

# Epidemiologia Básica

2ª edição

**R. Bonita**  
**R. Beaglehole**  
**T. Kjellström**



# Tipos de estudo

### Mensagens-chave

- A escolha de um delineamento apropriado para um estudo é um passo crucial em uma investigação epidemiológica;
- Cada delineamento epidemiológico tem vantagens e desvantagens;
- Os epidemiologistas devem considerar todas as potenciais fontes de viés e de confusão e tentar reduzi-las;
- Aspectos éticos são tão importantes em epidemiologia quanto em outras ciências.

## Observações e experimentos

Os estudos epidemiológicos podem ser classificados em observacionais ou experimentais. Os tipos mais comuns de estudos estão listados com seus nomes alternativos e unidades de estudo na Tabela 3.1. Os termos da coluna esquerda são os utilizados neste livro.

### Estudos observacionais

Os estudos observacionais permitem que a natureza determine o seu curso: o investigador mede, mas não intervém. Esses estudos podem ser descritivos e analíticos:

- um estudo descritivo limita-se a descrever a ocorrência de uma doença em uma população, sendo, frequentemente, o primeiro passo de uma investigação epidemiológica;
- um estudo analítico aborda, com mais profundidade, as relações entre o estado de saúde e as outras variáveis.

Os estudos epidemiológicos são, na sua quase totalidade, analíticos. Estudos descritivos puros são raros, sendo mais comuns em estatísticas vitais. Por essa razão, constituem uma fonte importante para novos estudos epidemiológicos.

Informações puramente descritivas como, por exemplo, aquelas fornecidas pelos estudos de série de casos em que as características de vários pacientes com uma doença específica são apresentadas, mas não comparadas a uma população de referência, frequentemente estimulam o início de um estudo epidemiológico mais detalhado. Por exemplo, em 1981, a descrição de quatro homens jovens com uma rara forma de pneumonia foi o primeiro entre vários estudos epidemiológicos sobre a doença que se tornou conhecida como síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).<sup>1</sup>

### Estudos experimentais

Estudos experimentais ou de intervenção envolvem a tentativa de mudar os determinantes de uma doença, tais como uma exposição ou comportamento, ou cessar o progresso de uma doença através de tratamento. São similares a experimentos realizados em outras ciências. Entretanto, os estudos experimentais estão sujeitos a uma série

**Tabela 3.1. Tipos de estudos epidemiológicos**

<b>Tipo de estudo</b>	<b>Nome alternativo</b>	<b>Unidade de estudo</b>
<b>Estudos observacionais</b>		
Estudos descritivos		
Estudos analíticos		
Ecológico	Correlação	População (conjunto)
Transversal	Prevalência	Indivíduo
Casos e controles	Caso-referência	Indivíduo
Coorte	Longitudinal ( <i>Follow-up</i> )	Indivíduo
<b>Estudos Experimentais</b>		
Ensaio clínico randomizado controlado	Ensaaios clínicos	Pacientes
Ensaio clínico randomizado controlado com grupos ( <i>clusters</i> )		Grupos
Ensaaios de campo		
Ensaaios comunitários	Estudos de intervenção na comunidade	Indivíduos saudáveis na comunidade

de restrições uma vez que envolvem intervenções a saúde das pessoas. Os principais delineamentos experimentais são os seguintes:

- ensaios clínicos randomizados, cujos participantes são os pacientes;
- ensaios de campo em que os participantes são pessoas saudáveis; e
- ensaios comunitários, onde os participantes são os próprios membros da comunidade.

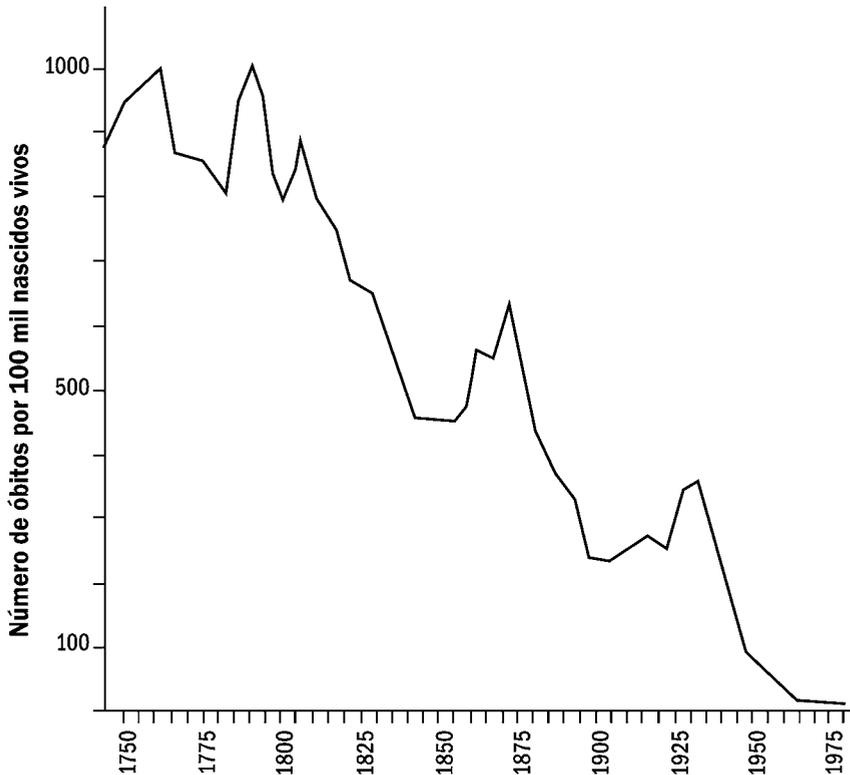
Em todos os estudos epidemiológicos é essencial ter uma clara definição do que venha a ser um caso da doença sob investigação, isto é, quais são os sinais, sintomas e outras características que permitem classificar a pessoa como doente. É também necessário definir o que vem a ser um indivíduo exposto, isto é, as características que identificam uma pessoa como sendo exposta para um determinado fator em estudo. A ausência de uma definição clara de doença ou exposição torna muito difícil interpretar os dados de um estudo epidemiológico.

## Epidemiologia observacional

### Estudos descritivos

Freqüentemente, o primeiro passo em uma investigação epidemiológica é a simples descrição do estado de saúde de uma comunidade a partir de dados rotineiramente coletados (dados secundários) ou coletados diretamente através de questionários específicos (dados primários) como descritos no Capítulo 2. Em muitos países, esse tipo de estudo é realizado por um centro nacional de estatísticas em saúde. Os estudos puramente descritivos não tentam analisar possíveis associações entre exposições e efeito. Usualmente, são baseados em estatísticas de mortalidade e podem analisar a ocorrência de óbitos de acordo com a idade, sexo ou grupo étnico durante um período específico de tempo ou em vários países.

Um exemplo clássico de dados descritivos é mostrado na Figura 3.1, ele apresenta o padrão de mortalidade materna na Suécia desde a metade do século XVIII. O gráfico mostra a taxa bruta de mortalidade materna por 100 mil nascidos vivos<sup>2</sup>. Esses dados podem ser de grande valor na identificação de fatores responsáveis pela diminuição da

Figura 3.1. Taxa bruta de mortalidade materna na Suécia entre 1750 e 1975<sup>2</sup>

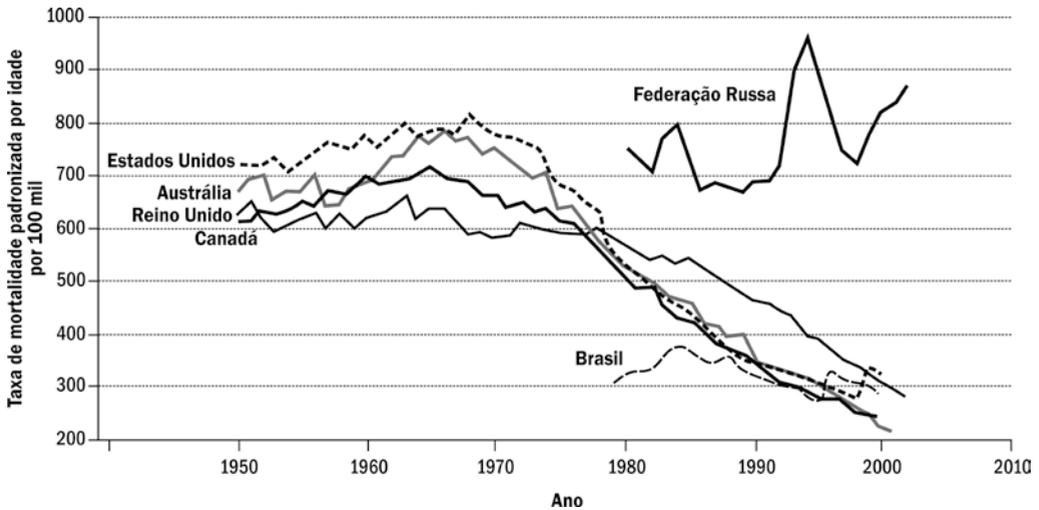
mortalidade. É interessante investigar as possíveis mudanças nas condições de vida das mulheres jovens entre 1860 e 1870 que resultaram em aumento na mortalidade materna no país nesse período. De fato, foi uma época de pobreza na Suécia, com quase um milhão de suecos emigrando, a maioria deles para os Estados Unidos.

A Figura 3.2 é também baseada em dados de mortalidade coletados rotineiramente e proporciona um exemplo de mudança nas taxas de morte ao longo do tempo em seis países. Esse gráfico mostra que as taxas de mortalidade por doença cardíaca caíram mais de 70% nas últimas três décadas em vários países, incluindo Austrália, Canadá, Reino Unido e Estados Unidos. Ao mesmo tempo, essas taxas em outros países, tais como o Brasil e a Rússia, permaneceram as mesmas ou aumentaram<sup>3</sup>. O próximo passo na investigação dessa diferença deveria buscar informações sobre a comparabilidade dos registros de óbitos, mudanças na incidência e na letalidade das doenças e nos fatores de risco os quais a população tem sido exposta.

## Estudos ecológicos (ou de correlação)

Os estudos ecológicos (ou de correlação) são úteis para gerar hipóteses. Em um estudo ecológico, as unidades de análise são grupos de pessoas ao invés de indivíduos. Por exemplo, foi encontrada uma associação entre média de vendas de droga anti-asmática e a ocorrência de um número elevado de óbitos por asma em diferentes províncias da Nova Zelândia. Tais observações deveriam ser testadas levando-se em conta todos os potenciais fatores de confusão a fim de excluir a possibilidade de que outras

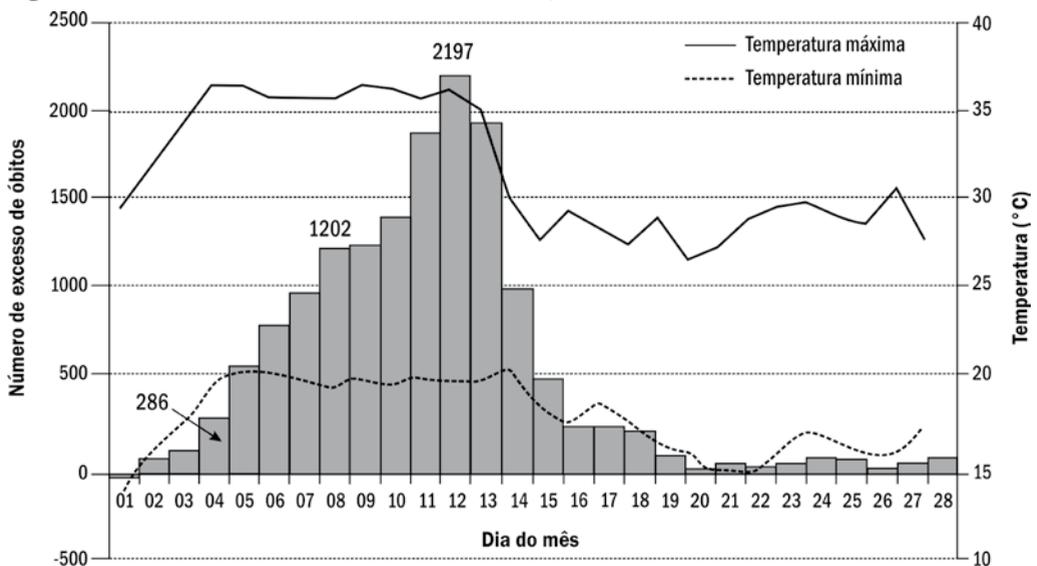
**Figura 3.2. Taxa de mortalidade padronizada por idade para doença cardíaca entre homens com 30 anos de idade ou mais em diferentes países,<sup>3</sup> entre 1950 e 2002**



características, por exemplo, a severidade da doença em diferentes populações, não seja a responsável por essa associação.

Os estudos ecológicos também podem ser feitos comparando-se populações em diferentes lugares ao mesmo tempo ou, em uma série temporal, comparando-se a mesma população em diferentes momentos. Os estudos de série temporal podem reduzir o efeito de confusão causado pelo nível socioeconômico, que é um potencial problema nos estudos ecológicos. Se o período de tempo em um estudo de série temporal for muito curto, como em um estudo de série temporal diária (Figura 3.3), o fator confusão é praticamente zero, com os participantes do estudo servindo como seus próprios controles.

**Figura 3.3. Óbitos durante a onda de calor em Paris, 2003<sup>5</sup>**



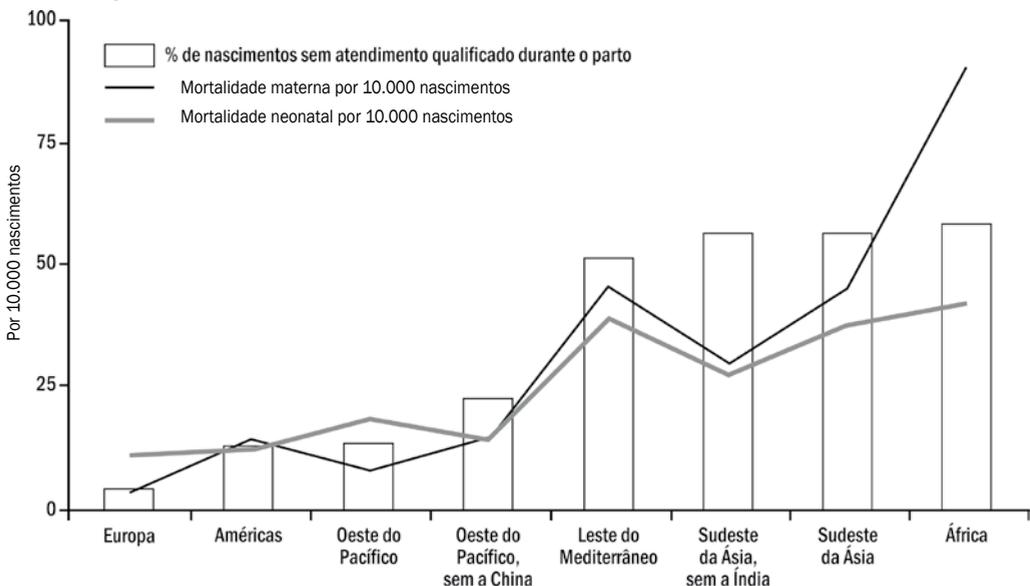
Embora fáceis de realizar, os estudos ecológicos são frequentemente difíceis de interpretar, uma vez que raramente é possível encontrar explicações para os resultados obtidos. Em geral, os estudos ecológicos baseiam-se em dados coletados com outros propósitos (dados de rotina ou secundários); assim, dados de diferentes exposições e de fatores socioeconômicos podem não estar disponíveis. Além disso, uma vez que a unidade de análise é uma população ou um grupo populacional, a relação entre exposição e efeito no nível individual não pode ser estabelecida. Um atrativo dos estudos ecológicos é que podem ser utilizados dados de diferentes populações com características muito diferentes ou extraídos de diversas fontes de dados.

O aumento da taxa de mortalidade durante a onda de calor na França em 2003 (Figura 3.3) mostrou-se correlacionado ao aumento da temperatura, embora o aumento diário da poluição do ar deve, também, ter contribuído. Esse aumento dos óbitos ocorreu principalmente na população idosa, sendo a causa básica da morte frequentemente registrada como decorrente de doença cardíaca ou pulmonar.

## Falácia ecológica

A falácia ecológica ou viés ocorre quando são tiradas conclusões impróprias com base em estudos ecológicos. O viés ocorre porque a associação observada entre as variáveis no nível de grupo não representa, necessariamente, a associação existente no nível individual (ver Capítulo 2). Um exemplo de possível falácia ecológica é mostrado na Figura 3.4, na qual estabelece-se associação entre mortalidade neonatal e materna e o atendimento não qualificado durante o parto.<sup>6</sup> Claramente, outros fatores que não somente o atendimento por equipe não treinado podem, também, ter impacto sobre as condições de nascimento. Tais inferências ecológicas, mesmo que limitadas, podem desencadear um trabalho epidemiológico mais detalhado.

**Figura 3.4. A mortalidade neonatal e materna está associada à falta de atendimento qualificado durante o parto<sup>6</sup>**



## Estudos transversais (seccionais ou de prevalência)

Os estudos transversais medem a prevalência da doença e, por essa razão, são frequentemente chamados de estudos de prevalência. Em um estudo transversal, as medidas de exposição e efeito (doença) são realizadas ao mesmo tempo. Por esse motivo, não é fácil avaliar as associações encontradas nesses estudos. A questão-chave nesse tipo de delineamento é saber se a exposição precede ou é consequência do efeito. Se os dados coletados representam a exposição antes da ocorrência de qualquer efeito, a análise pode ser feita de modo semelhante à utilizada nos estudos de coorte.

Os estudos transversais são relativamente baratos, fáceis de conduzir e úteis na investigação das exposições que são características individuais fixas tais como grupo étnico e grupo sanguíneo. Na investigação de surtos epidêmicos, a realização de um estudo transversal medindo diversas exposições é, em geral, o primeiro passo para a determinação da sua causa.

Os dados obtidos através dos estudos transversais são úteis para avaliar as necessidades em saúde da população. Dados provenientes de pesquisas transversais repetidas, com amostragem aleatória e definições padronizadas, fornecem indicadores úteis de tendências.<sup>7,8</sup> Cada pesquisa deve ter um propósito muito claro. Para ser válida, a pesquisa precisa ter um questionário bem elaborado, uma amostra de tamanho apropriado e uma boa taxa de resposta.

Vários países conduzem pesquisas transversais regulares com uma amostra representativa de sua população. Essas pesquisas enfatizam características pessoais e demográficas, doenças e hábitos relativos à saúde. A frequência de doenças ou outras características são, então, examinadas em relação à idade, sexo e grupo étnico. Pesquisas transversais sobre fatores de risco para doenças crônicas têm sido conduzidas em um grande número de países (Quadro 3.1).

### Quadro 3.1. InfoBase Global da OMS: uma ferramenta online

A InfoBase Global da OMS (<http://infobase.who.int>) coleta, armazena e disponibiliza informações sobre doenças crônicas e seus fatores de risco (sobrepeso/obesidade, pressão sanguínea, colesterol, álcool, tabagismo, ingestão de frutas e vegetais, sedentarismo, diabetes) para 186 países. A InfoBase foi iniciada em 2002 para melhorar o acesso de profissionais de saúde e de pesquisadores aos dados de países sobre doenças crônicas e fatores de risco associados. Ela oferece a vantagem de acesso não somente aos dados, mas à toda metodologia de forma completa. As seguintes opções estão disponíveis online:

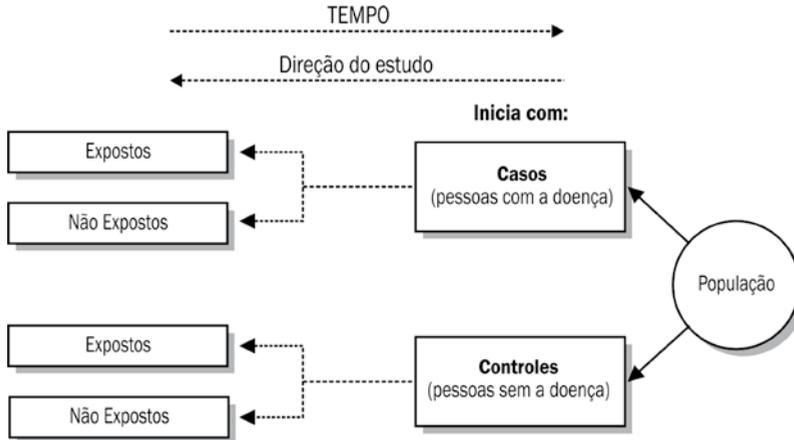
- comparações entre países utilizando estimativas da OMS para determinados fatores de risco;
- perfil dos países mostrando os dados representativos mais recentes no nível nacional;
- uso de ferramenta que permite buscar em todos os países-membros dados sobre determinado fator de risco.

## Estudos de casos e controles

Estudos de casos e controles constituem uma forma relativamente simples de investigar a causa das doenças, particularmente doenças raras. Esse tipo de estudo inclui pessoas com a doença (ou outra variável de desfecho) e um grupo controle (grupo de comparação ou referência) composto de pessoas não afetadas pela doença ou variável de desfecho. A ocorrência de uma possível causa é comparada entre casos e controles. Os investigadores coletam dados sobre a ocorrência da doença em um determinado momento no tempo e sobre a ocorrência de exposições em algum momento no passado.

Os estudos de casos e controles são, portanto, longitudinais, diferentes dos estudos transversais (Figura 3.5). Os estudos de casos e controles também são chamados de retrospectivos, uma vez que o investigador busca, no passado, uma determinada causa (exposição) para a doença ocorrida. Entretanto, isso pode causar confusão porque os termos retrospectivos e prospectivos também são utilizados para descrever o tempo da coleta dos dados em relação ao momento atual. Nesse caso, um estudo de casos e controles pode ser tanto retrospectivo, quando os dados fazem referência ao passado, quanto prospectivo, quando os dados são continuamente coletados no decorrer do tempo.

**Figura 3.5. Delineamento de um estudo de casos e controles**



### Seleção de casos e controles

Um estudo de casos e controles tem início com a seleção de casos, que deveriam representar todos os casos de uma determinada população. Os casos são selecionados com base na doença, mas não na exposição. Os controles são pessoas sem a doença. Um aspecto importante e desafiador dos estudos de casos e controles de base populacional é encontrar uma maneira custo-efetiva de identificar os controles<sup>9</sup>. A tarefa mais difícil é selecionar os controles de modo que representem a prevalência de exposição na população de onde os casos foram originados. Além disso, a escolha de casos e controles não deve ser influenciada pelo nível de exposição, que deve ser determinada da mesma maneira para ambos. Não é necessário que casos e controles incluam toda a população, podendo ser restritos a qualquer subgrupo específico como, por exemplo, pessoas idosas, homens ou mulheres.

Os controles deveriam representar pessoas que seriam incluídas no estudo como casos, se tivessem desenvolvido a doença. Idealmente, os estudos de casos e controles usam casos novos (incidentes), para evitar a dificuldade de separar fatores relacionados à causalidade e à sobrevivência, embora vários estudos tenham sido conduzidos utilizando dados de prevalência (por exemplo, estudos de casos e controles para malformações congênitas). Os estudos de casos e controles podem estimar os riscos relativos a uma doença, mas eles não podem determinar a incidência absoluta dela.

### Exposição

Um aspecto importante dos estudos de casos e controles é a determinação do início e da duração da exposição tanto para casos quanto para controles. No delineamento de casos e controles, o nível de exposição de casos é usualmente determinado após o desenvolvimento da doença (dados retrospectivos) e, em geral, pelo questionamento

direto à pessoa afetada ou a um parente ou amigo (Quadro 3.2). A resposta do informante pode ser influenciada pelo conhecimento das hipóteses sob investigação ou pela experiência que tem sobre a doença.

### Quadro 3.2. Talidomida

Um clássico exemplo de um estudo de casos e controles foi a descoberta da relação entre a talidomida e defeitos dos membros do corpo em bebês nascidos na República Federal da Alemanha entre 1959 e 1960. O estudo, realizado em 1961, comparou crianças afetadas com crianças normais. Das 46 mulheres que tiveram bebês com malformações típicas, 41 haviam tomado talidomida entre a quarta e a nona semanas de gestação, enquanto que nenhuma das 300 mães do grupo controle, que tiveram crianças normais, haviam ingerido essa droga neste período.<sup>40</sup> O momento exato da ingestão da droga foi crucial para determinar a relevância da exposição.

Um exemplo do uso de um delineamento de casos e controle é mostrado na Tabela 3.2. Na Papua Nova Guiné, pesquisadores compararam a história do consumo de carne entre pessoas que tiveram enterite necrotizante e pessoas que não tiveram esta doença. Proporcionalmente, um maior número de pessoas que tiveram a doença (50 de 61) relataram consumo prévio de carne em relação àqueles que não tiveram a doença (16 de 57)<sup>41</sup>.

Algumas vezes, a exposição é determinada por medidas bioquímicas (por exemplo, presença de chumbo no sangue ou cádmio na urina), que podem não refletir de forma precisa a exposição ocorrida no passado. Por exemplo, a presença de chumbo no sangue aos seis meses de idade não é um bom indicador de exposição para idade entre 1 e 2 anos, que é a faixa etária de maior sensibilidade ao chumbo. Este problema pode ser evitado se a exposição for estimada através de um sistema de registro (por exemplo, resultados armazenados de exame de sangue de rotina ou registros de empregados) ou se o estudo de casos e controles for conduzido prospectivamente. Neste caso, os dados sobre exposição foram coletados antes do desenvolvimento da doença (Quadro 3.3).

posição ocorrida no passado. Por exemplo, a presença de chumbo no sangue aos seis meses de idade não é um bom indicador de exposição para idade entre 1 e 2 anos, que é a faixa etária de maior sensibilidade ao chumbo. Este problema pode ser evitado se a exposição for estimada através de um sistema de registro (por exemplo, resultados armazenados de exame de sangue de rotina ou registros de empregados) ou se o estudo de casos e controles for conduzido prospectivamente. Neste caso, os dados sobre exposição foram coletados antes do desenvolvimento da doença (Quadro 3.3).

### Razão de odds

A associação entre uma exposição e uma doença (risco relativo) em um estudo de caso e controle é uma medida calculada pela razão de *odds* (RO ou de produtos cruzados), que é a razão do *odds* de exposição entre os casos dividido pelo *odds* de exposição entre os controles. Para os dados da Tabela 3.3, a razão de *odds* é dada por:

$$RO = (50/11) \div (16/41) = \frac{50 \times 41}{11 \times 16} = 11,6$$

Isto significa que os casos tiveram uma probabilidade 11,6 vezes maior de terem ingerido carne recentemente do que os controles.

A razão de *odds* é muito semelhante ao risco relativo, principalmente se a doença for rara. Para a razão de *odds* ser uma boa aproximação do risco relativo, os casos e controles devem ser representativos da população geral no que diz respeito à exposição. No entanto,

em virtude de a incidência da doença ser desconhecida, o risco absoluto não pode ser calculado. Uma razão de *odds* deve vir sempre acompanhada do seu respectivo intervalo de confiança observado ao redor do valor estimado (ver Capítulo 4).

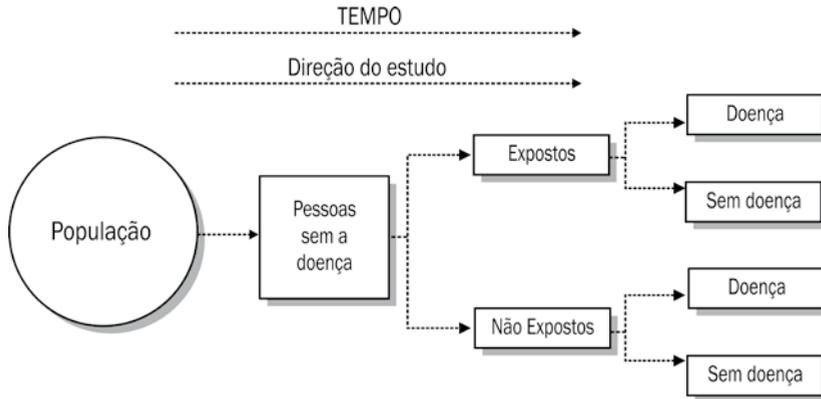
## Estudos de coortes

Os estudos de coorte, também chamados longitudinais ou de incidência, iniciam com um grupo de pessoas livres da doença, que são classificados em subgrupos, de acordo com a exposição a uma causa potencial da doença ou desfecho sob investigação (Figura 3.6). As variáveis de interesse são especificadas e medidas e a coorte inteira

**Tabela 3.2. Associações entre consumo recente de carne e enterite necrotizante na Papua Nova Guiné<sup>41</sup>**

		Exposição (ingestão recente de carne)		
		Sim	Não	Total
Doença (enterite necrotizante)	Sim	50	11	61
	Não	16	41	57
	Total	66	52	118

Figura 3.6. Delineamento de um estudo de coorte



acompanhada com o objetivo de ver o surgimento de novos casos de doença (ou outro desfecho) difere entre os grupos, conforme a presença ou não de exposição. Em virtude de os dados coletados fazerem referência a diferentes pontos no tempo, os estudos de coorte são longitudinais, fato que os torna semelhantes aos de casos e controles.

Os estudos de coorte são chamados de estudos prospectivos, mas essa terminologia é confusa e, por isso, deve ser evitada. Como mencionado previamente, o termo “prospectivo” refere-se ao momento da coleta dos dados e não a relação entre exposição e efeito (doença). Assim, os estudos de coorte podem ser tanto prospectivos quanto retrospectivos.

Os estudos de coorte fornecem a melhor informação sobre a etiologia das doenças e a medida mais direta do risco de desenvolvê-la. Embora conceitualmente simples, os estudos de coorte são bastante caros porque podem requerer longos períodos de acompanhamento, visto que a doença pode ocorrer após uma exposição prolongada. Por exemplo, o período de indução para a leucemia causada por radiação (isto é, o tempo necessário para uma causa específica produzir um desfecho) é de muitos anos, sendo, portanto, necessário acompanhar os participantes por um longo período de tempo. Entretanto, no caso do tabagismo, por exemplo, muitas pessoas têm esse hábito estável e as informações sobre as exposições no passado podem ser coletadas no momento da definição da coorte.

Em situações com exposições agudas, a relação causa-efeito pode ser óbvia, mas estudos de coorte são também usados para investigar efeitos crônicos ou tardios.

Como os estudos de coorte iniciam com pessoas expostas e não expostas, as dificuldades em medir as exposições determinam a facilidade com que o estudo será conduzido. Se a doença for rara tanto no grupo exposto quanto no não exposto pode ser difícil assegurar um grupo de estudo suficientemente grande.

Os gastos de um estudo de coorte podem ser reduzidos utilizando-se, como parte dos procedimentos de acompanhamento, dados coletados de rotina sobre morbidade e mortalidade, tais como registros de doenças ou de óbito. Um exemplo é o Estudo de Saúde das Enfermeiras (Quadro 3.4).

#### Quadro 3.3. Efeitos tardios de envenenamento: Bhopal, Índia

Um exemplo de medida do efeito no longo prazo foi o envenenamento catastrófico de pessoas residentes próximas a uma fábrica de pesticidas em Bhopal, Índia, em 1984.<sup>12</sup> Uma substância química intermediária no processo de produção, o metilisocianeto, vazou de um tanque e a fumaça espalhou-se pelas áreas residenciais próximas, expondo meio milhão de pessoas ao gás e matando cerca de 20 mil pessoas. Outras 120 mil ainda sofrem problemas de saúde causados pelo acidente e posterior poluição. Os efeitos agudos foram facilmente estudados com um delineamento transversal. No entanto, os efeitos crônicos discretos e os que se desenvolveram após um longo período de latência estão ainda sendo estudados através de delineamentos de coorte.

Uma vez que os estudos de coorte recrutam pessoas saudáveis no seu início, é possível avaliar uma ampla variação de desfechos (em contraste com o que pode ser alcançado nos estudos de casos e controles). Por exemplo, o estudo de coorte de Framingham, iniciado em 1948, investiga fatores de risco para um grande número de doenças,

incluindo doença respiratória e cardiovascular e alterações musculoesqueléticas.<sup>14</sup>

#### **Quadro 3.4. Estudo sobre a saúde das enfermeiras**

O alto custo de uma coorte é o fator que mais dificulta a realização desse tipo de estudo. Em vista disso, alguns métodos têm sido desenvolvidos para torná-lo mais barato. Em 1976, 121.700 enfermeiras casadas com idade entre 30 e 55 anos iniciaram a pesquisa de Saúde das Enfermeiras. A cada dois anos, questionários autoaplicáveis eram enviados para essas enfermeiras, que forneciam informações sobre comportamento saudável, história médica e reprodutiva. A proposta inicial desse estudo de coorte foi avaliar os efeitos do uso de anticoncepcional oral sobre sua saúde. Os investigadores testaram seus métodos em um pequeno subgrupo da coorte e obtiveram informações sobre o desfecho de doenças através das informações rotineiras de saúde.<sup>13</sup> Além de estudar a relação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de câncer de mama e ovário, eles também puderam avaliar a ocorrência de outras doenças nessa coorte, como doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) e a relação entre fumo e o risco de AVC, como mostra a Tabela 2.3. Embora o AVC seja uma causa relativamente comum de óbitos, sua ocorrência é rara entre mulheres jovens. Isto requer uma coorte com grande número de participantes para estudá-lo.<sup>10</sup>

Estudos em larga escala, similares ao de Framingham, têm sido iniciados na China. Características demográficas básicas, história médica e principais fatores de risco cardiovascular, incluindo medida da pressão sistólica e peso, foram obtidos de uma amostra representativa de 169.871 homens e mulheres com 40 anos ou mais de idade em 1990. Os pesquisadores planejam seguir essa coorte regularmente.<sup>15</sup>

Um tipo especial de coorte é o estudo de gêmeos idênticos, onde o fator de confusão atribuído à variação genética – entre pessoas expostas e não expostas para um determinado fator – pode ser eliminado. Tais estudos têm proporcionado fortes evidências sobre a relação causa-efeito para doenças crônicas. O sistema sueco de registros de gêmeos é um bom exemplo do tipo de fonte de dados que pode ser utilizado para responder inúmeras questões epidemiológicas.<sup>16</sup>

#### **Estudos de coorte histórica**

Os custos podem ser ocasionalmente reduzidos utilizando-se uma coorte histórica – as pessoas são identificadas a partir de registros de exposição no passado. Por exemplo, têm sido utilizados registros, entre membros das forças armadas, que estiveram expostos a resíduos radioativos em locais de testes de bombas nucleares visando examinar o seu possível papel causal no desenvolvimento de câncer nos últimos 30 anos.<sup>17</sup> Esse tipo de investigação é chamada de estudo de coorte histórica, porque todos os dados sobre exposição e efeito (doença) foram coletados antes do início do atual estudo. São amplamente utilizadas em estudos sobre câncer ocupacional.

#### **Quadro 3.5. Estudo de caso controle aninhado de câncer gástrico**

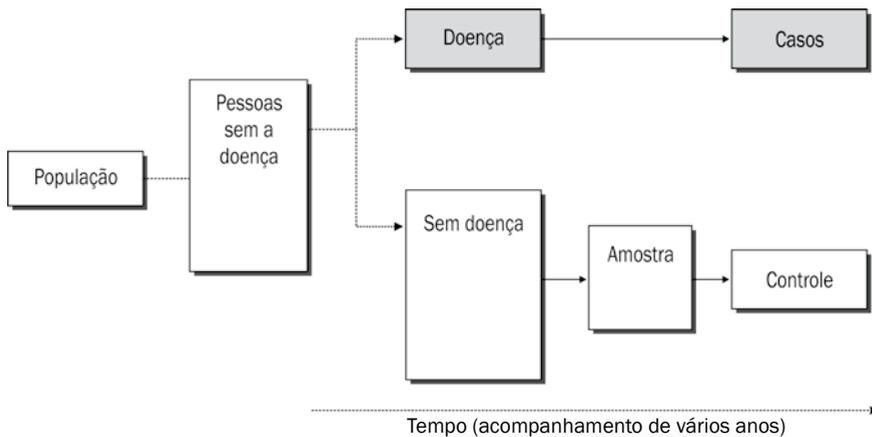
Para determinar se a infecção por *Helicobacter pylori* estava associada com câncer gástrico, investigadores utilizaram uma coorte de 128.992 pessoas que tinha sido estabelecida em meados da década de 1960. Em 1991, 186 pessoas da coorte original haviam desenvolvido câncer gástrico. Os investigadores realizaram, então, um estudo de casos e controles aninhado selecionaram as 186 pessoas com câncer gástrico como caso e outras 186 pessoas sem câncer e, da mesma coorte, como controles. O status de infecção por *H. pylori* foi determinado retrospectivamente a partir de amostras séricas que tinham sido armazenadas desde a década de 1960. Oitenta e quatro por cento das pessoas com câncer gástrico e somente 61% do grupo controle haviam sido previamente infectadas com *H. pylori*, sugerindo uma associação positiva entre infecção por *H. pylori* e risco para câncer gástrico.<sup>18</sup>

Esse tipo de delimitação reduz o custo dos estudos de coorte. Casos e controles são ambos escolhidos a partir de uma coorte previamente definida, para os quais algumas informações sobre exposição e fatores de risco já estão disponíveis (Figura 3.7). Informações adicionais detalhadas sobre novos casos e controles selecionados para o estudo são coletadas e analisadas. Este delineamento é particularmente útil quando a medida da exposição é cara. Um exemplo de casos e controles aninhados a uma coorte é mostrado na Quadro 3.5.

#### **Estudos de casos e controles aninhados a uma coorte**

Este tipo de delimitação reduz o custo dos estudos de coorte. Casos e controles são ambos escolhidos a partir de uma coorte previamente definida, para os quais algumas informações sobre exposição e fatores de risco já estão disponíveis (Figura 3.7). Informações adicionais detalhadas sobre novos casos e controles selecionados para o estudo são coletadas e analisadas. Este delineamento é particularmente útil quando a medida da exposição é cara. Um exemplo de casos e controles aninhados a uma coorte é mostrado na Quadro 3.5.

Figura 3.7. Delineamento de um estudo de caso e controle



## Sumário dos estudos epidemiológicos

A Tabela 3.3 resume as aplicações dos diferentes tipos de estudos observacionais e a Tabela 3.4 mostra as vantagens e desvantagens dos principais tipos de estudos observacionais.

Tabela 3.3. Aplicações de diferentes tipos de delineamentos observacionais<sup>a</sup>

Objetivo	Ecológico	Transversal	Casos e controles	Coorte
Pesquisa de doença rara	++++	-	+++++	-
Pesquisa de causa rara	++	-	-	+++++
Teste de múltiplos efeitos de causa	+	++	-	+++++
Estudo de múltiplos efeitos e determinantes	++	++	++++	+++
Mensurações da relação temporal	++	-	+ <sup>b</sup>	+++++
Mensuração direta da incidência	-	-	+ <sup>c</sup>	+++++
Pesquisa de períodos prolongados de latência	-	-	+++	-

<sup>a</sup> +...+++++ indica o grau geral de adequabilidade; há excessões

- não adequado

<sup>b</sup> se prospectivo

<sup>c</sup> baseado na população

## Epidemiologia experimental

Os estudos experimentais ou de intervenção têm por objetivo tentar mudar uma variável em um ou mais grupos de pessoas. Isso pode significar a eliminação de um fator alimentar relacionado a uma causa alérgica ou o teste de um novo tratamento para um grupo selecionado de pacientes. Os efeitos de uma intervenção são medidos através da comparação do desfecho nos grupos experimental e controle. Uma vez que são determinados estritamente pelo protocolo de estudo, considerações éticas são de extrema importância nesse tipo de estudo. Por exemplo, a nenhum paciente deveria ser negado o tratamento apropriado em função de sua participação em um experimento, e o tratamento a ser testado deve ser aceitável à luz dos conhecimentos atuais. Nesse tipo de estudo, o consentimento informado por parte dos participantes é sempre necessário.

**Tabela 3.4. Vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de estudos observacionais**

Objetivo	Ecológico	Transversal	Casos e controles	Coorte
Probabilidade de:				
viés de seleção	NA	média	alto	baixo
viés de memória	NA	alta	alto	baixo
perda do acompanhamento	NA	NA	baixo	alto
confundimento	alto	média	média	baixa
tempo requerido	baixo	média	média	alto
custo	baixo	média	média	alto

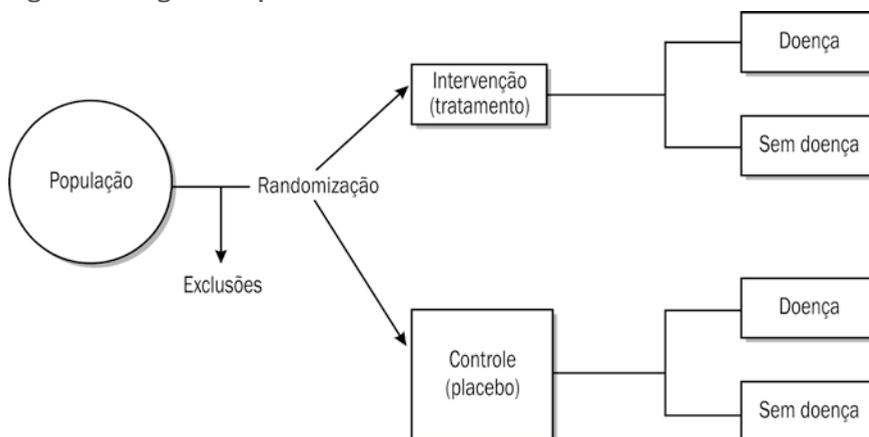
NA: não aplicável.

Estudos de intervenção incluem os ensaios clínicos randomizados, os ensaios de campo e as intervenções comunitárias.

## Ensaio clínico randomizado

O ensaio clínico randomizado é um experimento epidemiológico que tem por objetivo estudar os efeitos de uma intervenção em particular. Os indivíduos selecionados são aleatoriamente alocados para os grupos intervenção e controle, e os resultados são avaliados comparando-se os desfechos entre esses grupos.

O diagrama esquemático de um ensaio clínico randomizado é mostrado na Figura 3.8. Para assegurar que os grupos comparados sejam equivalentes, os pacientes são alocados aleatoriamente, ou seja, ao acaso. Isso garante a comparabilidade entre os grupos intervenção e controle desde o início da intervenção. Assim, quaisquer diferenças observadas entre eles serão decorrentes do acaso, não sendo, portanto, afetadas por viés do investigador.

**Figura 3.8. Diagrama esquemático de um ensaio clínico randomizado**

## Ensaio de campo

Ensaio de campo, em contraste com os ensaios clínicos, envolvem pessoas que estão livres de doença, mas sob risco de desenvolvê-la. Os dados são coletados “no campo”,

usualmente entre pessoas da população geral não institucionalizadas. Uma vez que os participantes estão livres da doença e o propósito é prevenir a ocorrência de doenças mesmo entre aquelas de baixa frequência, os ensaios de campo envolvem um grande número de pessoas, o que os torna caro e logisticamente complicados. Um dos maiores ensaios de campo já realizados foi para testar a vacina Salk para prevenção da poliomielite, que envolveu mais de um milhão de crianças.

Os ensaios de campo podem ser utilizados para avaliar intervenções que objetivam reduzir a exposição sem necessariamente medir a ocorrência dos efeitos sobre a saúde. Por exemplo, diferentes métodos para proteção a exposição de pesticida têm sido testados dessa forma. Outro exemplo é a medida de chumbo sérico em crianças. Ensaios de campo mostraram que a exclusão do chumbo na composição das tintas utilizadas para pintar domicílios forneceu proteção às crianças. Esse tipo de estudo de intervenção pode ser realizado em pequena escala e com custos menores quer seja porque não envolvem acompanhamentos de longo período, quer seja porque não exigem a medida de doença como desfecho.

## Ensaios comunitários

Nesse tipo de experimento, os grupos de tratamento são comunidades ao invés de indivíduos. Esse delineamento é particularmente apropriado para doenças que tenham suas origens nas condições sociais e que possam ser facilmente influenciadas por intervenções dirigidas ao comportamento do grupo ou do indivíduo. As doenças cardiovasculares são um bom exemplo de uma condição apropriada para ensaios comunitários, muitas das quais estão, agora, sob investigação.

### Limitações dos ensaios comunitários

Uma limitação desse tipo de delineamento é que somente um pequeno número de comunidades pode ser incluído e a alocação aleatória das comunidades não é muito prática. Assim, outros métodos são requeridos para assegurar que quaisquer diferenças encontradas ao final do estudo possam ser atribuídas à intervenção e não a diferenças inerentes às comunidades. Além disso, é difícil isolar as comunidades onde a intervenção está sendo conduzida devido a mudanças sociais em curso.

A Figura 3.9 mostra um ensaio comunitário sobre tuberculose na zona rural da Etiópia.<sup>21</sup> Nesse ensaio, 32 comunidades – com uma população combinada de 350 mil pessoas – foram randomicamente alocadas para fazer parte de um grupo de intervenção e de um grupo controle. Esse estudo mostrou que houve aumento na velocidade de identificação de casos de tuberculose em determinadas comunidades.

### Quadro 3.6. Ensaio de intervenção comunitária em cidades Stanford

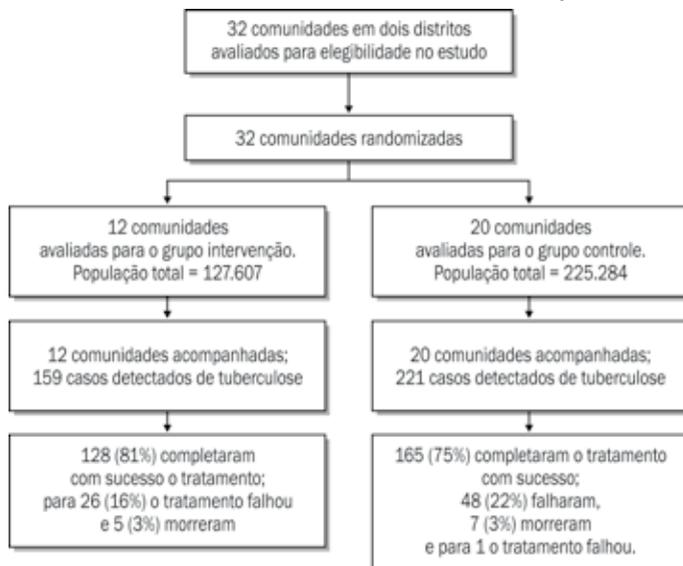
O projeto Stanford Cinco-Cidades iniciado em 1978 como um dos vários estudos de intervenção comunitária delineado para população com baixo risco para doença cardiovascular. Os pesquisadores acreditavam que a abordagem no nível comunitário era a melhor forma para medir a multiplicidade de fatores de risco e sua interrelação com vários comportamentos em saúde. Embora alguns componentes da intervenção tenham se mostrado efetivos, quando avaliados individualmente, como, por exemplo, a eficiência de programas de ampla divulgação na mídia, mudanças favoráveis também ocorreram em cidades-controle. Parte destes problemas foi atribuída à limitação do delineamento utilizado. A validade interna do estudo ficou comprometida porque somente poucas unidades de intervenção puderam ser estudadas detalhadamente. Os pesquisadores também observaram a necessidade de melhorar as intervenções educacionais e expandir a política ambiental e de saúde que são componentes da promoção de saúde.

## Erros potenciais em estudos epidemiológicos

As investigações epidemiológicas têm por objetivo fornecer medidas precisas da ocorrência das doenças (ou outros desfechos). No entanto, há muitas possibilidades

de erro nessas medidas. Os epidemiologistas têm tentado minimizar esses erros e estimar o impacto daqueles que não podem ser eliminados. Os erros podem ser aleatórios ou sistemáticos.

**Figura 3.9. Perfil das comunidades randomizadas para intervenção e controle<sup>23</sup>**



## Erro aleatório

O erro aleatório ocorre quando o valor medido na amostra do estudo diverge, devido ao acaso, do verdadeiro valor da população. O erro aleatório decorre de medida imprecisa da associação. As três principais causas de erro aleatório são:

- variação biológica individual;
- erro de amostragem;
- erros de medida.

Um erro aleatório nunca pode ser completamente eliminado porque quase sempre o estudo é conduzido em uma pequena amostra da população. O erro de amostragem decorre, geralmente, da falta de representatividade da amostra, que não contempla toda a variabilidade da população. A melhor forma de reduzir o erro de amostragem é aumentar o tamanho amostral. A variação individual sempre ocorre e nenhuma medida é perfeitamente precisa. Os erros de medidas podem ser reduzidos através do uso de protocolos rigorosos e da realização de medidas individuais, o mais preciso possível. Os investigadores necessitam entender os métodos de medida que estão sendo utilizados no estudo e os potenciais erros que estes podem causar. Idealmente, os laboratórios deveriam ser capazes de documentar a acurácia e a precisão de suas medidas através de um controle sistemático de qualidade.

## Tamanho da amostra

O tamanho da amostra deve ser grande o suficiente a fim de que o estudo tenha poder estatístico para detectar as diferenças importantes. O cálculo do tamanho da amostra

pode ser feito usando uma fórmula padrão fornecida no capítulo 4. As seguintes informações são necessárias antes de o cálculo ser realizado:

- nível de significância estatística capaz de detectar uma diferença;
- erro aceitável, ou a chance de não detectar um efeito real;
- magnitude do efeito sob investigação;
- frequência da doença na população;
- tamanho adequado dos grupos que estão sendo comparados.

Na realidade, o tamanho da amostra é frequentemente determinado por considerações logísticas e financeiras. Um guia prático para determinar o tamanho da amostra em estudos sobre saúde foi publicado pela OMS.<sup>22</sup>

A precisão de um estudo pode também ser melhorada assegurando-se que os grupos sejam de tamanho apropriado. Isso diz respeito, frequentemente, aos estudos de casos e controles em relação à determinação do número ideal de controles para cada caso, visto que isso depende do custo relativo em selecioná-los. Não é possível definir uma proporção ideal de controles para cada caso, pois isso depende dos custos referentes ao acúmulo de casos e controles. Se os casos são escassos e os controles são abundantes, é adequado aumentar a razão de controles para cada caso. Por exemplo, no estudo de casos e controles sobre os efeitos da talidomida (Quadro 3.2), as 46 crianças afetadas foram comparadas com 300 crianças normais. Isso implica um caso para quase cinco controles. Em geral, não é muito vantajoso ter mais de quatro controles para cada caso. É importante assegurar que há suficiente similaridade entre casos e controles, quando os dados estão para ser analisados. Por exemplo, em termos de grupos de idade e classe social, se houver muitos casos em idade mais avançada que os controles, o estudo não poderá considerar a idade como potencial fator de confusão.

## Erro sistemático

O erro sistemático (ou viés) ocorre em epidemiologia quando os resultados diferem de uma maneira sistemática dos verdadeiros valores. Um estudo com um pequeno erro sistemático é dito ter uma alta precisão (acurácia). A precisão não é afetada pelo tamanho da amostra.

As possíveis fontes de erros sistemáticos em epidemiologia são muitas e variadas. Mais de 30 tipos específicos de vieses já foram identificados, sendo estes os principais:

- viés de seleção;
- viés de mensuração (classificação).

## Viés de seleção

O viés de seleção ocorre quando há uma diferença sistemática entre as características das pessoas selecionadas para o estudo em relação àquelas que não foram selecionadas. Uma fonte óbvia do viés de seleção ocorre quando os participantes são selecionados por conta própria (autoseleção), seja por estarem doentes ou por estarem preocupados com uma determinada exposição. É amplamente sabido, por exemplo, que os tabagistas que aceitam participar de um estudo sobre seu hábito de fumar diferem dos não respondentes, pois geralmente os não respondentes são tabagistas pesados. Em estudo sobre saúde infantil, nos quais a cooperação dos pais é necessária, pode também ocorrer viés de seleção. No estudo de coorte de recém-nascidos<sup>23</sup> em Pelotas, RS, a proporção de crianças acompanhadas com sucesso até os 12 meses variou de acordo com o nível de renda dos pais. Se os indivíduos que entraram ou permaneceram no estudo possuíam características diferentes daqueles que não foram

inicialmente selecionados ou que saíram antes de terminar o estudo, o resultado é uma estimativa enviesada da associação entre exposição e desfecho.

Um importante viés de seleção é introduzido quando a doença ou o fator em estudo por si só excluem a pessoa do estudo. Por exemplo, em uma indústria onde os trabalhadores estão expostos ao formaldeído, aqueles que mais sofrem por irritação ocular são, provavelmente, os mais propensos a deixarem o trabalho por solicitação própria ou atendendo conselho médico. Os trabalhadores que permanecem são menos afetados e um estudo de prevalência no local de trabalho, sobre a associação entre o formaldeído e irritação dos olhos, pode ser subestimado.

Nos estudos sobre epidemiologia ocupacional há, por definição, um importante viés de seleção chamado “efeito do trabalhador sadio” (Capítulo 9). Os trabalhadores devem ser suficientemente saudáveis para executar suas funções; os mais doentes ou portadores de incapacidade não chegam a ser admitidos no emprego. Similarmente, se um estudo é baseado no exame de pacientes em um centro de saúde e não há seguimento dos participantes que não retornaram, os resultados podem ser enviesados, pois os pacientes que não estão bem podem estar em casa ou hospitalizados. Em todos os tipos de delineamentos epidemiológicos é necessário considerar o viés de seleção.

## Viés de mensuração (ou de classificação)

O viés de mensuração ocorre quando a medida individual ou a classificação da doença ou exposição são imprecisas, isto é, não medem corretamente o que se propõem a medir. Há inúmeras fontes de viés de mensuração e seus efeitos variam de importância. Por exemplo, as medidas bioquímicas ou fisiológicas nunca são completamente precisas e, diferentes laboratórios produzem, frequentemente, resultados diferentes para um mesmo indivíduo. Se os testes dos grupos expostos e do grupo controle são analisados aleatoriamente, por diferentes laboratórios com procedimentos que não assegurem suficiente qualidade, os erros serão aleatórios e potencialmente menos sérios para a análise epidemiológica do que na situação em que todos os indivíduos do grupo exposto são analisados em um laboratório e todos do grupo controle em outro.

Um tipo de viés de mensuração importante em estudos de casos e controles retrospectivos é o viés de memória. Este viés ocorre quando há um diferencial de memória na informação para casos e controles. Por exemplo, os casos podem se lembrar mais facilmente de uma determinada exposição no passado, especialmente se esse conhecimento está relacionado com a doença em estudo como, por exemplo, a falta de exercício físico e doença cardíaca. O viés de memória pode exagerar o efeito associado à exposição – por exemplo, pacientes cardiopatas são mais propensos em admitir a falta de exercício físico no passado – ou subestimá-lo – se os casos, mais que os controles, deixarem de mencionar uma exposição no passado.

Se o viés de mensuração ocorrer igualmente nos grupos a serem comparados, o resultado estará quase sempre subestimado em relação à verdadeira força de associação (viés não diferencial). Esse tipo de viés pode ser responsável pela aparente discrepância entre os resultados de diferentes estudos epidemiológicos.

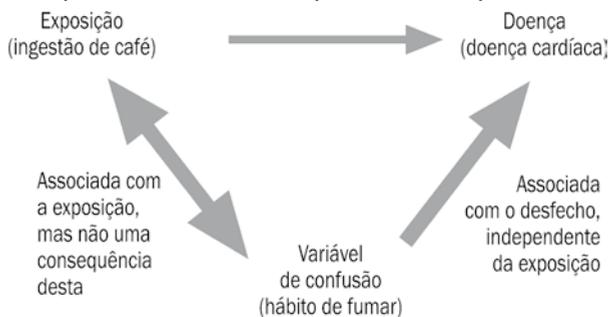
Se o investigador, técnico do laboratório ou o participante souber a condição da exposição, esse conhecimento pode influenciar na medida e causar viés do observador. Para evitar esse tipo de viés, as medidas podem ser obtidas de maneira cega ou duplo-cega. No estudo “cego”, os investigadores não sabem se os participantes pertencem ao grupo intervenção ou controle, já que no estudo “duplo-cego”, tanto os investigadores quanto os participantes não sabem a que grupo pertencem.

## Fator de confusão

O fator de confusão é outro grande problema nos estudos epidemiológicos. Ao se estudar a associação entre exposição a uma determinada causa (ou fator de risco) e a ocorrência da doença, o fator de confusão pode ocorrer quando existe outra exposição no estudo, que está associada com a doença e com a exposição em estudo. O problema aparece se esse fator estranho – por si só determinante ou fator de risco para a doença – encontrar-se desigualmente distribuído entre os subgrupos expostos. O fator de confusão ocorre quando o efeito de duas exposições (fatores de risco) não for diferenciado, levando à conclusão incorreta de que os efeitos são devido a uma variável e não a outra. Para ser fator de confusão, duas condições devem ser satisfeitas: a variável de confusão deve estar associada com a exposição, mas não ser consequência dela, e estar associada com os desfecho, independente da exposição. Ver a seguir na Figura 3.10.

O fator de confusão resulta da distribuição não randômica do fator de risco tanto na população quanto na amostra, levando a uma estimativa errada do efeito (Ver Qua-

**Figura 3.10. Fator de confusão: relação entre ingestão de café (exposição), doença cardíaca (desfecho) e uma terceira variável (hábito de fumar)**



dro 3.7). Nesse sentido, o fator de confusão pode parecer um viés, mas, na verdade, ele não resulta de um erro sistemático do delineamento da pesquisa.<sup>25</sup>

A classe social e a idade são frequentemente fatores de confusão em estudos epidemiológicos. Uma associação entre elevados níveis tensionais e doença coronariana pode, na verdade, representar mudanças concomitantes nas duas variáveis, que ocorrem com o aumento da idade; o potencial efeito da idade como fator de confusão deve ser considerado e, quando isso é feito, parece que os níveis tensionais elevados aumentam, de fato, o risco de doença coronariana.

No exemplo da Figura 3.10, o fator de confusão pode ser explicado pela relação demonstrada entre o consumo de café e o risco de doença coronariana, uma vez que o consumo de café está associado ao hábito de fumar cigarros: pessoas que tomam café estão mais propensas a fumar do que pessoas que não tomam café.

### Quadro 3.7. Fator de confusão: difícil para controlar

O termo “confusão” vem do latim *confundere*, significando junção, mistura. O fator de confusão pode ter uma influência muito importante nos resultados de um estudo causando, até mesmo, mudança na direção aparente de uma associação. Uma variável inicialmente tida como protetora pode, após controle para confundimento, ser identificada como fator de risco. O interesse nos fatores de confusão deve-se ao fato de eles poderem criar uma situação de aparente causalidade quando, na verdade, não existe. Para uma variável ser considerada um potencial fator de confusão ela deve, obrigatoriamente, estar relacionada à ocorrência de doença (isto é, ser um fator de risco) e com a exposição sob investigação. Assim, em um estudo sobre a exposição ao radônio e ao câncer de pulmão, o hábito de fumar não será um fator de confusão, se o número de fumantes for idêntico entre os expostos e os não expostos ao radônio.

É também sabido que o fumo é uma das causas da doença coronariana. É possível que a relação entre consumo de café e doença cardíaca coronariana reflita somente uma associação causal entre o hábito de fumar e a doença coronariana. Nessa situação, o fumo confunde a aparente relação entre o consumo de café e a doença coronariana porque o fumo está correlacionado ao consumo de café e é um fator de risco para aqueles que não consomem café.

## Controle dos fatores de confusão

Vários métodos estão disponíveis para controlar fatores de confusão. Esses métodos podem ser utilizados tanto no delineamento do estudo quanto na análise dos resultados.

Os métodos mais comumente empregados para controlar fatores de confusão no delineamento de um estudo são:

- randomização;
- restrição;
- emparelhamento.

Durante a análise dos resultados, os fatores de confusão podem ser controlado por:

- estratificação;
- modelagem estatística.

### **Randomização**

A randomização, aplicável somente nos estudos experimentais, é o método ideal para assegurar que potenciais variáveis de confusão sejam igualmente distribuídas entre os grupos que estão sendo comparados. O tamanho da amostra tem de ser suficientemente grande para evitar a distribuição randômica inadequada dessas variáveis. A randomização evita que ocorra associação entre as potenciais variáveis de confusão e as exposições que estão sendo consideradas.

### **Restrição**

Uma das formas de controlar os fatores de confusão é limitar o estudo a pessoas que apresentam uma característica em particular. Por exemplo, em um estudo sobre os efeitos do café na doença coronariana, a participação nesse estudo poderia ser restrita a não fumantes, removendo, assim, qualquer potencial fator de confusão resultante do hábito de fumar.

### **Emparelhamento**

Nesse caso, os participantes do estudo são selecionados de forma a assegurar que as variáveis de confusão sejam igualmente distribuídas nos dois grupos de comparação. Por exemplo, em um estudo de casos e controles sobre exercícios físicos e doença cardíaca coronariana, cada paciente poderá ser emparelhado com um controle de mesma faixa etária e sexo a fim de evitar que essas variáveis atuem como fator de confusão. O emparelhamento tem sido amplamente utilizado nos estudos de casos e controles, mas pode levar a problemas na seleção dos controles, se os critérios de emparelhamento forem muito restritos ou muito numerosos, o que é chamado sobre-emparelhamento.

O emparelhamento pode ser caro e demorado, mas é particularmente útil quando não há perigo de sobreposição entre casos e controles, como ocorre quando os casos são mais velhos que os controles.

## Estratificação

Nos grandes estudos é usualmente preferível controlar fatores de confusão na fase analítica ao invés de fazê-lo por ocasião do delineamento do estudo. Esses fatores podem ser controlados por estratificação, que envolve a medida da força de associação em categorias homogêneas bem definidas (estratos) das variáveis de confusão. Se a idade for um fator de confusão, a associação pode ser medida em, por exemplo, grupos de 10 anos; se o sexo ou o grupo étnico for um fator de confusão, a associação é medida separadamente para homens e mulheres ou em diferentes grupos étnicos. Vários métodos estão disponíveis para resumir a associação global e produzir uma média ponderada das estimativas calculadas em cada estrato separadamente.

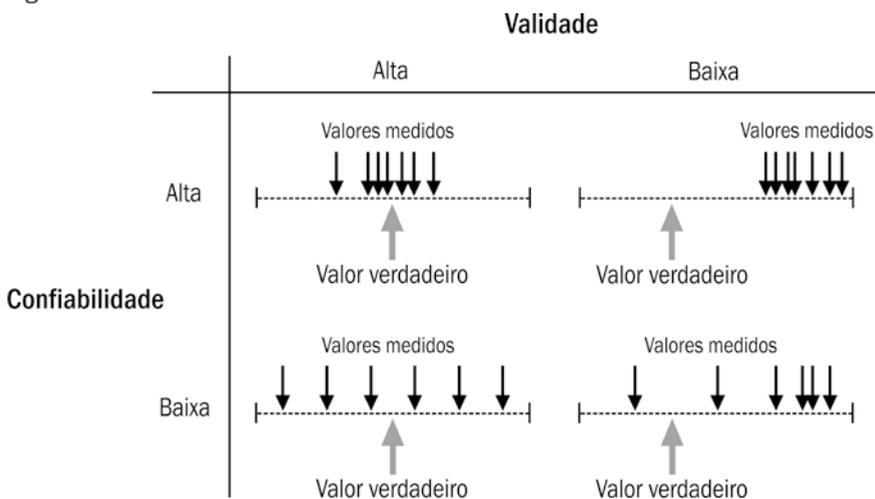
Embora a estratificação seja conceitualmente simples e relativamente fácil de fazer, é frequentemente limitada pelo tamanho do estudo e não pode ajudar no controle simultâneo de muitos fatores de confusão como, na maioria das vezes, é necessário. Nessa situação, modelos estatísticos multivariados são necessários para estimar a força de associação durante o controle simultâneo de mais de uma variável de confundimento. Um grande número de técnicas estatísticas estão disponíveis para essas análises (Ver Capítulo 4).

## Validade

A validade expressa a capacidade de um teste de medir aquilo que se propõe a medir. Um estudo é válido se os seus resultados correspondem à verdade; quando isso ocorre, não existe erro sistemático e o erro aleatório é o menor possível.

A Figura 3.11 indica a relação entre o valor verdadeiro e os valores medidos, para baixa e alta validade e confiabilidade. Com baixa confiabilidade, mas alta validade, os valores medidos se espalham, mas a média dos valores medidos está próxima do valor verdadeiro. Por outro lado, uma alta confiabilidade (ou repetibilidade) das medidas não assegura validade uma vez que todos os valores podem estar distantes do valor verdadeiro. Há dois tipos de validade: interna e externa.

Figura 3.11. Validade e confiabilidade



**Validade interna**

A validade interna de um estudo diz respeito ao grau no qual os resultados de uma observação estão corretos em relação a um grupo particular de pessoas que estão sendo estudadas. Por exemplo, a medida da hemoglobina deve distinguir com precisão indivíduos com anemia conforme critério definido no estudo. A análise de sangue em diferentes laboratórios pode produzir diferentes resultados por causa do erro sistemático, mas a avaliação das associações com anemia, quando medida por um laboratório, ainda pode ter validade interna.

Para um estudo ser útil, o mesmo deve ter validade interna, embora um estudo com total validade interna possa não ter nenhuma consequência em virtude de os seus resultados não poderem ser comparados com os de outros estudos. A validade interna pode ser afetada por todas as fontes de erro sistemático, mas pode, também, ser melhorada através de um bom delineamento e prestando atenção aos detalhes do estudo.

**Validade externa**

A validade externa ou generalização é a extensão na qual os resultados de um estudo são aplicados para pessoas que não participam dele (ou, por exemplo, para laboratórios não envolvidos). A validade interna é necessária e mais fácil de ser alcançada, mas não garante a validade externa. A validade externa requer o controle de qualidade das medidas e o julgamento sobre quanto os resultados de um estudo podem ser extrapolados. Isso não requer que a amostra do estudo seja representativa da população de referência. Por exemplo, evidências de que o efeito de baixo nível de colesterol no sangue em homens é também relevante para mulheres requer um julgamento sobre a validade externa dos estudos entre homens. A validade externa é auxiliada pelo delineamento de estudo que examina hipóteses claramente estabelecidas em populações bem definidas. A validade externa de um estudo é garantida, se resultados similares forem obtidos em diferentes populações,<sup>24</sup> ou seja, se tiver consistência (Capítulo 5).

## Questões éticas

Questões éticas dizem respeito a todas as ações e políticas certas ou erradas, leais ou desleais, justas ou injustas. Dilemas éticos aparecem frequentemente na prática epidemiológica e os princípios éticos governam não somente a conduta dos epidemiologistas como também de outras atividades humanas. Um guia básico de condutas gerais para pesquisas em humanos será discutido no Capítulo 11. As pesquisas e o monitoramento são essenciais para assegurar que as intervenções em saúde pública não resultem em danos à população, como ocorreu em Bangladesh após a instalação de reservatórios (Quadro 3.8).

Todos os estudos epidemiológicos devem ser revisados e aprovados por um comitê de ética (Ver Capítulo 11). Os princípios éticos aplicados à pesquisa e à prática epidemiológica incluem:

- consentimento informado;
- confidencialidade;
- respeito pelos direitos humanos;
- integridade científica.

**Consentimento informado**

O consentimento informado livre ou voluntário deve ser obtido dos participantes dos estudos epidemiológicos e eles devem preservar o direito de abandonar o estudo

**Quadro 3.8. Consequência não intencional: arsênico em reservatórios em Bangladesh**

A instalação de reservatórios para melhorar o padrão da água consumida e as condições de higiene em áreas rurais de Bangladesh nas últimas décadas, tem contribuído para o controle do cólera e outras tantas doenças entéricas transmitidas pela água. Embora atualmente 95% da população confie na qualidade da água desses reservatórios, nenhuma contagem de micróbios, metais pesados ou substâncias tóxicas foi realizada nos estágios iniciais da implantação desses reservatórios. Somente em 1985, quando um médico do oeste de Bengali, Índia, começou a observar pacientes com sinais clínicos de intoxicação por arsênico (pigmentação cutânea e uma taxa aumentada de diferentes tipos de câncer), é que os reservatórios foram examinados. Cerca de 30 milhões de pessoas, aproximadamente um quarto da população de Bangladesh, estavam consumindo água com alto teor de arsênico. Todas as possíveis intervenções para baixar o consumo de água com arsênico (fornecer água através de bomba, tratamento da água no domicílio e na comunidade, desativar os reservatórios contaminados, etc.) são de alto custo e requerem manutenção contínua e monitoramento.<sup>25</sup> Atualmente, não há nenhum programa nacional para reduzir os níveis de arsênico nos reservatórios.<sup>26</sup>

em qualquer momento. Entretanto, pode ser impraticável conseguir o consentimento para se obter informações de registros médicos. Nesses casos, assim como em qualquer outra pesquisa, os epidemiologistas devem respeitar a privacidade do participante e garantir sempre o caráter confidencial das informações prestadas. Os pesquisadores são obrigados a dizer a todas as comunidades o que eles estão fazendo e por que, além de devolver os resultados dos estudos e sua significância para as comunidades envolvidas. Todas as propostas para os estudos epidemiológicos devem ser submetidas aos comitês de ética institucionalizados antes de serem iniciadas.

**Confidencialidade**

Os epidemiologistas têm a obrigação de preservar a confidencialidade das informações obtidas para seus estudos. Isso também se estende para o direito de uma pessoa obter informações sobre outras. Como informações provenientes de registros médicos, registros de casos e arquivos de dados são geralmente confidenciais, os epidemiologistas devem obter permissão antes de começar a acessar os dados.

**Sobre os direitos individuais**

Podem ocorrer conflitos nos estudos epidemiológicos entre os interesses de um grupo e interesses individuais. Um exemplo é dado pelos esforços realizados para limitar o impacto na saúde pública de HIV/AIDS. Cuba obteve sucesso em conter a disseminação de HIV/AIDS por testar indivíduos em risco e separar as pessoas infectadas da população geral.<sup>27</sup> Outros argumentam que os direitos humanos individuais são a chave para prevenir a infecção, porque a disseminação da doença foi facilitada pela sua recusa; por exemplo, em muitos países as mulheres não podem se recusar a manter relação sexual sem proteção. Além disso, a maioria dos comportamentos que colocam o indivíduo sob risco de contrair HIV/AIDS ocorrem de maneira privada, além do alcance do Estado. Esforços no nível coletivo visando modificar o comportamento de pessoas vulneráveis são pouco prováveis de alcançar sucesso, a não ser que seus interesses sejam preservados.

**Integridade científica**

Todos os cientistas têm um potencial para agir de maneira não ética, talvez em parte pela pressão para o sucesso. Os epidemiologistas não são imunes ao comportamento não ético. Os exemplos incluem resultados de pesquisas aparentemente influenciadas por conflitos de interesse e a publicação de dados inventados.<sup>28-29</sup> A minimização do comportamento não ético requer vigilância por parte dos comitês de ética e maior

atenção dos revisores das publicações.<sup>30</sup> O treinamento e a orientação dos epidemiologistas devem incluir uma abordagem profunda dessa questão.

## Questões para estudo

- 3.1 Quais são as aplicações e desvantagens dos principais delineamentos epidemiológicos?
- 3.2 Faça um esboço de um estudo de casos e controles e de um estudo de coorte para examinar a associação entre dieta rica em gorduras e câncer de intestino.
- 3.3 O que é o erro aleatório e como pode ser reduzido?
- 3.4 Quais são os principais tipos de erros sistemáticos em estudos epidemiológicos e como seus efeitos podem ser reduzidos?
- 3.5 Em quais estudos o risco relativo (RR) e a razão de *odds* (RO) são utilizados? Quais as razões para utilizar o RR e a RO em determinado estudo mas não em outro?
- 3.6 Em caso de doença rara, o RR e a RO podem ter resultados similares. Explique as razões para essa similaridade.
- 3.7 Um estudo transversal sobre a síndrome de Down encontrou uma associação com a ordem de nascimentos. O que poderia ser uma causa de confundimento e como poderia ser evitada?

## Referências

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981;305:1425-31.
2. Högberg U, Wall S. Secular trends in maternal mortality in Sweden from 175 to 1980 *Bull World Health Organ* 1986;64:79-84
3. *Prevention chronic diseases: a vital investment*. Geneva. World Health Organization, 2005.
4. Pearce N, Hensley MJ. Beta agonists and asthma deaths. *Epidemiol Rev* 1998;20:173-86.
5. *Impact de la vague de chaleur*. Paris, Institute de Veille Sanitaire. 2003. [http://www.invs.sante.fr/publications/2003/chaleur\\_aout\\_2003/rap\\_chaleur\\_290803.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/chaleur_aout_2003/rap_chaleur_290803.pdf)
6. *World Health Report 2005. Make every mother and child count*. Geneva World Health Organization, 2005.
7. Tolonen H, Dobson A, Kulathinal S, Sangita A, for the WHO MONICA Project. Assessing the quality of risk factor survey data: lessons from the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:104-14.
8. Bonita R, Douglas K, Winkelmann R, De Courten M. The WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS) of noncommunicable disease risk factors. In McQueen DV, Puska P eds. *Global Risk Factor Surveillance*. London, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003:9-22.

9. Bernstein L. Control recruitment in population-based case-control studies. *Epidemiology* 2006;17:255-7.
10. Mellin GW, Katzenstein M. The saga of thalidomide. Neuropathy to embryopathy, with case reports of congenital anomalies. *N Engl J Med* 1962;267:1238-44.
11. Millar JS, Smellie S, Coldman AJ. Meat consumption as a risk factor in enteritis necroticans. *Int J Epidemiol* 1985;14:318-21.
12. Lapierre D, Moro J. *Five past midnight in Bhopal*. Warner Books, 2002.
13. Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, Willett WC, Sampson L, Rosner B, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol* 1986;123:894-900.
14. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
15. Chen Z, Lee L, Chen J, Collins R, Wu F, Guo Y, et al. Cohort Profile: The Kadoorie Study of Chronic Disease in China (KSCDC). *Int J Epidemiol* 2005;34:1243-9.
16. Lichtenstein P, De Faire U, Floderus B, Svartengren M, Svedberg P, Pedersen NL. The Swedish twin registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *J Intern Med* 2002;252:184-205.
17. Johnson JC, Thaul S, Page WF, Crawford H. *Mortality Of Veteran Participants In The Crossroads Nuclear Test*. Washington, National Academy Press, 1996.
18. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
19. Fortmann SP, Flora JA, Winkleby MA, Schooler C, Taylor CB, Farquhar JW. Community intervention trials: reflections on the Stanford Five-City Project Experience. *Am J Epidemiol* 1995;142:576-86.
20. Susser M. The tribulations of trials – interventions in communities. *Am J Public Health* 1995;85:156.
21. Shargie EB, Morkve O, Lindtjorn B. Tuberculosis case-finding through a village outreach programme in a rural setting in southern Ethiopia: community randomized trial. *Bull World Health Organ* 2006;84:112-9.
22. Lwanga SK, Lemeshow S. *Sample size determination in health studies*. Geneva. World Health Organization, 1991.
23. Victora CG, Barros FC, Vaughan JP, Teixeira AM. Birthweight and infant mortality: a longitudinal study of 5,914 Brazilian children. *Int J Epidemiol* 1987;16:239-45.
24. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002;359:248-52.
25. Smith AH, Lingas EO, Rahman, M. Contamination of drinking water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bull World Health Organ* 2000;78:1093-3.
26. Pepper D. Bangladeshis poisoned by arsenic sue British organization. *Lancet* 2006;367:199-200.
27. Zipperer M. HIV/AIDS prevention and control: the Cuban response. *Lancet Infect Dis* 2005;5:400.
28. Wikler D, Cash R. Ethical issues in global public health. In Beaglehole R, ed. *Global Public Health. A New Era*. Oxford, Oxford University Press, 2003.
29. Horton R. Expression of concern: non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer. *Lancet* 2006;367:1961.
30. Golligly L, Momen H. Ethical dilemmas in scientific publication: pitfalls and solutions for editors. *Rev Saude Publica* 2006;40:24-30.