

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

Socorro Castelo Branco

1 MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO

A realização de estudos epidemiológicos é muito importante para que sejam identificadas as causas ou a etiologia das doenças e seus fatores de risco. Assim, é possível desenvolver estratégias preventivas que reduzam ou mesmo eliminem a exposição aos fatores de risco. A finalidade primordial desses estudos é a redução da morbidade e mortalidade por agravos ou doenças.

Para desenvolver estudos epidemiológicos você deve iniciar por um problema de pesquisa relacionado a uma doença ou agravo em uma dada população e as possíveis formas de controlá-la. Veja a seguir um exemplo de problema de pesquisa

Exemplo de problema de pesquisa

Doll e Hill (1950) observaram um aumento da mortalidade por câncer de pulmão no Reino Unido de 612 óbitos para 9.287 entre os anos de 1922 e 1947, sem grandes mudanças populacionais ou alterações dos critérios diagnósticos, a partir dessa observação questionaram: o que estava provocando este aumento? Este foi o problema de pesquisa apontado para desenvolver seus estudos clássicos sobre tabaco e câncer de pulmão.

A partir do problema apontado, se formula, então, uma **hipótese epidemiológica, em cujo enunciado pode estar contida uma variável, que pode ser um fator de risco para determinada doença**. Desse modo, os testes estatísticos são utilizados para aceitar ou refutar a hipótese a ser testada. Entretanto, mesmo que exista uma associação estatística, somente quando o controle do fator de risco ocasiona redução da doença é que a hipótese é efetivamente comprovada. **A hipótese formulada se traduz no objetivo de pesquisa para responder ao problema levantado.**

Exemplo de hipóteses epidemiológicas

Conforme o problema de pesquisa enunciado por Doll e Hill (1950), foram formuladas as seguintes hipóteses:

1. O tabagismo não se associa com o carcinoma de pulmão
2. O tabagismo se associa com carcinoma de pulmão



Em estudos epidemiológicos a população estudada apresenta **diferenças** denominadas de variáveis, tais como sexo ou gênero, idade, peso, estatura. As variáveis podem ser categorizadas em **qualitativas e quantitativas**.

- **Variáveis quantitativas:** são aquelas que podem ser medidas em termos de frequência e intensidade. Podem ser classificadas como:
 - **Contínuas:** admite qualquer valor numérico em determinado intervalo de variação. Exemplo: peso, pressão arterial, glicemia, idade.
 - **Discretas ou descontínuas:** podem assumir somente valores inteiros obtidos por contagem. Exemplo: número de gestações, número de habitantes.
- **Variáveis qualitativas:** são aquelas compostas por categorias diferentes entre si. Podem ser classificadas como:
 - **Ordinais:** possuem ordem ou hierarquia. Exemplo: Escore de Apgar, Escala de Glasgow, classificação de hipertensão.
 - **Nominais:** as categorias não têm ordenação, são exaustivas (todos os indivíduos da população devem ser classificados pela variável) e mutuamente exclusivas (um indivíduo não possui duas categorias simultaneamente). O grupo pode ser dividido em duas categorias, são as variáveis dicotômicas ou em várias categorias. Exemplo: Sexo (masculino/feminino), doente (sim/não), situação conjugal, ocupação.

Além dessa classificação, as variáveis também são categorizadas em **independentes ou dependentes** para evidenciar a relação entre elas, nesse caso, a variável dependente varia em função da independente. Nos estudos epidemiológicos a variável independente, também chamada de **variável preditora**, é aquela que produz a mudança no estado de saúde/doença, ou seja, o fator de risco ou a exposição. Já a variável dependente ou **variável resposta** é o efeito, doença/agravo.

Exemplo de variáveis

Ainda de acordo com o estudo de Doll e Hill (1950):

- Variável dependente - resposta - efeito - desfecho: carcinoma de pulmão (diagnóstico de alta hospitalar ou exame histológico obtido por necropsia).
- Variável independente - preditora - exposição - fator de risco: hábito de fumar (considerou fumante quem fumou pelo menos um cigarro por dia durante 1 ano).

As variáveis devem ser mensuradas de maneira a evitar erros de aferição. Então, os instrumentos utilizados para as aferições, sejam elas, dosagens, medidas, ou perguntas de questionários devem ter **precisão** e **acurácia** para evitar erros aleatórios e sistemáticos,



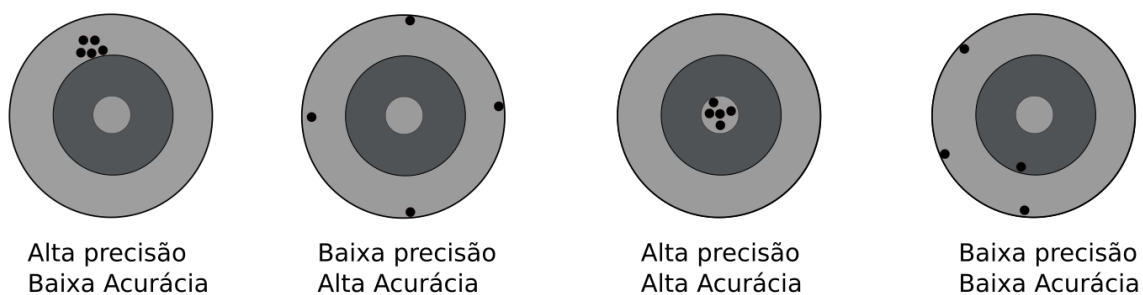
respectivamente, propiciando a validade dos resultados do estudo e consequente generalização para a população geral.

A **precisão** de uma medida refere-se à semelhança dos valores em cada medição ou reprodutibilidade, a ausência de precisão é consequência de erros aleatórios, são devidos ao acaso, decorrentes de variabilidade do aferidor, do instrumento e do sujeito da pesquisa.

A **acurácia** de uma variável é a capacidade de representar o que deveria representar, quanto maior o erro sistemático, menor a acurácia da variável. Erros de acurácia podem ser ocasionados por viés do aferidor, do instrumento e do sujeito.

A metáfora do alvo ilustra bem a relação entre precisão e acurácia (Figura 1).

Figura 1 - Relação entre precisão e acurácia



Fonte: HULLEY; MARTIN; CUMMINGS, 2008, p. 60

Exemplo de precisão e acurácia

- **Alta precisão:** o aferidor tem bastante experiência com o método auscultatório para a verificação da pressão arterial, por isso, verifica com precisão a medida.
- **Baixa precisão:** verificação da pressão arterial sem repouso de cinco minutos, provocando variabilidade devido ao sujeito, superestimando a pressão real.
- **Baixa acurácia:** o aferidor arredonda os valores de pressão arterial aferidos.
- **Alta acurácia:** o esfigmomanômetro está calibrado.

O número de indivíduos ideal para a realização de um estudo seria toda a população, no entanto, utiliza-se uma amostra (subconjunto da população), em virtude do tempo que levaria para a realização do estudo, obtenção de resultados e custo em avaliar toda a população.

A amostra deve ser representativa da população de referência do estudo a fim de possibilitar generalização dos resultados obtidos para toda a população, ou seja, permitir a inferência estatística. **A amostragem pode ser probabilística ou por conveniência.**

- **Probabilística:** ideal para a generalização dos resultados, pois, seleciona de maneira aleatória os indivíduos para compor a amostra, desse modo, todos têm a mesma



probabilidade de participar do estudo, possibilitando obter significância estatística. Apresenta quatro tipos:

- **Aleatória simples:** seleção dos indivíduos por sorteio a partir de uma tabela de números aleatórios.
 - **Sistemática:** a seleção é feita por um processo definido pelo pesquisador. Apresenta maior possibilidade de erro.
 - **Aleatória estratificada:** divide a população em estratos e seleciona para cada estrato.
 - **Conglomerados:** a seleção de indivíduos é feita a partir de agrupamentos naturais inicialmente sorteados, como quarteirões, bairros.
- **Por conveniência:** a seleção dos participantes atende a uma facilidade de acesso pelo pesquisador, mas, pode induzir a erro no resultado do estudo, por não ser representativa da população.

2 DESENHOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

A escolha de um desenho de estudo depende da hipótese, objetivos e recursos disponíveis. Os principais desenhos de estudo estão no Quadro 1.

Quadro 1 - Tipos de desenhos de estudos em epidemiologia

Unidade de coleta de dados	Posição do investigador	Referência temporal	Tipo de estudo
Agregado	Observacional	Transversal	Ecológicos
		Longitudinal	Séries Temporais
	Intervenção	Longitudinal	Ensaio Comunitários
Indivíduo	Observacional	Transversal	Inquéritos - <i>surveys</i>
		Longitudinal	Coorte - prospectivos Caso-controle - retrospectivos
	Intervenção	Longitudinal	Ensaio Clínicos

Fonte: (ALMEIDA-FILHO; BARRETO, 2012)

2.1 Estudos ecológicos

Este tipo de estudo utiliza indicadores de saúde e os compara com indicadores gerais. Exemplo: incidência de carcinoma de pulmão x média de consumo de tabaco. Nesse estudo se compara esses indicadores em duas populações situadas em áreas geográficas diferentes.

2.2 Estudos de tendência ou séries temporais

Nestes estudos os indicadores de saúde são acompanhados em diferentes momentos no tempo, em uma mesma população. Exemplo: incidência de carcinoma de pulmão acompanhada ano a ano durante dez anos.



2.3 Ensaio comunitários

São pouco utilizados, mas, mostram uma possibilidade de estudos quando se pretende avaliar uma determinada intervenção destinada a um problema de saúde. Exemplo: incidência de carcinoma de pulmão após a proibição do tabagismo em lugares públicos. Nesse tipo de estudo, compara-se áreas geográficas em que não foi proibido com territórios onde houve a proibição.

2.4 Estudos de agregados

Apresentam a falácia ecológica, também denominada de efeito agregado. Nesse caso, como o estudo se utiliza de agregados e não indivíduos, não é verdadeiro supor que os mesmos indivíduos que possuam a doença sejam os mesmos que possuam o fator de risco estudado. No entanto, Almeida Filho e Barreto (2012) defendem que esse problema pode ser reduzido utilizando-se agregados menores e mais homogêneos internamente.

2.5 Ensaio clínicos

São estudos de intervenção, também denominados experimentos cuja unidade de coleta é o indivíduo, o qual sofre alguma intervenção do pesquisador com objetivo de avaliar a eficácia e efetividade de procedimentos diagnósticos, preventivos e terapêuticos, mas, podem também testar hipóteses etiológicas (ALMEIDA-FILHO; BARRETO, 2012). Como exemplo tem-se os estudos para tratamento de doenças comparando a eficácia de um medicamento novo com um já amplamente utilizado, em grupos de pessoas com características homogêneas.

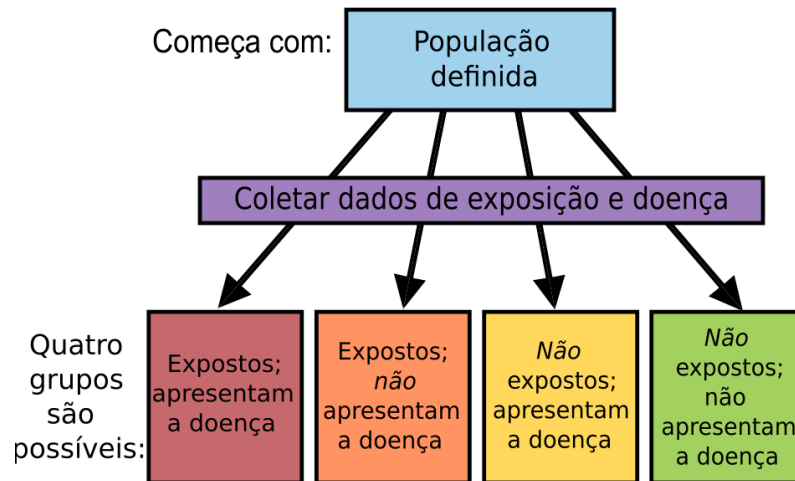
Até aqui foi dado um panorama geral dos estudos de agregados e individuado de intervenção. Veja agora, de forma mais detalhada os inquéritos, estudos de coorte e caso-controle, os mais utilizados para estudar hipóteses de causalidade em populações.

2.6 Estudo transversal ou Inquérito

São estudos nos quais, a exposição e o desfecho são determinados simultaneamente, como uma fotografia em um ponto no tempo, o resultado do estudo será a prevalência da doença/agravo, por isso, são conhecidos como estudos de prevalência. Observe a Figura 2 sobre esse tipo de estudo.



Figura 2 – Delineamento de estudo transversal



Fonte: GORDIS, 2010

No delineamento do estudo transversal define-se uma população de referência e coletam-se os dados de exposição e doença ao mesmo tempo. A partir desse conjunto, divide-se em quatro grupos para análise como você observa na (Figura 2) e elabora-se uma tabela 2x2, como segue (Tabela 1).

Tabela 1 – Associação entre doentes e não doentes com expostos e não expostos

	Doente	Não doente
Exposto	a	b
Não exposto	c	d

a = doentes e expostos ao fator de risco

b = não doentes expostos ao fator de risco

c = doentes não expostos ao fator de risco

d = não doentes expostos ao fator de risco

Então, para se calcular a prevalência (P) da doença (D) entre expostos (exp), utiliza-se a fórmula a seguir:

$$PD_{exp} = \frac{a}{a + b}$$

Já para calcular a prevalência da doença entre não expostos (ñexp), emprega-se a seguinte fórmula:

$$PD_{ñexp} = \frac{c}{c + d}$$



Obtém-se a Razão de prevalências da doença:

$$RP = \frac{PD_{exp}}{PD_{\tilde{exp}}}$$

Mas, pode-se calcular também a prevalência da exposição entre doentes:

$$P_{expD} = \frac{a}{a + c}$$

E a prevalência da exposição entre não doentes (ñD):

$$P_{exp\tilde{D}} = \frac{b}{b + d}$$

Obtém-se a Razão de prevalências da exposição:

$$RP = \frac{P_{expD}}{P_{exp\tilde{D}}}$$

Atenção!

Os estudos transversais, também denominados estudos de prevalência, são indicados para doenças ou exposições de alta prevalência e doenças de longa duração. Mostram como vantagem ser de rápida execução e na obtenção de resultados, na maioria das vezes, ter baixo custo, e poder estudar várias exposições ou doenças ao mesmo tempo.

As limitações referem-se a não medir a incidência, não indicado para estudar associação causal ou para estudo de doenças ou exposições que mudam rapidamente no tempo.

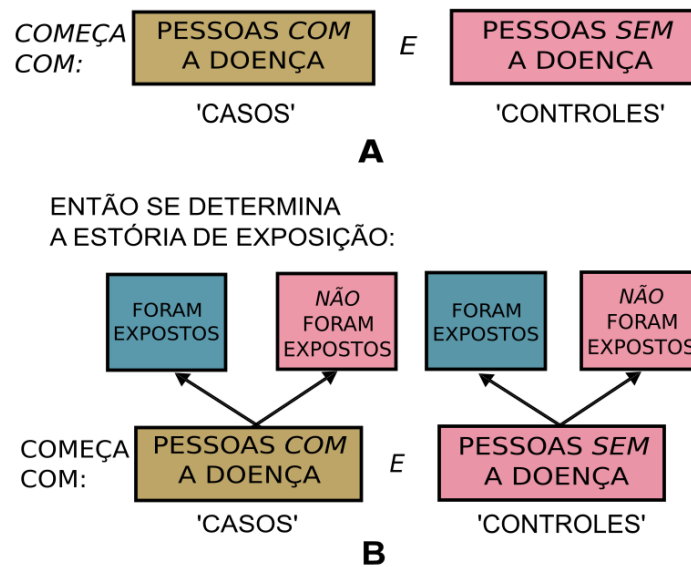
2.7 Estudo de caso-controle ou Retrospectivo

São estudos que selecionam inicialmente os casos ou indivíduos portadores de uma doença ou agravo, e os controles ou indivíduos que não apresentam o desfecho estudado, mas, são semelhantes aos casos.

Observe que neste estudo os participantes são recrutados depois que o efeito ocorreu, portanto, já doentes. A exposição ao fator de risco ocorreu no passado, por isso, é pesquisada retrospectivamente e depende da memória do paciente. Observe a Figura 3.



Figura 3– Delineamento de estudo caso-controlre



Fonte: (GORDIS, 2010).

Os casos são selecionados, em geral, em hospitais ou ambulatórios especializados. Os controles devem ser semelhantes à população que constituiu os casos e podem ser recrutados dos mesmos serviços de saúde no qual foram recrutados os casos. No entanto, o recrutamento em hospitais pode incorrer em viés de seleção, pois os controles estarão doentes, assim, para reduzir esse viés utilizam-se também controles selecionados na mesma comunidade de origem do caso. O número de controles em relação aos casos, em geral é 1:1 (caso:controle), se o número de casos for insuficiente, aumenta-se a relação até o limite de 1:4, este procedimento aumenta a eficiência da amostra. Os controles podem ainda ser pareados com relação a sexo, idade e outras variáveis de confusão da associação estudada, mas, a utilização de controles não pareados é possível.

A associação entre a doença e a exposição é testada pelo oddsratio (OR) ou razão de chances que é uma estimativa do risco relativo. O OR expressa a chance de um caso (doente) ser exposto dividido pela chance de um controle (não doente) ser exposto. Obtém-se da seguinte maneira:

Para calcular a proporção de doentes ou casos (%D) expostos, a partir da Tabela 1, utiliza-se a fórmula:

$$\%D_{exp} = \frac{a}{a + c}$$

Em seguida o odds ou chance de doentes ou casos (D) expostos (exp), é calculado a partir da fórmula:

$$odds \ D_{exp} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} = \frac{a}{c}$$

Calcula-se a proporção de não doentes ou controles (ñD) expostos:



$$\% \text{ ãDexp} = \frac{b}{b+d}$$

Em seguida o odds ou chance de não doentes ou controles expostos:

$$\text{odds Dexp} = \frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{b}{d}$$

A razão de chances ou oddsratio então será:

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

Atenção!

Estudos de caso-controle são indicados para doenças raras. Apresentam como vantagens a rápida execução, são mais baratos que estudos de coorte e permitem investigar vários fatores de risco. Como não são estudos que acompanham o participante durante um tempo, não estão sujeitos às perdas de seguimento. Como limitações, podem apresentar viés de seleção de casos e controles, e de medida da exposição, não mostram a incidência, não adequados para investigar exposições raras, não estabelecem a sequência entre doença e exposição.

2.8 Estudo de coorte ou de incidência

São estudos que medem o risco de uma exposição ou fator poder desencadear uma doença. Para isso, compara expostos com não expostos. É o único estudo epidemiológico capaz de confirmar hipóteses causais, pois, acompanha no tempo os indivíduos desde a exposição até o desencadear da doença/agravo, podendo assim, determinar a incidência de uma doença. Iniciam com grupos homogêneos de não doentes, agrupados segundo uma variável como ano de nascimento, área geográfica, dentre outras, o que se denomina de coorte, registra-se exposição aos fatores de risco e após um tempo de seguimento, em geral longo, observa-se a ocorrência ou não do desfecho em quatro grupos. Veja a Figura 4.



Figura 4 – Delineamento de estudo de coorte



Fonte: (GORDIS, 2010).

Os estudos de coorte podem ser de dois tipos:

- **Prospectivo ou longitudinal ou concorrente** (Figura 5): o pesquisador seleciona uma população sem a doença e realiza o seguimento até o desenvolvimento da doença ou não.

Figura 5 – Estudo de coorte prospectivo ou longitudinal (concorrente)



Fonte: (GORDIS, 2010).

- **Retrospectivo ou coorte histórico** (Figura 6): seleciona-se população ou coorte que possui registros de exposição ao fator de risco obtido no passado, mas verifica-se a doença no presente.



Figura 6 – Estudo de coorte retrospectivo



Fonte: (GORDIS, 2010).

É possível, ainda, realizar **estudos de coorte híbridos**, retrospectivos na avaliação da exposição e prospectivo ao verificar a ocorrência da doença no futuro.

Estudos de coorte permitem o cálculo das medidas de efeito que são medidas de associação entre exposição e doença. As medidas de efeito avaliam as diferenças de riscos entre grupos que diferem em relação à exposição ao fator de risco estudado.

Os conceitos das medidas de efeito foram vistos na unidade 1 deste módulo de epidemiologia. Veja o cálculo das medidas de efeito baseados na Tabela 1:

Risco absoluto ou incidência (I) expostos (exp):

$$I_{exp} = \frac{a}{a + b}$$

Incidência nos não expostos (ñexp):

$$I_{ñexp} = \frac{c}{c + d}$$

Densidade de incidência (DI): em estudos de coorte, em geral, utiliza-se a DI, calculada como na fórmula a seguir, na qual, o denominador se refere à pessoas/tempo que é a somatória dos tempos de seguimento de cada pessoa até o óbito ou a perda.:

$$DI_{exp} = \frac{a}{\text{pessoa/ano}}$$

$$DI_{ñexp} = \frac{c}{\text{pessoa/ano}}$$

Risco atribuível (RA) ou diferença de riscos:

$$RA = I_{exp} - I_{ñexp}$$



Risco relativo ou razão de riscos:

$$RR = \frac{I_{exp}}{I_{\bar{exp}}}$$

Risco atribuível na população (RA_p):

$$RA_p = RA \times P$$

Fração atribuível na população:

$$RA_{p\%} = RA \times P$$

Atenção!

As vantagens dos estudos de coorte, além de mostrar a incidência, seria permitir investigar múltiplos desfechos e avaliar as mudanças na exposição ao longo do tempo. Não é adequado para doenças raras ou para estudos de agravos que necessite de longo tempo de seguimento para a ocorrência dos eventos. As limitações são o alto custo desse tipo de estudo, precisar de grandes amostras, possibilidade de prejuízo na comparabilidade de desfechos, em virtude de mudanças nos critérios diagnósticos ao longo do tempo, perdas de seguimento da população estudada.

Todos os estudos epidemiológicos medem a associação ou não entre a exposição ao fator de risco e a doença/agravo, por meio das medidas RP, OR e RR, no entanto, para afirmar esta associação, é necessário testar a significância estatística, que seria a probabilidade, *p*, de se detectar uma associação por acaso de $p < 0,001$, tão pequena que o pesquisador assume o risco de dizer que a associação realmente existe, ou seja, é estatisticamente significativa.

Validada a hipótese epidemiológica de que as variáveis de exposição são fatores de risco e, provável causa de uma doença/agravo, é necessária a interpretação dos resultados, avaliando a qualidade da evidência científica produzida.

Os critérios de Hill (1965) foram propostos para a interpretação de que o resultado do estudo epidemiológico evidenciar uma causa, se a associação apresentar:

- **Força:** quanto maior o valor numérico da associação, maior probabilidade de relação causal, ou seja, quanto maior o RR mais forte será a associação.
- **Consistência:** pode ser repetida muitas vezes por outros estudos.
- **Especificidade:** quanto maior a presença do fator de risco maior o efeito.
- **Temporalidade:** a causa deve preceder o efeito.
- **Gradiente biológico:** se refere ao efeito dose-resposta, no qual, uma maior exposição ao fator de risco, ocasiona maior ocorrência da doença e vice-versa.
- **Plausibilidade biológica:** implica em acreditar na associação.



- **Coerência:** o resultado do estudo se adequa ao que seria conhecido previamente sobre a história natural e biológica da doença.
- **Evidência experimental:** ao realizar uma pesquisa experimental, na qual o fator de risco é eliminado ou reduzido, o efeito seria a redução ou não surgimento da doença.
- **Analogia:** avalia-se a associação a partir de outros resultados com agravos semelhantes.

No entanto, alguns desses critérios são relativizados pelo próprio Hill e criticados por Rothman (1987):

- **Força da associação:** reflete que uma maior força não necessariamente é consistente, uma associação fraca, pode determinar causalidade, pois, a prevalência da doença influencia a força da associação;
- **Consistência:** afirma que a não reprodutibilidade de um estudo pode ser devido a diferenças metodológicas;
- **Especificidade:** deve-se considerar que a maioria dos eventos de saúde-doença, não tem causa única, ao invés, existe uma rede de causalidades;
- **Efeito dose-resposta:** poderia não ser provado, pois, qualquer dose provocaria o desfecho e ainda, por existirem fatores de confusão que mostrariam gradiente biológico com a doença;
- Plausibilidade biológica é difícil de julgar, para novas descobertas;
- Coerência, Rothman concorda com Hill que distingue informação coerente de informação conflituosa, a ausência da primeira, não deve ser prova contrária à associação causal;
- Evidência experimental não é possível, na grande maioria das vezes;
- Analogia depende de existirem estudos anteriores, não se aplica as novas descobertas.

Nesse debate, apenas a certeza de que o critério da temporalidade indica causalidade, os demais critérios têm aplicação relativa, implicando que pesquisadores precisam refletir os resultados de seus estudos, pois, o processo de admitir uma causalidade ou rede de causalidades é subjetivo e baseado na inferência sobre seus achados. Segundo Burattini(2004, p. 211) “a inferência estatística é o processo de se extrapolar para uma população as informações obtidas a partir da observação de uma amostra da mesma”.

Atenção!

A Epidemiologia auxilia profissionais de saúde e gestores a diminuir as incertezas sobre o processo saúde-doença, mas, todas as evidências precisam de reflexão a luz do indivíduo e populações específicas.



REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-FILHO, Naomar De; BARRETO, Mauricio Lima. Desenhos de Pesquisa em Epidemiologia. In: _ (Org.). . *Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 165–174.
- BURATTINI, Marcelo Nascimento. Raciocínio médico e inferência. In: MASSAD, EDUARDO *et al.* (Org.). . *Métodos Quantitativos em Medicina*. Barueri: Manole, 2004. p. 207–223.
- GORDIS, Leon. *Epidemiologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: REVINTER, 2010.
- HILL, Austin Bradford. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, n. 5, p. 295–300, 1965. Disponível em: <<https://www.edwardtufte.com/tufte/hill>>.
- HULLEY, Stephen B.; MARTIN, Jeffrey N.; CUMMINGS, Steven R. Planejando as aferições: precisão e acurácia. In: HULLEY, STEPHEN B. *et al.* (Org.). . *Delineando a Pesquisa Clínica*. 3. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2008. p. 55–67.
- RICHARD DOLL & BRADFORD HILL. Smoking and carcinoma of the lung preliminary report. *British Medical Journal*, v. 2, n. 4682, p. 739–748, 1950.
- ROTHMAN, Kenneth J. Inferencia Causal en Epidemiologia. In: _ (Org.). . *Epidemiologia Moderna*. 2. ed. Madrid: Ediciones Diaz de Santos, 1987. p. 11–27.

