

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

I - OBJETIVOS

O objetivo básico da Epidemiologia situa-se na sociedade. Enquanto a Clínica destina-se a examinar o corpo do paciente, descrever alterações no seu funcionamento normal, diagnosticar os motivos e prescrever o tratamento, a Epidemiologia propõe-se a realizar tarefa análoga no corpo social, ou seja, descrever os agravos que ali ocorrem, apontar as causas e orientar a indicação dos meios de controle e profilaxia.

Portanto, a Epidemiologia tem como finalidades a descrição dos agravos e a determinação de suas causas, através de técnicas que destinam-se, fundamentalmente, à análise da distribuição desses eventos, segundo as características dos *indivíduos* que compõe a população, de acordo com o *tempo* e o *espaço*. Desse modo, a Epidemiologia sempre persegue os dados que possam fornecer a idéia de relações, como número de *casos/população*, e assim responder a questões que também interessam a Clínica, mas que com freqüência esta não pode solucionar.

Com efeito, a simples observação individual dificilmente poderá determinar as causas de muitos dos desvios da saúde. Para tanto torna-se necessário um enfoque mais amplo. Esse é o objetivo da Epidemiologia, projetar populacionalmente o evento social e, graças a essa ampliação, possibilitar a descoberta de suas causas.

Pois, o conhecimento da distribuição de uma doença na população, reveste-se de enorme importância para a caracterização dessa entidade mórbida. E a interpretação correta destes dados encerra grande possibilidade de levar diretamente à revelação das causas. Ou seja, ao se pretender conhecer realmente qualquer agravio à saúde, torna-se imprescindível o conhecimento de seus aspectos epidemiológicos, tanto quanto os patológicos, imunológicos, clínicos e todos os outros...

II - O PROBLEMA E O RACIOCÍNIO EPIDEMIOLÓGICO

Em Epidemiologia, o problema tem origem quando doenças acometem grupos humanos. E a solução do problema, às vezes, representa a diferença entre a vida e a morte para alguns ou para muitos membros da comunidade.

Durante anos, sem maiores preocupações além do atendimento

clínico, a Medicina conviveu com anormalidades cardíacas, surdez, retardamento mental e catarata, afetando recém nascidos e crianças. No início da década de 40, o oftalmologista australiano Norman Gregg teve sua atenção despertada por uma cliente, mãe de criança com catarata, para o fato de que outra mãe, na sala de espera, trazia para consulta um filho também com catarata e que ambas tinham sido acometidas de rubéola na gravidez. Da pesquisa aí originada, e que não se restringiu apenas à catarata em recém nascidos, resultou o conhecimento atual sobre os efeitos da rubéola em filhos de gestantes, que a adquiriram nos primeiros meses da gravidez.

As pesquisas em Epidemiologia podem estar voltadas para os eventos produzidos por doenças conhecidas. Os problemas, nesse caso, estariam relacionados ao desconhecimento de algum elo da cadeia epidemiológica ou de fatores associados, igualmente desconhecidos. Por exemplo, em janeiro e fevereiro de 1981 foram relatados nos estados americanos de Ohio, Michigan, Georgia e Alabama, 85 casos de enterite causada por *Salmonella* *muechen*. A investigação preliminar não conseguiu implicar nenhum alimento como veículo da infecção. Em Michigan, uma investigação epidemiológica sumária revelou que 76% dos pacientes admitiram exposição pessoal à maconha. A suspeita de que a maconha era o veículo de disseminação ficou comprovada através de exames bacteriológicos.

Um segundo grupo seria formado por pesquisas sobre doença desconhecida, de etiologia desconhecida ou obscura. Nesses casos o problema seria colocado pelas seguintes questões: de que tipo de doença se trata? Infecciosa? Não infecciosa? Carencial? Associada aos genes? Qual o agente etiológico?

Durante os meses de junho e julho de 1981 o CDC dos EUA divulgou uma ocorrência incomum de sarcoma de Kaposi e de pneumonia por *pneumocystis carinii* entre homossexuais aparentemente sadios. Cerca de 18 meses mais tarde outras 1000 pessoas com doença similar foram notificadas. O único denominador comum encontrado em todos os pacientes foi profundo estado de imunossupressão. Esta doença foi batizada com o nome de SIDA/AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida). Posteriormente cientistas franceses isolaram e identificaram, a partir de pacientes de AIDS, o agente etiológico, um tipo de retrovírus, responsável pelo estado de imunodeficiência.

Em 1844, foi nomeado assistente do Primeiro Serviço do Hospital Geral de Viena o médico húngaro Ignaz Semmelweis. Por essa

época, a Medicina convivia com a elevada mortalidade por infecção puerperal sem vê-la com estranheza, aceitando-a como fato do dia a dia, talvez resultante de uma lei natural. Mas, um fato afetou e despertou o interesse intelectual de Semmelweis: a mortalidade por infecção puerperal no Primeiro Serviço mostrava-se quatro vezes superior à mortalidade ocorrida no Segundo Serviço situado no mesmo pavilhão e andar.

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

Qual é o ponto focal do problema?

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

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

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

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

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

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

A análise de um problema envolve várias operações que se complementam. Essa seqüência de formulação da questão é que tem sido chamado de raciocínio epidemiológico.

III - MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO

O emprego do termo “método epidemiológico” traz o inconveniente de sugerir a existência de método único e exclusivo ou, pelo menos, característico da Epidemiologia. E isso não corresponde à verdade, uma vez que os estudos dessa especialidade não se distinguem dos demais campos da ciência. Em essência, o método epidemiológico objetiva o cumprimento das metas essenciais do método científico:

- 1- Observação exata
- 2- Interpretação correta
- 3- Explicação racional
- 4- Formulação da hipótese
- 5- Verificação da hipótese
- 6- Conclusão.

Portanto, o método epidemiológico é uma variante da metodologia científica desenvolvida para ser aplicada à investigação dos processos saúde - doença - cuidados em populações humanas. Podemos aceitar, condicionalmente, a denominação metodologia epidemiológica por referência às estratégias, técnicas e procedimentos estruturados de pesquisa no campo da Epidemiologia.

O desafio maior para a metodologia científica em geral, e para a metodologia epidemiológica em particular, consiste na correta produção de hipóteses e no rigoroso processo de validação destas em busca de uma resolução dos problemas identificados.

IV - AS VARIÁVEIS EPIDEMIOLÓGICAS

Em um conjunto qualquer de processos, fatos ou fenômenos, podemos identificar 2 categorias de propriedades - as Constantes e as Variáveis.

- Constantes - são exibidas por todos os elementos do conjunto de igual forma e, na verdade, foram tomadas como critérios para delimitar conjuntos homogêneos a partir de elementos esparsos.
- Variáveis - determinam a maneira pela qual os elementos de qualquer conjunto são diferentes entre si.

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

Para que um conjunto de fatos, processos e fenômenos possam ser analisados e compreendidos, as diferenças entre seus elementos - as variáveis - devem ser formalmente explicitadas. Isto é realizado através de operações de classificação, contagem ou mensuração da propriedade variável considerada.

Na prática epidemiológica quando se acompanha descritivamente a evolução de fatos de interesse científico, busca-se estabelecer as relações entre as variáveis. A mais importante e útil relação entre as variáveis é a que as categoriza como independentes e dependentes.

Quando se trabalha com um referencial de causalidade, a variável independente será o fator causal, ou seja, a causa presumida da variável dependente, sendo esta o efeito presumido da 1ª. De todo modo, sempre se define a variável independente como antecedente e a variável dependente como consequente.

As variáveis representadas no eixo dos x, das abscissas, são as variáveis independentes e aquelas representadas no eixo dos y, das ordenadas, são as variáveis dependentes.

Em estudos experimentais, a variável independente é manipulável, sendo aquela que tem seus valores escolhidos e determinados pelo pesquisador. Na pesquisa não experimental, que corresponde à maioria das investigações epidemiológicas, não é possível a manipulação de variáveis.

Geralmente, a escolha de qual será a variável dependente e de

qual será a variável independente é determinada pela suposição que certa condição variável produz uma certa mudança no estado de saúde ou de doença. Esta condição variável será tomada como variável independente, e o efeito doença ou não doença como variável dependente.

É comum encontrar relações nas quais a variável independente foi escolhida pelo fato de que os eventos a ela associados apresentam-se com anterioridade aos eventos que a partir daí são tomados como dependentes. A variável dependente supõe-se que deva variar concomitantemente com as mudanças ocorridas na variável independente. Seus valores dependem dos valores assumidos pela variável independente.

V - HIPÓTESES EPIDEMIOLÓGICAS

Hipóteses são conjecturas com as quais procura-se explicar, por tentativa, fenômenos ocorridos ou ocorrentes. São respostas possíveis dadas aos problemas postos pela ciência ou pelo senso comum.

A pesquisa epidemiológica busca sempre um teste de um tipo formal de hipótese: a de que uma dada variável de exposição constitui ou não um fator de risco para uma certa patologia.

A hipótese, de alguma maneira, orienta e determina a natureza dos dados a serem coletados e, portanto, a metodologia da pesquisa. Dados são produzidos para satisfazer um objetivo, qual seja, reiterar a validade da hipótese ou refutá-la.

Mas, o critério de verdade em Epidemiologia é, em última análise, a eficácia e a efetividade em prevenção e controle.

VI - DESENHOS EM PESQUISA EPIDEMIOLÓGICA

Os Estudos Epidemiológicos dependendo do desenho escolhido, para sua condução se enquadram nos dois ramos da Epidemiologia:

Epidemiologia Descritiva - Descrição da freqüência e distribuição do agravo na população estudada, feita de acordo com os atributos que interessa estudar; a formulação da hipótese é feita após os conhecimentos adquiridos com o levantamento de dados, que apontam para uma suposição causal.

Epidemiologia Analítica - É a verificação da comprovação da veracidade da relação aventada; faz a análise estatística dos dados obtidos pela comparação e/ou experimentação.

Apesar dos dois ramos serem bem definidos, ou seja, enquanto a Epidemiologia Descritiva se limita a dissertar e descrever como o agravo se distribui na população e a Epidemiologia Analítica a analisar como e de que forma o agravo atinge a população, existem situações em que, durante a condução de um Estudo Epidemiológico, ocorra a tentação de se considerar um modelo misto Descritivo/Analítico.

Dessa forma, torna-se necessário tomar cuidado e ceder a essa tentação. É corrente, entre pesquisadores, considerar a Descritiva e a Analítica como duas fases distintas de um Estudo Epidemiológico. Essas situações de realização de estudos completos são menos comuns.

Na maioria dos casos os Estudos Epidemiológicos se limitam a uma área, Descritiva ou Analítica. Quando o custo é um limitador na abrangência do Estudo Epidemiológico, é preferível escolher os Descritivos.

A escolha do desenho de estudo é um dos pontos metodológicos da maior importância no planejamento da pesquisa que, além de estar intimamente relacionado com a natureza da questão, sofre a influência de diversos outros fatores; isto abrange: 1) os recursos financeiros disponíveis, 2) a prevalência dos fatores de exposição, 3) a freqüência do evento e 4) a necessidade de comunicação rápida dos resultados sem perda significativa da qualidade científica, como ocorre em situações onde estudantes de cursos de pós-graduação (mestrado e doutorado) têm um prazo limitado para conclusão dos seus trabalhos de dissertação ou tese.

O desenho de estudo é um ponto importante não apenas para quem desenvolve a pesquisa, mas também para o leitor de artigos da literatura. É importante conhecer as vantagens e desvantagens de cada modelo, as suas vulnerabilidades aos vieses de seleção e observação, e a capacidade de inferência.

Apesar da importância do desenho do estudo na validade dos resultados da pesquisa, quem se der ao trabalho de avaliar criteriosamente as publicações em revistas médicas irá se defrontar com situações onde não é possível definir com segurança o desenho empregado.

Isto pode ocorrer devido a: 1) equívocos metodológicos dos pesquisadores; 2) falta de clareza na descrição da metodologia empregada e 3) falta de uma classificação clara e abrangente dos diversos desenhos de pesquisa que possa servir de guia para o leitor.

Não é incomum que o termo que os autores escolheram para designar o desenho de estudo não se enquadre nas classificações encontradas nos livros textos. No meio de toda essa dificuldade o leitor deve procurar na leitura da seção de métodos informações que possam ajudar a identificar qual o desenho de estudo que mais se aproxima do utilizado pelos investigadores.

Os conjuntos formados por indivíduos (particularizados um a um ou agregados de algum modo) constituem a matéria prima da investigação epidemiológica. Os agregados de que trata a pesquisa epidemiológica sempre são referidos em uma base geográfica e temporal, constituindo populações.

Tais agregados são mais do que a somatória dos indivíduos que os compõe, porque coletivos humanos são, necessariamente determinados social e culturalmente. Por este motivo, a Epidemiologia ou estuda agregados humanos ou estuda indivíduos enquanto membros de agregados humanos.

Deste modo, o principal eixo estruturante da pesquisa epidemiológica deve referir-se ao tipo de unidade de observação e análise:

- agregado
- individuado.

E os dois eixos complementares de classificação são:

- a posição do investigador - *observação*
intervenção (experimentação)
- a dimensão temporal do estudo - *instantânea, transversal ou seccional*
serial ou longitudinal
 - Retrospectivos
 - Prospectivos

Tanto os estudos agregados como os estudos individuados podem ser observacionais ou de intervenção, dependendo da estratégia do investigador. Os desenhos observacionais podem ser transversais ou longitudinais. Os estudos de intervenção devem sempre ser classificados como longitudinais, na medida em que, por definição da sua própria arquitetura, envolvem um seguimento (ou *follow up*) dos resultados da intervenção. O quadro abaixo, organiza esta proposta em seus termos gerais.

1 - ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Nos Estudos Observacionais não existe nenhuma manipulação do fator de estudo. Podem ser subdivididos em descritivos e analíticos. No entanto deve ser observado que estudos descritivos e analíticos não podem ser vistos como mutuamente exclusivos. Por esta razão a preferência aqui demonstrada em denominar estes estudos de predominantemente descritivos ou predominantemente analíticos.

De fato, mesmo em um relato de casos, hipóteses são formuladas baseadas em comparações (implícitas) com o que seria esperado. Nos estudos analíticos, no entanto, as hipóteses são geralmente declaradas na ocasião do planejamento do estudo e testadas através de testes estatísticos.

As hipóteses geralmente envolvem diferenças em um determinado evento (variável dependente, ex. freqüência de hipertensão arterial) entre diversos grupos de pessoas, cada grupo identificado por determinada característica (variável independente, ex. nível sócio econômico: alto, médio, baixo).

Observacional, Predominantemente Descritivos: Descreve a ocorrência de um evento (ex. doença) de acordo com diversas exposições ou características das pessoas (sexo ou gênero, idade, raça, nível sócio econômico), local (hospital, bairro, cidade, país etc.) e tempo (ex. a detecção de aumento importante na freqüência de um evento em um determinado momento é um dos critérios para diagnosticar epidemias). Os estudos descritivos são especialmente úteis quando pouco é conhecido sobre freqüência, história natural ou determinantes de uma doença.

Observacional, Predominantemente Analíticos: Tem o objetivo básico de avaliar (não apenas descrever) se a ocorrência de um determinado evento é diferente entre indivíduos expostos e não expostos a um determinado fator ou de acordo com as características das pessoas. Estes são estudos realizados com o objetivo específico de testar hipóteses

1.1 - Estudos Ecológicos

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

Um exemplo seria um estudo envolvendo diversas cidades brasileiras em que se procurasse correlacionar dados sobre mortalidade infantil a nível de cada município com a renda per capita e índice de analfabetismo do local no sentido de encontrar evidências de que o nível sócio econômico é um dos determinantes de mortalidade infantil.

A limitação principal do estudo ecológico é que a relação entre o fator de exposição e o evento pode não estar ocorrendo ao nível do indivíduo. Desta forma uma associação entre uma exposição e evento ao nível da população não permite afirmar que a exposição está mais presente naqueles que adquirem a doença - (falácia ecológica).

Estes estudos, no entanto, ajudam a identificar fatores que merecem uma investigação mais detalhada através de estudo com maior capacidade analítica. Por exemplo, a demonstração de uma relação entre venda de cigarros per capita e mortalidade de doença cardiovascular (DCV) em estudos ecológicos motivou o planejamento de estudos Caso-Controle e Coorte que vieram a demonstrar de forma bem mais convincente que o hábito de fumar é um dos fatores determinantes de DCV, particularmente doença coronariana e acidente vascular cerebral.

Tipo operativo	Posição do investigador	Referência temporal	Denominações
Agregado	Observacional	Transversal	E. ecológicos
	Observacional	Longitudinal	Séries temporais
	Intervenção	Longitudinal	Ensaios comunitários
Individuado	Observacional	Transversal	Inquéritos
	Observacional	Longitudinal	. E. coortes . E. caso controle
	Intervenção	Longitudinal	Ensaios clínicos

Os estudos de séries temporais, em que uma mesma área ou população é estudada em momentos distintos do tempo, são classificados como um subtipo dos estudos ecológicos. Nesse caso, cada unidade de tempo passaria a ser tratada como uma unidade ecológica completa

Vantagens

- 1 - Facilidade de execução
- 2 - Baixo custo relativo
- 3 - Simplicidade Analítica
- 4 - Capacidade de gerar hipóteses

Desvantagens

- 1 - Baixo poder analítico
- 2 - Pouco desenvolvimento das técnicas de análise dos dados
- 3 - Vulnerável à chamada “falácia ecológica”

1.2 - Relato e Série de Casos

Enquanto estudos ecológicos consideram a população geral, os Estudos de Relato de Casos e Série de Casos baseiam-se num único paciente (relato de um único caso) ou em um grupo de doentes. *Fletcher et al.* (1996) considera um estudo com 10 ou mais pacientes e sem grupo controle como série de casos.

Apesar das limitações (ex. falta de um grupo de comparação) dos relatos e séries de casos para concluir sobre a verdadeira relação entre um fator e a doença, esses estudos podem contribuir para o conhecimento científico ao chamar atenção para fatores que merecem serem enfocados em estudos de maior poder discriminatório. Foi motivado por relato de casos que iniciaram-se estudos analíticos para demonstrar a relação entre uso de anticoncepcionais orais e tromboembolismo venoso. Também motivados por relato de casos e de série de casos, estudos analíticos foram conduzidos e que vieram demonstrar uma associação entre HIV e AIDS.

1.3 - Estudos Transversais

Nos Estudos Transversais, cada indivíduo é avaliado para o fator de exposição e a doença em determinado momento. Muitas vezes o estudo transversal é realizado apenas com objetivo descriptivo sem nenhuma hipótese para ser avaliada. Alguns têm usado o termo levantamento para denominar estudos transversais realizados com essa finalidade.

O estudo transversal pode ser usado como um estudo analítico, ou seja para avaliar hipóteses de associações entre exposição ou características e evento. No entanto limitações existem quando se tenta concluir qual a natureza da relação entre exposição e evento nestas situações. Essa limitação relaciona-se, principalmente, com o fato de que a exposição e a doença são avaliados ao mesmo tempo (transversalmente). Uma questão importante que pode ficar sem resposta é sobre o que apareceu primeiro, o fator de exposição ou a doença. Um outro ponto que deve ser observado nestes estudos transversais é a dificuldade em separar os casos novos da doença dos casos já presentes por algum tempo.

Desta forma os estudos transversais irão refletir não apenas determinantes de doença mas, também, determinantes de sobrevida.

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

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

Para o profissional que lida diretamente com pacientes, os estudos transversais oferecem informações da maior utilidade ao chamar atenção para características ligadas com a freqüência de uma determinada doença na comunidade ou em determinado serviço assistencial. Estes estudos, portanto, podem influenciar o raciocínio clínico e a tomada de decisões na prática médica. Quando da escolha do desenho de pesquisa deve ser considerado que os estudos transversais, habitualmente, exigem menos recursos financeiros e podem ser realizados mais rapidamente do que os estudos de caso-controle ou coorte.

Os estudos transversais também podem ser:

- Comparados - 4835 indivíduos de 20 a 74 anos foram selecionados aleatoriamente da população adulta do Rio Grande do Sul para, em sua própria residência, responderem a um questionário sobre hábitos alimentares e terem sua pressão arterial medida. Os 4565 indivíduos efetivamente estudados foram então classificados como consumidores excessivos de sal ou não, e em hipertensos e não hipertensos.

- Não comparados - (estudo de prevalência) 3101 moradores da fronteira sudeste do Rio Grande do Sul foram submetidos a investigação para determinar a prevalência de soropositividade para hidatidose.

Vantagens:

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

Inconvenientes:

- 1 - Impossível determinar o que ocorre primeiro (causa - efeito)
- 2 - Desconhecimento da ação dos fatores no passado.
- 3 - Impossibilidade de estabelecer uma prova causal.

1.4 - Estudos de Coorte

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

No Estudos de Coorte Longitudinais, cada indivíduo é avaliado inicialmente para os fatores de exposição ou característica. A

avaliação ou determinação do evento ocorre em seguida.

Um estudo de coorte voltado para estudar especificamente a relação entre o fumo e DCV poderia começar pela seleção de 3000 indivíduos de acordo o hábito de fumar cigarros em um momento em que não tivessem o diagnóstico de DCV.

Vamos dizer que foram selecionados 1500 fumantes e 1500 não fumantes. Em seguida estes indivíduos seriam seguidos para detectar casos de DCV. É importante observar, no entanto, que, embora a investigação em um estudo de coorte comece pela exposição e prossiga na direção da doença, o critério para seleção pode não ser uma exposição específica. Um outro ponto a ser observado é que nem todo estudo de coorte é prospectivo.

Os estudos de coorte histórica, são também chamados retrospectivos ou não concorrentes, trata-se da reconstrução de coortes em algum ponto do passado, com a seleção e classificação de seus elementos no presente e com início e fim do acompanhamento no passado, antes do momento de realização da pesquisa.

Os Estudos de Coorte podem ser:

- Comparados - 5209 moradores de *Framingham*, foram arrolados, classificados em diabéticos e não diabéticos e então acompanhados para comparar a taxa de mortalidade entre os 2 grupos.
- Não comparados - (estudo de incidência) 268 casos de Doença de Chagas, identificados em Bambuí, MG, ao longo de 40 anos, foram seguidos para a análise de sua sobrevivência.

Vantagens:

- 1 - O estudo pode ser planejado com exatidão
- 2 - O risco de chegar a conclusões falsas é menor.
- 3 - Os expostos e os não expostos são conhecidos previamente, antes de saber os resultados.
- 4 - A medição do risco não é influenciada pela presença da enfermidade.

Inconvenientes:

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

1.5 - Estudos de Caso Controle

Nos estudos de caso-controle avalia-se inicialmente quem tem (caso) ou não (controle) o evento de interesse. Um estudo de caso-controle para estudar a relação entre fumo e câncer de pulmão poderia começar pela seleção de 80 casos de câncer de pulmão e 100 controles (sem câncer de pulmão). Em seguida, os casos e controles seriam questionados para determinar quais deles eram fumantes, o tempo de exposição e a média de cigarros/dia. Então, seriam estabelecidas 4 categorias: a) fumantes com câncer, b) não fumantes com câncer, c) fumantes sem câncer e d) não fumantes sem câncer. Para, através de cálculos estatísticos, podermos estabelecer uma associação entre a doença e a exposição passada ao fator de risco.

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

- 1 - Todos os 107 casos de câncer de pulmão e uma amostra de 214 não casos foram selecionados do acompanhamento de uma coorte de 3916 trabalhadores de uma indústria metalúrgica sueca. O grau de exposição ao arsênico foi comparado nos 2 grupos.
- 2 - 1686 mulheres, em pós - menopausa, em 24 hospitais de 7 áreas metropolitanas nos Estados Unidos e Canadá de 1980 a 1986 foram comparadas com 2097 mulheres internadas nos mesmos hospitais, no mesmo período, apresentando outros cânceres ou outras condições clínicas. O fator em estudo era o uso prévio de estrógenos.

Vantagens:

- 1 - Fácil de executar.
- 2 - Curta duração.
- 3 - Baixo custo.
- 4 - Fácil de repetir.
- 5 - Permite o acompanhamento de doenças raras.
- 6 - Permite a análise de vários fatores.

Inconvenientes:

- 1 - Dificuldade para formar um grupo controle aceitável.
- 2 - No caso de enfermidades raras, não podemos escolher os indivíduos aleatoriamente, escolhemos os que existem.
- 3 - A documentação é incompleta.
- 4 - Não é conveniente quando o diagnóstico não é preciso.

2 - ESTUDOS EXPERIMENTAIS OU DE INTERVENÇÃO

Nos estudos experimentais (comparado com os estudos observacionais) as diversas etapas da pesquisa ficam sob um controle maior do investigador. Por diversas razões (ex. éticas) este controle é mais difícil de ser conseguido em pesquisas onde pessoas se constituem nas unidades do estudo (*Kleinbaum DG et al., 1982*).

Mesmo nos estudos denominados experimentais em seres humanos o grau de controle fica aquém do que é conseguido em pesquisas experimentais em animais ou aquelas ao nível de tecidos, células ou moléculas. Particularmente, na pesquisa em seres humanos, a randomização tem sido usada para garantir que os indivíduos tenham chances iguais de serem alocados nos diversos grupos, ou para serem expostos a um determinado fator.

Obviamente, por questões éticas, estes fatores não devem causar malefícios para os participantes.

Os estudos experimentais em humanos podem ser subdivididos em experimentos laboratoriais (*Kleinbaum DG et al., 1982*), ensaios clínicos randomizados e intervenção comunitária.

Experimentos Laboratoriais em Humanos: Vamos tomar como exemplo de estudo experimento laboratorial em humanos uma situação onde voluntários foram expostos a graus diferentes de stress para se estudar o efeito sobre a pressão arterial ou excreção renal de sódio. Em estudos dessa natureza os indivíduos são geralmente expostos a uma intervenção por um período curto, minutos, horas ou poucos dias e se limitam ao enfoque terapêutico/preventivo.

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

Intervenção Comunitária: Difere dos anteriores no sentido de que a intervenção é feita ao nível da comunidade (ex. comparar a taxa de círies dentárias em cidades selecionadas randomicamente para terem flúor adicionado à água com cidades em que flúor não foi adicionado à água) e não ao nível do indivíduo.

2. 1 - Estudos Experimentais em Humanos (Ensaios Clínicos)

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

Experimento em condições não controladas.

A introdução na prática de qualquer intervenção em saúde pública pode considerar -se um teste experimental dos nossos conhecimentos sobre a enfermidade. A vacinação da população que origina uma diminuição considerável da incidência de uma enfermidade, constitui, de certa forma, uma experiência que verifica a eficácia da vacina, a organização da vacinação e etc.

Este tipo de experimento não seleciona os indivíduos e tomam parte da experiência todos aqueles que desejam.

Experimento em condições naturais (Ensaio Acidental)

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

Experimento em condições controladas (Ensaio Clínico Randomizado)

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

No ensaio clínico simples-cego somente os participantes desconhecem a qual grupo pertencem. No ensaio clínico duplo-cego nem os participantes nem os pesquisadores sabem quem perten-

ce a qual grupo. No ensaio clínico triplo-cego, além dos participantes e dos pesquisadores clínicos, outros profissionais que procederão a análise de exames de diagnóstico e acompanhamento também desconhecem quem pertence a qual grupo.

O princípio geral dos estudos experimentais é aplicável tanto nos estudos clínicos (ensaio terapêutico) como nos ensaios de programas de saúde comunitária dirigidos a população geral. Exemplo: 75 pacientes, com alto risco de sangramento digestivo, foram alocados, aleatoriamente, em 2 grupos - um recebendo cimetidina e outro anti ácido (fator em estudo) -, e então acompanhados para verificar a ocorrência de sangramento (desfecho).

Vantagens:

- 1- possibilidade de controlar fatores desconhecidos.
- 2- comparabilidade quanto ao prognóstico.
- 3- insuperável nos aspectos teóricos e práticos para provar uma relação causal.

Inconvenientes:

- 1- problemas sociais, legais e éticos.
- 2- complexos, caros e demorados.
- 3- não permitem descobrir efeitos diferentes em pessoas que possuem características diferentes.

3 - ESTUDOS QUASE EXPERIMENTAIS

Nos Estudos Quase Experimentais, o fator em estudo é manipulável, porém a alocação não é randômica (Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H, 1982). Os quase experimentais podem ser subdivididos em estudos de comparação interna, comparação externa e estudos que misturam características dos dois desenhos.

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

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

Mistura: Combina características da Comparação Externa e Interna. Um exemplo onde serviços de saúde se constituem na unidade do estudo: uma pesquisa para se comparar as modificações nas taxas de septicemia em pacientes com sonda de permanência entre os anos de 1979 a 1981 em hospitais onde os administradores concordaram desde 1980 com a utilização de rotina do sistema fechado para cateterismo vesical, com as modificações ocorridas no mesmo período (1979 a 1981) em hospitais onde os administradores decidiram continuar utilizando o sistema aberto.

VII - ANÁLISE DE DADOS NOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Na análise dos Estudos Epidemiológicos utilizamos, de modo lógico e sucessivo, três tipos de medidas:

1 - MEDIDAS DE SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA

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

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

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

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

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

2 - MEDIDAS DE OCORRÊNCIA

Buscam responder em que medida ocorre determinando evento. Se utiliza do cálculo das medidas de ocorrência de doenças, tais como incidência e prevalência.

3 - MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Buscam responder se existe uma associação entre uma exposição e um desfecho. São medidas do tipo razão que comparam duas medidas de freqüência e medem a força da relação estatística entre uma variável e a freqüência da doença.

No Manual Didático nº 9 - Risco Relativo e Testes Diagnósticos de autoria do Prof. Pedro Carvalho Rodrigues, editado em 1999 pelo INCa-MS encontramos as seguintes informações e exemplos envolvendo as Medidas de Associação aplicadas aos diferentes tipos de estudos epidemiológicos.

Os estudos longitudinais prospectivos e retrospectivos propor-

cionam ao investigador a oportunidade de identificar, dentro do sistema composto das variáveis que são selecionadas e estudadas, os fatores de risco e de proteção, considerando as variáveis independentes e dependentes, contidas no modelo de estudo.

Um dos primeiros procedimentos no estudo é identificar a variável dependente e as variáveis independentes. Tanto seja, variável discreta ou contínua, podemos realizar a análise dos dados, com o intuito de verificar o risco de ocorrência de um fato, pela presença de um ou mais fatores, considerando inclusive a sua intensidade.

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

Conceituar o que seja risco é fundamental para nossa apresentação. Portanto, considera-se como **risco** a probabilidade de que pessoas que estão sem a doença, mas expostas a certos fatores, possam adquiri-la.

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

Alguns conceitos devem ser explicitados para melhor compreensão de nossa apresentação.

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

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

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

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

Risco relativo (RR): relação existente entre o coeficiente de incidência de casos expostos e o coeficiente de incidência de casos não expostos.

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

Odds Ratio = razão dos produtos cruzados (OR): específico para análise dos estudos caso-controle. Aproxima-se do valor de RR quanto mais rara for uma doença.

Risco atribuível (RA): Diferença entre Coeficiente de Incidência no grupo exposto ao fator e o Coeficiente de Incidência do grupo não exposto ao fator.

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