

Texto introdutório de Epidemiologia

Introdução

O objetivo deste texto é o de iniciar no estudo da epidemiologia, estudantes da área de saúde pública. A Epidemiologia pode ser definida, de forma bastante preliminar, como a disciplina que estuda os determinantes do processo saúde-doença nas populações.

Ao se iniciar qualquer investigação acerca do processo saúde-doença, algumas perguntas fundamentais devem ser formuladas, no intuito de descrever e mesmo comparar grupos ou subgrupos populacionais em relação a distribuição de doenças (morbidade) ou óbitos (mortalidade). Estas perguntas, que podem variar num espectro relativamente amplo (pois dependerão da natureza da doença (infecciosa, ambiental, profissional, etc. - estudada), abrangem questões acerca das pessoas afetadas (sexo, idade, profissão, saneamento, alimentação, hábitos culturais, etc.), ao lugar (local de nascimento, distribuição aleatória da doença ou conforme algum padrão determinado - como estradas, rios etc.) e finalmente ao tempo segundo o qual a doença se distribui (a patologia estudada possui uma tendência de aumentar ou diminuir ao longo das décadas ? esta ocorreria segundo algum padrão cíclico, se repetindo ao longo de alguma estação do ano ? a doença é nova ou antiga na região ? os casos apareceram repentinamente num curso de horas ou dias, ou segundo uma distribuição mais lenta ?). Tais fatores são abordados em inúmeros livros de epidemiologia, como Pessoa, Lugar e Tempo e serão vistos com mais detalhes a seguir.

Pessoa

Idade - Sem sombra de dúvida, uma das mais importantes variáveis em epidemiologia, sendo levada em consideração na construção de inúmeros indicadores (ver adiante). Sua apresentação pode ser feita a partir das medidas de tendência central (média, mediana, moda, desvio padrão)¹ ou ainda sob a forma tabular, segundo as faixas etárias de importância para a doença em questão. Na tabela I por exemplo, podemos apreciar a distribuição dos casos acumulados de SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) no Brasil, durante o período compreendido entre 1980 e 1996 (08/96). A construção das faixas etárias neste caso, que não necessita sempre seguir este padrão, obedece à divisão utilizada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) e outros organismos internacionais, e que consiste em dividir os casos (incidência, mortalidade etc.) da doença em períodos de 5 anos, acrescida de um maior detalhamento nas idades entre 9 a 14 anos. A vantagem do método adotado pela OMS, advém do fato de que ele permite ao leitor reagrupar os casos (com certa limitação), segundo seu interesse, ao mesmo tempo em que fornece algum grau de visualização dos dados. Repare que no caso da SIDA, o grupo mais afetado está compreendido entre os 15 e 49 anos de idade, o que está de acordo com as distribuições clássicas de doenças sexualmente transmissíveis (DST).

¹ Ver adiante

Tabela I
Distribuição dos casos de SIDA, segundo faixa etária, Brasil, 1980-1996(*)

Grupo etário	Número	(%)
Menor de 1 ano	1037	1.2
1 a 4	1164	1.3
5 a 9	397	0.5
10 a 12	160	0.2
13 a 14	109	0.1
15 a 19	1976	2.2
20 a 24	9988	11.3
25 a 29	19005	21.6
30 a 34	19466	22.1
35 a 39	14098	16.0
40 a 44	9065	10.3
45 a 49	5045	5.7
50 a 54	2748	3.1
55 a 59	1621	1.8
60 e mais	1581	1.8
ignorado	639	0.7

(*) 1996 - Dados preliminares até semana 35, terminada em 31/08).

Fonte: Boletim epidemiológico PNDST/Ministério da Saúde

Repare ainda que a incidência específica segundo idade é bastante elevada entre as crianças menores de 1 ano, quando comparadas com crianças em faixas etárias subsequentes. Tais observações nos permitem chegar a importantes conclusões :

1) A SIDA parece possuir um componente muito importante, ligado ao comportamento sexual, visto possuir altas incidências (geral e específica - ver adiante) nas faixas etárias sexualmente ativas.

2) A grande incidência em menores de 1 ano, nos fala a favor de um componente de transmissão vertical (mãe para o feto).

3) A pequena incidência de casos em crianças acima de 1 ano, e em pacientes idosos, torna bem menos provável a presença de um vetor biológico (como por exemplo mosquitos), pois se este existisse a predominância dos casos se situaria em crianças, mulheres e idosos (vetor peridomiciliar) ou adultos (vetor próximo ao local de trabalho no setor rural) ou ainda praticamente todas as faixas etárias (vetor disseminado no meio urbano).

Dependendo da doença sendo analisada, os mais distintos perfis etários poderão surgir. Idosos e crianças são particularmente suscetíveis a uma série de doenças infecciosas, a associação entre fumo e câncer de pulmão se fortalece a partir dos 50 anos de idade (pois é necessário um determinado período de exposição), doenças coronarianas começam a ficar mais prevalentes aos 40 anos etc.

Sexo - Sob o ponto de vista epidemiológico, além das óbvias diferenças anatômicas e fisiológicas relativas ao sexo, nos interessam as diferentes exposições aos riscos, compartilhadas por cada um deles. É interessante observar que as mulheres apresentam maiores índices de morbidade, para quase todas as

patologias. Ainda em relação a estes dois coeficientes, qualquer comparação entre duas populações distintas, ou ainda a mesma população vista em momentos históricos diferentes, deve levar em conta a composição da(s) referida(s) população(ões) segundo sexo e principalmente idade, para que se tornem comparáveis.

Imaginemos por exemplo, a Comparação entre a mortalidade geral do Brasil (10,3 óbitos por 1000 hab.) e da Suécia (10,5 óbitos por 1000 hab.); num primeiro momento poderíamos acreditar que na Suécia o nível de vida seria pior que o brasileiro, visto que o primeiro país apresenta um maior coeficiente de mortalidade. Entretanto uma análise um pouco mais refinada, nos mostra que na Suécia, os óbitos ocorrem principalmente em maiores de 70 anos de idade, enquanto que no Brasil, estes ocorrem em crianças, adultos jovens etc.

Este tipo de raciocínio pode ser aplicado a outros tipos de dados. Os Centros de Tratamento Intensivo (CTI) são locais onde as comissões de controle de infecção hospitalar (CCIH) costumam registrar uma alta incidência das chamadas infecções hospitalares, mesmo que estes centros tomem todos os cuidados possíveis em relação aos pacientes. Geralmente, as equipes cirúrgicas que possuem as maiores taxas de infecção hospitalar são exatamente as melhores (que conseqüentemente operam os pacientes mais graves). Para se concluir qualquer coisa sobre uma comparação que incorpore populações diferentes no tempo ou no espaço, devemos antes de mais nada, padronizar as populações que estão sendo comparadas, isto é, comparar a proporção de pacientes da clínica médica por exemplo, que tivessem um grau similar de gravidade, invasibilidade, manuseio etc., ao dos pacientes do CTI, e a partir de então, verificar as taxas de infecção em cada um dos setores.

No caso específico da SIDA, a distribuição de casos segundo sexo, poderá ser analisada na tabelas II e III, num período compreendido entre 1980 e 1996 (até 31/08). Tal padrão se encaixa no que se denomina de “perfil ocidental”, onde hoje podemos notar um predomínio dos casos masculinos sobre os femininos (razão masculino : feminino = 3:1), ou em outras palavras, encontramos cerca de 3 doentes de SIDA do sexo masculino, para cada doente do sexo feminino. Esta diminuição forma uma clara tendência aos longos dos anos onde a entrada de outros grupos com comportamento de risco, distinto dos homossexuais, tais como usuários de drogas injetáveis, prostitutas etc., formaram uma primeira leva de doentes. Atualmente sabe-se que a entrada das mulheres, sem comportamento de risco específico, na população atingida pela epidemia é um fato. Lamentavelmente uma razoável proporção das mulheres afetadas possuem, como único fator de risco, o fato de serem casadas ou terem um parceiro fixo (cerca de 50 % dos casos notificados em mulheres no Rio de Janeiro), que possui um ou mais fatores de risco para a SIDA. As conseqüências desta situação ainda estão por serem sentidas, em toda sua plenitude, nos próximos anos. Para se ter uma idéia da complexidade deste tema, imagine uma campanha publicitária conclamando as esposas a usarem preservativo com seus maridos. Finalmente, é necessário se ter em mente que a dinâmica de transmissão de uma doença crônica como a SIDA, é extremamente complexa, sendo que a carência de e dificuldade em obtenção de dados em nada nos ajuda para obter conclusões ou projeções válidas dentro de um médio prazo de tempo.

Grupos com comportamento de risco - Uma das principais estratégias da epidemiologia, como foi visto até o momento está na tentativa de caracterizar os casos de uma determinada doença, em função de algum atributo comum à totalidade ou a parte dos casos analisados. Esta estratégia possui duas grandes vantagens, no sentido de que ao “quebrar” número de casos, segundo algum atributo comum à totalidade ou a parte dos casos, o pesquisador avançaria mais um passo no sentido de compreender a história natural de uma doença. Além disso, o estudo de casos para cada subgrupo assim formado, permitiria ao epidemiologista formular diferentes estratégias, almejadas para cada subgrupo em questão.

Na SIDA, a crença inicial de que a doença encontrava-se restrita aos homossexuais, foi rapidamente descartada (tabelas II e III) logo nos primeiros anos da pandemia. A criação entretanto dos chamados grupos com comportamento de risco (homo/bissexuais, usuários de drogas injetáveis heterossexuais com múltiplos parceiros, receptores de sangue e derivados, crianças contaminadas durante o período perinatal) devem ser analisados separadamente, pois implicam em diferentes estratégias, de atuação para a saúde pública.

Homossexuais masculinos - Desde a notificação do primeiro caso de SIDA ocorrido no Brasil em 1980, a maioria dos doentes registrados encontra-se neste grupo (tabelas II e III). Campanhas direcionadas a este subgrupo populacional tem tido bastante êxito em algumas cidades (São Francisco inicialmente), e países EUA, França etc., onde a incidência de doenças venéreas particularmente neste subgrupo populacional tem apresentado significativa queda ao longo dos anos. Acreditamos hoje que a transmissão de SIDA em São Francisco, para este grupo seguiu um comportamento semelhante (queda da incidência) já que a prevenção das DST reflete indiretamente uma maior prevenção da SIDA. É importante ter em mente que o grupo denominado “homossexuais masculinos” podem ser subdivididos em inúmeras outras categorias, representando o número de parceiros/ano ou o tipo de prática sexual ou ainda o número de relações com cada parceiro ao longo do tempo. Todos estes dados podem ser de fundamental importância quando o epidemiologista passa da descrição pura e simples dos dados para a tentativa de formular um modelo que possa explicar a dinâmica de transmissão da SIDA.

Bissexuais - os bissexuais vem acrescentar ao menos teoricamente uma ponte entre os homo e os heterossexuais. A relativa importância dos bissexuais entre o total de casos notificados no Brasil, deve entretanto ser vista com cautela, uma vez que a resposta do entrevistado, a uma classificação como esta, passa por critérios subjetivos e culturais que podem facilmente superestimar este grupo em nosso país.

Heterossexuais - Desde o momento em que o vírus da imunodeficiência adquirida foi isolado do sêmen e secreções vaginais, tornou-se evidente que esta forma de transmissão, apesar de estar concentrada no chamado “padrão africano”, era um fato inegável para o Brasil e outros países que não apresentavam tal padrão. O longo período de latência do HIV, associado com uma certa deficiência na vigilância, notificação e diagnóstico dos casos de SIDA, apesar de comprometer um pouco a correta visualização da epidemia, nos mostra uma inegável tendência (tabelas II e III) de crescimento da epidemia neste subgrupo. Este é um fato particularmente grave em populações adolescentes, onde se torna urgente a necessidade freqüente e repetitiva de campanhas de conscientização sobre os riscos de contaminação do HIV.

Transmissão sangüínea - Os dados sobre a transmissão sangüínea no Brasil, ainda estão envoltos em uma grande polêmica. Se por um lado tem havido um grande esforço por parte das secretarias de saúde, no que toca ao controle dos bancos de sangue e hemoderivados, em contrapartida sabe-se de deficiências neste controle, especialmente fora dos grandes centros. Para complicar ainda mais a questão, o longo período de incubação do HIV, faz com que hoje estejamos analisando uma situação ocorrida 7 ou 8 anos atrás (pois a notificação, baseada nos casos de SIDA e não nos infectados). Levando-se em consideração todos os pontos discutidos acima, podemos dizer que hoje, a transmissão por via sangüínea está controlada (tabelas II e III). Os casos que ainda são registrados devem-se a falhas no teste em detectar o vírus em doadores de sangue. Apesar destas falhas serem raras (devido ao alto poder de sensibilidade, ou seja, capacidade de detecção do vírus) dos testes hoje utilizados, nenhum teste é 100% “confiável”, daí a existência de erros, em pequena proporção, mas sempre presentes. Este fenômeno é mundial, sendo que as melhores políticas de combater esta situação já foram tomadas há alguns anos (eliminação de doadores remunerados, obrigatoriedade de testar todas as doações, abertura de centrais de testagem anônima para o HIV).

Transmissão perinatal - A transmissão perinatal (ver indicadores mais adiante), envolve a infecção pelo vírus através de uma transmissão denominada de vertical (da mãe para o filho) ainda durante a vida intra-uterina ou durante o parto. A incidência neste grupo vem aumentando consideravelmente no Brasil e em outros países, como reflexo direto do aumento da incidência de SIDA em mulheres em idade fértil. O mais absurdo entretanto é o fato de hoje dispormos de drogas capazes de reduzir esta taxa de transmissão dos 30-40% ocorridos naturalmente para algo em torno de 4%, desde que a gestante saiba que é infectada, e portanto esteja apta a ser tratada. Surpreendentemente, no mundo real uma grande parcela destas gestantes não sabiam que estavam contaminadas (um fenômeno mundial), uma vez que desconheciam o comportamento de risco de seu parceiro

Tabela II
Distribuição dos casos de SIDA segundo ano de diagnóstico, faixa etária e razão por sexo - Brasil, 1980-1996

Ano	Número de casos								
	Menores de 13 anos			13 a 49 anos			Maiores de 50 anos		
	Masc.	Fem.	Razão	Masc.	Fem.	Razão	Masc.	Fem.	Razão
1980	-	-	-	1	-	-	-	-	-
1981	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1982	-	-	-	9	-	-	-	-	-
1983	1	-	-	36	1	36	3	-	-
1984	9	1	9/1	118	4	30	12	-	-
1985	15	3	5/1	454	14	32	36	1	36
1986	24	9	3/1	917	51	18	80	5	16
1987	74	22	3/1	1951	205	10	168	21	8
1988	82	67	1/1	3241	412	8	248	33	8
1989	114	65	2/1	4394	555	8	350	71	5
1990	159	112	1/1	6044	849	7	464	60	8
1991	169	144	1/1	7840	1433	5	563	103	5
1992	187	153	1/1	9454	2080	5	685	153	4
1993	215	201	1/1	10308	2720	4	754	203	4
1994	261	237	1/1	10254	2824	4	756	214	4
1995	180	210	1/1	8314	2643	3	637	204	3
1996	23	21	1/1	1189	437	3	97	29	3
Total	1513	1245	1/1	64524	14228	5	4853	1097	4

(*) 1996 - Dados preliminares até semana 35, terminada em 31/08).

Fonte: Boletim epidemiológico PNDST/Ministério da Saúde

Tabela III: Distribuição dos casos de SIDA segundo ano de diagnóstico, faixa etária e razão por sexo - Brasil, 1980-1996

Período de diagnóstico		Categoria de exposição			
Ano	Sexo	Sexual	Sangüínea	Perinatal	Ignorado
1980	Masc.	1	-	-	-
	Fem.	-	-	-	-
1981	Masc.	-	-	-	-
	Fem.	-	-	-	-
1982	Masc.	8	1	-	-
	Fem.	-	-	-	-
1983	Masc.	31	4	-	5
	Fem.	-	-	-	1
1984	Masc.	110	13	-	16
	Fem.	1	2	-	2
1985	Masc.	419	54	1	46
	Fem.	6	7	-	5
1986	Masc.	800	123	4	116
	Fem.	13	38	3	13
1987	Masc.	1514	424	19	317
	Fem.	36	155	11	48
1988	Masc.	2197	792	29	620
	Fem.	78	293	43	104
1989	Masc.	2844	1145	60	865
	Fem.	151	314	51	183
1990	Masc.	3427	1803	94	1425
	Fem.	242	380	81	330
1991	Masc.	4490	2422	112	1656
	Fem.	462	593	112	540
1992	Masc.	5652	2820	142	1775
	Fem.	1021	753	126	502
1993	Masc.	6073	3118	173	1945
	Fem.	1548	843	174	564
1994	Masc.	6285	2546	215	2238
	Fem.	1684	643	213	735
1995	Masc.	4842	2415	158	1731
	Fem.	1586	607	177	689
1996	Masc.	761	306	18	227
	Fem.	293	86	17	489

(*) 1996 - Dados preliminares até semana 35, terminada em 31/08).

Fonte: Boletim epidemiológico PNDST/Ministério da Saúde

Usuários de drogas injetáveis - Atualmente este vem sendo o grupo onde a epidemia vem aumentando de forma mais acelerada nos últimos anos (ver tabelas II e III). Na verdade seu crescimento vem sendo tão forte que proporcionalmente sua distribuição está próxima aos homo/bissexuais (o que não quer dizer que este segundo grupo possua um número semelhante ao dos usuários de drogas; como os usuários vem crescendo muito nos últimos anos a sua proporção vem adquirindo uma importância maior).

Lugar

A distribuição geográfica dos casos de uma doença interessa ao epidemiologista, pois uma simples inspeção dos dados pode nos indicar se os casos se encontram dispersos, ou formando conglomerados (concentrações).

Este reconhecimento, podendo variar desde métodos rotineiros de construção de mapas até instrumentais mais elaborados, oriundos da geografia, geologia, meteorologia etc., nos permite elaborar algumas hipóteses sobre os meios de transmissão, tais como a importância da veiculação hídrica, locais naturais de aglomeração, fontes comuns etc.

No caso da SIDA, é interessante observar a grande concentração de casos nas grandes cidades (ver tabela IV), que correspondem, no caso brasileiro, as áreas mais desenvolvidas do sul e sudeste. Mesmo levando-se em conta a carência da assistência médica nas regiões mais carentes do país (como norte e nordeste), a diferença é gritante, mostrando claramente a necessidade de campanhas específicas para estas áreas.

Não devemos entretanto aceitar estes dados sem crítica; o Amapá por exemplo, um estado onde a incidência dos casos de SIDA ainda é muito pequena. Não obstante, a Guiana Francesa, cuja fronteira faz divisa com este estado, possui uma das maiores incidências de SIDA da América Latina. Como o movimento migratório entre estes dois locais não é desprezível, cabe-nos questionar a baixíssima incidência de SIDA no Amapá, ainda mais quando qualquer relatório do Ministério da Saúde, aponta que cerca da metade do óbitos deste estado são devidos a causas “mal definidas” (isto é, óbitos onde os recursos médicos disponíveis não foram suficientes para um diagnóstico, ou ainda, óbitos onde sequer houve acompanhamento médico).

Num nível de micro-análise por sua vez, seria interessante conhecer os diversos subgrupos (em cada cidade), que possam vir a formar quase que guetos em seus locais de moradia ou trabalho. Este último item talvez perca um pouco de importância nas grandes cidades onde mecanismos de locomoção não chegam a se tornar um empecilho para grandes deslocamentos dentro desta; entretanto este é um ponto importante na epidemiologia para muitas doenças transmissíveis e certamente no caso da SIDA merece alguma atenção.

John Snow, foi um famoso médico britânico do século XIX, um dos primeiros anestesiologistas da Inglaterra e principalmente, uma pessoa organizada em termos metodológicos, que conseguiu elucidar o mecanismo de transmissão da cólera, ao formular 3 tipos de perguntas : quem estava adquirindo a infecção (tipo de trabalho, renda, escolaridade, hábitos higiênicos etc.), a localização espacial dos doentes, bem como a referência destes em relação às fontes de água existentes, e finalmente a distribuição temporal dos casos.

Apesar de seus trabalhos pertencerem aos clássicos da literatura epidemiológica (cuja leitura é fortemente recomendada), nos interessa neste momento a relação que John Snow conseguiu retirar da observação espacial dos casos. Em seus artigos é muito forte a correlação entre a distribuição hídrica e a ocorrência da cólera.

Hoje a epidemiologia está trabalhando em métodos que aplicam todo um arsenal estatístico à distribuição espacial (que é encontrada na literatura em inúmeros trabalhos que necessitam abordar as relações espaciais de doenças tais como câncer, defeitos congênitos, malária, violência, etc.). Entretanto nunca é pouco salientar, que mesmo a observação dos padrões espaciais, tais como os idealizados por Snow, podem nos fornecer importantes sugestões sobre a doença estudada.

Tabela IV

Distribuição do coeficiente de incidência da SIDA (taxa por 100.000 habitantes), segundo período de diagnóstico e local de residência (macrorregião), Brasil, 1980-1996(*)

Ano	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul	Total
1980	-	-	-	-	-	-
1981	-	-	-	-	-	-
1982	-	-	-	-	-	-
1983	-	-	-	0.1	-	-
1984	-	-	-	0.2	-	1.8
1985	-	0.1	0.2	0.8	0.1	0.4
1986	-	0.2	0.5	1.6	0.3	0.8
1987	0.2	0.5	0.7	3.5	1.2	1.8
1988	0.5	0.8	1.1	5.5	1.3	2.9
1989	0.7	1.2	1.7	7.1	1.8	3.9
1990	1.0	1.5	2.5	9.5	3.1	5.3
1991	1.3	2.1	4.3	12.5	4.9	7.1
1992	1.8	2.1	5.5	15.5	5.5	8.6
1993	2.3	2.4	6.7	16.9	7.6	9.6
1994	2.8	2.3	6.8	16.3	8.9	9.6
1995	2.9	2.3	6.9	13.0	7.1	7.9
1996	1.4	0.6	2.4	1.1	1.9	1.2

(*) 1996 - Dados preliminares até semana 35, terminada em 31/08).

Fonte: Boletim epidemiológico PNDST/Ministério da Saúde

Deslocando o enfoque acima para o universo hospitalar, a CCIH se beneficia em muito do conhecimento espacial das infecções observadas em determinado período de tempo. Concentrações de doentes podem falar a favor de uma má qualidade técnica no manuseio de doentes ou simplesmente a coexistência em dado local de pacientes muito graves e altamente manipulados (como num CTI), favorecendo a transmissão de infecções, principalmente quando medidas básicas de higiene não são aplicadas. Por outro lado, a disseminação ampla de determinado agente infeccioso pode ser um indício de que uma fonte comum desempenha um papel importante nesta disseminação.

Tempo As variáveis ligadas à distribuição dos casos de uma doença em função do tempo, formam juntas com as ligadas às pessoas e lugar, o tripé, da epidemiologia, que no momento chamaremos de “descritiva”.

A análise de um surto, seja infeccioso ou não, quando registrado num histograma (um gráfico onde a área de cada barra representa a frequência observada), nos permite em muitas situações formular hipóteses acerca do modo de transmissão da referida doença, pela simples inspeção da figura resultante (de uma pessoa infectada para outra suscetível, através de fonte comum etc.). No caso da SIDA, a abcissa é medida em anos, visto que tratamos de um vírus lento (onde o tempo médio de

incubação, ou seja, o tempo médio necessário para que um infectado se torne clinicamente doente, situa-se hoje ao redor de 13 anos).

A interpretação desta curva apresenta uma considerável dificuldade, visto os inúmeros componentes que dela participam, tais como a proporção de relações sexuais que cada um dos grupos (homossexuais/bissexuais, heterossexuais, usuários de drogas, etc.) trocam entre si, o número médio de parceiros/ano bem como o número médio de relações com cada parceiro, o tamanho proporcional de cada um destes grupos com comportamento de risco em relação a população total, o tempo médio para que um paciente infectado se torne infectante (e ainda de forma complementar, se esta capacidade de ser infectante é constante ou não ao longo do período de incubação, etc.).

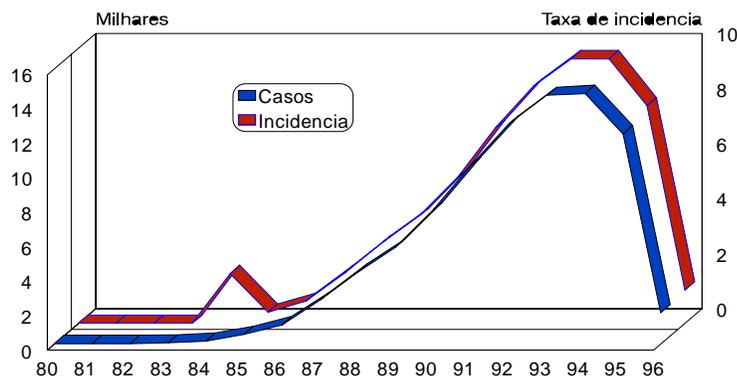
Todos estes fatores não são exclusividade da SIDA; doenças como a malária, sarampo, poliomielite, câncer, violência, enfim, todas as doenças possuem inúmeros itens que devem ser levados em conta, quando deparamos com a tentativa de estimar o que deverá ocorrer no futuro.

Em alguns momentos, como no caso da SIDA, o contato íntimo (através do sexo ou por transfusões) apresenta um aspecto importante na epidemiologia. No caso da esquistossomose, temos a entrada de um hospedeiro intermediário, o que acrescenta a alternativa de combatê-lo para se tentar controlar a doença.

Apesar de inúmeros programas para erradicação ou controle da esquistossomose centrarem no vetor é, interessante observar que o único país a erradicar esta endemia foi o Japão que investiu pesadamente em saneamento básico. Dentre as doenças infecciosas existentes, a única erradicada mundialmente foi a varíola o que a torna um importante exemplo de como a dinâmica de uma doença transmissível, uma vez compreendida, facilita a projeção para outras patologias.

Um dos fatores que mais ajudava a perpetuação do vírus da varíola era sua alta infectividade. Inúmeras outras circunstâncias facilitaram a sua erradicação, como por exemplo a existência de uma vacina altamente eficaz, o fato de que um infectado ou vacinado adquiria imunidade permanente, a inexistência de outro hospedeiro que não o homem, e finalmente a distribuição temporal da doença que era lenta o suficiente para permitir a vacinação de bloqueio, uma vez que um caso houvesse sido diagnosticado. Atualmente duas doenças apresentam reais possibilidades de erradicação: poliomielite e sarampo. No caso da pólio (atualmente erradicada do Brasil e da maior parte dos países das Américas), a estratégia brasileira consistiu na eliminação sistemática dos suscetíveis, através de grandes campanhas de vacinação em massa. Estas campanhas não só visavam a imunização, como também se baseavam na constante substituição do vírus selvagem pelo vacinal no meio ambiente. Sarampo, possui um comportamento bastante semelhante à varíola, entretanto sua maior capacidade em se propagar rapidamente, complica bastante as estratégias de erradicação. Por outro lado, as sucessivas campanhas de vacinação apesar de terem sido capazes de reduzir bastante o número de casos da doença, criaram um problema adicional que é o de acumular na idade adulta um contingente cada vez maior de suscetíveis ao sarampo.

Distribuição de casos e incidência de SIDA segundo ano de diagnóstico, Brasil, 1980-1996.



Coefficientes e taxas utilizados em epidemiologia

Pode-se entender a idéia básica dos coeficientes ou taxas na saúde, se levarmos em conta que sua principal função é a de resumir, em alguns poucos números, uma série de dados que de outra forma se tornariam confusos e de difícil interpretação. Se utilizarmos o número de casos de uma determinada doença, para se formar uma idéia do risco de se adoecer, estaremos muito provavelmente formulando conclusões equivocadas, pois este número de casos deve ser relativizado em função do número de pessoas existentes na referida população, ou ainda, ao número de pessoas em risco de adoecer, para a doença analisada.

Imagine por exemplo duas cidades A e B, onde ocorreram respectivamente 10 e 100 casos de uma dada doença no ano de 1991. A primeira vista, B parece ter uma situação menos controlada para a doença em questão. Se relativizarmos as duas cidades em função de suas respectivas populações (100 pessoas na cidade A e 100.000 em B) esta impressão inicial se mostrará completamente infundada, visto que $10/100$ representa que nesta cidade, ocorreu ao longo de 1991, 10 casos em cada 100 habitantes, enquanto que em B, teremos $100/100.000$ ou seja 1 caso para cada 10.000 habitantes (um número cem vezes menor). Podemos a grosso modo dizer que os indicadores nos fornecem uma idéia de probabilidade (ou melhor dizendo, uma velocidade média de transformação de uma pessoa sadia ou viva numa doente ou morta).

Tabela V

Coeficientes de incidência acumulada da AIDS (por 100.000 habitantes), segundo ordem de incidência, Maio 1989

Posto Global	África	Américas	Europa	Oceania	Ásia
1		Bermuda (173)			
2		Guiana Franc. (148)			
3		Bahamas (110)			
4	Congo (57)				
5	Uganda (44)				
6		Eua (38)			
7	Malawi (35.5)				
8		Haiti (33.4)			
9	Burundi (28.2)				
10		Barbados (27.6)			
11		Trin. Tobago (27.5)			
12		Guadalupe (25.7)			
13	R.Centro Afr. (23.9)				
14	Ruanda (20.1)				
15	Zâmbia (18.2)				
16	Tanzânia (17.9)				
17		Martinica (14) S.V.Granadina(12)			
18					
19	Quênia (12.4)				
20		R.Dominicana (12)			
21			Suíça (12.2)		
22			França (11.5)		
23		Granada (10.6)			
24		Canadá (9.5)			

Tabela V - Coeficientes de incidência acumulada da AIDS (por 100.000 habitantes), segundo ordem de incidência, Maio 1989 (continuação)

25			Austrália
26	Gâmbia (7.9)		
27		Sta. Lucia (7.7)	Dinamarca (7.6)
28			Espanha (7.2)
29		Belize (6.3)	
30			Itália (6.1)
31			Holanda (5.6)
32	Guiné-Bissau (5.3)		
33			Al. Ocidental (5.2)
34	Cabo Verde (5.1)		
35			Catar (5.1)
36		Guiana (5.0)	
37		Honduras (4.4)	
38			Islândia (4.5)
39			Luxemburgo (4.4)
40			Bélgica (4.3)
41			Malta (4.1)
42		Brasil (4.0)	
43			Reino Unido (3.9)
44			Nova Zelândia (3.8)
45		Panamá (3.7)	
46			Áustria (3.6)
47			Suécia (3.4)
48		Costa Rica (3.4)	
49		Jamaica (3.3)	

Se examinarmos agora a tabela V, veremos que apesar da Guiana Francesa possuir um número de casos mínimo, em relação aos Estados Unidos, sua pequena população faz com que a incidência na Guiana seja 6 vezes maior que a dos EUA (país que hoje concentra - devido ao seu tamanho populacional e eficaz sistema de notificação - a maior quantidade de casos de SIDA do planeta).

Os coeficientes de morbidade tem por função, relacionar pessoas doentes com a população de onde estes advém, dentro de um intervalo de tempo determinado. Neste sentido estes indicadores representam a tentativa de expressar uma idéia de (no caso da morbidade) ou morte (coeficientes de mortalidade), numa dada população espacial e temporalmente definida (o que é um fator absolutamente distinto do risco de um dado indivíduo morrer ou adoecer)².

A incidência é a expressão do número de casos novos de uma doença (ou grupo de doenças), numa população definida, durante um intervalo de tempo especificado, dividido pelo número de indivíduos desta mesma população, para o meio do intervalo de tempo especificado. O resultado da divisão acima, deve ser multiplicado por uma base de 10 (pode ser qualquer múltiplo de 10, pois a idéia é trabalhar com pelo menos um número inteiro). Por exemplo, digamos que o Brasil tenha registrado, durante o ano de 1991, 1049 casos novos de SIDA entre os maiores de 15 anos, e que a população para o meio deste intervalo (junho de 1991) seja de 10.000.000. Neste caso a incidência de SIDA ser $1049/10.000.000$, ou seja, 0,0001. Para que não tenhamos que trabalhar com um número tão pequeno, podemos multiplicá-lo por uma base de 10 (10.000 por exemplo) obtendo uma incidência de 10 casos para cada 10.000 habitantes.

Uma das principais vantagens desta taxa é a de permitir visualizar o desenrolar de uma epidemia ao longo de um intervalo temporal qualquer (dias, semanas, meses, anos ou décadas). Além disto, esta medida pode servir para a comparação entre duas populações distintas (em termos de local ou tempo), desde que alguns cuidados sejam levados em conta (ver adiante noções de padronização).

A prevalência é constituída pelo total de casos novos acrescidos dos casos antigos da doença em questão, sendo que o denominador e a base de multiplicação são análogos aos usados no cálculo da incidência. Além de compreender o significado destas duas medidas (incidência e prevalência), é fundamental que se tenha em mente em que situações elas diferem ou se tornam praticamente idênticas. Tomemos por exemplo 2 doenças A e B onde a primeira (figura 1a) evolui de forma crônica (câncer, diabetes, AIDS, Pneumoconioses etc.), e a segunda (figura 1b) de forma aguda (gripe, infecção hospitalar, apendicite etc.). Vamos supor ainda que seja nosso desejo calcular as 2 medidas (incidência e prevalência), para ambas doenças, durante o mês de agosto. Finalmente, para facilidade do exemplo, estabeleceremos que durante o mês em questão, a população da área analisada era composta de 100 pessoas.

No caso da figura 1a, a prevalência é calculada como $16/100$ ou seja, 16 casos a cada 100 habitantes. Por outro lado, a incidência resultará em $2/100$, isto é, 2 casos para cada 100 habitantes. Em outras palavras, diante de uma doença crônica, não só a incidência (que nos fornece uma idéia sobre os novos casos que estão surgindo) deverá ser levada em conta; precisamos também obter informações acerca da prevalência (quantos leitos devem ser reservados, quantos medicamentos devem ser adquiridos, etc.).

No caso da doença ser aguda (figura 1b), a prevalência para o mês de agosto foi de $12/100$, ou seja 12 casos para cada 100 habitantes, enquanto que a incidência foi praticamente igual ($11/100$ - 11 casos p/ 100 habitantes); repare portanto que podemos criar uma função relacionando os 2 coeficientes que será: $\text{Prevalência} = \text{Incidência} \times \text{duração}$, ou seja, quando a doença for aguda (duração pequena), a incidência e a prevalência se equívalem.

A título de exemplo, imaginemos que um tratamento para a SIDA, esteja apto a ser lançado no mercado num prazo de 4 anos (ano 2001). Seguindo esta hipótese, imaginemos ainda que este tratamento não elimine o vírus e sim, evite a profunda imunodepressão causada pelo mesmo (o que se torna

² Ao analisarmos a incidência de câncer entre fumantes (digamos 1 caso para cada 7.000 fumantes pesados, não estamos analisando o risco ou a chance de um dado fumante em adoecer, pois este conhecimento deverá ser buscado na futurologia. Estaremos sendo falando em populações o que é completamente distinto das chances de uma pessoa específica.

hoje um quadro bastante real). Numa situação como esta, onde teremos um tratamento, mas não a cura, haverá progressivamente um acúmulo de casos (já que os infectados morrerão segundo seu tempo biológico normal), ou seja, um aumento na prevalência. Podemos entretanto esperar, após algum tempo, um grande incremento na incidência por 2 mecanismos : grande aumento dos infectados (aumento da prevalência - já que a doença deixou de ser letal, sem entretanto existir uma cura) levando a uma probabilidade destes casos infectarem outras pessoas e uma certa negligência pelos cuidados em relação às medidas de proteção das doenças venéreas (já que a SIDA deixou de ser letal).

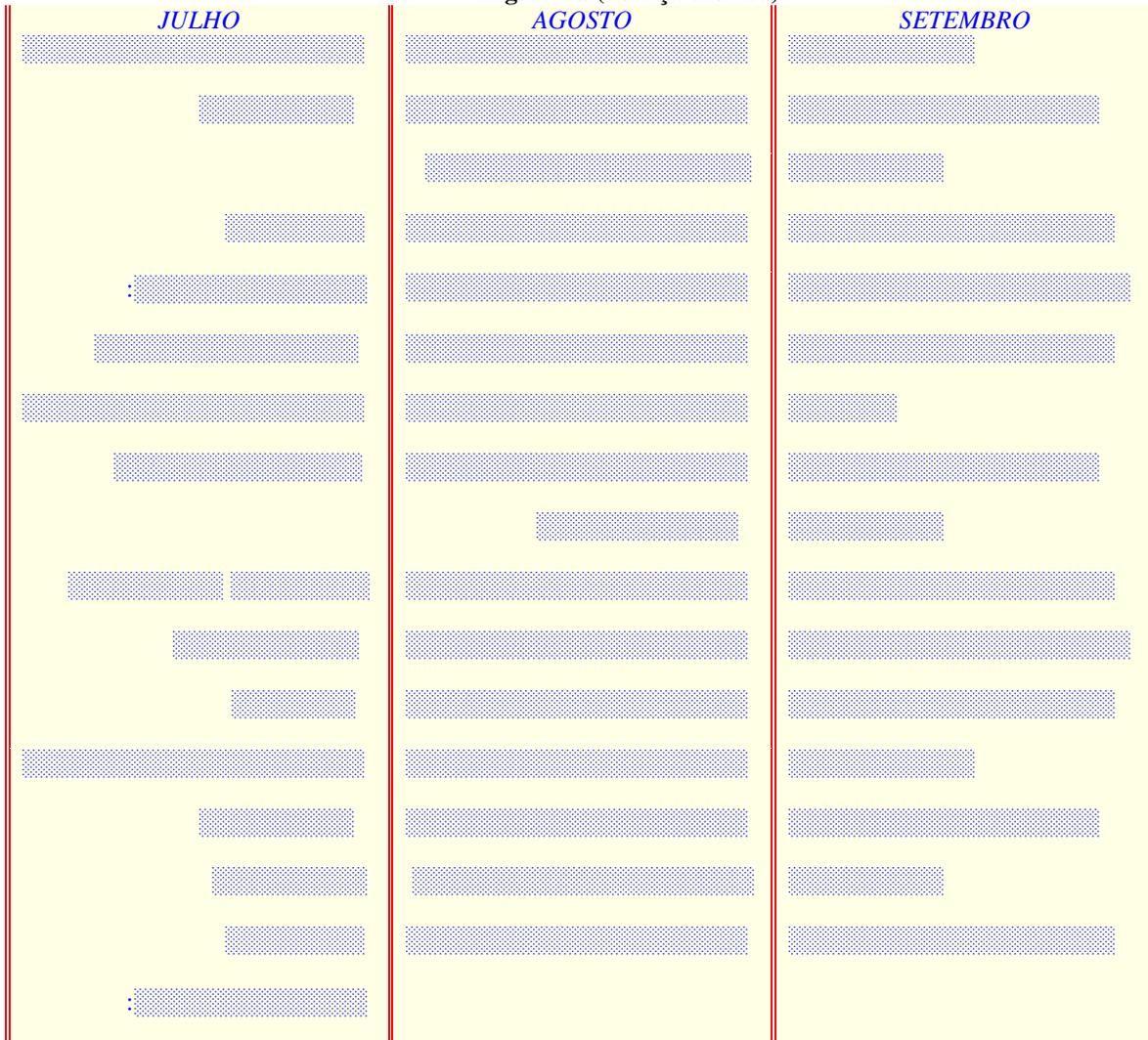
A questão levantada acima está muito longe de ser puramente teórica já que inúmeros exemplos dos efeitos da introdução de uma cura ou tratamento existem na literatura médica. A criação de um tratamento para a sífilis na década de 40, modificou rapidamente o seu perfil de letalidade. Pessoas que antes morriam após alguns anos de infecção passaram a se curar de uma forma eficiente, rápida e barata. A consequência ficou muito longe da erradicação da sífilis, muito pelo contrário, pois uma vez não sendo mais letal, foi uma das características que facilitaram a revolução sexual dos anos 60 e 70. O próprio *S. aureus* que sempre foi responsabilizado por quadros infecciosos graves, foi inicialmente controlado na década de 40, para ressurgir nos anos 80/90 com uma forma multiresistente (MARSA).

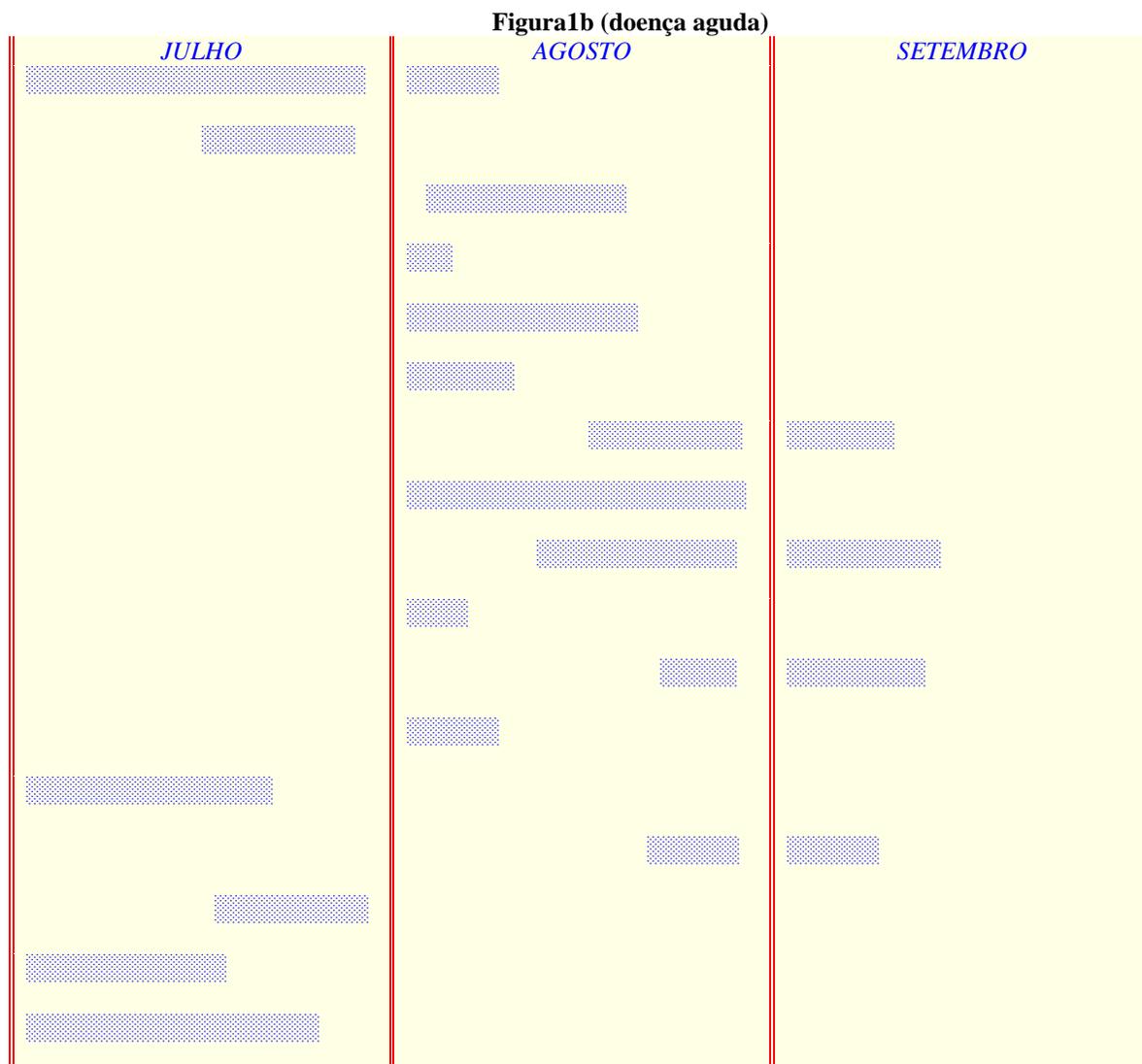
A questão básica é que devemos analisar com o cuidado as alterações no perfil de mortalidade e morbidade, decorrentes de alterações significativas do tratamento, das mudanças observadas que seriam na verdade, oriundas simplesmente de um diagnóstico mais precoce (sem qualquer interferência do tratamento proposto). Os indicadores de mortalidade (listados abaixo), seguem os mesmos princípios básicos já descritos para a morbidade.

Nos países em desenvolvimento, tais como o Brasil, a notificação compulsória de doenças possui, salvo raras exceções, uma grande lacuna de informação devido a inúmeros fatores, tais como a falta de visão comunitária dos médicos que atuam na ponta do sistema de saúde (o que faz com que os mesmos não notifiquem doenças ao estado), a lentidão com que o estado processa e retorna a informação para os profissionais de saúde, etc.⁶

Reconhece-se uma certa incoerência ao se trabalhar ou estimar a saúde de uma população, a partir dos dados de mortalidade; entretanto óbito, por possuir a propriedade de ser um evento único e importante em qualquer sociedade, possui um registro muito mais fidedigno, permitindo conclusões muito mais próximas a realidade do que as que poderíamos chegar baseados apenas na morbidade notificada.

Figura 1a (doença crônica)





Como já foi dito acima, o princípio básico dos coeficientes são semelhantes aos discutidos no item referente a morbidade. O evento de interesse (óbito com ou sem algum atributo populacional, tais como sexo, faixa etária etc.) é contraposto ao número de pessoas existentes naquela população (ou algum subgrupo populacional semelhante ao usado no numerador). Os principais coeficientes de mortalidade são :

a) Mortalidade geral :

Este índice, apesar de ser bastante simples e bastante utilizado, deve ser visto sempre com muita cautela. Repare que o numerador, ao relacionar todos os óbitos ocorridos numa determinada comunidade, não está levando em conta as peculiaridades que esta comunidade possa vir a ter, em relação a inúmeros fatores, tais como composição etária por exemplo. Da mesma forma que o PIB (total da renda produzida por uma nação, dividida pelo número de habitantes da mesma) não indica em absoluto o nível de vida de uma comunidade (veja o caso brasileiro cujo PIB situa o Brasil entre as 10 maiores economias mundiais), a mortalidade geral sofre de um problema semelhante. Se compararmos a mortalidade geral do Brasil com a da Suécia, veremos valores equivalentes a 10,3 e 10,5 óbitos por

1000 habitantes respectivamente, o que em absoluto nos autoriza dizer que o padrão de vida brasileiro é superior ao da Suécia.

$$\text{Mortalidade Geral} = \frac{N^{\circ} \text{obitos}}{N^{\circ} \text{pessoas}}$$

Na verdade, este problema vai estar ligado a composição etária das duas populações. Observe que a população Sueca é em média, muito mais velha que a população brasileira, ou seja, a proporção de pessoas idosas (cujo risco de falecer é alto, visto o conhecimento médico atual) possui uma distribuição distinta entre as duas sociedades, o que faz com que na Suécia morram pessoas, cujo tempo biológico se extinguiu, enquanto no Brasil os óbitos ocorrem em outras faixas etárias (basicamente devido a causas perinatais e em adultos jovens). Mais a frente veremos como este tipo de problema poder ser solucionado, utilizando-se uma técnica conhecida como padronização de populações; a idéia básica é a de transformar um ou outro país em padrão (Brasil por exemplo) e verificar quantos óbitos esperaríamos encontrar na Suécia, caso sua estrutura populacional fosse a mesma que a brasileira.

Este tipo de problema afeta inúmeros campos do conhecimento médico; podemos citar por exemplo estudo das infecções hospitalares. Se não padronizarmos o estado de saúde de uma dada população internada (padronização esta relativa ao diagnóstico de base, tipo de cirurgia realizada, idade, sexo, grau de manipulação do doente, antibioticoterapia prévia, tempo de internação, etc.) nunca saberemos se a maior taxa de infecção hospitalar nos doentes do CTI em relação à clínica médica, deve-se a uma falha real do primeiro setor, ou a maior gravidade de seus pacientes.

b) Mortalidade específica :

A mortalidade específica é uma das maneiras pelas quais a epidemiologia trata a comparação entre duas comunidades. Repare que no exemplo anterior, a comparação entre a mortalidade geral do Brasil e Suécia ficou fortemente prejudicada, devido a diferente composição populacional dos 2 países. Se compararmos entretanto a mortalidade específica segundo idade (menores de 1 ano por exemplo), veremos que no Brasil ela se situa em torno de 50 óbitos para cada 1000 nascidos vivos, enquanto que na Suécia o mesmo indicador será de 7 óbitos para cada 1000 nascidos vivos. A construção deste indicador não fica na verdade preso apenas a questão etária. Na verdade, ele pode (e deve) ser construído levando-se em consideração inúmeros subgrupos populacionais de interesse.

Exemplos :

b.1) Mortalidade específica, segundo sexo (masculino) e idade (menores de 1 ano) que será dado pela divisão entre pessoas que morreram (do sexo masculino) com menos de 1 ano, dividido pelas pessoas do sexo masculino, que existiam no local analisado, no meio do ano utilizado na análise

b.2) Mortalidade específica, segundo sexo (masculino). idade (40-45 anos) e profissão (trabalhadores em minas de carvão), calculado como a divisão entre os trabalhadores em minas de carvão, que morreram aos 40-45 anos pelos trabalhadores de minas de carvão que existiam naquele local, entre 40-45 anos, no meio do ano utilizado na análise.

A importância destas taxas é de tal monta, que poderemos utilizá-las como indicadores de saúde numa população. O Brasil, por exemplo, não só possui um coeficiente de mortalidade infantil, relativamente elevado, como também seu peso, em relação ao total de óbitos não é desprezível. Swaroop e Uemura criaram um indicador conhecido como razão de Mortalidade Proporcional (RMP), que relaciona o número de óbitos em pessoas com 50 anos ou mais (em determinado local e época) pelo total de óbitos ocorridos na mesma época e local. Teoricamente, quanto maior este índice, melhor seria a situação de saúde da população analisada. Nelson de Moraes utilizando um conceito semelhante, construiu um indicador conhecido como curva de mortalidade proporcional, que nada mais é do que a RMP englobando, separadamente, os menores de 1 ano, 1 a 4, 5 a 19, 20 a 49 e finalmente 50 anos ou mais.

Figura 1a

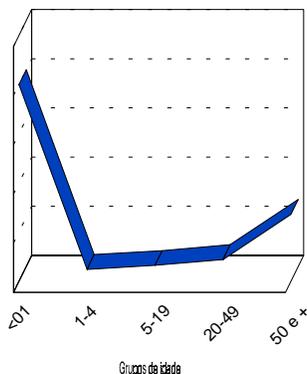


Figura 2a

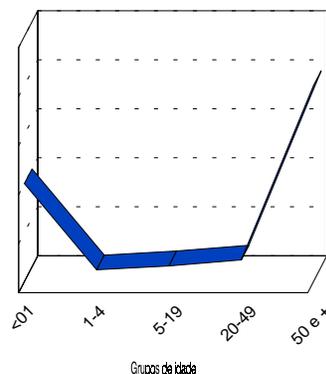


Figura 3a

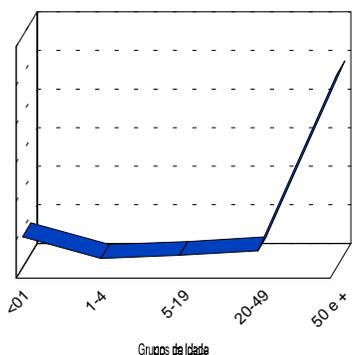
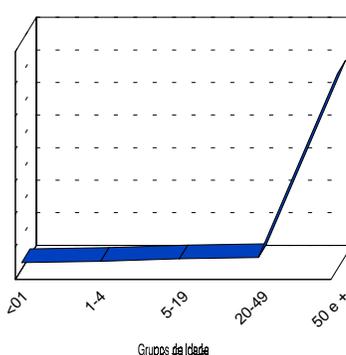


Figura 4a



Com tal subdivisão, Moraes obtém 4 tipos de curvas (padrões de saúde denominados de muito baixo, baixo, regular e elevado - ver figs. 1a-4^a respectivamente). A lógica dos gráficos de Moraes reside exatamente na premissa de que crianças raramente morrem (a não ser que algo de muito errado esteja acontecendo). Em contrapartida, haveria uma grande proporção de óbitos entre os idosos. De certa forma esta abordagem está um pouco ultrapassada, pois técnicas de vacinação, aliadas ao atendimento médico primário e pequenas obras de saneamento conseguem, em muito, modificar o quadro de mortalidade de um país, ao ponto do Brasil e vários outros países em desenvolvimento ficarem, na média, com um quadro parecido com a figura 3a. Outros indicadores (ver adiante) foram desenvolvidos para mirar especificamente a qualidade de vida das populações. O coeficiente de mortalidade infantil é de fundamental importância em saúde pública, visto que ele pode nos fornecer uma indicação bastante interessante sobre o padrão de saúde de uma dada população. Este fato é baseado no argumento de que crianças menores de 1 ano (excetuando-se aquelas que possuem doenças - genéticas por exemplo - com as quais a medicina não consegue ainda lidar de forma eficaz), devem sobreviver sem maiores problemas, a não ser que “acidentes” ambientais ou hospitalares venham a se interpor no curso natural do desenvolvimento destas crianças; neste caso, a mortalidade infantil pode chegar a níveis elevadíssimos, refletindo um ambiente extremamente hostil (desnutrição, vacinação incompleta ou ausente, saneamento básico parcial ou inexistente, atendimento médico hospitalar ineficaz durante a gestação, parto ou ambos etc.).

Já que inúmeros fatores poderão influenciar a mortalidade no primeiro ano de vida, e que esta é a fase mais crítica, pois a maior parte dos óbitos infantis ocorrem em qualquer sociedade, neste período (ver figura 1a-d), podemos refinar a mortalidade infantil ao dividi-la conforme o momento no

tempo em que o óbito ocorreu. Os principais coeficientes assim obtidos (ver abaixo), denominam-se Mortalidade infantil tardia, neonatal (ou precoce) e perinatal.

Mortalidade Infantil Tardia : Relaciona o número de óbitos em crianças maiores de 28 dias e menores de 1 ano, durante 1 ano, numa área considerada, dividido pelo n.º de nascidos vivos na mesma região e tempo. Repare que ao considerar apenas os óbitos nesta faixa etária, o impacto do meio ambiente neste indicador será extremamente forte, isto é, estas crianças formam um grupo de sobreviventes das doenças genéticas, má atenção à gestação (toxemia gravídica), má assistência hospitalar (sofrimento fetal, tétano neonatal). Um óbito no período de tempo considerado por este indicador, reflete exatamente uma falha completa no sistema de saúde pública da região considerada, fato este que pode ser prontamente revertido (com imenso impacto na mortalidade infantil como um todo), caso apliquem-se campanhas de vacinação eficazes, invista-se minimamente numa rede de saneamento básico, etc. Tal fato vêm ocorrendo em inúmeras cidades brasileiras (RJ por exemplo) onde a mortalidade infantil está situada ao redor de 35 óbitos para cada 1000 nascidos vivos, as custas de uma maior atenção nas campanhas de vacinação (poliomielite foi erradicada, sarampo e difteria apresentam pouquíssimos casos), um pequeno investimento em saneamento básico nas favelas etc. Um dos grandes avanços da medicina durante os anos 70 foi exatamente o de desenvolver tecnologias de baixíssimo custo, com grande impacto nesta fase da vida (readaptação oral, diagnóstico e tratamento precoce das infecções respiratórias agudas, acompanhamento do peso e altura das crianças na puericultura etc. Podemos dizer que uma mortalidade tardia maior de 50 por 1000 nascidos vivos, representa hoje, para qualquer sociedade do planeta, um vergonhoso e criminal descaso pela vida humana.

Para se ter apenas uma idéia, a OMS calcula que todas as crianças do planeta poderiam ser vacinadas (seguindo completamente o calendário proposto pelos organismos internacionais), com o que os países gastam em apenas um dia com material bélico.

Mortalidade Infantil neonatal (precoce) : Este coeficiente estabelece a relação entre o número de óbitos em crianças menores de 28 dias, numa determinada área e tempo, pelo total de nascidos vivos na mesma área e ano. Aqui o meio ambiente não atua de forma tão pesada quanto no último indicador, entretanto ele sofre uma séria influência de três fatores absolutamente distintos, quais sejam :

Crianças que morrem por um mal atendimento hospitalar (tétano, seqüelas do parto, etc.) óbitos decorrentes de doenças contra as quais a medicina não consegue ainda lidar (anencefalia por exemplo) .

Crianças que faleceram pela incapacidade de diagnosticar precocemente, deficiências maternas ou infantis contra as quais a medicina possui métodos eficazes e efetivos para uma razoável intervenção.

Desta maneira, este indicador poderá ser ainda mais refinado se separarmos ao menos uma parte das causas responsáveis pelos 3 itens acima.

Mortalidade Perinatal : definida como a relação entre o número de crianças falecidas entre a 28ª semana de gestação e a 1ª semana de vida, para uma época e locais definidos, segundo o número de nascidos vivos, somados aos óbitos fetais tardios.

Altos níveis de mortalidade perinatal certamente não se relacionam com doenças complicadas ou raras e sim a um despreparo das unidades de atenção médica. No Brasil, a principal mortalidade registrada há alguns anos, nas grandes capitais, deve-se ao componente perinatal. Na verdade, observa-se para todo o país, um crescimento proporcional deste grupo, em detrimento da mortalidade infantil tardia, o que denota a falência do sistema de atendimento médico-hospitalar, resultante de anos de completo descaso dos diversos setores estatais de gerenciamento deste sistema.

Imaginemos uma situação simplificada da realidade, onde a mortalidade infantil esteja situada ao redor de 200 óbitos para cada 1000 nascidos vivos. Se houver uma decisão política (no Brasil gasta-se cerca de U\$ 40,00 por habitante/ano em saúde, alguns países Africanos aproximadamente U\$ 4,00 e finalmente os países desenvolvidos algo entre U\$700,00 a U\$2500) de se investir na vacinação em

massa, saneamento, incentivo ao aleitamento materno, rehidratação oral etc., esperaríamos um grande decréscimo na mortalidade infantil, devido principalmente ao seu componente infantil tardio, já que haveria um grande impacto nos óbitos entre o 1º mês e o 1º ano de vida (que não por acaso explica o “milagre” de algumas administrações do nordeste). Digamos que após algum tempo de implementação desta política, a mortalidade infantil caísse para algo em torno de 45 óbitos para cada 1000 nascidos vivos; continuando nosso exemplo, este país aumenta os recursos destinados à saúde, implementando um melhor atendimento perinatal (diagnóstico precoce e correto acompanhamento da toxemia gravídica, suplementação alimentar para mães desnutridas, vacinação antitetânica das gestantes, etc.). A nova queda a ser observada nos óbitos dever-se-á ao componente perinatal (observa-se que na população branca americana, a mortalidade infantil está situada em torno dos 8 a 11 óbitos por 1000 nascidos vivos, enquanto que na população negra e hispânica algo próximo a 17-20 óbitos por 1000 nascidos vivos; na população branca da África do Sul durante o regime do Apartheid tínhamos 10-13 óbitos por 1000 nascidos vivos enquanto que entre os negros este número subia para 40/1000).

Letalidade

A taxa de letalidade é definida como o total de óbitos por determinada doença, dividido pelo total de casos da mesma doença; esta taxa expressa a gravidade com que um agente etiológico se manifesta numa dada população, num determinado momento do tempo. A letalidade pode ser influenciada por uma real queda no aparecimento de manifestações graves (como por exemplo a escarlatina no século passado, quando comparada aos nossos dias), a descoberta de uma cura ou tratamento (sífilis e diabetes respectivamente) ou ainda ao aumento no número de diagnósticos realizados. Quanto a este último item, vejamos a distribuição da letalidade para a SIDA no Brasil (tabela VI). Pode-se ver claramente que a letalidade vem caindo progressivamente de 1980 a 1996. Se partirmos do princípio de que uma cura ou tratamento realmente eficazes não estão ainda disponíveis, podemos inferir algumas das razões pelas quais esta “queda” da letalidade vem se processando :

a) aumento do número de diagnósticos conseqüentes a uma real progressão da epidemia. Neste caso, ao se obter um aumento no denominador de uma forma mais “acelerada” do que no numerador, a conseqüência será a “queda” na letalidade.

b) O fato da SIDA ser uma doença de evolução lenta, acarreta que os óbitos que ocorrem hoje, pertencem a pessoas infectadas com anos de antecedência, ou seja, numa epidemia em ascensão deveríamos esperar uma certa “queda” na letalidade.

c) Finalmente, sabemos que apesar de que uma cura ou tratamento que controle a doença, não terem ainda sido criados (a estimativa para o desenvolvimento de uma vacina razoavelmente eficaz, situa-se ao redor do ano 2002 - o tratamento está ainda sem previsão) é, inegável que o manuseio clínico dos pacientes de SIDA vem se aprimorando nos últimos anos (tratamento profilático para *Pneumocystis carinii*, diagnóstico mais rápido da Citomegalovirose, Toxoplasmose, coquetel de drogas antiretrovirais etc.), aumentando-se a sobrevivência, ou em outras palavras, diminuindo a letalidade (tabela VI e gráfico II).

Como foi visto em alguns tópicos anteriores, a epidemiologia necessita, em determinados momentos, comparar 2 ou mais populações, em relação a uma série de atributos. Nestes casos, um erro que pode ser facilmente cometido é o de comparar grupos com estruturas demográficas distintas, ou

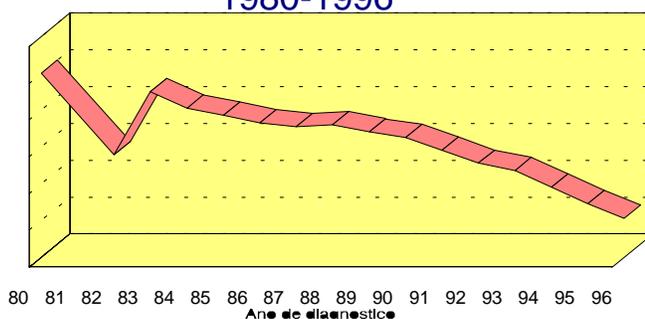
Tabela VI
Distribuição dos casos de AIDS, óbitos conhecidos por ano de diagnóstico e letalidade, Brasil, 1980-1996

Ano de diagnóstico	Casos	Óbitos	Letalidade
1980	1	1	100.0
1981	-	-	-
1982	9	5	55.6
1983	41	37	90.2
1984	144	117	81.3
1985	538	416	77.3
1986	1110	807	72.7
1987	2524	1797	71.2
1988	4156	2990	71.9
1989	5613	3821	68.1
1990	7782	5050	64.9
1991	10387	5999	57.8
1992	12791	6524	51.0
1993	14438	6737	46.7
1994	14559	5503	37.8
1995	12205	3561	29.2
1996	1801	379	21.0
Total	88099	43744	49.7

(*) 1996 - Dados preliminares até semana 35, terminada em 31/08).

Fonte: Boletim epidemiológico PNDST/Ministério da Saúde

Gráfico II - Letalidade da AIDS, 1980-1996



ainda como será visto mais adiante, grupos com composição diferente de risco. Um dos métodos utilizados chama-se “método direto de padronização”.

Tabela VII

Óbito	Hospital A	Hospital B
SIM	700	100
NÃO	300	900
TOTAL	1000	1000

Imaginemos 2 hospitais “A” e “B”, ambos com unidades de internação para pacientes de SIDA. Digamos que no ano de 1992, ambos internaram 1000 doentes. No primeiro hospital (A), ocorreram 700 óbitos, enquanto que no segundo 100. Desta forma, podemos dizer que a taxa de mortalidade para a SIDA nos 2 hospitais, foi respectivamente de 70 e 10 %. Baseado nestes dados podemos inicialmente concluir que o hospital B apresenta um melhor corpo clínico ou equipamentos mais modernos do que o hospital A (ver tabela VII). Vamos neste exemplo estabelecer, em nome da simplicidade, que a SIDA pudesse ser dividida em 3 grandes grupos : casos leves, moderados e graves. Segundo a classificação agora assumida, digamos que a tabela anterior se comportasse da seguinte maneira :

Tabela VIII

Óbito	Hospital A	Hospital B
Sim (caso leve)	0	30
Não (caso leve)	50	800
Sim (moderado)	10	15
Não moderado	100	55
Sim (grave)	690	100
Não (grave)	150	0

Observando a tabela VIII, vemos que o hospital A concentrou um número muito maior de casos graves do que o hospital B. Uma hipótese portanto pode ser a de que a mortalidade em A é maior, não devido a falhas no atendimento, mas sim porque este hospital atende doentes muito graves. A padronização é um método que pretende responder a seguinte pergunta : Se ambos hospitais atendessem pacientes com igual gravidade, como seria o perfil de mortalidade em cada um ?

Esta pergunta traduz toda a lógica do sistema de padronização. Realmente, a única maneira de se comparar os dois hospitais, consiste em ver seu perfil de mortalidade numa mesma população.

Iniciamos a padronização, calculando a mortalidade específica do fator que se deseja isolar (no caso gravidade, podendo ser outros fatores como idade, sexo, fazer ou não fisioterapia etc.).

Mortalidade específica segundo complexidade do doente, Hospital A_{casos leves} = 0 / 50 = 0

Mortalidade específica segundo complexidade do doente, Hospital B_{casos leves} = 30 / 830 = 3,6 p/100

Mortalidade específica segundo complexidade do doente, Hospital A_{moderados} = 10 / 100 = 10 p/100

Mortalidade específica segundo complexidade do doente, Hospital B_{moderados} = 15 / 70 = 21,4 p/100

Mortalidade específica segundo complexidade do doente, Hospital A_{grave} = 690 / 840 = 82,1 p/100

Mortalidade específica segundo complexidade do doente, Hospital B_{grave} = 100 / 100 = 100

Repare que a mortalidade específica foi sempre maior em B do que no hospital A. Este último parece ter um desempenho pior porque atende a uma imensa população de pacientes graves (ver tabela VIII), enquanto o inverso acontece ao hospital B. Voltando à padronização, vamos aplicar as mortalidades vistas para uma mesma população (padrão). A população padrão pode ser uma das já vistas (hospital A ou B), ou uma população fictícia ou ainda aquela pertencente a um terceiro hospital. O que realmente importa é que ela seja constante para os hospitais que estão sendo padronizados.

População padrão	Hospital A	Hospital B
Casos leves = 830	$830 \times 0 = 0$	$830 \times 3,6\% = 29,9$
Casos moderados = 70	$70 \times 10\% = 7$	$70 \times 21,4\% = 15$
Casos graves = 100	$100 \times 82,1\% = 82,1$	$100 \times 100\% = 100$
Total de óbitos	89,1	144,9
Mortalidade padronizada	$89,1 / 1000 = 8,9$ óbitos por 100 internações	$144,9 / 1000 = 14,5$ óbitos por 100 internações

Tipos de escalas

Podemos classificar as variáveis em 4 tipos básicos: nominais, ordinais, intervalares e razão. Classificar suas variáveis num destes 4 grupos é o primeiro passo a ser tomado durante a análise de dados.

1. Variáveis nominais - São categorias onde não é possível atribuir qualquer valor de mensurável (masculino e feminino, brancos e negros, teste e controle etc.).

2. Variáveis ordinais - é o caso onde as categorias podem ser ordenadas de alguma forma, apesar de não podermos somá-las ou subtraí-las (pois não são números de verdade). Ex.: classe social (alta, média e baixa), melhoria dos sintomas (muito, pouco), palpação do fígado ou icterícia (+/4+ etc.).

3. Variáveis intervalares - Para os objetivos deste curso, podemos dizer que ambas possuem algum tipo de escala de distância entre seus valores, podendo ser contínuas (pressão arterial, temperatura etc.) ou discretas (paridade, uma vez que a mulher não poderá ter 1,56 filhos).

4. Razões - De modo simplificado, podemos dizer que nestas variáveis o valor zero não é arbitrário (tal como na escala Kelvin de temperatura), mas sim atribuído pela natureza (pressão zero, incidência etc.).

A diferenciação entre as duas últimas categorias pode ser as vezes complicada para o clínico. Para todos os efeitos todavia, qualquer das análises aqui discutidas, (e muitas das que não serão), os testes estatísticos serão idênticos para ambas as categorias.

Variáveis intervalares ou de razão podem, dependendo do interesse do investigador, serem tratadas como nominais ou discretas (pressão arterial - alta, baixa, normal).

Análise univariada

Quando diante de um conjunto de dados, uma vez conhecendo que variáveis temos (nominais, intervalares etc.), devemos analisá-las separadamente, checando-se a qualidade dos mesmos (erros de digitação, preenchimento etc.), variabilidade (valores extremos ?), distribuição estatística etc.

Listagem de frequências

A análise das tabelas I e II nos permite tirar várias importantes conclusões :

a) Na tabela I, vemos que aproximadamente 60% dos pacientes possuem 1 lesão ou menos. Este fato nos obriga a refletir seriamente acerca da distribuição em estudo (como será visto adiante), ou seja, a média provavelmente não será uma boa representante desta.

b) Idades acima de 59 anos estão pouco frequentes, o que nos poderá sugerir uma futura reclassificação (60 anos ou mais). Crianças abaixo de 9 anos nos diz muito pouco, visto que existem inúmeras possibilidades de risco nas diferentes idades aí englobadas (menores de 1 ano, menores de 5, etc.). Podemos na verdade dizer, que no momento inicial de análise, tal categorização poderia ser considerado um erro técnico, visto que antes de categorizar, seria bastante recomendável estudar a distribuição pura e

simples da idade. Por outro lado, observa-se também que a distribuição é razoavelmente uniforme, ao contrário do observado na tabela I. Desta forma, não seria surpreendente se encontrarmos uma média etária, ao redor dos 30 anos.

Gráficos

Os gráficos em barra (gráfico I) são ideais para dados nominais ou ordinais (principalmente quando envolvem 5 ou mais categorias).

**TABELA I - NÚMERO DE LESÕES MUCOSAS, EM PACIENTES
 COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR, INTERNADOS NO HEC,
 1976-1996**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ,00	58	8,3	8,3	8,3
1,00	417	59,7	59,7	68,0
2,00	106	15,2	15,2	83,1
3,00	61	8,7	8,7	91,8
4,00	20	2,9	2,9	94,7
5,00	9	1,3	1,3	96,0
6,00	7	1,0	1,0	97,0
7,00	6	,9	,9	97,9
8,00	3	,4	,4	98,3
9,00	1	,1	,1	98,4
10,00	3	,4	,4	98,9
11,00	1	,1	,1	99,0
16,00	1	,1	,1	99,1
21,00	2	,3	,3	99,4
25,00	1	,1	,1	99,6
26,00	1	,1	,1	99,7
30,00	1	,1	,1	99,9
35,00	1	,1	,1	100,0
Total	699	100,0	100,0	
Total	699	100,0		

**TABELA II - FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES COM
 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR, ATENDIDOS NO HEC,
 1976-1996**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 0-9,9	84	12,0	12,0	12,0
10-19,9	135	19,3	19,3	31,3
20-29,9	120	17,2	17,2	48,5
30-39,9	123	17,6	17,6	66,1
40-49,9	86	12,3	12,3	78,4
50-59,9	69	9,9	9,9	88,3
60-69,9	51	7,3	7,3	95,6
> 70	31	4,4	4,4	100,0
Total	699	100,0	100,0	
Total	699	100,0		

Neste gráficos geralmente um espaço separa cada barra, reforçando sua natureza ordinal ou nominal (ver adiante em histogramas). Obviamente, os estilos dependerão do bom senso do investigador. Entretanto algumas dicas de bom senso serão sempre úteis:

⇒ Categorias com nomes muito extensos, devem ser acomodados em gráficos com formatos específicos para este fim (ver gráfico I). Repare que muitas das categorias aí expostas são, na verdade, desnecessárias (pela sua inexpressiva representação).

⇒ As inúmeras alternativas em disposição pelos programas gráficos, tornam tentador a possibilidade de enfeitarmos nossos gráficos (3 dimensões, milhares de cores, etc.). Repare entretanto que dependendo do pacote utilizado, a compreensão de gráficos muito elaborados torna-se as vezes difícil.

⇒ A acurácia do gráfico é importante, isto é, mostre-o para diversas pessoas, verifique se a interpretação é homogênea.

⇒ É sempre interessante respeitar alguns princípios visuais básicos, isto é, se você necessita de tracejamentos em seus gráficos, utilize cores claras nos mesmos, reservando as escuras para suas linhas, barras etc. **Realce os pontos importantes !**

Histogramas são semelhantes (apenas na aparência) aos gráficos em barra (gráfico II), entretanto sua aplicação é feita principalmente nas variáveis intervalares e de razão (apesar de poderem ser utilizadas, algumas vezes nas ordinais). As barras do histograma são colocadas lado a lado, de tal forma que cada uma de suas áreas representam as freqüências (numérica ou percentual) da categoria em questão. Cada histograma terá portanto uma área final, que será igual a freqüência total observada em nossos dados. Sua importância será melhor detalhada quando discutirmos o próximo ponto (estatísticas univariadas).

GRÁFICO I - LOCALIZAÇÃO DA ENXAQUECA ANTES DA MEDICAÇÃO

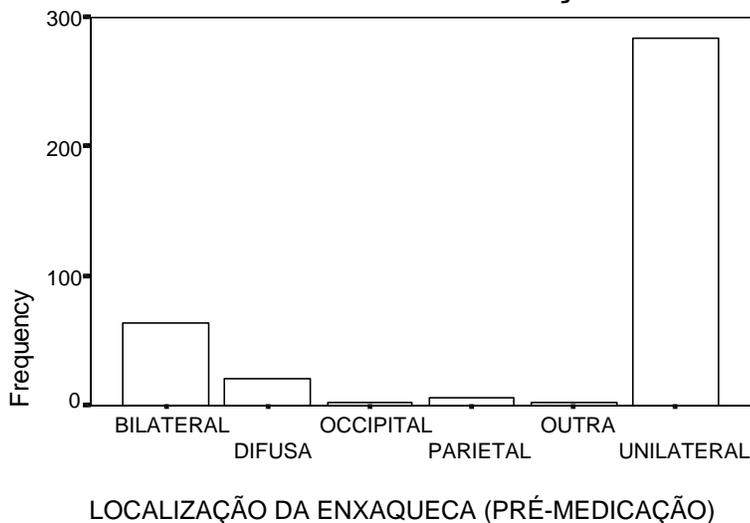
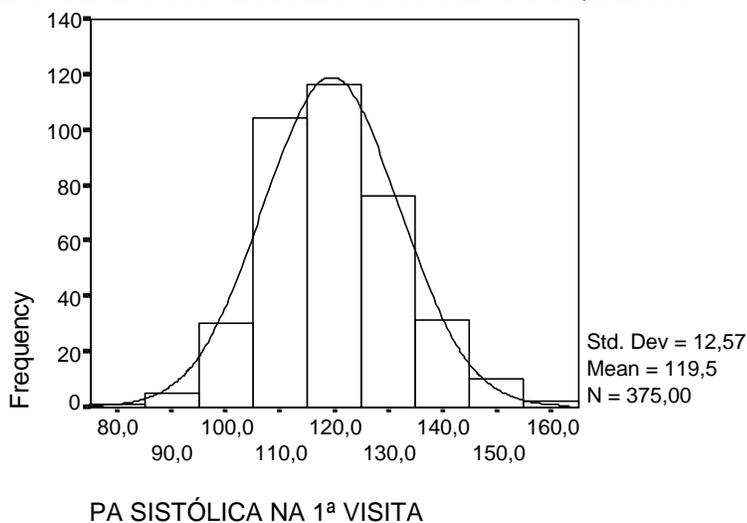


GRÁFICO II - HISTOGRAMA DA PA SISTÓ- LICA DE PACIENTES COM ENXAQUECA



Estadística descritiva para análises univariadas

Como vimos na seção anterior, gráficos ou tabelas ilustram, muitas vezes de forma elegante, os dados obtidos em dada pesquisa. Existe entretanto a necessidade de se conhecer (ou resumir) nossos dados em 4 características básicas de todas as variáveis intervalares (ou de razão). Essas características são denominadas de tendência central, variabilidade, *skewness* e *kurtosis*.

Medidas de tendência central

São geralmente as mais conhecidas pelos clínicos e englobam a média, mediana e moda. A média localiza o

centro de gravidade de uma distribuição, o que a torna tremendamente suscetível a valores extremos da mesma. Ela, que neste texto será representada como μ , é definida como a soma de todos os números da distribuição, dividida pelo n.º de observações realizadas.

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^n X}{n} \text{ (fórmula 1.1).}$$

Supondo-se que nossos dados consistem de 3 contagens de leucócitos (5.000, 5500 e 12.000). A média será então de $\frac{5000 + 5500 + 12000}{3} = 7500$. Repare que esta foi influenciada por um valor extremo (12.000), não sendo portanto uma boa representante dos dados.

A mediana corresponde ao ponto médio de uma distribuição, caso esta fosse ordenada (de forma crescente ou decrescente). Utilizando o mesmo exemplo fornecido acima, a mediana seria de 5500, pois dos 3 valores existentes, o segundo (5500) é que está equidistante dos outros dois. Se acrescentássemos mais um valor em nosso exemplo (6.500), deixaremos de ter um valor equidistante (o que só ocorrerá com amostras ímpares de dados). A solução é a de selecionar os dois números centrais (em nosso caso, 5.500 e 6500) e calcular sua média. Ex.: 5.000, 5.500, 6500, 12000 $\Rightarrow \frac{5.500 + 6.500}{2} = 6.000$. Repare que a mediana é

uma representante muito mais fidedigna da contagem leucocitária, do que a média anteriormente calculada. Isso se deve ao fato de nossa distribuição ser desviada (skewed) para um lado (o valor extremo 12.000 - ver também tabela III). Atribuímos à moda, o valor mais freqüentemente observado. Se todos os valores forem diferentes (tal como em nosso exemplo), dizemos que não há moda; se dois ou mais valores tiverem simultaneamente a freqüência mais alta, dizemos que a distribuição é multimodal.

Resumo

De todas as medidas de tendência central, a média é a mais utilizada. Sua preferência se deve ao fato dela ser a pedra inaugural de uma série de estatísticas, muitas das quais não podem ser calculadas quando utilizamos a mediana ou moda. A única justificativa para abandoná-la, é quando estamos diante de grandes desvios na distribuição (ver tabela III), bem como diante de amostras relativamente pequenas (menos de 30 pacientes). Na tabela e gráfico III, temos um exemplo de como a média e a mediana se mostraram relativamente próximas, apesar da ocorrência de valores extremos. No mundo clínico real entretanto, nem sempre é factível obter uma amostra “grande” o suficiente (falta de recursos, falta de pacientes, falta de tempo, etc.). Questões específicas do estudo (pacientes que permanecem vivos após o mesmo; que tempo utilizar ?), estarão sempre postas ao clínico. Por outro lado, serve de pouco consolo o fato de se saber que ao retirarmos infinitas amostras (pequenas) de uma população, a medida que chegarmos próximos ao infinito, a “média” de nossas infinitas “médias”, se aproximará do valor real que se quer observar. A solução para esse dilema está em, se possível, calcular uma amostra de tamanho adequado. Na ausência dessa possibilidade, torcer para que os dados sejam mais ou menos homogêneos. Caso nada dê certo, devemos então estar alertas de que nossa distribuição apresenta características “especiais” e que os testes estatísticos a serem aplicados deverão levar em conta estas características (ver adiante).

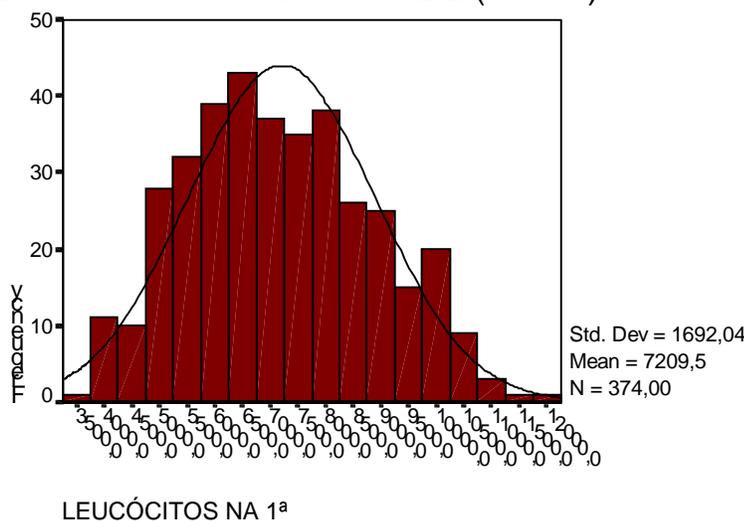
Medidas de variabilidade

A análise das medidas de variabilidade são fundamentais para a correta interpretação dos dados e não devem ser negligenciadas. As 3 mais importantes são o desvio padrão, percentis (ou medidas interpercentis) e a amplitude. Ao contrário das médias, onde os valores tentam representar um valor central, as medidas de variabilidade devem ser interpretadas como distâncias numa escala de valores.

TABELA III - VALORES EXTREMOS E SUA INFLUÊNCIA EM GRANDES AMOSTRAS

	N		Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Minimum	Maximum
	Valid	Missing						
LEUCÓCITOS NA 1ª VISITA	374	1	7209,47	7100,00	7600,00	1692,037	3400,00	11800,00

GRÁFICO III: CONTAGEM DE LEUCÓCITOS EM UMA AMOSTRA GRANDE (N=374)



desvio padrão, que é a mais conhecida dessas medidas, é calculado como:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum (x - \mu)^2}{n - 1}} \quad (\text{fórmula 2})$$

Para se compreender este cálculo, imaginemos uma situação onde você é convidado(a) para dar um plantão, numa clínica onde os médicos ganham, em média, R\$ 25.000,00 (por mês). Se quiséssemos formar uma idéia de quanto os salários variam ao redor da média, poderíamos :

- subtraís cada salário da média, obtendo para cada um, uma diferença ou variação.
- somar cada uma das diferenças observadas.
- dividir a soma obtida pelo número de observações (formando assim uma “diferença média”).

Se realizássemos tal tarefa, com os contracheques da clínica, poderíamos obter a tabela IV. Repare que a média não é, obviamente um bom estimador dos salários, visto que o dono da clínica (que por sinal lhe convidou), recebe um salário que se encontra no extremo posto da distribuição. A subtração de cada um dos valores da média e sua posterior soma, totalizou zero, o que nos faz voltar ao nosso problema original. Esta é uma das propriedades da média, ou seja, a soma das diferenças será sempre igual a zero. Uma solução para este impasse, reside em elevar ao quadrado a diferença entre cada número e a média (pois um número elevado ao quadrado é sempre positivo - veja tabela IV e identifique este passo na fórmula 2). Como elevei ao quadrado a diferença que nos interessava, devemos agora extrair a raiz quadrada para voltar à escala original de valores. Bem, nossa intenção sempre foi a de estimar a variação “média” de meus dados, ao redor da média da distribuição. Assim sendo, a soma das variações (elevadas ao quadrado) deverá

ser dividida pelo número de observações. Repare que na fórmula 2, não levamos em conta o número total de observações e sim o total menos um. A razão para esta surpresa, numa lógica que se desenvolvia de forma tão “simples”, reside num conceito chamado de graus de liberdade (que será visto adiante). Neste momento, podemos ficar com o seguinte raciocínio: se numa amostra, tenho as medidas realizadas, bem como a média das mesmas, utilizando a média mais as (n - 1) observações realizadas, poderemos descobrir o valor que está faltando.

Digamos que retiremos uma amostra de 3 pessoas de onde dosamos a hemoglobina, obtendo-se os valores 12, 11 e 13. Se calcularmos a média resultante teremos : $\mu = \frac{12+11+13}{3} = 12$. Com o valor da média (12) e qualquer combinação de duas das observações realizadas, poderei descobrir o valor da terceira (cuja existência, para fins de cálculo, passa a ser redundante). Exemplo: $\frac{12+11+y}{3} = 12 \Rightarrow 12 \times 3 = 23 + y \Rightarrow y = 36 - 23 \Rightarrow y = 13$. O cálculo de todas as estatísticas disponíveis em testes de hipótese passam necessariamente pelo uso deste conceito. Qualquer que seja o teste estatístico utilizado, este estará calculando um valor qualquer, que deverá ser contraposto a uma tabela que leva em consideração o teste utilizado, bem como o tipo de distribuição estatística aos quais os dados pertencem. Este valor é localizado em uma tabela (fornecida em qualquer livro de estatística ou embutida nos “pacotes de estatística” do computador), onde uma das entradas necessárias para se encontrar o valor p é exatamente o número de graus de liberdade. Outro ponto importante reside na questão do tamanho amostral. Repare que numa amostra de 10 pessoas, fará diferença dividir alguma coisa por 9 e não 10. Em amostras maiores entretanto, tanto faz dividir um valor por 399 ou 400. Esta é uma das razões, se quisermos assumir que o mundo é simples, pelas quais grandes amostras acabam se aproximando da curva de Gauss (ver adiante), facilitando em muito a tarefa de se testar hipóteses.

SIMULAÇÃO DOS SALÁRIOS DE 5 MÉDICOS TRABALHANDO NUMA CLÍNICA PRIVADA

	SALÁRIO	MÉDIA	SALÁRIO - MÉDIA
1	400,00		400 - 25000 = - 24600
2	400,00		400 - 25000 = - 24600
3	450,00		450 - 25000 = - 24550
4	500,00		500 - 25000 = - 24500
5	123250,00		123250 - 25000 = 98250
TOTAL	125000,00	25.000,00	0

Medidas interpercentis, são de certo modo, conhecidas pelos clínicos, particularmente os pediatras. Se dividirmos uma distribuição em 100 partes iguais, cada pedaço será um percentil. A mediana, por exemplo, é na verdade o percentil 50 (metade dos valores estão abaixo, enquanto que a outra acima da mediana). Analogamente, poderemos calcular o percentil 25 (25 % dos valores estarão abaixo dele), 75 (75 % dos valores estarão abaixo deste) etc. Uma das medidas interpercentis utilizadas é a diferença (ou amplitude) entre os percentis 25 e 75. Tal estatística nos fornece uma idéia da distribuição ao redor da mediana.

SIMULAÇÃO DOS SALÁRIOS DE 5 MÉDICOS TRABALHANDO NUMA CLÍNICA PRIVADA

MÉDICO	SALÁRIO - MÉDIA	(SALÁRIO - MÉDIA) ²	DESVIO PADRÃO
1	400 - 25000 = - 24600	605160000	
2	400 - 25000 = - 24600	605160000	
3	450 - 25000 = - 24550	602702500	
4	500 - 25000 = - 24500	600250000	
5	123250 - 25000 = 98250	9653062500	
TOTAL	0	12066335000	54923,43

Se uma distribuição for extremamente dispersa (gráfico III), isto é, se não existem valores extremos (para baixo ou para cima) isoladamente, e sim a ocupação de quase toda a escala de valores possíveis para aquela variável, esta amplitude interpercentil deverá ser grande. Por outro lado, quando os valores extremos forem fatos isolados, esta amplitude deverá ser pequena. Finalmente temos a amplitude que é calculada pela subtração do maior pelo menor valor encontrado. Esta última é claramente a mais instável das medidas de variação. Ela pode ser calculada (ou fornecida) para se ter uma rápida idéia da variabilidade dos dados.

Resumo

O desvio padrão é de longe a mais utilizada das medidas de variabilidade. Ela sofre entretanto, se a distribuição tiver valores extremos (já que a média é incorporada em seu cálculo).

Medidas de simetria

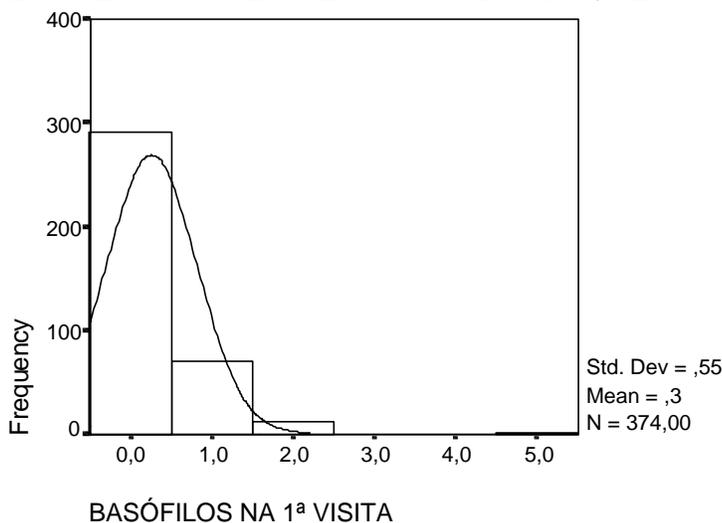
Distribuições podem ser “desviadas” para a direita, esquerda, ou ainda serem centradas ao redor da média. O gráfico IV (representação da tabela I) e V são exemplos de distribuições desviadas positiva e negativamente, enquanto o gráfico III representa uma distribuição razoavelmente centrada. Em tese, esta medida (skewness) deve se situar entre - 0,2 e + 0,2. Se levarmos em conta o seu cálculo (fórmula 3), vemos que os gráficos IV e V possuem suas médias diferindo da mediana em mais de 1 desvio padrão (DP).

$$S = \frac{(media - mediana)}{D.P.} \text{ (fórmula 3)}$$

TABELA VI - SKEWNESS DOS BASÓFILOS, NÚMERO DE DRÁGEAS CONSUMIDAS E LEUCÓCITOS DE PACIENTES COM ENXAQUECA

	N		Mean	Median	Std. Deviation	Skewness	
	Valid	Missing				Statistic	Std. Error
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic			
BASÓFILOS NA 1ª VISITA	374	1	,2599	,0000	,5549	3,031	,126
DRAGEAS	373	2	13,76	16,00	4,86	-1,647	,126
LEUCÓCITOS NA 1ª VISITA	374	1	7209,47	7100,00	1692,04	,219	,126

GRÁFICO IV - DISTRIBUIÇÃO DE BASÓFILOS EM PACIENTES COM ENXAQUECA



Principais estudos epidemiológicos

Estudos Seccionais

Os estudos seccionais estimam, para um dado momento (ou intervalo) no tempo, a proporção de pessoas contendo um determinado atributo (doença) e a proporção de pessoas contendo um ou mais fatores que se pretende correlacionar com a presença ou ausência do atributo (doença) em questão. Em resumo, tanto os fatores de exposição quanto os que se denominam de “risco” são medidos simultaneamente.

Exemplo I:

Digamos que um pesquisador queira estudar quais os principais fatores a serem associados com a hipertensão arterial. Sendo esta doença encontrada com relativa facilidade na população geral (prevalência alta) não seria complicado retirar uma amostra de uma população qualquer, examinando cada uma das pessoas no que se refere à pressão arterial, hábitos de consumo, stress, casos da doença na família etc.

Exemplo II:

Durante o período eleitoral, observamos a realização de predições sobre quem ganhará a eleição para diversos cargos do executivo e/ou legislativo. Semelhante ao exemplo anterior, um grupo de trabalho estabelece uma amostra da população geral, perguntando em quem o entrevistado votaria. Esta pergunta geralmente é acompanhada de um questionário estabelecendo o nível sócio-cultural do entrevistado.

Exemplo III:

A cada 10 anos, realiza-se um censo no Brasil (bem como em diversos países do mundo). Este censo consiste em uma série de perguntas sobre idade, sexo, renda etc. dos entrevistados. Acompanhando este, uma amostra dos entrevistados é traçada, onde perguntas adicionais são feitas (saúde, nutrição etc.).

Exemplo IV:

Uma amostra de trabalhadores de uma indústria é traçada para se estudar a presença ou ausência de doenças. Um médico (ou equipe) examina os trabalhadores solicitando ou não uma série de exames complementares, bem como setor da indústria de onde o trabalhador é oriundo.

Exemplo V:

Num hospital geral deseja-se estimar a proporção de infecções hospitalares (IH) a cada mês do ano. Como o número de leitos é grande (cerca de 600), e a equipe da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH), relativamente reduzida, tiram-se amostras mensais destes pacientes, registrando dados acerca das IH, bem como setor do hospital, exposição a riscos de infecção, condição física do doente etc.

Alguns fatores são comuns a todos esses estudos. Em primeiro lugar, observamos que a variável tempo não está incluída em qualquer um deles, isto é, não estamos interessados em saber qual o tempo de exposição dos trabalhadores da fábrica aos fatores de risco em questão, ou por quanto tempo o consumo de sal existia antes da pressão arterial se elevar. Na verdade, sequer sabemos se o consumo de sal estava alto “causando” a hipertensão, ou se a hipertensão fez com que o doente aumentasse seu apetite por sal. Deste pequeno exemplo, podemos portanto entender quase todas as vantagens e desvantagens dos estudos seccionais (transversais), que nos ocuparemos a seguir. Em resumo, devemos nos ocupar da população em estudo (amostra, erros e vícios na seleção desta), instrumento utilizado na avaliação, aplicações deste método e conclusões possíveis de serem, obtidas. Os 2 primeiros itens descritos acima (amostra e avaliação) fazem parte de qualquer um dos estudos a serem discutidos neste texto.

Amostra

Digamos que você queira determinar quantos funcionários de uma fábrica apresentam hipertensão arterial. Ao final de seu estudo, digamos que você obtenha (examinando todos os funcionários) algo como 120 hipertensos numa população total de 1000 trabalhadores (que representa o universo, ou seja, todos os funcionários somam 1000 para a referida fábrica). Alguns dos examinados representam pessoas que sequer sabiam ser hipertensas (casos novos - vamos fingir, em nome da simplicidade, que estes funcionários não

eram casos antigos de hipertensão sem jamais terem sido diagnosticados) e outros são casos que já sabiam de sua condição (casos antigos ou crônicos). Podemos dizer portanto que nosso estudo está captando a prevalência de hipertensão na referida fábrica. Esta situação pode portanto variar entre os diversos estudos seccionais. Estudos seccionais sobre infecções hospitalares podem se ocupar apenas de casos incidentes, prevalentes ou ainda ambos. Em relação à amostra propriamente dita, os pesquisadores realizaram um censo, pois entrevistaram todos os funcionários. Como a população total era relativamente pequena, tal procedimento foi factível, apesar de representar um custo (horas de entrevista, processamento de dados, trabalho extra, tempo adicional etc.) maior do que se estudássemos 300 trabalhadores. **As amostras são realizadas para se estimar o que está acontecendo com a população total em que estamos interessados.** Se pensarmos sobre este processo, veremos que toda amostra está sujeita a possível existência de uma série de erros, ou seja, só teremos absoluta certeza de que o fator sendo medido (prevalência de hipertensão arterial) será igual ao da população total, quando medirmos a referida pressão de todos os trabalhadores, o que nos faz voltar ao nosso problema de custo ou de viabilidade (prevalência de SIDA ou hipertensão na população brasileira). É razoavelmente intuitivo se pensar que quanto maior a amostra, menor a chance de “errarmos” em nossa estimativa e alternativamente, quanto menor esta, maior a chance de incorrer em erro. Se nossa amostra fosse composta de um indivíduo, a chance de sua pressão arterial representar a média de todos os trabalhadores seria pequena. A medida que aumentamos esta amostra (100, 200 etc.) a chance de que as pressões analisadas se aproximem do que obteríamos pelo censo também aumenta. Foge do objetivo deste texto uma discussão mais aprofundada. Repare entretanto que as fórmulas para cálculo amostral (expressões algébricas geralmente simples) devem levar em consideração o grau de erro que você aceita cometer (caso a real prevalência de hipertensão seja de 10%, mas não haverá qualquer mudança de conduta, caso sua amostra erradamente aponte uma prevalência entre 7% e 13%, você está na verdade dizendo que aceita erros na sua estimativa na ordem de 30% !).

Ainda em relação a amostra, devemos decidir a forma pela qual ela será realizada. Se a fábrica em questão contiver setores altamente diferenciados, talvez seja interessante quebrar (estratificar) a amostra para cada um dos setores, ou pelo menos para grupos de setores, calculando amostras para cada um. Digamos que eu queira calcular a prevalência de hepatite B num dado hospital. Existem funcionários (enfermeiras, cirurgiões etc.) com um risco maior de se infectarem do que outros profissionais (enfermeiras ou médicos em cargos de chefia, funcionários da administração etc. Além do risco destes profissionais não ser o mesmo, dificilmente o número de trabalhadores de diferentes graus de risco também será igual. Exemplo:

Digamos que um hospital possua 3 tipos de profissionais no que tange o risco de infecção pela hepatite B: pessoal administrativo (risco baixo - prevalência de 0,2 casos por 1000 funcionários), médicos, enfermeiras etc. em enfermarias com poucos procedimentos invasivos (risco menor de exposição) com prevalência de 2 casos por 1000 funcionários e finalmente enfermarias com alta taxa de procedimentos invasivos (CTI, cirurgia emergência etc.) com 30 casos por 1000 funcionários. Digamos ainda que existam 200 pessoas lotadas na administração, 500 em enfermarias com poucos procedimentos invasivos e 50 na de alto. Numa amostra que não leve este dado em consideração, dificilmente pessoas altamente expostas serão selecionadas (por serem poucas). Uma solução portanto seria a de se obter amostras separadas para cada categoria de risco.

Outra questão importante concerne a forma pela qual a amostra será coletada. Na fábrica, não seria difícil coletar a ficha de todos os funcionários, numerá-las para depois sorteá-las, o mesmo ocorrendo com o exemplo do hospital. O fundamental em qualquer método de sorteio é o de permitir que todas as pessoas tenham chance igual de serem sorteadas (o que é razoavelmente fácil de executar nesses casos. Muitas vezes entretanto, tal procedimento não é possível (preferência de eleitores, prevalência de HIV ou hipertensão na população do Rio de Janeiro etc.). O problema básico é que uma lista contendo todas as pessoas numa grande comunidade dificilmente será obtida. Por outro lado, um entrevistador que seja encarregado de visitar uma favela, poderá limitar suas entrevistas ao limite desta, deixando de lado os moradores das partes mais altas (que possuem importantes diferenças no que tange a renda).

Coleta de dados

Das inúmeras formas de coleta de dados nos estudos seccionais, é possível resumi-las em aproximadamente 4 grupos (fontes documentais, observação, questionários enviados pelo correio e

entrevista). Neste texto estaremos abordando os 2 últimos, sendo que existe uma vasta bibliografia acerca dos primeiros 2 métodos.

Questionários enviados pelo correio

Muitas são as vantagens deste método. Não é difícil imaginar que o custo operacional de se realizar entrevistas através de questionários enviados é muito menor do que o de se montar uma equipe para colher informações. Outra de suas vantagens reside na possibilidade de se amostrar grandes áreas, onde a população seria relativamente pequena (região norte por exemplo). Apesar de ser impraticável o uso deste método em questões mais complexas, perguntas diretas e simples podem em geral ser respondidas sem grande dificuldade. Entre as limitações deste método estão a quase impossibilidade em se formular questões compreensíveis para os diversos estratos populacionais; o enorme fosso educacional em nosso país que aumentaria este problema de forma exponencial, tornando o desenho das perguntas um complexo exercício de imaginação. Mesmo se pudéssemos supor uma população especial (profissionais de saúde de um hospital), apenas em situações muito especiais haveria um considerável grau de resposta ao inquérito.

Entrevistas

É de longe o método mais utilizado, apesar de trazer uma série de erros e vícios para o estudo que está sendo elaborado. No decorrer de uma entrevista muitos problemas poderão ocorrer pois o entrevistado poderá desconhecer a informação a ser coletada, poderá tê-la esquecido ou simplesmente ocultá-la. Este item é particularmente importante quando entrevistamos pessoas acerca de questões delicadas para a sua comunidade. Num recente inquérito em Poconé (MS), pessoas que queimavam ouro clandestinamente mentiam nas entrevistas, refazendo suas histórias apenas quando confrontadas com concentrações altíssimas de Mercúrio em seu organismo. Mesmo que estes problemas fossem inexistentes, existe a eterna possibilidade de que os entrevistados não entendam a pergunta que está sendo formulada. Um dos importantes ganhos resultantes da inclusão do entrevistador está na possibilidade deste motivar o entrevistado no sentido de fornecer respostas corretas às perguntas formuladas, ou pelo menos, tentar reduzir os fatores que levam a respostas tendenciosas ou falsas.

Uma questão fundamental para a aplicação de um questionário reside na uniformidade da formulação de perguntas (o que pode ser conseguido ao formular o questionário de tal maneira que o entrevistados não tenha margem de diferenciação)².

Perguntas abertas e fechadas

A decisão acerca da maneira de se estruturar as perguntas (abertas ou fechadas) é fundamental. Perguntas fechadas tendem a facilitar em muito a posterior análise dos dados, perdendo entretanto em na riqueza de detalhes da informação, o oposto ocorrendo com perguntas abertas. O fundamental é que os pesquisadores decidam qual é a circunstância que cerca a informação a ser coletada. Se o objetivo é avaliar a função hepática, certamente a estrutura do questionário deverá ser fechada. Por outro lado, para se estudar a estrutura de vida de um menor abandonado, perguntas abertas são com certeza mais indicadas³.

Erros e vícios

Digamos que ao entrevistar os trabalhadores da fábrica, o seu aparelho de pressão estivesse mal calibrado, marcando sempre 10 mm Hg a mais. Todos os trabalhadores estariam portanto com um erro na medida. Este erro, apesar de importante teria pouco reflexo em seu estudo, pois ele estaria ocorrendo ao longo de toda a população. Ainda neste tema, vamos supor que a sua técnica de medir a pressão arterial

² Este problema é particularmente complicado quando a população é estratificada ficando cada entrevistador com um determinado estrato. Digamos que os trabalhadores de uma fábrica expostos ao ruído sejam entrevistados por **A** enquanto que os demais por **B**. Se o primeiro entrevistador for muito mais comunicativo que o segundo, a maior resposta dos trabalhadores expostos pode ter sido causada apenas pelo maior poder de dissuasão do entrevistador. Apesar de culturalmente complicado em nosso meio, talvez as perguntas mais cruciais (ou delicadas) pudessem ser formuladas de forma padronizada.

³ Nada impede que os 2 métodos estejam presentes. Mesmo que estejamos interessados em estudar terapia antiretroviral para pacientes com SIDA, questões abertas acerca da dificuldade em se ingerir mais de 20 comprimidos por dia pode liberar interessantes questões.

estivesse incorreta, de tal forma que você errasse a medida (para mais ou para menos) a cada 2 medidas. Em ambas as situações, os erros que foram registrados estavam ocorrendo de forma aleatória, ou seja, não estavam direcionados para um grupo específico de trabalhadores. Imaginemos por outro lado, uma situação onde hajam 2 entrevistadores. Um erra no sentido de registrar uma pressão mais baixa e outro registra sempre de forma mais alta do que a verdade. Vamos supor ainda que o que erra para cima entrevista sempre os trabalhadores expostos ao stress, enquanto que o outro, os demais trabalhadores. Nesta situação, absolutamente diferente da anterior, não existe apenas um erro na medida e sim um grave comprometimento da pesquisa em si, por ter havido um erro direcionado para determinado grupo.

Os vieses são divididos em 3 grupos básicos (seleção, medição e interferência ou confounding). Na seleção o problema consiste numa chance maior de que os casos expostos ao fator de risco sejam selecionados. Num trabalho de campo este é um erro relativamente comum, caso alguns cuidados não sejam tomados. Pessoas mais aptas a colaborar com o entrevistador, num inquérito de morbidade, talvez sejam exatamente aquelas que apresentaram um problema de saúde recentemente. Além disso o acesso pode tornar difícil a inclusão dos mais carentes ou dos mais abonados. Uma forma de tentar contornar em parte este problema reside exatamente em sortear uma amostra para que o entrevistador seja obrigado a realizar um roteiro.

O viés de informação se refere à distorção existente na estimativa do efeito que está sendo estudado, quando as medidas de exposição ou doença estão sistematicamente erradas. Tais erros são provenientes de falhas no questionário, procedimento diagnóstico, aparelhos de medição etc., de tal forma que um ou mais indivíduos são erradamente classificados quanto a sua exposição ou doença. A reclassificação dos valores assim obtidos não nos permite trabalhar do mesmo modo que no viés de seleção, isto é, quantificar ou tentar quantificar o viés de seleção através da relação entre a razão de seleção entre doentes e não doentes ou entre expostos e não expostos. (ver adiante em estudos retrospectivos)

Estudos caso-controle

Técnicas experimentais são conhecidas do homem há mais de um século. Grandes avanços foram feitos na experimentação com animais. A lógica residia em isolar o agente suspeito de causar uma doença (por exemplo o *Mycobacterium tuberculosis*), inocular este agente em outro animal que, depois de ser sacrificado, procurava-se uma lesão contendo o agente suspeito de patogênese, fechando-se assim um ciclo agente exposição doença agente. Apesar de simplista, o objetivo aqui é apenas demonstrar que seria possível formular hipóteses causais a partir de tais modelos (outros fatores como predisposição genética, fatores culturais e econômicos etc., vieram a ser incorporados posteriormente no que se denomina multicausalidade do processo saúde-doença). Este modelo entretanto não se aplica às populações humanas, pois uma vez testando a causalidade, apenas em situações muito especiais poderíamos testar esta técnica em humanos. Na maior parte das vezes, inocular o HIV para comprovar ser este o agente causador da SIDA, deverá (e com toda razão) ser considerado um crime contra a humanidade, ao melhor estilo dos experimentos nazistas. Outra limitação se refere ao tempo decorrido entre determinada exposição e o efeito que se deseja estimar (violência doméstica na infância e tendência à criminalidade, fumo e câncer etc.). Finalmente temos ainda a impossibilidade de se simular em laboratório as inúmeras interações sociais que existem quando estamos tratando de perfis psicológicos ou sociais de comportamento. Tais questões levaram Louis P.C.A. & Guy (século XIX), cientistas sociais (década de 20), Schrek (1947) e Cornfield (1951) a desenvolver e aperfeiçoar uma técnica conhecida hoje como estudos caso-controle ou retrospectivos. A idéia básica (figura V) é a de que ao invés de inocular alguma coisa (no caso um ambiente hostil ou o HIV), selecionamos um grupo de pessoas que possuam o evento de interesse (por exemplo criminosos) que seria a população de casos. Como grupo de comparação, escolhemos uma população que não possua a doença analisada (pode ou não possuir outras). Para ambos os grupos, investigaremos os fatores que acreditamos estar “causando”⁴ a doença e que estariam presentes no passado.

⁴ Sir Carl Popper, um filósofo inglês, já alegava que se um cientista busca a verdade, esta deverá ser procurada na filosofia, pois a verdade é um problema metafísico e jamais científico.

Ao testar hipóteses, estamos examinando se nossos dados são consistentes com a hipótese formulada. Não estamos em nenhum momento **provando** qualquer questão. Este é um item importante e que faz parte da experiência profissional de todos os clínicos (mesmo que não tenham percebido). Mudanças radicais, em idéias antes tidas como

Figura 5

FATORES

DOENÇA



Definição seleção e fonte de casos:

Os casos num estudo retrospectivo são definidos como um grupo de indivíduos que possuem uma doença que se deseja investigar. A seleção destes entretanto é algo mais complexa pois deve levar em conta os múltiplos estágios em que uma doença pode se manifestar. A importância deste ponto é crucial pois se selecionamos doentes de SIDA terminal em nossa população de casos, estes terão obrigatoriamente uma série de complicações que não serão encontradas em qualquer grupo controle que não seja formado também por pacientes com SIDA terminal. A escolha dos casos passa portanto por 3 itens importantes:

- sólido critério diagnóstico
- fonte de casos a ser utilizada
- que tipo de casos (incidentes, prevalentes ou ainda ambos) serão incluídos

O critério diagnóstico deve ser claro, reproduzível e de preferência, capaz de formar grupos relativamente homogêneos de casos. Esta não é uma tarefa tão simples, pois técnicas diagnosticas variam ao longo do tempo e entre locais. Dentro do mesmo hospital, um tomógrafo pode estar disponível no início do estudo, quebrar durante meses e voltar a funcionar ao término do mesmo. Se este instrumento era crucial para se estagiar um tumor por exemplo, a pesquisa sairia seriamente prejudicada. Se houverem recursos (temporais e financeiros) podemos optar por incluir em nossa amostra diversos grupos de casos, baseados nos estagiamentos possíveis, caso contrário, a melhor opção é por um momento bem determinado da doença (hipertensão leve ou moderada ou grave - se incluirmos as 3 categorias sem maiores restrições corremos o risco de terminar nossa seleção com um grande número de casos leves ou moderados e um número não analisável de casos graves). Os casos poderão ser provenientes de 2 setores basicamente:

- Todos ou uma amostra de todos os casos vistos num determinado serviço médico, num período determinado de tempo
- Todos ou amostra de todos os casos encontrados numa determinada população, num dado intervalo de tempo

Apesar do primeiro procedimento ser de longe o mais utilizado, o segundo é preferível no sentido de evitar vícios provenientes de fatores que possam drenar determinado perfil de doentes para a unidade médica utilizada como fonte, além de permitir a construção de taxas da doença na população e nos subgrupos relacionados com os fatores etiológicos estudados. A inclusão de casos de instalação recente (casos incidentes) diminui o n.º de diferentes estágios a serem analisados, o que facilita a interpretação dos dados. Por outro lado, casos prevalentes tendem a perder os doentes com evolução rápida (para cura ou óbito), ficando com os chamados “sobreviventes”. As fontes de casos são inúmeras, tais como hospitais, certidões de óbito, consultórios particulares, etc.

Definição, seleção e fonte de controles:

Antes de selecionar os controles, deve-se decidir qual a fonte (universo amostral) a ser utilizado. O princípio geral a ser seguido é o de que se os casos são representantes de todos os doentes de uma

dogmas absolutos da Medicina (leite em pó substituindo o materno - anos 50; tonsilectomia para evitar a febre reumática - anos 60; leite gelado - anos 50 e muitos comprimidos de cimetidina - anos 80, para tratar gastrites e úlceras que eram, pelo menos em parte, de origem infecciosa). Esta lista forma certamente uma distribuição com centenas de milhares de elementos, onde todos os médicos possuem uma experiência pessoal a acrescentar.

determinada população, então os controles devem ser retirados desta mesma população. Podemos assim listar 3 tipos básicos de controles (hospitalares, vizinhos e populacionais).

Para se iniciar a busca de controles, deve-se primeiro listar todos os fatores etiológicos suspeitos ou confirmados para a doença em estudo. No caso dos controles hospitalares, qualquer doença que afete os controles e que divida algum fator etiológico com os casos deve ser eliminada. Nos primeiros estudos sobre câncer de pulmão e consumo de cigarros, os autores selecionavam controles dentre a população ambulatorial da Pneumologia (que não tinha CA de pulmão). Como o ambulatório estava repleto de casos de bronquite crônica (que também estava associada com o cigarro, sem que os pesquisadores soubessem), a tabela resultante deste vício na seleção seria :

Tabela IX

Casos de câncer comparados com uma população controle do ambulatório de Pneumologia

FUMO	CASOS	CONTROLES
PRESENTE	180	160
AUSENTE	20	40
TOTAL	200	200

Repare que os controles fumantes quase igualam o números de casos de câncer também fumantes. Como a relação entre os fator (fumo) e doença (câncer) só poderá ser estabelecido se o fator estiver muito mais presente entre os casos do que nos controles, a tabela resultante, apesar de ainda demonstrar um risco maior de câncer entre os fumantes, apresenta este risco de uma forma muito subestimada em relação à realidade. Uma estratégia interessante que vem sendo aplicada nos últimos anos é a de selecionar controles (que não tenham algum fator de risco comum aos casos) de inúmeros setores diferentes do hospital. Desta forma, mesmo que alguns controles tenham fatores de risco desconhecidos porem comuns aos casos, sua presença (numérica) torna-se irrelevante frente aos outros que não possuem esta característica.

A estimativa de risco (razão dos produtos cruzados seria dada por (vide tabela IXa) por $\frac{axd}{bxc}$. Por

ora digamos que a razão dos produtos cruzados é a relação entre os indivíduos que “concordam” com a hipótese formulada (casos que apresentam o fator de risco ou controles que não possuem o fator de risco - a e d respectivamente) e aqueles que “discordam” desta hipótese (casos da doença que não possuem o fator de risco e controles que o possuem - b e d respectivamente). Esta razão varia de 0 a infinito, sendo que quanto maior o risco (RPC) maior seria a associação fator/doença (repare que não estou falando em causa). Quando a RPC fica próxima de 1, dizemos que não haveria associação entre as 2 variáveis e finalmente, quando os valores ficam entre 1 e zero, dizemos que este “fator de risco” se comporta como um fator de proteção (existem mais controles, não doentes, expostos ao fator do que os casos). Em nosso exemplo do câncer de pulmão, a RPC foi subestimada (mas não desapareceu) pois apresentou um valor ao redor de 2,2, significando que a doença foi 2,2 vezes mais freqüente entre os expostos do que os não expostos (atualmente sabe-se que este risco varia entre 2-3 até cerca de 30 (dependendo do número de cigarros diários e tempo de exposição prévia, fatores hereditários etc.).

Tabela IXa

Fator de risco	CASOS	CONTROLES
PRESENTE	a	b
AUSENTE	c	d
TOTAL	a + c	b + d

Um outro tipo de controle poderia ser obtido na vizinhança de onde o caso é proveniente. Esta estratégia é interessante quando queremos eliminar aspectos sociais, econômicos etc. de nossa análise. Finalmente temos a opção de obter controles da população geral, que vem a ser uma estratégia ideal, caso recursos financeiros e temporais sejam abundantes. Nesta situação, estaremos nos baseando na assertiva de que estes controles possuem a presença ou ausência de algum fator(es) de risco segundo sua distribuição na população geral.

Não é fácil a escolha do melhor controle a ser utilizado durante o planejamento do estudo. Se alguém será utilizado como comparação, isto significa que este indivíduo deverá ser examinado para se ter certeza de que a patologia não está presente de forma assintomática. Se por um lado, apenas o custo adicional estaria envolvido em patologias como hipertensão, Leishmaniose, etc., em doenças como AIDS (preconceito), tumores de cólon (exames no mínimo desconfortáveis) e outras, a cooperação de uma comunidade poderia estar bastante reduzida. Os pacientes hospitalares tendem a possuir mais fatores de risco para doenças do que os controles populacionais (por sua própria condição de doentes), apesar de serem facilmente identificados, acessíveis e cooperativos. Alguns estudos utilizam, quando possível, familiares de doentes hospitalizados, misturando assim vantagens de ambos os grupos. O fundamental entretanto é saber que cada fonte de grupo de comparação possui vantagens e desvantagens, que o pesquisador deverá conhecer para decidir ou tomar precauções durante a coleta de dados. Podemos por exemplo formar 2 ou mais grupos de controles oriundos de diferentes fontes (se o dinheiro e tempo permitir), comparando-se os resultados entre eles.

Vícios e erros nos estudos caso-controle

Ao estudar as conclusões de qualquer trabalho científico, devemos sempre ter em mente que a associação mostrada deve-se basicamente a 4 mecanismos: causalção, viés de observação (medida e seleção) e presença de variáveis de interferência (confounding)⁵.

A melhor maneira de se compreender estes diferentes componentes é o de dividi-los em partes. Digamos que o seu estudo seja o de medir o consumo de vitamina C ao longo dos anos como forma de prevenção do câncer de cólon (consumo alto seria protetor). A variável que está sendo medida (consumo de vitamina C) está sendo recuperada ao longo do tempo, representando portanto uma estimativa, que é muito diferente da dosagem realizada ao longo dos anos, a medida que o consumo está sendo realizado.⁶ O erro resultante destas medidas pode então ser dividido em 2 partes : na primeira, este aconteceu por acaso, isto é, a cada x medidas, o médico ou pesquisador estará errando uma determinada quantidade das mesmas. Este erro, que é dependente direto da técnica utilizada, pode ser diminuído com maior treinamento do pessoal, refinamento dos exames, utilização de mais de um observador para cada doente (sem que um saiba o que o outro está anotando) etc. O fundamental entretanto é que este erro está ocorrendo ao acaso, ou seja, são erros de medida que afetam qualquer uma das pessoas do estudo, algumas vezes subestimando o valor real

⁵ A presença destes vícios poderá estar presente em qualquer um dos estudos epidemiológicos. É absolutamente falsa a idéia de que estudos experimentais ou de coorte seriam “superiores” aos seccionais ou retrospectivos.

⁶ Este problema estará presente em outros estudos. Mesmo que medíssemos a pressão arterial, esta é uma estimativa dependente do momento do indivíduo já que a PA arterial varia ao longo do dia, variará de acordo com o observador, instrumento diagnóstico, etc.

de interesse, outras superestimando (o que resulta que, numa amostra de tamanho apropriado, não haverá grandes problemas).

Na presença de um vício (viés) entretanto, estamos frente a um princípio completamente diferente de erro pois este está direcionado (tamanho direção ou ambos) para um determinado grupo em detrimento dos outros. É até intuitivo perceber que esta situação é muito mais grave que a anterior (aleatória) no sentido de agora podermos influenciar fortemente a pesquisa em qualquer direção, isto é, mostrar associações inexistentes ou o oposto.

Os vieses são divididos em 3 grupos básicos (seleção, medição e interferência ou confounding). Na seleção o problema consiste numa chance maior de que os casos expostos ao fator de risco sejam selecionados. Nos gráficos III e IV, temos um exemplo deste viés. A *Leishmania (Viannia) brasiliensis* é a predominante dentre os casos registrados no Rio de Janeiro, enquanto que a *Leishmania (Viannia) guyanensis* é raramente diagnosticada no estado. A análise mais pormenorizada desses dados nos mostra que todos os casos de *Leishmania (Viannia) guyanensis* são importados de outros estados, o que faz com que qualquer análise de gravidade, extensão das lesões etc. estejam baseadas num grupo previamente selecionado (casos graves que vieram para tratamento no Rio de Janeiro, cidade com mais recursos que seus hospitais de origem). O viés de seleção também poderia ocorrer no sentido oposto, quando os controles expostos tiverem mais chance de seleção do que os não expostos (câncer e fumo do exemplo anterior). Vemos portanto que o viés de seleção pode superestimar ou subestimar a associação estudada, dependendo do sentido da seleção.

Evitar o viés de seleção dependerá basicamente do conhecimento prévio do investigador sobre a fonte deste vício (o que nem sempre é possível). A inclusão de um segundo grupo controle, oriundo da comunidade é uma das formas de tentar contorná-lo ou estimá-lo. Nada impede entretanto que este viés esteja presente em ambos os grupos de comparação. Os estudos retrospectivos são particularmente complicados no que tange aos vieses de seleção, pelo fato da variável de exposição ter ocorrido previamente, a seleção de casos e controles poderá estar influenciada pela exposição (grandes fumantes com excesso de peso e vida sedentária poderão sofrer enfartes fulminantes (IAM), não chegando portanto a serem atendidos no hospital, o que subestimaria o risco destas variáveis, que por sua vez poderá estar presente numa grande proporção de pacientes internados com outras patologias, subestimando mais ainda a relação vida não saudável x IAM. As fontes mais comuns de vieses de seleção compreendem a escolha inicial de casos ou controles (hospitalares) que tendem à exclusão de determinados grupos específicos. Além disso, a utilização de casos prevalentes tende a selecionar os sobreviventes da doença que está sendo analisada.

Gráfico III

Leishmaniose no Rio de Janeiro Rio de Janeiro, 1986-1997

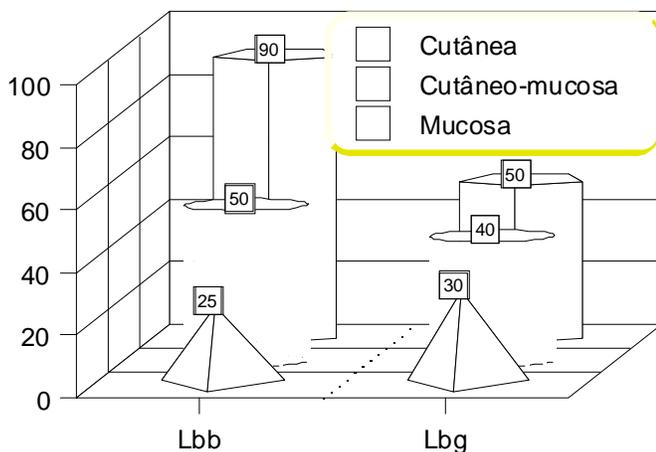
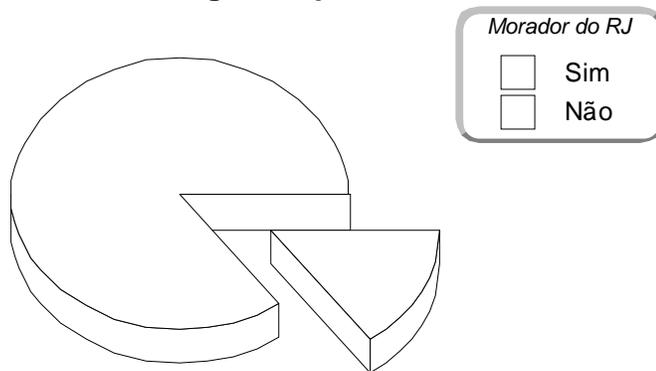


Gráfico IV

Distribuição da Leishmaniose segundo procedência



O viés de informação se refere à distorção existente na estimativa do efeito que está sendo estudado, quando as medidas de exposição ou doença estão sistematicamente erradas. Tais erros são provenientes de falhas no questionário, procedimento diagnóstico, aparelhos de medição etc., de tal forma que um ou mais indivíduos são erradamente classificados quanto a sua exposição ou doença. O reclassificação dos valores assim obtidos não nos permite trabalhar do mesmo modo que no viés de seleção, isto é, quantificar ou tentar quantificar o viés de seleção através da relação entre a razão de seleção entre doentes e não doentes ou entre expostos e não expostos.

Todavia o viés de informação nos permite a criação de 2 novos parâmetros, quais sejam a sensibilidade e a especificidade. Para melhor ilustrar este ponto, examinemos a tabela X onde estão representados os dados efetivamente colhidos (população amostral) e a população para a qual pretendemos extrapolar os resultados (população alvo).

Tabela X

	DOENÇA				
Ao	EXPOSIÇÃO	SIM	NÃO	Bo	↖
	SIM	A	B		POPUL. ALVO
	NÃO	C	D		↙
Co		↑		Do	
	POPULAÇÃO AMOSTRAL				

A relação entre as duas populações acima será dada por α , β , Φ e δ de tal forma que :

$$\alpha = \frac{A}{A_0}; \beta = \frac{B}{B_0}; \Phi = \frac{C}{C_0}; \delta = \frac{D}{D_0}$$

serão as probabilidades com que uma pessoa da

população “alvo” será membro da população selecionada na amostra. Isto nos permite calcular a razão de seleção para cada uma das células. Assim:

α / β será a razão de seleção para os expostos

Φ / δ a razão de seleção entre os não expostos

α / Φ a razão de seleção entre os doentes

β / δ a razão de seleção entre os não doentes

No viés de seleção, sempre que as proporções $\alpha\beta$ forem maiores que $\Phi\delta$, estaremos superestimando a RPC. No viés de informação a situação é diferente, pois o que ocorre é que subgrupos de exposição-doença são classificados erradamente nas diversas células da tabela analisada (no primeiro caso a seleção tornou mais provável a entrada de determinados indivíduos em detrimento de outros, no segundo os indivíduos são equivocadamente alocados ao longo da tabela a ser analisada). Veja as tabelas XI e XIa.

Tabela XI (população amostral)

			DOENÇA	
EXPOSIÇÃO	SIM		NÃO	
SIM	$A_0 = a_{11} + a_{12} + a_{21} + a_{22}$		$B_0 = b_{11} + b_{12} + b_{21} + b_{22}$	
NÃO	$C_0 = c_{11} + c_{12} + c_{21} + c_{22}$		$D_0 = d_{11} + d_{12} + d_{21} + d_{22}$	

Repare que devido aos erros de medição, qualquer uma das células (Ao, Bo, Co ou Do) é formada por uma coleção de erros onde a_{11} são realmente os indivíduos expostos e doentes, mas $a_{12} + a_{21} + a_{22}$ representam pessoas erradamente classificadas como expostas e doentes (a_{12} é um exposto não doente, a_{21} é um doente não exposto, a_{22} é um não doente não exposto). O mesmo raciocínio pode ser estendido para Bo, Co e Do. Se pusessemos representar a verdade, ela estaria na tabela XIa, onde todos os erros de medição foram corrigidos, jogando-os corretamente na célula ao qual pertence. O mesmo raciocínio pode ser realizado aqui onde $b_{11} + c_{11} + d_{11}$ serão doentes expostos que ao serem diagnosticados (vide tabela XI) serão erradamente posicionados nas células Bo, Co e Do respectivamente.

Tabela XIa

EXPOSIÇÃO	DOENÇA	
	SIM	NÃO
SIM	$A = a_{11} + b_{11} + c_{11} + d_{11}$	$B = a_{12} + b_{12} + c_{12} + d_{12}$
NÃO	$C = a_{21} + b_{21} + c_{21} + d_{21}$	$D = a_{22} + b_{22} + c_{22} + d_{22}$

Um ponto fundamental é que no viés de informação, a presença dos erros $a_{12}, a_{21}, a_{22}, \dots, \dots, d_{12}, d_{21}, d_{22}$, fazem com que o viés resultante não possa ser tratado como uma probabilidade pois a soma desses vieses pode exceder a unidade (isto é, $a_{12} + a_{21} + a_{22}$ fazendo com que A_0 possa ser maior do que A)⁷. Uma maneira de resolver este problema reside em examinar a sensibilidade e especificidade para estimar a probabilidade do erro de informação. A sensibilidade é dada pela probabilidade com que os doentes expostos sejam corretamente classificados como tal. A especificidade se refere a probabilidade de acerto ao classificar os não doentes não expostos, sendo representados por:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{A_0}{A_0 + C_0} \text{ e Especificidade} = \frac{D_0}{B_0 + D_0}$$

Conhecer (ou ter uma noção) sobre a sensibilidade e especificidade dos exames utilizados ou interpretados por qualquer profissional de saúde é de suma importância. Digamos que você gerencie um banco de sangue onde realiza-se a triagem para o vírus HIV de todos os doadores. Perceba que o objetivo da triagem não é o diagnóstico dos doadores e sim capacitar o banco de sangue a receber a menor quantidade de sangue contaminado possível, e fundamentalmente, tentar garantir que se houver algum sangue contaminado, este não será aceito para futuras transfusões. Se o gerente dessa unidade pudesse ter em mãos a verdade, contrapondo-a com o ELISA utilizado na triagem, teríamos uma situação semelhante a tabela XIb. **A** e **D** representam momentos onde o diagnóstico realizado pela ELISA estão de acordo com a verdade. Por outro lado, 2 tipos de erros poderão ocorrer. O primeiro diagnosticaria a doença em pessoas onde ela não existe (falso positivo) e no segundo (falso negativo) haveria a falha em diagnosticar um doador contaminado, aceitando-se o sangue para posterior transfusão (falso negativo). Por mais importante que seja diagnosticar corretamente um caso de SIDA (doença fatal com grande carga de preconceito), o fundamental no banco de sangue é tornar mínimo o número de falsos negativos. A questão relativa aos falsos positivos é, neste caso, administrativa ou seja, poderemos liberar os resultados positivos apenas após retestar o sangue (o que é realmente feito nos bancos com boa qualidade de atendimento). Voltando ao problema em questão, digamos que a sensibilidade e especificidade do ELISA seja respectivamente de 99% e 99,5% (o que é uma aproximação bastante razoável da realidade, visto que este é um dos exames mais sensíveis e específicos que existem). Aplicando este exame numa população de 100.000 doadores, com prevalência baixa de infecção (prevalência = 1%) teremos pela tabela XIc:

Tabela XIb

⁷ O que não ocorrerá com o viés de seleção onde $\alpha = \frac{A}{A_0}$, $\beta = \frac{B}{B_0}$, $\Phi = \frac{C}{C_0}$ ou $\sigma = \frac{D}{D_0}$ serão no máximo iguais a 1 (quando realizarmos o censo).

ELISA	DOENTES (VERDADEIROS)	NÃO DOENTES (VERDADEIROS)	TOTAL
DOENTES	A	B	A + B
NÃO DOENTES	C	D	C + D
TOTAL	A + C	B + D	N

ACERTO → (arrow from A to ACERTO)
 ERRO (FALSO NEGATIVO) → (arrow from C to ERRO)
 ACERTO → (arrow from D to ACERTO)
 ERRO (FALSO POSITIVO) → (arrow from B to ERRO)

Tabela XIc

	DOENTES (VERDADEIROS)	NÃO DOENTES (VERDADEIROS)	TOTAL
DOENTES	990	495	1485
NÃO DOENTES	10	98505	98515
TOTAL	1.000 (100.000 x 1%)	99.000 (100.000 - 1.000)	100.000

$0,99 = \frac{A}{1000} \Rightarrow A = 990$ e $C = 1000 - 990 = 10$;
 $0,995 = \frac{D}{99.000} \Rightarrow D = 98.505$ e
 $B = 99000 - 98.505 = 495$

dentre as principais conclusões da análise da tabela XIc encontramos:

- Um total de 10 doentes (HIV+) foram tidos como normais (sangue aceito para posterior doação), num banco de sangue que utilizou corretamente uma técnica extremamente sensível. Daí a recomendação de só utilizar sangue, quando houver risco de vida para o paciente a ser transfundido, pois **sempre** haverá o risco deste estar contaminado.
- Houve um grande número de falsos positivos. O que mostra que o diagnóstico não deve ser levado em consideração antes da confirmação por outro ELISA ou uma combinação do ELISA com outros testes.
- médico não dispõe da verdade e sim dos resultados do exame. Repare que dentre os 1485 exames positivos, houve acerto em apenas 990, isto é, um resultado positivo tem apenas $\frac{990}{1485} = 66,7\%$ de probabilidade de acerto (Valor Preditivo Positivo), o que fortalece a assertiva anterior que este diagnóstico, nesta população não é confiável.

- Dentre os 98.515 diagnósticos negativos, houve acerto em $\frac{98505}{98515} \cong 99,99\%$, ou seja, a probabilidade de corretamente diagnosticar uma pessoa como HIV-, nesta população, foi de 99,99% (valor preditivo negativo).

Utilizando agora o mesmo exame, aumentando entretanto a prevalência de SIDA entre os doadores para 30% teremos (tabela XIc):

- o número de falsos negativos nesta população é de 300 (um acréscimo de 3.000 % !!!). Levando-se em consideração que cada bolsa poderá ser utilizada em cerca de 15 diferentes subprodutos, a utilização deste grupo populacional para um banco de sangue é no mínimo catastrófica.
- Houveram apenas 350 falsos positivos, a probabilidade de acerto do diagnóstico foi (Valor Preditivo Positivo) de $\frac{29700}{30050} \cong 98,8\%$, o que transforma o teste num parâmetro confiável de diagnóstico.
- Apesar do valor preditivo negativo ser também alto $\frac{69650}{69950} \cong 99,6\%$, devemos analisar não apenas a probabilidade e sim o que 300 bolsas de sangue contaminado representam.
- A única mudança realizada, já que sensibilidade e especificidade tendem a ser razoavelmente constantes, foi a troca de prevalência. De fato, prevalências baixas tendem a produzir mais erros do tipo “falso positivo”, enquanto que prevalências altas estes ocorrerão mais nos “falsos negativos”. A estratégia dos bancos de sangue tende a retirar os grupos de comportamento de risco (teoricamente com maior prevalência) de seu estoque de doadores. Dentre as múltiplas estratégias temos questionários que visem eliminar doadores com comportamento de risco (doença sexualmente transmissível prévia, número de parceiros diferentes nos últimos 2 anos etc.), bem como a criação de locais onde todos os interessados poderão ser testados anonimamente, retirando assim dos bancos, pessoas interessadas em doar sangue apenas para conhecer seu status sorológico.

Tabela XIc

	DOENTES (VERDADEIROS)	NÃO DOENTES (VERDADEIROS)	TOTAL
DOENTES	29.700	350	30.050
NÃO DOENTES	300	69.650	69.950
TOTAL	30.000 (100.000 x 30%)	70.000 (100.000 - 30.000)	100.000

$$0,99 = \frac{A}{30.000} \Rightarrow A = 29.700 \text{ e; } 0,995 = \frac{D}{70.000} \Rightarrow D = 69.650 \text{ e}$$

= 30.000 - 29.700 = 300

B = 70.000 - 69.650 = 350

Nas inferências causais, a sensibilidade e especificidade também desenvolvem um importante papel. Imaginemos um estudo caso-controle que resulte na tabela XII (situação verdadeira) onde houve um

erro de medição com sensibilidade e especificidade de 0,8 e 0,7 para os casos e para os controles uma sensibilidade de 0,9 e especificidade de 0,8, gerando assim as tabelas XIIa e XIIb respectivamente. A RPC da tabela XII (verdade) será de $\frac{700 \times 800}{200 \times 300} = 9,33$ (a doença é 9,33 vezes mais freqüente entre os expostos do que entre os não expostos). Duas tabelas com classificação equivocada poderão ser formadas (XIIa e XIIb) para casos e controles respectivamente.

Tabela XII

	DOENÇA		TOTAL
EXPOSIÇÃO	SIM	NÃO	
SIM	700	200	900
NÃO	300	800	1100
TOTAL	1000	1000	2000

Tabela XIIa

	CASOS EXPOSTOS		TOTAL
EXPOSIÇÃO	SIM	NÃO	
SIM	560	90	650
NÃO	140	210	350
TOTAL	700	300	1000

Dos 700 doentes expostos, a sensibilidade de 0,8 permitiu a classificação correta de

$0,8 = \frac{a}{700} = 560$, resultando em 140 indivíduos classificados como doentes não expostos. Por

outro lado, dos 300 doentes não expostos, teremos que $0,7 = \frac{d}{300} = 210$ classificando erradamente 90 pessoas. Finalmente é digno de nota que a parte que será visualizada pelo pesquisador (que não tem acesso à verdade) será o total de 650 (doentes expostos) e 350 (doentes não expostos) ao invés dos 700 e 300 que realmente existiam. Quanto aos controles (tabela XIIb) temos que :

Tabela XIIb

	CONTROLES EXPOSTOS		TOTAL
EXPOSIÇÃO	SIM	NÃO	
SIM	180	160	340
NÃO	20	640	660
TOTAL	200	800	1000

Dos 200 controles expostos, a sensibilidade de 0,9 permitiu a classificação correta de

$0,9 = \frac{a}{200} = 180$, resultando em 20 indivíduos erradamente classificados como controles não expostos. Por outro lado, dos 800 doentes não expostos, teremos que

$0,8 = \frac{d}{800} = 640$ classificando erradamente 160 pessoas. De forma semelhante a tabela XIIa, a parte que será visualizada pelo pesquisador (que não tem acesso à verdade) será o total de 340 (controles expostos) e 660 (controles não expostos) ao invés dos 200 e 800 que realmente existiam. A tabela resultante deste vício de medição (tabela XIIc) será :

Tabela XIIc

EXPOSIÇÃO	CONTROLES EXPOSTOS		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	650	340	990
NÃO	350	660	1010
TOTAL	1000	1000	2000

Com uma RPC de $\frac{650 \times 660}{340 \times 350} = 3,60$, formando um viés no sentido de subestimar (em mais de 200% !) o risco real de 9,33. Esta discussão está muito longe de ser um detalhe teórico. A sensibilidade ou especificidade da maior parte dos exames utilizados no meio médico raramente ultrapassam 80%. Exames radiológicos (ao redor de 70-80%), aferição da pressão arterial (50-70% dependendo do profissional, aparelho, doente etc.), nos fornecem alguns exemplos sobre a importância e magnitude deste problema.

Na maior parte dos estudos epidemiológicos, a associação entre 2 variáveis deve também levar em conta a presença de fatores externos que possam alterar a associação estudada, fenômeno este conhecido como *confounding* ou interferência. Os princípios básicos que envolvem este fenômeno pode ser definido de forma simplista como “um fator de risco” para uma doença qualquer, cujo controle libera ou corrige parcialmente a relação exposição-doença anteriormente detectada. Em outras palavras, uma variável de interferência distorce a associação exposição-doença, por estar associada a ambas. Exemplos :

a) Os primeiros estudos sobre etiologia da AIDS apontavam que a “causa” poderia ser o uso de Nitrito de amilo, apontado em diversos estudos do início dos anos 80. Descobriu-se mais tarde que o Nitrito de amilo (NA) era utilizado por homossexuais de múltiplos parceiros como um relaxante anal. O NA estava portanto associado não com a doença mas sim com os homossexuais com comportamento de alto risco (múltiplos parceiros).

b) Se não possuíssemos idéia acerca da relação fumo-câncer, carregar fósforos ou isqueiro no bolso nos traria uma interferência pois fósforo-câncer possui uma associação quase tão forte quanto fumo-câncer.

c) Recentemente publicou-se um livro (a curva normal) onde os autores alegavam que os negros americanos eram em média menos inteligentes que a população branca. Os autores inadvertidamente “esquecem” entretanto que a compreensão dos testes por parte da população negra, que teve menos acesso social às boas escolas, influencia na resposta dos mesmos.

d) Supondo que não exista a relação entre IAM em mulheres que usem anticoncepcionais, e que as que usam estrogênios tenham uma prevalência maior de fumo, detectaremos um risco estrogênio-IAM até o momento em que possamos controlar a variável fumo (interferência).

As variáveis de interferência agem em qualquer sentido, isto é, aumentando ou diminuindo uma associação estudada. É importante observar que é praticamente impossível estabelecer todos as possíveis

interferências entre a população amostral estudada e a população real, entre outras razões pelo simples fato de que uma boa parte destas são desconhecidas da ciência em dado momento do tempo, sem contar o fato de que estarão sempre presentes num estudo. O ponto crucial entretanto é o de pelo menos tentar estabelecer se estas variáveis de interferência estarão sub ou superestimando o risco da população amostral estudada. Para se lidar com elas podemos agir durante o desenho do estudo ou ainda durante a análise dos dados. No primeiro caso, podemos restringir a participação para apenas alguns indivíduos (idades semelhantes ou diagnósticos localizados numa determinada fase etc.) ou ainda pareá-los para algumas variáveis que desejamos descartar. A restrição consiste em eliminar determinados indivíduos (mulheres não fumantes ou que deixaram de fumar há pelo menos 10 anos no caso do exemplo **d**). No pareamento escolhemos o grupo de comparação de tal forma a fazê-los semelhantes aos casos em função das variáveis de interferência que desejamos eliminar. Ainda no mesmo exemplo, para cada mulher fumante, escolheríamos um controle fumante. O pareamento possui 3 objetivos distintos :

- aumentar a eficiência do estudo
- controlar as variáveis de interferência
- melhorar a comparabilidade das informações coletadas

Os principais tipos de pareamento são os de frequência e o individual. No primeiro, as principais variáveis de interferência são distribuídas de forma similar em ambos os grupos de comparação (casos e controles). O pareamento individual, na sua forma mais simples, incluirá cada controle em função de cada caso, formando assim pares. Ao contrário dos estudos clássicos, a análise dos dados deverá ser realizada com técnicas que levem em consideração a formação destes pares (o que pode complicar bastante esta fase, quando necessitamos por exemplo controlar outras variáveis de interferência) durante a análise dos dados). As principais vantagens do pareamento residem exatamente quando uma interferência importante não pode ser facilmente medida, tais como fatores sociais complexos, exposições ambientais múltiplas em indústrias ou no meio ambiente, sendo útil o pareamento por vizinhos, irmãos gêmeos etc.

Em contrapartida, o pareamento individual é uma técnica relativamente complexa tanto do ponto de vista prático quanto conceitual. Inúmeros controles inicialmente contactados são posteriormente descartados (perdendo-se tempo e dinheiro), existe uma maior tendência de se perder dados, pois se um membro do par não responde de forma adequada, o par inteiro é perdido, aumentando-se a dificuldade durante a análise. Finalmente, talvez a mais importante restrição a esta técnica deve-se ao fato de que a variável pareada fica perdida para análise, não nos permitindo modelá-la posteriormente (o que poderia ser feito com uma amostra maior sem pareamento).

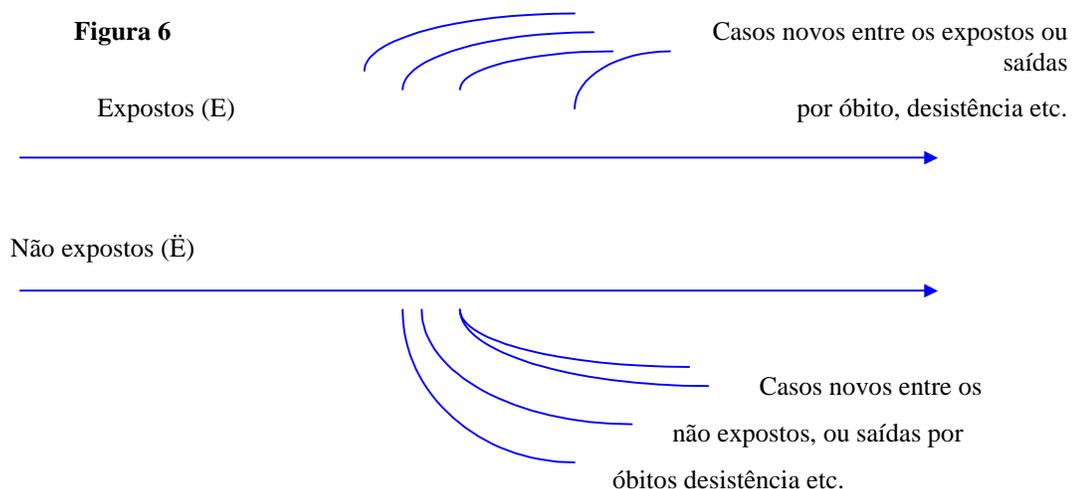
Uma outra estratégia para lidar com as variáveis de interferência é a de trabalhá-las durante a análise de dados, lançando-se mão da estratificação e da análise multivariada. A estratificação nos estudos caso-controle segue os mesmos princípios que nos estudos de coorte, isto é, os dados são divididos em estratos segundo os diversos níveis da variável de interferência, calculando-se a RPC para cada um deles. Um problema que poderá surgir (dependendo do tamanho da amostra e do número de estratos a serem formados) é a presença de poucos casos ou controles ao longo dos estratos a medida em que estes aumentam, levando em consequência a uma instabilidade dos estimadores que estão sendo detectados. Uma das maneiras de se contornar este problema foi desenvolvida por Mantel-Haenszel (1959) conhecido como razão de chances de Mantel-Haenszel que nos fornece uma média ponderada da RPC por estrato, ponderação esta que é dada pelo número de observações em cada estrato.

Uma outra forma de controlar as variáveis de interferência, está englobada nos diversos métodos que chamamos de análise multivariada. As técnicas de análise multivariada tentam responder à questão de interação entre diversas variáveis simultaneamente. Técnicas como a regressão logística permitem o estudo de diversos fatores (alguns ordinais outros intervalares - ver adiante), fornecendo, entre outros atributos, a possibilidade de estudar o risco desses fatores, quando controlados por todas as variáveis do modelo. Caso seja de seu interesse há uma vasta bibliografia pertinente ao assunto. Técnicas de análise multivariada exigem um analista experiente por trás das mesmas. A análise de modelos é complexa, exigindo muitas idas e vindas até se chegar ao modelo ideal. Neste processo, é fundamental a presença do clínico formando uma equipe com o estatístico e/ou epidemiologista. Alguns aspectos da análise de dados serão vistos mais

adiante.

Estudos de coorte

Os estudos de coorte, também denominados de incidência, seguimento ou prospectivo, envolve um desenho no qual as informações sobre um fator de estudo (indivíduos expostos - E - e não expostos - Ë) são conhecidos para todos os participantes do estudo no início do seguimento. Esta população é seguida durante um período determinado onde novos casos de ou a morte pela doença estudada (ou ainda outras doenças) são observados em cada grupo (E e Ë), conforme a figura 6.



A maior aplicabilidade deste método se refere a doenças com ocorrência relativamente frequentes tais como coronariopatias, infecções hospitalares, acidentes de trabalho, acidentes automobilísticos, gestação etc. A forma mais simples de se estruturar um estudo de coorte, consiste em excluir os casos prevalentes na população estudada, seguindo-se a partir deste momento um grupo de pessoas expostas a um fator de risco determinado, por um período dado de tempo (não somos obrigados a seguir toda a população até que a doença apareça e sim através de um tempo pré-determinado). A idéia básica é que se a proporção de casos (ou óbitos) pela doença em questão for maior num grupo (E) do que noutro (Ë), pode-se inferir sobre a associação entre o fator de risco estudado e a incidência da doença em questão.

Um estudo de coorte pode ser totalmente prospectivo (acompanhando uma coorte de um momento do tempo em diante), retrospectivo (utilizando-se dados secundários - alternativa cada vez mais usada com a acessibilidade de macro bancos de dados hospitalares) e o ambidirecional. A introdução do seguimento de uma dada população apresenta, para os estudos de coorte uma certa similitude aos estudos experimentais, o que os faz como os prediletos para cientistas que buscam estabelecer inferências causais. Sem querer estabelecer uma grande polêmica, é fundamental que se tenha em mente que qualquer que seja o estudo utilizado, todos sem exceção podem ser viciados segundo tantos fatores (inclusive os experimentais), que é uma ingenuidade acreditar que a escolha de um modelo de estudo irá apresentar salvaguardas contra conclusões absolutamente equivocadas. O seguimento de uma população através do tempo, pode tornar os estudos de coorte quase impraticáveis. Doenças como câncer de pulmão apresentam dificuldades óbvias, pois são relativamente raras e com longo período de latência entre exposição e doença, gerando a necessidade de se formar e seguir uma coorte de 200.000 pessoas - grande número necessário por ser raro - durante 30 ou 40 anos - longo tempo de evolução) tornando o estudo complexo em termos de logística e custo. Apesar da maioria dos textos didáticos utilizarem este tipo de exemplo quando descrevem os estudos prospectivos, é fundamental perceber que **podemos criar inúmeras coortes com custos muito reduzidos**. Dentre os vastos exemplos disponíveis estão os estudos entre exposição de gestantes a inúmeros fatores (medicamentos, ambiente de trabalho etc.) e reflexos sobre as crianças. O “longo” tempo de incubação se resume aos 9 meses da gestação, que por ser corriqueira, possibilita que achemos facilmente um universo de candidatos ao estudo. Por outro lado, achar uma má-formação congênita não é a mesma coisa que esperar

detectar um tumor (mesmo problemas auditivos necessitariam talvez de 2 ou 3 anos para serem determinados, o que não se compara com os 30 ou 40 anos do câncer). Estudos sobre fatores de risco para infecção hospitalar também são corriqueiros, visto que o prazo aqui sequer é o de meses e sim dias ou semanas. Atualmente a maior parte dos hospitais com um mínimo de qualidade, mantém equipes de controle de infecção que seguem coortes de pacientes internados, verificando assim a incidência das infecções hospitalares (separando inclusive segundo os diversos fatores de risco tais como uso do respirador, cateter central etc.).

Outra abordagem para os estudos de coorte são os denominados prospectivos-retrospectivos ou prospectivos históricos. A idéia básica é que havendo uma população de onde se coletou as informações de interesse no passado, poderíamos hoje, baseados neste seguimento, analisar os dados como se estivéssemos acompanhando a população desde o início da formação da coorte. Digamos que suspeitamos da relação entre altas doses de radiação e um determinado tipo de astrocitoma. A formação e seguimento de uma coorte demandaria um enorme esforço de recursos e tempo. Por outro lado, ao explodir as bombas de Hiroshima e Nagasaki, grupos de cientistas examinaram os sobreviventes, acompanhando-os periodicamente numa rotina que vem até os dias atuais. O acesso a esses dados, daria a um pesquisador hoje, o aparecimento de casos novos (incidência) do câncer em que estamos interessados, ao longo das décadas, em uma população exposta a uma terrível arma de guerra. A principal vantagem neste estudo é que a população foi acompanhada (por outros) ao longo do tempo. Como controle podemos utilizar a incidência de mortalidade no mesmo período de tempo numa população não exposta (habitantes de Tóquio por exemplo). É fundamental perceber que a formação de uma coorte não depende da direção do seguimento da exposição (isto é, se esta ocorreu no passado ou hoje), e sim se existe ou não um denominador (população exposta). Estes desenhos são particularmente importantes nos dias atuais, onde macro bancos de dados hospitalares vem sendo organizados, em velocidade quase exponencial. Apesar de inúmeros autores levantarem sérias e importantes objeções a estes estudos, a facilidade, rapidez e baixo custo deste método, associados a experientes clínicos e epidemiologistas no momento de planejamento e análise do estudo, pode fornecer valiosas informações com uma fração do custo necessário para executar uma coorte clássica.

Medidas de frequência de doenças:

Dentre as medidas de frequência de doenças é importante diferenciar 3 classes de expressões matemáticas ou seja, proporções, taxas e razões.

A proporção é o resultado de uma fração onde o numerador está incluído no denominador. Ela é geralmente expressa em percentagem não possuindo dimensão e variando entre 0 e 1.

A taxa é definida como a mudança instantânea de uma quantidade (em nosso caso de sadio para doente ou vivo para morto) por unidade de mudança de outra quantidade (geralmente tempo ou população no tempo). Construindo-a desta forma, a taxa não apresenta dimensão além de poder variar até o infinito (não possui um valor máximo). Na epidemiologia, devido a quase impossibilidade de se medir uma taxa instantaneamente, trabalhamos com a taxa média (casos ocorridos num determinado intervalo, como se fosse uma velocidade média de transformação de sadios em doentes).

A razão é uma fração onde o numerador não está incluído no denominador. Existem 2 tipos básicos de razões : uma adimensional (número de leitos hospitalares por 100.000 habitantes) e outra dimensional (óbitos numa população, em determinado ano, por 1000 nascidos vivos, na mesma população e ano).

As principais medidas utilizadas em epidemiologia podem ser agrupadas em 3 categorias: medidas de frequência de doença, medidas de associação e medidas de impacto potencial. As medidas de frequência vão caracterizar a doença, incapacidade ou morte numa dada população, sendo portanto fundamentais para qualquer desenho epidemiológico que se esteja utilizando, como pôde ser visto na primeira parte deste texto (pessoa, lugar e tempo). As medidas de associação se referem à força da relação entre determinados fatores em estudo e a doença propriamente dita (proporção de câncer entre fumantes e não fumantes, casos de infecção hospitalar entre os que utilizaram ou não respirador, hipertensão entre os que trabalham ou não em determinado setor de uma fábrica etc.). Finalmente, as medidas de impacto potencial refletem o impacto esperado para determinada doença, caso o(s) fator(es) de risco sejam controlados ou eliminados. De uma certa forma, as medidas de impacto potencial, seriam um meio termo entre as medidas de associação e as de frequência. Sabemos, através destas medidas que a eliminação do fumo conseguiria eliminar cerca de 95%

dos casos de câncer de pulmão atualmente registrados. Por outro lado, eliminação do mesmo fator de risco (fumo), seria responsável pela redução de menos de 10% dos casos de IAM. Desta forma, elas medem a eficácia e efetividade de manobras de intervenção em uma população.

As medidas de frequência baseadas em casos novos ou incidentes são particularmente interessantes para se identificar fatores de risco. Analogamente estas medidas são tipicamente determinadas pelos estudos de coorte (o que explica a predileção deste método por inúmeros pesquisadores). Existem basicamente 2 medidas de incidência (risco e taxa), sendo que cada uma pode ser determinada de maneiras distintas, dependendo do método de estudo escolhido.

O risco pode ser definido como a probabilidade com que uma pessoa saudável de uma referida população desenvolverá uma dada doença, num período especificado de tempo⁸. Como o risco trata de uma probabilidade condicional, ele é adimensional podendo variar de 0 a 1. Este conceito de risco implica na definição de um período de tempo onde os novos casos serão detectados. Este período por sua vez, poderá ser fixo para toda a população ou ainda ser variável, permitindo que cada indivíduo contribua com a quantidade de tempo em que permaneceu sendo observado⁹.

A taxa de incidência por outro lado, refletirá a mudança instantânea potencial do status da doença (ocorrência de novos casos) por unidade de tempo. As duas diferenças técnicas entre risco e taxa é que a segunda além de ser dimensional, , ou seja, ser expressa em unidades de tempo, podendo exceder a unidade, a sua interpretação se refere exclusivamente à população em estudo, sem permitir uma interpretação direta no nível individual, o que não ocorre com o risco¹⁰.

Como vimos acima, dificilmente poderíamos obter uma taxa instantânea. Alternativamente utilizamos a taxa média, que seria o equivalente da velocidade média de um carro (em nosso caso, a velocidade média em que um indivíduo sadio ou vivo se transforma num doente ou morto). Esta taxa média é conhecida como densidade de incidência (DI) e é estimada como:

$$DI = \frac{I}{PT} \text{ onde } I \text{ é o n.º de casos novos que ocorreram no intervalo de tempo entre o início (t}_0\text{) e o}$$

final da observação (t₁) realizada e PT representa o número de pessoas-tempo obtidas pela soma da contribuição de tempo de cada pessoa incluída no estudo. Podemos calcular PT de duas maneiras distintas, dependendo do desenho de estudo. Caso a permanência individual de cada pessoa possa ser conhecida, ele será dado pela soma da contribuição de cada indivíduo, ou seja :

$$PT = \sum_{i=1}^N \Delta t_i, \text{ onde } t_i \text{ será o tempo de seguimento de cada indivíduo } i, \text{ desde sua entrada no estudo}$$

até a detecção da doença ou perda do acompanhamento (morte por outra causa, desistência de participar,

⁸ Esta é uma probabilidade da população que é completamente diferente da probabilidade de determinado indivíduo. O fato de dizermos que um fumante “pesado” (mais de 2 maços por dia) apresenta um risco 20 vezes maior de adquirir um câncer de pulmão do que um não fumante, isto não quer dizer que possamos chegar a um determinado indivíduo e prever se este terá ou não câncer (por mais fumante ou virtuoso que seja). Este ponto é importantíssimo e freqüentemente interpretado de forma equivocada pelos clínicos e outros profissionais da área da saúde.

⁹ Esta última opção é bastante interessante, pois se resolvemos acompanhar trabalhadores de uma fábrica, doentes de AIDS etc. por 2 anos, pessoas poderão morrer por outras doenças, serem demitidas etc., antes de completar o período de observação estipulado. Caso possamos utilizar o período com o qual cada indivíduo contribuiu para o estudo, estas perdas não trarão maiores transtornos.

¹⁰ Ao terminar uma coorte, digamos que a mortalidade num acompanhamento de 24 meses, em pacientes com AIDS terminal e infectados com *Mycobacterium avium*, tenha sido de 450/1000. Como este é um dado de nossa coorte, não pensaríamos em extrapolar os mesmos para pacientes no Canadá, EUA ou São Paulo. Por outro lado, se dissermos que o risco de morrer, em até 24 meses, visto que um paciente é infectado por *Mycobacterium avium* é 5 vezes maior do que nos não infectados, passamos a ter um dado que pode ser extrapolado para outras populações.

etc.). Por outro lado, quando não conhecemos os tempos individuais de seguimento Δt_i , PT poderá ser obtido multiplicando-se o tamanho da população (N) pela duração do seguimento (Δt). Este segundo método assume entretanto que a população em questão deverá ser estável (não variando muito em composição etária e principalmente em tamanho ao longo do período em observação).

O estudo das infecções hospitalares recebeu uma grande contribuição, através do desenvolvimento pelo Center for Disease Control (CDC - Atlanta), de um método de seguimento denominado NNISS (National Nosocomial Infection Surveillance System). Um dos componentes do NNISS, o sistema de vigilância das infecções ocorridas em CTI, ilustram de forma excepcional as questões analisadas até este ponto. Digamos que uma enfermeira ou médico da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar visite, diariamente, o Centro de Tratamento Intensivo de determinado Hospital, anotando os dados que constam da tabela XIII. Repare que a soma da 1ª coluna nos fornecerá o número de indivíduos, enquanto que a segunda a soma da duração individual de internação, que poderá ser utilizado no cálculo da densidade de incidência das infecções hospitalares, para dado CTI num referido mês. Adicionalmente, podemos calcular a densidade de incidência para diversos fatores considerados como risco (respirador, cateter central, sonda vesical), nada impedindo que a CCIH crie outros fatores (nutrição parenteral, cateter umbilical no CTI infantil etc.). Cada um destes fatores poderá fornecer uma densidade de incidência específica para a exposição de interesse. Repare que como estamos lidando com um CTI, a população é absolutamente instável, isto é, existirão perdas por inúmeros fatores não ligados à doença em questão, como alta para enfermaria ou hospital de apoio (questões financeiras), necessidade do leito para outros pacientes (grande demanda dos hospitais públicos etc.).

O importante é que multiplicar a população pelo tempo de acompanhamento é um claro disparate, devido a grande flutuação destes pacientes, daí a importância de se trabalhar com a densidade de incidência.

Tabela XIII

DIA	PACIENTES	PERMANÊNCIA	RESPIRADOR	SONDA VESICAL	CAT. CENTRAL
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
etc.					
etc.					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
TOTAL	N.º de pacientes	Pacientes-dia	Pacientes-dia	Pacientes-dia	Pacientes-dia

Existem 3 métodos básicos para se estimar o risco (cumulativo simples, atuarial e o de densidade). Para uma dada coorte, seguida por Δt anos, podemos estimar o risco calculando a proporção de indivíduos que desenvolvem a doença no período de tempo t_0, t . Esta proporção é conhecida como incidência acumulativa (IC), possuindo como grave limitação a necessidade de que a duração do seguimento (Δt) de

todos os não casos seja igual (o que dificilmente ocorrerá numa coorte do mundo real). Caso isto ocorra, IC será dado por $(IC_{(t_0,t)} = I/N_0$. Como o risco é uma probabilidade condicional¹¹, a não ser que possamos conseguir um tempo idêntico de seguimento para todos os não casos, além de conhecer o momento exato em que as pessoas se tornaram doentes (que representa uma situação bastante inverossímil no meio médico), a incidência acumulativa (IC) não será um bom estimador do risco.

O método atuarial (que utiliza a tábua de vida - ver adiante) é utilizado quando se sabe que o tempo de seguimento varia entre os indivíduos da coorte. Neste método a incidência acumulativa C) será

dada por $I_{(t_0,t)} = \frac{I}{N_0 - \frac{w}{2}}$ onde w é o número de perdas da população, no intervalo $t_{0,t}$ de um estudo com

duração Δt . Em outras palavras, o denominador representa a população de risco de desenvolver a doença no intervalo de tempo $t_{0,t}$, assumindo-se que as perdas se darão no meio do intervalo de tempo considerado. Para o cálculo do risco durante o período acumulado de tempo $t_{0,t}$ temos $Risco_{(t_0,t)} = IC_{(t_0,t)} = 1 -$

$\prod_{\gamma=1}^{\gamma} (1 - IC_{\gamma})$ ou seja, num estudo de duração $\Delta t = 5$ anos, com intervalos anuais de observação $(t_{0,t}) = 1$ teremos o risco como sendo $Risco_{(t_0,t)} = IC_{(t_0,t)} = 1 - (1-IC_1)(1-IC_2)...(1-IC_5)$.

No método de densidades, assume-se que o número de indivíduos saudáveis é dado por uma exponencial com inclinação negativa $N_t = N_0 \exp [- DI(\Delta)]$ o que faz com que o risco seja calculado como $Risco_{(t_0,t)} = 1 - \exp [- DI(\Delta)]$.

Em resumo, a quantificação da incidência pode ser feita de maneiras distintas, sendo que a escolha por um ou outro método dependerá do tipo de estudo sendo realizado. Caso desejássemos prever a mudança individual do estado de saúde de um indivíduo, baseados em certas características da exposição, a medida de interesse seria o risco, já que este é mais relevante em termos de prognóstico do paciente. Se por outro lado nosso interesse estivesse voltado para testar uma hipótese etiológica qualquer, deveríamos utilizar uma taxa. Em tese, a utilização da taxa é absolutamente correta, quando diante de uma doença crônica, onde o período de seguimento representa apenas uma parte do tempo total em que o indivíduo está em risco de desenvolver a doença (coortes de câncer, AIDS etc.). Por outro lado, nas doenças agudas (diarréia, infecções hospitalares etc.), onde o pesquisador tem condições de conhecer todos os casos, pode-se utilizar o risco para se realizar inferências causais.

Imaginemos a situação listada na tabela XIV, que representa (dados hipotéticos) a sobrevida de pacientes para uma doença qualquer. No início do estudo existiam 301 pessoas, onde todas completaram o primeiro intervalo de tempo (ano, semestre, mês etc.) que se utilizou na análise, dando como consequência uma proporção de sobrevida de 100% (ver linha 1 da tabela XIV). No segundo intervalo analisado, vemos que houve uma perda de 42 pessoas, e ninguém morreu durante este período de observação. A sobrevida deve levar em conta que esta saída não entra no cálculo da mortalidade. No próximo intervalo portanto (intervalo 3), existiam $301 - 42 = 259$ pessoas a serem consideradas, das quais 18 morreram (proporção de sobreviventes será igual a $(259 - 18) / 259$ ou seja 0,9268. Repare também que para o próximo intervalo, deveremos descontar 25 pessoas que completaram o terceiro intervalo mas não estarão presentes no próximo.

O gráfico resultante da tabela XIV mostrará o decaimento na proporção de sobreviventes até que não existam mais pessoas a serem analisadas no intervalo estabelecido de observação da coorte.

¹¹ O senso comum sobre probabilidade é o lançamento de uma moeda em que (supondo-se que esta não seja viciada) haverá uma probabilidade de 50% do resultado ser cara ou coroa, independentemente do número de lançamentos realizados. Numa coorte entretanto, o denominador irá se alterando ao longo do tempo, pois das 1000 pessoas inicialmente seguidas, a morte de 200 fará com que o denominador passe a ser 800 e não os 1000 inicialmente acompanhados. Em algumas situações (IAM, AVC etc.) temos a complicação adicional de que os sobreviventes de um IAM poderão ter um segundo ou terceiro enfarte.

Tabela XIV

This subfile contains: 302 observations

Life Table

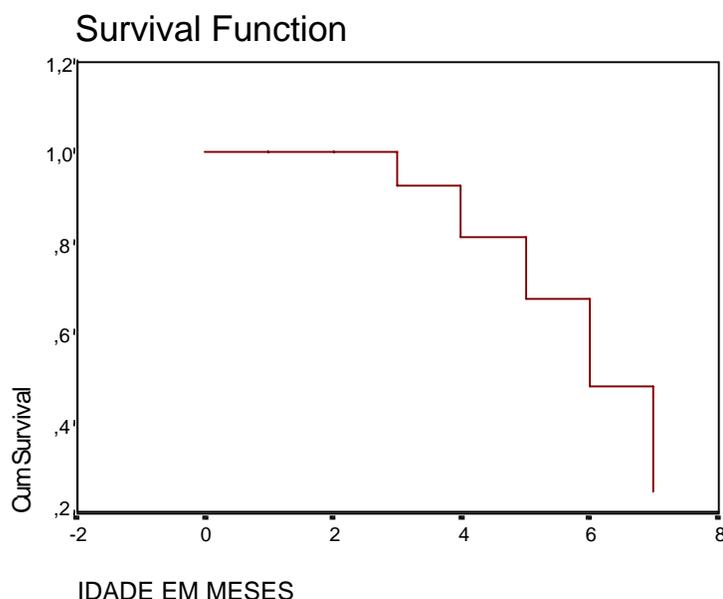
Survival Variable		IDADE	IDADE EM MESES						
Intrvl Start Time	Number Entrng this Intrvl	Number Wdrawn During Intrvl	Number Exposed to Risk	Number of Termnl Events	Propn Termi-nating	Propn Sur-viving	Cumul Propn Surv at End	Proba-bility Densty	Hazard Rate
,0	301,0	,0	301,0	,0	,0000	1,0000	1,0000	,0000	,0000
1,0	301,0	42,0	280,0	,0	,0000	1,0000	1,0000	,0000	,0000
2,0	259,0	26,0	246,0	18,0	,0732	,9268	,9268	,0732	,0759
3,0	215,0	19,0	205,5	26,0	,1265	,8735	,8096	,1173	,1351
4,0	170,0	16,0	162,0	27,0	,1667	,8333	,6746	,1349	,1818
5,0	127,0	6,0	124,0	36,0	,2903	,7097	,4788	,1959	,3396
6,0	85,0	2,0	84,0	41,0	,4881	,5119	,2451	,2337	,6457
7,0+	42,0	,0	42,0	42,0	1,0000	,0000	,0000	**	**

** These calculations for the last interval are meaningless.

The median survival time for these data is 5,89

Intrvl Start Time	SE of Cumul Surv-ving	SE of Proba-bility Densty	SE of Hazard Rate
,0	,0000	,0000	,0000
1,0	,0000	,0000	,0000
2,0	,0166	,0166	,0179
3,0	,0259	,0216	,0264
4,0	,0321	,0241	,0348
5,0	,0357	,0290	,0558
6,0	,0319	,0314	,0954
7,0+	,0000	**	**

Gráfico V



As medidas de frequência baseadas na mortalidade são obtidas basicamente dos mesmos estudos que geram dados sobre incidência (coorte), se bem que outros estudos como o experimental e ecológico podem também incorporar dados de mortalidade. Os dados relativos aos óbitos tendem a possuir uma melhor qualidade do que informações relativas a doentes,¹² o que faz com que alguns autores utilizem os primeiros para testar hipóteses etiológicas. Os óbitos por sua vez podem ser classificados segundo 3 formas mutuamente excludentes :

- A morte é devida ao evento de interesse (M_x)
- evento X é um fator associado ao óbito (M_{xy})
- A morte é devida a outros fatores (M_y)
- total de óbitos possíveis tem de ser a soma de $M_x + M_{xy} + M_y$

De forma análoga ao que foi discutido em incidência, a mortalidade também pode ser expressa como taxa ou risco (probabilidade). A taxa poderá ser subdividida em 3 diferentes medidas de frequência, dependendo como definimos o evento de interesse e a população observada (ver seminário sobre doença desconhecida no anexo).

Em alguns momentos podemos estar interessados na representação (ou impacto) da mortalidade frente ao total da população. Neste caso estaremos estudando a taxa de mortalidade, como foi discutido na primeira parte deste texto.

Entretanto, em determinadas situações, podemos querer verificar a fatalidade ou letalidade de dada doença, isto é, o comportamento da mortalidade, dentre as pessoas acometidas pela doença (ver tabela VI). Finalmente podemos querer examinar todas as causas de mortalidade numa dada população e tempo (mortalidade geral).

¹² Se pudermos supor a possibilidade de autópsia ou biópsias *post-mortem*, a qualidade do dado deve em tese melhorar, caso contrário, os diagnósticos resultantes terão a sensibilidade e especificidade esperados para as tecnologias empregadas nos hospitais que servem como fonte de dados.

De forma análoga ao que discutimos na incidência, a densidade de mortalidade (DM) também poderá ser estimada através de taxas médias (densidades), que para dada doença, num intervalo de tempo determinado (t_0, t) será : $DM_{(t_0, t)} = \text{Mortes} / PT$ onde $PT = \sum_{i=1}^N \Delta t_i$ sendo N o tamanho da população observada (incluindo aí casos prevalentes pois a pessoa só apresenta risco de óbito após adoecer) e Δt_i a duração do seguimento até a saída (por morte, retirada ou término do estudo).

Quando os períodos individuais são desconhecidos, PT poderá ser calculado como o produto entre o tempo de acompanhamento e a população total (supondo-se uma população razoavelmente estável): $PT = N(\Delta t)$.

Também podemos derivar que a densidade da mortalidade associada à doença estudada, para um período (t_0, t) será: $DM_{(t_0, t)} = \frac{(D_x + D_{xy})}{PT}$

Medidas de associação

As medidas de associação refletem a relação entre um fator qualquer estudado e a doença de interesse. Na verdade este será sempre um dos objetivos do investigador (relacionar o fator com a doença) que aliás foi a razão pela qual o estudo foi iniciado. Se limitarmos nossa discussão apenas para as variáveis nominais ou ordinais¹³, poderemos comparar as categorias formadas (sexo masculino e feminino, cor etc.), entre expostos (E) e não expostos (\bar{E}). Embora toda uma imensa quantidade de estatísticas estejam disponíveis para analisar estas tabelas de contingência, elas podem ser na verdade divididas em 2 grandes categorias: razões e medidas de diferença.

A razão da medida de associação é obtida através da comparação entre uma medida de frequência do grupos exposto a um determinado fator, dividido pelo equivalente desta medida na população não exposta. Dependendo das categorias utilizadas poderemos construir inúmeras razões correspondentes. A razão de risco por exemplo, é dada pela divisão da densidade de incidência entre o grupo exposto e o não exposto (tabela XV).

Tabela XV

DOENTES EXPOSTOS

¹³ Podemos classificar as variáveis em 4 tipos básicos: nominais, ordinais, intervalares e razão. Classificar suas variáveis num destes 4 grupos é o primeiro passo a ser tomado durante a análise de dados.

1. Variáveis nominais - São categorias onde não é possível atribuir qualquer valor de mensurável (masculino e feminino, brancos e negros, teste e controle etc.).

2. Variáveis ordinais - é o caso onde as categorias podem ser ordenadas de alguma forma, apesar de não podermos somá-las ou subtraí-las (pois não são números de verdade). Ex.: classe social (alta, média e baixa), melhoria dos sintomas (muito, pouco), palpação do fígado ou icterícia (+/4+ etc.)

3. Variáveis intervalares - Possuem algum tipo de escala de distância entre seus valores, podendo ser contínuas (pressão arterial, temperatura etc.) ou discretas (paridade, uma vez que a mulher não poderá ter 1,56 filhos).

4. Razões - De modo simplificado, podemos dizer que nestas variáveis o valor zero não é arbitrário (tal como na escala Kelvin de temperatura), mas sim atribuído pela natureza (pressão zero, incidência etc.).

A diferenciação entre as duas últimas categorias pode ser as vezes complicada para o clínico. Para todos os efeitos todavia, qualquer das análises aqui discutidas, (e muitas das que não serão), os testes estatísticos serão idênticos para ambas as categorias.

Variáveis intervalares ou de razão podem, dependendo do interesse do investigador, serem tratadas como nominais ou discretas (pressão arterial - alta, baixa, normal).

	EXPOSIÇÃO	
	SIM	NÃO
CASOS (DOENTES)	A ₁	A ₀
POPULAÇÃO-TEMPO	L ₁	L ₀



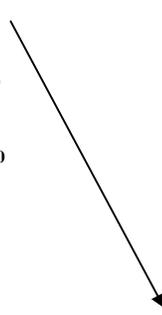
DOENTES NÃO EXPOSTOS

$$\text{Razão de densidade de incidência (RDI)} = \frac{ID_i}{ID_0} = \frac{A_1/L_1}{A_0/L_0}$$

Esta razão é conhecida como razão de risco ou risco relativo e também pode ser obtida diretamente a partir de 2 medidas cumulativas de incidência (tabela XVI)

Tabela XVI

	EXPOSIÇÃO		TOTAL
	SIM	NÃO	
CASOS (DOENTES)	A	B	M ₁
NÃO DOENTES	C	D	M ₀
TOTAL	N ₁	N ₀	N

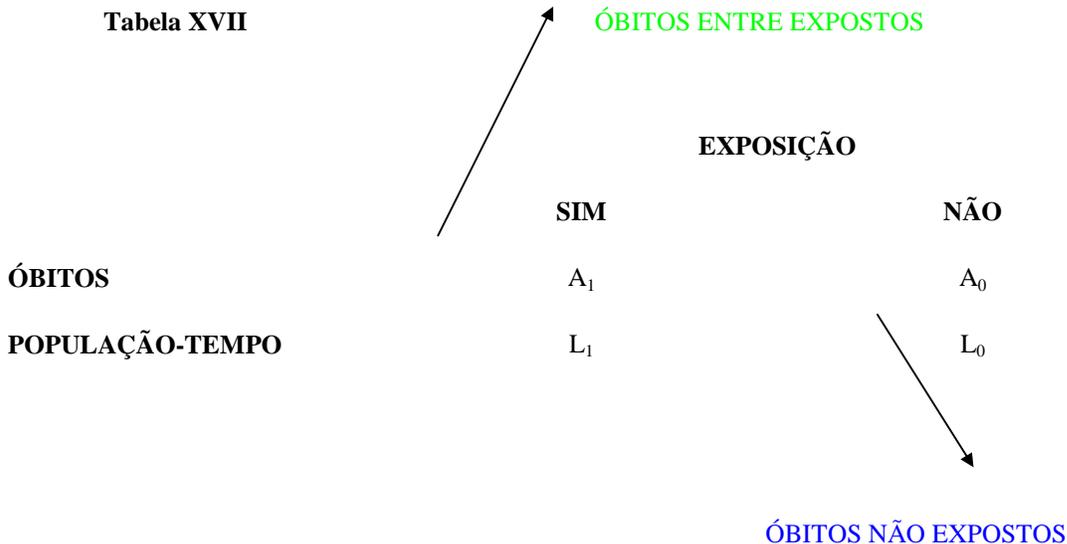


DOENTES NÃO EXPOSTOS

$$\text{RISCO RELATIVO (RR)} = \frac{IC_i}{IC_0} = \frac{A/N_1}{B/N_0}$$

Em tese, o RR pode variar de 0 (forte associação negativa - fator de proteção) a $+\infty$ (forte associação positiva - fator de risco), sendo que o valor 1 representaria a ausência de associação.¹⁴ Um RR de 3 significa que a doença incide 3 vezes mais (300%) no grupo exposto do que no não exposto. A associação entre grandes fumantes e câncer está na ordem de 20 a 30 (2000% a 3000%), o que não quer dizer que estejamos prevendo o câncer numa pessoa determinada e sim, que a população ao qual o indivíduo pertence (fumantes), tem 2000 a 3000% mais chance de desenvolver um tumor pulmonar do que alguém que seja não fumante (como o câncer pulmonar é uma doença relativamente rara com incidência ao redor de 5 a 7 casos por 10.000 habitantes, a grande maioria dos fumantes jamais terá câncer). Por outro lado um RR de 0,3 significaria que o “fator de risco seria na verdade um fator de proteção, ou seja, a doença incide mais nos não expostos do que entre os expostos. Pessoas que utilizam cintos de segurança, tem uma incidência de complicações graves, incluindo aí o óbito, por acidentes automobilísticos muito menor do que os motoristas que não utilizam este equipamento. O cinto de segurança seria portanto um fator de proteção, ou alternativamente, o não uso deste equipamento, um fator de risco.

As medidas de razão envolvendo dados de mortalidade são semelhantes as da incidência, tanto para as taxas quanto para o risco. A razão de densidade de mortalidade é dada por



$$\text{Razão de densidade de mortalidade (RDM)} = \frac{MD_i}{MD_0} = \frac{A_1/L_1}{A_0/L_0}$$

Medidas de diferença

¹⁴ Nunca é demais lembrar que associação é completamente diferente de causação. Se acompanharmos uma coorte de fumantes, verificando a exposição ao fumo e a presença de fósforos (ou isqueiro no bolso), terminaremos o estudo com um RR alto entre fumantes e câncer assim como entre os que carregam isqueiro e a neoplasia pulmonar. Neste caso, a evolução científica permite descartar o fósforo como causando o câncer, apesar das 2 variáveis estarem associadas. Não obstante, no mundo real da biologia, estamos nos deparando a todo momento com relações deste tipo, onde simplesmente não sabemos quais os fatores que são causais ou apresentam apenas uma relação espúria. A associação não responde a esta pergunta, apenas relaciona a razão de incidência das variáveis estudadas com a doença.

As medidas de diferença na associação são calculadas subtraindo-se a estimativa de frequência entre o grupo de referência e uma medida semelhante para o grupo exposto. A diferença da densidade de incidência para as categorias exposta e não exposta seria portanto (ver tabela I)

$$DDI = ID_1 - ID_0 = A_1/L_1 - A_0/L_0.$$

Em tese, DDI poderia variar entre $-\infty$ (forte associação negativa) a $+\infty$ (forte associação positiva), sendo que o valor 0 representaria a ausência de associação. A diferença de risco (também denominado de risco atribuível) pode ser estimada diretamente das medidas cumulativas de incidência (tabela XVI). RA = $A/N_1 - B/N_0$

Uma terceira classe de medidas quantitativas representa as medidas de impacto potencial, isto é, aquelas que refletem o efeito esperado na mudança da distribuição de um ou mais fatores de risco numa dada população, estabelecendo qual a proporção de casos que desenvolveram a doença como consequência da exposição.

A fração etiológica (risco atribuível populacional, risco atribuível percentual ou fração atribuível) é definida como a proporção dos novos casos da doença que podem ser atribuídos ao fator de risco estudado. Na maioria das doenças crônicas, com extensos períodos de observação, a fração etiológica (ver tabela XVI) pode ser calculada de 3 maneiras distintas:

- $FE = \frac{p(RDI - 1)}{p(RDI - 1) + 1}$ onde p ;e calculado como $\frac{N_1}{(N_1 + N_0)}$
- $FE = \frac{(DI - DI_0)}{DI}$
- $FE = p_c \left[\frac{(RDI - 1)}{RDI} \right]$ onde p_c seria dado por a/m_1

Nas doenças agudas, a FE deverá ser calculada baseando-se em estimativas da razão de risco. Quando a taxa da doença é maior no grupo de comparação (não exposto), a FE correspondente seria negativa. Nestas situações (onde a exposição tem efeito protetor) a FE será calculado como o inverso das 3 fórmulas anteriores, recebendo o nome de Fração de proteção.

- $FE = \frac{p(1 - RDI)}{p(1 - RDI) + 1}$ onde p ;e calculado como $\frac{N_1}{(N_1 + N_0)}$
- $FE = \frac{(DI_0 - DI)}{DI_0}$
- $FE = \left[\frac{p_c(1 - RDI)}{p_c(1 - RDI) + RDI} \right]$ onde p_c seria dado por a/m_1

Como vimos, as medidas de frequência que podem ser obtidas de um estudo de coorte são a incidência, taxa de mortalidade ou risco. Uma coorte por sua vez pode ser fixa ou envolver uma população dinâmica. Em ambos os casos, precisamos conhecer as durações (Δt_i) dos períodos de seguimento de todos os doentes (o que é óbvio) mas também dos não doentes (ou pelo menos assumir que para estes últimos, os tempos são iguais). De outra forma os denominadores utilizados para estimar a incidência não serão adequados. Caso o Δt_i seja conhecido para todos os não casos (não existirem perdas na coorte fixa - o que é muito difícil), poderemos estimar a incidência cumulativa (IC) e desta forma o risco da doença. Na maioria das coortes entretanto, poderemos utilizar o método atuarial (onde o tempo de observação de cada indivíduo é levado em conta) para estimar o risco. Alternativamente, na população dinâmica estamos em geral

estimando taxas médias ou densidades de incidência desde que Δt_i seja conhecido para todos (casos e não casos).

Uma outra questão fundamental é o conhecimento se a exposição ao fator de risco para a doença ser extenso (cigarro, asbestos, sílica, etc.) ou curto (infecções hospitalares) em relação ao período utilizado na observação. A maior parte das doenças crônicas possuem extensos períodos de exposição ao risco, o que sugere o uso de taxas de incidência para que possamos fazer inferências causais. Por outro lado, a maior parte das doenças agudas possuem períodos de risco restritos, o que sugere a estimação destes através de uma coorte cumulativa envolvendo uma população fixa.

Vieses nos estudos de coorte

Ao discutirmos os estudos seccionais e retrospectivos, começamos a abordar problemas relacionados aos erros introduzidos nos estudos epidemiológicos (sendo estes potencialmente introduzidos em **qualquer** estudo, **qualquer** equipe de investigadores). Em nome da simplicidade podemos dizer que existem 2 categorias básicas de erro, os que são devidos a precisão e os sistemáticos. Os devidos a precisão decorrem de erros de calibragem de aparelhos, medidas mal feitas, perguntas mal formuladas, enfim, qualquer método que implique numa resposta errada, que em princípio estará ocorrendo de forma aleatória. Problemas de validade entretanto estão ligados a diferença entre o que queremos estimar e a verdade o que representa uma situação muito mais grave e complicada. A figura 7 e 8 apresentam ilustrações destes erros.

Se quisermos examinar o prédio branco, uma pessoa muito precisa porém pouco válida, seria o observador que sempre entra e examina o prédio vermelho. Um observador pouco preciso porém válido seria aquele que examina qualquer um dos 3 prédios, apesar de entrar na maior parte das vezes no edifício branco.

Figura 7



Na figura 8, temos um esquema do que aconteceria com um observador em relação a uma doença qualquer. Em I o pesquisador é muito preciso, o problema é que ele erra sempre a associação entre a doença e o fator de risco considerado (não é válido). Por outro lado, em II o pesquisador não é preciso, medindo sempre entretanto o objeto desejado (válido).

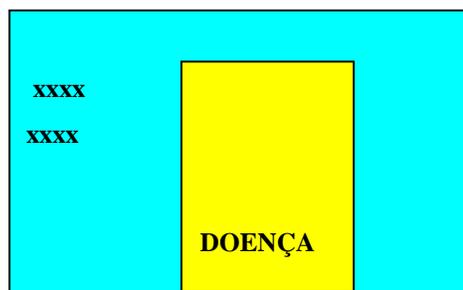
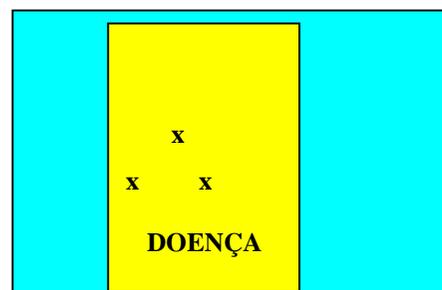


Figura 8



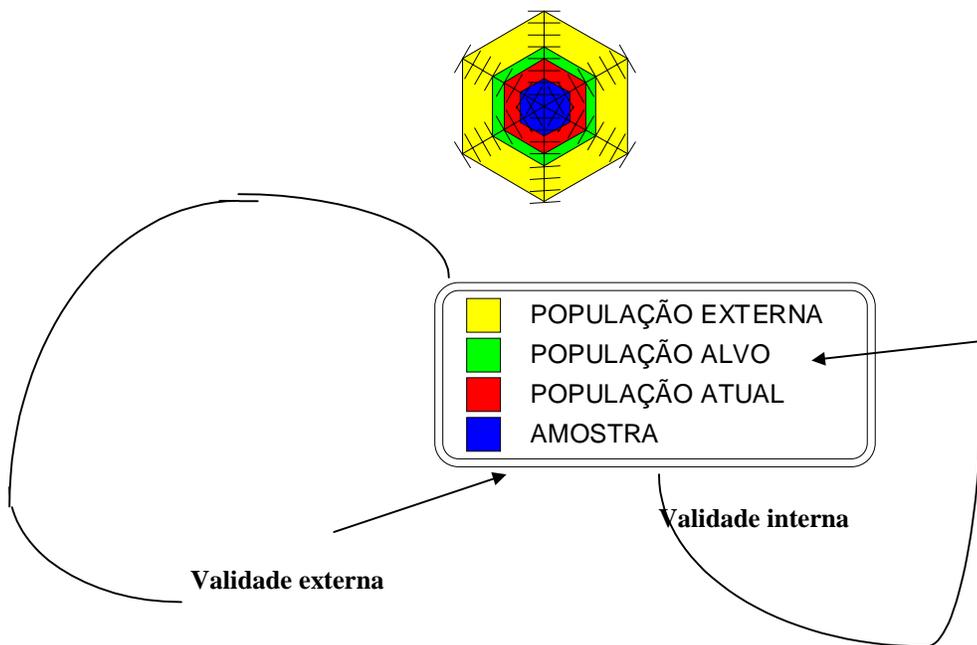
Situação I : preciso porém não válido

Situação II: pouco preciso porém válido

O fundamental é que erros de precisão tendem a ser aleatórios, podendo ser resolvidos com o aumento da amostra, maior treinamento dos entrevistadores ou examinadores etc. e fundamentalmente, atinge os 2 grupos (expostos e não expostos) numa proporção em tese equivalente. Os problemas de validade significam que estamos medindo uma coisa diferente do que gostaríamos de estimar, o que decorre de erros no desenho do estudo, variáveis de interferência etc. Um bom exemplo poderia ser a úlcera gastroduodenal que durante décadas foi associada ao stress, quando uma razoável parte dos casos (inclusive com intervenção cirúrgica) era devido a uma infecção. Dezenas de milhares de estudos sobre a eficácia de intervenções cirúrgicas, antiácidos, ansiolíticos, psicoterapia etc. estavam “olhando” um fator de risco que não tinha, em razoável parte dos casos, nenhuma relação com a verdade, apesar de serem, em maior ou menor grau, absolutamente precisos nos diagnósticos de úlcera.

Ao realizar nosso estudo, é mais ou menos intuitivo que estudaremos uma amostra de pessoas (amostra de trabalhadores, pacientes que fizeram fisioterapia, gestantes expostas a determinado fator de risco, pacientes que usaram uma droga etc.). Esta população utilizada no estudo (amostra) é proveniente de um grupo maior de pessoas (população atual), disponíveis a serem estudadas, mas que não o foram devido a uma decisão econômica (o custo de uma amostra é menor). Exemplos da população atual seriam todos os trabalhadores da referida fábrica, todas as gestantes atendidas em determinado hospital ou todos os pacientes que fizeram fisioterapia num determinado serviço etc. A população atual por sua vez, pertence a um grupo maior (população alvo) de pessoas (gestantes, trabalhadores daquele tipo de produção, pacientes fisioterápicos etc.) que poderiam ter participado como população atual, mas não o foram por uma questão de logística e custo (listar todos os pacientes do Rio de Janeiro ou Brasil seria bem mais complicado), apesar de que gostaríamos de ter nossas conclusões, realizadas a partir de nossa amostra, aplicadas a esta população alvo. Finalmente, a população alvo é uma parte de um grupo maior (população externa) a qual não temos acesso (total de doentes no mundo ou daquela doença em todas as fases históricas), mas que também gostaríamos de aplicar nossas conclusões realizadas a partir da amostra realizada. A validade discutida anteriormente, pode ser dividida em interna e externa. Falamos de validade interna, quando extrapolamos nossos resultados para a população alvo e validade externa, quando estes são extrapolados para a população externa (ver figura 9)

Figura 9



Os vieses nos estudos de coorte irão operar de maneira semelhante aos verificados nos outros desenhos abordados até o momento. O viés de seleção também pode estar aqui presente pois ele é formado por uma distorção na amostra selecionada.

Viés de seleção nos estudos de coorte

Na tabela XVIII vamos representar tanto a amostra quanto a população alvo de onde ela foi retirada (ver figura 9). Cada uma das células da amostra representa um subconjunto da população alvo (por definição). Iremos designar por α , β , γ e δ as diversas probabilidades com que alguém pertencente a população alvo tem de ser selecionado para a amostra, de tal forma que:

$$\alpha = \frac{A_0}{A}, \beta = \frac{B_0}{B}, \gamma = \frac{C_0}{C} \text{ e finalmente } \delta = \frac{D_0}{D}.$$

Neste caso, a razão de risco, determinada a partir de um estudo de coorte que utilize toda a população alvo será $ROR = AD/BC$ e a razão cumulativa de incidência $RCI = \frac{A / (A + C)}{B / (B + D)}$

Tabela XVIII

	EXPOSTOS		NÃO EXPOSTOS	
DOENTES	A	A ₀ C ₀	B ₀ D ₀	B
NÃO DOENTES	C			D



Tabela XVIIIa

	E	Ē
D	$\alpha = \frac{A_0}{A}$	$\beta = \frac{B_0}{B}$
ND	$\gamma = \frac{C_0}{C}$	$\delta = \frac{D_0}{D}$

D=Doente, ND=Não doente, E=Exposto e Ē=Não exposto

e na população amostral temos $ROR_0 = AD/BC$ e a razão cumulativa de incidência $RCI_0 = \frac{A / (A + C)}{B / (B + D)}$.

Definindo ainda :

- RD (chance de seleção para os doentes) = α / β
- RD' (chance de seleção para os não doentes = γ / δ
- RE (chance de seleção entre os expostos = α / γ
- RE' (chance de seleção entre os não expostos = β / δ

Teremos que o viés de seleção entre ROR e ROR₀ (razão de risco para a amostra) será :

$$\frac{ROR_0 - ROR}{ROR} = \left(\frac{\alpha\delta}{\beta\gamma} - 1 \right) = \frac{RE - RE'}{RE'}$$

e o viés entre CIR e CIR₀ será:

$$\frac{CIR - CIR_0}{CIR} = \left[\frac{\alpha(A + C)(\beta B + \delta D)}{\beta(B + D)(\alpha A + \gamma C)} - 1 \right] = \left[\frac{RE(A + C)(BRE' + D)}{RE'(B + D)(ARE + C)} - 1 \right]$$

Pela tabela XVIII e XVIIIa vemos que uma forma de superestimar a amostra é através de algum viés de seleção que priorize a entrada de Doentes expostos (superestimativa de α) ou não doentes não expostos (superestimativa de δ) o que artificialmente aumentaria a razão $\alpha\delta/\beta\gamma$, superestimando em consequência ROR. Uma subestimativa (viés negativo) ocorreria caso os não doentes expostos fossem selecionados preferencialmente aos não doentes não expostos. Para compreender este viés num estudo de coorte, imagine um acompanhamento longitudinal de pacientes HIV+, ou com SIDA, que usem (expostos) ou não (não expostos) poliquimioterapia para diminuir a carga viral. É razoável supor que os pacientes expostos ao tratamento e que desenvolvam doença, continuarão a serem seguidos pois esta é a melhor opção atual para esses doentes. Acrescenta-se o fato de que entre os expostos, poderá ter atuado também uma maior seleção de pessoas que estão necessitadas de medicamentos que não podem comprar, o que faria aderir ao programa exatamente os pacientes mais propensos a desenvolver doenças em curto espaço de tempo. Por outro lado, entre os não expostos, a perda de seguimento (pois ninguém irá ser acompanhado durante muito tempo sem poliquimioterapia) será enorme, ficando na coorte os indivíduos mais hígidos da população, cuja incidência de doenças oportunistas será menor. A seleção funcionou aumentando α e diminuindo γ .

Para exemplificar a segunda situação (subestimativa) digamos que acompanhemos uma coorte de pessoas carentes que recebam bolsas de suplementação alimentar (expostos). Como grupo de comparação, utilizaremos uma coorte de pessoas carentes de uma comunidade que não receba a suplementação (não expostos). Neste exemplo, esperamos que o “fator de risco” atue na verdade como um fator de proteção, isto é, $\alpha\delta < \beta\gamma$. Não é difícil imaginar que entre os não expostos, apenas os de melhor situação na comunidade carente seriam selecionados (já que os realmente miseráveis iriam ter problemas mais sérios - sobrevivência - a resolver do que responder questionários). Neste sentido a incidência de doenças entre os não expostos estaria artificialmente diminuída (γ seria menor do que a realidade), fazendo com que a relação entre $\alpha\delta$ e $\beta\gamma$ tendesse à unidade (ausência de risco). Este tipo de viés é extremamente importante, devendo estar na mente do pesquisador a todo momento. Como outro exemplo, vamos supor a situação corriqueira de Comissão de Controle de infecção Hospitalar (CCIH), onde os médicos desejam estimar o risco de IH para os pacientes que utilizem respirador (prótese ventilatória). Os pacientes em uso de respirador não deverão ter seu acompanhamento “perdido” exatamente por estarem fazendo uso deste dispositivo (para fins de simplificação, vamos esquecer da gravidade dos doentes). Por outro lado, aqueles que não utilizam este procedimento podem receber alta, para acompanhamento ambulatorial (neste ou em outro hospital - perda de seguimento), mesmo com sinais e sintomas compatíveis com os estágios iniciais de uma pneumonia. Digamos portanto que a chance de seleção de doentes expostos (pneumonia e respirador) seja 4 vezes maior do que entre doentes não expostos (pneumonia sem respirador), ou ainda, RD (chance de seleção para os doentes) = $\alpha / \beta = 4$ (ver tabela XVIIIa). Por outro lado, a chance de seleção entre os não doentes expostos (sem pneumonia e que usam respirador) é 60% maior do que entre os não doentes não expostos, isto é, RD' (chance de seleção para os não doentes) = $\gamma / \delta = 1,6$. Pelas tabelas XIX e XIXa temos:

Tabela XIX - Coorte (com perda de seguimento) da população atual (de onde a amostra será retirada), após 30 dias de acompanhamento

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS
DOENTES	100	30
NÃO DOENTES	4400	4470
TOTAL	4500	4500

$$\text{ROR (Razão de risco da população alvo)} = \frac{100 \times 4470}{30 \times 4400} = 3,39$$

$$\text{CIR (Razão cumulativa de incidência da população alvo)} = \frac{100 / 4500}{30 / 4500} = 3,33$$

Tabela XIXa - Coorte fixa (sem perda de seguimento) da população alvo, após 30 dias de acompanhamento

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS
DOENTES	$100\alpha = 4\gamma$	$30\beta = 1,6\delta$
NÃO DOENTES	4400γ	4470δ
TOTAL	4500	4500

$$\text{ROR}_0 \text{ (Razão de risco da população atual)} = \frac{4\gamma \times 4470\delta}{1,6\delta \times 4400\gamma} = 2,54$$

$$\text{CIR}_0 \text{ (Razão cumulativa de incidência da população atual)} = \frac{4\gamma \div (4\gamma + 4400\gamma)}{1,6\delta \div (1,6\delta + 4470\delta)} = 2,54$$

O risco que na verdade será medido (supondo-se a inexistência de outros vieses, que certamente é um despropósito como será visto adiante) está subestimado em 31%.

Vieses de informação nos estudos de coorte

O viés de informação estará ocorrendo sempre que houver uma distorção, ao se estimar uma relação entre exposição-doença, de tal forma a classificar erradamente qualquer um destes. Em outras palavras, ele estará ocorrendo sempre que um entrevistado for incorretamente classificado como exposto (quando na verdade não é) ou doente (quando na verdade é saudável). As possibilidades de introdução destes erros são inúmeras tais como questionários mal aplicados, aparelhos incorretamente calibrados, erros de interpretação de exames, diagnósticos incorretos, memória seletiva para acontecimentos passados etc. As

tabelas XX e XXa, semelhantes ao que já foi visto nos estudos retrospectivos, voltarão a ser discutidas aqui com ligeiras modificações.

Tabela XX (população alvo)

EXPOSIÇÃO	DOENÇA	
	SIM	NÃO
SIM	$A = a_{11} + b_{11} + c_{11} + d_{11}$	$B = a_{12} + b_{12} + c_{12} + d_{12}$
NÃO	$C = a_{21} + b_{21} + c_{21} + d_{21}$	$D = a_{22} + b_{22} + c_{22} + d_{22}$

Pela tabela XX (verdade) os doentes expostos (A) poderão se espalhar por qualquer uma das outras 3 células restantes. Seguindo esta lógica, a_{11} são os indivíduos realmente expostos, doentes e corretamente classificados como tal, mas $b_{11} + c_{11} + d_{11}$ representam pessoas que serão erradamente classificadas como expostas ou não doentes (b_{11} será um exposto não doente, c_{11} será um não doente exposto e d_{11} será um não doente não exposto). O mesmo raciocínio pode ser estendido para B, C e D. Se pusessemos representar a verdade, ela estaria na tabela XX, onde todos os erros de medição foram corrigidos, jogando-os corretamente na célula ao qual pertence.

Tabela XXa - População atual com o vício de classificação presente

EXPOSIÇÃO	DOENÇA	
	SIM	NÃO
SIM	$A_0 = a_{11} + a_{12} + a_{21} + a_{22}$	$B_0 = b_{11} + b_{12} + b_{21} + b_{22}$
NÃO	$C_0 = c_{11} + c_{12} + c_{21} + c_{22}$	$D_0 = d_{11} + d_{12} + d_{21} + d_{22}$

A população atual (aquela de onde a amostra será retirada) será formada de uma parcela de classificações corretas ($a_{11} + b_{11} + c_{11} + d_{11}$) e de outra incorreta (todas as outras). Os parâmetros α , β , γ e δ anteriormente definidos quando analisamos o vício de seleção, não poderá ser corretamente aplicado aqui.

Na situação anterior (vício de seleção), tínhamos que $\alpha = \frac{A_0}{A}$, $\beta = \frac{B_0}{B}$, $\gamma = \frac{C_0}{C}$ e finalmente $\delta = \frac{D_0}{D}$.

Nesta situação, podíamos falar em probabilidades pois A_0 , B_0 , C_0 e D_0 estavam respectivamente contidos em A, B, C, D. No viés de informação entretanto (dependendo da quantidade de erro inserido), A_0 poderá ser maior do que A, o mesmo ocorrendo com B_0 , C_0 e D_0 . Uma maneira de resolver este problema reside em examinar a sensibilidade e especificidade para estimar a probabilidade do erro de informação. A sensibilidade é dada pela probabilidade com que os doentes expostos sejam corretamente classificados como tal. A especificidade se refere a probabilidade de acerto ao classificar os não doentes não expostos, sendo representados por:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{A_0}{A_0 + C_0} \text{ e Especificidade} = \frac{D_0}{B_0 + D_0}$$

Assim como o viés de seleção, este é um vício extremamente importante podendo estar presente em qualquer estudo, como no caso, os de coorte. Imaginemos novamente o problema das infecções hospitalares (crie como exercício uma situação semelhante para outra doença qualquer). Quando dizemos que uma pneumonia é “causada” pelo respirador, esta é uma suposição que pode estar correta ou incorreta.

Além disso, podemos diagnosticar um paciente como tendo pneumonia que na verdade não existe, ou uma ausência de pneumonia quando ela está presente (a literatura desta área aponta que cerca da metade das infecções cirúrgicas ocorrem após a alta do doente - portanto, um doente erradamente classificado como normal). A equipe da CCIH entretanto está interessada em examinar o risco de uma IH, visto que um paciente utilizou o respirador. Admitindo que a sensibilidade e especificidade deste diagnóstico seja respectivamente de 80 e 85% (em nome da simplicidade, digamos que os métodos diagnósticos não variem ao longo do tempo - aparelhos jamais estão quebrados, bem como são permanentes os métodos diagnósticos - equipes diferentes tem a mesma capacidade técnica). A população alvo pode ser vista na tabela XXI que representa a verdade.

Tabela XXI - População alvo da CCIH (sem erros de classificação)

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS
DOENTES	100	30
NÃO DOENTES	4400	4470
TOTAL	4500	4500

$$\text{CIR (Razão cumulativa de incidência da população alvo)} = \frac{100 / 4500}{30 / 4500} = 3,33$$

Como a sensibilidade e especificidade estão dadas no exemplo, poderemos construir 2 tabelas, ilustrando os erros introduzidos tanto na população de expostos, quanto na de não expostos (tabelas XXIa e XXIb).

Tabela XXIa - Erros de classificação na população exposta

	DOENTES (VERDADEIROS)	NÃO DOENTES (VERDADEIROS)	TOTAL
DOENTES	80	660	740
NÃO DOENTES	20	3740	3760
TOTAL	100	4400	4500

$0,80 = \frac{A}{100} \Rightarrow A = 80$ e $C = 100 - 80 = 20$; $0,85 = \frac{D}{4400} \Rightarrow D = 3740$ e $B = 4400 - 3740 = 660$

É sempre interessante lembrar que não conhecemos a verdade, isto é, ao aplicar o exame, “enxergamos” apenas que existem, entre os expostos, um total de 740 doentes e 3760 não doentes (números absolutamente distintos dos reais).

Tabela XXIb - Erros de classificação na população não exposta

	DOENTES (VERDADEIROS)	NÃO DOENTES (VERDADEIROS)	TOTAL
DOENTES	24	670	694
NÃO DOENTES	6	3800	3806
TOTAL	30	4470	4500

$0,80 = \frac{A}{30} \Rightarrow A = 24$ e $C = 30 - 24 = 6$; $0,85 = \frac{D}{4470} \Rightarrow D = 3800$ e
 $B = 4470 - 3800 = 670$

Não conhecer a verdade, fez com que diagnosticássemos 694 doentes entre os não expostos (contra 30 da situação verdadeira !). A tabela resultante de nosso pequeno viés (XXIc) será :

Tabela XXIc - População atual da CCIH (vista através dos erros de classificação)

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS
DOENTES	740	694
NÃO DOENTES	3760	3806
TOTAL	4500	4500

CIR_0 (Razão cumulativa de incidência da população atual) = $\frac{740 / 4500}{694 / 4500} = 1,07$, ou seja não

haveria um fator de risco ligado ao uso do respirador (apesar deste ser na realidade superior a 300% !!). Algumas lições importantes podem ser tiradas daqui :

Qualquer estudo de coorte está propenso a este tipo de viés (coorte de garimpeiros expostos ao mercúrio contra uma coorte de garimpeiros não expostos, onde a exposição residencial ou prévia nem sempre pode ser corretamente medida em qualquer dos grupos).

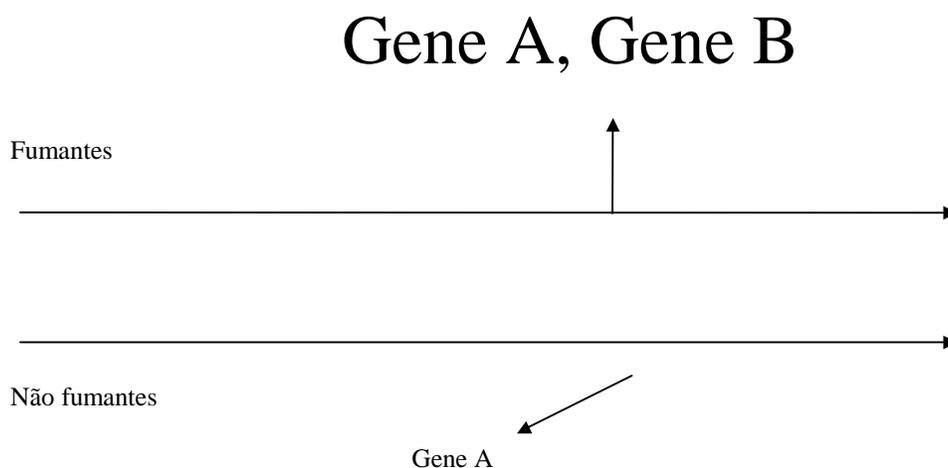
Quando textos básicos de epidemiologia descrevem os estudos de coorte como “mais fidedignos”, eles na verdade representam uma visão muito simplificada do problema, pois se é verdadeiro o controle possível de uma série de vícios, por outro lado os restantes, são graves o suficiente para causar graves problemas no momento da análise.

Viés de Interferência (confounding)

Como foi visto anteriormente, o viés de interferência estará presente sempre que o estimador utilizado para estudar a relação exposição-doença, estiver “misturado” com uma ou mais variáveis

estranhas a este fator. Digamos que não tenhamos sequer idéia dos fatores de exposição que levam ao câncer de pulmão. Neste contexto, imagine uma coorte formada por pessoas que carregam fósforos no bolso e outra composta por indivíduos que não tem este hábito. O risco (medido pela razão de risco ou razão cumulativa de incidência) entre expostos e não expostos seria, sem sombra de dúvida, imenso. Num primeiro momento tendemos a associar este exemplo como algo impossível de ocorrer na prática, visto que costumamos pensar no que pensamos conhecer, e não no que conhecemos realmente (conhecimento este que é historicamente determinado). Imaginemos agora uma outra situação. Por hipótese, digamos que a verdade seja que o câncer de pulmão esteja geneticamente determinado (gene A), não guardando qualquer razão de causalidade com o fumo. Este último também seria geneticamente determinado, fazendo com que alguns indivíduos fossem mais propensos a serem dependentes de nicotina do que outros (gene B). Finalmente vamos supor que os genes A e B tenham uma forte tendência de acometer as mesmas pessoas (assim como louras e olhos claros). Repare que uma certa proporção de pessoas teriam o gene A e não o B, o que explicaria o câncer numa parcela de não fumantes, assim como teremos louras com olhos castanhos. Ao realizar um estudo de coorte, estaríamos numa situação semelhante a figura 10.

Figura 10



A grande proporção do gene A, dentre os fumantes, faria com que fumo fosse visto como o fator causal de um gene na verdade desconhecido da ciência atual. Longe de fazer uma apologia do fumo, este exemplo ilustra o problema das variáveis de interferência, que são talvez os mais graves vícios introduzidos nos estudos científicos, devido a dificuldade de sequer enxergar a sua possível existência. Existem entretanto fortes indícios de que esta hipótese está equivocada, sendo que uma das técnicas para se lidar com este problema reside na estratificação de minha análise. Vamos supor 2 situações, uma fictícia (tabela XXII) e outra bem mais próxima da realidade (tabela XXIII).

Na tabela XXII, temos o resultado final de uma coorte de fumantes e não fumantes seguida por 40 anos.

Tabela XXII - Casos de Câncer de pulmão segundo exposição ao fumo

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	TOTAL
DOENTES	100	600.000	600.100
NÃO DOENTES	10	600.000	600010
TOTAL	110	1.200.000	1.200.110

$$CIR_0 \text{ (Razão cumulativa de incidência da população atual)} = \frac{100 / 600100}{10 / 600010} \cong 10$$

O fator fumo, caso atuasse como interferência, distorceria a relação encontrada na tabela XXII, conforme ilustrado abaixo:

Tabela XXIIa - Casos de neoplasia segundo exposição ao fumo, sendo que todos os pacientes pertencem a um grupo, onde a presença de câncer em familiares foi detectado previamente

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	TOTAL
DOENTES	99	60.000	60.099
NÃO DOENTES	9	6.000	6009
TOTAL	108	66.000	66.108

$$CIR_0 \text{ (Razão cumulativa de incidência da população atual)} = \frac{99 / 60099}{9 / 6009} \cong 1,10$$

Tabela XXIIa - Casos de neoplasia segundo exposição ao fumo, sendo que todos os pacientes pertencem a um grupo, onde a presença de câncer em familiares nunca foi detectada previamente

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	TOTAL
DOENTES	1	540.000	540.001
NÃO DOENTES	1	594.000	594.001
TOTAL	2	1.134.000	1.134.002

$$CIR_0 \text{ (Razão cumulativa de incidência da população atual)} = \frac{1 / 540.000}{1 / 594.001} \cong 1$$

A CIR_0 (Razão cumulativa de incidência da população atual) e a razão de risco bruta foi praticamente anulada, quando estratificamos o fumo pela característica genética. Nos estudos existentes de coorte entretanto, a situação encontrada assemelha-se à tabela XXIII abaixo:

Tabela XXIII - Casos de Câncer de pulmão segundo exposição ao fumo

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	TOTAL
DOENTES	100	600.000	600.100
NÃO DOENTES	10	600.000	600010
TOTAL	110	1.200.000	1.200.110

$$CIR_0 \text{ (Razão cumulativa de incidência da população atual)} = \frac{100 / 600100}{10 / 600010} \cong 10$$

Tabela XXIIIa - Casos de neoplasia segundo exposição ao fumo, sendo que todos os pacientes pertencem a um grupo, onde a presença de câncer em familiares foi detectado previamente

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	TOTAL
DOENTES	85	200.000	200.085
NÃO DOENTES	7	400.000	400.007
TOTAL	92	600.000	600.092

$$CIR_0 \text{ (Razão cumulativa de incidência da população atual)} = \frac{85 / 200.085}{7 / 400.007} \cong 24,3$$

Tabela XXIIa - Casos de neoplasia segundo exposição ao fumo, sendo que todos os pacientes pertencem a um grupo, onde a presença de câncer em familiares foi detectado previamente

	EXPOSTOS	NÃO EXPOSTOS	TOTAL
DOENTES	15	400.000	400.015
NÃO DOENTES	3	200.000	200.003
TOTAL	18	600.000	600.018

$$CIR_0 \text{ (Razão cumulativa de incidência da população atual)} = \frac{15 / 400.015}{3 / 200.003} \cong 2,5$$

Estudos experimentais

Os estudos experimentais tem uma longa história.

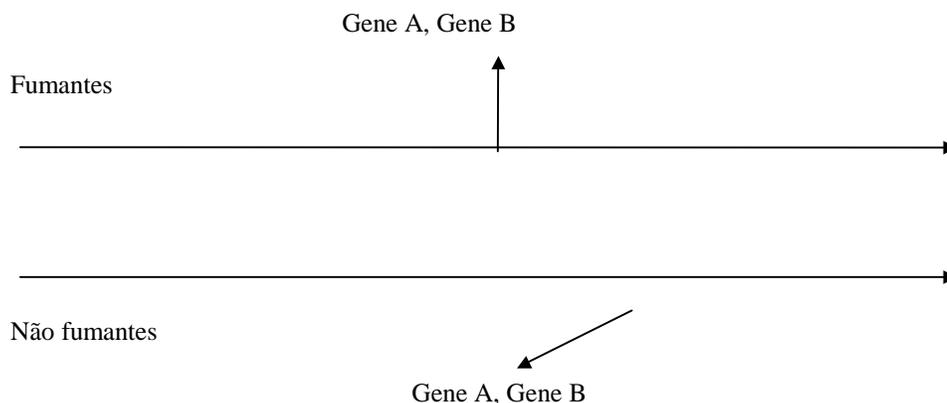
“Teste seus servos por 10 dias; deixe-nos receber vegetais para comer e água para beber. Deixe depois que nossa aparência e a dos jovens que ingerem a rica comida do rei sejam observadas por você ...” (Daniel 1:12-13).

“Tomei 12 pacientes com escorbuto... Os casos eram o mais semelhante possível ... Os mais súbitos e visíveis efeitos benéficos foram obtidos quando estes receberam laranjas e limões... (James Lynd, 1753).

Voltemos ao problema apresentado na figura 10. Uma variável de interferência (gene desconhecido B - fumo), ao estar presente numa grande proporção das pessoas com tendência de desenvolver câncer (gene desconhecido A), fez com que nosso estudo de coorte chegasse falsamente a concluir que haveria uma

associação fumo x câncer. Digamos entretanto que pudéssemos estabelecer uma população atual (de onde a amostra será selecionada), contendo apenas jovens não fumantes. Se sorteássemos nossa amostra de tal forma que um determinado grupo (E) seria forçosamente exposto ao fumo, enquanto outro grupo (Ē) seria obrigatoriamente afastado do fator de exposição (fumo), estaríamos diante de uma situação, onde hipoteticamente, a única diferença entre expostos e não expostos fosse o fumo propriamente dito. Apesar desta ser uma visão demasiadamente simplista da realidade (ver adiante), nos interessa neste momento compreender princípio básico de um estudo experimental. A introdução do sorteio faria, em tese, que ambos os grupos fossem (pelas leis da probabilidade) extremamente semelhantes (desde que garantíssemos um tamanho amostral grande o suficiente), para as variáveis conhecidamente associadas à doença estudada além daquelas que a ciência ainda não estabeleceu relações de causalidade. Nesta situação, a única variável que estaria diferindo entre os 2 grupos seria o fator de exposição que se deseja medir. Esta lógica, apesar de ingênua, forma a base de sustentação dos ditos estudos experimentais. A figura 10 portanto estaria modificada (figura 11) pela presença das variáveis conhecidas ou não, semelhantemente distribuídas no grupo exposto e não exposto.

Figura 11



Randomização

Se estivermos trabalhando num laboratório de pesquisa básica, ao experimentar uma nova droga, ou ver o efeito de uma dada enzima, podemos (e muitas vezes fazemos) escolher animais geneticamente idênticos, ou feixes celulares recolhidos de um mesmo animal. Submetemos estes a condições controladas de pressão, luminosidade, fluxo de íons etc. A idéia por trás de tais procedimentos é a de tentar fazer com que o único fator que varie, seja efetivamente o que se quer testar (ao menos em tese pois variações de temperatura e luminosidade do biotério, bem como a capacidade técnica do pesquisador ou de seus instrumentos de medição podem alterar várias das observações realizadas). Na pesquisa clínica este processo é, em grande parte, inviável, pois mesmo que trabalhássemos com gêmeos, não existem tantos espalhados pelo mundo e disponíveis para todas as pesquisas clínicas realizadas; uma série de fatores pessoais (conhecidos ou não), incontroláveis em sua maioria podem interferir com nossas conclusões. A randomização pode ser definida portanto, como um processo que tenta criar grupos homogêneos e comparáveis, em respeito aos fatores conhecidamente associados com a doença, bem como aqueles que são desconhecidos do pesquisador. Existem inúmeros métodos de randomização, alguns dos quais serão aqui abordados.

Randomização por alocação fixa Este método aloca indivíduos, segundo uma proporção fixa, (geralmente 50%) e é dividido em 3 métodos: simples, por blocos e estratificada.

Simple Esta é talvez a forma mais difundida (e intuitiva) dos processos de randomização. Um exemplo deste método seria o de lançar uma moeda. Toda vez que saísse cara, o paciente seria designado para um grupo (teste por exemplo), caso contrário, para o grupo controle. Existem maneiras muito mais elegantes de se realizar o mesmo processo. Uma delas é a utilização de tábuas de números aleatórios. Tais tabelas são reproduzidas em qualquer livro de estatística básica e representam, um sorteio realizado

previamente pelo autor. Elas consistem num conjunto de números escolhidos de forma aleatória. O pesquisador poderá então listar seus pacientes com um número seqüencial (1,2,3 etc.). Se apontarmos para um canto qualquer da tabela (ver tabela XXIII), o primeiro número sorteado (digamos 43) representaria o paciente (n.º 43) que teria sido sorteado para um dos grupos (teste por exemplo). Seguindo a tabela em uma direção qualquer (para cima, baixo, em diagonal etc.) sortearíamos o segundo número (73 por exemplo) que representaria o paciente n.º 73 (designado para o grupo controle. Ao longo da tabela, se encontrarmos um número que não corresponde a qualquer paciente, nós o desprezamos, selecionando o seguinte, até terminarmos nosso sorteio. Muitas alternativas a esta técnica podem surgir. Se quisermos amostrar 20 questionários de um total de 100, podemos embaralhá-los, sortear um número de 1 a 5 (digamos 3), pegar o terceiro paciente, pular 5, pegar o 8º, 13º e assim por diante. A Tabela XXIII foi criada a partir do programa EXCEL® (“clicando” o *mouse* em INSERIR, FUNÇÃO, ALEATÓRIO E FECHAR). Copiou-se depois esta fórmula, para o número desejado de sorteios que desejávamos realizar. Como o número sorteado (neste programa) é uma função entre 0 e 1, em nosso caso, multiplicamos este por 100 (para podermos sortear 20 números entre 0 e 100). Obviamente, caso um número sorteado apareça novamente, nós o desprezamos, selecionando o próximo da lista

Centenas de programas podem realizar este sorteio, desde calculadoras de bolso, até o Epiinfo (CDC - Atlanta), portanto este não será um problema. A questão fundamental é entender que existem inúmeras limitações nos procedimentos listados acima. Qualquer problema na ordenação dos prontuários (antes de sortear o primeiro), poderá implicar num viés de toda amostra, pois se o clínico descobrir o código de um dos doentes (droga ativa ou placebo - o que não é difícil ocorrer), haverá uma quebra de protocolo, pois a seqüência poderá a partir de então ser determinada. Acrescenta-se o fato de que não raro, o sorteio é realizado na medida em que os doentes chegam ao ambulatório ou enfermaria. Neste caso, há uma razoável probabilidade de terminarmos nosso sorteio com diferentes números de casos e controles, principalmente se a amostra for pequena (12:8 em 50% das amostras de N= 20 por exemplo).

TABELA XXIII - SORTEIO DE UM CONJUNTO DE NÚMEROS ATRAVÉS DO PROGRAMA EXCEL®

50	61	12	88	51
98	67	73	13	26
33	82	85	94	30
81	19	9	84	73
59	24	93	35	69
71	99	11	47	1
9	29	17	15	38
7	23	14	60	36
98	21	99	74	39
16	32	57	63	50

OBS: Repare o sorteio duplo do número 9 e 98, o que nos forçaria a selecionar outro paciente.

Randomização por blocos

Se dividirmos o total da amostra em diversos blocos, de tamanho 2, 4 etc., e sortearmos os blocos ao invés dos indivíduos (bloco 1 - novo, bloco 2 - novo, bloco 3 - placebo etc.), ao final do processo, poderemos garantir que o número de indivíduos alocados para cada grupo (droga, placebo) será idêntico. Podemos ainda selecionar os blocos e randomizar dentro de cada um (bloco 1 - A,B,A,B; bloco 2 - B,B,A,A etc.). As duas grandes vantagens desse método, residem no fato de que é sempre possível (e até mesmo comum) a existência inicial de uma série de doentes graves “acumulados” nos serviços. Ao se iniciar a randomização simples, eles poderiam acabar sendo alocados, em maior número, para um dos grupos de estudo, comprometendo o resultado final. A randomização por blocos impede este erro. Outra vantagem reside no fato de que, mesmo que terminemos o estudo antecipadamente, o número de casos e controles será igual. Um problema potencial deste método é que se o fator de formação dos blocos for conhecido, e os critérios de “cegar” a equipe são quebrados, a seqüência A,B,A indicará que o próximo paciente terá que ser

B, o que pode fazer com que o médico jogue para o bloco seguinte, um paciente mais grave, de tal forma que se beneficie do novo tratamento. Outro problema importante reside na análise dos dados propriamente ditos. A maioria dos métodos estatísticos (ver adiante) assume a existência de amostras aleatórias simples, o que não é o caso. A ignorância deste ponto, pode levar a erros importantes na interpretação dos resultados, pois há uma possibilidade de se diminuir o poder do teste (ver adiante).

Randomização estratificada

O processo de randomização assume que características conhecidas e desconhecidas da população amostral, serão igualadas pelo sorteio. Este fato, pode ser razoavelmente verdadeiro, para grandes amostras (que raramente ocorrerão) ou na média de um número grande de pequenas amostras. Por outro lado, na nossa (**pequena e arduamente conseguida**) amostra, isto poderá não ocorrer pois a probabilidade de erros nesses casos é preocupantemente alta. A randomização estratificada, consiste em separar os indivíduos, em uma ou mais categorias que desejamos ter certeza de serem iguais (contagem de CD4, tempo de AIDS etc.), e após separar os pacientes segundo essas categorias, sorteá-los nos grupos teste e controle. Esse método é particularmente interessante para pequenas amostras, o problema entretanto, reside no fato de que, exatamente pela amostra ser pequena, há uma chance considerável de encontrarmos pouquíssimos (ou apenas 1) paciente em dado estrato (o que será particularmente verdadeiro, quando desejamos controlar um grande número de variáveis). A solução para este problema, reside na parcimoniosidade do investigador, isto é, na sua capacidade de se ater apenas nas variáveis fundamentais a serem controladas. Outra desvantagem é a de que em estudos longos (2 ou mais anos) é a de que fatores inicialmente controlados (no início da epidemia de AIDS - ser Haitiano) poderão ser considerados posteriormente como pouco importantes, enquanto que outros não controlados (grau de viremia, cepa viral, determinadas doenças oportunistas prévias etc.) não foram incorporados ao processo, mas posteriormente se mostraram fundamentais. Se a amostra for suficientemente grande, o controle destas variáveis poderia ser realizado na análise. Este tema não é consensual na literatura; alguns autores não recomendam a estratificação (principalmente para amostras com mais de 100 indivíduos), devendo-se optar pela estratificação durante a análise dos dados. Outros entretanto acham que a estratificação poderia aumentar o poder dos testes estatísticos. Finalmente, a estratificação pode ser uma sábia medida, nos estudos multicêntricos, uma vez que as unidades participantes podem contribuir com diferentes perfis de doentes.

Considerações gerais sobre os ensaios clínicos

De toda a discussão prévia acerca dos estudos epidemiológicos, muitos dos princípios são ainda válidos neste desenho. Temos entretanto que considerar alguns aspectos éticos que não haviam ainda surgido. Ao expormos um grupo de pessoas a 2 tratamentos distintos (novo *versus* antigo), devemos ter certeza de que ambos ainda são éticos. Digamos que quiséssemos saber a taxa de transmissão da SIDA entre mãe e filho, nos dias atuais. Tal estudo seria, com toda certeza, um procedimento completamente ético nos dias atuais onde, sabemos que esta taxa é alta, em contraposição com os diversos antiretrovirais que as mães devem tomar. Repare que acompanhar uma criança, cuja mãe era HIV+ e não tomou qualquer medicação durante o período gestacional é completamente diferente de acompanhar uma gestante e não fornecer a esta a medicação adequada.

Um outro ponto importante reside na necessidade de que exista uma dúvida razoável sobre a eficácia dos tratamentos existentes, isto é, para realizar a comparação entre os 2 tratamentos, ambos devem ser correntemente utilizados.

Apesar de nem sempre ser possível evitar, um importante erro comum nos estudos experimentais é o de testar tratamentos ou procedimentos diagnósticos em condições ideais ou quase ideais. Esta situação pode nos afastar de maneira considerável da factibilidade destes no mundo real.

Vieses nos estudos experimentais

Vimos nos tópicos anteriores as 3 grandes famílias de vieses (seleção, medição e interferência). Um dos grandes atrativos dos estudos experimentais reside exatamente em reduzir ou eliminar algumas das fontes destes vieses. Em princípio, havendo uma alocação aleatória em 2 grupos, estes se distribuiriam de forma

aproximadamente equânime, eliminado portanto os vieses de seleção. No mundo real entretanto isto nem sempre ocorre. A inclusão de várias categorias clínicas de doentes pode fazer com que os mais graves sejam relativamente poucos, o que tornaria não pouco provável a inadvertida alocação destes, em maior proporção para um dos grupos em estudo. Imagine um estudo contendo 60 doentes (30 para cada grupo), onde 15 são os mais graves. Não é improvável a inclusão de 10 (o dobro) dos mais graves para qualquer dos 2 grupos formados, introduzindo portanto o viés. Por outro lado, é relativamente comum realizar estudos experimentais em pacientes que haviam participado de protocolos anteriormente, o que faz com que estes sigam a orientação dos pesquisadores de uma forma muito mais fidedigna do que os que encontraríamos na clínica diária.

Nos vieses de medição, todos os problemas relativos a sensibilidade e especificidade estarão obviamente presentes. Podemos tentar minimizar os vieses de medição ao adotar a estratégia de “cegamento”. Um paciente alocado para o tratamento antigo, mas que acredite ser o novo a melhor opção para sua doença, tenderá a maximizar todos os efeitos colaterais ou vice-versa. Dizemos que cegamos o paciente quando este não sabe qual tratamento está recebendo. Num passo adiante, podemos também imaginar com certa facilidade a tendenciosidade do pesquisador, no sentido de maximizar os efeitos negativos do tratamento tradicional e minimizar estes efeitos no tratamento novo que está propondo. Se conseguirmos evitar que o médico que avalia os doentes conheça a natureza da droga utilizada (antigo ou novo), estaremos diante de um duplo-cego, isto é, nem médico ou paciente saberão qual a droga utilizada. O epidemiologista ou estatístico responsável pela análise poderá também influenciar nos resultados da pesquisa, a não ser que também desconheça a natureza da droga até o momento em que concluir qual deles apresenta melhores resultados (triplo cego). A lógica desta técnica é exatamente a de minimizar os vieses introduzidos pelos participantes traduzidos pelos pré-julgamentos inerentes a este tipo de situação. Na prática porém, nem sempre é fácil evitar que o clínico conheça qual dos tratamentos está sendo aplicado, sendo que em determinadas situações (dermatologia, cirurgia etc.) tal técnica é quase ou totalmente impossível, mesmo que se tenha o cuidado de introduzir a randomização por blocos.

Finalmente os vieses de interferência poderão estar presentes por através de inúmeros mecanismos. A estratificação de nossos dados contudo, nem sempre será factível, visto a dificuldade de se encontrar uma amostra suficiente de voluntários para nossos estudos.

A discussão ética abordada anteriormente deve sempre estar na mente dos investigadores. Utilizar placebos¹⁵ para comparar doenças de intensidade moderada ou grave podem constituir um perigoso precedente para a humanidade. O estudo sobre etiologia de doenças deve ser obviamente descartado para a maioria quase absoluta das situações, pois em princípio estaremos causando a doença em um dos grupos expostos¹⁶.

Análise de dados

Sir Carl Popper, um filósofo inglês, já alegava que se um cientista busca a verdade, esta deverá ser procurada na filosofia, pois a verdade é um problema metafísico e jamais científico.

¹⁵ Drogas em tudo semelhantes ao remédio real, mas que contém apenas a aparência de uma droga ativa. Eles são geralmente confeccionados com amido e corante, cabendo ao farmacêutico a construção de uma “droga” de preferência idêntica em cor, sabor, odor etc. ao remédio real.

¹⁶ Poucas situações poderiam escapar desta regra. Uma delas incluiria doenças benignas e passageiras como gripe. Um dos grupos seria exposto à chuva e vento e outro estaria “protegido” em local aquecido. Poderíamos estudar assim a incidência de gripe nos 2 grupos. Infelizmente o mundo já assistiu a inúmeros experimentos em *anima nobile*. Na 2ª Guerra Mundial, médicos nazistas estavam interessados em estudar a fisiologia humana nas condições adversas do mar Ártico (condições encontradas por pilotos alemães derrubados no oceano). Para atingir este objetivo, centenas de prisioneiros russos foram deixados em tanques em pleno inverno polonês até que morressem (necessitava-se também conhecer o tempo de sobrevivência nestas condições).

Nos EUA, no auge da guerra fria, soldados eram postos a marchar em campos onde houvera a recente detonação de artefatos nucleares. A idéia era que seria necessário testar as “condições psicológicas das tropas” numa futura e inevitável guerra nuclear.

Ao testar hipóteses, estamos examinando se nossos dados são consistentes com a hipótese formulada. Não estamos em nenhum momento **provando** qualquer questão. Este é um item importante e que faz parte da experiência profissional de todos os clínicos (mesmo que não tenham percebido). Mudanças radicais, em idéias antes tidas como dogmas absolutos da Medicina (leite em pó substituindo o materno - anos 50; tonsilectomia para evitar a febre reumática - anos 60; leite gelado - anos 50 e muitos comprimidos de cimetidina - anos 80, para tratar gastrites e úlceras que eram, pelo menos em parte, de origem infecciosa). Esta lista forma certamente uma distribuição com centenas de milhares de elementos, onde todos os médicos possuem uma experiência pessoal a acrescentar.

Ao formular hipóteses portanto, devemos sempre admitir a possibilidade de erro. Definimos hipótese nula (H_0) como a hipótese de que não há diferença entre dois tratamentos propostos, ou a evolução de 2 grupos de pacientes etc. Por outro lado, a hipótese alternativa (H_1) é o que desejamos comprovar. Caso seja encontrada alguma “diferença” estatística (ver adiante) abandonamos a hipótese nula (H_0) e adotamos a alternativa (H_1). Digamos que desejássemos demonstrar que o uso de AZT em pacientes grávidas reduziria a incidência de SIDA perinatal (H_0 : incidência de SIDA **não** é reduzida pelo uso de AZT; H_1 : SIDA perinatal é reduzida pelo uso de AZT); (H_0) pacientes com CD4 abaixo de 100 e infectados pelo *Mycobacterium avium* têm sobrevida igual à dos pacientes com CD4 abaixo de 100 e não infectados pelo *Mycobacterium avium*; H_1 : há diferença nas sobrevidas.

Após analisar os dados, o pesquisador “aceita” a hipótese nula, quando os resultados não se mostram significantes ($p > 0,05$). Por outro lado, rejeita-se a hipótese nula (ou aceita-se a alternativa) quando detectamos diferenças significativas ($p < 0,05$). Se expressarmos numa tabela a verdade, contra a decisão do pesquisador (tabela VI), teremos 4 possíveis situações. Em duas delas, não haverá qualquer problema, visto que a decisão do pesquisador coincide com a verdade. No erro tipo I o pesquisador estará, por exemplo, decidindo que seu tratamento é melhor quando na verdade não é. Por outro lado, no erro tipo II estará decidindo que o tratamento não aumenta a sobrevida, quando na verdade ele o faz. Qual o mais importante erro? Bem, depende da situação. Digamos que estejamos tratando um caso de raiva humana (letalidade de 100%); neste caso o erro tipo II é mais importante. Se o tratamento agora versa sobre pessoas apenas infectadas pelo vírus, o erro tipo I é certamente muito mais importante. Estabelecer claramente aonde você está com sua hipótese não é apenas uma curiosidade teórica. O erro tipo I (também chamado de α) poderá ser diminuído, caso aumentemos o nível de significância do teste (rejeitar a hipótese nula com valor p abaixo de 0,01 ao invés de 0,05). Desta forma haverá apenas 1 chance em 100 de cometermos este erro (ao invés de 1 em 20, que é o nível de significância geralmente aceito), em outras palavras, estaremos o poder do teste pois como o mundo não é perfeito, aumentará a chance de você concluir que seu tratamento não funciona, quando na verdade ele está aumentando a sobrevida de seus doentes (erro tipo II ou β). Para não cometermos o erro tipo β , diminuímos o nível de exigência do teste (valor p de 0,10 ao invés de 0,05), que resulta num maior poder do teste e também numa maior possibilidade de erro tipo I. Como você pode ver, voltamos em parte ao nosso problema filosófico. Outras maneiras de mexer com o erro tipo II são aumentar o tamanho amostral (custo mais alto), diminuir as fontes de variação (melhor treinamento dos examinadores, técnicas diagnósticas mais precisas ou mandar que seus doentes não variem, um comportamento biológico que é, por natureza, individualmente variável - pressão arterial, grau de imunidade, etc.).

Testes uni e bicaudais

Vamos retornar ao gráfico II que é um bom representante de uma distribuição normal. Quando dizemos que um tratamento foi estatisticamente significativo, estamos dizendo que o valor encontrado está acima dos 1,96 DP da curva de probabilidade da variável estimada, ou ainda, a chance de encontrar este valor na minha distribuição é menor do que 0,05 (daí o valor p), ou ainda (e finalmente), a diferença que encontrei, comparando a média de sobrevida com meu novo tratamento, em relação ao antigo, é tão grande, que a chance desse fenômeno ser observado é menor do que 0,05 (um evento raro demais para estar ocorrendo ao acaso), portanto, meu tratamento novo deve estar causando esta diferença. Acontece que a diferença poderá estar em qualquer um dos lados da curva (1,96 DP acima ou 1,96 DP abaixo). O teste unicaudal, se refere ao pesquisador que está olhando apenas para um lado da probabilidade, enquanto que no bicaudal olhamos para os 2 lados. Porque esta diferença? Bem, os testes unicaudais apresentam maior poder, pois o resultado do teste não precisa ser tão grande para nos fornecer a significância desejada. Se olharmos a evolução da Leishmaniose no HEC, a média do tempo de evolução da doença segundo o sexo nos forneceu um teste t (Student) de -1,945 ($p < 0,05$) e -2,05 ($p < 0,03$) para testes respectivamente bi e

unicaudais.

Tabela XXIV

DECISÃO DO PESQUISADOR	VERDADE	
	ACEITAR H_0	REJEITAR H_0
ACEITAR H_0	ACERTO	ERRO TIPO II (β)
REJEITAR H_0	ERRO TIPO I (α)	ACERTO

Neste caso, a diferença era tão grande que a opção era desnecessária. Ocorrerão situações, entretanto, onde a diferença entre as médias é limítrofe, e aí a sua opção fará com que o teste seja ou não significativo. Se pudermos saber para que lado da curva a diferença será testada, o teste unicaudal é uma opção, caso contrário, utilize sempre o bicaudal (seja mais conservador !). Seja qual for a sua opção, é sempre interessante (ou tecnicamente mais aceitável) descrever em seus resultados (ou procurar quando estiver lendo) qual opção feita pelo pesquisador.

Intervalo de confiança

As médias são estimativas pontuais de determinados atributos da população. Lembremos que esta é uma estimativa obtida de uma amostra da população (cuja verdadeira média é desconhecida). O intervalo de confiança, por outro lado, nos dará um intervalo onde a verdadeira estará situada, dentro de uma probabilidade conhecida. Num outro exemplo sobre a Leishmaniose (formas clínicas cutânea e cutâneo-mucosa contra as formas mucosas em relação ao tempo de evolução da doença - ver tabela XXV), temos que não só a diferença médias entre as formas clínicas era estatisticamente significativa, como também existe 95% de probabilidade, da real diferença dos tempos de evolução se situar entre -133,66 e -105,79, ou seja, não só temos uma diferença estatística, como também o intervalo de confiança reforça em muito essa característica.

Tabela XXV

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Mean	
									Lower	Upper
TPEVOLUC	Equal variances assumed	626,498	,000	-16,869	614	,000	-119,7251	7,0975	-133,66	-105,79
	Equal variances not assumed			-5,774	64,010	,000	-119,7251	20,7353	-161,15	-78,3018

Digamos que você encontre um artigo associando que a presença de uma de fatores e UTI neonatal aumenta o risco de Infecção hospitalar (IH) em 20 (a IH é 20 vezes mais freqüente nas crianças que apresentam aqueles fatores do que nas que não apresentam). Digamos ainda que esta associação é significativa ($p < 0,05$). Se o intervalo de confiança deste risco ficar entre 1 e 400, o autor está verdade dizendo que o risco (pontual) é de 20, mas existe 95% de probabilidade dele estar situado entre 1 (ou seja, não há associação) e 400 (fortíssima associação). Em outras palavras, o autor está dizendo que nem ele (nem ninguém) sabe qual o impacto destes fatores na população de onde a amostra foi retirada. O intervalo de confiança é uma função da variabilidade de seus dados, estes por sua vez são função do tamanho amostral. Pequenas amostras estão muito propensas a este tipo de problema. Uma forma de tentar (nem sempre é factível) contornar esse problema é identificar antes de começar o estudo, qual a diferença que se espera obter quando comparamos 2 tratamentos. Se esta diferença for pequena, e for economicamente inviável aumentar a amostra, você certamente estará entrando neste universo de dúvidas frente aos seus resultados.

Resumo

Níveis de significância estimam se determinada hipótese é compatível com o valor amostral observado, enquanto os intervalos de confiança (IC) estimam todos os valores populacionais que são indistinguíveis estatisticamente, do que foi observado em sua amostra. De certa forma, o IC contém mais informação (e por isso deve estar sempre citado) do que o valor p , uma vez que o IC seria o equivalente a realizar um teste de significância, para todos os valores do parâmetro que está sendo estimado, e não apenas para uma simples medida pontual.

Testes estatísticos assumem que houve uma amostra aleatória em algum momento. Exportar suas conclusões para o universo dos doentes só é aplicável numa amostra aleatória, o que raramente ocorre quando analisamos doentes. Por outro lado, uma vez conhecendo de que universo populacional estão vindo meus doentes, será possível aplicar nossas conclusões a este grupo. Qualquer que seja a situação, o importante é que se defina claramente o tipo de amostra, bem como o universo amostral que compunha seus doentes (ou que levemos em conta apenas os artigos que o façam). Valores p , estimativas pontuais e intervalos de confiança são utilizados para que possamos inferir o comportamento de uma população a partir de nossos dados. Tanto o valor p quanto o intervalo e confiança descrevem a compatibilidade de nossa hipótese, com a diferença (no caso entre tratamentos) observada na amostra. Por outro lado, as estimativas pontuais são, de fato, o que foi observado na amostra. Se não pudermos assumir a existência de uma amostra aleatória, o uso do valor p e do IC pode ser problemático, o que não ocorre com a estimativa pontual, que é no fundo o único dado que verdadeiramente descreve o que aconteceu com nossa amostra. Na prática, todos estes valores deverão ser reportados em qualquer trabalho científico.

Técnicas estatísticas não-paramétricas

Quando comparamos médias nos exemplos anteriores, nós o fizemos porque pudemos assumir (a partir de nossa descrição inicial das variáveis, do tipo da amostra utilizada etc.) que as variáveis sendo medidas possuíam uma distribuição normal (Gaussiana) na população original de onde a mostra foi selecionada. Nas chamadas técnicas não-paramétricas, desconhecemos a distribuição da variável analisada em sua população original. Há alguns anos, os autores reservavam estas técnicas para variáveis do tipo intervalar ou que se apresentavam sob forma de razão. Hoje sabemos que, mesmo utilizando estas técnicas com variáveis ordinais, os dados raramente serão distorcidos. Se por um lado as técnicas paramétricas apresentam poder maior, pequenas amostras e sérias distorções nos dados nos forçam a lançar mão de testes não-paramétricos.

Qui-quadrado(χ^2)

- χ^2 é a mais utilizada técnica não-paramétrica. Consiste na comparação da frequência observada de um grupo, com a frequência esperada, caso a distribuição fosse aleatória. Usaremos como exemplo o banco de dados da Leishmaniose, comparando a forma clínica com a cor dos pacientes (tabelas XXVI a XXVII). Utilizamos aqui o programa SPSS para Windows95®, os mesmos resultantes poderão ser obtidos com qualquer outro programa de análise (Epiinfo, BMDP®, SAS®). Na tabela XXVI vemos que a proporção de negros com a forma mucosa é virtualmente a metade da proporção encontrada em brancos e mulatos. Na verdade, estas 2 categorias (brancos e mulatos) apresentam distribuição, quanto à forma clínica, muito semelhantes. Antes mesmo de examinar qualquer teste estatístico, sei portanto que existem, quanto à forma clínica, apenas 2 categorias (negros e não negros).

Tabela XXVI

FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE * COR Crosstabulation

			COR			Total
			BRANCOS	MULATOS	NEGROS	
FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	CUTÂNEA + CUTÂNEO-MUCOSA	Count	55	320	176	551
		Expected Count	56,4	326,5	168,2	551,0
		% of FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	10,0%	58,1%	31,9%	100,0%
		% of COR	87,3%	87,7%	93,6%	89,4%
	MUCOSA	Count	8	45	12	65
		Expected Count	6,6	38,5	19,8	65,0
		% of FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	12,3%	69,2%	18,5%	100,0%
		% of COR	12,7%	12,3%	6,4%	10,6%
Total		Count	63	365	188	616
		Expected Count	63,0	365,0	188,0	616,0
		% of FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	10,2%	59,3%	30,5%	100,0%
		% of COR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ainda na tabela XXVI, vemos uma linha denominada *Expected*, que representa o valor que esperaríamos encontrar caso a distribuição fosse aleatória (esta opção não está incluída na última versão do Epiinfo 6.04). Examinando uma tabela mais simples como a XXVII (pois possui apenas 4 células). Se a distribuição de brancos/mulatos na forma clínica cutânea/cutâneo-mucosa fosse aleatória, o seu valor (esperado) estaria para o total de pessoas na cor branco/mulato, assim como o total das formas cutâneas estaria para o total da tabela.

Exemplo:

Valor esperado em brancos/mulatos, forma cutânea/cutâneo-mucosa seria : $\frac{428 \times 551}{616} = 382,8$.

número esperado da forma mucosa entre os negros seria :

$\frac{188 \times 65}{616} = 19,8$. Ora, a diferença estatística (valor p) será dada, exatamente, pela diferença entre

o que observei na minha amostra e o que seria esperado se a distribuição fosse aleatória, isto é, quanto maior esta diferença, mais lícito seria dizer que meus dados são diferentes do acaso, ou ainda, alguma “coisa” (no caso, a variável analisada) está “causando” os dados que foram observados. Olhando a tabela XXVI vemos que a categoria que mais se distancia são os negros da forma clínica mucosa. Analisando agora o teste χ^2 , vemos que o valor p foi de 0,08, ou seja, não é significativo (ver tabela XXVIa).

TabelaXXVIa

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-tailed)
Pearson Chi-Square	4,990 ^a	2	,082
Likelihood Ratio	5,427	2	,066
N of Valid Cases	616		

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5.
 The minimum expected count is 6,65.

Aqui entra a equipe multidisciplinar. Se o estatístico que analisa os dados, não tiver experiência com a área médica, e o clínico por sua vez não souber sequer o que é uma tabela, a análise dos dados

terminaria aqui. Repare, entretanto, que quanto maior for a quantidade de dados (categorias) na minha tabela, maior terá que ser a diferença entre as categorias, para que o teste do χ^2 dê alguma significância. Como as raças branco e mulato são muito semelhantes na tabela XXVI, vamos colabá-las em um único grupo (brancos e mulatos). Na tabela X vemos o resultado desta transformação.

Tabela XXVII

FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE * COR RECLASSIFICADA Crosstabulation

			COR RECLASSIFICADA		Total
			BRANCO/MULATO	NEGROS	
FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	CUTÂNEA + CUTÂNEO-MUCOSA	Count	375	176	551
		Expected Count	382,8	168,2	551,0
		% of FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	68,1%	31,9%	100,0%
		% of COR RECLASSIFICADA	87,6%	93,6%	89,4%
	MUCOSA	Count	53	12	65
		Expected Count	45,2	19,8	65,0
		% of FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	81,5%	18,5%	100,0%
		% of COR RECLASSIFICADA	12,4%	6,4%	10,6%
Total	Count	428	188	616	
	Expected Count	428,0	188,0	616,0	
	% of FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	69,5%	30,5%	100,0%	
	% of COR RECLASSIFICADA	100,0%	100,0%	100,0%	

teste χ^2 resultante (Tabela XVIIa) mostra que tanto no Fisher quanto no Pearson (diferentes “famílias” do mesmo teste χ^2) o valor p foi significativo (o melhor teste χ^2 neste caso é o Fisher, pois uma das células tem valor esperado menor do que 5 - o Epiinfo avisa sempre que isto ocorre).

Vemos ainda nas tabelas XXVIa e XXVIIa o número de graus de liberdade. De forma similar ao que foi exposto acima, numa tabela 2 x 2, se conhecermos os totais das linhas e colunas, basta que se forneça o conteúdo de uma das células (um grau de liberdade) para que possamos reconstruir a tabela inteira. Em termos algébricos, ele é calculado como (colunas - 1) x (linhas - 1). Existem inúmeros testes numa verdadeira “família” que chamamos χ^2 . Qual deveremos usar? O teste de Pearson geralmente é menos exigente (mais poderoso) do que todos os outros, isto é, ele tende a reportar diferenças estatísticas quando outros testes não o fazem. O Yates (nas tabelas XXVIa e XXVIIa representados como *continuity correction*) é mais conservador. O teste de Fisher deve ser utilizado quando a frequência esperada em qualquer célula for menor do que 5. McNemmar é usado quando nossa tabela é utilizada para analisar dados pareados (por exemplo, melhoria da enxaqueca antes e depois do tratamento, casos de SIDA perinatal em mães que usaram ou não AZT e pareadas pela dosagem de CD4 etc.).

Tabela XXVIIa

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (1-tailed)
Pearson Chi-Square	4,983 ^b	1	,026		
Continuity Correction ^a	4,367	1	,037		
Likelihood Ratio	5,420	1	,020		
Fisher's Exact Test ^a				,032	,016
N of Valid Cases	616				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,84.

Outras técnicas não paramétricas muito utilizadas são o teste de Mann-Whitney U e o Kruskal-Wallis H (ambos encontrados no Epiinfo). Estas outras técnicas não paramétricas tratam da comparação entre a média observada de dois grupos (por exemplo, tempo de remissão da tuberculose quando comparamos 2 esquemas terapêuticos) Este tema será revisto a seguir, quando falarmos com mais detalhes do teste t de Student e análise de variância. A questão aqui, entretanto, é a de comparar duas médias quando sabemos que suas distribuições não são Gaussianas ou ainda quando a variância de ambas é diferente. Repare os gráficos VI e VII; Independente do tipo de distribuição (normal ou não), as formas cutâneas/cutâneo-mucosa tem uma variação ao redor da média (variância ou DP²), muito menor do que as formas mucosas (o que aliás não é surpreendente para um clínico). A comparação das duas médias, portanto, não poderia ser feita por um teste paramétrico. Se olharmos a saída desta comparação, feita pelo Epiinfo (tabela XVIII), veremos que na 1ª parte foi liberada uma série de estatísticas (média, mediana, variância, DP, etc.) para os 2 grupos analisados (1 e 2, cutânea/cutâneo-mucosa e mucosa respectivamente).

GRÁFICO VI - TEMPO DE EVOLUÇÃO DA FORMA CUTÂNEA E CTM

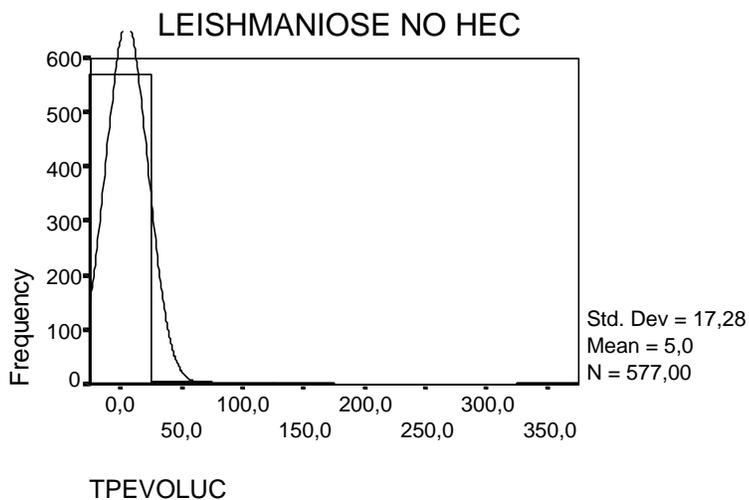


GRÁFICO VII - TEMPO DE EVOLUÇÃO DA FORMA MUCOSA

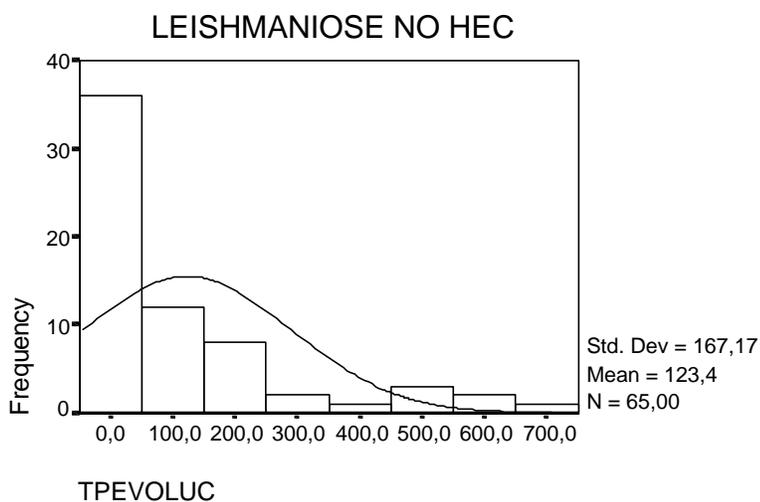


TABELA XXVIII

FORMA	Obs	Total	Mean	Variance	Std Dev
cut+c	551	2033	3.690	17.911	4.232
mucos	65	8022	123.415	27944.684	167.167
Difference		-119.725			

FORMA	Minimum	25%ile	Median	75%ile	Maximum	Mode
cut+c	0.000	2.000	3.000	4.000	60.000	3.000
mucos	2.000	12.000	48.000	168.000	720.000	12.000

ANOVA
 (For normally distributed data only)

Variation	SS	df	MS	F statistic	p-value	t-value
Between	833403.417	1	833403.417	284.550	0.000000	16.868614
Within	1798311.092	614	2928.845			
Total	2631714.509	615				

Bartlett's test for homogeneity of variance
Bartlett's chi square = 2.6E+03 deg freedom = 1 p-value = 0.000000

Bartlett's Test shows the variances in the samples to differ.
Use non-parametric results below rather than ANOVA.

Mann-Whitney or Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)

Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 147.377
 Degrees of freedom = 1
 p value = 0.000000

Há uma mensagem, ainda na 1ª parte da saída, onde o programa avisa que o teste de Bartlett havia mostrado uma diferença significativa na variância entre os 2 grupos analisados (o que não é de admirar, pois a diferença entre ambas é imensa). O mesmo ocorrerá quando compararmos as 3 formas clínicas. A seguir o programa libera o resultado do Mann-Whitney (comparação entre 2 grupos).

Teste t de Student

William Gosset publicou (usando o pseudônimo de Student - daí o nome do teste) um método para comparar médias entre grupos (tratamentos em nosso caso). Ele demonstrou que as médias de amostras aleatórias, retiradas de uma população (distribuição t) seguiam a distribuição normal, com uma média idêntica àquela da população total (a medida que o número de amostras tende ao infinito). O fundamental aqui é que o trabalho de Gosset resolve um problema crucial, qual seja, a possibilidade de utilizar amostras para estimar parâmetros da população total (dados que raramente teremos).

Reparem que quando comparamos 2 grupos de tratamento (para estimar sobrevida, tempo de resposta, valor de variáveis contínuas tais como linfócitos), teremos 2 médias. A pergunta que o clínico quer responder é se essas 2 médias são diferentes (no nosso caso, devido ao tratamento) ou se a diferença é o que se esperaria obter através de um acaso puro e simples. Posto em outros termos, poderíamos formular a seguinte questão : qual a chance de obter a diferença (entre as médias) que estou observando (ao analisar uma amostra) de determinado tamanho, através do acaso ? Se esta probabilidade for pequena ($p < 0,05$), rejeitamos H_0 e dizemos que o tratamento (ou qualquer outro fator que esteja sendo estudado) seria a “causa” da diferença observada. É digno de nota reparar que sempre que falo em “causas” estas estão entre

aspas. Isso se deve ao fato de que estamos sempre analisando associações estatísticas, o que não tem nada a ver com verdade (lembre-se de Popper e das inúmeras conclusões equivocadas que a Medicina já formulou). Posso formular, por exemplo, um gráfico comparando a queda populacional das cegonhas na Europa, nos últimos 150 anos, que possui, por sua vez, uma relação estatística perfeita com a queda de fecundidade da população humana. Daí a dizer que uma variável causa a outra dependente de seu conhecimento de como os bebês vêm ao mundo ...

O uso do teste t tem algumas variáveis, a saber:

⇒ a variável “numérica” precisa ser do tipo intervalar (onde o valor zero é arbitrariamente escolhido - temperatura em graus Fahrenheit), ou idealmente do tipo razão (onde o ponto zero da escala é atribuído pela natureza - escala Celsius de temperatura, pressão arterial etc.)

⇒ cada pessoa analisada pode pertencer a um e apenas um dos grupos que estão sendo comparados

⇒ a distribuição numérica sendo analisada, não pode estar fortemente desviada (ou seja, deve ter uma distribuição aproximadamente normal)

⇒ finalmente as variâncias entre os grupos devem ser semelhantes (o que já foi discutido em testes não paramétricos)

Análise de variância (One-way)

Algumas vezes o pesquisador deseja comparar mais de 2 grupos de tratamentos, no que se refere a uma variável contínua qualquer, o que não pode ser feito pelo teste t, pois este compara apenas 2 grupos. A análise de variância vem preencher esta lacuna. Na verdade se utilizarmos a análise de variância para comparar apenas 2 grupos de tratamento, os resultados serão numericamente iguais aos da estatística t. Se estivermos analisando 4 esquemas terapêuticos (A, B, C, D), poderíamos usar o teste t para comparar os pares (A x B, A x C, A x D, B x C, B x D, C x D). Os resultados seriam idênticos aos da análise de variância, entretanto, a não ser que haja uma série opção pessoal pelo masoquismo, deveríamos escolher a análise de variância (ANOVA).

Tabela XXIX

Tempo de tratamento	Levene 2,449	df1 2	df2 469	sig. 0.087
----------------------------	------------------------	-----------------	-------------------	----------------------

ANOVA

Tempo de tratamento	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Entre grupos	749.538	2	374.769	5.466	0.005
Dentre grupos	32158.0	469	68.567		
Total	32907.5	471			

Multiple comparisons

Dependent : Tempoe entre tratamentos

Scheffe

(I) forma clínica da Leishmaniose Cutânea	(J) forma clínica da Leishmaniose cutâneo-mucosa	Means Difference (I-J)	Std Error	Sig.
Cutânea	cutâneo-mucosa	-1.928138	1.679	0.517
	mucosa	-3.530702	1.104	0.006
cutâneo-mucosa	cutânea	1.9281377	1.679	0.517
	mucosa	-1.602564	1.917	0.705
mucosa	cutânea	3.5307018	1.104	0.006
	cutâneo-mucosa	1.6025641	1.917	0.705

A tabela XXIX nos mostra a ANOVA realizada pelo SPSS (qualquer pacote estatístico de razoável qualidade **tem** que realizar este teste). Repare que tenho 3 formas clínicas da Leishmaniose (cutânea, cutâneo-mucosa e mucosa), onde nos interessa comparar os tempos de tratamento. Nesta tabela o programa testa a homogeneidade das variâncias (que é uma das condições para se utilizar esta análise, sendo importante perceber que não foi significativamente diferente - $p > 0,05$), o que nos leva a prosseguir com a análise. A seguir, pode-se perceber que havia uma diferença entre os grupos examinados, o que responde uma parte de nossa pergunta. Sabemos agora que 2 situações podem ocorrer: um dos 3 grupos difere dos outros 2 (que são iguais) ou todos os 3 grupos diferem entre si. Finalmente, vemos que forma cutânea era estatisticamente diferente da mucosa, mas não da cutâneo-mucosa. Esta última não difere da forma mucosa, o que talvez o configure como um grupo intermediário (o que, aliás, faz sentido clinicamente). A análise de variância pode ser estendida para situações onde mais de uma variável dependente ou independente seja analisada. Este assunto é abordado no capítulo de análise de variância multifatorial. Estes modelos são interessantes não só por serem econômicos (permitem estudar uma série de hipóteses simultaneamente), como também permitem visualizar interações entre as variáveis analisadas (ou seja, se o tratamento que está sendo avaliado varia de acordo com os grupos ou condições em que são aplicados).

Correlação e regressão

Diante de 2 variáveis numéricas, podemos estar interessados em estudar 2 aspectos:

- ◇ qual a relação entre as duas ?
- ◇ existiria uma maneira de prever o valor de uma, visto que tenho o valor da outra?

Na tabela XXX respondemos a uma das questões. Reparem que quando examinamos a relação entre as 2 variáveis, encontramos um coeficiente de correlação de 0,15, que foi estatisticamente significativo. O coeficiente de correlação de Pearson (aqui analisado) é uma medida que varia entre -1 e +1. Quando este é de -1, dizemos que as 2 variáveis estão perfeitamente correlacionadas (de forma inversa), formando uma equação de reta, onde quando uma das variáveis aumenta, a outra diminui. Quando este coeficiente é de +1, elas também estão perfeitamente correlacionadas (de forma direta), e que à medida em que uma aumenta, a outra também aumenta. Finalmente quando este é zero, dizemos que não há correlação, ou melhor, que as 2 variáveis não se correlacionam como uma reta (a função que as representa poderia ser logarítmica, exponencial). Quando comparamos o tempo de evolução da Leishmaniose com o tamanho da área corporal afetada, vemos que a correlação é de 0,15 (15%), o que é muito baixa, apesar de estatisticamente significativa. Se quisermos representar esta relação numa equação de reta esta seria do tipo tempo de evolução = área x 0,009 + 2,94. Cabe aqui listar algumas considerações importantes.

⇒ A significância estatística é **UM DOS COMPONENTES DA ANÁLISE**. Se ele não estiver acoplado com um senso clínico, muita asneira poderá sair de um pacote estatístico (volto a frisar a importância de uma equipe multidisciplinar). O fato de poder criar uma função relacionando tempo de evolução com área afetada não quer dizer que haja sentido prático nesta relação.

⇒ fato de haver uma relação estatisticamente significativa não implica numa relação clinicamente significativa. Um coeficiente de correlação de 0,15 é muito baixo como modelo preditivo, qualquer que seja a relação estatística daí retirada.

Tabela XXX

Correlations

		AREA	TPEVOL
Pearson Correlation	AREA	1,000	,151**
	TPEVOL	,151**	1,000
Sig. (2-tailed)	AREA	,	,001
	TPEVOL	,001	,
N	AREA	522	522
	TPEVOL	522	699

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**GRÁFICO VIII - REGRESSÃO ENTRE
 EVOLUÇÃO E ÁREA CORPÓREA
 LEISHMANIOSE, HEC**

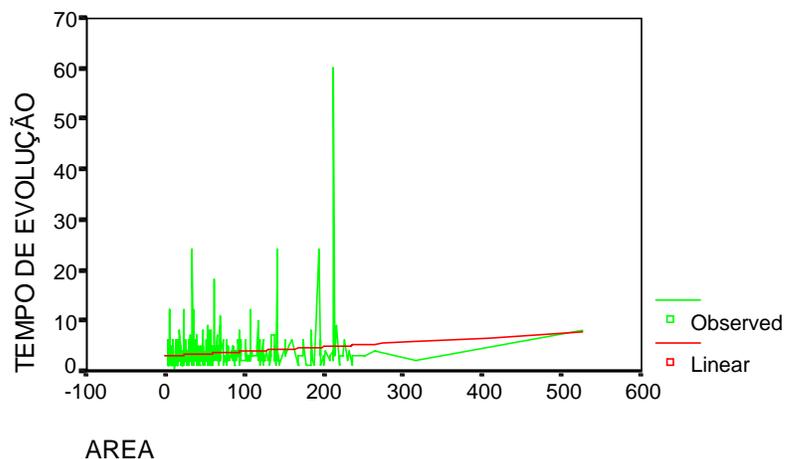


Tabela XXXI

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2,940	,225		13,040	,000
	AREA	9,0E-03	,003	,151	3,494	,001

a. Dependent Variable: TPEVOL

Podemos, apenas como sugestão classificar as correlações entre 0 a 0,25 como muito fracas, 0,26 a 0,35 como fracas, 0,36 a 0,55 como moderadas, 0,56 a 0,89 como altas e 0,90 a 1,00 como muito altas.

Assim como podemos relacionar 2 variáveis contínuas, métodos de regressão múltipla permitem examinar o comportamento de diversas variáveis simultaneamente.

Conclusão final

As técnicas de análise multivariada tentam responder à questão de interação entre diversas variáveis simultaneamente. Técnicas como a regressão logística permitem o estudo de diversos fatores (alguns ordinais outros intervalares), fornecendo, entre outros atrativos, a possibilidade de estudar o risco desses fatores, quando controlados por todas as variáveis do modelo. Entrar neste campo tornaria esta aula muita mais complexa do que o exíguo espaço que 2 horas permite. Caso seja de seu interesse há uma vasta bibliografia pertinente ao assunto. Técnicas de análise multivariada exigem um analista experiente por trás das mesmas. A análise de modelos é complexa, exigindo muitas idas e vindas até se chegar ao modelo ideal. Neste processo, é fundamental a presença do clínico. Acredito entretanto, que a discussão aqui realizada seja um encorajamento para o aprofundamento em técnicas de análise por parte dos clínicos.

Agradecimentos :

Dra. Marize Mattos

Dra. Claude Pirmez

Dr. Manoel Paes de Oliveira

Por terem gentilmente cedido uma parte de seu banco de dados (oriundo do Hospital Evandro Chagas - HEC), sobre Leishmaniose, usados largamente em inúmeros exemplos deste texto.

Módulo de Epidemiologia

Seminários

Análise de uma epidemia por doença desconhecida

Durante anos, médicos residentes do sudeste de um determinado país em desenvolvimento, alertavam para o surgimento de um doença até então desconhecida. Como a notificação era obrigatória em apenas uma região deste país, e a assistência médica bastante elitizada e mal distribuída, o registro da incidência para esta nova doença era bastante irregular.

Dados gerais

A doença em questão, embora facilmente diagnosticada, do ponto de vista clínico, era de etiologia completamente desconhecida até então. A patogênese, bem como o modo de transmissão, imunidade, papel social e ambiental eram matérias de controvérsia no meio acadêmico.

Num esforço para determinar a extensão do problema, um questionário foi enviado a todos os médicos residentes nos oito estados que compunham o sudeste deste país, solicitando basicamente o número de casos da doença, vistos nos últimos 5 anos. Apesar de apenas um pequeno número de médicos terem respondido ao questionário (25%), o número de casos conhecidos pulou de 622 para 7017 no período de tempo investigado (5 anos).

No ano seguinte, um epidemiologista do serviço de saúde pública deste país foi enviado à região para investigar esta epidemia. Após algumas observações preliminares, um inquérito foi realizado para determinar a extensão e gravidade do problema.

- I. Você consideraria esta como uma situação de epidemia ? justifique.
- II. Em quais categorias etiológicas básicas, você poderia dividir as doenças passíveis de se apresentar sob a forma de uma epidemia ?

Investigação

A área avaliada pelo inquérito, compreendia cinco municípios do sudeste deste país, onde sabia-se que uma alta incidência da doença vinha ocorrendo nos últimos anos. Uma série de 24 pequenas vilas, com populações variando entre 500 e 1500 pessoas foram selecionadas para o estudo. Estas vilas variavam enormemente de acordo com suas condições sanitárias. Algumas possuíam serviços de abastecimento de água ou esgoto, algumas ambos e finalmente, outras não possuíam qualquer infra-estrutura de saneamento.

Recolheram-se dados relativos ao nome, idade, sexo, profissão, estado civil e condições da moradia. O estudo amostrou apenas indivíduos pertencentes a um determinado grupo racial, composto de pequenos proprietários agrícolas. Todos os casos duvidosos foram reavaliados pelo médico responsável pelo inquérito, que por sua vez possuía grande experiência no diagnóstico desta enfermidade.

Que outras informações deveriam ter sido incluídas neste inquérito ?

Aponte algumas das falhas deste estudo.

III. Observe as tabelas I e II, bem como os gráficos correspondentes. Quais doenças poderiam apresentar a distribuição de frequência aqui visualizada ?

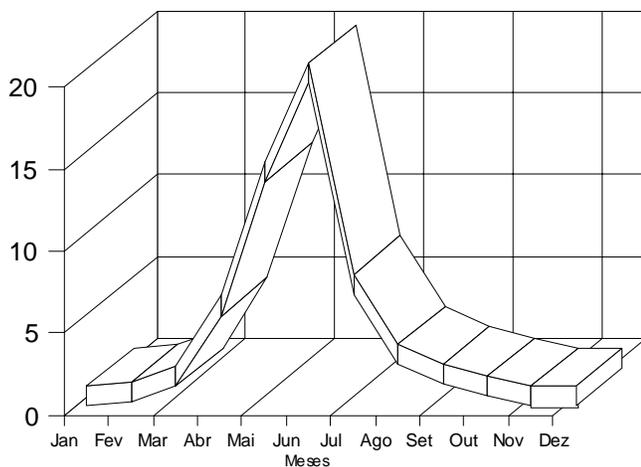
IV. Poderíamos dizer que a doença teria um componente sazonal ?

TABELA I
CASOS DA DOENÇA DESCONHECIDA, SEGUNDO MÊS DE
DIAGNÓSTICO, EM 24 VILAS ANALISADAS DURANTE UM ANO
(POPULAÇÃO TOTAL DE 22.653), PAÍS X.

Mês	N.º de casos	Taxa (por 1.000 hab.)
Janeiro	0	0.0
Fevereiro	4	0.2
Março	28	1.2
Abril	120	5.5
Mai	310	13.7
Junho	432	19.7
Julho	154	6.8
Agosto	57	2.5
Setembro	28	1.3
Outubro	14	0.6
Novembro	0	0.0
Dezembro	0	0.0

Gráfico I

Casos da doença, segundo mês de diagnóstico em 24 pequenas vilas analisadas durante um ano



V. Utilizando os dados apresentados na tabela III, compare as taxas de incidência entre as mulheres soleiras e casadas.

VI. Observando a tabela IV, analise as taxas de incidência para:

- a) Trabalhadores em moinhos contra não trabalhadores (independente do sexo e idade).
- b) Mulheres que trabalham em moinhos contra mulheres que não trabalham.

c) Homens trabalhando em moinhos contra homens que não trabalham.
 Quais as conclusões ?

TABELA II
INCIDÊNCIA DA DOENÇA DESCONHECIDA, SEGUNDO SEXO E IDADE, EM 24 VILAS PESQUISADAS DURANTE UM ANO

Idade	Masculino			Feminino		
	População	Casos	Incidência	População	Casos	Incidência
< 1	3227	0	0.0	365	0	0.0
1	233	2	8.6	205	1	4.9
2	408	30	73.5	365	16	43.8
3	368	26	70.7	331	28	84.6
4	348	33	94.8	321	32	99.7
5-9	1574	193	122.6	1531	174	113.7
10-14	1329	131	98.6	1276	95	74.5
15-19	1212	4	3.3	1510	17	11.3
20-24	1055	1	0.9	1280	51	39.8
25-29	882	1	1.1	997	75	75.2
30-34	779	4	5.1	720	47	65.3
35-39	639	4	6.3	646	51	78.9
40-44	469	10	21.3	485	34	70.1
45-49	372	7	18.8	343	18	52.5
50-54	263	13	49.4	263	12	45.6
55-59	200	5	25.0	228	6	26.3
60-64	164	9	53.6	153	3	19.6
65-69	106	4	37.7	105	2	19.1
> 70	80	6	75.0	114	2	17.5
TOTAL	10812	483	44.7	11238	664	59.1

Gráfico II

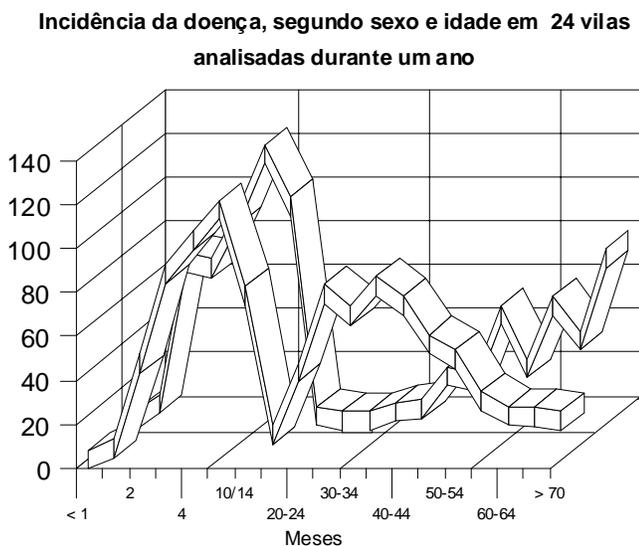


TABELA III
INCIDÊNCIA(*) DA DOENÇA DESCONHECIDA, SEGUNDO ESTADO CIVIL E FAIXA ETÁRIA, EM 24 VILAS PESQUISADAS DURANTE UM ANO

Fx. etária	Solteiras			Casadas		
	População	Casos	Incidência	População	Casos	Incidência
16-29	1487	16	10.7	1905	89	46.7
30-49	141	4	28.4	1684	98	58.2
> 50	26	0	0.0	387	4	10.3
Total	1654	20	12.1	3976	191	48.0

(*) Incidência por 1000 habitantes

TABELA IV
INCIDÊNCIA DA DOENÇA DESCONHECIDA, SEGUNDO OCUPAÇÃO,
IDADE E SEXO, EM 24 VILAS PESQUISADAS DURANTE UM ANO, PAÍS X

Sexo	Trabalha ?	Idade	Doente	Não doente	Total	Incidência
Fem	Sim	< 10	0	0	0	-
		10-19	2	330	332	0.6
		20-29	4	194	198	2.0
		30-44	2	93	95	2.1
		45-54	0	9	9	0.0
		> 55	0	5	5	0.0
Fem	Não	< 10	28	577	605	4.6
		10-19	5	200	205	2.4
		20-29	12	204	216	5.
		30-44	16	220	236	6.8
		45-54	4	91	95	4.2
		> 55	1	92	93	1.1
Masc.	Sim	< 10	0	0	0	-
		10-19	3	355	358	0.8
		20-29	1	361	362	0.3
		30-44	3	318	321	0.9
		45-54	0	93	93	0.0
		> 55	1	51	52	1.9
Masc.	Não	< 10	23	629	652	3.5
		10-19	4	161	165	2.4
		20-29	1	12	13	7.7
		30-44	0	10	10	0.0
		45-54	1	14	15	6.7
		> 55	4	26	30	13.3

Outra abordagem utilizadas pelos autores foi a de estudar a concentração populacional por domicílio. A hipótese formulada seria que uma doença infecciosa deveria encontrar uma agregação maior de pessoas do que outras doenças.

Analisando a tabela V responda :

VII.Qual a proporção de domicílios afetados pela doença ?

VIII.Qual o número médio de moradores, segundo tipo de domicílio (nenhum, um e mais de um caso de doença) ?

IX.Você acha esses dados compatíveis com doenças infecciosas ? e quanto a outras doenças ?

TABELA V
DISTRIBUIÇÃO DE CASOS DA DOENÇA, SEGUNDO DOMICÍLIO E
NÚMERO DE MORADORES

	Domicílios	N.º de moradores
Domicílios contendo apenas um caso de doença	10	60
Domicílios contendo mais de um caso de doença	40	300
Domicílios não contendo nenhum caso da doença	990	3800
Total de domicílios	1040	4160

Para examinar a possível relação entre status sócio-econômico e a doença em questão, os pesquisadores analisaram a incidência segundo renda familiar semanal média (tabela VI).

TABELA VI
INCIDÊNCIA DA DOENÇA DESCONHECIDA, SEGUNDO RENDA
FAMILIAR SEMANAL, DURANTE UM ANO DE OBSERVAÇÃO, PAÍS X

Renda(*)	População	Casos	Incidência
< 2.50	796	99	124.4
2.50-3.49	2888	240	83.1
3.50-4.49	4868	260	53.4
4.50-5.49	5035	177	35.2
5.50-7.49	5549	132	23.8
7.50-9.49	1832	23	12.6
≥ 9.50	769	2	2.6
Total	21737	933	42.9

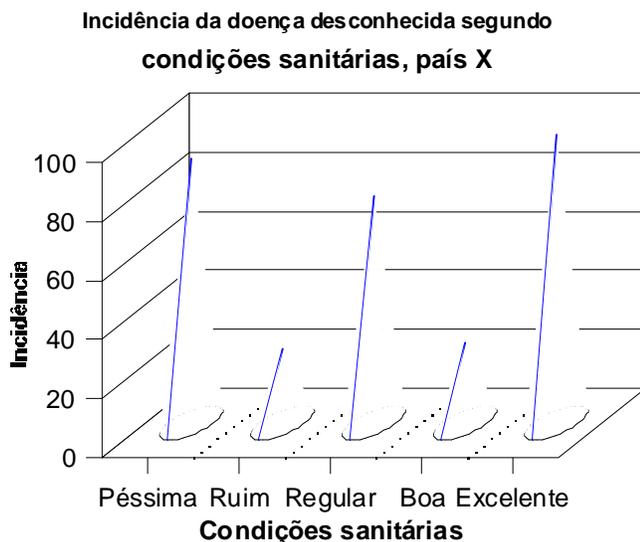
XI. Que fatores poderiam estar ligados ao poder aquisitivo e um maior risco de estar doente ?

XII. A tabela VI consegue descartar algumas etiologias de doença ? justifique.

Com o intuito de investigar as condições sanitárias, desenvolveram-se inquéritos perguntando sobre a higiene de uma forma geral, destino do esgoto, bem como abundância e qualidade da água nas 24 vilas. Estes dados foram transformados em um índice sanitário (ver gráfico III) e comparados com a incidência correspondente.

Estas características sanitárias são compatíveis com uma doença infecciosa ? justifique.

Gráfico III



Os autores desta fase da pesquisa chegaram a conclusão que uma bactéria cuja vetor seria encontrado em pulgas de rato, seria o responsável pela epidemia. Alguns anos depois, um segundo investigador começou a estudar o problema. Ele acreditava que a doença teria um componente nitidamente alimentar, baseado nas seguintes observações:

- Pacientes internados em clínicas psiquiátricas apresentavam uma alta incidência da doença, apesar de médicos e Fisioterapeutas jamais se encontrarem infectados.
- Jamais houve um caso sequer da doença entre o pessoal médico.

Para comprovar sua hipótese, este investigador realizou os seguintes trabalhos :

- Em um campo de prisioneiros, a uma parte dos detentos foi fornecida dieta suplementar, noutra a comida normal do presídio. Após algum tempo de observação, a incidência da doença, no grupo com dieta alterada, havia caído sensivelmente.
- Utilizando urina, fezes, sangue e saliva de doentes, este médico fabricou uma solução, injetando-a em si próprio e em seus familiares. Ninguém apresentou a doença.

Discussão final.

No começo de setembro de 1959, na cidade de Meknès, Marrocos, um tecelão observou, ao despertar pela manhã, que não podia mover os braços nem as pernas. Nos dias anteriores, ele e também sua mulher haviam sentido dores nos músculos ao redor da escápula, braços e pernas, tendo entretanto estas dores desaparecido. Tratou de despertar sua mulher, que observou dificuldade semelhante em movimentar as extremidades. A paralisia aumentou durante o dia, e à noite, a mulher estava tão incapacitada quanto o seu marido. Na mesma semana, dezenas de outras famílias de Meknès – pais, mães ou filhos, muitas vezes famílias inteiras – foram igualmente afetadas. Ao redor de 18 de setembro, cerca de 200 casos eram relatados diariamente. Em dezembro o número de vítimas passava de 9000 e continuava aumentando.

Para elucidar o problema, realizou-se um estudo que incluía um bairro com uma população de 10.000 habitantes. Nesse bairro, conviviam muçulmanos, cristãos e judeus de todas as classes sociais. Em cada grupo etário, 50% da população era masculina. Foram identificados 3.000 casos da doença nesta população (30%).

1) Porque foi estudado um bairro com as características acima descritas ?

Os dados obtidos na coleta de dados poderão ser vistos nas tabelas I a IV

Tabela I – Número de casos segundo idade e sexo

FAIXA ETÁRIA	MASCULINO	FEMININO
0 - 9	80	70
10 A 19	110	120
20 A 29	360	540
30 A 39	210	410
40 A 49	140	380
50 A 59	70	320
60 E +	30	160
TOTAL	1000	2000

Tabela II – Número de casos segundo classe social

CLASSE SOCIAL	Nº DE CASOS	Nº DE HABITANTES
ALTA	10	2000
MÉDIA	1100	3000
POBRE	1880	3000
MUITO POBRE	10	2000
TOTAL	3000	10000

Tabela III – Número de casos segundo religião

RELIGIÃO	Nº DE CASOS	Nº DE HABITANTES
MUÇULMANOS	2600	4000
CRISTÃOS	400	4000
JUDEUS	0	2000
TOTAL	3000	10000

Tabela IV – Distribuição etária da população do bairro estudado

FAIXA ETÁRIA	POPULAÇÃO
0 - 9	2800
10 A 19	2000
20 A 29	1700
30 A 39	1200
40 A 49	1000
50 A 59	700
60 E +	600
TOTAL	10000

- 2) Quais as principais características epidemiológicas desta doença ?
- 3) Porque é importante observar a composição etária do bairro e não apenas dos casos de doença ? É possível calcular algum coeficiente a partir destas 2 informações ?
- 4) Discuta quais as principais categorias etiológicas que poderiam estar implicadas nesta epidemia.

Na área em estudo, havia um quartel com 100 soldados, dos quais 2 adoeceram. A investigação esclareceu que ambos haviam estado fora do quartel nos dias anteriores. Suspeitou-se de contaminação alimentar, pois a única diferença entre os soldados era o fato de que aqueles não haviam tomado suas refeições no quartel. A doença também foi observada em vários cães.

Uma dona de casa chamou a atenção dos médicos para o óleo comestível *Le Cerf* que comprara. Não lhe havia agradado a cor escura do mesmo. Separou algumas frituras feitas com o óleo e as deu para o cachorro. Observando que nada acontecera ao animal. A senhora decidiu comer as frituras e continuar utilizando o mesmo. Duas semanas depois, todos, - a dona de casa, seu marido, filhos e cachorro estavam paralisados. Este óleo tinha um preço relativamente barato, se comparado com seus concorrentes.

O quadro clínico apresentado era similar ao já descrito em surtos por envenenamento por orto-cresil-fosfato, observados na Alemanha, Suíça e EUA em torno de 1939.

- 9) A existência de um óleo comestível contaminado poderia explicar os dados epidemiológicos ? justifique.
- 10) Seria possível o recolhimento do produto até o esclarecimento da questão ? justifique.

A análise química do óleo comestível *Le Cerf*, comprado no comércio de Méknes revelou que este continha tri-orto-cresil-fosfato (TOCP). O TOCP entra na composição de óleo para limpeza de armamentos e é extremamente neurotóxico. Descobriu-se que alguns comerciantes haviam comprado o óleo de uma partida excedente da base aérea de Nouasseur, da Força Aérea dos Estados Unidos, próxima à Casablanca, no mês de março de 1959. Havia uma grande quantidade deste, que utilizava o TOCP como aditivo.

Mesmo após alertadas contra o uso do óleo contaminado, alguns comerciantes, ao observarem que suas vendas baixaram nestas cidades, enviaram seus estoques para povoados mais distantes, onde o aviso não havia chegado. O rei Mohamed V e a Assembléia Marroquina decretaram a pena de morte que foi aplicada às pessoas que de forma consciente venderam o óleo. Os nervos destruídos pelo TOCP jamais se recuperariam. Por muitos anos, Méknes e outras cidades tiveram de carregar o ônus de milhares de pessoas incapacitadas para o trabalho. Das 10000 vítimas, 600 ficaram permanentemente acamadas. Cerca de 8000 necessitaram de Fisioterapia intensa por longo tempo.

Além dos dados censitários, a maioria dos países utiliza registro de estatísticas vitais colhidos de forma periódica (doenças, nascimentos, óbitos etc.).

- 11) Porque uma das melhores formas de se inferir sobre o estado de saúde de dada população é feita através do registro de óbitos da mesma ?

O coeficiente de mortalidade geral (CMG) mede o risco de morrer, por qualquer causa, em determinado local e momento do tempo, sendo calculado como :

$$\text{CMG} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de mortes, local X, ano Y}}{\text{Total de pessoas do local X, ano Y}} \times \text{base}$$

- 12) Calcule os CMG para os dados apresentados na tabela V. Eles representam o que você esperaria, visto as condições gerais dos países analisados ?

Nas tabelas VI e VII podemos analisar os coeficientes de mortalidade específicos (CME) segundo faixa etária para o Brasil e EUA.

- 13) Como este coeficiente é construído ? Repare que os CME do Brasil são sempre superiores aos dos EUA. Como explicar o menor CMG do Brasil, em vista dos CME ?

14) Repare que as estruturas etárias dos EUA e Brasil são diferentes. Uma das formas de se lidar com este problema consiste em padronizar a mortalidade, isto é, calcular a mortalidade do Brasil, caso nossa estrutura etária fosse semelhante à americana (ou vice-versa). Padronizar o coeficiente de mortalidade, utilizando a população americana como padrão (tabela VII)

Tabela V – População total, número de óbitos e CMG por 1000 habitantes de países selecionados, em anos próximos a 1982

País	Ano	Pop. Estimada para 1º de julho	Total de óbitos ocorridos no ano	CMG por 1000
Argélia	1982	19857006	209027	
Barbados	1980	248983	2012	
Guatemala	1981	6054227	75658	
Estados Unidos	1982	231534000	1985650	
Brasil	1982	126807000	781294	
Áustria	1983	7551842	93041	
Dinamarca	1983	5114297	57156	
Suécia	1983	8329025	90761	
Nova Zelândia	1983	3225530	25901	

Tabela VI – População total, número de óbitos e CME por 1000 para o Brasil, 1982

Faixa etária	Pop. Estimada para 1º de julho	Total de óbitos ocorridos no ano	CME por 1000
0 – 4	17477000	196527	11.24
5 – 14	30352000	16735	0.55
15 – 24	26723000	34896	1.31
25 – 34	18980000	42653	2.25
35 – 44	12653000	51655	4.08
45 – 54	9294000	71217	7.66
55 – 64	6200000	92247	14.88
65 – 74	3520000	121085	34.40
75 e +	1608000	154279	94.94
Total	126807000	781294	6.2

Tabela VI – População total, número de óbitos e CME por 1000 para os EUA, 1982

Faixa etária	Pop. Estimada para 1º de julho	Total de óbitos ocorridos no ano	CME por 1000
0 – 4	17372000	49270	2.84
5 – 14	33979000	9450	0.28
15 – 24	41507000	43450	1.05
25 – 34	39303000	49860	1.27
35 – 44	28079000	58370	2.08
45 – 54	22375000	124500	5.56
55 – 64	22095000	285550	12.92
65 – 74	16136000	468610	29.04
75 e +	10688000	896620	83.89
Total	231534000	1985680	8.6

15) Interprete os resultados obtidos

16) Enumere alguns dos problemas ligados aos coeficientes de mortalidade específicos e CMG no que se refere ao diagnóstico, faixa etária analisada, local do óbito e número de nascidos vivos.

17) Digamos que a população para o Estado do Rio de Janeiro em 1º de Julho de 1997 fosse de 6.034.289 homens e 6.429.327 mulheres. Neste ano (dados fictícios) ocorreram 112.000 óbitos entre os

homens (37.000 por causas externas) e 107.000 entre as mulheres (17.000 por causas externas). Calcule a mortalidade proporcional e a mortalidade específica por causas externas, para cada sexo. Aonde encontramos o maior risco de morrer por causas externas ?

Tabela VII – Construção das taxas de mortalidade, utilizando o método direto de padronização

Faixa etária	Pop. Estimada (EUA) para 1º de julho (A)	CME (Brasil) por 1000 hab. (B)	Óbitos esperados (B x A)
0 – 4	17372000	11.24	
5 – 14	33979000	0.55	
15 – 24	41507000	1.31	
25 – 34	39303000	2.25	
35 – 44	28079000	4.08	
45 – 54	22375000	7.66	
55 – 64	22095000	14.88	
65 – 74	16136000	34.40	
75 e +	10688000	94.94	
Total	231534000	6.2	

19) Observe a tabela XIX abaixo. Calcule para cada localidade:

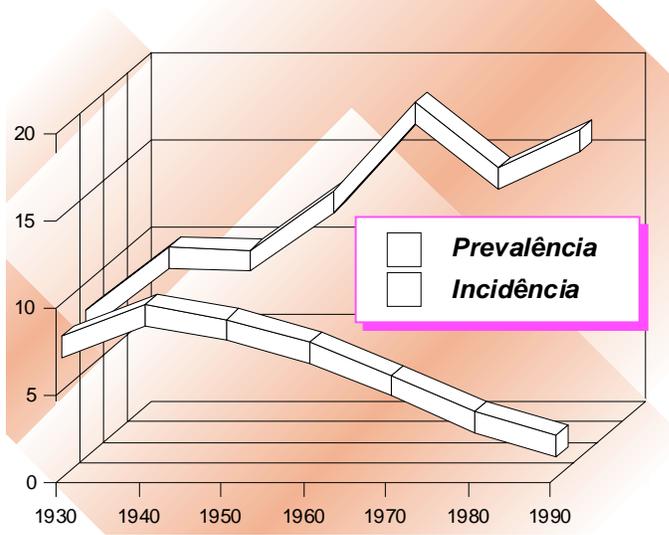
- O coeficiente de mortalidade entre crianças de 0 a 4 anos.
- O coeficiente de mortalidade por diarreia entre crianças de 0 a 4 anos.
- O coeficiente de mortalidade infantil.
- O coeficiente de mortalidade infantil precoce e tardio.
- O que podemos esperar das condições sócio-econômicas das localidades A e B ?

Dados hipotéticos de 2 localidades (A e B), para um determinado ano

Dados	A	B
População total	50.000	1.000.000
População de 0 a 4 anos	5.000	50.000
Óbitos de 0 a 4 anos	800	1000
Óbitos por diarreia em crianças de 0 a 4 anos	400	90
Óbitos em menores de 1 ano	690	900
Óbitos em menores de 28 dias	60	700
Nascidos vivos	3.000	20.000

20) Analisando o gráfico II abaixo, quais as explicações mais plausíveis para explicar o diferencial entre prevalência e a incidência observados ?

Coefficient



Investigação de um surto de MARS

Introdução

Entre 01 de abril de 1992 e 10 de janeiro de 1993, dezoito casos de MARS foram registrados pela CCIH no HOSPITAL X. Treze destes se acumularam entre 01 de novembro de 1992 e 10 de janeiro de 1993. Levando-se em consideração o número de internações de casos nestes 2 períodos de tempo (abril - outubro de 1992 e novembro-janeiro de 1993), calculou-se que a probabilidade de acúmulo de casos ter ocorrido ao acaso foi menor do que 1 em 10 milhões ($p < 0,00000001$). Devido a importância clínica e epidemiológica que as infecções por MARS representam, a CCIH decidiu investigar estes casos, com o objetivo de conhecer pontos comuns passíveis de prevenção ou vigilância futura.

Métodos

Foram estudados todos os casos de MARS, ocorridos entre 1 de novembro de 1992 e 10 de janeiro de 1993, o que configura o desenho desta investigação como um estudo descritivo. Não pretendemos neste momento testar hipóteses causais devido a:

1) Existirem falhas importantes nos prontuários do HOSPITAL X, que impedem um correto registro de pessoal/procedimentos envolvidos no atendimento dos pacientes.

2) A criação de uma coorte demandaria um tempo longo demais para a obtenção de resultados e a realização de um caso-controle traria um conjunto imenso de vieses.

3) A descrição dos casos, apesar de não permitir a comprovação de hipóteses causais, pode perfeitamente nos ajudar a formular as principais relações causais responsáveis por este surto, bem como medidas de prevenção a serem tomadas.

Os prontuários do período relacionado acima foram analisados do primeiro ao último dia de internação, obtendo-se dados acerca dos procedimentos invasivos, procedência dos doentes, idade, sexo, local de permanência e evolução.

Resultados

Na figura I, temos a junção de uma parte das informações coletadas. Num dos eixos encontramos os meses (a inclusão de outubro se deve a necessidade de observar todos os 13 pacientes desde o primeiro dia de internação).

Cada paciente é delimitado por uma linha pontilhada e identificado, ao final desta, para facilitar a discussão que virá a seguir, por um número variando de 1 a 13. O quarto onde o paciente se encontrava ao longo do tempo está representado diretamente na figura, bem como os principais itens que serão analisados, como internação por transferência de outro hospital (TR), broncoscopia (BQ), início e término de vancomicina (VCi e VCt respectivamente), infecção por MARS (MR), isolamento de contato (IC), alta por transferência para outro hospital (TRF).

O primeiro caso de MARS observado foi de uma senhora, com mais de 70 anos, que internou no HOSPITAL X procedente de sua casa, com uma ferida infectada no pé (decorrente de seu quadro diabético), cuja cultura foi colhida no dia seguinte a sua entrada; o fato de não haver no prontuário qualquer referência quanto ao resultado desta cultura, nos impede caracterizá-la como autóctone do HOSPITAL X ou importado. Devido ao fato do caso 1 não ter tido contato com os casos 2 a 5, nós iremos abandoná-lo pelo momento.

Os próximos 4 casos (2-5) possuem como características comuns o fato de terem ocorrido aproximadamente na mesma época, terem tido contato no 5º andar (2,3 e 5) ou no CTI (3 e 4) e finalmente terem realizado broncoscopia (3,4 e 5 - ver adiante).

O paciente 3 obteve alta no final de dezembro estando comprovadamente colonizado. Sua presença no 7º andar foi concomitante ao do paciente 7. Este último ao ser transferido para o CTI, encontra os casos nºs 8, 12 e 6. O nº 6 por sua vez, que apresentou infecção uma semana após ter dado entrada no HOSPITAL X (autóctone ? importado ?), estava infectado no mesmo andar onde surgiram os casos 11, 12 e 13. Nesta mesma época surge o caso 9 (talvez colonizado no mesmo período que os pacientes 2-5). Notar ainda que por esta figura :

a) exceto os casos 1 e 7, todos os outros se limitaram ao CTI e 5º andar.

b) Apesar de um óbvio lapso de tempo necessário entre a cultura e o início da terapia ou isolamento de contato (pois a data de infecção por MARS presente na figura, reporta a data quando a cultura foi feita e não a chegada do resultado), este tempo esteve acima dos 10 dias nos pacientes 2 (onde não há qualquer referência de tratamento/isolamento), 7 e 10.

MARSA

Broncoscopia	Sim	Não	Total
Sim	8	35	43
Não	5	1269	1274
Total	13	1304	1317

Obs: Taxa de ataque dos pacientes que fizeram broncoscopia = $8/43 = 18,6\%$
 Taxa de ataque dos pacientes que não realizaram a broncoscopia = $5/1274 = 0,3\%$
 Razão dos produtos cruzados (RPC) = 58, $p < 0,00001$

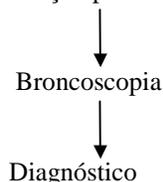
A taxa de ataque (proporção de casos de MARSA entre os pacientes que fizeram broncoscopia) foi ligeiramente menor do que 20%, enquanto que entre os pacientes que não fizeram este exame foi de 0,3 %. A razão dos produtos cruzados mostra que o risco em se ter MARSA, uma vez que o paciente tenha realizado uma broncoscopia, foi 58 vezes maior do que entre os doentes que não a realizaram (a RPC entre fumo e câncer de pulmão está em torno de 30, dependendo do estudo). Finalmente temos que a probabilidade de que a distribuição encontrada na tabela acima tenha sido aleatória é menor do que 1 em 10000 ($p < 0,00001$).

A questão relativa à causalidade da broncoscopia, bem como de qualquer outro exame complementar ou procedimento de suporte (Swan-Ganz, cateter vesical etc.) é bastante complexa. Se assumirmos que a broncoscopia estava causando parte ou a quase totalidade do surto, o esquema que melhor representaria esta hipótese seria :

Broncoscopia ---> paciente em risco ----> MARSA

Entretanto a broncoscopia poderia estar tendo uma relação causal nula ou inexistente, apesar de ser implicada como responsável através de qualquer teste estatístico que se utilize. Na figura abaixo, a broncoscopia seria implicada como causadora do surto, quando na verdade ela estaria entrando como método diagnóstico de um processo infeccioso já existente.

Paciente em risco → Múltiplos fatores → infecção por MARSA



Quando reexaminamos a figura I, vemos que o esquema exposto acima está acontecendo, ao menos em parte, com a broncoscopia, pois pelo menos 3 dos casos de MARSA que fizeram este exame o utilizaram como procedimento diagnóstico, cujo material de cultura assim obtido, comprovou o diagnóstico de MARSA, ao invés de causar o processo infeccioso. Recalculando a tabela à luz desta nova informação, temos que apesar da diferença continuar sendo estatisticamente significativa, a RPC cai de 58 para 22.

Discussão A investigação realizada pela CCIH, nos permite obter várias e importantes conclusões. a) A broncoscopia, caso esteja realmente implicada no surto, não é certamente o único ou mais importante item causal deste, visto que em 8 dos 13 casos ela simplesmente não foi realizada, e quando o foi, a sua entrada foi diagnóstica. A implicação estatística desta técnica deve ser vista com muita cautela, pois um artefato pode facilmente explicar esta associação. Apesar disso, cabe à CCIH investigar a forma como este procedimento vem sendo realizado.

b) Existe uma importante concentração dos casos no CTI e 5º andar, o que torna muito provável que o manuseio dos doentes (pelos clínicos, corpo de Fisioterapia, enfermeiros etc.) seja responsável pela propagação do surto. Medidas como uma maior rapidez para se iniciar o isolamento de contato com cada paciente, possui um grande impacto na diminuição da incidência de MARSA, bem como de um grande número de infecções hospitalares. Em janeiro, a CCIH orientou os colegas do HOSPITAL X quanto a diversas medidas de controle, o que resultou que o número de casos de MARSA caísse para apenas 4 (entre 10 de janeiro e 31 de março), sendo que destes, 3 vieram infectados de outros hospitais.

c) Segundo a setor financeiro do HOSPITAL X, a Seguradora responsável pelo mesmo pagava em março de 1993, cerca de U\$1500 por cada dia de internação no CTI e aproximadamente U\$ 600 por cada dia de internação no quarto. Levando-se ainda em consideração, que cada tratamento com vancomicina custava aproximadamente U\$1500 por paciente, os 11 casos originados no HOSPITAL X entre 1 de novembro de 1992 e 10 de janeiro de 1993, custaram no mínimo 46200 adicionais para a Seguradora (supondo-se que os pacientes 1 e 6 já vieram infectados, e que cada paciente infectado ficasse apenas mais um dia internado no CTI e mais 2 dias adicionais no quarto). Apesar de que o número de dias adicionais num hospital, devido a alguma infecção hospitalar, ser ainda polêmico na literatura, os dados apresentados acima talvez sejam muito mais por uma subestimativa do custo adicional.

Conclusões A investigação do surto de MARSa, ocorrido no HOSPITAL X entre 01 de novembro de 1992 e 10 de março de 1993, nos permite concluir que a disseminação do mesmo teve origem na manipulação dos doentes, por alguns ou pelo conjunto dos profissionais que atuam no leito. Existe uma possibilidade razoável de que exames complementares, tais como a broncoscopia, atuem como co-fatores na infecção. A atuação da CCIH conseguiu eliminar o surto, ainda durante o mês de janeiro.

- 1) Um estudo realizado com 285 pacientes portadores de Esquistossomose revelou que 59% deles afirmavam, enquanto 41% negavam, a existência de "caramujos" na água que era utilizada pela família. Uma equipe de técnicos visitou as 285 moradias e encontrou os referidos insetos em 200 delas. Dentre estas, constatou-se que em 150 moradias os insetos haviam sido vistos pelos doentes, não tendo sido percebidos nas outras 50.
 - a) Calcule a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos da informação prestada pelos pacientes.

b) Admita que a credibilidade dos informantes, a validade das perguntas e a confiabilidade do questionário utilizado sejam as mesmas do estudo anterior. Qual seria o impacto nos valores preditivos, se a aplicação deste teste fosse feita em uma situação na qual a proporção de casas infestadas fosse de 30%?

c) Se o dinheiro disponível para a erradicação da Biomphalaria for escasso e você não puder desperdiçar inseticida, qual situação (em termos de prevalência) é a mais indicada para se utilizar este questionário? Justifique.

3) A tabela abaixo mostra os coeficientes de mortalidade geral e específicos por faixa etária hospitalar em 1980 para a população masculina brasileira e sueca.

- a) É possível comparar os coeficientes gerais de mortalidade no Estado de São Paulo e Suécia? Justifique sua resposta.
- b) Padronize esses dois coeficientes e explique as diferenças encontradas.

População masculina (nº e %) e coeficientes específicos de mortalidade (por mil homens), segundo grupo etário, Estado de São Paulo e Suécia, 1980.

Grupo etário (anos)	São Paulo			Suécia		
	Pop.	(%)	Coef. de Mortalidade	Pop.	(%)	Coef. de Mortalidade
0 – 1	339.111	2,7	62,0	49.380	1,2	8,14
1 – 4	1.207.917	9,7	1,88	200.284	4,9	0,37
5 – 19	3.954.841	31,6	0,96	875.852	21,3	0,37
20 – 49	5.432.228	43,5	4,06	1.696.993	41,3	1,94
≥ 50	1.577.401	12,5	32,9	1.295.163	31,3	35,3
Total	12.511.498	100,0	8,1	4.117.672	100	12,1

Os primeiros estudos relacionando a concentração de flúor e as cáries dentárias, data de 1916, sendo que o primeiro artigo estudando especificamente esta relação, foi publicado em 1929 (A fluorose epidêmica e sua relação com as cáries dentárias; H. Trendley Dean; Public Health Reports 53(33):1443-1452, 1938), onde McKay argumentava que não era razoável a suposição de que as cáries seriam oriundas de uma estrutura defeituosa do esmalte dental”. A partir destes estudos, o governo americano estudou a concentração média de flúor de algumas cidades inspecionadas. Realizaram-se também exames em amostras de crianças que haviam nascido em cidades com diferentes concentrações de flúor na água.

Qual o tipo de desenho epidemiológico utilizado ? justifique. Cite suas principais vantagens e desvantagens.

Analise a tabela I, II abaixo. Quais as suas conclusões ?

Tabela I – Percentual de crianças com nove anos de idade sem cáries, em seis cidades classificadas de acordo com o uso contínuo de água com diferentes concentrações de flúor.

Localidade	Conteúdo de Flúor (ppm)	Número de crianças examinadas
Pueblo, Colorado	0,6	49
Junction City, Kansas	0,7	30
East Moline, Illinois	1,5	35
Monmouth, Illinois	1,7	29
Galesburg, Illinois	1,8	39
Colorado Springs, Colorado	2,5	54

Tabela II

Localidade	Crianças sem cáries					
	Todos os dentes		Permanentes		Provisórios	
	Número	(%)	Número	(%)	Número	
Pueblo, Colorado	3	6	18	37	4	9
Junction City, Kansas	0	0	8	26	1	3
East Moline, Illinois	2	6	4	11	8	33
Monmouth, Illinois	6	21	16	55	6	21
Galesburg, Illinois	8	20	22	56	11	28
Colorado Springs, Colorado	13	24	22	41	21	40

A incidência racial e social do colo do útero

Histórico

Inúmeras culturas tratavam a menstruação feminina como algo impuro, conforme pode ser visto em alguns trechos abaixo :

Judeus (Levítico XX, 18) : “Se alguém se juntar a uma mulher durante o fluxo menstrual, onde ela mesma mostrou o fluxo de seu sangue, ambos deverão ser exterminados de seu povo”.

(Levítico XX 26-28): “Toda a cama em que dormir e todo o móvel sobre o qual sentar ficarão imundos, quem tocar estas coisas deverá lavar-se, ficando imundo até o entardecer”.

Ritual parsi: “Qualquer mulher que tenha um fluxo normal ou anormal de sangue, deve ser colocado num prédio separado, para impedir que manche os elementos da terra, fogo e água”. O coito com uma mulher que tenha um fluxo normal ou anormal de sangue é um delito que se pune com 200 chibatadas. Um fluxo de sangue que dure mais de nove noites é um mal de espírito”.

Ritual hindu: “A mulher deve ser isolada por três dias, seguidos de uma cerimônia que inclui 36 imersões completas em um rio. As casas dignas devem ter um aposento separado para elas. Nas mais pobres, elas devem ficar na varanda ou num canto do estábulo. Se, como resultado de uma enfermidade, a menstruação continua aparecendo, a mulher não é impura e deve ser tratada como se não estivesse menstruando, apesar de não poder tomar parte de cerimônias religiosas”.

Vineberg (1919) notou que apesar de mulheres judias em Nova Iorque apresentarem as “piores condições higiênicas possíveis”, com numerosas lesões de colo de útero, pouquíssimas apresentavam câncer de colo uterino. Lane-Clayton (1927) associaram o câncer de colo uterino com a paridade, no sentido de que as judias tendiam a casar-se mais precocemente que seus vizinhos não judeus. Fabien Gagnon foi um dos primeiros autores a relacionar associar o tumor de colo de útero com a presença de cervicite.

Supondo-se que a cervicite estivesse realmente envolvida como um dos agentes causais do câncer de colo de útero, como explicar as associações anteriores com a baixa prevalência entre judias ?

1) No ano passado, um polêmico livro intitulado “A curva normal” foi publicado. Nele os autores alegavam que as pessoas da raça negra tinham um QI estatisticamente menor ($p < 0,05$) do que indivíduos da raça branca. Supondo-se que a amostra traçada para brancos e negros fosse suficientemente ampla, descreva :

➤ Uma família de vieses que poderia estar falseando esses resultados. Explique, com detalhes, seu mecanismo de atuação.

➤ que representa o termo “curva normal”, bem como $p < 0,05$?

2) Em 1950, Ernest L. Wynder e Everts A. Graham (Journal of the American Medical Association 143(4):329-336, 1950) publicaram um artigo intitulado “O consumo de tabaco como possível fator etiológico do carcinoma broncogênico: um estudo de 684 casos comprovados”. Uma das razões para a realização deste trabalho, foi a observação de que estava havendo um aumento significativo do câncer broncogênico, sendo que uma grande proporção destes pacientes era fumante.

Qual a metodologia empregada nesses primeiros trabalhos relacionando fumo e câncer ? justifique.

Este trabalho consistiu de 684 casos confirmados de Carcinoma broncogênico (CB), onde quase todos os casos (634) foram entrevistados pessoalmente pelos autores, alguns receberam o questionário pelo correio (33) e outros (17) foram respondidos por algum familiar ou amigo próximo.

Qual o problema de se entrevistar pacientes com CB ? em que esses erros são influenciados pelo fato do médico saber quem tem CB ?

Qual o problema de se obter informações através dos familiares ou amigos ? este dado chegou a afetar o estudo ? justifique.

Uma das informações coletadas versava sobre o tempo de consumo de tabaco. Porque o tempo prévio de exposição é uma variável fundamental ? cite alguns dos vieses introduzidos nesta pergunta.

Os pacientes controle foram limitados em relação à idade, isto é, excluiu-se aqueles com menos de 30 anos de idade. Qual a importância de se limitar a idade dos controles ? poderíamos utilizar a técnica de pareamento neste estudo ? justifique.

Análise os gráficos I a V. Quais suas conclusões ?

Gráfico I

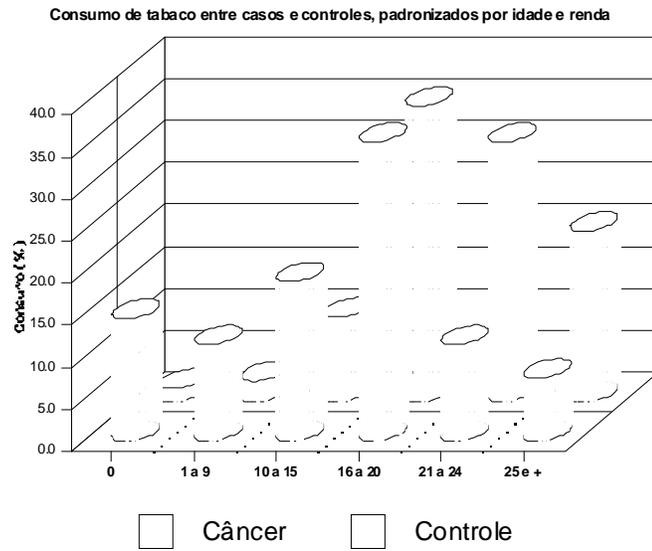


Gráfico II

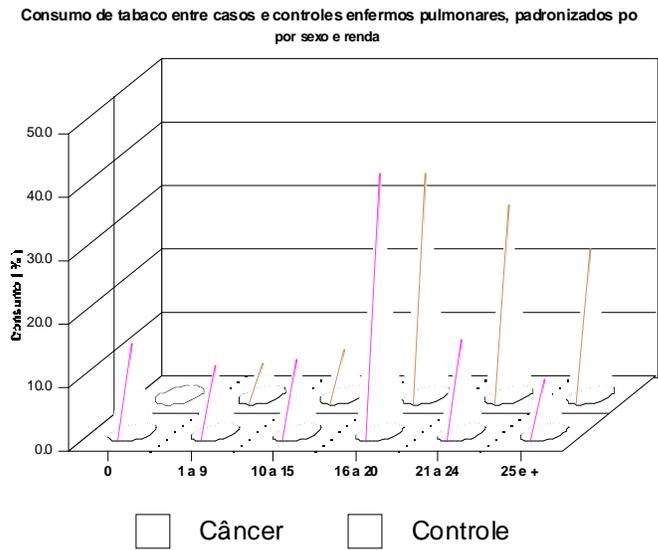


Gráfico III

AUTORIA: MAURÍCIO DE ANDRADE PÉREZ

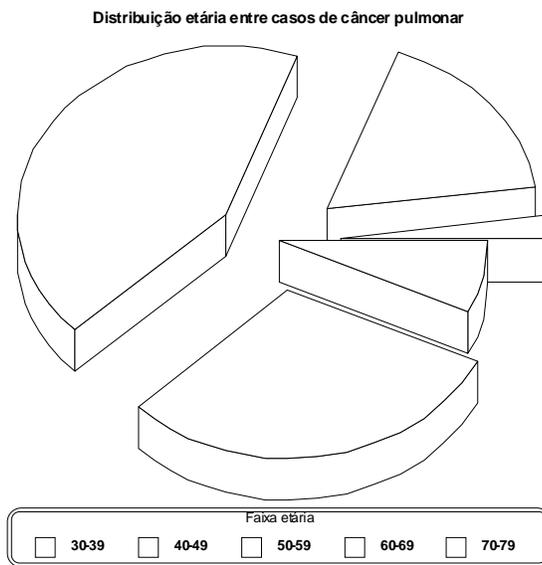


Gráfico IV

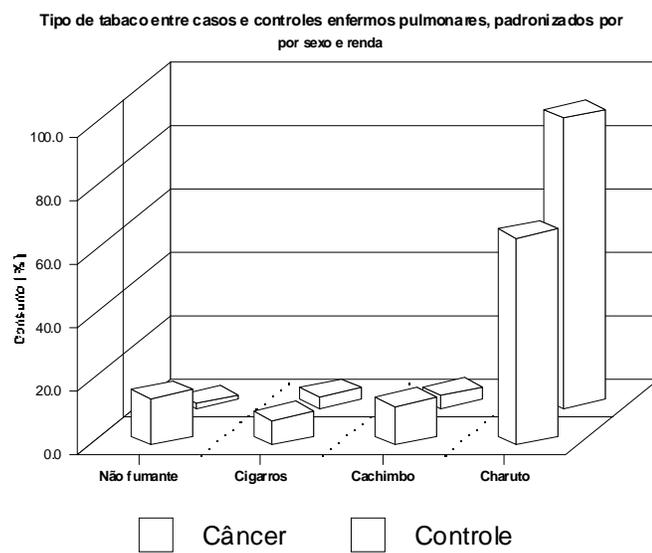
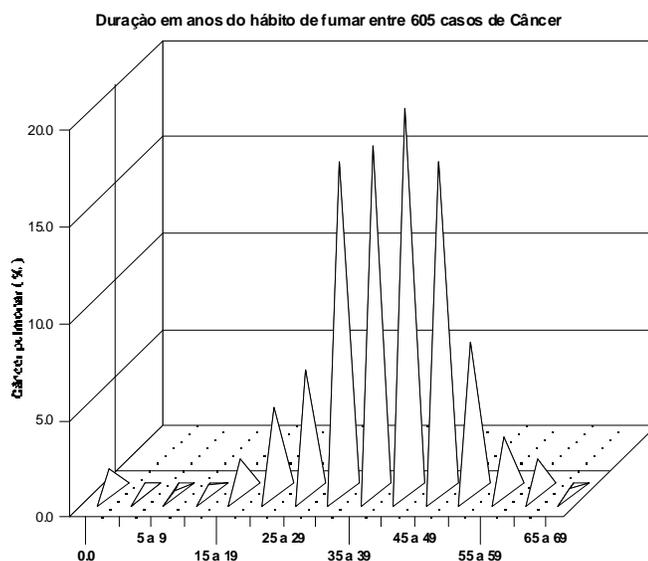


Gráfico V



Um estudo controlado sobre acidentes automobilísticos fatais em Nova York (James R. McCarrol; William Haddon Jr.: Journal of Chronic Diseases, 15:811-826, 1962).

Em 1962, Carro & Haddon publicaram um interessante estudo sobre acidentes fatais em Nova York. Os casos foram obtidos nos registros policiais de acidentes fatais. Os controles foram selecionados através de uma amostra dos motoristas que transitavam na mesma hora e local e dia da semana onde os acidentes haviam ocorrido previamente. Inicialmente os autores subdividiram os acidentes segundo diversas categorias (seis grupos), optando durante a análise por reclassificá-los em apenas dois (motoristas culpados e não culpados pelo acidente). Devido ao grau de dificuldade, em se obter uma população controle, um carro que estivesse trafegando às 2 hs da madrugada de sábado e que aceitasse ser entrevistado, os autores não levaram em consideração as condições climáticas do momento do acidente.

A escolha dos controles foi adequada ? justifique.

Analise as duas tabelas abaixo : As variáveis idade e condições da pista poderiam ser consideradas como variáveis de interferência (confounders) para este estudo ? podemos considerá-las importantes diante da análise das tabelas ?

Condição da rodovia no momento do acidente e durante a entrevista subsequente com os controles.

Condições da pista	Casos	Controles	Total
Molhada	9	6	15
Seca	34	37	71
Total	43	43	86

p = 0,38

Uma das hipóteses a serem testadas é a de que mulheres estariam mais envolvidas em acidentes fatais do que homens. Analisando a tabela abaixo, podemos descartar a variável sexo como sendo importante na causalidade dos acidentes ? justifique.

Categoria do acidente	Grupos	Homens	Mulheres	Total	P valor
Motoristas culpados	Caso	30	0	30	0,04
	Controle	160	20	180	
Motoristas não culpados	Caso	13	0	13	0,23
	Controle	69	9	78	
Total		272	29	301	

Uma das variáveis mais importantes do estudo era obviamente o consumo de álcool dos motoristas. Interprete a tabela abaixo.

Categoria do acidente	Grupos	Consumo de álcool em mg (%)							
			0	<20	20-29	100-249	250-399	SI	Total
Motoristas culpados	Caso	N	7	0	3	2	12	2	26
		(%)	27	0	12	7	46	8	100
	Controle	N	115	4	27	8	0	2	156
		(%)	74	3	17	5	0	1	100
Motoristas não culpados	Caso	N	7	0	0	0	3	1	11
		(%)	64	0	0	0	27	9	100
	Controle	N	50	5	7	1	0	3	66
		(%)	76	8	11	2	0	5	102
Total geral	Caso	N	14	0	3	2	15	3	37
		(%)	38	0	8	5	41	8	100
	Controle	N	165	9	34	9	0	5	222
		(%)	74	4	15	4	0	2	100

Associação entre consumo crescente de álcool e acidentes : $p < 0,001$

Outro achado importante era a relação entre acidentes e estado civil. Analise e interprete a tabela abaixo.

Estado civil		Concentração sanguínea de álcool		Total
		0-99 mg %	> 100 mg %	
Casados ¹	Casos	5	4	9
	Controles	103	5	108
Solteiros ²	Casos	5	10	15
	Controles	43	3	46
Total ³		156	22	178

1 $p < 0,001$ (solteiros e consumo de álcool) x casos e controles

2 $p < 0,001$ (casados e consumo de álcool) x casos e controles

3 $p < 0,01$ (solteiros x casados x casos x controles)

Algumas turmas de Fisioterapia resolvem comemorar o final do semestre com um almoço baseado na culinária portuguesa. Seis horas após o almoço, dos 140 alunos que compareceram ao evento, 60 apresentaram sinais e sintomas compatíveis com intoxicação alimentar aguda (Salmonelose). Para esclarecer o surto, criou-se uma definição de casos 100% sensível (intoxicação seria qualquer caso de diarreia e/ou vômito pelo menos 2 horas após o almoço).

Porque devemos utilizar uma definição altamente sensível ? quais as conseqüências ?

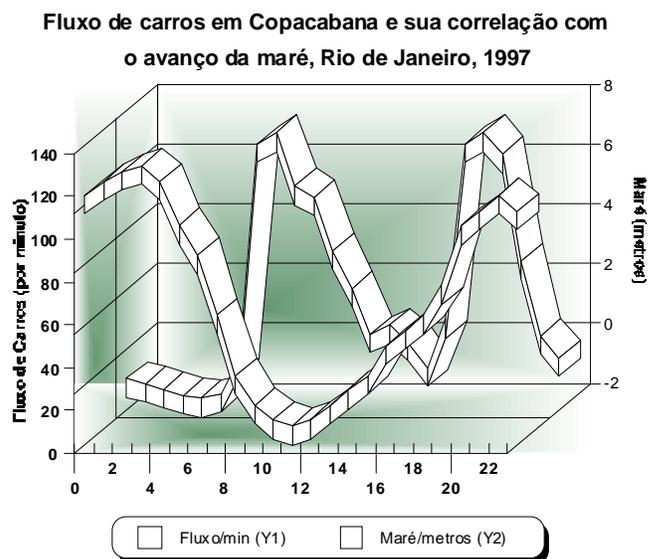
Realizou-se um levantamento de todos os alimentos servidos, criando-se assim um questionário que foi utilizado na entrevista de todos os alunos que participaram no almoço, obtendo-se a tabela abaixo.

Alimento	Doentes		Não doentes		Total
	Comeu	Não comeu	Comeu	Não comeu	
Bacalhau à Zé do Pipo	40	20	70	10	140
Bolinho de bacalhau	55	5	75	5	140
Cascarra guisada	10	50	30	50	140
Cozido à Portuguesa	40	20	40	40	140
Leitão à Transmontana	50	10	60	20	140
Pão de ló de Alpiarça	30	30	40	40	140
Caldeirada à Setubalense	58	2	75	5	140
Pastel de Santa Clara	58	2	65	15	140
Cavacas de Avis	50	10	5	75	140
Barrigas-de-freira	10	50	75	5	140
Perdizes Fritas à Outeiro	25	35	50	30	140

Qual o desenho de estudo que foi realizado ? cite suas principais vantagens e desvantagens. Calcule as medidas necessárias para estabelecer qual o alimento responsável pelo surto.

2) Podemos dizer que ao realizar um estudo científico, podemos encontrar três tipos de associações : artificial (ou espúria), não-causal (indireta) e causal. Cite e exemplifique quais os vieses que estão envolvidos nas duas primeiras associações.

3) Analise o gráfico abaixo :



Podemos dizer que existe uma associação entre a mudança da maré e o fluxo de carros em Copacabana ? justifique.

Digamos que esta associação seja estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Quais os principais fatores contra e a favor de uma relação causal ?

3) Um enfermeiro, ao analisar o movimento mensal do ambulatório de um hospital, chegou à seguinte tabela :

Uso de sapatos italianos	Melhoria na Fisioterapia		Total
	Sim	Não	
Sim	400	100	500
Não	800	2000	2800
Total	1200	2100	3300

Obs: $p < 0,000001$

Qual o estudo realizado ? calcule a medida de risco correspondente. O que significa o p-valor ? podemos dizer que estamos diante de uma relação causal ? como faríamos para aprofundar a relação acima estabelecida ?

O enfermeiro analisa a relação causal acima descrita, montando as 2 tabelas abaixo.

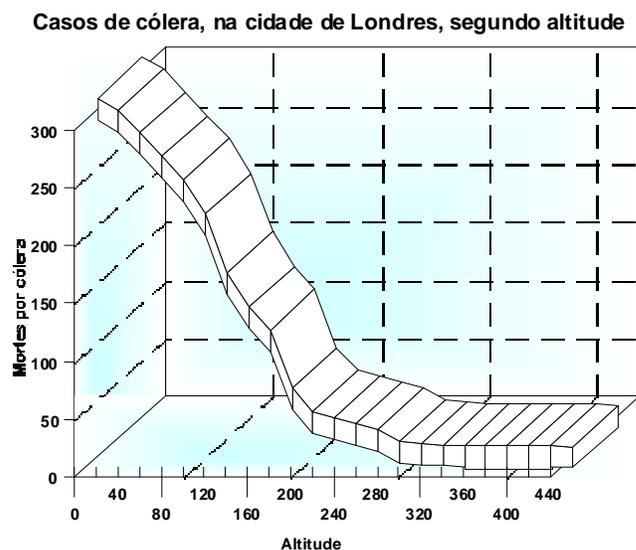
Uso de sapatos italianos (baixa renda)	Melhoria na Fisioterapia		Total
	Sim	Não	
Sim	1	3	4
Não	699	1997	2696
Total	700	2000	2700

Uso de sapatos italianos (alta renda)	Melhoria na Fisioterapia		Total
	Sim	Não	
Sim	400	80	480
Não	100	20	120
Total	500	100	600

Qual a razão dos produtos cruzados para cada uma. Interprete os resultados.

Construa uma tabela para investigar a associação renda familiar/melhoria na Fisioterapia e analise os resultados. O que representa o uso de sapatos italianos ?

4) No século XIX, uma série de epidemias de cólera atingiu a cidade de Londres. Uma das teorias vigentes dizia que os “maus-ares” (origem inclusive da palavra malária) da cidade, emanados do rio Tâmis seriam os responsáveis pela epidemia. Um famoso médico da época, William Farr, publicou um trabalho onde encontrava-se o gráfico abaixo. Descreva e interprete o mesmo.



Na mesma época, um brilhante médico anestesista, John Snow, através de uma série de artigos demonstrava que a transmissão se dava através da veiculada hídrica (microorganismos ainda não haviam sido identificados). Quais foram os vieses introduzidos por Farr ?

Na mesma época, um brilhante médico anestesista, John Snow, através de uma série de artigos demonstrava que a transmissão se dava através da veiculada hídrica (microorganismos ainda não haviam sido identificados). Quais foram os vieses introduzidos por Farr ?

5) A causalidade entre o hábito de fumar e o câncer de pulmão (carcinoma epidermóide indiferenciado) foi reconhecida em 1964 pelo Serviço de Saúde Pública Americano. As conclusões desta comissão levaram em conta inúmeros artigos entre os quais os listados abaixo :

a) Wynder e Graham selecionaram um grupo de pacientes internados com câncer, utilizando como grupo de comparação pacientes hospitalares (reveja o seminário da semana passada). Os médicos entrevistadores sabiam de antemão qual o diagnóstico de cada paciente.

Qual o estudo realizado por Wynder e Graham. Justifique. Os dados deste trabalho referem-se a prevalência ou incidência de câncer ?

Uma das tabelas publicadas pelos autores está apresentada abaixo.

Dados sobre o hábito de fumar cigarros entre 605 homens com câncer de pulmão e 780 doentes sem câncer, ajustados por idade

Quantidade diária de cigarros fumados por 20 anos ou mais	Distribuição Percentual	
	Câncer	Comparação
Menos de 1	1	15
1 a 9	2	12
10 a 15	10	19,0
16 a 20	35	36
21 ou mais	51	19

Complete as tabelas abaixo calculando a RPC para cada uma. Quais as conclusões ?

Cigarros	Câncer	Controle	Cigarros	Câncer	Controle
1 - 9			16 - 20		
≤ 1			≤ 1		
Cigarros	Câncer	Controle	Cigarros	Câncer	Controle
10 - 15			≥ 21		
≤ 1			≤ 1		

Inadvertidamente, os autores entrevistaram 286 doentes onde o diagnóstico era desconhecido. Os resultados, padronizados por idade, são mostrados na tabela abaixo.

Dados sobre o hábito de fumar cigarros entre 100 homens com câncer de pulmão e 186 doentes sem câncer, com diagnóstico inicial desconhecido, ajustados por idade

Quantidade diária de cigarros fumados por 20 anos ou mais	Distribuição Percentual	
	Câncer	Comparação
Menos de 1	0	14
1 a 9	5	11
10 a 15	7	11
16 a 20	35	41
21 ou mais	53	23

Complete as tabelas abaixo calculando a RPC para cada uma. Quais as conclusões ?

Cigarros	Câncer	Controle	Cigarros	Câncer	Controle
1 - 9			16 - 20		
≤ 1			≤ 1		
Cigarros	Câncer	Controle	Cigarros	Câncer	Controle
10 - 15			≥ 21		
≤ 1			≤ 1		

Comparando as RPC de ambos os grupos, como estes resultados afetam suas conclusões ?

Num outro estudo clássico, Doll e Hill compararam 649 homens com câncer de pulmão, comparando-os com 649 controles com outras doenças. Os entrevistadores também tinham conhecimento prévio sobre os diagnósticos. Neste trabalho entretanto, 209 pacientes entrevistados como tendo câncer de pulmão, tinham na verdade outra patologia (um hospital mandou uma lista como sendo câncer, todos os pacientes que fizeram broncoscopia). Este erro atrapalhou ou ajudou os autores ? justifique.

Analise as tabelas abaixo, calculando a RPC correspondente. Interprete os resultados, comparando-os com os trabalhos de Wyner e Graham. O que essa concordância de resultados representa em termos de causalidade ?

Fumante	Câncer	Controle
Sim	647	622
Não	2	27

$P < 0,00001$

Dados sobre o hábito de fumar cigarros entre 649 homens com câncer de pulmão e 649 doentes sem câncer, 1950

Quantidade diária de cigarros fumados por 20 anos ou mais	Distribuição Percentual		RPC
	Câncer	Comparação	
Não fumante	2	27	
1 a 4	33	55	
5 a 14	250	293	
15-24	196	190	
25 ou mais	168	84	

Ainda em 1950, Levin, Goldstein e Gerhardt revisaram os prontuários do Roswell Memorial Institute, Buffalo, EUA. Este hospital era especializado em câncer, sendo que fazia parte da anamnese padrão do mesmo, a coleta da história progressiva de fumo, uma norma estabelecida desde 1938. Os autores também encontraram uma associação entre câncer e fumo. Qual a fundamental diferença entre este estudo e os anteriormente apresentados. Em que este dado auxilia nas conclusões ?

Inúmeros estudos retrospectivos apontavam para a mesma direção isto é, uma associação, possivelmente causal entre fumo e câncer. Todavia esses resultados eram criticados pelo fato de serem baseados em estudos retrospectivos ou transversais. Quais as principais críticas que podemos fazer a estes desenhos epidemiológicos ?

Estudos de coorte

Em 1964, 7 estudos de coorte foram concluídos, estudando a associação entre fumo e câncer, sendo os principais os clássicos estudos de Doll e Hill, Hammond e Horn e Dorn. Por se tratar de um clássico da literatura epidemiológica, iremos aqui analisar o trabalho de Doll e Hill (Richard Doll; Austin Bradford Hill. A mortalidade em relação com o hábito de fumar: dez anos de observação sobre médicos britânicos. *British Medical Journal* 1:3999-1410 e 1460-1467, jun 1964).

Diante das críticas que os estudos seccionais ou retrospectivos estavam sujeitos, Doll & Hill planejaram e executaram um estudo de coorte. Um problema logístico grave, decorria do fato do câncer de pulmão ser uma doença relativamente rara (conseqüentemente necessitando de uma amostra de considerável tamanho). O acompanhamento de tal população apresenta grandes entraves operacionais com custos elevados. Uma brilhante idéia que os autores tiveram foi a de acompanhar a doença entre a população de médicos, resolvendo assim as seguintes questões:

- ✓ grande receptividade da comunidade médica, cooperando ao máximo com o estudo.
- ✓ documentação detalhada sobre o paradeiro dos médicos ingleses.
- ✓ diagnóstico com os detalhes possíveis, para a técnica médica da época, sobre diagnóstico de doenças ou óbitos.
- ✓ grande população disponível
- ✓ diminuição dos custos de entrevistas, pois muitas etapas foram cumpridas através de questionários enviados pelo correio.

Os questionários continham poucas perguntas (quantidade de fumo/dia, se haviam parado de fumar, número de anos fumando e tipo de fumo. Cerca de 70% dos questionários enviados foram respondidos, o que representa uma marca difícil de ser quebrada neste tipo de entrevista.

Porque ninguém iniciou um estudo de coorte anteriormente, publicando uma série de estudos retrospectivos e/ou seccionais ?

Os estudos retrospectivos são necessariamente inferiores aos de coorte ? justifique.

Qual o viés potencialmente introduzido pela não resposta de 30% dos questionários ?

De fato, os autores verificaram que uma razoável parcela dos que não responderam, estavam gravemente doentes. Em que este fato compromete o estudo de Doll & Hill ? (analise o gráfico abaixo).



Após este primeiro questionário os médicos foram divididos em duas categorias : expostos (fumantes) e não expostos.

Como classificar as pessoas que começam o estudo como fumantes e o completam como não fumantes (ou vice-versa), médicos que morrem por outras doenças antes de terminar o acompanhamento etc. ?

Utilizando diversas fontes de registros (Conselho britânico de Medicina, Registro de óbitos, Consulados etc., os autores conseguiram senão a totalidade, uma proporção bastante razoável dos óbitos entre médicos. Na tabela abaixo encontramos as taxas de mortalidade por câncer pulmonar, segundo número de cigarros e idade.

Idade e número de cigarros fumados: taxa de mortalidade por 1000 pessoas-ano, devido a câncer de pulmão

Idade	Não Fumantes	Cigarros fumados diariamente		
		1-14	15-24	≥ 25
35-44	0.05	0.07	0.01	0.11
45-54	0.01	0.31	0.62	0.75
55-64	0.01	0.48	2.31	3.88
65-74	0.01	2.69	5.16	6.48
≥ 75	1.11	2.68	7.27	16.33
Todas as idades	0.07	0.57	1.39	2.27

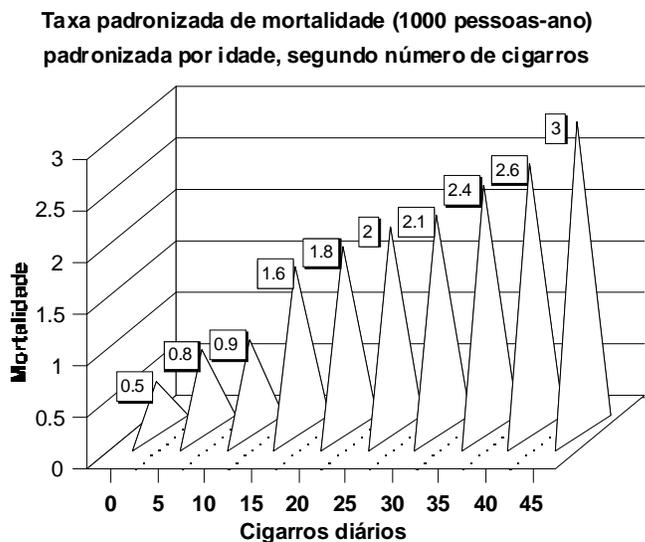
Calcule :

O risco relativo (RR) entre não fumantes e cada categoria de fumantes.

O RR entre não fumantes maiores de 75 anos e as outras categorias de fumantes na mesma faixa etária.

Quais as suas conclusões ?

Uma outra maneira de expressar estes resultados pode ser vista no gráfico abaixo. Quais são as suas conclusões ?



1) Examine as tabelas I e II abaixo. Calcule o risco relativo (RR) da incidência de Pneumonia em pacientes de UTI, frente aos fatores de risco fumo e prótese ventilatória.

Tabela I

Fumante	Pneumonia		
	Sim	Não	
Sim	300	200	500
Não	50	2050	2100
Total	350	2250	2600

Tabela II

Prótese ventilatória	Pneumonia		
	Sim	Não	
Sim	200	300	500
Não	150	1950	2100
Total	350	2250	2600

- 2) Subtraia o RR obtido com o Fator de risco fumo (RR_{fumo}) do Fator de risco prótese ventilatória ($RR_{\text{prótese ventilatória}}$). Como se chama a taxa que você acabou de calcular ? o que representa este resultado ?
- 3) Se quisermos expressar o mesmo dado em termos percentuais, podemos lançar mão do risco atribuível proporcional (RA_p), onde :

$$RA_p = 1 - \frac{RR_{\text{prótese ventilatória}}}{RR_{\text{fumo}}}$$

- 4) o que representa este resultado ?

Leucemia relacionada com a radiação em Hiroshima e Nagasaki, 1946-1964. Distribuição da incidência e tempo de aparecimento (O Joseph Bizzozzi Jr, Kenneth G. Johnson, Antonio Ciocco, Takashi Hoshino, Takashi Itoga, Shigeki Toyoda e Sho Kawasaki. *New England Journal of Medicine* 274(20):1095-1101, 1996).

Ao final da 2ª Grande Guerra, os americanos resolveram lançar duas bombas atômicas em cidades povoadas principalmente por civis no Japão. Entre as inúmeras causas deste ato podemos citar :

Curiosidade científica para descobrir o que aconteceria.

Término rápido da Guerra (razão até hoje alegada pelos EUA, visto que a tomada de cada ilha do Japão representava uma verdadeira carnificina).

Vingança em relação ao bombardeio de Pearl Harbor.

Pressão política sobre a União Soviética, inaugurando uma era conhecida como “Guerra Fria”.

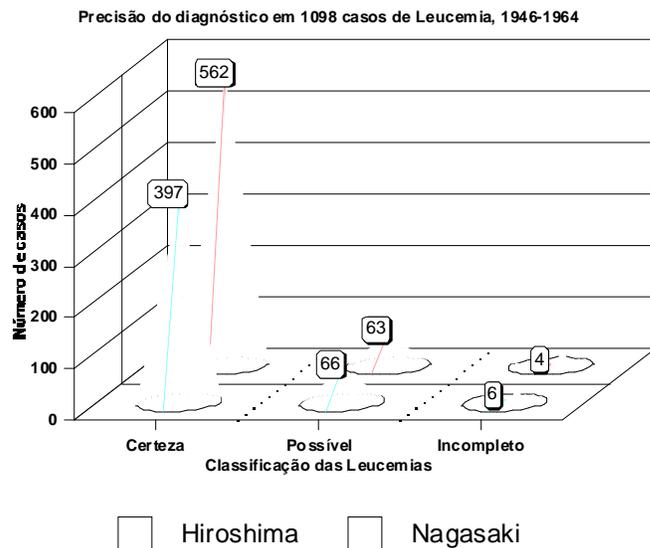
Existe uma farta documentação histórica sobre o assunto. O lançamento dessas bombas entretanto matou milhares de civis e militares em milésimos de segundos (é clássica a foto de um soldado, que montava guarda próximo a uma escada, sendo ambos carbonizados e literalmente “impressos numa parede próxima”). Este ato entretanto permanecerá durante décadas, afetando pelo menos algumas gerações do pós-guerra.

Após a explosão das bombas, formou-se, em 1946, uma comissão de acompanhamento das diversas doenças que poderiam aparecer nesta população. Os autores do artigo deste seminário investigaram o aparecimento de casos de leucemia. Uma das dificuldades de tal tarefa, reside em acompanhar um grande número de indivíduos, muitos dos quais passaram a morar em outras cidades, bem como revisar os dados contidos nos certificados de óbito.

Supondo-se que você fosse realizar este trabalho hoje, qual seria a definição do tipo de estudo realizado ? justifique.

Quais os principais vieses que estariam presentes ?

Os casos de leucemia foram agrupados em três categorias, como ilustrado no gráfico abaixo.



Como os dados mostrados acima fortalecem ou enfraquecem os vieses mencionados na questão anterior ?

Dos 959 casos confirmados em Hiroshima e Nagasaki, 738 eram compostos por pessoas que haviam nascido antes do lançamento das bombas (agosto de 1945), enquanto 221 eram pessoas que haviam nascido após esta data. O número de casos de Leucemia aguda e crônica, em relação à distância do epicentro da bomba pode ser visto na tabela III. Como explicar a aparente incoerência desta tabela ?

Tabela III – Categoria de exposição em 959 casos de leucemia confirmados e possíveis, 1946-1964

Tipo de Leucemia e cidade		Distância do epicentro			Nascidos após a bomba
		0-1.500m	1501-10.000m	> 10.000m	
Aguda	Hirosh.	74	66	171	122
Crônica	Nagas.	30	62	154	89
Aguda	Hirosh.	46	25	52	6
Crônica	Nagas.	10	13	35	4
Total		160	166	412	221

A análise da tabela IV abaixo corresponde ao que você esperaria ? justifique.

Tabela IV – Incidência média de Leucemia por 100.000 habitantes, segundo distância do epicentro da bomba, 1946-1964

Tipo de Leucemia e cidade		Ano de diagnóstico			
		1946-1949	1950-1954	1955-1959	1960-1964
Aguda	0-1500m	2.07	28.21	26.24	9.24
Crônica	0-1500m	4.15	19.91	10.50	9.54
Aguda	>1500m	1.24	1.32	3.46	1.46
Crônica	>1500m	1.24	0.66	0.69	0.73
Total		1.24	1.98	4.15	2.20

Ética médica nos Ensaio Clínicos

“Horror, horror, horror !

Nem a língua ou o coração, seriam capazes de conceber ou classificá-lo !

A confusão criou sua obra-prima, onde o mais sacrílego assassinato surgiu !”

William Shakespeare - Macbeth

O objetivo deste seminário é o de abrir uma pequena discussão sobre a ética em experimentos clínicos. Durante este exercício estaremos discutindo experimentos nazistas e americanos em populações humanas. Por mais incoerente que seja, ambos se assemelham em crueldade, omissão, envolvimento das autoridades políticas, covardia, incapacidade de defesa das vítimas e um desejo científico de estabelecer e acumular de forma rápida, “importantes conhecimentos científicos”.

Os campos de concentração são locais de confinamento de populações, geralmente em condições subumanas, com uma ordem jurídica geralmente inexistente, onde as autoridades responsáveis pelos mesmos possuem, na maior parte das vezes, poderes ilimitados e arbitrários. Ao longo dos 100 últimos anos, os campos foram utilizados muitas vezes por diferentes nações do planeta :

- 1) Espanha : durante a guerra Hispano-americana (Cuba - século XIX)
- 2) Inglaterra : guerra dos Boers (África do Sul - 1899/1902)
- 3) USA : aprisionando cidadãos americanos de origem japonesa (Costa Oeste americana - 1942)
- 4) URSS: durante o governo de Joseph Stalin (1920 – 1953)
- 5) Alemanha: campos nazistas antes e durante a II Guerra Mundial (1933-1945)
- 6) Inglaterra: intervenção no Kenya (1950)
- 7) Argentina: ditadura militar na década de 1970

O programa de eutanásia germânico começa em 1939, onde médicos eram autorizados a destruir os indesejáveis”, ou seja, qualquer pessoa diagnosticada como tendo uma doença incurável.

Entre 1939 e 1941, cerca de 70.000 a 100.000 alemães pereceram neste processo que, segundo alguns historiadores, foi o ensaio para o assassinato em massa que se seguiu.

Experimentos

Josef Mengele talvez seja um dos mais famosos médicos do regime nazista, uma vez que ele era o médico responsável por Auschwitz. Dentre outras atividades, ele escolhia pessoalmente os que deveriam ou não ir para a câmara de gás.

Mengele era filho de um importante industrial alemão (cuja família ainda hoje administra a sua herança), juntou-se ao ainda incipiente partido nazista em 1923. Durante seu curso médico, especializou-se em antropologia física e genética.

Após servir por seis meses na unidade de infantaria, um ferimento justificou sua transferência para Auschwitz, onde retomou seus estudos genéticos interrompidos com a eclosão da guerra. Sua condição de aristocrata e herói de guerra, permitiu uma posição de destaque no campo, onde executou inúmeros experimentos, sendo os de sua preferência os estudos em gêmeos, onde um dos irmãos poderia ser usado como grupo controle.

A lógica de tais experimentos, foi criada há mais de 100 anos, permanecendo como método ainda utilizado em populações animais.

Podemos dividir os experimentos de Mengele em dois grandes grupos : o primeiro grupo consistia em cirurgias experimentais, semelhante à pesquisa básica, onde buscava-se simplesmente ver o que aconteceria caso determinado procedimento fosse realizado. No segundo grupo, encontramos os trabalhos ligados à experimentação de vacinas.

- a) Como exemplo do primeiro tipo, a experimentação consistia na pura e simples sutura de uma série de órgãos de gêmeos ciganos com o objetivo de simular a fisiologia de xipófagos (onde nenhum dos irmãos jamais sobreviveu).
- b) No segundo grupo. Os experimentos consistiam na inoculação de algum agente infeccioso onde, após a morte do paciente, seu irmão era sacrificado para que se comparasse, com um órgão normal, as lesões desencadeadas pela doença.

Esta era a razão pela qual Mengele mostrava especial predileção pelos gêmeos. O controle não inoculado seria posteriormente morto para a realização de uma autópsia comparativa com o irmão que fora inoculado.

Dos cerca de 3.000 gêmeos envolvidos nestas experiências, apenas cerca de 200 sobreviveram quando o campo foi liberado pelos soviéticos em 27 de Janeiro de 1945.

Outros experimentos nos campos nazistas consistiam no estudo da fisiologia de seres humanos expostos ao frio intenso. Tais experimentos, foram conduzidos por um médico chamado Sigmund Rascher, sob ordens diretas de Himmler do alto comando alemão. A questão que se desejava responder era o que acontecia com um piloto ou marinheiro alemão que caísse no mar glacial, bem como aos milhares de soldados que morriam na frente Russa em decorrência do frio intenso. Para abordar este problema, inúmeros prisioneiros de diversas nacionalidades foram colocados em tanques de água no meio do

inverno Polônês, onde seus dados eram meticulosamente anotados enquanto morriam. Numa outra fase da pesquisa, após a exposição ao frio intenso, estudava-se formas de reanimação, onde obviamente, a maior parte dos prisioneiros morreu durante as mesmas. Mengele jamais pagou por seus crimes. Seu corpo foi descoberto no Brasil há alguns anos, onde morrera afogado após um AVC, enquanto passeava de iate com duas garotas de programa. Sigmund Rasher por sua vez, foi condenado à morte após a Gestapo ter descoberto que era estéril e que junto com a mulher com quem vivia, havia adotado ilegalmente um casal de crianças (crime extremamente grave, num país preocupado com o controle da pureza racial).

Alguns dos médicos, que puderam ser julgados em Nuremberg alegaram que foram forçados a realizar tais experimentos. Existe farta documentação entretanto de que muitos médicos se recusaram a tomar parte nesta barbárie, sem jamais terem sido molestados. Um médico chamado Hans Münch, oficial da SS, colega de Mengele em Auschwitz, jamais participou da seleção de prisioneiros para a câmara de gás, sem qualquer conseqüência pessoal ou profissional.

Outra alegação comum era a da inexistência de códigos de ética médica que estabelecessem claramente os limites desta ética. Este código existe entretanto desde a época de Hipócrates (460-377 A.C.) há cerca de 2.300 anos atrás, infelizmente muitas vezes desprezado ao longo dos séculos.

Experimentos americanos na Comissão de Energia Nuclear

O Projeto Manhattan

Em dezembro de 1938, dois cientistas alemães (Otto Hanh e Fritz Strassman) descobriram em Berlim, que o urânio poderia ser quebrado em elementos menores, liberando uma imensa quantidade de energia, numa reação conhecida como “fissão nuclear” . Um mês após a invasão da Polônia pelos alemães, Albert Einstein escreveu uma carta ao Presidente americano (Roosevelt) alertando para a possível construção, pelos nazistas, de uma bomba com poder de destruição inimaginável.

Uma comissão, formada pelo Presidente Roosevelt, recomendou o investimento na produção de plutônio em escala industrial, bem como no estudo da fissão deste minério, além de repetir o processo já criado pelos alemães com o urânio.

Em 1942, comprovada a viabilidade teórica e científica de se construir uma bomba de fissão nuclear, uma comissão recomenda que o exército americano assumisse a coordenação do projeto.

Um dos problemas médicos que se impunham eram os novos e desconhecidos riscos para a saúde, relacionados com a produção e manuseio de materiais radioativos, especialmente o plutônio. Apesar dos efeitos da radiação estarem bem documentados e conhecidos pelos médicos da época, desconhecia-se completamente qual a dose que seria suportável por um trabalhador desta nova indústria emergente. Para solucionar este problema, uma seção médica do projeto Manhattan foi criada.

Em janeiro de 1944, Glenn Seaborg reconhecia graves riscos fisiológicos relacionados com o plutônio, recomendando urgência em pesquisas que pudessem traçar quais os efeitos e em que órgãos o plutônio estaria atuando. Adicionalmente, desejava-se descobrir o tempo médio de eliminação, principais formas de excreção etc. Quando estas considerações foram apresentadas a Robert Oppenheimer, este autorizou o Dept. Médico a realizar experimentos em seres humanos, os quais foram conduzidos a partir de 1945. A maior parte destes experimentos ocorreu sem autorização ou conhecimento dos pacientes envolvidos.

- 1) No período compreendido entre 1945-1947, foram injetadas soluções contendo plutônio, em 18 pacientes hospitalares, para que se pudesse estabelecer equações matemáticas da excreção desta substância. Os pacientes eram provenientes de diversos hospitais universitários (Califórnia, New York e Chicago).
- 2) Entre outubro de 1944 e Junho de 1945, 13 pacientes de diversos hospitais receberam injeções de fósforo P-32, para se estudar o metabolismo humano da hemoglobina.
- 3) Em 1946, seis trabalhadores de uma metalúrgica receberam água contendo plutônio, para que se estudasse a absorção gastrointestinal, bem como a excreção da droga.
- 4) Em 1947, uma série de pacientes recebeu Arsênico-76 (As-76) para se estudar a absorção, retenção e excreção do arsênico.

Foram milhares de experimentos que perduraram até os anos 70, muitos sem qualquer explicação aos pacientes, dos riscos envolvidos ou a existência de permissão para realizá-los. Em certo momento, isótopos radioativos foram distribuídos para médicos por todo os EUA, incentivando-os a colaborar nestes estudos.

Recentemente, a administração do presidente Bill Clinton, liberou toneladas de documentos (até este momento classificados como secretos) para análise de historiadores e médicos.

De forma semelhante ao ocorrido na Alemanha nazista, pessoas que detinham o poder julgaram necessário, em nome da nação ou conhecimento científico a realização experimentos, expondo ao risco e/ou morte centenas de pessoas. Uma série de parentes de soldados americanos ganhou, há alguns anos, indenizações do governo americano, referentes à exposição destes soldados à radiação do deserto de Nevada (o exército americano precisava saber como reagiriam as tropas a uma iminente guerra nuclear com a Rússia).

No segundo caso, pelo menos em tese, estamos lidando com um país democrático, não uma ditadura nazista. A questão ética, não é portanto garantida pelo sistema político, e sim por regulamentos que regem as pessoas numa sociedade. Sociedades injustas (como o são todas no mundo atual) tendem a reproduzir nas diversas classes esta injustiça por extensão. Existe uma ampla discussão acerca da existência ou não de uma “neutralidade científica”, que deve ser objeto de leitura dos profissionais de saúde que pretendam realizar ou mesmo utilizar os dados da pesquisa clínica. É claro que os exemplos acima são aberrantes demais para suscitar dúvidas acerca da ética na experimentação, sendo que hoje os mesmos princípios são muitas vezes escondidos por um discurso muito mais sutil. Esta questão não se restringe apenas à saúde, visto os experimentos realizados diariamente por economistas no mundo inteiro, afetando profundamente a vida de milhões

de pessoas, matando tanto ou mais que qualquer uma das histórias de horror citadas acima (desemprego, retirada de recursos na saúde, educação etc.)



Figura I: Cerca eletrificada

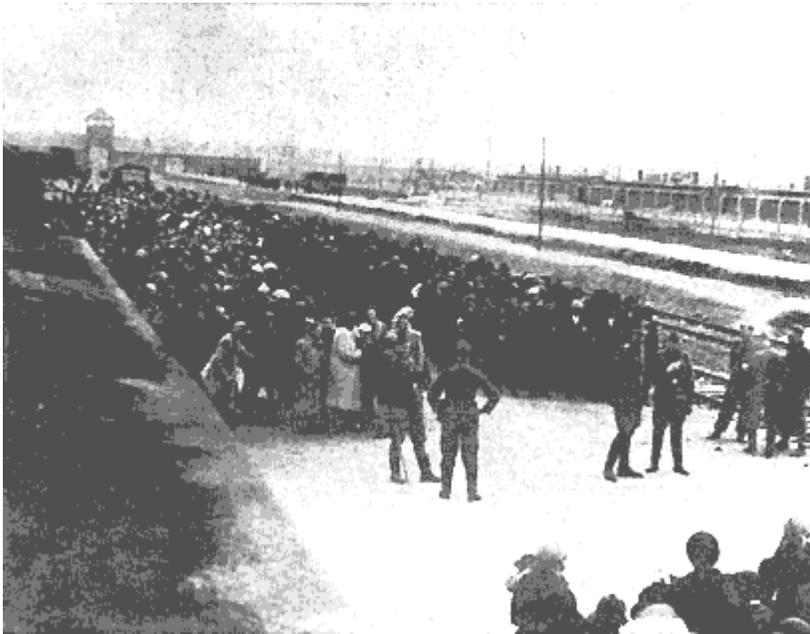


Figura II: Chegada à Auschwitz



Figura III: Forno crematório



Figura IV: Sapatos de uso obrigatório, gerando lesões muitas vezes fatais numa população subnutrida



Figura V: Mãe e crianças à caminho da Câmara de gás.

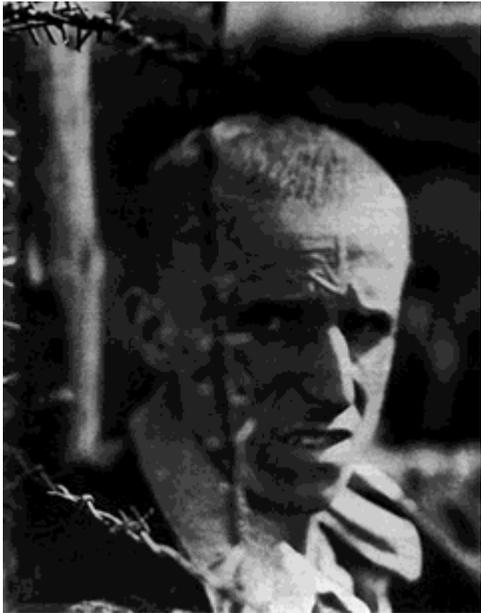


Figura VI: Prisioneiro, Auschwitz



Figura VII: Auschwitz

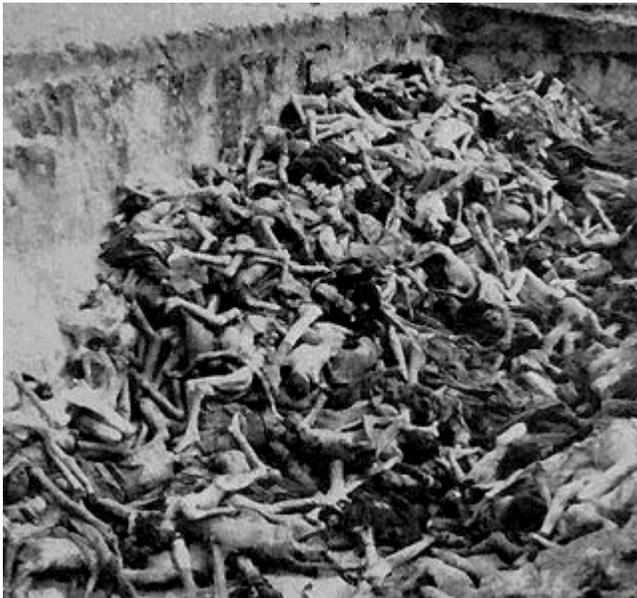


Figura VIII: Auschwitz



Figura IX: Lotação dos fornos crematórios



Figura X: Cerca eletrificada em Auschwitz



AUTORIA: MAURÍCIO DE ANDRADE PÉREZ

Figura XI: Triagem de valores/bens (Auschwitz)



Figura XII: Corpo de prisioneiro enquanto oficiais conversam calmamente.



Figura XIII: Operário americano recebendo plutônio



Figura XIV: Fazenda de leite contaminada por radiação

No primeiro seminário deste curso, estudamos o resumo de uma série de trabalhos que culminaram com a descoberta de uma nova doença (Pelagra). Um dos estudos que foram desenvolvidos nesta época foi publicado por Goldberg em 1916 (Joseph Goldberger, C.H. *AUTORIA: MAURÍCIO DE ANDRADE PÉREZ*

Waring e W.F. Tanner. Prevenção da Pelagra entre os internos em instituições por meio da alimentação. *Public Health Reports* 38(41):2361-2368, 1923.

Em 1914, a pelagra, doença até então desconhecida, era endemicamente observada em diversas instituições públicas, tais como cadeias, orfanatos etc. Os autores estudaram dois orfanatos, *Jackson Mississippi* e *Georgia State*, onde a doença era endêmica. No primeiro, foi introduzida uma completa mudança no teor da alimentação com a introdução de carne, leite, verduras e frutas frescas. No segundo orfanato (*Georgia State*), a dieta foi alterada apenas para duas turmas. Para manter as demais condições constantes, não se permitiu a modificação das condições sanitárias dos orfanatos. O contato entre os internos era feito livremente.

- c) Se quiséssemos que o estudo fosse triplo cego, como deveríamos proceder ?
- d) Porque os autores não criaram restrições para o contato entre alunos ? porque impedir reformas nas condições sanitárias dos estabelecimentos ?

Após um ano de observação, observou-se apenas um caso de pelagra no orfanato de *Jackson*, e nenhum entre as crianças com dieta alterada em *Georgia State*. Quanto a este último, das crianças que receberam a dieta convencional do orfanato, 47% voltaram a adoecer de pelagra.

Alguns autores alegavam que a pelagra era infecciosa, mas que a alimentação “fortalecia” o organismo, evitando assim a doença. Os autores julgaram portanto conveniente continuar o experimento nos 2 orfanatos, ampliando-o entretanto para outros. Desta forma, em Columbia, onde a prevalência de pelagra chegava a 50% das crianças internadas, os autores alteraram a dieta de uma parte das crianças, mantendo as outras com a alimentação original.

Você consideraria este segundo experimento ético ? e o primeiro ? justifique.

Caso a prevalência de pelagra caísse nas crianças com dieta alterada, este fato seria uma prova irrefutável da não causalidade de um agente infeccioso ? justifique.

Diante do fato de que os autores continuaram a experiência por mais um ano (3 ao todo) em *Georgia State*, discuta as maneiras pelas quais um estudo deve ser interrompido.

Exemplo II

Desde o advento da AIDS, houve um constante atrito entre as ONGs e o governos (principalmente Europeus e Americano), no que tange a liberação de medicamentos experimentais para a população doente. Discuta os prós e contras da rápida liberação de medicamentos.

Exemplo III

1) O Center for Disease Control (CDC-Atlanta) desenvolveu um estudo entre gestantes africanas (Lancet 1997; May 3; 349(9061):1305).

Uma amostra aleatória foi dividida em 3 grupos de forma triplo cega. Um grupo de gestantes HIV+ recebe poliquimioterapia antiretroviral, quando a criança continua recebendo tratamento até que se possa inferir com certeza o status sorológico da criança. Um segundo grupo de gestantes o procedimento é repetido, trocando-se a terapia para o AZT apenas. O terceiro grupo recebe apenas placebo. O CDC considera este procedimento como ético, uma vez que nesses países, a miséria é tanta que nenhuma mulher receberia tratamento algum, o que tornaria o CDC uma espécie de redentores de pelo menos uma parcela das mulheres africanas.

Você considera o grupo placebo como algo necessário ? justifique.

Exemplo IV

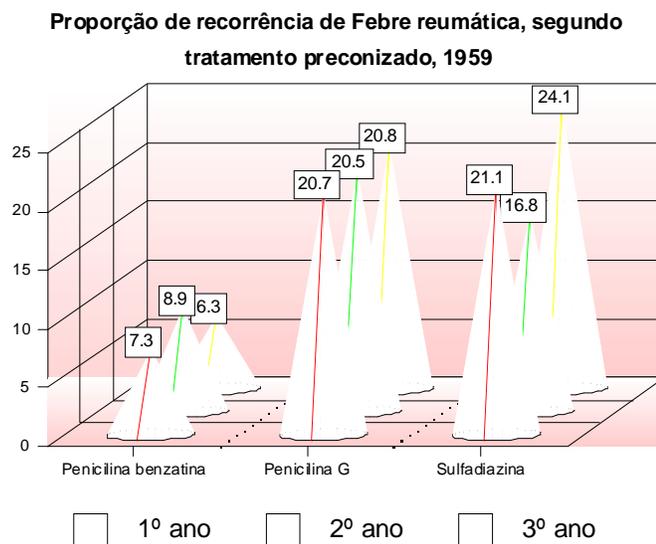
Em 1959, Feinstein (Feinstein et alli, Um estudo controlado sobre três métodos de profilaxia contra as infecções estreptocócicas em uma população de crianças com febre reumática. *New England Journal of Medicine* 260(14):697-702, 1959) resolveu estudar a eficácia do tratamento profilático em crianças que já haviam adoecido de febre reumática. A literatura médica era extremamente confusa, no que se referia ao melhor tratamento, com inúmeros trabalhos apontando para diferentes terapias.

Os autores selecionaram uma amostra aleatória, dividindo os pacientes em 3 grupos, segundo uma técnica duplo-cego. Num grupo foi administrada sulfadiazina (1g diariamente por via oral), noutro penicilina potássica (200.000 unidades diárias por via oral), enquanto o terceiro grupo recebia uma injeção IM de penicilina benzatina (1.200.000 unidades) a cada 4 semanas.

Localize, entre os seus colegas de classe, quem já recebeu uma dose de penicilina benzatina. Pergunte-lhe sobre a agradável experiência. Diante desta informação, você

consideraria adequado ou ético um experimento com esta medicação (a ser injetada em crianças) durante um período de 3 anos ?

A análise do gráfico abaixo modifica sua opinião ? justifique.



Proteção para os voluntários em pesquisa clínica – A crise da Universidade de John Hopkins. N Engl J Med, Vol 346, n° 9 – Fev 28, 2002-11-27

Resumo: Ellen Roche, uma técnica saudável de 24 anos que trabalhava na John Hopkins (setor de asma e alergia) morreu em Junho de 2001, após ter sido voluntária para um estudo sobre asma, financiado pelo National Intitute of Health (o equivalente ao CNPq) nos EUA. Em julho de 2001, decidiu-se suspender todo o financiamento federal para projetos de pesquisa daquela instituição, após ter-se descoberto uma série de outras irregularidades. Em 2001 aproximadamente 50.000 pessoas participaram como voluntários em projetos de pesquisa na Johns Hopkins, havendo 2.500 projetos em andamento quando houve o corte do afluxo de verbas federais. O volume de recursos envolvidos havia variado de US\$ 185.000.000 em 1995 para US\$ 305.000.000 em 2000, sendo que as faculdades médicas são aquelas que mais recebem financiamento. Ao ser entrevistado, O Dr. Edward D. Miller (reitor da Johns Hopkins) afirmou: “Quando pessoas são colocadas numa pesquisa existe uma troca entre a importância da informação e o risco para o voluntário. Desta forma, apesar de tudo ser feito para minorar os riscos, em algum momento um paciente irá morrer. Por outro lado, deixar de realizar investigações clínicas nos faria ainda ter crianças internadas utilizando respiradores devido às seqüelas da poliomielite”.

O protocolo de estudo da asma

A asma é uma doença potencialmente fatal, cuja prevalência vem aumentando nos últimos anos (inclusive no Brasil). O objetivo do estudo era o de melhor compreender a fisiopatologia da asma. O estudo se baseava na hipótese de que em pessoas normais a inflação pulmonar as protege de possíveis obstruções devidas a mecanismos neurais e que esta proteção estaria ausente ou seria falha nos pacientes com asma. Segundo o protocolo, pessoas normais deveriam receber uma droga que bloquearia este mecanismo neural, de tal forma que se o efeito protetor presente na inspiração desaparecesse, teríamos uma comprovação da importância do mecanismo neural na manutenção da abertura das vias aéreas. A droga escolhida (hexametônio) foi escolhida devido a sua capacidade em bloquear a neurotransmissão em fibras não adrenérgicas e não colinérgicas, e que são os nervos envolvidos neste processo. Esta droga que foi utilizada no tratamento de hipertensão, havia sido retirada do mercado (pelo FDA – um análogo da ANVISA nos EUA) sob o argumento de ineficácia em 1972.

A morte de Ellen Roche

- 18/09/2000 – O comitê de ética institucional da Johns Hopkins aprova o estudo
- 16/04/2001 – Ellen Roche se inscreve como voluntária (salário total de U\$ 365 caso completo o protocolo de pesquisa)
- 23/04/2001 – O primeiro paciente recebe hexametônio.
- 25/04/2001 – O mesmo paciente apresenta “falta de fôlego” e tosse. Há alterações do FEV₁ e FVC (diminuição em ambos)
- 03/05/2001 – O mesmo paciente relata melhora dos sintomas, o FEV₁ e FVC melhoram mas não retornam ainda à linha de base
- 04/05/2001 – Ellen Roche recebe hexametônio.
- A paciente apresenta tosse seca
- 09/05/2001 – A paciente é hospitalizada com febre hipoxemia e alteração no Raio-X. O comitê de ética é avisado dos efeitos colaterais nos dois pacientes e suspende a pesquisa.
- 12/05/2001 – Roche desenvolve dispnéia progressiva e é transferida para o CTI.
- 02/06/2001- Roche morre com múltipla falência de órgãos e choque.
- 16/06/2001 – Uma comissão interna conclui que a morte foi devida ao medicamento utilizado
- 11/10/2001 – A Johns Hopkins faz um acordo financeiro com a família de Roche.

No documento que solicitava a autorização, o hexametônio foi descrito como uma droga utilizada em anestesia (o que não era verdade pois a mesma havia sido retirada do mercado pelo FDA) e que apresentava como efeitos colaterais uma discreta hipotensão (nenhum outro efeito tóxico – principalmente pulmonar foi mencionado). O médico responsável pela pesquisa (Dr. Togias) alegou que só descobrira os efeitos tóxicos, após Ellen ter apresentado o quadro acima descrito. Quanto a não comunicação dos efeitos adversos no primeiro paciente, o coordenador argumentou que os mesmos não foram considerados efeitos adversos graves.

A morte desta paciente levou a formação de quatro diferentes comissões de investigação.

Conclusões da comissão interna

A comissão da John Hopkins conclui que o estudo era relevante, metodologicamente bem desenhado e que o uso do hexametônio era plausível. Os pontos falhos residiam na falha em se realizar uma melhor avaliação da literatura acerca da droga, não comunicação do primeiro efeito adverso e uso (via) não comum para a substância (inalatória) e não adiar o estudo (revisar melhor a literatura) após o aparecimento dos primeiros efeitos colaterais.

Recusando-se a ser entrevistado, Dr. Togias enviou seu advogado que alegou que apesar de entristecido e chocado com o episódio, a proteção aos pacientes que participam de estudos deve ser coletiva e que os pesquisadores precisam de diretrizes mais claras para poderem atuar.

A revisão da FDA

A FDA concluiu que o Dr. Togias falhou ao não enviar ao FDA um protocolo perguntando sobre os efeitos do hexametônio e ao não informar aos pacientes que a administração da droga por via inalatória era experimental (não havia sido feito antes).

A revisão do escritório de proteção aos voluntários em pesquisa

Em 19/07/2001 a comissão decide suspender todo o financiamento à John Hopkins devido aos argumentos de que a faculdade de medicina (e seu comitê de ética) não revisavam de forma minimamente adequada qualquer pesquisa, sendo que a maioria é sequer revisada (inexistiam atas em 18 de 21 protocolos analisados). Ao apresentar um plano corretivo, a suspensão foi levantada em 21/07/2001. Uma outra questão importante era a de que os comitês de ética não incluíam pessoas sem interesses particulares em pesquisa.

A revisão da comissão externa

Uma comissão externa foi criada pela própria Johns Hopkins para analisar a questão. Suas conclusões foram:

O coordenador da pesquisa (Dr. Togias) utilizou um formulário de consentimento inadequado no sentido um conhecimento e segurança em relação ao hexametônio que inexistia. Sua preparação inalatória não era estéril, além de que o centro de asma possui uma cultura de coerção para se obter de empregados os voluntários normais para suas pesquisas.

O comitê de ética era grosseiramente ineficaz na análise dos projetos. A instituição foi responsável pela criação de uma cultura onde a revisão de normas éticas era considerada como uma barreira para o desenvolvimento dos projetos científicos. A comissão de ética reunia-se uma vez a cada 15 dias, sendo responsável pela análise de 800 projetos/ano.

As ações da Johns Hopkins

Ao receber inúmeras críticas, o reitor Miller afirmava que não entendia como uma agência relativamente nova poderia impor restrições draconianas a uma instituição que cuidou de dezenas milhares de pessoas através de ensaios clínicos ocorridos há mais de cem anos. Algumas semanas depois, a universidade havia recuado propondo negociação ao invés da confrontação, solicitando a necessidade de mais recursos para treinamento e revisão nos processos de julgamento das pesquisas. Os comitês foram ampliados para seis (o que dá uma média de 5,5 projeto por reunião quinzenal).

- 1) A legislação brasileira proíbe taxativamente a utilização de voluntários pagos, apesar de inúmeros pesquisadores serem contra esta lei. Discuta pontos a favor e contra esta proibição.
- 2) Como resolver o problema da coerção da faculdade sobre seus funcionários ?
- 3) Como deve ser a composição de um comitê de ética em pesquisa ?
- 4) Porque estudos em grandes centros vem sendo transferidos para países em desenvolvimento ?

- 5) Uma clínica de seu hospital é contactada por uma multinacional para a realização de uma pesquisa clínica. Enumere os prós e contras e dê alternativas viáveis para equacionar este problema.
- 6) Quais os prós e contras da presença de instituições privadas dentro de unidades públicas ?
- 7) A criação de 6 comitês significa que em média 5,5 projetos serão analisados por reunião. Este número é adequado ?

Sobre a maneira de transmissão da cólera John Snow (1813 – 1858)

Apesar da cólera ser conhecida há muitas anos por diversas sociedades, Snow começa seus estudos por uma revisão bibliográfica que retrocede até 1769. Dentre as diversas justificativas citadas estaria a maior fidedignidade dos dados mais recentes, bem como a grande distância de onde as epidemias eram encontradas (Índia e outros países da Ásia), razão pela qual poucos médicos tinham se interessado em estudar esta patologia. Entretanto Snow encontra uma Inglaterra ao mesmo tempo sendo a maior potência mundial, acumulando imensa riqueza, convivendo simultaneamente com as mais absurdas condições de exploração humana, com jornadas de trabalho (inclusive infantil) superiores a 16 horas), habitações populares absolutamente infectas, minas de carvão que poderiam ser definidas como verdadeiras latrinas etc. Nesta época, prévia a descoberta da vida microbiana, a visão dominante seria que doenças seriam transmitidas por miasmas (“maus ares” – origem da palavra malária), o que não deixava de fazer sentido, visto que as cidades pouco tinham a oferecer em termos de saneamento básico.

Em 1814 entretanto um grande surto atinge um batalhão inglês sediado na Índia, alastrando-se rapidamente pelo Ganges. Em seus estudos Snow notara que “O cólera se move ao longo das grandes trilhas de convivência humana, nunca mais rápido que o caminhar do povo e, via de regra, mais lentamente. Ao se propagar a uma ilha ou continente ainda não atingidos, surge sempre primeiramente num porto marítimo. Jamais ataca as tripulações de navios que vão de um país livre de cólera para outro onde ela está se desenvolvendo, até que eles tenham entrado num porto, ou que tenham tido contato com o litoral”.

- a) Do que foi descrito acima, o que podemos falar sobre a transmissão ?

O caso índice de cólera, que deu início a grande epidemia de 1854 foi um marinheiro que havia desembarcado proveniente de Hamburgo. Diversos relatos isolados por toda a Inglaterra foram utilizados por Snow para compreender o mecanismo de transmissão desta doença. Particularmente interessante é o de uma vila onde nenhum caso de cólera havia sido reportado pelos arredores. Após a morte do primeiro paciente, outros casos surgiram na cidade, sem que os médicos conseguissem perceber qual teria sido a fonte de contágio. Após alguns dias, descobriu-se que uma tia do primeiro paciente havia morrido de cólera em uma cidade distante, sendo enviado para este as roupas da falecida.

- b) O que seria um fômite ? Quais as condições da época que facilitavam a existência deste vetor ?
- c) Qual a razão para a grande incidência de casos de cólera entre os parentes das vítimas ? Podemos descartar os miasmas no item (b) ? e no item (c) ?

“A senhora N. Foi de Paul, aldeia perto de Humber, até Hedon, a uma distância de 2 milhas, para tratar do irmão enfermo de cólera. No dia seguinte a morte dele, foi cuidar da senhora B., também em Hedon. Passados dois dias, ela mesmo foi atacada, sendo então removida para uma hospedaria. O filho do proprietário desta, foi atacado no dia seguinte, morrendo logo após. O filho da senhora N. Foi buscá-la, levando-a de volta a sua cidade, sendo atacado da moléstia dois dias após, vindo também a falecer.

d) Como você define uma transmissão pessoa-pessoa ? esta definição se encaixa nos relatos acima ? justifique.

A seguir, Snow começa a traçar comentários sobre a fisiopatologia da cólera, tentando determinar se estaria havendo um “envenenamento” dos pacientes, bem como a via de penetração deste “veneno”.

“tudo que aprendi a respeito do cólera, leva-me a concluir que a doença começa invariavelmente pela afecção do canal alimentar. A quantidade de água no sangue está muito diminuída além do que os sais também estão reduzidos, A alteração no sangue é exatamente aquela esperada pela perda no canal alimentar. O volume reduzido do sangue causa muitos dos sintomas de uma hemorragia legítima, como sejam, debilidade, desfalecimento e insensibilidade, pulso fraco e filiforme. A interrupção da circulação pulmonar ocasionada pela ausência de fluidez sangüínea. Ao se injetar solução salina nas veias, a pele enrugada dilata-se perdendo a insensibilidade e lividez. O rosto assume um aspecto natural e o paciente torna-se capaz de sentar e, durante algum tempo, parece gozar de boa saúde. Se os sintomas fossem causados por um veneno, seria impossível que eles fossem assim suprimidos por uma injeção de água morna contendo um pouco de carbonato de soda em solução. Doenças transmitidas de pessoa a pessoa são causadas por alguma coisa que passa dos enfermos para os sãos e que possui a propriedade de aumentar e se multiplicar nos organismos dos que por ela são atacados. Visto que a cólera começa com uma afecção do canal alimentar, e que o sangue não está sob influência de qualquer veneno, somos levados a concluir que o agente mórbido deve ser introduzido no canal alimentar, ou melhor dizendo, engolido acidentalmente.

e) Em que essas observações fortalecem o conceito de transmissão pessoa-pessoa ? Cite algumas exemplos que contrariam a teoria de Snow.

“É razoável supor que o veneno do cólera deve ocorrer no interior do estômago e intestinos como um irritante ou, o que é mais provável, absorva o líquido do sangue que circula nos capilares por ação análoga àquela pela qual as células epiteliais dos vários órgãos separam as diferentes secreções do corpo sadio, pois, se a matéria mórbida do cólera possui a propriedade de reproduzir-se, deve necessariamente ter algumas espécie de estrutura interna, semelhante a uma célula. Não constitui objeção a esta hipótese o fato de que a estrutura do veneno do cólera não possa ser observada com o auxílio de um microscópio, pois os agentes da varíola e do câncer só podem ser conhecidos por seus efeitos e não por suas propriedades físicas. O período que vai do momento em que o veneno mórbido penetra no organismo ao início da enfermidade que se segue, é chamado de período de incubação.

- f) Baseado no que foi discutido até o momento, descreva para o cólera o que seria o período de incubação, transmissibilidade, prodrômico, estado e convalescença. Este tipo de divisão faz sentido para esta doença ? e para outras como sarampo ou difteria ?

“Nada favorece mais a propagação do cólera do que a ausência do asseio pessoal, seja proveniente de hábito ou de escassez de água; a roupa de cama quase sempre fica molhada devido às evacuações de cólera e, sendo estas destituídas de cor e do odor habituais, as mãos das pessoas que estão tratando dos pacientes ficam sujas sem que elas o notem. A menos que as pessoas sejam extremamente limpas em seus hábitos e lavem as mãos antes de comer, é inevitável que acidentalmente engulam um pouco da excreção e depositem alguma no alimento em que tocam ou preparam, alimento esse que é comido pelo resto da família, a qual, em se tratando da classe trabalhadora, freqüentemente é obrigada a fazer as refeições no quarto do doente. A deficiência de iluminação é um grande obstáculo à limpeza, pois impede que a sujeira seja vista, e deve em muito auxiliar a contaminação de alimentos com evacuações de cólera. Com poucos recursos, uma família inteira mora, dorme, cozinha, come e se lava num só aposento, que quando introduzido, o cólera se espalha e, com maior violência ainda, nos locais chamados de hospedaria comuns, nos quais várias famílias se amontoam num só aposento. No asilo para crianças pobres de Tooting, ocorreram 140 mortes em mil internos e a enfermidade não se extinguiu até que se removesses as crianças restantes. Duas ou três crianças dormiam na mesma cama, e vomitavam umas sobre as outras quando estavam com cólera.

- g) Qual o método utilizado por Snow para descrever com tais detalhes o comportamento e hábitos de higiene da classe trabalhadora ? em que ponto esta técnica é ainda utilizada por um sanitarista durante uma investigação epidemiológica ?

Investigação em um bairro de Londres

Especialmente interessante no estudo de Snow, é esta descrição entre a associação de bombas de água em um conjunto de ruas de Londres e a epidemia de cólera.

“Nos fins de agosto haviam ocorrido alguns casos de cólera nas vizinhanças de Broad Street, golden Square. Suspeitei que estivesse contaminada a água da freqüentíssima bomba de Broad Street (ver mapa I) perto do fim de Cambridge Street. Contudo, ao examinar a água, constatei tão pouca impureza de origem orgânica, que hesitei em tirar conclusões. Com respeito às mortes que se verificaram na localidade à qual pertencia a bomba, fui informado de que em sessenta e uma das ocorrências, as pessoas falecidas bebiam, ocasional ou constantemente da água da bomba de Broad Street. A água era ministrada às aguardentes em todas as tavernas da redondeza. Igual uso se fazia em restaurantes e salões de café, onde nove de seus fregueses haviam adoecido. Mais de $\frac{3}{4}$ do asilo para pobres em Poland Street, são circundados por casas onde se verificaram mortes por cólera. Entretanto dos 535 internos, somente cinco morreram por cólera. No asilo existia, além do suprimento da usina hidráulica de Grand junction, uma bomba, de tal forma que os internos jamais iam buscar água em Broad Street.

Em Broad Street existe uma cervejaria onde nenhum caso foi registrado. Fui informado que os operários bebem certa quantidade de aguardente de malte e que jamais buscaram água na bomba localizada na rua.

- g) Localize os lugares citados, no mapa I. O que você entende por conglomerado de casos?
- h) Analise os dados contidos na tabela I. Monte um histograma registrando o número de óbitos segundo o tempo. Quais as características desta curva que poderiam ser indicativas de uma epidemia por fonte comum ? e de transmissão pessoa-pessoa ?
- i) Analise as tabelas II e III; quais as suas conclusões ?

Em 1832 (tabela II), diversas companhias captavam água de uma porção poluída do rio Tâmisa, principalmente Southwark & Vauxhall bem como Lambeth e outras. Após esta primeira epidemia, uma série de modificações ocorreram em Londres, aumentando-se a população e conseqüentemente a quantidade de esgoto. Em 1849 (tabela III), a grande competição entre as firmas de abastecimento de água fazia com que os canos de abastecimento da Southwark & Vauxhall e Lambeth corressem lado a lado por quase todas as ruas de muitos distritos de Londres. Em

- j) Qual a diferença encontrada entre essas duas primeiras epidemias e os dados mostrados no surto ocorrido em 1853 (Tabelas IV, V e IX). Como explicar estes novos achados ?



O CÔLERA NA VIZINHANÇA DE GOLDEN SQUARE:

115

TABELA I

	<i>Data</i>	<i>N.º de ataques fatais</i>	<i>Mortes</i>
19	de agosto	1	1
20	"	1	0
21	"	1	2
22	"	0	0
23	"	1	0
24	"	1	2
25	"	0	0
26	"	1	0
27	"	1	1
28	"	1	0
29	"	1	1
30	"	8	2
31	"	56	3
1	de setembro	143	70
2	"	116	127
3	"	54	76
4	"	46	71
5	"	36	45
6	"	20	37
7	"	28	32
8	"	12	30
9	"	11	24
10	"	5	18
11	"	5	15
12	"	1	6
13	"	3	13
14	"	0	6
15	"	1	8
16	"	4	6
17	"	2	5
18	"	3	2
19	"	0	3
20	"	0	0
21	"	2	0
22	"	1	2
23	"	1	3
24	"	1	0
25	"	1	0
26	"	1	2
27	"	1	0
28	"	0	2
29	"	0	1
30	"	0	0
	Data desconhecida	45	0
	Total	616	616

TABELA II

<i>Distritos</i>	<i>População</i>	<i>Mortes por cólera</i>	<i>Mortes por cólera em 10.000 habitantes</i>	<i>Abastecimento de água</i>
St. George the Martyr, Southwark	77.796	856	110	Reservatório de Southwark, do Tâmesa, em London Bridge. Não filtrada; nenhum reservatório de sedimentação.
St. Olave's, Southwark				
St. Saviour's, Southwark				
Christchurch, Southwark	13.705	35	25	Sobretudo Reservatório de Lambeth, do Tâmesa, em frente a Hungerford Market. Não filtrada; nenhum reservatório de sedimentação.
Lambeth	87.856	337	38	
Newington	44.526	200	45	Sobretudo Reservatório de South London, do Tâmesa, em Vauxhall Bridge. Não filtrada; reservatórios de sedimentação.
Canterwell	28.231	107	37	
Bernmondsey	29.741	210	70	Reservatório de South London e Tidal Ditches.
Rotherhithe	12.875	19	14	
Bethnal Green	62.018	170	27	Reservatório de East London, da parte de marés do rio Lea, em Old Ford.
St. George-in-the-East	38.505	123	31	
Poplar	25.066	107	42	
Stepney	78.826	225	28	
Whitechapel (*)	52.848	470	88	
Clerkenwell	47.634	65	13	Companhia New River, de várias fontes e do rio Lea em Hertfordshire; ocasionalmente do Tâmesa em Broken Wharf, nas imediações de Blackfriar's Bridge.
Saint Giles	32.907	280	52	
Holborn	27.334	46	16	
Islington	37.316	39	10	
Londres (City)	55.798	359	64	
Londres (Leste e Oeste)	Nenhum registro	—	—	
Saint Luke's	46.642	118	25	Companhias de Água New River e East London.
Strand	9.937	37	37	
Hackney	7.326	8	10	Reservatório de Chelsea, do Tâmesa, em Chelsea. Filtrada; tanques.
Shoreditch	68.564	57	8	
Westminster	124.585	325	26	Reservatórios de Chelsea e Grand Junction, a última também se abastece do Tâmesa em Chelsea e tem tanques.
Saint George, Hanover Square	58.209	74	12	
Kensington	75.130	134	17	
St. Marylebone	122.206	224	20	Reservatório de West Middlesex, do Tâmesa, em Hammersmith; tanques de sedimentação.
Saint Pancras	103.548	111	10	Reservatórios de West Middlesex, New River e Hampstead.

* Uma pequena parte do distrito de Whitechapel é abastecida de água da Companhia New River.

TABELA III

Esta tabela mostra a mortalidade devida ao cólera nos diversos distritos de Londres em 1849, bem como o abastecimento de água de cada um deles. Os distritos estão dispostos em ordem decrescente de mortalidade.

<i>Distritos</i>	<i>População nos meados de 1849</i>	<i>Mortes</i>	<i>Mortes por cólera em 10.000 habitantes</i>	<i>Valor anual do espaço residencial e comercial, por pessoa, em £</i>	<i>Abastecimento de Água</i>
Rotherhithe	17.208	352	205	4.238	Southwark & Vauxhall, Kent e Tidal Ditches
St. Olave, Southwark	19.278	349	181	4.559	Southwark & Vauxhall
St. George, Southwark	50.900	836	164	3.518	Southwark & Vauxhall, Lambeth
Bermondsey	45.500	734	161	3.077	Southwark & Vauxhall
St. Saviour, Southwark	35.227	539	153	5.291	Southwark & Vauxhall
Newington	63.074	907	144	3.788	Southwark & Vauxhall, Lambeth
Lambeth	134.768	1.618	120	4.389	Southwark & Vauxhall, Lambeth
Wandsworth	48.446	484	100	4.839	Bombas, rio Wandle Southwark & Vauxhall
Camberwell	51.714	504	97	4.508	Southwark & Vauxhall, Lambeth
West London	28.829	429	96	7.454	New River
Bethnal Green	87.263	789	90	1.480	East London
Shoreditch	104.122	789	76	3.103	East London, New River
Greenwich	95.954	718	75	3.379	Kent
Poplar	44.103	313	71	7.360	East London
Westminster	64.109	437	68	4.180	Chelsea
Whitechapel	78.590	506	64	3.388	East London
St. Giles	34.062	285	53	5.635	New River
Stepney	106.988	501	47	3.319	East London
Chelsea	53.379	247	46	4.210	Chelsea
East London	43.495	182	45	4.823	New River
St. George's, East	47.334	199	42	4.753	East London
Londres (City)	55.816	207	38	17.676	New River
St. Martin	24.557	91	37	11.844	New River
Strand	44.254	156	35	7.374	New River
Holborn	46.134	161	35	5.883	New River
St. Luke	53.234	183	34	3.731	New River
Kensington, exceto Paddington	110.491	260	33	5.070	West Middlesex, Chelsea, Grand Junction
Lewisham	32.299	96	30	4.824	Kent
Belgrave	37.918	105	28	8.875	Chelsea
Hackney	55.152	139	25	4.397	New River, East London
Islington	87.761	187	22	5.494	New River
St. Pancras	160.122	360	22	4.871	New River, West Middlesex, Hampstead
Clerkenwell	63.499	121	19	4.138	New River
Marylebone	133.960	261	17	7.586	West Middlesex
St. James, Westminster	36.426	57	16	12.669	Grand Junction, New River
Paddington	41.267	35	8	9.349	Grand Junction
Hampstead	11.572	9	8	5.801	West Middlesex, Hampstead
Hanover Square e May Fair	33.196	26	8	16.754	Grand Junction
Londres	2.280.282	14.137	62	—	

TABELA IV

<i>Companhias de Águas</i>	<i>Mananciais</i>	<i>Agregado de distritos abastecidos por tais companhias</i>		<i>Mortes em cada 100.000 habitantes</i>
		<i>População</i>	<i>Mortes provocadas pelo cólera nas treze semanas terminadas em 19/11</i>	
Lambeth e Southwark & Vauxhall	Tâmisa, em Thames Ditton e Battersea	346.363	211	61
Southwark & Vauxhall	Tâmisa, em Battersea	118.267	111	94
Southwark & Vauxhall e Kent	Tâmisa, em Battersea; rio Ravensbourne, em Kent, e valas e poços	17.805	19	107

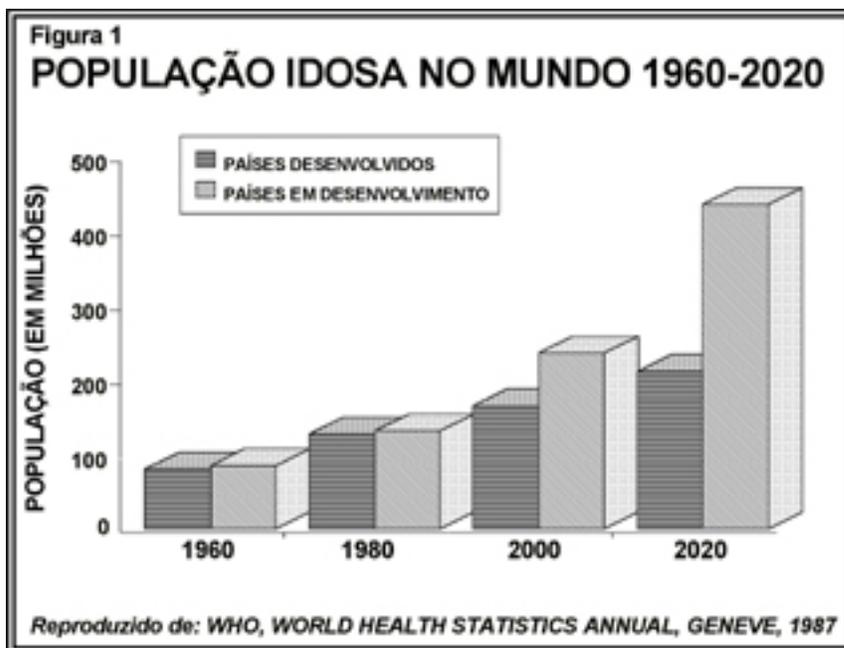
abastecia em frente a Hungerford Market, estes mesmos distritos tenham sido atingidos com tanta gravidade quanto os que eram abastecidos totalmente pela Companhia de Soutwark e Vauxhall, como o atesta a Tabela III. A água da Companhia de Lambeth abastece somente uma pequena parte de alguns dos distritos que estão incluídos no grupo servido por ambas as companhias; ademais, quando se continua a divisão, levando-se em consideração subdistritos ao invés de distritos, os efeitos do novo abastecimento de água tornam-se ainda mais evidentes na Tabela IV. O escrivão-geral fez constar da lista a Companhia de Águas de Kent porque abastece uma região limitada de Rotherhithe. A propósito desta

TABELA IX

	<i>Número de casas</i>	<i>Mortes por cólera</i>	<i>Mortes em cada 10.000 casas</i>
Companhia de Southwark e Vauxhall	40.046	1.263	315
Companhia de Lambeth	26.107	98	37
Resto de Londres	256.423	1.422	59

1.- A TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA BRASILEIRA

A catástrofe ocorrida na Clínica Santa Genoveva de repente despertou nosso país para um aspecto ao qual não estava preparado: o Brasil é um país que está envelhecendo. Sempre tivemos o conceito que éramos um país jovem, que o problema do envelhecimento dizia respeito aos países europeus, norte-americanos e Japão. Realmente, nestes países se vive mais, existe uma maior expectativa de vida. No entanto, poucos se deram conta de que desde os anos 60, a maioria dos idosos em números absolutos vivem em países do terceiro mundo e as projeções estatísticas demonstram que esta é a faixa etária que mais crescerá na maioria dos países menos desenvolvidos (figura 1).



A tabela 1 mostra as mudanças que estão acontecendo nos países que terão 16 milhões ou mais de indivíduos com 60 anos ou mais no ano 2025, comparadas com as populações da mesma faixa etária em 1950. Entre os países que terão as maiores populações de idosos daqui a menos de 30 anos, oito se situam na categoria de países em desenvolvimento. Nota-se a substituição das grandes populações idosas dos países europeus pelas de países "jovens", como a Nigéria, Paquistão, México, Indonésia ou Brasil.

Neste final de século, assistimos no Brasil a um verdadeiro "boom" de idosos. A faixa etária de 60 anos ou mais é a que mais cresce em termos proporcionais. Segundo as projeções estatísticas da Organização Mundial da Saúde, entre 1950 e 2025, a população de idosos no país crescerá 16 vezes contra 5 vezes da população total, o que nos colocará em termos absolutos com a sexta população de idosos do mundo, isto é, com mais de 32 milhões de pessoas com 60 anos ou mais. Este crescimento populacional é o mais acelerado no mundo e só comparável ao do México e Nigéria.

O crescimento demográfico da população brasileira na faixa etária de mais de 60 anos tem sido motivo de grande interesse por parte dos estudiosos da terceira idade em vários países do mundo.

As projeções estatísticas demonstram que a proporção de idosos no país passará de 7,3% em 1991(11 milhões) para cerca de 15% em 2025, que é a atual proporção de idosos da maioria dos países europeus, os quais tiveram sua transição mais lenta e que ainda não conseguiram equacioná-la. Deve-se recordar que estas projeções são baseadas em estimativas conservadoras de fecundidade e mortalidade, sendo que se houver uma melhora mais acentuada em nossa zonas mais miseráveis, como o Nordeste, o envelhecimento brasileiro será muito maior.

O censo populacional de 1991 demonstrou um crescimento populacional bem aquém do esperado por muitos. Estes ainda acreditavam que estavam vivendo no período da "franca explosão demográfica" que ocorreu a partir da segunda guerra mundial, onde a mortalidade começava a declinar e a fecundidade permanecia alta, período que se completou no começo dos anos 60 com o início da queda acentuada da fecundidade. Esta ilusão se deve, principalmente, ao fato de ainda assistirmos ao grande aumento de nossas cidades. Este aumento urbano é fruto de uma acelerada e constante migração rural.

De fato, no Brasil, o principal impacto no setor saúde nesta segunda metade do século tem sido proporcionado pelo aumento absoluto e relativo de nossa população adulta e idosa. Este fenômeno que denominamos de transição demográfica, se caracteriza pela passagem de uma situação de alta mortalidade mais alta fecundidade, com uma população predominantemente jovem e em franca expansão, para uma de baixa mortalidade e, gradualmente, baixa fecundidade.

A Transição demográfica se faz em quatro etapas:

1º) Alta fertilidade/Alta mortalidade: numa primeira etapa tínhamos uma taxa de nascimentos muito alta que era compensada por uma taxa de mortalidade também muito alta. Desta maneira, a população se mantinha mais ou menos estável com uma grande percentagem de jovens na população. Isto era o que acontecia no mundo todo até o início deste século, nos países em desenvolvimento até a metade do século e ainda ocorre em alguns países africanos.

2º) Alta fertilidade/Redução da mortalidade: num segundo momento a taxa de nascimentos continua muito alta e a mortalidade passa a diminuir consideravelmente em relação à etapa anterior, o que ocasiona um crescimento muito grande da população as custas, principalmente, da população jovem: a proporção de jovens na população aumenta. É o que se chamou de "baby boom" ou explosão demográfica que ocorreu intensamente no Brasil nas décadas de 40 e 50 e que ainda ocorre em alguns países asiáticos.

3º) Redução da fertilidade/ Mortalidade continua a cair: numa terceira etapa nós temos uma diminuição da taxa de nascimentos e a de mortalidade continua a cair, o que dará ainda um crescimento da população total mas, já não tão grande, com um aumento da percentagem de adultos jovens e, progressivamente, de idosos. É o que acontece no Brasil e em alguns países da América Latina.

4º) Fertilidade continua a cair/Mortalidade continua a cair em todos os grupos etários: numa quarta etapa a taxa de nascimento cai mais, a mortalidade cai mais, o que dá um certo equilíbrio na quantidade total da população mas com um aumento contínuo da população de idosos. É o que acontece na maioria dos países europeus.

Podemos chegar no ponto em que a taxa de nascimento cai mais que a taxa de mortalidade, a ter um crescimento negativo da população, que é o que está acontecendo hoje na Dinamarca, Hungria, Canadá e acontecia na Alemanha antes da unificação.

Nos países desenvolvidos o aumento da expectativa de vida ao nascimento já havia sido substancial à época em que ocorreram grandes conquistas do conhecimento médico, na metade deste século.

Este fato pode ser ilustrado pelo clássico exemplo de redução da mortalidade nos Estados Unidos da América do Norte publicado em 1981 por Fries e Capro naquele país, no início do século, a taxa de mortalidade por tuberculose era de 194 mortes para cada 100.000 indivíduos por ano. Em 1925, a taxa já estava reduzida pela metade. A partir de 1940, a cada década, a taxa era a metade da de cada década anterior.

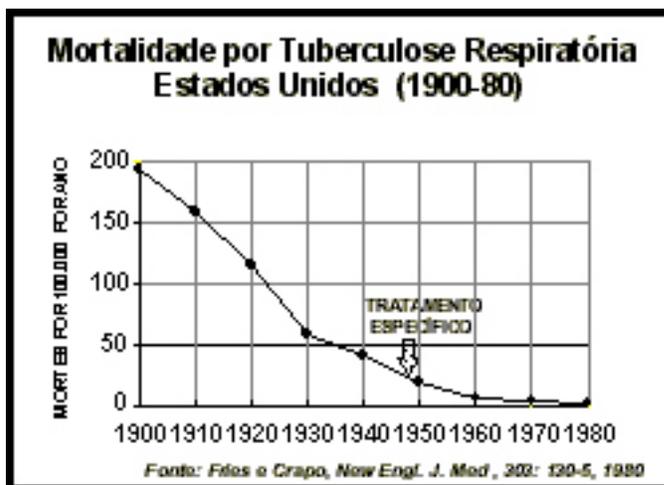
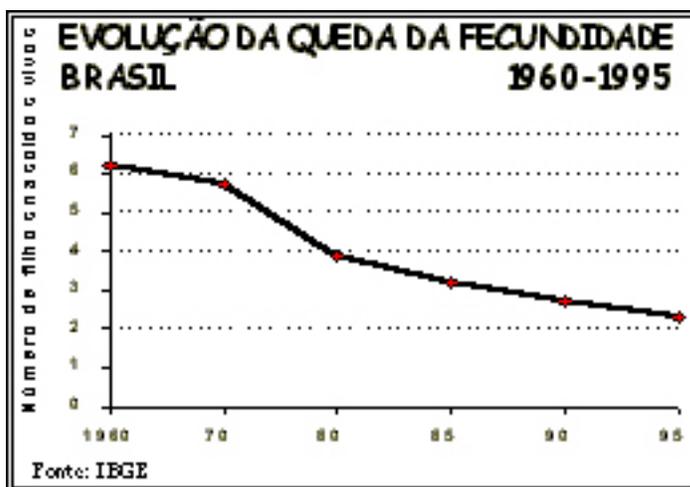


Figura 2

As principais razões para esta redução acentuada se deve à elevação do nível de vida da população norte-americana, traduzida por uma urbanização adequada das cidades, melhores condições sanitárias, melhoria nutricional, elevação dos níveis de higiene pessoal e melhoria das condições ambientais, tanto residenciais como no trabalho. Todos esses fatores já estavam presentes quando, no final da década de 40 e no início dos anos 50, foram introduzidos os exames radiográficos, a BCG e uma série de fármacos potentes (isoniazida, PAS e a estreptomicina) que tiveram um importante papel na mortalidade, incidência e prevalência da tuberculose. No entanto, o processo de queda da mortalidade já estava, há muito, desencadeado naquele país. Nos países menos desenvolvidos, não vêm ocorrendo desta maneira. Embora milhões de pessoas continuem vivendo em graus absolutos de miséria ou pobreza, as conquistas tecnológicas da medicina moderna (asepsia, vacinas, antibióticos, quimioterápicos e exames complementares de diagnóstico, entre outros), ao longo dos últimos 60 anos, conduziram aos meios que tornaram possível prevenir ou curar muitas das doenças fatais do passado. A queda da fecundidade somente iniciou-se nos anos 60 e intensificou-se nos anos 70 (Figura 3), o que permitiu a ocorrência no país o fenômeno de uma grande explosão demográfica (anos 40 e 50).

Figura 3



Considerando-se o exemplo do Brasil, a passagem de uma situação de alta mortalidade mais alta taxa de nascimentos para uma de baixa mortalidade e, gradualmente baixa fecundidade, traduz-se numa elevação da expectativa de vida média ao nascer e num aumento, tanto em termos absolutos como proporcionais, de pessoas que atingem idades mais avançadas. De fato, no início do século (1900) a expectativa de vida ao nascimento era de 33,7 anos. Para um brasileiro nascido durante a Segunda guerra mundial era de apenas 39 anos. Em 1950 aumentou para 43,2 anos. Em 1960, a expectativa de vida ao nascimento era de 55,9 anos, com um aumento de 12 anos em uma década. De 1960 para 1980 aumentou para 63,4 anos, isto é, 7,5 anos em duas décadas. De 1980 para 2000 deverá haver um aumento em torno de 5 anos, quando um brasileiro ao nascer esperará viver 68,5 anos. De 2000 para 2025 deverá haver um aumento de 3,5anos. A figura 4 compara a evolução das expectativas de vida no período de 1950-2025, para os diferentes continentes e para o Brasil em particular:

Como observamos, todas as curvas têm uma tendência ascendente, sendo que a do Brasil assume uma inclinação particularmente acentuada, somente comparável à dos países asiáticos, incluindo a China, que também apresentaram um aumento acentuado no período em questão. As projeções mostram uma redução drástica nos diferenciais verificados em meados do século. Por exemplo, em 1950 mais de 25 anos separavam um brasileiro de um norte americano em termos de expectativa de vida ao nascimento. Essa diferença passou, no momento, a ser de bem menos de 10 anos e, as projeções mostram que no ano de 2025 esta diferença será de pouco mais de 4 anos.

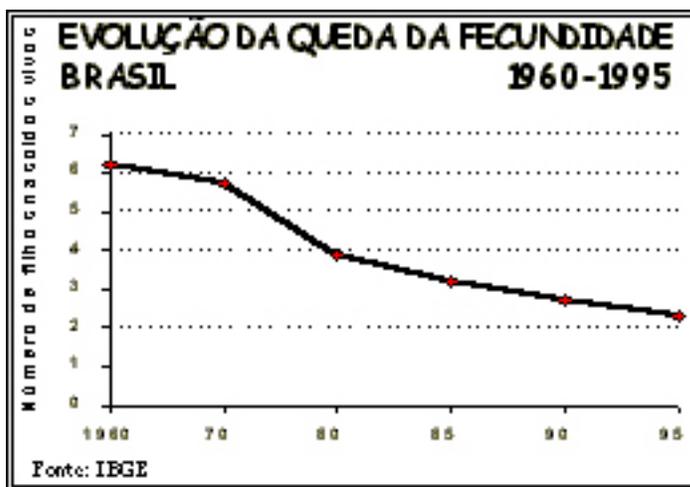


Figura 4

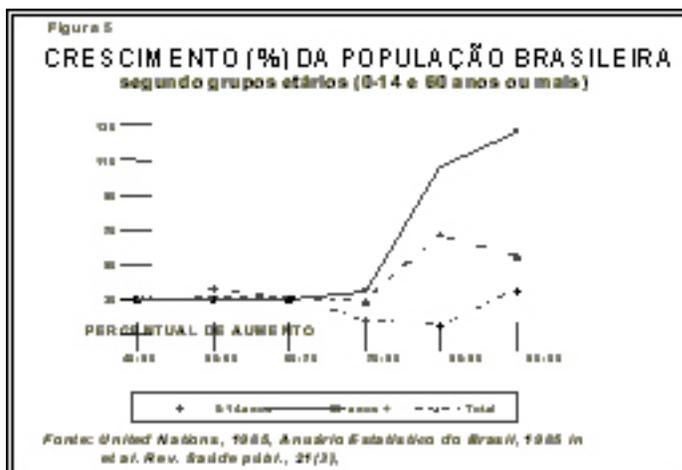


Figura 5

A principal característica do crescimento da população idosa no Brasil é, sem dúvida, a rapidez com que se dará, de hoje até os meados do século XXI. Na verdade, até o ano de 1960, todos os grupos etários cresciam de forma semelhante à total, desta forma mantendo constante a estrutura etária. A Figura 5 mostra claramente que a partir de 1960, o grupo com 60 anos ou mais é o que mais cresce proporcionalmente no Brasil, enquanto que a população jovem encontra-se em um processo de desaceleração de crescimento, mais notadamente a partir de 1970 quando o crescimento foi de 18% (1970-1980), comparado com o crescimento da década anterior de mais de 31%.

De 1980 até o ano 2000, o grupo de 0-14 anos deverá crescer apenas 14% contra 107% dos 60 anos ou mais, sendo que a população como um todo crescerá 56%. Em outras palavras, iniciaremos o novo século com a população idosa crescendo proporcionalmente 8 vezes mais que os jovens e quase 2 vezes mais que a população total.

Estas mudanças significativas da pirâmide populacional começam a acarretar uma série de previsíveis conseqüências sociais, culturais e epidemiológicas, para as quais ainda não estamos preparados para enfrentar.

Segundo dados extraídos do Censo Demográfico de 1991, divulgados no Anuário Estatístico do Brasil, a população idosa brasileira, naquele ano, era de 10,7 milhões, correspondendo a uma população de idosos maior que a Inglaterra e Gales (possuíam 9,8 milhões de habitantes com 60 anos ou mais), e maior que a população total de muitos países europeus, tais como Portugal, Bélgica, Grécia e Suécia. Hoje a população idosa brasileira já passa dos 14 milhões, o que evidencia a importância deste contingente populacional no Brasil.

Entretanto, a infra-estrutura necessária para responder às demandas deste grupo etário em termos de instalações, programas específicos e mesmo profissionais de saúde adequados quantitativa e qualitativamente, ainda é precária.

2.- O ENVELHECIMENTO POPULACIONAL BRASILEIRO E AS TRANSFORMAÇÕES NA SOCIEDADE.

2.1.- Migração Rural:

No Brasil, em 1930, dois terços de nossa população vivia em zonas rurais. Hoje em dia, mais que três quartos vive em zonas urbanas. Este fluxo migratório, que denominamos permanente pelo fato dos migrantes rurais não apresentarem a intenção de retorno a seus lugares de origem, deve-se a várias causas: desemprego rural, diferença salarial campo/cidade, concentração de serviços públicos nas cidades, influência da mídia que cria uma falsa idéia sobre a vida nas grandes cidades, etc.

(figura abaixo)

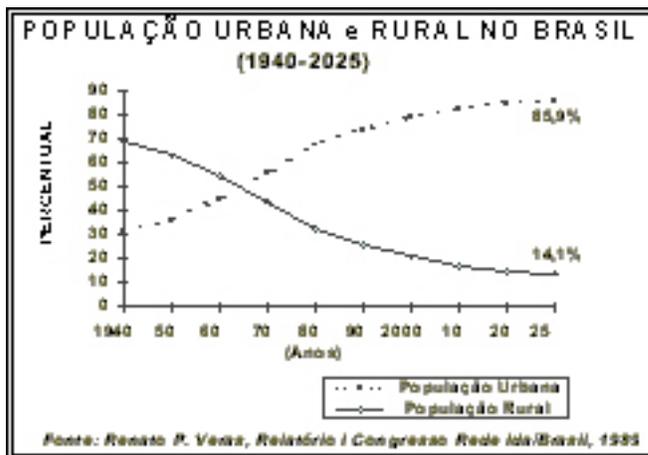


Figura 6

O migrante padrão que chega as nossas grandes cidades é o migrante jovem, o qual, em geral, deixa seus parentes para trás. Para o idoso que teve por toda a sua vida uma grande família, que se caracterizava por uma marcada solidariedade sociocultural, com um suporte provido pelos mais jovens, rodeados de muitas crianças, esta mudança pode ser muito complicada, causando desmotivação, sensação de desamparo e sintomas depressivos.

A migração rural que ocorre principalmente as custas do deslocamento da população jovem e, em geral, deixando seus familiares idosos no local de origem, tem proporcionado uma acentuação desse envelhecimento em termos proporcionais. Com isso, justamente nas regiões menos desenvolvidas do país temos as maiores proporções de idosos.

Os migrantes quando chegam a grande cidade, ou vão morar em uma favela, ou, os com melhor situação financeira, vão morar em uma zona proletária. Se, por acaso, o migrante levar consigo sua família e, com isso o idoso também migrar, esta nova situação pode acentuar diversos problemas, tais como dificuldades financeiras, deterioração das condições de saúde, solidão e exposição a violências.

2.2.- Alterações da Estrutura Familiar:

Sabemos que os problemas de saúde podem ser causados ou agravados pela solidão e baixo nível sócio-econômico. Isto torna-se mais intenso no caso de portadores de patologias múltiplas, situação mais comum no idoso e, principalmente, no idoso frágil.

A solidão do idoso hoje em dia, está muito relacionada as alterações que ocorrem na família de hoje. Nos grandes centros urbanos, tem aumentado a proporção de pequenas famílias em detrimento das famílias extensas.

Este fenômeno de redução do tamanho das famílias é progressivo e mundial, tendo motivado as Nações Unidas colocarem, no ano de 1994, a "célula germinativa da sociedade" no centro de interesse. Sob o lema "Família - recursos e tarefas num mundo em transformação", a Assembléia Geral da ONU determinou o ano de 1994 como Ano Internacional da Família.

Se observarmos o número médio de pessoas por domicílio em diversos países representativos de suas regiões em 1993, vamos notar que a pequena família tornou-se a forma de vida típica das nações industrializadas. Com a Dinamarca e a Suécia com o menor número de pessoas por domicílio (2,2), seguidos pela Alemanha (2,3), Inglaterra, Holanda, Áustria e Suíça (2,5), França (2,6), Hungria e EUA

(2,7), Itália e Canadá (2,8). Neste ano o Brasil apresentava uma média de 4,2 pessoas por domicílio, o que significava o casal com 2,2 filhos. A nação que apresentou a maior média foi o Iraque (7,8), seguido da Argélia e Jordânia (6,9) e Paquistão (6,7).

A redução do suporte familiar aos idosos relaciona-se também à maior mobilidade das famílias pelo seu tamanho e o número crescente de separações.

2.3.- Suporte Social Comunitário:

O sistema informal de apoio, também denominado de cuidado informal, fornecido por parentes, vizinhos, amigos ou instituições comunitárias, tem sido e ainda se constitui no mais importante aspecto de suporte social comunitário. O mesmo, da mesma maneira e pelos mesmos fatores que estão causando a redução do tamanho das famílias, está progressivamente se reduzindo.

2.4.- O Envelhecimento e a Mulher:

Nós todos sabemos que a mulher, em média, vive mais que os homens. No Brasil, como na grande maioria dos países, o aumento na expectativa de vida ao nascer tem sido mais significativo no sexo feminino. Isto se deve a vários fatores, principalmente pela proteção cardiovascular dada pelos hormônios femininos, mas também pelas mulheres apresentarem: condutas menos agressivas; menor exposição aos riscos no trabalho; maior atenção ao aparecimento de problemas de saúde; melhor conhecimento destes; maior utilização dos serviços de saúde; menor consumo de tabaco e álcool; etc. Também como um fator de contribuição pode-se citar a moderna assistência médico-obstétrica que tem propiciado uma queda na mortalidade de parturientes.

Diversos trabalhos têm demonstrado que a mulher vem, cada vez mais, adotando hábitos que eram tidos como próprios do homem, como fumar e beber. Além do que vem se constituindo numa importante parcela da massa de trabalhadores remunerados. A mulher que tradicionalmente no meio familiar era quem tomava cargo das crianças e idosos, ao assumir um importante papel na força de trabalho, provoca a necessidade de utilizar o contrato de um cuidador informal remunerado, quando este idoso tornar-se enfermo ou incapacitado,

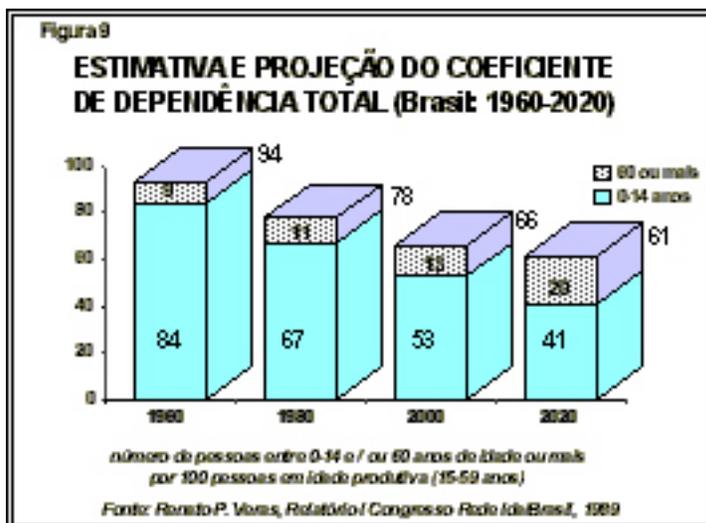
EXPECTATIVA DE VIDA POR SEXO				
PERÍODO	SEXO	EXPECTATIVA DE VIDA		
		ao nascer	aos 60 anos	aos 70 anos
1980 - 85	HOMEM	61,0	17,7	11,4
	MULHER	66,0	18,9	12,2
1995 - 00	HOMEM	64,7	18,2	11,7
	MULHER	70,4	20,3	13,2
2020 - 25	HOMEM	69,0	18,7	12,1
	MULHER	75,3	21,8	14,3

BRASIL (1980/85 a 2020/25)

Fonte: Renato P. Veras, Relatório do I Congresso Rede Idê / Brasil

Figura 7

A mulher é muito mais solitária na velhice que o homem. Além de viver mais, casa-se mais jovem e, uma vez viúva apresenta uma menor taxa de segundo casamento que o homem viúvo.



2.5.- Trabalho e Aposentadoria:

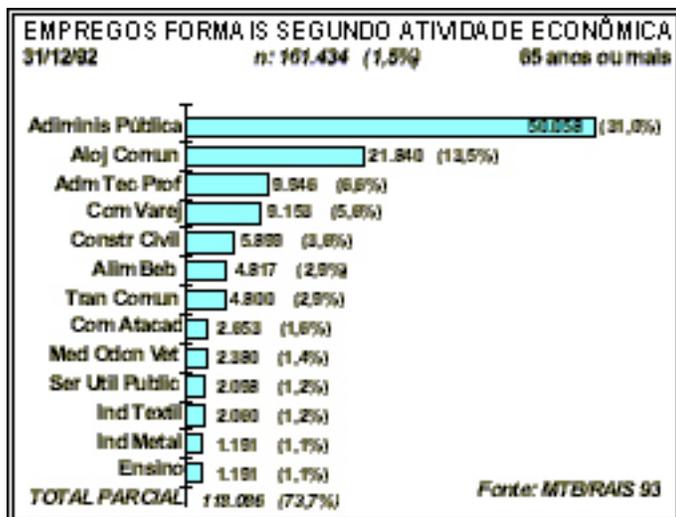
Os estudos longitudinais com pessoas idosas têm revelado que a satisfação no trabalho se constitui num dos mais importantes preditores de longevidade entre os homens, mesmo quando a variável taxa de saúde é controlada. Trabalho aqui entendido de maneira ampla, não só trabalho remunerado, :trabalho em casa, trabalho voluntário, etc..

Entre as mulheres idosas, estes estudos têm demonstrado que a quantidade de atividades em grupos voluntários, tais como em igrejas, clubes e organizações voluntárias, foi um preditor mais importante que a satisfação no trabalho (trabalho como usualmente é conceituado). Este tipo de atividade provavelmente desempenha o mesmo papel para a mulher que o trabalho para o homem, isto é, estimulando: o moral pessoal e a saúde mental; o exercício e o suporte social.

Uma preocupação de muitas pessoas é se a aposentadoria pode causar uma queda na qualidade de vida de um indivíduo. No entanto, trabalhos longitudinais, têm demonstrado que a perda do trabalho não causa comumente uma queda se as variáveis saúde e condição sócio-econômica forem controladas. Desta maneira, não deve-se temer a aposentadoria, se esta for feita voluntariamente, com o indivíduo em bom estado de saúde, com um confortável rendimento e permanecendo socialmente ativo.

Figura 8

Figura 9



No entanto, no Brasil rural, a aposentadoria surge geralmente por incapacidades físicas e, tanto aí como em zonas urbanas, aposentadoria usualmente representa uma condição sócio-econômica injusta e inadequada. Muitos de nossos idosos necessitariam trabalhar para completar sua renda e, embora diversos apresentem condições para tal e não haja proibição legal ao idoso trabalhar, praticamente inexistem oportunidades para tal.

Dados do Ministério do Trabalho publicados em 1993 demonstram que no dia 31 de dezembro de 1992 tínhamos no país 161.434 indivíduos com 65 anos ou mais (1,5% do número total desta faixa etária) com empregos formais. Destes somente 1.191 (1,1% do número total de empregados) estava na área de ensino, justamente aonde o idoso poderia dar sua maior contribuição (Fig.8).

2.6.- O Custo Social do Envelhecimento:

Para avaliação do custo financeiro que a parcela improdutiva da população, isto é, idosos e crianças, representam para a parcela produtiva da sociedade, utiliza-se um indicador denominado de coeficiente de dependência. Este é usualmente definido como a razão da população de menos de 15 anos e de 60 anos ou mais para aqueles situados na faixa de 15 anos e 59 anos de idade.

No Brasil, apesar do crescimento absoluto e proporcional da faixa etária com 60 anos ou mais, o coeficiente não se elevou, na verdade decresceu, devido ao fato do grupo etário de 0 a 14 anos ter decrescido muito. No entanto isto não se traduz numa redução do custo financeiro para a parcela produtiva da sociedade (fig. 9). O crescimento da faixa de idosos no coeficiente de dependência representa um custo maior para a sociedade. Em países onde há programas específicos para os idosos, em média, os governos dispõem cerca de 3 vezes mais com esse grupo do que com a população de 0 a 14 anos.

3.- Mudanças nos Perfis de Saúde

Tem-se desenvolvido, dentro deste contexto, uma rápida transição nos perfis de saúde em nosso país que se caracteriza, em primeiro lugar, pelo predomínio das enfermidades crônicas não transmissíveis e, em segundo lugar, pela importância crescente de diversos fatores de risco para a saúde e que requerem, complexamente, ações preventivas em diversos níveis. As doenças infecto-contagiosas que, em 1950, representavam 40% das mortes ocorridas no país, hoje são responsáveis por menos de 10%, enquanto que com as doenças cardiovasculares ocorreu o oposto: em 1950 eram responsáveis por 12% das mortes e hoje representam mais de 40% das mortes em nosso país.

Passamos, em menos de 40 anos, de um perfil de mortalidade materno-infantil, para um perfil de mortalidade por enfermidades complexas e mais onerosas, típicas das faixas etárias mais avançadas. Apesar disso, mesmo em regiões mais desenvolvidas do país, aonde as diferenças são mais marcantes, os sistemas

de saúde se caracterizam pela priorização da atenção materno infantil, uma vez que a mortalidade perinatal se tornou a principal causa de mortalidade na infância.

Na medida em que o nosso país passa por esta rápida transição demográfica e nos perfis de saúde, cresce de importância a necessidade da quantificação dos recursos que a sociedade tem que arcar para fazer frente as necessidades específicas deste segmento etário. Estudos populacionais realizados em São Paulo têm demonstrado que o aumento da sobrevida acarreta um aumento da prevalência de doenças crônicas, perda da independência funcional e da autonomia. Autonomia entendida como o exercício da autodeterminação e Independência Funcional como a capacidade do indivíduo em realizar as suas atividades diárias, como vestir, comer, banhar-se, etc. O funcionamento é o resultado da interação da capacidade do indivíduo e do ambiente que apoia esta capacidade.

Nossas cidades, ruas, calçadas, transporte, prédios, casas, etc., que não foram projetadas pensando-se em indivíduos idosos, se constituem em verdadeiras barreiras arquitetônicas à independência funcional da população idosa.

4.- O IMPACTO DO ENVELHECIMENTO POPULACIONAL NO SETOR SAÚDE:

Uma das principais conseqüências desta transformação demográfica se dá no financiamento do setor saúde. Estudos recentes têm demonstrado uma participação desproporcional dos idosos na demanda por serviços de saúde.

Dados do Município de São Paulo demonstram que os pacientes idosos, de uma maneira global, não causam um impacto muito grande nos atendimentos ambulatoriais da rede básica. No entanto, um estudo realizado pela Escola Paulista de Medicina no serviço de Pronto Atendimento do Hospital São Paulo, demonstrou que o paciente idoso procura, freqüentemente em primeiro lugar, a porta do pronto socorro. Este estudo constou do seguimento da trajetória do paciente idoso dentro deste serviço de urgência, onde ficou claro de que a grande maioria dos pacientes não apresentavam problemas urgentes de saúde. Esta distorção, além de custar caro para o sistema de saúde, não resolve os problemas do idoso que em geral são múltiplos e crônicos, necessitando continuidade no tratamento, o que não consegue em serviços destinados ao atendimento de urgências e emergências., como vem sendo observado no HGB

Ao analisarmos os dados de internação hospitalar pelo SUS no ano de 1997, constatamos que no Brasil, o Sistema Único de Saúde pagou um total de 12.715.568 autorizações de internação hospitalare (AIHs) (Fig.10). Destas:

2.471.984 foram consumidas pela faixa etária de 0-14 anos, que em 1996 representava 33,9% da população total. Deve-se levar em consideração que aqui também estão incluídas as diárias dos recém-nascidos em ambiente hospitalar.

7.325.525 foram as consumidas pela faixa etária de 15-59 anos que representava 58,2% da população.

2.073.915 foram as consumidas pela faixa etária de 60 anos ou mais, que representava 7,9% da população total.

480.040 AIHs foram consumidas por indivíduos de idade ignorada. Estas hospitalizações, em sua grande maioria, corresponderam a tratamentos de enfermidades mentais de longa permanência, em geral pessoas acima de 50 anos de idade. Esta parcela de AIHs, por motivos óbvios, foram excluídas dos estudos em que se diferencia o impacto que cada faixa etária causou no Sistema Hospitalar.



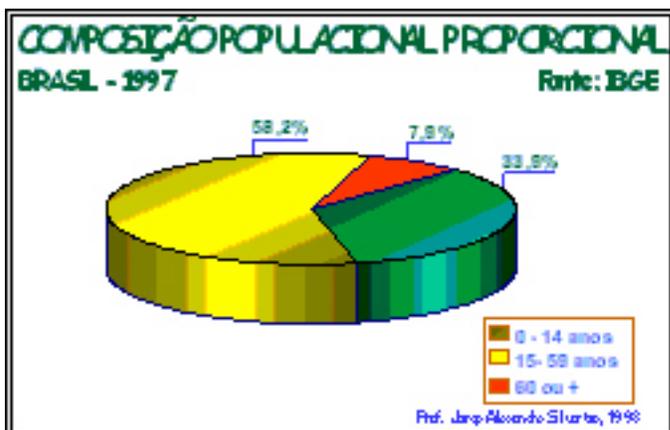


Figura 11



Figura 12

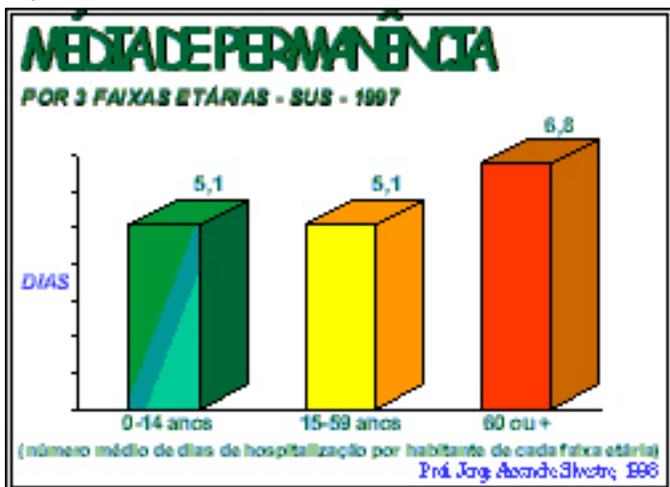


Figura 13

A taxa (coeficiente) de hospitalização (número de hospitalizações por 1.000 habitantes de uma faixa etária) foi de 46 para o segmento de 0 a 14 anos (isto é, 46 hospitalizações em um ano por 1.000 indivíduos que possuem entre 0 a 14 anos de vida), 79 para o segmento de 15 a 59 anos e de 165 para o grupo de 60 anos ou mais.

O tempo médio de permanência hospitalar foi de 5,1 dias para o grupo de 0-14 anos, 5,1 dias para o grupo de 15-59 anos e 6,8 dias para o grupo mais idoso não foi tão alto do que o observado em países mais desenvolvidos, no entanto, quando observamos o índice de hospitalização (número de dias de hospitalização consumido por habitante/ano), notamos que cada indivíduo da faixa de 0-14 anos esteve 0,23 dias no hospital no ano de 1996, na faixa de 15-59 anos o índice foi de 0,40 dias e na faixa de 60 anos ou mais, 1,12 dias (isto é, cada brasileiro desta faixa etária consumiu, per capita, 1,12 dias de hospitalização no SUS).



Figura 14

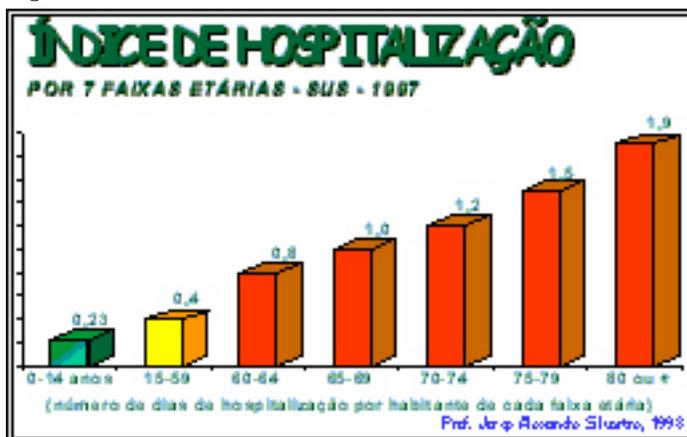


Figura 15

Se desdobrarmos a faixa etária de 60 anos ou mais em grupos de 5 anos, vamos notar que para cada 5 anos de idade teremos um aumento significativo do índice de hospitalização, desde 0,8 dias na faixa de 60-64 anos até 1,9 dias na faixa de 80 anos ou mais.

De um custo total de R\$ 2.997.402.581,29, uma grande parcela (23,9) foi consumido pelos idosos, 19,7% pela faixa de 0-14 anos e 57,1% pela de 15-59 anos.

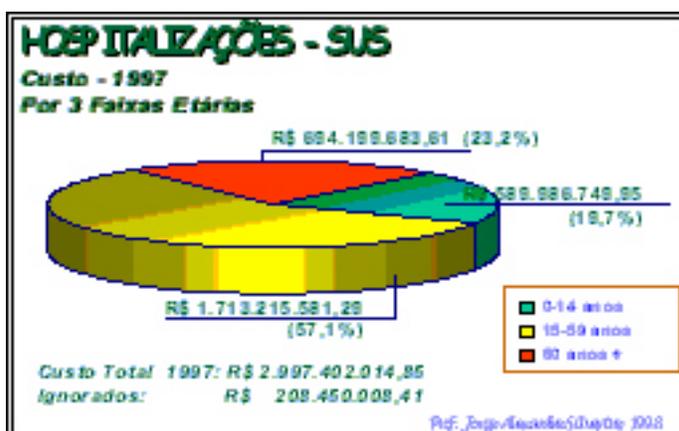


Figura 16

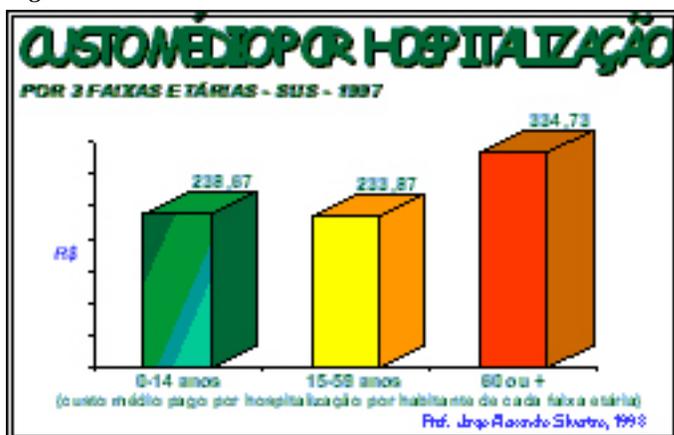


Figura 17

O custo médio por hospitalização foi de R\$ 238,67 para a faixa etária de 0-14 anos, R\$ 233,87 para os entre 15-59 anos e R\$ 334,73 para os com 60 anos de idade ou mais. O índice de custo (custo de hospitalização consumido por habitante/ano) foi de R\$ 10,93 para o segmento mais novo, de R\$ 18,48 para o grupo de 15-59 anos e R\$ 55,25 para o de 60 anos ou mais.





Figura 19

A baixa média de permanência hospitalar, quando comparada com outros países, encontrada na população idosa pode ser explicada pelo método de pagamento do governo ao hospital conveniado, que consta de um pagamento global por procedimento, levando em conta somente o tratamento de uma enfermidade: a que motivou a internação hospitalar, e independe do número de enfermidades que o paciente possa apresentar, do tempo de permanência e dos gastos necessários de medicações e de exames complementares. Isto poderia ser uma das explicações para as dificuldades que os idosos têm, em muitas cidades brasileiras, quando necessitam de uma vaga hospitalar. Também, poderia explicar em parte, a alta precoce que muitos idosos recebem, o que estaria levando às frequentes re-internações dos mesmos.

Com estes dados, podemos concluir que, com o aumento da nossa população idosa, determinados aspectos estão necessitando maiores discussões dentro do Sistema Público de Saúde Brasileiro.

5.- CONCLUSÕES

5.1.- O desafio do envelhecimento populacional ao setor saúde

Na área da saúde vários são os problemas que afetam atualmente o país. Com a emergência da população idosa esse quadro de precariedade tende a se agravar. É sabido e, vimos anteriormente, que os idosos consomem mais serviços de saúde. Acrescente-se a isso o fato de que as taxas de internação hospitalar são bem mais elevadas quando comparadas a outro grupo etário e o tempo médio de ocupação do leito hospitalar também.

A falta de serviços domiciliares e/ou ambulatoriais adequados faz, muitas vezes, com que o primeiro atendimento se dê em estágio avançado no hospital, aumentando os custos e diminuindo a possibilidade de um prognóstico favorável. Os problemas de saúde dos mais velhos, além de serem de longa duração, requerem pessoal qualificado, equipe multidisciplinar, equipamentos e exames complementares, ou seja, exigem o máximo da parafernália do complexo médico industrial.

A cada ano que passa mais 650 mil idosos são incorporados à população brasileira. Já perdemos muito tempo acreditando que ainda somos um país jovem, sem dar o devido crédito às informações demográficas que mostram e projetam o envelhecimento de nossa população.

As enfermidades dos idosos, na imensa maioria das vezes, são crônicas, ou seja, são problemas de saúde que vão perdurar 15, 20 ou mais anos. Portanto, o modelo existente, hospitalar ou asilar, não pode ser a base do sistema. Por outro lado, pensar apenas em tratamento ambulatorial, com medicamentos, exames clínicos e idas constantes aos serviços de saúde é, também, se acomodar aos antigos modelos. Temos que ser criativos, propondo alternativas mais eficientes e adequadas. A assistência médica formal, além de cara, não consegue cobrir todas as necessidades dos idosos. Devemos incentivar a criação dos chamados espaços alternativos ou instâncias intermediárias, tais como: hospital-dia, centros de convivência, além de centros-noite, lares abrigados e protegidos para aqueles que necessitam de cuidados institucionais. Para os demais

idosos, devemos incentivar os modelos de avaliação geriátrica ampla, utilizando métodos de “screening”, testes de performance e da abordagem epidemiológica dos fatores de risco.

As medidas de tendência central são instrumentos importantes para resumir uma distribuição. Além disso podem ser utilizados para se estudar o comportamento da incidência de dada doença ao longo do tempo.

Responda as questões a seguir :

1) Abaixo são apresentados os resultados da área de superfície corporal (m^2) de um grupo de 13 pacientes estudados por Fernandez et al. (“Sustained improvement in gas exchange after negative pressure ventilation for 8 hours per day on 2 successive days in chronic airflow limitation”, American Review of Respiratory Disease, 1991, 144, 390-394). Calcule a média, a mediana, a moda, a amplitude, a variância e o desvio padrão da distribuição dos valores da área de superfície corporal destes pacientes:

Área de Superfície Corporal (m^2)

2.10	1.74	1.68	1.83	1.57	1.71	1.73	1.65	1.74	1.57	2.76	1.90	1.77
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Digamos que a área de superfície corporal de um grupo de voluntários normais seja de 1.70 ± 0.9 o que podemos dizer das duas distribuições acima ?

2) Abaixo são apresentados os resultados relativos ao peso (Kg) de 10 mulheres que participaram de um estudo desenvolvido por Kuhn et al. (“Single and multiple administration of a new triphasic oral contraceptive to women: pharmacokinetics of etinyl estradiol and free and total testosterone levels in serum”, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1991, 165, 596-602). Calcule a média, a mediana, a moda, a amplitude, a variância e o desvio padrão da distribuição dos pesos destas pacientes:

Peso (Kg)

62	53	57	55	69	64	60	59	60	60
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

- 3) Defina o significado de cada uma das seguintes medidas de tendência central: média, mediana e moda, variância, amplitude.
- 4) Interprete os dados relativos à permanência hospitalar (dias) do hospitais Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Servidores do Estado (HSE) e Municipal Souza Aguiar (HMSA) durante o ano de 1993 e responda à questão seguinte:

HOSPITAL	Mínimo	1° quartil	Mediana	3° quartil	Máximo	Média	DP
HUCFF	0	3	8	17	405	12,7	15,1
HSE	0	1	4	11	374	8,9	14,0
HMSA	0	3	7	16	1101	13,9	24,3

Fonte: SIH-SUS - MS-BBS (MS/FNS/DATASUS/GTDB)

Das medidas de tendência central apresentadas, qual seria a mais indicada para a avaliação da permanência hospitalar? Justifique.

5) Um Médico resolve comparar 2 tratamentos para o tratamento de malária (Medicamentos A e B). O tempo (em meses) necessário para a melhoria dos pacientes estão distribuídos na tabela abaixo.

A	23	19	22	20	15	18	19	20	21	22
B	12	38	15	6	3	85	25	7	9	65

Calcule a média, mediana e moda dos dois tratamentos. Digamos que ambos sejam estatisticamente significantes ($p < 0,0001$). Como você interpretaria esses resultados ?

Bibliografia

- I. *Mark Elwood. Causal relationships in Medicine. A practical system for critical appraisal; Oxford University Press, 1988 .(*)*
- II. *Mausner & Bahn. Epidemiology : an introductory text; W.B. Saunders Company, 1985 . (*)*
- III. *San Martin, A.C. Martin, J.L. Cavrasco. Epidemiologia : teoria, investigación, práctica; Imprenta Celero, Madrid, 1986 .*
- IV. *Harold A. Kahn, Christopher T. Semps. Statistical methods in epidemiology; Oxford University Press, 1989 . (*)*
- V. *Abransom J.H. Making sense of data; Oxford University Press, 1988 . (*)*
- VI. *Martin Coliman. Fundamentos de epidemiologia; Ed. Diaz de Santos S.A., 1990 .*
- VII. *Lilienfeld & Lilienfeld. Fundamentos da epidemiologia; ed Addison Wesley Iberoamericana, 1987 .*
- VIII. *Claude Rouquette, Daniel Schawartz. Methodes en epidemiologie; Editions Medicales Flammarion, 1970 .*
- IX. *Kleibaun. Epidemiologic methods; Oxford University Press, 1980. (*)*
- XI. *Hulka. Methodologic issues in epidemiologic studies of endometrial cancer and exogenous estrogens; Am J epidem 107: 267-276, 1978.(*)*
- XII. *Sackett. Bias in analytic research; J chronic dis 32 : 51-63, 1979 .(*)*
- XIII. *Ibrahim. The case control study. Consenses and controversy; J. chronic dis, 32 N 1 e 2 . (*)*
- XIV. **Conway H.** (1994). A lesson in History: Images from the United States Holocaust Memorial. Stanford: Softline Information Inc.
- XV. **Fishkoff S.** (1996). "They Called It Mercy Killing". Jerusalem Post, p.8
- XVI. **Goldhagen, D.J.** (1991). "himmler: Reichsfuhrer-SS". National Archives Record Group 238, M887. (October, 1946 – April, 1949). Trials of War Criminals before the Nuremberg military Tribunals under Control Law nº 10. Washington D.C.; U.S. G.P.O., 1949-1953.
- XVII. **Silverstein, M.**(1996, October 10). "Whwn Ethics Turned Evil: Symposium explores role of doctors in the Holocaust." Jewish exponent.
- XVIII. **Snell, M.** (1993). "Germany's heart: The modern taboo. "New Perspectives Quaterly, pp. 1-20
- XIX. **Tarantola, Daniel-Mann, Jonathan.** (1993, January 1). "Medical ethics and the Nazi legacy. "World & I, Vol. 8, p.358.
- XX. **Zukier, H.** (1994). "The twisted road to genocide: on the psychological development of evil during Holocaust."Social Research p.61.
- XXI. **Human Radiation Experiment: Roadmap to the Project.**
- XXII. <http://tis-nt.eh.doe.gov/ohre/roadmap/part2.html>
- XXIII. *Lancet 1997; May 3; 349(9061):1305*

(*) Textos avançados de epidemiologia