

1 Capítulo 4 Estudos Observacionais

- *Estudos observacionais* pretendem avaliar se existe associação entre um determinado fator e um desfecho sem, entretanto, intervir diretamente na relação analisada.
- *Estudos observacionais* são aqueles em que os indivíduos da amostra não foram designados aos grupos por processo aleatório, mas já estavam classificados nos respectivos grupos, no início da pesquisa (não é experimento). Por exemplo, em uma pesquisa na qual se quer estudar algum aspecto de um grupo de alcoólatras, não há a possibilidade de induzir um grupo a tornar-se alcoólatra, então o estudo é observacional e inclui o grupo que já era alcoólatra e um grupo de não alcoólatras como grupo controle. Os estudos observacionais constituem a única forma de estudar efeitos colaterais das diferentes terapias e também algumas contra-indicações. Os estudos observacionais são mais complicados de serem analisados do que os aleatórios ou os delineados.
 1. Se homens e mulheres têm diferença em relação à resposta do tratamento.
 2. Se existe algum advento da desnutrição infantil posteriormente (se irá causar algum problema a longo prazo nessa criança se estiver durante a infância uma desnutrição).
 - * Primeiramente tem que se observar o crescimento da criança, desde a infância até a fase adulta.
 - * Tem que observar uma criança que foi nutrida e uma que não foi nutrida adequadamente.
 - * Não se pode fazer o experimento aleatório neste caso, ou seja, nutrir um grupo de crianças e o outro não, para observar as consequências.
- Os estudos observacionais servem para se comparar algo em relação a um desfecho, mas não pode alocar essa amostra. Exemplo: Homens X Mulheres.
- Há problemas éticos envolvidos nesses estudos. (Quais?)

1.1 Estudos prospectivos e retrospectivos

- Nos *estudos prospectivos* os indivíduos são seguidos da “causa” para o “efeito”, ou seja, pra frente acompanhando o processo a ser pesquisado neles. É mais fácil obter um grupo controle, porém é mais caro e mais trabalhoso do que um estudo retrospectivo.
- Nos *estudos retrospectivos* a situação se inverte, os indivíduos são seguidos do “efeito” para a “causa”, ou seja, para trás, o processo a ser pesquisado já ocorreu e isso lhes confere um barateamento quando comparados aos prospectivos, entretanto há a dificuldade em escolher um grupo controle, que seja em tudo compatível com o grupo tratado e há ainda, o perigo de tendenciosidade na escolha do grupo controle. Um grupo controle quando escolhido inadequadamente pode levar a uma conclusão errada.

Mais sobre o controle

- O uso de controle inadequado pode levar conclusão errada.
- Isto é comum em procedimentos de rotina no diagnóstico de uma doença. Para que o teste de laboratório seja útil, ao invés de se usar como controle, um grupo de pessoas saudáveis, deve ser utilizado um grupo de pacientes com doenças cujo quadro sintomatológico se assemelhe ao da doença para qual o teste foi proposto.
- Nesse caso seria ideal a adoção da técnica de pareamento, que elimina apenas as diferenças que podem ser produzidas por fatores já conhecidos, mas não deve trazer um “excesso de igualdade” entre os grupos, pois isto poderia eliminar exatamente as diferenças que estão sendo procuradas.

Problemas desses estudos observacionais e Cuidados na Inferência

- Não consegue mensurar com exatidão a taxa de erro.
- Não tem grupo controle certo; difícil de manuseá-lo.
- Há fatores de confundimento Não tem um controle sobre o experimento.

- Nos estudos observacionais os indivíduos não são designados para o grupo tratado por processo aleatório, pertencem a este grupo, pois são portadores de determinadas características, por isso os efeitos do tratamento podem ser confundidos com os efeitos de fatores que levaram o indivíduo a pertencer ao grupo tratado.
- Dessa forma a discussão dos efeitos de um tratamento, com base num estudo observacional, exige mais senso crítico do que a discussão dos efeitos de um tratamento, estudado através de um experimento planejado.

1.2 Fumar faz mal á saúde?

A resposta para essa pergunta a partir de dados que se originaram de experimentos é afirmado como sendo praticamente impossível, pois é de grande dificuldade realizar um experimento com pessoas.

Neste item, são citadas três metodologias de estudo diferentes e que no final são criticadas por dois estatísticos bastante conhecidos. Berkson e Fisher.

Extrato tirado de

<http://www.open2.net/sciencetechnologynature/math/howknowcigarettes.html>

- The beginning of a major change in attitude can be dated back to 1950, when five studies were published giving clearer evidence of a link between smoking and lung cancer. Perhaps the most influential of these was carried out by the medical statisticians and epidemiologists Richard Doll and Austin Bradford Hill (both of whom were later knighted). This study took a sample of individuals with lung cancer from four hospitals in the UK, and another sample of individuals who were patients admitted to the hospitals for different reasons. It enquired about the smoking habits of the individuals. Hardly surprisingly, given how common smoking was at the time, a large majority of the individuals in both samples were smokers; but this proportion was considerably larger in the sample who had lung cancer. Doll and Hill were inclined to the view that the reason for this finding was that smoking caused lung cancer. However, other scientists pointed out that the findings were consistent with other explanations, for example that some other factor caused people to smoke, and, independently, also caused them to have lung cancer. A study of this general type is called

a case-control study (because the people with the disease of interest are cases and the group without this disease are the controls), and in such studies it can be difficult to rule out the possibility that some other factor is causing both the disease and the potential cause that is being investigated. The other four 1950 studies, all carried out in the USA, also had a case-control design.

- Although these studies did not in themselves provide totally convincing evidence that smoking caused lung cancer, they did provide a spur to further, more persuasive, studies. One such study was again carried out by Doll and Hill. This study did not take people who already had lung cancer and look back into their past. Instead it was prospective; it took a group of people (a so-called cohort), and followed them up over time, recording their smoking habits and their health. In Doll and Hills study, the group of people followed up were British doctors, over 40,000 of them. Such a study takes time to conduct, because the effects of smoking on lung cancer take time, and it needs to study large numbers of individuals, because one needs a sufficiently large number of cases of lung cancer to arise to make the statistical conclusions valid. But even after two and a half years Doll and Hills prospective study had demonstrated large differences in lung cancer death rates between smokers and non-smokers. Doll and Hill found, further, that smokers were more likely than non-smokers to die of coronary heart disease. An even larger study, begun in 1952 in the USA by Hammond and Horn, followed up 190,000 men and provided similar findings.
- Again the results of these studies were criticised, notably by the prominent statisticians Joseph Berkson and Sir Ronald Fisher. Fisher and Berkson did not dispute that the prospective studies had shown an association between smoking and lung cancer, but tried to point out in different ways that this association might not be causal. In other words, they tried to come up with other plausible explanations of the association, in which the smoking did not cause the lung cancer. However, further research further case-control and cohort studies in many countries across the world, and other work on how tobacco smoke actually affects human or animal cells, eventually dismissed the objections of Fisher, Berkson and others.
- During the late 1950s and early 1960s, the hypothesis that cigarette

smoking causes lung cancer became more and more widely accepted. In 1962, the Royal College of Physicians of London published a report entitled *Smoking and Health*, which strongly took the line that smoking causes lung cancer, and in 1964, an advisory committee to the US Surgeon General published a report taking a similar line. Arguably it was these reports in particular that swung medical, and eventually public, opinion behind the view that smoking is seriously harmful to health.

- Statistical and biomedical research on smoking and health has, of course, continued since the 1960s. Evidence for the link between smoking and coronary heart disease is now very strong, though coronary heart disease has a very complicated pattern of causation and is common even among non-smokers. It is generally accepted nowadays that smoking increases ones chances of contracting something like 50 different diseases. Although many of the deaths attributable to smoking are due to lung cancer, many more of them are not. (Diseases of the heart and blood vessels, and chronic bronchitis are also high on the list.) The effect of life-long smoking on health is now known to be considerably more severe than Doll and Hills early studies indicated. However, it is worth bearing in mind that, even though the link between smoking and lung cancer is relatively clear-cut, it still took well over a decade after the publication of the first major studies before it was widely accepted that smoking causes lung cancer.
- Further reading: A comprehensive, though in places rather technical, paper on the history or research into the effects of smoking, by Sir Richard Doll, one of the pioneers, is called *Uncovering the effects of smoking: historical perspective*, and was published in 1998 in the *Journal Statistical Methods in Medical Research*, volume 7, pages 871-117.

Mas, de qualquer forma, os estudos observacionais têm mostrado associação entre o hábito de fumar e menos expectativa de vida. Como conclusão têm-se que há controvérsia sobre os malefícios causados pelo fumo e que a pesquisa foi trazida aqui por dois motivos: primeiro, para ilustrar a dificuldade de obter conclusões, segundo para lembrar que um único estudo - principalmente quando é observacional - não é suficiente para estabelecer relações de causa e efeito.

1.3 Tipos de estudos observacionais

Corte Transversal (Cross Section)

- Neste caso o pesquisador deve ver a associação entre a exposição e o desfecho em apenas um instante na linha do tempo e, assim, é possível avaliar a prevalência da doença e utilizar a razão de prevalência para avaliar a força da associação entre a exposição e a doença.
- Fotografia instantânea do estudo: verifica-se o “agora”.
- Razoavelmente baratos, pois são considerados estudos comuns.
- Exemplos: Se homens respondem melhor a cirurgia cardíaca do que as mulheres. Recém-nascidos com baixo peso têm problemas de mal formação cardíaca?

Estudos de Coorte (Cohort) e Estudo Caso/Controle (Case-control)

- São estudos chamados de longitudinais. Isto significa que cada observação é analisada pelo menos duas vezes
- Observa-se a unidade experimental com o decorrer do tempo.
- Prospectivos: Presente (começo) \Rightarrow Futuro (termina)
- Retrospectivos: Presente (começo) \Rightarrow Passado (Observa o que aconteceu no passado). Resgata a ficha de pacientes e verifica acontecimentos do passado que possam ter influenciado na doença.
- Deve ser considerado retrospectivo aquele em que o pesquisador estuda os paciente a partir de um desfecho e prospectivo aquele em que o desfecho ainda não ocorreu.
- A diferença entre o Estudo de Coorte e o de Caso/Controle é em relação ao foco.
- *Estudo de Coorte*
Maioria são Prospectivos .
Exemplo: Fumantes X Não-fumantes.
Grupo Tratado: expostos (tem o fator)

Grupo Controle: não-expostos (não tem o fator)

Quer se estudar a diferença de indivíduos expostos ao fumo e os não-expostos ao fumo, a probabilidade de desenvolverem o câncer.

- *Estudo Caso/Controle:*

O estudo de caso controle não permite saber quais são os casos novos e também não apresenta a real prevalência do desfecho da população, por isso não é correto calcular a incidência e verificar o risco relativo nesse tipo de estudo. A análise nesse tipo de estudo é analisada razão de chances e medidas similares

Maioria Retrospectivos

Exemplo: Pessoas que já tem câncer de pulmão e os que não têm o câncer.

Tratados: Tem a doença

Controle: Não tem a doença

Quer se comparar se a saúde de fumantes é diferente de não-fumantes. O pesquisador pega a ficha dos pacientes que tiveram o câncer (grupo tratado) e seleciona uns outros pacientes com as características e sintomas similares, mas que não tenha o câncer (grupo controle).

Exemplo: Se o “tratado” tiver hipertensão, o “controle” também tem que apresentar quadro de hipertensão.

- **A Taxa de Risco nos dois estudos**

$P(\text{expostos})$ = probabilidade de expostos em desenvolver um desfecho.

$P(\text{não expostos})$ = probabilidade de não-expostos em desenvolver um desfecho.

$Q(\text{expostos}) = 1 - P(\text{expostos})$ = probabilidade de expostos não desenvolverem o desfecho.

$Q(\text{não expostos}) = 1 - P(\text{não expostos})$ = probabilidade de não-expostos em não desenvolverem um desfecho.

Coorte: $P(\text{expostos}) / P(\text{não expostos}) \Rightarrow$ Risco Relativo (há uma

comparação)

Exemplo: Fumantes têm 3X mais risco do que os não-fumantes. $P_e = 0,3$ // $P_{ne} = 0,1$ No Estudo de coorte, o pesquisador consegue estimar o risco relativo e a razão de chances.

Caso/Controle: Razão de Chances

$$\frac{P(\text{exp.})/Q(\text{exp.})}{P(\text{não exp.})/Q(\text{não exp.})} \Rightarrow \text{Odds ratio} \quad (1)$$

Exemplo:

$$\frac{3/7}{1/9}$$

No estudo de caso/controlado, só estima a razão de chances de ocorrer, mas não se estima o risco relativo.

Vantagens e Desvantagens:

Corte Transversal: Mais barato

Caso/Controle:

Vantagens:

- * Mais barato
- * Geralmente pessoas que já estão hospitalizadas e, portanto, já procuraram ajuda médica devido doença.
- * É mais adequado para doenças raras.
- * Menor número de amostras para a observação

Desvantagem:

- * Por ser retrospectivo, o paciente ao relatar sua história clínica pode esquecer de fatos importantes para o estudo ou até mesmo exagerar nos relatos.

* Vários tipos de viés: tendenciosidade, informação, seleção e confundimento.

Seleção → influência do pesquisador, que vai selecionar quem faz parte da pesquisa. Seria bom se fosse aleatório.

Tendenciosidade → as pessoas se lembram de fatores mais recentes, mas se esquecem de fatores mais antigos que podem ser importantes no estudo.

Coorte:

Vantagens:

Mais preciso = é o pesquisador que determina o que ele vai medir, como ele vai medir e a forma como ele apresentará as respostas.

Tem mais controle das variáveis que ele vai medir.

Desvantagens:

Mais caro

Mais longo

Precisa de amostras com número muito grande

1.4 Exemplo de estudos observacionais

No artigo: As representações sociais da soropositividade e sua relação com a observância terapêutica, analisou-se a observância ou adesão terapêutica aos anti-retrovirais (ARV), pois é fundamental para o sucesso em longo prazo do tratamento para a infecção pelo HIV.

Devido complexidade deste tema foi interessante analisá-lo luz da teoria das representações sociais (RS). Deste modo, procurou-se traçar o processo de construção das RS da soropositividade em pacientes com HIV/Aids que aderem e não aderem terapia ARV.

Neste estudo utilizou-se a seguinte metodologia: Realizou-se um estudo exploratório cujas etapas foram:

- 1) técnicas de observação de campo (rotina do paciente na instituição: idas farmácia, freqüência das consultas médicas, etc.);

- 2) análise do banco de dados da farmácia (quantidade de pacientes inscritos para retirada de ARV, freqüência de retirada, sexo e faixa etária dos pacientes que fazem uso de ARV);
- 3) construção do roteiro preliminar da entrevista;
- 4) testagem do roteiro em campo;
- 5) elaboração do roteiro estruturado da entrevista.

A partir de um universo de 1.300 pacientes inscritos para retirada de medicações na farmácia de um hospital universitário do Rio de Janeiro, foram escolhidos 32 pacientes de acordo com os critérios de sexo, faixa etária e adesão e não-adesão ao tratamento ARV.

Esses 32 pacientes estavam divididos em dois grupos: 16 que observavam as práticas de adesão e 16 que não as observavam, cada um subdividido igualmente entre homens e mulheres.

Os pacientes foram selecionados a partir da listagem da farmácia do hospital (onde constava autorização ou não para contato) ou mediante encaminhamento de seus respectivos médicos assistentes. Foi considerado que por se tratar de um estudo predominantemente de cunho qualitativo, que visava conhecer o sentido das representações sociais e seus modos de elaboração para os pacientes com HIV, o número de 32 pacientes seria representativo para a construção da amostra. A faixa etária selecionada foi de 30-39 anos por ser a predominante entre nossos pacientes (39%).

O critério utilizado para adesão ao tratamento foi o critério da farmácia do hospital: o paciente que retira regularmente (todo mês) a medicação é considerado aderente, o que não o faz há mais de três meses entra na categoria de abandono de tratamento.

A pesquisa confirmaria as nuances apontadas na literatura quanto noção de adesão, problematizando este critério.

Com relação ao nível de escolaridade, ambos os grupos estavam bastante parecidos. Entre os pacientes aderentes constavam oito pessoas com ensino básico incompleto, quatro que concluíram o ensino básico, dois o ensino médio e dois cursaram faculdade. No grupo dos não aderentes, dez tinham o ensino básico incompleto, três o ensino básico completo, dois o ensino médio e um o nível universitário.

Utilizou-se uma entrevista composta de associações livres e 24 perguntas abertas, destinada a explorar duas questões principais: a relação do sujeito com sua condição de soropositivo e com seu tratamento ARV. Antes

do início da entrevista algumas perguntas sobre dados sociodemográficos dos pacientes foram realizadas. As entrevistas foram gravadas e transcritas e duraram, em média, 40-45 minutos. Os resultados mostraram que para os aderentes, a soropositividade aparece associada a uma nova normatividade (tomar remédios). O remédio é objetivado destruindo o vírus e existe a ancoragem no saber científico. Para os não aderentes, a soropositividade é uma vivência ameaçadora. O uso da negação impede a ancoragem no saber científico. Os remédios tornam-se a objetivação da doença. Como conclusão, pode-se afirmar que, enquanto nos pacientes aderentes observou-se RS bem estruturadas da doença e do tratamento ARV, nos não aderentes tais RS parecem ainda estar em construção.

1.5 Referências Bibliográficas

- CARDOSO, Gisele Pereira e ARRUDA, Ângela. As representações sociais da soropositividade e sua relação com a observância terapêutica. *Ciênc. saúde coletiva*, jan./mar. 2005, vol.10, no.1, p.151-162. ISSN 1413-8123.
- ARMITAGE, P. e Berry, G. *Statistical methods in medical research*, Blackwell, 3 ed, Science. 1994.
- FISHER, D.F. e BELLE, G.V. *Biostatistics: a methodology for health sciences*, Wiley Science, 1993.
- HOSSNE, William Saad. *Metodologia Científica: para a área da saúde*. São Paulo, Unicamp, 1984.