

---

# NOÇÕES BÁSICAS DE EPIDEMIOLOGIA

---

Ana M. B. Menezes

## INTRODUÇÃO

A Epidemiologia é a ciência que estuda os padrões da **ocorrência de doenças** em **populações humanas** e os **fatores determinantes** destes padrões (Lilienfeld, 1980).

Enquanto a clínica aborda a doença em “**nível individual**”, a epidemiologia aborda o processo saúde-doença em “**grupos de pessoas**” que podem variar de pequenos grupos até populações inteiras. O fato de a epidemiologia, por muitas vezes, estudar morbidade, mortalidade ou agravos à saúde, deve-se, simplesmente, às limitações metodológicas da definição de *saúde*.

## USOS DA EPIDEMIOLOGIA

Por algum tempo prevaleceu a idéia de que a epidemiologia restringia-se ao estudo de epidemias de doenças transmissíveis. Hoje, é reconhecido que a epidemiologia trata de qualquer evento relacionado à saúde (ou doença) da população.

Suas aplicações variam desde a descrição das condições de saúde da população, da investigação dos fatores determinantes de doenças, da avaliação do impacto das ações para alterar a situação de saúde até a avaliação da utilização dos serviços de saúde, incluindo custos de assistência.

Dessa forma, a epidemiologia contribui para o melhor entendimento da saúde da população - partindo do conhecimento dos fatores que a determinam e provendo, conseqüentemente, subsídios para a prevenção das doenças.

## SAÚDE E DOENÇA

Saúde e doença como um processo binário, ou seja, presença/ausência, é uma forma simplista para algo bem mais complexo. O que se encontra usualmente, na clínica diária, é um processo evolutivo entre saúde e doença que, dependendo de cada paciente, poderá seguir cursos diversos, sendo que nem sempre os limites entre um e outro são precisos. Essa progressão pode seguir alguns padrões, como mostra a Fig. 1-1.

1. **Evolução aguda e fatal** – *Exemplo*: estima-se que cerca de 10% dos pacientes portadores de trombose venosa profunda acabam apresentando pelo menos um episódio de tromboembolismo pulmonar, e que 10% desses vão ao óbito (Moser, 1990).
2. **Evolução aguda, clinicamente evidente, com recuperação** – *Exemplo*: paciente jovem, hígido, vivendo na comunidade, com quadro viral de vias aéreas superiores e que, depois de uma semana, inicia com febre, tosse produtiva com expectoração purulenta, dor ventilatória dependente e consolidação na radiografia de tórax. Após o diagnóstico de pneumonia pneumocócica e tratamento com beta-lactâmicos, o paciente repete a radiografia e não se observa seqüela alguma do processo inflamatório-infeccioso (já que a definição de pneumonia implica recuperação do parênquima pulmonar).
3. **Evolução subclínica** – *Exemplo*: primo-infecção tuberculosa: a chegada do bacilo de Koch nos alvéolos é reconhecida pelos linfócitos T, que identificam a cápsula do bacilo como um antígeno e provocam uma reação específica com formação de granuloma; assim acontece o chamado complexo primário (lesão do parênquima pulmonar e adenopatia). Na

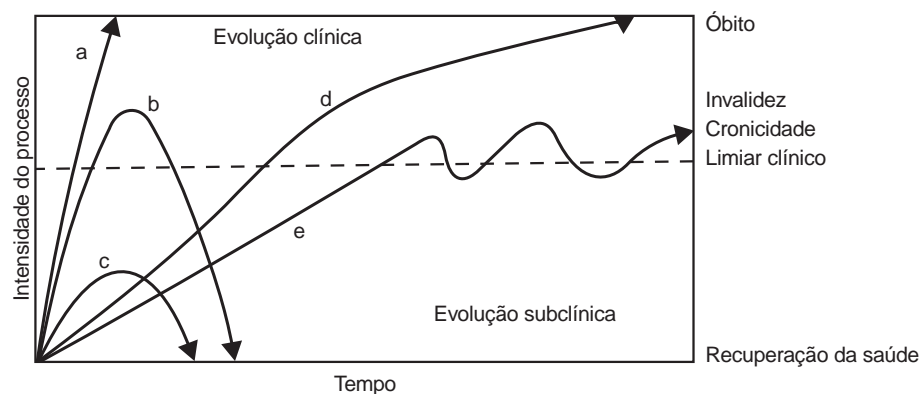


Fig. 1-1. Padrões de progressão das doenças (Pereira, 1995).

maioria das pessoas, a primo-infecção tuberculosa adquire uma forma subclínica sem que o doente sequer percebe sintomas de doença.

4. **Evolução crônica progressiva com óbito em longo ou curto prazo** – *Exemplo*: fibrose pulmonar idiopática que geralmente tem um curso inexorável, evoluindo para o óbito por insuficiência respiratória e hipoxemia severa. As maiores séries da literatura (Turner-Warwick, 1980) relatam uma sobrevivência média, após o surgimento dos primeiros sintomas, inferior a cinco anos, sendo que alguns pacientes evoluem para o óbito entre 6 e 12 meses (Stack, 1972). Já a DPOC serve como exemplo de uma doença com evolução progressiva e óbito em longo prazo, dependendo fundamentalmente da continuidade ou não do vício do tabagismo.
5. **Evolução crônica com períodos assintomáticos e exacerbações** – *Exemplo*: a asma brônquica é um dos exemplos clássicos, com períodos de exacerbação e períodos assintomáticos. Hoje, sabe-se que, apesar dessa evolução, a função pulmonar de alguns pacientes asmáticos pode não retornar aos níveis de normalidade (Pizzichini, 2001).

Essa é a “*história natural das doenças*”, que, na ausência da interferência médica, pode ser subdividida em quatro fases:

- a) Fase inicial ou de susceptibilidade.
- b) Fase patológica pré-clínica.
- c) Fase clínica.
- d) Fase de incapacidade residual.

Na **fase inicial**, ainda não há doença, mas, sim, condições que a favoreçam. Dependendo da existência de fatores de risco ou de proteção, alguns indivíduos estarão mais ou menos propensos a determinadas doenças do que outros. Exemplo: crianças que convivem com mães fumantes estão em maior risco de hospitalizações por IRAS no primeiro ano de vida, do que filhos de mães não-fumantes (Macedo, 2000). Na **fase patológica pré-clínica**, a doença não é evidente, mas já há alterações patológicas, como acontece no movimento ciliar da árvore brônquica reduzido pelo fumo e contribuindo, posteriormente, para o aparecimento da DPOC. A **fase clínica** corresponde ao período da doença com sintomas. Ainda no exemplo da DPOC, a fase clínica varia desde os primeiros sinais da bronquite crônica – como aumento de tosse e expectoração – até o quadro de *cor pulmonale crônico*, na fase final da doença.

Por último, se a doença não evoluiu para a morte nem foi curada, ocorrem as seqüelas da mesma; ou seja, aquele paciente que iniciou fumando, posteriormente desenvolveu um quadro de DPOC, evoluiu para a insuficiência respiratória devido à hipoxemia e passará a apresentar severa limitação funcional – **fase de incapacidade residual**.

**Conhecendo-se e atuando-se nas diversas fases da história natural da doença, poder-se-á modificar o curso da mesma; isso envolve desde as ações de prevenção consideradas primárias até as terciárias, para combater a fase da incapacidade residual.**

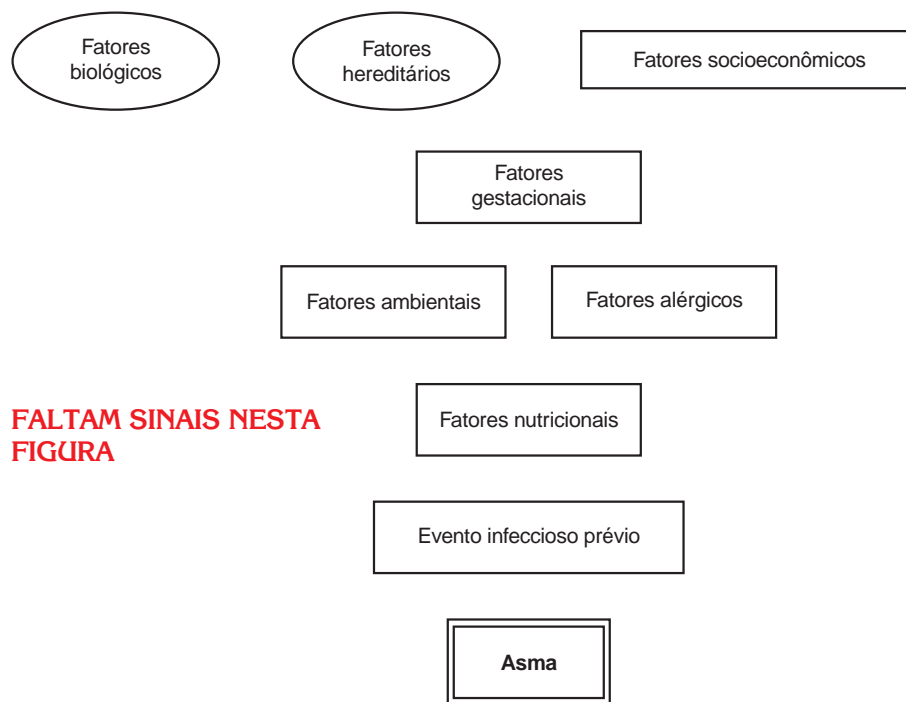
## PREVENÇÃO

As *ações primárias* dirigem-se à prevenção das doenças ou manutenção da saúde. Exemplo: a interrupção do fumo na gravidez seria uma importante medida de ação primária, já que mães fumantes, no estudo de coorte de Pelotas de 1993, tiveram duas vezes maior risco para terem filhos com retardo de crescimento intra-uterino e baixo peso ao nascer sendo esse um dos determinantes mais importantes de mortalidade infantil (Horta, 1997). Após a instalação do período clínico ou patológico das doenças, as *ações secundárias* visam a fazê-lo regredir (cura), ou impedir a progressão para o óbito, ou evitar o surgimento de seqüelas. Exemplo: o tratamento com RHZ para a tuberculose proporciona cerca de 100% de cura da doença e impede seqüelas importantes como fibrose pulmonar, ou cronicidade da doença sem resposta ao tratamento de primeira linha e a transmissão da doença para o resto da população. A prevenção através das *ações terciárias* procura minimizar os danos já ocorridos com a doença. Exemplo: a bola fúngica que, usualmente é um resíduo da tuberculose e pode provocar hemoptises severas, tem na cirurgia seu tratamento definitivo (Hetzl, 2001).

## CAUSALIDADE EM EPIDEMIOLOGIA

A teoria da multicausalidade ou multifatorialidade tem hoje seu papel definido na gênese das doenças, em substituição à teoria da unicausalidade que vigorou por muitos anos. A grande maioria das doenças advém de uma combinação de fatores que interagem entre si e acabam desempenhando importante papel na determinação das mesmas. Como exemplo dessas múltiplas causas – chamadas causas contribuintes – citaremos o câncer de pulmão. Nem todo fumante desenvolve câncer de pulmão, o que indica que há outras causas contribuindo para o aparecimento dessa doença. Estudos mostraram que, descendentes de primeiro grau de fumantes com câncer de pulmão tiveram 2 a 3 vezes maior chance de terem a doença do que aqueles sem a doença na família; isso indica que há uma suscetibilidade familiar aumentada para o câncer de pulmão. Ativação dos oncogenes dominantes e inativação de oncogenes supressores ou recessivos são lesões que têm sido encontradas no DNA de células do carcinoma brônquico e que reforçam o papel de determinantes genéticos nesta doença (Srivastava, 1995).

A determinação da causalidade passa por níveis hierárquicos distintos, sendo que alguns desses fatores causais estão mais próximos do que outros em relação ao desenvolvimento da doença. Por exemplo, fatores biológicos, hereditários e socioeconômicos podem ser os **determinantes distais** da asma infantil – são fatores a distância que, através de sua atuação em outros fatores, podem contribuir para o aparecimento da doença (Fig. 1-2). Por outro lado, alguns fatores – chamados **determinantes intermediários** – podem sofrer tanto a influência dos determinantes distais como estar agindo em fatores próximos à doença, como seria o caso dos fatores gestacionais, ambientais, alérgicos e nutricionais na determinação da asma; os fatores que estão próximos à doença – os **determinantes proximais** –, por sua vez, também podem sofrer a influência daqueles fatores que estão em nível hierárquico superior (determinantes distais e intermediários) ou agirem diretamente na determinação da doença. No exemplo da asma, o determinante proximal pode ser um evento infeccioso prévio.



**Fig. 1-2.** Determinação de causalidade na asma brônquica.

## Critérios de causalidade de Hill

Somente os estudos experimentais estabelecem definitivamente a causalidade, porém a maioria das associações encontradas nos estudos epidemiológicos não é causal. O Quadro 1-1 mostra os nove critérios para estabelecer causalidade segundo trabalho clássico de Sir Austin Bradford Hill.

**Força da associação e magnitude.** Quanto mais elevada a medida de efeito, maior a plausibilidade de que a relação seja causal. Por exemplo: estudo de Malcon sobre fumo em adolescentes mostrou que a força da associação entre o fumo do adolescente e a presença do fumo no grupo de amigos foi da magnitude de 17 vezes; ou seja, adolescentes com três ou mais amigos fumando têm 17 vezes maior risco para serem fumantes do que aqueles sem amigos fumantes (Malcon, 2000).

**Consistência da associação.** A associação também é observada em estudos realizados em outras populações ou utilizando diferentes metodologias? É possível que, simplesmente por chance, tenha sido encontrada determinada associação? Se as associações encontradas foram consequência do acaso, estudos posteriores não deverão detectar os mesmos resultados. Exemplo: a maioria, senão a totalidade dos estudos sobre câncer de pulmão, detectou o fumo como um dos principais fatores associados a esta doença.

**Especificidade.** A exposição está especificamente associada a um tipo de doença, e não a vários tipos (esse é um critério que pode ser questionável). Exemplo: poeira da sílica e formação de múltiplos nódulos fibrosos no pulmão (silicose).

**Seqüência cronológica (ou temporalidade).** A causa precede o efeito? A exposição ao fator de risco antecede o aparecimento da doença e é compatível com o respectivo período de incubação?

Nem sempre é fácil estabelecer a seqüência cronológica, nos estudos realizados quando o período de latência é longo entre a exposição e a doença.

**Quadro 1-1.** Critérios de causalidade de Hill

- Força da associação
- Consistência
- Especificidade
- Seqüência cronológica
- Efeito dose-resposta
- Plausibilidade biológica
- Coerência
- Evidências experimentais
- Analogia

Exemplo: nos países desenvolvidos, a prevalência de fumo aumentou significativamente durante a primeira metade do século, mas houve um lapso de vários anos até detectar-se o aumento do número de mortes por câncer de pulmão. Nos EUA, por exemplo, o consumo médio diário de cigarros, em adultos jovens, aumentou de um, em 1910, para quatro, em 1930, e 10 em 1950, sendo que o aumento da mortalidade ocorreu após várias décadas. Padrão semelhante vem ocorrendo na China, particularmente no sexo masculino, só que com um intervalo de tempo de 40 anos: o consumo médio diário de cigarros, nos homens, era um em 1952, quatro em 1972, atingindo 10 em 1992. As estimativas, portanto, são de que 100 milhões dos homens chineses, hoje com idade de 0-29 anos, morrerão pelo tabaco, o que implicará a três milhões de mortes, por ano, quando esses homens atingirem idades mais avançadas (Liu, 1998).

**Efeito dose-resposta.** O aumento da exposição causa um aumento do efeito? Sendo positiva essa relação, há mais um indício do fator causal.

Exemplo: os estudos prospectivos de Doll e Hill (Doll, 1994) sobre a mortalidade por câncer de pulmão e fumo, nos médicos ingleses, tiveram um seguimento de 40 anos (1951-1991). As primeiras publicações dos autores já mostravam o efeito dose-resposta do fumo na mortalidade por câncer de pulmão; os resultados finais desse acompanhamento revelavam que fumantes de 1 a 14 cigarros/dia, de 15 a 24 cigarros/dia e de 25 ou mais cigarros/dia morriam 7,5 para 8 vezes mais, 14,9 para 15 e 25,4 para 25 vezes mais do que os não-fumantes, respectivamente.

**Plausibilidade biológica.** A associação é consistente com outros conhecimentos? É preciso alguma coerência entre o conhecimento existente e os novos achados. A associação entre fumo passivo e câncer de pulmão é um dos exemplos da plausibilidade biológica. Carcinógenos do tabaco têm sido encontrados no sangue e na urina de não-fumantes expostos ao fumo passivo. A associação entre o risco de câncer de pulmão em não-fumantes e o número de cigarros fumados e anos de exposição do fumante é diretamente proporcional (efeito dose-resposta) (Hirayama, 1981).

**Coerência.** Os achados devem ser coerentes com as tendências temporais, padrões geográficos, distribuição por sexo, estudos em animais etc.

**Evidências experimentais.** Mudanças na exposição resultam em mudanças na incidência de doença. Exemplo.: sabe-se que os alergênicos inalatórios (como a poeira) podem ser promotores, indutores ou desencadeantes da asma; portanto o afastamento do paciente asmático desses alergênicos é capaz de alterar a hiper-responsividade das vias aéreas (HRVA), a incidência da doença ou a precipitação da crise.

**Analogia.** O observado é análogo ao que se sabe sobre outra doença ou exposição. Exemplo: é bem reconhecido o fato de que a imunossupressão

causa várias doenças; portanto explica-se a forte associação entre AIDS e tuberculose, já que, em ambas, a imunidade está diminuída.

Raramente é possível comprovar os nove critérios para uma determinada associação. A pergunta-chave nessa questão da causalidade é a seguinte: os achados encontrados indicam **causalidade ou apenas associação**? O critério de temporalidade, sem dúvida, é indispensável para a causalidade; se a causa não precede o efeito, a associação não é causal. Os demais critérios podem contribuir para a inferência da causalidade, mas não necessariamente determinam a causalidade da associação.

## INDICADORES DE SAÚDE

Para que a saúde seja quantificada e para permitir comparações na população, utilizam-se os indicadores de saúde. Estes devem refletir, com fidedignidade, o panorama da saúde populacional. É interessante observar que, apesar desses indicadores serem chamados “**Indicadores de Saúde**”, muitos deles medem doenças, mortes, gravidade de doenças, o que denota ser mais fácil, às vezes, medir doença do que medir saúde, como já foi mencionado anteriormente. O Quadro 1-2 mostra alguns desses indicadores.

Esses indicadores podem ser expressos em termos de frequência absoluta ou como frequência relativa, onde se incluem os coeficientes e índices. Os valores absolutos são os dados mais prontamente disponíveis e, frequentemente, usados na monitoração da ocorrência de doenças infecciosas; especialmente em situações de epidemia, quando as populações envolvidas estão restritas ao tempo e a um determinado local, pode assumir-se que a estrutura populacional é estável e, assim, usar valores absolutos. Entretanto, para comparar a frequência de uma doença entre diferentes grupos, deve-se ter em conta o tamanho das populações a serem comparadas com sua estrutura de idade e sexo, expressando os dados em forma de taxas ou coeficientes.

**Quadro 1-2.** Indicadores de saúde

- Mortalidade/sobrevivência
- Morbidade/gravidade/incapacidade funcional
- Nutrição/crescimento e desenvolvimento
- Aspectos demográficos
- Condições socioeconômicas
- Saúde ambiental
- Serviços de saúde



**Coefficientes (ou taxas ou rates).** São as medidas básicas da ocorrência das doenças em uma determinada população e período. Para o cálculo dos coeficientes ou taxas, considera-se que o número de casos está relacionado ao tamanho da população que lhes deu origem. O numerador refere-se ao número de casos detectados que se quer estudar (por exemplo: mortes, doenças, fatores de risco etc.), e o denominador refere-se a toda população capaz de sofrer aquele evento – é a chamada **população em risco**. O denominador, portanto, reflete o número de casos acrescido do número de pessoas que poderiam tornar-se casos naquele período de tempo. Às vezes, dependendo do evento estudado, é preciso excluir algumas pessoas do denominador. Por exemplo, ao calcular-se o coeficiente de mortalidade por câncer de próstata, as mulheres devem ser excluídas do denominador, pois não estão expostas ao risco de adquirir câncer de próstata.

Para uma melhor utilização desses coeficientes, é preciso o esclarecimento de alguns pontos:

1. Escolha da constante (denominador).
  2. Intervalo de tempo.
  3. Estabilidade dos coeficientes.
  4. População em risco.
1. **Escolha da constante:** a escolha de uma constante serve para evitar que o resultado seja expresso por um número decimal de difícil leitura (por exemplo: 0,0003); portanto faz-se a multiplicação da fração por uma constante (100, 1.000, 10.000, 100.000). A decisão sobre qual constante deve ser utilizada é arbitrária, pois depende da grandeza dos números decimais; entretanto, para muitos dos indicadores, essa constante já está uniformizada. Por exemplo: para os coeficientes de mortalidade infantil utiliza-se sempre a constante de 1.000 nascidos vivos.
  2. **Intervalo de tempo:** é preciso especificar o tempo a que se referem os coeficientes estudados. Nas estatísticas vitais, esse tempo é geralmente de um ano. Para a vigilância epidemiológica (verificação contínua dos fatores que determinam a ocorrência e a distribuição da doença e condições de saúde), pode decidir-se por um período bem mais curto, dependendo do objetivo do estudo.
  3. **Estabilidade dos coeficientes:** quando se calcula um coeficiente para tempos curtos ou para populações reduzidas, os coeficientes podem tornar-se imprecisos e não ser tão fidedignos. Gutierrez, no capítulo da epidemiologia da tuberculose, exemplifica de que forma o coeficiente de incidência para tuberculose pode variar, conforme o tamanho da população. Para contornar esse problema, é possível aumentar o período de

observação (por exemplo, ao invés de observar o evento por um ano, observá-lo por dois ou três anos), aumentar o tamanho da amostra (observar uma população maior) ou utilizar números absolutos no lugar de coeficientes.

4. **População em risco:** refere-se ao denominador da fração para o cálculo do coeficiente. Nem sempre é fácil saber o número exato desse denominador e muitas vezes recorre-se a estimativas no lugar de números exatos.

## MORBIDADE

A morbidade é um dos importantes indicadores de saúde, sendo um dos mais citados coeficientes ao longo desse livro. Muitas doenças causam importante morbidade, mas baixa mortalidade, como a asma. Morbidade é um termo genérico usado para designar o conjunto de casos de uma dada afecção ou a soma de agravos à saúde que atingem um grupo de indivíduos.

Medir morbidade nem sempre é uma tarefa fácil, pois são muitas as limitações que contribuem para essa dificuldade (esse tópico será abordado no capítulo final do livro).

### Medidas da morbidade

Para que se possa acompanhar a morbidade na população e traçar paralelos entre a morbidade de um local em relação a outros, é preciso que se tenha medidas-padrão de morbidade. As medidas de morbidade mais utilizadas são as que se seguem:

1. **Medida da prevalência:** a prevalência (P) mede o número total de casos, episódios ou eventos existentes em um determinado ponto no tempo. O **coeficiente de prevalência**, portanto, é a relação entre o número de casos existentes de uma determinada doença e o número de pessoas na população, em um determinado período. Esse coeficiente pode ser multiplicado por uma constante, pois, assim, torna-se um número inteiro fácil de interpretar (essa constante pode ser 100, 1.000 ou 10.000). O termo prevalência refere-se à prevalência pontual ou instantânea. Isso quer dizer que, naquele particular ponto do tempo (dia, semana, mês ou ano da coleta, por exemplo), a freqüência da doença medida foi de 10%, por exemplo. Na interpretação da medida da prevalência, deve ser lembrado que a mesma depende do número de pessoas que desenvolveram a doença no passado e continuam doentes no presente. Assim, como já foi descrito no início do capítulo, o denominador é a **população em risco**.

$$\text{Coeficiente de prevalência} = \frac{\text{número de casos existentes}}{\text{número de pessoas na população}}$$

Por exemplo, em uma população estudada de 1.053 adultos da zona urbana de Pelotas, em 1991, detectaram-se 135 casos de bronquite crônica; portanto, a prevalência de bronquite crônica, seguindo a equação abaixo, foi de (Menezes, 1994):

$$\frac{135}{1.053} = 12,8\%$$

2. **Medida da incidência:** a incidência mede o número de casos novos de uma doença, episódios ou eventos na população dentro de um período definido de tempo (dia, semana, mês, ano); é um dos melhores indicadores para avaliar se uma condição está diminuindo, aumentando ou permanecendo estável, pois indica o número de pessoas da população que passou de um estado de não-doente para doente. O **coeficiente de incidência** é a razão entre o número de casos novos de uma doença que ocorre em uma comunidade, em um intervalo de tempo determinado, e a população exposta ao risco de adquirir essa doença no mesmo período. A multiplicação por uma constante tem a mesma finalidade descrita acima para o coeficiente de prevalência. A incidência é útil para medir a frequência de doenças com uma duração média curta, como, por exemplo, a pneumonia, ou doença de duração longa.

A incidência pode ser **cumulativa (acumulada) ou densidade de incidência**.

**Incidência Cumulativa (IC).** Refere-se à população fixa, onde não há entrada de novos casos naquele determinado período. Por exemplo: em um grupo de trabalhadores expostos ao asbesto, alguns desenvolveram câncer de pulmão em um período de tempo especificado. No denominador do cálculo da incidência cumulativa, estão incluídos aqueles que, no início do período, não tinham a doença.

$$\text{Incidência cumulativa} = \frac{\text{número de casos no decorrer do período}}{\text{população exposta no início do período}}$$

Exemplo: 50 pessoas adquiriram câncer de pulmão do grupo dos 150 trabalhadores expostos ao asbesto durante um ano.

$$\begin{aligned} \text{Incidência cumulativa} &= 50/150 = 0,3 \\ &= 30 \text{ casos novos por } 100 \text{ habitantes em } 1 \text{ ano.} \end{aligned}$$

A incidência cumulativa é uma proporção, podendo ser expressa como percentual ou por 1.000, 10.000 etc. (o numerador está incluído no denominador). A IC é a melhor medida para fazer prognósticos em nível individual, pois

indica a probabilidade de desenvolver uma doença dentro de um determinado período.

**Densidade de Incidência (DI).** A densidade de incidência é uma medida de velocidade (ou densidade). Seu denominador é expresso em população-tempo em risco. O denominador diminui à medida que as pessoas, inicialmente em risco, morrem ou adoecem (o que não acontece com a incidência cumulativa).

$$\text{Densidade de incidência} = \frac{\text{número de casos novos}}{\text{população} - \text{tempo em risco}}$$

### Relação entre incidência e prevalência

A prevalência de uma doença depende da incidência da mesma (quanto maior for a ocorrência de casos novos, maior será o número de casos existentes), como também da duração da doença. A mudança da prevalência pode ser afetada tanto pela velocidade da incidência como pela modificação da duração da doença. Esta, por sua vez, depende do tempo de cura da doença ou da sobrevivência.

A relação entre incidência e prevalência segue a seguinte fórmula (Vaughan, 1992):

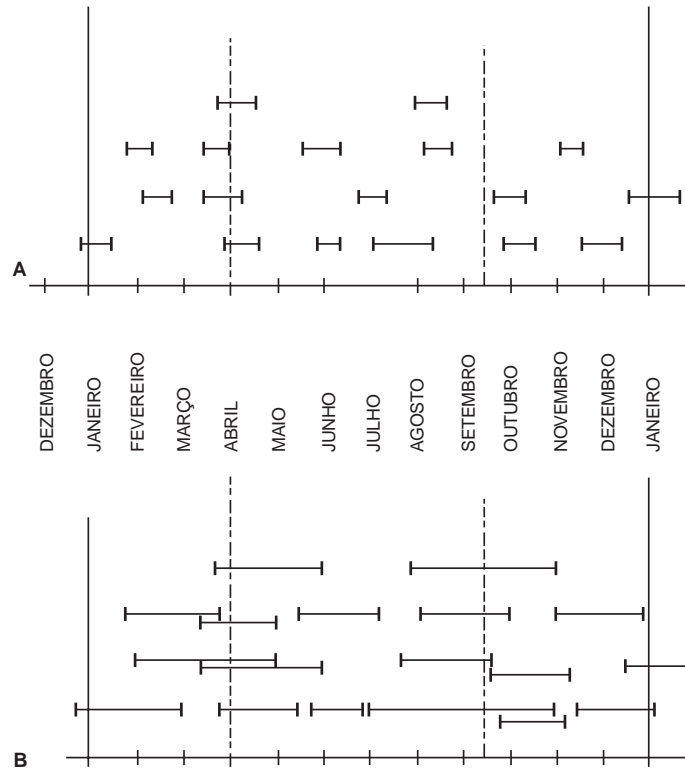
$$\text{PREVALÊNCIA} = \text{INCIDÊNCIA} \times \text{DURAÇÃO MÉDIA DA DOENÇA}$$

Na Fig. 1-3 observa-se de que forma essa relação acontece, tomando como exemplo um inquérito instantâneo de uma morbidade de evolução rápida (Fig. 1-3 A) e uma de evolução lenta (Fig. 1-3 B). Os traços horizontais das Fig. 1-3 A e B mostram a duração da doença. No início do mês de abril (Fig. 1-3 A), a prevalência da doença foi de apenas três casos, sendo que, em meados de setembro, não se detectou nenhum caso devido à rápida evolução da doença. A medida da incidência, entretanto, mostrou que aconteceram 17 casos novos da doença no decorrer do ano (o que dá uma idéia mais real da morbidade em estudo). Já na Fig. 1-3B, a prevalência instantânea foi de 5 e 4 casos, respectivamente, com a mesma incidência.

### MORTALIDADE

O número de óbitos (assim como o número de nascimentos) é uma importante fonte para avaliar as condições de saúde da população.

**Medidas de Mortalidade.** Os coeficientes de mortalidade são os mais tradicionais indicadores de saúde, sendo que os principais estão relacionados no Quadro 1-3.



**Fig. 1-3. (A e B)** Relação entre prevalência e incidência de uma doença hipotética (Kloetzel, 1973). **(A)** Doença de evolução rápida. **(B)** Doença de evolução lenta (com a mesma incidência).

**Quadro 1-3.** Principais coeficientes de mortalidade

- Coeficiente de mortalidade geral
- Coeficiente de mortalidade infantil
- Coeficiente de mortalidade neonatal precoce
- Coeficiente de mortalidade neonatal tardia
- Coeficiente de mortalidade perinatal
- Coeficiente de mortalidade materna
- Coeficiente de mortalidade específico por doença

Nesse capítulo, serão abordados apenas o coeficiente de mortalidade geral e o coeficiente específico por causas respiratórias.

*Coeficiente de mortalidade geral.* Obtido pela divisão do número total de óbitos por todas as causas em um ano pelo número da população naquele ano, multiplicado por 1.000. Exemplo: no RS, em 1997, houve 63.961 óbitos e a população estimada era de 9.762.110; portanto o coeficiente de mortalidade geral para o estado, no ano de 1997, foi de 6,55 (Estatísticas de Saúde, 1997).

*Coeficiente de mortalidade específico por doenças respiratórias.* É possível obterem-se os coeficientes específicos por determinada causa, como, por exemplo, o coeficiente por causas externas, por doenças infecciosas, por neoplasias, por AIDS, por tuberculose, dentre outros. Da mesma forma, pode-se calcular os coeficientes conforme a idade e o sexo. Estes coeficientes podem fornecer importantes dados sobre a saúde de um país, e, ao mesmo, tempo fornecer subsídios para políticas de saúde.

Exemplo: o coeficiente de mortalidade por tuberculose no RS para o ano de 2.000 foi de 51,5 por 100.000 habitantes.

*O coeficiente de mortalidade infantil* refere-se ao óbito de crianças menores de um ano e é um dos mais importantes indicadores de saúde. *O coeficiente de mortalidade perinatal* compreende os óbitos fetais (a partir de 28 semanas de gestação) mais os neonatais precoces (óbitos de crianças de até seis dias de vida). Outro importante indicador de saúde que vem sendo bastante utilizado, nos últimos anos, é o *coeficiente de mortalidade materna*, que diz respeito aos óbitos por causas gestacionais (Estatísticas de Saúde, 1997).

## Letalidade

A letalidade refere-se à incidência de mortes entre portadores de uma determinada doença, em um certo período de tempo, dividida pela população de doentes. É importante lembrar que, na letalidade, o denominador é o número de *doentes*.

## Padronização dos coeficientes

Como, na maioria das vezes, a incidência ou prevalência de uma doença varia com o sexo e o grupo etário, a comparação das taxas brutas de duas ou mais populações só faz sentido se a distribuição por sexo e idade das mesmas for bastante próxima.

Sendo essa uma situação absolutamente excepcional, o pesquisador frequentemente vê-se obrigado a recorrer a uma **padronização** (ou ajustamento), a fim de eliminar os efeitos da estrutura etária ou do sexo sobre as taxas a serem analisadas.

Para um melhor entendimento, examinemos, por exemplo, os índices (1980) de mortalidade da França e do México. Caso a análise limite-se à comparação das taxas brutas – 368 e 95 por 100.000 habitantes/ano, respectivamente, pode parecer que há uma grande diferença entre os padrões de mortalidade dos dois países. Entretanto, ao considerar-se a grande diferença na distribuição etária dos mesmos, com o predomínio no México de grupos com menor idade, torna-se imprescindível a padronização. Uma vez efetuada a padronização por idade, o contraste entre os dois países desaparece, resultando taxas de 164 e 163 por 100.000 habitantes/ano, respectivamente (WHO, 1987).

Esses índices ajustados são na verdade fictícios, prestando-se somente para fins de comparação.

Há duas maneiras de realizar-se a padronização.

1. **Método direto:** este método exige uma população padrão que poderá ser a soma de duas populações a serem comparadas (A e B) ou uma população padrão. É obtido multiplicando-se a distribuição da população padrão conforme a idade pelos coeficientes de mortalidade (por exemplo) de cada uma das populações a serem estudadas (A e B).
2. **Método indireto:** utiliza-se o método indireto quando os coeficientes específicos por idade da população que se quer estudar não são conhecidos, embora se saiba o número total de óbitos. Empregando-se uma segunda população (padrão) – semelhante à população que se quer estudar – cujos coeficientes sejam conhecidos, multiplica-se o coeficiente por idades da população padrão pelo número de óbitos de cada categoria de idade, chegando, assim, ao número de mortes que seria esperado na população que está sendo estudada. O número total de mortes esperado dessa população é confrontado com o número de mortes efetivamente ocorridas nessa população, resultando no que se convencionou chamar de **razão padronizada de mortalidade (RPM)** (Ahlbom, 1990).

$$RPM = \frac{\text{ÓBITOS OBSERVADOS}}{\text{ÓBITOS ESPERADOS}}$$

A RPM maior ou menor do que um indica que ocorreram mais ou menos mortes do que o esperado, respectivamente.

Resumindo, as taxas brutas são facilmente calculadas e rapidamente disponíveis; entretanto são medidas difíceis de interpretar e de serem comparadas com outras populações, pois dependem das variações na composição da população. Taxas ajustadas minimizam essas limitações, entretanto são fictícias e sua magnitude depende da população selecionada.

## TIPOLOGIA DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS

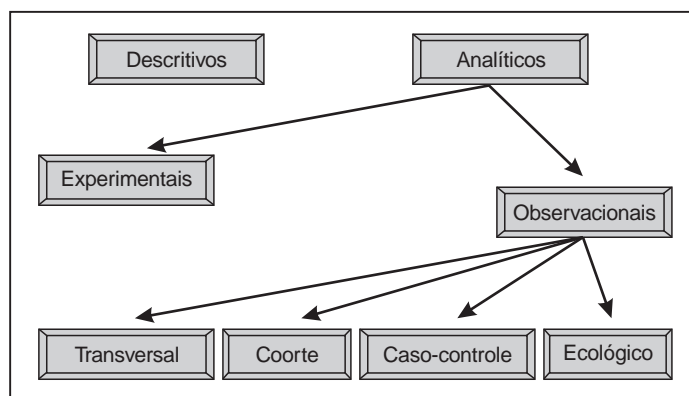
Os estudos epidemiológicos constituem um ótimo método para colher informações adicionais não-disponíveis a partir dos sistemas rotineiros de informação de saúde ou de vigilância. Os **estudos descritivos** são aqueles em que o observador descreve as características de uma determinada amostra, não sendo de grande utilidade para estudar etiologia de doenças ou eficácia de um tratamento, porque não há um grupo-controle para permitir inferências causais. Como exemplo podem ser citadas as séries de casos em que as características de um grupo de pacientes são descritas. Entretanto os estudos descritivos têm a vantagem de ser rápidos e de baixo custo, sendo muitas vezes o ponto de partida para um outro tipo de estudo epidemiológico. Sua grande limitação é o fato de não haver um grupo-controle, o que impossibilita seus achados serem comparados com os de uma outra população. É possível que alguns desses achados aconteçam simplesmente por chance e, portanto, também aconteceriam no grupo-controle.

Já os **estudos analíticos** pressupõem a existência de um grupo de referência, o que permite estabelecer comparações. Estes, por sua vez, de acordo com o papel do pesquisador, podem ser:

- Experimentais (serão discutidos no capítulo epidemiologia clínica).
- Observacionais.

Nos estudos observacionais, a alocação de uma determinada exposição está fora do controle do pesquisador (por exemplo, exposição à fumaça do cigarro ou ao asbesto). Eles compreendem (Fig. 1-4):

- Estudo transversal.
- Estudo de coorte.



**Fig. 1-4.**  
Tipos de estudos epidemiológicos.



- Estudo de caso-controle.
- Estudo ecológico.

A seguir, cada um desses estudos serão abordados nos seus principais pontos.

### ESTUDO TRANSVERSAL (*CROSS-SECTIONAL*)

É um tipo de estudo que examina as pessoas em um determinado momento, fornecendo dados de prevalência; aplica-se, particularmente, a doenças comuns e de duração relativamente longa. Envolve um grupo de pessoas expostas e não expostas a determinados fatores de risco, sendo que algumas dessas apresentarão o desfecho a ser estudado e outras não. A idéia central do estudo transversal é que a prevalência da doença deverá ser maior entre os expostos do que entre os não-expostos, se for verdade que aquele fator de risco causa a doença.

As vantagens do estudo transversal são a rapidez, o baixo custo, a identificação de casos e a detecção de grupos de risco. Entretanto algumas limitações existem, como, por exemplo, a da causalidade reversa – exposição e desfecho são coletados simultaneamente e freqüentemente não se sabe qual deles precedeu o outro. Nesse tipo de estudo, episódios de doença com longa duração estão sobre-representados e doenças com duração curta estão sub-representadas (o chamado viés de sobrevivência). Outra desvantagem é que se a prevalência da doença a ser avaliada for muito baixa, o número de pessoas a ser estudado precisará ser grande.

A **medida de ocorrência** dos estudos transversais é a medida da prevalência, expressa da seguinte maneira:

	<i>Doentes</i>	<i>Sadios</i>	<i>Total</i>
Expostos	a	b	a + b
Não-expostos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	N

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{N}^\circ \text{ casos}}{\text{Total}} = \frac{a + c}{N}$$

A pesquisa de bronquite crônica, na cidade de Pelotas, no ano de 2000 revelou o seguinte (dados não-publicados):

	<b>Bronquite crônica</b>	<b>Sadios</b>	<b>Total</b>
Fumante atual	175	475	650
Não-fumante e ex-fumante	133	1.202	1.335
Total	308	1.677	1.985

$$\text{Prevalência de bronquite crônica em Pelotas (2000)} = \frac{308}{1985} = 15,5\%$$

Para obter-se uma melhor estimativa da medida da prevalência, utiliza-se a medida do intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Ao estudar-se uma amostra da população, e, não todos os habitantes, a medida da prevalência pode ter uma variação. No exemplo da bronquite crônica, essa prevalência pode variar de 13,9% a 17,1% dentro de uma margem de 95% de certeza (ver fórmula abaixo para o cálculo do IC 95%).

$$\text{IC 95\%} = P \pm 1.96 \sqrt{(P(1-P)/N)}$$

A **medida de efeito** comumente usada em estudos transversais, é a razão de prevalências, ou seja, a expressão numérica da comparação do risco de adoecer entre um grupo exposto a um determinado fator de risco e um grupo não-exposto:

$$\text{Razão de Prevalências} = \frac{\text{Prevalências nos expostos}}{\text{Prevalências nos não - expostos}}$$

Seguindo o mesmo exemplo da bronquite crônica:

	<b>Bronquite crônica</b>	<b>Sadios</b>	<b>Total</b>
Fumante atual	175	475	650
Não-fumante e ex-fumante	133	1.202	1.335
Total	308	1.677	1.985

A **razão de prevalências** entre fumantes e não-fumantes é de:  $\frac{26,9\%}{9,9\%} =$

2,7, ou seja, os fumantes têm 2,7 vezes mais bronquite crônica dos que os não-fumantes.

## ESTUDO DE COORTE

É um tipo de estudo em que um grupo de pessoas com alguma coisa em comum (nascimento, exposição a um agente, trabalhadores de uma indústria etc.) é acompanhado ao longo de um período de tempo para observar-se a ocorrência de um desfecho. Por exemplo, uma coorte de nascimentos pode ser um grupo de pessoas que nasceram no mesmo ano, e, a partir daí são acompanhadas por um período para avaliar-se um desfecho como a mortalidade infantil, as hospitalizações no primeiro ano de vida, a duração da amamentação ou outro desfecho qualquer. Sendo a dimensão tempo a base do estudo de coorte, torna-se possível determinar a incidência de doenças. No início do acompanhamento do estudo de coorte, os participantes devem estar livres da doença ou do desfecho sob estudo, segundo os critérios empíricos usados para medir a doença. O princípio lógico do estudo de coorte é a identificação de pessoas saudias, a classificação das mesmas em expostas e não-expostas ao fator de risco e o acompanhamento destes dois grupos por um período de tempo suficientemente longo para que haja o aparecimento da doença. A análise do estudo será a comparação da incidência da doença em estudo entre os indivíduos expostos e entre os não-expostos. Esse tipo de coorte é a coorte prospectiva. A coorte histórica ou retrospectiva é quando a exposição é medida através de informações colhidas do passado e o desfecho é medido daquele momento em diante.

Os estudos de coorte são excelentes para avaliar várias exposições e doenças ao mesmo tempo; estão indicados para doenças freqüentes e doenças que levam à seleção dos mais saudáveis; por outro lado, sendo estudos caros e demorados, as perdas de acompanhamento podem distorcer o estudo, não servem para doenças raras e as associações podem ser afetadas por variáveis de confusão.

$$\text{INCIDÊNCIA CUMULATIVA} = \frac{\text{casos novos}}{\text{população inicial}}$$

$$\text{DENSIDADE DE INCIDÊNCIA} = \frac{\text{casos novos}}{\text{pessoas} - \text{ano em risco}}$$

A **medida de efeito** no estudo de coorte é a razão de taxa de incidência, comumente referida como risco relativo (RR).

O RR pode ser interpretado como “quantas vezes maior” é o risco entre os expostos comparados aos não-expostos. Um risco relativo de 1,5 significa que o risco entre os expostos é 50% maior [(RR – 1) X 100%] do que entre os não-expostos. Quando se estudam fatores de proteção, o RR será menor do que um. Por exemplo, o estudo das hospitalizações por pneumonia até um ano de idade nas crianças da coorte de 1993, em Pelotas, mostrou um risco de 0,20 para as crianças da classe social mais elevada (burguesia, segundo a

classificação de Bronfman, 1988), em relação às crianças de classes baixas, o que significa que houve uma redução da incidência de 80% nas hospitalizações por pneumonia nessas crianças [(1 – RR) x 100%] (César, 1997).

## ESTUDO DE CASOS E CONTROLES

O estudo de casos e controles parte do desfecho (do efeito ou da doença) para chegar à exposição. O grupo, tanto de casos quanto de controles, não precisa ser necessariamente representativo da população em geral. Os casos podem ser um subgrupo de pessoas, desde que atendam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos pelo pesquisador. Por exemplo, o propósito do investigador pode ser o estudo de pacientes com asma grave que requeiram hospitalização. A população de origem dos casos, portanto, é a população de asmáticos, e desta mesma população devem originar-se os controles. Os controles devem representar a *população de onde se originaram os casos*, e não a *população geral*.

### Definição dos casos

A definição dos casos ou eventos necessita de critérios objetivos; se o projeto pretende estudar câncer de pulmão, é preciso que os casos sejam confirmados através de laudos anatomopatológicos, e não casos possíveis ou prováveis. Outro cuidado nesse tipo de estudo, refere-se à duração da doença; se os casos estudados forem **casos prevalentes**, aqueles que sobrevivem por mais tempo estarão sobre-representados na amostra. Com **casos incidentes**, não ocorre esse problema. Uma alternativa, se quisermos incluir casos prevalentes, é estipular que somente poderão entrar no estudo casos que tenham sido diagnosticados há, no máximo, por exemplo, seis meses, e não casos diagnosticados há muito tempo.

**Fonte dos casos.** As fontes dos casos podem ser:

1. **Fontes de base populacional:** aqui a chance de ocorrer viés de seleção é menor, pois teoricamente todos os casos podem ser incluídos no estudo. As fontes de base populacional podem ser através de:
  - Registros de mortalidade.
  - Registros de morbidade – exemplo: registros de doenças infecciosas etc..
2. **Fontes ligadas a serviços médicos:**
  - Hospitais – incluir todos os hospitais do local.
  - Centros de saúde.

**Critérios de inclusão e exclusão.** Os mesmos critérios de inclusão e exclusão para os casos devem ser aplicados aos controles. Por exemplo, para simplificar o estudo em termos logísticos, decide-se estudar casos de câncer de pulmão somente da zona urbana de uma localidade; os controles também deverão ser apenas da zona urbana.

**Definição dos controles.** Um dos princípios básicos para a escolha dos controles é que a probabilidade de incluir um controle não pode estar associada com o fator de risco em estudo (a exposição), para não ocorrer viés de seleção. Por exemplo, um controle para um caso de câncer de pulmão não deve ser um paciente com câncer de bexiga, já que esse tipo de câncer está bastante ligado ao fumo (fator de exposição). Outro item a considerar é que o controle deve ser alguém, que, se desenvolver a doença, deve ser detectado pelo estudo e participar como caso.

**Fontes dos controles.** As fontes dos controles podem ser:

- **Controles hospitalares (ou de serviços de saúde):** pessoas hospitalizadas nos mesmos hospitais dos casos, mas com outros diagnósticos.
- **Controles comunitários ou populacionais:** as pessoas são selecionadas da mesma comunidade de onde se originaram os casos, de forma aleatória.

Os estudos de caso-controle têm como vantagens o fato de que são estatisticamente eficientes, permitem testar hipóteses, podem ser rápidos e baratos, estudarem doenças raras e comuns e, se forem de base populacional, permitirem descrever a incidência e características da doença.

A lógica do estudo de caso-controle estabelece que se o fator de risco causa a doença em estudo, o *odds* de exposição entre os casos será maior do que entre os controles. *Odds* é uma palavra inglesa que se refere a um quociente.

A **medida de ocorrência** no estudo de caso-controle é a medida da prevalência da exposição  $\{(a/a + c) > (b/b + d)\}$ .

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>
Expostos	a	b
Não-expostos	c	d
Total	a + c	b + d

A **medida de efeito**, no estudo de caso-controle, é a razão de *odds* (RO) ou razão de produtos cruzados, já que não se pode estimar riscos relativos em estudos de casos e controles; a razão de *odds* é a probabilidade de um evento dividido pela probabilidade da ausência deste evento. Nesse tipo de estudo, apenas as prevalências das exposições podem ser estimadas. A fórmula para o cálculo dessa medida de efeito é:

$$RO = \frac{ad}{cb}$$

A interpretação da razão de *odds* é a mesma do RR, ou seja,  $RO=1$  equivale a um  $RR=1$ ,  $RO > 1$  equivale a um  $RR > 1$  e  $RO < 1$  equivale a um  $RR < 1$ .

Cabe ressaltar que a RO superestima o RR quando este for maior que 1 e o subestima quando este for menor que 1 (Rodrigues, 1990).

Quanto maior for a prevalência da doença entre os não-expostos e quanto maior o risco relativo, maior será a diferença entre a RO e a razão de prevalência ou o RR.

Um estudo de casos e controles para tuberculose em Pelotas revelou o seguinte (Menezes, 1998):

	<i>Casos com tuberculose</i>	<i>Controles</i>
Cor preta	51	31
Cor branca	101	264
Total	152	295

Portanto, as pessoas de cor não-branca tiveram cerca de quatro vezes mais chance de terem tuberculose do que as de cor branca ( $51 \times 264 / 101 \times 31$ ).

### **Estudo ecológico**

Nos estudos ecológicos, a unidade de observação é um grupo de pessoas, e não o indivíduo, como nos outros tipos de estudos até aqui comentados. Esses grupos podem ser turmas de alunos em escolas, fábricas, cidades, países etc.

O princípio do estudo é o de que, nas populações onde a exposição é mais freqüente, a incidência das doenças ou a mortalidade serão maiores.

Incidência e mortalidade são as medidas mais usadas para quantificar a ocorrência de doenças nesse estudo.

A análise de correlação mostrará a associação entre o fator de risco e a doença (isso não quer dizer relação de causa-efeito).

Os estudos ecológicos são conhecidos como estudos de correlação. É freqüente a utilização de dados secundários para os estudos ecológicos, pois seria muito dispendioso e demorado realizar uma pesquisa para obterem-se dados primários em grandes grupos. O estudo ecológico pode utilizar dados primários, quando, por exemplo, o propósito do estudo é averiguar difusão de doenças infecciosas.

### **Fontes dos dados sobre doença**

- Registros de mortalidade.
- Registros de morbidade.
- Dados censitários sobre morbi-mortalidade e população.

### **Fontes dos dados sobre exposição**

- Censos demográficos.
- Censos econômicos.
- Dados de produção ou consumo.

Um dos exemplos de estudo ecológico é o de Victora (1980) sobre mortalidade infantil conforme a estrutura agrária do Rio Grande do Sul.

### **Medidas de impacto**

Estas medidas servem para saber quanto de uma doença é ocasionada por um determinado fator de risco e quanto da mesma seria prevenível se o fator de risco fosse eliminado.

**Risco atribuível populacional (ou fração etiológica)** – Calculado conforme a fórmula abaixo. Exemplo: um estudo de casos e controles sobre câncer de pulmão e fumo em Pelotas mostrou um risco atribuível populacional de 71% para fumo.

$$\text{Risco atribuível populacional} = \frac{\text{freqüência da exposição} \times (\text{RR} - 1)}{1 + \text{freqüência da exposição} \times (\text{RR} - 1)}$$

O cálculo foi obtido com os seguintes dados oriundos do estudo:

- Freqüência do fumo na população estudada – 34%;
- *Odds ratio* (ou risco relativo) para fumantes atuais – 8,0.

$$\text{RAP} = \frac{0,34 (8,0 - 1)}{0,34 (8,0 - 1) + 1} = 0,71 (71\%)$$

Isso significa que 71% das mortes por câncer de pulmão foram decorrentes do fumo.

No caso de uma exposição que previne a doença, usa-se a medida:

**Fração prevenível** – Demonstra quanto de uma doença pode ser prevenível se o fator protetor estiver presente. Pode ser calculada pela fórmula abaixo:

$$\text{Fração prevenível} = \frac{\text{freqüência da exposição} \times (1 - \text{RR})}{\text{RR} + \text{freqüência da exposição} \times (1 - \text{RR})}$$

No caso de uma vacina aplicada em 90% da população e cujo RR seja 0,2 (ou seja, proteção de 80%), a fração prevenível é de 78%.

$$\text{Fração prevenível} = \frac{0,90 \times (1 - 0,2)}{0,2 + 0,90 \times (1 - 0,2)}$$

Se a cobertura da vacina fosse de 100%, a FP seria de 80%.

## BIBLIOGRAFIA

- Ahlbom A, Norell S. *Introduction to Modern Epidemiology*. Cap. 5: Measures for Comparisons of Disease Occurrence. London/New York: Oxford University Press, 1990, pp 30–35.
- Bronfman M, Lombardi C, Facchini LA et al. Operacionalização do conceito de classe social em estudos epidemiológicos. *Revista de Saúde Pública* 1988;22:253–265.
- César JA, Victora CG, Santos I et al. Hospitalização por pneumonia: Influência de fatores socioeconômicos e gestacionais em uma coorte de crianças no Sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública* 1997;31(1):53–61.
- Doll R, Peto R, Wheatley K et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994;309:901–911.
- Estatísticas de Saúde e Mortalidade. Núcleo de Informação em Saúde. Vol. 23. SUS-RS, 1997.
- Hetzel JL. Aspergilose broncopulmonar alérgica. In Corrêa da Silva LC: *Condutas em Pneumologia*. Vol. II. Rio de Janeiro: Revinter, 2001, pp 981–987.
- Hirayama T. Non smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan. *BMJ* 1981;282:183–185.
- Horta BL, Victora CG, Menezes AM et al. Low birthweight, preterm babies and IUGR in relation to maternal smoking. *Paediatric & Perinatal Epidemiology* 1997;11:140–151.
- Kloetzel K. *As Bases da Medicina Preventiva*. Cap. 29: Medidas de Morbidade. São Paulo: EDART, 1973, pp 165–169.
- Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. *Foundations of Epidemiology*. 2nd ed. Chapter 1: The Epidemiologic Approach to Disease. London/New York: Oxford University Press, 1980, pp 3–22.
- Liu Bo-Qi, Peto R, Chen ZM et al. Emerging tobacco hazards in China. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ* 1998;317(1):1411–1422.
- Macedo SEC, Menezes AMB, Knorst M. Fatores de risco para internação por doença respiratória aguda em crianças até um ano de idade. Dissertação de Mestrado do PPG em Pneumologia – UFRGS, 2000.
- Malcon M, Menezes AMB, Chatkin M. Prevalência de tabagismo em adolescentes de Pelotas: Um estudo de base populacional. Tese apresentada para título de Mestre em Epidemiologia – Menezes AMB, Victora CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas – RS, Brazil: A population-based study. *Thorax* 1994;49:1217–1221. UFPEL, dezembro de 2000.
- Menezes AMB, Costa JD, Gonçalves H et al. Incidência e fatores de risco para tuberculose em Pelotas, uma cidade do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 1998;1(1):50–60.
- Moser KM. State of the art: Venous thromboembolism. *Amer Rev Respir Dis* 1990;141:235–249.
- Pereira MG. Morbidade. In Pereira MG: *Epidemiologia – Teoria e Prática*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1995, pp 30–48.
- Pizzichini MMM, Pizzichini E. Inflamação das vias aéreas na asma. In Corrêa da Silva LC: *Condutas em Pneumologia*. Vol. I. Rio de Janeiro: Revinter, 2001, pp 265–270.



- Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: Updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol* 1990;19(1):205–213.
- Srivastava S, Kramer BS. Genetics of lung cancer: Implications for early detection and prevention. *Cancer Treat Res* 1995;72:91–110.
- Stack BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE. The prognosis of criptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1972;27:535–542.
- Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Criptogenic fibrosing alveolitis: Clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980;35:171–180.
- Vaughan JP, Morrow RH. *Epidemiologia para os Municípios*. Manual para gerenciamento dos distritos sanitários. Cap. 2: Princípios Epidemiológicos. São Paulo: HUCITEC, 1992, pp 9–18.
- Victora CG, Blank N. Mortalidade infantil e estrutura agrária no Rio Grande do Sul. *Ciência e Cultura* 1980;32:1223–1235.
- WHO (1987). World Health Statistics Annual, 1986.