

## CARDIOLOGIA BASEADA NA EVIDÊNCIA

# Avaliação Crítica de Artigos sobre Prognóstico: Regras Práticas [64]

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa

Rev Port Cardiol 2002;21 (7-8):891-900**RESUMO**

O prognóstico define-se como o conjunto de resultados (*outcomes*) possíveis de uma doença e a frequência com que se espera que eles ocorram. A necessidade de utilizar evidência prognóstica surge periodicamente na prática cardiológica: por vezes, são os próprios doentes que colocam directamente a questão («...o que me vai acontecer?...»); outras é o médico, quer na decisão terapêutica (se o doente tem insuficiência cardíaca congestiva irreversível classe IV NYHA e já não responde à terapêutica, que decisão tomar no caso de uma paragem cardíaca?), quer no rastreio (qual é a evolução de um aneurisma da aorta assintomático com 5 cm de diâmetro?). O prognóstico é ainda importante na avaliação comparativa da qualidade dos cuidados de saúde prestados em diversos contextos ou instituições.

Para o estabelecimento de um correcto prognóstico num doente específico, temos de examinar a evolução clínica de grupos de doentes com a mesma patologia (por exemplo, acidente cerebrovascular), tentando de seguida refinar este processo através da colocação do doente em subgrupos determinados, definidos por grupos etários (os doentes jovens evoluem melhor que os idosos), por variáveis clínicas (AVC trombótico *versus* hemorrágico) ou por patologias concomitantes (doentes com hipertensão têm pior evolução), por exemplo.

Neste artigo apresentamos as regras de avaliação crítica de um estudo sobre prognóstico, em termos da validade, importância e aplicabilidade prática dos seus resultados.

**Palavras-Chave**

Prognóstico; Factores de prognóstico; Factores de risco; Cardiologia baseada na evidência

**ABSTRACT****Critical Appraisal of Prognostic Evidence: Practical Rules**

Prognosis constitutes the possible outcomes of a disease and the frequency with which they can be expected to occur. The need for prognostic determination in cardiology may arise from the patient's questioning ("What is going to happen to me?"), or from the cardiologist himself trying to decide on therapy (what should be done with an NYHA class IV patient with congestive heart failure refractory to treatment, if he has a cardiac arrest?), or on screening (what is the clinical evolution of an asymptomatic 5-cm diameter abdominal aortic aneurysm?). Prognosis is also important in making inferences about quality of care, when comparing outcomes in populations from different contexts and institutions.

In order to establish an accurate prognosis in a specific patient, one has to examine the clinical evolution of groups of patients with the same disease (stroke, for example), refining this process by inclusion of the patient in specific subgroups defined by, for example, age (young patients fare better than old ones), clinical variables (hemorrhagic versus thrombotic stroke) or existing comorbidities (hypertensive patients have a worse outcome).

In this article we discuss the guidelines for critical appraisal of a prognostic study, in terms of the validity, importance and applicability of its results.

**Key words**

Prognosis; Prognostic factors; Risk factors; Evidence-based cardiology

## INTRODUÇÃO

O prognóstico define-se como o conjunto de resultados (*outcomes*) possíveis de uma doença e a frequência com que se espera que eles ocorram. O estabelecimento de um correcto prognóstico é uma das tarefas mais frequentes com que o cardiologista tem de se confrontar.

A necessidade de utilizar evidência prognóstica surge periodicamente na prática cardiológica: por vezes, são os próprios doentes que colocam directamente a questão (“...o que me vai acontecer?...”); outras é o médico, quer na decisão terapêutica (se o doente tem insuficiência cardíaca congestiva irreversível classe IV NYHA e já não responde à terapêutica, que decisão tomar no caso de uma paragem cardíaca?), quer no rastreio (qual é a evolução de um aneurisma da aorta assintomático com 5 cm de diâmetro?). O prognóstico é ainda importante na avaliação comparativa da qualidade dos cuidados de saúde prestados em diversos contextos ou instituições.

Seja qual for o contexto, estas questões possuem geralmente três componentes<sup>(1)</sup>:

- um elemento qualitativo (quais os resultados possíveis?)
- um elemento quantitativo (qual a possibilidade de eles acontecerem?)
- um elemento temporal (durante que intervalo de tempo?).

Para o estabelecimento de um correcto prognóstico num doente específico, temos de examinar a evolução clínica de grupos de doentes com a mesma patologia (por exemplo, acidente cerebrovascular), tentando de seguida refinar este processo através da colocação do doente em subgrupos determinados, por exemplo definidos por grupos etários (os doentes jovens evoluem melhor que os idosos), por variáveis clínicas (AVC trombótico *versus* hemorrágico) ou por patologias concomitantes (doentes com hipertensão têm pior evolução)<sup>(2)</sup>.

Embora os problemas que os estudos respectivos procuram esclarecer sejam idênticos, é importante estabelecer a diferença entre factores prognósticos e factores de risco: os primeiros são as características dos doentes que conferem um aumento (ou diminuição) de um resultado (*outcome*) positivo ou negativo; os segundos são as características dos doentes associados com o desenvolvimento inicial da doença.

O desenho dos estudos prognósticos é, tipi-

## INTRODUCTION

Prognosis is defined as the set of possible outcomes of a disease and the frequency with which they can be expected to occur. The establishment of an accurate prognosis is one of the most common tasks that a cardiologist has to face.

The need to determine prognosis arises regularly in cardiological practice. Sometimes it is patients themselves who ask the question (“What is going to happen to me?”), or it may be the cardiologist himself trying to decide on therapy (what should be done with an NYHA class IV patient with congestive heart failure refractory to treatment, if he has a cardiac arrest?), or on screening (what is the clinical evolution of an asymptomatic 5-cm diameter aortic aneurysm?). Prognosis is also important in making inferences about quality of care, when comparing outcomes in populations from different contexts and institutions.

Whatever the context, such questions usually have three components<sup>(1)</sup>:

- a qualitative element (what are the possible outcomes?)
- a quantitative element (what is the probability of them occurring?)
- a temporal element (over what period of time might they occur?).

In order to establish an accurate prognosis in a specific patient, one has to examine the clinical evolution of groups of patients with the same disease (stroke, for example), refining this process by including the patient in specific subgroups defined by, for example, age (young patients fare better than old ones), clinical variables (hemorrhagic versus thrombotic stroke) or existing comorbidities (hypertensive patients have a worse outcome).

Although the questions that the corresponding studies seek to answer may be the same, it is important to differentiate between prognostic factors and risk factors. The former are the characteristics of the patient that lead to a greater (or lesser) probability of a positive or negative outcome, while the latter are the characteristics of the patient associated with the development of the disease in the first place.

Prognostic studies are generally cohort studies (based on groups of subjects exposed to a suspected causative factor, but without evidence of disease, are compared prospectively with another group, also without disease, but

camente, o de *coorte* (grupos de sujeitos expostos a uma causa putativa mas sem evidência de doença são comparados prospectivamente com outro grupo também sem doença, mas sem exposição causal), ou de caso-controlo (doentes com determinada doença são comparados com sujeitos sem essa doença, para determinação da potencial associação entre a exposição a um determinado factor e o aparecimento da doença). Este desenho pode dispensar grupos de controlo, especialmente em populações com mais ou menos o mesmo prognóstico; se necessários, os controlos deverão ser doentes com prognósticos variados<sup>(3)</sup>.

Neste artigo apresentamos as regras de avaliação crítica de um estudo sobre prognóstico, em termos da validade, importância e aplicabilidade prática dos seus resultados.

## REGRAS METODOLÓGICAS DE ANÁLISE CRÍTICA

O quadro seguinte descreve o conjunto de questões metodológicas que devem ser respondidas afirmativamente para que a análise de artigos prognósticos seja credível<sup>(1, 2, 4, 5)</sup>.

### Quadro

#### Questões metodológicas na análise de artigos sobre prognóstico

##### Os resultados do estudo são válidos?

- a amostra inicial dos doentes era representativa?
- o seguimento (follow-up) foi suficientemente longo e completo?
- os resultados foram objectivos e aplicados de modo ocultado?
- se se identificaram diferentes subgrupos prognósticos de doentes, existiu ajustamento para os respectivos factores, assim como validação prospectiva num “grupo de teste” independente de doentes?

##### Os resultados são importantes?

- como se comportam os resultados (*outcomes*) no tempo?
- qual é a precisão das estimativas prognósticas?

##### Qual é a possibilidade de aplicação destes resultados aos nossos doentes?

- os doentes do estudo são semelhantes aos nossos?
- estes resultados podem ser utilizados na nossa prática clínica?

### Os resultados do estudo são válidos?

#### A amostra inicial dos doentes era representativa?

Nos estudos prognósticos, a amostra ideal seria toda a população com a doença em análise, isto é, todos os doentes que alguma vez tiveram a doença, estudados desde o início desta. Como isto é impossível, torna-se crucial garantir que a amostra estudada é representa-

without exposure to the cause), or case control studies (in which patients with a particular disease are compared to subjects without the disease to determine possible links between the exposure to a given factor and the appearance of the disease). The latter type need not include control groups, especially in populations with roughly the same prognosis; if they are required, the controls should be patients with varied prognoses<sup>(3)</sup>.

In this article we present guidelines for the critical appraisal of studies on prognosis, in terms of the validity, importance and practical applicability of their results.

## METHODOLOGIC GUIDELINES FOR CRITICAL ANALYSIS

The table below sets out the series of methodologic questions that need to be answered in the affirmative for analysis of an article on prognosis to be credible<sup>(1, 2, 4, 5)</sup>.

### Table

#### Methodologic questions in the analysis of articles on prognosis

##### Are the results of the study valid?

- Was the initial sample of patients representative?
- Was follow-up sufficiently long and complete?
- Were the outcome criteria objective and applied in a blinded fashion?
- If different subgroups of patients were identified, was there an adjustment for the different prognostic factors, as well as prospective validation in an independent “test group” of patients?

##### Are the results important?

- How do the outcomes behave over time?
- How precise are the estimates of prognosis?

##### What is the possibility of applying these results to my patient?

- Are the patients in the study similar to mine?
- Can the results be used in my clinical practice?

### Are the results of the study valid?

#### Was the initial sample of patients representative?

In prognostic studies, the ideal sample would be the entire population with the disease under analysis, that is, all the patients who have ever had the disease, studied from its onset. As this is impossible, it is essential to ensure that the sample under study is representative, in other words that their initial prognosis is the same (neither better nor worse) as that of the population from which the sample was taken, in order to avoid bias that could in-

tiva, isto é, que o seu prognóstico ab initio é idêntico (nem melhor, nem pior) ao da população donde provém, de maneira a evitar viéses que possam invalidar os resultados do estudo. Para isso, deve ter-se em conta a existência eventual de um «filtro» que os doentes tenham de passar para serem incluídos no estudo (por exemplo, só os que tiveram um enfarte agudo do miocárdio); a detecção de um filtro destes deverá levantar precauções, já que provavelmente a amostra é significativamente diferente da população que queremos estudar. O caso clássico é o do «viés de referência», em que doentes mais graves e com patologias mais raras são referidos a centros médicos terciários, aumentando deste modo a possibilidade de se verificarem nesta população resultados adversos e pouco favoráveis: estudos que descrevem prognósticos de doentes recrutados em centros terciários podem não ser aplicáveis a doentes com a mesma doença vistos em cuidados primários<sup>(2)</sup>.

Para além disso, é também importante que exista uma clara definição da doença em causa, que sirva de base à selecção de doentes com essa patologia<sup>(4)</sup>: os critérios de inclusão e exclusão devem permitir uma definição detalhada e não ambígua da doença.

Finalmente, o ponto a partir do qual se começa a seguir os doentes reveste-se também de grande importância: habitualmente, o início do seguimento é numa fase precoce da doença (definindo este grupo como uma *coorte* inicial – *inception cohort*), já que os investigadores estão interessados em conhecer a história natural da doença. Este facto é especialmente verdade para doenças com evoluções desfavoráveis logo com o início dos sintomas: por exemplo, os doentes com EAM podem morrer minutos após o início da dor retroesternal, portanto um estudo sobre o prognóstico desta doença deve iniciar-se o mais cedo possível – no serviço de urgência ou, se possível, na ambulância que transporta os doentes; iniciar o estudo na UTIC, por exemplo, pode não permitir a compreensão detalhada da evolução desta patologia<sup>(6)</sup>.

Finalmente, nada impede que se estude a patologia num ponto de evolução mais avançado, na tentativa de se conhecer o prognóstico tardio da doença. O que não se pode é misturar grupos de doentes em estádios de doença muito variáveis, sob pena de impossibilitar a interpretação dos resultados: a coorte ideal é a aquela em que todos os participantes se encontram num estádio similar da evolução da

validate the study's results. To this end, it should be borne in mind that there may be a 'filter' through which patients have to pass in order to be enrolled in the study, for example only those patients who have suffered acute myocardial infarction. The existence of such a filter should be a cause for caution, since it means that the sample is probably significantly different from the population that we wish to study. The classic example is a "referral bias", in which patients with more serious and less common pathologies are referred to tertiary medical centers, thus increasing the probability of adverse or non-favorable outcomes being found in that population. Studies that describe prognosis in patients recruited in tertiary referral centers may not be applicable to patients with the same disease seen in primary care centers<sup>(2)</sup>.

Besides this, it is also important to define clearly the disease in question, as this will be the basis for selecting patients with this pathology<sup>(4)</sup>; the inclusion and exclusion criteria should provide a detailed and unambiguous definition of the disease.

Finally, the point at which the patients begin to be followed is also of great importance. Generally, follow-up begins at an early stage of the disease (defining this group as the initial or inception cohort), since the investigators are interested in understanding the natural history of the disease. This is particularly important for diseases that have unfavorable evolution right from the onset of symptoms; for example, patients with AMI can die within minutes of the onset of chest pain, and so a study of the prognosis of this disease should begin as early as possible – in the emergency room or, if possible, in the ambulance that brings the patient to hospital. Beginning the study in the CCU, for example, might not provide a detailed understanding of the evolution of this pathology<sup>(6)</sup>.

However, there is nothing to prevent us from studying the pathology at a more advanced stage of its evolution, in order to understand late prognosis. What should be avoided is mixing groups of patients at very different stages of the disease, which can make it impossible to interpret the results; the ideal cohort is one in which all participants are at a similar stage in the evolution of the disease.

### **Was follow-up sufficiently long and complete?**

The importance of as complete a follow-up as possible of the inception cohort lies in the

doença.

### **O seguimento (follow-up) foi suficientemente longo e completo?**

A importância do seguimento mais completo possível da *coorte* de doentes inicialmente constituída, provém do facto de que a validade do estudo pode ser ameaçada se a percentagem de doentes perdidos para seguimento for elevada. Isto deve-se ao facto de existir um viés potencial, nesta situação: os doentes que «desaparecem» do estudo terem um prognóstico diferente dos outros. Um exemplo: suponhamos que 36% de um grupo de doentes de alto risco (por exemplo, idosos com insuficiência cardíaca congestiva grave) apresentam um evento desfavorável (morte) durante o período de seguimento de longa duração. Se 12% dos doentes se tiverem perdido no seguimento (*lost to follow-up*), a taxa de mortalidade real desta *coorte* pode ser tão baixa como 32% ou tão alta como 48%: dentro desta gama de variação, a perda de doentes para seguimento não ameaça a validade do estudo, já que as implicações clínicas não se alteram substancialmente. O caso não é o mesmo se pensarmos numa *coorte* de doentes com um risco muito menor: se a taxa de eventos observada numa determinada população for de 1,2% (por exemplo), então se assumirmos que os mesmos 12% de doentes perdidos para seguimento morreram todos, a taxa de mortalidade passaria a ser de 13,2% – um resultado clinicamente muito significativo<sup>(7)</sup>.

Uma perda de doentes para seguimento é mais grave em termos de validade quando estes apresentam características substancialmente diferentes dos doentes que são mais fáceis de localizar. Doentes que saem do estudo porque, por exemplo, mudaram de residência para outra cidade, apresentam à partida prognóstico semelhante aos que ficaram e a sua perda não é importante (especialmente se o seu n.º for pequeno); caso bem diferente é o dos doentes que saíram do estudo porque morreram ou porque estão tão debilitados que não conseguem aparecer – neste caso, o não relatar o seu prognóstico reduzirá a validade dos resultados do estudo em termos de conclusões prognósticas.

Qual é a percentagem aceitável de doentes perdidos para seguimento que não constitui um problema para a validade do estudo prognóstico? Para além de fazer uma análise de sensibilidade (*sensitivity analysis*) semelhante à que acima foi descrita, poder-se-á na prática apli-

fact that the validity of the study can be threatened if a high percentage of patients are lost to follow-up. This is because there is a potential for bias in such cases: that the patients who “disappear” from the study have a different prognosis from those who remain. For example, let us imagine that 36% of a high-risk group of patients (such as elderly people with severe heart failure) have an unfavorable outcome (death) during a long follow-up period. If 12% of the patients had been lost to follow-up, the true mortality rate of this cohort could be as low as 32% or as high as 48%. Within this range of variation, the loss of patients to follow-up does not threaten the validity of the study, since the clinical implications are not significantly altered. This is not the case, however, if we consider a cohort with a much lower risk: if the event rate observed in a particular population is, say, 1.2%, then if we assume that the same 12% of patients lost to follow-up all died, the mortality rate would be 13.2% – a highly significant clinical result<sup>(7)</sup>.

Loss of patients to follow-up is more serious in terms of validity when these patients have significantly different characteristics from those that are easier to locate. Patients who leave the study because, for example, they move to another city, have a similar initial prognosis to those who remain, and their loss is not important (especially if they are few in number). The situation is very different if patients leave the study because they have died or because they are so weak that they cannot attend consultations; in this case, the failure to record their prognosis will reduce the validity of the study's results in terms of prognostic conclusions.

What is an acceptable percentage of patients lost to follow-up, that does not compromise the validity of the study? As well as carrying out a sensitivity analysis similar to that described above, a practical guideline that can be applied is the “5 and 20 rule”<sup>(1)</sup>: a loss of less than 5% of the patients will probably not lead to significant bias, while more than 20% will seriously compromise the study's validity, with intermediate percentages causing intermediate problems of validity.

### **Were the outcome criteria objective and applied in a blinded fashion?**

A clear and explicit definition of the outcomes that are to be measured in a prognostic study is of fundamental importance if the val-



car a regra dos «5 e 20»<sup>(1)</sup>: uma perda de doentes de menos de 5% provavelmente não introduz um viés significativo, mais de 20% ameaça seriamente a validade do estudo (com percentagens intermédias provocando problemas intermédios de validade).

### **Os resultados foram objetivos e aplicados de modo ocultado?**

A definição clara e explícita dos resultados (*outcomes*) que se desejam medir num estudo prognóstico é de importância crucial, se se quiser manter a validade do estudo. Se resultados como a mortalidade ou a recuperação completa são fáceis de determinar, já situações intermédias – que requerem uma forma qualquer de julgamento – podem apresentar dificuldades. Por exemplo, as medições da qualidade de vida, do grau de dependência, ou da dor residual, envolvem apreciações subjectivas, que complicam a sua utilização como resultados mensuráveis.

Na tentativa de minimizar os vieses nestas medições, os investigadores devem definir precisamente os resultados desejados, mantendo esta definição estrita durante toda a duração do estudo, definindo a priori a intensidade e a frequência da sua monitorização. Para além disso, as pessoas que vão analisar os resultados deverão ser mantidas «cegas» em relação às características clínicas e prognósticas dos doentes (quando possível), para evitar que os investigadores procurem mais agressivamente *outcomes* em doentes com características que se pensam ser importantes em termos prognósticos, *versus* os restantes<sup>(4)</sup>. Esta ocultação pode revelar-se desnecessária se as avaliações foram pré-planeadas no início, ou se os resultados são inequívocos (por exemplo, a mortalidade).

### **Se se identificaram diferentes subgrupos prognósticos de doentes, existiu ajustamento para os respectivos factores, assim como validação prospectiva num «grupo de teste» independente de doentes?**

Factores de prognósticos putativos incluem características demográficas (idade, sexo, situação financeira), factores ligados a doença (estádio, grau de anormalidade dos testes) ou ainda com a presença de situações comórbidas (diabetes em doentes com EAM).

Se um estudo identifica vários subgrupos de doentes com diferentes prognósticos (doentes

idity of the study is to be maintained. While *outcomes* such as death or complete recovery are easy to determine, intermediate situations – which require some form of judgement – may prove more difficult. For example, assessment of quality of life, degree of dependence, and residual pain involve subjective appraisal, which reduces their usefulness as measurable *outcomes*.

In order to minimize bias in these measurements, investigators should define the desired *outcomes* precisely, and keep strictly to this definition throughout the duration of the study, determining from the outset how closely and how frequently they will be monitored. Furthermore, those who are to analyze the results should whenever possible be kept blinded to the clinical and prognostic characteristics of the patients, in order to avoid the situation of investigators being more aggressive in the pursuit of *outcomes* in patients with characteristics considered more important in prognostic terms<sup>(4)</sup>. Such blinding may be unnecessary if the assessments have been pre-planned at the beginning, or if the *outcomes* are unequivocal (such as mortality).

### **If different subgroups of patients were identified, was there an adjustment for the different prognostic factors, as well as prospective validation in an independent “test group” of patients?**

Possible prognostic factors include demographic characteristics (age, gender, socioeconomic status), factors related to the disease (stage, degree of abnormality of test results), and coexisting pathologies (diabetes in AMI patients).

If a study identifies various patient subgroups with different prognoses (do patients with chronic non-rheumatic atrial fibrillation and dilated atria have the same probability of having a stroke as patients whose atria are of normal size?), it is important to ensure that adjustment is made for known prognostic factors, in order to avoid distortion in the study's predictions. In other words, the investigators should ensure that the clinical characteristics of the various patient groups are similar, and if they are not, adjustment should be made for any differences found (for example, degrees of treatment can alter *outcomes*).

The most effective way to do this is to create a second group, called the test group, to analyze the results, that is different from the

com fibrilhação auricular crónica não reumática e aurículas dilatadas têm a mesma probabilidade de vir a ter um AVC do que doentes com aurículas de dimensões normais?), é importante garantir um ajustamento para os factores de prognóstico conhecidos, para evitar distorções nas predições do estudo. Por outras palavras, os investigadores devem garantir que as características clínicas dos diversos grupos de doentes são semelhantes e, se não forem, devem ajustar para as diferenças encontradas (por exemplo, graus de tratamento podem alterar resultados).

A maneira mais eficaz de fazer isto é a de criar um segundo grupo (designado como o grupo de teste) para análise dos resultados, diferente do primeiro grupo (o grupo de desenvolvimento) responsável pela determinação do ou dos factores em causa. Deste modo, elimina-se a possibilidade do acaso ter sido responsável pela identificação de factores prognósticos inicialmente identificados<sup>(1)</sup>. O ideal é que os autores afirmem de início a sua intenção de testar prospectivamente num segundo grupo de doentes os factores de prognóstico identificados no primeiro; se este segundo estudo validar efectivamente os achados do primeiro, então passou-se a dispor de um «guia de predição clínica» (*clinical prediction guide* – CPG) de grande utilidade prática<sup>(8,9)</sup>.

### **Os resultados são importantes?**

Uma vez estabelecida a validade da evidência prognóstica, dever-se-á de seguida determinar a sua importância, respondendo às questões a seguir indicadas.

### **Como se comportam os resultados (outcomes) no tempo?**

Habitualmente, os resultados dos estudos prognósticos são apresentados de três maneiras diferentes: 1) como uma percentagem do resultado de interesse num determinado ponto no tempo (taxas de sobrevivência aos 30 dias ou aos 12 meses, por ex.); 2) tempo mediano do resultado (dimensão do seguimento em que 50% dos doentes faleceram, por ex.) ou 3) curvas de sobrevivência (também chamadas de Kaplan-Meier) ilustrando, em cada ponto do tempo, a proporção da amostra inicial que ainda não apresentou o resultado de interesse<sup>(5)</sup>.

As curvas de sobrevivência podem apresentar várias formas, conforme o tipo de evolução da doença (*Figura*): por exemplo, a doença pode ser de bom prognóstico, caso em que

first group (the development group) and that is used for determining the factors in question. This eliminates the possibility that chance was responsible for the initial identification of prognostic factors<sup>(1)</sup>. Ideally, the authors should state at the outset their intention to test prospectively, in a second group, the prognostic factors identified in the first group. If this second study effectively validates the findings of the first, then we have a clinical prediction guide (CPG) of considerable practical use<sup>(8,9)</sup>.

### **Are the results important?**

Once the validity of the prognostic evidence has been established, its importance should then be determined, by answering the following questions.

### **How do the outcomes behave over time?**

The results of prognostic studies can be presented in three different ways: 1) as a percentage of the outcome of interest at a particular point in time (e.g. survival rates at 30 days or at 12 months); 2) median outcome time (e.g. length of follow-up in which 50% of patients died); or 3) survival curves (also called Kaplan-Meier curves), which show at each point in time the proportion of the original sample who have yet to present the outcome of interest<sup>(5)</sup>.

Survival curves can take various forms, depending on the type of evolution of the disease (*Figure*). For example, the disease may have a good prognosis, in which case few patients have died by the end of the study, represented by an almost flat curve from the onset of the disease (curve A); curve B represents a disease with a good initial prognosis, followed by rapid mortality from 9 months; curve D describes the prognosis of a disease with high early mortality but with greater stabilization at 6 months; and, finally, curve C relates to a disease with a constant mortality from diagnosis, throughout the period studied.

This figure also shows the need to consider the median outcome time (mortality in the example given) together with survival curves when considering the prognosis of a disease<sup>(1)</sup>.

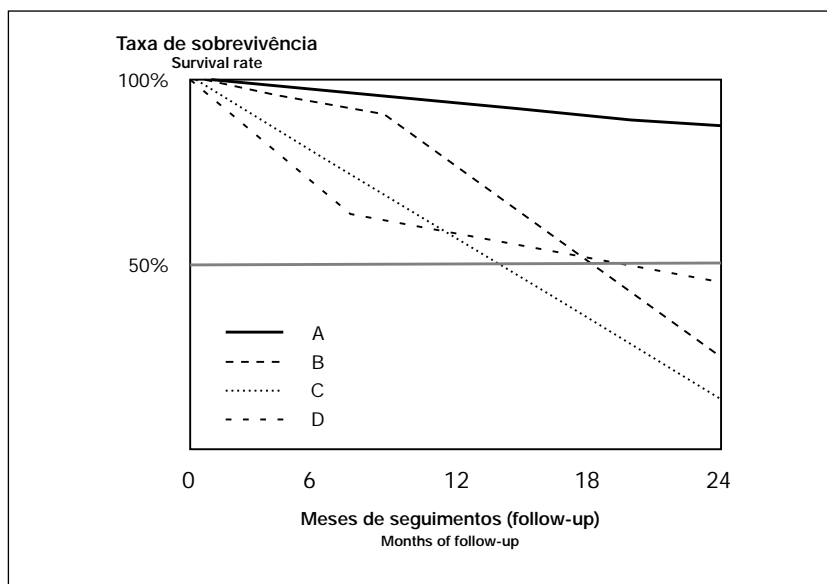
### **How precise are the estimates of prognosis?**

The precision of prognostic estimates is established in the same way as that of estimates of the size of the treatment effect of a drug: using confidence intervals (CI). A 95% CI de-

*Figura* Curvas de sobrevivência para doenças com prognósticos diversos

Adaptado de<sup>(1)</sup>.

*Figure* Survival curves for diseases with different prognoses  
Adapted from<sup>(1)</sup>.



poucos doentes morrem no final do estudo sendo a sua representação uma curva quase plana a partir do início da doença (curva A); a curva B representa uma doença com bom prognóstico inicial, seguido de rápida mortalidade a partir dos 9 meses; a curva D descreve o prognóstico de uma doença com uma mortalidade precoce elevada, com maior estabilização aos 6 meses; e, finalmente, a curva C refere-se a uma doença com uma mortalidade constante desde o diagnóstico, em todo o período de tempo estudado.

Esta *Figura* demonstra também que é necessário, na demonstração do prognóstico de uma doença, entrar em linha de conta com a mediana do resultado (no caso apresentado, mortalidade) juntamente com as curvas de sobrevivência<sup>(1)</sup>.

### Qual é a precisão das estimativas prognósticas?

A precisão das estimativas prognósticas estabelece-se da mesma maneira que as da dimensão do efeito terapêutico de um medicamento: através dos intervalos de confiança (IC). Um IC de 95 % define a gama de valores dentro da qual podemos estar 95 % seguros que os valores da população donde proveio a amostra estudada se encontram<sup>(10)</sup>. Quanto mais precisa for a estimativa prognóstica fornecida pelo estudo, mais curto é o IC, e mais úteis são os resultados.

As curvas de sobrevivência (e os respectivos ICs) calculadas nos períodos iniciais de seguimento são mais precisas do que em períodos mais tardios. Isto deve-se ao facto do nú-

finas a range of values within which we can be 95 % sure that the values of the population from which the sample was taken will be found<sup>(10)</sup>. The more precise the prognostic estimate provided by the study, the narrower the CI and the more useful the results.

Survival curves, and the corresponding CIs, calculated in the initial stages of follow-up are more precise than those in later periods. This is because the number of patients in the early stages of the study is higher than at later stages (through loss to follow-up, such as through death, and because not all patients enter the study at the same time).

### What is the possibility of applying these results to my patient?

The applicability to an individual patient of the results of a study on prognostic factors is of crucial importance. This external validity of the study can be determined by answering the following questions.

### Are the patients in the study similar to mine?

Comparison between the patients in the study and ours – i.e. those who make up the individual cardiologist's clinical practice – is only possible if the authors have provided the necessary information, which should include the individual characteristics of those in the study and how they were defined, presented in sufficient detail to make comparisons with confidence<sup>(4,5)</sup>. The more similar the patients enrolled in the study are to ours, the greater the



mero de doentes em fases iniciais do estudo ser superior às fases tardias (por perdas de seguimento – morte, por ex. – e porque nem todos os doentes entram no estudo na mesma altura).

### **Qual é a possibilidade de aplicação destes resultados aos nossos doentes?**

A aplicabilidade dos resultados de um estudo sobre factores de prognóstico a um doente individual é de crucial importância. A determinação desta validade externa do estudo consegue-se respondendo às questões que se seguem.

### **Os doentes do estudo são semelhantes aos nossos?**

A comparação entre os doentes do estudo e os nossos – i.e. os que constituem a prática clínica individual do cardiologista – só será possível se os autores do estudo fornecerem a informação necessária: esta deverá incluir as características individuais dos constituintes da amostra e do modo como forma descritas, apresentados com detalhe suficiente para que as comparações possam ser estabelecidas com segurança<sup>(4, 5)</sup>. Quanto mais semelhantes forem os doentes incluídos no estudo e os nossos, maior será a confiança com que se poderão aplicar os resultados ao doente individual.

Uma das maneiras práticas de resolver esta questão será perguntar se os doentes do estudo são tão diferentes do nosso que este não teria sido incluído. Se a resposta for «não», podemos aplicar os dados ao nosso paciente com confiança.

### **Estes resultados podem ser utilizados na nossa prática clínica?**

O estabelecimento do prognóstico correcto de um doente serve acima de tudo para a selecção rigorosa de uma terapêutica. Se, por exemplo, um estudo demonstra que uma determinada patologia tem um excelente prognóstico (mesmo sem qualquer tipo de tratamento), então a instituição de um esquema terapêutico para tratar essa doença será provavelmente inútil; o mesmo se passa numa patologia possuidora de um prognóstico muito fechado, independente do tratamento.

O conhecimento detalhado da evolução esperada de uma doença é acima de tudo de grande utilidade na decisão de iniciar (ou não) terapêutica, e qual. Um exemplo prático na área da doença cerebrovascular: está hoje em dia provado que, em doentes com fibrilhação

confidence with which the results can be applied to the individual patient.

One practical way to answer this question is to ask whether the patients in the study are so different from our patient that the latter would not have been included. If the answer is «no», we can apply the findings to our patient with confidence.

### **Can the results be used in my clinical practice?**

The main purpose of establishing an accurate prognosis for a patient is to help in selecting the most appropriate treatment. If, for example, a study demonstrates that a given pathology has an excellent prognosis without any kind of treatment, it is probably not worth beginning therapy to treat the disease; the same is true of a disease that has a uniformly bad prognosis whatever the treatment.

Detailed knowledge of the expected evolution of a disease is mainly useful in the decision as to whether to begin treatment, and if so, which. To take a practical example from the area of cerebrovascular disease, it has now been proved that, in patients with non-rheumatic atrial fibrillation (NRAF), anticoagulation with warfarin is indicated to prevent stroke<sup>(11)</sup>; however, in patients with lone NRAF, aged under 60 and with no cardiopulmonary comorbidity, the risk of stroke is only 1.3% over 15 years. This risk is sufficiently low that, for most patients, oral anticoagulants may not be required. Given that the hemorrhagic complications of warfarin are between 0.5 and 1.5%/year, antiplatelet therapy with aspirin may be a more acceptable alternative.

### **CONCLUSIONS**

Traditionally, there has been some confusion between analysis of the natural history of a disease and its prognosis. The first is defined as the progression of the disease when not treated, the second as its progression under therapy. Another, more modern approach defines the natural history as beginning from the point at which cellular pathological processes begin, while prognosis can be established from the time at which the diagnosis is made<sup>(6)</sup>.

In any event, establishing an accurate prognosis requires studies of sufficiently high methodologic quality to assure their practical validity. Critical appraisal of prognostic studies, as of any studies, depends on the use of a

auricular não reumática (FANR), a anticoagulação com varfarina está indicada na prevenção do acidente vascular cerebral <sup>(11)</sup>; no entanto, em doentes com FANR isolada, com menos de 60 anos e nenhuma comorbilidade cárdio-pulmonar, o risco de AVC é de apenas 1,3 %/ano <sup>(12)</sup>: este risco é suficientemente baixo para que, na maior parte dos doentes, não seja mandatória a iniciação da anticoagulação oral. Dado que as complicações hemorrágicas da varfarina variam entre os 0,5 e 1,5 %/ano, a antiagregação plaquetária com aspirina poderá ser uma alternativa aceitável.

## CONCLUSÕES

Tradicionalmente, tem existido alguma confusão entre a análise da história natural da doença e o seu prognóstico. A primeira tem-se definido como a progressão da doença não sujeita a tratamento, o segundo como a progressão da doença sob terapêutica. Uma outra abordagem – mais moderna – define a história natural a partir da altura em que se iniciam os processos patológicos celulares, enquanto que o prognóstico se pode estabelecer a partir da altura em que o diagnóstico é feito <sup>(6)</sup>.

Seja como for, o estabelecimento de um prognóstico preciso implica a execução de estudos cuja qualidade metodológica permite (ou não) afirmar a sua validade prática. A análise crítica de estudos prognósticos – como quaisquer outros – passa pela utilização de um «crivo de qualidade» que permite a selecção e retenção dos resultados dos melhores estudos. Neste artigo apresentámos as questões fundamentais aos quais deve obedecer um ensaio prognóstico para poder ser considerado válido.

“quality screen” that selects and retains the results of the best studies. This article has presented the basic criteria that a prognostic study must fulfill in order to be considered valid.

Pedido de separatas para:

Address for reprints:

ANTÓNIO VAZ CARNEIRO

Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência

Faculdade de Medicina de Lisboa

1649-035 LISBOA

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churchill Livingstone 2000.
2. Guyatt GH, Rennie D, editors. User's Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. Chicago: JAMA & Archives Journals AMA 2001.
3. Redelmeier DA, Lustig AJ. Prognostic indices in clinical practice. JAMA 2001;285:3024-5.
4. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P, The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. JAMA 1994;271:234-7.
5. Gerstein HC, Haynes RB, editors. Evidence-Based Diabetes Care. Hamilton: BC Decker Inc. 2001.
6. Maibach HI, Bashir SJ, McKibbin A, editors. Evidence based dermatology. Hamilton: B.C. Decker Inc. 2002.
7. McKibbin KA, Walker-Dilks CJ, Haynes RB, Wilczynski NL. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for prognosis problems. ACP J Club 1995;Jul-Aug:A12-A14.

8. Selker HP, Griffith JL, Beshansky JR, et al. Patient-specific predictions of outcomes in myocardial infarction for real-time emergency use: a thrombolytic predictive instrument. Ann Int Med 1997;127:538-56.
9. Domanski MJ, Mitchell JF, Norman JE, et al. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1999;33:951-8.
10. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. Statistics with confidence. London: BMJ Publishing 2000.
11. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson KA, Bass EB. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. J Gen Int Med 2000; 15:56-67.
12. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DRJ, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med 1987;317:669-74.