

ANEXO I - Conceitos Básicos em Epidemiologia Clínica

Este anexo têm por objetivo proporcionar algumas explicações básicas e sucintas sobre os métodos utilizados em estudos epidemiológicos, para a melhor compreensão do leitor sobre os que são realizados na área de investigação de exposição à campos eletromagnéticos não-ionizantes e a saúde humana (Capítulo II):

Existem quatro tipos principais de abordagens metodológicas em estudos epidemiológicos analíticos:

- coortes
- caso-controle
- caso-coorte
- transversal.

Eles também podem ser **prospectivos** ou **retrospectivos**, ou seja, podem analisar e comparar os indivíduos que já foram expostos ao agente ambiental no passado (também chamada de *abordagem histórica*), ou a coleta de dados é feita à medida em que o estudo avança (também chamado de *abordagem atual*), respectivamente.

Os **estudos de coorte** coletam simultaneamente seus dados para dois ou mais grupos (chamados de *coortes*), usando a variável de exposição para definí-los. Os grupos são formados por sujeitos inicialmente saudáveis, extraídos da população, e que são acompanhados ao longo de um determinado período de tempo. O primeiro grupo é formado de pessoas que reconhecidamente foram ou estão sendo expostas a um agente ambiental hipoteticamente envolvido com o aparecimento de uma ou mais doenças (chamadas de **desfechos**, ou *outcomes*, em inglês). O segundo grupo (a **coorte de controles**) é formado de indivíduos com características semelhantes às do primeiro grupo, mas que reconhecidamente não foram ou não estão sendo expostos ao agente ambiental em consideração. Em suma, é o fato do participante ter sido exposto continuamente ou não ao agente ambiental é que define a que coorte ele pertence.

O objetivo dos estudos de coorte, portanto, é comparar as incidências dos desfechos (quantos casos novos da doença surgem em um determinado período de tempo em cada grupo) entre esses dois grupos: o de indivíduos que foram expostos, e os que não foram expostos. A medida da presença da doença em estudos de coorte é a **taxa de incidência**, que é a proporção de indivíduos que desenvolvem a doença dentro de um período de tempo especificado (o número de indivíduos doentes, dividido pelo número de pessoas-ano de observação). As taxas de incidência, depois de encerrado o período de observação, são calculadas separadamente para os grupos de indivíduos expostos e não expostos e comparadas estatisticamente. A medida de associação entre a exposição e a doença em estudos de coorte é o **risco relativo** (RR). O risco relativo é obtido dividindo-se a taxa de incidência do grupo de indivíduos expostos pela taxa de incidência do grupo

controle (indivíduos não expostos) . Uma RR de 1,0 significa que a taxa de incidência é a mesma entre os indivíduos expostos e não expostos e indica uma falta de associação entre exposição e doença, ou seja, o fato de expor as pessoas ao agente ambiental não afeta a probabilidade de desenvolver a doença. Se o RR for menor que 1, isso significa que a taxa de incidência da doença entre os expostos é menor do que entre os não-expostos , enquanto que um RR acima de 1,0 indica que as pessoas expostas têm com maior risco de desenvolvimento da doença do que pessoas não-expostas. A magnitude da RR mostra a força da associação entre exposição e doença. Normalmente é calculado um **intervalo de confiança** para uma determinada probabilidade, ou seja, a probabilidade de que o RR observado esteja dentro de uma determinada faixa de valores. O IC mostra a precisão da estimativa populacional feita do RR.

Os **estudos de caso-controle** usam uma abordagem com uma lógica inversa a das coortes, e já começam com o conhecimento de quais pessoas apresentam um desfecho de saúde considerado, O objetivo é levantar quantas dessas pessoas que desenvolveram a doença (chamado de **grupo caso**) foram expostas ao agente ambiental e quantas não foram. Para dar uma base de comparação, pessoas que não apresentam a doença (**grupo controle**), são também investigadas sobre sua exposição ao agente ambiental. Os grupos de casos e de controles são usualmente **pareados** (ou seja, selecionados por terem características semelhantes) de acordo com uma série de variáveis que são consideradas importantes. Neste tipo de estudo não é possível calcular uma taxa de incidência da doença pois comparam-se grupos com e sem a doença. Desse modo utiliza-se outra medida de associação, tque é a **razão de chances** (*odds ratio*, em inglês). A razão de chances (OR) é geralmente uma boa estimativa do risco relativo para doenças raras, e é obtida dividindo-se a probabilidade (*odds*) de exposição em indivíduos que desenvolveram a doença (casos), pela probabilidade de exposição em indivíduos que não ficaram doentes. Da mesma forma que o RR, o OR com um valor de um indica que não há associação entre doença e exposição, e valores menores ou maiores do que um indicam que os as pessoas doentes tiveram uma menor ou maior exposição.

Ambas as abordagens têm seus próprios problemas metodológicos em termos de variáveis de confusão, fontes de viés, quantificação da exposição, identificação dos efeitos, etc, de modo a qualificar a relevância científica e da **força de evidência** dos estudos epidemiológicos.

Uma vez que estes são essencialmente métodos de investigação observacional, eles estão potencialmente sujeitos aos efeitos de fatores externos que podem distorcer os resultados. As **variáveis confundentes** referem-se a qualquer variável de estudo que ao mesmo tempo é um fator de risco para a doença a ser estudada, e está associado com a exposição sendo estudada, mas não é uma de suas consequências (Meirik, 2007). Existem várias maneiras de controlar, ou ajustar para fatores confundentes, tais como: estratificação (ou seja, a subdivisão de grupos de acordo com a presença/ausência desses fatores), a aleatorização dos grupos (espera-se que distribua as variáveis de confusão não conhecidas igualmente entre coortes), a análise multivariada (que leva em conta essas variáveis no modelo estatístico), e finalmente, uma estratégia de pareamento, de forma a fazer com os sujeitos de ambos os grupos de comparação sejam o mais semelhantes possíveis para todas as variáveis conhecidas, exceto as variáveis do estudo, tais como idade e sexo.

O **viés**, por outro lado, é um erro sistemático na concepção, condução, ou a análise de um estudo que resulta em uma estimativa errada do efeito de uma exposição sobre o

risco da doença. Existem várias fontes de viés em estudos epidemiológicos, como viés de seleção, viés de memória, viés de relato, viés de representação, etc

Os vieses e as variáveis de confusão potencialmente presentes em um estudo devem ser identificados e compreendidos o mais cedo possível no desenho das observações, e serem compensados ou pós-ajustados, de modo a evitar a distorção das inferências estatísticas que inevitavelmente surgirão e que poderão, eventualmente, invalidar, parcial ou totalmente, o resultados do estudo.

A decisão de utilizar estudos de coorte ou de caso-controle depende de muitos fatores e é um problema complexo (Meirik, 2007). Os estudos de coorte são os mais adequados metodologicamente para a investigação de exposição de RF e saúde, mas eles apresentam alguns problemas, tais como a necessidade de um número muito grande de participantes quando a prevalência da doença investigada é muito baixa, e são difíceis de realizar quando há uma latência muito longa entre a exposição e a manifestação da doença, quando há mudança de padrões de exposição ao longo da coleta de dados, e quando há uma alta taxa de perdas do seguimento dos participantes. Tudo isso também faz os estudos de coorte durarem muito tempo de serem muito caros.

A maioria dos estudos epidemiológicos sobre RF e saúde adota o desenho de caso-controle (Leitgeb, 2006), como no famoso Projeto INTERPHONE. O motivo é que os estudos de caso-controle são mais fáceis, mais rápidos e mais baratos de se realizar, podem estudar doenças raras com latências longas, e podem trabalhar com números menores de casos e controles. No entanto, eles também apresentam algumas desvantagens para investigação da exposição à RF: eles são afetados por vieses de memória e de seleção usualmente muito altos, principalmente em estudos retrospectivos, que são a maioria, além de problemas sérios de validação da intensidade de exposição no passado, que é muitas vezes difícil ou impossível de resolver adequadamente.

Finalmente, a indução de relações causais a partir de estudos estatísticos epidemiológicos implica em uma série de requisitos (Hill, 1969). Conforme descritos por este cientista, Bradford Hill, eles são nove:

1. Força da associação;
2. Consistência intra- e inter-estudos;
3. Especificidade da associação;
4. Sequência temporal (precessão de causa em relação ao efeito);
5. Existência de uma relação dose-resposta;
6. Plausibilidade biológica, física e química;
7. Coerência biológica
8. Apoio por dados experimentais;
9. Analogia com outras associações semelhantes onde foram descobertas relações de causa-efeito.

A respeito disso, Bradford Hill declarou que *"nenhum dos meus nove pontos pode trazer provas irrefutáveis a favor ou contra a hipótese de causa-efeito e nenhuma pode ser exigida como condição "sine qua non"*.

ANEXO II: Conceitos Básicos em Desenho de Estudos

Experimentais

Diferentemente dos estudos epidemiológicos, que não manipulam variáveis independentes de uma maneira controlada, os estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, incluindo as experiências com seres humanos (estudos de provocação), tem o objetivo de testar a existência de relações de causa-efeito. Seus métodos são mais simples e mais robustos com relação a vieses e outras questões metodológicas.

Os desenhos de pesquisa mais frequentes utilizado em estudos experimentais são:

Desenhos de auto-controle: nesse tipo de experimento, é registrada uma linha de base da variável dependente, sob condições normais, com todos os sujeitos na mesma situação padrão. Em seguida os sujeitos experimentais são expostas ao agente ambiental (por exemplo RF emitida). A variável dependente é novamente medida e comparada estatisticamente com o período anterior à intervenção (a linha de base). Assim, os sujeitos são controles de si mesmo, o que facilita a comparação pareada, ou as comparações antes e depois da irradiação. Este tipo de desenho fornece uma evidência não muito forte, porque determinadas variáveis não controladas podem agir simultaneamente com a radiação. Podem também ocorrer vieses de experimentar, e uma influência post-hoc pode estar operando e é difícil de detectar.

Desenhos controlados: neste tipo de experimento é conseguida uma maior força de evidência, ao adicionar-se um grupo controle, que deve ser o mais similar possível ao grupo experimental, com a exceção de que ele não recebe a intervenção experimental, ou ela é fictícia. O poder estatístico também é muito maior do que em desenhos de auto-controle, mas podem ocorrer diferenças involuntárias entre os grupos experimental e de controle (por exemplo, um ruído imperceptível que acompanhe quando a irradiação real se inicie, mas que não exista no grupo fictício).

Desenho aleatorizado e cegados: este é um desenho experimental que adiciona uma melhoria final e considerável para evitar o viés de seleção, através da aleatorização (os sujeitos são escolhidos ao acaso para o grupo experimental ou controle), e uso de cegamento, que pode ser simples ou duplo. No primeiro caso, o experimentador não sabe em que grupo está o sujeito sendo avaliado. No segundo, se o sujeito for humano, ele também não sabe em que grupo está, experimental ou controle.

Desenho cruzado: de modo a evitar o efeitos de diferentes variáveis confundentes estarem presentes nos grupos experimental e controle, e com a finalidade de manter a conveniência e o poder estatístico dos desenhos pareados, os desenhos cruzados submetem os sujeitos alternativamente às condições experimentais e de controle, desde que seja dado um tempo suficiente para os efeitos experimentais, se existirem, cessarem o seu potencial efeito. Este desenho tem problemas se os efeitos sobre a variável de estudo forem irreversíveis ou demorarem muito tempo para passarem.