

Capítulo 3

ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

Maria Regina Alves Cardoso
Cássia Maria Buchalla

Os capítulos precedentes apresentaram uma visão geral das várias estratégias usadas na pesquisa epidemiológica. Como discutido, freqüentemente a formulação de hipóteses etiológicas ocorrem por meio dos estudos descritivos. Já os estudos analíticos têm como função primária testar essas hipóteses.

Para testar uma hipótese epidemiológica, é necessário primeiro considerar o conceito de "associação" entre uma exposição e uma doença. Associação refere-se à dependência estatística entre duas variáveis, isto é, quanto a taxa de doença entre pessoas com uma exposição específica é maior ou menor que a taxa de doença entre aquelas não expostas. A presença de uma associação, entretanto, não implica que a relação observada seja causal. Assim, após identificar uma associação entre exposição e doença, o epidemiologista deve julgar se essa associação estatística é, de fato, causal. Esse julgamento não é direto nem simples e deve estar baseado no conjunto total de evidências disponíveis, sendo que os resultados de qualquer estudo único são somente uma parte deste conjunto.

Considera-se que uma associação seja causal quando uma alteração na freqüência ou qualidade de uma exposição ou característica resulta em uma alteração correspondente na freqüência de doença. Para julgar uma associação observada em um estudo epidemiológico, é necessário avaliar primeiro se essa associação entre exposição e doença é válida e, posteriormente, se as evidências existentes sustentam o julgamento de causalidade.

Para avaliar se os resultados de um estudo representam uma associação válida, ou seja, se os resultados observados refletem a verdadeira relação entre a exposição

e a doença, é necessário identificar se existem explicações alternativas tais como chance, vício ou confusão.

Neste capítulo são discutidas as abordagens utilizadas para avaliar a presença de uma associação estatística válida e para julgar se existe uma relação de causa-efeito.

FONTES DE ERRO NOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Quando se pretende identificar uma associação entre exposição e doença, deve-se antes de tudo obter medidas da exposição e do efeito à saúde que sejam precisas e válidas.

Para obter medidas precisas, é necessário utilizar um método reprodutível, ou seja, um método de mensuração que produz medidas que são similares quando repetidas sob as mesmas circunstâncias. Assim, se uma característica de um indivíduo for medida várias vezes (por exemplo, o peso de um adulto) durante um intervalo de tempo em que não tenha havido nenhuma alteração, esta medida seria reprodutível se a pessoa sempre (ou quase sempre) apresentasse o mesmo peso.

Para obter medidas válidas, é necessário utilizar um método válido, isto é, um método de mensuração que realmente meça aquilo que ele se propõe a medir. Um exemplo simples de falta de validade seria usar um método para medir hemoglobina que consistentemente medisse o nível de hemoglobina 2g/dl abaixo do real. Embora a mensuração da hemoglobina pudesse ser reprodutível, as medidas obtidas seriam erradas (inválidas).

A reprodutibilidade e a validade estão relacionadas, portanto, a questões técnicas como características de instrumentação e procedimentos analíticos. Idealmente a reprodutibilidade e a validade das medidas usadas em qualquer tipo de estudo deveriam ser testadas, durante a fase de planejamento da investigação,

comparando com outro método de mensuração, o qual fosse reconhecido como válido (padrão ouro). A validade e a reprodutibilidade das medidas obtidas em um estudo devem, todavia, ser monitoradas durante toda a fase de coleta de dados.

Erro aleatório

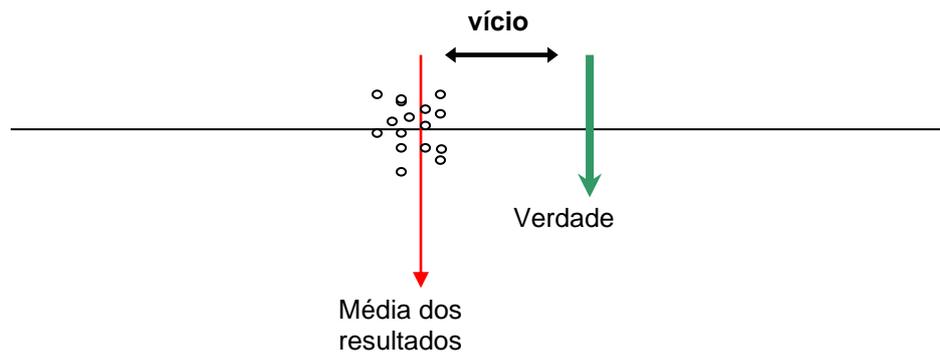
Entretanto, mesmo utilizando um método reprodutível, as medidas da exposição ou da doença obtidas na amostra estudada podem diferir dos verdadeiros parâmetros populacionais devido ao acaso. Esta diferença é conhecida como erro aleatório ou erro amostral. Este tipo de erro, em outras palavras, ocorre devido à chance, ou seja, devido à variabilidade aleatória que resulta do uso de uma amostra para estimar os parâmetros de estudo na população de referência. O erro aleatório será tanto maior quanto menor o tamanho da amostra.

No planejamento do estudo, o investigador deve assegurar-se sobre a precisão dos instrumentos e métodos de mensuração. Além disso, ele deve considerar a verdadeira variabilidade dos fenômenos estudados no tempo e no espaço para calcular o tamanho da amostra necessária para minimizar o erro aleatório.

Erro sistemático

Os erros aleatórios devem ser diferenciados dos erros sistemáticos. Os *erros sistemáticos* resultam de imperfeições tanto no método de seleção dos participantes do estudo como nos procedimentos para obter informações relevantes da exposição ou doença. Como consequência, os resultados observados no estudo tenderão a ser diferentes dos verdadeiros resultados. Esta tendência na direção de resultados errados é chamada de *vício*.

Um estudo é considerado *válido* quando o seu desenho e os procedimentos utilizados não são viciados. O estudo é considerado válido porque seus resultados serão (em média) corretos. Um desenho de estudo imperfeito é considerado viciado (inválido) porque ele produzirá, em média, um resultado errado.



A figura acima mostra, de maneira esquemática, que as medidas individuais não variam muito (erro aleatório pequeno), todavia, a média dessas medidas não reflete a verdade (presença de viço).

A prevenção e controle de vícios são obtidos em dois níveis: (1) assegurando que o desenho do estudo é apropriado para responder as hipóteses de interesse e (2) estabelecendo e monitorando cuidadosamente todos os procedimentos de coleta e análise de dados.

Muitos tipos de vícios já foram descritos na literatura epidemiológica, entretanto, muitos vícios relacionados ao desenho do estudo e procedimentos podem ser classificados em duas categorias básicas: seleção e informação.

O *vício de seleção* ocorre quando os indivíduos têm diferentes probabilidades de serem incluídos na amostra estudada em função da exposição ou da doença como, por exemplo, quando casos (doentes) expostos têm uma maior probabilidade de serem selecionados para o estudo que outras categorias de indivíduos. O *vício de informação* resulta de uma tendência sistemática para indivíduos selecionados para inclusão no estudo serem erroneamente colocados em diferentes categorias de exposição / doença, portanto, levando a erro de classificação.

Há dois tipos de erro de classificação: diferencial e não diferencial. *Erro de classificação diferencial* significa que o erro é diferente de acordo com a presença ou ausência da doença ou outro evento relacionado à saúde. *Erro de classificação*

não diferencial ocorre quando o erro de classificação é independente da condição de exposição ou de doença.

Interpretação das Associações Observadas

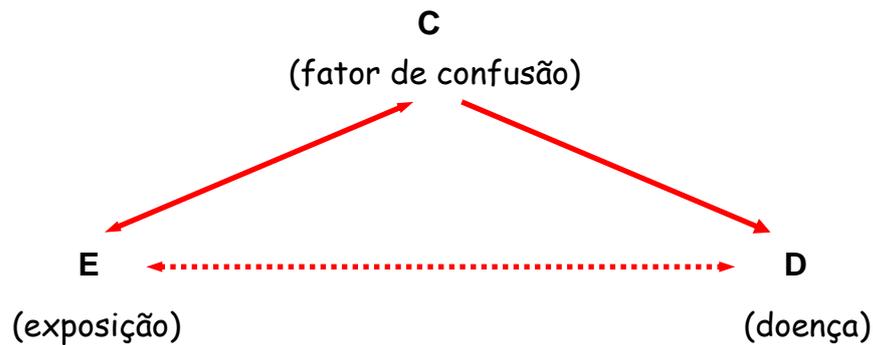
Ao identificar uma associação estatística entre uma exposição e uma doença, o epidemiologista deve avaliar cuidadosamente se esta associação pode ser: (1) resultado somente da chance, ou seja, devido ao erro amostral, (2) resultado do efeito de fatores de confusão ou (3) representação da verdadeira associação existente na população de estudo.

O papel da chance no estudo é avaliado por meio do intervalo de confiança da estimativa de interesse, isto é, se o intervalo de confiança para a estimativa de uma medida de risco relativo, por exemplo, é amplo significa que a precisão do estudo é pequena, devido ao pequeno tamanho da amostra. Portanto, a associação observada no estudo pode ser simplesmente devido ao acaso, ao erro amostral.

Se, por outro lado, considera-se que a precisão do estudo foi adequada e, conseqüentemente, acredita-se que a chance não tenha tido um papel muito importante no aparecimento da associação observada, então o epidemiologista deve considerar no próximo passo se a associação encontrada pode ser explicada pelo efeito de outras variáveis que não a exposição de interesse. Este efeito é chamado de confusão.

Confusão se refere a uma explicação alternativa para uma associação observada entre uma exposição e um efeito à saúde. Supondo que um estudo tenha encontrado uma associação estatística entre uma exposição X e uma doença, uma alternativa é que a associação observada possa ser totalmente explicada pelo fato de X estar correlacionada com a exposição Z e, na verdade, é Z que ocasiona a doença. Se esta explicação alternativa estiver correta então se pode dizer que: a associação da exposição X com a doença é devida ao efeito de confusão da exposição Z. Neste caso, a exposição Z terá importância se ela tiver um efeito real

sobre o risco da doença em estudo.



Dessa forma, diz-se que uma exposição é um fator de confusão quando ela está associada com a exposição principal de interesse e, ao mesmo tempo, com o efeito à saúde em estudo. Isto pode resultar tanto no aparecimento ou fortalecimento de uma associação não devida a um efeito causal direto ou uma aparente ausência ou enfraquecimento de uma associação causal verdadeira.

O efeito de confusão pode ser controlado em um estudo epidemiológico bem desenhado. Este controle pode ser feito na fase de implementação do procedimento de amostragem utilizando, por exemplo, a técnica de pareamento (se idade pode ser um fator de confusão no estudo então pode-se, por exemplo, em um estudo de caso-controle, selecionar um controle da mesma idade que o caso, formando pares dessa forma). Outra forma de controlar os efeitos de confusão é por meio da análise estatística dos dados. Para se fazer esta análise, entretanto, é necessário que no planejamento do estudo as possíveis variáveis de confusão tenham sido consideradas para serem coletadas. Os dados de fatores de confusão requeridos dependerão claramente da relação específica sendo estudada. Uma ampla gama de potenciais variáveis de confusão pode existir, incluindo fatores sociais (ex.: origem étnica, ocupação, condições da casa, renda, educação), estilo de vida (ex.: dieta, tabagismo, uso de drogas) e ambiente físico (ex.: exposição a poluentes, clima).

Após a avaliação do papel da chance e dos efeitos de confusão no estudo, o epidemiologista pode então interpretar os resultados obtidos no seu estudo. O

cuidado agora é lembrar que uma associação estatística não significa uma associação de causa e efeito. Para admitir uma relação de causalidade, o investigador deve considerar uma série de princípios.

ASSOCIAÇÕES ESTATÍSTICAS NOS PRINCIPAIS TIPOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudos transversais

O primeiro passo na análise de estudos transversais é a descrição da distribuição da ocorrência do evento de interesse na amostra estudada. Para isto utilizam-se tabelas e gráficos adequados ao tipo da variável. Se o evento foi medido como uma variável quantitativa contínua (tais como peso, taxa de hemoglobina no sangue, etc.), utiliza-se uma curva de distribuição (por exemplo, histograma) e medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (variância e desvio padrão). A análise de eventos medidos como variáveis categóricas (isto é, eventos que estão presentes ou ausentes, tais como casos de doença ou óbito) é baseada no cálculo da prevalência. Esta prevalência obtida com os dados da amostra estudada será uma estimativa da verdadeira prevalência (ou prevalência populacional). Assim, deve-se avaliar a precisão dessa estimativa, o que pode ser feito por meio do *intervalo de confiança*.

Em estudos transversais analíticos, o tipo de análise empregada para examinar a associação entre um potencial fator de risco e o efeito de interesse também vai depender de como esse efeito foi medido. Quando o mesmo é expresso como uma variável quantitativa contínua e a variável explanatória (ou seja, o fator de risco) é categórica, pode-se utilizar a análise de variância. Se a variável explanatória também for contínua, utiliza-se correlação e regressão linear. Quando se trabalha com prevalência, a associação pode ser medida pela razão de chances (odds ratio) a partir de uma tabela 2x2. Fazendo isto, o estudo de corte transversal está sendo de fato analisado como se fosse um estudo de caso-controle. Algumas vezes, em

estudos transversais analíticos, a razão de prevalências pode ser calculada. Isto é, a razão entre a prevalência do efeito de interesse entre os expostos a um possível fator de risco e a prevalência entre os não-expostos.

Para avaliar o papel da chance, deve-se calcular um intervalo de confiança para a razão de chances (odds ratio) ou para a razão de prevalências. Se este intervalo incluir o valor 1 significa que a amostra estudada não traz evidências de que haja associação entre a exposição e o efeito na população, pois o valor 1 para medidas de efeito de uma exposição indicam que não há qualquer relação entre a exposição e a doença (veja Capítulo 1). Outra forma de se avaliar se a associação observada na amostra pode ter sido apenas obra do acaso é conduzir um teste de significância estatística. Neste caso examina-se o valor de p obtido pelo teste para decidir se a hipótese H_0 , ou seja, a hipótese nula ou de não associação, deve ser aceita ou rejeitada.

É possível ainda controlar o efeito de variáveis de confusão na análise de estudos de corte transversal. Para isto, utilizam-se técnicas como estratificação e análise multivariada. No entanto, como a exposição e a doença são avaliados ao mesmo tempo, não é possível distinguir se a exposição associada à doença é causa ou efeito, ou mesmo se está associada à sobrevivência após a ocorrência da doença, e não à sua ocorrência inicial.

É importante lembrar que os resultados obtidos na análise de uma amostra em um estudo transversal, assim como para outros tipos de estudo epidemiológico, só poderão ser inferidos para a população que foi efetivamente estudada (exemplo: se foram excluídas do estudo as pessoas que residiam nas ruas ou em instituições, então o que foi observado na amostra só poderá ser extrapolado para os indivíduos que não vivem nestas condições).

O trabalho desenvolvido por Ekström e colaboradores sobre a associação entre atitudes favoráveis à terapia hormonal e o uso de hormônios em mulheres de meia idade é um exemplo de estudo transversal analítico. Com as informações obtidas de 567 mulheres que responderam a um questionário, os pesquisadores encontraram uma associação entre uso de terapia hormonal e atitude favorável ou neutra em relação a esta terapia. Para a identificação destas associações, foi utilizada a razão de chances (odds ratio) e os valores obtidos para uso de terapia hormonal foram: 18,55 (IC_{95%}: 8,58 - 40,11) e 2,61 (IC_{95%}: 1,15 - 5,93) quando as mulheres com atitude positiva e as com atitude neutra foram comparadas com as mulheres com atitude negativa, respectivamente. Os autores relatam que estas odds ratios foram controladas para idade e menopausa (sim/não). A interpretação para estes resultados é que na amostra estudada foram observadas associações entre a variável resposta (uso de terapia hormonal) e a variável explanatória (atitude em relação a esta terapia), pois os valores das odds ratios foram maiores que 1. Além disso, os respectivos intervalos de 95% de confiança não incluíram o valor 1 indicando, portanto, que há evidências que na população estas associações devem ocorrer (com 95% de confiança, ou seja, há apenas 5% de chance dessa afirmação não ser verdadeira). Deve-se ainda notar que os pesquisadores controlaram os possíveis fatores de confusão, idade e menopausa, por meio de análise estatística multivariada. Assim, os valores das odds ratios não estão influenciados por estes fatores de confusão.

Estudos de caso-controle

Nos estudos de caso-controle não se pode estimar diretamente a incidência de doença nos expostos e não expostos dado que os indivíduos são selecionados baseados em doença/não-doença e não em seus estados de exposição. Dessa forma, calcula-se a razão de chances de exposição (odds ratio).

Após as análises descritivas dos dados coletados das amostras de casos e controles, que permite ao pesquisador iniciar a sua compreensão sobre os

fenômenos observados no seu estudo, devem-se construir as tabelas para auxiliar o cálculo das medidas de associação. Uma tabela como esta é esquematizada a seguir para um estudo de caso-controle não pareado.

Tabela 2x2 para um estudo caso-controle não pareado

	Casos	Controles	Total
Indivíduos expostos ao fator	a	b	a+b
Indivíduos não expostos ao fator	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

A razão de chances é então calculada como:

Razão de chances de exposição = chance de exposição entre os casos : chance de exposição entre os controles

$$RC = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Deve-se observar que para estudos pareados, há que se conduzir uma análise pareada e portanto a tabela e a fórmula para a razão de chances serão diferentes.

A Tabela 3.1 mostra, como exemplo, os resultados de um estudo caso-controle conduzido com o objetivo de investigar a possível associação entre uso de hormônios na pós-menopausa e infarto do miocárdio não fatal. Os casos foram 88 mulheres com diagnóstico de infarto do miocárdio e os controles foram 1873 mulheres saudáveis. Com os dados da tabela pode-se calcular a razão de chances (odds ratio) e o respectivo intervalo de 95% de confiança para infarto do miocárdio como:

$$RC = (32/56) / (825/1048) = 0,73$$

$$IC = RC \exp [\pm z \sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}]$$

$$IC95\% = (0,73) \exp [\pm 1,96 \sqrt{1/32 + 1/825 + 1/56 + 1/1048}]$$

$$IC95\%: 0,47 - 1,13$$

Assim, a estimativa para o risco de infarto do miocárdio associado com o uso atual de hormônios na pós-menopausa é 0,73. Portanto, mulheres que eram usuárias destes hormônios à época da investigação tinham um risco 27% menor que aquelas que não usavam hormônio. Entretanto, o intervalo de 95% de confiança incluiu o valor nulo (RC=1) e por isto diz-se que a associação não foi estatisticamente significativa a um nível de 5%. Em outras palavras, a associação observada na amostra deve ter ocorrido devido ao acaso.

Tabela 3.1. Distribuição dos casos de infarte do miocárdio e dos controles segundo o uso de hormônios na pós-menopausa.

Hormônio	Casos	Controles	Total
Uso atual	32	825	857
Nunca usou	56	1048	1104
Total	88	1873	1961

Fonte: Bain C et al. Use of postmenopausal hormones and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64:42-46.

A avaliação de vícios e de confusão assume importância particular em estudos de caso-controle.

Para minimizar a ocorrência de vícios nesses estudos, o pesquisador deve planejar e conduzir o estudo de maneira muito criteriosa, garantindo a qualidade em todas as etapas da investigação. Este cuidado é fundamental, pois não há maneira de se controlar o efeito de vícios na etapa de análise de dados epidemiológicos. Eles somente podem, e devem, ser identificados e relatados.

Por outro lado, há a possibilidade de controlar variáveis de confusão na etapa de desenho de um estudo de caso-controle, na análise ou em ambas.

Controlam-se as variáveis de confusão no desenho de um estudo caso-controle por meio do uso de *restrição*, que consiste na exclusão de pessoas que sejam expostas

à variável de confusão. Por exemplo, se o pesquisador está interessado em investigar se o consumo de álcool durante a gravidez está associado com baixo peso ao nascer, pode-se decidir não incluir mulheres fumantes no estudo, pois estas têm maior probabilidade de consumirem álcool e o cigarro aumenta o risco da criança nascer com baixo peso.

A segunda estratégia para controle de confusão inclui o desenho e análise dos dados, usando *pareamento*. Este consiste em selecionar para cada caso incluído no estudo um ou mais controles que se assemelhem ao caso em uma ou mais variáveis de confusão. O pareamento no desenho do estudo requer que a análise também seja pareada, pois caso contrário pode gerar resultados errados. O pareamento pode ser útil quando é necessário controlar os efeitos de confusão que são difíceis de quantificar como, por exemplo, estilo de vida, que pode ser razoavelmente controlado pareando-se em relação à vizinhança ou laços de amizade. O pareamento pode aumentar a eficiência de um estudo, especialmente se a variável de confusão é fortemente associada com a doença investigada. Por outro lado, quanto maior o número de variáveis a serem pareadas, mais difícil de se conseguir um controle com todas as características.

Outra alternativa é controlar as variáveis de confusão na análise, por meio do uso de *estratificação* ou de *regressão logística*. Para isso é necessário que se obtenha informação sobre a exposição de casos e controles à variável de confusão. Os casos e controles são então divididos em estratos, de acordo com os níveis de exposição à variável de confusão, e calcula-se o risco associado com o fator de interesse para cada estrato. Se os riscos para os diferentes estratos forem homogêneos, pode-se então sumariá-los em uma só estimativa, por meio de procedimentos estatísticos adequados, como Mantel Haenzel. No entanto, o número de estratificações que se pode utilizar em uma análise é limitado, e pode ser necessário o uso da regressão logística quando se quer controlar para diversas variáveis de confusão. A vantagem de se utilizar a regressão logística é a

possibilidade de se obter as associações de diversos fatores de interesse com a doença ao mesmo tempo em que se controlam os possíveis efeitos de confusão que cada um dos fatores possa ter sobre os outros.

Estudos de coorte

Nos estudos de coorte é possível calcular as três medidas de risco relativo (razão de riscos, razão de taxas, razão de chances da doença) dado que a incidência da doença nos grupos expostos e não-expostos é conhecida. A tabela a seguir mostra estes cálculos de maneira esquemática.

Análise de um estudo de coorte: (A) usando riscos; (B) usando taxas.

(A) Riscos			(B) Taxas		
	Doença			No. de	Pessoas-tempo
	sim	não		casos	sob risco
Exposto	a	b	Expostos	a	ptr ₁
Não exposto	c	d	Não expostos	c	ptr ₀
Risco nos expostos (r ₁) = a/(a+b)			Taxa nos expostos (R ₁) = a/ptr ₁		
Risco nos não expostos (r ₀) = c/(c+d)			Taxa nos não expostos (R ₀) = c/ptr ₀		
Razão de riscos = r ₁ /r ₀			Razão de taxas = R ₁ /R ₀		
Diferença de riscos = r ₁ - r ₀			Diferença de taxas = R ₁ - R ₀		

Quando existem mais de dois níveis de exposição, pode-se examinar se há uma tendência na incidência de doença de acordo com a 'dose' de exposição.

O estudo de Stampfer e colaboradores é um exemplo de uma coorte em que as mulheres foram classificadas de acordo com a exposição a hormônios em: usuárias em geral, usuárias no passado, usuárias no presente e não usuárias e o efeito à saúde de interesse era doença cardíaca coronariana. A Tabela 3.1 mostra o número de mulheres que apresentaram doença cardíaca coronariana, assim como o número de pessoas-ano no estudo, para cada nível de exposição a hormônios.

Tabela 3.1. Distribuição do número de mulheres que apresentaram doença cardíaca coronariana segundo o uso de hormônios.

Uso de hormônio	Doença coronariana	Pessoas-ano
Usuária	30	54308,7
Passado	19	24386,7
Presente	11	29922,0
Não usuária	60	51477,5

Fonte: Stampfer MJ et al. A prospective study of postmenopausal hormones and coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 1985; 313:1044.

Para verificar a ocorrência de associação estatística entre a doença e a exposição pode-se calcular:

$$\text{Razão de taxas} = \frac{30/54308,7}{60/51477,5} = 0,5$$

Também é possível calcular as razões de taxas para cada nível de exposição, comparando-se com a categoria "não usuária", como:

$$\text{Razão de taxas} = \frac{19/24386,7}{60/51477,5} = 0,7 \quad \text{para usuárias no passado}$$

$$\text{Razão de taxas} = \frac{11/29922,0}{60/51477,5} = 0,3 \quad \text{para usuárias no presente}$$

Assim, as mulheres que foram usuárias no passado e as usuárias no presente apresentaram riscos de desenvolver doença cardíaca coronariana 30% e 70%, respectivamente, menores que aquele das mulheres que nunca usaram hormônios.

Razão de Mortalidade (ou Morbidade) Padronizada (RMP)

Este é um método comum de apresentar os resultados de estudos de coorte que comparam o número de casos de doença ou óbito observados em uma população de estudo com o número de casos de doença ou óbito em uma população padrão.

A RMP representa a razão entre o número de óbitos observados (ou casos de doença) (O) e o número que se esperaria (E) se a população em estudo tivesse tido a mesma experiência de mortalidade ou morbidade que a população padrão, corrigindo-se as diferenças na estrutura de idade e/ou na distribuição de qualquer outro fator de confusão conhecido. Esta medida é um tipo de razão de taxas.

Óbitos observados e esperados em uma coorte ocupacional

Grupo de idade	Óbitos observados (O)	Pessoas-ano de observação	Taxas de mortalidade (× 1000) na população de referência	Óbitos esperados (E)
30 - 39	6	10000	0.5	5
40 - 49	12	10000	1.0	10
50 - 59	35	10000	2.5	25
Total	53			40

A soma dos óbitos esperados em cada estrato é o número total de óbitos esperado se a coorte ocupacional tivesse experimentado as mesmas taxas de mortalidade específicas para cada grupo de idade da população padrão. Este processo de ajuste é conhecido como método indireto de padronização.

$$RMP = \frac{O}{E} \times 100 = \frac{53}{40} = 132.5$$

Isto significa que a taxa de mortalidade na coorte ocupacional foi 32.5% mais alta do que na população em geral, após controlar as diferenças nas estruturas de idade destas duas populações.

O impacto da exposição em termos de saúde pública pode também ser estimado calculando-se medidas absolutas de efeito (diferença de riscos ou diferença de taxas).

Como em outros estudos epidemiológicos observacionais, deve-se considerar o papel de vícios e de confusão nos estudos de coorte. Quando existe informação sobre variáveis de confusão, o risco relativo deve ser ajustado na análise estatística usando estes fatores.

O vício de seleção não é uma preocupação maior em estudos de coorte, pois a exposição é avaliada antes da ocorrência do efeito de interesse. No entanto, em estudos de coorte retrospectivos tanto a exposição como a doença investigada já ocorreram por ocasião da execução do estudo e, nesse caso, deve-se avaliar se o conhecimento da ocorrência da doença influenciou a seleção dos participantes.

Uma fonte de erro importante em estudos de coorte, no entanto, é o grau de precisão com que se mede a presença da exposição e a ocorrência do efeito à saúde investigado, pois isto pode levar à classificação incorreta da condição de exposição e de doença. Algumas pessoas expostas serão consideradas não expostas, e vice-versa. Além disso, ocorrerão erros na medida da quantidade de exposição de cada participante. As mesmas considerações são válidas para a avaliação da ocorrência do efeito.

Assim, a validade do estudo vai depender tanto do grau de precisão das informações como do grau em que os erros ocorrem de forma diferencial para pessoas expostas e não expostas. Quando os erros de classificação ocorrem ao acaso (não diferencial), devido à falta de exatidão nas medidas, o efeito é diminuir a diferença entre expostos e não expostos quando ela realmente existe, levando assim a uma sub-estimativa do risco relativo.

A classificação incorreta diferencial, por outro lado, pode levar a uma estimativa incorreta do risco relativo, tanto no sentido de uma associação positiva quando na realidade ela não existe como à ausência de associação quando ela de fato existe.

Quando não se tem certeza de que todos os indivíduos eram livres de doença ao entrar no estudo, é comum excluir os eventos de doença que ocorreram no período imediatamente após o início do estudo.

A perda de informação sobre a ocorrência da doença investigada é uma grande preocupação em estudos de coorte. Se a mesma for grande, por exemplo entre 30 a 40% das pessoas incluídas no estudo, fica muito difícil interpretar os resultados. Por outro lado, mesmo quando as perdas são menores, é preciso avaliar se as mesmas foram relacionadas com a presença de exposição e de ocorrência do evento investigado. Se isso ocorrer, o resultado será viciado. Assim, deve-se evitar as perdas com muito empenho e considerar como elas afetariam os resultados se a ocorrência do evento assumisse valores extremos, isto é, todos os indivíduos com falta de informação desenvolveram a doença, ou nenhum deles desenvolveu a doença.

Outro aspecto a ser considerado é o efeito da não participação de pessoas potencialmente elegíveis para entrar no estudo. Essas pessoas podem diferir dos participantes em uma série de aspectos, como por exemplo motivação e atitudes em relação à saúde, assim como em termos de exposição ao fator investigado. De forma geral, a não participação implica em considerações sobre a generalização dos resultados a grupos populacionais mais amplos, mas não compromete a validade dos resultados. A associação entre exposição e ocorrência do evento só vai ser afetada se a não participação estiver associada tanto à exposição como a outros fatores de risco para desenvolver o efeito de interesse. Pode-se tentar avaliar o efeito da não participação comparando-se as pessoas que recusaram entrar no estudo com os participantes em relação a uma série de variáveis como, por exemplo, idade e sexo. Outra forma de tentar avaliar tal efeito é considerar qual seria a probabilidade da não participação influenciar a associação observada.

Ensaio clínico

Se o evento é uma variável categórica como, por exemplo mortalidade, a análise do ensaio clínico envolve o cálculo de taxas de incidência para cada grupo e da razão de taxas. Se o evento é categórico e é provável que ocorra para a maioria dos participantes, por exemplo, morte em pacientes com câncer ou re-internação em pacientes com aids, pode-se utilizar a "análise de sobrevivência", com curvas de sobrevivência, funções de sobrevivência e razões de sobrevivência. Se o evento é avaliado como uma variável contínua, utiliza-se análise de variância para comparar médias entre os grupos.

Quando são realizadas diversas medidas de cada participante ao longo do estudo, pode-se sumarizar as mesmas em uma única variável, como por exemplo um coeficiente de regressão linear, e então comparar as médias do coeficiente entre os grupos utilizando análise de variância.

Uma técnica estatística mais recente para a análise de medidas repetidas é a "modelagem multinível", que trata os dados de forma hierárquica, por exemplo com os centros participantes no ensaio clínico como um primeiro nível, indivíduos como um segundo nível e cada medida como um terceiro nível.

Uma questão central na análise de estudos experimentais é quais os indivíduos que devem ser incluídos na análise. Frequentemente o investigador se sente tentado a só incluir aquelas pessoas para as quais ele tem dados completos, ou seja, as pessoas que apresentaram boa aderência ao tratamento. Isso pode levar a um vício nos resultados, pois tais indivíduos são um subgrupo particular, e a não-aderência geralmente está associada a fatores relacionados à possibilidade de desenvolver o evento investigado. Além disso, a questão central do estudo é se a oferta de determinado procedimento é mais eficiente que o procedimento utilizado no grupo controle, o que inclui a avaliação de aderência ao novo procedimento. Assim, a recomendação é fazer a análise de acordo com a "intenção de tratar", ou seja, a

partir do momento da alocação aleatória. Se um indivíduo não segue o protocolo a partir de um determinado momento, deve-se fazer todo esforço possível para obter a avaliação da ocorrência do evento investigado. Se essa informação não é disponível, deve-se substituir o "missing value" pelo valor da última avaliação disponível e proceder à análise utilizando-se o método estatístico adequado.

Outro aspecto a ser considerado é a análise de sub-grupos específicos. Esta pode ser feita com a precaução de que a mesma é exploratória, pois o estudo não foi planejado e conduzido com esse propósito específico, e os resultados são somente sugestivos de aspectos a serem propriamente investigados em outros estudos planejados com esse propósito.

A Tabela 3.3 mostra os resultados do estudo WHI. Neste estudo foi observado um excesso de risco para doença e óbitos por doença coronariana. Entretanto, este excesso não foi estatisticamente significativo para óbitos por doença coronariana (o intervalo de 95% confiança incluiu o valor 1)

Tabela 3.3. Número de indivíduos (e porcentagem anual) que apresentaram doença ou foram a óbito por causa cardíaca segundo o uso de hormônios (estrogênio + progestógenos).

Doença / óbito	Hormônios (n=8506)	Placebo (n=8102)	Razão de riscos IC _{95%}
Tempo de seguimento, média (dp), meses	62,2 (16,1)	61,2 (15,0)	
Doença coronariana	164 (0,37)	122 (0,30)	1,29 (1,02-1,63)
Óbito por doença coronariana	33 (0,07)	26 (0,06)	1,18 (0,70-1,97)
Infarto do miocárdio não fatal	133 (0,30)	96 (0,23)	1,32(1,02-1,72)

Fonte: *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.

ALGUNS ASPECTOS DA CAUSALIDADE

Uma parte dos estudos epidemiológicos, como já mencionado, tem a finalidade de testar uma hipótese causal. Assim, o objetivo do estudo é identificar, estatisticamente, que existe uma associação causal entre a exposição a um fator e o aparecimento de um efeito, ou seja, da doença; por exemplo, mostrar a associação entre dieta rica em gordura (fator em estudo) e o aumento do risco de câncer de mama (efeito).

Ainda que o conceito de causalidade seja muito mais amplo, pretende-se, aqui, apresentar apenas os critérios mais utilizados na epidemiologia para decidir se uma relação entre exposição ao fator e aparecimento da doença é causal ou não.

A epidemiologia usa os critérios propostos por Hill (1965) que, segundo Rothman & Greenland (1998), são o resultado de uma série de adaptações de critérios que vêm sendo feitas desde 1739.

Hill propõe os seguintes critérios para que uma relação possa ser considerada causal:

- Força da associação - esta é representada pelo valor do risco relativo à exposição. Ainda que quanto maior o risco relativo, maior a chance de a associação existir realmente, associações fracas não devem ser desprezadas sem análises cuidadosas.
- Consistência - os dados devem ser coerentes com os encontrados em outras populações ou circunstâncias.
- Especificidade - uma causa está relacionado a um único efeito. Este critério, baseado na epidemiologia de doenças infecciosas, não é mais válido.
- Temporalidade - a exposição deve preceder o aparecimento do efeito. Este é o único critério que se mantém aceito como uma condição *sine qua non* para que exista a associação entre causa e efeito.

- Gradiente biológico - aumentando a dose de exposição deve ocorrer aumento no efeito. Este também é um critério discutível, á luz dos conhecimentos atuais.
- Plausibilidade biológica - apesar de se tratar de uma questão lógica, nem sempre os conhecimentos permitem que se faça a relação entre causa e efeito.
- Coerência - com os conhecimentos científicos vigentes, o que também constitui um critério que pode mudar com o tempo.
- Evidência experimental - após estudo experimental verificar-se-ia a relação causal. No entanto, segundo Rothman & Greenland, embora possa se pensar em reproduzir, em laboratório, a relação de causa e efeito, é factível pensar em um experimento no qual após retirar a exposição o efeito desapareça.
- Analogia - com fatos já conhecidos, podendo refletir um maior número de informações a serem avaliadas.

Com esses critérios o pesquisador tem um referencial, mesmo que inicial, para interpretar e compreender os resultados do seu trabalho e avaliar se eles são uma boa representação do fenômeno estudado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ekström H, Esseveld J, Hovelius B. Associations between attitudes toward hormone therapy and current use of it in middle-aged woman. *Maturitas* 2003; 46(1):45-57.

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

Hill AB - The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58:295-300.

Medronho R A (editor chefe) - *Epidemiologia*. Editora Atheneu. São Paulo.2002.

Rouquayrol MZ & Almeida Filho N - *Epidemiologia e Saúde*. 5a. Edição. MEDSI Editora Médica e Científica Ltda. Rio de Janeiro. 1999.

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

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