

Administração de Sistemas e Serviços de Saúde

Introdução ao Método Epidemiológico

- **Vigilância epidemiológica e pesquisa epidemiológica.**
- **Metodologia científica da VE e da PE.**
- **Causalidade em epidemiologia.**
- **Associações causais e risco.**
- **Medidas de associação**
- **Medidas preventivas dirigidas aos fatores de risco.**
- **Hipóteses e testes de hipóteses na epidemiologia quantitativa.**
- **Exercícios gerais.**

- **1. Vigilância epidemiológica e pesquisa epidemiológica.**
- A VE é descrita como o processo sistemático de coleta, análise, interpretação e disseminação de informação com a finalidade de recomendar e adotar medidas de prevenção e controle de doenças (sentido amplo).
- A VE tem na sua organização a possibilidade de estudos epidemiológicos sempre que necessários e inclui a investigação ou pesquisa epidemiológica.
- Na VE um levantamento epidemiológico é uma pesquisa geral, baseado em dados secundários, curvas endêmicas e outras ferramentas gerais que indiquem tendências e temas para pesquisa.
- Um inquérito ou investigação é a consequência de uma notificação obrigatória, de surtos, epidemias emergentes, agravos inusitados. A extensão desta investigação é variável.
- A metodologia da investigação na VE é semelhante a de uma pesquisa epidemiológica clássica, com a diferença na simplificação do desenho.

- 1. Vigilância epidemiológica e pesquisa epidemiológica.
- Na VE, geralmente os desenhos não são experimentais, são observacionais, a seleção dos participantes é a dos casos e apresentam-se com desenho de casos-controle; seccionais ou ecológicos. Quando são estudos de coorte, geralmente são retrospectivos e não longitudinais.
- As etapas gerais de uma investigação/pesquisa na VE são:
 - confirmação de diagnóstico;
 - confirmação de epidemia ou surto;
 - fase descritiva do evento (pessoa, lugar, tempo);
 - análise inicial dos dados descritivos;
 - formulação inicial de hipóteses;
 - elaboração do desenho;
 - busca de casos;
 - análise final; teste de hipóteses; conclusões da investigação; proposição de medidas de controle; relatório final e divulgação em boletim.

•2 Desenhos na pesquisa epidemiológica

- Os objetivos da pesquisa epidemiológica são os mesmos descritos para as investigações da PE.
- Os desenhos destas pesquisas podem ser mais complexos e incluem todas as possibilidades, incluindo a experimental; observacionais de coorte e quali-quantitativos.
- Os desenhos clássicos são quantitativos; indutivos; empíricos e causalistas.
- Populações:
 - - População do estudo ou amostra;
 - - População-alvo, usada para as generalizações a partir do estudo;
 - - Base populacional: população de onde surgem os casos.

•2 Desenhos na pesquisa epidemiológica

- **Quanto à comparabilidade:**

- **Experimentais:** o investigador controla a exposição e a alocação aos grupos é aleatória; ensaios clínicos, terapêuticos, profiláticos, intervencionais-comunitários.

- **Quase-experimentais:** semelhante à anterior, mas a alocação aos grupos é dirigida.

- **Observacionais:** mais comuns, o pesquisador não controla a exposição ou dirige a alocação dos indivíduos (embora os classifique com relação à exposição); a situação de campo é externa ao pesquisador

- .

•2 Desenhos na pesquisa epidemiológica

- **Desenhos observacionais quanto à observação do contexto:**

- Seccionais: observação única;
- Longitudinal: observações sequenciais (duas ou mais) da população, chamada de coorte fixa, dinâmica ou estável.

- **Desenhos observacionais quanto ao esquema de seleção:**

- Completo ou censo: toda a base populacional participa.
- Incompleto ou amostral: uma fração dos não-casos é selecionada; são geralmente os controles.

-

•2 Desenhos na pesquisa epidemiológica

- **Desenhos observacionais quanto à unidade de observação/análise:**

- - Individual: mais comum, as informações são dos indivíduos do estudo;

- - Agregado: as informações são de um nível coletivo, conglomerado; característica do desenho ecológico.

•2 Desenhos na pesquisa epidemiológica

- **Desenhos observacionais principais:**

- - **Estudo de coorte:** um conjunto de indivíduos sãos é classificado em grupos por exposição de fator presumível de risco. É longitudinal, completo e individual. As principais medidas são incidência e risco relativo.

- - **Estudo caso-controle:** os casos de doença são identificados e classificados quanto aos fatores presumíveis de risco. Da base populacional são selecionados controles, ou não-casos e estes são classificados também quanto aos fatores de risco presumível. Tem duas variantes: uma semi-longitudinal, na qual se observa uma amostra e neste caso a diferença com as coortes é que nos casos-controle apenas uma fração dos não-casos da base populacional é envolvida. A outra variante mais simples é seccional e parte dos casos ocorridos. As principais medidas são prevalências e razão de chances ou odds-ratio.

•2 Desenhos na pesquisa epidemiológica

- **Desenhos observacionais principais:**

- **Estudo seccional:** casos e não casos da doença são descobertos em screenings, triagens ou levantamentos e representam amostras significativas da população-base. As medidas principais são as prevalências e a razão de prevalências com testes de significância desta e significância geral pelo qui-quadrado.

- **Estudo ecológico:** estudo seccional onde a informação é obtida e analisada no nível agregado.

• **3. Causalidade em epidemiologia e a pesquisa epidemiológica.**

- A causalidade dos eventos adversos à saúde é uma das questões básicas da epidemiologia quantitativa e desenvolveu-se na esteira das teorias unicausal e depois multicausal das doenças.
- A epidemiologia trabalha com conceitos de situação e utiliza ferramentas qualitativas complementares, sem negar o valor das associações causais.
- Alfred Evans elaborou em 1984 os seguintes postulados epidemiológicos (Postulados de Henle-Koch-Evans):

- **3. Causalidade em epidemiologia e a pesquisa epidemiológica.**
-
- 1. A prevalência da doença deve ser significativamente mais alta entre os expostos à causa sob suspeita do que entre os controles não expostos (a causa pode estar presente no ambiente externo ou num defeito de resposta do hospedeiro).

- **3. Causalidade em epidemiologia e a pesquisa epidemiológica.**
- 2. A exposição à causa sob suspeita deve ser mais frequente entre os atingidos pela doença do que o grupo controle que não a apresenta, mantendo constantes os demais fatores de risco.
- 3. A incidência da doença deve ser significativamente mais elevada entre os expostos à causa sob suspeita do que naqueles não expostos. Tal fato deve ser demonstrado em estudos prospectivos.
- 4. A doença deve ocorrer num momento posterior à exposição ao hipotético agente causal, enquanto a distribuição dos períodos de incubação deve apresentar-se na forma de uma curva normal.

- **3. Causalidade em epidemiologia e a pesquisa epidemiológica.**
- 5. O espectro da resposta do hospedeiro em um momento posterior à exposição ao hipotético agente causal deve apresentar-se num gradiente biológico que vai do benigno ao grave.

- **3. Causalidade em epidemiologia e a pesquisa epidemiológica.**
- 6. Uma resposta mensurável do hospedeiro, até então inexistente, tem alta probabilidade de manifestar-se após a exposição ao hipotético agente causal, ou aumentar em magnitude, se presente anteriormente (exemplos: anticorpos, células cancerosas, etc.). Esse padrão de resposta deve ocorrer infreqüentemente em pessoas pouco expostas.
- 7. A reprodução experimental da doença deve ocorrer mais frequentemente em animais ou no homem adequadamente exposto à causa hipotética do que naqueles não expostos; essa exposição pode ser deliberada em voluntários, experimentalmente induzida em laboratório, ou demonstrada num estudo controlado de exposição natural.

- **3. Causalidade em epidemiologia e a pesquisa epidemiológica.**
- 8. A eliminação ou modificação da causa hipotética deve diminuir a incidência da doença (ex: água poluída, tabagismo, hábitos alimentares, etc.).

- **3. Causalidade em epidemiologia e a pesquisa epidemiológica.**
- 9. A prevenção ou modificação da resposta do hospedeiro à exposição à causa hipotética deve diminuir a incidência ou eliminar a doença (exemplos: imunização, administração de drogas para a diminuição do colesterol, etc.).
- 10. Todas as associações ou achados devem apresentar consistência com os conhecimentos no campo da biologia e da epidemiologia.
- A compreensão da concepção multicausal pressupõe o conhecimento dos conceitos de *risco* e de *fator de risco*, que apresentamos a seguir.

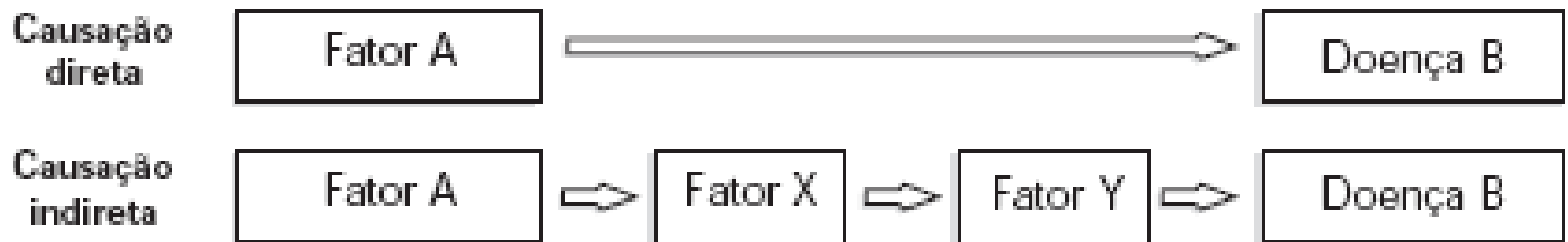
• **3.1 Conceito de causa e de fator de risco**

- Entende-se por risco em epidemiologia a probabilidade de ocorrência de uma particular doença ou evento adverso à saúde.

- **3.1. Conceito de causa e de fator de risco**
- Pode-se definir como fator de risco o elemento ou característica positivamente associado ao risco (ou probabilidade) de desenvolver uma doença.
- Podemos então entender a causalidade como algo que pode apresentar-se de duas formas: a direta ou a indireta (figura abaixo):

Figura 33

Esquema das formas direta e indireta de causalidade



•3.1 Conceito de causa e de fator de risco

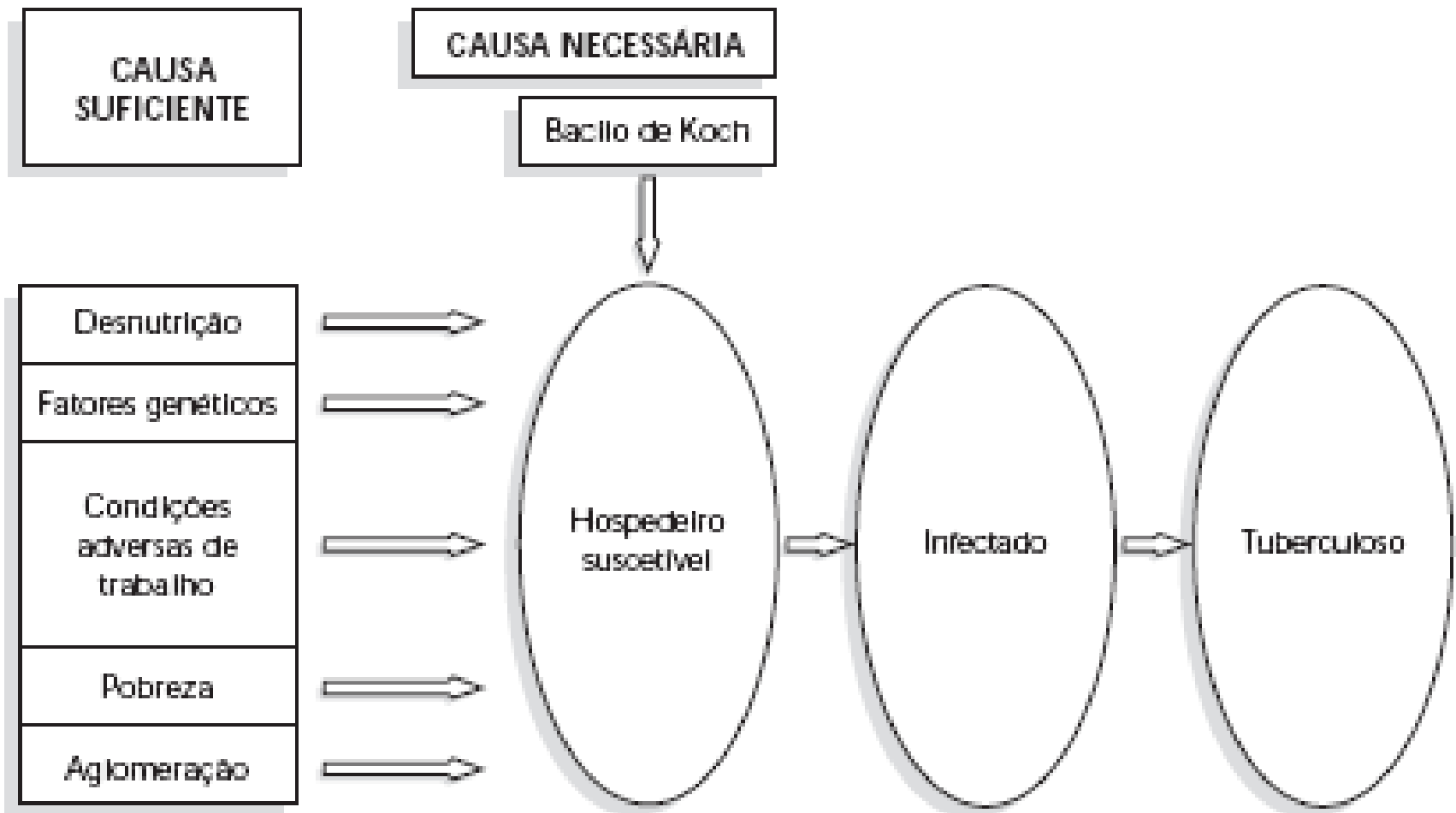
- **Os componentes da causalidade:**

- A causa “necessária”, entendida como uma variável (patógeno ou evento) que, uma vez presente, precede a doença, produzindo uma associação clássica causa – efeito.
- As causas “suficientes”, variáveis que compõe uma configuração favorável ao início da doença, ou conjunto de fatores de risco (fig. 34).

3.1 Conceito de causa e de fator de risco

Figura 34

Causa da tuberculose



Fonte: Adaptado de R. Beaglehole et al

•3.1 Conceito de causa e de fator de risco

- As causas necessárias ou suficientes são compostas de fatores:
- **Fatores predisponentes**, como idade, sexo, existência prévia de agravos à saúde, que podem criar condições favoráveis ao agente para a instalação da doença.
- **Fatores facilitadores**, como alimentação inadequada sob o aspecto quantitativo ou qualitativo, condições habitacionais precárias, acesso difícil à assistência médica, que podem facilitar o aparecimento e desenvolvimento de doenças.

•3.1 Conceito de causa e de fator de risco

- **Fatores desencadeantes**, como a exposição a agentes específicos, patogênicos ao homem, que podem associar-se ao aparecimento de uma doença ou evento adverso à saúde.
- **Fatores potencializadores**, como a exposição repetida ou por tempo prolongado a condições adversas de trabalho, que podem agravar uma doença já estabelecida

•4. Medidas de associação

- Cada desenho de pesquisa epidemiológica terá medidas (ou indicadores) de associação apropriados. Entre estes, os principais instrumentos são os que medem a força ou magnitude de associação como o *Risco Relativo* (RR) e a similar Razão de Prevalências e o *Odds Ratio* (OR). Estas medidas são melhor compreendidas em tabelas de contingência.
- Estas medidas serão detalhadas mais adiante.

•5 Estudos de coorte

- Os estudos de *coorte*, também conhecidos como estudos longitudinais, iniciam-se com um grupo de pessoas saudáveis (uma *coorte*), que serão classificadas em subgrupos segundo a *exposição* ou *não* a um *fator de risco*, causa potencial de uma doença ou de um evento adverso à saúde.
- As variáveis de interesse ao estudo são especificadas e medidas, enquanto a evolução da totalidade da *coorte* é seguida.
- O termo *coorte* vem do latim *cohorte*, que significa “parte de uma legião de soldados do antigo Império Romano”.

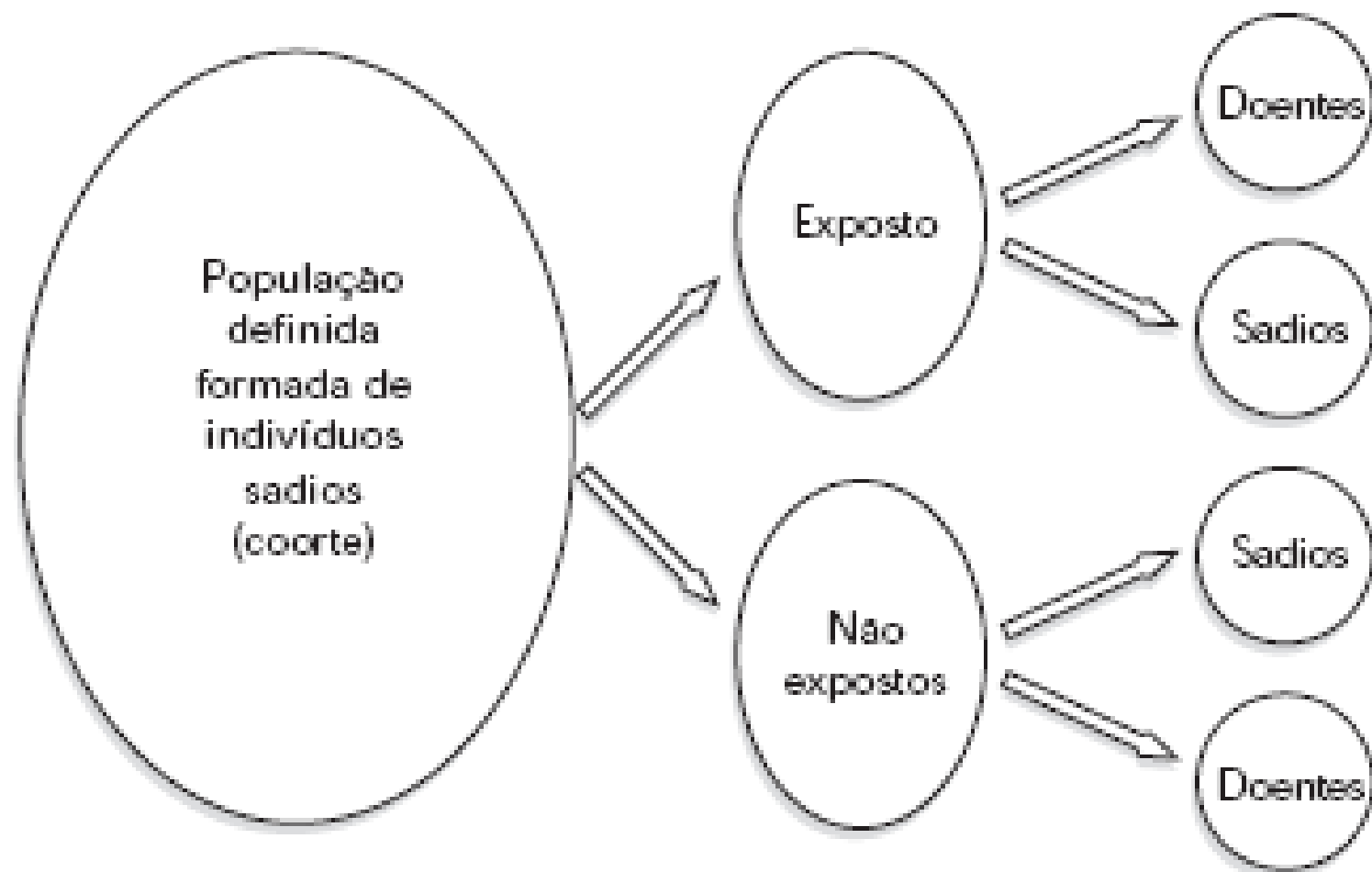
•5 Estudos de coorte

- Os *estudos de coorte* caracterizam-se por serem observacionais, ou seja, não há intervenção por parte do investigador.
- *A finalidade dos estudos de coorte é averiguar se a incidência da doença ou evento adverso à saúde difere entre o subgrupo de expostos a um determinado fator de risco se comparado com o subgrupo de não-expostos. Em outros termos, busca-se identificar os efeitos da exposição a um determinado fator.*

•5 Estudos de coorte

Figura 36

Esquema do delineamento de um estudo de *coorte*



Estudo longitudinal

•5 Estudos de coorte

- Entre as características mais importantes dos *estudos de coorte* temos:
 - São os únicos estudos que testam hipóteses etiológicas, produzindo medidas de *incidência* e, portanto, medidas diretas do *risco relativo* (RR).
 - Permitem aferir a contribuição individual ou combinada de mais de um *fator de risco* associado com determinada doença.
 - São geralmente *prospectivos*; no entanto, em situações especiais, quando se dispõe de registros confiáveis relativos à exposição pregressa e ao seguimento, pode também apresentar caráter *retrospectivo*.

•5 Estudos de coorte

- Os *estudos de coorte* partem de grupos de pessoas saudáveis, que naturalmente se distribuem em subgrupos de *expostos* e *não-expostos* ao *fator de risco* em estudo.
- Tais grupos, após certo período, dividir-se-ão em outros subgrupos de *atingidos* e *não-atingidos* pelo *efeito* (doença) que se supõe estar associado ao *fator de risco* objeto do estudo.

•5 Estudos de coorte

- O grupo estudado deverá ser o mais homogêneo possível em relação ao maior número de variáveis que não sejam aquelas sob estudo, denominadas *variáveis independentes*.
- Por decorrência das características acima apontadas, as *associações* obtidas por *estudos de coorte* geralmente são mais consistentes do que aquelas que resultam de *estudos tipo caso-controle*.

•5 Estudos de coorte

- Os *estudos tipo caso-controle*, como veremos adiante, são mais adequados para situações em que nos defrontamos com problemas em que é indispensável a identificação imediata da possível etiologia.

•5 Estudos de coorte

• ***Vantagens dos estudos de coorte:***

- *Permite o cálculo direto das taxas de incidência e o do risco relativo (RR).*
- *O estudo pode ser bem planejado.*
- *Pode evidenciar associações de um fator de risco com uma ou mais doenças.*
- *Menor probabilidade de conclusões falsas ou inexatas.*

•5 Estudos de coorte

•*Desvantagens dos estudos de coorte:*

- Custo elevado.
- Longa duração.
- Modificações na composição do grupo selecionado em decorrência de perdas por diferentes motivos.
- Dificuldade de manter a uniformidade do trabalho.

•5 Estudos de coorte

•**Desvantagens dos estudos de coorte:**

- Os *estudos de coorte*, principalmente pelo seu alto custo, longa duração e complexidade, raramente são desenvolvidos em serviços de saúde, motivo pelo qual só apresentamos as características gerais desse método.
- No entanto, em casos de surtos em populações pequenas e bem-definidas, onde os casos são relacionados, o desenho de coorte pode ser usado, de forma retrospectiva. Assim constituem o desenho adequado para a conclusão de incidências ou taxas de ataque e é possível avaliar-se o RR.
- Sendo retrospectivo, qual suas limitações?

•5 Estudos de coorte

- Por exemplo, seria o desenho adequado na investigação de um surto de gastroenterite entre pessoas que participaram de uma festa de casamento e a lista completa de convidados é disponível.
- **Exemplo de estudo de coorte retrospectivo a seguir**

•5. Estudos de coorte

Tabela 15

Taxas de ataque segundo o tipo de alimento consumido em festa de casamento

	Nº DE PESSOAS QUE CONSUMIRAM OS ALIMENTOS MENCIONADOS				Nº DE PESSOAS QUE NÃO CONSUMIRAM OS ALIMENTOS MENCIONADOS				
	Doentes	Sadios	Total	Taxa de ataque (%)	Doentes	Sadios	Total	Taxa de ataque (%)	Risco relativo
Presunto cozido	29	17	46	63	17	12	29	59	1,1
Espinafre	26	17	43	60	20	12	32	62	1,0
Maionese*	23	14	37	62	23	14	37	62	1,0
Salada de repolho	18	10	28	64	28	19	47	60	1,1
Gelatina	16	7	23	70	30	22	52	58	1,2
Pãezinhos	21	16	37	57	25	13	38	66	0,9
Pão preto	18	9	27	67	28	20	48	58	1,2
Leite	2	2	4	50	44	27	71	62	0,8
Café	19	12	31	61	27	17	44	61	1,0
Água	13	11	24	54	33	18	51	65	0,8
Bolos	27	13	40	67	19	16	35	54	1,3
Sorvete de baunilha	43	11	54	80	3	18	21	14	5,7
Sorvete de chocolate*	25	22	47	53	20	7	27	74	0,7
Salada de frutas	4	2	6	67	42	27	69	61	1,1

*Excluindo uma pessoa com história indefinida de consumo do alimento em questão.

Fonte: CDC

•5. Estudos de coorte

Tabela 16

Taxas de ataque segundo o consumo de sorvete de baunilha em festa de casamento

		DOENTE	SADIO	TOTAL*	TAXA DE ATAQUE*
TOMARAM SORVETE DE BAUNILHA	SIM	43	11	54	$43/54=79,6$
	NÃO	3	18	21	$3/21=14,3$
	TOTAL	46	29	75	$46/75=61,3$

*Apresentada em %

O risco relativo nesse exemplo é obtido pelo cálculo da seguinte proporção
 $79,6 / 14,3 = 5,6$

•5. Estudos de coorte

- Ou seja, o *risco* de as pessoas que consumiram o sorvete de baunilha apresentar gastroenterite é 5,6 vezes *maior* do que aquelas que não consumiram esse produto.
- Nessa etapa da investigação, já calculamos os *riscos* e a *associação*, e esta última se mostrou elevada (RR = 5,6); resta saber se os resultados obtidos constituem uma *associação causal* ou resultam do *acaso*.

•5. Estudos de coorte

- Para tanto, é necessário submeter nossos resultados a um *teste de significância estatística*. Neste caso utiliza-se como base o teste do qui-quadrado, escolha para teste de associações de variáveis categoriais.
- A hipótese nula é de que não há associação entre o fator de risco e a doença.
- O programa Epi-Info calcula esta significância.

•6. Medidas de associação: RR

- A mensuração do risco pelo cálculo da incidência e a comparação dos riscos (incidências) em estudos de coorte entre indivíduos expostos e não-expostos a determinado fator, são procedimentos indispensáveis ao entendimento dos fatores de risco e da rede da causalidade dos eventos adversos à saúde.
- É através da mensuração da diferença do risco entre expostos e não-expostos a determinado fator que é possível medir a associação entre a exposição a esse fator e um determinado efeito.

•6. Medidas de associação: RR

- O *RR* (uma razão de incidências), expressa uma comparação matemática do *risco* de adoecer entre *grupos de expostos e não-expostos* a um determinado *fator* em estudo.
- A interpretação dos valores encontrados no cálculo do risco relativo é feita da seguinte maneira:
 - 1. Quando o *RR* apresenta um valor igual a 1, temos a ausência de associação.
 - 2. Quando o *RR* é menor que 1, a associação sugere que o fator estudado teria uma ação protetora.

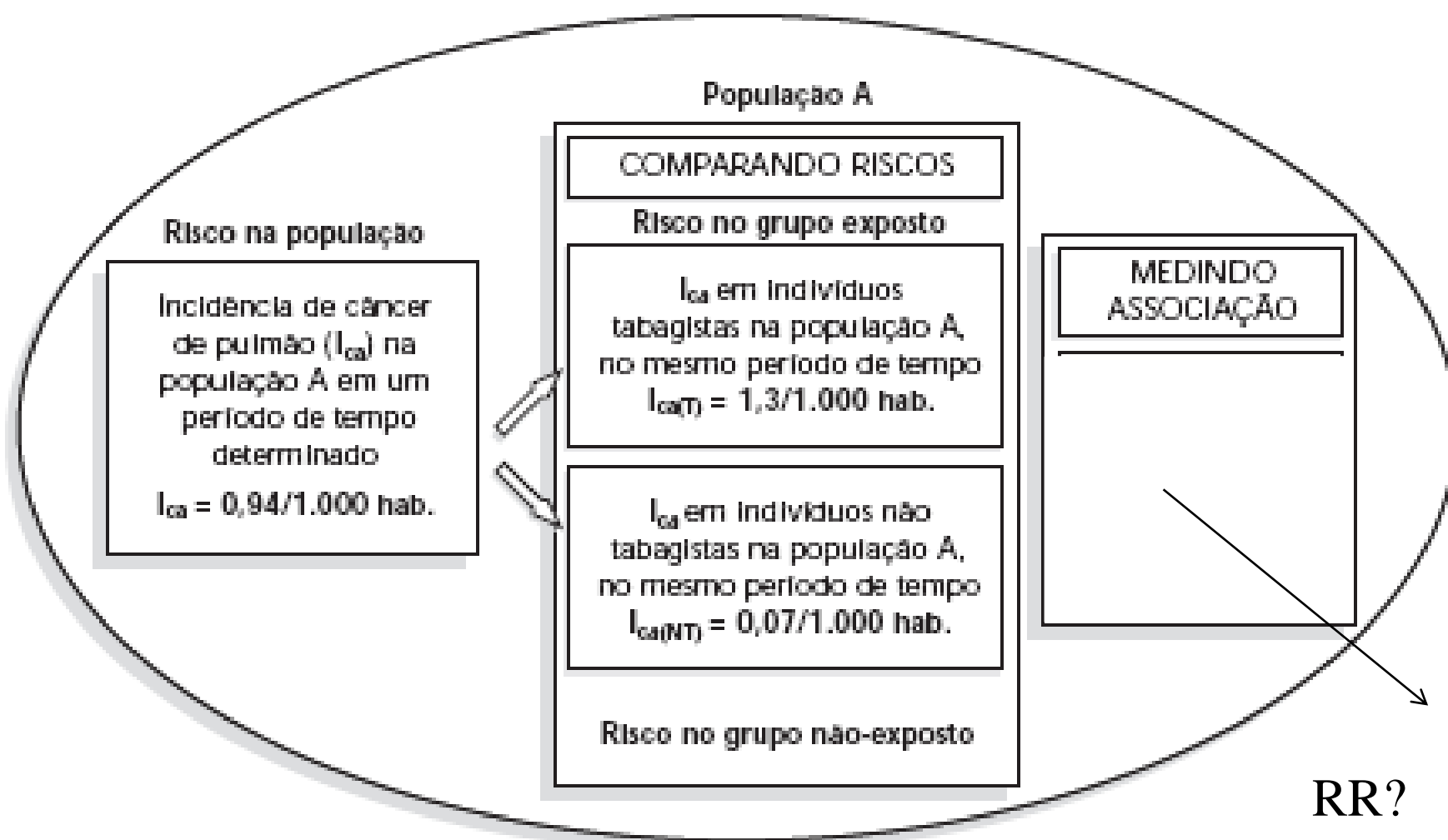
•6. Medidas de associação: RR

- 3. Quando o RR é maior que 1, a associação sugere que o fator estudado seria um fator de risco. Quanto maior o RR, maior a força da associação entre exposição e o efeito estudado.
- 4. Qualquer valor de RR precisa, a princípio, ser validado quanto à significância por testes estatísticos. O valor de p nos testes indica a probabilidade de que o resultado seja devido ao acaso. Na maioria dos desenhos, trabalha-se com o nível de alfa = 0,05 e o valor de p deve então ser menor.

6. Medidas de associação: RR

Figura 35

Esquema da mensuração de uma associação com dados hipotéticos



•6. Medidas de associação: RR

• Cálculo do risco relativo

- O cálculo dos *riscos* de *expostos* e *não-expostos* virem a ser atingidos pela doença objeto de um estudo pode ser apresentado pela seguinte tabela de contingência ou de 2x2 (tab 9 e 10):

Tabela 9

Esquema de uma tabela 2x2 para o cálculo do risco relativo

POPULAÇÃO	ATINGIDOS	NÃO-ATINGIDOS	TOTAL	INCIDÊNCIA
EXPOSTOS	a	b	a+b	a/a+b
NÃO-EXPOSTOS	c	d	c+d	c/c+d
TOTAL	a+c	b+d	t	a+c/t

Incidência nos expostos = $\frac{a}{a+b}$ = (proporção de atingidos entre os expostos na população)

Incidência nos não-expostos = $\frac{c}{c+d}$ = (proporção de atingidos entre os não-expostos na população)

$$RR = (\text{Inc. expost.}) / (\text{Inc. não-expost.}) = a/(a+b) / c/(c+d)$$

6. Medidas de associação: RR

Tabela 10

Incidência de câncer de pulmão entre fumantes e não-fumantes

POPULAÇÃO	CÂNCER DE PULMÃO		TOTAL	INCIDÊNCIA*
	SIM	NÃO		
FUMANTES	133	102.467	102.600	133/102.600
NÃO-FUMANTES	3	42.797	42.800	3/42.800
TOTAL	136	145.264	145.400	136/145.400

* Por 1.000 habitantes.

Fonte: Adaptado de Doll & Hill.

O cálculo da incidência entre os *expostos* e *não-expostos* e do *risco relativo* (RR), isto é, da força da associação, é o seguinte:

I_E = Incidência nos expostos

$I_E = (133 \text{ casos de câncer de pulmão}) / (102.600 \text{ expostos ao risco}) = 1,30$

I_{NE} = Incidência nos não-expostos

$I_{NE} = (3 \text{ casos de câncer de pulmão}) / (42.800 \text{ não-expostos ao risco}) = 0,07$

$$\text{Risco relativo (RR)} = \frac{I_E}{I_{NE}} = \frac{1,30}{0,07} = 18,57$$

•6. Medidas de associação: RR

- No exemplo anterior, temos uma *forte associação* entre o tabagismo e a ocorrência de câncer de pulmão; os *expostos ao risco* (tabagistas) têm uma *probabilidade 18,6 vezes maior* de ser atingidos pelo câncer de pulmão do que os *não-expostos* (não-tabagistas).
- Outro exemplo, com $RR < 1$:

6. Medidas de associação: RR

Tabela 11

Taxa de ataque de avitaminose A entre indivíduos que têm alto e baixo consumo de carne fresca

EXPOSIÇÃO	POPULAÇÃO	AVITAMINOSE A		TOTAL	INCIDÊNCIA*
		ATINGIDOS	NÃO-ATINGIDOS		
CONSUMO DE CARNE FRESCA	ALTO	9	208	217	4,1
	BAIXO	52	472	524	9,9
	TOTAL	61	680	741	

* Expressa em %

Fonte: CDC (6)

I_E = Incidência nos expostos

$$I_E = 9/217 = 4,1\%$$

I_{NE} = Incidência nos não-expostos

$$I_{NE} = 52/524 = 9,9\%$$

RR = indica fator de proteção: $1/0,41 = 2,44$ e indica a força da proteção

$$\text{Risco relativo (RR)} = \frac{I_E}{I_{NE}} = -$$

•6.1 Medidas de associação: outras medidas próximas ao RR

Outras medidas em estudos de coorte: o risco atribuível – RA:

- O *risco atribuível* é a mensuração da parte do *risco* a que está *exposto* um grupo da população e que é *atribuível*, exclusivamente, ao *fator* estudado e não a outros *fatores*. Esse indicador é útil e bastante utilizado na avaliação de impacto de programas de controle de doenças.
- Sua expressão matemática resulta da diferença entre o *risco* nos *expostos* (IE) e o *risco* nos *não-expostos* (INE).

•6.1 Medidas de associação: outras medidas próximas ao RR

Cálculo do risco atribuível

- Retomando o exemplo do estudo de coorte para avaliar a hipótese de associação entre tabagismo e câncer de pulmão, lembrando que:

$$\text{Risco atribuível (RA)} = I_E - I_{NE}$$

•6.1 Medidas de associação: outras medidas próximas ao RR

Tabela 12

Incidência de câncer de pulmão na população e entre grupos de fumantes e não-fumantes dessa mesma população

POPULAÇÃO	INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO *
FUMANTES	1,30
NÃO-FUMANTES	0,07
TOTAL	0,94

*Por 1.000 habitantes

Fonte: Adaptado de Doll & Hill

$$\text{Risco atribuível} = I_E - I_{NE} = 1,3 - 0,07 = 1,23 \text{ por 1.000 habitantes}$$

•6.1 Medidas de associação: outras medidas próximas ao RR

- Ou seja, o *risco atribuível* exclusivamente ao tabagismo foi de 1,23/1.000 habitantes.
- Essa seria a diminuição da incidência de câncer de pulmão na população caso o hábito de fumar fosse banido da população, ou seja, o impacto do programa de controle do tabagismo.

•6.1 Medidas de associação: outras medidas próximas ao RR

• **Risco atribuível na população - RAP**

- O *risco atribuível na população* mede o excesso de morbidade que ocorre no conjunto de uma população e que é atribuível à presença de um determinado fator de risco. Indica o percentual de redução da doença atribuído a este fator na população.
- É apresentado em percentagem e é calculado como:

•6.1 Medidas de associação: outras medidas próximas ao RR

$$\text{Risco atribuível na população} = \frac{I_o - I_{NE}}{I_o}$$

onde:

I_o = Incidência na população

I_{NE} = Incidência nos não-expostos

No exemplo do tabagismo como *fator de risco* para a ocorrência de câncer de pulmão (tabela 12), teríamos:

I_o = Incidência na população = 0,94

I_{NE} = Incidência nos não-fumantes = 0,07

Portanto:

$$\text{Risco atribuível na população} = \frac{0,94 - 0,07}{0,94} = 0,925 \text{ ou } 92,5\%$$

•6.1 Medidas de associação: outras medidas próximas ao RR

- O *risco atribuível na população* indica que a queda da incidência de câncer de pulmão seria de 92,5% se o hábito do tabagismo fosse banido da população.

•7. Estudos de caso-controle e seccionais.

- Os estudos tipo caso-controle partem de um grupo de indivíduos já classificados como *casos*, comparando-os com outro grupo de indivíduos que devem ser alocados por serem em tudo semelhantes aos *casos*, diferindo somente por não apresentarem a referida doença, os *controles*.

•7. 1 Estudos seccionais ou de prevalências, um desenho próximo dos casos-controle

- Estudos seccionais são situações simplificadas e menos conclusivas, onde há um levantamento de casos por *screening* e questionários e depois testes de associações entre a subpopulação positiva e a negativa.
- Esta não é (de fato) um controle da população negativa por diferir em muitos aspectos.
- Mesmo assim são largamente usados em estudos de vigilância e podem servir como estudos exploratórios.
- As principais medidas são as prevalências entre expostos e não expostos e a razão de prevalências (RP) que tem a mesma lógica do RR.

•

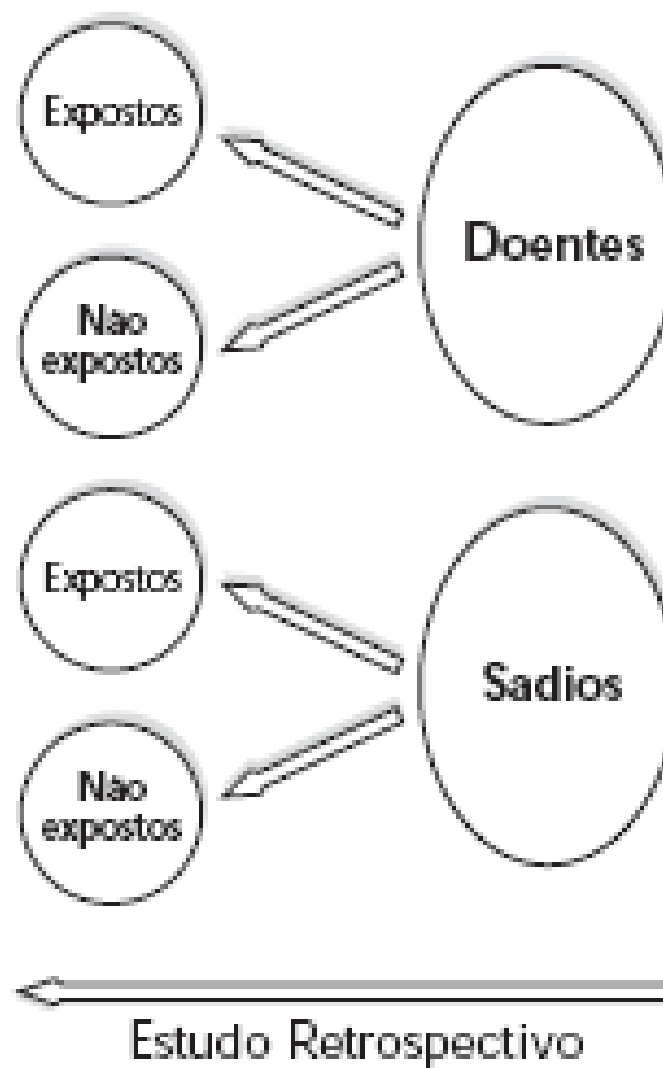
•7.2 Estudos de caso-controle

- Voltando ao estudo de caso-controle...
- Identificados os *casos* e selecionados os *controles*, o investigador estuda retrospectivamente a história pregressa dos *casos* e *controles* com o objetivo de identificar a presença ou ausência de *exposição* a determinado *fator* que pode ser importante para o desenvolvimento da doença em estudo (ver a figura 37).
- Os estudos tipo *caso-controle* caracterizam-se, à semelhança dos *estudos de coorte*, por serem *observacionais*, ou seja, não há *intervenção* por parte do investigador.

•7.2 Estudos de caso-control

Figura 37

Esquema do delineamento de um estudo tipo caso-control



•7.2 Estudos de caso-controle

- Os estudos tipo caso-controle são *particularmente indicados em*:
 - Situações como as encontradas em surtos epidêmicos ou diante de agravos desconhecidos, em que é indispensável a identificação urgente da etiologia da doença com o objetivo de uma imediata ação de controle.
 - Esse delineamento permite, de forma rápida e pouco dispendiosa, a investigação de fatores de risco associados a doenças raras e de longo período de latência.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Os estudos tipo caso-controle apresentam, porém, dificuldades, entre as quais algumas merecem ser aqui assinaladas:
 - Dado que a análise é sempre *restrospectiva* dos dados obtidos depende muito da memória dos *casos* e dos *controles*, isso pode gerar *vieses de memória*.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Por exemplo, uma mãe de uma criança acometida de malformação congênita será capaz de fazer uma descrição com maior riqueza de detalhes e maior precisão das intercorrências ocorridas durante a gravidez, se comparada com a exposição desses mesmos eventos realizada por uma mãe de uma criança normal.
- Outro problema é o *viés de seleção* de casos e *controles*, que pode ser atenuado se os casos forem selecionados em uma única área com a observação de critérios bem padronizados para sua inclusão no grupo.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Nos estudos tipo caso-controle a classificação de um doente como *caso* pressupõe uma perfeita definição das características desse grupo, que deve levar em consideração vários aspectos, entre eles:
 - • critério diagnóstico;
 - • aspectos e variedades clínicas;
 - • estadiamento da doença;

•7.2 Estudos de caso-control

- • emprego de casos ocorridos num intervalo definido de tempo (incidência) ou de casos prevalentes em determinado momento;
- • fonte dos casos, que podem ser todos os atendidos por um ou mais serviços médicos ou todos os doentes encontrados na população.

-

•7.2 Estudos de caso-controle

- Esses cuidados são indispensáveis para garantir a maior comparabilidade interna entre casos e controles e, portanto, uma estimativa mais consistente do risco.
- A escolha do grupo controle constitui um dos pontos mais importantes do delineamento dos estudos tipo caso-controle, devendo buscar a máxima semelhança entre casos e controles, à exceção do fato de os controles não apresentarem a doença objeto do estudo.

•7.2 Estudos de caso-controle

- No entanto, isso é difícil de ser obtido, pois até irmãos gêmeos são submetidos a diferentes exposições ambientais.
- De uma maneira geral, para evitar possíveis distorções determinadas pela escolha dos controles entre pacientes hospitalizados, recomenda-se que esses controles sejam escolhidos entre indivíduos que vivam na vizinhança dos casos, ou sejam parentes, ou colegas de trabalho ou de escola, ou que mantenham alguma relação de proximidade com os casos.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Diferentemente dos estudos de coortes, os do tipo caso-controle não permitem o cálculo direto do RR em consequência da forma de seleção dos participantes – casos (doentes) e controles (não doentes) –, que não utiliza denominadores que expressem a verdadeira dimensão dos grupos de expostos e de não- expostos numa população.
- Compare as figuras 36 e 37 referentes aos delineamentos dos estudos de coortes e do tipo caso-controle; na figura 36 temos uma população definida, portanto o número total de expostos e não-**expostos**, **assim como o total de doentes e sadios**.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Com tais dados, podemos calcular os riscos e estimar diretamente as associações; isso, porém, não acontece no esquema de estudos tipo caso-controle.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Dessa forma, não dispondo das incidências, as associações serão estimadas por uma medida de associação tipo proporcionalidade, denominada Odds Ratio, que pode ser aceito como um estimador indireto do RR, sempre que satisfizer dois pressupostos:
 - • Os controles devem ser representativos da população que deu origem aos casos.
 - • A doença objeto do estudo deve ser rara.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Os estudos de caso-controle apresentam vantagens, entre elas:
 - • fácil execução;
 - • baixo custo e curta duração.

•7.2 Estudos de caso-controle

- Entre as desvantagens vale citar:
 - • dificuldade de seleção dos controles;
 - • as informações obtidas frequentemente são incompletas;
 - • os vieses de memória, de seleção e de confusão;
 - • impossibilidade de cálculo direto da incidência entre expostos e não expostos e, portanto, do risco relativo.
- Exemplo a seguir.

•7.2 Estudos de caso-controle

Tabela 19

História de exposição ao hospital de Yambuku (Zaire) entre casos e controles, 1976

	CASOS	CONTROLES	TOTAL
EXPOSIÇÃO AO HOSPITAL DE YAMBUKU			
SIM	128	26	154
NÃO	190	292	482
TOTAL	318	318	636

Cálculo do *Odds Ratio* = $ad/bc = (128 \times 292) / (26 \times 190) = 7,6$

Odds Ratio = **7,6**

- Observe a tabela a seguir, referente a uma investigação de surto alimentar. Assumindo uma metodologia de investigação do tipo caso-controle, calcule taxas de ataque e odds-ratio para casos de acordo com exposição ao tipo de alimento e analise.

TABELA III- PESSOAS PRESENTES NA FESTA SEGUNDO CONSUMO DE ALIMENTOS SERVIDOS – SÃO PAULO - 1997

CASOS	Frios	Queijo	Pão	Quindim	Sorvete	Patê	Refrig.	Vinho e cerveja
Casos	9 S	10 S	10 S	9 S	8 S	6 S	9 S	3 S
	1 N			1 N	2 N	3 N	1 N	6 N
						1 ÑL		1 ÑL
Não casos	10 S	14 S	20 S	18 S	9 S	8 S	8 S	9 S
	10 N	6 N	0 N	2 N	10 N	11 N	12 N	11 N
					1 ÑL	1 ÑL		
TOTAL	19 S	24 S	30 S	27 S	17 S	14 S	17 S	12 S
	11 N	6 N	0 N	3 N	12 N	14 N	13 N	17 N
					1 ÑL	2 ÑL		1 ÑL

S = sim, N= não, ÑL = não lembra

Fonte: Centro de Saúde I de Jaburu

•8. Medidas de associação: odds ratio

- Em desenhos do tipo *caso-controle*, ou os de *seccionais*, a rigor não se conhece o verdadeiro número de indivíduos que compõem os *grupos de expostos e não-expostos*, não sendo disponível, portanto, o *denominador* com o qual poderemos calcular a *incidência* (ou o *risco*).

•8. Medidas de associação: odds ratio

- Como já citado, o RR nos estudos de caso-controle é estimado indiretamente pelo *Odds Ratio* (OR) e nos estudos seccionais pela razão de prevalências – RP, ou pela significância da associação no qui-quadrado. A RP tem a mesma validação do RR.
- Em eventos raros, este se aproxima do valor do *risco relativo*.
- Programas como o Epi-Info calculam os dois instrumentos de medida, OR e RR, fornecem a significância estatística dos mesmos e calculam o qui-quadrado geral com a significância da associação.

•8. Medidas de associação: odds ratio

• Cálculo do Odds Ratio

- Nos estudos tipo caso-controle, não dispomos do número de expostos ao fator de risco e, portanto o denominador não expressa a população sob risco.
- Dessa forma, não nos é possível o cálculo direto do risco, ou seja, da incidência e também do risco relativo.
- Assim, a mensuração da associação é feita por um estimador denominado Odds Ratio, que calcula indiretamente uma estimativa do risco relativo.

•8. Medidas de associação: odds ratio

- Felizmente, para doenças raras, como é o caso da maioria das doenças responsáveis por surtos epidêmicos, o Odds Ratio apresenta um valor muito próximo do risco relativo (ver figura).

Tabela 13

Esquema de uma tabela 2x2 para o cálculo do Odds Ratio

	CASOS	CONTROLES	TOTAL
EXPOSTOS	a	b	a+b
NÃO-EXPOSTOS	c	d	c+d
TOTAL	a+c	b+d	a+b+c+d

Proporção de expostos entre os casos = $\frac{a}{a+c}$

Proporção de expostos entre os controles = $\frac{b}{b+d}$

•8. Medidas de associação: odds ratio

- OR é a *razão de odds* ou de chances e relaciona-se com as probabilidades numa situação e na outra.
- A *probabilidade* é a proporção de pessoas nas quais uma determinada característica está presente. Por sua vez, *odds* (ou chances) é uma razão de duas probabilidades complementares.

$$\text{Probabilidade de os casos terem sido expostos} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Odds de o caso ser exposto} = a/(a+c) / c/(a+c) = a/c$$

$$\text{Odds de o controle ser exposto} = b/(b+d) / d/(b+d) = b/d$$

8. Medidas de associação: odds ratio

O *Odds Ratio* é definido em *estudos tipo caso-controle* como a *razão* entre o *Odds* de os *casos* terem sido *expostos* e o *Odds* de os *controles* terem sido *expostos*.

Logo, o cálculo do *Odds Ratio* (OR) é feito da seguinte forma:

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}$$
$$\text{OR} = ad/bc$$

1. Obs.: O termo *Odds* não tem uma tradução perfeita do idioma inglês para o português; alguns autores traduzem-no como "chance". Neste texto, em virtude dessa dificuldade, utilizaremos o termo no original em inglês, seguindo a maioria dos manuais de epidemiologia em idioma português.

•8. Medidas de associação: odds ratio

- Caso a exposição ao *fator em estudo* for maior entre os *casos* do que entre os *controles*, o *Odds Ratio* excederá a 1, indicando *associação* entre a exposição ao *fator* e o *efeito* (doença), ou seja, que o *fator* em estudo é um *fator de risco*.
- Inversamente, se a exposição for menor entre os *casos* do que entre os *controles*, o *Odds Ratio* será *menor* que 1, indicando que o *fator* em estudo é um *fator protetor*.
- Portanto, a interpretação do *Odds Ratio* e do *risco relativo* são semelhantes.

•8. Medidas de associação: odds ratio

- Tomando como exemplo um *estudo tipo caso-controle* sobre tabagismo como *fator de risco* e a ocorrência de câncer de pulmão, podemos calcular o *Odds Ratio* (OR) da seguinte forma:

•8. Medidas de associação: odds ratio

Tabela 14

Exposição ao fumo entre casos de câncer de pulmão e entre controles

	CASOS DE CÂNCER DE PULMÃO	CONTROLES	TOTAL
FUMANTES	1.350	1.296	2.646
NÃO-FUMANTES	7	61	68
TOTAL	1.357	1.357	2.714

$$OR = (1.350/7) / (1.296/61) = (1.350 \times 61) / (7 \times 1.269) =$$

•8. Medidas de associação: odds ratio

- A interpretação do *Odds Ratio* é semelhante à do *risco relativo*, ou seja, indica a força da *associação*. Temos, portanto, nesse exemplo, a semelhança do que obtivemos no exemplo do cálculo do RR *estudo de coorte*, uma forte *associação* entre o tabagismo e a ocorrência de câncer de pulmão; os *expostos ao risco* (tabagistas) apresentaram uma *probabilidade 9,1 vezes maior* de serem atingidos pelo câncer de pulmão do que os não-expostos (não-tabagistas).

•9. Medidas de associação: testes de significância e vieses.

• Interpretação dos resultados das medidas de associação obtidas

• As associações medidas por meio do cálculo do *risco relativo* e do *Odds Ratio* obtidos, respectivamente, em estudos de **coorte**, **caso-controle** ou **seccionais**, podem ser interpretadas como resultantes de:

• *Acaso*: decorrem de variações aleatórias. Essa possibilidade pode ser avaliada por testes estatísticos específicos para cada medida ou um teste geral que é o qui quadrado. O programa Epi-Info apresenta uma gama completa de testes.

• *Associação verdadeira*: os resultados serão significativos e a associação causa-efeito observada está correta, bem como *foi possível excluir as demais explicações*.

9. Medidas de associação: testes de significância e vieses.

- **Vício ou viés (“bias” em inglês):**
- Constituem erros sistemáticos.
- Os principais vieses resultantes de estudos epidemiológicos são:
 - *vícios de seleção*, que ocorrem quando grupos em comparação não são semelhantes em relação a todas as variáveis que determinam o resultado da associação, exceto naquela em estudo;
 - *vício de aferição*, que ocorre quando as variáveis são medidas de forma sistematicamente diferente entre grupos de pacientes;

9. Medidas de associação: testes de significância e vieses.

- *vício de confusão*, que ocorre quando dois fatores ou processos estão associados e o efeito de um é confundido com ou distorcido pelo efeito do outro.

•9.1 Medidas de associação : validação.

• Critérios de validação causal

- A concepção de *causa* enunciada anteriormente implica uma relação *probabilística* entre os *fatores de risco* e os agravos aos quais estão *associados*.
- Por sua vez, as análises das *associações causais* são efetuadas com a aplicação de técnicas estatísticas; estas, porém, não bastam para que se tome uma decisão a respeito da *associação* verificada pelo estudo *ser ou não causal*.

•9.1 Medidas de associação : validação.

•Critérios de validação causal

- O epidemiologista deve desenvolver sua análise não só com fundamento nessas técnicas estatísticas, mas também levando em conta outros fatores relacionados ao evento considerado e o conhecimento epidemiológico já acumulado.
- A validação de *associações causais* constitui assunto complexo; no entanto, vários autores propõem os seguintes critérios para a validação de hipóteses de associação causal:

.9.1 Medidas de associação : validação.

- 1. *Força da associação*: quanto maior a *associação* entre determinado fator e um efeito, verificada por meio do cálculo do *risco relativo* ou do *Odds Ratio*, maior será a probabilidade de essa *associação* ser de *causa e efeito*.
- 2. *Seqüência cronológica*: a *exposição* ao provável *fator de risco* deve anteceder o aparecimento da doença.

9.1 Medidas de associação : validação.

- 3. *Efeito dose-resposta*: quanto maior a intensidade ou frequência de *exposição* ao provável *fator de risco*, haverá uma variação concomitante na ocorrência da doença.
- 4. *Significância estatística*: a *associação* deve ser estatisticamente significativa; em outros termos, é necessário um elevado grau de certeza de que essa *associação* não se deve ao acaso.

•9.1 Medidas de associação : validação.

- 5. *Consistência da associação*: a demonstração da *associação* deverá repetir-se em diferentes estudos efetuados em distintas populações e momentos, com o emprego de diferentes métodos.
- 6. *Especificidade da associação*: quanto mais específica for a relação de um *fator* com uma determinada doença, mais provável será tratar-se de uma *associação* causal.
- 7. *Reversão da intensidade da associação*: quando a *associação* entre o *efeito* e a *exposição* ao provável *fator de risco* perde sua força à medida que aumenta o período de interrupção da *exposição*.

.9.1 Medidas de associação : validação.

- 8. *Coerência científica*: os novos conhecimentos devem ser coerentes com paradigmas científicos consagrados, ou seja, já validados por pesquisas anteriores.

.9.1 Medidas de associação : validação.

- Qualquer incongruência entre ambos indica que um deles está incorreto, ou a associação identificada pelo estudo ou os paradigmas científicos consagrados.