

## CAPÍTULO 1

### INTRODUÇÃO À EPIDEMIOLOGIA

Cássia Maria Buchalla  
Maria Regina Alves Cardoso

Considerando o excessivo número de publicações científicas, os profissionais de saúde têm se deparado com uma carga absurda de informações médicas. Aliado a isso, nota-se expressivo interesse da mídia leiga por essas informações, de forma que dados da área médica são freqüentemente divulgados, sejam eles completos e verdadeiros ou não.

O profissional da área da saúde, interessado na atualização tem necessidade de conhecer epidemiologia. Esse conhecimento torna-se importante tanto para entender e avaliar o crescente número de estudos publicados, muitos dos quais com resultados conflitantes, como para poder responder às ansiedades de seus pacientes, frente a essa crescente pleora de informações que a mídia leiga veicula.

Estes três capítulos iniciais abordam os principais itens da metodologia epidemiológica assim como os tipos de estudos mais freqüentes.

#### ***O que é epidemiologia?***

A epidemiologia é a área da ciência que estuda a distribuição das doenças ou dos agravos à saúde na população e os seus fatores determinantes.

Assim, pode-se comparar as taxas de mortalidade por causas maternas entre vários países e avaliar outras informações relacionadas, como por exemplo, número de consultas de pré-natal, acesso à maternidade, etc. Certamente encontrar-se-á nítida coerência entre os melhores indicadores e menor mortalidade materna.

A epidemiologia refere-se sempre a características encontradas em um grupo de pessoas, sendo esta uma das diferenças entre ela e a clínica. Muitas informações utilizadas na clínica provêm de estudos realizados em grandes grupos populacionais e seus resultados passam a ser amplamente utilizados, como os dados do ensaio clínico *Women's Health Initiative* sobre reposição hormonal e risco de câncer de mama [JAMA, 2002,288:321-333].

No entanto, a utilização clínica dos resultados dos estudos deve ser criteriosa. Os estudos epidemiológicos tentam estimar o que ocorre na população em geral, não considerando cada caso individualmente, como observado na relação médico-paciente.

### ***Objetivos da epidemiologia***

A finalidade da epidemiologia é conhecer os determinantes das doenças, ou agravos à saúde e, dessa forma, impedir sua ocorrência. Algumas vezes fala-se em conhecer **a causa** das doenças, principalmente em relação às doenças infecciosas.

Neste caso, quando há evidências de algum agravo novo, faz-se uma investigação para identificar as condições que podem estar associadas a essa nova situação. Foi o que ocorreu no início da década de oitenta nos Estados Unidos, quando um número expressivo de mulheres jovens apresentou a síndrome do choque tóxico, depois relacionado ao uso de uma determinada marca de absorvente interno. Após a retirada desse produto do mercado, o número de casos da síndrome de choque tóxico diminuiu drasticamente.

Muitas vezes, antes de se conhecer o agente etiológico da doença, descobre-se como ocorreu a transmissão. Desta forma, ao impedir sua transmissão, faz-se a prevenção. Foi o que aconteceu com a cólera, no século XIX, quando John Snow comprovou a transmissão oro-fecal e, mais recentemente, com a aids. O mecanismo de transmissão dessas infecções foi definido antes que seus agentes etiológicos fossem identificados.

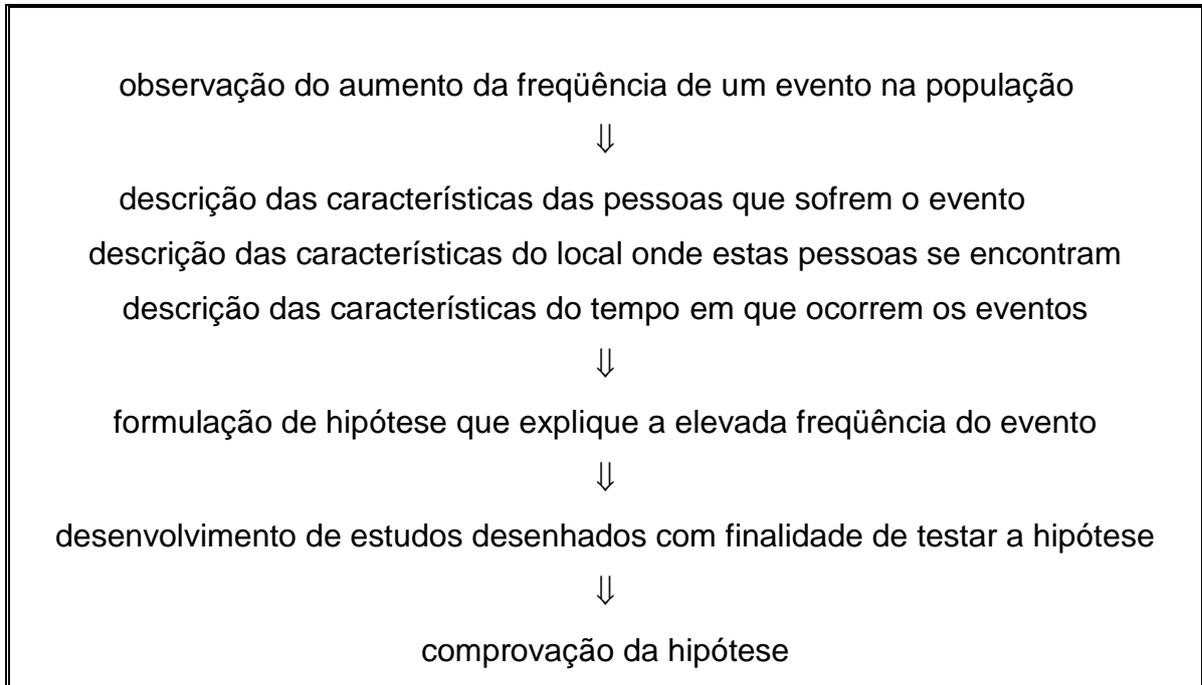
Em outras circunstâncias é fundamental conhecer os fatores de risco, que são condições que, quando presentes, aumentam a chance das pessoas desenvolverem determinada doença. Com este objetivo é que foram desenhados estudos para avaliar os fatores de risco, como, por exemplo, os relacionados ao câncer de mama.

### ***O método epidemiológico***

Didaticamente, divide-se o método epidemiológico em duas partes: a primeira descreve como as condições (doenças/agravos) ocorrem na população e, portanto, é chamada de epidemiologia descritiva; a segunda tem como objetivo testar uma hipótese. Essa hipótese, em geral, está relacionada a uma

causa ou a um fator de risco para a doença.

Assim, o método epidemiológico pode ser esquematizado da seguinte forma:



O esquema apresenta, de forma resumida, o raciocínio empregado pelo epidemiologista com o objetivo de conhecer as condições que estão envolvidas no aparecimento de uma doença. O objetivo é intervir, tentando-se evitar que o problema aumente, tanto em número de pessoas atingidas, como em grau de gravidade; ou seja, é imperioso que se faça prevenção. Vale lembrar que existem vários níveis de prevenção: a promoção de saúde, o diagnóstico e o tratamento precoce, a melhor terapêutica e formas de reabilitação existentes.

### **Definição de caso**

Na pesquisa epidemiológica é necessário quantificar a ocorrência de doença, óbitos ou qualquer outro evento relacionado à saúde na população. Isto requer uma definição clara do que significa ser um caso, isto é, o indivíduo na população que tem a doença, uma condição de saúde específica como menopausa ou que sofre um evento como hospitalização, por exemplo.

Muitas vezes não é fácil definir um “caso”, mesmo para doenças bem conhecidas. É importante que a definição utilizada represente uma categoria

diagnóstica homogênea, uma vez que, freqüentemente, doenças com etiologias distintas apresentam manifestações clínicas semelhantes.

Para garantir que os casos selecionados para estudo representem uma categoria homogênea, a primeira tarefa em qualquer investigação epidemiológica é estabelecer critérios diagnósticos estritos para a doença.

Modernamente, com a introdução do conceito de marcadores biológicos, há a possibilidade de detectar danos celulares ou moleculares que são manifestações de agravos a todo o sistema biológico. Esses marcadores podem ser indicadores valiosos para definição de casos de doença em estágio precoce.

Assim, dependendo do tipo de doença e das informações disponíveis, pode ser útil realizar análises separadas para casos classificados como definitivos, prováveis ou possíveis.

### ***Definição de exposição***

Na maioria dos estudos epidemiológicos, grandes quantidades de características (variáveis) dos indivíduos são registradas. Essas diferentes variáveis, entretanto, são medidas com diferentes propósitos. Assim, elas podem ser classificadas como *variáveis resposta* (ou variáveis dependentes), que definem quais indivíduos apresentam o efeito à saúde em estudo (os casos) e quais não (controles), e *variáveis explanatórias* (ou variáveis independentes), que influenciam a ocorrência da resposta (efeito à saúde).

Os epidemiologistas chamam as variáveis explanatórias de fatores de risco ou, simplesmente, de *exposições*. Essas variáveis são medidas por se tratarem de uma exposição ou fator de risco principal (ou de interesse) ou por seu potencial de produzir *confusão* ou *modificação de efeito* na relação observada entre a exposição principal e o efeito à saúde (veja Capítulo 3).

Assim como para os agravos à saúde, há atualmente biomarcadores de exposição que podem identificar a ocorrência de exposição do indivíduo mesmo em situações de difícil mensuração como nos casos em que o indivíduo tem dificuldade de avaliar e relatar a sua exposição (o fumante passivo pode ter a sua exposição quantificada pela cotinina na urina, por exemplo).

Independente da forma de mensuração é, entretanto, importante que todas as exposições a serem consideradas no estudo sejam medidas com acurácia e precisão (veja conceitos no Capítulo 3).

## **Medidas de freqüência das doenças**

A epidemiologia estuda a distribuição da freqüência das doenças na população e, para isso, é necessário que a ocorrência de doença seja medida.

Existem três classes gerais de parâmetros matemáticos para relacionar número de casos com o tamanho da população de referência:

- **Proporção:** o denominador inclui os indivíduos que constituem o numerador.
- **Razão:** o denominador é constituído por um grupo independente do numerador.
- **Taxa:** é um tipo de razão especial, onde o denominador tem uma medida de tempo (pessoa-tempo).

Qualquer que seja o parâmetro utilizado, as unidades do numerador e do denominador devem ser claramente expressas.

As medidas mais freqüentemente utilizadas como indicadores de saúde são geralmente a prevalência e a incidência.

### **Prevalência**

A *prevalência* é a proporção de indivíduos que apresentam determinada característica (presença de doença, sinais ou sintomas, incapacidades, etc.) em um determinado período de tempo. Como qualquer proporção, a prevalência não tem dimensão, entretanto, deve-se sempre especificar o período de tempo a que se refere. Calcula-se a prevalência como:

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{número de pessoas com a característica em determinado período de tempo}}{\text{população total no mesmo período de tempo}}$$

### **Incidência**

A *incidência* quantifica o número de casos novos de doença em uma população sob risco durante um determinado intervalo de tempo. Ela representa a probabilidade de um indivíduo sem a doença vir a desenvolvê-la naquele intervalo de tempo. Existem três medidas distintas de incidência:

(1) *Incidência acumulada* (ou *risco*): é a proporção de pessoas na população, inicialmente sem a doença ou evento de interesse, que desenvolve a doença (se torna um caso) durante um intervalo de tempo definido.

$$\text{Incidência acumulada} = \frac{\text{número de casos novos em determinado período de tempo}}{\text{número total de pessoas sem a doença no início do período de tempo}}$$

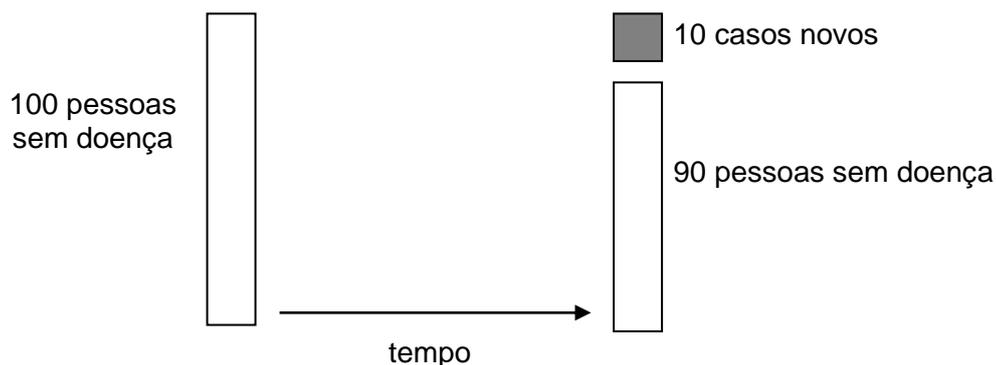
Como qualquer proporção, a incidência acumulada não tem unidade de tempo. Entretanto, seu valor aumenta com a duração do tempo de observação dos indivíduos sob risco e, portanto, o período de tempo a que se refere deve ser sempre claramente especificado.

(2) *Chance de doença* (*odds of disease*): a segunda medida de incidência é a chance da doença em relação à não-doença e é calculada como:

$$\text{Chance de doença} = \frac{\text{número de casos novos em determinado período de tempo}}{\text{número total de pessoas que não se tornaram um caso durante o período de tempo}}$$

Esta medida é uma razão entre a probabilidade de ter a doença e a probabilidade de não ter a doença durante um determinado período de tempo.

A figura abaixo mostra o cálculo da incidência acumulada e da chance de doença para um grupo hipotético de 100 indivíduos:



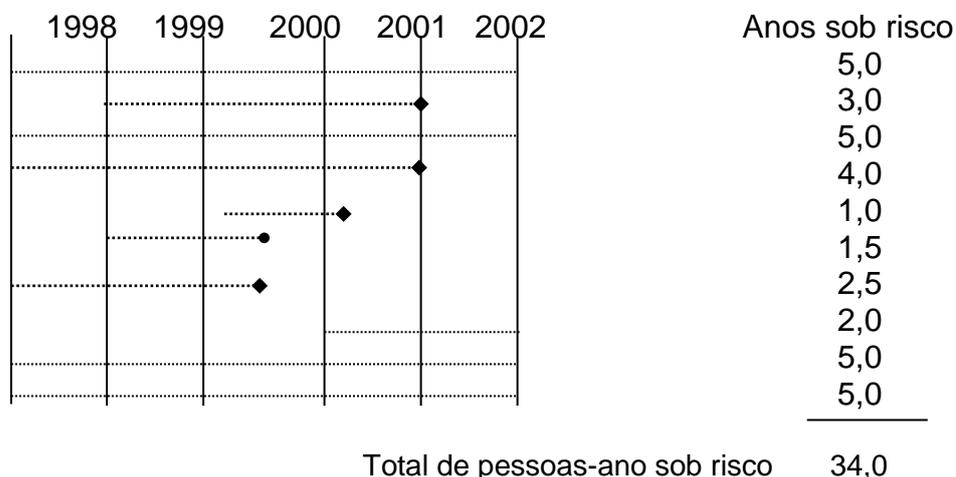
$$\text{Incidência acumulada} = 10 / 100 = 0,10 = 10\%$$

$$\text{Chance de doença} = 10 / 90 = 0,11 = 11\%$$

(3) *Taxa de incidência*: a incidência acumulada e a chance de doença pressupõem que toda a população sob risco no início do estudo foi acompanhada durante todo um período de tempo definido. Entretanto, no mundo

real isto é muitas vezes difícil de ocorrer porque as populações são dinâmicas. Alguns indivíduos entram no estudo depois de algum tempo do seu início enquanto outros são perdidos no acompanhamento, antes que o estudo termine (por exemplo, algumas pessoas se mudam para a área que está sendo estudada enquanto outras saem desta área). Nestas circunstâncias, a duração do acompanhamento dos participantes não será uniforme e, para levar isto em consideração, o denominador para o cálculo da incidência representará a soma do tempo que cada indivíduo em estudo permaneceu sob risco (antes que se tornasse um caso).

A figura abaixo mostra o cálculo da taxa de incidência para um grupo hipotético de 10 indivíduos:



- ..... período do estudo
- .....◆ doença
- .....● último contato

A taxa de incidência será calculada como:

$$\text{Taxa de incidência} = \frac{\text{número de casos novos em determinado período de tempo}}{\text{total de pessoas-tempo sob risco no período do estudo}}$$

Esta medida de freqüência de doença é também chamada de *densidade de incidência* ou *força de morbidade* (ou *mortalidade*). O numerador da taxa de incidência é o número de casos novos na população, como na incidência acumulada. Porém, o denominador é a soma do tempo que cada indivíduo esteve sob risco, ou seja, o tempo que cada um permaneceu em observação

sem desenvolver a doença.

No exemplo hipotético, a taxa de incidência será igual a:  $4 / 34 = 0,12$  casos por pessoa-ano = 12 casos por 100 pessoas-ano.

A unidade de tempo usada para calcular a taxa de incidência pode ser pessoa-dia, pessoa-mês, pessoa-ano, etc.

Como um exemplo real, o estudo WHI [JAMA 2002, 288:321-333] mostrou que a incidência de câncer de mama entre mulheres que fizeram uso da combinação estrogênio e progestógeno foi de 38 casos para cada 10.000 mulheres seguidas por um período de um ano. Já entre as mulheres que tomaram placebo essa incidência foi de 30 casos de câncer de mama por 10.000 mulheres-ano.

A relação entre incidência (mudança do estado de saúde para a doença) e prevalência se faz na dependência da duração da doença. Assim, quando as doenças são agudas e se resolvem mais rapidamente, mesmo com uma incidência alta, a prevalência se mantém baixa. Já quando a doença é crônica, mesmo com incidência baixa, a tendência da prevalência é de aumento progressivo.

### ***Medidas de efeito de uma exposição***

Um objetivo importante da epidemiologia é investigar a existência de associação entre uma exposição e a ocorrência de um efeito adverso à saúde. Para isto é necessário comparar a frequência de ocorrência desse efeito entre indivíduos expostos e entre aqueles não expostos ao fator de risco (ou exposição) de interesse. Esta comparação pode ser realizada calculando a razão das medidas de frequência do evento relacionado à saúde para os dois grupos, a qual estimará a probabilidade de desenvolvimento do evento nos indivíduos expostos comparados com os não expostos. Assim, as medidas de efeito da exposição são usadas em estudos etiológicos.

### ***Medidas relativas de efeito da exposição***

Estas medidas estimam a magnitude de uma associação entre exposição e doença. Três tipos de medidas relativas podem ser calculadas:

$$\text{Razão de riscos} = \frac{\text{risco (incidência acumulada) no grupo exposto}}{\text{risco (incidência acumulada) no grupo não exposto}}$$
$$\text{Razão de taxas} = \frac{\text{taxa de incidência no grupo exposto}}{\text{taxa de incidência no grupo não exposto}}$$
$$\text{Razão de chances (de doença)} = \frac{\text{chance de doença no grupo exposto}}{\text{chance de doença no grupo não exposto}}$$

Estas três medidas são conhecidas, coletivamente, como medidas de *risco relativo*.

O risco relativo é usado para medir a força da associação entre um fator de risco e a doença. Quando o valor é igual a 1,0 significa que as incidências da doença nos grupos de expostos e não-expostos são idênticas e, portanto, os dados mostram que não há associação entre exposição e doença. Quando o valor é maior que 1,0, significa que existe uma associação positiva, ou seja, um risco maior entre aqueles expostos. Um risco relativo menor que 1,0 indica uma associação inversa, ou seja, risco menor entre os expostos (a exposição é protetora).

Assim, como exemplo, no estudo WHI foi estimado que o risco de desenvolver câncer de mama, devido à exposição à terapia de reposição hormonal, foi de 1,26. Ou seja, mulheres que faziam uso da combinação de hormônios tiveram um risco 26% maior de desenvolver câncer de mama em relação às mulheres que tomavam placebo.

Em geral, a razão de riscos, a razão de taxas e a razão de chances (*odds ratio*) são numericamente semelhantes se a doença é rara e freqüentemente os termos são usados de maneira intercambiável.

### ***Medidas absolutas para o efeito da exposição***

O risco relativo isoladamente não fornece a informação completa sobre uma associação entre exposição e doença.

O *risco atribuível* é uma medida para o efeito da exposição que indica, em uma escala absoluta, quão maior é a freqüência da doença no grupo exposto comparado com o grupo não exposto, assumindo que a relação entre exposição e doença é causal. Ele pode ser calculado como a diferença de incidências

acumuladas (*diferença de riscos*) ou como a diferença de taxas de incidência (*diferença de taxas*).

Diferença de riscos = risco nos expostos - risco nos não expostos

Diferença de taxas = taxa de incidência nos expostos - taxa de incidência nos não expostos

O risco atribuível é útil para avaliar o impacto da introdução ou remoção de um fator de risco. O seu valor indica o número de casos de doença entre os expostos que poderiam ser evitados se a exposição fosse completamente eliminada.

Ao contrário do risco relativo, a magnitude do risco atribuível não pode ser generalizada para outras populações porque ela depende da incidência da doença no grupo não exposto, a qual varia de uma população para outra.

Os dados do WHI ilustram esta medida. Assim, o excesso de risco de câncer de mama atribuído à combinação de estrógenos e progestógenos foi de 8 casos para cada 10.000 mulheres-ano. Esse número foi obtido pela diferença entre a taxa de incidência de câncer de mama entre as mulheres expostas à terapia de reposição hormonal (38 por 10.000 mulheres-ano) e a taxa de incidência de câncer de mama nas mulheres do grupo placebo (30 por 10.000 mulheres-ano).

Com as medidas de incidência pode-se também calcular a fração etiológica (FE) que traduz a proporção de casos atribuídos à exposição.

$$FE = \frac{\text{incidência nos expostos} - \text{incidência nos não expostos}}{\text{incidência nos expostos}}$$

Assim, 21% dos casos de câncer de mama ocorridos no estudo WHI seriam atribuídos ao uso da combinação de hormônios (assumindo uma associação causal e ausência de confusão e vícios, veja Capítulo 3).

Além disso, se a incidência na população total for conhecida, é possível calcular a fração etiológica na população.

$$FE_{pop} = \frac{\text{incidência na população total} - \text{incidência nos não expostos}}{\text{incidência na população total}}$$

As medidas de efeito da exposição, tanto as relativas como as absolutas, assumem uma dicotomia entre casos e não-casos (controles) e, portanto, são talvez menos úteis nos estudos em que o evento relacionado à saúde deve ser tratado como uma variável contínua. Coeficientes de correlação ou regressão podem ser medidas de efeito melhores quando ambos o efeito adverso à saúde e o fator de risco são contínuos (ex.: para estimar o efeito da quantidade de sal consumido e o nível de pressão sanguínea).

## Referências Bibliográficas

Hennekens C H & Buring J E. **Epidemiology in Medicine**. Ed. Mayrent S L. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 1987.

Rothman KJ & Greenland S. **Modern Epidemiology**. Lippincott-Raven Publishers. 2ª ed. Philadelphia. 1998.

Szklo M & Javier Nieto F. **Epidemiology. Beyond the Basics**. Aspen Publishers, Inc., Gaithersburg, Maryland. 2000.

*Women's Health Initiative*. Risk and benefits of Estrogen plus Progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized Controlled trial. **Jama** 2002, 288: 321-333.