

Claudia Leite Morais

**A contribuição da epidemiologia aos estudos de avaliação da performance
clínica através de um evento traçador: o caso das prescrições médicas às
crianças com infecção respiratória aguda**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Rio de Janeiro

1995

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

PT
1729

A CONTRIBUIÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA AOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DA
PERFORMANCE CLÍNICA ATRAVÉS DE UM EVENTO TRAÇADOR: O CASO DAS
PRESCRIÇÕES MÉDICAS ÀS CRIANÇAS COM INFECÇÃO RESPIRATÓRIA
AGUDA

Claudia Leite Moraes

RIO DE JANEIRO

1995

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

CENTRO BIOMÉDICO

INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

T 303/97
INSTITUTO MEDICINA SOCIAL / UERJ
— BIBLIOTECA —

A CONTRIBUIÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA AOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DA
PERFORMANCE CLÍNICA ATRAVÉS DE UM EVENTO TRAÇADOR: O CASO DAS
PRESCRIÇÕES MÉDICAS ÀS CRIANÇAS COM INFECÇÃO RESPIRATÓRIA
AGUDA

Claudia Leite Moraes

Dissertação apresentada ao Centro
Biomédico da Universidade do
Estado do Rio de Janeiro para a
obtenção do grau de Mestre em
Saúde Coletiva.

RIO DE JANEIRO

1995

Moraes, Claudia Leite

A contribuição da Epidemiologia aos estudos de avaliação da *performance* clínica através de um evento traçador: o caso das prescrições médicas às crianças com infecção respiratória aguda. Rio de Janeiro, UERJ, 1995.

XIV, 184 f.

Tese (Mestrado em Saúde Coletiva) UERJ. Instituto de Medicina Social.

1. Métodos Epidemiológicos. 2. Desenhos de estudo. 3. Avaliação de serviços de saúde. I. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. II. Título.

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO BIOMÉDICO
INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

A CONTRIBUIÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA AOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO DA
PERFORMANCE CLÍNICA ATRAVÉS DE UM EVENTO TRAÇADOR: O CASO DAS
PRESCRIÇÕES MÉDICAS ÀS CRIANÇAS COM INFECÇÃO RESPIRATÓRIA
AGUDA

Claudia Leite Moraes

ORIENTADOR: _____

Prof. Michael Eduardo Reichenheim

Aprovada em ____ de _____ de 1995 pela
banca examinadora:

Prof. Cláudio José Struchiner

Prof. Maria Lúcia Penna

Prof. Sérgio Koifman

Rio de Janeiro

1995

“... Estou confuso e difuso, e não sei se joga pela janela os remédios que médicos, balconistas de farmácia e amigos dedicados me receitaram, ou se aumento o sortimento deles com a aquisição de outras fórmulas que forem aparecendo, enquanto o Ministério da Saúde não as desaconselhar. E não sei, já agora, se deve proibir os remédios ou proibir o homem. Este planeta está meio inviável.”

(Carlos Drumond de Andrade, *Jornal do Brasil*, 1980)

Dedido esta dissertação à Mariana,
filha querida, e a todas as outras
crianças do Brasil, que são o
motivo do nosso trabalho.

AGRADECIMENTOS

- Marcio, companheiro querido, pelo estímulo permanente a dedicação acadêmica e pela difícil tarefa de “praticar” comigo, em nosso dia-a-dia, a reflexão, o debate e a discussão sobre os nossos “pontos de vista”, nem sempre concordantes. Agradeço também a grande ajuda na busca pelo aprimoramento da escrita, tarefa tão esquecida com os anos exclusivos de atividades clínicas.

- Mariana, “pequena” querida, responsável pelos mais deliciosos momentos da minha vida. Agradeço a paciência com os momentos de minha ausência durante a elaboração da dissertação e o seu jeito “moleque” de ser, estímulo contínuo da busca por uma vida alegre e prazerosa.

- Michael Eduardo Reichenheim, orientador, amigo e exemplo de dedicação e entusiasmo no trato das questões relacionadas à epidemiologia. Um dos principais responsáveis pela descoberta da importância do rigor metodológico, inerente a qualquer prática científica. Exemplo de como tornar a atividade discente e docente um “troca-troca” de conhecimentos, inquietações e novas descobertas.

- Cláudio Struchiner, pela firmeza em não fornecer as “receitas de bolo”, tão solicitadas pelos alunos, em início de estrada. Por sua presença sempre questionadora das verdades preestabelecidas e pela grande guinada que sofreu esta dissertação no momento em que as portas pareciam fechadas.

- Ricardo Donato Rodrigues, professor e amigo, por ter sido um dos principais responsáveis pela ampliação da minha compreensão acerca do adoecimento humano e dos possíveis papéis a serem exercidos pelo médico nas relações entre saúde e doença.

- Suely Rozenfeld, amiga, “mestre” e principal “catalisadora” do meu interesse pela área de medicamentos. Exemplo de luta em prol de uma medicina assistencial de qualidade e do uso racional de medicamentos.

- Aos “mentores” do Internato rural, em especial ao professor João Regazzi, pela oportunidade de entrar em contato com a Saúde Coletiva durante a conclusão da graduação, experiência que, com certeza, instigou a minha dedicação a esta área do conhecimento.

- Maria Helena Hasselmann, amiga e “cúmplice” dos momentos de angústia, quando o esforço em conjugar a tarefa de ser mãe, mulher e profissional parecia não fazer sentido.

- Alyrio e Maria, Júlia e Pedro, pela ajuda “operacional” nos momentos de mais intenso trabalho e pelo carinho e disponibilidade que sempre demonstraram em dividir as outras tarefas para que eu me dedicasse à esta dissertação.

- Daniela Leite Cavalcante de Albuquerque, prima e afilhada, pela ajuda na revisão ortográfica final da tese e pela disponibilidade imediata em executar tão “árdua” tarefa.

- A equipe do DESSAUDE, representada pela figura de seu diretor, Márcio Rezende, e pelo chefe da DISCAM, Dr. Jacques Canavarro, pelo apoio nas fases finais deste trabalho.

- Ao corpo administrativo do Instituto de Medicina Social, em especial à Tânia Tavares da Costa, pela eficiência e disponibilidade em ajudar e resolver todos os entraves burocráticos, ocorridos durante os anos do mestrado.

- À CAPES, pela bolsa recebida durante os primeiros anos do mestrado, sem a qual seria impossível o meu ingresso na Pós-Graduação.

A meus pais, que sempre incentivaram o gosto pelo estudo e pela medicina e aos demais membros da família que se mantiveram disponíveis nos momentos mais difíceis desse percurso.

A todos aqueles que colaboraram direta ou indiretamente para a construção deste trabalho.

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|-----|
| Quadro 1: Classificação da infecções respiratórias agudas | 23 |
| Quadro 2: Condutas médicas preconizadas pelo Ministério da Saúde em casos de infecção respiratória aguda | 25 |
| Quadro 3: Fatores que influenciam a prescrição médica | 107 |
| Quadro 4: Dimensão sócio - econômica - cultural | 120 |
| Quadro 5: Dimensão referente aos dados pessoais e à formação médica | 123 |
| Quadro 6: Dimensão bio-social da criança | 124 |
| Quadro 7: Dimensão relativa à doença atual e aos cuidados de saúde | 130 |
| Quadro 8: Dimensão referente aos responsáveis | 132 |
| Quadro 9: Dimensão relacionada às condições de atendimento | 133 |
| Quadro 10: Dimensão referente às expectativas, demandas e ansiedade do acompanhante | 135 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|-----|
| Figura 1: Relações entre modelos teórico-conceituais, operacionais e modelos estatísticos | 38 |
| Figura 2: Fatores que influenciam a prescrição médica | 98 |
| Figura 3: Modelo hierarquizado de determinação das prescrições médicas | 101 |
| Figura 4: Fatores que influenciam o consumo de medicamentos | 104 |
| Figura 5: Modelo de determinação das prescrições médicas inadequadas às crianças com IRA | 109 |
| Figura 6: Proposta de desenho de estudo do tipo coorte (I) | 144 |
| Figura 7: Proposta de desenho de estudo do tipo coorte (II) | 145 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LSHTM - London School of Hygiene and Tropical Medicine

MPAS - Ministério da Previdência e Assistência Social

MS - Ministério da Saúde

NCHS - National Center of Health Statistics

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan-americana de Saúde

UNICEF - Fundo das Nações Unidas para a Infância

WHO - World Health Organization

DPC - Desnutrição proteico-calórica

ECC - Ensaio clínico controlado

GHQ - General Health Questionnaire

IRA - Infecção respiratória aguda

RR - Risco Relativo

SRQ - Self Response Questionnaire

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| LISTA DE QUADROS | ix |
| LISTA DE ILUSTRAÇÕES | x |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | xi |
| RESUMO | xiii |
| ABSTRACT | xiv |
| | |
| APRESENTAÇÃO | 1 |
| INTRODUÇÃO | 5 |
| 1.1. Avaliação e monitoramento das ações de saúde: importância e aspectos teóricos fundamentais | 5 |
| 1.2. Avaliação da <i>performance</i> clínica: como fazer? | 8 |
| 1.3. Medicamentos: principal ferramenta da prática médica | 11 |
| 1.4. A “Epidemiologia do medicamento”: uma nova disciplina? | 14 |
| 1.5. Avaliação da qualidade da assistência médica através de um evento traçador: o caso das prescrições às crianças com infecção respiratória aguda (IRA) | 20 |
| 1.6. Justificativa e objetivos da dissertação | 28 |
| | |
| PRINCIPAIS MARCOS TEÓRICOS PARA A ELABORAÇÃO DE UM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO | 33 |
| 2.1. O desenho das relações de ocorrência | 39 |
| 2.2. A definição da base do estudo: a busca da validade e eficiência nas pesquisas epidemiológicas | 54 |
| 2.3. A amostragem da base | 62 |
| 2.4. O planejamento da estratégia de coleta de informações | 70 |
| 2.5. Validade de especificação do modelo estatístico de análise de dados | 73 |
| | |
| CONSTRUÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA DE PESQUISA COM VISTA AO ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA A PRESCRIÇÃO INADEQUADA ÀS CRIANÇAS COM IRA .. | 95 |
| 3.1. Modelo teórico | 95 |
| 3.2. A construção de um desenho de estudo | 114 |
| 3.3. Planejamento da etapa de análise de dados | 154 |
| 3.4. Considerações finais | 166 |
| | |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 171 |

RESUMO

Esta dissertação discute os possíveis delineamentos epidemiológicos e estratégias de análise de dados capazes de apreender as funções de ocorrência de interesse nos estudos de fatores de risco para a prescrição médica inadequada às crianças com infecção respiratória aguda, atendidas na rede ambulatorial. Para tal, os principais marcos teóricos que devem nortear a construção de um desenho de estudo epidemiológico são apresentados, assim como as diferentes etapas que devem ser consideradas quando se está planejando um processo de análise estatística de dados em estudos epidemiológicos. A partir da elaboração de um modelo teórico-conceitual que represente as relações entre os diversos fatores que parecem estar envolvidos com a prescrição e o consumo de medicamentos, diferentes estratégias de pesquisa e planos de análise são discutidos, alertando-se para os principais problemas a serem evitados quando se busca um estudo com validade e precisão satisfatórias.

ABSTRACT

This thesis argues about the possible epidemiologic study designs and strategies of data analysis capable of attaching the interest occurrence functions in the factories of risks studies for inadequate medical prescriptions, for children with acute respiratory infection, that are taken care of in the ambulatory services. In order to reach this, the main theoretical marks which should limit the construction of a epidemiologic study design are shown, as well as the different stages that should be considered when someone is planning a process of statistics analysis in epidemiologic studies. From the elaboration of a theoretic-conceptual model that represents the relationships between the several factors which seem to be involved with the prescription and use of medicines, different strategies of research and analysis plans are discussed, being watchful for the main problems to be avoided when someone looks for a study with a satisfactory validity and precision.

ERRATA

Pag. 116, linha 17 - onde se lê “seção 3.1.1, pag. 107”, leia-se “seção 1.5, pag. 25”.

Pag. 117, linha 20 - onde se lê “status ...”, leia-se “status sócio-econômico”.

Pag. 119, linha 1 - onde se lê “diferenças status ...”, leia-se “diferenças de status sócio-econômico ...”.

Pag. 152, linha 5 - onde se lê “seção x, pag. y ...”, leia-se “seção 3.1, pag. 109”.

Pag. 161, linha 11 - onde se lê “seção x, pag. y ...”, leia-se “seção 2.5, pag. 87”.

Pag. 165, linha 7 - onde se lê “seção x, pag. y ...”, leia-se “seção 2.5, pag. 75”.

APRESENTAÇÃO

Na atualidade, grande ênfase vem sendo dada à avaliação das ações desenvolvidas pelos serviços de saúde. Através do conhecimento da qualidade destas ações, é possível investigar as principais falhas do sistema, com o objetivo de promover mudanças no comportamento dos atores envolvidos, com vistas ao aprimoramento da assistência prestada à população. Diferentes metodologias de avaliação podem ser empregadas, de acordo com o interesse específico em cada uma das etapas da assistência.

Considerando-se que a consulta médica é uma das principais ações desenvolvidas nos serviços de saúde, a avaliação da performance clínica se torna essencial para a melhoria qualitativa dos serviços prestados à população. Levando-se em conta que a prescrição médica é uma importante etapa deste atendimento, a avaliação da qualidade das prescrições pode ser considerada um indicador da qualidade da consulta médica. Além de ser um bom indicador do nível de adequação da assistência médica prestada, o estudo das prescrições fornece informações valiosas com relação ao consumo de medicamentos pela população.

Diversas pesquisas têm apontado para uma inadequação do consumo de medicamentos nas diferentes partes do mundo (VAN DER GUEST & HARDON, 1988; ROZENFELD, 1989; BERMUDEZ, 1992). Estes estudos indicam que existe inadequação do consumo, tanto do ponto de vista quantitativo, como do ponto de vista qualitativo. Alguns consomem muito, desnecessariamente, enquanto outros não têm acesso ao medicamento. Erros na indicação terapêutica são acompanhados por falhas nas dosagens e nos tempos de utilização.

A literatura consultada aponta para a falta de estudos mais aprofundados, no que diz respeito à determinação de fatores relacionados ao consumo inadequado de medicamentos. A necessidade de uma melhor compreensão dos fatores de risco para o consumo inadequado, com a finalidade de estabelecer estratégias de ação no sentido de melhorar a qualidade do consumo de medicamentos, é apontada em diversos estudos anteriores (HEMMINKI, 1975; VAN DER GUEST & HARDON, 1988; TOMSOM, 1991). Quando

nos referimos às crianças, as informações disponíveis são ainda mais raras. Os trabalhos referentes à esta faixa etária, exclusivamente, são praticamente inexistentes. Considerando que é a partir da infância que se inicia o processo de construção de uma consciência sanitária, especificamente, no que tange aos hábitos em relação aos medicamentos, é premente que seja dada uma atenção especial à esta faixa etária, tornando-a objeto prioritário tanto de um programa de investigação ligado a epidemiologia dos medicamentos, quanto dos programas de investigação epidemiológica em saúde materno-infantil.

A partir das questões apresentadas acima, originalmente, esta dissertação pretendia ser fruto da realização de uma investigação empírica sobre os fatores determinantes das prescrições médicas inadequadas. Porém, diante deste desafio, observou-se que antes da realização de uma investigação sobre um processo de tamanha complexidade, seria necessário o desenvolvimento de uma revisão teórica a respeito dos fatores que parecem estar relacionados à conduta médica inadequada, com vistas à construção de um modelo teórico-conceitual, a ser testado na investigação. A definição dos principais marcos conceituais que norteiam a construção de um desenho de estudo epidemiológico, assim como a discussão a respeito das principais vantagens e desvantagens relacionadas às diferentes estratégias de análise de dados, capazes de estimar o efeito dos diferentes fatores que parecem estar envolvidos com a prescrição inadequada de medicamentos, também se mostrou inadiável. Desta forma, pareceu oportuno e relevante a realização de uma dissertação que pretendesse se debruçar sobre as questões teóricas acima, antes do desenvolvimento da investigação empírica, propriamente dita.

Com o objetivo de ampliar as discussões sobre os fatores determinantes do consumo inadequado de medicamentos, assim como expandir a contribuição da epidemiologia na elaboração de propostas metodológicas para o estudos destes fatores, esta dissertação se apresenta. A partir da reflexão sobre as possíveis estratégias epidemiológicas a serem empregadas nos estudos que visam a determinação dos fatores de risco para o consumo inadequado de medicamentos, pretende-se contribuir para o aperfeiçoamento da atuação

da epidemiologia nesta área do conhecimento. Com esta finalidade, é proposto que a conduta terapêutica às crianças com IRA seja considerada um evento traçador da qualidade da assistência médica pediátrica, servindo de exemplo e ponto de partida para as discussões.

A dissertação tem três objetivos gerais. O primeiro deles é fazer uma revisão bibliográfica ampla, que permita trazer ao debate um modelo teórico-conceitual, hierarquizado, explicativo do processo de determinação das prescrições médicas inadequadas. O segundo objetivo é apresentar e discutir os principais marcos teóricos que, segundo MIETTINEN (1985), devem embasar as reflexões sobre a construção de um desenho de estudo, com o objetivo de propor estratégias de pesquisa eficientes que visem o estudo de fatores de risco para a prescrição inadequada de medicamentos às crianças com IRA. O terceiro e último objetivo é a discussão das vantagens e desvantagens de alguns métodos de análise, habitualmente utilizados, com vistas à sugestão de técnicas adequadas aos desenhos propostos para estes programas de investigação.

O primeiro capítulo da dissertação visa a construção de um “pano de fundo” que contextualiza o problema de interesse. Ele envolve questões relacionadas às metodologias de avaliação da qualidade da assistência prestada nos serviços de saúde, assim como, aos fatores determinantes do consumo de medicamentos e à utilização da epidemiologia nos programas de investigação da área de medicamentos. Para tal, em um primeiro momento, são abordados os principais aspectos teóricos relativos à avaliação e monitoramento das ações de saúde. Em seguida, são apresentadas algumas das possíveis estratégias de pesquisa utilizadas para a avaliação da *performance* clínica, propriamente dita. São abordados, posteriormente, os principais fatores sócio-culturais envolvidos com a prescrição e o consumo de medicamentos, assim como algumas das possíveis participações da epidemiologia, como uma ferramenta útil aos programas de investigação desta área do conhecimento. A seguir, são apresentados os motivos que levaram à escolha das condutas frente às IRAs enquanto um evento traçador da qualidade da assistência médica pediátrica. Por fim, discutem-se as diferentes justificativas e definem-se os objetivos gerais e específicos desta dissertação.

No segundo capítulo, através da exploração do roteiro apresentado por MIETTINEN (1985), são discutidos os principais marcos teóricos envolvidos com a construção de um desenho de estudo epidemiológico, dando ênfase às questões relacionadas à validade das medidas de efeito estimadas. Em seguida, são abordadas algumas das possíveis estratégias de análise de dados, julgadas adequadas aos estudos de processos de determinação que envolvam um grande número de fatores de risco. É realizada uma revisão crítica dos métodos mais frequentemente utilizados, assim como das principais etapas de sua execução. As vantagens e desvantagens destes métodos são tratadas, com vistas à sugestão de estratégias de análise pertinentes ao estudo do objeto de interesse.

O terceiro e último capítulo se propõe ao debate sobre as diferentes metodologias capazes de estudar os fatores de risco para a prescrição inadequada às crianças com IRA. Através da discussão dos conceitos teóricos apresentados no capítulo 2, aplicados a este objeto em particular, são sugeridas algumas estratégias de delineamento e análise de dados. O capítulo se divide em quatro seções. A primeira tem a intenção de apresentar uma revisão bibliográfica dos principais fatores que parecem estar relacionados ao processo de determinação das prescrições médicas, para, em seguida, sugerir um modelo teórico-conceitual hierarquizado, causal, a ser testado *a posteriori*. A segunda seção, constrói, passo-a-passo, baseando-se no roteiro proposto no capítulo anterior, algumas estratégias de pesquisa capazes de apreender as relações de ocorrência de interesse. A terceira seção discute as questões relacionadas ao processo de análise de dados, consideradas pertinentes às estratégias de estudo, apresentadas na seção anterior. A quarta e última seção pretende discutir o alcance dos objetivos propostos, apontar as principais lacunas não preenchidas pelo estudo, assim como apresentar possíveis desdobramentos vislumbrados para a dissertação.

1- INTRODUÇÃO

1.1 - Avaliação e monitoramento das ações de saúde: importância e aspectos teóricos fundamentais

Antes de iniciar a discussão desta dissertação em particular, cabe ancorá-la em uma área temática mais ampla que é a "avaliação dos serviços de saúde". Para que seja possível compreender o interesse e a pertinência desta pesquisa, é necessária a apresentação de algumas questões relevantes desta área da Saúde Coletiva.

Há cerca de 60 anos, LEE e JONES (1933), sugeriram que a qualidade da assistência médica era definida por oito princípios gerais: base científica para a prática médica; ênfase na prevenção; cooperação inteligente entre médicos e pacientes; abordagem do indivíduo como um todo; manutenção de uma relação estreita e contínua entre médicos e pacientes; ações de saúde interligadas com as demais ações que visam o bem-estar social; integração de todos os tipos de serviços de assistência médica e, por fim, acesso da população a todos os serviços de saúde estabelecidos pela medicina moderna.

Nas últimas décadas, as questões teórico-conceituais pertinentes à avaliação dos serviços de saúde vêm se modificando a passos largos. Atualmente, com o maior suporte teórico destes princípios gerais e com a incorporação do direito à saúde entre os fatores essenciais para a construção da cidadania, a questão da qualidade dos serviços prestados vem assumindo papel de destaque nas discussões da Saúde Coletiva.

Hoje em dia, os pré-requisitos que têm norteado os programas de monitoramento e avaliação das ações de saúde se baseiam no estabelecimento dos objetivos dos programas; na definição de critérios explícitos de qualidade da assistência; na escolha das fontes e das informações a serem utilizadas; na avaliação da qualidade destas informações no que tange à validade e confiabilidade; no estudo do custo do processo de avaliação e na busca de uma integração e incorporação dos processos de monitoramento e avaliação à gerência e administração dos serviços de saúde (KESSNER, 1973).

Através do conhecimento da qualidade das ações que estão sendo desenvolvidas, é possível investigar as principais falhas do sistema e tentar promover uma mudança no comportamento dos atores envolvidos, para aprimorar o funcionamento destas ações. Para que isto ocorra, é fundamental que os processos de monitoramento e avaliação façam parte do planejamento e execução de todas as ações de saúde e que se torne uma rotina dos serviços de saúde que atendem a população.

O primeiro passo, e uma das maiores dificuldades, quando se pretende abordar tanto o monitoramento como a avaliação de qualquer ação de saúde, é a definição do que é "bom"/adequado e do que é "ruim"/inadequado. Existem várias definições de qualidade da assistência médica, representando diferentes pontos de vista. Todas elas apontam questões técnicas e questões da relação médico-paciente como sendo as definidoras da qualidade da assistência.

Segundo DONABEDIAN (1980), o estabelecimento desta definição difere conforme seja produzida pelos prestadores de serviços, pelos consumidores ou pela sociedade em geral. O autor define qualidade de assistência médica como "... aquele tipo de assistência que se espera possa proporcionar aos pacientes o máximo e mais completo bem-estar, considerando o equilíbrio previsto entre ganhos e perdas decorrentes do processo de assistência em toda sua complexidade."

A maioria dos estudos realizados com o objetivo de estabelecer propostas metodológicas para avaliar a qualidade de serviços prestados se debruçou sobre a maneira de avaliar as questões tecnológicas deste processo. O papel das relações médico-paciente, bem como as metodologias utilizáveis para a apreensão de indicadores de qualidade destas relações interpessoais, ainda são campos de pesquisa que necessitam de maior aprofundamento.

Derivado de uma "abordagem de sistemas" (KNIPPENBERG, 1986), o sistema de avaliação de serviços proposto por DONABEDIAN (1980), se baseia na distinção entre três etapas do desenvolvimento da ações: Estrutura, Processo e Resultado. Estrutura seria

composta pelas características estáveis dos prestadores, suas ferramentas e recursos disponíveis. Processo seria como realmente o sistema funciona. Este, tem sempre duas faces: a dos prestadores de serviço e a dos consumidores. Exemplos de avaliação de processo seriam a auditoria médica clássica e os estudos de avaliação da prática médica quando comparada com normas. A terceira e última etapa seriam os resultados, definidos como a mudança no estado de saúde atual e futuro atribuído à assistência médica anterior, incluindo mudanças sociais e psicológicas, físicas, de atitude, de satisfação e de comportamento.

Segundo DONABEDIAN (1980), as etapas de processo e resultado estão intimamente relacionadas. A escolha entre as metodologias referentes à análise de uma ou outra etapa depende do objetivo da avaliação e do contexto operacional em que ela se dá. Em relação à avaliação dos resultados, se por um lado ela permite a avaliação da ação multiprofissional na atenção ao paciente, por outro, isto a torna pouco específica no sentido de identificar onde está o problema a ser corrigido. Como saber se a mudança do estado de saúde física e mental do paciente foi devido à assistência prestada? Qual etapa da assistência falhou quando os resultados obtidos não foram os esperados?

Uma vantagem da análise de processos é a relativa facilidade dos profissionais de saúde estabelecerem critérios explícitos da boa atenção médica, calcados na literatura de referência, e conseqüentemente, poder ser facilmente estabelecida a inadequação da conduta diagnóstica e terapêutica. O uso destas informações também permite a identificação dos responsáveis pelos problemas, facilitando a execução de estratégias para a melhoria da qualidade do serviço. A principal desvantagem destas abordagens é a pouca importância dada, até então, às relações interpessoais na qualidade da assistência.

De acordo com a conceituação acima, esta pesquisa pretende se dedicar às metodologias utilizadas para a avaliação de processos, mais especificamente, às propostas metodológicas existentes para a avaliação da qualidade de uma das etapas envolvidas na prestação de serviços, que seria a assistência médica, em si. Na próxima seção, são apresentadas

algumas das metodologias utilizadas com este propósito, assim como suas vantagens e desvantagens.

1.2 - Avaliação da *performance* clínica: como fazer?

As propostas metodológicas para monitoramento e avaliação de serviços como um todo, assim como para avaliação do processo de assistência, são inúmeras. A escolha de um método específico a ser utilizado irá depender do que se pretende avaliar e da perspectiva do avaliador.

Quando a avaliação é realizada pelos prestadores do serviço, os métodos mais utilizados são aqueles que estudam a qualidade da assistência médica a um determinado problema de saúde. A partir da década de 70, uma das propostas metodológicas que tiveram maior ênfase e desenvolvimento, entre os pesquisadores desta área do conhecimento, foi a avaliação da qualidade da assistência à saúde através de "doenças ou eventos traçadores" (KESSNER, 1973). Este método se baseia na escolha de um ou de alguns problemas de saúde que possam representar a assistência como um todo, e no monitoramento ou na avaliação da conduta preconizada pelo serviço ou apenas executada a critério individual pelos médicos, em relação ao problema específico escolhido com "traçador". É um método que, em geral, é utilizado para avaliações genéricas e não minuciosas dos processos. As patologias escolhidas devem cumprir os seguintes pré-requisitos:

- . Devem ser doenças que não necessitem abordagem diferenciada e cuja conduta frente a elas possa ser representante da adotada frente às demais patologias;
- . Devem ser de fácil diagnóstico e definição;
- . Devem ter alta prevalência;
- . Devem ser patologias bastante influenciadas pela conduta médica;
- . Devem ter uma rotina bem estabelecida e clara, pelo menos em uma das seguintes etapas: prevenção, diagnóstico, conduta terapêutica ou reabilitação;
- . Os efeitos de fatores não-médicos na evolução da "doença traçadora" devem ser bem conhecidos.

A avaliação de processo através do reconhecimento de eventos sentinela, é também, uma das metodologias utilizadas. Segundo esta proposta, a ocorrência de uma doença, disfunção ou morte desnecessária indica, necessariamente, falhas no sistema de saúde. Os estudos dos eventos preveníveis trará informações acerca dos fatores médicos, sociais e pessoais que podem estar determinando o desfecho desfavorável. RUTSTEIN et al. (1976), propõem que estudos retrospectivos sejam feitos para o conhecimento dos motivos que levaram ao desfecho. Os autores elaboraram uma listagem geral de eventos sentinela a serem considerados como tal em qualquer contexto de saúde e sugerem que listas particulares sejam feitas, de acordo com as características sanitárias das diferentes regiões. Uma das desvantagens deste método de avaliação é o fato de ser iniciado pela avaliação de resultados e, portanto, ter dificuldade no estabelecimento da etapa onde ocorreu a falha do sistema que provocou o desfecho desfavorável.

A auditoria médica, através do exame de registros médicos e a avaliação de condutas prescritivas, comparando-as com rotinas elaboradas anteriormente, é outro exemplo de metodologia de avaliação de processo de assistência. Na auditoria médica, propriamente dita, assim como, na proposição de qualquer metodologia de avaliação que utilize dados secundários, deve-se estar atento à qualidade dos dados existentes na fonte de informações. Por exemplo, estudos anteriores (DONABEDIAN, 1980) sugerem que os registros médicos em prontuários de pacientes são mais fiéis aos dados objetivos e positivos (alterações de exames físicos e dados laboratoriais), do que aos dados negativos e orientações terapêuticas não-medicamentosas (ausência de anormalidades nos exames e orientações alimentares, por exemplo). Desta forma, os estudos de avaliação da qualidade da assistência médica, baseados nesta metodologia, devem considerar o possível sub-registro de informações relacionadas ao diagnóstico e à conduta terapêutica.

Todos estes exemplos implicam na comparação das ações realizadas pelo serviço avaliado a padrões de qualidade. Para isto, é necessário o estabelecimento de critérios a serem utilizados nesta avaliação. Os critérios utilizados nas avaliações de processos de assistência podem ser implícitos, explícitos ou formas intermediárias que combinam

etapas dos dois tipos anteriores. O critério implícito é aquele no qual o avaliador estabelece as informações pertinentes e o julgamento é realizado a partir da experiência e formação anterior deste avaliador (análise não estruturada feita por *experts*, por exemplo).

Em contrapartida, as estratégias que se utilizam de critérios explícitos procuram tornar o julgamento independente de quem o esteja fazendo. É estabelecida uma conduta ideal frente a algum problema de saúde e o pesquisador avalia o caso de acordo com os critérios claramente especificados antes do início da avaliação (comparação da conduta terapêutica de um serviço com normas internacionais, por exemplo). Existem várias maneiras de definir o critério explícito a ser utilizado: estabelecimento de rotinas de assistência pelos médicos do próprio serviço, o consenso entre *experts*, a utilização de referências bibliográficas da área em estudo, a utilização de recomendações das instituições internacionais de saúde, etc. Este tipo de critério baseia-se nos seguintes princípios gerais: objetividade, verificabilidade, uniformidade, especificidade, pertinência e aceitabilidade (DONABEDIAN, 1980).

Nas formas intermediárias, um critério explícito pode ser utilizado como rastreamento (*screening*), com o objetivo de identificar possíveis condutas inadequadas para a posterior confirmação da qualidade do serviço por um grupo de *experts*. Outra possibilidade é a utilização de critério implícito para triagem e uma análise subsequente através de critérios explícitos. Não existe regra geral para a escolha do tipo de critério ou indicador. O ideal é que se estabeleçam as perdas e os ganhos de cada um de acordo com a situação em estudo, considerando-se a validade, a confiabilidade e a praticidade dos indicadores. Quanto mais explícitos forem os critérios estabelecidos, maior será a confiabilidade. O uso de critérios implícitos deve estar atento a esta característica dos indicadores escolhidos (confiabilidade inter-observador, principalmente) e deve propor formas de amenizar as questões subjetivas de cada avaliador para tornar o processo replicável (treinamento dos avaliadores pode ser uma forma de contornar o problema). Em relação à validade, o estabelecimento de um critério rígido (explícito), não levando em consideração a heterogeneidade dos pacientes, as diferentes formas de apresentação e níveis de gravidade da doença em questão e os

demais pormenores que tornam a prática médica uma atividade complexa, pode diminuir a validade do critério/indicador estabelecido.

De outra forma, quando se utiliza o critério implícito através da avaliação aprofundada, caso a caso, por profissionais de saúde com respeitabilidade profissional, esta fonte de erros é reduzida. Em relação à praticidade, o menor custo e a não utilização de médicos, necessariamente, para a avaliação através de critérios explícitos, torna esta forma de estabelecimento da qualidade do serviço prestado mais factível. Considerando as questões abordadas nestas linhas, supõe-se que a melhor maneira de estabelecer o tipo de critério a ser utilizado deve se basear na discussão dos prós e contras de cada um, de acordo com o objeto específico de estudo na investigação.

Quando se especifica ainda mais o objeto de interesse a ser avaliado e se decide estudar apenas as prescrições médicas, toda a discussão acima permanece pertinente. Na próxima seção, a conduta terapêutica médica é o foco das atenções. Faz-se uma discussão de seus determinantes e da sua importância no modelo assistencial predominante na sociedade contemporânea.

1.3 - Medicamentos: principal ferramenta da prática clínica

Na última década, presenciou-se um grande aumento do número de estudos sobre a qualidade do consumo de medicamentos tanto em países desenvolvidos, como em países em desenvolvimento. Segundo alguns autores, isto se deu em um momento onde se torna necessária a redução dos custos dos sistemas de proteção social, com maior destaque para a tentativa de diminuição dos gastos com saúde nos países europeus e norte-americanos (HAAIJER-RUSKAMP, 1991; TAYLOR, 1992). Outro fator que impulsionou as pesquisas neste campo foi a importância crescente das reações adversas e das interações medicamentosas nos quadros de morbi-mortalidade dos países ditos desenvolvidos. Segundo MALTHUR et al. (1990), nos Estados Unidos ocorrem cerca de 140.000 mortes/ano relacionadas às reações adversas. Outros estudos estimam que neste mesmo país, cerca de 25% das mortes hospitalares podem ser atribuídas ao uso de medicamentos

(BARROS, 1984). MELROSE (1982), indica que na Inglaterra, cerca de 10% dos pacientes apresentam reações adversas à medicamentos e que cerca de 6.000 mortes por ano estão associadas à prescrição médica. Segundo estes estudos, a inadequação da utilização de medicamentos é um fato observado nas diferentes partes do mundo. Um grande número de prescrições contendo medicamentos desnecessários, ou com potencial tóxico inaceitável, associadas a prescrições sem nenhuma racionalidade científica é descrito em diversos países (ROZENFELD, 1989).

Outro fato que levou a um crescente número de estudos nesta área foi o papel assumido pelos medicamentos na sociedade contemporânea. LEFÈVRE (1983, 1987), admite que o medicamento tem uma função simbólica na sociedade moderna. É uma realidade material que representa algo que não pode funcionar como representante de si mesmo. Ou seja, a saúde e seus determinantes políticos-sociais-comportamentais se reduzem à possibilidade de acesso aos medicamentos. A racionalidade médica moderna, tendo enquanto seus principais pilares a anatomia e a patologia, facilita esta representação na medida em que admite, prioritariamente, uma causalidade biológica e bioquímica para o processo de adoecimento. Logo, nada mais adequado do que admitir uma substância ativa e, em última instância, um remédio como a ferramenta imprescindível para o retorno a condição de saúde (FABRICANT, 1987; LUZ, 1988).

CORDEIRO (1980) sugere que com esta função simbólica os medicamentos escondem as determinações sociais da doença e iludem os indivíduos com sua eficácia supostamente científica, realizando, como mercadoria, a ascensão de um dos setores mais lucrativos do capital industrial. O autor sugere que a "medicalização da sociedade moderna" é utilizada pelas forças hegemônicas como ferramenta útil na manutenção da situação político-sanitária do país, condição fundamental para o equilíbrio das forças sociais.

Segundo BARROS (1984), as patologias que são fruto das regras dominantes referentes às relações de produção e consumo, ao serem tratadas com medicamentos, simplificam a terapêutica e colaboram para a manutenção da ordem social estabelecida. O uso de tranquilizantes, por exemplo, para o tratamento das manifestações resultantes do *stress* da

vida moderna, ou melhor, das contradições existentes na relação Capital-Trabalho, acabam transformando estas dificuldades em doenças propriamente ditas, transferindo para o âmbito da medicina problemas - e conseqüentemente suas soluções - que extrapolam a área médica.

TOGNONI e LAPORTE (1989) sugerem que os medicamentos seriam o resultado final do processo de diagnóstico, o resumo da esperança e expectativa do médico e do paciente frente a interrupção do curso de uma doença. Seriam utilizados enquanto indicadores de resultados obtidos pelos avanços tecnológicos da área biomédica e simbolizariam o desejo e a capacidade de modificar o processo de adoecimento.

Mesmo considerando a automedicação como uma forma importante de consumo de medicamentos, principalmente em países onde o acesso aos serviços de saúde ainda é bastante deficiente e desigual, constata-se em diversos estudos que a prescrição médica é o principal veículo entre o consumidor e o medicamento nas grandes cidades (BÉRIA, 1991; SCHORLING et al, 1991). Isto se dá através do receituário médico elaborado na ocasião da consulta médica atual ou a partir de prescrições feitas em consultas anteriores do próprio paciente ou de seus conhecidos.

Sendo assim, o estudo da qualidade da prescrição médica é capaz de nos fornecer dados sobre o consumo de medicamentos de uma maneira geral. Considerando que a prescrição medicamentosa (ou não) é o resultado final do processo de assistência médica, a avaliação da qualidade destas prescrições pode ser encarada como um indicador de qualidade da assistência médica prestada. Ou seja, pode ser utilizada enquanto uma metodologia de monitoramento e avaliação de processo de assistência médica. A partir da avaliação da qualidade das prescrições médicas fornecidas para um determinado problema de saúde (evento traçador), é possível se ter idéia da qualidade da assistência como um todo. Como já foi apresentado, o evento traçador deve possuir certas características para que os resultados das avaliações da conduta médica nas situações em que ele se apresenta possam ser generalizáveis. Nesta investigação, está sendo proposto que a utilização da análise da qualidade da conduta terapêutica frente aos casos de Infecção Respiratória Aguda (IRA) na

infância seja entendida enquanto um possível evento traçador da qualidade da assistência médica pediátrica em geral. A partir da discussão deste exemplo, será possível a abordagem das metodologias epidemiológicas capazes de avaliar a qualidade das prescrições e os fatores que a determinam.

1. 4 - A "Epidemiologia do medicamento": uma nova disciplina?

A partir do final da década de 60 e início da década de 70, alguns profissionais da área de farmacologia clínica iniciaram um processo de discussão que continua vivo até hoje. A necessidade de aprofundamento dos estudos de medicamentos, no que se refere ao seu papel na prática médica e ao estabelecimento das relações entre a farmacologia dos medicamentos e sua efetividade na prática clínica, incentivou estes profissionais a irem ao encontro das disciplinas da Saúde Coletiva, encontrando na metodologia epidemiológica uma possível ferramenta para alcançar seus objetivos.

A preocupação com a possibilidade dos fármacos provocarem efeitos prejudiciais à saúde dos pacientes em paralelo aos seus efeitos benéficos é bastante antiga. Segundo BARROS (1992) desde a época de Galeno já se fazia referência ao potencial tóxico dos medicamentos, especialmente das plantas medicinais. Segundo o autor, a primeira medida reguladora com o objetivo de estudar e prevenir os efeitos adversos data de 1224. Porém, mais de quinhentos anos se passaram até que tenha sido descrita de forma mais completa uma reação adversa. Data do século XVII a apresentação pormenorizada de uma intoxicação digitalica. As primeiras investigações realizadas a partir de suspeitas de reações adversas parecem ter ocorrido em 1880, quando se suspeitou da relação entre a anestesia com clorofórmio e a ocorrência de vários casos de morte súbita. Durante toda a primeira metade deste século, principalmente nos Estados Unidos, a preocupação crescente com os possíveis efeitos indesejáveis dos medicamentos permitiu a criação de importantes instituições, responsáveis por investigações e controle de qualidade dos medicamentos, que se tornaram precursoras da FDA (*Food and Drug Administration*).

Apesar do surgimento destas primeiras iniciativas, o impulso definitivo para que o Estado tomasse medidas mais rígidas para o controle da qualidade dos fármacos foram os surtos epidêmicos de reações adversas, sendo os efeitos indesejáveis da talidomida, a mola propulsora. O estabelecimento da associação entre o uso da substância talidomida por mulheres durante a gestação e a "epidemia" de focomelia observada no início da década de 60 por LENZ (1962), foi um importante marco teórico para o surgimento de estudos mais rigorosos relacionados aos efeitos dos medicamentos. A percepção do dano ocasionado por este medicamento e o forte impacto que o fato causou na opinião pública constituíram o mais firme impulso para o desenvolvimento de uma nova legislação sobre medicamentos na maioria dos países europeus. Esta legislação, ainda que baseada em estudos experimentais com animais, visava a garantia de maior segurança no uso de medicamentos. O desenvolvimento de novas tecnologias que dessem conta destes estudos, também foi bastante estimulado com o surgimento da legislação sobre o tema (TOGNONI & LAPORTE, 1989).

Outro fator que impulsionou os estudos nesta área foram os grandes avanços nas descobertas de novos princípios ativos e consequente industrialização e comercialização dos mesmos, ocorridos na década de 70, abrindo espaço para o surgimento de dúvidas sobre a importância clínica e epidemiológica dos novos medicamentos e sobre os fatores que poderiam estar contribuindo para o uso adequado dos medicamentos. Isto trouxe à tona a necessidade de avaliar a ação dos medicamentos em situações reais, longe de laboratórios, sem as situações ideais de controle e acompanhamento dos ensaios clínicos controlados e após serem lançados no mercado. As questões, cada vez mais atuais, referentes aos custos e ao crescente número de reações adversas associadas a ingestão de medicamentos, foram fatores também importantes para o desenvolvimento de investigações nesta área, assim como para a organização de sistemas de vigilância e monitoramento do uso de fármacos (TOGNONI & LAPORTE, 1989; BARROS, 1992).

Já contando com a contribuição anteriormente reconhecida dos ensaios clínicos controlados nos estudos dos medicamentos, em sua fase de experimentação anterior à comercialização, os farmacologistas ampliam as possibilidades de utilização da

metodologia epidemiológica e estatística, principalmente no campo dos estudos de utilização, nas investigações de efeitos indesejáveis e na vigilância do consumo de medicamentos. A partir de alguns teóricos da Organização Mundial de Saúde (OMS) e dos países nórdicos e da realização de seminários promovidos pela Divisão de Farmacologia Clínica da Universidade Autônoma e do Conselho de Médicos de Barcelona, surge a disciplina "Epidemiologia dos Medicamentos", cujo campo de atuação incluiria a elaboração de estudos descritivos de consumo e estudos de causa-efeito dos medicamentos. Os ensaios clínicos controlados, os estudos de farmacovigilância, os estudos de utilização do uso de medicamentos e de seus fatores determinantes, são alguns exemplos dos campos de atuação desta nova "disciplina". A seguir são abordadas as principais características destes estudos.

Considerando os estudos experimentais como paradigma do conhecimento científico neste campo, o Ensaio Clínico Controlado (ECC) se torna o "padrão" a ser seguido nas investigações. Utilizado para estabelecer a eficácia de uma nova terapêutica farmacológica ou uma nova intervenção, o ECC é um exemplo de estudo epidemiológico experimental. A característica que o distingue dos estudos observacionais é o fato do investigador ter o controle da exposição ao fator de interesse. Os pesquisadores do programa de investigação alocam, randomizadamente, os indivíduos nos diferentes grupos de exposição à nova droga ou à nova intervenção.

No estabelecimento dos riscos e benefícios de uma nova droga, a principal limitação dos ECCs é que são realizados em situações muito diferentes da prática clínica habitual. Estas diferenças são: a) a participação de poucos pacientes, geralmente dezenas e raramente centenas; b) sua realização em populações selecionadas onde crianças, idosos, mulheres grávidas e indivíduos com doenças de base ou que estejam usando outro medicamento, são automaticamente excluídos do estudo; c) sua realização com situações especiais de controle, onde se estabelece uma relação particular entre médicos e pacientes, bastante diferente da encontrada na prática clínica habitual; e d) a utilização de critérios diagnósticos mais restritos do que os encontrados na prática (TOGNONI e LAPORTE, 1989). Estas limitações impedem que os ECCs realizados antes da comercialização

identifiquem os efeitos indesejáveis raros, os que aparecem após um tratamento prolongado ou algum tempo depois da suspensão do mesmo e os que aparecem apenas em grupos específicos de indivíduos, como por exemplo, em hepatopatas ou mulheres grávidas.

A partir destas limitações dos ECCs, cresce uma nova área de atuação da epidemiologia nos estudos de medicamentos - a farmacovigilância. Segundo TOGNONI e LAPORTE (1989), entende-se por farmacovigilância "a identificação, o monitoramento e a avaliação dos efeitos do uso, agudo ou crônico, da terapêutica medicamentosa na população ou em parte dela, exposta ao uso de um medicamento específico". É o acompanhamento das ações dos fármacos após o seu lançamento no mercado. Partindo-se do princípio que para um medicamento ser liberado para a comercialização, os estudos para o estabelecimento de sua eficácia já foram realizados, as investigações em farmacovigilância se concentram-se, principalmente, na pesquisa sobre os efeitos indesejáveis relacionados ao uso da droga em situações reais, longe do ambiente "controlado" dos laboratórios de pesquisa. Entre os métodos utilizados pela farmacovigilância estão: a) os estudos de caso-controle; b) os estudos de coorte; c) os estudos que se utilizam da monitorização intensiva dos pacientes hospitalizados; e d) os sistemas de notificação voluntária de reações adversas.

Através da utilização de estudos de coorte e caso-controle, estas relações de causa-efeito entre os medicamentos e as reações adversas podem ser melhor esclarecidas. Realizando estudos regionais e/ou estudos multicêntricos, a OMS é uma das instituições que mais se dedica ao assunto. A avaliação de riscos e benefícios da exposição prolongada a fármacos costuma ser realizada em estudos de coorte prolongados e de grandes dimensões, já contando com as possíveis perdas de seguimento. Avalia-se o risco de ocorrência de uma determinada patologia, suspeita de ser reação adversa, nos grupos de expostos e não-expostos a uma determinada droga, ajustando o efeito às possíveis variáveis de confusão e modificadores de efeito do processo. Estima-se o risco relativo. Os estudos de caso-controle geralmente são utilizados para investigações de efeitos de medicamentos no desenvolvimento de patologias raras e que tenham um tempo de evolução prolongado. Estima-se o risco relativo através da razão de produtos cruzados (*odds ratio*).

Um outro ramo de investigações na "epidemiologia dos medicamentos" constitui-se nos estudos de utilização de medicamentos e dos determinantes desta utilização. Estas pesquisas fazem parte dos estudos de avaliação da qualidade de processos de assistência à saúde. Os estudos de perfis de consumo de medicamentos são estudos descritivos, exploratórios em sua maioria, e se propõem a levantar possíveis hipóteses explicativas para desvios quantitativos e qualitativos de consumo/prescrição, posteriormente aprofundadas em estudos analíticos. O padrão de utilização de medicamentos costuma ser comparado entre diferentes países, seja com o objetivo de estudar as questões relativas ao mercado, seja com intuito de investigar a razão das diferenças, levando-se em conta os perfis populacionais e de morbimortalidade das populações que estão sendo comparadas. Outra aplicação dos estudos de utilização seria a avaliação de programas de intervenção nesta área (ações reguladoras, ações informativas, etc.).

Nos países em desenvolvimento, os estudos de utilização de medicamentos ainda são bastante escassos. Como, praticamente, não existe monitoramento das reações adversas, as estatísticas a este respeito deixam muito a desejar, apontando apenas para a ponta de um grande *iceberg*. Em relação aos estudos sobre o consumo propriamente dito, a maioria deles são descritivos, servindo para uma exploração inicial do tema e para embasar as ações específicas de cunho político-administrativo. Um grande número de trabalhos aponta para a inadequação do consumo, tanto do ponto de vista quantitativo, como do ponto de vista qualitativo. Alguns consomem muito, desnecessariamente, enquanto que outros não têm acesso ao medicamento. Erros na indicação terapêutica são acompanhados por falhas nas dosagens e nos tempos de utilização (GEOVANNI, 1980; VAN DER GUEST & HARDON, 1988; ROZENFELD, 1989; BERMUDEZ, 1992).

Os estudos realizados em uma determinada faixa etária, crianças por exemplo, são em número bastante reduzido e de difícil comparação já que são realizados em variadas faixas etárias e com metodologias diferentes. Geralmente, são descritivos de quadros de morbidade e de consumo de medicamentos, baseados em prescrições médicas nos serviços de saúde. Toda a literatura consultada aponta para a lacuna existente de estudos mais

aprofundados no que diz respeito à determinação de fatores relacionados ao consumo inadequado de medicamentos.

Aproveitando o espaço existente, o estudo de fatores determinantes do consumo de produtos farmacêuticos seria outra aplicação possível da epidemiologia aos estudos de medicamentos. Apesar de alguns estudos já terem apontado a relação entre fatores como a propaganda e a oferta de medicamentos com o perfil de consumo (HEMMINKI, 1975; TEMPORÃO, 1986; VAN DER GUEST e HARDON, 1988), o papel de características sócio-econômicas e culturais de médicos e pacientes neste processo ainda merece maior aprofundamento. A necessidade de uma melhor compreensão dos fatores de risco para o consumo inadequado, com a finalidade de estabelecer estratégias de ação no sentido de melhorar a qualidade do consumo de medicamentos, é apontada em diversos estudos anteriores. Quando nos referimos às crianças, as informações disponíveis ainda são mais raras. Os trabalhos referentes à esta faixa etária, exclusivamente, são praticamente inexistentes. Considerando que é a partir da infância que se inicia o processo de construção de uma consciência sanitária, especificamente, no que tange aos hábitos em relação aos medicamentos, é premente que seja dada uma atenção especial à esta faixa etária, tornando-a objeto prioritário tanto de um programa de investigação ligado a epidemiologia dos medicamentos, quanto dos programas de investigação epidemiológica em saúde materno-infantil.

Com o objetivo de ampliar as discussões sobre os fatores determinantes do consumo inadequado de medicamentos, assim como expandir a contribuição da epidemiologia na elaboração de propostas metodológicas para o estudos destes fatores, esta pesquisa se faz pertinente. A seguir, usando como exemplo o estudo sobre os determinantes da prescrição inadequada de medicamentos às crianças atendidas ambulatorialmente com Infecção Respiratória Aguda (IRA), são discutidos os possíveis desenhos de estudo epidemiológico a serem utilizados nos estudos de avaliação e monitoramento da qualidade da prescrição médica/consumo de medicamentos. Assume-se que a avaliação das prescrições pode ser entendida enquanto um indicador de qualidade da assistência médica.

1.5 - Avaliação da qualidade da assistência médica através do estudo de um "evento traçador": o caso das prescrições médicas às crianças com IRA

A qualidade das prescrições médicas fornecidas às crianças atendidas ambulatorialmente com IRA merece ser considerada "evento traçador" da qualidade da assistência médica infantil como um todo. Para tal, assume-se que esta patologia preenche a maioria dos critérios necessários para um "bom evento traçador", discutidos na seção 1.2. As IRAs são doenças que não exigem abordagem diferenciada, portanto a conduta médica frente a elas pode ser considerada representante da conduta frente aos demais problemas de saúde. São patologias de fácil diagnóstico e definição; têm rotinas claras, estabelecidas pelo Ministério da Saúde. Em relação à sua prevalência, estima-se que em área urbana, a população infantil apresente cerca de cinco a oito episódios a cada ano, tendo duração média de sete à nove dias, o que propicia que cerca de 40% dos atendimentos ambulatoriais e cerca de 20% das internações pediátricas em diversas partes do mundo sejam devidas a estas patologias (OMS/UNICEF, s/d). Além disto, os efeitos de fatores não médicos como condições ambientais, por exemplo, são bem conhecidos.

Através da consulta às rotinas terapêuticas, preconizados pela Organização Mundial de Saúde, Organização Pan-americana de Saúde e Ministério da Saúde, para os caso de IRA, e à literatura na área de farmacologia clínica, pode ser estabelecido um critério explícito de conduta terapêutica adequada. Todas as prescrições médicas que fugirem das rotinas estabelecidas são consideradas inadequadas. Para que se compreenda a racionalidade da abordagem aos casos de IRA no que se refere à sua identificação e tratamento, é exposto a seguir um breve histórico dos programas de controle das infecções respiratórias agudas, assim como algumas questões julgadas necessárias para a compreensão dos esquemas de tratamento propostos.

Um breve histórico

A falta de um sistema de registros de óbitos com ampla cobertura, capaz de apontar com precisão a magnitude do problema da mortalidade por IRA, associada ao reduzido conhecimento a cerca dos fatores etiológicos das infecções respiratórias nos países em desenvolvimento, provocou um grande atraso no reconhecimento, dimensionamento do problema e elaboração de estratégias de controle e tratamento destas infecções. A observação inicial de que estas patologias não eram restritas aos países em desenvolvimento, ou seja, que não eram "doenças tropicais" e, portanto, não necessitariam de abordagem diferenciada para estes países foi outro fator que atrasou o estabelecimento de programas de controle destas enfermidades (OPAS/OMS, 1992).

Somente a partir da década de 80, a identificação da importância deste grupo de patologias nos quadros de mortalidade das crianças menores de cinco anos, nos países em desenvolvimento, possibilitou que instituições internacionais reconhecessem o problema e a necessidade de estabelecer estratégias próprias de controle nestas regiões. A partir de então, se iniciaram estudos para identificação de fatores etiológicos, fatores de risco para a mortalidade e estabelecimento de estratégias de controle, os quais embasaram os programas estabelecidos pela OMS iniciados neste período.

Em 1983, o recém-estabelecido Grupo Assessor em Infecções Respiratórias Agudas formulou os princípios para o controle destas enfermidades. Apesar de algumas modificações ocorridas durante os últimos anos, os objetivos básicos dos programas permanecem inalterados. De uma maneira geral, estes objetivos são: a) reduzir a gravidade e a mortalidade das IRAs das vias aéreas inferiores, principalmente a pneumonia, em crianças menores de cinco anos; b) diminuir o uso inadequado e excessivo de antibióticos e outros medicamentos no tratamento das IRAs; c) reduzir a severidade e prevenir as complicações das infecções das vias aéreas superiores; e d) reduzir as taxas de incidência de infecções respiratórias das vias aéreas inferiores (OPAS/OMS, 1992).

Para alcançar os três primeiros objetivos, foram propostas melhorias na assistência às crianças com IRA nos serviços de saúde, através da execução de estratégias de tratamento padronizadas, sugeridos pela OPAS/OMS. Esta estratégia tem apresentado bons resultados tanto na detecção precoce e tratamento de pneumonias (com consequente redução da mortalidade por estas causas), como também no manejo das IRAs altas e na redução da utilização de medicamentos desnecessários. Porém, tais avanços não são observados, indiscriminadamente, em todo o mundo. Se, em muitos lugares, as crianças afetadas por IRAs não têm acesso ao tratamento antimicrobiano indispensável, em outros, é muito comum o uso indiscriminado e inadequado de antibióticos e demais medicamentos utilizados na terapia da tosse.

Fatores etiológicos

Estudos apontam que, em países em desenvolvimento, os agentes bacterianos assumem um papel mais importante como agente etiológico primário ou secundário nas infecções respiratórias graves do que em países desenvolvidos. Em pesquisas realizadas em crianças hospitalizadas com pneumonia que ainda não haviam feito uso de antibióticos, observou-se em vários países, crescimento bacteriano (principalmente de colônias de *Streptococcus Pneumoniae* e *Haemophilus Influenza*) em cerca de 60% dos materiais obtidos por aspiração/punção pulmonar (OMS/UNICEF, s/d.). Isto não diminui a importância dos agentes virais na etiologia destas patologias na primeira fase da grande maioria das infecções. A infecção bacteriana parece estar relacionada à queda de imunidade em crianças desnutridas, às más condições ambientais e à falta de uma assistência adequada no estágio inicial da doença.

Classificação

No Brasil, a primeira versão das normas para assistência e controle das IRA foi publicada pelo Ministério da Saúde em 1984, fazendo parte do Programa de Atenção Integral à Saúde da Criança. Na tentativa de captar e tratar o maior número de casos, foi estabelecido um grupo de sinais clínicos que, por sua capacidade de predição, possibilitou o diagnóstico

de casos leves, moderados e graves, permitindo a utilização de diferentes terapêuticas de acordo com o nível de gravidade da IRA. Porém, tal classificação foi modificada a partir de 1993 devido à sua reduzida aceitabilidade por parte dos profissionais de saúde, particularmente dos médicos, e devido ao aumento da utilização inadequada de antibióticos, em algumas regiões, conseqüente à classificação errônea dos casos moderados. Atualmente, os casos são classificados de acordo com seus diagnósticos clínicos, conforme pode ser observado no quadro 1.

Quadro 1:
Classificação das infecções respiratórias agudas

| TERMINOLOGIA PRÉVIA | IRA GRAVE | IRA MODERADA | IRA LEVE |
|---------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------|
| TERMINOLOGIA ATUAL | pneumonia grave | Pneumonia | Não-pneumonia |
| | Mastoidite | Otite média aguda | Amigdalite não - bacteriana |
| | Abscesso de garganta | Amigdalite estreptocócica | |
| | Laringite bacteriana | | |
| | Epiglotite | | |

Fonte: Brasil. Ministério da saúde. Coordenação de saúde materno - infantil. *Manual de normas para controle e assistência das infecções respiratórias agudas*. Brasília, 1993.

Conduta preconizada

De acordo com a sintomatologia apresentada, as crianças são classificadas como prováveis portadoras de uma das patologias do quadro acima. A conduta terapêutica é tomada de

acordo com os achados clínicos e com informações sobre a idade da criança. Em 1993, o Ministério da Saúde, em conjunto com a Organização Pan-Americana de saúde, publicou as condutas que são preconizadas até o momento. Considerando que a pneumonia é a principal causa de óbitos em crianças com IRA e que, quanto menor a criança maior o risco de morrer por pneumonia e outras infecções bacterianas, a conduta frente a um caso suspeito de pneumonia em menores de dois meses deve ser tomada imediatamente ao diagnóstico, compreendendo a hospitalização com administração de antibióticos, o controle da temperatura e oxigenoterapia. Caso o lactente não apresente sinais de pneumonia (retração subcostal persistente e/ou respiração rápida, mantida - 60 incursões respiratórias/min), recomenda-se que se considere o caso como suspeito de resfriado comum e se oriente a manutenção da alimentação, controle da temperatura através da utilização de acetaminofen ou ácido acetil salicílico, conforme posologia apresentada no quadro 2 e usar soro fisiológico nasal para facilitar a respiração.

Nas crianças de dois meses a quatro anos, com tosse ou dificuldade para respirar, deve-se avaliar se há pneumonia e se esta é grave. Em caso de pneumonia grave, a criança deve ser internada imediatamente para tratamento parenteral. Em se tratando de pneumonia sem insuficiência respiratória, a mãe deve receber orientação sobre cuidados gerais e a criança deverá ser tratada no domicílio, apenas com antibiótico e medicamentos para febre. A recomendação de que, caso a criança não melhore, a mesma deverá retornar ao serviço de saúde para ser reavaliada, deverá ser feita. Conforme pode ser visualizado no quadro 2. Os antibióticos a serem utilizados são: Penicilina, Sulfa-Trimetropim, Amoxicilina ou Ampicilina, nas doses recomendadas, conforme peso e idade.

Quando se trata de uma criança com sintomas respiratórios que não são compatíveis com o quadro de pneumonia, a mãe deve ser orientada no sentido de aumentar a ingesta hídrica da criança, manter a alimentação habitual, realizar manobras de tapotagem para eliminar as secreções de vias aéreas e utilizar medicamentos para controle de temperatura. A tosse é um reflexo fisiológico protetor, que promove a limpeza e retirada de corpos estranhos e secreção produzida pela árvore respiratória. Ela é um sintoma comum à patologias de diferentes etiologias e, portanto deve ser abordada com cautela. No entanto, não é isto que

Quadro 2: resumo de condutas terapêuticas indicadas nos casos de IRA

| Classificação antiga | Faixa etária | Classificação atual | Conduta terapêutica |
|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|--|
| IRA leve | Todas as faixas etárias | . Resfriado comum | . Cuidados gerais . Aumento de ingesta hídrica . Umidificação . Alimentação habitual . Anti-térmicos (SOS) |
| | | . Amigdalite não-bacteriana | . Cuidados gerais . Anti-térmico (SOS) |
| IRA moderada | < 2 meses | Pneumonia | Internação |
| | | Amigdalite bacteriana | Penicilina Benzatina - 300.000 UI, IM, dose única; ou Amoxicilina - 50mg/Kg/dia, VO, 8/8 horas, por 7 a 10 dias |
| | | Otite média aguda | Bactrin - 40mg/Kg/dia, VO, 12/12 horas, por 7 a 10 dias; ou Amoxicilina - 50mg/Kg/dia, VO, 8/8 horas, por 7 a 10 dias; ou Ampicilina - 100mg/Kg/dia, VO, 6/6 horas, por 7 a 10 dias |
| | | Sinusite | Semelhante à otite média (14-21 dias) |
| | | Pneumonia | Penicilina Procaina - 50.000 UI/Kg, \dia, IM, 24/24 horas, por 7 dias; ou Bactrin - 40mg/Kg/dia, VO, 12/12 horas, por 7 a 10 dias; ou Amoxicilina - 50mg/Kg/dia, VO, 8/8 horas, por 7 a 10 dias; ou Ampicilina - 100mg/Kg/dia, VO, 6/6 horas, por 7 a 10 dias; ou Penicilina Benzatina - 600.000 UI (menores de 5 anos) e 1.200.000 UI (em maiores de 5 anos), IM, em dose única (quando os esquemas anteriores não forem possíveis) |
| > 2 meses | Amigdalite bacteriana | Semelhante aos menores de 2 anos | |
| | Otite média aguda | Semelhante aos menores de 2 anos | |
| | Sinusite | Semelhante à otite média (14-21 dias) | |
| | Pneumonia | Hospitalização | |
| IRA grave | Todas as faixas etárias | . Mastoidite | Hospitalização |
| | | . Abscesso de garganta | Hospitalização |
| | | . Laringite bacteriana | Hospitalização |
| | | . Epiglotite | Hospitalização |
| | | . Pneumonia grave | Hospitalização |

se costuma observar. Os medicamentos habitualmente utilizados no tratamento deste sintoma são vendidos sem receita médica e por indicação de leigos e/ou balconistas de farmácia. A não recomendação dos mesmos nos programas de controle das IRAs se deve à eficácia duvidosa de alguns deles e aos seus possíveis efeitos colaterais.

Os supressores da tosse somente são indicados em casos de tosse irritativa, seca, severa e que esteja impossibilitando a criança de se alimentar e/ou dormir. É absolutamente contraindicado em crianças menores de dois anos (GOODMAN e GILMAN'S, 1990; AMA DRUG EVALUATIONS, 1984). A eficácia dos expectorantes é bastante controversa já que não existem dados provenientes de ensaios clínicos controlados que mostrem sua ação na diminuição e remoção de secreções. Sua utilização parece estar relacionada com hábitos culturais e experiências clínicas subjetivas. Além disto, a grande maioria dos expectorantes apresenta em sua composição sais de iodeto de potássio, agente irritante da mucosa brônquica, o que pode exacerbar os sintomas (AMA DRUGS EVALUATIONS, 1984; ROZENFELD e PEPE, 1992/1993).

Em relação aos mucolíticos, existem experimentos *in vitro* que demonstram que a acetilcisteína tem efeito na diminuição da viscosidade das secreções de vias aéreas; porém, além dos estudos experimentais *in vivo* serem poucos e subjetivos, a substância pode produzir broncoespasmo reflexo, rinorréia, náusea, vômitos, calafrios, febre e hemoptise (GOODMAN e GILMAN'S, 1990; AMA DRUGS EVALUATIONS, 1984). A bromexina e o ambroxol, duas outras substâncias mucolíticas, também apresentam resultados ainda controversos, não justificando o seu emprego na prática clínica (MARTINDALE, 1982; ROZENFELD e PEPE, 1992/1993).

Nos casos de crianças com suspeita de amigdalite não-bacteriana, as mesmas orientações gerais devem ser dadas. Quando se suspeitar de amigdalite bacteriana deverá ser recomendado o uso de Penicilina Benzatina, Amoxicilina ou Eritromicina, em pacientes que apresentem alergia à penicilina. Nos pacientes com otite média aguda, a conduta adequada deverá ser baseada na prescrição de Sulfa - Trimetopin, Amoxicilina ou

Ampicilina, nas doses e períodos recomendados no quadro 2. A recomendação destas drogas leva em consideração o espectro de ação, que engloba os germes habitualmente causadores das patologias, o relativo baixo custo e facilidade de administração dos mesmos.

A rotina descrita acima é preconizada pela OMS, OPAS e MS e deveria estar implantada em todos os serviços públicos de saúde. O esquema terapêutico proposto objetiva o tratamento correto dos casos de IRA, ação indispensável para o controle das mesmas nos países em desenvolvimento. Como pode ser observado, em nenhuma situação os expectorantes, mucolíticos, anti-histamínicos, descongestionantes locais e sistêmicos ou qualquer composto formado pela associação de duas ou mais destas substâncias é preconizado. Porém, estudos realizados em diversos países apontam para o consumo exagerado destes medicamentos, que além de serem utilizados na maioria das vezes, em associações desaconselhadas, foram indicados para o tratamento de afecções autolimitadas e sem gravidade, como por exemplo, em gripes e resfriados (MALTHUR et al. 1990; COLLET et al., 1991; TOMSON et al., 1990). Quais os mecanismos que explicariam o grande consumo destes medicamentos? Quais os fatores relacionados à prescrição inadequada destes medicamentos às crianças com IRA? Qual o papel das diferentes dimensões envolvidas na prescrição inadequada? Como elas se relacionam, hierarquicamente, em um modelo causal ?

A discussão das possíveis estratégias de investigação epidemiológica destas questões é o alvo principal deste estudo. Através da apresentação dos principais marcos teóricos que baseiam a construção de um desenho de estudo, assim como de uma estratégia de análise, segundo um ponto de vista específico (MIETTINEN, 1985), será elaborada uma estratégia de investigação dos fatores determinantes da prescrição inadequada de medicamentos às crianças com IRA, atendidas ambulatorialmente. Os principais problemas na etapa de delineamento, assim como as questões relacionadas com os caminhos a serem seguidos na análise de dados, serão pormenorizados no próximo capítulo.

1.6. - Justificativa e objetivos

1.6.1 - Justificativa

Como apresentado na seção 1.3., os medicamentos se tornaram a principal ferramenta terapêutica na sociedade contemporânea. Sua participação nos custos dos sistemas de seguridade social, principalmente nos estados com amplos sistemas de atenção à saúde pública, sobrepuseram as expectativas dos governantes. Este fato parece ter aberto as portas para o reconhecimento da necessidade de ampliação de programas de investigação na área de consumo de medicamentos, com vistas à contenção do mesmo. A magnitude das reações adversas provocadas por medicamentos nos países desenvolvidos firma ainda mais a necessidade de estudar os fatores determinantes de seu consumo inadequado.

O que se observa nos países em desenvolvimento em relação aos programas de investigação sobre o tema é bastante diferente. Os estudos são escassos e, em sua maioria, apenas descrevem o perfil de consumo de algumas áreas específicas. No Brasil, os dados oficiais são poucos e se referem, principalmente, à distribuição de medicamentos pela CEME (Central de Medicamentos) e às listagens de registros de novos produtos e modificações em produtos que já estão no mercado. Pode-se dizer que não existe uma preocupação governamental em relação ao conhecimento do perfil e à melhoria do consumo de medicamentos em nosso meio. Observa-se também, que não existe um programa coordenado de investigações. Alguns grupos espalhados pelo país, elaboram pesquisas independentes entre si, o que parece dificultar o aprofundamento em questões fundamentais para a melhoria da qualidade de consumo de medicamentos, como, por exemplo, o estudo de determinantes deste consumo.

Com o propósito não somente de incorporar a metodologia epidemiológica nos estudos de utilização de medicamentos, mas, sobretudo, contribuir para uma reflexão crítica sobre os métodos mais frequentemente utilizados para o processo de análise de dados nos estudos epidemiológicos, este estudo parece oportuno e relevante. Além das características das IRAs permitirem que elas sejam estudadas enquanto um "evento traçador", a possibilidade

de investigar os fatores relacionados à prescrição inadequada dos medicamentos utilizados na terapia da tosse, contribuiu bastante para a escolha deste grupo de patologias. Existe uma série de problemas relacionados com o consumo destes medicamentos. O primeiro deles, é o fato de serem mencionados na maioria dos trabalhos como estando entre aqueles mais consumidos (COLLET et al., 1991; TOMSOM et al., 1990; BÉRIA, 1991) apesar de não serem recomendados pela literatura de referência (GOODMAN e GILMAN'S, 1990; AMA DRUGS EVALUATIONS, 1984), nem tampouco, pela Organização Panamericana de Saúde e Ministério da saúde, em seus respectivos programas de controle das IRAs (ORGANIZATION PANAMERICANA DE LA SALUD, 1992; BRASIL, 1993). Segundo o boletim da *Accion Internacional por la Salud* (1987), considerando sete países da América Latina, este grupo de medicamentos ocupou o segundo lugar em vendas no ano de 1985, movimentando cerca de 230 milhões de dólares.

Uma outra questão pertinente é o fato dos "antitussígenos" serem encontrados no mercado em especialidades farmacêuticas compostas de combinações medicamentosas em doses fixas, o que torna impossível o ajuste individual da dose. Isto gera uma prescrição inadequada em crianças, já que não é possível o ajuste por quilograma de peso corporal das substâncias que compõe estas combinações. Portanto, é surpreendente que estes medicamentos ocupem lugar de destaque no perfil de consumo nestas faixas etárias, onde a administração de doses inadequadas, possibilita a ocorrência de efeitos indesejáveis.

Outra questão que contribuiu para a escolha deste grupo de patologias é a possibilidade de estudar um grupo de medicamentos destacado pela literatura de referência com relação às suas inúmeras reações adversas e à proximidade entre a dose letal e sua dose terapêutica da maioria dos medicamentos supressores da tosse. Segundo a AMA DRUGS EVALUATIONS (1984), a dose letal de grande número destes medicamentos é o equivalente a cerca de meio vidro dos mesmos. Outro ponto a ser destacado é a frequente utilização dos supressores da tosse como "droga de abuso", devido a seus efeitos alucinógenos em altas doses (GOODMAN e GILMAN'S, 1990).

O quarto fator, e talvez o mais importante para justificar uma atenção especial a este grupo de medicamentos, é o fato de serem, frequentemente, utilizados no tratamento de afecções respiratórias de pouca gravidade e auto-limitadas, que não necessitam de nenhuma terapêutica específica. Por outro lado, sua prescrição desnecessária em situações de maior gravidade, como no caso das pneumonias, pode impedir que o antibiótico ou quimioterápico indicado seja comprado e utilizado de forma adequada, já que o custo total do tratamento se eleva, devido aos vários fármacos prescritos.

Considerando as questões apontadas acima, é possível que a partir de uma melhor compreensão dos fatores que influenciam a prescrição destes medicamentos às crianças com IRA, se possa refletir juntamente com os profissionais de saúde, especialmente os pediatras, sobre a prescrição inadequada destes medicamentos, permitindo uma discussão informada sobre a assistência prestada.

Utilizando-se como exemplo o estudo sobre os fatores determinantes da prescrição médica inadequada às crianças com IRA, serão apresentadas as bases teóricas necessárias para a elaboração de um desenho de pesquisa epidemiológico que seja capaz de estimar, com validade e precisão suficientes, os efeitos dos diferentes fatores que se relacionam com a prescrição inadequada de medicamentos à população infantil. Serão discutidos os diversos passos a serem seguidos para a elaboração de uma estratégia de investigação e análise, capaz de apreender as relações empíricas de ocorrência, relacionadas à prescrição inadequada de medicamentos. São apresentadas e discutidas as vantagens e desvantagens de alguns desenhos epidemiológicos, assim como seus estimadores de efeito, medidas de variabilidade e estratégias analíticas.

1.5.2 - Objetivos gerais e específicos

Os objetivos gerais desta dissertação são:

- a) A construção de um modelo teórico de determinação da prescrição médica inadequada, que incorpore características dos pacientes (crianças), seus

responsáveis e dos médicos como possíveis fatores de risco para a prescrição de medicamentos.

- b) Apresentação dos principais marcos teóricos capazes de direcionar as discussões sobre as possíveis estratégias de investigação epidemiológica, assim como sobre os diferentes métodos de análise de dados pertinentes aos estudos de avaliação da conduta terapêutica e estudos de fatores de risco para a prescrição inadequada de medicamentos.
- c) Discutir alguns dos possíveis desenhos de estudo e estratégias de análise de dados, pertinentes aos programas de investigação, interessados no estudo de fatores de risco para a prescrição inadequada de medicamentos.

Os objetivos específicos são:

- a) Desenvolver um modelo teórico de determinação da prescrição médica inadequada de medicamentos utilizados na terapia da tosse, incorporando características sócio-econômicas e culturais de médicos, pacientes (crianças) e seus responsáveis.
- b) Delimitar os principais marcos teóricos que baseiam a construção de um desenho de pesquisa epidemiológica, abordando as questões relacionadas à sua validade e eficiência; assim como as questões envolvidas na análise de dados.
- c) Discutir os desenhos epidemiológicos, assim como os estimadores de efeito e medidas de variabilidade que poderiam ser utilizados para este tipo de estudo, abordando as vantagens e desvantagens na utilização de cada um deles e indicando o desenho mais adequado a este tipo de problema.
- d) Apontar possíveis modelos estatísticos a serem utilizados na análise dos dados, dedicando especial atenção à escolha das variáveis que

comporão o modelo final e à validade das medidas de efeito e variabilidade, diante do desenho de estudo que se mostre mais adequado.

No próximo capítulo, são apresentados e discutidos os principais marcos teóricos, que segundo MIETTINEN (1985), devem nortear a construção dos desenhos de estudo epidemiológicos. É dada atenção especial às questões referentes à validade dos estimadores de efeito e suas respectivas medidas de variabilidade, através da discussão das possíveis fontes de erro na construção e realização das investigações epidemiológicas. Após esta exploração conceitual, são abordadas algumas questões consideradas fundamentais na elaboração de uma estratégia de pesquisa, que seja capaz de apreender as relações de ocorrência associadas ao objeto específico de interesse desta dissertação - estudo dos fatores de risco para prescrição inadequada de medicamentos às crianças com IRA.

2 - PRINCIPAIS MARCOS TEÓRICOS PARA A ELABORAÇÃO DE UM ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO

Diversas disciplinas científicas assumem que a ciência avança através das discussões sobre as relações funcionais de seus objetos em particular. Esta proposição é clara na epidemiologia quando se discute as linhas de pesquisa da área. Considerando que o objeto da epidemiologia é o estudo da distribuição de doenças e outros eventos relacionados à saúde em populações, as investigações têm se concentrado no estudo de parâmetros de ocorrência destes eventos e suas relações com características constitucionais, comportamentais e/ou ambientais dos indivíduos. A relação entre os parâmetros de ocorrência e um determinante ou um conjunto de determinantes é denominado relação ou função de ocorrência. Desta forma, pode-se definir como objeto da epidemiologia o conhecimento das funções/relações de ocorrência dos eventos de interesse à saúde das populações (MIETTINEN, 1985).

Os estudos epidemiológicos podem desenvolver uma abordagem descritiva ou causal (analítica). Ainda que os tipos de estudo - descritivos ou causais - não representem categorias mutuamente excludentes, mas extremos de uma gradação contínua, busca-se classificar os estudos de acordo com a categoria que melhor os qualifique. Os estudos descritivos estão interessados no relato das relações de ocorrência, sem objetivar a inferência causal propriamente dita. São estudos que geralmente se concentram em áreas temáticas pouco desenvolvidas, onde o conhecimento adquirido a respeito de fatores determinantes dos processos de interesse ainda é escasso. Em geral, são estudos rastreadores que contribuem para a formulação de hipóteses teóricas a serem testadas em estudos específicos. Como exemplo podem ser citados estudos de demanda, demais estudos de avaliação de serviços de saúde e estudos de prognóstico. Os estudos causais, em contrapartida, são estudos que visam testar hipóteses causais específicas. São orientados para o estabelecimento das relações de causalidade entre os fatores em estudo e fornecem os subsídios necessários para a mudança nestes fatores ou para as intervenções preventivas no processo de adoecimento (KLEINBAUM et al., 1982).

As relações de ocorrência são dependentes de seus determinantes e de fatores de modificação do efeito destes determinantes. A presença de fatores estranhos ao processo de interesse, que sejam

fatores de risco para o desfecho em estudo de uma maneira heterogênea entre os grupos de comparação, gera uma situação de confusão capaz de comprometer a validade da estimação do parâmetro de ocorrência do processo de interesse. Estes fatores, portanto, também devem ser considerados, quando se busca o conhecimento dos elementos que interferem na função de ocorrência que está sendo estudada.

Nos estudos que visam a inferência causal, se faz necessária uma abrangente revisão teórica sobre os fatores envolvidos no processo de determinação em foco, com vista à identificação dos fatores de confusão estudados anteriormente, para que estes sejam levados em consideração tanto no desenho do estudo como na análise de dados. Como será discutido adiante (seção 2.1.1., pág. 43), uma distribuição desigual destes fatores de risco para o desfecho em estudo nos dois grupos de comparação (expostos e não-expostos), compromete a premissa de intercambialidade (*exchangeability*) entre os indivíduos dos dois grupos, o que é fundamental para uma adequada comparação entre os mesmos grupos e a consequente estimação não enviesada do parâmetro de interesse (GREENLAND & ROBINS, 1986).

Outro ponto importante no estudo das relações de ocorrência é o estabelecimento do domínio destas relações. Neste sentido, as investigações podem ser particularistas ou abstratas. Nos estudos particularistas, o que interessa é a ocorrência do fenômeno em populações bem definidas, particulares, específicas em lugar e tempo. Podem ser representados pelos estudos epidemiológicos relacionados com a administração e gerenciamento de serviços de saúde (estudos de demanda, por exemplo). O objetivo é o conhecimento de processos particulares, prevendo-se ações locais.

Nos estudos abstratos, têm-se interesse nos processos em geral. Não têm espaço e tempo específicos; são estudos generalizantes. A experiência empírica é utilizada apenas para que se estude um processo global. É interessante ressaltar que em ciência, o conceito de "generalista" não se opõe ao conceito de "específico", mas sim, ao conceito de "particularista". A ciência sempre busca que suas "generalizações" sejam as mais específicas possíveis. Quanto mais específica for uma hipótese causal abstrata, mais facilmente esta pode ser testada e,

consequentemente, maior aplicabilidade terão seus resultados e maior utilidade a pesquisa terá para o progresso da ciência (MIETTINEN, 1985 e1989).

Os estudos epidemiológicos, assim como o processo de investigação científica nas demais áreas, podem ser experimentais ou observacionais. Segundo ROTHMAN (1986), os estudos experimentais se constituem o modelo do processo científico na atualidade. Após a manipulação de determinadas condições, os pesquisadores realizam observações sistemáticas, conduzidas em situações controladas, com o objetivo de conhecer o efeito destas manipulações. O objetivo das experimentações é observar grupos de circunstâncias, nas quais apenas o fator de interesse varie, para que seja observado o efeito isolado deste fator. Todos os fatores que possam interferir no efeito a ser observado devem ser controlados, ou seja, devem ser homogêneos entre os grupos de exposição. Em vários campos da ciência, a identificação destes fatores, assim como o seu controle pode ser facilmente realizado. Porém, nas ciências biológicas, as condições que afetam o desfecho em estudo podem ser tão complexas e desconhecidas que é impossível garantir que estas estejam uniformes entre os grupos que estão sendo comparados. Esta "variação biológica" leva a que o objetivo das investigações da área seja a criação de circunstâncias que permitam o mínimo de variação entre estes fatores estranhos, em relação à grande variação desejada com relação à exposição de interesse.

A epidemiologia tem seus estudos orientados pelos conceitos oriundos das investigações experimentais. Quando os estudos epidemiológicos experimentais são factíveis, eles são realizados. Quando estes estudos não são possíveis, quer por questões éticas ou porque os fatores estudados são atributos individuais (sexo, faixa etária), ou fatores que não podem ser manipulados (por exemplo, classe social, profissão, etc.), opta-se pelos desenhos observacionais, onde os investigadores não tem o controle da exposição.

A elaboração de um modelo teórico-conceitual

Como qualquer prática científica, a epidemiologia opera em dois campos: o empírico e o teórico. A relação entre ambos é dada através da formulação de hipóteses. Estas hipóteses podem ser definidas segundo ALMEIDA FILHO (1989), enquanto as relações terminais de um quadro teórico, servindo como ponte entre este e a realidade. Para que as hipóteses possam ser confrontadas com a realidade, elas devem ser claras e precisas em sua definição, bem como coerentes com seu referencial teórico.

A partir da construção de modelos ou quadros teóricos, os pesquisadores organizam suas idéias em relação ao processo de determinação da doença ou de eventos "negativos" na sociedade. Segundo ALMEIDA FILHO (1989), este modelo pode ser considerado um diagrama que tem como objetivo a representação do que os pesquisadores pretendem extrair da "realidade". A sua grande utilidade reside na possibilidade de simplificação desta realidade através da formulação de questões específicas. A eficácia de um modelo teórico está relacionada à sua capacidade de resistir às tentativas de refutação que sofre, no confronto com eventos empíricos (POPPER, 1975).

Os modelos são formados de termos hierarquicamente situados. Na base do modelo se situam os conceitos fundamentais (termos teóricos) que correspondem ao início da rede de relações de determinação. Considerando que o modelo teórico é composto de conceitos abstratos referidos, mas não semelhantes, à realidade empírica, é necessário que se façam algumas reduções lógicas para possibilitar o processo de pesquisa. A primeira redução ocorre com os conceitos em si. Estes, são transformados em variáveis que compõem quadros concretos e esquemáticos da realidade, capazes de serem mais facilmente apreendidos empiricamente. As variáveis são compostas por indicadores que, por sua vez, são expressos por medidas. Sendo assim, a medida é a última redução do conceito (ALMEIDA FILHO, 1989).

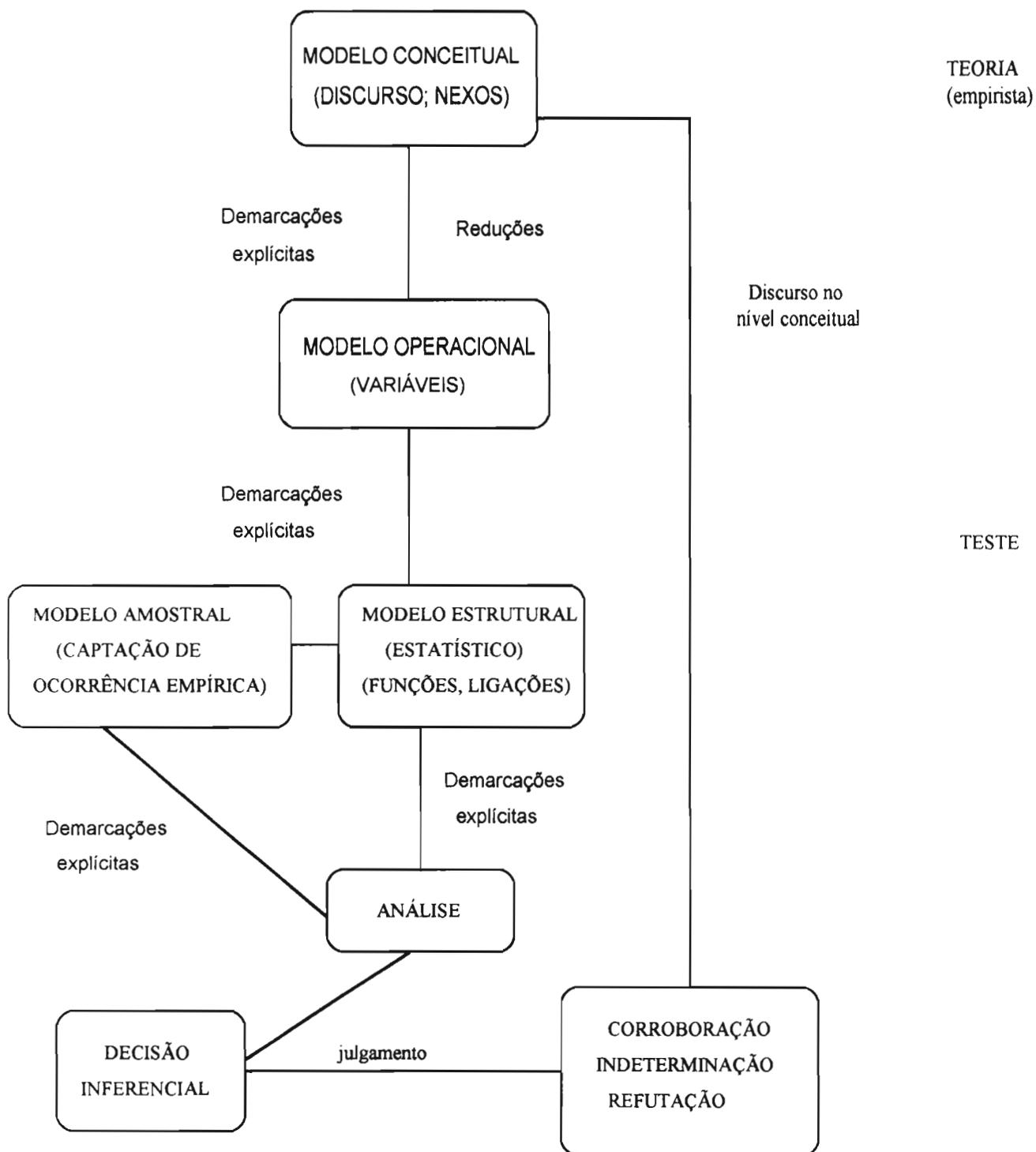
Nas ciências que adotam frequentemente processos de quantificação, as relações envolvidas nos modelos teórico-conceituais são expressas utilizando-se os modelos estatísticos e matemáticos. Eles se classificam em modelos determinísticos e estocásticos ou probabilísticos. O primeiro

grupo de modelos é utilizado quando se está diante de fenômenos estáveis que permitem a estimação precisa de parâmetros que descrevem o processo em estudo e se caracterizam por não levarem em consideração os possíveis erros, assim como a variabilidade dos fenômenos em questão. Os modelos estocásticos se caracterizam por considerarem o componente de variação do fenômeno em estudo, assim como os possíveis erros de mensuração do mesmo. Nas ciências da saúde, incluindo a epidemiologia, a complexidade dos fenômenos envolvidos, assim como a variabilidade dos fenômenos biológicos e sociais levam ao predomínio dos modelos estocásticos (CLAYTON & HILL, 1994).

Os estudos que visam a inferência causal, devem partir de modelos teórico-conceituais, construídos a partir de uma ampla revisão da literatura relativa ao problema de interesse. A partir do quadro teórico, se estabelece uma estratégia de captação empírica das relações de ocorrência, construindo-se um modelo operacional, composto pelas variáveis de interesse, com vistas ao teste das hipóteses teóricas definidas *a priori*. Além de ser importante para a elaboração do desenho de estudo, o modelo também direciona a análise de dados, como será discutido na seção 2.5.

REICHENHEIM & HASSELMANN (1994) representam as relações entre o modelo teórico-conceitual, o modelo operacional e o modelo estatístico através da figura 1. Segundo os autores, o modelo conceitual é reduzido ao operacional, através de demarcações teóricas explícitas. Este, por sua vez, pode ser representado por um modelo estatístico, composto por um modelo amostral, responsável pela descrição do processo de geração de dados e um modelo estrutural, capaz de representar a função que relaciona a variável dependente às demais. A operacionalização das hipóteses teóricas possibilita que a mesma seja testada empiricamente, com vistas à sua corroboração ou refutação.

Figura 1 : Relações entre modelos teórico-conceituais, operacionais e estatísticos



Fonte: REICHENHEIM, M. E. & HASSELMANN, M.H. Estudo sobre Desnutrição Severa na Infância: A construção de um Modelo Teórico. Comunicação Coordenada apresentada no III Congresso Brasileiro de Epidemiologia. Salvador, 1995.

A construção de um desenho de estudo epidemiológico

Com a finalidade de discutir os principais marcos teóricos necessários à construção de uma proposta de investigação epidemiológica através de estudos observacionais, será utilizado o roteiro apresentado por MIETTINEN (1985). Segundo o autor, o desenho de um estudo epidemiológico compreende a elaboração de uma estratégia de pesquisa que seja capaz de obter as relações de ocorrência no nível empírico, visando a exploração de uma hipótese teórica estabelecida previamente, relacionada às funções de ocorrência de interesse. A definição precisa destas e o estabelecimento do domínio do estudo compõe a primeira etapa do desenho. Em uma segunda etapa, são fundamentais as questões pertinentes à validade e eficiência do estudo. Para otimizar estes dois conceitos, se faz necessário o estudo da base, definida como a referência direta das informações empíricas e fonte das informações sobre as relações de ocorrência. Além disto, esta etapa compreende a elaboração de uma estratégia que possibilite a obtenção das informações necessárias ao estudo. Em uma terceira e última etapa, especifica-se o processo de análise a ser utilizado.

As questões referentes à validade do estudo necessitam de atenção especial, na medida em que figuram entre os principais problemas nos estudos observacionais. Nesta discussão será utilizada a classificação proposta por GREENLAND (1993). De acordo com o autor, a abordagem das questões referentes à validade deve ser subdividida em: validade de comparação; validade de seguimento; validade de mensuração e validade de especificação do modelo de análise. Nos estudos de caso-controle, devem ser especialmente considerados os problemas relacionados com a validade de seleção de casos e controles, bem como os erros de mensuração, devido à sua frequente ocorrência e ao fato de serem considerados as principais dificuldades nestes estudos. Nos estudos de coorte históricos também se faz necessária uma atenção especial, a fim de se evitar vieses de seleção e mensuração. A abordagem destes critérios de validade permeará toda a discussão em torno da elaboração de um desenho de pesquisa, conforme apresentado a seguir.

2.1 - O desenho das relações de ocorrência

2.1.1 - Definições conceituais, escalas teóricas e empíricas

O primeiro passo para o estabelecimento da natureza das relações de ocorrência seria a definição conceitual e empírica do desfecho, das exposições, dos fatores de confusão e dos modificadores de efeito, pertinentes ao processo em estudo. Quando se tem um modelo teórico-conceitual *a priori*, as definições dos conceitos que o compõem se dão, obrigatoriamente, antes do início da investigação. É importante a diferenciação entre conceitos e escalas de mensuração teóricos, e suas respectivas definições empíricas/operacionais. MIETTINEN (1985) sugere ser interessante que estas definições ocorram na fase de desenho de estudo, para que o pesquisador não defina as escalas empíricas com a finalidade de chegar a resultados esperados. Outros autores (BLETTNER & SAUERBREI, 1993) argumentam que a definição das escalas teóricas e de sistemas de codificação devam ser realizadas antes da análise de dados. Porém, os autores sugerem que a categoria-base, o número de categorias e os sistemas de escores sejam sempre definidos retrospectivamente, após a coleta de dados, permitindo uma maior eficiência do estudo.

No processo de redução dos conceitos, é necessário considerar o tipo e a natureza dos mesmos com a finalidade de especificar corretamente estes passos de correspondência. É interessante destacar que algumas variáveis necessitam de vários indicadores para que sua representação seja válida. REICHENHEIM & WERNECK (1993) por exemplo, estudando os fatores de risco para queimaduras severas na infância, apresentam o conceito "poder de compra" reduzido a variável *renda domiciliar per capita*, por sua vez reduzida a dois indicadores: "renda da unidade orçamentária" e "unidade orçamentária". O primeiro indicador é captado através da medida da magnitude do salário formal e de outros rendimentos; enquanto que o segundo baseia-se na aferição do número de pessoas que dependem daquele montante de renda. Estas considerações se aplicam tanto para especificação do desfecho, como para a definição das exposições, dos confundimentos e dos fatores de modificação do efeito.

Fatores determinantes

Em estudos de causalidade, a conceituação e especificação das escalas dos fatores determinantes deve ser destacada, principalmente no que se refere à discussão dos contrastes de interesse. Na maioria dos estudos epidemiológicos, a escala empírica utilizada é um fator fundamental na determinação dos resultados da investigação. Logo, a escala usada deve ser sempre explicitada. Seu estabelecimento deve ser norteado por questões referentes ao processo de determinação em estudo, com a garantia de que haja indivíduos suficientes em todas as categorias de exposição.

Outra importante questão, relativa à definição conceitual dos determinantes, é a referência temporal que define os diferentes status de exposição. Para tal deve se levar em consideração os períodos de indução e latência necessários para que as causas desencadeiem os efeitos esperados, de acordo com cada processo que está sendo estudado. Define-se como período de indução o intervalo de tempo necessário para que as causas suficientes se tornem completas. O período em que o indivíduo já está doente, mas não ainda diagnosticado é denominado de período de latência (ROTHMAN, 1986). Por exemplo, considerando-se as investigações acerca do efeito carcinogênico da radiação ionizante, é fundamental que a referência temporal da exposição à radiação seja coerente com os períodos de indução e latência necessários para que seja feito o diagnóstico do câncer que está sendo estudado. O fato do indivíduo ser exposto à radiação no momento da investigação não deve determinar seu *status* de exposição.

Quando se está diante de exposições cujos efeitos se dão cronicamente, como o hábito de fumar, por exemplo, e o período de indução ainda não é totalmente conhecido, a definição conceitual da exposição é ainda mais complexa. Tanto em estudos de seguimento (no momento em que é definido o início do período de acompanhamento), como nos estudos caso-controle (na seleção dos casos referentes) estas considerações devem ser feitas. Erros nesta dimensão da definição dos determinantes podem levar a vieses de má-classificação, podendo comprometer a validade das medidas de efeito e variabilidade estimadas.

Quando os fatores determinantes são estáveis, esta caracterização não importa. A relação pode ser estabelecida transversal ou longitudinalmente. Porém, quando se está diante de fatores de risco instáveis, que variam com o tempo, a referência temporal dos determinantes é fundamental. Em processos nos quais se supõe que o parâmetro em estudo ocorra em função da ação dos determinantes em um intervalo de tempo pequeno, anterior ao desfecho, bastará ao estudo estabelecer os valores dos determinantes e do parâmetro de ocorrência, no momento da realização do estudo. Pode-se citar um estudo das relações entre ingestão aguda de álcool e acidente de trânsito, como exemplo de estudos onde esta estratégia é a mais adequada. Neste caso, a informação desejada em relação ao determinante é contemporânea à estimação do parâmetro de ocorrência.

Quando o objeto de investigação faz parte de um processo que compreenda um longo período etiológico para a ação do determinante, é necessária a caracterização do *status* de exposição durante todo o período em questão. Nestes casos, é fundamental a história minuciosa da exposição ao fator de risco. Não basta a classificação concorrente ou transversal do determinante. A relação adequada é longitudinal (MIETTINEN, 1985).

Em processos que sejam ocasionados por determinantes que podem ser também consequências do desfecho, a referência temporal do determinante não pode ser transversal. Em estudo sobre a violência familiar causando desnutrição crônica, por exemplo, uma relação longitudinal deverá ser mais informativa. Nestes caso, mesmo sendo o tempo de referência inicial da exposição bastante anterior ao do desfecho, é fundamental que seja referida a relação bi-direcional entre determinante e desfecho (GREENLAND, 1993).

Fatores de confusão

A existência de confundimento é um dos principais problemas em estudos de causalidade. Ele ocorre sempre que há viés na estimação do efeito de uma exposição na ocorrência de um desfecho de interesse, devido a uma comparação inválida dos grupos de exposição. Nestes casos, o efeito da variável de exposição estimado pelo estudo não é equivalente ao

efeito na população base. O problema é decorrente da ausência de comparabilidade entre os riscos inerentes à cada grupo de exposição, independente desta exposição. Sempre que o risco da doença for diferente nos grupos de expostos e não-expostos, na ausência de exposição, existe falta de comparabilidade entre os mesmos e, conseqüentemente, confundimento.

Segundo GREENLAND e ROBINS (1986), apesar do tema ser reconhecidamente um dos principais problemas da epidemiologia, as definições de confundimento ainda apresentam sérias inconsistências teóricas. De acordo com a forma de abordagem, uma variável pode ou não ser considerada fator de confusão em um determinado estudo. Considerando que, se existir confundimento na população base, a melhor estimativa para o parâmetro populacional de interesse é a medida de efeito ajustada por aquela variável e que, se não houver confundimento, a melhor estimativa será a medida bruta, torna-se necessário estabelecer a existência ou não de confusão para tornar válida a estimação do efeito da exposição.

De uma maneira geral, é possível identificar duas linhas teóricas para a abordagem deste conceito. A primeira delas é baseada nos critérios de comparabilidade entre os grupos de exposição e a outra é baseada no conceito estatístico de colapsabilidade das medidas de efeito. A primeira considera que há confundimento sempre que existir diferença no risco de desfecho entre os dois grupos de comparação, independentemente do determinante que está sendo estudado, ou seja, sempre que o grupo de não-expostos não esteja representando o que aconteceria com os expostos, caso eles não fossem expostos. Esta situação é encontrada sempre que os indivíduos do grupo de referência não forem equivalentes ao grupo índice, em relação à distribuição dos demais fatores de risco para o desfecho de interesse. A teoria baseada na idéia de colapsabilidade, considera que existe confundimento sempre que ocorrer diferença, estatisticamente significativa, entre as medidas de efeito estratificadas (condicionais) e a medida bruta correspondente.

Em estudos experimentais, a alocação randomizada de indivíduos nos dois grupos de comparação aumenta a comparabilidade entre as populações, à medida que o tamanho da

amostra cresce. Este fato é baseado na assunção de distribuição homogênea dos fatores de confusão não conhecidos nos grupos de exposição. Porém, mesmo em estudos randomizados, pode haver falta de comparabilidade entre os grupos, sendo necessário identificá-la (GREENLAND, 1990 e 1993).

Na ausência de métodos empíricos eficazes, capazes de avaliar se as assunções de comparabilidade estão sendo respeitadas, o que se costuma fazer é identificar e controlar as manifestações empíricas do confundimento. Ou seja, verifica-se se os fatores de confusão conhecidos *a priori* estão homogeneamente distribuídos entre os grupos de exposição. Nas situações em que isto não esteja ocorrendo, é possível, através do controle desta variável na etapa de análise de dados, estimar sem viés a medida de efeito. Cabe ressaltar que esta possibilidade de ajuste na análise é a principal diferença entre confundimento e as outras fontes de erros sistemáticos em estudos epidemiológicos (viés de seleção e viés de informação).

Segundo a teoria de colapsabilidade, na ausência de viés de seleção e viés de informação (má-classificação), quando se utiliza a análise estratificada, há confundimento sempre que as medidas ajustadas forem homogêneas entre os estratos e estatisticamente diferentes da medida bruta. O confundimento é uma questão definida através da aplicação de testes estatísticos. Como foi criticado por MIETTINEN e COOK (1981), a identificação do confundimento através da teoria da colapsabilidade permite que, de acordo com o parâmetro escolhido para medir o efeito da exposição, as conclusões sejam opostas. Em algumas situações, se a medida de efeito for a razão de taxas, a variável de estratificação é considerada fator de confusão, enquanto que ao utilizar a diferença de taxas, a mesma não assume tal papel. De acordo com esta teoria, o melhor estimador das relações de ocorrência - bruto ou ajustado - é definido conforme a medida de efeito escolhida.

Segundo os autores, a discussão de confundimento em estudos de causalidade não deve ser baseada na presença ou ausência de colapsabilidade, nem ser um fenômeno parâmetro-dependente. Esta discussão deve priorizar as informações já existentes sobre o processo

causal em estudo, na medida em que os dados, principalmente em estudos de caso-controle, não são suficientes para estabelecer a presença ou ausência de confundimento.

Como descreve MIETTINEN (1985), é praticamente impossível a identificação e mensuração de todos os fatores de confusão. Em estudos observacionais, o maior desafio, em relação à comparabilidade entre os grupos, é a compreensão de quais fatores de risco para o desfecho podem estar influenciando a auto-seleção de indivíduos para as categorias de exposição do estudo. É suficiente o controle destes fatores, para que a relação de ocorrência seja condicional aos fatores estranhos.

O conhecimento de que determinados fatores de confusão se encontram agrupados pode facilitar a identificação e o controle de confundimentos ainda não estabelecidos. Por exemplo; crianças com um tipo específico de deficiência nutricional tendem a ter outras formas de déficit nutricional; pacientes com algum tipo de comportamento de risco tendem a ser expostos a outros fatores de risco do mesmo tipo ou natureza. A implicação deste fato é que uma relação positiva entre um desfecho e um fator determinante pode estar confundida por um fator estranho do mesmo gênero do fator determinante (exposição). Da mesma forma, este fato permite que através do controle de apenas uma covariada, se possa controlar outras do mesmo gênero. Porém, como é impossível o conhecimento de todos os fatores envolvidos no processo de interesse, sempre existirá a possibilidade de estimação de medidas de efeito da exposição enviesadas.

KLEINBAUM et al. (1982) descrevem as propriedades a seguir como sendo fundamentais para que uma variável possa ser considerada um fator de confusão: a) a variável deve ser um fator de risco para a doença em questão entre os não-expostos; b) a mesma deve estar associada à exposição na população em estudo (na coorte, em estudos de seguimento e na base do estudo, em estudos de caso-controle); e c) a variável não pode ser intermediária na relação entre a exposição de interesse e a doença. MIETTINEN & COOK (1981); ROBINS & MORGENSTERN (1987) relativizam a necessidade imperiosa de obediência a estes critérios. Segundo os autores, em algumas situações, como por exemplo em estudos de caso-controle onde a informação *a priori* não indique que a variável seja fator de

confusão, apesar de serem estabelecidas as associações da mesma, tanto com a exposição como com o desfecho nos dados, a estimativa mais válida de efeito da variável de exposição é a medida bruta (não ajustada para aquela covariada). Da mesma forma, quando se está diante de uma covariada que é uma variável intermediária entre a ação da exposição de interesse e o desfecho, na população base, a medida de efeito menos viesada é também, a medida não ajustada. De uma maneira geral, recomenda-se que estes critérios sejam utilizados na avaliação do papel de uma covariável. Todos os fatores de confusão devem atender tais critérios. Porém, nem todas as variáveis que o preenchem, são, de fato, confundimento.

Em suma, a discussão de confundimento deve ser baseada nas informações existentes sobre o processo de determinação na base de estudo, provenientes de investigações anteriores; em considerações estatísticas sobre as associações entre os possíveis fatores de confusão, a variável de exposição e o desfecho nos dados coletados; e em informações sobre o tipo de desenho epidemiológico que está sendo utilizado.

Em estudos de caso-controle, como a população de estudo não é um censo da base, já que o grupo controle é apenas uma amostra da mesma, a identificação desta base e, conseqüentemente, a garantia de que casos e controles são provenientes da mesma base, se torna um importante desafio. Quando existe viés de seleção, ou seja, quando casos e controles não são provenientes da mesma base, o confundimento pode estar se apresentando apenas nos dados (com o cumprimento dos critérios descritos acima). Como nos estudos de caso-controle não é possível a garantia de que a base dos casos é a mesma da que originou os controles (principalmente quando se utiliza base secundária), sugere-se que as informações apriorísticas que relacionam a covariada, a exposição e o desfecho prevaleçam na escolha da medida de efeito (bruta ou ajustada) quando existe discordância entre os dados e as informações anteriores (MIETTINEN & COOK, 1981; MORGENSTERN, 1989).

Nos estudos de coorte, como a base é definida antes da seleção dos indivíduos que irão compor a população de estudo, é possível a garantia de que todos os indivíduos pertençam

à mesma base de estudo. MIETTINEN & COOK (1981) sugerem que quando exista contradição entre os resultados do estudo e as informações anteriores, com relação à escolha do estimador, no que tange as associações entre variável de exposição e o possível fator de confusão, os dados ditam esta escolha. De forma diferente, quando a discordância incide nas relações entre a covariada e o desfecho, entre os não-expostos, os autores indicam que as informações *a priori* devem basear a escolha da medida de efeito.

Em relação às escalas teóricas e empíricas dos fatores de confusão, recomenda-se que quanto maior a magnitude do confundimento, maior deva ser o rigor na especificação destas escalas. A operacionalização de escalas válidas para as variáveis contínuas (hábito alimentar, o fumo, a ingestão de álcool, entre outras) apresenta problemas tanto quando são estudados como exposição de interesse, como quando são apreciados enquanto confundimentos. Quando o papel destas variáveis é o de fator de confusão, nota-se que o estabelecimento de uma escala empírica que não seja capaz de evitar o erro de aferição dificulta que o ajuste por estas variáveis no processo de análise diminua o confundimento. Isto porque a má-classificação impede que haja homogeneidade no interior de cada estrato do fator de confusão a respeito do real valor da variável (GREENLAND, 1980).

Modificadores de efeito

Em relação aos modificadores de efeito, a decisão de incluí-los na investigação dependerá do estágio do conhecimento sobre o tema em questão. Em situações onde haja suficiente informação acumulada de estudos anteriores, sugerindo a existência de interações entre variáveis no processo explicativo do fenômeno em estudo, os pesquisadores devem criar modelos que contemplem as interações. Por outro lado, se o tema tiver sido ainda pouco explorado, talvez não se justifique o emprego de termos de interação no modelo analítico construído, já que o fato aumenta a complexidade da análise e diminui a precisão dos estimadores, na medida em que os estudos em geral têm pouco poder para detectar interações devido a seu reduzido tamanho amostral (LSHTM, 1992).

Em determinadas situações, pode ser interessante alocar a experiência populacional a um domínio no qual as relações de ocorrência sejam mais rapidamente captadas, tornando o estudo mais eficiente. Desta forma, o tamanho amostral e, conseqüentemente, o custo do estudo, tendem a ser menores. Este domínio não será aquele com um maior nível basal da exposição, nem tampouco onde as medidas de efeito sejam maiores. Será aquele onde o efeito é o máximo em relação ao desvio-padrão do estimador, ou seja, o domínio no qual ocorra a menor variação para os estimadores da medida de efeito (MIETTINEN, 1985).

Ao se discutir o tratamento a ser dado às possíveis interações, se faz pertinente destacar a diferença existente entre os conceitos de interação biológica, interação estatística e interação epidemiológica, para que não existam dúvidas na interpretação de estudos que incorporam a investigação das interações estatísticas em seus objetivos. Para fins de exemplificação e diferenciação dos conceitos, serão utilizadas duas variáveis binárias - A e B. Estas variáveis são consideradas estatisticamente independentes quando o risco de doença, dada a exposição simultânea às variáveis A e B, pode ser adequadamente modelado como uma função dos efeitos separados da exposição à A e à B. A função pode ter diversas formas (aditiva, multiplicativa, entre outras). Por outro lado, quando um parâmetro adicional é necessário para descrição adequada do risco da doença, frente à exposição simultânea às duas variáveis, se estabelece a ocorrência de interação estatística. Assim, a determinação sobre a existência de interação estatística é dependente do modelo estatístico utilizado pelo estudo.

Já a ocorrência de interação biológica é um fenômeno inerente às relações qualitativas existentes entre a exposição e a doença em questão. Dois fatores são considerados biologicamente independentes quando o mecanismo de ação de cada um não é afetado pela presença ou ausência do outro. Quando este fato não ocorre, considera-se que se está diante de interação biológica. Sendo assim, não é conveniente que se interprete a ocorrência de interação estatística no estudo como um indicador da ocorrência de interação biológica no processo de determinação de interesse. Considerando-se que os dados podem ser adequadamente modelados por diferentes modelos estatísticos, como será discutido no final deste capítulo, deve ser evitada a inferência sobre interação biológica

partindo-se apenas de uma adequação do modelo estatístico (SIEMIATYCKI & DUNCAN, 1981). Em relação à interação epidemiológica, atesta-se que há interação sempre que o efeito do fator de risco em estudo for heterogêneo entre os diferentes estratos ou subdomínios de uma covariada.

Quando existe informação *a priori* que indique a existência de interação epidemiológica, costuma-se analisar os modificadores de efeito através da estratificação dos dados, de acordo com cada categoria desta variável. Três problemas com esta abordagem podem ser destacados. Primeiro, o número de indivíduos em cada estrato pode ser pequeno, principalmente após o ajuste para confundimentos, gerando estimadores de efeito estratificados pouco estáveis. Segundo, os estimadores podem flutuar entre um estrato e outro devido a erros aleatórios. Um problema correlato é que os testes estatísticos de heterogeneidade têm um poder extremamente baixo, o que ocasiona dificuldade em rejeitar a hipótese nula de homogeneidade entre os estratos, considerando-se os níveis de significância usuais. Por último, o viés introduzido por confundimentos e má-classificação pode variar entre os estratos, tornando o padrão de modificação de efeito, nestes casos, enviesado (GREENLAND, 1980).

2.1.2- Escolha do parâmetro a ser estudado: incidência versus prevalência

Após o estabelecimento das definições teóricas e empíricas dos fatores em estudo, impõe-se a escolha do parâmetro de ocorrência a ser utilizado. Quando se está diante de um estudo no qual o desfecho é a presença ou ausência de um determinado "estado de saúde" (imunidade a uma doença, por exemplo), o parâmetro de ocorrência pode ser de incidência, prevalência, ou ainda, de sua terminação entre os que foram acometidos. Quando o desfecho de interesse for um evento de curta duração como morte ou episódio de angina, por exemplo, a medida de efeito deverá ser sempre de incidência (KLEINBAUM et al., 1982; MIETTINEN, 1982).

As medidas de frequência, baseadas nos casos novos ou incidentes, refletem uma mudança no status de doença e, portanto, são particularmente adequadas para estudos de fatores de

risco. Geralmente, são as medidas escolhidas quando se está diante de doenças agudas, reversíveis e com fatores determinantes lábeis. Existem duas medidas de incidência: Risco e Taxa. O Risco é definido como a probabilidade de um indivíduo sadio desenvolver a doença em um intervalo de tempo, condicional ao fato do indivíduo não morrer por outra doença. Sendo uma medida de probabilidade condicional, o Risco pode variar de zero a um e não tem dimensão. A Taxa de incidência de uma doença é uma medida instantânea do potencial de mudança do status de doença por unidade de tempo, relativa ao tamanho da população não-doente no tempo. É também denominada força de morbidade ou densidade de incidência. Esta última expressão sugere que esta medida se refere à populações, não apresentando nenhuma interpretação direta no nível individual. Como dificilmente se consegue expressar o tamanho da população candidata em uma função matemática do tempo, costuma-se trabalhar com a taxa de incidência média para um período de tempo e não com a taxa instantânea (MORGENSTERN, 1989).

A escolha entre as medidas de incidência está relacionada ao objetivo do estudo. Quando a intenção é prever uma mudança individual em um determinado status de doença, condicional a determinadas características, será necessário o conhecimento do risco de desenvolver a doença. Quando o interesse é testar uma hipótese etiológica, costuma-se utilizar as taxas de incidência (KLEINBAUM et al., 1982). Como existe uma relação entre risco e taxa ($R = 1 - e^{-\lambda\tau}$), através de uma medida é possível calcular a outra.

Como as medidas de prevalência são baseadas nos casos que sobreviveram à doença, esta medida não é muito utilizada em estudos de causalidade. O conhecimento da prevalência da doença é mais útil na administração e planejamento de serviços e ações de saúde. Na maioria dos estudos que utilizam parâmetros de prevalência, o objetivo é conhecer a distribuição de um determinado estado ou evento de saúde em uma população de indivíduos de forma seccional. Geralmente, o objeto destas investigações compõe-se de doenças estáveis, crônicas, nas quais o efeito dos determinantes são cumulativos. Estudos deste tipo não trazem informações causais específicas, já que este parâmetro engloba a incidência da condição de interesse, antes do momento do estudo, e a taxa de terminação por cura ou morte dos indivíduos que se tornaram casos.

2.1.3- Timing e ordem de mensuração dos determinantes e do desfecho

O *timing* de um estudo epidemiológico é definido por alguns autores (KLEINBAUM et al., 1982; MORGENSTERN, 1989) como a relação temporal entre a mensuração dos fatores de risco ou desfecho e a ocorrência empírica do fenômeno em questão. Segundo os autores, o *timing* para cada variável pode ser retrospectivo ou concorrente. Quando a ocorrência dos eventos se dá antes do momento da mensuração e/ou apuração dos mesmos, diz-se estar diante de um estudo de *timing* retrospectivo. Quando a mensuração e/ou apuração é realizada simultaneamente a ocorrência da exposição ao fator de risco em estudo, da exposição aos confundimentos e do próprio desfecho, se está diante de um estudo de *timing* concorrente.

Segundo REICHENHEIM (1994), as questões temporais que estão envolvidas tanto na classificação dos estudos epidemiológicos, como na discussão sobre a validade dos mesmos, englobam questões pertinentes à relação entre a mensuração, a apuração (nos estudos que utilizam dados secundários) e a ocorrência dos eventos de interesse (exposição, confundimentos e desfecho); e questões referentes à ordem da ocorrência, da mensuração ou da apuração dos fatores de risco, confundimentos e desfecho.

Segundo o autor, estas questões devem ser abordadas de acordo com a subdivisão da temporalidade em dois eixos de análise. O primeiro eixo, cunhado de *timing*, se subdivide em três relações. A primeira se refere ao *timing* de mensuração versus a ocorrência da exposição, dos confundimentos e do desfecho. A segunda se refere ao *timing* entre a apuração e a ocorrência destes mesmos eventos; e a terceira está relacionada ao *timing* de apuração versus mensuração. Em todas estas situações, o *timing* pode ser retrospectivo ou concorrente. Desta forma, quando se está discutindo esta questão, é fundamental a especificação de qual das relações e quais os eventos que estão sendo abordados. Por exemplo, utilizando-se este critério, o *timing* de um estudo pode ser concorrente para um

dos sub-ítems, em relação à mensuração e apuração, e retrospectivo em relação à mensuração e ocorrência da exposição.

O segundo eixo de temporalidade se baseia na ordem de ocorrência, mensuração e apuração dos determinantes, dos confundimentos e do desfecho. A relação é denominada "produtiva" ou "anterior" sempre que a ocorrência, mensuração e/ou apuração se derem primeiramente com as exposições e confundimentos e, posteriormente, com o desfecho. Caso contrário, a relação é denominada "reversa" ou "posterior". A subdivisão deste tema em dois eixos de temporalidade facilita a discussão das possíveis fontes de erros sistemáticos, principalmente dos vieses de seleção e informação. Por exemplo, constata-se que os estudos que apresentam ordem "reversa" das medidas de exposição e desfecho têm maior possibilidade de conter viés de seleção, posto que o conhecimento do status de doença pode influenciar a seleção de indivíduos para o estudo.

Da mesma forma, em estudos retrospectivos ou históricos, tanto a exposição como o desfecho são aferido e apurados após as suas ocorrências, pois ambos aconteceram antes do início da investigação. Este tipo de informação é obtida através de registros pré-existentes, através da recordação dos indivíduos que fazem parte do estudo ou de seus *proxis*. De uma maneira geral, estes estudos têm maior possibilidade de viés de informação. Por outro lado, apesar das informações coletadas prospectivamente terem um custo maior do que os dados apurados retrospectivamente, de uma maneira geral, estes dados têm menor probabilidade de apresentar erros de mensuração/classificação do que os que são mensurados antes do início da investigação. Este fato, como discutido nas seções 2.2.1. e 2.2.3., se deve à homogeneização dos critérios de classificação dos status de exposição e desfecho; à possibilidade de treinamento do pessoal que realiza a coleta de dados e ao acompanhamento desta etapa da pesquisa pelos pesquisadores.

2.1.4 - Definição do domínio do estudo:

Para que uma relação de ocorrência faça sentido, é imprescindível a clara definição da população a que o estudo está se referindo, ou seja, a definição do domínio do estudo. Em

algumas situações, a limitação deste domínio pode ser inerente ao próprio problema a ser investigado. Por exemplo, um estudo sobre as reações adversas a um determinado medicamento, só pode se referir a pessoas que façam uso do medicamento.

O estabelecimento do domínio do estudo obedece a critérios diferentes, de acordo com o tipo de investigação que está sendo realizada. Nos estudos particularistas, as relações de ocorrência se restringem a uma população específica, como por exemplo, crianças que tenham sido submetidas ao atendimento ambulatorial de um certo hospital, em um período de tempo delimitado. Nestes casos, o domínio do estudo é restringido *a priori* e a base é formada levando esta restrição em consideração. A restrição espaço-temporal é um exemplo bastante frequente desta situação.

No desenho de estudos abstratos, a população fonte das informações está sendo utilizada apenas para captar as relações de ocorrência em geral e não as relações que são restritas a aqueles indivíduos do estudo ou à população da qual eles são representantes. Neste tipo de investigação, o domínio do estudo não é restrito à população fonte. A capacidade de generalização dos resultados obtidos é baseada no julgamento dos pesquisadores e se baseia no esclarecimento de quais condições são relevantes e quais são irrelevantes para a extrapolação dos resultados.

É importante frizar que a capacidade de generalização dos resultados de um estudo não é uma questão de inferência estatística (GREENLAND, 1993). Não é necessário que a população de estudo seja representativa de uma população alvo para que seja possível a generalização. Somente a partir do entendimento desta questão é possível extrapolar resultados obtidos em estudos com animais para a população humana, por exemplo. Em suma, pode-se dizer que a experiência capturada da base será utilizada para o conhecimento das relações de ocorrência no domínio abstrato que ela representa (MIETTINEN, 1985; ROTHMAN, 1986).

Quando se está diante de estudos onde é mais fácil a captação de um grupo especial de indivíduos, na medida em que eles são maioria na base do estudo, é comum a limitação do

domínio aos indivíduos pertencentes a esta categoria mais frequente. Esta estratégia aumenta a eficiência através da redução do custo operacional do estudo, já que a informação é mais facilmente captada. Por exemplo, ao se investigar a relação do fumo com câncer de pulmão, é mais eficiente utilizarmos o subdomínio do sexo masculino, na medida em que a proporção de expostos ao fumo é maior neste grupo. Isto não impede que os resultados encontrados sejam generalizados para a população de mulheres. Para tal, é fundamental a premissa de que o fato de ser homem é irrelevante para a ação carcinogênica do fumo no tecido pulmonar. Tal assunção é baseada no conhecimento da homogeneidade da ação carcinogênica do fumo e na similaridade biológica entre os pulmões de homens e mulheres (ROTHMAN, 1986).

2.2. A definição da base do estudo: A busca da validade e eficiência nos estudos Epidemiológicos

Quando não há viés, a base do estudo pode ser definida como a população fonte das informações sobre as relações de ocorrência de interesse. Nestes casos, é a referência direta destas informações. Como vem sendo discutido nas linhas anteriores, em estudos particularistas, a população de estudo é um censo ou uma amostra probabilística da base, que é o domínio de interesse da investigação. Em estudos abstratos, a base será apenas a fonte para a apreensão das relações de ocorrência. A especificação da base, portanto, não fará parte do problema a ser estudado. Sua definição será escolha do pesquisador, baseada nas questões relativas à eficiência do estudo e será uma das etapas de desenho da pesquisa.

A definição da base é fundamental para a garantia da validade do estudo (validade de comparação) e para a discussão das questões relativas ao custo e eficiência da pesquisa. Como apresentado a seguir, a construção da base do estudo é pautada nas seguintes questões: a) estabelecimento de um critério de elegibilidade de seus membros; b) definição da matriz de distribuição das variáveis de interesse; e c) tipo de cobertura do período de risco.

É interessante destacar a diferença entre a definição da base e a escolha da estratégia de captação dos elementos que irão compor a população do estudo. A base é composta pelos indivíduos que seriam, potencialmente, membros do estudo. Não é necessário que todos os indivíduos da base façam parte da população de estudo. Como será apresentado após a discussão relativa à construção da base, existem diferentes maneiras de selecionar estes indivíduos para compor a pesquisa (MIETTINEN, 1982).

2.2.1- Definição dos membros da base do estudo

Nas investigações epidemiológicas, o tipo de população de estudo se refere à natureza da experiência dos indivíduos no curso da investigação. Esta população pode ser de dois tipos: transversal e longitudinal. Quando a população utilizada é do tipo transversal, as observações individuais são realizadas em um único momento do tempo, não necessariamente o mesmo para todos os indivíduos. Nas populações longitudinais, os dados individuais são coletados em pelo menos dois momentos diferentes, ou então, a população é monitorizada continuamente, durante um intervalo de tempo, para a detecção de eventos ou possíveis mudanças nos membros desta população. Assim, a utilização de uma população longitudinal sempre envolve um período de seguimento.

As populações longitudinais podem ser de dois tipos: fixa (coorte) e dinâmica. Uma população fixa é um grupo de indivíduos que se adequa a um critério de admissibilidade baseado na ocorrência de um evento, em lugar e tempo específico. Seus membros são considerados integrantes da população em estudo até o término do mesmo. Não há entrada de novos indivíduos ao longo da investigação. O curso de uma coorte pode ser prospectivo, quando o início do período de seguimento coincide com o estabelecimento dos critérios de admissibilidade, e retrospectivo, quando este período ocorre antes da definição deste critério, ou seja, quando o período de risco é anterior à identificação dos casos (MORGENSTERN, 1989).

Ao contrário da coorte, a população dinâmica não consiste de uma população fechada de indivíduos. Seus membros não são os mesmos durante todo o período de seguimento.

Existe uma renovação de indivíduos durante o estudo. A razão para isto é que o critério de admissibilidade deste tipo de população é baseado em uma definição de "estados" e não de eventos. Todos os indivíduos que estiverem fazendo parte do estado determinado, farão parte da base do estudo. Quando o tamanho da população e a distribuição das variáveis relevantes permanecem constantes durante todo o período de acompanhamento, a população é denominada estável ou estacionária.

Os estudos que envolvem parâmetros de incidência requerem um seguimento da experiência populacional ou um esquema de captação de indivíduos que emule esta experiência (estudos caso-referente e caso-base, por exemplo). Entretanto, os estudos que se interessam pela distribuição de características - estudos de prevalência - não necessitam deste acompanhamento. Podem ser realizados através de captação transversal de experiências da base populacional em um determinado momento de tempo. A principal característica de um estudo que se utilize de uma base transversal é a aferição concomitante da exposição e do desfecho. Isto não quer dizer que a referência temporal da exposição aos fatores de risco em estudo e aos confundimentos tenha que ser concorrente. Como foi discutido na seção 2.1.1., esta referência depende do processo causal que está sendo investigado. O critério de admissibilidade, ou seja, a maneira de formação da base de uma população transversal, é baseado na ocorrência de um evento, assim como a construção de uma coorte.

A base do estudo poderá ser construída antes da captação dos casos, formando o que é denominado base primária, como por exemplo, a população dinâmica de uma cidade em um determinado período de tempo ("base populacional"). A base primária é, de uma maneira geral, definida por critérios geográficos. Quando a base é formada após a captação dos casos, ela é denominada base secundária. Na definição de uma base secundária, assume-se que os casos captados são o censo dos casos da base de onde eles são provenientes, ou uma amostra aleatória dos mesmos. Caberá neste momento, especificar a base do estudo como composta por indivíduos que, se se tornassem casos, seriam capturados pelo estudo. A opção por trabalhar com uma base secundária envolve uma reflexão bastante minuciosa a respeito dos critérios de referência que determinaram a

captação dos casos para o estudo, na medida em que os indivíduos captados para o grupo controle devem ter sido submetidos ao mesmo processo de referência que os casos, sendo, portanto, da mesma base.

Um excelente exemplo para esta discussão, é o estudo do tipo caso-referente citado por MIETTINEN (1985b), no qual é testada a hipótese da tequila (bebida alcóolica mexicana) ser a causa de diarreia em viajantes que estão, temporariamente, na cidade Acapulco. O referido estudo teria sua base definida posteriormente aos casos e, conseqüentemente, seria um estudo de base secundária. A proposta inicial para a composição do grupo controle - grupo referente da experiência de exposição na base - foi a utilização de vizinhos ou parentes dos casos atendidos no hospital de Acapulco. Esta proposta tinha como objetivo o controle de variáveis não mensuradas no estudo, tais como estrato social e renda, assumindo-se que estas variáveis seriam homogêneas entre os grupos de comparação assim formados.

Porém, considerando a necessidade do grupo referente representar a experiência de exposição da população que originou os casos estudados (base do estudo), esta deveria ser formada pela população que seria drenada para o hospital onde foram captados os casos (em se tornando casos) naquele período de tempo específico no qual os casos foram identificados. Logo, pessoas que estivessem a quilômetros de distância do serviço onde os casos foram atendidos não seriam bons controles. A especificação deste grupo referente baseia-se na assunção de intercambialidade dos indivíduos da série índice e referente, essencial para garantir a comparabilidade entre os grupos. Logo, o grupo controle não deveria ser formado por vizinhos ou parentes dos casos e sim, por uma amostra da população que seria referida para este mesmo hospital, se apresentasse diarreia.

Através da discussão deste exemplo, é possível notar que, nos desenhos de base secundária, o principal desafio é a definição da base do estudo, baseada na premissa de que tanto os casos como os indivíduos selecionados para o grupo controle sejam representantes da mesma base. Por outro lado, a maior dificuldade para os estudos de base primária reside na captação dos casos, pois a construção de um sistema de vigilância de

casos desprovido de qualquer tipo de viés de seleção é bastante trabalhoso (WACHOLDER et al., 1992).

Admissibilidade espaço-temporal

A admissibilidade em função de lugar e tempo em estudos particularistas faz parte do problema em investigação. Em estudos abstratos, estes critérios podem ser fundamentais para a construção de uma boa base de estudo, no que se refere a sua informatividade e capacidade de generalização dos resultados do mesmo. Esta localização temporal e espacial da base deve proporcionar: ampla variabilidade dos fatores determinantes e dos modificadores de efeito que estejam sendo analisados; pequena variabilidade dos fatores de confusão e modificadores de efeito não estudados; e um domínio de estudo eficiente ou relevante no que se refere ao nível basal do desfecho. Com o seguimento destes critérios, o domínio do estudo se torna eficiente, diminuindo o tamanho da amostra de indivíduos necessária para alcançar uma boa precisão dos estimadores (MIETTINEN, 1985).

A temporalidade também fornece subsídios para a especificação de uma base que possibilite uma adequada coleta das informações. A melhor qualidade das informações é observada em bases prospectivas, na medida em que o investigador é capaz de padronizar as definições teóricas das variáveis de interesse, assim como suas escalas teóricas e empíricas, diminuindo a possibilidade de viés de informação. Em termos de custo financeiro, a base retrospectiva será sempre mais vantajosa, uma vez que as informações já foram colhidas, não sendo, portanto, necessária a organização de uma estratégia de seguimento populacional para a captação das relações de ocorrência.

2.2.2. Desenho da matriz de distribuição das variáveis

Considerando que uma relação empírica não é alterada por qualquer manipulação na base do estudo que mude a distribuição dos fatores determinantes, dos modificadores de efeito e dos confundimentos que estão sendo analisados, a construção da base deve ser orientada no sentido de garantir uma ótima eficiência ao estudo. Segundo ROTHMAN (1986), o

juízo desta eficiência deve ser baseado na análise do total de informações por total de indivíduos ou total de pessoas-tempo, avaliando-se o total de informações a serem obtidas em relação ao custo necessário para esta coleta de dados.

Segundo o autor, a informatividade por indivíduo depende da proporção de expostos na base, da proporção de doentes (ou futuramente doentes) e da distribuição dos indivíduos de acordo com as principais variáveis que entrarão na análise. Sendo assim, a matriz de distribuição destas variáveis na base, poderá ser construída objetivando aumentar a eficiência do estudo. Por exemplo, se a base escolhida for composta por uma pequena proporção de indivíduos expostos ou por indivíduos que pertençam a uma faixa etária que não concentre um grande número de casos, o estudo será pouco eficiente. Em desenhos observacionais, a única possibilidade de modificação desta matriz é através da seleção de indivíduos, de acordo com a distribuição das variáveis de interesse. Quando esta seleção se dá levando em consideração a distribuição desejada de determinantes, fatores de confusão e/ou modificadores de efeito, diz-se que a matriz é seletiva. Caso contrário, ela é denominada não-seletiva (MIETTINEN, 1982; 1985; 1989).

Em relação à distribuição dos determinantes, é interessante que a base tenha uma ampla variação destes fatores, para que seja possível estudar o papel dos vários níveis de exposição na relação de ocorrência de interesse. A informatividade da base será maior quanto maior for a variação dos determinantes e quanto maior for a participação dos extremos de sua escala empírica na base do estudo (MIETTINEN, 1985).

Quando se pretende estabelecer um critério para a composição da base em relação aos fatores modificadores de efeito conhecidos, é possível optar entre duas posturas. Quando se está interessado em estudar o papel destes fatores no processo de investigação, é necessário que os mesmos variem, assim como os determinantes. Quando o conhecimento *a priori* já estabeleceu que o efeito dos determinantes se dá de forma diferente em cada estrato de um fator modificador de efeito, se torna pertinente restringir o domínio do estudo a apenas um destes estratos (MIETTINEN, 1982).

Em relação aos fatores de confusão, a base adequada é aquela que não permite a variação destes fatores. Seria interessante restringir sua distribuição a um sub-grupo específico homogêneo para toda a base (um determinado sexo ou grupo etário, por exemplo). Como será discutido na seção referente às estratégias de captação da informação na base de estudo, alguns autores indicam a utilização de pareamento para a captação do grupo controle, através da estratificação da base de estudo. Esta seria uma das maneiras de conseguir homogeneidade, principalmente quando se está interessado na investigação de um único determinante (MIETTINEN, 1982).

O tamanho da base do estudo dependerá de questões relativas à informatividade da mesma e ao custo das informações. A informatividade está relacionada à distribuição das variáveis de interesse. O custo de um estudo, além de envolver questões relacionadas ao tamanho da base e ao período de seguimento necessário para recuperar a informação pretendida, também envolve questões relativas à construção da malha populacional (base), para permitir uma correta seleção dos indivíduos. Baseando-se nestas questões, o pesquisador decidirá sobre o tamanho da base mais adequado. É interessante destacar que esta definição não está relacionada a critérios estatísticos e é mais uma das etapas de desenho da estratégia de captação do processo de interesse, onde a subjetividade dos pesquisadores será determinante da estratégia a ser utilizada.

2.2.3. A cobertura do período de risco

A cobertura do período de risco dos indivíduos do estudo se dá de diversas formas. Uma das opções é a construção da base do estudo através do estabelecimento de uma coorte definida por um evento de entrada e o acompanhamento dos indivíduos por um determinado intervalo de tempo. Nesta coorte, a experiência de incidência é captada através de um seguimento prospectivo dos indivíduos ou através de uma cobertura retrospectiva, baseada na apuração de informações de uma experiência anterior ao início do estudo e, conseqüente, identificação dos indivíduos, através da utilização de registros existentes ou de recordações de informantes (KLEINBAUM et al., 1982).

A cobertura retrospectiva da experiência de uma coorte constitui uma base enviesada para estudos que se utilizam de parâmetros de incidência, sempre que a ocorrência prévia da doença esteja associada à possibilidade do indivíduo fazer parte da coorte. Por exemplo, em estudo baseado na informação proveniente de registros médicos de um serviço de saúde ocupacional, onde o critério de admissibilidade do indivíduo seja a existência da informação, sempre que a existência do registro for condicional à ocorrência da doença em questão, existe viés. Considerando que os indivíduos doentes necessitam de acompanhamento médico mais frequente do que os sadios, neste tipo de estudo, este viés deve ser sempre considerado (MIETTINEN, 1985).

Para assegurar a validade dos resultados obtidos, os estudos que se utilizam de coberturas de período de risco prospectivas, devem garantir que não exista viés de seguimento/acompanhamento; ou seja, que a probabilidade de existir perdas de informações (ou indivíduos) durante o período de seguimento não esteja associada ao desfecho. Este fato implica na premissa de que a medida de efeito entre as perdas seja a mesma que entre os indivíduos do estudo. Como geralmente não se tem a informação do número de doentes entre as perdas, é difícil garantir esta afirmativa (MORGENSTERN, 1989).

Como pode ser observado nas linhas anteriores, a definição da base do estudo e a cobertura do período de risco são etapas importantes para garantir que os resultados obtidos na investigação sejam válidos. É interessante destacar três situações nas quais, segundo MIETTINEN (1985), a validade na definição da base é frequentemente ameaçada. A primeira é quando se utiliza a cobertura retrospectiva do período de risco, uma vez que este tipo de cobertura pode apresentar problemas com relação à garantia da qualidade das informações do estudo. A segunda, é quando a definição da base se dá, concomitantemente, à captação dos casos. Nestas situações, deve se ter cuidado para que uma impressão da existência de relação entre uma determinada exposição e o desfecho não influencie o pesquisador na definição de uma base que "comprove" a relação suspeita. A terceira situação a ser destacada é quando existe perda seletiva dependente do desfecho.

Cabe ressaltar que este fenômeno somente ocasiona estimativas de efeito enviesadas quando a perda também estiver relacionada à exposição, ou seja, quando for diferencial (MIETTINEN, 1985).

2.3. A amostragem da base

Após a definição da base, o próximo passo na construção do desenho de estudo é o estabelecimento da estratégia de captação das informações referentes às funções de ocorrência pertinentes a esta base. Quando se está diante de uma base transversal ou de coorte, o que interessa é a captação da experiência de cada indivíduo da base. Por outro lado, quando se está trabalhando com uma população dinâmica, o foco de interesse se desdobra em duas questões fundamentais. Primeiro, a identificação dos eventos e a determinação de seu subdomínio de origem. Segundo, o estabelecimento do tamanho dos vários subdomínios da base. Em suma, o objetivo é determinar o número de casos e a quantidade "pessoa-tempo" de cada subdomínio, de acordo com o status de exposição a fim de determinar as respectivas taxas (MIETTINEN, 1982; 1985).

A compreensão das contradições existentes entre os dois tipos de população (fixa e dinâmica) e entre as diferentes maneiras de coletar as informações do estudo (censo ou amostra da base), permitiu a mudança do sistema de classificação dos estudos epidemiológicos. A oposição entre estudos de coorte e caso-controle baseada na temporalidade (*timing*), nas direcionalidades opostas e na estratégia de seleção dos indivíduos, caiu por terra. Principalmente, após os escritos de MIETTINEN (1976; 1985a; 1985b), a epidemiologia passou a compreender que o eixo de comparação, independente da estratégia de captura das informações, é entre o grupo de expostos e não-expostos. Ou seja, tanto em estudos de seguimento, como em estudos de caso-controle, o objetivo é a comparação das medidas de efeito entre os diferentes grupos de exposição. Atualmente, considera-se que o que se opõe à base de um estudo de coorte (fixa) é a base dinâmica; e o que se opõe à utilização de uma estratégia de captação de informações baseada no censo/amostragem completa da base, é a estratégia de amostragem incompleta, onde são

captados todos os casos (ou uma amostragem aleatória dos mesmos) e amostrada uma parcela desta mesma base, para formar o grupo controle que a representa (MIETTINEN, 1976).

Com o objetivo de captar as experiências de exposição de todos os indivíduos da base, nos estudos de seguimento, as informações são coletadas através da realização de um censo ou uma amostragem aleatória da base do estudo. Estudos deste tipo envolvem um custo bastante alto, uma vez que demandam o acompanhamento regular de toda a base. Porém, esta experiência populacional pode ser captada de uma forma mais eficiente do que a apresentada. Nas estratégias tipo "caso-referente" ou "caso-base" (MIETTINEN, 1976), é realizada a identificação e classificação de todos os casos (censo) e é retirada apenas uma amostra desta base, que seja representante da mesma, no que se refere à experiência de exposição aos fatores em estudo. Este tipo de desenho oferece a informação necessária para que as medidas de efeito sejam estimadas, com um custo operacional muito menor do que a amostra completa da mesma (censo) (MIETTINEN, 1976; 1982).

A seleção dos indivíduos

Tanto em estudos de seguimento, como em estudos de caso-controle, dependendo da estratégia de captação da informação utilizada, a seleção de indivíduos é uma fonte de erro em potencial. Este tipo de erro ocorrerá sempre que existir um fator estranho modificando a probabilidade de seleção de indivíduos. Quando o fator ou os fatores são identificados e mensurados, é possível, através da realização de uma análise de dados que contemple o controle destas variáveis, remover este fator de erro sistemático. Daí, alguns autores classificam o "viés de seleção" como um tipo especial de confundimento. Porém, como na maioria das vezes não se tem conhecimento dos fatores relacionados a este tipo de viés, segundo GREENLAND (1993), esta terminologia não seria adequada.

Em estudos de caso-controle, o viés de seleção é um dos principais problemas. Tanto em estudos de base primária, como em estudos com base formada secundariamente aos casos, a estimação da medida de efeito pode ser comprometida. Quando o viés é referente à

captação dos casos, também é denominado de "viés de detecção". Uma forma de diminuir a sua ocorrência é a elaboração de um eficiente esquema de vigilância para a detecção do desfecho de interesse, seja quando forem utilizados dados secundários, seja quando a detecção de casos estiver sendo realizada concorrentemente ao período de risco.

Quando ocorre perda do indivíduo selecionado para o estudo, antes da coleta das informações necessárias (por morte do indivíduo, por exemplo), têm-se duas opções operacionais. A primeira delas é a coleta das informações com uma outra pessoa e/ou em registros médicos, o que pode ocasionar uma precária qualidade dos dados coletados. A segunda seria a exclusão deste indivíduo do estudo. A decisão de excluir o indivíduo do estudo pode trazer diferentes problemas. Nos estudos de prevalência onde a exposição de interesse estiver associada à morte do indivíduo, a medida de efeito seria subestimada, na medida em que não estariam sendo computados os casos fatais da doença, putativamente relacionados à exposição ("viés de sobrevivência seletiva"). Outra possibilidade seria a restrição do domínio do estudo aos casos não-fatais. Esta solução, porém, introduziria no estudo o viés de seguimento, na medida em que os casos fatais seriam perdas associadas à exposição de interesse.

De uma forma geral, espera-se que a associação entre a probabilidade de ser captado e o determinante em estudo seja de mesma direção entre casos e controles. Quando isto ocorre, o viés de seleção de casos e controles resultante tem direções opostas o que, por cancelamento mútuo, diminui o viés na estimação da medida de efeito de interesse (GREENLAND, 1993). Por exemplo, suponha que em um estudo de caso-controle a proporção de indivíduos selecionados que se recusaram a participar entre os casos tenha sido de 0.05, entre os expostos, e 0.02, entre os não-expostos; e entre os referentes, 0.20 e 0.10. A recusa produziria um *odds* de exposição entre os casos subestimado por um fator igual a $0.95/0.98 = 0.97$, levando a uma subestimação do risco relativo de 3%. Entre os controles o *odds* de exposição estaria subestimado por um fator de $0.80/0.90 = 0.89$. Isto resultaria em uma superestimação de $1/0.89 = 1.12$ ou 12 %. O viés de seleção total no risco relativo estimado seria de $0.97/0.89$, o que resultaria em 9% de superestimação (GREENLAND, 1993).

Estratificação dos casos

Outra possível estratégia de captação de informações da base é a realização de uma amostra estratificada dos casos, de acordo com seus fatores de exposição. Geralmente, esta forma de captação das relações de ocorrência é utilizada quando é necessária uma investigação minuciosa de um estrato de exposição frequente, sendo esta investigação onerosa. Nestes casos é possível realizar um censo dos casos de um estrato menos frequente e menos custoso, acompanhado de apenas uma amostra do estrato mais oneroso. A mesma estratégia pode ser utilizada estratificando-se os casos de acordo com os modificadores de efeito e confundimentos, quando a classificação por estes fatores é mais onerosa do que a classificação pelo status de exposição ao fator de risco em estudo. Ídem quando o custo do processamento de dados é alto (MIETTINEN, 1982; WALKER, 1982).

Estratificação da base de estudo (pareamento)

Outra forma de captar as relações de ocorrência da base do estudo é através da estratificação da base, de acordo com os fatores de confusão conhecidos. Após este procedimento, realiza-se uma amostragem de indivíduos referentes dentro de cada estrato, de forma pareada aos casos (nos estudos de caso-controle). Quando se está diante de estudos de seguimento, o pareamento pelos fatores de confusão ocorre na própria construção da base. O pareamento visa tornar os grupos comparáveis, homogeneizando a distribuição das variáveis de confusão e modificadores de efeito entre os grupos de comparação. Este tipo de amostragem é bastante comum e tem como principal objetivo o aumento da eficiência do estudo.

Segundo MIETTINEN (1985) esta estratégia de seleção é uma boa opção sempre que a amostra da base estratificada (de um estrato específico) tender a ser desproporcional ao número de casos daquele estrato ou quando existir seletividade na distribuição dos determinantes entre os casos. A amostra da base tende a ser maior sempre que houver um subdomínio da base que concentre um maior número de casos. Nestas situações, se a amostragem dos referentes não for pareada, ela terá problemas em captar a informação

necessária nos estratos com, proporcionalmente, maior número de casos. A amostragem estratificada da base é mais vantajosa do que a aleatória simples, sempre que houver uma distribuição heterogênea dos casos nos diferentes subdomínios da base.

Em relação ao ganho de eficiência com o pareamento, observa-se que este fato está relacionado à associação do fator de pareamento, geralmente um fator de confusão ou modificador de efeito, à exposição e ao desfecho. O estudo tem um ganho mínimo de eficiência quando o fator de pareamento não tem relação com o desfecho e é aferido através de uma escala empírica simples, composta de poucas categorias (particularmente se o número de indivíduos for grande). Esta eficiência aumenta na medida em que exista uma forte associação entre o fator de pareamento e o desfecho e que aquele seja aferido com uma escala simples, que contenha poucos indivíduos em cada estrato (MIETTINEN, 1985).

Quando o fator de pareamento não é um confundimento e, conseqüentemente, não há necessidade de uma análise condicional, o ganho em eficiência se dará de forma diferente do que foi apresentado nas linhas anteriores. Observa-se, nestes casos, que quando o fator de pareamento não estiver associado à exposição na base, esta estratégia de amostragem não traz nenhuma consequência. Quando se está diante de um fator de pareamento que tem associação com a exposição, mas não com o desfecho, uma amostragem pareada é menos informativa do que uma amostragem aleatória simples de mesmo tamanho; ou seja, o pareamento reduz a eficiência do estudo. Isto porque a variabilidade do determinante é menor com o pareamento do que sem o mesmo. A este fenômeno, dá-se o nome de "superpareamento" (MIETTINEN, 1970; LSHTM, 1992).

De acordo com GREENLAND (1993), o pareamento em estudos de seguimento se refere a seleção de subcoortes de exposição, de maneira que a distribuição dos fatores de pareamento seja forçadamente homogênea entre os estratos de exposição. No caso destes fatores serem adequadamente mensurados e não havendo viés de seguimento, o pareamento previne a existência de confundimento pelos fatores pareados,

condicionalmente à realização de uma análise que o leve em consideração (KLEINBAUM, 1982).

Nos estudos de caso-controle, o pareamento força a distribuição homogênea dos fatores de pareamento entre os grupos índice e referente. Como a distribuição dos mesmos não muda na população sob risco, o pareamento não previne o confundimento por estes fatores. Atualmente, é amplamente reconhecido que o pareamento introduz uma forma de viés de seleção, que pode ser removido através do ajuste pelo fator de pareamento, na análise, desde que este tenha sido apropriadamente pareado e mensurado durante a etapa de seleção de indivíduos e coleta de informações (GREENLAND, 1993).

Tamanho amostral

Após iniciar a discussão sobre as formas de amostragem de indivíduos da base de estudo, serão feitas algumas considerações sobre os procedimentos utilizados para o cálculo do tamanho amostral necessário, quando se pretende estimar parâmetros populacionais, a partir de uma amostra de indivíduos de uma população. Quando o estudo visa à inferência causal, o cálculo do tamanho amostral é baseado na premissa de que o número de indivíduos proposto é suficiente para detectar uma certa magnitude de efeito, com um mínimo de erro aleatório.

Tradicionalmente, o cálculo do tamanho amostral é baseado no poder dos testes de hipóteses utilizados na análise das medidas de efeito oriundas do estudo. Para que as inferências estatísticas baseadas nestes testes sejam válidas, se faz necessário respeitar as condições descritas a seguir. A primeira delas é que tanto a exposição, como o desfecho, sejam variáveis dicotômicas. A segunda, afirma que a seleção de indivíduos é feita através de uma amostragem aleatória simples ou de uma amostragem sistemática. A terceira assunção restringe a utilização das fórmulas em estudos que lidam com poucas variáveis na etapa de análise de dados. Desta forma, quando se está diante de uma situação que não atenda à estas premissas, as fórmulas tradicionalmente empregadas para o cálculo do tamanho amostral, devem ser corrigidas (MORGENSTERN, 1989).

Até o momento, a maioria dos estudos epidemiológicos baseia-se na definição das seguintes questões para o cálculo do tamanho do estudo: a) o erro tipo I ou alfa (α); b) o erro tipo II ou beta (β); c) a magnitude mínima do efeito que é considerada importante para ser apreendida ou que seja esperada; d) a frequência esperada da doença ou da exposição; e) a fração amostral entre o grupo índice e grupo de comparação. Porém, alguns autores apontam para a necessidade de que outras questões, não menos importantes, sejam levadas em consideração.

MCKEOWN-ELYSSSEN & TIBSHIRANI (1994) discutem a necessidade de considerar a possibilidade de erros de mensuração das variáveis de exposição (principalmente as variáveis contínuas) quando se calcula o tamanho amostral em estudos de caso-controle. Considerando que este erro tende a enviesar o valor do risco relativo (RR) em direção ao valor nulo, é importante que, ao se decidir sobre a magnitude do RR considerado de importância clínica no cálculo do tamanho do estudo, esta medida seja calculada através da utilização de um fator de correção. Tal fator é baseado no coeficiente de correlação entre a medida “verdadeira” (estimada) e a medida empírica.

Outro fator a ser considerado seria a distribuição da variável de exposição na população em estudo. De acordo com MCKEOWN-ELYSSSEN & THOMAS (1985), na medida em que a variabilidade da exposição aumenta, o tamanho amostral necessário para um determinado poder, diminui. A presença e distribuição dos fatores de confusão, assim como a magnitude da associação destes fatores com o desfecho de interesse e com a variável de exposição, também são questões que devem nortear o cálculo do tamanho amostral (DRESHER et al., 1990; KUNG-JONG LUI, 1991).

Segundo os autores, em estudos de caso-controle, a presença de fatores de confusão que não foram pareados no desenho do estudo tem uma grande influência no cálculo do tamanho amostral. A magnitude da associação entre a covariada e o desfecho parece ter maior importância no cálculo do tamanho amostral do que a associação entre a covariada e a exposição ou mesmo a prevalência de exposição aos fatores de confusão. Considerando um contexto multivariado, presume-se que se estas questões não forem consideradas,

ocorrerá uma subestimação importante do tamanho amostral necessário para que o estudo alcance um determinado poder. Desta forma, quando se pretende testar associações causais, condicionais a outros fatores de risco, devem ser utilizadas fórmulas mais complexas baseadas na estimação do número de indivíduos de cada subgrupo, após o cruzamento das diversas variáveis de interesse (DRESHER et al., 1990; KUNG-JONG LUI, 1991; LEVY & LEMESHOW, 1991).

Em geral, o cálculo do tamanho amostral é baseado na premissa de utilização de testes de hipóteses. Porém, admitindo-se o papel cada vez maior que a estimação de parâmetros populacionais e seus respectivos intervalos de confiança vem assumindo, em detrimento à utilização dos testes de hipóteses na inferência estatística, parece pertinente que sejam desenvolvidas fórmulas para o cálculo dos tamanhos do estudo baseadas no tamanho dos intervalos de confiança dos estimadores. Alguns autores vêm apontando estratégias para o cálculo do tamanho amostral que consideram esta discussão (BRISTOL, 1989; SATTEN & KUPPER 1990; BIAL,). O tamanho da amostra é calculado através do estabelecimento de um tamanho máximo de intervalo de confiança permitido pela investigação. Em estudos de caso-controle é possível calcular o tamanho amostral necessário para que um $(100 - \alpha) \%$ intervalo de confiança para o log de *odds ratio* (OR) não exceda uma variação específica, com uma probabilidade determinada.

Outra questão a ser abordada, diz respeito ao estudo da existência de modificação de efeito. Segundo MORGENSTERN (1989), quando se pretende testar termos de interação no modelo teórico, seria necessário um número amostral cerca de quatro vezes maior do que quando a interação epidemiológica não é estudada. Desta forma, a maioria dos estudos epidemiológicos não teria poder para detectar interações que estejam ocorrendo na base.

Também é interessante destacar que, como já foi discutido, a maioria das fórmulas para cálculo do tamanho de amostra são baseadas na assunção de realização de amostragem aleatória simples ou amostragem sistemática. Quando o desenho amostral utilizado é outro, costuma-se corrigir o cálculo através da utilização de um termo denominado "efeito do desenho", definido como a razão entre a variância de um estimador proveniente de um

tipo específico de desenho amostral e a variância deste estimador para uma amostra aleatória simples.

2.4. O planejamento da estratégia de coleta de informações

Com a base do estudo e a estratégia de captação dos indivíduos definidas, as informações necessárias serão coletadas no nível individual. A fase de coleta de dados deve ser planejada na ocasião da elaboração do desenho de estudo. Questões como a referência temporal, a suficiência das informações e o conteúdo e estrutura dos dados a serem coletados devem ser definidas nesta etapa. A garantia da qualidade das informações (validade de mensuração) é o próximo desafio no planejamento de um desenho de estudo epidemiológico. A discussão destas questões tem como objetivo identificar as possíveis fontes de erro, assim como reconhecer a direção e a magnitude dos mesmos. Esta etapa pode ser considerada um dos momentos de maior importância no planejamento de um estudo epidemiológico.

Segundo GREENLAND (1993), Os vieses de aferição ou informação podem ser classificados de acordo com a sua origem. Eles podem ser provenientes do processo de aferição em si; podem ser relacionados à utilização de variáveis *proxi*, para representar fenômenos complexos de difícil apreensão empírica; ou podem ser problemas de *constructo*, relacionados a definição teórica das variáveis.

Os erros de aferição são aqueles oriundos do processo empírico de mensuração das variáveis de interesse. MORGENSTERN (1989) indica que eles podem ser provenientes do próprio observador (pesquisador, entrevistador); dos sujeitos que estão sendo entrevistados, observados ou examinados; do sistema de codificação e classificação das observações de interesse; do instrumento utilizado para a aferição; e do processamento dos dados. Alguns exemplos deste tipo de viés são: defeitos no equipamento de mensuração, erros de codificação e decorrentes de "viés de memória" quando a informação é retrospectiva.

Considerando que os conceitos estudados são reduzidos a indicadores e estes a variáveis que possam ser aferidas, sempre se espera encontrar um certo grau de erro relacionado à utilização de variáveis *proxi*, na medida em que estas nem sempre conseguem representar adequadamente os conceitos em pauta. Principalmente quando se está diante de variáveis contínuas que mudam com o tempo, como hábito de fumar e ingesta alimentar, por exemplo, a escolha de uma referência temporal única para representar o status de exposição a estas variáveis sempre incorrerá em um certo erro quando o fenômeno em questão está relacionado com a exposição crônica a estas variáveis. O terceiro tipo de viés de informação está relacionado ao *constructo* que está sendo aferido. Este viés ocorre sempre que houver um erro teórico na definição da variável a ser aferida.

O erro de aferição de uma variável dicotômica, denomina-se viés de má-classificação. Este pode ocorrer com o desfecho, a exposição e/ou com os confundimentos. Segundo GREENLAND (1993), em geral, a má-classificação está relacionada à ocorrência de ambiguidade na definição do diagnóstico de uma doença (1993). As demonstrações empíricas deste tipo de viés são baseadas em características dos instrumentos de aferição das variáveis de exposição e desfecho (sensibilidade e especificidade), sendo portanto, de difícil obtenção.

Particularmente importantes em estudos de seguimento, o viés de detecção ocorre sempre que os diferentes grupos de exposição em estudo sejam acompanhados com níveis de vigilância diferentes para a detecção do desfecho. Nestes casos, o grupo exposto à variável de interesse é melhor acompanhado do que o grupo não-exposto. Logo, a probabilidade de detecção de casos naquele grupo é maior, levando à superestimação da medida de efeito (KLEINBAUM et al., 1982).

Outro tipo de erro de mensuração bastante frequente em estudos de seguimento é o viés diagnóstico. Este problema ocorre sempre que o conhecimento do status de exposição influenciar o diagnóstico do desfecho. A forma de prevenir tal erro é a construção de critérios diagnósticos bem definidos e semelhantes para os dois grupos de exposição, além

de um treinamento de toda equipe da pesquisa orientado para a prevenção do viés (MORGENSTERN, 1989).

Os erros podem ser diferenciais, quando sua ocorrência está associada a outra variável de interesse (exposição, por exemplo), e não diferenciais, quando o mesmo ocorre homoganeamente em todos os indivíduos do estudo. Quando ocorrem em duas ou mais variáveis, eles podem ser dependentes ou independentes. Quando o erro de uma variável não está associado ao da outra ele é classificado como independente. De outra forma, são considerados dependentes. A importância desta classificação decorre da capacidade de se prever, em alguns casos, a direção do viés na estimação das medidas de efeito estudadas.

Quando se está diante de má-classificação não diferencial e independente e quando a mesma ocorre com a variável de exposição, a medida de efeito é subestimada. Quando o problema estiver ocorrendo com a aferição do desfecho, o mesmo será incapaz de aumentar ou reverter uma associação entre as duas variáveis. Ou seja, o erro será sempre na direção do valor nulo da medida de efeito estimada (GREENLAND, 1993). Desta forma, em estudos que apresentem algum grau deste tipo de viés, as medidas de efeito na população devem ser maiores do que as estimadas pelo estudo. Entretanto, se as variáveis tiverem mais de dois níveis, apenas o conhecimento de que os erros são independentes e não diferenciais não garante este tipo de comportamento da medida de efeito (DOSEMEDI et al., 1990).

Quando a má-classificação se dá com a aferição das variáveis de confusão, os erros resultarão em uma subestimação do efeito de confundimento. Este fato permite que o tratamento dado a esta covariada (tanto na estratificação, como na utilização da modelagem estatística) não previna a confusão por esta covariada. Este confundimento residual ocorre devido à impossibilidade de construção de estratos internamente homogêneos em relação à real variável de confusão (GREENLAND, 1980; BRENNER, 1993). Os efeitos de erros diferenciais e dependentes são menos previsíveis. A única possibilidade de intervenção, visando minimizar tal problema, reside no conhecimento

anterior dos investigadores desta possível fonte de erros, o que, via de regra, não é possível (GREENLAND, 1989).

2.5. Validade de especificação do modelo estatístico de análise de dados

Após a apresentação dos marcos teóricos que devem nortear a construção de um desenho de pesquisa, algumas questões que dizem respeito ao processo de análise de dados se fazem pertinentes. Esta seção tem como objetivo destacar possíveis vantagens e desvantagens da utilização de modelos estatísticos multivariados, em relação à análise estratificada na etapa de análise dos dados. Os caminhos que são percorridos, desde o estabelecimento das suposições necessárias aos modelos de geração de dados, até a especificação do modelo estatístico final, serão pormenorizados, visando a discussão dos principais problemas a serem evitados, assim como possíveis soluções para os mesmos. A discussão se iniciará pela apresentação dos principais obstáculos às duas estratégias. A seguir, serão abordadas algumas questões pertinentes à especificação do modelo estatístico a ser utilizado, à escolha das variáveis que comporão tal modelo e às estratégias habitualmente utilizadas para o diagnóstico do ajuste do modelo aos dados. Ao longo do texto, serão apontados os principais limites em cada uma destas etapas e sugeridas soluções para os possíveis impasses metodológicos encontrados. O objetivo desta discussão é estabelecer um panorama das principais dificuldades na utilização de análise multivariada, visando a garantia da validade dos estudos epidemiológicos.

Análise estratificada *versus* modelagem matemática

A análise estratificada é uma das estratégias de análise que permitem o estabelecimento do efeito de uma exposição de interesse, isolado do efeito de fatores estranhos que possam estar interferindo nos resultados do estudo. As suas principais vantagens são a relativa facilidade de compreensão e realização e o pequeno número de suposições necessárias para realização das inferências estatísticas (KLEINBAUM et. Al., 1982).

Uma das principais desvantagens deste método de análise é o limitado número de variáveis que podem ser controladas, simultaneamente. A estratificação necessita que haja um número razoável de indivíduos em cada casela das tabulações cruzadas, provenientes da estimação das medidas de efeito e suas variabilidades em cada estrato dos fatores de confusão controlados. De maneira geral, o número mínimo de indivíduos em cada casela para que seja possível a realização dos testes estatísticos é cinco. Logo, os cruzamentos de variáveis não podem ser muitos, a fim de garantir que haja indivíduos suficientes em todos os estratos (KLEINBAUM et al., 1982; GREENLAND, 1989).

Outro problema com a análise estratificada é a necessidade de categorização das variáveis contínuas. Considerando que os estratos formados por esta categorização devem ser bastante amplos para garantir o número mínimo de indivíduos nas caselas provenientes dos cruzamentos realizados, existirá sempre o risco de se estar introduzindo confundimento pela variável no interior de cada estrato. Este fato é decorrente da possível heterogeneidade da medida de efeito entre os indivíduos de um mesmo estrato. Outra limitação desta técnica de análise está relacionada ao estudo das interações (GREENLAND, 1989).

A introdução de um dos modelos estatísticos mais difundidos na epidemiologia (Regressão Logística), na década de 60, foi responsável por um grande otimismo dentro da comunidade científica com relação à utilização da modelagem estatística, na análise de estudos epidemiológicos (VANDENBROUCKE, 1987). Tal comportamento foi decorrente do estabelecimento de certas vantagens das técnicas de modelagem, em relação à análise estratificada. Estas são: a possibilidade de controle de muitas variáveis simultaneamente; a possibilidade de estudar mais adequadamente as interações; e a capacidade de se trabalhar com variáveis contínuas em sua forma original (KLEINBAUM et al., 1982).

Porém, após alguns anos de utilização pouco crítica destes métodos de análise, diversos autores (ROBINS & GREENLAND, 1986; VANDENBROUCKE, 1987; GREENLAND, 1989) já apontam para os diferentes tipos de problemas provenientes do uso de modelos matemáticos. Apesar deste tipo de procedimento analítico ser responsável pela detecção e

sumarização de dados, de uma forma mais eficiente do que através da análise estratificada simples, esta vantagem está sujeita a ocorrência de uma série de vieses. As premissas utilizadas na modelagem são mais restritivas do que na análise estratificada. O desrespeito a elas pode originar medidas de efeito e medidas de variabilidade incorretas (GREENLAND, 1989).

As dificuldades na utilização de modelos de análise multivariados se iniciam pela escolha de uma função matemática que expresse a relação entre a variável dependente, a exposição e os fatores de confusão dentre um ilimitado número de modelos possíveis. Após a especificação do modelo, cabe a definição das variáveis e dos termos de interação que farão parte do mesmo. Todas estas escolhas são complicadas pelo fato de uma influenciar a outra. A escolha da função matemática, assim como da forma de entrada das variáveis no modelo (forma categórica ou contínua), é influenciada pela escolha das variáveis e dos termos de interação, e vice-versa (GREENLAND, 1989). A ilusão de objetividade e especificidade com a utilização da modelagem caiu por terra, na medida em que se observa que um conjunto de dados se ajusta bem a uma série de modelos, de diferentes famílias (VANDENBROUCKE, 1987).

Apesar deste campo de investigação ainda se encontrar em ascensão, GREENLAND (1989) e WHITE (1989) indicam alguns dos problemas consequentes do erro de especificação do modelo estatístico e da estratégia de entrada das variáveis. O primeiro é relativo às medidas de variabilidade dos estimadores. Segundo os autores, o erro de especificação pode ter como consequência o cálculo de um intervalo de confiança que não contenha o parâmetro populacional de interesse. Em segundo lugar, mesmo que a especificação do modelo esteja correta, o erro na forma de entrada das variáveis pode ocasionar um reduzido poder dos testes utilizados, para o estabelecimento das relações do tipo dose-resposta entre as variáveis de exposição e o desfecho. Problemas nos estimadores também seriam encontrados, se as relações entre as variáveis de interesse e o desfecho fossem melhor representadas por um modelo matemático diferente do que foi utilizado.

A especificação do modelo estatístico

A modelagem estatística é baseada na escolha de modelos que apresentam características específicas, baseadas em algumas suposições necessárias à sua utilização. O conhecimento de tais características permite a consideração da aplicabilidade dos mesmos em uma situação específica e a orientação dos pesquisadores, em relação às mudanças necessárias para a construção de um modelo estatístico que melhor se ajuste aos dados, quando o modelo não tiver sido adequado.

Para uma correta especificação do modelo estatístico a ser utilizado é importante apontar a existência de dois tipos básicos de modelos, de acordo com seus objetivos fundamentais: empíricos e explicativos. Os modelos empíricos são voltados para as ações. São modelos preditivos, nos quais a observação dos dados captados é utilizada para a predição de comportamentos futuros. Por outro lado, os modelos explicativos buscam a construção de um mecanismo básico que seja responsável pela ocorrência do fenômeno em estudo. Seria um esforço para a compreensão do processo em investigação. O discernimento sobre o objetivo do estudo será fundamental para o estabelecimento do tipo de modelo a ser utilizado. Quando a intenção for apenas fazer predições do comportamento de populações com determinadas características, não será necessário a utilização de modelos mecanicistas mais complexos que se interessem em desvendar como o sistema funciona. Nestes casos, será suficiente a utilização de modelos simplificados (LEHMANN, 1990).

Em relação à capacidade de generalização dos resultados do estudo, os modelos explicativos exigem abstração e idealização, para que seja possível eliminar as circunstâncias específicas de uma situação em particular. Tais modelos têm a pretensão de descrever as leis que regem os processos de determinação em estudo, permitindo as formulações mais generalizantes possíveis.

Atualmente, considera-se que entre as posições extremas dos modelos empíricos, por um lado, e os explicativos, por outro, existem vários tipos intermediários, que apresentam tanto características de um como do outro. Vários progressos científicos têm sido

estabelecidos com a utilização de variantes destes dois extremos. Supõe-se que ambos sejam os pontos extremos de uma escala contínua e, acertadamente, pouco precisa (LEHMANN, 1990).

Modelo estrutural

Um dos principais desafios da modelagem é a seleção de uma forma matemática para a expressão da relação de dependência entre as variáveis em estudo e o desfecho. Esta etapa da análise é denominada especificação do modelo estrutural. É fundamental destacar que o primeiro passo na escolha deste modelo será a especificação da família a que o mesmo deva pertencer. Esta decisão não depende dos dados obtidos e sim, do conhecimento do problema que está sendo estudado. Uma vez conhecida a família, a escolha do modelo específico se dará. Porém, devido às escassas informações habitualmente disponíveis, os modelos utilizados nas pesquisas epidemiológicas acabam se restringindo a aqueles existentes nos pacotes estatísticos computacionais mais difundidos. Para a análise de estudos de Caso-Control é predominante a utilização da Regressão Logística. Em estudos de Coorte, são comumente utilizadas as Regressões de Poisson, Cox e a Logística.

Nos estudos epidemiológicos, estes três tipos de regressão têm algumas premissas comuns e têm semelhante significado epidemiológico. As duas principais premissas são: a) o odds de doença ou a taxa de incidência crescem de forma exponencial com o aumento linear da exposição ou das variáveis de controle; b) o efeito conjunto das variáveis de exposição e os fatores de confusão é multiplicativo. É interessante destacar que nenhuma das duas suposições é aplicável à maioria dos problemas epidemiológicos. Embora existam atualmente várias pesquisas sendo realizadas com objetivo de estabelecer modelos estatísticos mais gerais, pouco foi esclarecido sobre as consequências da violação de tais suposições na estimação das medidas de efeito e respectivas medidas de variabilidade (GREENLAND, 1989).

Com relação aos estudos de seguimento, CLAYTON & HILLS (1993) preconizam que, quando se estiver diante de um período de acompanhamento longo ou desfecho comum,

sejam utilizados os modelos de risco ou os que estimem a razão de taxas diretamente, em detrimento dos modelos que estimam o *odds ratio* (Regressão Logística, por exemplo). Nestas situações o *odds ratio* não é um bom estimador do risco relativo e da razão de taxas. Problemas também existem com relação a estimativa da variabilidade dos estimadores. Isto pode ser facilmente observado comparando-se os resultados do modelo logístico aos encontrados na análise estratificada, utilizando-se uma variável de exposição e uma covariada, simulando uma situação onde o desfecho de interesse seja frequente. Calculando-se manualmente os intervalos de confiança na análise estratificada, para estudos de coorte, conforme modelo encontrado em MORGENSTERN (1989), observa-se que os mesmos diferem dos resultados encontrados quando se utiliza a regressão logística.

Desta forma, em estudos de seguimento, a regressão de *Poisson* deve ser preferida, em relação à logística, quando se pretende estimar a razão de taxas. Nos estudos que visam estimar o risco relativo, nos quais cada indivíduo é estudado por um período de risco fixo, os parâmetros originais de interesse são probabilidades. Logo, a regressão de *Poisson*, em sua forma tradicional, não parece ser adequada.

Segundo os autores, em estudos de caso-controle, é interessante modelar o *odds ratio* porque o mesmo é independente da fração amostral e porque ele pode ser traduzido em termos de razão de taxas ou de risco relativo na base do estudo. Em estudos de seguimento, que visam a estimação do risco relativo, tais vantagens não são imediatas. Porém, a possibilidade de trabalhar com uma medida que não tenha nenhuma restrição matemática, como é o caso do *log de odds*, parece ser responsável pela ampla utilização destes modelos. Segundo os autores, uma alternativa à utilização do *log de odds* seria derivada da relação entre o risco (p), a probabilidade de falha em um determinado intervalo de tempo (t), e a taxa de incidência do desfecho, neste intervalo (l), através da utilização de modelos para o $\log(-\log(1-\pi))$. Os mesmos podem ser interpretados como modelos para $\log(\lambda)$ e parâmetros estimados por estes modelos podem ser interpretados como os logaritmos das razões de taxas. Esta função $\log(-\log(1-\pi))$ é denominada “transformação complementar *log-log* de π ” (CLAYTON & HILL, 1993).

Outra sugestão para a escolha do modelo estrutural a ser utilizado quando se quer estimar o risco relativo, em um estudo de coorte (população fixa), em um contexto multivariado, é a comparação dos diversos resultados encontrados utilizando-se os diferentes modelos. Considerando os intervalos de confiança construídos na análise estratificada como sendo o padrão de referência, é possível quantificar o grau de distanciamento destas medidas com relação às calculadas a partir dos diferentes modelos estruturais utilizados.

Como foi discutido, em estudos de seguimento, que visam o Risco Relativo, quando o evento é frequente, tanto o estimador de ponto da medida de efeito, como suas medidas de variabilidade não parecem ser adequadas. Uma opção a ser utilizada nestas situações (que necessita ser melhor discutida) seria a utilização da regressão de Poisson, substituindo-se a quantidade de pessoas-tempo, necessária ao cálculo das razões de taxas, pelo total de pessoas, em se tratando de uma população fixa (coorte). Desta forma, a medida de efeito calculada deixa de ser a razão de taxas e passa a ser o risco relativo. Observa-se que, com este procedimento, as medidas de variabilidade são mais próximas das encontradas através da utilização da análise estratificada.

O modelo amostral

Até recentemente, a única preocupação com a especificação do modelo a ser utilizado na análise de dados girava em torno da especificação de um modelo estrutural. Porém, observou-se que esta especificação não é suficiente para um perfeito ajuste dos dados ao modelo escolhido através dos métodos usuais. Além do modelo estrutural, para que haja correta especificação do modelo estatístico, é necessária a correta especificação do modelo de geração de dados - modelo amostral. Esta parte do modelo estatístico representa a variação não explicada ou aleatória dos dados observados (GREENLAND, 1989). Para os métodos paramétricos, o modelo amostral é uma fórmula matemática que expressa a probabilidade de observação dos possíveis padrões de dados, como uma função de certos parâmetros constantes e desconhecidos.

GREENLAND (1990) aponta que entre os benefícios estatísticos da randomização na alocação dos indivíduos participantes em um estudo experimental, destaca-se o conhecimento do pesquisador sobre a distribuição de probabilidades dos possíveis resultados, sob uma hipótese específica de ausência ou existência de efeito de uma determinada exposição (modelo de geração de dados - modelo amostral). Sendo assim, torna-se possível o cálculo de medidas válidas de variabilidade dos estimadores, decorrente da eliminação do erro de especificação relacionado ao desconhecimento do processo de geração de dados.

A maioria dos testes convencionais utilizados na inferência estatística, assim como o teste exato de Fisher e o teste χ^2 de Pearson, se baseia na assunção de randomização dos indivíduos entre os grupos de exposição. Quando os estudos não são randomizados, o cenário nulo nada indica sobre a probabilidade de se encontrar qualquer resultado, na medida em que os mesmos são extremamente sensíveis a qualquer fator estranho relacionado à seleção de indivíduos. Sendo assim, em estudos observacionais, a inferência estatística não permite conclusões probabilísticas válidas a respeito de um efeito específico. Tanto para a estimação do p-valor, como dos intervalos de confiança e razões de verossimilhança, assume-se que a permuta dos estratos de exposição são resultados igualmente prováveis no processo de determinação desta exposição (pelo menos dentre os estratos dos fatores controlados). Porém, na medida em que esta assunção somente é verificada quando há randomização na alocação de indivíduos nos grupos de comparação, como utilizar estas técnicas estatísticas em estudos observacionais? O que é proposto por alguns autores, é a interpretação das estatísticas convencionais, de modo que as medidas de variabilidade calculadas representem apenas as medidas, caso o estudo fosse randomizado. Isto é, se faz necessário que o pesquisador tenha claro que a imprecisão do estimador é maior do que a estimada por estas técnicas usuais, sempre que os estudos não forem randomizados (MEIER, 1986; GREENLAND, 1990).

O que ocorre na maioria dos estudos, é a atribuição da escolha do modelo amostral ao pacote estatístico que está sendo utilizado. Os modelos estruturais para probabilidades ou proporções são habitualmente ajustados assumindo-se uma distribuição binomial para o

número de casos observados em cada combinação entre exposição e covariada. A Regressão Logística é um exemplo. Os modelos para taxas, Regressão de Cox ou Regressão de Poisson, por exemplo, geralmente são baseados na distribuição de Poisson. Os mesmos modelos amostrais são utilizados para derivar testes e intervalos de confiança da análise estratificada (GREENLAND, 1989).

A maioria dos modelos amostrais é baseada na assunção de que a probabilidade de resposta individual é homogênea no interior de cada estrato composto pelos níveis da variável de exposição e das covariadas; e de que as respostas individuais são independentes. Se estas premissas são violadas, estes modelos usuais se tornam inadequados para uma correta estimação das medidas de efeito, de variabilidade e ajuste do modelo na etapa de análise. Quando a especificação do modelo amostral é incorreta, os erros-padrões da análise estratificada e da própria regressão multivariada são subestimados, podendo ocasionar um mal ajuste de um modelo estrutural que, originalmente, seria perfeitamente correto. Com objetivo de solucionar tais problemas, vêm sendo desenvolvidos modelos amostrais mais gerais do que os modelos de distribuição de Poisson e Binomial. Dentre os modelos que incorporam o excesso de variação, cita-se os modelos para efeitos aleatórios (GREENLAND, 1989).

Tais modelos pretendem dar conta do excesso de variação encontrado na pesquisa. Para a discussão destes modelos é utilizado um exemplo (EGRET - 2º revisão, 1991). Neste exemplo, se está interessado em testar a ação teratogênica de uma substância química. Para isto, sugere-se a realização de um estudo experimental, com alocação randomizada de ratas grávidas em dois grupos. As ratas do primeiro grupo têm a adição da substância de interesse à sua alimentação (grupo t); e os do segundo formam o grupo controle (grupo c). Quando cada rata dá luz a uma ninhada de ratinhos, afere-se a proporção de ratinhos com defeito congênito em cada uma das ninhadas.

Inicialmente, é formado um grupo composto por todos os filhotes das mães do grupo de tratamento; e outro, composto pela cria das mães do grupo controle. Em seguida, afere-se a proporção de ratos defeituosos, em cada grupo, sendo estas proporções submetidas a um

teste de hipóteses para duas proporções, com a finalidade de esclarecer se existe uma diferença, estatisticamente significativa. O teste comumente utilizado é o teste z para proporções, que assume que as observações são independentes entre si e apresentam uma distribuição amostral binomial. Tal teste assume que a fórmula utilizada para o cálculo da variância das proporções observadas apresenta, no denominador, o total de observações independentes.

Porém, no exemplo apresentado acima, cada mãe teve uma ninhada que, conseqüentemente, foram submetidos a um mesmo ambiente gestacional e genético. Se se considerar que este ambiente pode torna-los mais ou menos susceptível aos efeitos da substância em estudo, é possível supor que dois ou mais ratinhos de uma mesma ninhada, tenham uma probabilidade de apresentar o desfecho de interesse (má-formação) mais semelhante entre si, do que os ratinhos de diferentes ninhadas. Ou seja, as observações (os dados) não são totalmente independentes. Visto de outro ângulo, se dois ratinhos têm a mesma estrutura de covariadas aferidas mas têm histórias gestacionais e genéticas diferentes (não aferidas), diz-se que existe heterogeneidade e que esta necessita ser levada em consideração na análise.

Nesta situação, quando a heterogeneidade não é considerada, a variância das proporções observadas nos dois grupos é subestimada, na medida em que o denominador da fórmula utilizada para o seu cálculo, deveria conter apenas as observações independentes e, na prática, são utilizadas todas as observações. Esta perda de precisão é facilmente compreensível. Se uma amostra composta por n elementos tem variância v , mas de fato existem lotes homogêneos entre os n elementos (digamos, 5 por lote), a amostra efetiva será de $n / 5$ e não de n elementos. A mesma terá uma variância correspondente a uma amostra substancialmente menor. Conseqüentemente, o cálculo de z também é prejudicado, na medida em que apresenta as variâncias das proporções em seu denominador. Logo, como esta variância está subestimada, o valor de z é superestimado. Desta forma, é possível que se rejeite, erradamente, uma hipótese nula de ausência de diferença entre as proporções. Sendo assim, o ideal é que este excesso de variação seja

levado em consideração, utilizando-se, sempre que possível, modelos amostrais do tipo “modelos para efeitos aleatórios”.

Diagnóstico do modelo estatístico

Apesar da importância concedida à adequação do modelo estatístico em relação à estimação das medidas de efeito e de variabilidade, ainda não foi estabelecido um método ideal para esta especificação. As diferenças em relação à origem e aos objetivos dos modelos matemáticos são responsáveis por uma atitude bastante diversa em relação à maneira de validação destes modelos. Técnicas como as de ajuste do modelo aos dados ou validação cruzada respondem bem à validação de modelos empíricos. É importante frisar que vários modelos empíricos passariam por este tipo de teste de validação, na medida em que os dados podem se ajustar bem a vários modelos. Com relação aos modelos explicativos, o processo de testagem de validade não se restringe apenas à checagem do ajuste do modelo aos dados. Para admitir-se a validade de modelos deste tipo, será necessário a identificação de detalhes do mesmo e de suas funções, assim como a interrelação de suas características com o respectivo processo em estudo e conhecimento apriorístico.

De uma maneira geral, com o objetivo de estabelecer a coerência entre as suposições do modelo utilizado e os dados obtidos no estudo, costuma-se aplicar testes gerais de ajuste de modelo (por exemplo, teste da razão de verossimilhança). Porém, hoje em dia é estabelecido que a maioria destes procedimentos tem pouco poder para diagnosticar violações das premissas específicas do modelo escolhido e, portanto, a utilização de técnicas específicas de diagnóstico da regressão se torna fundamental para a aproximação a um modelo mais adequado.

Recentemente vem sendo introduzidas novas técnicas de ajuste que parecem ter maior poder para detectar a violação das suposições necessárias. Métodos gráficos vêm sendo utilizados para este fim. Através da checagem da existência de ajuste entre os valores observados dos estimadores e os valores esperados, baseando-se no modelo proposto, é

dado o diagnóstico de adequação do mesmo. Observa-se também, a utilização de técnicas gráficas mais sofisticadas como por exemplo, as "técnicas de alisamento" (GREENLAND, 1989).

Outro mecanismo de avaliação da adequação do modelo é a observação do comportamento dos resultados obtidos utilizando-se vários modelos de análise, com suas respectivas assunções. Após o teste de vários modelos, os resultados que estiverem se repetindo são considerados mais robustos do que aqueles que emergem de apenas um destes modelos. A sistematização deste procedimento sob a denominação de "análise sensitiva" permite que uma vasta variedade de modelos sejam testados (GREENLAND, 1989). A ocorrência de homogeneidade nos resultados obtidos através da utilização de diferentes modelos estatísticos baseados em diferentes assunções, indica que as medidas de efeito estimadas se aproximam dos parâmetros populacionais desejados.

A influência exagerada que uma ou algumas observações podem ter no resultado final de uma modelagem multivariada também é um problema que não deve ser menosprezado na etapa de análise de uma investigação epidemiológica que utiliza tal metodologia. Apesar deste fenômeno não ser restrito à modelagem, quando esta estratégia de análise está sendo utilizada, a percepção de que tal fato está ocorrendo é mais difícil. Uma observação bastante influente não necessita apresentar valores não usuais para uma determinada variável ou exibir grandes resíduos para que sua ação se manifeste. Como resultado deste fato, uma série de técnicas de detecção e mensuração da magnitude de influência destas observações nos resultados finais foram desenvolvidas (GREENLAND, 1989).

Outra questão importante, sujeita a erros, é a interpretação do grau de ajuste do modelo aos dados. O aprimoramento do ajuste do modelo, através da inclusão de termos de interação, "disfarça" a inadequação do modelo original. Em suma, em várias situações, o resultado da estimação das medidas de efeito, assim como de suas respectivas variabilidades, pode ser totalmente dependente das assunções do modelo estatístico utilizado ou da violação das mesmas.

Seleção de variáveis

Nos estudos que visam a inferência causal, o ideal é que o pesquisador já tenha um modelo teórico-conceitual previamente. Desta forma, a hierarquia das diferentes dimensões, assim como as relações entre as mesmas, são definidas antes do início do estudo. Porém, mesmo quando este modelo já existe, a definição das variáveis que entrarão na análise pode ainda não ter ocorrido. Quando se está diante de um estudo exploratório ou rastreador, as dimensões que compõem o modelo teórico, assim como as variáveis que tornarão possível a captação das relações empíricas podem não estar completamente especificadas no início do estudo. Nestes casos, existem várias estratégias possíveis para a escolha das variáveis que comporão o modelo final.

Existe uma grande divergência entre os autores, no que tange ao processo mais adequado para a seleção destas variáveis. A inclusão ou exclusão de variáveis será responsável por uma maior ou menor validade das medidas de efeito estimadas, assim como permitirá que as medidas de variabilidade sejam informativas ou não. Neste sentido, tanto a inclusão de variáveis desnecessárias, como a exclusão de fatores importantes no processo de determinação em estudo, são capazes de comprometer as inferências resultantes da pesquisa (JAMES & MCCULLOCH, 1990).

De antemão, o modelo que mais se adequa aos dados é sempre o modelo saturado, mais complexo e com o maior número de variáveis. Porém, quanto maior o número de parâmetros a serem estimados, maior a informação consumida para este processo, maior a variabilidade destas estimações e menor a informação restante para a estimação dos outros parâmetros e medidas de variabilidade. Um modelo saturado, que incorpora muitas covariadas, é menos sujeito à viés do que aquele simplificado que abrange apenas umas poucas. Porém, em relação à precisão dos estimadores, nota-se que o modelo menos complexo tem menor variância, enquanto que o modelo saturado é menos preciso. Sendo assim, os pesquisadores devem se utilizar de informações de estudos anteriores, além da

própria imaginação na etapa de seleção das variáveis que compõem o modelo final do estudo.

O primeiro passo para esta especificação é o estabelecimento dos possíveis fatores de confusão que deverão ser controlados na análise, de acordo com as informações disponíveis. A primeira etapa da seleção destas variáveis é composta pela exclusão daquelas que sejam influenciadas pela exposição ou pelo desfecho. Atualmente, têm surgido algumas técnicas específicas para o controle destas variáveis intermediárias. Porém, como regra geral, este procedimento deve ser evitado, na medida em que o controle por estas variáveis pode levar à estimação de medidas enviesadas (ROTHMAN, 1986). Após este rastreamento preliminar, resta identificar quais as variáveis que são importantes para a modelagem do efeito da variável de interesse.

Quando se está diante de um estudo preliminar, cujo tema de interesse ainda não foi intensamente discutido, algoritmos para a seleção de variáveis podem ser utilizados. A *performance* destes algoritmos deve ser avaliada em relação à validade de suas estimativas e testes estatísticos. Da mesma forma, deve-se checar a sua sensibilidade em detectar as variáveis que devem ser controladas e a sua especificidade para excluir os fatores que não estejam introduzindo confundimento. Os algoritmos disponíveis para as pesquisas em saúde são do tipo *stepwise* convencional ou do tipo "métodos de seleção pela mudança de efeito" (GREENLAND, 1989).

As estratégias do tipo *stepwise* são baseadas na seleção/exclusão de variáveis de acordo com sua significância estatística. Após a definição das variáveis que serão forçadas no modelo e as que se submeterão ao processo de seleção, escolhe-se um modelo inicial e submete-se-o a repetidos ciclos de seleção ou exclusão de variáveis, conforme a estratégia que está sendo utilizada (para frente ou para trás). As estratégias "para frente" iniciam o processo de seleção com o menor número possível de variáveis, forçando apenas a entrada da variável de exposição e de alguns confundimentos estabelecidos *a priori*, selecionando as variáveis, de acordo com o nível de significância (α) de cada variável que está sendo introduzida, paulatinamente, no modelo. As estratégias "para trás" iniciam o processo com

o modelo saturado e retiram, ordenadamente, as variáveis com nível de significância maior do que o estipulado pelo programa computacional ou pelo pesquisador. O algoritmo continua até que não ocorra mais mudança no modelo após um ciclo completo. Em geral, os programas *stepwise* trabalham com α de 0,05.

Os métodos baseados na mudança do efeito implicam na inclusão das variáveis que ocasionam mudança absoluta ou relativa no efeito da variável de exposição. Este procedimento pode ser feito através de algoritmos que selecionam as variáveis, ordenadamente, da que produz maior mudança na estimativa de ponto do efeito da exposição, àquela que provoca mudança de pelo menos 10% do efeito. Esta estratégia também pode partir de um modelo inicial, que englobe todas as variáveis, retirando-se aquela cuja saída menos modifica o efeito estimado da exposição. Após a retirada de uma variável, roda-se o modelo com as demais, excluindo-se sempre a que menos modificar o efeito principal. A principal crítica a estas estratégias é o fato delas não levarem em conta a variabilidade estatística das estimações (MALDONADO e GREENLAND, 1993). Uma forma variante deste procedimento é a seleção das variáveis a partir da observação de mudança no intervalo de confiança do estimador de ponto do efeito da exposição. Esta última estratégia contempla de maneira mais adequada o problema da colinearidade entre a covariada e a exposição (GREENLAND, 1989).

Apesar das diferentes variações dos métodos aqui descritos, não há nenhuma razão para se supor que as estratégias baseadas no nível de significância dos coeficientes de cada variável, sejam uma boa opção para a seleção de fatores de confusão. Vários autores apontam para o fato de que quando níveis de significância usuais estão sendo utilizados, é bastante comum que os testes estatísticos não tenham poder suficiente para detectar fatores de confusão e termos de interação. Tal fato é, em parte relacionado, à desconsideração das relações entre as covariadas e a exposição de interesse, por parte destas estratégias. Apenas a relação entre a variável e o desfecho é considerada (HENDERSON & VELLEMAN, 1981; ROBINS & GREENLAND, 1986; MICKEY e GREENLAND, 1989; JAMES & MCCULLOCH, 1990).

Independente do algoritmo que está sendo utilizado, é essencial que a exposição seja forçada no modelo. Caso isto não seja realizado, a sensibilidade e a especificidade destas estratégias se tornam ainda menores (GREENLAND, 1989). Vários autores sugerem a utilização de níveis de significância menores (altos p-valores) quando se está interessado em selecionar possíveis variáveis de confusão. Níveis de significância em torno de 0, 20 vem sendo utilizado com maior sucesso (GREENLAND, 1989; MALDONADO & GREENLAND, 1993).

Segundo MALDONADO & GREENLAND (1993), a seleção de variáveis em situações onde não se tenha conhecimento suficiente sobre o processo de determinação em estudo deve obedecer às especificidades de cada situação em particular. Segundo os autores, o conhecimento apriorístico, o tipo de desenho de estudo, a prevalência do desfecho, o tipo de modelo estatístico que está sendo utilizado e a estrutura dos dados com relação às associações entre covariada, exposição e desfecho são alguns dos itens que devem basear a escolha da metodologia a ser empregada. Cada uma das estratégias de seleção de variáveis tem vantagens e desvantagens que devem ser levadas em consideração quando se pretende chegar a um modelo final eficiente, que seja capaz de estabelecer medidas de efeito das exposições que se aproximem do parâmetro populacional.

Uma alternativa à aplicação automática destes algoritmos é a realização de uma análise de dados interativa, na qual o pesquisador não se redime da responsabilidade de assumir determinadas questões, julgadas subjetivas, baseadas nas informações existentes *a priori*, oriundas do conhecimento científico já estabelecido sobre o processo em questão. Por exemplo, é mais sensato que os fatores de confusão e termos de interação, já previamente estudados sejam forçados no modelo, durante o processo de seleção das outras variáveis, cujos efeitos ainda são desconhecidos. Outra forma de se chegar a um modelo final eficiente seria a manutenção arbitrária de uma variável-resumo de cada dimensão envolvida no processo em estudo. De certa forma, este procedimento garantiria que as dimensões consideradas relevantes, de acordo com estudos anteriores, não fossem excluídas do modelo final, contribuindo assim para a garantia da validade das estimativas de efeito.

Em suma, segundo a maioria dos autores, os processos automáticos de seleção de variáveis são bastante influenciados por algumas questões, que passam despercebidas para o pesquisador. Tais estratégias escondem aspectos importantes relacionados ao banco de dados, tais como a não linearidade das relações entre as variáveis, colinearidade entre variáveis, *outliers*, etc. O ideal é que se procure ter o máximo de informações sobre os processos de interesse, para que estas, possam ser utilizadas pelo pesquisador na etapa de seleção de variáveis. Nas situações onde o conhecimento científico for ainda incipiente e a utilização de técnicas automáticas para a seleção de variáveis seja necessária, as estratégias baseadas na observação de mudança no efeito parecem ser mais eficientes do que às técnicas que se utilizam da significância estatística na maioria das situações.

Termos de interação

Algumas considerações devem ser tecidas em relação aos critérios utilizados para a entrada de termos de interação no modelo. É fundamental a distinção entre os termos que envolvem a variável de exposição e os que são compostos apenas por covariadas. Teoricamente, o critério para a entrada de termos de interação que não incluam a variável de exposição é o mesmo que o de entrada de covariadas. Porém, a necessidade destes termos indica que o modelo estatístico pode não ser eficiente para o controle adequado do confundimento pelas covariadas.

A entrada de termos de interação, que envolvam a exposição, sempre modifica o coeficiente da variável de exposição, na medida em que o significado deste passa a ser diferente. Logo, a mudança no coeficiente da variável de exposição não deve servir como único critério para a entrada destes termos no modelo. Na maioria das situações, a entrada de termos que envolvem duas ou mais variáveis requer a presença das mesmas isoladamente no modelo. Esta regra é denominada de "princípio da hierarquia" (GREENLAND, 1989).

Quando se trata de avaliação da necessidade de termos de interação formado por uma covariada e a exposição, a observação do nível de significância tem um papel importante. Um p-valor pequeno do coeficiente estimado para o termo de interação indica que, pelo menos, a direção da mudança de efeito da exposição é bem estimada, se o termo permanecer no modelo. Por outro lado, níveis de significância pequenos (p-valores grandes) indicam que, se realmente, houver mudança de efeito, sua direção não é estimada com precisão pela entrada do termo no modelo. Neste caso, não sendo possível estimar com precisão estes coeficientes, o efeito médio da exposição é melhor estimado com a exclusão dos mesmos do modelo (GREENLAND, 1989).

Em contrapartida, sabe-se que a maioria dos estudos epidemiológicos tem um pequeno poder para detectar interações, na medida em que, em geral, a população de estudo é reduzida. Logo, um nível de significância maior do que os usualmente utilizados, não indica, necessariamente, que não haja variação do efeito da exposição nos diferentes extratos da covariada em questão. O que pode estar ocorrendo é apenas a incapacidade do estudo detectar interações. Da mesma forma, a interpretação de níveis de significância pequenos também é ambígua. A necessidade de termos de interação para um melhor ajuste do modelo pode significar que o modelo estrutural escolhido, para representar as relações entre as variáveis de interesse, pode não ser o mais adequado. Ou seja, pode estar ocorrendo erro de especificação (GREENLAND, 1979; LSTH, 1992).

Considerações finais

As questões abordadas acima são apenas algumas dentre muitas que devem ser discutidas quando se pretende elaborar um plano de análise para um determinado estudo epidemiológico. Logo, não se pretende esgotar a discussão das diferentes estratégias de análise existentes, mas apenas, destacar algumas questões que devem nortear o planejamento desta etapa do estudo. A seguir, opta-se por apresentar as sugestões de alguns autores para contornar os problemas relativos à utilização das duas estratégias, aqui discutidas: análise estratificada e regressão multivariada.

A interpretação dos resultados de uma regressão multivariada exige uma reflexão acerca da impossibilidade de identificação de um processo biológico a partir de dados epidemiológicos. Como os dados podem se ajustar adequadamente a diferentes modelos, um perfeito ajuste não significa que o fenômeno biológico seja determinado pela relação daquelas variáveis que compõe o modelo final. Em relação às interações, observa-se que em geral, não há correspondência entre a necessidade de termos de interação no modelo e interação biológica ou epidemiológica (GREENLAND, 1979; SIEMIATYCKI & THOMAS, 1981).

Outra questão importante a ser levantada é o fato da maioria dos procedimentos utilizados tanto na análise estratificada, como na modelagem, serem baseados em amostras grandes ou assintóticas. O viés relativo à violação desta assunção é denominado "viés de amostra finita". As estimativas derivadas de modelos usuais não são totalmente livres deste tipo de viés. Porém, quando a amostra é suficiente, ele é bastante reduzido. O tamanho amostral mínimo necessário para garantir que este erro não seja considerável dependerá do procedimento e do modelo que está sendo utilizado. De uma forma geral, a magnitude deste tipo de viés é diretamente proporcional ao número de variáveis que compõe o modelo final. Portanto, a discussão sobre o controle do confundimento através da entrada dos vários possíveis fatores de confusão no modelo, além de levar em consideração as questões relativas à precisão dos estimadores, deve contemplar a possibilidade de ocorrência deste tipo de viés (GREENLAND, 1989).

A partir da reflexão sobre as questões consideradas nas linhas anteriores, é possível apreender que tanto a análise estratificada como a análise através da modelagem estatística têm limitações. A validade dos resultados depende de assunções baseadas em distribuições, que por vezes podem ser violadas. Ambas as técnicas se deparam com o problema da seleção e controle de variáveis. Ambas as análises dependem da quantidade e da qualidade dos dados. As duas grandes vantagens da modelagem são: a possibilidade do controle de maior número de possíveis fatores de confusão; e a possibilidade de estimação mais precisa da variação do efeito da exposição nos diferentes níveis de outras covariadas (modificação de efeito).

Estas vantagens têm como preço a necessidade de restrições importantes sobre os efeitos da exposição e das covariadas nas medidas de efeito estimadas. A existência destas assunções implica que a utilização deste tipo de análise requer um trabalho mais complexo do que quando se utiliza a análise estratificada, na medida em que é necessário a checagem da adequação dos dados às mesmas. Alguns autores sugerem que sejam utilizadas as duas técnicas em paralelo na análise de dados (VANDENBROUCKE, 1987; GREENLAND, 1989). Primeiramente é realizada uma análise simples e bivariada estratificada, para a identificação das variáveis que parecem ter importância na estimação do efeito da exposição, com a finalidade de validar os resultados da modelagem com relação a estas variáveis; a seguir realiza-se a regressão multivariada, estudando-se as variáveis em conjunto e os modificadores de efeito.

Considerando estas limitações, GREENLAND (1990) também aponta algumas alternativas (não excludentes) para lidar com o problema. A primeira possibilidade seria a limitação da análise estatística à descrição de dados, pelo menos nas situações onde o modelo amostral é desconhecido. Nos últimos anos, este campo da estatística vem se desenvolvendo a passos largos. Sob o título de "análise exploratória de dados", várias novidades técnicas foram apresentadas e desenvolvidas. Este tipo de análise utiliza-se de imagens visuais como gráficos e mapas para apresentar os dados em estudo. Outra possibilidade, surgida a partir da "análise exploratória de dados", é a análise de influência, na qual observamos se há mudanças nas medidas de efeito ou nas medidas-resumo após pequenas variações nos dados. Uma forma de executar este tipo de análise seria através da eliminação de alguns indivíduos da análise ou através da mudança de indivíduos entre os grupos de exposição. A análise de influência pode ser utilizada tanto em estudos randomizados como em estudos não randomizados. Todavia, como para sua realização não é necessário o conhecimento do modelo de geração de dados, este tipo de análise é mais frequente quando se está diante de estudos não-randomizados.

A sugestão de abrir mão dos modelos probabilísticos pode não ser a única opção. Alguns pesquisadores têm se debruçado sobre estes modelos e têm chegado a modelos mais

complexos que incorporam o fato da geração de dados não ter sido aleatória, assim como integram termos representantes de possíveis erros sistemáticos ou termos referentes a covariadas presentes no processo em estudo. O erro de especificação do modelo amostral pode ser evitado com a utilização de modelos generalizáveis, que não exigem a assunção de um modelo amostral. Os modelos lineares generalizáveis são exemplos. Estes modelos permitem que medidas contínuas, que possuem distribuições de erro diferentes da distribuição normal, possam ser analisadas (distribuição gama e exponencial, por exemplo) (MCCULLAGH & NELDER, 1989).

Um dos problemas reconhecidos da utilização de modelos estatísticos é o fato dos resultados serem bastante sensíveis à especificação correta do respectivo modelo. Porém, este tipo de problema não ocorre apenas com a modelagem. Toda inferência estatística baseada nas estatísticas convencionais também o apresenta. O interessante nos modelos complexos é o fato deles especificarem que os dados que os alimentam não foram randomizados. Em contrapartida, estes modelos necessitam de informações detalhadas sobre a estrutura do processo em estudo, as quais, por sua vez, tendem a ser escassas.

Em suma, considerando-se que em estudos observacionais o processo de geração de dados nem sempre é aleatório, sendo dificilmente sua estrutura conhecida; e que a relação entre as variáveis em estudo ainda são desconhecidas, espera-se que sempre ocorra um certo grau de erro de especificação do modelo estatístico na análise de estudos epidemiológicos. Nas linhas anteriores, foram abordados os principais limites e problemas a serem considerados quando se pretende minimizar este erro. Através de uma atitude atenta a estas questões, o pesquisador é capaz de utilizar a modelagem matemática de uma forma coerente e responsável e, conseqüentemente, gerar resultados que se aproximem dos parâmetros populacionais desejados, contribuindo assim para o avanço do conhecimento científico.

No próximo capítulo, serão discutidos alguns desenhos de estudo e estratégias de análise que parecem ser capazes de captar as relações de ocorrência pertinentes ao processo de determinação dos fatores de risco para a prescrição inadequada às crianças com IRA.

Através da utilização das considerações apresentadas em todo este capítulo, serão discutidas as questões referentes à validade de comparação; validade de seguimento; validade de mensuração e validade de especificação, com vistas à construção de uma proposta de investigação epidemiológica que seja eficiente para os estudos de determinação de fatores que influenciam a qualidade da conduta terapêutica.

3 - CONSTRUÇÃO DE UMA ESTRATÉGIA DE PESQUISA COM VISTAS AO ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA A PRESCRIÇÃO INADEQUADA ÀS CRIANÇAS COM IRA

3.1 - Modelo teórico:

Assumindo-se que a prescrição médica é uma ação racional, é plausível construir modelos teóricos preditivos ou explicativos dos comportamentos da classe médica com relação à prescrição de medicamentos. É possível que a prescrição de medicamentos à população infantil não esteja relacionada apenas às questões do âmbito tecnológico. A partir de revisão da literatura publicada nos últimos cinco anos, está sendo proposto um modelo teórico explicativo do processo de determinação da prescrição inadequada de medicamentos às crianças com IRA. Não se trata de esgotar as possibilidades explicativas deste fenômeno e sim, abordá-los de um ponto de vista específico.

A malha de determinação da prescrição inadequada de medicamentos na terapia de pacientes com IRA é bastante complexa. Considerando-se que os programas de investigação que visam a identificação dos fatores relacionados à prescrição de medicamentos estão em andamento, esta dissertação não tem a pretensão de esgotar a discussão sobre as questões que envolvem a prescrição de medicamentos nestas situações, nem tampouco estabelecer todas as relações entre os diferentes fatores que, a princípio, estariam fazendo parte deste processo.

Nesta seção, serão apresentados e comentados alguns modelos teóricos apresentados e/ou testados em pesquisas que se debruçaram sobre este tema nos últimos cinco anos, com intuito de realizar um mapeamento dos possíveis fatores envolvidos com a prescrição de medicamentos em crianças com IRA - objeto específico de interesse desta dissertação. Apesar de, inicialmente, haver a intenção de estabelecer as relações hierárquicas entre as diferentes dimensões envolvidas, o que se conseguiu foi uma primeira impressão deste processo de determinação. Investigações futuras serão necessárias para que algumas das relações envolvidas sejam esclarecidas. No final da seção será apresentado um modelo

teórico inicial a ser testado empiricamente. Este modelo servirá para embasar as discussões acerca das diferentes maneiras de utilização das ferramentas epidemiológicas nos estudos de determinação de fatores envolvidos com condutas médicas inadequadas.

3.1.1 - Fatores que influenciam a prescrição médica

Mesmo considerando a automedicação como uma forma importante de consumo de medicamentos, principalmente em países onde o acesso aos serviços de saúde ainda é bastante deficiente e desigual, constata-se em diversos estudos que a prescrição médica é a principal mediadora entre o consumidor e o medicamento. Este papel se dá através do receituário médico, elaborado na ocasião da consulta médica atual, ou a partir de prescrições feitas em consultas anteriores do próprio paciente ou de seus parentes e vizinhos.

De uma maneira geral, os autores que se debruçam sobre este tema classificam os fatores envolvidos com a prescrição de medicamentos em macroestruturais e microestruturais. Os primeiros são representados por fatores relativos às políticas de saúde (especificamente de medicamentos), à propaganda, à oferta e às ações da indústria farmacêutica no que se refere às pesquisas na área e sua divulgação. Os microestruturais são relativos aos hábitos e práticas de saúde dos pacientes e a algumas características dos próprios médicos. Conforme descrito a seguir, os diversos autores dão ênfase diferente a cada um destes fatores.

TOMSOM (1991), no contexto sueco, classifica os fatores relacionados à prescrição em: (a) fatores ligados à organização do sistema de saúde; (b) fatores ligados à doença em questão; (c) fatores ligados ao próprio médico que prescreve; (d) à droga em si; (e) às informações sobre os medicamentos e (f) fatores relacionados aos próprios pacientes. Segundo o autor, fatores sócio-econômicos e culturais dos próprios pacientes, assim como de quem prescreve, são fundamentais neste processo. São sugeridos estudos mais aprofundados destas relações, tendo em vista que a maioria dos autores se detêm nas

questões macroestruturais, em troca do relativo esquecimento destas dimensões na composição do modelo de determinação da prescrição de medicamentos.

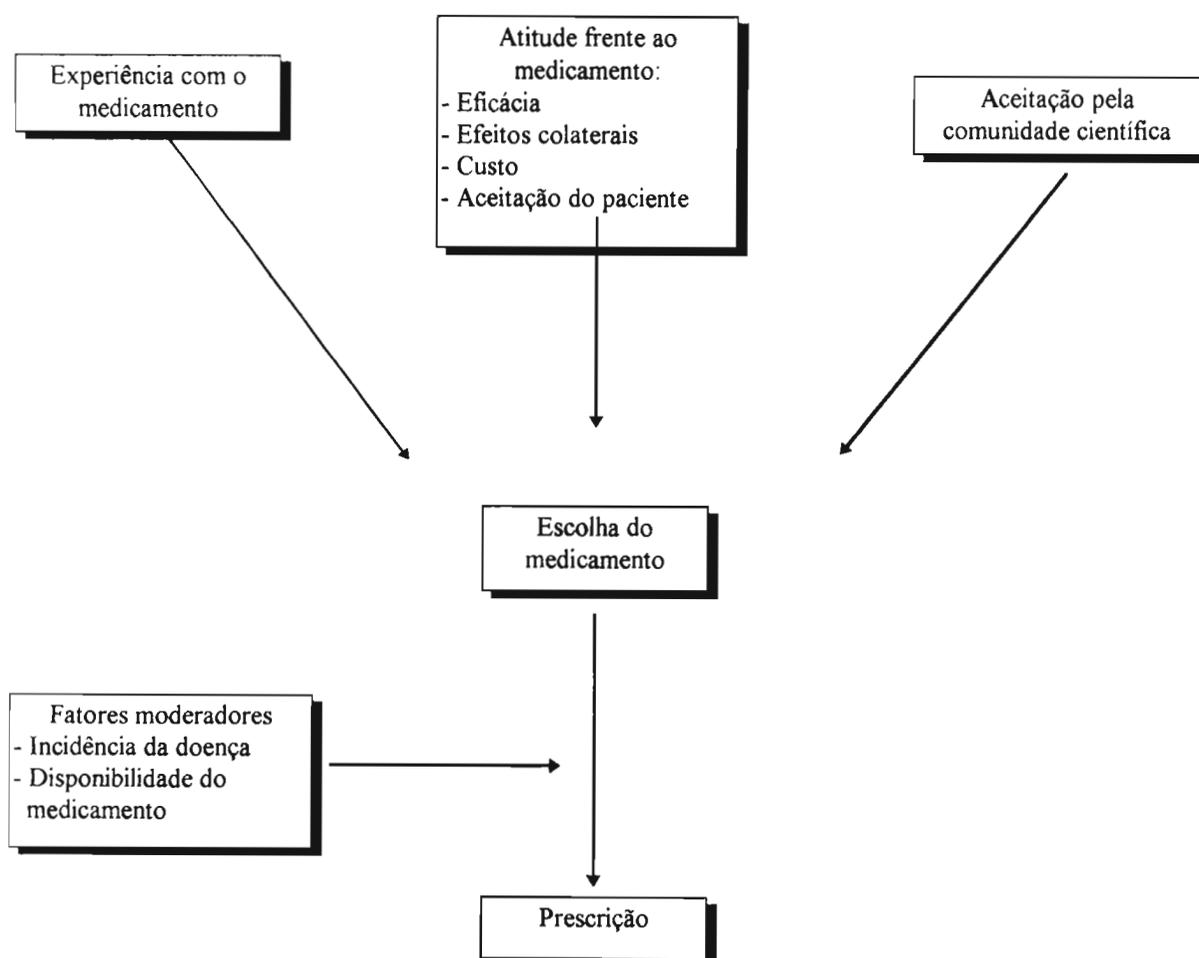
O autor indica que a severidade e a forma de apresentação da doença compõem a dimensão ligada à doença. A dimensão relativa à informação é formulada a partir da união de informações técnicas fidedignas, provenientes das universidades e informação parcial, desqualificada, oriunda da própria indústria farmacêutica. Também são destacadas a organização do sistema de saúde, no que tange à política de medicamentos (registro de marcas e patentes e existência de listas de medicamentos essenciais) e a própria qualidade e acesso aos serviços de saúde. Em relação à qualidade, é possível que os medicamentos estejam sendo utilizados como mascaradores de uma má qualidade de assistência. Na medida em que o profissional de saúde é incapaz de responder às reais necessidades de saúde da população, ele transfere para o medicamento a tarefa de o fazer.

DENIG et al. (1988), ao estudarem a conduta prescritiva dos profissionais frente a casos de duas patologias específicas - litíase renal e síndrome do cólon irritável -, constróem um modelo preditivo de escolha de medicamentos. Segundo os autores, tais modelos são capazes de predizer a escolha de uma determinada droga em 70 - 90% dos casos, através da utilização de apenas três dimensões. A primeira delas seria a dimensão composta por variáveis relacionadas com a expectativa de aceitação da conduta terapêutica de quem prescreve, pela comunidade científica na qual o médico está inserido e pelos próprios pacientes. O exemplo seria a prescrição de "medicamentos da moda" ou medicamentos que são, habitualmente, utilizados por médicos mais experientes e reconhecidos na comunidade hospitalar. Questões referentes à expectativa do sucesso terapêutico tais como eficácia do produto, custo do tratamento, efeitos colaterais possíveis e aceitação do medicamento pelo paciente, assim como a experiência pessoal com o medicamento, também são apontados pelos autores como componentes do processo e considerados bons preditores das escolhas terapêuticas.

A relação entre os diversos fatores que predizem a escolha dos medicamentos nestas situações pode ser visualizado na figura 2. No modelo teórico proposto, a incidência da

doença, assim como a disponibilidade do medicamento, são fatores moderadores do processo de escolha do medicamento a ser prescrito. É interessante destacar que os fatores não têm pesos semelhantes na determinação da escolha de medicamentos para as duas patologias estudadas. Diante de casos clínicos simulados de cólica renal, um quadro agudo e bastante doloroso, os médicos consideram que a eficácia dos medicamentos disponíveis é o principal fator determinante da escolha. Nos casos de síndrome do cólon irritável, uma doença crônica sem grande repercussões, a possibilidade de efeitos colaterais sérios é o fator mais importante para a escolha dos medicamentos.

Figura 2: Fatores que influenciam a prescrição médica



Fonte: DENIG et al. How physicians choose their drugs. *Social science and medicine*, 27, 1281 - 1386, 1988.

Outra questão interessante, observada pelos autores, foi a estreita relação mencionada pelos médicos entrevistados, entre as expectativas dos pacientes e a prescrição ou não de medicamentos. Sendo a escolha do medicamento em si, pouco influenciada por esta expectativa. Segundo os autores, estudos anteriores que utilizaram a mesma metodologia, porém referentes à prescrição de medicamentos em casos de diabetes, hipertensão arterial e prescrição de analgésicos, apontaram para o mesmo fato.

Destaca-se neste estudo o fato dos autores terem como objetivo a elaboração de um modelo de predição de comportamentos futuros. Não se trata de um modelo explicativo do processo de determinação das prescrições médicas. O modelo foi gerado a partir dos dados coletados, utilizando-se técnicas tradicionais de ajuste de modelos. Não houve uma discussão mais minuciosa a respeito das relações entre as diferentes dimensões que compõem o modelo, assim como não houve interesse por parte dos autores em garantir a presença de outras dimensões, supostamente envolvidas com o processo de determinação das prescrições médicas.

Propaganda de medicamentos

HEMMINKI (1975) afirma ser a indústria farmacêutica e as pesquisas, realizadas na maioria das vezes pela própria indústria, os fatores mais importantes deste processo. O conteúdo dessas pesquisas é incorporado ao conhecimento médico através da própria formação universitária, de jornais científicos e da propaganda. Segundo a visão da autora, estes seriam os termos teóricos do modelo. Características pessoais de pacientes, aliadas às suas demandas e expectativas em relação ao resultado da consulta médica, se colocam no nível hierárquico imediatamente anterior no modelo. Em um próximo nível se encontram as características pessoais, sócio-econômicas e culturais dos médicos; e a regulação estatal da oferta de medicamento, através do controle e normatização desta oferta. As condições

de atendimento compõem o nível terminal do modelo teórico, juntamente com as variáveis que representam a experiência anterior com a utilização do medicamento. A figura 3 apresenta o modelo teórico proposto pelo estudo.

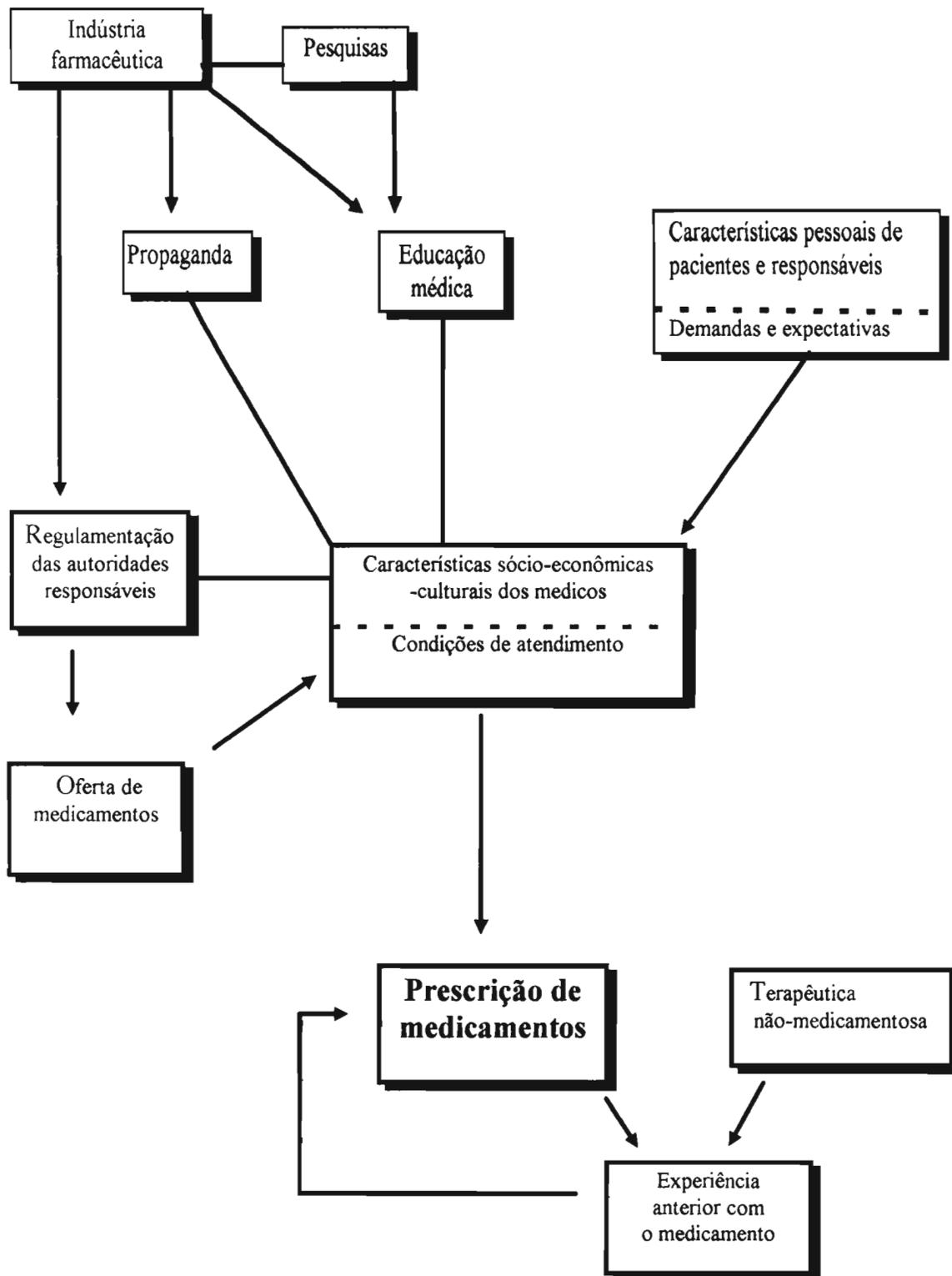
Segundo a autora, o efeito das expectativas e demandas dos pacientes é bastante controverso e parece variar nos diferentes países. É bastante provável que a propaganda sem controle e os hábitos de consumo, criados ou fomentados pelos próprios profissionais de saúde, em consultas anteriores, sejam os responsáveis pelas expectativas dos pacientes, com relação à prescrição de determinados medicamentos. Neste estudo, foram observadas diferenças de conduta frente a alguns problemas específicos de saúde. Médicos com mais tempo de experiência, por exemplo, foram mais propensos a prescreverem psicotrópicos e drogas para controle de peso do que os médicos mais jovens. Especialistas encaminharam mais os pacientes obesos aos setores especializados do que os médicos gerais.

HEMMINKI (1975) aponta para o problema existente com as pesquisas realizadas através de questionários enviados pelo correio, como foi o caso deste estudo. A população de estudo não representou a população geral, na medida em que houve perdas seletivas de indivíduos da base do estudo. A generalização dos resultados da pesquisa para a comunidade médica como um todo não é possível, uma vez que os médicos mais motivados profissionalmente devem ter participado mais do que os desmotivados. Tanto a discussão dos fatores que determinam a prescrição dos medicamentos, como a avaliação da qualidade das supostas condutas frente aos dois tipos de patologia deve se restringir ao domínio da população de estudo. Outra questão importante é o fato do estudo ter sido realizado com casos clínicos simulados. Diferenças podem ocorrer entre as condutas respondidas pelo correio e a prática clínica, propriamente dita.

Com relação à propaganda de medicamentos, observamos que grande parte dos investimentos da indústria farmacêutica se faz neste setor. Estima-se que cerca de 30% do

Figura 3:

Modelo hierarquizado de determinação das prescrições médicas



gasto total seja utilizado com esse fim (TEMPORÃO, 1986). Isto se explica pela fundamental importância associada a estas ações na determinação do consumo de especialidades farmacêuticas, abordada em vários estudos anteriores (HEMNINKI, 1975; FABRICANT & HIRSCHORN, 1987).

A OMS, durante a Conferência de Expertos, realizada em Nairobi, em 1985, propôs alguns critérios para nortear a propaganda de medicamentos que deveriam ser seguidos por todos os países. O que observamos no Brasil, por exemplo, é um total desrespeito a estas considerações. TEMPORÃO (1986) aponta que, em 1978, as propagandas mais anunciadas na mídia eram de "fortificantes", vitaminas, hepatoprotetores, antigripais, antitussígenos, analgésicos e emagrecedores, dentre os quais, vários produtos de eficácia duvidosa. A indústria é uma das maiores patrocinadoras de congressos científicos, utilizando-se destes foros para lançar novos produtos ou intensificar seu *marketing*. Além do mais, as propagandas no rádio e televisão visam a venda e não a informação. Um outro veículo importantíssimo na estratégia de *marketing* da indústria farmacêutica são seus representantes que realizam o "corpo a corpo" com os médicos. No Brasil, a razão entre médicos e propagandistas gira em torno de 4:1 (1977), enquanto que nos Estados Unidos, na Suécia e Noruega esta relação é em torno de 17:1, 22:1 e 27:1, respectivamente (BARROS, 1982).

Oferta de medicamentos

A importância da oferta de medicamentos na formulação da prescrição, seja através de políticas de registros, comercialização e distribuição, regulamentadas por instituições subordinadas ao poder executivo ou pela elaboração de listas restritivas nos moldes da lista de medicamentos essenciais da OMS (1990) é abordada por diferentes autores. As ações normativas relacionadas à oferta de produtos parecem influenciar bastante não só o consumo de medicamentos com prescrição médica, como também a automedicação. Uma quantidade exagerada de especialidades farmacêuticas dificultaria o controle sobre a comercialização destes fármacos (VAN DER GREEST & HARDON, 1988).

HAAIJER-RUSKAMP & de JONG-van den BERG (1991) também afirmam a importância da oferta de produtos farmacêuticos, assim como das atitudes, conhecimentos e práticas dos profissionais de saúde e do público em geral, na determinação da prescrição médica. Desta forma, os autores apontam para a necessidade de investimento em estratégias que visem o aprimoramento da qualidade da informação sobre os medicamentos, quando se está diante do desafio de melhorar a qualidade das prescrições médicas e consumo de medicamentos. Os autores citam diversas localidades que, a partir do desenvolvimento de estratégias de informação sobre os medicamentos para profissionais e pacientes, melhoraram consideravelmente a qualidade do consumo.

Hábitos e práticas de saúde

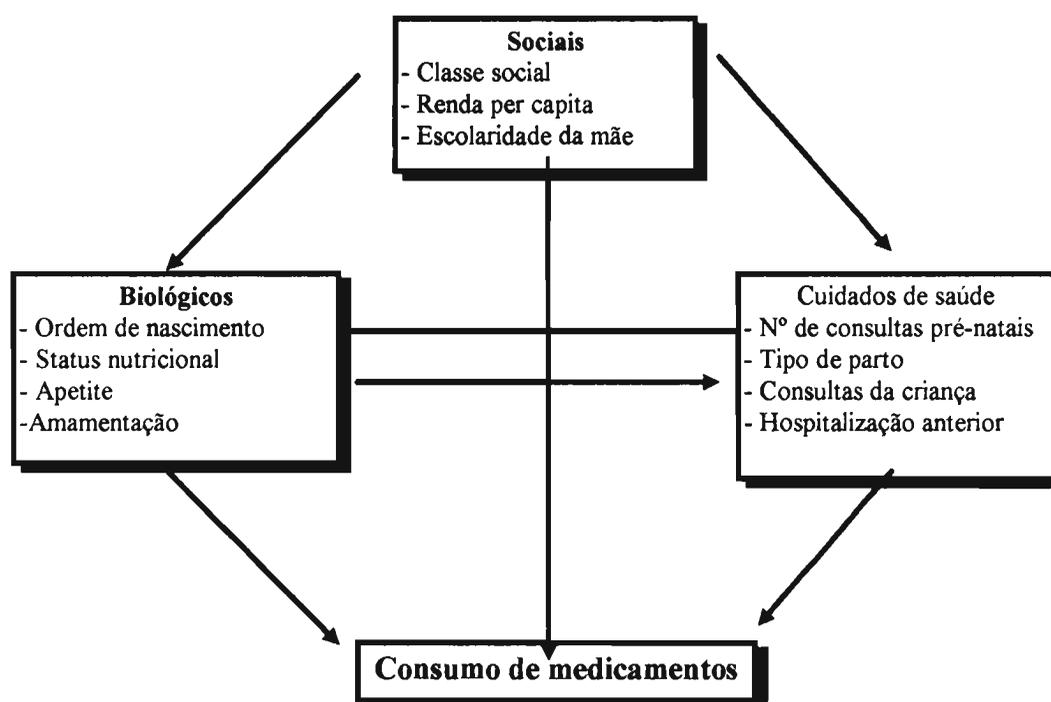
A atitude do doente em relação ao seu adoecimento e o restabelecimento de sua saúde foi abordado por HEMMINKI (1975) como sendo de fundamental importância na prescrição e consumo de fármacos. A forma de perceber o adoecimento e compreender a sua determinação criariam expectativas do paciente em relação à consulta médica, de tal forma que isto influenciaria o médico a prescrever o medicamento desejado. CARRIN (1987) sugere que o comportamento do paciente frente ao seu adoecimento associado ao peso, idade, sensibilidade aos fármacos e atitude frente a dor sejam os fatores ligados aos pacientes que tenham maior importância no processo.

No Brasil, assim como nos demais países em desenvolvimento, são descritos poucos estudos que abordam questões relacionadas ao consumo de medicamentos. HAAK (1989), ao final da realização de um inquérito, aponta a grande utilização de medicamentos industrializados na população estudada de dois municípios da Bahia. Segundo o autor, a utilização é muito maior em crianças menores de 1 ano do que em qualquer outra faixa etária (média de 1.8 drogas/episódio de doença na cidade de Santa Rita e de 5.0/episódio em Salomão). O mesmo autor, em estudo realizado em dois outros municípios do mesmo estado, observa que entre os menores de um ano, a média de consumo de medicamentos foi 3.0 medicamentos/episódio de doença (HAAK, 1989).

Em um estudo de coorte realizado na periferia da cidade de Fortaleza (CE), cujo objetivo incluía o estudo de fatores de risco para a utilização de antibióticos em crianças com diarreia, SCHORLING et al. (1991) apontaram para o hiperconsumo de antibióticos. Segundo os autores, em um período de 16 semanas, 65 crianças tomaram 137 antibióticos, estando este uso associado à desnutrição protéico-calórica e baixo nível sócio-econômico.

Em estudo transversal, realizado na cidade de Pelotas, BÉRIA (1991), investigando os fatores determinantes do consumo de medicamentos em crianças entre três e quatro anos de idade, também associa o maior consumo de medicamentos com a desnutrição. A pesquisa discutiu um modelo de determinação composto por três dimensões relacionadas entre si, conforme mostra figura 4.

Figura 4:
Fatores que influenciam o consumo de medicamentos



Fonte: BÉRIA, J.U. Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de Pelotas, RS, Brasil (remédio não é brinquedo). Tese (doutoramento) - Faculdade de Medicina da UFRGS. Porto Alegre, 1991.

A primeira composta por variáveis sociais, a segunda por variáveis biológicas e a terceira por variáveis relacionadas aos cuidados de saúde. Neste estudo, somente foram investigados os fatores relacionados às características bio-sócio-culturais das crianças e seus responsáveis e questões relacionadas ao acesso aos serviços de saúde.

Segundo o autor, cerca de 10% das crianças utilizavam pelo menos um medicamento por um mês ou mais. Mais de 50% das crianças entrevistadas tinham utilizado pelo menos um medicamento nos últimos 15 dias que antecederam à entrevista e cerca de 25% delas utilizavam medicamentos com dois ou mais fármacos. A substância química mais utilizada foi o ácido acetil salicílico, seguido por combinações vitamínicas e associações antigripais. De acordo com o modelo teórico proposto, os autores apontam para um consumo maior entre crianças cujas mães tiveram maior número de consultas pré-natais, entre os primogênitos, entre os que haviam sido internados no ano anterior, entre os que freqüentavam mais assiduamente os serviços de saúde e entre as crianças que apresentaram falta de apetite na semana anterior à entrevista.

O aumento do consumo de medicamentos entre os primogênitos parece estar relacionado à ansiedade materna com relação a "ser mãe de primeira viagem", o que leva os responsáveis a aceitarem sugestões de vizinhos, balconistas de farmácia, entre outros, frente às situações de doença do filho. Esta associação continuou sendo observada quando foi realizado o ajuste por classe social, nível de renda e escolaridade materna, variáveis que compõem a dimensão social do modelo teórico.

Com relação aos cuidados de saúde, crianças que tiveram maior contato com os serviços consumiram maior número de medicamentos. Por outro lado, não foi observada associação entre baixo peso ao nascer, sexo e hiperconsumo de medicamentos. A classe social não se mostrou associada ao consumo global de medicamentos. Porém, foi observado que em relação à renda *per capita* e escolaridade materna houve associação entre maiores níveis de ambas as variáveis e hiperconsumo de medicamentos.

De acordo com o que foi apresentado nas linhas anteriores, apesar das várias informações disponíveis, observa-se que não existe um programa de investigação bem estruturado que tenha como objetivo estudar, de forma sistemática, os fatores que determinam a prescrições médicas. Os estudos avaliados utilizam metodologias diferentes, abordam patologias específicas e trabalham com populações bastante distintas. Portanto, seus resultados são de difícil comparação. Além disto, se, por um lado, algumas dimensões parecem ser “censo-comum”, outras (expectativas dos pacientes, por exemplo) foram abordadas por apenas um ou dois autores, o que indica a necessidade de um maior aprofundamento da discussão sobre os possíveis efeitos desta dimensão.

A maioria dos estudos descritos, que visaram testar empiricamente uma hipótese teórica, tiveram como objeto de interesse o consumo de medicamentos e não a prescrição médica. Presume-se que os fatores que determinam o consumo propriamente dito não são idênticos aos que determinam as prescrições. O consumo deve estar mais relacionado às questões macro-estruturais e culturais na medida em que não depende do contato com o serviço de saúde. A automedicação, a indicação de medicamentos por balconistas e proprietários de farmácia, a propaganda de medicamentos através de veículos de comunicação e a própria relação médico-paciente são questões que não podem deixar de ser abordadas nesta discussão. Por outro lado, quando se estuda o porque da grande parcela de prescrições médicas equivocadas, fatores relacionados ao perfil do médico e às condições de trabalho parecem ter um papel bastante importante, mesmo que isto não signifique deixar de lado os demais fatores já mencionados.

Enfim, existem várias hipóteses formuladas para explicar a prescrição e o consumo de medicamentos, algumas controversas, outras complementares. Como pode ser apreciado no quadro 3, vários autores convergem com relação a alguns fatores determinantes da prescrição. Após a reflexão sobre os mecanismos básicos propostos pelos autores estudados, é possível sugerir um modelo explicativo específico do processo de prescrição inadequada de medicamentos na terapia das IRAs, que será discutido na próxima seção e se encontra representado pela figura 5.

Quadro 3: fatores que influenciam a prescrição médica

| | Tomsom et al. | Denig et al. | Fabricant & Hirschorm | Van Der Greest & Hardon | Hemminkii | Carrin | Haaijer-Ruskamp & De Jong Van Den Ber | Schorling et al. | Béria |
|---|---------------|--------------|-----------------------|-------------------------|-----------|--------|---------------------------------------|------------------|-------|
| Fatores sócio-econ.- culturais dos pacientes | xxx | | | | xxx | xxx | xxx | xx | xx |
| Informação técnica e propaganda | x | | xxx | | xxx | | xxx | | |
| Fatores sócio-econ.- culturais dos médicos | xxx | | | | xx | | xxx | | |
| Apresentação e severidade da doença | x | | | | xx | | | | |
| Política de medicamentos | x | | | xx | xx | | xx | | |
| Qualidade e acesso aos serviços de saúde | x | | | | | | | | xx |
| Expectativa de aceitação da conduta terapêutica | | xx | | | | | | | |
| Eficácia/efeitos colaterais/custos | | x | | | | | | | |
| Experiência anterior do médico com a droga | | x | | | | | | | |

3.1.2 - A construção de um modelo teórico explicativo para a má qualidade das prescrições nas IRAs

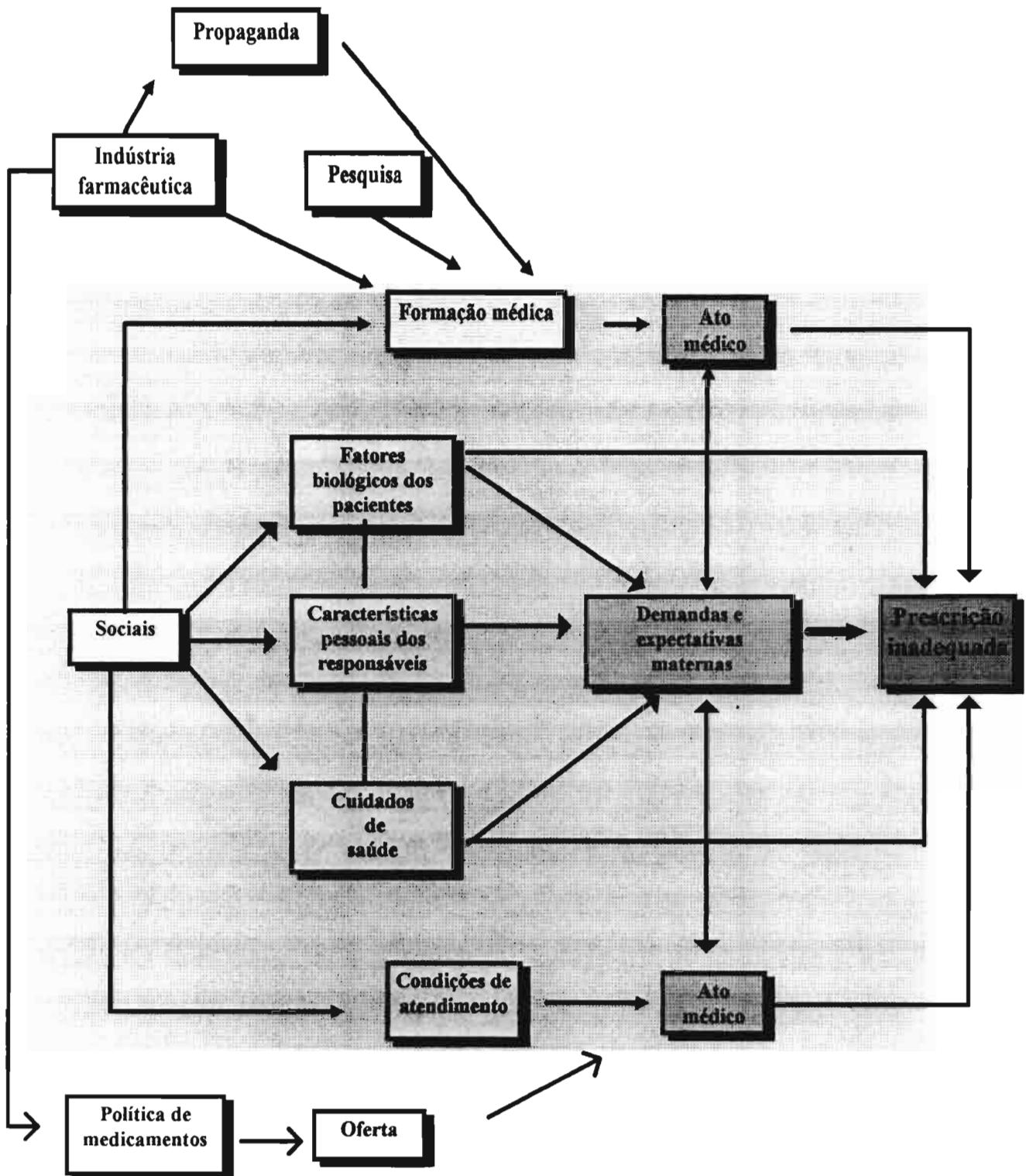
Como já foi abordado por alguns autores, a prescrição de medicamentos é determinada por uma série de fatores relacionados entre si, com importâncias diferentes de acordo com a população de interesse e com o grupo de medicamentos ou as patologias em questão. Para discutir o modelo proposto na figura 5, serão abordados inicialmente os fatores macroestruturais. Em seguida, serão discutidos os fatores mais proximais ao desfecho.

De acordo com HEMMINKI (1975), considera-se que a indústria farmacêutica, através do monopólio que a mesma possui das informações sobre medicamentos, tem uma enorme influência na geração do conhecimento nas escolas médicas. Principalmente em países como o Brasil, onde o Estado e as universidades pouco investem em pesquisas nesta área, os profissionais de saúde são bombardeados com informações de baixa qualidade e cobertas de segundas intenções. Além de influenciar diretamente a formação médica através da propaganda de medicamentos, a indústria invade o universo cultural da sociedade. Médicos e pacientes se encantam com as vantagens oferecidas por este "vendedor de ilusões" que promete a cura de todos os problemas bio-psico-sociais através da mera ingestão de algumas pílulas.

Como já abordado, o montante de investimentos da indústria farmacêutica na área de propaganda é um indicador da importância do *marketing* neste ramo de atividade industrial e comercial. Desta forma, tal indústria gera demandas, conscientes e inconscientes, em pacientes e médicos por certos medicamentos. Isto pode levar a prescrições que não são baseadas em critérios técnico-científicos, mas são sugeridas pela própria indústria, através da propaganda e da influência de pesquisas com metodologias nem sempre adequadas, no meio acadêmico.

Figura 5:

Modelo de determinação das prescrições médicas inadequadas às crianças com IRA



Um outro fator macro-estrutural a ser abordado é a questão da oferta de medicamentos. Vários estudos anteriores já apontaram para a melhoria da qualidade da prescrição e consumo de medicamentos a partir da redução de especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado. A elaboração de listas de medicamentos essenciais é uma das recomendações da OMS para proporcionar uma melhoria na qualidade do consumo. Em nosso meio, tal redução não existe. Estima-se que existam cerca de 40.000 especialidades registradas no país, das quais se estima que 13.000 circulem no mercado brasileiro (BERMUDEZ, 1992). Parece bastante razoável a idéia de que lidar com cerca de 400 medicamentos permite que os profissionais de saúde conheçam bem suas propriedades farmacêuticas, propiciando uma prescrição médica de maior qualidade do que quando se está diante de um mercado que engloba treze mil especialidades farmacêuticas.

A terceira dimensão macro-estrutural seria a dimensão sócio-econômica-cultural dos pacientes. Esta, participando como um dos termos teóricos do modelo, além de estar sendo pensada enquanto um fator de risco para a prescrição inadequada de medicamentos por si só, também pode interferir na dimensão referente a formação médica, aos fatores biológicos e pessoais dos pacientes e de seus responsáveis, na dimensão relativa aos cuidados de saúde e às condições de atendimento. Desta forma, o papel das variáveis socio-econômicas-culturais seria estudado sem a necessidade de ajuste para nenhuma das outras variáveis, na medida em que compõem o primeiro nível hierárquico do modelo teórico.

Em um segundo nível hierárquico, influenciado pela dimensão social, encontram-se as dimensões relativas à formação e características pessoais dos médicos; às condições de atendimento; aos fatores biológicos dos pacientes; aos cuidados de saúde, às características dos responsáveis pelas crianças. A primeira dimensão compreende conceitos relacionados às características demográficas dos profissionais e à sua atividade profissional. Tempo de experiência profissional, qualidade da formação médica, nível de especialização, nível de atualização profissional e tipo de formação profissional são os conceitos que, a princípio, comporiam esta dimensão. Conforme descrito por diversos autores, estas questões parecem ser fatores determinantes de uma conduta mais ou menos conservadora, o que no caso das

IRAs é importante para classificá-la em adequada ou inadequada (HARTZEMA e CHRISTENSEN, 1983; HEMMINKI, 1975).

Principalmente com relação às IRAs, a conduta médica preconizada vem se modificando nos últimos anos. A explicitação da exclusão dos medicamentos utilizados na terapia da tosse, dos programas de controle das IRAs da OMS e MS, é um fato relativamente recente. É possível que médicos mais velhos sejam mais propensos à prescrição de “xaropes”. O próprio treinamento em serviço tem maior alcance entre os profissionais mais jovens, o que favoreceria uma ação de melhor qualidade entre eles. A participação em simpósios e demais eventos científicos também parece ser relacionada a uma atuação de melhor qualidade. Uma hipótese a ser investigada é a relação entre maior especialização e condutas mais intervencionistas que, nos casos da IRA, podem ser adequadas, quando se tratar de crianças com suspeita de pneumonia ou inadequadas, nos casos dos resfriados comuns. Outra questão a ser levantada é a possível relação entre a qualidade da Instituição formadora do profissional e a qualidade da prescrição médica.

Outra dimensão que pode ser importante no processo de determinação da prescrição inadequada é a referente às condições do atendimento. Independentemente da patologia ou da população atendida, possivelmente são necessárias condições de trabalho razoáveis para que uma correta assistência médica seja prestada. O tempo médio de consulta, a oferta de medicamentos nos serviços de saúde e a existência de um ambiente adequado para o atendimento são fatores que podem ter alguma participação neste processo.

A dimensão relacionada aos fatores bio-sociais dos pacientes, compreende alguns atributos individuais (ordem de nascimento, sexo e faixa etária, por exemplo), assim como o status nutricional e as condições de saúde da criança. A dimensão relacionada à doença atual e aos cuidados de saúde, engloba questões referentes à morbidade percebida e diagnóstico médico, aos medicamentos em uso e ao acesso e frequência aos serviços de saúde. A dimensão referente às características dos responsáveis engloba questões relacionadas ao grau de supervisão geral da criança, assim como sexo, idade, profissão e naturalidade do principal responsável pelos cuidados da criança.

Como já foi mencionado, alguns estudos indicam um maior consumo de medicamentos entre os primogênitos e as crianças menores de um ano. Será que esta relação também se manifesta nos caso de IRA? Sugere-se que a presença de alguma doença crônica, exigindo uma maior frequência aos serviços de saúde, como por exemplo a asma brônquica ou a desnutrição, possa estar relacionada a uma demanda espontânea de medicamentos por parte do responsável pela criança durante o atendimento. É possível que mães que trabalhem fora de casa, que sejam jovens ou que tenham algum grau de ansiedade, não tenham condições psicológicas satisfatórias para esperar uma resolução espontânea de um agravo à saúde, solicitando aos médicos que prescrevam algum medicamento, apesar do mesmo ser desnecessário, do ponto de vista técnico-científico.

De acordo com o modelo teórico proposto, as cinco dimensões estão relacionadas às demandas, expectativas e ansiedade do acompanhante da criança frente à consulta e à terapêutica adotada, o que pode ter importância para a determinação da prescrição inadequada de medicamentos. Desta forma, a dimensão "demandas, expectativas e ansiedade maternas" integra o terceiro e mais proximal nível do modelo teórico.

As IRAs são patologias que se caracterizam por sua alta incidência nas faixas etárias pediátricas, baixa letalidade quando manejadas adequadamente e por se apresentarem na maior parte das vezes com um quadro sintomático que compreende sintomas gerais (como febre, mal-estar, inapetência e astenia), ao lado de sintomas decorrentes de acometimento do próprio sistema respiratório em si (como tosse, coriza, obstrução nasal). Apesar de seu quadro clínico poder ser exuberante, na maioria dos casos, são patologias de pouca gravidade e auto-limitadas. Desta forma, é possível que questões subjetivas dos próprios pacientes e, principalmente de seus responsáveis, estejam em jogo no processo de determinação da prescrição inadequada de medicamentos a essas crianças.

Uma criança que costume ter vários episódios de IRA, que a impeça de ir à escola ou à creche, gera problemas para os responsáveis com relação a sua supervisão, quando os mesmos trabalham fora de casa. Com quem deixar a criança doente? Como ter paciência

para que um quadro viral se resolva sem alguma intervenção medicamentosa? Quando se trata de uma criança atópica, onde os quadros gripais são ainda mais freqüentes, como resistir aos apelos dos meios de comunicação que estão sempre nos empurrando xaropes milagrosos? Questões como estas sugerem que a conduta frente a um caso de IRA não seja determinada apenas por questões do âmbito técnico-científico.

É possível que o fato da mãe ser jovem e despreparada, ter um baixo nível de escolaridade, associado ao fato de a criança ser o primogênito e de ter uma sintomatologia caprichosa, leve à prescrição de um medicamento desnecessário. A criança ter uma doença crônica de base, já ter sido internada anteriormente ou já ter apresentado algum episódio de pneumonia pode ocasionar um grau de ansiedade materna que se manifeste como uma solicitação verbal de medicamentos desnecessários, principalmente em se tratando de quadros gripais com tosse produtiva freqüente.

Como sugerem alguns autores (MORRIS, 1989; TAYLOR, 1992), a tosse parece afetar mais os pais do que as próprias crianças com IRA. Segundo estes médicos, os responsáveis parecem reagir aos sintomas dos filhos de acordo com a severidade e a duração da tosse. A tosse é um dos sintomas que promovem maior grau de ansiedade entre os pais, na medida em que, supostamente, corre-se sempre o risco de "sufocação" aos olhos dos mesmos. Segundo os autores, as patologias respiratórias agudas que cursam com tosse são quadros que geralmente deixam pediatras constrangidos no momento da determinação da conduta terapêutica. Na grande maioria das vezes, não há indicação da prescrição de medicamentos. Porém, a ansiedade dos responsáveis e outros fatores sociais podem levar o médico à prescrição de antibióticos e outros medicamentos desnecessários, independente de não haver indicação formal para tal feito.

Neste sentido, apesar de considerar as dimensões abordadas como fundamentais no processo em estudo, é nítido que o mesmo envolve outros fatores não mencionados. A intenção da elaboração deste modelo teórico não é esgotar as possibilidades de explicação do mecanismo de determinação das prescrições médicas inadequadas. O que se busca é apresentar o fruto da reflexão ainda inicial sobre o mesmo, com a intenção de elaborar

uma estratégia de pesquisa que seja capaz de testá-lo empiricamente (ou parte dele), contribuindo assim para a ampliação da agenda de estudos epidemiológicos na área de avaliação de consumo de medicamentos e avaliação da qualidade da assistência médica prestada à população.

No próximo capítulo, serão discutidas as questões metodológicas pertinentes à construção de um desenho de estudo que possa dar conta da apreensão empírica destas relações de ocorrência, especificamente. Os marcos teóricos fundamentais apresentados no capítulo 2 serão discutidos em função deste objeto e deste modelo teórico-conceitual em particular.

3.2 - A construção de um desenho de estudo

3.2.1. Operacionalização dos conceitos: definição conceitual e teórica das variáveis

Como foi discutido na seção anterior, o processo de determinação da conduta terapêutica é bastante complexo. Envolve uma série de questões macroestruturais, em paralelo às questões particulares, específicas de cada grupo de medicamentos ou patologias de interesse. Neste sentido, esta dissertação tem a intenção de se debruçar apenas sobre algumas das dimensões envolvidas, sem o objetivo de esgotar a discussão sobre as prescrições, mas tentando abordá-la a partir de um ponto de vista específico.

Após a definição do modelo teórico-conceitual, é pertinente definir as variáveis e indicadores que formam as diferentes dimensões de interesse. Na seção 3.1.2. foram apresentadas as diferentes dimensões teóricas e discutidas as relações hierárquicas entre as mesmas. Nesta seção, a estruturação de cada dimensão é sugerida com o objetivo de detectar e especificar as principais dificuldades com relação à definição teórica e empírica de suas variáveis e indicadores.

Em um modelo teórico-conceitual genérico, é importante levar em conta o papel da indústria farmacêutica na determinação da prescrição médica, tanto através da propaganda

de especialidades farmacêuticas, como na própria formação acadêmica. Da mesma forma, se faz pertinente o reconhecimento da importância do Estado na determinação do consumo destes produtos, através da regulamentação da produção, distribuição e comercialização dos produtos farmacêuticos. Porém, as discussões metodológicas relacionadas a estas dimensões não serão alvo desta dissertação. Apenas as dimensões relativas aos médicos, aos pacientes, à morbidade atual e aos cuidados de saúde, aos responsáveis, às condições de atendimento e às demandas e expectativas maternas são o objeto desta discussão.

O primeiro passo para a construção de um desenho epidemiológico é a definição teórica e empírica dos conceitos e variáveis que serão abordados na investigação. Este procedimento tem como objetivo orientar a escolha do tipo de delineamento, assim como favorecer a reflexão sobre os principais vieses de classificação que podem ocorrer na pesquisa, principalmente de acordo com as escalas empíricas determinadas. A definição do desfecho de interesse, da exposição, dos fatores de confusão e modificação de efeito, na fase de estruturação do delineamento a ser utilizado, procura prevenir resultados com pouca validade, apenas provenientes de algumas artimanhas do processo de análise.

O ideal é que se realize uma revisão bibliográfica sobre todas as dimensões envolvidas no processo a ser estudado. Questões relativas ao constructo a ser abordado em cada uma delas, assim como as experiências anteriores referentes à utilização dos possíveis indicadores e suas escalas empíricas, merecem atenção especial, na medida em que erros na definição destes aspectos são importantes fontes de vieses nos estudos epidemiológicos.

O desfecho de interesse

Como foi abordado na seção 1.2., pág. 10, a utilização de um critério explícito para o diagnóstico do desfecho aumenta a confiabilidade da medida e tem um custo muito menor do que quando se utilizam critérios implícitos. Isto é devido à possibilidade de profissionais de nível médio, desde que treinados, classificarem as prescrições médicas. Por outro lado, a possibilidade de uma apreciação mais aprofundada, caso a caso, através de um critério implícito, onde o pesquisador (médico) classifica as prescrições, levando

em consideração cada situação em particular, pode aumentar a validade de mensuração do desfecho, uma vez que permite uma avaliação mais minuciosa de cada conduta. Desta forma, tanto a utilização de um ou de outro critério pode ser pertinente em estudos que se debruçam sobre o tema em questão.

Levando-se em consideração a existência de rotinas terapêuticas bem definidas para o grupo de patologias de interesse e o custo muito menor da utilização de critérios explícitos, parece interessante que a definição de prescrição inadequada seja baseada na elaboração de critérios explícitos. Como as rotinas de assistência são totalmente aceitas pela comunidade científica e são de fácil compreensão e manuseio, não se faz necessário a utilização de mão-de-obra especializada (médicos) para a avaliação e classificação das prescrições médicas. Logo, o desfecho a ser considerado nesta proposta de investigação é a prescrição inadequada de medicamentos na terapia de crianças com infecções respiratórias agudas. Esta definição pode ser baseada nas rotinas preconizadas pela OMS/OPAS/MS, em seus respectivos programas de controle da IRA e na literatura de referência sobre os principais medicamentos utilizados nestas patologias.

As rotinas preconizadas por estas instituições e pela bibliografia de referência na área de medicamentos se encontram no quadro 2 (seção 3.1.1, pág.107). As prescrições médicas que divergirem das recomendações apresentadas nos mesmos serão consideradas condutas inadequadas. É interessante destacar que os programas de controle de IRAs não recomendam o uso de expectorantes, mucolíticos, anti-histamínicos, descongestionantes ou supressores da tosse. Em relação a estes últimos todavia, por serem substâncias com eficácia clínica comprovada e com indicações e contra-indicações formais, a sua utilização pode ser considerada adequada em crianças maiores de dois anos com tosse seca, severa, que esteja dificultando o sono e/ou alimentação e que não apresentem asma brônquica (GOODMAN & GILMAN'S, 1990). Em uma abordagem inicial é sugerido que o conceito de prescrição adequada e inadequada configure uma variável dependente qualitativa e dicotômica. Desta forma, a sua escala empírica compreenderia dois níveis: (1) *prescrição adequada* e (2) *prescrição inadequada*. Porém, deve ser discutida a possibilidade de expandir esses níveis, tornando possível discriminar as condutas intermediárias entre o

que é recomendado formalmente, pelas instituições de saúde, e o que é contra-indicado pelas mesmas.

Dimensão sócio-econômica

Os primeiros estudos que pretenderam associar fatores sócio-econômicos à saúde datam do século XVIII (GOLDBERG, 1990). Desde então, diferentes problemas vêm sendo apontados para a incorporação das questões sociais nas pesquisas em saúde. A divergência entre os autores, a respeito dos indicadores a serem utilizados para expressar as relações causais entre os fenômenos sociais e o processo saúde-doença, sugere uma grande dificuldade na operacionalização dos conceitos que compõem esta dimensão (WERNECK, 1992).

As variáveis mais comumente utilizadas para indicar o nível econômico e social das populações são: educação, renda e ocupação (LIBERATOS et. al., 1988). Segundo os autores, medidas isoladas e compostas destas variáveis têm o poder de representar diversos aspectos do "social" e suas relações com a saúde. De uma maneira geral, a variável ocupação parece ter maior capacidade de indicar o risco de exposição a fatores de risco no ambiente de trabalho e o desgaste físico; a variável educação parece representar os comportamentos e valores de vida e expressa a capacidade de abstração e de solução de problemas; e a variável renda parece expressar a possibilidade de acesso a serviços de saúde, habitação, alimentação e lazer.

Outro conceito comumente utilizado para representar status é o conceito de classe social. Porém, sua complexidade, englobando questões políticas, ideológicas, econômicas e culturais, gera grandes dificuldades à sua operacionalização. Desta forma, o que se observa na maioria dos estudos é a restrição do conceito a apenas sua instância econômica. BARROS (1986) é uma das primeiras autoras que decompõe as duas principais classes definidas de acordo com as questões econômicas (burguesia e proletariado) em frações intermediárias, mais de acordo com a estratificação social das sociedades capitalistas atuais.

LOMBARDI et. al. (1988), ao se debruçarem sobre o modelo de classificação apresentado por BARROS, modificaram alguns critérios para o enquadramento nas diversas classes e propuseram um modelo onde a entrada se dá pela posição na ocupação (empregador, assalariado e autônomo) e onde são considerados o setor, os ramo e o tipo de atividade; compra da força de trabalho; propriedade dos meios de produção; escolaridade; conhecimento do ofício; salário e outras fontes de renda. REICHENHEIM & WERNECK (1993) realizaram algumas adaptações no modelo exposto. Conforme o modelo utilizado pelos autores, o conceito de classe social é representado pela variável *estrato social*, que comporta 7 níveis de variação, quais sejam, burguesia, nova pequena burguesia, pequena burguesia tradicional, proletariado não-típico, proletariado típico, sub-proletariado e fora da população economicamente ativa. Os indicadores que compõem esta variável são: nível de atividade, ramo de atividade, ocupação, vínculo empregatício, escolaridade, renda e número de empregados.

Em situações onde a clientela é homogênea em relação aos conceitos que compõem esta dimensão, as variáveis podem ser utilizada apenas para descrever a base populacional. Em um estudo onde se utilize uma base heterogênea, que permita ampla variação destas variáveis entre os grupos de exposição, como por exemplo, se fosse possível trabalhar com serviços de saúde com clientelas de diferentes perfis sócio-econômicos, como seria o caso em se trabalhando com serviços públicos e privados, a mesma poderia ser estudada como fator de risco para o desenlace, fator de confusão ou modificador do efeito de outra exposição.

Quando a base populacional se restringir à clientela de serviços públicos de saúde, haverá concentração de indivíduos em classes mais baixas, não permitindo que esta variável seja uma boa *proxi* dos diferentes status sócio-econômicos. Nestas situações, *classe social* merece ser utilizada apenas para a descrição da base de estudo, não devendo ser considerada variável de confusão no modelo de análise utilizado. Como os conceitos que compõem esta dimensão são estreitamente relacionados, é possível que as variáveis *Renda*

e *situação ambiental* também não sejam boas discriminantes das diferenças status que sejam importantes na determinação de uma prescrição inadequada.

Uma das possibilidades de representação do conceito de poder de compra se dá através da variável *renda domiciliar per capita*. Existem diferentes formas de aferição do nível de renda de uma população. O último censo realizado no país pelo IBGE utilizou o indicador “rendimento mensal bruto” (para os rendimentos fixos) e “média de rendimentos nos últimos doze meses” (para as famílias que tiveram renda variada no último ano). Vários autores questionam a validade destes indicadores na aferição de *renda per capita*, assim como a capacidade desta variável expressar as condições sociais da população (OLIVEIRA, 1993; TAVARES & MONTEIRO, 1994). Segundo os mesmos, a variável é deficiente para apurar os rendimentos das camadas extremas da pirâmide social, subestimando tanto o rendimento do capital, no topo da pirâmide, como o rendimento do trabalho não-assalariado, na base da pirâmide. A expansão da economia informal parece ser o principal fator que determina esta dificuldade. A contradição aparente entre a diminuição da *renda per capita* e a melhoria da qualidade de vida, observada na década de 80, parece sustentar a discussão sobre a incapacidade desta variável indicar o nível social de uma população (TAVARES & MONTEIRO, 1994).

O conceito de situação ambiental, conforme pode ser observado no quadro 4, também poderia ser utilizado para compor a dimensão sócio-econômica. Em estudos anteriores, as variáveis que operacionalizaram este conceito tiveram bom poder discriminatório para modelar o risco do desfecho entre os grupos em estudo (REICHENHEIM, 1988; WERNECK, 1992). Nestes estudos, este conceito foi expresso pela variável *condições de moradia*, composta por um "escore" atribuído aos indicadores de aglomeração familiar, material de construção da casa, material do piso da casa, energia elétrica, esgotamento sanitário, abastecimento de água e destino do lixo. Esta variável poderia ser utilizada enquanto uma aproximação das condições econômicas da família.

Talvez fosse interessante que o conceito de educação materna que, segundo alguns autores, pode ser utilizado como *proxi* de status sócio-econômico, fosse analisado em um nível

hierárquico semelhante às demais variáveis da dimensão referente aos responsáveis ou em um nível ainda mais proximal do desfecho, em conjunto com as variáveis que compõem a dimensão relativa às demandas e expectativas do acompanhante. Esta sugestão se baseia

Quadro 4: Dimensão sócio-econômica

| Conceito | Variável | Indicador (es) | Medidas |
|--------------------|----------------------|---|--|
| Classe Social | Estrato Social | Lugar que ocupa no sistema de produção | . Nível de atividade . Ramo e setor de atividade . Tipo de atividade . Posição na ocupação . Compra da força de trabalho |
| | | Relação com os meios de produção | . Propriedade dos meios de produção |
| | | Papel na organização social do trabalho | . Nível de escolaridade . Conhecimento de ofício |
| | | Renda | . Magnitude do salário formal . Outros rendimentos |
| Poder de compra | Renda "per capita" | Renda da unidade orçamentária | . Magnitude do salário formal em relação ao salário-mínimo vigente . Outros rendimentos |
| | | Unidade orçamentária | . Número de pessoas que dependem do montante da renda |
| Situação ambiental | condições de moradia | Aglomeração | . Número de habitantes e cômodos da casa |
| | | Material de construção da casa | . Tipo de material utilizado na construção |
| | | Material do piso da casa | . Tipo de material utilizado para o piso |
| | | Eletricidade | . Presença de luz elétrica |
| | | Abastecimento de água | . Tipo de abastecimento de água |
| | | Esgotamento sanitário | . Tipo de esgotamento sanitário |
| | | Disposição do lixo | . Local de disposição do lixo |

na idéia de que, no processo de determinação em estudo, a escolaridade da mãe pode ser considerada como um bom indicador da capacidade materna de argumentação com o profissional de saúde a respeito do adoecimento de seu filho, capacitando-a à sugestão ou recusa de uma determinada conduta terapêutica. Desta forma, apesar da *escolaridade materna* estar estreitamente relacionada ao status sócio-econômico-cultural da família da criança, ela entraria no modelo em um nível mais próximo do desfecho.

A discussão sobre o posicionamento do conceito de educação materna neste modelo teórico-conceitual é um bom exemplo para embasar a discussão sobre a necessidade de definição do papel que cada conceito está assumindo em um determinado estudo. Por exemplo, este conceito pode estar sendo pensado enquanto uma *proxi* de status sócio-econômico-cultural, servindo então, como uma aproximação de um conceito mais externo ao modelo teórico. Porém, pode ser interesse do pesquisador que este conceito seja utilizado por conta de seu significado nominal, propriamente dito.

É importante destacar que a definição da posição da variável no modelo teórico é fundamental para a execução do processo de análise de dados, quando o mesmo é orientado por um modelo teórico hierarquizado. No caso de *escolaridade materna*, por exemplo, se esta variável estivesse sendo considerada uma *proxi* de *status* sócio-econômico-cultural, seria mandatório o ajuste por esta variável, quando se tivesse interesse em analisar o efeito de variáveis mais proximais, como por exemplo idade materna. Este procedimento visa evitar a situação de confusão por *status* sócio-econômico-cultural. Em contrapartida, se a variável fizesse parte da dimensão demandas e expectativas do acompanhante (último nível hierárquico), quando o objetivo fosse estudar o efeito da variável *idade materna* no desfecho, não seria necessário incluir a variável *escolaridade* no modelo de análise.

Dimensão referente à formação médica

Esta dimensão tenta representar a participação do médico na determinação da conduta terapêutica. Conforme foi abordado na seção 3.1, o perfil do profissional de saúde parece influenciar de modo importante a qualidade da assistência prestada. Esta dimensão poderia ser representada por cinco conceitos distintos, inter-relacionados, a serem descritos a seguir. Uma proposta para a redução desses conceitos aos seus respectivos indicadores e medidas estão descritas no quadro 5.

O primeiro deles é o conceito de experiência profissional. No nível empírico, ele estaria representado pela variável *tempo de formado*, recuperada através do indicador "ano de conclusão da graduação". Suspeita-se que os médicos formados a menos tempo tenham maior facilidade de incorporar rotinas assistenciais propostas pelos serviços de saúde do que os médicos mais antigos. Além disto, a discussão sobre a ineficácia e risco da utilização de alguns dos medicamentos comumente prescritos às crianças com IRA é relativamente recente no meio acadêmico, o que sugere que médicos mais antigos, que não tenham tido oportunidade de participar de reciclagens sobre o tema, tenham maior propensão a prescrevê-los do que os médicos recém-formados.

A qualidade da formação médica compõe o segundo conceito desta dimensão. *O tipo de universidade de graduação* (pública ou privada) poderia ser utilizado enquanto um indicador de qualidade da formação médica. O conhecimento da qualidade do ensino médico nas universidades do Estado do Rio de Janeiro, nos últimos anos, permite que se suspeite que as universidades públicas tenham uma formação médica de melhor qualidade do que as universidades privadas. Sendo assim, espera-se que a conduta médica de profissionais que cursaram universidades públicas seja mais adequada do que as que são provenientes dos que cursaram universidades privadas (MARTINS, 1981; CUNHA, 1985).

O conceito de formação profissional diz respeito à atuação profissional preferencial, ou seja, na maior parte da jornada de trabalho semanal. Todas estas variáveis podem ser consideradas fatores de risco para prescrição inadequada de medicamentos na IRA e,

portanto, dependendo da sua relação com a exposição, elas podem ser estudadas como variáveis de confusão quando o efeito das dimensões do mesmo nível hierárquico ou de níveis mais proximais ao desfecho estiverem sendo considerados.

Quadro 5: Dimensão referente aos dados pessoais e à formação médica

| Conceito | Variável | Indicador(es) | Medidas |
|------------------------------|------------------------|-------------------------------|--|
| | Sexo | | Masculino/Feminino |
| | Idade | | Idade em anos |
| Experiência profissional | Tempo de formado | Ano de conclusão da graduação | Ano de conclusão da graduação |
| Qualidade da formação médica | | Tipo de universidade | Pública/Privada |
| Nível de especialização | Pós-graduação | | Número de residências ou cursos de especialização |
| Atualização profissional | | | Número de congressos, simpósios ou seminários nos últimos 2 anos |
| Formação profissional | Atividade profissional | Especialidade | Pediatra geral ou especialista |

Dimensão bio-social da criança

Esta dimensão envolve conceitos relativos às características demográficas da criança, tais como idade e sexo; questões referentes ao nascimento da mesma (ordem de nascimento e peso ao nascer); questões relativas à sua nutrição e à existência de problemas de saúde crônicos que necessitem de acompanhamento médico de rotina, conforme é apresentado no quadro 6.

Quadro 6: Dimensão bio-social da criança

| Conceito | Variável | Indicador(es) | Medidas |
|-------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|
| | Idade | Idade da criança | . Meses ou anos de vida |
| | Sexo | Sexo da criança | . Masculino/Feminino |
| | Ordem de nascimento | Lugar ocupado pela criança na sequência de nascimentos vivos da mãe | . Número de ordem de nascimento |
| Condições de saúde da criança | Condições de saúde | Existência de doença crônica de base que necessite de acompanhamento médico regular | Nome da patologia |
| Nutrição infantil | Status nutricional atual | Indicador de Gomes | Relação peso-idade |
| | | Indicador de Waterlow | Relação altura-idade |
| | Peso ao nascer | Informação materna sobre o peso da criança ao nascer | Peso em gramas |

A ordem de nascimento da criança parece estar relacionada ao aumento do consumo de medicamentos, como foi descrito no estudo de BÉRIA (1991). Postula-se que a influência deste fator seja baseada na premissa de que a ansiedade materna frente aos cuidados com o primeiro filho pode gerar a administração precipitada de medicamentos à criança, por conta própria. Neste sentido, seria interessante estudar o papel desta variável na prescrição exagerada dos medicamentos não recomendados pelas rotinas estabelecidas nos serviços de saúde.

A associação entre desnutrição proteico-calórica (DPC) e prescrição inadequada de medicamentos também deve ser investigada. Como discutem alguns autores (BÉRIA, 1991; SCHORLING et al., 1991), presume-se que crianças com história de má nutrição infantil estejam mais sujeitas a serem supermedicadas. Talvez isto se deva à grande ocorrência de problemas de saúde neste grupo de crianças, aumentando a frequência aos

serviços de saúde e, conseqüentemente, aumentando a prescrição de medicamentos. Existe divergência na literatura quanto a melhor maneira de operacionalização do conceito de desnutrição proteico-calórica. Os estudos que visam diagnosticar os estados de nutrição de uma população geralmente incluem como medidas diretas um ou mais tipos de dados antropométricos, bioquímicos, clínicos e alimentares (MPAS, 1983).

Segundo a literatura de referência (MPAS, 1983; MONTEIRO, 1984; GIBSON, 1990), os métodos antropométricos de aferição de *status* nutricional se tornam métodos de escolha quando o objetivo é o diagnóstico da DPC, não somente em função de aspectos ligados a praticabilidade e custo, mas também porque na DPC o retardo de crescimento é sistemático e freqüentemente precede as demais manifestações da deficiência. Exames clínicos e bioquímicos não são tão utilizados para o diagnóstico de DPC uma vez que tanto as manifestações clínicas, como as alterações laboratoriais, não são sempre encontradas, além de, com certa freqüência, se apresentarem tardiamente e apenas nos casos mais graves. Os estudos alimentares são de difícil comparação, devido à variedade dos métodos utilizados, principalmente no que se refere a quantificação da ingesta alimentar e estabelecimento das necessidades nutricionais individuais. Sendo assim, os indicadores que se utilizam da aferição do peso, idade e altura das criança são os mais utilizados quando se pretende diagnosticar a DPC (MONTEIRO, 1984).

Existem divergências também a respeito dos indicadores e dos valores de referência a serem utilizados. Atualmente, preconiza-se que os valores médios de referência a serem usados em investigações, quer em países mais desenvolvidos, quer em países em desenvolvimento, sejam aqueles obtidos pelo NCHS (*National Center of Health Statistics*) dos Estados Unidos, independentemente das condições sociais da população que vai ser estudada (MPAS, 1983; MONTEIRO, 1984; WHO, 1986; GIBSON, 1990). Isto se deve ao conhecimento de que o crescimento e o desenvolvimento das crianças em seus primeiros anos de vida, em condições de nutrição ideais, sejam bastante semelhantes nas diversas partes do mundo.

Atualmente, se dispõe de vários indicadores antropométricos, que se diferenciam pelas medidas utilizadas (peso, altura, idade). Tradicionalmente preconizada, a classificação de Gomes é baseada na aferição de peso da criança e sua comparação com os valores considerados “normais” ou de “referência”, para uma determinada idade. Segundo esta classificação, são consideradas eutróficas as crianças com valores do indicador Peso/idade (P/I) acima de 90% do valor esperado. São classificadas desnutridas de grau I, caracterizadas por desnutrição recente ou leve, as crianças que tiverem o indicador (P/I) se situando entre 75 % e 90%. São classificadas como grau II, as crianças com (P/I) entre 60% e 74% e entre grau III, as crianças que tiverem (P/I) menores do que 60% dos valores de referência (MPAS, 1983).

Quando se dispõe da medida de altura, além do peso da criança, é possível a construção de indicadores utilizados no sistema de classificação de Waterlow (WATERLOW et al., 1977). Este indicadores são: altura / idade (A/I) e peso / altura (P/A). Este sistema de classificação permite a diferenciação de desnutrição aguda e crônica, enquanto que o sistema de Gomes permite apenas medir o grau do déficit ponderal, sem indicar a cronicidade da desnutrição. Além disto, a utilização isolada do indicador de Gomes não permite a diferenciação de deficiência ponderal da deficiência de estatura da criança. Através do indicador (A/I) é possível diagnosticar uma desnutrição pregressa (do passado apenas) ou crônica (do passado até o presente), mas, não necessariamente, do estado nutricional corrente. O indicador de (P/A) é um indicador específico de emaciação ou definhamento, resultante da privação prolongada de alimentos, estando muitas vezes associada a infecções e outras doenças (MPAS, 1983).

Considerando-se que não existe um sistema ideal de classificação e que de acordo com os indicadores e/ou pontos de corte utilizados, uma criança pode ser considerada com diferente grau de nutrição, a escolha deste sistema e de seu critério para classificação dependerá do objetivo do diagnóstico de desnutrição. De uma maneira geral, recomenda-se que, sempre que possível, seja utilizado pelo menos um dos indicadores baseados na altura da criança (GIBSON, 1990). Quando for importante a diferenciação de desnutrição aguda e crônica é interessante que se utilize os critérios de Waterlow. As desvantagens da

utilização exclusiva do indicador de Gomes são: a) a diferente especificidade do diagnóstico nas diferentes idades; b) a pequena especificidade do diagnóstico e c) a não discriminação entre as formas atuais e progressas de desnutrição (MONTEIRO, 1984).

A primeira objeção poderia ser resolvida pela substituição do critério de classificação de desnutrição como sendo as crianças que tivessem o peso equivalente ou inferior a 90% da média esperada pelo critério peso equivalente ou inferior de um dado percentil do padrão de referência. Outra possibilidade seria a adoção de níveis críticos baseados em afastamentos da média quantificados em unidades de desvio-padrão. Com relação a baixa especificidade do indicador, tem-se o argumento de sua grande sensibilidade. Além disto, existe a opção de poder diminuir o ponto de corte para o diagnóstico de desnutrição, aumentando assim a sua especificidade, quando for necessário (MONTEIRO, 1984).

Outra questão que vem sendo discutida se refere aos critérios utilizados para a classificação das medidas de peso e altura, com relação às medidas de referência. Recomenda-se que os critérios que incorporem informações da distribuição dos valores encontrados na população de referência para o peso para determinada idade ou altura e a altura para a idade sejam preferencialmente utilizados, com relação aos critérios que somente utilizam a média esperada. Ou seja, a utilização de *percentis* e escores de desvio-padrão deve ser estimulada; enquanto que as medidas que se expressam através de um percentual de afastamento de uma medida média esperada devem ser vistas com cautela (GIBSON, 1990). Através da utilização de *percentis* e escores de desvio-padrão, é possível estabelecer um ponto de corte único para todas as faixas etárias e diferentes indicadores, levando-se em consideração as possíveis variações da população de referência, aumentando a acurácia dos indicadores. Segundo a autora, em países desenvolvidos, recomenda-se a utilização de *percentis* para a classificação, enquanto que em países em desenvolvimento, a utilização de escores de desvio-padrão permite uma classificação mais acurada da população, na medida em que grande parcela das crianças tem suas medidas abaixo do percentil 5.

Considerando este estudo, em particular, talvez seja interessante poder discriminar as crianças com DPC agudas das crônicas. Talvez a relação existente entre desnutrição e má prescrição médica não seja homogênea em todos os tipos de desnutrição. Seria interessante a utilização de uma base onde exista uma grande proporção de crianças desnutridas, o que permitiria uma análise de dados eficiente, ajustando-se o modelo pelos diferentes tipos e graus de desnutrição. Neste caso, caberia a utilização dos indicadores altura/idade e peso/altura, permitindo assim, a diferenciação dos tipos de desnutrição e a garantia de uma maior validade da classificação. Conforme recomendado, seriam utilizados os escores de desvio-padrão como critério para a classificação. Restaria a discussão a respeito do ponto de corte a ser utilizado para considerar a desnutrição (um e meio ou dois desvio-padrão).

Outra variável relacionada ao conceito de nutrição infantil é o *peso ao nascer*. É possível que crianças com baixo peso ao nascimento sejam alvo de um excesso de zelo dos pais, com a consequente supermedicação. Outro conceito a ser trabalhado nesta dimensão seria relativo a existência ou não de uma doença crônica de base. É plausível que as crianças com uma doença de base que obrigam-na a freqüentar rotineiramente os serviços de saúde, sendo mais sujeitas às prescrições médicas em geral, e que, além disto, geram uma maior preocupação materna frente à qualquer problema de saúde, também estejam mais sujeitas à prescrição de medicamentos desnecessários.

Esta dimensão, em conjunto com a dimensão referente aos cuidados de saúde e a dimensão referente ao responsável, compõe o segundo nível hierárquico de determinação. Desta forma, como será melhor discutido na seção referente à análise de dados, para a avaliação da magnitude do efeito destas variáveis no processo em estudo, seria necessário o ajuste pelas variáveis das outras dimensões do mesmo nível hierárquico e da dimensão sócio-econômica, pois estas se encontram em um nível antecedente no modelo teórico.

Dimensão relativa à doença atual e aos cuidados de saúde

Esta dimensão compreende três conceitos: morbidade atual, cuidados de saúde, e assiduidade aos serviços de saúde. A sugestão apresentada para a redução destes conceitos

à variáveis e indicadores pode ser observada no quadro 7. O conceito de morbidade atual pode ser traduzido, empiricamente, pelas variáveis: *diagnóstico médico*, *morbidade percebida* e *medicamentos em uso*. Sugere-se que a variável *morbidade percebida* seja representada por um indicador composto por um inventário de informações relativas a doença atual, que possam permitir o diagnóstico, pela equipe da pesquisa, da magnitude e gravidade dos sintomas apresentados pela criança. A variável *diagnóstico médico* pode ser recuperada de um instrumento de registro dos atendimentos (caso exista) ou do prontuário da criança. Os medicamentos em uso nos dias anteriores à consulta médica podem ser aferidos pelos entrevistadores.

O conceito cuidados de saúde pode ser decomposto nas variáveis *relação com os serviços de saúde*, *hospitalização anterior* e *acesso aos serviços*. A primeira variável é representada pela existência ou não de um pediatra único que realize o acompanhamento de rotina da criança e/ou que preste assistência médica nas ocasiões de adoecimento da mesma. Presume-se que possa haver associação entre prescrição inadequada e inexistência de um pediatra de referência. A insegurança materna, pelo fato de não haver o profissional de saúde que funcione como uma referência institucional disponível para o acompanhamento de seu filho, pode gerar o aumento da expectativa materna em torno da prescrição de algum medicamento, mesmo em situações onde estes seriam desnecessários. Sob o ponto de vista médico, o conhecimento de que a criança não é acompanhada por um médico rotineiramente pode gerar insegurança do pediatra quanto ao retorno da criança à consulta no período recomendado para revisão, favorecendo a adoção de condutas "preventivas", como por exemplo, a administração desnecessária de antibióticos. Presume-se que as variáveis *hospitalização anterior* e *freqüência aos serviços de saúde* estejam relacionadas ao desenlace. Supõe-se que quanto maior o número de hospitalizações ou visitas aos serviços de saúde, maior seja o risco de consumo exagerado de medicamentos. É possível que a variável *acesso aos serviços* esteja relacionada à prescrição inadequada. Talvez o fato da criança ter dificuldade em conseguir atendimento médico, no caso de haver piora clínica, leve à prescrição de antibióticos "preventivamente", sem uma indicação formal, baseada no conhecimento técnico-científico.

Quadro 7:
Dimensão relativa à doença atual e aos cuidados de saúde

| Conceito | Variável | Indicador (es) | Medidas |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--|---|
| Morbidade atual | Diagnóstico médico | . Diagnóstico médico | . Diagnóstico do prontuário |
| | Morbidade percebida | . Diagnóstico percebido | . Data do início dos sintomas . Quais os sintomas . Tipo de tosse . Duração da tosse . Gravidade . Diagnóstico percebido |
| | Medicamentos em uso | Medicação anterior à consulta | . Nome dos medicamentos que a criança já está fazendo uso |
| Cuidados de saúde | História de hospitalização anterior | | . Número de hospitalizações anteriores da criança por 24 horas ou mais, nos últimos dois anos |
| | Relação com o serviço de saúde | . Pediatra habitual . Serviço de saúde habitual | . O médico que a atendeu é o pediatra habitual da . A criança costuma frequentar este serviço quando está doente |
| | Acesso aos serviços | . Nível de dificuldade em conseguir atendimento médico | . Costuma conseguir o atendimento quando necessário |
| Assiduidade aos serviços de saúde | Frequência aos serviços de saúde | Consultas nos últimos 3 meses | Número de consultas nos últimos três meses |

Dimensão referente aos responsáveis

Esta dimensão seria composta por características sócio-demográficas-ocupacionais do principal responsável pelos cuidados da criança e pelo conceito grau de supervisão geral da criança. A introdução do conceito de educação materna nesta dimensão deve ser melhor

discutida. Com relação à definição deste conceito, existe dúvida se seria mais interessante a aferição da educação da mãe da criança ou do acompanhante, caso este não fosse a própria mãe. Como foi apresentado na pag 119, se por um lado, a educação dos pais é um bom indicador de condições sócio-econômicas da família, a escolaridade do acompanhante da criança durante a consulta indica a capacidade de argumentação do mesmo frente ao médico que presta o atendimento. Considerando que esta capacidade de argumentação pode influenciar a consulta médica, talvez fosse interessante ter ambas as informações. A educação materna, quando esta não estivesse acompanhando a criança, seria utilizada como um indicador de estrato social, no primeiro nível hierárquico do modelo e o nível de escolaridade do acompanhante comporia esta dimensão, em conjunto com as outras variáveis.

O conceito de “grau de supervisão geral da criança” pode ser reduzido às variáveis *paridade materna*, *intervalo interpartal entre a criança e seu irmão mais velho ou mais novo* e *grau de supervisão semanal da criança*, conforme apresentado no quadro 6. Supõe-se que quanto maior a disponibilidade materna, maior a aceitação de uma conduta médica que preconize apenas o uso de medidas não-medicamentosas, tais como, nebulizações e tapotagem, que exijam paciência e tempo para serem executadas. A administração de medicamentos, principalmente se fornecidos pelo serviço de saúde, é uma solução, aparentemente, mais prática do que a execução dos cuidados de saúde referidos, quando a criança permanece em creche ou escola ou quando fica sob supervisão de outros. A qualidade das informações sobre o grau de supervisão semanal da criança pode não ser satisfatória, principalmente se a mãe não estiver acompanhando a criança. É importante que se discuta alternativas para garantir a validade destas informações.

É interessante destacar que a variável *paridade materna* poderia estar sendo considerada um indicador de status sócio-econômico, como utilizada em outros estudos. Porém, considerando o objeto de interesse e o modelo teórico-conceitual proposto, parece mais interessante a sua utilização nesta dimensão, contribuindo para a operacionalização do conceito grau de supervisão geral da criança.

Quadro 8: Dimensão referente aos responsáveis

| Conceito | Variável | Indicador (es) | Medidas |
|-------------------------------------|---|---|--|
| | Idade | Idade da mãe | . Idade em anos |
| | Profissão | Última profissão | . Nome da profissão |
| | Naturalidade | Naturalidade materna | . Estado em que a mãe nasceu |
| Grau de supervisão geral da criança | Grau de supervisão semanal da criança | Tempo diário de contato entre o resp. e a criança | . Períodos semanais de contato entre responsável e criança |
| | Paridade | Número de filhos nascidos vivos da mãe | Número de filhos nascidos vivos da mãe |
| | Intervalo de tempo entre a criança e seu irmão mais próximo | | Número de meses de intervalo entre a criança e o irmão(a) mais próx. |
| Educação materna | Escolaridade materna | Escolaridade materna | Última série concluída |

Dimensão referente às condições de atendimento

Esta dimensão compreende os conceitos “condições físicas de atendimento”; “relação médico-paciente”, “tempo de consulta”, “oferta de medicamentos” e “ordem de atendimento”. Uma sugestão para a redução destes conceitos a variáveis, indicadores e medidas se encontra no quadro 9. Merece ser destacado que uma das hipóteses sugeridas é a de que a oferta de medicamentos preconizados e a inexistência de medicamentos proscritos pelas rotinas nas farmácias das unidades de saúde, favorecerem a prescrição racional de medicamentos, como já foi descrito por outros autores (ROZENFELD, 1988; BERMUDEZ, 1992).

Supõe-se que quanto melhores as condições de atendimento, maior a possibilidade de um médico com uma boa formação profissional desempenhar corretamente as suas atividades

Quadro 9:
Dimensão relacionada às condições de atendimento

| Conceito | Variável | Indicador (es) | Medidas |
|----------------------------------|------------------------------------|---|---|
| Condições físicas de atendimento | Estrutura física do consultório | . Ventilação . Mobiliário . Espaço físico . Iluminação | . Existência de ventilação adequada . Presença de maca, mesa e cadeira para o médico e o acompanhante . Consultório com tamanho suficiente . Presença de iluminação adequada |
| Tempo adequado da consulta | Tempo médio de duração da consulta | Número de consultas por turno de 4 horas de trabalho | Número de atendimentos por turno de 4 horas de trabalho |
| Oferta de medicamentos | Medicamentos disponíveis | Existência de medicam. utilizados para o tratam. de rotina das IRAs Existência de medicamentos proscritos nas rotinas de IRA | . Existência de soro fisiológico nasal . Existência de pelo menos um dos antibióticos indicados para os diferentes tipos de IRA . Existência de expectorantes . Existência de supressores da tosse . Outros |
| Ordem de atendimento | | Número de ordem do paciente no atendimento | Número de ordem do paciente no atendimento |

e, conseqüentemente, menor o risco de prescrição inadequada. Sugere-se que tanto as condições físicas de atendimento adequadas, como uma boa relação do médico com a

criança, permitindo uma correta anamnese e exame físico, sejam fatores de proteção a uma conduta inadequada. É possível que esta relação não se dê homogeneizadamente nos estratos de médicos com formações profissionais diferenciadas. Talvez exista uma modificação de efeito das variáveis que compõem esta dimensão, de acordo com os diferentes perfis de médicos que prestam a assistência. Seria bastante interessante que se desenvolvessem investigações com o propósito de estudar a questão.

Dimensão referente às expectativas, demandas e ansiedade materna

Como discutido na seção referente à construção do modelo teórico, vários autores apontam para a necessidade de se investigar o papel de fatores sócio-econômicos-culturais de pacientes na determinação da prescrição médica (HEMMINKI, 1975; DENIG et. al., 1988; BÉRIA, 1991; TOMSOM, 1991). Quando se estuda, especificamente, os fatores que determinam a prescrição de medicamentos na terapia da tosse, também já foi sugerido que a prescrição de medicamentos tem uma função terapêutica muito mais acentuada na diminuição da ansiedade dos pais do que na redução ou eliminação de secreções, propriamente ditas. Logo, a discussão do efeito das expectativas e demandas maternas frente à assistência médica, assim como o papel do *stress* materno na determinação de uma conduta médica inadequada, se faz necessária.

Os conceitos distúrbios emocionais menores e expectativa terapêutica materna são de difícil apreensão empírica. A redução dos mesmos a variáveis e indicadores merece maior discussão. Apresenta-se uma sugestão para estas reduções no quadro 8. Como será discutido com mais detalhe na seção referente à análise dos dados, o processo de ajuste, para se isolar o efeito desta dimensão deve considerar que, de acordo com o modelo teórico proposto, as variáveis deste nível hierárquico são intervenientes entre a ação das dimensões de níveis hierárquicos anteriores e o desfecho.

É plausível que o *stress* do responsável, frente a uma doença freqüente e recorrente como a IRA, mobilizando a família por diversas vezes ao ano, possa interferir negativamente no atendimento médico à criança. Suspeita-se que um acompanhante estressado possa induzir

um médico que não tenha tido uma boa formação profissional, ou mesmo que esteja atendendo em ambientes que não favoreçam uma atenção médica de qualidade, a prescrever um medicamento desnecessário. Talvez, o próprio *stress* já tenha levado a mãe a se antecipar e iniciar alguma das várias especialidades disponíveis no mercado, freqüentemente indicadas para o combate à tosse, e o médico apenas mantenha, indevidamente, esta medicação.

Quadro 10:

Dimensão referente às expectativas, demandas e ansiedade do acompanhante

| Conceito | Variável | Indicador(es) | Medidas |
|---|-----------------------------|--|------------------------|
| Distúrbios emocionais menores | Ansiedade do acompanhante | SRQ-20, SRQ-12 ou GHQ | Inventário de sintomas |
| Expectativa terapêutica do acompanhante | Expectativa do acompanhante | Crença na solução do problema de saúde do filho sem a utilização de medicamentos | ? |
| | | Expectativa do acomp. frente à consulta médica | ? |
| | | Existência de demanda materna por algum grupo específico de medicamentos | ? |
| Escolaridade do acompanhante | | Escolaridade do acompanhante | Última série concluída |

Para a avaliação do *stress* do responsável, poderiam ser utilizados questionários de rastreamento. Um dos principais problemas dos instrumentos simplificados para avaliar a presença de distúrbios emocionais é a dificuldade de distinguir entre os diferentes distúrbios psiquiátricos menores, assim como, diferenciar estes distúrbios dos causados por doenças físicas, não emocionais. Existe uma série de instrumentos sendo utilizados para este fim. A maioria deles ainda necessita de maiores investigações a respeito de sua

validade e confiabilidade. Atualmente, um dos mais utilizado em diferentes partes do mundo é o GHQ (*General Health Questionnaire*), desenvolvido inicialmente na Inglaterra, nos idos de 1960/70. Os principais motivos para a sua utilização em massa são a existência de informações atualizadas periódicas sobre suas aplicações, sobre a sua metodologia e sobre estudos que visam testar sua acurácia e confiabilidade (BOWLING, 1994).

O GHQ é um questionário de rastreamento para identificação de distúrbios psicoemocionais menores, não sendo um instrumento de diagnóstico clínico, propriamente dito. Quando for necessário o diagnóstico, a utilização de outros recursos se faz indicada. Este instrumento possibilita a identificação de problemas atuais, na medida em que suas questões abordam o aparecimento recente de sintomas (no último mês). Inicialmente era composto por 60 questões. Atualmente, existem versões reduzidas que têm a mesma acurácia do instrumento original (BOWLING, 1991).

Outro instrumento bastante utilizado é o SRQ-12 ou SRQ-20 (*Self Response Questionnaire*). Estes instrumentos foram desenvolvidos por HARDING et al. (1980) para utilização nos serviços de atenção primária com vistas à suspeição diagnóstica de alterações psicoemocionais por profissionais que não são, necessariamente, da área de saúde mental. Através da utilização de um inventário de sinais e sintomas, classifica-se o indivíduo em suspeito ou não de apresentar ansiedade ou depressão.

Existem estudos de validação do SRQ-20 comparando seus resultados a um questionário mais complexo na Colômbia, Sudão, Índia e Filipinas com uma sensibilidade de 73 - 83% e especificidade de 72 - 85%. Este instrumento foi também validado por DHADPHALE et al. (1983) no Quênia e no Brasil (BUSNELLO et al., 1983; MARI, 1986) com sensibilidade de 93%, 79% e 83%, e especificidade de 89%, 75% e 80%, respectivamente.

Em um estudo que vise a investigação das relações entre *stress* do responsável e má prescrição médica a discriminação entre os diferentes distúrbios emocionais é fundamental. Talvez, um acompanhante deprimido não tenha capacidade de influenciar a

conduta médica terapêutica, por conta de uma atitude passiva frente à consulta. Por outro lado, um acompanhante ansioso pode não se satisfazer frente a uma prescrição não-medicamentosa, por exemplo, e solicitar a prescrição de um medicamento desnecessário. Logo, em um estudo deste tipo, seria interessante buscar instrumentos que viabilizassem a discriminação dos diagnósticos.

O conceito de "expectativa terapêutica materna" envolve questões subjetivas, o que torna difícil sua operacionalização em pesquisas quantitativas. Apesar do reconhecimento de que houve pouca discussão sobre o tema, o que, certamente, prejudica sua definição conceitual e empírica, está sendo proposto uma forma de abordagem que engloba algumas das questões envolvidas, através da utilização de três indicadores. Estes indicadores são: *expectativa do responsável frente à consulta; crença na solução das IRAs sem a utilização de medicamentos; e existência de demanda do responsável por algum grupo específico de medicamentos a ser ministrado à criança.*

A apresentação dos diferentes conceitos, assim como de seus indicadores e variáveis visa trazer à tona a discussão sobre a forma de operacionalizar as dimensões que, supostamente, parecem estar envolvidas no processo de determinação das prescrições médicas às crianças com IRA. O estabelecimento das escalas empíricas dos fatores determinantes e das variáveis que são consideradas fatores de confusão na etapa de análise é importante para que seja discutida a validade de comparação entre os grupos de estudo, conforme descrito na seção 2.1.1. A análise da distribuição dos fatores de confusão, de acordo com suas escalas empíricas, permite a avaliação da homogeneidade entre os grupos de comparação.

Como foi discutido por BLETTNER & SAUERBREI (1993), a modificação das escalas empíricas da exposição e dos fatores de confusão é capaz de modificar totalmente os resultados de uma pesquisa. Logo, seria interessante estudar o efeito das exposições com escalas diferentes das mesmas e dos confundidores, comparando os resultados encontrados. Isto favorece a relativização dos resultados obtidos através da análise

multivariada e ratifica a importância da explicitação destas escalas em qualquer estudo que utilize esta metodologia.

Outro motivo para esta discussão é a demarcação da necessidade do investigador explicitar o que cada variável busca apreender empiricamente. Como foi apresentado, utilizando-se os exemplos de escolaridade e paridade materna, uma determinada variável pode servir para um mapeamento de uma dimensão mais externa do modelo (como *proxi* da dimensão), ao mesmo tempo que a mesma pode ser utilizada devido ao seu conteúdo nominal. A decisão por uma ou outra dependerá do objeto em estudo e do modelo teórico-conceitual que orienta a investigação.

Interações

Como já foi abordado na seção 2.5., a inclusão de termos de interação no modelo de análise somente deve ser feita quando o estudo tem poder suficiente para detectar as mudanças de efeito das exposições nos diferentes estratos da variável de interação. Para tal, é necessário que o cálculo do tamanho amostral a ser utilizado pela investigação considere o estudo de interações. De uma maneira geral, são necessárias amostras muito grandes para que se tenha capacidade de detecção de interações epidemiológicas com pequena magnitude (LSHTM, 1993).

Parece importante que se considere a possível interação epidemiológica entre a dimensão referente à formação médica e as demandas e expectativas do responsável, assim como o termo de interação composto pelas condições de atendimento e expectativas do responsável. Considerando as variáveis desta última dimensão como variáveis de exposição, supõe-se que o efeito destas exposições se dêem de forma diferenciada de acordo com os diferentes perfis profissionais e nas diferentes condições de atendimento, típicas de cada serviço de saúde analisado.

As questões relacionadas à temporalidade

As sugestões, quanto a especificação das referências temporais das variáveis de exposição e dos fatores de confusão, se encontram nos quadros utilizados para definição das dimensões, referidos ao longo desta seção. Cabe ressaltar que a referência temporal das variáveis que compõem a dimensão relacionada às expectativas, demandas e *stress* do responsável é o momento imediatamente anterior à consulta médica. Esta definição temporal baseia-se na assunção de que o período de risco para a prescrição inadequada se inicia no momento do diagnóstico da IRA e termina no momento da prescrição médica; e que o efeito das demandas e *stress* do responsável na determinação das prescrições se daria durante o período da consulta.

Como foi apresentado na seção 2.1.3. (pag. 51), existem diferentes formas de abordagem das questões relacionadas à temporalidade em estudos epidemiológicos. Optou-se por utilizar a classificação sugerida por REICHENHEIM (1994). Para facilitar a discussão das relações de temporalidade e possibilitar a detecção das medidas que mais facilmente poderiam introduzir viés de informação, todas as variáveis propostas foram classificadas, de acordo com os dois eixos de classificação sugeridos pelo autor. É importante destacar que a utilização desta classificação traz mais informações quando se está diante de estudos que se utilizam de dados secundários, como por exemplo, estudos de coorte históricos, onde a ocorrência, a mensuração e apuração se dão em momentos distintos.

Cabe ressaltar que nos estudos onde a relação entre mensuração e ocorrência dos fenômenos ou onde a relação entre apuração e ocorrência é retrospectiva, há mais chance de se introduzir viés de informação. Por exemplo, pode existir viés de memória se as mães mais sujeitas à prescrição inadequada, por serem ansiosas, tiverem melhor recordação dos acontecimentos relacionados à dimensão dos cuidados de saúde, condições bio-sociais da criança e morbidade atual, do que as mães com prescrição adequada. Nesta situação, haveria superestimação do efeito de interesse. Para todas as variáveis que expressam atributos individuais de médicos, pacientes e seus responsáveis a relação entre mensuração (apuração) e ocorrência são retrospectivas. O mesmo é observado entre as variáveis que

expressam situações já vividas, como por exemplo ordem de *nascimento*, *condições de saúde*, *peso ao nascer*, *história de hospitalização* anterior, *frequência aos serviços de saúde*, entre outras, independente do delineamento escolhido.

Observa-se que apenas as variáveis *diagnóstico médico* e *status nutricional atual* teriam mensuração e apuração em momentos distintos, na medida em que, muito provavelmente, estas informações seriam provenientes de fontes secundárias, existentes nos serviços. Sempre que se utilizam dados secundários, a qualidade dos mesmos pode não ser satisfatória. Medidas como orientação, antes do início do estudo, para que os médicos registrem nos prontuários os diagnósticos dos pacientes poderão amenizar este problema. Esta orientação não pode ser feita apenas com relação aos casos de IRA, na medida em que o conhecimento do corpo clínico sobre o objetivo do estudo pode influenciar a prescrição médica e, com isto, distorcer possíveis relações causais.

Com relação ao segundo eixo de mensuração, que aponta para a ordem de ocorrência, mensuração e apuração das exposições, fatores de confusão e o desfecho, constata-se que, as relações variam, de acordo com o desenho de estudo utilizado. Se o delineamento for um estudo de seguimento, apenas as variáveis da dimensão médica seriam mensuradas e apuradas após o desfecho. Em se utilizando um estudo do tipo caso-controle, praticamente todas as variáveis no grupo de casos seriam mensuradas e aferidas após o desfecho, o que poderia introduzir viés de seleção (MORGENSTERN, 1989).

Domínio do estudo

A definição do domínio de um estudo baseia-se na discussão da capacidade de generalização de seus resultados. A intenção de um estudo que se debruce sobre este tema é tentar entender o processo de determinação das prescrições médicas frente à IRA, em geral. Deve-se estipular uma população base que origine as informações de interesse para que as funções de ocorrência sejam modeladas, aumentando a eficiência da investigação. Desta forma, é plausível que a abrangência dos resultados não seja restrita à população fonte.

Na medida em que os serviços forem representativos do espectro dos serviços de saúde oferecidos e assumindo-se que as relações de ocorrência apreendidas nos serviços de saúde escolhidos para o estudo não se restringem somente a estes serviços, pode-se considerar que os resultados obtidos são generalizáveis para toda uma população atendida ambulatorialmente nos serviços de saúde do Município do Rio de Janeiro.

Uma outra opção seria restringir a um subdomínio específico visando um aumento de eficiência do estudo. Por exemplo, talvez fosse interessante restringir o estudo a alguns serviços públicos de saúde, com características comuns no que se refere às condições de atendimento e à clientela, homogeneizando assim algumas variáveis da dimensão "condições de atendimento" e "sócio-econômico-cultural". Isto permitiria o estudo das variáveis de outras dimensões (por exemplo, "ansiedade e expectativas do acompanhante") de forma mais eficiente, na medida em que aquelas variáveis de confusão já estariam sendo controladas no desenho, não necessitando assim, serem ajustadas na análise. Em contrapartida, deve ser levado em consideração que a restrição do domínio do estudo diminuiria a capacidade de generalização dos resultados encontrados na pesquisa.

3.2.2. O desenho da base de estudo

Como abordado na seção 2.2., pág. 54, a base de um estudo epidemiológico é formada pelos indivíduos que, em se tornando casos, são captados para compor a população de estudo. Na ausência de viés, a base é a população fonte de informações, sendo a referência direta dos resultados da pesquisa. A definição da base é fundamental para a garantia da validade e eficiência do estudo. Sua construção é baseada na adoção de critérios de elegibilidade de indivíduos, na definição da matriz de distribuição de variáveis e na definição do tipo de cobertura do período de risco. Existem várias maneiras de construir a base de um estudo sobre este tema. Serão apresentadas e discutidas algumas sugestões.

Uma opção seria desenvolver um estudo transversal, onde exposições, fatores de confusão e desfecho fossem aferidos simultaneamente em todos os indivíduos que fizessem parte da

pesquisa. Definiria-se uma base transversal composta por crianças suspeitas de IRA, atendidas em um determinado serviço de saúde ou nos serviços selecionados, caso fosse possível desenvolver uma investigação com indivíduos atendidos nos diferentes tipos de serviços que prestam atendimento à criança neste município (públicos e privados; serviços que prestem assistência às diferentes camadas sociais; etc.).

O principal problema da utilização desta base transversal seria a questão da temporalidade que envolve a aferição concomitante da exposição e desfecho. Considerando que existem variáveis que compõem algumas das dimensões que podem ser tanto causa como consequência do desfecho, esta aferição concorrente traria problemas lógicos para a interpretação dos resultados do estudo. Por exemplo, as variáveis que compõem a dimensão “expectativas, demandas e ansiedade materna” podem ser modificadas em decorrência da consulta médica. Logo, teriam que ser aferidas antes do atendimento.

Outra sugestão bastante interessante é o estabelecimento de uma população (base) longitudinal do tipo coorte, onde através da adoção de um critério de entrada, baseado na existência de um determinado evento, os indivíduos são selecionados para compor a base. Desta forma, a população base do estudo poderia ser formada por crianças menores de 12 anos, com o diagnóstico suspeito de IRA, atendidas na rede ambulatorial de hospitais municipais selecionados, durante o período necessário para a captação da população que irá formar a coorte do estudo.

Seria definido como caso suspeito de IRA e, portanto, selecionável para o estudo, toda criança doente até sete dias, que apresentasse um dos sinais e sintomas descritos a seguir: tosse, coriza, dor de ouvido, obstrução nasal, garganta vermelha e/ou respiração rápida ou difícil (BRASIL,1987). Em caso de apresentar apenas taquipnéia com chiado no peito e relatar episódios anteriores que regrediram espontaneamente ou com o uso de broncodilatadores, a criança seria excluída já que o diagnóstico mais provável seria asma brônquica e não IRA.

As crianças seriam multiclassificadas em relação aos fatores de exposição, confundimentos e modificadores de efeito em estudo, assim como de acordo com a presença ou não da prescrição inadequada, baseado no critério explícito de definição do desfecho, já apresentado. De acordo com esta proposta de desenho de estudo, o período de risco se iniciaria no momento do diagnóstico e terminaria quando é fornecida a prescrição médica. Logo, o período de seguimento seria praticamente constante e bastante reduzido.

As crianças suspeitas de IRA seriam identificadas pelos entrevistadores, baseados nos critérios diagnósticos de rotina. Os acompanhantes das crianças seriam entrevistado antes da consulta médica, sendo as exposições e os possíveis fatores de confusão aferidos. Após o término da consulta, novamente os acompanhantes seriam contatados e a prescrição médica seria analisada e registrada. Posteriormente, estas seriam classificadas em adequadas ou inadequadas. Seria interessante que a classificação das prescrições médicas fosse realizada sem o conhecimento prévio do status de exposição aos fatores de interesse para se evitar o viés de detecção.

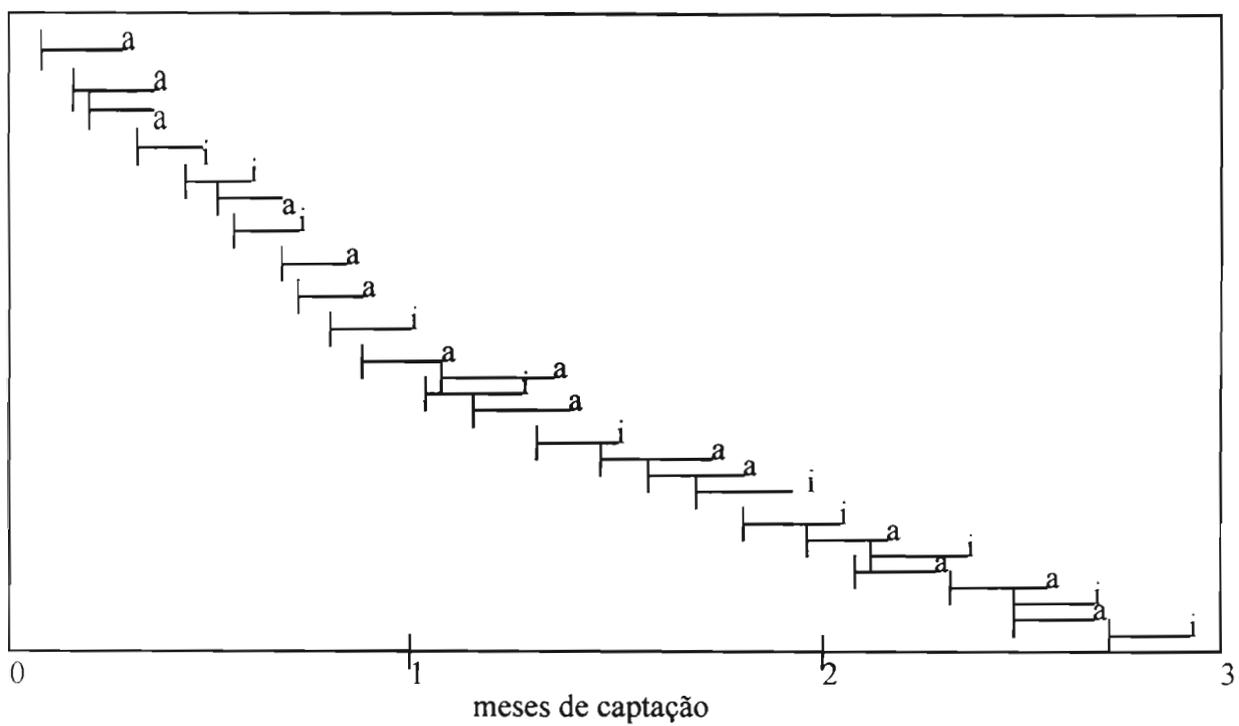
Parâmetro de ocorrência

Após a definição conceitual das variáveis de interesse e do domínio do estudo, é preciso discutir o parâmetro de ocorrência a ser utilizado. Como foi abordado na seção 2.1.2. (pag. 50), os parâmetros de incidência (risco ou taxa) são mais adequados aos estudos que visam a inferência causal. De acordo com a base de coorte sugerida, o parâmetro utilizado poderia ser a incidência, na medida em que seria possível o acompanhamento longitudinal de uma coorte no tempo (ainda que por um intervalo bastante reduzido).

A medida de efeito de interesse, dado este desenho e o objeto de interesse, seria a razão de risco (razão de incidência acumulada), já que o objetivo da investigação seria conhecer a proporção de crianças que teriam a prescrição inadequada, dada a presença de certas características (fatores de exposição e confundimentos). Cabe ressaltar que não se estaria interessado na taxa, uma vez que não se pretendia quantificar a rapidez de conversão de prescrições adequadas em inadequadas, dado exposições e confundimentos (analogamente à

à conversão de não-doentes em doentes). O delineamento proposto pode ser representado através das figuras 6 e 7.

Figura 6: Proposta de desenho de estudo do tipo coorte (I)



Legenda:

Início do período
de risco

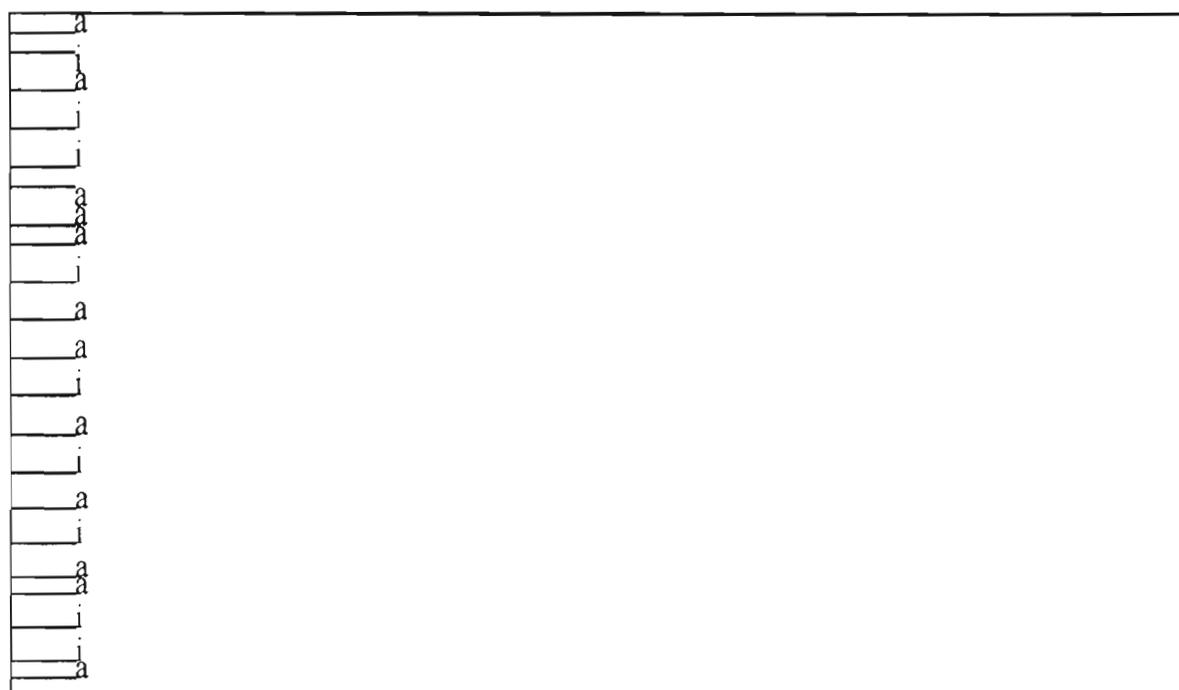
— a
— i

Período de
seguimento

a = adequada

i = inadequada

Figura 7: Proposta de desenho de estudo do tipo coorte (II)



período de seguimento semelhante

Cada criança seria multiclassificada de acordo com as variáveis de interesse

Considerando que o início do período de risco se daria imediatamente após o diagnóstico clínico de IRA, ou seja, que o início do período de risco coincidiria com o início do período de seguimento, observa-se que o curso desta coorte seria prospectivo. Como foi discutido na seção 2.2.3. (pag. 61), a qualidade das informações de uma base prospectiva é melhor do que de bases retrospectivas, na medida em que as definições conceituais, escalas teóricas e empíricas são definidas pelos pesquisadores, permitindo a garantia da homogeneidade de informações.

O principal problema das bases prospectivas é a perda seletiva de seguimento, principalmente, se estas estiverem associadas ao desfecho e aos fatores determinantes. Se o modelo sugerido fosse utilizado, deveria ser dada uma atenção especial a este problema, evitando-se que as crianças expostas a determinados fatores de risco para prescrição

inadequada, como *stress* materno ou status baixo, tivessem maior chance de serem perdidas pelo estudo do que crianças não-expostas. Tal preocupação é pertinente uma vez que uma parte das entrevistas seria realizada após a consulta médica, o que exigiria dos responsáveis uma ativa colaboração com os pesquisadores. Para minimizar estas perdas, seria prudente estimular os responsáveis a participarem da entrevista completa, valorizando a importância do estudo e tornando o ambiente da entrevista o mais agradável e prático possível.

Em se tratando de estudos “abstratos”, como parece pertinente às investigações sobre este tema, os critérios de elegibilidade de indivíduos baseados em características espaço-temporais devem fazer parte da estratégia a ser utilizada para tornar a base mais eficiente e informativa. Tal especificação deve proporcionar uma ampla variação dos fatores determinantes e modificadores de efeito que se pretende estudar. Deve, ainda, garantir uma pequena variabilidade dos fatores de confusão, assim como estabelecer um domínio eficiente para a captura de informações. Uma base mais informativa é aquela com grande proporção de expostos aos fatores de risco, grande proporção de pessoas que se tornarão casos e com distribuição de variáveis de confusão e de modificadores de efeito que tornem os grupos de comparação homogêneos. Considerando estas questões, de acordo com as possíveis estratégias de análise a serem utilizadas, propõe-se a seguir uma alternativa para a construção da base do estudo.

Em situações onde as relações hierárquicas entre as dimensões envolvidas são desconhecidas, a base deve permitir ampla variação destas dimensões. Nestes casos, seria interessante realizar um estudo exploratório, que pudesse contribuir para a construção de hipóteses mais específicas, *a posteriori*. Talvez fosse o caso dos estudos do programa de investigação dos fatores determinantes da prescrição de medicamentos, em seu presente estágio. Uma investigação deste tipo deve abranger vários serviços de saúde, englobando uma clientela heterogênea em relação ao status sócio-econômico-cultural, assim como médicos com variados perfis. Isto permite uma ampla variação das dimensões potencialmente determinantes do processo em estudo, mesmo que, para conhecer o papel de cada uma delas no mecanismo de determinação das prescrições, seja necessário a

entrada das demais dimensões no modelo de análise. Seria interessante estudar vários serviços de saúde, públicos e privados, situados em diferentes localizações da cidade, buscando assim, variar as condições de atendimento, o perfil da clientela e o perfil dos médicos.

Pode-se questionar a utilização de uma matriz seletiva em relação à variável de exposição. Não parece interessante uma estratificação da base de acordo com os determinantes para posteriormente selecionar frações diferentes de indivíduos de cada estrato para formar a base do estudo, como sugere MIETTINEN (1982). A sugestão da utilização de uma matriz de variáveis não-seletiva se deve ao desconhecimento da prevalência das exposições de interesse na base populacional e ao custo relativamente baixo da coleta das informações dos indivíduos dos diferentes estratos.

Para que a base seja informativa, além das questões envolvidas com a matriz de distribuição de determinantes e confundimentos, também é necessário que se tenha uma ampla proporção de crianças expostas às diferentes dimensões consideradas determinantes do processo e que ocorra um grande número de prescrições inadequadas. Assumindo-se que as dimensões que estão sendo consideradas determinantes do processo englobam variáveis bastante freqüentes na população atendida nos serviços de saúde e que, de acordo com o critério de classificação do desfecho apresentado na seção 3.2.1., possivelmente, se está diante de um evento freqüente (prevalência maior do que 0.10), tais especificações estão asseguradas, independentemente do desenho da base escolhido para a pesquisa.

Se o estudo estivesse interessado em testar o efeito de apenas uma das dimensões do modelo teórico, talvez fosse pertinente restringir a base do estudo, com a intenção de homogeneizar os possíveis fatores confusão. Se a investigação objetivasse o estudo do efeito da ansiedade materna na má prescrição médica, em se utilizando o delineamento de coorte, a base primária poderia ser definida como as crianças com IRA, com uma determinada história bio-social, atendidas em um determinado perfil de serviço de saúde, por médicos de uma determinada faixa etária e formação profissional. A principal

desvantagem desta restrição seria a dificuldade operacional para obter as crianças para formar esta base, o que aumentaria o custo financeiro da investigação.

Outra questão importante a ser considerada na etapa da definição da base diz respeito à estrutura aleatória das informações. Como discutido na seção 2.5., a maioria dos testes estatísticos utilizados na comparação de proporções se baseia na assunção de independência e igual distribuição dos dados coletados. Quando se está diante de uma base formada a partir de um único serviço de saúde, com características que podem ser fatores de risco ou proteção para a prescrição inadequada e no qual as crianças que compõem a coorte são atendidas por médicos que apresentam características próprias que também podem estar relacionadas a ocorrência do desfecho, supõe-se que as crianças oriundas desse serviço tenham fatores em comum que possam influenciar o desfecho. Isto quer dizer que, ao se conhecer a classificação de uma criança em relação ao desfecho, é possível a estimação da probabilidade de resultados das outras crianças atendidas pelo mesmo médico, no mesmo serviço. As informações não são independentes, o que traz conseqüências na estimação da variabilidade das medidas de efeito estimadas, conforme será discutido na seção 3.3., pag 159.

3.2.3 A amostragem da base

Conforme discutido no capítulo anterior, a forma de seleção dos indivíduos da base, ou seja, o tipo de amostragem da base, é um dos principais diferenciadores entre os possíveis delineamentos dos estudos observacionais. Caso se determine a formação de uma base de população fixa (coorte), a população do estudo seria formada por um censo de todas as crianças suspeitas de IRA, atendidas nos serviços que estejam fazendo parte do estudo. A partir da identificação da coorte, as crianças seriam classificadas com relação às variáveis de exposição, confundimentos e desfecho.

Outra possibilidade de amostragem da base seria através de uma amostragem incompleta, em um estudo tipo caso-controle. Neste delineamento, seriam captados todos os casos de prescrição inadequada para compor o grupo índice e um número de indivíduos desta base,

já identificada, para compor o grupo controle. Esta forma de seleção de indivíduos caracteriza um sub-tipo de estudo de caso-controle denominado caso-base (MIETTINEN, 1982; RODRIGUES & KIRKWOOD, 1990). A utilização deste delineamento não seria muito eficiente, na medida em que seria obrigatório o primeiro contato com todas as crianças com IRA (coorte), a entrevista completa apenas com os acompanhantes das crianças com prescrição inadequada, um posterior sorteio dos indivíduos da base (coorte) para compor o grupo controle e a convocação dos mesmos para uma nova entrevista, em um outro momento.

Além das dificuldades operacionais proporcionadas pela necessidade de duas entrevistas com os participantes do grupo controle, ainda existiriam problemas com relação à coleta retrospectiva de informações nos indivíduos deste grupo. Além do possível viés de memória, pertinente à aferição retrospectiva de variáveis do tipo *medicamentos em uso*, *sintomas existentes*, *expectativas do acompanhante frente à consulta*, entre outras, não seria possível a aferição da dimensão referente às demandas, expectativas e ansiedade materna, uma vez que a referência temporal ideal das variáveis que compõem a dimensão é o momento imediatamente anterior à consulta médica. As variáveis *tempo médio de consulta*, *medicamentos disponíveis na farmácia da unidade no dia do atendimento* e *ordem de atendimento*, também trariam problemas desta natureza.

Outro problema a ser evitado seria o viés de seleção na captação dos controles. Talvez as crianças que tenham tido prescrição inadequada na ocasião da primeira consulta médica tenham tido uma evolução clínica desfavorável, o que poderia dificultar a sua captação para a complementação da entrevista e composição do grupo controle. Se isto de fato ocorresse, o grupo controle seria composto principalmente por crianças que tivessem tido uma evolução clínica satisfatória, devido à prescrição médica adequada. Nesta situação, o grupo controle não seria representante da mesma base que os casos.

Uma outra possibilidade de viés de seleção seria se a ansiedade do acompanhante influenciasse, diferentemente, a captação dos casos e referentes. Considerando que a captação dos casos se daria no mesmo dia da consulta, isto é, em meio a uma situação de

stress do acompanhante frente ao adoecimento da criança, e a captação do grupo controle se daria alguns meses após o episódio de IRA, esta possibilidade não deve ser descartada. Nesta situação, a exposição (*stress* do acompanhante) dificulta a captação dos casos e não dos controles.

A estratificação da base por alguns fatores de confusão, com conseqüente análise condicional a estes fatores, é uma opção a ser considerada, tanto em estudos de caso-controle, como nos estudos de coorte. Como foi apresentado na seção 2.3., pag. 65, apesar do pareamento não evitar o confundimento, em algumas situações ele pode aumentar a eficiência do estudo. Nos estudos de caso-controle, em situações onde o fator de confusão seja fortemente associado ao desfecho e tenha uma prevalência baixa na base do estudo, ocorrerá uma desproporcionalidade entre a presença do confundimento na série índice e na série referente. Isto levará à necessidade de um número maior de referentes, caso a amostragem não seja pareada por este fator (MIETTINEN, 1985). No estudo das prescrições médicas, caso seja assumido que a idade da criança seja um importante fator de confusão para a uma conduta inadequada (o que é bastante plausível, na medida em que os sintomas da IRA tendem a ser mais intensos e inconvenientes em criança menores, o que poderia levar à prescrição de um medicamento não recomendado pelas condutas preconizadas oficialmente), talvez fosse interessante parear por idade as crianças do grupo referente. Outros possíveis fatores de confusão também poderiam ser pareados, aplicando-se o mesmo raciocínio. Porém, quanto maior o número de fatores de pareamento, maior a dificuldade em captar as crianças do grupo referente, o que aumenta o custo operacional do estudo. Desta forma, ao se discutir o ganho de eficiência com o pareamento por fatores de confusão, estes dois pontos de vista devem ser considerados.

Em se utilizando um delineamento tipo coorte, deve-se evitar que ocorra um maior número de perdas entre os indivíduos expostos a uma determinada dimensão, quando a incidência for maior entre estas perdas, já que, caso isto não possa ser evitado, ocorrerá uma subestimação do efeito desta dimensão (viés de seguimento). Uma alternativa para amenizar o problema seria a captação das informações sobre os indivíduos perdidos no prontuário da criança ou em uma consulta de retorno. É interessante destacar que este

procedimento somente é factível se houver o conhecimento desta perda, ou seja, se a criança com IRA for captada antes da consulta médica e a perda tenha ocorrido durante o período de seguimento, ou seja, durante ou imediatamente após a consulta médica.

Outra questão importante a ser discutida nesta etapa diz respeito à definição do tamanho amostral necessário para a apreensão das funções de ocorrência de interesse. Como apresentado na seção 2.3., pag 67, a maioria das fórmulas comumente utilizadas para calcular o tamanho de amostra só deveriam ser aplicadas em estudos com randomização (onde se conhece a distribuição amostral), em estudos que contenham apenas variáveis dicotômicas e em investigações que não tenha como objetivo a análise de sub-grupos. Atualmente, vem sendo amplamente discutida a necessidade de se levar em conta os fatores de confusão a serem considerados na análise e a prevalência de exposição a estes fatores e ao fator de interesse na população de estudo (MCKEOWN-ELYSSSEN & THOMAS, 1985; DRESHER et al., 1990; KUNG-JONG LUI, 1991). Segundo os autores, é importante que estas questões sejam levadas em consideração, uma vez que, caso isto não ocorra, corre-se o risco de conduzir investigações sem o poder necessário para estudar as relações de ocorrência de interesse.

De acordo com DRESHER et al. (1990), o efeito dos confundimentos no tamanho da amostra está fortemente associado a magnitude da associação entre o fator de confusão (C) e o desfecho (D). Quanto maior a associação, maior a influência no cálculo do tamanho do estudo. Os autores comentam que, se a associação entre C e D for igual a 1 e não houver associação entre a exposição (E) e C, uma análise estratificada pareada, que leve em consideração os fatores de confusão, indica um tamanho amostral muito próximo ao calculado para uma análise não-estratificada, que ignore os confundimentos (em um estudo de caso-controle). Com o aumento da associação entre C e D, o tamanho amostral calculado, levando-se em consideração estes fatores, aumenta consideravelmente. Para um Risco relativo (C-D) de 2, o tamanho amostral é 4% maior do que quando o RR é igual a 1. Os respectivos tamanhos para RR iguais a 4, 8 e 16 são 14, 28 e 40 % maiores, respectivamente, demonstrando que, independentemente da associação entre C e E, o

tamanho amostral é sub-estimado, quando não se leva em consideração os confundimentos.

A aplicação destas considerações ao estudo das prescrições médicas não é nada simples, na medida em que se trata de um objeto que ainda não acumula muita discussão a respeito do seu processo de determinação. Considerando que o modelo teórico proposto na seção x, pag y, compreende várias dimensões, compostas por muitas variáveis, considerar todos os fatores de confusão no cálculo do tamanho amostral, possivelmente, aumentaria muito o tamanho do estudo. Se o objetivo fosse investigar o efeito da dimensão “demandas e expectativas do responsável”, por exemplo, seria necessário levar em consideração todas as outras dimensões do modelo. Supondo-se que fosse estabelecida a manutenção de pelo menos uma variável de cada dimensão no modelo estatístico final, seria necessário ajustar o cálculo do tamanho amostral, levando-se em consideração seis fatores de confusão. Se, considerando-se apenas uma exposição e um fator de confusão, o tamanho amostral pode ser até 40% maior do que o calculado para a análise não-estratificada, de acordo com as relações entre C, E e D, é possível imaginar os problemas que podem surgir, se estes fatores não forem considerados.

3.2.4. Validade de informação

Diante da proposta de um estudo de seguimento, devem ser considerados os vieses de detecção e de diagnóstico. Como já foi abordado no capítulo anterior, o primeiro deles pode ser evitado através da manutenção de um mesmo esquema de vigilância para a detecção do desfecho entre os dois grupos de exposição. Para isto, é necessário o correto treinamento dos entrevistadores que irão realizar as entrevistas com as mães das crianças, visando alertá-los para o fato, assim como elaborar uma estratégia de vigilância que garanta a homogeneidade de atitude frente aos dois grupos de exposição.

Em relação ao viés de diagnóstico, o conhecimento sobre uma exposição às variáveis de interesse, poderia influenciar o diagnóstico do desfecho (viés de má-classificação). Porém, na medida em que o critério de inadequação é bem definido e deve ser perfeitamente

conhecido pelos entrevistadores, assim como homogeneamente aplicado aos dois grupos de exposição, este problema pode ser minimizado. Outra estratégia que reduziria a possibilidade deste viés seria a realização da classificação das prescrições médicas pelo coordenador da pesquisa, desconhecendo o status de exposição aos fatores de interesse. É interessante destacar que, para que as estratégias previstas para evitar os erros tenham êxito, é importante que toda a equipe da pesquisa esteja alerta para os mesmos. Portanto, o treinamento dos profissionais que participarão da pesquisa é fundamental (MORGENSTERN, 1989).

As possíveis fontes de erro de mensuração foram identificadas analisando-se as reduções realizadas para operacionalizar os conceitos em estudo. Com relação ao erro de constructo, as reduções dos conceitos classe social; situação ambiental do domicílio; qualidade da formação médica e expectativa da conduta terapêutica às suas respectivas variáveis parecem ser possíveis fontes de erro, merecendo uma maior discussão, tendo em vista que são conceitos complexos e de difícil captação empírica.

Com relação aos erros no processo de aferição em si, todas as variáveis que apresentam *timing* retrospectivo entre a mensuração (apuração) e a ocorrência das mesmas, podem gerar informações com precária validade devido às falhas na recordação dos responsáveis (informantes). Ocorrerá viés de memória sempre que este erro for diferencial e estiver associado à exposição. As variáveis *número de consultas nos últimos três meses; renda familiar; número de congressos científicos nos últimos dois anos*, entre outras, são exemplos desta situação. Como exemplo de erros associados a variáveis-*proxy*, destaca-se a possibilidade de haver erro na utilização da variável *tipo de universidade* como *proxi* de qualidade da formação médica e das variáveis da dimensão sócio-econômicos-culturais.

Em geral, sempre que uma investigação utiliza instrumentos ainda não validados em estudos anteriores, corre-se o risco de obter informações com pouca validade. Como algumas das dimensões apresentadas são compostas por conceitos pouco utilizados no âmbito das investigações epidemiológicas, não existem instrumentos já elaborados para aferir as variáveis e os indicadores sugeridos. As variáveis que compõem as dimensões

relativas à formação médica, às condições de atendimento e às demandas e expectativas maternas, em especial, apresentam este problema. Outra questão que merece ser destacada diz respeito à confiabilidade de algumas medidas. Conceitos como "estado nutricional da criança", que são representados por indicadores de difícil aferição (peso e altura), devem ter sua confiabilidade intra-observador e inter-observador avaliadas. O ideal é que seja possível, antes do início da investigação, realizar um estudo-piloto para avaliar a validade e a confiabilidade de todas as medidas a serem utilizadas.

3.3. Planejamento da etapa de análise estatística dos dados

Após a discussão das questões relativas à construção do desenho de estudo, resta explorar algumas das possíveis estratégias de análise de dados pertinentes aos desenhos de estudo sugeridos. Esta seção visa oferecer um roteiro preliminar, destacando as principais etapas do processo, assim como as dificuldades que freqüentemente são encontradas para a garantia da validade e precisão dos resultados.

Conforme foi apresentado na seção 3.1., a análise de dados seria orientada pelo modelo teórico proposto para o processo de determinação das prescrições médicas inadequadas, discutido naquela seção. O mesmo é composto por sete dimensões, formadas por trinta e cinco variáveis, que se interrelacionam de forma hierárquica. O desfecho é uma variável categórica, de dois níveis (dicotômica). Dentre as covariadas, como já foi abordado, algumas são categóricas, outras são contínuas. Dentre as categóricas, algumas são dicotômicas, outras possuem mais de dois níveis.

A primeira tarefa desta etapa do trabalho é a execução da limpeza dos dados, em busca da correção de possíveis falhas no processo de codificação e digitação dos mesmos. Através do exame da distribuição de cada variável, em particular, e da construção de histogramas, são detectados os possíveis desvios não esperados dos valores de cada variável, assim como os "outliers". A checagem da consistência dos dados, através de classificações cruzadas de algumas variáveis relacionadas, também auxilia a edição, diagnosticando

possíveis inconsistências. Sempre que for possível checar a informação na fonte original de dados, esta deve ser feita.

Após a edição de dados, é *mister* realizar-se uma descrição da base populacional. A distribuição de cada variável na população de estudo deve ser examinada, visando obter a distribuição das variáveis de exposição e demais covariadas. Para tal, é necessário que seja realizada uma classificação das variáveis em exposição, fatores de confusão e modificadores de efeito, assim como definir as variáveis intervenientes no processo em estudo.

Como regra geral, quando se estiver interessado em estimar o efeito de uma determinada dimensão, as demais, localizadas em posições hierarquicamente anteriores ou do mesmo nível no modelo teórico, devem ser controladas, para evitar a ocorrência de confundimento. Outra decisão importante diz respeito ao trato das variáveis intervenientes. Em uma primeira abordagem do problema, a maioria dos autores (REF) sugere que as mesmas não devam ser controladas, quando se está interessado no efeito de variáveis, cujos mecanismos de ação envolvam estas variáveis. Por exemplo, ao se estudar o efeito da variável *ordem de nascimento*, não se deve ajustar pelas variáveis que compõem a dimensão "demandas, expectativas e ansiedade materna", visto que as variáveis que compõem esta dimensão são intervenientes no efeito da exposição. O fato da criança ser primogênita aumenta a ansiedade da mãe, podendo levá-la a administrar medicamentos desnecessários e a solicitar que o próprio médico o faça. Caso ocorra o ajuste, ocorrerá uma subestimação do efeito da exposição, na medida em que ele se dá (ou parte dele) através da dimensão que está sendo controlada, indevidamente.

A classificação das variáveis neste estudo não é nada simples, já que se trata explicitamente de uma exploração (rastreamento teórico), onde o papel de cada variável não está ainda bem definido. Por exemplo, ao se estudar o efeito das variáveis que compõem a dimensão relativa às demandas, expectativas e ansiedade do acompanhante da criança, deve-se ajustar para as variáveis das demais dimensões, visto que esta exposição ocupa o nível mais proximal ao desfecho. Ao se analisar o efeito das dimensões

"condições de atendimento" e "formação médica" é preciso o ajuste pelas dimensões "doença atual e cuidados de saúde", "relativa aos responsáveis", "bio-social da criança" e "condições sócio-econômicos-culturais", já que ocupam posições hierarquicamente anteriores ou semelhantes no modelo teórico. Desta forma, a maioria das variáveis pode estar agindo como fator de confusão na estimação do efeito de uma variável de exposição, apesar de também ser considerada variável de exposição.

Diversos autores (KLEINBAUM et al. 1982, ROTHMAN, 1986; LSHTM, 1993) preconizam o início da análise de dados através da realização de análise simples (univariada), onde os métodos clássicos são utilizados, para o estudo da relação de cada variável de exposição com o desfecho, ignorando-se o efeito das demais covariadas. Esta etapa é bastante útil por vários fatores. O primeiro é a possibilidade do investigador poder conhecer o padrão de distribuição de cada variável, sendo possível o reconhecimento da informatividade da amostra, representada pelo número de casos em um determinado estrato de exposição, por exemplo. Em segundo lugar, a estimação das medidas de efeito brutas permite que se tenha idéia das variáveis que, possivelmente, têm uma associação mais forte com o desfecho. Em terceiro lugar, destaca-se a possibilidade de comparar o efeito bruto estimado e o efeito da mesma exposição, ajustado para outras covariadas. Em um estudo de seguimento, a mudança na estimativa de ponto do efeito de uma determinada exposição, quando ajustada por outra covariada é um bom indicador de que haja confundimento, pela covariada. Desta forma, sugere-se que se realize uma análise bivariada com todas as variáveis que compreendem o modelo teórico e o desfecho em questão.

O passo seguinte concerne à apreciação das exposições de interesse, condicional à avaliação do efeito dos possíveis fatores de confusão e modificadores de efeito. Como já foi discutido na seção 2.5., esta etapa da análise pode ser realizada através da utilização da análise estratificada ou da modelagem matemática. Apesar das vantagens (discutidas na seção 2.5., pág. 73) da análise estratificada, a utilização exclusiva da mesma não parece interessante em um estudo com muitas variáveis. Em se tratando de um estudo rastreador, que tenha como objetivo uma primeira abordagem dos efeitos das diferentes dimensões na

determinação da conduta terapêutica, a utilização dos métodos clássicos de análise não parece eficiente. A premissa de que todas as variáveis formadoras do modelo teórico são fatores de risco para o desfecho em questão, impede que sejam selecionadas apenas algumas delas para a realização da análise estratificada. Logo, parece ser mandatório o uso de modelos estatísticos multivariados na análise de dados em situações deste tipo.

Porém, se o estágio do conhecimento a respeito do processo de interesse permitisse a construção de um modelo teórico hierarquizado, bem definido, e o objetivo da investigação fosse a avaliação do papel de uma determinada variável no processo em questão, seria possível restringir a construção da base do estudo a um estrato específico dos principais fatores de confusão, homogeneizando os grupos de comparação. Desta forma, se torna possível a utilização da análise estratificada para a pesquisa do efeito de uma determinada variável, ajustado por um ou outro fator de confusão, que não tenha sido controlado no desenho do estudo.

Dada a importância, já mencionada, das investigações interessadas no estudo de fatores relacionados ao próprio paciente e seu responsável, seria bastante interessante estudar o papel da variável *stress materno* no processo de determinação das prescrições. Este estudo poderia ser realizado homogeneizando-se as variáveis relativas à formação médica e às condições de atendimento, no próprio desenho da base do estudo. Bastaria restringir o domínio do estudo a médicos com as mesmas características e submetidos às mesmas condições de atendimento (mesmo serviço, por exemplo). Logo, a escolha do método de análise dependerá do objetivo do estudo e do estágio do programa de investigações sobre o tema no momento do planejamento da investigação.

A definição do modelo estatístico

Considerando que está se sugerindo um estudo exploratório e multivariado, em um primeiro momento, parece mandatória a utilização de modelos estatísticos multivariados. Como já foi discutido na seção 2.5, uma das etapas mais controversas, quando se pretende utilizar a modelagem matemática, é a especificação do modelo de geração de dados e do

modelo estrutural. Com relação a este objeto, em particular, pouco é conhecido sobre as relações entre as diferentes covariadas que participam do processo de determinação das condutas inadequadas. Portanto, não é possível definir, neste momento, o modelo estrutural a ser utilizado. A idéia seria testar alguns dos modelos mais comumente utilizados, de acordo com o delineamento da pesquisa.

Em estudos de seguimento, quando se está diante de um desfecho freqüente, GREENLAND (1989) sugere que sejam utilizados os modelos multiplicativos (Regressão Logística e *Poisson*), assim como os log-lineares, para estimar o risco relativo e suas medidas de variabilidade. Se o desenho de estudo utilizado fosse o caso-controle, poderia ser utilizado a Regressão Logística não-condicional, quando não houvesse pareamento, e a Regressão Logística Condicional, quando o desenho fosse pareado.

Porém, como abordado na seção 2.5., pág. 77, poucos estudos discutem a importância da reflexão sobre a apropriabilidade da utilização de modelos que estimam o *odds ratio*, quando se pretende o risco relativo (LEE, 1994). CLAYTON & HILLS (1993) preconizam que, quando se estiver diante de um estudo de coorte, com período de acompanhamento longo ou desfecho comum, sejam utilizados os modelos de risco ou os que estimem a razão de taxas diretamente, em detrimento dos modelos que estimam o *odds ratio*. Nos estudos que visam estimar o risco relativo, nos quais cada indivíduo é estudado por um período de risco fixo (como um dos delineamentos sugeridos), os parâmetros originais de interesse são probabilidades. Nestes casos, poderiam ser utilizados modelos que utilizem a função $\log(-\log(1-p))$ que é denominada “transformação complementar *log-log* de p”.

O desconhecimento das relações entre as variáveis independentes e a variável dependente e o grande número de variáveis envolvidas no processo dificulta a escolha de um modelo estrutural único. O ideal é que sejam testados vários modelos, de diferentes famílias, comparando os resultados e os seus respectivos ajustes. Apesar do conhecimento de que um conjunto de dados pode gerar um bom ajuste para vários modelos estruturais diferentes, a comparação dos resultados obtidos pelos mesmos, assim como a comparação com resultados da análise estratificada podem aumentar a validade do processo de análise

nos estudos rastreadores (HENDERSON & VELLEMAN, 1981; EVANS, 1988; JAMES & MCCULLOCH, 1990).

Além disto, seria também interessante uma maior discussão sobre a possibilidade de serem utilizados os modelos de regressão não-paramétricas, na medida em que, com a utilização destes modelos, os pesquisadores não necessitam especificar uma função de dependência entre as variáveis de exposição e o desfecho (EFRON & TIBSHIRANI, 1991). Outra possibilidade que merece reflexão é a utilização dos modelos lineares generalizáveis, que se caracterizam por não se basearem em um único modelo amostral, permitindo assim, que medidas contínuas que tenham distribuições de erros diferentes da distribuição normal, possam ser analisadas corretamente (MCCULLAGH & NELDER, 1989).

Independente da estratégia a ser utilizada, é importante frisar que um estudo que pretenda investigar todas as dimensões que parecem envolvidas no processo não parece ser possível. Como estabelecer um modelo estrutural que seja capaz de representar as relações entre as diferentes variáveis e o desfecho? É impossível trabalhar com um modelo tão complexo de maneira que se garanta a validade de especificação. O ideal é que se façam recortes específicos no modelo teórico-conceitual e que se realizem investigações complementares, direcionadas por cada um destes recortes.

Estrutura aleatória das informações

Com relação ao modelo amostral (de geração de dados), vale a pena resgatar a discussão iniciada na seção 2.5, pág. 81., com relação a heterogeneidade das informações. A questão da dependência dos possíveis resultados individuais se aplica perfeitamente ao estudo das prescrições inadequadas. O raciocínio apresentado naquela seção pode ser trazido à discussão com relação aos serviços de saúde e aos médicos que prestaram atendimento à criança. Assumindo-se que tanto o tipo de serviço de saúde, como o tipo de médico podem aumentar ou diminuir a probabilidade da ocorrência de prescrições inadequadas, diante dos demais fatores de risco para as mesmas, é possível considerar que as crianças atendidas em um determinado serviço, por um determinado médico, têm uma

probabilidade de desfecho semelhante. Ou seja, as observações não são independentes. Logo, o valor de z , para um estudo que não leve em consideração esta questão, também será superestimado.

Para tentar dar conta deste problema foram criados modelos mais gerais, que consideram este excesso de variação. Estes modelos são os “modelos para efeitos aleatórios”. Eles se baseiam na estimação de mais um parâmetro (s), representante desta variação extra-binomial. Para testar se os dados têm esta perturbação, utiliza-se o teste da razão de verossimilhança para avaliação do ajuste do modelo, comparando o modelo para efeito fixo com o modelo para efeitos aleatórios. Vale ressaltar que, se os dados sugerem, de antemão, um excesso de variação, mesmo que o parâmetro (s) não seja estatisticamente significativo, este deve ser mantido no modelo. A utilização destes modelos permite que se estime parâmetros com medidas de variabilidade mais confiáveis do que ao se utilizar modelos de efeito fixo.

A seleção de variáveis

Como já foi discutido, um estudo que se debruce sobre as relações causais envolvidas no processo de determinação das prescrições médicas deve ter um caráter exploratório, na medida em que o conhecimento a respeito do tema ainda não permite que se teste uma hipótese específica de determinação. Apesar de estar sendo sugerido um modelo teórico hierárquico inicial, que poderia orientar a análise dos dados, as relações entre algumas covariadas ainda não estão estabelecidas. Desta forma, apesar do conhecimento de que o ideal é estabelecer os fatores de confusão a serem estudados *a priori*, um estudo sobre este tema, provavelmente, não teria condições de estabelecer todos os confundimentos antes da análise de dados. Logo, seria necessário estabelecer uma estratégia de seleção de variáveis a ser utilizada.

Conforme discutido no capítulo dois da dissertação, não existe uma estratégia única (padrão) de seleção de variáveis a ser utilizada em todos os estudos epidemiológicos. Esta escolha de variáveis para compor o modelo final poderia se basear nas informações

existentes *a priori* sobre o processo em estudo, em uma análise bivariada inicial para detectar os principais fatores associados ao desfecho, na utilização de algoritmos automáticos de seleção de variáveis e/ou na utilização do critério de mudança de efeito da exposição para a escolha dos possíveis fatores de confusão.

Nesta dissertação não se pretendeu esgotar a discussão das possíveis estratégias de seleção de variáveis a serem utilizadas em um estudo sobre este tema. Nota-se que duas linhas de procedimentos analíticos poderiam ser realizados, de acordo com o objetivo do estudo. Como já foi discutido, em se tratando de um estudo rastreador, várias estratégias de seleção surgiriam enquanto possibilidades concretas. A primeira questão a ser definida para a escolha das variáveis cujo papel de confundimento ainda não está estabelecido seria o critério de seleção a ser utilizado. Conforme discutido na seção x, pag y, para a definição das variáveis a serem mantidas no modelo final, recomenda-se que sejam utilizadas as estratégias que avaliam a mudança de efeito da variável de exposição e/ou as que avaliam o nível de significância de seus coeficientes. Sugere-se que as variáveis que apresentarem coeficientes com α menor do que 0.20 ou que modificarem o efeito das variáveis de exposição em mais de 5 ou 10% do seu valor, poderiam permanecer no modelo (GREENLAND, 1989; MALDONADO & GREENLAND, 1993).

Após o estabelecimento deste critério, caberia definir os possíveis modelos a serem testados, a ordem e a forma de entrada das variáveis contínuas (ou em sua forma original - contínua, ou como uma variável discreta) e os métodos a serem utilizados para avaliar o ajuste dos modelos. Várias estratégias poderiam ser utilizadas com o objetivo de terem seus resultados comparados. A primeira delas poderia ser testar cada dimensão do modelo teórico, em separado, com objetivo de selecionar as variáveis que se mostrassem mais importantes em cada dimensão. Definindo-se uma ou duas variáveis de exposição, as demais variáveis, representantes de cada dimensão, seriam testadas e somente se manteriam no modelo se tivessem um nível de significância menor do que 0.20 ou modificassem a medida de efeito da exposição em, pelo menos, 10% do seu valor inicial.

Outra possibilidade seria retirar do modelo as variáveis que na análise bi-variada não tivessem se mostrado importantes. As que se mostraram associadas ao desfecho seriam testadas em conjunto, através de uma das estratégias do tipo *stepwise*. É interessante destacar que a utilização deste tipo de procedimento assume que as variáveis estão em um mesmo nível hierárquico do modelo teórico-conceitual. No caso de um estudo sobre as prescrições médicas, isto poderia trazer problemas. Por exemplo: é possível que a *ordem de nascimento da criança* seja fator de risco para prescrições inadequadas através do aumento da *ansiedade materna* durante o adoecimento de seu filho (a). Ou seja, a variável *ansiedade materna* é uma variável intermediária do efeito da *ordem de nascimento*. Se ambas as variáveis forem testadas no mesmo modelo teórico, o efeito da variável do nível mais externo (*ordem de nascimento da criança*) será subestimado.

Outra linha de raciocínio deve ser utilizada quando se pretende testar uma hipótese teórica bem definida através de um modelo causal hierarquizado e bem definido. Por exemplo, se a pretensão fosse estudar o efeito da dimensão demandas e expectativas do acompanhante da criança, controlando-se pelas demais dimensões envolvidas, seria interessante homogeneizar os grupos de exposição, quanto aos demais fatores de confusão conhecidos, através do desenho da investigação. Feito isto, restariam apenas algumas possíveis variáveis a serem controladas na análise. Poderia ser estimado o efeito das variáveis desta dimensão, forçando-as no modelo, ajustando-o para as demais covariadas de acordo com suas posições no modelo teórico.

O processo de seleção poderia se iniciar com o modelo contendo apenas as variáveis dessa dimensão (ou as que a pudessem representar). A partir de então, as demais variáveis associadas com o desfecho, apontadas pela análise bivariada seriam testadas, de acordo com a sua posição no modelo teórico. A ordem de entrada e teste destas variáveis seria da dimensão mais distal à mais proximal ao desfecho. Outra possibilidade seria utilizar uma estratégia de redução de variáveis para selecionar as que seriam testadas no modelo. O ideal é que os fatores de confusão, conhecidos *a priori*, assim como os modificadores de efeito, fossem forçados no modelo (GREENLAND, 1989).

Cabe ressaltar que este processo de seleção de variáveis gira em torno de dois conceitos fundamentais na epidemiologia: precisão *versus* validade das estimativas de efeito. Quanto mais simples for o modelo final, menor a imprecisão dos estimadores e maior o risco de estimação de medidas viesadas, graças a exclusão de variáveis que deveriam ser controladas. Quanto maior e mais complexo, maior a incerteza das medidas de efeito e maior a validade das estimativas. É interessante destacar que não é recomendada a utilização exclusiva do critério de seleção de variáveis pelos níveis de significância de seus coeficientes. Como já foi apresentado, uma variável pode ser um fator de confusão importante, mesmo que o nível de significância de seu coeficiente seja grande, em decorrência de uma má-especificação do modelo estatístico ou de uma flutuação aleatória na amostra estudada (MALDONADO & GREENLAND, 1993).

Outra questão a ser considerada é o tipo de desenho de estudo que está sendo utilizado. Quando se está diante de um estudo de coorte, cujo esquema de amostragem da base é completo, se os dados não demonstram que determinada covariada está agindo como fator de confusão, independentemente do conhecimento *a priori*, esta deve ser retirada do modelo. Em contrapartida, quando o estudo é do tipo caso-controle, como a amostragem da base não é completa, o que aumenta a possibilidade de uma série de vieses (principalmente de seleção), a não existência de confundimento nos dados não autoriza a retirada daquela covariada (MORGENSTERN, 1989).

É necessário que também se discuta a possível colinearidade existente entre as variáveis. Quando existe associação linear importante entre duas ou mais covariadas preditoras, pela dificuldade na estimação do efeito de cada uma delas, em particular, a variabilidade dos seus respectivos coeficientes aumenta (multicolinearidade). Um dos recursos disponíveis para o diagnóstico deste problema é a construção de uma matriz de correlação com todas as covariadas. A solução para este problema pode ser a retirada de algumas variáveis do modelo (KLEINBAUM et al., 1988; ARMITAGE & BERRY, 1994).

É possível que um estudo que utilize um modelo teórico composto pelas variáveis sugeridas nesta dissertação apresente este tipo de problema. Através da execução da

análise de correspondência ou de componentes principais, é possível estabelecer variáveis-resumo que representem bem cada dimensão, para compor um modelo final simplificado. O conjunto de variáveis-resumo pode ser um sub-conjunto dos preditores originais ou um conjunto de novas variáveis, provenientes das originais, criado a partir de combinações lineares das demais (KLEINBAUM et al., 1988).

É interessante destacar que todas as estratégias de redução de variáveis são bastante instáveis e sensíveis a observações extremas, devendo ser utilizadas em estudos com amostras grandes. Apesar de serem descritas enquanto soluções para o problema da colinearidade, devem ser utilizadas com cautela, na medida em que podem estimar coeficientes de regressão inválidos. A utilização das estratégias de redução de variáveis, com eliminação de variáveis das diversas dimensões, não permite que se assegure que as variáveis excluídas do modelo final não sejam fatores de confusão no processo em estudo. O que se assume quando se utilizam estas técnicas é que as variáveis selecionadas em uma determinada dimensão explicam boa parte da sua variância e que o ajuste por tais variáveis controla de forma satisfatória a situação de confusão provocada por sua dimensão, como um todo.

Interações

Como foi abordado na seção 2.5., pág. 90, a maioria dos estudos epidemiológicos não tem poder para detectar interações de pequena monta. Além disto, a definição da necessidade ou não de termos de interação baseia-se em uma correta especificação do modelo estatístico utilizado. Apesar destas considerações, parece ser interessante que se teste, preliminarmente, as possíveis modificações de efeito entre a dimensão “demandas e expectativas maternas” e as dimensões “formação médica” e “condições de atendimento”.

É possível que o efeito das variáveis que compõem a dimensão “demandas e expectativas do acompanhante” se dê de forma heterogênea nos diferentes estratos das variáveis que compõem as dimensões “formação médica” e “condições de atendimento”. Ou seja, o efeito da ansiedade materna na prescrição desnecessária de algum medicamento poderá ser

modificado de acordo com a qualidade da formação médica ou com as condições de atendimento. Supõe-se que quanto pior a formação do profissional, maior a probabilidade de sua conduta terapêutica ser influenciada pela angústia materna frente ao adoecimento da criança. Da mesma forma, quanto piores as condições de atendimento, maior o risco das demandas maternas influenciarem, negativamente, a prescrição médica.

Diagnóstico do modelo

Como já discutido na seção x, pag y, é possível que um conjunto de dados se ajuste bem a uma série de modelos estatísticos. Sendo assim, um bom ajuste não significa que se está diante do modelo correto. Porém, o ajuste adequado, quando as outras questões que influenciam este ajuste foram levadas em consideração, é condição *sine qua non* para que um modelo estatístico seja utilizado. Existem diversas técnicas para diagnosticar este ajuste. Em um estudo sobre este tema poderiam ser utilizadas as técnicas de análise de ajuste de modelo, mais comumente conhecidas, como o “teste da razão de verossimilhança” e o estudo dos resíduos. Partindo-se do princípio que um conjunto de dados pode se ajustar bem a uma série de modelos, deveriam ser considerados resultados mais robustos aqueles que tivessem sido obtidos através da utilização de diferentes modelos estatísticos, assim como, estiverem de acordo com os resultados apresentados em estudos anteriores.

Considerando o caráter exploratório de um estudo sobre este tema, poderiam ser realizadas as sugestões de GREENLAND (1990) para situações onde os modelos amostrais e estruturais são desconhecidos. A primeira possibilidade seria a limitação da análise estatística à descrição de dados. Nos últimos anos, este campo da estatística vem se desenvolvendo a passos largos. Sob o título de “análise exploratória de dados”, várias novidades técnicas foram apresentadas e desenvolvidas. Este tipo de análise utiliza-se de imagens visuais como gráficos e mapas para apresentar os dados em estudo. Outra possibilidade, surgida a partir da “análise exploratória de dados”, é a análise de influência, na qual observamos se há mudanças nas medidas de efeito ou nas medidas-resumo após pequenas variações nos dados. Uma forma de executar esta estratégia seria através da

eliminação de alguns indivíduos da análise ou através da mudança de indivíduos entre os grupos de exposição.

3.4. Considerações finais:

Esta seção pretende ratificar o contexto em que se insere esta dissertação, assim como visa retomar a discussão dos objetivos propostos. Os problemas detectados ao longo do estudo serão ressaltados concomitantemente à apresentação de possíveis lacunas não esgotadas pela pesquisa. A seguir, serão discutidos alguns dos possíveis desdobramentos da investigação.

O primeiro objetivo diz respeito à construção de um modelo teórico de determinação das prescrições médicas inadequadas. Considerando a importância e magnitude do consumo inadequado de medicamentos e, tendo em vista que, nos centros urbanos, o principal orientador deste consumo é o receituário médico, conforme abordado na seção 1.3., o estudo dos fatores determinantes das prescrições médicas inadequadas se faz pertinente.

Como foi apresentado na seção 3.1., a literatura a respeito sugere que este processo seja bastante complexo, envolvendo diferentes personagens. Neste estudo foram discutidos os fatores associados às prescrições inadequadas julgados mais importantes, servindo de base para a construção de um modelo teórico-conceitual preliminar, composto pelas várias dimensões que parecem estar relacionadas à conduta terapêutica. Importante área da “Epidemiologia dos Medicamentos”, os estudos de fatores determinantes das prescrições médicas são fundamentais para o reconhecimento dos grupos com maior risco de serem submetidos a uma conduta terapêutica inadequada, possibilitando então, uma ação direcionada aos principais personagens deste processo, com vistas à melhoria da qualidade da assistência prestada à população.

Apesar das discussões apresentadas a respeito deste modelo teórico específico, não foi possível definir toda a sua estrutura hierárquica. Algumas dimensões necessitariam ser mais discutidas, tanto com relação a sua definição teórica, quanto com relação aos

melhores indicadores e variáveis a serem utilizados para representá-las no nível empírico/operacional. Por exemplo, com relação ao conceito de classe social, apesar de algumas ponderações críticas sobre a utilização da classificação apresentada terem sido descritas, parece que a forma de apreender este conceito no nível empírico ainda merece uma discussão mais aprofundada. É possível que tal sistema de classificação não seja o mais adequado em economias como a nossa, onde existe uma grande parcela da população envolvida com a economia informal.

Com relação à dimensão relativa à “formação médica”, principalmente no que se refere aos conceitos de “qualidade da formação” e “tipo de formação profissional”, foi bastante difícil definir seus indicadores operacionais. Sugeriu-se que o tipo de universidade de graduação servisse como *proxi* da qualidade desta formação. Assumiu-se que as universidades públicas, em geral, têm um ensino de melhor qualidade do que as escolas particulares. Porém, esta aproximação é um tanto quanto superficial e genérica. Seria mais interessante que se criassem indicadores de avaliação de qualidade ou que se utilizassem indicadores já existentes que fossem capazes de discriminar as instituições mais qualificadas das menos qualificadas, através de critérios mais específicos e sensíveis.

Compondo a dimensão “doença atual e cuidados de saúde”, encontra-se a variável “relação com o serviço de saúde”. Sugeriu-se a utilização desta variável quando se pretende avaliar se a existência de um pediatra de referência para o atendimento da criança protege a mesma das prescrições de medicamentos desnecessários, conseqüente à ansiedade materna e do próprio médico, frente à impossibilidade de acompanhamento da criança. Porém, seria interessante uma maior discussão a respeito da melhor maneira de captar esta informação. A percepção de que o médico que atendeu a criança não é o médico que a acompanha, rotineiramente, não garante que a criança não tenha um médico de referência. Ou seja, para captar melhor este conceito no nível empírico, talvez fosse necessária a utilização de outros indicadores.

A dimensão referente às “condições de atendimento”, assim como a relativa às “expectativas, demandas e ansiedade materna” também merecem uma discussão mais

aprofundada. Questões relacionadas ao instrumento a ser utilizado para captar *o stress do acompanhante*, assim como os indicadores a serem definidos para reconhecer o papel da *expectativa do acompanhante da criança*, com relação à consulta médica, na determinação de condutas inadequadas, são questões ainda não estabelecidas. As variáveis e indicadores sugeridos para representar a dimensão “condições de atendimento”, no nível operacional, também merecem maior discussão. Seria interessante ampliar a revisão bibliográfica pertinente a estas áreas. As variáveis, indicadores e medidas sugeridos são apenas uma primeira aproximação ao problema.

Outra questão que merece maior debate diz respeito à hierarquia das diferentes dimensões no modelo teórico. Talvez, por ser um problema bastante complexo, possivelmente relacionado à diversas questões, as relações entre as diferentes variáveis que parecem estar envolvidas com a determinação das prescrições inadequadas ainda estejam tão indefinidas. Isto implica que, no presente estágio do conhecimento a respeito deste tema, um estudo que vise investigar este processo causal não teria condições de testar uma hipótese teórica, estabelecida *a priori*. Diante disto, sugere-se que sejam realizados estudos preliminares, ainda exploratórios, que visem trazer contribuições, objetivando a ampliação do conhecimento sobre o processo causal em questão.

O segundo objetivo geral deste estudo foi a discussão das possíveis estratégias epidemiológicas capazes de apreender empiricamente as relações de ocorrência de interesse, assim como o debate sobre as possíveis técnicas de análise a serem utilizadas e suas principais dificuldades. Foram discutidas as principais questões que baseiam a escolha de um desenho de estudo e apresentadas algumas opções de delineamentos. Possivelmente, existem outros desenhos que também se adequam ao problema. Seria interessante discutir outras alternativas, além das aqui apresentadas, levando-se em consideração as reais possibilidades de concretização de um estudo empírico sobre este tema, principalmente no que diz respeito aos recursos disponíveis para a realização do estudo de fatores de risco para a prescrição inadequada.

Com relação às estratégias de análise, é importante ampliar a discussão das premissas necessárias à utilização dos diferentes modelos estatísticos. Como foi apresentado na seção 2.5., os modelos amostrais e estruturais, habitualmente utilizados, apresentam restrições importantes que inviabilizam o seu uso indiscriminado. Seria interessante ampliar a revisão bibliográfica sobre modelos estatísticos mais gerais, com a finalidade de garantir a validade do processo de análise de dados, assim como sobre as estratégias utilizadas para uma “análise exploratória de dados”, tendo em vista o desconhecimento das relações que baseiam o processo causal de interesse, o que dificulta a definição de um modelo estatístico único a ser utilizado na etapa de análise de dados.

Apesar das possíveis lacunas não resolvidas nesta dissertação, avalia-se que se avançou na proposta de se ampliar o espaço das discussões dos métodos epidemiológicos capazes de serem utilizados nos estudos na área de medicamentos. Considera-se extremamente necessário que estudos metodológicos, aplicados a objetos específicos, sejam realizados, visando oferecer subsídios teóricos para os pesquisadores envolvidos com os programas de investigação empírica das diferentes questões interessantes à epidemiologia.

É importante destacar que esta dissertação também pretendeu contribuir para o avanço da participação da epidemiologia na área de avaliação de serviços de saúde, com vistas à melhoria da qualidade da assistência à saúde da população. Através de uma discussão metodológica envolvendo a construção de um desenho de estudo epidemiológico, com vistas à avaliação dos determinantes de um processo de assistência específico (prescrição inadequada nos casos de IRA), pretendeu-se apontar algumas das questões que devem basear a construção de desenhos de pesquisa que estejam interessados nos determinantes das prescrições médicas, em geral.

Os estudos deste tipo fazem parte de um conjunto de atividades de pesquisa que podem ser desenvolvidas em serviços que prestam assistência à saúde. Estas investigações podem ter caráter particularista ou abstrato. Os estudos particularistas são realizados em situações em que se pretenda conhecer processos locais, específicos de cada serviço, em um determinado momento de tempo. Estes visam o diagnóstico do problema, a discussão de

seus determinantes, a implementação de ações específicas para a sua solução e a avaliação de alcance de objetivos, no nível local (REICHENHEIM, 1994). Nos estudos abstratos, o serviço de saúde é utilizado apenas enquanto fonte de informações empíricas para a investigação de um problema geral. Pretende-se que os resultados deste tipo de avaliação em serviço possam ser generalizáveis para outras situações que apresentem características semelhantes à estudada.

Uma investigação que pretenda estudar os fatores determinantes da prescrição médica inadequada pode ser considerada um exemplo de estudo abstrato realizado em serviços de saúde. Tanto os estudos locais de monitoramento e avaliação, como os estudos abstratos, são de grande importância para o avanço do conhecimento dos fatores determinantes da qualidade dos processos em saúde. Considerando que a melhoria da qualidade dos serviços prestados à população deva fazer parte dos objetivos das instituições responsáveis pelo setor saúde, considera-se extremamente importante que sejam realizados estudos nestas áreas do conhecimento.

Para finalizar, é importante destacar que o caráter exploratório de uma investigação sobre este tema condiz com o estágio atual das pesquisas epidemiológicas nesta área. Neste momento, ainda se faz pertinente a realização de estudos com objetivo de rastrear possíveis hipóteses causais relacionadas ao processo em questão. Logo, seria bastante interessante e pertinente que se desenvolvessem estudos, norteados pelas questões discutidas ao longo desta dissertação. Espera-se que em um futuro próximo seja possível a realização de estudos mais aprofundados, que objetivem a investigação do efeito de uma dimensão ou de algumas variáveis, em particular, com vistas ao teste de uma hipótese teórica bem definida, contribuindo de forma mais concreta para o avanço do conhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 - ALMEIDA FILHO, N. *Epidemiologia sem Números: uma Introdução Crítica à Ciência Epidemiológica*. Rio de Janeiro: Campus, 1989.
- 2 - AMA DRUGS EVALUATIONS. 6 ed. Chicago, American Medical Association, 1988.
- 3 - ARMITAGE, P. & BERRY, G. 1994. *Statistical Methods in Medical Research*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
- 4 - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. *A indústria farmacêutica no Brasil: a realidade*, Comissão de comunicação da ABIFARMA, 1988.
- 5 - BALDY, J.L.S.; TAKATA, P.K.; PASSOS, J.N.; TURINI, T.L. Estudo crítico sobre os antimicrobianos no Brasil. *R. Assoc. Med. Bras.*, 30 (11/12): 253 - 60, 1984.
- 6 - BARROS, J.A. *A medicalização da clientela previdenciária*. Tese (mestrado), Faculdade de medicina - USP. São Paulo, 1982.
- 7 - _____. Medicalización y Salud. *Cuad. Méd Soc.*, n. 28, p: 25 - 31, 1984.
- 8 - _____. O Medicamento como Mercadoria - Quem Sai Ganhando? *Cad. Farm.*, n. 2, v. 2, p: 111 - 127, 1986.
- 9 - _____. ¿Hay que Preocuparse por los Efectos Indeseables de los Fármacos? *Cuad. Méd. Soc.*, n. 62, p: 17 - 24, 1992.

- 10 - _____. A oferta e a procura de saúde imediata através do medicamento: proposta de um campo de pesquisa. *Rev. Saúde Públ.*, 21: 64 - 7, 1987.
- 11 - BARROS, M.B.A. *Saúde e classe social: um estudo sobre morbidade e consumo de medicamentos*. Tese (Doutoramento) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Ribeirão Preto, 1983.
- 12 - BEAL, S.L. Sample Size Determination for Confidence Intervals on the Population Mean and on the Difference between Two Populations Means. *Biometrics*, v. 45, p.: 969 - 977.
- 13 - BÉRIA, J.U. *Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de Pelotas, RS, Brasil (remédio não é brinquedo)*. Tese (doutoramento) - Faculdade de medicina da UFRGS. Porto Alegre, 1991.
- 14 - BERMUDEZ, J. *Remédio: saúde ou indústria? A produção de medicamentos no Brasil*. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1992.
- 15 - BLETTNER, M. & SAUERBREL, W. Influence of Model-building Strategies on the Results of a Case-control Study. *Stat. Med.*, v. 12, p: 1325 - 1338, 1993.
- 16 - BOWLING, A. *Measuring Health: A review of Quality of Life Measurements Scales*. Philadelphia: Open University Press, 1994.
- 17 - BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Saúde materno-infantil. *Manual de normas para controle e assistência das infecções respiratórias agudas*. Brasília, 1987.
- 18 - _____. *Manual de normas para controle e assistência das infecções respiratórias agudas*. Brasília, 1993.

- 19 - BRENNER, H. Bias due to non-differential Misclassification of Polytomous Confounders. *J. Clin. Epidemiol.*, v. 46, n. 1, p: 57 - 63, 1993.
- 20 - BRISTOL, D.R. *Stat. Med.*, v. 8, p: 803 - 811, 1989.
- 21 - BUSNELLO, E.L.; LIMA, B.; BERTOLOTE, J.M. Aspectos interculturais de classificação e diagnóstico. *J. Bras. Psiq.*, 32: 207- 210, 1983.
- 22 - CARRIN, G. Drug prescribing: a discussion of its viability and (ir) rationality. *Health Policy Plann.*, 7: 73 - 94, 1987.
- 23 - CLAYTON, D. & HILL, M. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
- 24 - COLLET, J.P., BOSSARD, N., FLORET, D., GILLET, J., HONEGGER, D., BOISSEL, J.P., AND THE EPICRÈCHE RESEARCH GROUP. Drug prescription in young children: results of a survey in france. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 41: 489 - 491, 1991.
- 25 - CORDEIRO, H. *A indústria de Saúde no Brasil*. Rio de Janeiro: Graal, 1980.
- 26 - CUNHA, L.A. *Educação, Estado e Democracia no Brasil*. São Paulo: Cortez, 1985.
- 27 - DALES, L.G. & URY, H.K. An Improper Use of Statistical Significance Testing in Studying Covariables. *Int. J. Epidemiol.*, v. 7, n. 4, p: 373 - 375, 1978.
- 28 - DEAN, J.; DEAN, A.; BURTON, A.; DICKER, R. *Epi Info Version 5.0 - A World processing, database, and statistics System for Epidemiology on Microcomputers*. Centers of Disease Control, Atlanta, Georgia, and World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1990.

- 29 - DENIG, P., HAAIJER-RUSKAMP, F.M., ZUSLING, D.H. How physicians choose drugs. *Social Sci. Med.*, 27, 1381 - 1386, 1988.
- 30 - DHADPHALE, R.; ELLISON, R.H.; GRIFFIN, L. The frequency of psychiatric disorders among patients attending semi-urban and rural general out-patient clinics in Kenia. *Br. J. Psych.*, 142: 379 - 383, 1983.
- 31 - DONABEDIAN, A. *The criteria and standards of quality*. Ann Arbor: Health and Administration Press, 1980.
- 32 - DOSEMECI, M.; WACHOLDER, S.; LUBIN, J.H. Does Non-diferential Misclassification always bias a True Effect toward the Null Vallue? *Am. J. Epidemiol.*, v. 132, p: 746 - 748, 1990.
- 33 - DRESCHER, K.; TIMM, J.; JÖCKEL, K.H. The design of case-control studies: the effect of confounding on sample size requirements. *Stat. Med.*, v. 9, p. 765 - 776, 1990.
- 34 - DUPUY, J.P.; KARSENTY, S. *A invasão farmacêutica*. Rio de Janeiro: Graal, 1980.
- 35 - EFRON, B. & TIBSHIRANI, R. Statistical Data Analysis in the Computer Age. *Science*, v. 253, p: 390 - 395, 1991.
- 36 - EGRET. *Reference Manual, First Draft, Revision 2*. Statistics and Epidemiology. Research Corporation, 1991.
- 37 - EVANS, S.J.W. Uses and Abuses of Multivariate Methods in Epidemiology. *J. Epidemiol. Comm. Health*, v. 42, p. 311 - 315, 1988.

- 38 - FABRICANT, S.J., HIRSCHORM, N. Deranged distribution, perverse prescription, unprotected use: the irrationality of pharmaceuticals in developing world. *Health Policy Plann.*, 2 (3) : 204 - 13, 1987.
- 39 - FLEISS, J.L. *Statistical methods for rates and proportions*. 2 ed. Wiley, 1981.
- 40 - GIBSON, R. S. *Principles of Nutritional Assessment*. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- 41 - GIOVANNI, G. *A questão dos remédios no Brasil*. São Paulo: Pólis, 1980
- 42 - GOLDBERG, M. Este Obscuro Objeto da Epidemiologia. In: Costa, D. C. (Org.) *Epidemiologia: Teoria e Objeto*. São Paulo: HUCITEC - ABRASCO, 1990.
- 43 - GOODMAN, G.A., GILMAN S. *The pharmacological basis of therapeutics*, 8 ed. New York: Mac Millan, 1990.
- 44 - GREENLAND, S. Limitations of the Logistic Analysis of Epidemiologic Data. *Am. J. Epidemiol.*, v.19, n. 6, p: 693 - 698, 1979.
- 45 - _____ The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am. J. Epidemiol.*, v. 112, n. 4, p: 564 - 569, 1980.
- 46 - _____ Modeling and Variable Selection in Epidemiologic. *Am. J. Public Health*, v. 79, n. 3, p. 340 - 349, 1989.
- 47 - _____ Randomization, Statistics and Causal Inference. *Epidemiology*, v. 1, p. 421 - 429, 1990.
- 48 - _____ *Validity Concepts in Epidemiologic Research*. Draft 3c. UCLA School of Public Health, Department of Epidemiology, 1993.

- 49 - GREENLAND, S. & ROBINS, J.M. Identifiability, Exchangeability, and Epidemiological Confounding. *Int. J. Epidemiol.*, v. 15, n. 3, p: 412 - 418, 1986.
- 50 - HAAIJER - RUSCAMP, F.M. & de JONG - van den BERG, L.T.W. Drug utilization studies and drug monitoring in the Netherlands. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 27 (2), 217 - 224. 1991.
- 51 - HAAK, H. Padrões de consumo de medicamentos em dois povoados da Bahia (Br). *Rev. Saúde Públ.*, São paulo, 23: 143 - 151, 1989.
- 52 - HARDING, T.W.; ARANGO, M.V.; BALTAZAR, J. et al. Mental disorders in primary health care: a study of the frequency and diagnosis in four developing countries. *Psych. Med.*, 10: 231 - 241.,1980
- 53 - HARTZEMA, A.G. & CHRISTENSEN, D. B. Nonmedical Factors Associated with the Prescribing Volume among Family Practioners in an HMO. *Med. Care*, v. 21, n. 10, p: 990 - 1000, 1983.
- 54 - HEMMINKI, E. The role of prescription in Therapy. *Med. Care*, 13: 150 - 59, 1975.
- 55 - HENDERSON, H.V. & VELLEMAN, P.F. Building Multiple Regression Models Interactively. *Biometrics*, v. 37, p. 391 - 411, 1981.
- 56 - JAMES, F.C. & MCCULLOCH, C.E. Multivariate Analysis in Ecology and Systematics: Panacea or Pandora's Box? *Annu. Rev. Ecol. Sys.t*, v. 21, p. 129 - 166, 1990.
- 57 - KESSNER, D. Assessing health care quality: the case for tracers. *New Engl. J. Med.*, 288 (4): 189-194, 1973.

- 58 - KLEINBAUM, D.G; KUPPER, L.L.; MORGENSTERN H. *Epidemiologic Research: principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold Company, 1982.
- 59 - KLEINBAUM, D.G; KUPPER, L.L.; MULLER, K.E. *Applied Regression Analysis and other Multivariable Methods*. Boston: PWS-KENT Publishing Company, 1988.
- 60 - KLEINBAUM, D.G. *Logistic Regression Module Series - Part 1: Introduction to Logistic Regression*. University of North Carolina, 1991 (mimeo).
- 61 - KNIPPENBERG, R. *Monitoring and Evaluation of Primary Care*. Tese (doutorado), John Hopkins University, 1986.
- 62 - KUNG-JONG, L. Sample Size Determination in Case-Control Studies. *J. Clin. Epidemiol.* v. 44, n. 6, p. 609 - 612, 1991.
- 63 - LEE, R.I. & JONES, L.W. *The Fundamentals of Good Medical Care*. Chicago: The University of Chicago Press, 1933.
- 64 - LEE, J. Odds Ratio or Relative Risk for Cross-sectional Data? *Int. J. Epidemiol.*, v. 23, n. 1, p: 201 - 203, 1994.
- 65 - LEFÉVRE, F. A função simbólica dos medicamentos. *Rev. Saúde Públ.*, 15: 500 - 503, 1983.
- 66 - _____. A oferta e a procura de saúde imediata através do medicamento: proposta de um campo de pesquisa. *Rev. Saúde Públ.*, 21: 64 - 7, 1987.
- 67 - LEHMANN, E.L. Model Specification: The Views of Fisher and Neyman, and Later Developments. *Stat. Science*, v. 6, n. 2, p: 160 - 168, 1990.

- 68 - LENZ, W. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *Lancet*, v. 1, n. 45, 1962.
- 69 - LEVY, P.S. & LEMESHOW, S. *Sampling of Population: Methods and Applications*. 2 ed. New York: John Wiley & Sons, 1991.
- 70 - LOMBARDI, C.; BRONFMAN, M.; FACCHINI, L. A.; VICTORA, C.G.; BARROS, F.C.; BÉRIA, J.U.; TEIXEIRA, A.M.B. Operacionalização do conceito de classe social em estudos epidemiológicos. *Rev. Saúde Públ.*, 22: 253 - 265, 1988.
- 71 - LONDON SCHOOL OF HIGIENE & TROPICAL MEDICINE. *Short Course in Advanced Epidemiological Methods - course handbook*. London, 1992.
- 72 - LUZ, M.T. *Natural, Racional, Social: razão médica e racionalidade científica moderna*. Rio de Janeiro: Campus, 1988.
- 73 - MALDONADO, G.; & GREENLAND, S. Simulation Study of Confounder - Selection Strategies. *Am. J. of Epidemiol.* V. 38, n. 11, p. 923 - 936, 1993.
- 74 - MALTHUR, G. P; KUSHWAHA, K.P.; MALTHUR, S.; PRAKASH, O.M. Drugs misuses in prescribers` s practice - letters to editor. *Indian Pediatr.*, 27, (5), 507 - 508. 1990.
- 75 - MARI, J.J. *Minor psychiatric morbidity in three primary medical care clinics in the city of São Paulo*. PhD thesis, Institute of Psychiatry, University of London, 1986.
- 76 - MARTINDALE, J.E.F. *The extra farmacoepia*. 28 ed. Londres. The pharmaceutical press, 1982.
- 77 - MARTINEZ, M.N. *Setor farmacêutico - desenvolvimento tecnológico*. Secretaria de Tecnologia Industrial / Ministério da indústria e comércio, Brasília, 1985.

- 78 - MARTINS, C.B. *Ensino pago: um retrato sem retoques*. São Paulo: Global, 1981.
- 79 - MCCULLAGH, P. & NELDER, J.A. *Generalized Linear Models*. 2. ed. London: Chapman & Hall, 1989.
- 80 - MCKEOWN-ELYSSSEN, GL. & TIBSHIRANI, R. Implications of Measurement Error in Exposure for the Sample Sizes of Case-Control Studies. *Am. J. Epidemiol.* v. 139, n. 4, p. 415 - 421, 1994.
- 81 - MCKEOWN-ELYSSSEN, GL. & THOMAS, D.C. Sample Size Determination in Case-Control Studies: The Influence of the Distribution of Exposure. *J. Chron. Dis.* v. 38, n. 6, p. 559 -568, 1985.
- 82 - MEIER, P. Damned Liars and Expert Witnesses. *J. Am. Statist. Assoc.*, v. 81, p: 269 - 276, 1986.
- 83 - MELROSE, D.; *Bitter pills: medicines and the third world poor*. Oxford: OXFAM, 1982.
- 84 - MICKEY, R.M. & GREENLAND, S. A Study of the Impact of Confounder - Selection Criteria on Effect Estimation. *Am. J. Epidemiol.*, v. 129, p: 125 - 137, 1989.
- 85 - MIETTINEN, O. Matching and Design Efficiency in Retrospective Studies. *Am. J. Epidemiol.*, n. 91, p: 111 - 118, 1970.
- 86 - _____ Estimability and Estimation in Case-Referent Studies. *Am. J. Epidemiol.* 1976.
- 87 - _____ Design Options in Epidemiologic Research. Un update. *Scan. J. Work Environ. Health*, 8 (suppl. 1), 7 - 14, 1982.

- 88 - _____. *Theoretical Epidemiology: Principles of Occurrence Research in Medicine*. New York: JOHN WILEY & SONS, 1985.
- 89 - MIETTINEN, O. & COOK, E. F. Confounding: Essence and Detection. *Am. J. Epidemiol.*, n. 114, v. 4, p. 593 - 603, 1981.
- 90 - MONTEIRO, C. A. Recentes Mudanças nas Propostas de Avaliação Antropométrica do Estado Nutricional Infantil: Uma Avaliação Crítica. *Rev. Saude Públ.*, v. 18, p: 56 - 63, 1984.
- 91 - MORGENSTERN, H. *Epidemiologic Methods I e II - Class Notes*. UCLA School of Public Health, Division of Epidemiology, 1989.
- 92 - MORRIS, D. The Significance of the Cough in Children. *The Practitioner*, v. 233, p: 174 - 177, 1989.
- 93 - MPAS. Ministério da Previdência e Assistência Social. *Manual para Avaliação Antropométrica do Estado Nutricional de Crianças até 7 Anos de Idade*. Brasília: UNICEF/MPAS, 1983.
- 94 - OLIVEIRA, J.S. (org.). *O Traço da Desigualdade Social no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE, 1993.
- 95 - OMS. Organização Mundial de Saúde. *Uso de Medicamentos Essenciais*. Genebra, 1985.
- 96 - _____. *Crítérios Éticos para la Promocion de Medicamentos*. Genebra, 1988a.
- 97 - _____. *Pautas para Estabelecer Políticas Farmacêuticas Nacionales*. Genebra, 1988b.

- 98 - _____. *Uso de Medicamentos Essenciais. Quarto Informe Del Comité de Expertos de la OMS*. Geneva, 1990.
- 99 - OMS / UNICEF. *Principios Básicos para o Controle das Infecções Respiratórias Agudas em Crianças nos Países em Desenvolvimento - Declaração Conjunta OMS/UNICEF*, S.D.
- 100 - OPAS. Organization Panamericana de la Salud. *Atencion del Niño con Infeccion Respiratoria Aguda - série PALTEX, 21*, Washington, 1992.
- 101 - POPPER, K. R. *Conjectures and Refutations: The Growth of Scientific Knowledge*. London: Routledge and Kegan Paul, 1965.
- 102 - REICHENHEIM, M.E. *Child Health in a Urban Context*. Thesis submitted to the Faculty of Medicine of the University of London for the degree of doctor of philosophy, 1988
- 103 - _____. *Questões Teórico-conceituais em Epidemiologia - Notas de Classe*. Departamento de Epidemiologia, Instituto de Medicina Social / Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1994.
- 104 - REICHENREIM, M. E. & WERNECK, G. L. *Queimaduras Severas na Infância I: Estágio Atual do Conhecimento e Metodologia do Estudo. Série: Estudos em Saúde Coletiva*, n. 50, Instituto de Medicina Social / Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1993.
- 105 - ROBINS, J. M. & GREENLAND, S. *The Role of Model Selection in Causal Inference in Nonexperimental Data*. *Am. J. Epidemiol.*, v. 123, n. 3, p. 392 - 406, 1986.

- 106 - ROBINS, J. M. & MORGENSTERN, H. The Foundations of Confounding in Epidemiology. *Comput. Math. Applic.*, v. 14, n. 9, p. 869 - 916, 1987.
- 107 - RODRIGUES, L.; KIRKWOOD, B.R. Case-control design in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling schemes for controls. *Int. J. of Epidemiol.*, v. 19, n. 1, p. 205-213, 1990.
- 108 - ROTHMAN, K.J. *Modern Epidemiology*. Boston, Little, Brown and Co., 1986.
- 109 - ROZENFELD, S. Avaliação Crítica da Terapia da Tosse. *J. Ped.*, v. 65, n. 8, p: 315 - 324, 1989.
- 110 - ROZENFELD, S. O uso de medicamentos no Brasil. In: LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São paulo - Rio de Janeiro: Hucitec - abrasco, 1989.
- 111 - ROZENFELD, S., PEPE, V.L.E. (org.) *Guia Terapêutico ambulatorial*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1992/1993.
- 112 - RUTSTEIN, D.D.; BERENBERG, W.; CHALMERS, T.C.; CHILD, C.G.; FISHMAN, A.P.; PERRIN, E.B. Measuring the quality of medical care: a clinical method. *The New Engl. J. Med.*, 11: 582-588, 1976.
- 113 - SATTEN, G. A. & KUPPER, L. L. Sample Size Requirements for Interval Estimation of the Odds Ratio. *Am. J. Epidemiol.*, v. 131, n. 1, p: 177 - 184, 1990.
- 114 - SCHORLING, J. B., DE SOUZA, M. A., GUERRANT, R. L. Patterns of antibiotic use among children in an urban brazilian slum. *Int. J. Epidemiol.*, v. 19, n. 4, p: 293 - 299, 1991.

- 115 - SIEMIATYCKI, J. & DUNCAN, C.T. Biological Models and Statistical Interactions: an Example from Multistage Carcinogenesis. *Int. J. Epidemiol.*, v.10, n. 4, P: 383 - 387, 1989.
- 116 - TAVARES, R. & MONTEIRO, M. F. G. População e Condições de Vida. In: GUIMARÃES, R. & TAVARES, R. (Org.). *Saúde e Sociedade no Brasil: Anos 80*. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 1994
- 117 - TAYLOR, D. Prescribing in Europe - forces for change. *B.M.J.*, 304, 239 - 42, 1992.
- 118 - TAYLOR, J. Sore Throats and URTIs. *The Practitioner*, v. 236, p: 416 - 421, 1992.
- 119 - TEMPORÃO, J.G. *A propaganda de medicamentos e o mito da saúde*. Rio de Janeiro: Graal, 1986.
- 120 - TOGNONI, G. & LAPORTE, J.R. Estudos de utilização de medicamentos e farmacovigilância. In TOGNONI, G.; LAPORTE, JR; ROZENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo - Rio de Janeiro: Hucitec - Abrasco, 1989.
- 121 - TOMSON, G., DIWAN, V., ANGUNAWELA, I. Paediatric prescribing in out-patient care. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* , 39: 469 - 473, 1990.
- 122 - TOMSON, G. Drug Utilization Studies and People. A Swedish Perspective. *Ann. Ist. Super. Sanità*, v. 27, n. 2, p: 239 - 246, 1991.
- 123 - VAN DER GREEST, S. & HARDON, A. Drugs use: methodological suggestions for field research in developing countries. *Health policy Plann.*, 3:152 - 58, 1988.
- 124 - VANDENBROUCKE, J. P. Should we Abandon Statistical Modeling All Together? *Am. J. Epidemiol.* v. 126, n. 1, p. 10 - 13, 1987.

- 125 - WATERLOW, J. C.; BUZINA, R.; KELLER, W.; JANE, J. M.; NICHAMAN, M. Z.; TANNER, J. M. The Presentation and Use of Height and Weight Data for Comparing the Nutritional Status of Groups of Children under the Age of 10 Years. *Bull WHO*, v.55, n. 4, p: 489 - 498, 1977.
- 126 - WERNECK, G.L. *Fatores de risco para queimaduras severas na infância*. Tese (mestrado), Instituto de Medicina Social - UERJ. Rio de Janeiro, 1992.