

Textos de Epidemiologia para Vigilância Ambiental em Saúde

Presidente da República
Fernando Henrique Cardoso

Ministro da Saúde
Barjas Negri

Presidente da Fundação Nacional de Saúde
Mauro Ricardo Machado Costa

Diretor-Executivo
George Hermann Rodolfo Tormin

Diretor do Centro Nacional de Epidemiologia
Jarbas Barbosa da Silva Júnior

Diretor do Departamento de Saúde Indígena
Ubiratan Pedrosa Moreira

Diretor do Departamento de Engenharia de Saúde Pública
Sadi Coutinho Filho

Diretor do Departamento de Administração
Celso Tadeu de Azevedo Silveira

Diretor do Departamento de Planejamento e Desenvolvimento Institucional
Antônio Leopoldo Frota Magalhães



Ministério da Saúde
Fundação Nacional de Saúde

Textos de Epidemiologia para Vigilância Ambiental em Saúde

Brasília, julho de 2002

© 2002. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Editor:

Assessoria de Comunicação e Educação em Saúde - Ascom/Pre/FUNASA

Diagramação, Normalização Bibliográfica, Revisão Ortográfica e Capa: Ascom/Pre/FUNASA

Setor de Autarquias Sul, Quadra 4, Bl. N, 5º Andar – Sala 517

CEP: 70.070-040 – Brasília/DF

Distribuição e Informação

Coordenação Geral de Vigilância Ambiental em Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Fundação Nacional de Saúde/MS

SAS - Setor de Autarquias Sul, Quadra 4, Bl. N, 6º Andar, Sala 614

Telefone: (061) 226-0019/314-6555 - FAX (061) 226-6682

CEP: 70.070-040 - Brasília - DF

Tiragem: 6.000 exemplares.

Impresso no Brasil/Printed in Brazil

Textos de epidemiologia para vigilância ambiental em saúde/coordenado
por Volney de M. Câmara. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação
Nacional de Saúde, 2002.

132 p.

1. Vigilância Ambiental. I. Câmara, Volney de M. II. Brasil. Ministério
da Saúde. III Brasil. Fundação Nacional de Saúde.

1. Introdução	7
2. A Epidemiologia Ambiental	9
2.1. Introdução	9
2.2. Saúde ambiental: aspectos históricos e conceituais	9
2.3. Epidemiologia: aspectos históricos e conceituais	11
2.4. A epidemiologia e o ambiente	12
2.5. O sistema de informação	15
2.6. Considerações preliminares	17
2.7. Referências bibliográficas	17
3. Noções de vigilância ambiental em saúde: Conceitos, estrutura, concepção e modelo de atuação	19
3.1. Conceitos e noções	19
3.2. Estrutura de vigilância ambiental em saúde	21
3.3. Concepção e modelo de atuação da vigilância ambiental em saúde	23
3.4. Uso de indicadores em vigilância ambiental em saúde	24
3.5. Definição de prioridades	24
3.6. Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde (Sinvas)	25
3.7. Vigilância e controle de fatores de risco biológicos	26
3.8. Vigilância e controle de fatores de risco não biológicos	26
3.9. Arcabouço legal referente à vigilância ambiental em saúde	27
3.10. Investigação em um sistema de vigilância ambiental em saúde	29
3.11. Avaliação de saúde e de fontes de poluição ambiental	30
3.12. Sistemas de informação para vigilância ambiental em saúde	34
3.13. Rede de laboratórios	35
3.14. Inserções e articulações da vigilância ambiental em saúde	35
3.15. Referências bibliográficas	36
4. Toxicologia ambiental	39
4.1. Exposição ambiental	40
4.2. Classificação dos poluentes ambientais	42
4.3. Toxicocinética	46
4.4. Toxicodinâmica	55
4.5. Efeitos adversos à saúde	59
4.6. Avaliação da toxicidade	60
4.7. Avaliação de riscos	63
4.8. Estágios seguros de exposição	65
4.9. Monitoramento ambiental	67
4.10. Monitoramento biológico	70
4.11. Rede de laboratórios em toxicologia	74
4.12. Referências bibliográficas	75
5. Introdução ao método epidemiológico: Cálculo das taxas de morbidade e mortalidade e estudos epidemiológicos descritivos	79
5.1. A epidemiologia descritiva	79
5.2. Os estudos descritivos/indicadores de saúde	82
5.3. A padronização para interpretação de taxas	89

5.4. Tipos de variáveis	91
5.5. A análise univariada dos dados descritivos	91
5.6. A população a ser estudada: Amostra ou censo?	93
5.7. Randomização	95
5.8. A coleta de dados nos estudos epidemiológicos	98
5.9. Referências bibliográficas	98
6. Desenho de estudos epidemiológicos analíticos para vigilância ambiental em saúde	99
6.1. O estudo seccional ou transversal	99
6.2. O estudo coorte	100
6.3. O estudo caso-controle	101
6.4. O estudo experimental	103
6.5. Erros e vícios no desenho dos estudos analíticos	104
6.6. Análise de dados nos estudos analíticos	110
6.7. Qui-quadrado(χ^2)	113
6.8. Teste <i>t</i> de <i>student</i>	115
6.9. Análise de variância (<i>One-Way</i>)	115
6.10. Correlação e regressão	116
6.11. Referências bibliográficas	117
7. Elaboração de um banco de dados para programas de vigilância ambiental em saúde	119
7.1. Epiinfo versão 6.04	119
7.2. Instalando o programa	119
7.3. Comando <i>eped</i>	120
7.4. Entrada de dados (<i>enter</i>)	123
7.5. Programa de críticas (<i>check</i>)	124
7.6. Entrada de dados (<i>enter</i>)	125
7.7. Análise de dados (<i>analysis</i>)	125
8. Roteiro para elaboração de projetos de pesquisa em epidemiologia ambiental	129
8.1. Introdução e/ou justificativa	129
8.2. Objetivos	129
8.3. Materiais e métodos	129
8.4. Metas e/ou produtos	129
8.5. Instituição proponente	130
8.6. Equipe do projeto	130
8.7. Cronograma	130
8.8. Orçamento	130
8.9. Aspectos éticos	130
8.10. Referências bibliográficas	130
8.11. Anexos	130

Apresentação

O Centro Nacional de Epidemiologia (Cenepi), por meio da Coordenação Geral de Vigilância Ambiental em Saúde (CGVAM), está disponibilizando para os profissionais do setor saúde a primeira edição de Textos de Epidemiologia para Capacitação em Vigilância Ambiental em Saúde. O material elaborado tem como objetivo capacitar os profissionais das áreas de vigilância ambiental de estados, municípios e do Distrito Federal. Este trabalho foi realizado pelos professores e pesquisadores Volney de Magalhães Câmara (Nesc/UFRJ), Eduardo Macedo Barbosa (SMS/RJ e Petrobrás), Iracina Maura de Jesus (Sanam/IEC/FUNASA), Marisa Palácios (Nesc/UFRJ) e Maurício Andrade Perez (Nesc/UFRJ).

Diante do crescente amadurecimento técnico e político da questão ambiental e da sua relação com a condição de saúde humana, julgamos ser este material um instrumento valioso para a estruturação da vigilância ambiental em saúde no país, apresentando aos profissionais conceitos e elementos na área de epidemiologia, necessários para o desenvolvimento de ações de vigilância ambiental.

1. Introdução

A Epidemiologia é uma disciplina indispensável para a vigilância ambiental em saúde. Esse tipo de vigilância necessita de um conjunto de informações e ações que proporcionem o conhecimento, a detecção e a prevenção de fatores determinantes e condicionantes do ambiente e interfiram na saúde do homem, com a finalidade de recomendar e adotar medidas de prevenção e controle das doenças e agravos. Estas informações se referem aos fatores e condições de risco existentes, as características especiais do ambiente que interferem no padrão de saúde da população, as pessoas expostas, e os efeitos adversos à saúde.

Todavia, a implantação da vigilância ambiental em saúde ainda é incipiente no Brasil e alguns dos profissionais de saúde, que estão envolvidos nesta atividade, possuem mais experiência com a Epidemiologia voltada para as doenças infecciosas e parasitárias de notificação compulsória, que tem uma abordagem diferente da Epidemiologia relacionada ao ambiente. Por outro lado, também encontramos alguns profissionais da área de ambiente que não estão familiarizados com os conceitos e métodos da epidemiologia. Neste sentido, este curso é introdutório e foi planejado para capacitar esses dois tipos de profissionais.

Evidentemente não se pode discutir todas as questões que relacionam a epidemiologia ao ambiente em um treinamento de 40 horas. Serão priorizados os principais pontos de interesse para a vigilância, que estão apresentados a seguir, sempre apoiados por textos elaborados especialmente para este curso. Durante a leitura dos textos, os participantes observarão que alguns aspectos históricos e conceituais são repetidos em mais de um dos documentos. Isto facilitará a utilização de cada texto isoladamente, em futuras atividades didáticas.

Cabe também enfatizar que a epidemiologia é uma disciplina única, sendo aqui denominada como Epidemiologia Ambiental porque sua aplicação nos estudos sobre a relação entre o ambiente e a saúde apresenta especificidades que justificam esta denominação. Na análise da exposição a fatores e condições ambientais e dos efeitos conseqüentes para a saúde, o profissional da vigilância terá que lidar com um grau de complexidade muito maior que o habitual, notadamente no desenvolvimento das investigações e ações relacionadas às poluições ambientais por substâncias químicas.

É importante ainda esclarecer que este curso terá como tema central a poluição ambiental, dada a sua importância para este tipo de vigilância e por ser a área de atuação da vigilância que necessita de maior treinamento, ao contrário daquelas relacionadas aos fatores biológicos (vetores, hospedeiros, reservatórios e animais peçonhentos) e a qualidade da água para consumo humano, que dispõem no Brasil de excelentes especialistas nos programas das secretarias e outras instituições voltadas para a vigilância em saúde.

A relação da Epidemiologia com o ambiente e noções de conceitos, estrutura, concepção e modelo de atuação da Vigilância Ambiental em Saúde vai ser particularmente importante para aqueles que não tiveram a oportunidade de participar do Curso Básico de Vigilância Ambiental em Saúde (CBVA). Será realizado um exercício que possibilitará que cada participante ofereça aos demais, informações sobre a experiência acumulada no seu local de trabalho, notadamente os principais fatores ou condições de risco ambiental de interesse para a saúde e a estrutura existente para a vigilância na sua área de atuação.

A toxicologia ambiental abrange informações fundamentais para a o desenvolvimento da Epidemiologia, uma vez que serão abordadas questões da toxicologia dos poluentes, desde o momento em que estão no ambiente até o aparecimento dos efeitos adversos para a saúde, por meio das quatro fases denominadas como exposição, toxicocinética, toxicodinâmica e clínica. Os exercícios sobre toxicologia se referem a um poluente por grupo de participantes e servirão de base para o desenho dos estudos epidemiológicos.

Será realizada uma introdução ao método epidemiológico, incluindo análise das medições apropriadas para fins de vigilância, cálculo das taxas de morbidade e mortalidade e desenho de estudos epidemiológicos descritivos. Como exercício, será feito o desenho de um estudo epidemiológico descritivo a partir das informações sobre a toxicologia do poluente ambiental discutidas anteriormente.

Serão discutidos os estudos epidemiológicos analíticos, incluindo a formação de grupos para estudo, a possibilidade de ocorrência de viés e métodos para análise de dados. O desenho de um estudo analítico a partir do poluente utilizado nos dias anteriores será o exercício deste tema.

Por último os participantes serão convidados a elaborar um banco de dados em microcomputador para o armazenamento e análise dos dados que irão compor um sistema de informação. Será utilizado como programa o EPI INFO versão 6.04 e/ou 2000. Os participantes já familiarizados com este programa poderão participar como monitores dos demais.

Finalmente, antes do encerramento será apresentado um roteiro para apoiar profissionais da vigilância interessados em desenvolver projetos de Epidemiologia voltados para a relação entre o ambiente e a saúde.

2. A epidemiologia ambiental

2.1. Introdução

A Epidemiologia é uma das inúmeras disciplinas envolvidas nas discussões sobre a relação entre a saúde e o ambiente. Neste capítulo, trataremos de oferecer ao leitor uma visão geral do contexto no qual a Epidemiologia Ambiental se insere. Esse contexto abrange teorias quando focalizamos o conhecimento científico, importante para a compreensão de como utilizar, em que situações e como analisar os resultados dos estudos epidemiológicos em saúde ambiental. Esse contexto é também constituído de práticas sociais que definem para que e para quem a Epidemiologia servirá e que impacto social poderemos esperar de seu uso.

Nos últimos anos, tem sido observado um desenvolvimento bastante acentuado de estudos que procuram relacionar a saúde ao ambiente. A ecologia e o desenvolvimento sustentável são exemplos de questões que preocupam cidadãos e estudiosos de todo o planeta e mobilizam organizações governamentais e não-governamentais em direção a ações em defesa do meio ambiente e da saúde da humanidade. Legar às futuras gerações um ambiente mais saudável tem sido um grande desafio da atualidade.

2.2. Saúde ambiental: aspectos históricos e conceituais

A partir de 1972, na primeira conferência da ONU sobre o meio ambiente, as questões ambientais foram alçadas a mercedoras de preocupação e intervenção dos estados e de uma certa articulação internacional. Desde então, assiste-se a um processo de tomada de consciência gradual e global – o uso predatório do planeta e de seus recursos pode inviabilizar a vida em sua superfície.

Nesse processo, ganham visibilidade as questões relacionadas à pobreza contrastadas aos custos do uso racional dos recursos naturais, do desenvolvimento de novas tecnologias não poluentes e poupadoras desses recursos. Ganham relevo as disparidades entre países centrais e periféricos.

A Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente e Desenvolvimento, realizada em 1992, no Rio de Janeiro, consolidou nos princípios expressos na “Declaração do Rio sobre o Meio Ambiente e o Desenvolvimento” alguns pontos importantes já apontados em 1972:

- a) o da sobrevivência do planeta que se trata. Assim sendo, todos os países são atingidos indistintamente. A responsabilidade de proteger o planeta para as gerações futuras é, portanto, de todos, guardado o respeito à equidade como princípio de justiça fundamental na distribuição dos ônus da mudança de rumo do desenvolvimento em direção à proteção ambiental;
- b) os seres humanos ocupam o centro das preocupações – o que coloca a saúde humana no centro das preocupações articulada ao ambiente e ao desenvolvimento;
- c) o desenvolvimento sustentável almeja “garantir o direito a uma vida saudável e produtiva em harmonia com a natureza” para as gerações presentes e futuras.

É assegurada a autonomia dos estados (em termos de liberdade e responsabilidade) na promoção do desenvolvimento econômico. O desenvolvimento deve responder equitativamente às necessidades de desenvolvimento humano e ambientais das gerações presentes e futuras, o que introduz, de forma inequívoca, a associação entre o desenvolvimento, a proteção do ambiente (nosso lar), a preservação da saúde e a promoção do bem-estar humanos de forma sustentável, ao longo de gerações.

Em termos internacionais, este é o contexto no qual se coloca a discussão ambiental. A Rio-92 foi um marco onde foi aprovada a agenda 21, documento que estabelece uma série de orientações para integração, no âmbito mundial, das ações articuladas para o desenvolvimento sustentável visando à saúde humana e à proteção do ambiente.

A partir da Rio-92, a Organização Pan-Americana de Saúde iniciou os preparativos para a Conferência Pan-Americana sobre Saúde, Ambiente e Desenvolvimento, tendo em vista elaborar um plano regional de ação no contexto do

desenvolvimento sustentável, articulando os planos nacionais a serem elaborados pelos diversos países e apresentados na Conferência que se realizou em outubro de 1995.

O Brasil elaborou seu Plano Nacional de Saúde e Ambiente no Desenvolvimento Sustentável – Diretrizes para Implantação. Dividido em duas partes, o documento inicialmente faz um diagnóstico da situação de saúde e ambiente do país e nele são expressas a gravidade e a complexidade do quadro epidemiológico em que as doenças da pobreza se misturam às do desenvolvimento, à situação de extrema pobreza de parcelas significativas da população e a um quadro de grande degradação ambiental. Na segunda parte, as diretrizes, em linhas gerais apontam para a necessidade de articulação entre os vários setores (saúde, educação, saneamento, meio ambiente, trabalho, economia, etc.) e as instâncias (federal, estadual e municipal) de governo; além de contar com a participação da população sem a qual não há controle social sobre o uso dos recursos e o desenvolvimento não será sustentável.

É a gestão democrática e ética do espaço urbano/rural/natural que poderá garantir a sustentabilidade de qualquer modelo de desenvolvimento. A idéia de sustentabilidade vincula-se à justiça social como equidade, distribuição equitativa de recursos e bens, o que impõe a necessidade de ações para mitigar a pobreza, a fome e a desnutrição, necessárias para que haja vida saudável para a humanidade no presente, aqui e agora e ao longo do tempo, para as futuras gerações. Tal idéia só se sustenta, na prática, com a compreensão de que todos os grupos sociais, os mais diversos e legítimos, muitos com interesses contraditórios entre si, podem se reunir em torno de um objetivo comum – a saúde da humanidade. Em torno desse objetivo, é possível construir metas e programas que terão que ser negociados nos espaços democráticos, garantida a inclusão de todos os grupos de interesses. Nessa perspectiva, a condição de base para que possa haver perspectiva de inclusão de grupos, em geral, excluídos das decisões de governo, a população, é que haja informação disponível para todos.

Não se pode falar em integração de setores, de participação da comunidade ou de programa de vigilância sem a matéria-prima básica que é a informação de saúde. E a disciplina básica que mais nos oferece meios para produzir as informações acerca da saúde da população, em quantidade e qualidade, é a Epidemiologia. No âmbito da implantação do projeto Vigisus, particularmente um de seus braços, que é de estruturação de um sistema de vigilância ambiental em saúde, a epidemiologia ambiental tem uma capital importância.

Assim nesse contexto, que aqui procuramos caracterizar, constituído de práticas sociais historicamente delineadas, a Epidemiologia se apresenta como instrumento capaz de auxiliar a tomada de decisões em todas as esferas e pelos grupos de interesses envolvidos nas questões de saúde e ambiente.

Do ponto de vista do conhecimento, o contexto abrange teorias e conceitos que nos auxiliam na compreensão de como utilizar, em que situações e como analisar os resultados dos estudos epidemiológicos em saúde ambiental.

O campo do conhecimento no qual se situa a questão das relações saúde/ambiente, que denominamos de produção, ambiente e saúde, é multidisciplinar, necessariamente, e comporta uma infinidade de abordagens e articulações interdisciplinares e transdisciplinares. Nesse sentido, convém explicitar alguns conceitos e noções que nos orientam nesse campo. Compreendemos que o ambiente é produzido por processos ecológicos conduzidos pela sociedade por meio das tecnologias e técnicas com as quais os humanos interagem com a natureza. São esses ambientes que podem configurar situações de risco para a saúde e qualidade de vida dos humanos (Tambellini, 1996).

O modelo conceitual, que se pretende adotar, baseia-se no entendimento de que as questões relacionadas às relações entre saúde e ambiente devem ser pensadas como integrantes de sistemas complexos. Um problema de saúde, uma epidemia de diarreia em uma determinada população, ou uma situação de risco ambiental para a saúde humana, como um depósito de resíduos perigosos em área urbanizada, só podem ser tratados adequadamente se considerarmos os sistemas complexos que os contêm. Pensar complexo, como define Morin (1999), é antes de tudo diferenciar e juntar, “*complexus* significa o que é tecido junto” (Morin, 1999:33). Pensar complexo se opõe à forma tradicional de conhecimento que separa e reduz. Em saúde ambiental, não importa que problema tomemos como exemplo; se a tentativa for de reduzir o problema ao âmbito de uma disciplina, certamente não encontraremos possibilidade de gerar conhecimento que auxilie a intervenção.

Pensar na complexidade das situações ambientais ou problemas de saúde a elas relacionados, significa pensar nos elementos que se articulam entre si dinamicamente conformando situações sempre mutantes, que vão construindo, com seu movimento próprio a sua própria história. A compreensão desse movimento e dessa história é o que permite uma intervenção eficaz em situações de risco.

Tomemos o exemplo da diarreia que fizemos referência logo acima. Em um determinado momento há um aumento do número de casos de diarreia em uma dada comunidade. Vejamos quais podem ser os elementos componentes da situação. A contaminação da água pelo esgoto, a desnutrição crônica favorecendo o aparecimento e a gravidade da diarreia, são fatores em uma comunidade que tem uma situação socioeconômica bastante desfavorável, grau de escolaridade baixo que favorece a falta de informação sobre higiene pessoal e formas de proteção à saúde. A comunidade se instalou nesse lugar recentemente atraída pela indústria que se instalou nas proximidades, são famílias que vêm todas de um mesmo lugar e têm uma história de lutas, uma capacidade de mobilização e solidariedade intensas, o que pode favorecer o encontro de soluções. Assim, poderíamos ir longe num exercício de encontrar todos os elementos que, no conjunto, nos possibilitam compreender essa determinada situação da diarreia na nossa comunidade hipotética e ainda identificar áreas de intervenção.

Note que cada um dos elementos se articula com os demais e o conjunto deve ser pensado em permanente movimento. Assim como nesse exemplo pensamos na construção de um sistema com elementos locais, no âmbito da comunidade. Podemos pensar em crescente organização da instância local, da municipal, da estadual, da nacional e até da planetária. Cada uma dessas instâncias encontra-se em profunda articulação com as demais. Voltando à nossa comunidade hipotética, ela está localizada em um município com uma tradição rural intensa e é a primeira fábrica a ser instalada. Os poderes executivo e legislativo locais aplaudem a iniciativa posto que abrirá novos empregos e recursos para o município. Na instância estadual, observa-se grande disparidade entre as regiões com uma distribuição de recursos bastante concentrada em poucos municípios da região metropolitana. Na instância nacional, a disparidade ainda se intensifica e no âmbito planetário observa-se uma certa divisão da produção em que nos países periféricos são instaladas as indústrias que mais poluem numa clara exploração da vulnerabilidade desses países, conferida pela situação de miséria absoluta de parcelas significativas de suas populações.

Cada uma dessas instâncias, aqui postas superficialmente, podem ser pensadas como sistemas cujos elementos interatuam entre si e com o problema de saúde ou situação de risco ambiental que queremos enfrentar. Tais elementos, componentes dos sistemas, podem ser hierarquizados, conforme a proximidade, a viabilidade e o grau de influência sobre o problema que estivermos focalizando. Na nossa comunidade hipotética, a curto prazo pode não ser viável uma alteração significativa do grau socioeconômico mas pode ser possível consertar a tubulação do esgoto, conseguir recursos para oferecer escola e merenda de qualidade para as crianças diminuindo o grau de desnutrição, etc.

Quando pensamos na contribuição da Epidemiologia, temos que considerar essa compreensão da articulação entre produção/ambiente/saúde com toda sua complexidade. Quando citamos Morin acima para criticar a redução operada pelas disciplinas, o fizemos para chamar a atenção para o fato de que o objeto da saúde ambiental – as relações entre saúde e ambiente – não é redutível a uma disciplina. Coloca-se a necessidade de utilização de todo o conhecimento que a Epidemiologia tem gerado, sem perder de vista seus limites, para enriquecer o conhecimento e o poder de intervenção no campo das relações entre saúde e ambiente.

2.3. Epidemiologia: aspectos históricos e conceituais

Desde o século XVI, encontram-se referências de estudos que procuram correlacionar condições ambientais à saúde, mas é com a Revolução Francesa que a preocupação com a saúde das populações ganha maior expressão e passa a ser objeto de intervenção do estado. Entre os marcos da história da saúde coletiva estão o surgimento da “medicina urbana” na França de 1789 (isolamento de áreas miasmáticas, os hospitais e cemitérios), a criação da polícia médica na Alemanha (regras de higiene individual para controle das doenças), os estudos de Alexandre Louis de morbidade na Inglaterra e EUA, o surgimento da Medicina Social designando, de uma forma genérica, “modos de tomar coletivamente a questão da saúde” e o estudo de John Snow (Almeida Filho, 1989).

Esse último estudo, realizado na cidade de Londres de 1854, é referência obrigatória na história da Epidemiologia. Snow, que estudou algumas epidemias de cólera, é tido como o pai da Epidemiologia com a utilização de um método indutivo associado ao estudo da epidemia. Segundo Rojas (1978), a linha de raciocínio de Snow ilustra o método epidemiológico que então nascia. Nesse estudo ele pôde associar a mortalidade por cólera à fonte abastecedora de água, e formular uma hipótese de que microorganismos presentes na água seriam responsáveis pela doença. Com esses estudos ele pôde construir toda a rede de transmissão da doença mesmo antes da descoberta do bacilo da cólera.

A descoberta dos microorganismos imprimiu um grande impacto às pretensões de desenvolvimento da Epidemiologia, atrelando-a às ciências básicas da área médica, retardando sua constituição como disciplina autônoma e

afastando-a da perspectiva ambiental com a qual ela nasce. O termo Epidemiologia foi inicialmente atribuído ao estudo descritivo das epidemias. Mais tarde, o raciocínio estatístico é introduzido nas investigações epidemiológicas e o objeto da Epidemiologia passou a ser cada vez mais diversificado, expandindo seus limites para além das doenças infecciosas.

O declínio da hegemonia da medicina científica a partir da década de 1930 possibilitou o ressurgimento do social como determinante de doença. A Epidemiologia se desenvolveu como disciplina, destinada ao estudo dos processos patológicos da sociedade.

A década de 1950 assistiu a uma consolidação da disciplina com aperfeiçoamento dos desenhos de pesquisa, estabelecimento de regras básicas da análise epidemiológica, fixação de indicadores típicos (incidência e prevalência), conceito de risco, desenvolvimento de técnicas de identificação de casos e identificação dos principais tipos de *bias*.

Na década de 1960, com a introdução da computação eletrônica, as perspectivas da Epidemiologia se ampliaram e foram introduzidas análises multivariadas no controle das variáveis confundidoras e a possibilidade de trabalhar com grandes bancos de dados. Enfim instalou-se uma verdadeira revolução tecnológica nessa área. Os modelos matemáticos surgem na década de 1970, é uma aproximação cada vez mais fina com a Matemática.

Com as transformações que a Epidemiologia vem sofrendo ao longo de sua história, o modelo básico de análise epidemiológica mantém-se baseado no modelo etiológico. O que se busca é colocar em evidência uma associação entre variável independente e fenômeno de saúde. Inicialmente buscavam-se causas e relações causais entre variável e saúde. Num processo de adaptação e incorporação de novos objetos, das doenças com as quais se podia determinar uma causa (para haver doença é preciso que o microorganismo esteja presente), a Epidemiologia passa a se ocupar também das doenças não infecciosas determinadas por uma rede de fatores causais. Os fatores de risco são, então, propostos como determinantes de doença (Goldberg, 1990). Com a aplicação desses conceitos ao campo da saúde ambiental, são desenvolvidos estudos que procuram associar fatores de risco ambientais e efeitos adversos, determinando grupos de risco segundo exposições variadas, entre outras.

2.4. A epidemiologia e o ambiente

Com a preocupação com a finitude dos recursos naturais, e a consolidação da compreensão do papel central dos processos produtivos como fontes de risco para o ambiente e, conseqüentemente, para a saúde humana, a Epidemiologia vem contribuir para tornar evidente a relação entre ambiente e agravos à saúde. Oferece tanto a possibilidade de calcular riscos pela exposição a determinados poluentes ambientais como também a implantação de programas de intervenção e mitigação de riscos, tais como sistemas de vigilância, monitoramento ambiental, por exemplo. Essa aplicação dos conceitos e teorias construídos no interior da disciplina às questões de saúde ambiental levantaram alguns desafios adicionais e específicos, como analisados a seguir. Senão vejamos:

2.4.1. A especificidade do objeto

Os processos produtivos compreendem atividades que incluem a extração das matérias-primas, sua transformação em produtos, o consumo destes produtos e, finalmente, o seu destino final sob a forma de resíduos. Em todas essas atividades são geradas situações de risco, tanto para a população trabalhadora, quanto para a população em geral.

O progresso tecnológico, se por um lado aliviou grande parte da sobrecarga dos trabalhadores e, em certa medida, os protegeu do desgaste acentuado observado nos primórdios da industrialização, por outro tem acrescentado novos riscos não só àqueles que trabalham nas fábricas, mas a toda a população.

Uma infinidade de substâncias novas são lançadas a cada ano nos diversos processos de trabalho. A cada nova formulação se alteram as conseqüências sobre a saúde humana e as características da contaminação ambiental. A velocidade com que são introduzidas novas substâncias no mercado, não é acompanhada pelo conhecimento de sua toxicidade. Mesmo se tratando de substâncias tradicionais, somente uma pequena parcela se encontra suficientemente estudada. Acrescente-se o fato de que os efeitos crônicos de baixa dose são praticamente desconhecidos para a quase totalidade das substâncias. Esses são motivos que fazem com que as fontes de risco de origem química adquiram importância crucial para avaliação e intervenção e desafiam a Epidemiologia a dar respostas.

Podemos ainda considerar os agentes biológicos e a contaminação da água de consumo por esgoto, ou ainda as condições ambientais que favorecem a proliferação de vetores. São todas questões ambientais que trazem sérios impactos sobre a saúde humana, a reivindicar uma abordagem diferenciada e específica da Epidemiologia.

2.4.2. A interdisciplinaridade

Uma primeira questão metodológica a ser observada na realização de estudos sobre riscos ambientais é que esta abordagem deve ser necessariamente multidisciplinar e conduzida por equipes multiprofissionais. Quando apresentamos os aspectos conceituais no início do capítulo, centramos na complexidade dos problemas de saúde relacionados ao ambiente. Vejamos um exemplo de aplicação do pensar complexo a um estudo epidemiológico na área de saúde ambiental. Foi um estudo realizado para avaliar a exposição e efeitos causados pelas emissões atmosféricas de mercúrio metálico provenientes de lojas que comercializam ouro na população residente e não ocupacionalmente exposta do município de Poconé, estado do Mato Grosso (Câmara *et. al*, 2000). No processo de extração do ouro da natureza, a formação de amálgama com o mercúrio metálico é uma etapa essencial. Posteriormente este amálgama é queimado, purificando o ouro e liberando mercúrio para a atmosfera, que se deposita no ambiente. O ouro produzido no garimpo ainda contém cerca de 3% a 5% de mercúrio em sua composição, e por este motivo, nas lojas onde é comercializado, é requeimado, possibilitando a exposição ao mercúrio para os trabalhadores das lojas e, por emissão pelas chaminés, também para a população residente.

É importante salientar a contribuição de diversos campos do conhecimento nas diversas fases do estudo, desde o desenho à análise e discussão dos resultados: a meteorologia indicou a direção dos ventos necessária para o desenho do plano amostral; a geoquímica a distância de até 400 metros a partir das lojas como de maior risco para depósito de mercúrio no solo; a nutrição o padrão dietético para afastar a possibilidade da exposição ser em virtude da ingestão de peixes poluídos por metil-mercúrio; a ictiologia na seleção dos peixes para dosagem de metil-mercúrio; a odontologia para minimizar a possível influência do número de amálgamas dentárias nos resultados, entre outros. Na medicina, por exemplo, foi necessária assessoria de clínico geral, neurologista, nefrologista e pediatra na elaboração do questionário para avaliação dos sintomas e queixas, bem como no roteiro do exame clínico. Esse exemplo mostra, com toda força, a complexidade das situações que envolvem saúde e ambiente e a necessidade de uma ampla articulação interdisciplinar no processo de geração de conhecimento.

2.4.3. A complexidade das situações de risco

Tal complexidade das situações se reflete na especificidade metodológica dos estudos nessa área, particularmente no que se refere às variáveis a serem estudadas. De forma mais sistemática, podemos reconstruir as situações que envolvem as relações saúde-ambiente a partir dos elementos que as compõem classificando-os em variáveis relacionadas com o poluente, ambiente, população exposta e infra-estrutura do setor saúde.

Quanto ao poluente, é elevado o número de variáveis que devem ser levadas em consideração no desenho e desenvolvimento dos estudos e pode-se incluir: tipo, fonte, concentração, poder de volatilização, odor, local, dispersão, padrão de ocorrência, estado físico, cinética ambiental, dispersão, tipo de solubilidade, transformação (biodegradabilidade, sedimentação, ação de microorganismos, adsorção a partículas, interação com outras substâncias), persistência ambiental, vias de absorção, distribuição, biotransformação (oxidação, redução, hidrólise, acetilação, metilação, conjugação), acumulação, tempo de latência, vias de eliminação, tipos de efeitos adversos, entre outros.

É importante observar que a simples troca de um radical da substância química pode alterar completamente o desenho de um estudo para avaliar exposição. Ainda utilizando o mercúrio como exemplo, o mercúrio metálico tem o seu monitoramento biológico realizado principalmente pela análise dos seus teores em amostras de urina, enquanto que no caso do metil-mercúrio, o tipo de amostra prioritária é o cabelo. Quanto ao monitoramento ambiental, o ar é utilizado principalmente para avaliar poluição por mercúrio metálico, e quanto à biota, os peixes são utilizados para medir exposição ao metil-mercúrio.

Ainda sobre os poluentes, qualquer avaliação de risco deve levar em conta o melhor local para a coleta das amostras para análise. Neste caso, a frequência de sua ocorrência, sua cinética ambiental, a persistência no ambiente, a capacidade de biotransformação, vias de penetração no organismo, são aspectos importantes para esta coleta.

No que diz respeito às características do ambiente no qual o poluente está presente, destacam-se aquelas variáveis que se referem às condições hidrográficas, geológicas topográficas e meteorológicas, tais como: aspectos físico-químicos dos compartimentos ambientais, temperatura, ventos, umidade, permeabilidade dos solos, drenagens, concentração populacional, vegetação, águas superficiais e profundas, etc.

Como exemplos pode-se citar a importância dos ventos na dispersão dos poluentes; a possibilidade de diminuição da exposição por via respiratória de substâncias como a sílica livre em ambientes umidificados; as características das condições topográficas para contaminação de lençóis freáticos; e o papel do pH para a ocorrência ou não de metilação de compostos mercuriais.

Quanto às variáveis de interesse relativas à população exposta, deve-se levar em consideração, entre outras, sexo, idade, susceptibilidade individual, grupos especiais, estado nutricional, raça, escolaridade, características socioeconômicas, ocupação, padrões de consumo, hábitos e doença prévia. Uma pessoa que apresenta um bom padrão de condições de vida, boa alimentação e acesso a informações, terá um risco menor de exposição para muitos fatores adversos do ambiente para a saúde e que são característicos de áreas de baixa situação socioeconômica.

Além disso, existem grupos especiais de maior risco, por exemplo, crianças e adolescentes, por estarem em fase de desenvolvimento físico, idosos pela diminuição da resistência orgânica e, especialmente, gestantes, uma vez que um grande número de substâncias químicas podem atravessar a barreira placentária e causar lesões congênitas. Do mesmo modo, deve-se dar prioridade na proteção das mulheres em período de amamentação, visto que uma grande quantidade de substâncias perigosas podem ser eliminadas do organismo pelo leite materno.

Por fim, deve-se levar em consideração as variáveis relacionadas à infra-estrutura dos setores de saúde e ambiente necessários para a o desenvolvimento de qualquer avaliação de risco, e que incluem, entre outros, recursos humanos, equipamentos, apoio laboratorial, programas de prevenção e controle, programas de reabilitação, seguridade social, etc.

Como pode ser observado do estudo citado, a equipe de pesquisa interessada em avaliar risco em saúde ambiental deverá contar com a participação de profissionais de diversas origens, desde o desenho do estudo às recomendações visando à proteção da saúde. O conhecimento gerado nas mais diversas áreas é indispensável, particularmente, como se pretendeu mostrar acima, nos aspectos específicos relacionados com algumas variáveis epidemiológicas para avaliar risco particularmente o relacionado aos agentes químicos que poluem os diversos compartimentos ambientais.

Não só no desenho de estudo epidemiológico, de tipo descritivo ou de teste de hipótese que as questões da complexidade se apresentam com toda a força. A epidemiologia, como dissemos anteriormente, trabalha com informação, avaliando e produzindo informação. Um exemplo de aplicação, área de intervenção direta da Epidemiologia, é a Vigilância Epidemiológica, de onde se origina a concepção de vigilância ambiental em saúde, que veremos com mais detalhes no próximo capítulo. Por ora fiquemos com a idéia de que vigilância implica em avaliar sistematicamente ao longo do tempo, monitorar. Para isso é necessário um sistema de informação.

2.5. O sistema de informação

O sistema de informação para a Vigilância Ambiental se assenta numa certa hierarquia de pressupostos. A partir dos dados, são feitas estatísticas e destas indicadores, num processo de consolidação orientado, necessariamente, pelo modelo de compreensão que discutimos anteriormente. Tendo em mente os elementos que compõem as situações de risco ambiental para a saúde humana, a partir da hierarquização das variáveis, estabelecem-se os indicadores. Indicadores são parâmetros que permitem, quantitativa ou qualitativamente, ter idéia de uma dada situação ambiental ou de saúde.

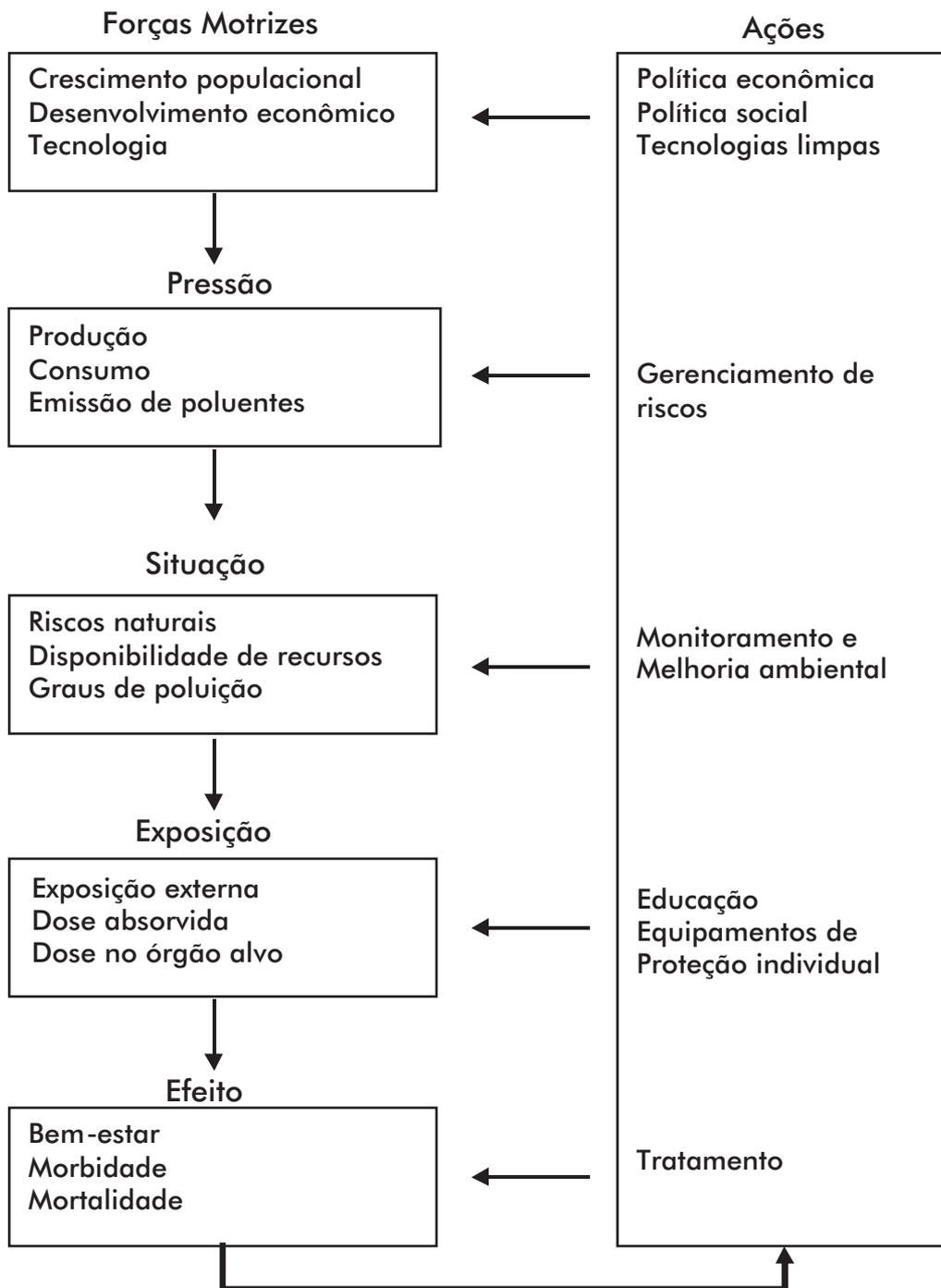
Quadro 1-II - Critérios de escolha dos indicadores em saúde ambiental

<p>Os indicadores devem ser:</p> <ul style="list-style-type: none">• De aplicabilidade geral<ul style="list-style-type: none">- diretamente relacionados a uma questão específica de interesse da saúde ambiental;- baseados em uma associação conhecida entre ambiente e saúde;- relacionados a condições ambientais e/ou de saúde que são passíveis de controle;- sensíveis a mudanças nas condições de interesse.• Cientificamente sólidos<ul style="list-style-type: none">- imparciais e representativos das condições de interesse;- cientificamente confiáveis para que sua confiabilidade ou validade não sejam postas em dúvida;- baseados em dados de qualidade conhecida e aceitável;- resistentes e não vulneráveis a pequenas mudanças na metodologia/escala usada para sua construção;- consistentes e comparáveis, independentemente de tempo e espaço.• Aplicáveis pelos usuários:<ul style="list-style-type: none">- baseados em dados que estejam disponíveis a um custo-benefício aceitável;- facilmente compreensíveis e aplicáveis por usuários potenciais;- aceitáveis pelos interessados.

Fonte: OMS (1998) - Indicadores para o estabelecimento de políticas e tomada de decisão em saúde ambiental, mimeo.

Os indicadores são a expressão do modelo explicativo dos problemas de saúde e/ou ambientais. Neste sentido, a proposta da OMS (1998) sistematiza a idéia que procuramos desenvolver sobre a complexidade dos problemas de saúde ambiental e hierarquização dos elementos dos sistemas que os contêm. Essa proposta foi incorporada pela FUNASA, órgão responsável pela estruturação e desenvolvimento do Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde em nosso País (Maciel et. al. 1999 e FUNASA, 2000). A OMS propõe uma classificação dos indicadores segundo sua inserção na estrutura do sistema. Desta forma eles podem ser indicadores de força motriz, pressão, situação, exposição, efeito e ações, conforme mostrado na figura 1-II.

Figura 1-II - Esquema conceitual para o desenvolvimento de indicadores de saúde e ambiente (EPSEEA Conrvalan et al, 1996)



Fonte: FUNASA - Curso Básico de Vigilância Ambiental em Saúde (CBVA) - set/2000.

O modelo proposto pela OMS ajuda a organizar a vigilância dos problemas de saúde ambiental. É importante ter em conta que a identificação dos problemas passa por uma série de considerações. É preciso entender esse modelo como um processo que deverá ocorrer em todas as instâncias, da local à nacional, de forma articulada, considerando a autonomia de cada instância e entendendo o processo de estruturação do sistema de informação como trabalho cooperativo.

2.6. Considerações preliminares

Torna-se evidente, a partir dessa descrição, que a constituição de um sistema capaz de gerar todas as informações necessárias não pode prescindir não só da participação de uma equipe multidisciplinar como também da articulação com diversas instâncias governamentais e organizações da sociedade civil, além da tradicional rede de informações da vigilância epidemiológica (rede de serviços de saúde via notificação, sistema de informação sobre mortalidade, busca ativa e investigação de casos pela rede de atenção primária, etc.). Em cada uma das instâncias, local, municipal, ou nacional, a participação dos mais amplos setores é indispensável (saúde, educação, meio ambiente, indústria e comércio, etc.), na esfera do governo, da iniciativa privada e das organizações da sociedade civil. Localizamos, assim, duas questões absolutamente indispensáveis e indissociáveis: participação e informação. O planejamento e a gestão das ações de proteção e promoção da saúde ambiental devem ser democráticos, participativos desde a escolha e priorização dos problemas a serem enfrentados, e em toda a condução do processo (desde a escolha dos indicadores, como construí-lo, a partir de que dados, de quais fontes, se cada fonte é confiável, etc.) Em cada instância, a participação da população e suas organizações é um fator que confere ao sistema maior confiabilidade das informações (desde que todo o processo seja transparente) e maior eficácia das ações.

Quanto aos setores implicados nas questões que dizem respeito à saúde ambiental, o setor saúde vem se estruturando nas três esferas governamentais para as ações de vigilância e construção de um sistema de informações em saúde ambiental. Hoje, esse setor possui alguns sistemas de informações em operação (sistemas de informações hospitalares e ambulatoriais—SIH/SUS SIA/SUS – e o de Mortalidade (SIM) disponibilizados pelo Datasus; Sistema de notificação de agravos (Sinan) pelo Cenepi entre outros, além dos sistemas locais). O setor ambiental possui estruturas independentes nas três instâncias de governo, o Ibama na instância Federal, no Rio de Janeiro, a Feema, e a Cetesb em São Paulo. São estruturas que controlam as alterações ambientais seja licenciando o funcionamento de uma fábrica, por exemplo, mediante estudos de impacto ambiental, ou monitorando o grau de poluição do ar. O setor Trabalho é responsável, por meio das delegacias regionais, pela fiscalização dos ambientes de trabalho.

A contribuição da Epidemiologia para a vigilância ambiental em saúde se revela, não só pelo desenvolvimento de conceitos e métodos, mas também por oferecer sua estrutura para o monitoramento dos riscos e agravos à saúde de origem ambiental. Além disso, particularmente no que diz respeito aos agravos de origem ambiental por agentes químicos, a Epidemiologia vai nos auxiliar, como veremos ao longo do curso, a refinar as informações disponíveis sobre os agravos à saúde provenientes de substâncias químicas. Tanto ajudando a estabelecer nexos causais entre agente e efeito, quanto curvas de dose resposta, por meio da análise de dados monitorados, referentes aos diversos aspectos da população, do agente e do ambiente (estudos observacionais prospectivos).

2.7. Referências bibliográficas

Almeida Filho N. Epidemiologia sem números: uma introdução crítica à ciência epidemiológica. Rio de Janeiro: Editora Campus; 1989.

Câmara VM, Corey G. Epidemiologia e meio ambiente: o caso dos garimpos de ouro no Brasil. México: OPS; 1992.

Câmara VM, Tavares LMB, Filhote MIF, Malm O, Perez MA. A Program for the control of indoor pollution by metallic mercury. Environmental Research 2000; 83 (2): 110-116.

Câmara VM. Produção e ambiente: aspectos conceituais e metodológicos para a saúde coletiva. In: V Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva; 1997; Águas de Lindóia.

- Corey G. Vigilância em epidemiologia ambiental. México: ECO/OPS/OMS; 1988. Série Vigilância nº. 1. pp 193.
- Fundação Nacional de Saúde. Curso Básico de Vigilância Ambiental em Saúde – CBVA. Brasília: FUNASA. No prelo ago/set. 2000.
- Goldberg M. Este obscuro objeto da epidemiologia. In: Costa DC. Epidemiologia: teoria e objeto. São Paulo: Hucitec; 1990.
- Maciel Filho A, Góes Jr C, Cancio J, Oliveira M, Costa SS. Indicadores de vigilância ambiental em saúde. Informe Epidemiológico do SUS 1999; 8(3):59-66.
- Morin E. Por uma reforma do pensamento. In: Pna-Veja A, Nascimento EP (orgs). O Pensar Complexo. Rio de Janeiro: Garamond; 1999.
- Organização Mundial da Saúde. Indicadores para o estabelecimento de políticas e a tomada de decisão em saúde ambiental. No prelo 1998.
- Organización de las Naciones Unidas. Declaración de Rio sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo. Disponible en <http://www.un.org/esa/sustdev/agenda21sp/riodeclaration.htm>.
- Rojas E. Epidemiología. Buenos Aires: Editorial Intermédica; 1978.
- Tambellini AT. Notas provisórias sobre uma tentativa de pensar a saúde em suas relações com o ambiente. Fiocruz: por uma Rede Trabalho, Saúde e Modos de Vida no Brasil 1996 jun.; 2(1-2):12-6.

3. Noções de vigilância ambiental em saúde: conceitos, estrutura, concepção e modelo de atuação

3.1. Conceitos e noções

É da natureza da epidemiologia o seu envolvimento interdisciplinar. Esta área do conhecimento utiliza o método científico para atingir seus objetivos no estudo da distribuição e determinantes do estado de saúde-doença, incapacidade, morbidade e mortalidade nas populações. A epidemiologia oferece os instrumentos metodológicos para orientar o processo da vigilância ambiental em saúde. Neste contexto, esta disciplina tem sido denominada de epidemiologia ambiental, tendo em vista algumas características próprias que se verificam em sua aplicação nos estudos sobre a relação entre o ambiente e a saúde.

A epidemiologia ambiental utiliza informações sobre os fatores de risco existentes (físicos, químicos, biológicos, mecânicos, ergonômicos e psicossociais); as características especiais do ambiente que interferem no padrão de saúde da população; as pessoas expostas; e, os efeitos adversos à saúde (destacadamente doenças e acidentes).

Pode-se dizer que os pressupostos que norteiam a vigilância ambiental em saúde fazem parte dos antecedentes históricos da própria epidemiologia, na medida em que povos antigos já atribuíam a fatores ambientais a ocorrência de epidemias e mortes em suas regiões. Realmente, a preocupação com o ambiente e sua importância no aparecimento de doenças é fato histórico, ainda que várias idéias sobre essa relação tenham se mostrado equivocada posteriormente. Na antiguidade, destaca-se a contribuição de Hipócrates, com seus ensaios sobre a importância dos ares, águas e lugares, como determinantes de diferenças na morbidade dos indivíduos.

Na Europa do século quatorze, a peste bubônica tornara-se uma pandemia exigindo ações no intuito de controlar a disseminação da doença e uma das medidas para esse fim foi o estabelecimento de quarentena para os navios que aportavam em algumas cidades da Europa. Nesse momento, a observação de que fatores como a migração de contingentes humanos, bem como características ou mudanças de condições do ambiente influenciavam na propagação das doenças, tornou-se muito importante para se levantar quais tipos de medidas poderiam ser tomadas acerca do problema.

A relação histórica da epidemiologia com questões ambientais é também ilustrada em trabalhos clássicos como o de John Snow, na Londres do século XIX, em seu estudo sobre a transmissão da cólera e o papel das águas de abastecimento, como veículo de propagação da doença. Quando afirma em sua conclusão que *as fezes dos doentes de cólera misturam-se com água usada para beber ou para consumo doméstico, seja atravessando o terreno que rodeia os poços ou cisternas ou ainda correndo por canais que deságuam em rios onde algumas vezes populações inteiras se abastecem de água*, o autor pressupõe a importância do agente ambiental facilitador da exposição (a água), no cenário da manutenção e reprodução da epidemia.

Muitas doenças que afetam o homem possuem um substrato causal, condicionante ou desencadeante que é de caráter ambiental. No entanto, foi em ambientes de trabalho que inicialmente detectou-se o aparecimento de problemas de saúde, associados a riscos toxicológicos pela poluição química do ambiente. Atualmente, as preocupações acerca dos riscos ambientais e efeitos sobre a saúde humana voltam-se cada vez mais também para as populações em geral, não expostas ocupacionalmente.

Problemas ambientais de diversas magnitudes, que acarretaram danos à saúde de populações ou grupos populacionais, têm sido registrados ao longo do último século. O acidente de Minamata (Japão), na década de 1950, é um dos mais conhecidos. A poluição da Baía de Minamata, por mercúrio orgânico proveniente da indústria que produzia acetaldeído, levou ao surgimento de milhares de casos de intoxicação e à ocorrência da síndrome que ficou conhecida como Doença de Minamata. Ainda em relação à exposição ao mercúrio como contaminante ambiental, destaca-se no Brasil o caso dos garimpos de ouro na região amazônica, onde trabalhadores estão expostos ocupacionalmente ao mercúrio metálico, enquanto as populações ribeirinhas são expostas por meio da ingestão de pescado, contendo teores elevados de mercúrio orgânico. Os estudos atuais sobre a questão do mercúrio na região levantam a importância de diversos fatores ambientais, como a formação do solo, queimadas, lixiviação, desflorestamento, deslocamento de massas de ar, etc., na disponibilização do mercúrio, inclusive natural, para o meio ambiente (Santos *et. al.*, 2000).

Um aspecto importante da prevenção e controle de riscos à saúde por exposição a poluentes é o estabelecimento de normas de qualidade para fatores ambientais e limites de exposição. Os estudos toxicológicos experimentais são muito utilizados para esse fim, porém a modificação ou elaboração desses referenciais normativos também ocorre como resposta a acontecimentos envolvendo seres humanos, como foi o caso do acidente nuclear de Chernobyl, a partir do qual foram elaboradas recomendações referentes à poluição radioativa de alimentos.

No Brasil é também bastante conhecido o caso do acidente em Goiânia, com o elemento radioativo Césio 137, quando em 1987 um grupo de pessoas foi exposto acidentalmente ao produto, pelo contato com a cápsula que o continha (que estava abandonada nas dependências de um hospital desativado). As pessoas expostas apresentaram lesões muito graves, havendo inclusive óbitos e, em virtude do fato de terem transportado o que pensavam ser sucata, acabaram propagando a exposição a outros indivíduos.

Tem sido cada vez mais freqüente a ocorrência de acidentes ecológicos e problemas de poluição de forma localizada que também representam impactos nocivos para o meio ambiente e os seres vivos. Exemplo disso é o caso da Lagoa Rodrigo de Freitas, afetada por vários tipos de poluição onde têm ocorrido episódios de grande mortandade de peixes em consequência da redução das taxas de oxigênio dissolvido na água. Outra situação de desastre ambiental que pode alcançar diversas magnitudes é o caso dos vazamentos de petróleo e seus derivados em oceanos, mares e rios. Isso tem acontecido inclusive em águas brasileiras.

A epidemiologia ambiental e, conseqüentemente, a vigilância ambiental em Saúde, estão voltadas para a demanda das questões ambientais e suas repercussões na saúde das populações, estando inserida na perspectiva do desenvolvimento sustentável.

A preocupação internacional com os problemas ambientais, sobretudo após a segunda guerra mundial, levou ao reconhecimento da magnitude e extensão desses problemas, situando-os em escala localizada (relativo a produtores e consumidores de bens ou serviços), generalizada (com limites territoriais e estados nacionais) e planetária (relacionado ao tipo de desenvolvimento praticado pelos países). Vários encontros internacionais foram realizados para discutir a situação do meio ambiente no mundo, gerando documentos e propostas importantes sobre o assunto, tais como o relatório Brundtland, da Comissão Mundial de Ambiente e Desenvolvimento (CMMAD) e a Agenda 21. Na concepção da CMMAD, o desenvolvimento sustentável é *um processo de transformação no qual a exploração de recursos, a direção dos investimentos, a orientação do desenvolvimento tecnológico e as mudanças institucionais estão todas em harmonia e promovem a capacidade, tanto atual quanto futura, de satisfazerem as necessidades e aspirações humanas.*

Sob o enfoque do desenvolvimento sustentável, a Agenda 21 considera que ambiente e saúde necessitam de abordagem integrada, estabelecendo como prioritária a satisfação das necessidades de atendimento primário da saúde das populações, como parte do esforço integrado de promoção do desenvolvimento sustentável. Entre seus objetivos está, satisfazer as necessidades sanitárias básicas das populações rurais, urbanas e das periferias urbanas, proporcionar serviços especializados de saúde ambiental e coordenar a participação dos cidadãos e de todas as áreas relacionadas com a saúde. A Agenda 21 destaca ainda que a saúde depende de um ambiente propício, da existência de abastecimento seguro de água, de serviços de saneamento, de abastecimento seguro de alimentos e de nutrição.

Como metas dentre as suas áreas-programa, a Agenda também objetiva a redução dos riscos de poluição, por meio do desenvolvimento de:

- tecnologia apropriada para o controle da poluição, fundamentada em pesquisas epidemiológicas e avaliação de risco;
- mecanismos para controlar a distribuição e o uso de pesticidas;
- tecnologias adequadas para eliminação de lixo sólido;
- programas para melhorar as condições de saúde nos assentamentos humanos, especialmente nas favelas e para os sem-teto.

Alguns exemplos de problemas ambientais de grande magnitude e sua relação com a saúde das populações:

- poluição de rios internacionais → deterioração da qualidade da água;
- chuva ácida → prejuízo no abastecimento de alimentos;
- depleção da camada de ozônio → aumento da incidência de câncer de pele.

Dentro da vigilância da saúde, convém fazer referência aos conceitos e definições de seus componentes.

- a) **Vigilância Epidemiológica:** É o conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual e coletiva. Tem como finalidade recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos (Lei n.º 8.080, de 19.9.1990). É a coleta sistemática de dados relacionados com uma determinada doença, sua análise e interpretação e a distribuição da informação processada às pessoas responsáveis por atuar sobre o problema (CDC).
- b) **Vigilância Sanitária:** É o conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo: I - O controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e II - O controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde (Lei n.º 8.080, de 19.9.1990).
- c) **Vigilância Ambiental em Saúde:** Na proposta do Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde (Sisvam), essa vigilância é definida como *um conjunto de ações que proporciona o conhecimento e a detecção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes do meio ambiente que interferem na saúde humana, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle dos fatores de risco e das doenças ou agravos.* (Portaria n.º 410/MS de 10.10.2000)
Em publicação do antigo Centro Pan-Americano de Ecologia Humana e Saúde (ECO/OPAS), a definição da vigilância ambiental, de forma semelhante, “consiste na obtenção, elaboração, análise, aproveitamento e difusão seletiva de informações sobre fatores de risco e problemas de saúde mais frequentes relacionados com a exposição a agentes ou condicionantes ambientais”.
- d) **Vigilância da saúde:** Conceitua-se como um conjunto de atividades voltadas para a identificação, análise, monitorização, controle e prevenção dos problemas de saúde de uma comunidade. A vigilância à saúde engloba as ações coletivas de saúde, expandindo a possibilidade da utilização da epidemiologia no planejamento, programação e avaliação dos serviços de saúde, incluindo ainda outras áreas do conhecimento. Na instância local, integram-se as atividades da vigilância epidemiológica, vigilância sanitária, saúde do trabalhador e vigilância ambiental. Esta última contribui na vigilância à saúde não apenas para o atendimento aos danos e ao controle de determinados riscos, como também para a melhoria da qualidade de vida e de determinantes ambientais do processo saúde-doença.

3.2. Estrutura da vigilância ambiental em saúde

Como um conjunto integrado de ações e atividades com propósitos definidos, a estrutura da vigilância ambiental em saúde abrange a diversidade de setores e instituições por meio das quais se cumprirão os objetivos e ações do sistema de vigilância. No que se refere a agentes químicos, por exemplo, o sistema deverá se estruturar para atender aos diferentes aspectos dessa vigilância, que são:

- vigilância dos efeitos adversos dos poluentes à saúde;
- vigilância de poluentes no organismo humano;
- vigilância de poluentes no meio ambiente;
- vigilância de fatores de risco.

O primeiro e o segundo aspectos estão relacionados à população sob vigilância e o terceiro é referente ao ambiente. O quarto aspecto é pertinente a todos os alvos da vigilância (pessoas, ambiente e agente).

- a) **Vigilância dos efeitos adversos dos poluentes à saúde;**

Visa medir de modo sistemático a ocorrência de efeitos adversos na saúde das populações sob vigilância, sejam estes efeitos pré-clínicos, clínicos, anatomopatológicos, etc., bem como a realização de investigação de surtos e de acidentes.

b) Vigilância de poluentes no organismo humano

Também denominado de monitoramento biológico, este aspecto da vigilância está relacionado à medição sistemática das concentrações de poluentes químicos e produtos do seu metabolismo no sangue, tecidos, secreções ou fluidos do organismo humano, bem como a observação de fatores ou condições do organismo e a medição da ocorrência de alterações bioquímicas precoces.

c) Vigilância dos poluentes no ambiente

O termo vigilância ambiental em saúde denomina mais especificamente este aspecto da vigilância, no qual se prevê a medição sistematizada das concentrações de agentes ambientais nocivos nos diferentes componentes do ambiente, como água, solo, alimentos, ambiente de trabalho, ambiente em geral, produtos específicos, etc. Inclui ainda o acompanhamento de fatores e situações ambientais relacionadas, visando à descrição, à análise, à avaliação e à interpretação das observações e medições realizadas.

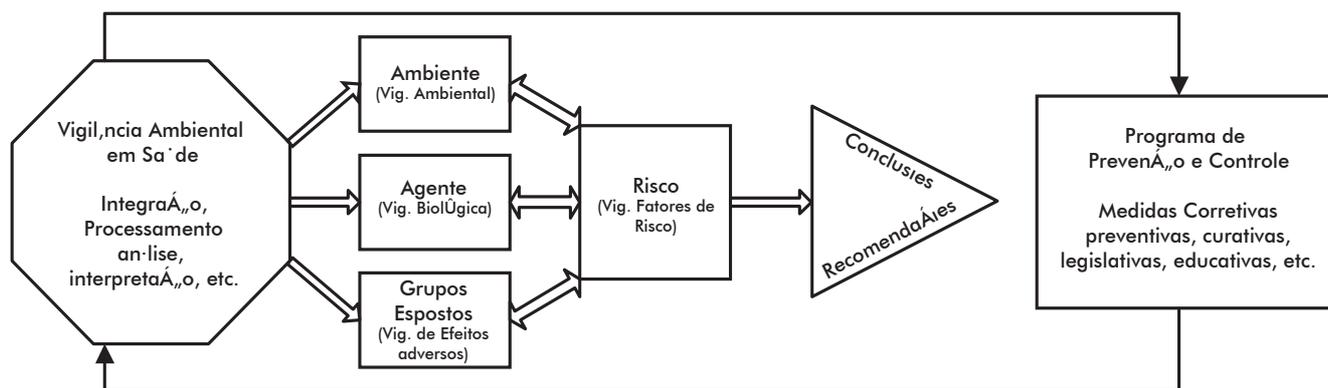
d) Vigilância de fatores de risco

Em relação a este aspecto, deve-se estabelecer meios para a identificação sistemática de condições, situações ou características que se constituem em fatores de risco, tendo em vista o acompanhamento das variações e tendências desses fatores de risco identificados. Com base nas ações e atividades dos seus componentes, a vigilância ambiental em saúde cumprirá o seu propósito, realizando:

- descrição, análise, avaliação e interpretação dos resultados;
- recomendações para prevenção e controle;
- distribuição dos resultados e recomendações aos grupos de interesse.

Utilizando o método epidemiológico, o desenvolvimento de um sistema de vigilância ambiental em saúde compreende o diagnóstico da situação, o estabelecimento do programa de vigilância, inclusive com a realização de teste-piloto, a análise dos resultados, a implementação de programas de prevenção e controle e ainda, a avaliação do próprio sistema em relação ao seu processo e ao seu impacto. O esquema seguinte demonstra a relação dos componentes da vigilância em saúde ambiental com os programas de prevenção e controle, para o caso dos agentes químicos.

Componentes da Vigilância Ambiental em Saúde e sua interação com os programas de prevenção e controle (caso de agentes químicos)



Fonte: Extraído e adaptado de Corey, 1995.

Considerando seus objetivos e ações, a estrutura da vigilância ambiental em saúde é multisetorial, comportando instituições tanto da área da saúde como de outros setores. Essas instituições as quais podem ser identificadas de acordo com o seu objeto de trabalho, caracterizando-se como: a) instituições que geram informações sobre os parâmetros ambientais, estando ligadas a diversos setores da atividade socioeconômica, envolvendo diversas áreas e instituições @ atuam diretamente no componente ambiental da vigilância; b) instituições que geram informações sobre danos à saúde das pessoas e que pertencem, em grande parte, à área da saúde, sendo instituições públicas ou privadas @ atuam sobre os efeitos adversos à saúde e no monitoramento biológico.

No propósito estabelecido no Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde (Sisvam), a vigilância ambiental em saúde está estruturada como um conjunto interarticulado de instituições do setor público e privado e componentes do Sistema Único de Saúde envolvendo a União, os estados, os municípios e o Distrito Federal, que desenvolvam ações e atividades de vigilância ambiental em saúde. Cada componente desse sistema articulado é responsável por uma série de atribuições em sua gerência.

Tendo em vista o controle de doenças e riscos ambientais, os serviços deverão se capacitar para o diagnóstico precoce de situações em que haja evidência ou suspeita do aumento de casos ou sintomas, adequando-se para assegurar a capacidade de pesquisa e resposta imediata necessárias nessas circunstâncias.

3.3. Concepção e modelo de atuação da vigilância ambiental em saúde

A vigilância ambiental em saúde está inserida na atenção integral à saúde (que é um preceito constitucional) e faz parte da vigilância da saúde, atuando na interface saúde-ambiente. A saúde e doença de uma comunidade sofrem influência do meio ambiente em que vive a população, pois, de fato, constitui o cenário dinâmico dos seus acontecimentos. A atuação da epidemiologia ambiental sobre esta relação é baseada no enfoque de risco e suas interações, que poderão causar danos à saúde. Em relação ao ambiente, os fatores de risco referem-se aos seus elementos, situações e condições, bem como aos agentes patogênicos presentes no meio que representam, sob condições especiais de exposição humana, uma maior probabilidade de gerar ou desenvolver efeitos adversos para a saúde. A atuação sobre esses fatores, visando a melhorar a qualidade dos elementos do meio poderá também melhorar as condições de saúde da população.

A multiplicidade de fatores componentes do ambiente e sua interação com a vida humana constituem um panorama complexo, que necessita de abordagem integrada. Contudo, segundo o Programa Marco de Atenção ao Meio Ambiente da Organização Pan-Americana de Saúde (1998), é possível destacar três grupos de fatores ou dados sobre o meio que são:

- o meio físico-biológico (água, ar, solo, flora, fauna);
- o meio socioeconômico (população, moradia, situação econômica, infra-estrutura urbana, serviços de saúde, saúde do trabalhador, proteção dos alimentos e licenças de funcionamento e avaliação do impacto ambiental em saúde); e ainda
- Dados que caracterizam o perfil da saúde da população (dados de morbidade, mortalidade, vigilância epidemiológica).

A integração intersetorial é reconhecida como uma necessidade ao desenvolvimento prático do sistema de vigilância em saúde, no entanto, na vigilância ambiental essa interarticulação é sobremaneira imprescindível. A concepção da vigilância ambiental em saúde está pautada na pluralidade dos seus componentes, que procedem de várias áreas institucionais e sociais.

O modelo de atuação da vigilância ambiental em saúde é fundamentado na análise de causa e efeito das relações entre saúde e ambiente sendo denominado Modelo de Forças Motrizes-Pressão-Estado-Exposição-Efeitos-Ação, o qual analisa seis diferentes estágios de causalidade, efeitos e ações, mostrando o conjunto de ações de promoção e prevenção que podem ser desenvolvidas.

O modelo enfoca o modo pelo qual as várias forças condutoras geram pressões que afetam o ambiente, atingindo a saúde humana, por meio de diversas formas de exposição, a que estão sujeitos os indivíduos no ambiente. Esse modelo foi adaptado de um modelo desenvolvido pela Organização para a Cooperação Econômica e o Desenvolvimento - OECD, baseado em um trabalho anterior do governo canadense.

Chama a atenção, nesse modelo o encadeamento de seus elementos na relação de causa-efeito e sua aplicação pode ser feita em diversas instâncias tais como nacional, regional local, setorial, industrial ou comunitário, sendo que as ações poderão ser implementadas em diferentes pontos da cadeia e tomar diferentes formas, podendo envolver políticas públicas, estabelecimento de padrões técnicos, medidas de controle, tratamento de pessoas, manejo de risco, educação ambiental, etc.

As forças motrizes seriam fatores que influenciam, em uma escala maior, os vários processos ambientais que poderão afetar, em última instância, a saúde humana. Como exemplo, citam-se fatores como crescimento populacional, desenvolvimento tecnológico, desenvolvimento econômico, processo de urbanização, pobreza, etc.

A ação das forças motrizes resultariam em pressões sobre o meio ambiente, as quais seriam geradas por todos os setores da atividade econômica, tais como o setor de transporte, moradia, energia, indústria, agricultura e turismo, etc. As pressões sobre o ambiente podem estar presentes nas várias fases do processo produtivo, desde a extração dos recursos,

produção e distribuição até o consumo do produto e a liberação de resíduos. Em relação à saúde humana, um exemplo de pressão de grande impacto é a emissão de poluentes para o ambiente.

A situação do ambiente poderá se modificar, como resultado das pressões exercidas sobre o mesmo e algumas vezes essas mudanças poderão ser complexas e dispersas, afetando muitos aspectos desse ambiente, tais como a qualidade da água ou gerando por exemplo, mudanças climáticas, poluição do ambiente marinho e desertificação, etc.

A saúde das pessoas poderá ser afetada quando estas sofrem exposição a algum fator nocivo, como por exemplo, a poluição ambiental. As características dos poluentes são diferentes e os tipos de poluição também variam de um lugar para outro. Por sua vez, as oportunidades de exposição também são diferentes para os indivíduos, podendo variar de acordo com suas atividades ocupacionais, hábitos, estilo de vida, fatores biológicos e situação de saúde, entre outros aspectos.

Este modelo pode ser utilizado na construção de indicadores que integrem aspectos de saúde e ambiente, tendo em vista a tomada de decisões, com o uso integrado de diferentes ferramentas, tais como métodos epidemiológicos, estatístico, estudos ecológicos e sistemas de informação geográfica (SIG).

A concepção integradora do modelo é contrária à verticalização e compreende desde a análise dos efeitos dos riscos ambientais para a saúde das populações até o desenvolvimento e a implementação de processos decisórios, políticas públicas e o manejo de riscos.

3.4. Uso de indicadores em vigilância ambiental em saúde

Os vários elos da cadeia apresentada no modelo de causa-efeito podem orientar a construção de indicadores de saúde ambiental. Os indicadores podem ter como base uma consequência e efeito à saúde ou um fator de risco, que apresente relação direta ou indireta com a saúde. Um indicador de saúde ambiental pode ser originado, por exemplo, a partir da relação entre um indicador de saúde e um indicador ambiental ou vice-versa. A mortalidade infantil, por infecções de origem hídrica, ou a incidência de cólera em razão da falta de acesso à água potável, poderiam exemplificar tal situação.

Os indicadores devem fazer parte do sistema de vigilância ambiental em saúde e requerem uma elaboração precisa e específica tendo em vista o que se pretende avaliar para que realmente possam dar a sua contribuição na tomada de decisão. Muitos critérios são necessários para que o indicador seja útil ao sistema, a começar por sua finalidade principal que é de expressar uma relação entre saúde e ambiente, podendo ainda se destacar a sua credibilidade científica, validação, não estar sujeito a viés, ser específico, ter sensibilidade para captar as mudanças na situação do que está sendo avaliado, estar disponível em tempo oportuno e ter aplicação prática pelos usuários, além de outros critérios.

3.5. Definição de prioridades

No campo da vigilância ambiental em saúde, estabelece-se como prioridade a informação de fatores biológicos (vetores, hospedeiros, reservatórios, animais peçonhentos), qualidade da água para consumo humano, poluentes ambientais químicos e físicos que possam interferir na qualidade da água, ar e solo e os riscos decorrentes de desastres naturais e de acidentes com produtos perigosos.

Assim, destacam-se como prioridades na atuação da vigilância ambiental conforme estabelecido no Sinvas:

- aumentar a capacidade de detecção precoce de situações de risco à saúde humana, envolvendo fatores físicos químicos e biológicos presentes na água, ar e solo;
- prevenir e controlar as zoonoses;
- estabelecer ações de vigilância entomológica para monitorar e orientar as ações de controle nas doenças transmitidas por vetores;
- analisar o impacto de mudanças ambientais e situações de catástrofes, acidentes com produtos perigosos e desastres naturais sobre a saúde das populações, visando ao desencadeamento de ações preventivas.

Atualmente, as ações de vigilância no campo da saúde ambiental estão dispersas em diversos órgãos internos e externos ao SUS, como é o caso da vigilância sanitária, das secretarias de meio ambiente, das instituições ligadas ao saneamento e recursos hídricos, entre outras. Constitui prioridade em um sistema de vigilância ambiental em saúde o estabelecimento de monitorização das condições de risco relacionadas ao meio ambiente.

3.6. Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde (Sinvas)

O Sinvas é um sistema de característica multiinstitucional e multidisciplinar criado para atuar em vigilância ambiental, estando inserido no arcabouço da vigilância à saúde. Visando a efetivar a implantação da vigilância ambiental em saúde no Brasil, o Sinvas tem como objetivos principais:

- normatizar os principais parâmetros, atribuições, procedimentos e ações relacionadas à vigilância ambiental em saúde nas diversas instâncias de competência;
- identificar os riscos e divulgar as informações referentes aos fatores condicionantes e determinantes das doenças e agravos à saúde relacionados aos ambientes naturais e antrópicos;
- intervir, com ações diretas de responsabilidade do setor ou demandando para outros setores, com vistas a eliminar os principais fatores ambientais de riscos à saúde humana;
- promover ações junto aos órgãos afins, para proteção, controle e recuperação da saúde e do meio ambiente, quando relacionadas aos riscos à saúde humana;
- conhecer e estimular a interação entre saúde, meio ambiente e desenvolvimento visando ao fortalecimento da participação da população na promoção da saúde e qualidade de vida.

Assim sendo, as atribuições da vigilância ambiental em saúde são pertinentes aos processos de integração, processamento e interpretação de informações visando ao conhecimento dos problemas de saúde existentes, relacionados aos fatores ambientais, sua priorização para tomadas de decisão e execução de ações relativas às atividades de promoção, prevenção e controle recomendadas e executadas por este sistema e sua permanente avaliação.

Como características norteadoras do sistema de vigilância destacam-se:

- ser um sistema descentralizado, em cada esfera de governo, observando os princípios gerais que orientam as ações de saúde no SUS, quais sejam: de universalidade do acesso, integralidade das ações, equidade no atendimento e solidariedade no financiamento;
- promover ações para a melhoria da saúde humana;
- colaborar na proteção e recuperação do meio ambiente visando à promoção da saúde humana;
- participar da formulação de políticas das áreas de meio ambiente e saúde.

Em relação à atuação da vigilância ambiental em saúde em todas as esferas de governo, o Sinvas destaca a necessidade de articulação constante com os diferentes agentes institucionais públicos, privados e com a comunidade para que as ações integradas sejam implementadas de forma eficiente, a fim de assegurar que os setores assumam suas responsabilidades de atuar sobre os problemas de saúde e ambiente em suas respectivas áreas.

A vigilância ambiental em saúde tem como universo de atuação todos os fatores ambientais de riscos que interferem na saúde humana com as inter-relações entre o homem e o ambiente nos dois sentidos. Considerando que tais fatores ambientais abrangem fatores físicos, químicos, biológicos e antrópicos, com uma grande diversidade nas respectivas áreas, implicando em formas diferenciadas de abordagem tanto para a vigilância quanto para o controle dos riscos, a vigilância ambiental em saúde divide-se em duas grandes subáreas:

- vigilância e controle de fatores de risco biológicos;
- vigilância e controle de fatores de risco não biológicos.

Estas subáreas de atuação englobam atividades que devem ser prioritariamente tratadas na estruturação das ações integradas na vigilância ambiental em saúde, onde se destacam:

- desenvolvimento de estudos e métodos para ações integradas em saúde e as relacionadas com a Agenda 21;
- diagnóstico da situação de saúde e ambiente no Brasil, nos estados e municípios;
- definição de linhas de pesquisa e estudos em saúde e ambiente, visando à adoção de novas abordagens para o enfrentamento dos problemas surgidos pela adoção de novas tecnologias do setor produtivo e às formas de consumo;
- estabelecimento de sistema de informação integrado visando aos indicadores de desenvolvimento sustentável;
- avaliação de riscos de locais e/ou atividades relativas aos processos produtivos que tenham impacto para a saúde e o ambiente;
- apoio na implementação de banco de dados para o Sistema de Vigilância Ambiental em Saúde.

3.7. Vigilância e controle de fatores de risco biológicos

Em relação aos fatores de risco biológicos para a saúde humana, já existe uma longa e histórica atuação do setor saúde, tanto nos aspectos de vigilância, quanto em relação ao controle, podendo-se listar as ações do setor quanto às chamadas doenças transmitidas por vetores, hospedeiros e reservatórios (malária, febre amarela, dengue, esquistossomose, leptospirose, raiva, etc.).

A abordagem da vigilância dos fatores de risco biológicos objetiva viabilizar ações integradas de vigilância e controle desses fatores permitindo que se tenha uma maior efetividade de ações e maximização dos recursos aplicados.

Quanto aos fatores de risco não biológicos para a saúde humana, a atuação do setor saúde esteve predominantemente voltada para aspectos relacionados às questões assistenciais, tratando diretamente os indivíduos quanto aos impactos dos produtos e atividades envolvendo tais fatores.

Destes destaca-se que a vigilância ambiental em saúde tem necessariamente um caráter integrador inter e intrasetorial, considerando-se que é impossível realizar atividades de vigilância e controle de riscos ambientais para a saúde humana, relacionados a qualquer de seus fatores, sem uma avaliação e ação conjunta de todos os setores envolvidos com o ambiente e a saúde humana em um determinado território.

A divisão operacional entre fatores de risco biológicos e não biológicos não implica a dissociação entre tais áreas. A necessidade de integração é imprescindível inclusive com a vigilância epidemiológica.

A vigilância ambiental dos fatores de risco biológicos apresenta três áreas de agregação que são: 1) vetores; 2) hospedeiros e reservatórios; e 3) animais peçonhentos.

3.7.1. Vetores

A vigilância e controle de fatores de risco biológicos relacionados aos vetores (*Anopheles*, *Aedes aegypti*, *Culex*, Flebótomos e Triatomíneos) de doenças (malária, febre amarela, dengue, etc.) têm como finalidade o mapeamento de áreas de risco em determinados territórios, utilizando a vigilância entomológica (características, presença, índices de infestação, avaliação da eficácia dos métodos de controle, etc.), ações de controle (químico, biológico ou físico) e as relações com a vigilância epidemiológica quanto à incidência e prevalência destas doenças e do impacto das ações utilizadas.

3.7.2. Hospedeiros e reservatórios

A vigilância e controle de fatores de risco biológicos relacionados aos hospedeiros e aos reservatórios (caramujos, cães/gatos, morcegos, roedores, sagüis, raposas, suínos/bovinos e aves) de doenças (raiva, leishmaniose, equinococose, leptospirose, peste, chagas, sarna, toxoplasmose, etc.) têm como finalidade o mapeamento de áreas de risco em determinados territórios utilizando a vigilância, ações de controle e as relações com a vigilância epidemiológica quanto à incidência e prevalência dessas doenças e do impacto das ações utilizadas.

3.7.3. Animais peçonhentos

A vigilância e controle de fatores de risco biológicos relacionados a animais peçonhentos (serpentes, escorpiões, aranhas, heminópteros e lepidópteros), que podem resultar em acidentes de interesse para a saúde pública, têm como finalidade o mapeamento de áreas de risco em determinados territórios, ações de controle e as relações com a vigilância epidemiológica para avaliação dos acidentes e das medidas de controle utilizadas.

3.8. Vigilância e controle de fatores de risco não biológicos

A vigilância ambiental dos fatores de risco não biológicos apresenta, por sua vez, também, três áreas de agregação: 1) água de consumo humano; 2) contaminantes ambientais; e 3) desastres naturais e acidentes com produtos perigosos.

3.8.1. Água para consumo humano

A vigilância e controle da qualidade da água de consumo humano têm como finalidade o mapeamento de áreas de risco em determinado território, utilizando a vigilância da qualidade da água consumida pela população, quer seja a distribuída por sistemas de abastecimento de água e/ou soluções alternativas (coletados diretamente em mananciais superficiais, poços ou caminhões pipa), para avaliação das características de potabilidade, ou seja, da qualidade e quantidade consumida, com vista a assegurar a qualidade da água e evitar o adoecimento das pessoas ocasionado pela presença de patógenos ou outros poluentes presentes nas coleções hídricas.

Em situações detectadas como de risco iminente à saúde decorrente da má qualidade da água consumida, algumas ações de controle poderão ser realizadas pelo setor saúde e/ou também demandas aos responsáveis pela prestação de tais serviços quando for o caso.

3.8.2. Contaminantes ambientais

A vigilância e controle de poluentes ambientais têm como finalidade o mapeamento de áreas de risco em determinado território, mantendo a constante vigilância desses poluentes, de forma a minimizar os riscos de doenças decorrentes da exposição aos mesmos, quer seja na atmosfera, nas coleções hídricas ou no solo. Caracteriza-se por uma série de ações, compreendendo a identificação de poluentes, de fontes de poluição e de modificações no meio ambiente que derivem em risco à saúde. O levantamento de dados e a análise dessas informações, incluindo a coleta de amostras, para exames laboratoriais e para o cruzamento dessas informações com outras variáveis epidemiológicas e ambientais, são definidas as ações de controle.

Em situações detectadas como de risco iminente à saúde, decorrente de poluição ambiental, algumas ações de controle poderão ser realizadas pelo setor saúde e também demandadas aos responsáveis por essa poluição ambiental quando for o caso.

3.8.3. Desastres naturais e acidentes com produtos perigosos

Na vigilância e controle de desastres naturais são enfatizados os riscos e os efeitos causados à saúde decorrentes de eventos relacionados a inundações, a secas, a desmoronamentos e a incêndios em vegetações. A integração com as instituições locais que atuam nas situações de emergência é imprescindível para o levantamento e análise das informações referentes às situações de risco e aos efeitos dos desastres naturais sobre a população e as repercussões nos serviços de saúde. Acidentes com produtos perigosos são eventos ou situações perigosas provocadas por descargas acidentais de substâncias que envolvam riscos para a saúde humana ou para o meio ambiente. As atividades de vigilância e controle são articuladas com as instituições que atuam com a prevenção, preparação para emergências e respostas aos acidentes químicos.

3.9. Arcabouço legal referente à vigilância ambiental em saúde

A vigilância ambiental em saúde está amparada em leis, decretos, portarias, que são instrumentos legais do SUS e já estão em vigor. Os principais textos relativos ao assunto na legislação recente estão destacados a seguir:

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, nos artigos 3º, 6º, 7º, 15, 16, 17, 18 e 19, no que se refere à organização do Sistema Único de Saúde (SUS) e às atribuições relacionadas à Gestão do Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde:

– Art. 3º - *A saúde tem como fatores determinantes e condicionantes, entre outros, a alimentação, a moradia, o saneamento básico, o meio ambiente, o trabalho, a renda, a educação, o transporte, o lazer e o acesso aos bens e serviços essenciais; os estágios de saúde da população expressam a organização social e econômica do país;*

– Art. 6º, V, VIII, X - *Inclui no campo de atuação do SUS a colaboração na proteção do meio ambiente, nele compreendido o trabalho; a fiscalização e a inspeção de alimentos, água e bebidas para consumo humano; o incremento, em sua área de atuação, do desenvolvimento científico e tecnológico;*

– Art. 7º, II e X - *Refere-se à integralidade das ações dos serviços preventivos e curativos e a integração das ações de saúde, meio ambiente e saneamento básico;*

– Art. 15, III, IV, XV e XIX - São atribuições da União, estados, Distrito Federal e municípios: acompanhar, avaliar e divulgar o estágio de saúde da população e das condições ambientais; organizar e coordenar ao sistema de informação de saúde; propor e celebrar convênios, acordos e protocolos internacionais relativos à saúde, saneamento e meio ambiente; realizar pesquisas e estudos na área de saúde;

– Art. 16, II, alínea *a* e IV - São competências da direção nacional do SUS: participar na formulação e implementação das políticas de controle das agressões ao meio ambiente; participar da definição de normas e mecanismos de controle de órgãos afins, de agravo sobre o meio ambiente ou dele decorrentes, que tenham repercussão na saúde humana;

– Art. 17, V - São competências da direção estadual do SUS: participar, junto com órgãos afins, do controle dos agravos do meio ambiente que tenham repercussão na saúde humana;

– Art. 18, VI - São competências da direção municipal do SUS: colaborar na fiscalização das agressões ao meio ambiente que tenham repercussão sobre a saúde humana e atuar; junto aos órgãos municipais, estaduais e federais competentes para controlá-las;

– Art. 19 - Ao Distrito Federal, compete as atribuições reservadas aos estados e aos municípios.

A Portaria n.º 125/FUNASA, de 14 de fevereiro de 1999 – artigos 2º e 10º –, cria a CGVAM e define que à CGVAM compete organizar, orientar, normalizar e coordenar o Sistema Nacional de Vigilância Ambiental, objetivando a ampliação da capacidade de detectar precocemente situações de risco à saúde humana que envolvam: fatores físicos, químicos e biológicos presentes na água, ar e solo, prevenir e controlar as zoonoses, estabelecer ações de vigilância entomológica para monitorar e orientar as ações de controle nas doenças transmitidas por vetores e analisar o impacto de mudanças ambientais e situações de catástrofes e desastres naturais sobre a saúde das populações, visando o desencadeamento de ações preventivas.

A Portaria n.º 1.399/MS, de 15 de dezembro de 1999, estabelece como competência do MS/FUNASA, dos estados, dos municípios a Gestão do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica e Ambiental em Saúde. Estabelece uma série de metas a serem cumpridas pelos estados e municípios, com a finalidade de controlar e prevenir doenças e agravos de uma forma geral e, especificamente, em relação à vigilância ambiental em saúde. Propõe ações de vigilância e controle de vetores, hospedeiros e reservatórios, bem como de qualidade da água consumida pela população. Tal portaria deverá ser revista ao longo dos próximos anos, de forma a incluir outras metas a serem pactuadas com os estados e municípios, com vistas à ampliação das ações de vigilância ambiental em saúde, incorporando questões relacionadas aos poluentes ambientais, desastres naturais, acidentes com produtos perigosos, além de outros.

O Decreto n.º 3.450, de 10 de maio de 2000, aprova o estatuto da FUNASA, estabelece como atribuição do Cenepi a Gestão do Sistema Nacional de Vigilância Ambiental e cria a Coordenação Geral de Vigilância Ambiental.

A Portaria n.º 410, de 10 de agosto de 2000, aprova o regimento interno da Fundação Nacional de Saúde e estabelece, nos artigos 92, 93 e 94, as competências da CGVAM/Cenepi.

Existem ainda outras leis que evidenciam a necessidade de organização do Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde:

A Instrução Normativa n.º 1 regulamenta a Portaria n.º 1.399/MS, de 15 de dezembro de 1999, no que se refere às competências da União, estados, municípios e Distrito Federal, na área de vigilância ambiental em saúde.

A Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, e alterações posteriores, e sua regulamentação. Dispõe sobre penalidades e infrações à legislação sanitária federal, artigo 10º nos incisos VI, VII, IX e X, XXI a XXIV, XXIX e XXXI, trata de questões relacionadas à vigilância ambiental em saúde e prevenção e controle de doenças e agravos.

A Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, cria o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, responsabilizando-se apenas por produtos e serviços.

A Lei n.º 9.605, de 12 de fevereiro de 1998, dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente e define a responsabilidade da pessoa jurídica ou física, autora ou co-autora da infração. Assegura princípios para manter o meio ambiente ecologicamente equilibrado, protegendo todo e qualquer cidadão, garantindo, assim, a sadia qualidade de vida da população e das futuras gerações.

3.10. Investigação em um sistema de vigilância ambiental em saúde

Como importante componente do Sistema de Vigilância Ambiental em Saúde, a investigação epidemiológica poderá apresentar dois aspectos principais, que são o procedimento rotineiro de investigação de casos e a investigação para estudos epidemiológicos.

A rotina de investigação visa a obter ativamente as informações sobre os casos suspeitos ou confirmados que foram identificados. A unidade sobre a qual se atua é o indivíduo, por meio de entrevista ou levantamento de informações anteriores. Por outro lado, a investigação pode apresentar características de estudo epidemiológico, desenvolvida sobre um grupo de indivíduos que apresentam características comuns quanto a um fator de risco, agravo, tipo de exposição, entre outros. Por meio desse procedimento, o sistema visa a esclarecer dúvidas dentro do contexto submetido à vigilância e o caso da avaliação de risco é um exemplo dessa vertente da vigilância.

Assim, um sistema de vigilância ambiental em saúde é em si mesmo uma rotina e, por sua vez, um sistema potencial de investigação, fazendo com que a coleta sistematizada de dados acerca de eventos em populações possa levar a um processo de análise e conclusões. Ainda que a vigilância seja um procedimento para interpretar certas mudanças mediante observações descritivas, em certas ocasiões esse processo implica a aplicação de estudos transversais, seguidos de uma metodologia prospectiva, caso existam as condições e os requisitos para aplicá-la.

O sistema de vigilância implica, por natureza própria, o desenvolvimento de ações primárias de investigação relativas ao estudo de surtos, de casos suspeitos, com o propósito de descartá-los ou confirmá-los, de denúncias, de situações epidemiológicas definidas identificadas a partir de casos clínicos, ou casos suspeitos, etc.

As ações pontuais de investigação (surtos, casos, etc.) podem obedecer a um esquema geral de investigação epidemiológica estabelecido para o sistema, que objetive alcançar progressivamente um diagnóstico mais completo que aquele efetuado antes de começar o funcionamento do sistema. Entre essas ações, cabe mencionar as entrevistas com os doentes, coleta de amostras para análises, visita domiciliar, visita ao local de trabalho, busca de outros casos, identificação das condições ou formas de exposição, etc. Essas ações devem ser feitas por pessoal capacitado, próprio do sistema. No caso particular da vigilância das intoxicações, a investigação dos casos clínicos e dos casos suspeitos primariamente notificados, pode contribuir para a identificação adicional de outros casos relacionados às circunstâncias que causaram os primeiros e que o sistema em uma primeira etapa não pôde detectar. Essa investigação complementar contribuirá para uma quantificação mais próxima da realidade do problema e contribui para melhorar a sensibilidade do sistema.

O estudo dos casos clínicos e suspeitos notificados e a análise posterior da informação global aportada por tais estudos, podem ter utilidade para elucidar as condições em que se tenham geradas as intoxicações. Sobre este critério é possível dizer que a informação rotineira do sistema permite alimentar uma atividade de investigação que parece necessária para melhor fundamentar as conclusões e as recomendações.

Ainda em relação aos estudos orientados a determinar fatores de risco e formas de exposição que, por sua vez, permitam inferir medidas preventivas, pode chegar a ser um aspecto essencial do sistema. Ainda que tais fatores e tipos possam ser conhecidos, cabe avaliar e medir as maneiras como se apresentam na realidade local.

Outro aspecto de interesse para investigar são as variações que apresentam os diferentes grupos de populações acerca de sua vulnerabilidade aos agentes ambientais nocivos sob vigilância.

Não é recomendável, nessa atividade inicial do Sistema de Vigilância, pensar em estudos que visem a elucidar, por exemplo, aspectos etiológicos. Os estudos etiológicos são distintos da vigilância epidemiológica, sendo que a metodologia desta não está concebida para provar hipóteses específicas. Além disso, os programas de vigilância habitualmente se põem em prática quando os resultados dos estudos etiológicos assim o recomendam. Tais programas se desenvolvem sobre uma fase avançada do conhecimento.

Convém recordar que o sistema de vigilância pode considerar conveniente o desenvolvimento de investigações complementares de caráter estritamente ambiental ou toxicológico. Em um Sistema de Vigilância Ambiental em Saúde a investigação deve ser utilitária, para ajudar a alcançar os objetivos e as metas do próprio sistema e deve, nessa dimensão, contribuir para:

- proporcionar informação adicional ao sistema;
- definir as medidas de prevenção e de controle;
- identificar situações e fatores de risco assim como grupos de alto risco;
- identificar melhor as medidas que se devem adotar diante de casos suspeitos, grupos de alto risco, situações perigosas, etc.;

- aperfeiçoar os procedimentos de vigilância;
- reorientar as estratégias do sistema;
- identificar áreas que requerem estudos complementares.

Ressalta-se ainda, que a investigação epidemiológica pode sofrer limitações ou restrições como atividade de um Sistema de Vigilância Ambiental em Saúde. Isto pode ser ocasionado por diversas razões, entre as quais se destacam: a carência de pressupostos ou recursos para desenvolvê-la, as limitações na capacitação de recursos humanos, as limitações nos sistemas de informação e documentação, a cobertura limitada do sistema de vigilância ou ainda outros fatores que levem a existência de projetos isolados, não representativos, com escassa atenção a estudos de populações ou ao desenvolvimento de serviços.

3.11. Avaliação de saúde e de fontes de poluição ambiental

O Sistema de Vigilância Ambiental em Saúde poderá requerer a avaliação também de procedimentos de avaliação de saúde, bem como de fontes de poluição em áreas sob impacto ambiental.

3.11.1. Avaliação de saúde em áreas sob impacto ambiental

Segundo a Agência para as Substâncias Tóxicas e o Registro de Enfermidades - ATSDR, do governo norte-americano, o processo de avaliação de saúde em um determinado local sob impacto de problemas ambientais constitui-se em seis etapas básicas, descritas a seguir (ATSDR, 1993):

a) avaliação da informação física, geográfica, histórica e de situação operacional da localidade

Esta etapa envolve o levantamento de informações da área de estudo tal como no caso das fontes de poluição. A visita à localidade é indispensável ao processo de avaliação de saúde permitindo determinar as condições atuais do local e verificar as preocupações da comunidade com sua saúde. A interação com a comunidade e os contatos realizados durante a visita ao local são mecanismos importantes para obter documentos pertinentes e reunir informação adicional. A compreensão dos aspectos locais e sua relação com a comunidade residente ajudarão a avaliar a natureza potencial, magnitude e extensão da poluição, assim como as preocupações da comunidade sobre a sua saúde em relação à utilização do local.

As descrições do local proporcionam informações básicas à avaliação de saúde. Deverá ser feita a delimitação das fronteiras locais, situando suas áreas internas e externas, bem como levantando-se suas características geográficas, uso dos recursos do solo e dos dados demográficos da população local. Além disso, a informação sobre o desenvolvimento histórico da localidade proporciona freqüentemente uma indicação dos poluentes que podem estar presentes, a extensão da poluição, a conseqüente taxa de migração e a magnitude da exposição humana. Outros aspectos importantes em relação ao local, referem-se ao tipo de atividade desenvolvida na localidade que também pode dar indicação dos poluentes presentes na área. A duração das atividades comerciais e industriais, no local, pode influenciar a extensão da poluição e a migração de poluentes. O tempo que a poluição está presente no local pode dar uma idéia da extensão da migração de poluentes e populações potencialmente expostas. As mudanças no tamanho e desenvolvimento da localidade também podem afetar drasticamente as taxas e padrões da migração de poluentes. Além disso, atividades de remediação atuais ou planejadas nos locais sob impacto ambiental também poderão ter conseqüências na saúde da comunidade local, devendo ser consideradas sob essa possibilidade.

b) identificação das preocupações de saúde das comunidades afetadas

A comunidade envolvida por um problema de natureza ambiental pode ser considerada aquela que vive em torno da área problema ou mesmo os que podem proporcionar ou disseminar informação sobre a situação local durante a avaliação de saúde. Essa comunidade poderá incluir indivíduos residentes próximo ao local como também grupos comunitários organizados e seus representantes.

As preocupações da comunidade associadas à exposição aos poluentes locais podem ser ambientais, relacionadas à saúde ou ambas. No processo de avaliação de saúde o enfoque principal se reporta à situação de saúde propriamente dita. É importante identificar todos os possíveis contatos pertinentes à da comunidade (para isso deve-se levar em conta os vários aspectos do problema no local e também a natureza das preocupações da comunidade).

As reuniões com a comunidade local devem ser programadas de maneira a aproveitar a contribuição dos representantes e residentes locais e também para que a equipe trabalhe acerca das preocupações da comunidade. Em geral, determinadas pessoas contactadas na comunidade poderão proporcionar informação valiosa de como se obter dados sobre o local. Além disso, poderão oferecer informações sobre as preocupações da comunidade, e seus interesses. Podendo assim, estruturar a melhor estratégia para interagir com a comunidade local, optando-se por fazer, por exemplo, reuniões públicas, reuniões de grupos, etc.

c) selecionar os poluentes de interesse associados ao local

Identificar os poluentes de interesse é um processo interativo que se fundamenta na análise das concentrações dos poluentes presentes no local, na qualidade dos dados da amostragem ambiental e no potencial de exposição humana. Para a seleção dos poluentes de interesse potencial devem ser considerados aqueles de ocorrência dentro e fora dos limites do local. O estudo das concentrações dos poluentes nos vários compartimentos ambientais (água, ar, solo, sedimento, etc.), inclusive com análise temporal e espacial é também importante para identificar os poluentes de interesse e a probabilidade de transferência entre os meios. O conhecimento atualizado da poluição no ambiente local deve ajudar a identificação da fonte de poluição. As técnicas de amostragem e de análise devem ser avaliadas quanto à sua validade e à representatividade para garantir a qualidade dos dados obtidos. O processo de definição dos poluentes de interesse poderá ser bastante favorecido com a utilização de publicações técnicas (guias ou manuais) sobre concentração ambiental, emissões de compostos tóxicos, exposição e efeitos sobre a saúde, propriedades físicas e químicas, métodos analíticos, normas e padrões de referência.

d) identificar e avaliar as rotas de exposição (mecanismo de transporte ambiental e vias de exposição humana)

Considera-se como rota de exposição, o processo que permite o contato dos indivíduos com os poluentes originados em uma fonte de poluição. São elementos componentes de uma rota de exposição:

Fonte de poluição: é a fonte de emissão do contaminante para o ambiente. Caso essa fonte seja desconhecida, esta poderá ser representada pelo meio responsável por causar poluição em um ponto de exposição.

Meio ambiente e mecanismos de transporte: no ambiente, os meios poderão ser bastante diversificados e incluir materiais de rejeitos, água subterrânea, água superficial, ar, solo superficial, subsolo, sedimento e biota. Os mecanismos de transporte servem para mover os poluentes pelos vários meios no ambiente, desde a fonte de poluição até os pontos nos quais poderá ocorrer a exposição humana.

Ponto de exposição: é o local onde pode ocorrer o contato humano com um meio ambiental contaminado, podendo ser por exemplo, uma residência, o local de trabalho, um local de lazer, um curso d'água, um poço, uma fonte de alimentos, etc.

Vias de exposição: são os caminhos pelos quais o contaminante pode estabelecer contato com o organismo, o que pode acontecer por exemplo, pela ingestão, da inalação e da absorção ou contato dérmicos.

População receptora: são as pessoas que estão expostas ou potencialmente podem chegar a estar expostas aos poluentes de interesse em um ponto de exposição.

Nota-se que uma rota de exposição inclui, na verdade, todos os elementos que ligam uma fonte de poluição a uma população receptora. Esses elementos podem referir-se à situação passada, presente ou futura. Ainda que diferentes rotas de exposição possam ter em comum um mesmo contaminante, elas poderão levar a diferentes problemas de saúde. É necessário considerar também que um meio específico ou uma via de exposição podem fazer parte de múltiplas rotas de exposição e que mecanismos de transporte diferentes podem fazer com que as pessoas se exponham a diferentes concentrações de poluentes.

Um exemplo interessante poderia ser o cenário em que um aquífero subterrâneo próximo da superfície transporta poluentes a poços privados ao norte de um determinado local, enquanto um aquífero profundo transporta poluentes a poços municipais a uma distância muito maior, a oeste do mesmo local. A origem dessa poluição poderia ser por exemplo, o extravasamento de defensivos agrícolas, transportados por lixiviação. Este cenário representa duas rotas de exposição única (água) envolvendo diferentes aquíferos (superficial x profundo), diferentes pontos de exposição (poços privados x poços municipais) e diferentes populações receptoras (usuários de poços privados e públicos). Nesse caso, ambas as rotas de exposição compartilham elementos similares (fonte de poluição e via de exposição). Como resultado disso, as duas populações receptoras podem estar expostas a concentrações significativamente distintas de poluentes. Por conseguinte, cada rota poderá ter diferentes implicações para a saúde.

O estudo de uma rota de exposição deve contar com informação suficiente para relacionar um meio contaminado a uma população específica exposta. Caso isso não seja possível, deve-se identificar as lacunas existentes e elaborar estratégias para o seu preenchimento.

e) determinar as implicações em saúde pública baseadas nas fontes de dados disponíveis sobre os efeitos na saúde específicos na comunidade, e outra informação toxicológica e médica

Neste aspecto, procura-se uma associação do potencial de exposição humana no local com os efeitos na saúde, os quais poderão ocorrer sob as condições específicas existentes atualmente ou em épocas anteriores. A informação reunida previamente sobre os poluentes de interesse e as rotas de exposição será utilizada para estimar as exposições potenciais aos poluentes do local. O próximo passo é determinar os efeitos potenciais sobre a saúde que puderam resultar dessa exposição. Os fatores a considerar são de natureza médica, toxicológica, demográfica e ambiental que poderiam estar relacionados aos impactos à saúde humana ocasionado pela exposição a substâncias perigosas.

A avaliação da exposição deve considerar a duração da exposição, a frequência da exposição, flutuações nessa exposição e a biodisponibilidade (relacionada à absorção das substâncias tóxicas pelo organismo). A avaliação de saúde também deverá verificar se a exposição ocorrida caracteriza-se como aguda, intermediária ou crônica. Em uma comunidade podem ser identificados grupos que apresentem situações distintas quanto à exposição e riscos à saúde. Devem ser pesquisados os fatores que influenciam na diferente suscetibilidade aos efeitos dos compostos específicos. Esses fatores que podem alterar os efeitos da exposição ao contaminante incluem variáveis como idade, sexo, antecedentes genéticos, estado nutricional, estado de saúde e estilo de vida em geral. O impacto que tais fatores podem produzir em um local específico, para uma dada população, deve ser cuidadosamente avaliado.

f) determinar as conclusões e recomendações concernentes à ameaça à saúde que se apresentam no local

Esta etapa se propõe a determinar de modo claro as implicações para a saúde da população local, identificar o tipo e grau de perigo que a situação representa para a saúde pública, discutir estas implicações e caso seja necessário, fazer recomendações para o desenvolvimento de estudos posteriores de saúde e ambiente. Além disso, deverão ser identificadas as ações necessárias para o controle e prevenção de efeitos adversos à saúde. As recomendações devem acompanhar as conclusões, sendo que cada uma dessas poderá originar uma ou mais recomendações.

3.11.2. Avaliação rápida de Fontes de Poluição Ambiental

Para realizar essa avaliação, o Sistema de Vigilância Ambiental em Saúde necessitará de um inventário dos tipos de poluição e das fontes de rejeitos, incluindo sua localização e grau de emissão, que proporcionem a primeira visão integral da magnitude da poluição local e que também marcam o princípio de um planejamento efetivo e integral de seu controle. Posteriormente, poderá ser necessária a realização de estudos mais detalhados do problema ambiental em questão. O procedimento de avaliação rápida está desenhado para utilizar, sempre que seja possível, dados disponíveis, não sendo normalmente necessário realizar amostragens extensas em fábricas ou outras fontes de poluição, que requeiram elevada competência técnica e grandes gastos.

O procedimento básico, para os estudos de avaliação rápida, pode ser aplicável a diferentes âmbitos como: o urbano, o industrial, o comercial, o mineral, etc., e pode utilizar-se para fazer inventários integrados de poluição em instância nacional.

A elaboração de inventários deve considerar-se como um exercício contínuo, que produz melhores estimativas à medida que se adquirem e se analisam dados adicionais. Portanto, ainda quando não existam dados disponíveis imediatos, podem realizar-se estudos de avaliação rápida e ser revisados e modificados posteriormente.

Na realização dessa avaliação, os principais aspectos a serem considerados são descritos a seguir.

a) definição da área de estudo

A definição da área de estudo se baseia na seleção dos limites mais adequados. Estas fronteiras podem ser físicas (tais como rios e outras delimitações geográficas), políticas (tais como limites de uma cidade ou de um estado ou país) ou econômicas (como no caso de zonas industriais ou áreas de subdesenvolvimento econômico).

b) grupo de trabalho e apoio

Estes estudos podem ser realizados por profissionais qualificados (com alguma experiência em planejamento e controle ambiental e com capacitação ou conhecimentos prévios relativos ao procedimento de avaliação rápida) e por pessoal técnico que elabore o trabalho de rotina. Será necessário algum apoio administrativo.

Coleta de dados

O primeiro passo é identificar os tipos e magnitudes das fontes na área, utilizando listas de indústrias para esse fim. Também se requer, nesta etapa, outro tipo de informação, tais como a localização das fontes em relação aos principais centros de população e à localização dos despejos dos resíduos. Com base nesta informação, será possível subdividir a área de estudo e determinar as principais fontes potenciais de rejeitos.

Posteriormente se averigua quais são os dados que se requerem buscando os fatores relativos a poluentes nos quadros de trabalho para as fontes identificadas na área de estudo. Esses fatores usam-se para calcular os rejeitos poluentes.

Em prosseguimento se determina que dependências governamentais ou outras fontes tem os dados para completar os quadros de trabalho. Se a área de estudo tem poucas fontes poluentes, pode ser útil organizar visitas a tais fontes, para obter, de primeira mão, a informação sobre o processo e produção, verificar os dados e captar a situação do tratamento de tais emissões. Essas visitas não requerem muito tempo quando se dá ênfase à coleta de dados mais do que em relação à inspeção. Tais visitas aumentarão substancialmente a confiabilidade da avaliação.

Cabe logo comprovar a informação coletada de cada uma das fontes e verificar sua exatidão assim como assinalar os dados de exatidão questionável. Caso se façam suposições para completar os dados, estas devem indicar-se claramente.

Seguindo os passos já descritos, pode obter-se um resumo integral das fontes importantes de poluição na área de estudo e uma medida de sua atividade em unidades que permitam o cálculo das cargas de poluentes ou de rejeitos.

– cálculo das cargas de rejeitos e avaliação do problema na área de estudo

Uma vez que os dados requeridos tenham sido coletados, as cargas de rejeitos podem ser calculadas seguindo-se os passos estabelecidos na metodologia para esse fim.

– divulgação de informações

Uma vez que tenham sido terminados os cálculos das cargas de rejeitos e os quadros de resumo do trabalho desenvolvido, deve-se preparar o informe do estudo. Adicionalmente aos resultados encontrados, o informe deve incluir o seguinte:

- uma interpretação do impacto ambiental dos poluentes calculados, em relação com os dados suplementares de tipo geográfico, meteorológico, hidráulico e de qualidade ambiental;

- uma avaliação aproximada do impacto dos poluentes principais sobre a população e sobre os recursos naturais;
- um resumo das possíveis áreas onde as medidas de controle ambiental podem ser mais efetivas; e
- uma avaliação da efetividade dos programas existentes para o controle da poluição e recomendações para melhorá-las se este é o caso.

Em uma avaliação de impacto ambiental que afete ou coloque sob risco a saúde de populações, os resultados e recomendações da avaliação de fontes de poluição ambiental deverão ser relacionados aos resultados da avaliação de saúde das comunidades envolvidas.

3.12. Sistemas de informação para vigilância ambiental em saúde

Um sistema de informação é um conjunto de elementos organizados segundo critérios definidos, para a geração de conhecimento sistematizado, útil e bem fundamentado, atendendo às suas finalidades de forma atual e constante.

O principal objetivo de um sistema de informação é gerar subsídios para a tomada de decisões no processo de gestão dos serviços de saúde, incluindo as ações sobre o meio ambiente. Na vigilância ambiental em saúde, o resultado do conhecimento proporcionado pelo sistema de informação deve possibilitar identificar, prevenir, mitigar e reverter os efeitos adversos à saúde.

O fluxo de um sistema de informação compreende o processo de coleta, armazenamento, atualização e recuperação de registros de dados, com a finalidade de transformar o dado em informação útil à decisão e à ação. O sistema de informação em sua atividade de processamento e disponibilização da informação, oferece ao sistema de vigilância as ferramentas básicas para torná-lo funcional nas suas atribuições de coletar, processar, analisar e difundir as informações, em tempo oportuno, para aqueles que desenvolverão as atividades de prevenção e controle.

A estrutura do sistema de informação deverá atender às finalidades do sistema de vigilância, que capta as demandas da interface saúde-ambiente a serem respondidas, sendo continuamente alimentado por ele.

Um sistema de informação voltado para a vigilância ambiental, deverá abranger informações sobre:

- sinais e sintomas de danos à saúde devido a causas ambientais de origem biológica;
- sinais e sintomas de agravos transmitidos no meio ambiente;
- fontes de poluição, degradação ou poluição da água, ar e solo;
- instituições responsáveis pelo abastecimento e qualidade de água, coleta e disposição final do lixo, esgoto, manejo de resíduos perigosos, controle de qualidade de alimentos, entre outros.

O sistema de vigilância ambiental em saúde poderá levantar dados a partir de fontes diversas, tais como:

- informação científica gerada e/ou publicada;
- informação de serviços e/ou instituições;
- registros;
- sistemas de notificação de agravos;
- outros sistemas de vigilância;
- informação de âmbito industrial;
- Informação da comunidade.

Diferente de outros sistemas da vigilância em saúde, o sistema de informação em vigilância ambiental em saúde deve integrar aspectos de saúde e ambiente e para isso as estatísticas, geradas a partir de registros dos diversos sistemas da área de saúde, podem ser associadas aos dados ambientais, na elaboração de indicadores que correlacionem variáveis de ambas as áreas.

O geoprocessamento, como um conjunto de tecnologias voltadas à coleta e tratamento de informações espaciais para um objetivo específico, constitui-se em uma ferramenta de análise da produção e distribuição espacial dos riscos ambientais à saúde, tornando-se um recurso importantíssimo na vigilância ambiental. Essa técnica utiliza o georeferenciamento de dados que é o processo usado para referenciar dados a um lugar da superfície da terra, com a geração de saídas na forma de mapas, relatórios ou arquivos digitais.

Uma grande vantagem da utilização do geoprocessamento é a elaboração de mapas temáticos, podendo se localizar problemas ambientais, como áreas de poluição, destacando-se os níveis de poluição de solos ou de outros compartimentos ambientais de uma determinada região. Além disso, os vários aspectos de um problema ambiental, abordados em mapas distintos poderão ser relacionados e sobrepostos, possibilitando uma visualização mais completa da situação ou mesmo a identificação de padrões de transporte e acumulação de poluentes na área de estudo em uma perspectiva integradora.

Como instrumento do Sistema de vigilância em saúde, o Sistema Nacional de Informação em Vigilância Ambiental apresenta quatro componentes, de acordo com as duas subáreas de atuação (vigilância e controle de fatores biológicos e vigilância e controle de fatores não biológicos). Esses componentes deverão constituir um sistema de informação integrado, atuando na mesma base territorial e temporal, sendo eles:

- Sistema de Informação da Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (SISAGUA) em implantação;
- Sistema de Informação de Vigilância de Fatores Biológicos;
- Sistema de Informação de Vigilância de Poluentes Ambientais; e
- Sistema de Informação de Vigilância de Desastres Naturais e Acidente com Produtos Perigosos, em desenvolvimento;

Entretanto, nem só de recursos sofisticados de análise deverá se estabelecer o sistema de informação, porém do trabalho articulado de todos os seus elementos constituintes (especialmente o elemento humano), nos seus diversos níveis, que com sua competência, atuação efetiva e integrada, farão o sistema funcionar de fato e atender ao seu propósito, que é orientar a ação.

3.13. Rede de laboratórios

A vigilância ambiental em saúde não pode prescindir de uma rede de laboratórios adequada e efetiva, para dar suporte à atenção das questões de saúde originadas em problemas ambientais. Para tanto, essa rede necessita de estar bem equipada em todos os sentidos, quer sejam instalações, materiais, equipamentos ou recursos humanos. A finalidade da rede é dar informação laboratorial ao sistema de vigilância, visando à ação. Assim, a rede deverá estar capacitada para realizar análises de materiais ambientais como água, ar e solo, para o mapeamento de riscos em relação à exposição humana a agrotóxicos e metais pesados (como o mercúrio, chumbo, cádmio, etc.), resíduos sólidos e líquidos de origem urbana e fatores ambientais de riscos biológicos.

O Sinvas estabelece que a rede de laboratórios de vigilância ambiental em saúde deve ser estruturada para o suporte e referência nas áreas de fatores de risco não biológicos, tais como poluentes ambientais (água, ar e solo), água de consumo humano, e fatores biológicos pelos atuais laboratórios de Entomologia e Centros de Controle de Zoonoses.

A estrutura da Rede de Laboratórios de Referência do Sinvas, para atuar tanto na área de fatores biológicos quanto em relação aos fatores não biológicos, considera três esferas de competência: a esfera nacional, com um Centro de Referência Nacional (CRN); a esfera regional composta por Laboratórios de Referência Regional (LRR); e a estadual, com os Laboratórios de Referência Estadual (LRE) em cada unidade federada.

3.14. Inserções e articulações da vigilância ambiental em saúde

A vigilância em saúde constitui um sistema que, utilizando o método epidemiológico, organiza-se como um conjunto de elementos e práticas orientadas para identificação, análise, monitoramento, controle e avaliação permanente dos problemas de saúde de uma comunidade. A vigilância ambiental integra-se nesse sistema, a partir do momento em que a saúde é também entendida como uma decorrência de fatores ambientais e econômicos, do trabalho, da estruturação e acesso aos serviços de saúde, entre outros fatores.

Contudo, a prática interdisciplinar, mais do que o trabalho multiinstitucional, é necessária para o desenvolvimento de um sistema de vigilância ambiental em saúde efetivo e ambos constituem aspectos importantes que precisam ser trabalhados para que o sistema atinja a seus objetivos. Outras características de um sistema de vigilância ambiental, que influenciam no seu desenvolvimento e resultados, referem-se ao fato de que esses sistemas são:

- condicionados pelo grau de desenvolvimento institucional (multissetoriais);

- condicionados pelo tipo de poluente e pela natureza das fontes poluentes (no casos dos agentes químicos, por exemplo);
- habitualmente mais complexos que os de vigilância de doenças transmissíveis (e requerem estratégias também complexas);
- requerem apoio legal;
- desenvolvem enfoque de risco; e
- requerem coordenação entre setores e instituições.

Além disso, na área da vigilância ambiental em saúde, poderá haver situações de investigações que apresentem conotações tecnológicas complexas, requerendo por exemplo, medições específicas de elementos ambientais e biológicos, não disponíveis ou insuficientes pelos recursos do sistema. É o caso de se buscar o apoio e parceria de instituições como universidades e institutos de pesquisa, para que o sistema possa responder ao problema de maneira eficaz. Por sua vez, essas instituições podem estar interessadas em desenvolver atividades de investigação em saúde pública ou saúde ambiental, em áreas cuja acessibilidade institucional lhe seja limitada. A possibilidade de somar esforços e ainda atender a interesses comuns é uma estratégia que maximiza o uso dos recursos e tecnologias disponíveis localmente, contribuindo para a mobilização de recursos entre instituições e para aumentar a capacidade de resposta do sistema.

3.15. Referências bibliográficas

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Evaluacion de riesgo em salud por la exposición a resíduos perigosos. Atlanta, Georgia: ATSDR; 1993.

Barbieri JC. Desenvolvimento e meio ambiente: as estratégias de mudanças da Agenda 21. Petrópolis: Vozes; 1997.

Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Epidemiologia básica. Washington D.C.: OPAS; 1994.

Borja PC, Moraes LRS. Uma contribuição para o estabelecimento de indicadores de saúde ambiental, com enfoque para a área de Saneamento. Brasília: OPAS; 1999.

Câmara VM, Tavares IMB, Filhote MIF, Malm O, Perez MA. A Program for the control of indoor pollution by metallic mercury. Environmental Research 2000; 83(2):110-16.

Corey GO. Vigilância em epidemiología ambiental. Mexico: Centro Panamericano de Ecología Humana Y Salud; 1995. Série Vigilância n.1.

Filho AAM, Góes Jr CD, Cancio JA, Oliveira ML, Costa SS. Indicadores de vigilância ambiental em saúde. Informe Epidemiológico do SUS 1999; 8(3):59-66.

Freitas CU, Bonini EM, Silva MAFR, Ushirobira MFH. O Papel da vigilância epidemiológica nas questões relacionadas à saúde e o meio ambiente. São Paulo: Secretaria de Saúde. Divisão de Doenças Ocasionadas pelo Meio Ambiente do Centro de Vigilância Epidemiológica; 2000.

Friis RH, Sellers TA. Epidemiology for public health practice. [S.l.]: Aspen Publication; 1996.

Programa Marco de Atenção ao Meio Ambiente. Desenvolvimento e Fortalecimento dos Sistemas Locais de Saúde na Transformação dos Sistemas Nacionais de Saúde. Brasília: OPAS, 1998.

Carvalho DM, Werneck GL. Vigilância epidemiológica: história, conceitos básicos e perspectivas. In: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (org). Textos de Apoio em Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1998. Série Trabalho e Formação em Saúde.

Fundação Nacional de Saúde. Sistema Nacional de Vigilância Ambiental em Saúde – SISVAM. Brasília: FUNASA; 2000.

Ministerio de Salud de Chile. Vigilancia epidemiologica ambiental: bases conceptuais (Primeira Parte). Disponible en <http://www.minsal.cl/situacion/vigilancia/bases.htm>

Santos ECOS, JESUS IM, Brabo ES, Loureiro ECB, Mascarenhas AFS, Weirich J, Câmara VM, Cleary D. Mercury exposure in riverside Amazon communities in Pará, Brazil. Environmental Research 2000; 84:100-7.

Our Common Future: the World Commission on Environment and Development . Oxford University Press; 198.

Caso "Césio 137 Acidente Radioativo de Goiânia". [Artigo online]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2000. Disponível em <http://www.hospvirt.org.br/medlegal/port/casos/caso1/cl.htm>

Von Schirnding Y. Indicators for policy and decision-making in environmental health: draft. Geneva: WHO; 1997.

4. Toxicologia ambiental

O meio ambiente está doente, segundo o relatório “*Que meio ambiente para o amanhã?*” Este relatório traz um levantamento das ações holandesas e internacionais voltadas para as questões relativas à poluição do meio ambiente, iniciadas em 1985, na Holanda, a partir da aprovação parlamentar do Plano Nacional do Meio Ambiente, e inclui, também, as metas e resultados a serem alcançados até o ano 2010. A Holanda pretende, num prazo de 20 a 25 anos, evitar a contínua degradação ambiental pelo controle dos efeitos e das fontes de poluição, da responsabilização da sociedade e integração da política ambiental com outras políticas do poder público como a saúde, agricultura, transporte, indústria e educação.

A degradação do meio ambiente está relacionada com o crescente desenvolvimento industrial, que, por sua vez, pode desencadear inúmeras situações de risco à saúde do homem e dos ecossistemas. Com o processo de industrialização e a necessidade de descoberta e síntese de novos produtos houve, por parte do homem, uma descontrolada utilização dos recursos naturais comprometendo a saúde humana e ambiental. Para evitar isso, a saúde deve ser tratada de forma integrada com os fatores ambientais e, principalmente, econômicos, dentro de um modelo de gestão de saúde ambiental na qual a atividade industrial passaria a respeitar os limites de renovação e recomposição dos recursos renováveis da natureza (Brilhante, 1999).

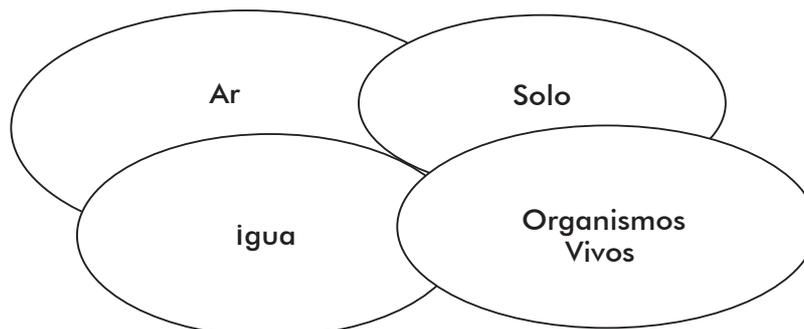
Dentre esses novos produtos da indústria, as substâncias e os compostos químicos devem ser destacados. Segundo dados do *International Programme on Chemical Safety* (IPCS) da Organização Mundial da Saúde e do *National Toxicology Program* do *National Institute of Environmental Health Sciences* (NTP/NIEHS), dos Estados Unidos, existem atualmente mais de 750.000 substâncias químicas conhecidas. Aproximadamente 85.000 são utilizadas quotidianamente e comercialmente, sendo que os possíveis efeitos e riscos, para o homem e ambiente, são conhecidos somente para cerca de 7.000 destas substâncias. Estima-se ainda, que com o grande desenvolvimento tecnológico alcançado pela indústria química, nos últimos anos, cerca de 1.000 a 2.000 novos agentes químicos são disponibilizados, anualmente, para os mercados produtor e consumidor, sendo que somente 1% a 2 % desses novos produtos têm a sua avaliação toxicológica realizada pelo NTP, no período de um ano. (Lucier & Schechter, 1998; Porto & Freitas, 1997).

A falta de informações e dados toxicológicos sobre as novas substâncias químicas, devido ao ritmo acelerado de produção da indústria química, levou o *United Nations Environment Programme* (UNEP), por meio do *International Registry of Potentially Toxic Chemicals* (IRPTC), a estabelecer um registro internacional dos produtos químicos, incluindo a avaliação de seus efeitos e toxicidade, juntamente com o IPCS.

Além da necessidade de informações sobre a toxicidade desses produtos, uma outra importante preocupação é em relação ao seu destino final na natureza. O destino final da maioria dos produtos químicos produzidos e utilizados pelo homem é a água e o solo. Três quartos da superfície da Terra são cobertos por água, e, o restante, não sendo pedra, concreto ou asfalto, é solo. Apesar da água, solo e ar serem considerados didaticamente como sistemas ecológicos separados é praticamente impossível isolá-los, pois cada um deles possui interfaces íntimas com os outros, se sobrepondo, também, a um outro compartimento muito importante: o dos organismos vivos (figura 1-IV).

Apesar da relação entre poluição ambiental e seus efeitos tóxicos à saúde humana e ambiental ser conhecida há muitos séculos, o estabelecimento da relação de causa e efeito entre a exposição aos diversos poluentes e a respectiva resposta do meio ambiente e da saúde do homem somente pode ser concretizado pelos fundamentos científicos da toxicologia e epidemiologia.

Figura 1-IV - Interfaces entre os compartimentos ambientais



Fonte: Menzer, 1991.

A toxicologia é responsável pela identificação e quantificação dos riscos à saúde do homem e do meio ambiente, decorrentes da exposição principalmente aos produtos químicos, levando em consideração os aspectos de saúde pública envolvidos na contaminação das águas, solo, ar, alimentos e outras partes do ambiente. Uma de suas áreas considerada relativamente nova e de atual destaque é a toxicologia ambiental, cujo objeto específico de estudo são os impactos causados pelos poluentes químicos ambientais sobre os organismos vivos e ecossistemas.

O impacto da poluição química do meio ambiente sobre a saúde do homem tem despertado a atenção das agências internacionais reguladoras responsáveis pela vigilância da saúde humana e ambiental. A liberação da utilização de novos produtos químicos pelo homem tem, conseqüentemente, passado por rigorosos estudos toxicológicos e epidemiológicos, onde a avaliação da toxicidade dessas substâncias é indispensável na caracterização dos efeitos tóxicos e risco à saúde.

Uma das etapas fundamentais no processo de avaliação de risco dos poluentes ambientais é a avaliação da exposição a tais agentes. Entretanto, a falta de informações suficientemente adequadas e completas sobre a história retrospectiva da exposição pode comprometer os resultados, sendo considerada como uma das principais dificuldades encontradas para a realização da maioria dos estudos epidemiológicos. Serão discutidos, mais adiante, alguns conceitos básicos para a compreensão da avaliação de risco e da exposição enfocando as perspectivas toxicológicas e epidemiológicas.

4.1. Exposição ambiental

O homem custou a tomar consciência da íntima relação homem-ambiente-saúde, apesar de Hipócrates, 300 anos a.C., já ter sinalizado sobre os efeitos da poluição ambiental na saúde de uma população no seu livro *Ares, Águas e Lugares*. Somente em 1972, a partir da 1ª Conferência Mundial sobre o Meio Ambiente, na Suécia, o homem passou a se preocupar com a necessidade de preservar o meio ambiente. Em 1987, foi publicado o Relatório Brundtland que apresentava uma nova abordagem integrada entre meio ambiente e desenvolvimento econômico, também conhecido como crescimento sustentável. A integração das questões de saúde e desenvolvimento social e econômico com as questões ambientais foi referendada na 2ª Conferência Mundial sobre o Meio Ambiente, realizada no Rio de Janeiro, em 1992.

Apesar da relação entre o ambiente e a saúde ser conhecida desde a Antiguidade, até há algum tempo, o campo de atuação da saúde pública era voltado quase exclusivamente para a prevenção e o controle das doenças infecciosas. Atualmente, as ameaças de uma rápida degradação do meio ambiente e da saúde têm gerado um processo de conscientização da maioria dos países desenvolvidos e em desenvolvimento pela melhoria da qualidade do meio ambiente, incorporando à saúde pública os conceitos de interdependência da saúde humana com os fatores ambientais.

Ao longo dos últimos anos, o homem passou a se preocupar com os prováveis efeitos do rápido desenvolvimento tecnológico, sobre a saúde e o meio ambiente, expressos pela expansão da produção industrial de novos produtos e a utilização indiscriminada dos recursos naturais. O homem passou a reconhecer os diversos aspectos do meio ambiente que podem afetar potencialmente a sua saúde, não somente os agentes biológicos, físicos e químicos, mas também aqueles elementos do meio urbano como as residências, os edifícios, as indústrias e os ambientes de trabalho, além dos elementos ambientais naturais como o ar, a água e o solo. A necessidade de identificar e controlar as atividades e os agentes responsáveis pelo desequilíbrio da harmonia existente entre os compartimentos ambientais e os ecossistemas, isto é, responsáveis pela poluição ambiental, passou a ser reconhecida pelo homem.

Os poluentes ambientais, uma vez lançados e introduzidos no meio ambiente, percorrem diferentes caminhos e rotas, a partir de sua fonte geradora, até alcançarem o seu destino final no ar, nas águas ou no solo. Este processo de difusão no ambiente e o grau de concentração dessas substâncias, em cada ponto do percurso, dependerão da taxa de emissão, das características de dispersão e da taxa de remoção pela interação com agentes físicos, químicos e biológicos. Para isso, devem ser considerados fatores relativos à própria substância química como suas propriedades físico-químicas, tais como a solubilidade em água, lipossolubilidade, pressão de vapor, estabilidade química e coeficientes de partição e ionização. Também devem ser levados em consideração todos os processos que agem sobre essas substâncias no sentido de determinar a sua mobilidade e disposição final no ecossistema, tais como adsorção ao solo, bioacumulação e degradação (tabela 1-IV).

Materiais absorventes nos solos podem ser de natureza mineral ou orgânica. Os materiais minerais incluem vários silicatos e óxidos, dispostos de acordo com sua estrutura física ou em tipos de camadas, cujos parâmetros como capacidade de troca catiônica e superfície específica são fundamentais no processo de interação entre as substâncias químicas e o solo. Enquanto os de natureza orgânica, como a matéria orgânica propriamente dita, funcionam como uma importante superfície de adsorção dos produtos químicos não iônicos no solo.

A bioacumulação pode ser definida como o processo pelo qual os organismos vivos retêm as substâncias químicas nos seus tecidos em quantidades maiores do que aquelas encontradas no meio ambiente, a partir de diferentes meios como, por exemplo, a água, o solo e os alimentos. A bioconcentração, considerada como sinônimo de bioacumulação, se refere ao acúmulo dos agentes químicos dissolvidos nos tecidos de animais cujo *habitat* natural seja mares, rios, lagoas, como os peixes, por exemplo.

Tabela 1- IV - Fatores determinantes no transporte e destino das substâncias químicas no meio ambiente

Relativos às substâncias químicas	Estado físico Solubilidade Volatilidade (pressão de vapor) Ionização (constante de ionização) Reatividade química Peso molecular Coeficiente de partição Biodegradabilidade Adsorção ao solo Sedimentação Interação com outras substâncias
Relativos ao meio ambiente	Temperatura Quantidade de oxigênio Radiação ultravioleta PH Intensidade da luz (fotólise) Ação microbiana Degradação química (hidrólise, oxidação)

Fonte: EPA, 1996.

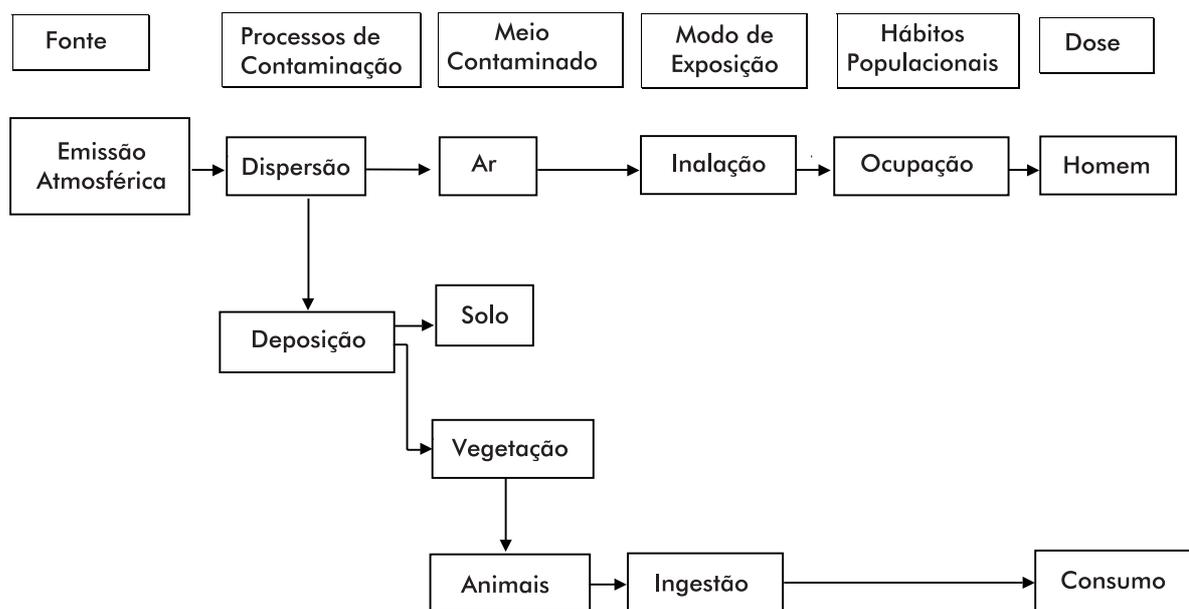
A degradação resulta do total desaparecimento de uma forma química molecular de um ambiente e não apenas a sua transferência para outro tipo de meio como ocorre no processo de transporte. As transformações das substâncias químicas nas águas e solo podem ocorrer pelas reações químicas, fotoquímicas e bioquímicas. As reações fotoquímicas ocorrem principalmente na água e no ar, sendo de menor significância no solo. As principais reações são as de oxidação e redução. As reações biológicas de degradação, mediadas por microorganismos, também podem ocorrer nas águas e solos, sendo muito importantes no ciclo natural de muitos elementos, como o nitrogênio, enxofre, arsênico e mercúrio (Menzer, 1991).

A interação e comunicabilidade entre os diferentes compartimentos ambientais, no que diz respeito aos processos de transferência dos agentes poluidores, devem ser conhecidas e consideradas na avaliação da exposição ambiental. Nas figuras 2 e 3 são apresentados os possíveis processos de transportes de poluentes gasosos e líquidos pelo ambiente.

4.2. Classificação dos poluentes ambientais

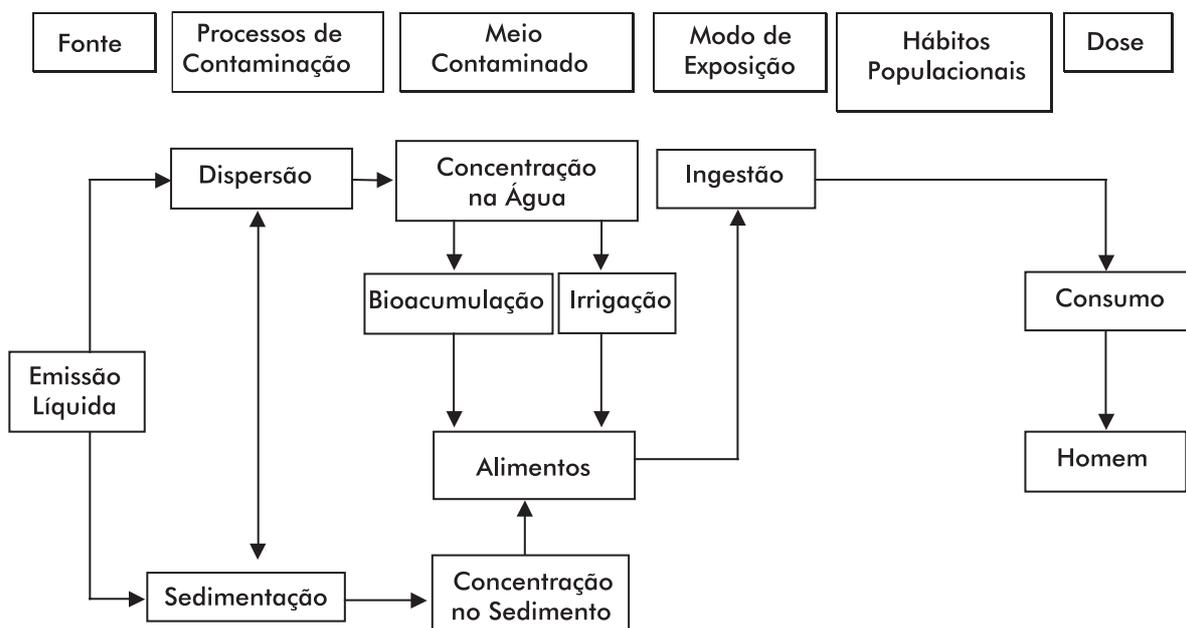
A primeira classificação de substâncias tóxicas conhecida, considerando separadamente os venenos das plantas, dos animais e os minerais, foi descrita por um médico grego da corte do imperador Nero, chamado Dioscorides. Este tipo de classificação permanece como um dos padrões de referência para as classificações de produtos químicos até os dias de hoje (Gallo & Doull, 1991).

Figura 2-IV - Transporte de poluentes gasosos por meio dos compartimentos ambientais



Fonte: Fernandes & Veiga, 1999.

Figura 3-IV - Transporte de poluentes líquidos por meio dos compartimentos ambientais



Fonte: Fernandes & Veiga, 1999.

Os agentes tóxicos, de uma maneira geral, podem ser classificados de diferentes formas. Podemos classificá-los de acordo com seu estado físico (gás, líquido, sólido, etc.), suas características químicas (aminas aromáticas, hidrocarbonetos halogenados, etc.), sua principal utilização (solventes, aditivos alimentares, pesticidas, etc.), seus efeitos (câncer, mutação, hepatotoxicidade, etc.), e seu grau de toxicidade (extremamente tóxico, muito tóxico, levemente tóxico, etc).

Para facilitar o estudo e a compreensão da toxicologia ambiental podemos classificar os poluentes ambientais em dois grandes principais grupos: os poluentes atmosféricos e os poluentes das águas e solos.

4.2.1. Poluentes atmosféricos

Diariamente inalamos, individualmente, cerca de 10 a 20 mil litros de ar contendo inúmeros tipos de poluentes sob a forma de gases e partículas respiráveis como fibras e até microorganismos vivos. Alguns desses poluentes têm sua origem em específicos processos químicos industriais e suas emissões restritas, portanto, a determinadas áreas mais industrializadas. Enquanto outros são lançados e disseminados amplamente na atmosfera, responsável pelo transporte e veiculação desses poluentes para os demais compartimentos ambientais.

Em termos gerais, aproximadamente 98% da poluição atmosférica é decorrente da presença de cinco principais poluentes químicos: monóxido de carbono (52%), óxidos de enxofre (18%), hidrocarbonetos (12%), materiais particulados (10%) e óxidos de nitrogênio (6%), preponderando, entretanto, aqueles relacionados diretamente à principal fonte e atividade local poluidora. Em áreas onde a principal fonte de poluição é o automóvel, por exemplo, o monóxido de carbono, os hidrocarbonetos e os óxidos de nitrogênio podem alcançar graus mais elevados (Amdur, 1991).

Monóxido de Carbono (CO). Considerado como um dos mais comuns poluentes atmosféricos, com a sua concentração urbana variando diretamente em função do tráfego de veículos e das condições climáticas. A introdução de veículos com catalisadores, nos países desenvolvidos, tem gerado uma tendência à diminuição dos seus níveis atmosféricos nos últimos anos. Classificado como um asfixiante químico, o CO se difunde pela membrana alvéolo-capilar, atingindo rapidamente a corrente sanguínea em que produz sua principal ação tóxica pela formação da carboxihemoglobina (COHb). Nenhum efeito tóxico tem sido demonstrado com níveis sanguíneos de monóxido de carbono inferiores a 2%. Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central, alterações psicomotoras e cardiovasculares têm sido observados com níveis superiores a 5%. Alguns mecanismos de compensação como aumento do volume sanguíneo, da hemoglobina e do hematócrito podem ocorrer nas exposições crônicas ao CO, mesmo em níveis baixos.

Dióxido de Enxofre (SO₂). A queima de combustíveis fósseis e o processo de fundição de metais emitem uma série de partículas para atmosfera. Muitas dessas partículas, principalmente as de maior área de superfície, são enriquecidas de metais como o zinco e o vanádio, responsáveis pela conversão do dióxido de enxofre em ácido sulfúrico (H₂SO₄). O ácido sulfúrico, juntamente com sulfatos de amônio, presentes sob a forma de aerossol, podem ser transportados por longas distâncias na atmosfera, contribuindo assim para um dos maiores problemas ecológicos da atualidade: a chuva ácida. Em relação à toxicidade aguda do SO₂ e H₂SO₄ foram observadas alterações na resistência das vias aéreas, em humanos e animais, com diminuição na pressão parcial do oxigênio arterial, principalmente para o ácido sulfúrico, pela sua potente ação irritante decorrente da deposição de partículas sobre a superfície pulmonar.

Poluição Atmosférica Fotoquímica. Os principais componentes da chamada poluição fotoquímica são os hidrocarbonetos, os óxidos de nitrogênio (NO_x) e os oxidantes fotoquímicos resultantes de reações desencadeadas pela irradiação ultravioleta, dos raios do sol, sobre os produtos emitidos da exaustão dos automóveis. Neste processo de poluição fotoquímica, um dos mais importantes oxidantes é o ozônio (O₃), formado a partir da absorção dos raios ultravioletas pelo dióxido de nitrogênio (NO₂) e uma série de reações subsequentes. Hiperplasia das células alveolares do tipo I foram observadas em ratos expostos a concentrações de O₃ de 0,12ppm a 0,25ppm, por 12 horas diárias, durante seis semanas. Diminuição do volume expiratório final forçado em um segundo (VEF₁) foi verificada em humanos em concentrações acima de 0,12ppm por duas horas, além do aumento na reatividade e inflamação das vias aéreas correlacionados a 0,4ppm a 0,8ppm (UNEP, 1992).

Outro componente da poluição fotoquímica é o aldeído. Os aldeídos são produtos resultantes da oxidação dos hidrocarbonetos e das reações dos hidrocarbonetos com o ozônio, átomos de oxigênio e radicais livres. Aproximadamente 50% do total dos aldeídos identificados em atmosferas urbanas é composto pelo formaldeído, enquanto somente 5% pela acroleína. O formaldeído é um irritante primário das mucosas das vias aéreas e oculares. Níveis atmosféricos acima de 2 ppm produzem moderada irritação dessas mucosas e acima de 4 ppm, geralmente, não são toleráveis para a maioria das

pessoas. Estudos experimentais em ratos demonstraram uma maior incidência de metaplasia esquamosa do epitélio nasal nos grupos expostos ao formaldeído.

De uma maneira geral, a poluição atmosférica é um fator determinante para a ocorrência ou o agravamento de algumas patologias respiratórias consideradas características das populações urbanas, como o resfriado comum, a asma brônquica, as doenças pulmonares obstrutivas crônicas e o câncer pulmonar (Brilhante, 1999; UNEP, 1992; Amdur, 1991).

Na Tabela 2-IV, são apresentados os principais poluentes urbanos com suas respectivas fontes, além de seus efeitos sobre a saúde.

4.2.2. Poluentes das águas e solos

Os avanços tecnológicos obtidos nas últimas décadas, principalmente nas atividades industriais e de agricultura, têm contribuído para a introdução de novos agentes químicos nas águas e solos, resultando em graves impactos sobre o ecossistema, principalmente sobre os organismos vivos. Esses efeitos podem ser observados inicialmente no topo da cadeia alimentar pelas mudanças no perfil populacional das espécies predadoras.

Uma das classificações dos poluentes das águas e solos está baseada em suas respectivas origens e utilizações. Podemos considerar portanto quatro principais fontes desses poluentes químicos ambientais: industrial, agrícola, doméstica e urbana e de ocorrência natural.

A produção, utilização e disposição dos produtos químicos das indústrias podem gerar a contaminação das águas e do solo. Um dos maiores problemas de diversas indústrias é quanto à disposição dos seus resíduos químicos, que vão desde os produtos detergentes utilizados em simples lavanderias até aqueles usados em processos industriais de transformação química mais complexos.

A utilização de substâncias químicas na agricultura também pode resultar em contaminação das águas e dos solos, incluindo venenáveis ao uso de fertilizantes e pesticidas. Alguns pesticidas, por exemplo, são aplicados diretamente no solo para o controle de insetos e pragas, podendo persistir por alguns anos, além de interferir com a fauna e flora presentes. Quanto ao tempo de persistência dos pesticidas no solo, que corresponde ao tempo necessário para 75% a 100% dos resíduos desses produtos não serem mais encontrados a partir do sítio ou local de aplicação, eles podem ser classificados como:

- não persistentes, se houver a presença de resíduos de uma até 12 semanas após a aplicação do produto;
- moderadamente persistentes (de uma até 18 meses); e
- altamente persistentes (de duas até cinco anos).

Entre os pesticidas altamente persistentes no solo, podemos citar os organoclorados (DDT, DDD, aldrin, dieldrin, clordane, lindano) e o herbicida paraquat. Os herbicidas do grupo das feniluréias e das dinitroanilinas são considerados moderadamente persistentes, com efeitos adversos insignificantes para o ambiente devido ao seu baixo grau de toxicidade. Os inseticidas organofosforados e carbamatos são, relativamente, não persistentes no meio ambiente, cujo processo de interação com alguns componentes do solo e sua rápida degradação bioquímica resulta em uma mínima contaminação do solo e águas. Entretanto, o aldicarb constitui uma exceção entre os pesticidas carbamatos não persistentes, em razão de sua alta toxicidade e possibilidade de contaminação dos lençóis freáticos (Menzer, 1991).

Tabela 2-IV - Fontes e efeitos dos principais poluentes atmosféricos

Poluentes	Origem	Efeitos
Monóxido de Carbono (CO)	Combustão do carvão, petróleo, e derivados (utilização de gás para cozinha e aquecimento doméstico) processos de produção do aço.	Alta afinidade pela hemoglobina, formação de carboxihemoglobina, efeitos clínicos cardiovasculares e comportamentais.
Óxidos de Nitrogênio (NO, NO ₂)	Combustão do petróleo.	Interferência no transporte de O ₂ por afinidade pela hemoglobina. Irritação do trato respiratório (NO ₂ > 150ug/m ³ 24h.). Chuvas ácidas.
Óxidos de Enxofre (SO ₂)	Fumaça de cigarro, combustão do carvão, petróleo e madeira.	Irritação e inflamação do epitélio respiratório (SO ₂ > 250ug/m ³). Chuvas ácidas.
Ozônio (O ₃)	Reação do O ₂ como os NO _x e HC sob luz solar.	Inflamação com alterações na permeabilidade pulmonar e do trato respiratório (> 100 ug/m ³ 8 h.).
Particulados	Indústria de cimento, prospecção de minas, combustão do carvão.	Irritação e inflamação crônica do epitélio respiratório (> 110ug/m ³ 24 h.). Risco de câncer.
Hidrocarbonetos e Compostos Orgânicos Voláteis	Gás natural, petróleo, gasolina, solventes, tintas, desengraxantes/ produtos de limpeza	Irritação do trato respiratório e câncer dos órgãos e aparelhos digestivo e respiratório.
Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos-PAH PCBs (Bifenilas Policloradas)	Pesticidas, herbicidas, combustão do carvão, madeira e fumo.	Câncer pulmonar e de pele.
Aldeídos (acetaldeído e formaldeído)	Indústrias e produtos químicos (cola, resina, fibra de vidro), queima de combustíveis fósseis.	Reações alérgicas, suspeição de carcinogenicidade.
Chumbo (Pb), Cádmiio (Cd), Manganês(Mn), Cobre , Zinco; Mercúrio (Hg)	Veículos, metalurgia e galvanoplastia.	Efeitos no Sistema Nervoso Central como alterações da memória e da motricidade destruição dos glóbulos vermelhos.
Asbesto	Material isolante; lonas de freios; telhas.	Pneumoconiose e câncer.

Fonte: Brilhante, 1999; UNEP, 1992).

A Agência de Proteção Ambiental Americana (EPA) tem controlado e identificado, desde 1973, uma série de substâncias químicas na água potável utilizada nos Estados Unidos. Hidrocarbonetos aromáticos e alifáticos, pesticidas, solventes e uma série de compostos químicos industriais têm sido encontrados. Algumas dessas substâncias são introduzidas a partir do processo de cloração da água, como os trihalometanos, por exemplo. O tricloroetileno, um solvente utilizado como desengraxante, têm sido associado a alguns tipos de carcinomas pulmonares e hepáticos em camundongos.

Dois compostos halogenados aromáticos, as bifenilas policloradas e os clorofenóis, merecem ser destacados devido aos seus importantes efeitos tóxicos à saúde. As bifenilas policloradas, substâncias com até 68% de cloro na sua composição química, foram utilizadas em grandes quantidades, por muitos anos, na produção de capacitores e transformadores elétricos e manufatura de papel. As bifenilas policloradas são consideradas como uma das substâncias químicas de maior persistência no meio ambiente, devido ao seu alto grau de cloração e resistência à biodegradação.

A toxicidade aguda do pentaclorofenol, utilizado com preservativo de madeira, tem sido demonstrada pelos efeitos adversos no sistema imunológico, hematológico, reprodutivo, hepático e renal em animais de experimentação (Menzer, 1991).

Outros compostos químicos como os metais, principalmente o mercúrio, o cádmio, o chumbo, o arsênico e o selênio são exemplos clássicos de substâncias químicas naturalmente presentes e redistribuídas no meio ambiente por meio dos ciclos geológico e biológico. O ciclo biológico inclui a bioacumulação pelas plantas e animais e a incorporação na cadeia alimentar.

4.3. Toxicocinética

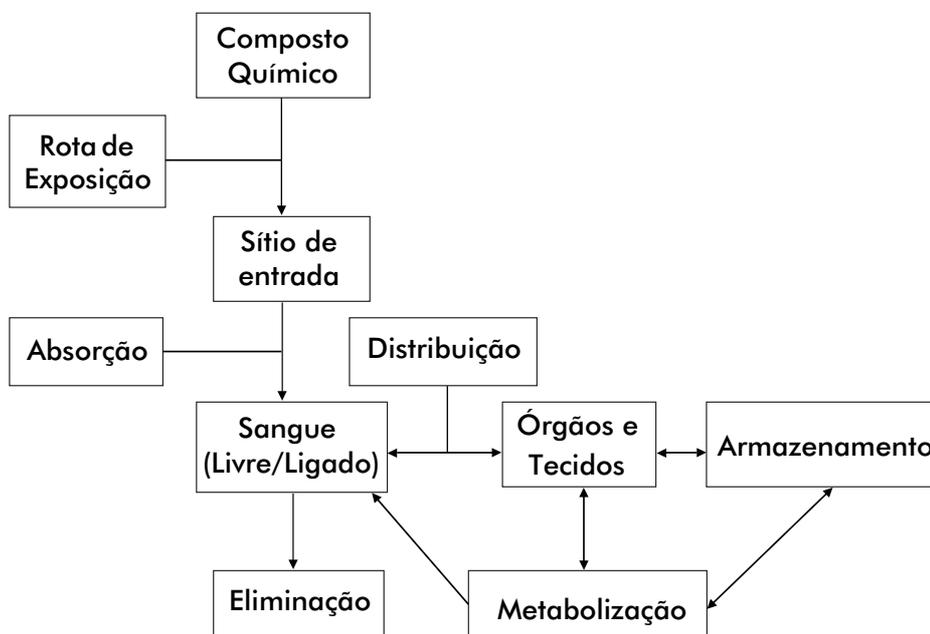
O conceito de que a toxicidade de uma substância química depende de sua respectiva dose, conhecida como dose-resposta, tem sido melhor compreendido com o conhecimento da toxicocinética. A toxicidade de um produto químico tem sido determinada em função de sua concentração no seu específico sítio de ação, ou seja, no órgão alvo. Embora a concentração desses produtos químicos, no seu órgão alvo, seja proporcional à sua dose, podemos observar concentrações finais distintas entre compostos também diferentes, administrados na mesma dose, em função das propriedades toxicocinéticas específicas de cada um deles.

Para a compreensão da toxicocinética, devemos entender o organismo como um conjunto de compartimentos conectados entre si pelo sistema circulatório, isto é, dos vasos sanguíneos e linfáticos, de tal forma que as modificações ocorridas na concentração das substâncias tóxicas absorvidas, em um período de tempo, permitam inferir as variações correspondentes aos diferentes tecidos e órgãos, assim como na biotransformação e eliminação dessas substâncias.

Os estudos toxicocinéticos dos agentes xenobióticos, isto é, das substâncias tóxicas externas, têm como objetivo principal compreender os seus efeitos pelo conhecimento das fases de interação destes produtos com o organismo (figura 4-IV). Essas fases podem ser divididas em: absorção, distribuição, armazenamento, metabolização e eliminação.

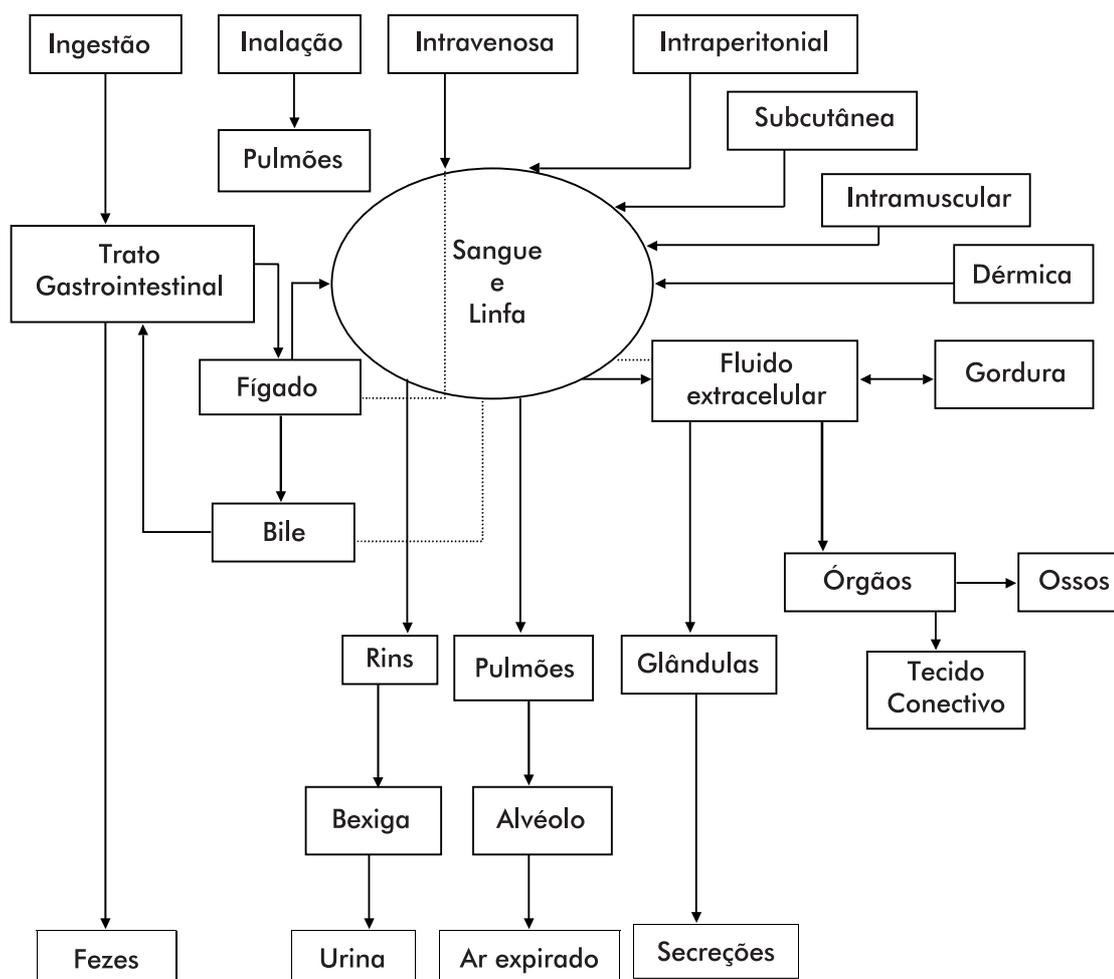
A toxicocinética permite avaliar a cinética, isto é, o movimento dessas substâncias tóxicas no organismo, principalmente por meio do estudo das suas respectivas vias de introdução, dos mecanismos de transporte pelas membranas biológicas, da distribuição pelo sangue e linfa, dos locais de armazenamento e dos processos de metabolização e eliminação (figura 5-IV).

Figura 4-IV - Representação da cinética de um composto químico no organismo



Fonte: Ballantny & Sullivan, 1997.

Figura 5-IV - Vias de absorção, distribuição e eliminação das substâncias tóxicas no organismo



Fonte: Klaassen & Rozman, 1991.

a) Absorção

A absorção corresponde à passagem de uma substância química pelas membranas biológicas, consideradas como verdadeiras barreiras entre o meio ambiente e os organismos vivos. Qualquer que seja a via de introdução utilizada, a substância química tem que atravessar as membranas de determinadas células para atingir o órgão alvo e produzir o seu respectivo efeito. As principais membranas a serem ultrapassadas são a pulmonar, a cutânea e a digestiva, sendo o mecanismo de absorção por cada uma delas dependente dos seguintes fatores:

- constituição e espessura das membranas;
- solubilidade e grau de ionização das substâncias químicas; e
- transporte através das membranas.

Constituição e Espessura das Membranas. A maioria das membranas celular tem de 7nm a 10 nm (nanômetros) de espessura, sendo constituídas por uma camada dupla de fosfolípidos, com grupos polares voltados para a face externa e interna da membrana, representados por ácidos graxos dispostos perpendicularmente, coberta por uma capa formada por moléculas de proteínas, que, por vezes, podem atravessar tal membrana, formando pequenos poros, de 0,4 a 4 nm, preenchidos com água.

Os ácidos graxos da estrutura da membrana não têm estrutura rígida, sendo quase fluidos na temperatura fisiológica, o que torna mais rápida a passagem dos produtos químicos através deles, propriedade que é diretamente proporcional à quantidade de ácidos graxos não saturados, seja por transporte ativo ou passivo.

Solubilidade e Grau de Ionização das Substâncias Químicas. A passagem de uma substância química através das membranas lipoprotéicas dependerá diretamente de sua maior ou menor lipossolubilidade e hidrossolubilidade.

Os compostos químicos mais lipossolúveis atravessam mais facilmente as membranas biológicas, propriedade esta conferida pela presença de grupamentos funcionais lipofílicos ou apolares em sua constituição química. Enquanto os compostos menos lipossolúveis e mais hidrossolúveis, isto é, aqueles que possuem elementos em sua estrutura capazes de formar pontes de hidrogênio com a água (hidrofílicos), atravessam as membranas com maior dificuldade devido a sua maior polaridade (tabela 3-IV).

Em geral, os compostos químicos tóxicos são ácidos (doadores de H⁺) ou bases fracas (receptoras de H⁺), com um ou mais grupos funcionais ionizáveis, cujo grau de ionização depende do valor do seu pKa (logaritmo negativo da constante de dissociação ácida) e do pH da solução em que se encontram diluídos (plasma, estômago, intestino, urina, etc.). O equilíbrio entre as formas ionizadas e não ionizadas dos ácidos e bases fracas depende da sua respectiva constante de dissociação (Ka), conforme expresso abaixo:

- *para ácidos fracas:* $AH \rightarrow A^- + H^+$

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

- *para bases fracas:* $BH^+ \rightarrow B + H^+$

$$K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]}$$

Tabela 3-IV - Grupamentos químicos funcionais que conferem maior hidrossolubilidade e lipossolubilidade aos compostos químicos

Hidrossolubilidade	Lipossolubilidade
-OH	Alquílicos (-CH ₃)
-COOH	Fenilaromáticos
-NH ₂	Naftílicos
-SH	Halogênicos (Cl, F, Br...)
C=O	Acetílicos (-CH ₃ COO ⁻)

Em um meio ácido, isto é, com um pH baixo, esperamos encontrar uma grande quantidade da forma não ionizada de um ácido fraco, entretanto, à medida que o pH aumenta, mais e mais H⁺ são neutralizados, até que todo ele seja ionizado. O grau de ionização dependerá diretamente do pKa desse ácido. Quando o pKa do composto químico é igual ao pH do meio, a metade das suas moléculas está na forma ionizada e a outra metade se apresenta não ionizada. A relação entre o pKa e o pH determina a proporção entre as formas Ionizadas (I) e Não Ionizadas (NI) de um composto químico nos diversos compartimentos biológicos, conforme a equação de Henderson-Hasselbalch:

- *para ácidos fracas:* $R-COOH \leftrightarrow RCOO^- + H^+$

$$pK_a - pH = \log \frac{[R-COO^-]}{[R-COOH]}$$

$$pK_a - pH = \log \frac{[NI]}{[I]}$$

- *para bases fracas:* $R-NH_3^+ \leftrightarrow RNH_2 + H^+$

$$pK_a - pH = \log \frac{[RNH_2]}{[R-NH_3^+]}$$

$$pK_a - pH = \log \frac{[I]}{[NI]}$$

O conhecimento da proporção entre as formas ionizadas e não ionizadas de uma substância química, em um determinado meio orgânico, poderá nortear a escolha do tipo de material biológico mais adequado para a análise toxicológica e, conseqüentemente, o tratamento das intoxicações por esses compostos (Salgado & Fernícola, 1989).

Transporte pelas Membranas. Os tipos de transporte através das membranas biológicas podem ser divididos em difusão ou transporte passivo e transporte especializado.

- Difusão ou Transporte Passivo.

Difusão simples, passiva ou lipídica. Tipo de transporte no qual moléculas pequenas atravessam a membrana por seus canais aquosos, enquanto moléculas maiores e lipossolúveis passam através dos lipídios constituintes da membrana. A difusão depende da lipossolubilidade, do gradiente de concentração ($C_1 > C_2$), do coeficiente de partição óleo/água e do grau de ionização dos compostos químicos.

Filtração. Tipo de transporte realizado através dos poros das membranas e depende do tamanho, carga e forma das partículas.

- Transporte Especializado.

Difusão Facilitada. É aquela que ocorre a favor de gradiente de concentração e depende da disponibilidade de um transportador, que torna a substância solúvel em lipídios.

Transporte Ativo. Tipo de transporte que ocorre contra um gradiente de concentração, envolvendo o consumo de energia e dependendo da seletividade e grau de saturabilidade do transportador.

Pinocitose e Fagocitose. São processos especializados em que ocorre quebra da tensão superficial da membrana celular, com a formação de vesículas que envolvem os compostos a serem transportados, liberando-os no outro lado da membrana.

A biodisponibilidade de uma substância tóxica, isto é, a concentração disponível na circulação sanguínea para a ação tóxica, depende de diferentes fatores relacionados ao sistema biológico, que vão desde o tipo de via de introdução, passando pelos sítios e órgãos de armazenamento, barreiras hematoencefálica e placentária na distribuição, processos de indução e inibição enzimática durante a metabolização, até a eliminação completa do organismo.

Em razão de sua importância na biodisponibilidade, serão abordados, a seguir, alguns aspectos fundamentais da absorção dos compostos químicos relacionados às suas principais vias de introdução no organismo.

Absorção por Via Digestiva. O trato gastrointestinal é considerado como uma das mais importantes vias de entrada das substâncias tóxicas nos organismos vivos. Muitos poluentes químicos ambientais são absorvidos pela via digestiva, juntamente com os alimentos, a partir da sua presença na cadeia alimentar.

O trato digestivo deve ser considerado como um tubo externo que atravessa o organismo, com algumas diferenças quanto à sua capacidade de absorção, ao longo de toda sua superfície, em virtude das características do seus órgãos e do próprio composto químico. Como, por exemplo, a maior absorção dos ácidos fracos no estômago e das bases no intestino, devido ao pH destes meios. Alguns fatores que podem influenciar a absorção de substâncias exógenas pelo trato gastrointestinal são listados abaixo:

- grau de dissociação da substância com predomínio de formas não ionizadas ou ionizadas;
- grau de lipossolubilidade da forma não ionizada;
- solubilidade do toxicante no pH do trato gastrointestinal;
- capacidade de produzir vômito e irritação;
- estabilidade em enzimas digestivas e na flora intestinal;
- mobilidade do trato gastrointestinal;
- propriedades físicas como o peso molecular da substância;
- veículo e tipo de formulação do composto; e
- presença de outras substâncias químicas que possam interagir com o agente tóxico na própria luz do tubo digestivo.

Absorção por Via Respiratória. A via respiratória é a principal via de absorção dos poluentes atmosféricos, principalmente os de origem ocupacional, e, em especial, aqueles com uma pressão de vapor alta, cujo risco de exposição é muito maior durante o verão, em função dos períodos de temperaturas mais elevadas. Os compostos tóxicos absorvidos pela via respiratória podem ser classificados como gases, vapores e aerodispersóides.

O termo gás é geralmente utilizado para aquelas substâncias que se apresentam na forma gasosa nas condições normais de temperatura e pressão (CNTP). Enquanto, vapor é o termo aplicado àquelas substâncias apresentadas na fase gasosa, mas que são sólidas ou líquidas nas condições normais de temperatura e pressão.

Os aerodispersóides são partículas de substâncias sólidas ou líquidas em suspensão no ar. Os sólidos podem ser classificados em poeiras e fumos, e os líquidos em névoas e neblina. Poeiras seriam as partículas formadas por qualquer

tipo de processo mecânico sobre as superfícies sólidas, como a explosão, a moagem e o jateamento. Os fumos são as partículas resultantes da condensação de sólidos a altas temperaturas. Já as névoas, como a apresentação em “spray”, seriam provenientes de processo mecânico sobre as substâncias líquidas. Enquanto a neblina seria resultante da condensação de líquidos a altas temperaturas.

A fim de exemplificar a exposição ocupacional e o tipo de classificação física, dos agentes tóxicos, são apresentados na tabela 4 os principais poluentes atmosféricos encontrados em usinas de ferro e aço.

A solubilidade em lipídeos e o grau de ionização dos compostos tóxicos ácidos ou básicos são fatores que praticamente não influenciam na absorção dessas substâncias por via respiratória. Em geral, as moléculas ionizadas têm uma volatilidade muito baixa e, portanto, sua concentração no meio ambiente é também desprezível. Entretanto, outras características, como o diâmetro das partículas, a solubilidade em água e o coeficiente de partição líquido-ar, são fundamentais no processo de absorção por via inalatória.

As partículas com um diâmetro de 5 μ m a 30 μ m (micrômetros) são depositadas e retidas na região da nasofaringe por impacto. Enquanto as partículas de 1 μ m a 5 μ m alcançam a traquéia e os brônquios onde são depositadas por sedimentação, as menores do que 1 μ m penetram nos alvéolos sendo depositadas por difusão.

Um ser humano pode inalar, em média, de 6 a 30 litros de ar por minuto, podendo chegar a 60 l/min, capacidade esta diretamente proporcional ao seu nível de metabolismo e atividade física. A superfície de absorção alveolar é de aproximadamente 100 m², que corresponde a 400 milhões de alvéolos, coberta por uma rede vascular de cerca de 2.000Km de extensão.

A absorção alveolar, isto é, a passagem do composto tóxico dos alvéolos pulmonares para o sangue, é tão imediata quanto a administração por via intravenosa. São absorvidos, principalmente os gases e os líquidos voláteis por meio de transporte passivo, difusão gasosa, obedecendo a um gradiente de concentração e a uma diferença de pressão entre o ar alveolar e os capilares sanguíneos, mantidos através da membrana alvéolo-capilar. Na via inalatória, quanto maior a concentração de um gás no ar inalado, maior é a sua pressão parcial de vapor (Lei de Dalton), mais rápida é a sua difusão (Lei de Fick) e maior é a sua solubilidade no sangue (Lei de Henry), e conseqüentemente, maior a sua absorção (Fernícola & Jauge, 1985; Klaassen & Rozman, 1991).

Absorção por Via Dérmica. Os compostos químicos polares atravessam os estratos da pele através de difusão pela superfície externa dos filamentos protéicos de sua membrana celular. Enquanto os apolares se dissolvem na matriz lipídica entre as proteínas. A difusão dos compostos apolares é diretamente proporcional à sua lipossolubilidade e inversamente proporcional ao seu peso molecular.

Existem diferenças significativas quanto às camadas de estratos cutâneos, de natureza estrutural e química, entre as diferentes regiões da pele. A pele da região plantar é diferente daquela de outras regiões do corpo, por exemplo. O extrato córneo das plantas dos pés e palmas das mãos é mais espesso do que o de outras regiões, o que pode dificultar a difusão e a absorção das substâncias químicas através dele.

Existem, também, variações quanto à permeabilidade da pele entre espécies diferentes. Por exemplo, a permeabilidade cutânea dos ratos e coelhos é bem maior quando comparada à do gato. A permeabilidade da pele humana pode ser mais comparável à dos macacos e porcos.

A integridade da epiderme e derme, assim como sua composição química hidrolipídica pode variar segundo a idade, a superfície exposta, a vascularização e pilosidade.

Em resumo, podemos listar os principais fatores que podem interferir na absorção cutânea das substâncias tóxicas:

- propriedades físico-químicas dos compostos químicos tais como grau de dissociação do composto, lipossolubilidade, peso molecular, volatilidade e viscosidade;
- condições da pele como sua integridade, grau de vascularização local, presença de pilosidades locais ou de glândulas sebáceas e sudoríparas; e
- certas condições da exposição como duração da exposição, tipo de contato com o agente tóxico (líquido ou vapor), temperatura do ambiente, etc.

Tabela 4-IV - Principais poluentes atmosféricos em usinas siderúrgicas

Poluentes por Tipo de Operação	Exposição
<i>Poeiras</i> Mineração Sintetização e pelletização do minério Fornos de coque Manuseio de refratário Fundições	Poeira de minério e carvão Óxido de ferro Emissões de fornos de coque Pó de sílica Areia de sílica
<i>Fumos Metálicos</i> Fornos e operações de rebarbamento Preparação de refugo Galvanização Aços com chumbo e ferro-manganês	Óxido de ferro Fumos de chumbo Fumos de zinco Fumos de chumbo e manganês
<i>Gases e Vapores</i> Alto forno Produção de coque Solda Manutenção e limpeza de motores	CO e Fluoretos CO, SO ₂ , H ₂ S Ozônio e óxidos de nitrogênio Vapores de solventes
<i>Névoas</i> Decapagem Pintura com spray Eletrodeposição	Névoa de ácido sulfúrico Névoa de tintas com chumbo Diversos

Fonte: Burgess, 1997.

b) Distribuição

Os compostos tóxicos, após sua entrada na corrente sanguínea, são distribuídos rapidamente por todo o organismo. A distribuição é determinada, primariamente, pelo fluxo sanguíneo e taxa de difusão do meio extracelular (capilar) para o intracelular de cada órgão ou tecido. Essas substâncias podem se distribuir na água total do organismo entre, fundamentalmente, três compartimentos primários: plasmático, intersticial e intracelular. No processo de distribuição devem ser considerados, também, a ligação e a dissolução desses compostos a vários sítios específicos do organismo, como determinadas proteínas plasmáticas e os tecidos hepático, adiposo e ósseo. Alguns outros fatores, relacionados ao composto tóxico e ao próprio organismo, influenciam a distribuição:

Fatores ligados ao agente tóxico:

- solubilidade, quanto maior a lipossolubilidade mais rapidamente são alcançados os órgãos de distribuição;
- grau de ionização, quanto menor a ionização do agente tóxico mais rapidamente ocorre sua distribuição;
- afinidade química com determinadas moléculas orgânicas, por exemplo: o monóxido de carbono (CO) com a hemoglobina, o chumbo (Pb²⁺) com o tecido ósseo, os compostos clorados com o tecido adiposo, os metais pesados e grupos sulfidril (SH);
- grau de oxidação, como exemplo o As³⁺ é acumulado enquanto o As⁵⁺ é eliminado;

Fatores ligados ao organismo:

- vascularização de determinados órgãos e tecidos;
- constituição aquosa ou lipídica dos órgãos e tecidos, como por exemplo, a dos rins e do Sistema Nervoso Central, respectivamente;
- capacidade de biotransformação do órgão;
- integridade do órgão (pré-existência ou não de lesões).

c) Armazenamento

A compreensão do processo de distribuição das substâncias químicas também deve considerar os sítios de armazenamento desses compostos no organismo. Algumas substâncias se acumulam em determinados órgãos e tecidos como nas proteínas plasmáticas, fígado e nos tecidos adiposo e ósseo.

Estes sítios de armazenamento geralmente não correspondem ao local de maior ação tóxica do agente, sendo considerados como depósitos de produtos toxicologicamente inativos, mantendo, entretanto, o equilíbrio constante entre as frações livres (ativas) e as armazenadas.

A maioria dos compostos tóxicos distribuídos no sangue é transportada associada às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina, ligados, reversivelmente, por meio de pontes de hidrogênio e forças de Van der Waals. Essa ligação às proteínas plasmáticas influencia diretamente na toxicidade de um agente tóxico, uma vez que a liberação de sua fração livre no sangue pode levar a um aumento na sua resposta tóxica devido à sua ação imediata no respectivo órgão alvo. A maioria dos estudos disponíveis quanto ao transporte e ligação de compostos químicos às proteínas plasmáticas foi realizado com medicamentos (tabela 5-IV).

Muitos compostos químicos, presentes no meio ambiente, atravessam facilmente as membranas biológicas dos organismos vivos e são prontamente distribuídos e armazenados no tecido adiposo devido à sua alta lipossolubilidade. Diversos produtos, como o clordane, o DDT e as bifenilas policloradas têm com característica comum a capacidade de armazenamento no tecido adiposo (Klaassen & Rozman, 1991; Fernícola & Jauge, 1985).

Alguns outros sítios de armazenamento, como os ossos para o chumbo e flúor, também são muito importantes na toxicocinética de um composto químico. Outros órgãos de armazenamento, como o fígado e os rins, também participam de outros processos como a metabolização e eliminação de determinados produtos.

d) Metabolização

Como uma das principais características dos poluentes químicos ambientais é a alta lipossolubilidade, esses compostos tendem a permanecer nos compartimentos orgânicos, por meio processos de distribuição e armazenamento, perpetuando assim, seus efeitos tóxicos. Para isso, os organismos vivos desenvolveram um conjunto de reações e processos enzimáticos, conhecidos como biotransformação, responsáveis pela conversão das substâncias lipossolúveis em hidrossolúveis, facilitando, assim, sua eliminação.

A biotransformação ocorre pelas reações enzimáticas, principalmente no fígado, podendo também ocorrer em órgãos extra-hepáticos como os rins, sangue, pulmões, cérebro, intestino, supra-renais, placenta e até mesmo naqueles órgãos que, por sua estreita relação com o meio externo, também participam do processo de detoxicação, além de atuarem como porta de entrada para esses compostos químicos. Este processo nem sempre corresponde a uma detoxicação propriamente dita, pois muitas dessas substâncias químicas podem ser transformadas em metabólitos altamente reativos, o que denominamos de bioativação, passando a ser responsáveis pelos efeitos tóxicos das substâncias originais.

A biotransformação consiste geralmente em duas fases. Na fase I, ou fase pré-sintética, ocorre a introdução de um grupamento polar reativo na molécula do composto químico, preparando-o, assim, para as reações da fase II, ou fase sintética ou de conjugação, na qual esse grupamento é combinado com componentes endógenos pelas reações de conjugação, dando origem a compostos altamente hidrossolúveis.

As reações enzimáticas da fase I podem resultar em inativação; ativação ou alteração da toxicidade da substância química original, pelas reações de:

- oxidação microsomal ou não-microsomal (citólise do hepatócito);
- redução de nitrogrupos em aminas; e
- hidrólise de ésteres e amidas.

Tabela 5-IV - Interações de compostos químicos às proteínas plasmáticas

Proteína Plasmática	Composto Químico
Albumina	Cálcio, cobre, zinco, vitamina C, Cloranfenicol, penicilina, tetraciclina, sulfonamidas, tiroxina, triiodotironina, salicilatos, barbitúricos, etc.
α_1 Globulina	Hormônios esteróides, vit. B ₁₂ , tiroxina
α_2 Globulina	Cobre (ceruloplasmina), lítio
β_1 Globulina	Ferro (transferrina)

Fonte: Klaassen & Rozman, 1991.

E, nas reações da fase II, que geralmente resultam em eliminação de metabólitos mais polares e hidrossolúveis, participam como substratos endógenos mais comuns o ácido urodinofosfatoglicurônico (UDPGA), a 3-fosfoadenosina 5-fosfossulfato (PAPS), a glicina, o glutation, além da reação de acetilação.

As principais reações enzimáticas para algumas substâncias exógenas são apresentadas na tabela 6-IV.

Os sistemas enzimáticos envolvidos na metabolização de várias substâncias químicas estão localizados principalmente no retículo endoplasmático liso das células hepáticas, podendo ser analisados, experimentalmente, a partir do conteúdo das vesículas microsossomais. Em função de sua localização, as principais enzimas responsáveis pela biotransformação podem ser classificadas em três distintas frações:

- fração microsossomal (no retículo endoplasmático liso), representadas pelo sistema enzimático citocromo P-450 e enzimas oxidativas;
- fração mitocondrial, pela monoaminoxidase (MAO), responsável pela degradação das aminas (serotonina, dopamina, cocaína, anfetaminas); e
- fração solúvel ou citosol, pelo plasma sanguíneo, pelas esterases (acetilcolinesterase), desidrogenases (alcoóis e aldeídos) e amidases.

O retículo endoplasmático hepático contém um grupo importante de enzimas oxidativas denominadas oxidases de função mista, assim chamadas por oxidarem dois substratos diferentes simultaneamente, e, que são diferenciadas segundo a natureza do co-substrato, que, por sua vez, fornece dois átomos de hidrogênio para a formação de água. Algumas reações enzimáticas utilizam os nucleotídeos de flavina reduzidos (FMNH₂-flavina mononucleotídeo reduzido ou FADH₂-flavina dinucleotídeo reduzido), enquanto outras usam o NADH-nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido ou o NADPH-nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzido, além do oxigênio molecular para as reações de monoxidação.

Citocromo P-450. O mais importante sistema enzimático envolvido nas reações da fase I é o citocromo P-450 contendo monoxigenases. Esse sistema é constituído por duas enzimas: a NADPH-citocromo P-450 redutase e a citocromo P-450 propriamente dita, que se interagem pelos fosfolipídeos do retículo endoplasmático, onde a fosfatidilcolina tem um papel fundamental.

Assim como o citocromo oxidase mitocondrial, a citocromo P-450 também pode reagir com o oxigênio e o monóxido de carbono, sendo que na sua forma reduzida, isto é, cataliticamente funcional, absorve fortemente a luz em 450nm, vindo daí a sua denominação.

O sistema enzimático citocromo P-450 se refere coletivamente a vários grupos de hemoproteínas de membrana do retículo endoplasmático, que podem diferir em termos de suas características apoproteicas e de sua especificidade pelos diferentes substratos, embora todos apresentem propriedades semelhantes e funcionem como enzimas oxidativas finais. Estudos atuais evidenciaram múltiplas formas do citocromo P-450 com diferentes características estruturais e bioquímicas, principalmente em relação à estrutura das cadeias polipeptídicas e a especificidade das reações catalíticas.

E, além disso, muitas isoenzimas do citocromo P-450 foram identificadas dentro das mesmas espécies e órgãos, sendo que cada uma delas é decodificada por um gene diferente. A ampla especificidade catalítica do sistema P-450 pode ser explicada, em parte, pelo grande número de isoenzimas com extensa diversidade estrutural e relacionada, recentemente, a uma superfamília de genes citocromo P-450.

Tabela 6-IV - Principais reações de oxidação e redução dos compostos químicos

Enzimas	Ações	Compostos Químicos
Cytochromo P-450	Epoxi-hidroxilação N-Dealquilação O-Dealquilação S-Dealquilação S-Oxidação N-Oxidação P-Oxidação Desulfuração Nitro-redução Azo-redução	Aldrin, benzopireno, aflatoxina Etilmorfina, dimetilanilina p-Nitroanisol Metilmercaptana Endosulfan, metiocarb 2-Acetilaminofluorane Dietilfenilfosfina Paration, dissulfeto de carbono Nitrobenzeno O-Aminoazotolueno
Flavina-Monoxigenase	N-Oxidação S-Oxidação P-Oxidação Dessulfuração	Nicotina, imipramina Tiobenzamida, tiouréia Dietilfenilfosfina Fonofós
Prostaglandina sintetase	Dehidrogenação N-Demetilação Hidroxilação Epoxidação Sulfoxidação Oxidações	Acetaminofen, epinefrina Dimetilanilina, aminocarb Benzopireno, fenilbutazona 7,8-Dihidrobenzopireno Metilfenilsulfida FANFT, ANFT, bilirrubina
Molibdênio hidroxilases	Oxidações	Purinas, metrotexate, quinolona
(aldeído-xantino oxidases)	Reduções	Nitrocompostos aromáticos
Álcool desidrogenase	Oxidações Reduções	Metanol, etanol, isopropanol Aldeídos e cetonas
Aldeído desidrogenase	Oxidações	Aldeídos do álcool e de oxidações glicólicas
Esterases e amidases		Paration, paraoxon, dimetoato
Epóxido hidrolase		Benzopireno epóxido, ox. Estireno p, p-DDT
DDT-dehidroclorinase Glutationa redutase		Dissulfiram

Fonte: Hodgson et al., 1994.

A atividade enzimática do citocromo P-450 pode ser alterada em função de alguns mecanismos de interação como indução, inibição e estimulação, a partir da interferência de vários fatores externos. A atividade das enzimas microsômicas pode ser induzida pela administração de substâncias químicas, como medicamentos, e pela exposição a vários produtos ambientais, sendo que, esses indutores não precisam ser, necessariamente, substratos das enzimas afetadas. Alterações enzimáticas da P-450 também podem ser decorrentes de influências alimentares e da exposição ao fumo (Ballantyne & Sullivan, 1997; Hodgson *et. al.*, 1994; Sipes & Gandofi, 1991).

e) Eliminação

As substâncias químicas podem ser eliminadas do organismo por diferentes vias, de acordo com suas principais características físico-químicas. Uma das principais vias de eliminação é a urinária. A maioria dos compostos químicos são biotransformados em metabólitos mais hidrossolúveis e polares com a finalidade de facilitar sua excreção urinária.

Outros agentes, como os gases e os compostos voláteis são eliminados, principalmente, pela via pulmonar. Outra via de eliminação muito importante é a via digestiva, por onde também são eliminados os produtos excretados pela bile. Devem também ser considerados o leite materno, o suor, e as lágrimas como vias de eliminação do organismo para alguns compostos químicos.

Eliminação Renal. Os rins participam do processo de eliminação de compostos químicos por três mecanismos básicos: filtração glomerular, excreção tubular por difusão passiva e secreção tubular ativa. A concentração do composto químico no plasma sanguíneo, disponível para a filtração glomerular depende da sua dose, da absorção, da ligação às proteínas plasmáticas e da sua polaridade. Dependendo de suas propriedades físico-químicas, um composto químico pode ser excretado, diretamente pela urina, após sua filtração pelos glomérulos, ou ser reabsorvido para a corrente sanguínea pelas células tubulares do néfron. Os compostos com um alto coeficiente de partição óleo-água poderão ser reabsorvidos facilmente, enquanto aqueles mais polares serão eliminados pela urina. As substâncias de caráter básico serão eliminadas em uma urina ácida por formas ionizadas.

A eliminação renal de alguns produtos químicos pode ser influenciada pela imaturidade funcional do sistema renal em recém-nascidos ou pela diminuição do clearance de filtração renal em idosos ou pacientes nefropatas, podendo assim aumentar a permanência desses compostos no organismo e, portanto, a sua toxicidade.

Eliminação Pulmonar. Em razão do equilíbrio da fase líquida sanguínea com a fase gasosa alveolar dos compostos líquidos voláteis, eles poderão ser eliminados pelos pulmões, pela difusão simples. A quantidade eliminada de um composto químico será inversamente proporcional à sua taxa de absorção, que está diretamente relacionada à sua pressão de vapor. A eliminação desses compostos também dependerá do seu coeficiente de solubilidade líquido-gás, sendo mais facilmente eliminados aqueles com um coeficiente baixo, como por exemplo o etileno. Enquanto o clorofórmio, graças à sua alta solubilidade no sangue, será lentamente eliminado.

Eliminação por Via Digestiva. Diversos compostos químicos podem ser eliminados por esta via em função de sua não completa absorção pelo trato gastrointestinal ou por secreção biliar, salivar, gástrica, intestinal e pancreática. Outra possibilidade é a sua ingestão imediatamente após a eliminação por via pulmonar pelas secreções pulmonares.

É importante ressaltar o papel da secreção biliar como via de eliminação de muitos produtos tóxicos absorvidos pelo tubo gastrointestinal e eliminados, após sua metabolização hepática, antes de alcançarem a circulação sistêmica, permanecendo restritos à circulação enterohepática. Alguns compostos mais lipossolúveis podem ser reabsorvidos pelo intestino e atingir a circulação sanguínea como os pesticidas organoclorados e os metais como o chumbo e o mercúrio.

Outros compostos podem ser encontrados na saliva, no suor e no leite materno, como o etanol, a nicotina, as micotoxinas (aflatoxina M_1), a cocaína, os compostos organoclorados e organofosforados e o metilmercúrio (Klaassen & Rozman, 1991; Fernícola & Jauge, 1985).

4.4. Toxicodinâmica

A toxicodinâmica pode ser definida como o estudo da natureza da ação tóxica exercida por substâncias químicas sobre o sistema biológico, sob os pontos de vista bioquímico ou molecular. A ação tóxica se caracteriza por:

- presença do agente químico ou produtos de sua biotransformação nos sítios de ação ou órgãos alvo;
- interação com o organismo;
- produção de efeito tóxico; e
- quebra da homeostase evidenciada pelos sinais e sintomas como os das intoxicações.

A ação de uma substância tóxica sobre um organismo se expressa por meio um efeito decorrente de sua interação com moléculas orgânicas e conseqüente produção de alterações bioquímicas, morfológicas e funcionais características do processo de intoxicação.

Os efeitos podem ser classificados como locais ou sistêmicos. O efeito local é aquele que ocorre no órgão ou sítio do primeiro contato da substância química com o organismo, como a pele, os olhos, ou o epitélio do trato digestivo e das vias respiratórias, por exemplo. Enquanto que, para que os efeitos sistêmicos possam se manifestar, é necessário que o agente tóxico seja absorvido, distribuído e alcance o sítio específico de sua ação tóxica. Alguns mecanismos gerais da ação tóxica de um composto químico são listados na tabela 7-IV.

Para a compreensão adequada da toxicodinâmica de uma substância química é fundamental o esclarecimento de algumas definições e conceitos quanto aos tipos de efeitos e suas respectivas interações (Ballantyne & Sullivan, 1997; Klaassen & Eaton, 1991):

- reversibilidade: depende da capacidade regenerativa do órgão ou tecido lesado, além da dose e do tempo de exposição, como por exemplo a diferença entre a enorme capacidade regenerativa do fígado e rins, em relação ao tecido nervoso, que pode chegar a apresentar danos irreversíveis;
- efeito colateral: é aquele produzido por um medicamento, que não seja o efeito terapêutico, podendo variar desde efeitos leves até altamente tóxicos, como por exemplo a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia aplástica produzidas pelo cloranfenicol;
- alergia química: reação adversa produzida por um agente químico como consequência de uma sensibilização prévia pelo agente, ou outra substância de estrutura semelhante, suficiente para produzir anticorpos. O agente atua como um hapteno, que ligando-se a uma proteína endógena, induz a formação de anticorpos após um determinado período de latência;
- idiosincrasia química: reatividade genética anormal a determinados agentes tóxicos, onde o efeito tóxico pode ser observado mesmo em baixas doses naqueles indivíduos com específicas deficiências enzimáticas, como, por exemplo, os efeitos metemoglobinizantes da anilina, das sulfonas e de alguns medicamentos analgésicos e antipiréticos nos pacientes com deficiência genética no sistema NADH-Hb redutase;
- genotoxicidade e mutagênese: capacidade de alguns compostos tóxicos de causar trocas de material genético no núcleo da célula, de forma que sejam transmitidas durante a divisão celular, produzindo anormalidades congênitas, quando as células somáticas são atingidas, ou defeitos hereditários, quando os sítios de ação são as células germinativas. Os efeitos mutagênicos ou clastogênicos (quebras simples, rearranjos de segmentos ou destruição de cromossomos) quando severos podem provocar a morte celular. Os efeitos mutagênicos podem ocorrer por transformações de pares de bases (mutações pontuais) ou por adição ou deleção de uma base (mutações estruturais), e quando o mecanismo de reparo de DNA é excedido. O código genético anormal será transcrito para o RNA e expresso como uma estrutura protéica alterada. Como ocorre, por exemplo, com o cloreto de vinila e a aflatoxina B₁;
- teratogênese: capacidade das substâncias tóxicas causarem anormalidades no feto durante os períodos da concepção até o nascimento e o puerpério. A embriotoxicidade pode se manifestar nos períodos de implantação, que corresponde às duas primeiras semanas de gestação; embrionário, que se estende até a 12ª semana; fetal, até o nascimento; e no período neonatal. Como exemplo de compostos embriotóxicos podemos citar o etanol, a aflatoxina B₁, o benzeno e alguns herbicidas;
- carcinogênese: capacidade de algumas substâncias induzirem a produção de tumores, tanto na exposição aguda quanto na crônica, pelos múltiplos estágios. O primeiro e crítico estágio é um evento genotóxico, cujo agente pode atuar diretamente no DNA ou requer uma ativação metabólica, acompanhado por outros processos que levam à expressão patológica, funcional e clínica da neoplasia (gênese de tumores). Como exemplo temos o benzeno, o tabaco, o cloreto de vinila e aflatoxina B₁.
- efeito aditivo: o efeito tóxico final é igual à soma dos efeitos produzidos separadamente (exemplo: 2 + 3 = 5).
Ex: Pb + As → biossíntese do HEME → aumento aditivo de COPRO-U.

Tabela 7-IV - Principais mecanismos da ação tóxica dos xenobióticos

<p>Interações de agentes tóxicos com receptores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuroreceptores e neurotransmissores (p.ex.: atropina no bloqueio dos receptores muscarínicos da acetilcolina; curare em receptores das junções neuromusculares; organofosforados; anti-histamínicos, etc.); • Receptores hormonais; e • Proteínas transportadoras (p.ex.: monóxido de carbono, nitritos).
<p>Interferências nas funções das membranas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Membranas excitáveis por: bloqueio do fluxo iônico de sódio e potássio (tetrodotoxina dos peixes <i>fugu</i> e <i>baiacu</i>; bloqueio dos canais de sódio (DDT); interferência na fluidez da membrana (solventes orgânicos); e • Membranas de organelas: lisossomais (tetracloro de carbono).
<p>Interferências com a produção de energia celular (ATP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bloqueio da liberação de oxigênio aos tecidos (CO, nitritos por oxidação do Fe da hemoglobina com formação da metahemoglobina); • Interferência com a fosforilação oxidativa (nitrofenóis); • Inibição do transporte de elétrons (cianeto); e • Interferência na oxidação de carboidratos (fluoracetato de sódio).
<p>Complexação com biomoléculas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Com componentes enzimáticos (fosforados e carbamatos), ALA-d (chumbo); • Com proteínas: polipeptídeos, ácidos nucleicos-DNA e RNA (aflatoxinas, cloranfenicol); • Com lipídeos com formação de radicais livres e hidroperoxidação lipídica (tetracloro de carbono, paraquat); • Com grupamentos “tióis” e depleção do glutation (paracetamol) gerando o estresse oxidativo.
<p>Alteração da homeostase do cálcio (aldeídos, dioxinas, peróxidos, nitrofenóis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento do influxo; • Liberação intracelular; • Inibição da saída pela membrana plasmática.
<p>Morte celular seletiva (talidomida: morte de células embrionárias de membros) Alterações genéticas não letais em células somáticas (câncer, malformações e carcinogênese transplacentária)</p>

Fonte: Klaassen & Eaton, 1991.

- efeito sinérgico: o efeito final é maior que os efeitos individuais (exemplo: $2 + 3 = 10$). Ex: CCl_4 + clorados aromáticos → hepatotoxicidade sinérgica;
- potenciação: um agente tóxico tem seu efeito aumentado por interagir com outro agente que, originalmente, não produziria aquele efeito tóxico (exemplo: $0 + 3 = 8$). Ex: propranolol, que não é hepatotóxico, e quando associado ao tetracloro de carbono (CCl_4) aumenta a hepatotoxicidade deste;
- antagonismo: o efeito tóxico final é menor, sendo que uma substância tóxica reduz o efeito de uma outra (exemplo: $2 + 3 = 1$). Esse princípio é utilizado para a produção de muitos antídotos;
- antagonismo químico: o antagonista reage com o agonista (agente responsável pela ação tóxica), inativando-o, isto é, neutralizando-o. Ex: EDTA → forma complexos solúveis com o Pb^{++} (Pb^{++} desloca o Ca^{++});

- antagonismo competitivo: o antagonista compete com o agonista pelo mesmo sítio de ação, sem entretanto, reagir com o agonista, nem com seus receptores. Ex: organofosforados (inibem a acetilcolinesterase) → acetilcolina (sintomatologia parassimpática); atropina (antagonista) → bloqueia os receptores de acetilcolina (por semelhança estrutural) P uso como antídoto nas intoxicações por organofosforados; e
- antagonismo funcional: ocorre quando dois agonistas agem sobre o mesmo sistema, mas, produzem efeitos contrários. Ex: glicosídeos cardiotônicos (aumento da pressão arterial) associados aos bloqueadores α -adrenérgicos (diminuição da pressão arterial).

Alguns compostos químicos têm a propriedade de atuar indistintamente sobre qualquer órgão, causando efeitos irritativos em todos os tecidos de contato. Enquanto outros compostos podem ser mais seletivos no seu modo de ação e determinar danos somente a um tipo de órgão específico, chamado órgão-alvo, sem portanto, lesar outras estruturas. Esses órgãos-alvo, freqüentemente, são estruturas moleculares protéicas que exercem importantes funções no organismo tais como enzimas, moléculas transportadoras, canais iônicos e receptores. Para exemplificar, na tabela 8-IV, são apresentadas a ação e os efeitos tóxicos de alguns compostos químicos bastante conhecidos.

As diferenças fisiológicas e bioquímicas existentes entre as espécies animais podem determinar a seletividade de ação das substâncias tóxicas. Na agricultura, por exemplo, usam-se pesticidas específicos e, portanto, seletivos para combater certos fungos e insetos, sem causar danos significativos às outras espécies vivas. A toxicidade seletiva de certos inseticidas, usados em forma de spray, reside no fato de os insetos absorverem maior quantidade do agente pela sua maior área de superfície de contato em relação à sua massa corporal.

A toxicidade seletiva é dependente também de diferenças bioquímicas entre os tipos de células. Por exemplo, as bactérias não absorvem ácido fólico, mas sintetizam-no a partir do ácido *p*-aminobenzóico, ácido glutâmico e pteridina, enquanto que os mamíferos não sintetizam o ácido fólico, mas o retiram de sua dieta. As sulfonamidas são seletivamente tóxicas à bactéria, competindo com o ácido *p*-aminobenzóico na incorporação deste na molécula do ácido fólico.

Os ratos desenvolvem tumor no fígado mesmo sob ação de baixas doses de aflatoxina B₁; enquanto os camundongos são extremamente resistentes à hepatocarcinogenicidade da aflatoxina B₁, pois são capazes de retirar o epóxido carcinogênico da aflatoxina B₁ pela conjugação com a glutathione, sob a ação da glutathione S-transferase.

Por outro lado, alguns tecidos do tipo epitelial, incluindo o fígado, têm a capacidade de regeneração na resposta a uma perda de sua massa tecidual, enquanto outros tecidos, tais como células nervosas, não conseguem se regenerar após a morte de suas células. Além disso, a maioria dos órgãos tem a capacidade de funcionamento que excede àquela requerida para homeostase normal, às vezes referida como capacidade funcional de reserva, o que pode constituir um elemento crítico na capacidade do organismo de sobreviver à toxicidade dos agentes xenobióticos.

Apesar de não conhecermos completamente todos os mecanismos envolvidos nos processos de interação entre a substância tóxica e os respectivos órgãos-alvo, a ação tóxica de um agente externo depende de algumas características próprias da exposição e do organismo exposto, tais como:

- a concentração do agente;
- tempo de exposição ao agente;
- estado físico do agente;
- propriedades químicas como lipossolubilidade e hidrossolubilidade do agente; e
- a afinidade do agente com moléculas orgânicas;
- a suscetibilidade individual.

De acordo com o tempo de manifestação de um efeito e a intensidade e duração desses, além da persistência de contato entre o agente tóxico e o organismo, as intoxicações podem ser classificadas em agudas, subagudas ou crônicas.

As intoxicações agudas têm as seguintes características:

- são decorrentes de exposições inferiores a 24 horas;
- a absorção do agente tóxico ocorre de forma rápida; e
- os efeitos se manifestam geralmente imediatamente, ou dentro de alguns dias ou em duas semanas, no máximo.

Enquanto nas intoxicações subagudas são necessárias exposições freqüentes e repetidas durante um período de vários dias ou semanas antes da manifestação dos efeitos.

As intoxicações crônicas são aquelas:

- decorrentes de exposições a longo prazo, com contato prolongado de meses até anos;
- cujos efeitos surgem quando a concentração absorvida do agente tóxico ultrapassa a concentração eliminada, podendo ocorrer, inclusive, o armazenamento em determinados órgãos e tecidos;
- quanto maior a duração da exposição, maior é a concentração absorvida do toxicante e, portanto, maior a intensidade do efeito tóxico, e além disso, em caso de exposições repetidas pode também ocorrer a superposição dos efeitos tóxicos.

4.5. Efeitos adversos à saúde

Os efeitos adversos à saúde, decorrentes das propriedades tóxicas de uma substância química, podem ser classificados de acordo com os principais órgãos ou sistemas biológicos comprometidos (fígado, rins, sistema nervoso, sistema reprodutivo, etc.) ou ainda pelo tipo de toxicidade apresentada, como por exemplo carcinogenicidade ou teratogenicidade.

Muitos compostos químicos ambientais podem produzir efeitos tóxicos em diferentes órgãos ou sistemas orgânicos. Muitos desses efeitos têm sido objeto de investigação pelos estudos epidemiológicos e toxicológicos. Já são bastante conhecidos os efeitos neurológicos e mentais associados ao chumbo e ao metilmercúrio, às patologias respiratórias e a sua correlação com a poluição atmosférica e com alguns tipos de neoplasias com determinados poluentes ambientais.

Fígado. Considerado como o principal órgão responsável pelo metabolismo das substâncias químicas, pelas diferentes reações e processos enzimáticos, o fígado pode afetar, indiretamente, a toxicidade de outros compostos químicos por interferência nos seus respectivos mecanismos de biotransformação. Juntamente com os rins, representam os órgãos que tendem a concentrar as substâncias tóxicas em níveis superiores aos da corrente sanguínea, em função do alto grau de vascularização e importância fisiológica e toxicocinética. Os efeitos das substâncias hepatotóxicas incluem o aumento, a fibrose, a infiltração linfocítica, a cirrose e a necrose hepáticas, além das doenças granulomatosas e o câncer. Algumas substâncias químicas como o tetracloreto de carbono, o tricloetileno, o clorofórmio e a aflatoxina, podem causar efeitos hepatotóxicos como infiltração gordurosa, cirrose, câncer e necrose celular.

Rins. São os principais órgãos de eliminação das substâncias químicas e/ou de seus respectivos metabólitos do organismo. São expostos a uma enorme variedade de substâncias tóxicas absorvidas graças à sua rica vascularização sanguínea. Os compostos nefrotóxicos podem produzir diferentes efeitos desde glomerulonefrites, necroses tubulares, nefrites intersticiais, litíase renal, e até mesmo neoplasias. Infelizmente, ainda não dispomos de um biomarcador de efeito precoce de dano renal com alta sensibilidade e especificidade, pois a creatinina sérica somente expressa as disfunções renais quando estas já comprometeram 50% ou mais da capacidade funcional dos rins.

Pulmões. Os efeitos tóxicos sobre as vias aéreas dos poluentes atmosféricos como o ozônio e os materiais particulados são geralmente inespecíficos e de difícil detecção clínica. Efeitos agudos como a redução da função pulmonar, o aumento da incidência de internações hospitalares graças às doenças ou sintomas respiratórios, e o aumento da mortalidade por doenças respiratórias e cardiovasculares podem estar associados à poluição atmosférica de determinada região e/ou determinada época ou estação do ano.

Exposição às partículas atmosféricas, principalmente as de diâmetro aerodinâmico superiores a 10 μm (PM_{10}), tem sido associada com o aumento da incidência de casos de asma e bronquite. Sulfatos, dióxido de enxofre (SO_2), e dióxido de nitrogênio (NO_2) também estão associados com uma maior taxa de internações e atendimentos hospitalares de emergência graças a quadros clínicos respiratórios agudos.

Sistema Nervoso. A neurotoxicidade de alguns compostos químicos pode se manifestar pelas alterações e disfunções motoras, sensoriais, comportamentais, cognitivas, de memória e de desenvolvimento. Exposições crônicas podem comprometer a velocidade de condução dos nervos periféricos por afetar diretamente a bainha de mielina. Doença de Parkinson e de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica e neuropatias periféricas graves parecem estar correlacionadas a exposições crônicas e às substâncias tóxicas ambientais. Efeitos crônicos de compostos orgânicos voláteis podem ser avaliados pelos testes neurocomportamentais.

Efeitos neuropsicológicos, decorrentes de exposições ao chumbo, mesmo em doses inferiores àquelas capazes de produzir efeitos agudos, podem se manifestar tardiamente. Alguns autores demonstraram a alta capacidade adaptativa do sistema nervoso, que pode variar de indivíduo para indivíduo. Isso implica em um limite de tolerância individualizado para essas substâncias, além de influenciar na relação dose-resposta juntamente com outras características individuais como fatores genéticos, idade, sexo, patologias prévias, etc. (NRC, 1997).

Tabela 8-IV - Ação e efeitos tóxicos de alguns compostos químicos

Agente Tóxico	Ação Tóxica	Efeito Tóxico
CO: monóxido de carbono	Competição com O ₂ pela Hb	Formação da carboxiHB (não transporta oxigênio)
Cocaína Anfetamina	Inibição da MAO e bloqueio da recaptura de noradrenalina	Aumento da noradrenalina (exacerbação dos efeitos simpaticomiméticos)
Chumbo	Inibição da ALA-d	↑ ALA-U , ↓ Hb
Organofosforados	Inibição da acetilcolinesterase	Aumento da acetilcolina (exacerbação dos efeitos parassimpaticomiméticos)
Metanol	Produtos de biotransformação de maior toxicidade	Acidose, hiperemia do nervo óptico
Nitratos; nitritos anilina; dapsona paracetamol e sulfonamida	Agentes metahemoglobinizantes	↑↑ Metahemoglobina
Organomercuriais	Afinidade com grupos tióis (↓ atividade da MAO)	↑↑ serotonina endógena (distúrbios neuropsíquicos)
Tolueno	Atrofia cerebelar; - triptofano e tirosina (aminoácidos precursores neurotransmissores)	Incoordenação motora, desorientação, confusão mental, tonturas, cefaléia, dependência, etc.
Compostos de As ³⁺	Inibição da conversão do piruvato a acetil CoA	Interferências na respiração celular ao mitocondrial
Benzodiazepínicos	Ativação dos receptores do ácido gama-aminobutírico	Depressão do SNC, com abolição dos reflexos e distúrbios cardiovasculares
Benzeno	Ação mielotóxica	Depleção da medula óssea e leucemia

Fonte: Salgado & Fernícola, 1989.

4.6. Avaliação da toxicidade

A avaliação da toxicidade das substâncias químicas é realizada, geralmente, a partir de estudos com animais de laboratório e levantamentos epidemiológicos e clínicos de populações humanas expostas. O principal objetivo dos estudos de toxicidade é identificar a magnitude do dano à saúde produzido por essas substâncias, assim como, avaliar a relação entre a exposição e o seu respectivo efeito tóxico.

Os estudos e testes de toxicidade não são realizados para provar que uma substância é segura. Eles servem, fundamentalmente, para identificar os efeitos tóxicos que tal substância possa produzir. Alguns desses testes são padronizados e recomendados por agências regulamentadoras, como a *Food and Drug Administration* (FDA), a *Environmental Protection Agency* (EPA) e a *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD), responsáveis pelo controle da comercialização de novos produtos químicos no mercado.

Estudos de Toxicidade em Animais. De acordo com a duração e frequência da dose administrada, os estudos de avaliação de toxicidade podem ser agudos, subcrônicos e crônicos. Nos estudos de toxicidade aguda, os animais recebem uma única dose, enquanto nos de toxicidade subcrônica e crônica podem receber doses repetidas continuamente por várias semanas e até por meses, ou por toda a vida, respectivamente (tabela 9-IV).

O ponto de partida para os estudos de avaliação de toxicidade é o estudo de toxicidade aguda. O estudo de toxicidade aguda é necessário para a determinação da dose considerada letal para 50% dos animais expostos (DL₅₀) e pode identificar o órgão-alvo para os estudos de toxicidade crônica. As substâncias que apresentam uma DL₅₀ menor, para uma determinada espécie animal, são mais tóxicas do que com uma dose letal superior (tabela 10-IV).

Os roedores, ratos e camundongos, são as espécies animais mais utilizadas nos estudos de toxicidade, pois podem ser facilmente manuseadas e a um custo mais acessível. Além disso, essas espécies têm uma expectativa de vida de dois a três anos, facilitando assim, a observação dos efeitos da exposição ao longo de sua vida, de forma relativamente rápida, quando comparadas a cães e macacos, por exemplo, que podem viver muitos anos.

Tabela 9-IV - Classificação e perfil dos estudos de toxicidade em animais

Tipo de Estudo	Freqüência da Exposição	Objetivo
Agudo	Única (teste em 24 horas, e sete dias de acompanhamento)	Determinação da DL ₅₀ ; Identificação dos órgãos-alvo;
Subcrônico	Intermitente ou de forma repetida por semanas ou meses (em média três meses)	Comparação da toxicidade Avaliação do NOEL pela correlação entre a exposição e seus efeitos.
Crônico	Intermitente ou de forma repetida por um longo período da vida (dois a sete anos)	Identificação de alterações ou doenças específicas, como o câncer, e das condições de exposição e doses.

Fontes: EPA, 1991; Environ, 1986.

Para alguns testes específicos de reprodução, os primatas são considerados como os animais de eleição, graças à semelhança do seu sistema reprodutor com o do homem. Enquanto para os testes de toxicidade dérmica e ocular, são utilizados geralmente os coelhos, graças à sua reconhecida sensibilidade cutânea.

Geralmente com a utilização de duas ou três doses, pode ser obtida uma suficiente caracterização da relação dose-resposta, especialmente nos estudos crônicos.

A via de administração das substâncias testadas nos animais deve ser a mais próxima possível daquela pela qual o homem é exposto, propiciando, assim, uma extrapolação mais fiel dos resultados para a exposição humana.

Tabela 10-IV - DL 50 aproximada em ratos para alguns compostos químicos

Agente Químico	DL50 (mg/Kg de peso corporal)
Açúcar	29.700
Cloreto de sódio	3.000
Aspirina	1.000
Sulfato de cobre	960
Clorofórmio	908
Cafeína	192
DDT	113
Nicotina	53
Estricnina	16
Aflatoxina B1	5

Fonte: Environ, 1986; Klaassen & Eaton, 1991.

Após a identificação da DL₅₀, são estudados os efeitos de doses menores administradas por períodos de exposição maiores, buscando determinar uma margem de doses nas quais ocorram efeitos adversos, a fim de se identificar a dose em que nenhum desses efeitos possam ser observados, isto é, o *No Observed Effect Level* (NOEL).

O índice terapêutico e a margem de segurança são utilizados como parâmetros para expressar a toxicidade aguda de uma substância química. Eles são correlacionadas a DL₅₀ e a DL₁₀ (Dose Letal para 10% dos animais expostos) e às doses efetivas para 50% e 90% dos animais expostos a DE₅₀ e a DE₉₀, respectivamente. Podem ser expressos pelas seguintes fórmulas matemáticas:

$$\text{Índice Terapêutico} = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

$$\text{Margem de Segurança} = \frac{DL_{10}}{DE_{90}}$$

Onde:

- DL_{50} ; DL_{10} : correlação entre a dose e a mortalidade de 50% e 10%, respectivamente, dos animais em estudo; e
- DE_{50} ; DE_{90} : doses que promovem efeitos efetivos ou eficazes em 50% ou 90%, respectivamente, de uma população em estudo.

Na tabela 11-IV, são listados os principais estudos de avaliação de toxicidade realizados em experimentações laboratoriais.

Estudos de Toxicidade em Populações Humanas. As informações sobre os efeitos adversos à saúde humana atribuíveis aos poluentes químicos ambientais podem ser obtidas, principalmente, a partir de estudos epidemiológicos descritivos e analíticos.

Os estudos epidemiológicos descritivos envolvem a identificação do número de doentes e sua distribuição em determinadas populações, buscando correlacionar esses achados aos dados de exposição ambiental. São úteis para sinalizar problemas ainda não observados e importantes na geração de hipóteses que poderão ser testadas posteriormente. São importantes na avaliação de grupos populacionais expostos aos seguros de concentrações ambientais, isto é, inferiores aos limites de tolerância, responsáveis por efeitos precoces e que muitas vezes possam passar despercebidos.

Por este tipo de estudo, grupos populacionais expostos podem ser comparados a outros grupos não expostos, e até mesmo com grupos de diferentes graduações de exposição.

Tabela 11-IV - Principais estudos experimentais de avaliação de toxicidade

Tipo de Estudo	Espécies utilizadas
Toxicidade Aguda Toxicidade aguda Toxicidade dérmica Toxicidade por inalação Irritação dérmica Irritação ocular Sensibilização cutânea	Ratos Coelhos Ratos Coelhos Coelhos Cobaias
Toxicidade de Doses Repetidas 14 dias de exposição 90 dias de exposição um ano (por dieta ou sonda gástrica) dois anos (dieta ou sonda gástrica)	Ratos Ratos Ratos Ratos
Toxicidade Genética Reversão de Mutação Micronúcleos Aberrações cromossômicas Recessivo letal ligados ao Sexo Citogenética de medula óssea	Salmonela Typhimurium Camundongos Ratos Drosófila Ratos
Reprodução Fase I Fase II Fase III	Ratos Ratos e coelhos Ratos
Toxicidade aguda em peixes Inibição de crescimento de algas	

Fonte: Klaassen & Eaton, 1991.

Os estudos epidemiológicos analíticos testam hipóteses a partir de desenhos de estudos observacionais, como os estudos de coorte e caso-controle, capazes de determinar com diferentes graus de certeza, se há uma associação estatística entre a exposição a um poluente ambiental e uma determinada doença, levando em consideração as variáveis de confundimento, os erros de classificação, o período de latência para as doenças crônicas, entre outros fatores.

4.7. Avaliação de riscos

Na epidemiologia, o conceito de risco corresponde à probabilidade de um indivíduo, de uma população definida, desenvolver uma determinada doença, em um período de tempo também estabelecido.

Na toxicologia, o conceito de risco está associado à estimativa da probabilidade de desenvolvimento de uma doença como resultado de uma determinada exposição, com base em estudos experimentais em animais de laboratório submetidos a diferentes exposições. Para avaliar os riscos decorrentes da exposição às substâncias químicas, a toxicologia define limites de toxicidade relacionados aos próprios efeitos testados, passando assim, a se utilizar de padrões limites de concentrações.

Para isso, foi necessário a definição de uma metodologia que pudesse unir, de forma quantitativa e probabilística, as causas e os efeitos relacionados a uma determinada substância tóxica à saúde humana e ambiental.

Em relação aos problemas ambientais, uma metodologia proposta pela *Environmental Protection Agency* (EPA), para a avaliação de riscos, utiliza o conceito de dose como sendo fundamental na quantificação da exposição aos poluentes ambientais.

Em se tratando de poluição ambiental, a utilização, única e simplesmente, dos limites de concentração das substâncias tóxicas, presentes no meio ambiente, a fim de subsidiar medidas e ações de controle dos riscos à saúde não tem se mostrado completamente efetiva. Esse tipo de controle dos poluentes no meio ambiente, baseado somente nos limites máximos previamente estabelecidos pelos órgãos ambientais, sem levar em consideração a quantificação da exposição da população, isto é, o conhecimento dos hábitos populacionais quanto ao tipo de uso dos recursos do ambiente, não contempla, como um todo, o entendimento do conceito de risco.

A metodologia de avaliação do risco à saúde, utilizada com ferramenta fundamental nas questões do gerenciamento ambiental, é constituída, classicamente, de quatro etapas (Environ, 1986; ATSDR, 1992; EPA, 1996, Veiga & Fernandes, 1999):

- identificação do perigo;
- avaliação da relação dose-resposta;
- avaliação da exposição; e
- caracterização do risco.

Identificação do Perigo. Esta etapa consiste na obtenção de informações relacionadas ao grau de toxicidade de cada agente nocivo, avaliando o seu potencial de causar efeitos e danos à saúde, que podem variar desde alterações bioquímicas, fisiológicas, patológicas, ou até a morte, sob determinadas condições de exposição. Consiste, portanto, em uma avaliação qualitativa do risco. Essas informações podem ser obtidas a partir de estudos experimentais com animais e investigações epidemiológicas controladas em populações humanas expostas.

Avaliação da Relação Dose-Resposta. Esta etapa é baseada na estimativa da relação entre a dose e a resposta para as diferentes formas de toxicidade apresentadas pelas substâncias estudadas. De uma maneira geral, ocorre um aumento na resposta, que pode ser quanto à gravidade e/ou incidência do efeito, proporcionalmente ao aumento da dose.

A relação entre dose e resposta descreve a proporção de respostas adversas individuais em relação à intensidade da dose para um determinado período de exposição. Portanto, nesta etapa de avaliação do risco, é importante se determinar que tipo de resposta será considerada tóxica, definindo exatamente a dose correspondente àquele efeito, a fim de garantir o controle e segurança quanto à possibilidade de efeitos adversos.

Essas duas primeiras etapas, Identificação do Perigo e Avaliação da Dose-Resposta, são fundamentais na determinação de valores de referência para os possíveis efeitos de toxicidade sistêmica (Dose de Referência - DRf) e carcinogênica.

A toxicidade de uma substância é estabelecida a partir da identificação de um limiar seguro de exposição, isto é, um limite abaixo da qual não são observados efeitos adversos, distinguindo, assim, os efeitos sistêmicos dos carcinogênicos, levando em consideração que esses últimos são processos sem um limiar definido. Um dos objetivos dos estudos de toxicidade é identificar principalmente diferentes efeitos:

- NOEL (“No Observable Effect Level”), que corresponde a dose na qual não é observado nenhum efeito; e
- NOAEL (“No Observed Adverse Effect Level”), relativo a dose na qual nenhum efeito adverso é observado.

O valor do NOAEL é utilizado como base para o cálculo da dose de referência (DRf), pela aplicação de fatores de incerteza (FI) e fatores de ponderação (FP). A dose de referência pode ser definida como uma estimativa de exposição diária de uma população humana, incluindo os indivíduos mais sensíveis, dose essa que, provavelmente, não apresenta risco de produzir efeitos adversos durante toda a vida. A DRf é expressa em miligrama por quilograma de peso corpóreo por dia (mg/Kg-dia), conforme a equação:

$$DRf = \frac{NOAEL}{FI \times FP}$$

O Fator de Incerteza (FI), geralmente múltiplos de 10, refletem os diversos tipos de conjuntos de dados usados para estimar a DRf, levando em consideração conhecidas incertezas como aquelas decorrentes de diferenças entre as espécies, variações na sensibilidade entre os indivíduos da população (quanto à idade, ao grau de nutrição, ao estado de saúde, etc.) e extrapolação de dados de estudos obtidos com exposição não crônica para exposição crônica.

O Fator de Ponderação (FP) é um fator de incerteza adicional, maior do que zero e menor ou igual a dez, cuja magnitude depende de um julgamento profissional de outras incertezas científicas do estudo não tratadas como fatores de incertezas propriamente ditos.

Na avaliação da toxicidade carcinogênica, são considerados estudos com animais e humanos, objetivando a determinação do peso da evidência para a gênese do câncer, conforme a tabela 12-IV.

Para Perera (1996), apesar das limitações encontradas pela epidemiologia e pelos estudos de avaliação quantitativa de risco na identificação e determinação do risco para substâncias comprovadamente carcinogênicas, essas duas ferramentas, quando adequadamente utilizadas, são consideradas fundamentais neste processo de investigação. Dificuldades na recuperação de dados passados, como a estimativa de exposições prévias, a enorme latência na manifestação clínica das patologias oncológicas, além das interações e possíveis confundimentos entre exposição ambiental, ocupacional e hábitos e estilos de vida, como o tabagismo e o alcoolismo, podem ser superadas.

Tabela 12-IV - Classificação do peso da evidência para carcinogenicidade

Grupo	Evidência
A	Carcinógeno humano comprovado
B1	Provável carcinógeno humano: dados limitados para humanos e suficientes para animais
B2	Provável carcinógeno humano: dados inadequados para humanos e suficientes para animais
C	Possível carcinógeno humano: dados inadequados para humanos e limitados para animais
D	Não carcinógeno humano: dados inadequados em humanos e em animais
E	Evidências positivas de não carcinogenicidade para humanos: evidências negativas em animais e sem informação para humanos

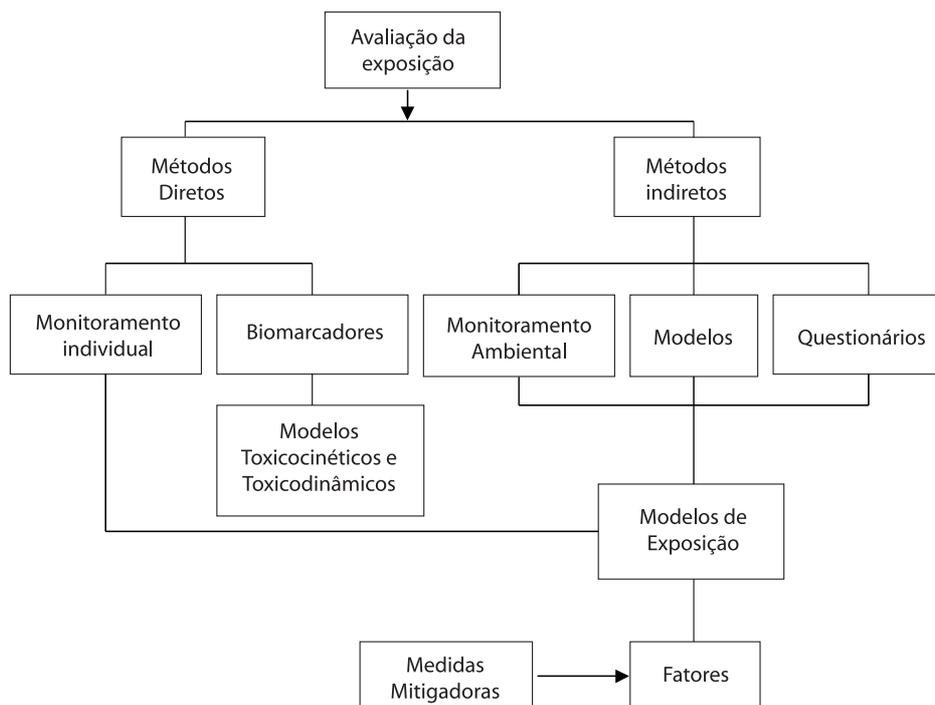
Fonte: EPA, 1996.

Avaliação da Exposição. A avaliação da exposição sob o ponto de vista da epidemiologia ambiental busca compreender a relação entre saúde e fatores ambientais de natureza química, física e biológica pelo estudo de populações ou comunidades específicas. A importância deste tipo de avaliação tem incentivado algumas agências regulamentadoras internacionais como a Environmental Protection Agency (EPA) a criarem programas voltados para a avaliação sistemática de populações expostas aos diversos agentes químicos ambientais, como, por exemplo, o National Human Assessment Survey (NHEXAS) nos Estados Unidos.

A exposição é definida como o contato entre um ou mais agentes xenobióticos presentes nos compartimentos ambientais (águas, ar, solo) e os organismos vivos desses ecossistemas, durante um certo período de tempo. A avaliação da exposição envolve a determinação do grau de contato com esses respectivos agentes. Diversos fatores podem interferir na exposição incluindo a duração, frequência, a via de exposição, a quantidade absorvida do agente e a sensibilidade da população exposta.

Para a avaliação de uma exposição, é necessária a utilização de determinadas técnicas de quantificação e estimação desta. Para isso, devem ser consideradas as medidas diretas da exposição como o monitoramento ambiental individual e monitoramento biológico, pelos biomarcadores, e as medidas indiretas como o monitoramento ambiental que podem incluir desde entrevistas pelos questionários estruturados até a utilização de modelos matemáticos da exposição (figura 6-IV).

Figura 6-IV - Metodologia para a avaliação da exposição às substâncias químicas



Fonte: NRC, 1997.

Caracterização do Risco. Nesta etapa, a avaliação da exposição e da toxicidade do agente tóxico expressam, qualitativamente e quantitativamente, o risco de ocorrência de dano, doença ou morte, decorrente da exposição a uma determinada concentração desta substância. Graças à diferença entre os mecanismos de toxicidade para as substâncias não carcinogênicas e carcinogênicas, a quantificação do risco também passa por abordagens diferentes.

Para os agentes não carcinogênicos, busca-se o Quociente de Risco (QR), que é a razão entre a exposição e a dose de referência (DRf).

$$QR_{p,a} = I_{p,a} / DRf ,$$

$$\text{Onde: } I_{p,a} = \frac{T_{xa} \cdot C_{p,a} \cdot FE \cdot DE}{PC \cdot TM}$$

que significa a incorporação diária do poluente p no alimento a, em mg/kg dia, e :

T_{xa} = taxa de ingestão diária do alimento a (Kg/dia);

C_{p,a} = Concentração do poluente p no alimento a (mg/Kg);

FE = frequência da exposição;

PC = peso corpóreo.

Enquanto, para as substâncias carcinogênicas estima-se o risco da dose multiplicando a dose humana real pelo risco por unidade de dose projetada a partir de um modelo de dose-resposta.

4.8. Estágios seguros de exposição

Ao longo da história da Humanidade, o conhecimento do homem sobre as doenças vem se modificando continuamente. Inicialmente, por total desconhecimento das causas e dos agentes que desencadeavam as doenças, a única preocupação era despertada somente após a evidência dos sinais e sintomas estabelecidos, voltando-se, portanto, para as medidas terapêuticas. Posteriormente, ao longo do tempo, foi possível conhecer um pouco do que ocorre antes do início do quadro clínico, isto é, na fase pré-patogênica das doenças, passando-se a identificar algumas condições, sobretudo, de natureza ambiental, capazes de contribuir para tal patogenia.

A partir da compreensão de que a doença poderia ser o resultado da interação do homem com o meio ambiente, foi possível definir-se possíveis barreiras contra o início e a progressão das doenças. A definição de medidas de proteção à saúde do homem em relação aos riscos ambientais, passou, inicialmente, pelo ambiente de trabalho. Neste campo, diversos estudiosos deixaram suas importantes contribuições, ao longo da história: Hipócrates, Plínio, Paracelso, Agrícola e Ramazzini entre outros (tabela 13-IV).

Tabela 13-IV - Descrições clássicas da relação entre trabalho e doença

Hipócrates (460-375 a.C.)	Saturnismo em mineiros
Plínio (23-79 d.C.)	Exposição dos mineiros ao chumbo, mercúrio e poeiras (uso de máscaras de bexiga de carneiro)
Paracelso (1493-1541)	Intoxicação por mercúrio em mineiros
Agrícola (1494-1555)	Asma dos mineiros (silicose?)
Ramazzini (1633-1714)	Doenças relacionadas a 50 ocupações
Percival Pott (1713-1778)	Câncer escrotal em limpadores de chaminés
William Farr (1807-1883)	Doenças respiratórias em mineiros

Fonte: Mendes, 1995.

A partir da Revolução Industrial e mais posteriormente com a II Guerra Mundial, diversos avanços científicos e tecnológicos contribuíram para o aumento dos riscos ocupacionais, além de propiciarem o aparecimento de novos agentes ambientais como os radioativos, químicos e biológicos, que passaram a fazer parte do cotidiano dos organismos vivos, podendo estar presentes no ar, na água, nos solos e na cadeia alimentar.

Com isso, o homem passa a ter uma responsabilidade importantíssima quanto ao desenvolvimento de métodos e tecnologias capazes de identificar e controlar os riscos ambientais e ocupacionais, que aliada ao desenvolvimento e expansão, principalmente da indústria química, gerou a necessidade de serem definidos limites seguros de exposição às diversas substâncias químicas utilizadas e disponíveis na indústria.

A primeira lista de padrões máximos e seguros de exposição aos poluentes químicos do ambiente de trabalho foi publicada em 1895, pelo Departamento de Higiene de Munique, na Alemanha. Aproximadamente quinze anos depois, em 1910, foram apresentados os limites seguros para a exposição ocupacional para cerca de 33 substâncias químicas, nos Estados Unidos (Salgado & Fernícola, 1989; Arcuri & Cardoso, 1991)

A partir da criação da *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), em 1938, têm sido publicados, e periodicamente atualizados, os estágios seguros para a exposição ocupacional aos compostos industriais, conhecidos como limites de tolerância (“TLV: Threshold Limit Value”, em inglês). Segundo a ACGIH, os limites de tolerância referem-se às concentrações de substâncias dispersas no ar, e representam as condições sob as quais se acredita que quase todos os trabalhadores possam ficar contínua e diariamente expostos, sem que haja efeitos adversos à saúde.

Atualmente, os principais tipos de TLV's são:

- *TLV-TWA (Time Weight Average)*. É a concentração média ponderada pelo tempo de exposição para uma jornada de oito horas por dia, ou 40 horas semanais, à qual praticamente todos os trabalhadores podem se expor, repetidamente, sem apresentar efeitos nocivos.
- *TLV-STEL (Short Time Exposure Limit)*. É a concentração à qual os trabalhadores podem se expor por um curto período, sem apresentar sinais ou sintomas de irritação, alterações teciduais crônicas ou irreversíveis e narcose suficiente para aumentar o risco de acidentes, alterar a capacidade de autodefesa ou diminuir a eficiência no trabalho. O tempo máximo de exposição aos valores do STEL é de 15 minutos, podendo ocorrer, no máximo, quatro vezes durante a jornada, sendo o intervalo de tempo entre cada ocorrência de, pelo menos, 60 minutos.
- *TLV-C (Ceiling)*. É a concentração máxima permitida que não pode ser ultrapassada em momento algum durante a jornada de trabalho. É geralmente indicado para substâncias de alta toxicidade e reduzido limite de exposição. Para controlar as flutuações acima dos valores estabelecidos como TLV-TWA para os xenobióticos que não apresentam STEL, a ACGIH estabelece que: “o TLV-TWA pode ser excedido por não mais do que 30 minutos durante a jornada de trabalho, em três vezes seu valor. Em nenhuma circunstância pode ultrapassar cinco vezes o seu valor”.

Na Tabela 14-IV, encontram-se representados os limites de tolerância, para uma jornada de trabalho de até 48 horas por semana, referentes à exposição ocupacional aos principais agentes químicos, segundo o Anexo n.º 11, da Norma Regulamentadora 15 (NR-15), da Consolidação das Leis do Trabalho.

Tabela 14-IV - Limites de tolerância para algumas substâncias químicas

Agentes	Limite de Tolerância	
	Ppm	mg/m ³
Acetaldeído	78	140
Anilina	4	15
Benzeno	1 (2,5 *)	3,2
Chumbo		0,1
Cloreto de Vinila	156	398
Diclorometano	156	560
Dimetilformamida	8	24
Dióxido de Enxofre	4	10
Dióxido de Nitrogênio	4	7
Dissulfeto de Carbono	16	47
Estireno	78	328
Etilbenzeno	78	340
Fenol	4	15
Mercurio Inorgânico	-	0,04
Metanol	156	200
Metil-etil-cetona	155	460
Monóxido de Carbono	39	43
Óxido de Nitrogênio	20	23
Ozona	0,08	0,16
Tetracloroetileno	78	525
Tolueno	78	290
Tricloroetileno	78	420
Xileno	78	340

* VRT (Valor de Referência Tecnológico) de 2,5 ppm para siderurgias.

Fonte: Campanhole & Campanhole, 1997.

4.9. Monitoramento ambiental

O monitoramento ambiental tem por finalidade determinar as concentrações das substâncias químicas nos diferentes compartimentos do meio ambiente, tais como ar, água e solo, para avaliar a possibilidade de exposição dos organismos vivos a esses agentes. A concentração de um composto químico no ambiente é fundamental na determinação da magnitude da dose recebida e na identificação das situações de risco. A identificação dos riscos existentes em qualquer ambiente, seja no ambiente de trabalho ou fora deste, é de essencial importância para a avaliação, acompanhamento e controle destes. Portanto, é possível evitar que a contaminação do meio ambiente atinja graus perigosos para a saúde dos organismos vivos, a partir da quantificação do risco toxicológico dos compostos químicos.

Para que os dados obtidos a partir do monitoramento ambiental possam assegurar a qualidade do meio ambiente, é indispensável o conhecimento prévio do risco das substâncias químicas para os organismos vivos como base para o estabelecimento de padrões de segurança e critérios ambientais.

As concentrações ou os compostos químicos podem ser obtidos por meio de diferentes metodologias analíticas, a partir de uma amostra do meio avaliado ou de estimativas matemáticas que levam em consideração os seguintes fatores: a taxa de liberação do composto para o ambiente, as condições de temperatura, a distância. Essas estimativas podem ser expressas em diferentes unidades conforme a tabela 15-IV.

A Comunidade Européia (CCE), *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) e *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) definiram monitoramento ambiental como: “a medida e a avaliação de agentes no ambiente para estimar a exposição ambiental e o risco à saúde por comparação dos resultados com referências apropriadas”.

Entretanto, o monitoramento ambiental ao estimar a intensidade da exposição, não fundamenta completamente as ações necessárias para se evitar o risco decorrente da exposição. Existem inúmeras variáveis capazes de influenciar a associação direta entre a exposição e seus respectivos efeitos nocivos. A intensidade e a duração da exposição, por exemplo, aos poluentes do ar, da água e do solo podem ser diferentes entre os indivíduos, caracterizando, assim, variações decorrentes dos hábitos ocupacionais, domésticos, alimentares e do macroambiente como um todo.

Tabela 15-IV - Unidades de medida das concentrações dos compostos químicos nos diferentes compartimentos ambientais

Meio	Medida da concentração	Unidade padrão
Ar	Peso do composto por unidade de volume de ar	mg/m ³
Ar	Volume do composto por unidade de volume de ar	ppm*
Água	Peso do composto por unidade de volume de água	mg/l; ppm
Dieta	Peso do composto por unidade de peso da dieta (alimentação) total ou de um específico alimento	mg/Kg; ppm
Solo	Peso do composto por unidade de peso do solo	mg/Kg; ppm

*ppm: partes do composto por milhão de partes do ar.

Fonte: Environ, 1986.

Além disso, características individuais como sexo, idade, raça, estado nutricional, entre outras, resultam na diversidade da resposta dos diferentes organismos frente à exposição à mesma concentração de um agente tóxico.

Outro fator a ser considerado é a inter-relação dinâmica entre os agentes químicos contaminantes do solo, ar, água e alimentos, que pode dificultar a avaliação do risco para os organismos vivos baseada em determinações realizadas somente em um ou outro compartimento ambiental.

Existem concentrações máximas permissíveis estabelecidas para um grande número de compostos químicos contaminantes do ar, água, solo e alimentos. Tais concentrações pressupõem que, se a exposição for mantida igual ou inferior a esses valores, considerados como limites seguros, nenhum efeito tóxico é esperado na maioria dos indivíduos expostos à luz dos conhecimentos científicos atuais.

Os principais objetivos do monitoramento ambiental são:

- avaliar se as concentrações das substâncias amostradas estão de acordo com os limites seguros de exposição estabelecidos e recomendados;
- estabelecer a relação entre a concentração ambiental dos contaminantes ambientais e os seus respectivos marcadores biológicos e efeitos causados à saúde dos organismos vivos;
- subsidiar as medidas e ações de prevenção e controle da exposição aos poluentes ambientais; e
- identificar problemas específicos de contaminação por substâncias químicas em determinados ambientes e regiões.

O monitoramento de compostos químicos nas águas superficiais é utilizado como medida de controle dos descartes de poluentes químicos pelas indústrias nos rios, lagoas e mares, além de prevenir os danos à saúde do homem e de outros organismos vivos que consomem a biota aquática e terrestre contaminada, considerando a bioacumulação dessas substâncias. Os limites de concentração máximos permitidos para essas substâncias tóxicas, considerando a saúde humana e ambiental, são determinados pela resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama, 1986).

O monitoramento de substâncias tóxicas presentes no ambiente de trabalho foi, por vários anos, realizado como único modo de se prevenir o aparecimento de alterações indesejáveis à saúde decorrentes da exposição ocupacional. Como prática de avaliação da exposição ocupacional aos agentes químicos, o monitoramento do ar do ambiente de trabalho é o mais empregado, tendo em vista que a via respiratória representa a principal via de absorção nas exposições ocupacionais.

O monitoramento de determinados contaminantes atmosféricos, como os materiais particulados e compostos químicos sob a forma de gases e vapores, pode ser realizado pela amostragem de uma determinada área do ambiente (amostragem de área ou da fonte), ou da amostragem de cada indivíduo exposto (amostragem pessoal). Além disso, dois métodos de amostragem podem ser utilizados: o método ativo, onde são utilizadas bombas de sucção com fluxo constante de amostragem de ar; ou o método passivo ou difusional, onde a coleta da substância química se dá por processo de difusão molecular ou permeação da amostra. A escolha do meio adsorvente para a retenção da amostra é dependente do tipo de contaminante atmosférico. A duração da coleta, na amostragem de área, varia de três a quatro horas, enquanto na amostragem pessoal, geralmente são necessários períodos superiores a oito horas.

Métodos de Amostragem de Gases e Vapores. Diferentes técnicas analíticas e métodos de detecção podem ser empregados no monitoramento ambiental dos gases e vapores, em função da alta reatividade dessas substâncias quando comparadas com os compostos particulados. Podem ser utilizados os tubos colorimétricos para a detecção de gases, com

algumas limitações quanto à especificidade e tempo de coleta, por exemplo; os amostradores e analisadores de vapores orgânicos com detecção por ionização a chama (FID, em inglês) ou foto-ionização (PID); os detectores de reações eletroquímicas; e os analisadores por sistemas de irradiação infravermelha e ultravioleta.

Na tabela 16-IV, são apresentados alguns métodos de monitoramento ambiental, de detecção e análise, dos principais gases e vapores contaminantes do ar.

Tabela 16-IV - Métodos de monitoramento ambiental de gases e vapores

Tipo de monitor	Contaminante Atmosférico
Combustão catalítica	Gases Inflamáveis
Quimioluminescência	NO _x , Ozônio
Colorimetria	NO _x , SO ₂ , H ₂ S, NH ₃ , aldeídos
Reações eletroquímicas	NO ₂ , SO ₂ , O ₂ , H ₂ S, NH ₃ , CO, halogênios
Ionização a chama (FID)	Hidrocarbonetos totais
Analizador infravermelho	Vapores orgânicos
Analizador ultravioleta	Vapores de mercúrio

Métodos de Amostragem de Particulados. A coleta do material particulado pode ser realizada pela utilização de amostradores ativos do tipo “ciclone ou *simpers*” com filtros de membrana de celulose ou fibra de vidro. O diâmetro de uma partícula respirável, em uma fábrica ou indústria, pode variar de 0,001 até 200 μm (microns), sendo que são visíveis a olho nu aquelas com um diâmetro acima de 50 μm . Sabemos, também, que somente as partículas com um diâmetro aerodinâmico inferiores a 10 μm , conhecidas como fração respirável, têm a capacidade de penetrar na árvore respiratória traqueobrônquica.

Na tabela 17-IV, são apresentados os principais tipos de contaminantes atmosféricos particulados com o respectivo diâmetro médio das partículas decorrentes de diferentes processos industriais.

Tabela 17-IV - Principais tipos de contaminantes, atmosféricos e diâmetro médio das partículas decorrentes de diferentes processos industriais

Processo industrial	Contaminante atmosférico	Diâmetro da partícula (μm).
Padaria		12,1
Manufatura de baterias	Chumbo	10,9 - 23,4
Descaroçamento de algodão	Algodão	47,1
Motores a diesel	Diesel (emissão)	0,12
Forja	Metal	5,5
Fundição	Latão (metal)	2,1 - 7,2
	Ferro	2,8 - 16,8
	Chumbo (forno)	3,3
	Chumbo (sinterização)	11
Mineração	Carvão	4,6 - 17
Gráfica (editoração)	Tinta	27,4
Fumaça	Cigarro	0,4
Pintura (spray)	Tipo esmalte	5,7
	Tipo Verniz	6,4
	Base	20 - 40
Soldagem	Chumbo (gás natural)	0,37
	Aço carbono	0,24 - 0,59
	Aço inoxidável	0,25 - 0,48
Madeira	Madeira (em acabamento fino a médio)	1,3 - 7,
	Madeira (em acabamento rústico)	33,1

Fonte: Camargo et. al., 1999.

4.10. Monitoramento biológico

A necessidade da identificação dos efeitos sobre a saúde dos organismos vivos, especialmente sobre a saúde humana, decorrentes da poluição química do meio ambiente tem preocupado os órgãos e agências reguladoras internacionais responsáveis pela vigilância da saúde e do meio ambiente. Dados e informações adequadas sobre os diferentes tipos de agentes químicos e seus respectivos efeitos sobre o ambiente e o homem são indispensáveis no monitoramento biológico adequado dessas substâncias.

Os riscos decorrentes da exposição ambiental aos milhares de produtos químicos existentes, em geral, não podem ser prontamente quantificados, graças à dificuldade de identificação e reconhecimento imediatos de todos os seus efeitos tóxicos. Entretanto, tais riscos podem ser estimados pela utilização de determinados biomarcadores ou marcadores biológicos, cujo papel no estudo das respostas dos sistemas biológicos a essas diversas substâncias químicas vem sendo cada vez mais esclarecido.

A definição de monitoramento biológico consistia, até alguns anos atrás, na quantificação e avaliação dos compostos químicos e/ou em seus respectivos metabólitos no ar expirado, nos tecidos e nas secreções e excreções biológicas, com o objetivo de avaliar somente a exposição propriamente dita a esses compostos, a partir de referências apropriadas. Essa definição não incluía, portanto, os efeitos dessas substâncias sobre os organismos vivos como medida de monitoramento biológico. Atualmente, o monitoramento biológico engloba essas duas ações, conhecidas como monitoramento da exposição e monitoramento do efeito, consideradas fundamentais na avaliação da exposição e caracterização do risco à saúde.

Apesar desses conceitos já serem amplamente utilizados na saúde ocupacional e higiene industrial, não são mais considerados como apropriações somente dessas áreas, sendo também úteis para o estabelecimento de ações de vigilância ambiental em saúde.

No campo de avaliação da toxicidade dos agentes químicos ambientais, diversas informações têm sido obtidas a partir de pesquisas experimentais conduzidas com animais de laboratório. Entretanto, é fundamental a utilização de dados toxicológicos provenientes de estudos epidemiológicos neste tipo de avaliação. Nesses estudos uma das principais dificuldades encontradas é quanto à avaliação da exposição aos riscos ambientais. Os estudos epidemiológicos, por serem geralmente retrospectivos, se deparam com a falta de informações suficientemente adequadas e completas quanto à reconstrução da exposição passada.

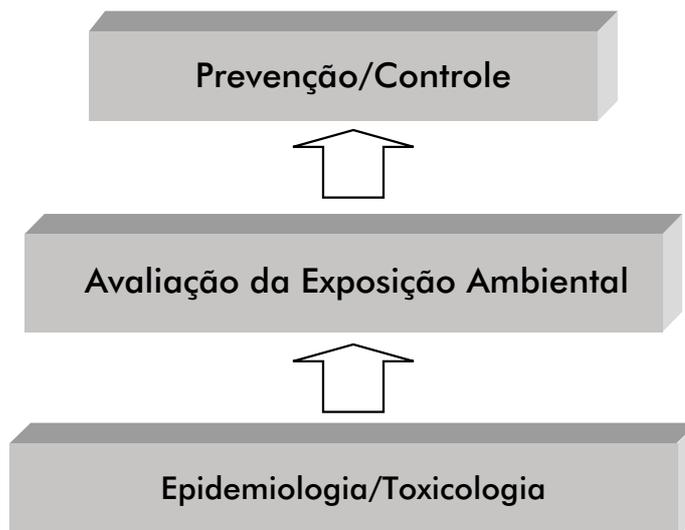
Nos estudos epidemiológicos, como ferramenta para a avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais, isto é, para a quantificação da exposição e identificação dos indivíduos expostos, podemos dispor de alguns indicadores biológicos ou marcadores biológicos de exposição, efeito e suscetibilidade. Esses marcadores podem minimizar os erros de classificação da exposição e seus efeitos, assim como auxiliar na identificação dos diferentes mecanismos patogênicos e dos indivíduos e populações de maior risco.

Os estudos epidemiológicos pela inclusão de populações maiores, considerando fatores individuais como idade, raça, sexo, uso de drogas e medicamentos, hábitos e estilo de vida como tabagismo, etilismo e prática de atividade física, e doenças concomitantes têm sido fundamentais na determinação de novos marcadores biológicos.

Os biomarcadores permitem uma estimativa da dose biologicamente efetiva decorrente da exposição ao composto tóxico, ou pelo menos a suspeita de efeitos precoces causados à saúde, mesmo aqueles os tardios, como por exemplo, os efeitos carcinogênicos. Além disso, podem contribuir na detecção de variações individuais e identificação de grupos populacionais mais suscetíveis aos efeitos tóxicos, fundamentando assim algumas estratégias de prevenção e controle da exposição.

Portanto, é imprescindível uma maior integração entre a toxicologia e a epidemiologia, no sentido de buscar o desenvolvimento de metodologias de avaliação da exposição a tais agentes, considerando sua validação, aplicabilidade e praticabilidade (figura 7-IV).

Figura 7-IV - A relação entre a epidemiologia e a toxicologia na prevenção e controle dos efeitos tóxicos da exposição ambiental



Fonte: Lucier & Schecter, 1998.

Infelizmente, em termos de avaliação e quantificação da exposição e do risco aos poluentes ambientais e em contraste com a exposição aos agentes tóxicos de origem ocupacional, poucos são os marcadores biológicos disponíveis atualmente.

Para isso, foi criada na Alemanha, em 1993, a *Commission on Human Biological Monitoring*, formada pela Agência Nacional Ambiental (*Umweltbundesamt*) e pelo Departamento Nacional de Saúde (*Bundesgesundheitsamt*), com o objetivo de estabelecer, a partir de estudos epidemiológicos e toxicológicos, os valores de referência da população exposta em geral (*background level*, em inglês) e os marcadores biológicos para humanos expostos (HBM, em inglês) aos principais contaminantes ambientais (Ewers *et al.*, 1999).

Marcadores Biológicos de Exposição. O objetivo do monitoramento biológico de exposição é determinar a dose interna, ou melhor, a dose biologicamente efetiva ou, simplesmente, dose efetiva. Isto pode ser feito pela determinação da concentração de indicadores biológicos de exposição, ou seja, do composto químico original ou de seus metabólitos em diferentes meios biológicos como o ar alveolar, sangue, urina e/ou outros tecidos e secreções.

A tabela 18-IV apresenta os chamados valores de referência, ou seja, os valores máximos, para alguns pesticidas organoclorados e bifenilas policloradas (PCB), encontrados habitualmente (*background level*) no leite materno das puérperas em geral, segundo a Agência Nacional Ambiental e o Departamento de Nacional Saúde da Alemanha.

Tabela 18-IV - Valores de referência para pesticidas organoclorados e algumas bifenilas policloradas (PCB) no leite materno

Composto contaminante	Valor de Referência (ug/g de gordura)
B-Hexaclorociclohexano	0,1
Hexaclorobenzeno	0,3
DDT + DDE	0,9
PCB 138	0,27
PCB 153	0,34
PCB 180	0,18
PCB 138 + 153 + 180	0,8
PCB (total)	1,2

Fonte: Ewers *et al.*, 1999.

Os marcadores biológicos de exposição devem refletir diretamente as diversas exposições ambientais, podendo entretanto, sofrer alguma influência de fatores individuais ou externos, que devem ser previamente conhecidos para a avaliação adequada da exposição em questão. Para isso, a identificação de indivíduos ou grupos expostos requer o conhecimento do grau de especificidade metabólica e analítica de um determinado biomarcador.

Um grau perfeito de especificidade metabólica significa que a substância química determinada é derivada exclusivamente do composto químico original, como por exemplo o benzeno, presente no sangue e no ar, exalado de um indivíduo após a exposição a tal produto. Enquanto, a utilização da concentração do fenol urinário apresentará uma especificidade baixa, pois grande parte desse metabólito pode ser derivado de outras fontes além daquela do benzeno absorvido. Portanto, na avaliação da exposição ambiental a um produto químico, devem ser consideradas, também, outras prováveis fontes de origem como as ocupacionais, e principalmente, a alimentação.

A especificidade analítica pode ser avaliada pela capacidade da mensuração de uma substância química, ou de seu metabólito, exclusivamente por um determinado método. Algumas metodologias analíticas, muito utilizadas no passado, para a determinação de alguns produtos químicos podem ter uma alta inespecificidade, como as reações colorimétricas para os metabólitos urinários de alguns solventes, em relação a outras técnicas e métodos considerados mais específicos como a cromatografia gasosa e líquida e a espectrometria de massa.

Os marcadores biológicos de exposição podem ser classificados, de acordo com sua meia-vida biológica, em quatro categorias:

- meia-vida inferior a 12 horas, como, por exemplo, os solventes orgânicos no ar alveolar ou no sangue;
- meia-vida entre 12 e 100 horas. Representados pelos compostos químicos ou seus metabólitos com uma fase lenta-no processo de eliminação, como, por exemplo, os solventes orgânicos;
- meia-vida entre 100 horas e seis meses. Esta categoria inclui os aductos formados com ADN e componentes do sangue ou plasma, como, por exemplo, os metais; e
- meia-vida superior a seis meses. Esses biomarcadores refletem a capacidade de armazenamento de substâncias químicas em diversos sítios orgânicos, órgãos e tecidos, como, por exemplo, as dioxinas e as bifenilas policloradas no tecido gorduroso, o cádmio nos rins, o chumbo nos ossos, etc.

Portanto, quando um determinado tipo de biomarcador de exposição é escolhido, é importante considerarmos a toxicocinética deste marcador, especialmente a sua estabilidade durante as fases de distribuição e armazenamento (WHO-ECEH, 1995).

Segundo a *Commission on Human Biological Monitoring*, da Alemanha, são consideradas duas categorias de marcadores biológicos de exposição, conhecidos como valores limites para o monitoramento biológico em humanos (HBM, em inglês):

- HBM I, representa um tipo de “valor de alerta” abaixo do qual não existiria qualquer risco para a saúde da população em geral; e
- HBM II, representa uma ação acima da qual devem ser tomadas medidas imediatas de controle e redução da exposição, pois existe risco para a saúde dos indivíduos mais suscetíveis da população.

A tabela 19-IV apresenta uma lista desses valores (HBM I e II), recomendados por esta comissão alemã, referentes aos marcadores biológicos de determinados compostos químicos, para alguns indivíduos da população estratificados por faixa etária e sexo.

Tabela 19-IV - Valores dos marcadores biológicos (HBM) recomendados para determinados agentes químicos por grupo populacional

Marcador Biológico	Grupo Populacional	HBM I	HBM II
Chumbo (sangue)	Crianças até 12 anos e mulheres (idade reprodutiva)	100 ug/l	150 ug/l
	Homens e mulheres > 45 anos	150 ug/l	250 ug/l
Cádmio (urina)	Indivíduos < 25 anos	1 ug/g creat.	3 ug/g creat.
	Indivíduos > 25 anos	2 ug/g creat.	5 ug/g creat.
Mercúrio (urina)	Crianças e adultos	5 ug/g creat.	20 ug/g creat.
Mercúrio (sangue)	Crianças e adultos	5 ug/g creat.	15 ug/l
Pentaclorofenol (sangue)	Crianças e adultos	40 ug/l.	70 ug/l
Pentaclorofenol (urina)	Crianças e adultos	25 ug/l.	40 ug/l

Fonte: Ewers *et al*, 1999.

Marcadores Biológicos de Efeito. Os Indicadores ou Marcadores Biológicos de Efeito podem ser definidos como alterações mensuráveis, de natureza bioquímica e/ou fisiológica, em um sistema biológico qualquer, que, dependendo de sua magnitude podem ser consideradas como sinalizadoras em potencial de um agravo à saúde, ou mesmo de uma doença já estabelecida. Essa definição compreende sinais bioquímicos ou celulares de disfunção tecidual, sinais fisiológicos de disfunção em sistemas ou aparelhos orgânicos, ou até mesmo, sem ser considerado diretamente como um efeito adverso, representar e sinalizar um dano em potencial para a saúde (ATSDR, 1993).

Portanto, a monitorização biológica de efeito de uma população exposta, ocupacionalmente ou não, aos agentes ambientais e/ou industriais, pode ser realizada pela identificação e quantificação de determinadas alterações em sistemas orgânicos, expressas pelos sinais celulares, bioquímicos ou fisiológicos. Dentre os marcadores biológicos de efeito podemos citar desde a determinação da atividade da colinesterase plasmática e eritrocitária nas exposições aos pesticidas organofosforados até as alterações citogenéticas decorrentes da intoxicação pelo benzeno.

Vários estudos “in vivo” confirmam a capacidade de alguns agentes tóxicos, de origem ocupacional, como, por exemplo, o benzeno, promoverem alterações moleculares como aberrações cromossômicas, formação de micronúcleos e troca das cromátides irmãs em células da medula óssea e nos linfócitos periféricos de indivíduos expostos ocupacionalmente (Yardley-Jones *et. al.*, 1990; Iarc, 1987).

Pela microscopia convencional, pode-se determinar a existência de mutações ocorridas nos cromossomos das células dos indivíduos expostos, como metodologia de monitorização biológica de efeito. Entretanto, a frequência de alterações cromossômicas em linfócitos do sangue periférico humano indica apenas que existe um dano genético, de certa forma, inespecífico, podendo dar uma estimativa melhor do risco em caso de exposições ocupacionais, por exemplo (Carrano & Natarajan, 1988).

As aberrações cromossômicas são alterações, quebras ou rearranjos na estrutura dos cromossomos, geralmente observadas pela microscopia óptica, de células previamente estimuladas por mitógenos a se dividirem em um meio de cultura e bloqueadas em metáfase. Recentemente, com o emprego de um novo método de análise citogenética, a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, em inglês), tem sido possível identificar as aberrações cromossômicas, numéricas e estruturais, também nos núcleos em intérfase. Esse método se utiliza da hibridização *in situ* com provas específicas de DNA capazes de bloquear as seqüências repetitivas de regiões definidas de determinados cromossomos (Gray & Pinkel, 1992).

Para a monitorização biológica de efeito das exposições às substâncias químicas, uma outra técnica seria a determinação de micronúcleos em células do sangue periférico. O micronúcleo é o resultado da perda de fragmentos cromossômicos, que pode ser induzida por agentes que danificam diretamente este componente celular, produzindo quebras, para aqueles com propriedades clastogênicas, ou afetando o fuso mitótico. Os fragmentos ou cromossomos inteiros que não se orientam para os núcleos filhos de uma célula em divisão ficam perdidos no citoplasma e formam a própria membrana nuclear, originando os micronúcleos, que são detectados em células interfásicas como pequenos corpúsculos arredondados de cromatina, separados do núcleo principal. As análises de micronúcleos podem ser utilizadas rotineiramente em investigações de clastogênese e perturbações das funções do fuso acromático, que resultam em alterações numéricas, isto é, aneugênese (Au, 1991; Koteles *et al*, 1993).

A monitorização dos efeitos tóxicos, a nível citogenético, passam, obrigatoriamente, pelos estudos relacionados à identificação da etiologia do câncer, que tem buscado cada vez mais subsídios científicos na interação entre a susceptibilidade individual e a exposição, ocupacional ou ambiental, aos xenobióticos em geral. Estudos na área da epidemiologia molecular demonstram que 80% dos tipos de câncer podem ser prevenidos a partir do controle da exposição a determinados agentes exógenos, sendo estes fatores considerados muito mais importantes na etiologia do câncer em relação aos fatores inatos ou hereditários. Tais pesquisas sugerem a influência dos níveis e duração da exposição no processo de interação desses agentes com o organismo exposto, o que, por sua vez, comprova a enorme importância da avaliação quantitativa e qualitativa da exposição, como primeiro passo nos estudos de correlação entre câncer, ocupacional ou não, e a susceptibilidade genética da população exposta. (Barrett *et. al.*, 1997; Perera, 1996).

Algumas características genéticas podem influenciar a patogenia do câncer pelos processos que vão desde a detoxicação do xenobiótico, isto é, desde a sua biotransformação, passando pelo mecanismo de reparo da molécula do DNA, até a ação reguladora dos genes supressores de tumores. Estudos “*in vitro*” e “*in vivo*” indicam uma significativa especificidade do agente tóxico em relação ao polimorfismo nos processos metabólicos e de reparo do DNA.

4.11. Rede de laboratórios em toxicologia

Um sistema de controle e vigilância em saúde da utilização de substâncias químicas deve considerar, para o seu adequado funcionamento, um mecanismo de registro dessas substâncias, assim como o controle e monitoramento da qualidade dos compostos químicos, a identificação e caracterização dos possíveis riscos à saúde, e o diagnóstico e tratamento dos efeitos adversos e das intoxicações.

Para isso é necessário o envolvimento de diferentes serviços, como por exemplo, um serviço de laboratório com determinado padrão de qualidade e capacitado para a avaliação da toxicidade desses produtos, *in vitro* e *in vivo*, e a análise toxicológica de amostras ambientais e biológicas, para a identificação, caracterização e quantificação dos agentes tóxicos.

As informações relativas à toxicidade de um composto químico podem ser obtidas a partir de provas e testes laboratoriais em animais de experimentação e outros métodos laboratoriais. Tais informações são indispensáveis para a avaliação e classificação toxicológicas, além de subsidiar a determinação de limites máximos permissíveis para a manipulação e utilização desses produtos pelo homem, diminuindo assim, ou pelo menos controlando, os riscos e perigos potenciais aos usuários e ao meio ambiente.

As responsabilidades de vigilância dos efeitos dos produtos químicos tóxicos sobre a saúde estão direcionadas para os trabalhadores expostos pelo monitoramento biológico de exposição e efeito, e também, voltadas para a comunidade em geral a partir da identificação e controle desses produtos e/ou seus derivados no meio ambiente.

Portanto, a capacitação de recursos humanos e técnicos é indispensável para o desenvolvimento de uma rede de laboratórios de toxicologia voltada para a vigilância de trabalhadores e de uma população expostos às substâncias químicas.

Os principais objetivos de um serviço de laboratório de toxicologia dentro de um programa de vigilância epidemiológica e sanitária são:

- categorizar a população a partir da identificação de casos de intoxicação por produtos químicos;
- controlar os graus desses compostos tóxicos no ambiente e nos organismos vivos, especialmente no homem, a partir dos limites seguros de exposição e indicadores biológicos, respectivamente; e
- controlar a qualidade dessas substâncias químicas utilizadas como medicamentos, pesticidas, alimentos, insumos e resíduos industriais.

A necessidade da utilização de técnicas laboratoriais, mais ou menos complexas varia de acordo com a exigência e precisão do sistema de vigilância epidemiológico e sanitário. Podem ser utilizadas técnicas mais simples de amostragem de campo quando é suficiente, somente, a detecção da presença ou não do agente tóxico, isto é, numa avaliação apenas qualitativa. Um outro tipo de abordagem de vigilância pode necessitar do envolvimento de procedimentos técnico-laboratoriais mais avançados no sentido de quantificar as concentrações ambientais e biológicas dos compostos tóxicos em questão (Galvão & Tobar, 1993).

A escolha da melhor técnica laboratorial passa pela garantia da qualidade e da fidedignidade dos dados a serem obtidos. O controle da qualidade em laboratórios de análise, especialmente em análises toxicológicas, pode ser avaliado, principalmente, a partir da confiabilidade e uniformidade nos resultados obtidos. Esta avaliação pode ser realizada a

partir da utilização de contra-provas, do controle de reagentes e padrões, da análise da infra-estrutura dos laboratórios e existência de programas de capacitação e treinamento para a sua equipe técnica.

A *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) recomenda oficialmente a adoção de alguns pré-requisitos mínimos, conhecidos como princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL), cujo objetivo principal é garantir a qualidade, a técnica e a reprodutibilidade dos estudos laboratoriais, assegurando a sua validade para a prevenção e controle dos danos à saúde.

Para o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro), a BPL é “o sistema de qualidade que diz respeito à organização e às condições sob as quais os estudos em laboratório e campo são planejados, realizados, monitorados, registrados, relatados e arquivados”. As boas práticas de laboratório se aplicam a todos os estudos que dizem respeito à utilização segura de compostos químicos relacionados à saúde humana, vegetal, animal e ao meio ambiente, especialmente aqueles potencialmente tóxicos (Anvisa, 2000).

Como referência metodológica, as provas e ensaios laboratoriais devem ser efetuados de acordo com as especificações de órgãos e instituições regulamentadoras internacionais como:

- Organização Mundial de Saúde (OMS);
- Programa Internacional de Segurança de Substâncias Químicas (IPCS/OMS);
- Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC/OMS);
- Centro Pan-Americano de Ecologia Humana e Saúde (ECO/OPS);
- Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO);
- Registro Internacional de Substâncias Potencialmente Tóxicas do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (IRPTC/UNEP);
- Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento da Comunidade Econômica Européia (OECD/CEE);
- Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA).

No Brasil, contamos com a Rede Nacional de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), oficialmente implantada pela Resolução n.º 229, de 24 de junho de 1999, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, do Ministério da Saúde (Anvisa/MS), coordenada pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e composta por laboratórios públicos e privados devidamente autorizados e credenciados pela Anvisa e Inmetro, respectivamente (Anvisa, 1999).

A Reblas tem como objetivo a realização de análise prévia, de controle fiscal e de orientação em produtos sujeitos ao regime da Vigilância Sanitária, através do INCQS e de 27 Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacen) distribuídos por todo o território nacional e instituídos pelos governos federal, estaduais, municipais, além de laboratórios especializados privados, quando devidamente autorizados pela Anvisa, garantindo assim, a confiabilidade e qualidade dos serviços prestados.

4.12. Referências bibliográficas

Amdur MO. Air Pollutants. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds.). Casarett and doull's toxicology: the basic science of poisons. 4th. ed. New York: Pergamon Press Inc; 1991.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estruturação da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde. Brasília: ANVISA; 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 229, de 24 de junho de 1999. Dispõe sobre composição, vinculação e coordenação da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde - REBLAS. Diário Oficial da União, Brasília, p. 17, 28.06.1999. Seção I.

Arcuri ASA, Cardoso LMN. Limites de tolerância? Revista Brasileira de Saúde Ocupacional 1991; 19(74):99-105.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Benzene. Atlanta, Georgia: ASTDR; 1993.

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Evaluación de Riesgos en Salud por la Exposición a Resíduos Peligrosos. Atlanta, Georgia: ATSDR; 1992.
- Au WW. Monitoring human populations for effects of radiation and chemical exposures using cytogenetics techniques. *Occupational Medicine* 1991; 6(4):597-611.
- Ballantyne B, Sullivan JB. Basic principles of toxicology. In: Sullivan JB, Krieger GR (eds.). *Hazardous materials toxicology: clinical principles of environmental health*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- Ballantyne, B. Exposure-dose-response relationships. In: Sullivan JB, Krieger GR (eds.). *Hazardous materials toxicology: clinical principles of environmental health*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- Barret JC, Vainio H, Peakall D, Goldstein BD 12th. Meeting of the Scientific Group on Methodologies for The Safety Evaluation of Chemicals: susceptibility to environmental hazards. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105(Suppl. 4):699-737.
- Brilhante MB. Gestão e avaliação da poluição, impacto e risco na saúde ambiental. In: Brilhante OM; Caldas ELQA (eds.). *Gestão e avaliação de risco em saúde ambiental*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1999.
- Burgess WA. Identificação de possíveis riscos à saúde do trabalhador nos diversos processos industriais. Belo Horizonte: Ergo Editora; 1997.
- Camargo OF, Dominguite MCCC, Vieira CC. Manual 3m de proteção respiratória. São Paulo: Departamento de Segurança e Proteção à Saúde da 3m do Brasil; 1999.
- Campanhole HI, Campanhole A. Consolidação das Leis do Trabalho. 99^a ed. São Paulo: Editora Atlas; 1997.
- Carrano AV, Natarajan AT. Considerations for population monitoring using cytogenetics techniques. *Mutation Research* 1988; 204:379.
- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Evaluación epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales. México: ECO/OPS/OMS; 1988.
- Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resoluções do Conama: 1884/1986. Brasília: Secretaria Especial do Meio Ambiente; 1986.
- Counsel in Health and Environmental Science. Elements of toxicology and chemical risk assessment. Washington, D.C.: Environ Corporation; 1986.
- Environmental Protection Agency. Principios de evaluación del riesgo. Mexico: ECO/OPS/OMS; 1991.
- Environmental Protection Agency. Taller de introducción a la evaluación y manejo de riesgos. Elementos para establecer políticas en salud ambiental. Mexico: ECO/OPS/OMS; 1996.
- Ewers U, Krause C, Schulz Wilhem M. References values and human biologic monitoring values for environmental toxins. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1999; 72: 255-60.
- Fernandes HM, Veiga LHS. Procedimentos integrados de risco e gerenciamento ambiental. In: Brilhante OM, Caldas ELQA (eds.). *Gestão e avaliação de risco em saúde ambiental*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1999.
- Fernicola NAGG, Jauge P. Nociones basicas de toxicología. Mexico: ECO/OPS/OMS; 1985.
- Freitas CM, Gomez, CM. Análise de riscos tecnológicos na perspectiva das Ciências Sociais. *História, Ciência, Saúde Manguinhos* 1997; 3(3):485-504.

Gallo MA, Doull J. History and scope of toxicology. In: Amdur MO, Doull J and Klaassen CD (eds.). Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 4th. ed. New York: Pergamon Press Inc; 1991.

Galvão LAC, Tobar CR. Conceitos básicos para a utilização de determinações laboratoriais em Sistemas de Vigilância. In: Câmara VM (ed.). Mercúrio em áreas de garimpos de Ouro. México: ECO/OPS/OMS; 1993. p.1536-42.

Hodgson E, Levi PE, Guthrie FE. Biochemical toxicology: definition and scope. In: Hodgson E, Levi PE (eds.). Introduction to biochemical toxicology. 2nd ed. Appleton & Lange; 1994.

International Agency for Research on Cancer. Genetic and related effects: an updating of selected IARC Monographs from volumes 1-42. IARC Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans, Suppl. 6: 399-401. Lyon: IARC; 1987.

International Programme on Chemical Safety. Principles for the assessment of risk to human health from exposure to chemicals. Geneva: WHO; 1999. Environmental Health Criteria n. 210.

Klaassen CD, Eaton DL. Principles of toxicology. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds.). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 4th. ed., New York: Pergamon Press Inc; 1991.

Klaassen CD, Rozman K. Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds.). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 4th. ed. New York: Pergamon Press Inc; 1991.

Koteles GJ, Bojtor I, Szirmai S, Berces J, Otos, M. Micronucleus frequency in cultured lymphocytes of an urban population. Mutation Research 1993; 319:267-71.

Lucier GW, Schechter A. Human exposure and the National Toxicology Program. Environmental Health Perspectives 1998; 106(10):623-7.

Mendes R. Aspectos históricos da patologia do trabalho. In: Mendes R. (ed.). A Patologia do trabalho. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995.

Menzer RE. Water and soil pollutants. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds.). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 4th. ed. New York: Pergamon Press Inc; 1991.

National Research Council. Environmental epidemiology. Vol. 2. Use of the gray literature and other data in environmental epidemiology. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997.

Perera FP. Molecular epidemiology in cancer prevention. In: Schottenfeld D, Fraumeni DF (orgs). Cancer epidemiology and prevention. 2nd. ed. New York: Oxford University Press; 1996. p.101-15.

Porto MFS, Freitas CM. Análise de riscos tecnológicos ambientais: perspectivas para o campo da Saúde do Trabalhador. Cadernos de Saúde Pública 1997; 13 (Supl.2):109-18.

Salgado PET, Fernícola NAGG. Nociones generales de toxicología ocupacional. Mexico: ECO/OPS/OMS; 1989.

Sipes IG, Gandofi AJ. Principles of toxicology. In: Amdur MO, Doull J, Klaassen CD (eds.). Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 4th. ed. New York: Pergamon Press Inc; 1991.

United Nations Environmental Programme. Chemical Pollution: a global overview. Geneva: UNEP; 1992.

Veiga LHS, Fernandes HM. Avaliação de risco para a saúde humana e ecossistemas. In: Brilhante OM, Caldas ELQA (eds.): Gestão e avaliação de risco em saúde ambiental. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1999.

Yardley-jones A, Anderson D, Lovell DP, Jenkinson, PC. Analysis of chromosomal aberrations in workers exposed to low level benzene. *British Journal of Industrial Medicine* 1990; 47(1):48-51.

Wexler P. The Framework of toxicology information. *Toxicology* 1990; 60:67-98.

World Health Organization. Guiding principles for the use of biological markers in the assessment of human exposure to environmental factors: an integrative approach of epidemiology and toxicology. *Toxicology* 1995, 101:1-10.

5. Introdução ao método epidemiológico: cálculo das taxas de morbidade e mortalidade e estudos epidemiológicos descritivos

O método epidemiológico compreende a identificação e interpretação de padrões de ocorrência de eventos ou danos à saúde, com a formulação e comprovação de hipótese, elaboração de conclusão e aplicação de medidas de controle e prevenção. O método considera inicialmente o questionamento do problema, possibilitando então o desenho e planejamento do estudo, com base nos dados disponíveis e na informação sistematizada.

Os estudos descritivos, como o próprio nome indica, descrevem como ocorrem os efeitos causados à saúde segundo variáveis de interesse do profissional de saúde, ou seja, sexo, idade, ocupação, etc. Os tipos mais utilizados são os de incidência e prevalência, que serão apresentados na seção de indicadores.

5.1. A epidemiologia descritiva

Em sua etapa descritiva a epidemiologia inclui a definição de casos potencialmente causados pelo agente ambiental, visando a diferenciar os casos epidêmicos daqueles de ocorrência habitual na população, e a conseguinte medição do excesso de ocorrência na população estudada, tendo como denominador a população sob risco, ou seja, aquela onde podem ocorrer os casos. Uma vez estabelecido que os casos ocorrem com maior frequência que o esperado, deve-se estabelecer um sistema de pesquisa de casos que permita conhecer melhor sua distribuição na população.

Ao mesmo tempo, devem ser analisados todos os fatores ambientais, geográficos, climáticos, ocupacionais, sociais e genéticos, que permitam gerar hipóteses causais, não devendo descartar-se, de início, nenhuma delas. Em algumas ocasiões, a chave que permite guiar a investigação epidemiológica provém de membros da mesma comunidade, que detectam as associações na observação cotidiana da comunidade. Também, nesta etapa, deve se considerar se existe realmente uma exposição suficiente ao agente ambiental capaz de produzir danos à saúde, ou se somente há o risco potencial de estar exposto.

Por exemplo, estudos sobre os níveis de mercúrio em amostras de cabelo de populações ribeirinhas da bacia do rio Tapajós, na Amazônia, têm evidenciado a existência de uma exposição ambiental significativa (pela ingestão de pescado contendo teores elevados de mercúrio), embora não se tenha ainda constatado a presença do mercurialismo, como doença (Santos *et. al.*, 2000). Entretanto, persiste a possibilidade de riscos à saúde pela exposição contínua a esse agente.

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 à distribuição de doenças (morbidade) ou óbitos (mortalidade). Essas perguntas, que podem variar num espectro relativamente amplo, dependerão da natureza da doença estudada e abrangem questões sobre as pessoas afetadas (sexo, idade, profissão, alimentação, hábitos culturais, etc.), o lugar (local de nascimento, saneamento, distribuição aleatória da doença ou conforme algum padrão determinado como estradas, rios, etc.) e, finalmente, o tempo, segundo o qual a doença se distribui. A patologia estudada possui uma tendência a aumentar ou diminuir ao longo das décadas? Essa 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.

a) Pessoa

A idade é uma das mais importantes variáveis em epidemiologia, sendo levada em consideração na construção de inúmeros indicadores de saúde. Sua apresentação pode ser feita a partir das medidas de tendência central (média, mediana, moda, desvio padrão) ou ainda sob a forma tabular, segundo as faixas etárias de importância para a doença em questão. Está diretamente relacionada ao processo da doença, no sentido de que patologias crônicas precisariam de mais tempo para o seu desenvolvimento. Desta forma, muitos tipos de câncer terão uma incidência (ver adiante) maior em

idades mais avançadas. Intoxicações agudas, acidentes de trabalho, entre outros devem ocorrer naquelas faixas etárias que compõem os profissionais em questão (idade produtiva no caso de acidentes do trabalho). Recomenda-se que o estudo desta variável seja feito num primeiro momento, pelos intervalos pequenos (cinco anos), agrupando-se estas faixas, conforme o necessário, numa segunda etapa.

Na tabela 1-V, por exemplo, podemos observar a distribuição dos casos acumulados de uma doença hipotética no Brasil, durante o período compreendido entre 1980 e 1996. Pode-se observar que: a) no caso desta doença, o grupo mais afetado está compreendido entre os 15 e 49 anos de idade, isto é, a idade produtiva; b) a incidência específica segundo idade é bastante elevada entre as crianças menores de um ano, quando comparadas a crianças nas faixas etárias subseqüentes, sugerindo um componente de transmissão vertical (mãe para o feto); c) a pequena incidência de casos em crianças acima de um ano e em pacientes idosos, torna bem menos provável a presença de um vetor biológico (como por exemplo mosquitos), pois se esse 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).

Tabela 1-V - Distribuição dos casos de uma doença hipotética, segundo faixa etária. Brasil, 1980-1996(*)

Grupo etário	Número	(%)
Menor de 1 ano	1.037	1.2
1 a 4	1.164	1.3
5 a 9	397	0.5
10 a 12	160	0.2
13 a 14	109	0.1
15 a 19	1.976	2.2
20 a 24	9.988	11.3
25 a 29	19.005	21.6
30 a 34	19.466	22.1
35 a 39	14.098	16.0
40 a 44	9.065	10.3
45 a 49	5.045	5.7
50 a 54	2.748	3.1
55 a 59	1.621	1.8
60 e mais	1.581	1.8
Ignorado	639	0.7

A construção das faixas etárias neste caso, que não necessita de sempre seguir tal padrão, obedece à divisão utilizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e outros organismos internacionais, e que consiste em dividir os casos (incidência, mortalidade, etc.) da doença em períodos de cinco anos, acrescida de um maior detalhamento nas idades entre nove a 14 anos, pois seria a população da qual os autores se interessavam em obter maiores detalhes. A vantagem do método adotado pela OMS, advém do fato de que ele permite ao leitor agrupar os casos (com certa limitação) segundo seu interesse, ao mesmo tempo em que fornece algum grau de visualização dos dados. Repare que nossa investigação se resume em procurar alguma concentração de casos ao redor de uma ou mais faixas etárias. Se essas estiverem muito espaçadas, tal visualização não será obtida. Caso a doença em questão afete principalmente menores de um ano, o detalhamento poderá ser realizado nesse grupo específico (menos de uma semana, sete a 28 dias, 29 dias até seis meses, etc.). Felizmente, na maior parte das situações, a doença estudada possui um farto material bibliográfico indicando as faixas etárias de maior risco. Na ausência desses dados, devemos sempre trabalhar com inúmeras faixas, para depois reagrupar os dados.

Quanto ao sexo, 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, provavelmente uma conseqüência da maior procura, pelo sexo feminino, por assistência à saúde, resultando daí a descoberta, muitas vezes precoce, de uma série de patologias; por outro lado, os homens apresentam um maior coeficiente de mortalidade para uma série de doenças, pelos mesmos motivos expostos acima. Ainda em relação a esses dois parâmetros (sexo e idade), 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.

Pode-se imaginar, por exemplo, a comparação entre a mortalidade geral do Brasil (8,6 óbitos por 1.000 hab.) e da Suécia (10,5 óbitos por 1.000 hab.). Num primeiro momento, poder-se-ia acreditar que na Suécia a qualidade de vida seria pior que no Brasil, visto que o segundo 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 no Brasil, esses ocorrem com mais frequência em crianças e adultos jovens.

Quanto aos hábitos culturais, inúmeros estudos mostram a correlação entre diversos hábitos de alimentação, uso da água e formas de lidar com alimentos, lixo, dejetos humanos e animais com um imenso número de patologias. Deve-se, entretanto, analisar cuidadosamente estas relações. O despejo de lixo em rios ou encostas pode ser visto como uma alternativa à ausência de um sistema de coleta eficiente. Mesmo nas grandes cidades, onde o sistema existe, a permanência de lixo por muitas horas pode, na verdade, ser lido como a ausência de algum morador que possa levar os resíduos domésticos numa hora mais próxima da coleta (já que todos os membros de uma família saíram para trabalhar de manhã, voltando apenas à noite). A criação de reservatórios de água inadequados nas residências é, na verdade, uma alternativa à deficiência no abastecimento. O cuidado que devemos ter, portanto, é o de separar o que é cultura, que pode ser modificada (não com pouca dificuldade), com técnicas de comunicação das soluções criadas por uma comunidade para resolver problemas ligados à oferta de serviços públicos. Neste último caso, repare que insistir em tampas para os reservatórios de água, ou em sua cloração representa, de fato, ações paliativas ao problema principal (falta de abastecimento satisfatório, coleta deficiente de lixo, etc.).

Nos ambientes de trabalho, diferentes proporções de doenças em determinadas seções de uma fábrica, poderiam na verdade, traduzir as diferentes proporções de homens/mulheres, idade, etc. Na prática, portanto, não basta descrever as doenças presentes nos diversos setores de produção, mas sim o caminho percorrido pelo trabalhador nesta e em outras profissões já exercidas. Para se concluir qualquer estudo sobre uma comparação que incorpore populações diferentes no tempo ou no espaço, deve-se, antes de tudo, padronizar as populações que estão sendo comparadas. A Saúde do trabalhador já identificou inúmeras patologias decorrentes da exposição de trabalhadores. Além do estudo de tais fatores, a vigilância ambiental deve se preocupar também com os resíduos lançados no ambiente, levando essas mesmas doenças à população em geral. O conhecimento das substâncias tóxicas produzidas, bem como seu despejo no ambiente, representam uma área de conhecimento obrigatório para executar esta função. Por outro lado, a complexidade e diversidade dos produtos produzidos e resíduos (químicos, orgânicos, radioativos, magnéticos) tornam obrigatório a existência de uma equipe multiprofissional com acesso a laboratórios. Uma dificuldade adicional é o permanente despejo de novos produtos, bem como a combinação desses com o ambiente, e os resíduos nele existentes.

Outros fatores como hábito de fumar, atividade física, renda, condições de moradia, estado civil, consumo de bebidas alcoólicas, uso de drogas, remédios, etc., são também extremamente importantes, no sentido de se relacionarem com inúmeras doenças.

b) Lugar

A distribuição geográfica dos casos de uma doença interessa ao profissional de saúde, pois uma simples inspeção dos dados pode indicar se os casos se encontram dispersos, ou formando conglomerados (concentrações). Esse reconhecimento, pode variar desde métodos rotineiros de construção de mapas até instrumentais mais elaborados, oriundos da Geografia, Geologia, Meteorologia, etc., e nos permite elaborar algumas hipóteses sobre os meios de transmissão, tais como a importância da veiculação hídrica, locais naturais de aglomeração, fontes comuns, etc.

O mapeamento de um depósito de resíduos perigosos, garimpo etc., bem como o local de moradia das pessoas, é uma medida de extrema importância. Como exemplo, locais de queima de ouro formam centros de poluição que transcendem o próprio local de trabalho. Dejetos industriais podem traduzir importantes consequências biológicas que poderão ser estudadas espacialmente. Num nível de microanálise, seria interessante conhecer os diversos subgrupos populacionais (em cada cidade) que possam vir a formar quase que guetos ao redor de seus locais de moradia ou trabalho, onde uma dada doença poderá ser mais prevalente. Este último item talvez perca um pouco de importância nas grandes cidades, nas quais mecanismos de locomoção não chegam a se tornar um empecilho para grandes deslocamentos dentro desta; entretanto, esse é um ponto importante na Epidemiologia para muitas doenças transmissíveis, bem como na poluição ambiental.

Como exemplo para se entender a importância destas variáveis na investigação epidemiológica, vale citar o estudo de John Snow, famoso médico britânico do século XIX e, principalmente, por ser uma pessoa organizada em termos metodológicos, conseguiu elucidar o mecanismo de transmissão da cólera, ao formular três tipos de perguntas: quem

estava adquirindo a infecção (tipo de trabalho, renda, escolaridade, hábitos higiênicos, etc.); qual a localização espacial dos doentes, bem como a referência desses em relação às fontes de água existentes; e, finalmente qual 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. Hoje a epidemiologia está trabalhando em métodos que aplicam todo um arsenal estatístico à distribuição espacial, sendo encontrados na literatura inúmeros trabalhos que abordam as relações espaciais de doenças, tais como, câncer, defeitos congênitos, malária, dengue, violência, etc.

c) Tempo

A análise de um surto, seja de origem ambiental ou não, quando registrado num histograma (um gráfico em que 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 (transmissão de uma pessoa infectada para outra suscetível, pela fonte comum, etc.). Doenças e agravos como a malária, sarampo, poliomielite, câncer, violência, enfim, todas as doenças possuem inúmeros itens que podem ser revelados pela sua distribuição temporal, sendo que esta poderá ajudar na estimativa de seu comportamento atual, bem como, na predição de tendências futuras. Por exemplo, existem estudos relacionando a quantidade de poluentes atmosféricos à mortalidade por doenças respiratórias (Saldivar *et. al*, 1995). Acidentes automobilísticos são claramente relacionados ao dia e horário da semana. Acidentes em fábricas costumam ser mais frequentes quando se aproxima o horário do almoço ou o horário de saída. Também são consideravelmente maiores nas segundas e sextas-feiras (Hale & Hale, 1972).

Existem inúmeros outros exemplos a serem citados. Intoxicações por agrotóxicos estão obviamente associadas a um dado período do ano. Vale lembrar a influência de inúmeros fatores que atuam simultaneamente. Um maior consumo de álcool, no final de semana, pode ter uma conseqüência na segurança do trabalho nas segundas-feiras. É importante lembrar que uma maior ou menor proporção de acidentes estará diretamente ligada ao número de trabalhadores exercendo sua função, bem como o total de horas trabalhadas pelo grupo em risco.

d) Agente

Em epidemiologia ambiental, também se considera como elemento de estudo os atributos do agente ambiental investigado, abrangendo as suas características no ambiente e nos seres vivos, inclusive no homem. Assim, incluem-se dados sobre seu ciclo no ambiente, mecanismos de bioacumulação, biomagnificação, exposição, absorção, toxicocinética, toxicodinâmica, excreção dos organismos.

O esquema a seguir ilustra questões relacionadas aos vários elementos de estudo, visando a levantar diferenças na apresentação desses atributos entre os grupos ou dentro dos grupos estudados.

Quadro 1-V - Elementos de estudos dos agentes

Aspectos Considerados	Dados sobre exposição
Emissão	Quem está exposto às mais altas emissões?
Depósitos	Quem está exposto de maneira prolongada a determinadas concentrações?
Características Tópicas	Quem está em contato com substâncias mais tóxicas?

5.2. Os estudos descritivos/indicadores de saúde

A idéia básica dos indicadores de saúde (coeficientes ou taxas) 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 esse 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 1999. À primeira

vista, B parece ter uma situação menos controlada para a doença em questão. Se avaliarmos as duas cidades em função de suas respectivas populações (100 pessoas na cidade A e 100.000 em B) essa impressão inicial se mostrará completamente infundada, visto que 10/100 representa que nessa cidade, ocorreu ao longo de 1999, um caso em cada 10 habitantes (ou 100 casos por 1.000 habitantes), enquanto que em B, teremos 100/100.000, ou seja, um caso para cada 1.000 habitantes (um número cem vezes menor). Podemos 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).

Os coeficientes de morbidade têm por função, relacionar pessoas doentes com a população de onde estas advêm, dentro de um intervalo de tempo determinado. Neste sentido, tais indicadores representam a tentativa de expressar uma idéia acerca da doença (no caso da morbidade) ou até morte (neste caso, os coeficientes de mortalidade), numa dada população espacial e temporalmente definida.

5.2.1. Os indicadores de morbidade

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 1999, 1.049 casos novos de intoxicações por metais entre os maiores de 15 anos, e que a população dessa faixa etária para o meio deste intervalo (junho de 1999) seja de 10.000.000. Neste caso, a incidência será 1.049/10.000.000, 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 um caso para cada 10.000 habitantes. Uma das principais vantagens desta taxa é a de permitir visualizar o desenrolar de uma epidemia (número de casos acima do esperado para o lugar em um determinado tempo) ao longo de um intervalo temporal qualquer (dias, semanas, meses, anos ou décadas). Além disto, essa medida pode servir para a comparação entre duas populações distintas (em termos de local ou tempo), desde que as populações apresentem padrões semelhantes de distribuição por sexo, idade, etc.

Nos casos em que epidemia se restringe a uma população fechada, geralmente calcula-se a Taxa de Ataque, que pode ser definida como um caso especial da incidência, quando o tamanho da população, espaço ou tempo é limitado (vazamento de algum produto industrial, intoxicação alimentar, etc.). Nesta taxa, o denominador é composto pela população realmente exposta. Como exemplo, elimina-se dos expostos o indivíduo vacinado para a doença epidêmica.

A prevalência é constituída pelo total de casos novos acrescidos dos casos antigos da doença em questão (todos os casos), 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.

Quadro 2-V - Características dos estudos descritivos

Estudos de incidência	Estudos de prevalência
Refletem o fluxo do estado de saúde para o de doença na população	Representam a proporção da população que, em determinado momento, apresenta a doença (depende da incidência e da duração da doença).
Referem-se a período	Referentes a determinado momento ou período.
Casos novos	Casos existentes (novos e antigos)
Doenças agudas (ex.: infarto do miocárdio). Fundamental utilização em: · investigação causal · avaliação de medidas preventivas	Doenças crônicas (ex.: diabetes) Muita utilidade em: · estudos de planejamento de serviço · estimação de necessidades essenciais

Tomemos por exemplo duas doenças A e B, onde a primeira (figura 1-V) evolui de forma crônica (câncer ocupacional, hipertensão, diabetes, pneumoconioses, etc.), e a segunda (figura 2-V) de forma aguda (gripe, intoxicação, apendicite, etc.). Vamos supor ainda que seja nosso desejo calcular as duas medidas (incidência e prevalência) as duas 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 1-V, 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, dois 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 obter principalmente informações acerca da prevalência (para definir, por exemplo, quantos leitos devem ser reservados, quantos medicamentos devem ser adquiridos, etc.). No caso da doença ser aguda (figura 2-V), 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). Portanto, podemos criar uma função relacionando os dois coeficientes, que será: $Prevalência = Incidência \times duração$, ou seja, quando a doença for aguda (duração pequena), a incidência e a prevalência se equivalem.

Figura 1-V: Representação gráfica de uma doença hipotética por mês do ano

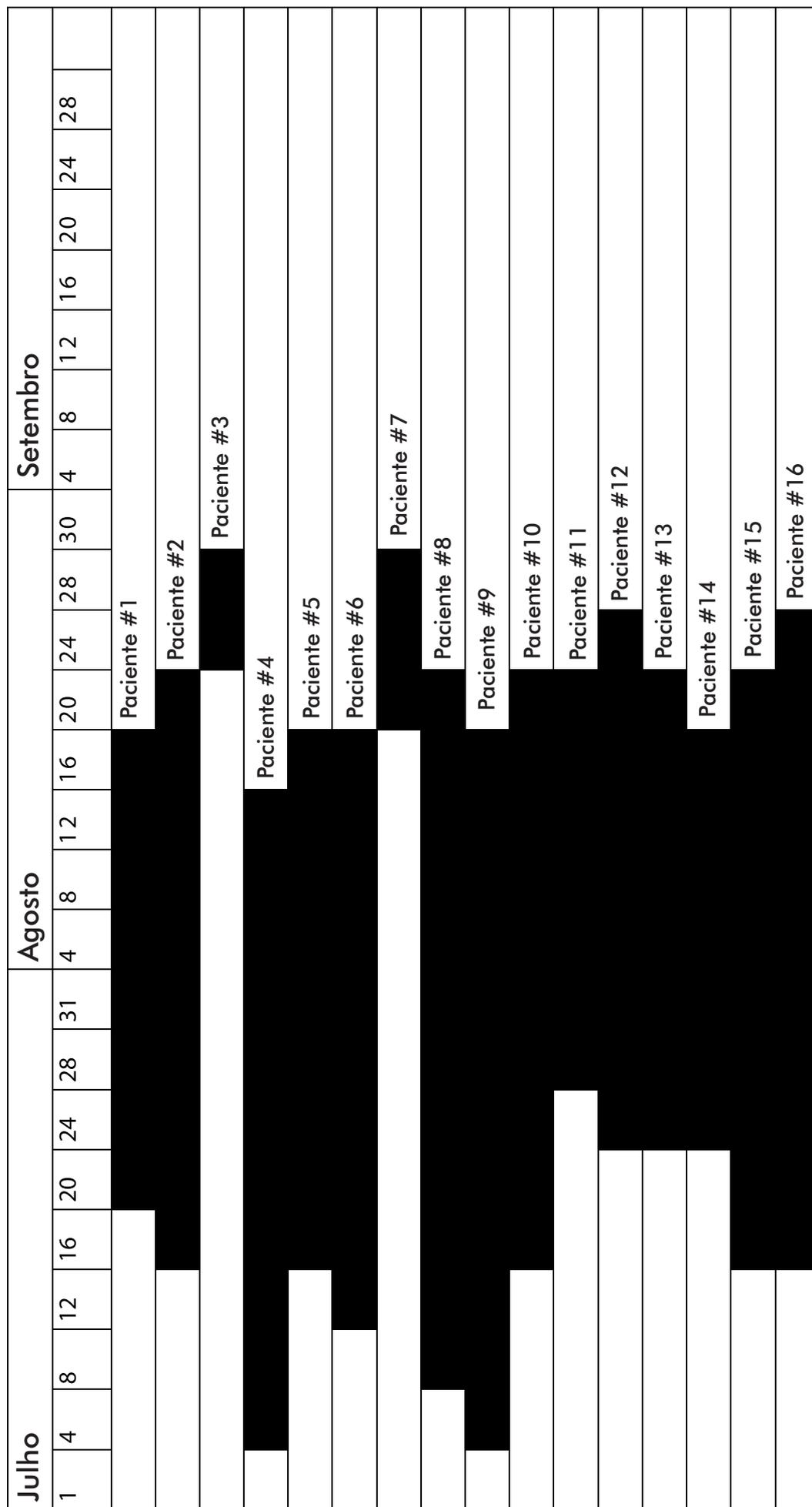


Figura 2-V : Representação gráfica de uma doença hipotética por mês do ano

Julho							Agosto							Setembro													
1	4	8	12	16	20	24	28	31	4	8	12	16	20	24	28	30	4	8	12	16	20	24	28	31			
Paciente #1																											
Paciente #2														Paciente #3													
Paciente #4														Paciente #5													
Paciente #6														Paciente #7													
Paciente #8														Paciente #9													
Paciente #10														Paciente #11													
Paciente #12														Paciente #12													

5.2.2. Os indicadores de mortalidade

Quanto aos indicadores de mortalidade, reconhece-se uma certa incoerência ao se trabalhar ou estimar a saúde de uma população, a partir dos dados de morte. Entretanto, o óbito, por possuir a propriedade de ser um evento único e importante em qualquer sociedade, possui um registro muito mais fidedigno que a ocorrência das doenças, permitindo conclusões muito mais próximas da realidade do que as que poderíamos chegar baseados apenas na morbidade notificada. Nos países em desenvolvimento, tais como o Brasil, a notificação compulsória de doenças possui, salvo raras exceções, uma grande lacuna de informação em virtude dos inúmeros fatores, tais como a não notificação das doenças e a lentidão com que o estado processa e retorna a informação para os profissionais de saúde, etc.

Os princípios básicos dos coeficientes de mortalidade são semelhantes aos discutidos no item referente à 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 é muito utilizado, devendo 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 a composição etária. Da mesma forma que o PIB (total da renda produzida por uma nação, dividida pelo número de habitantes da mesma) não indica em absoluto a qualidade 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 (ver comparação anterior entre o Brasil e a Suécia).

Mortalidade Geral = Número de óbitos /população X 10 ou uma potência de 10

b) Mortalidade e morbidade 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 da Suécia ficou fortemente prejudicada, em virtude da diferente composição populacional dos dois países. Os coeficientes gerais de mortalidade e morbidade estão sempre presentes nos dados de saúde dos diversos setores que podem ser analisados pela epidemiologia. Se estivermos contabilizando os acidentes fatais por intoxicação numa empresa a sua mortalidade geral na empresa seria:

$$\frac{\text{Nº de acidentes fatais p/intoxicação, agosto, 1999}}{\text{Total de profissionais na empresa, Agosto, 1999}}$$

De fato, se numa empresa qualquer, onde um sistema de vigilância tenha sido montado, esta taxa esteja situada ao redor de 30 acidentes mensais com morte, numa população de 2.000 profissionais, Veremos que a taxa geral de mortalidade por acidentes seria de:

$$\text{Taxa de mortalidade} = \frac{30 \text{ acidentes com morte}}{2.000 \text{ profissionais}} = 15/1.000 \text{ profissionais.}$$

Existe entretanto um problema básico relacionado a essa mortalidade, uma vez que nem todos os profissionais que trabalham na empresa, o fazem em igualdade de exposição ao risco de se acidentarem, isto é, existe uma série de pessoas que não estão ligadas diretamente à produção (secretárias, chefias administrativas, etc.) e outras para as quais o risco de exposição é diferente (operários nas linhas de produção).

Uma maneira de reanalisar esses dados consistiria em estudar a mortalidade específica segundo a categoria profissional (acidentes por operários, secretárias, etc.) como ilustrado abaixo:

Mortalidade específica por operários ligados à produção:

$$\frac{\text{Nº de operários mortos da linha de produção, agosto, 1999}}{\text{Total de operários da linha de produção, agosto, 1999}}$$

Mortalidade específica por pessoal administrativo:

$$\frac{\text{Nº de pessoas mortas da área administrativa, agosto, 1999}}{\text{Total de pessoas da área administrativa, agosto, 1999}}$$

A importância dessas taxas é de tal monta, que se pode 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 um ano, um a quatro, cinco a 19, 20 a 49 e finalmente 50 anos ou mais.

Com tal subdivisão, Moraes obtém quatro tipos de curvas (padrões de saúde denominados de muito baixo, baixo, regular e elevados. 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 gráfico semelhante aos outros países mais desenvolvidos.

c) Coeficiente de mortalidade infantil: Vale também enfatizar a importância da mortalidade infantil, representada pela razão entre o número de óbitos de menores de um ano de idade pelos nascidos vivos. Este indicador é sempre relacionado a mil nascidos vivos (10^3). As crianças até um ano de idade são susceptíveis a muitas doenças, inclusive aquelas causadas por fatores ambientais. Algumas populações são especialmente sensíveis às diversas patologias. Idosos sofrem não só as conseqüências de toda uma exposição passada a uma série de fatores químicos, exposições profissionais entre outros, bem como são mais susceptíveis, pela diminuição da resistência orgânica, para uma série de doenças (respiratórias, fraturas, acidentes e outras). Gestantes são particularmente susceptíveis às exposições químicas e biológicas de inúmeros produtos, podendo também, pela placenta, atingir o feto. Acidentes de trajeto (atropelamento) incidem de forma importante nas crianças (em quase todos os países) e idosos, enquanto que a violência atinge pesadamente os adolescentes, principalmente do sexo masculino.

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. Esse fato é baseado no argumento de que crianças menores de um 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 dessas crianças; neste caso, a mortalidade infantil pode ser elevadíssima, 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.).

Tendo em vista que inúmeros fatores poderão influenciar a mortalidade no primeiro ano de vida, e que esta é a fase mais crítica da vida (em qualquer sociedade, a maior parte dos óbitos infantis ocorre neste período), pode-se 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.

A Mortalidade Infantil Tardia relaciona o número de óbitos em crianças maiores de 28 dias e menores de um ano, durante um ano, numa área considerada, dividido pelo número de nascidos vivos na mesma região e tempo. Repare que ao considerar apenas os óbitos nesta faixa etária, o impacto do ambiente neste indicador será extremamente forte, isto é, essas 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 tal 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.

A Mortalidade Infantil neonatal (precoce) 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.

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

Ainda a partir dos dados de morte, a taxa de letalidade é definida como o total de óbitos por determinada doença, dividido pelo total de casos da mesma doença. Essa 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 precoces realizados.

5.2.3. Os estudos ecológicos

Os estudos ecológicos são voltados a grupos populacionais utilizando índices ou taxas de mortalidade e morbidade, variáveis ambientais, culturais, socioeconômicas. É considerado por muitos autores como um estudo analítico. Em Saúde Ambiental geralmente comparam-se registros temporais de dados de exposição com os de efeitos adversos. A dificuldade para realização deste tipo de estudo é relacionada com a precariedade dos registros tanto dos dados de exposição, como dos efeitos adversos para a saúde.

Entre suas limitações, destacam-se o fato de utilizarem valores médios (podem desvalorizar aspectos importantes de subgrupos da população estudada) e serem estudos de longa duração, dependentes de fontes de coleta, registros e medições, o que dificulta aplicação em áreas de populações instáveis. Apresentam como principais características:

- levantar hipóteses (podendo testá-las);
- utilizar variáveis agrupadas (perspectiva integralizadora);
- relacionar o grupo populacional com as variáveis em estudo;
- realizar uma abordagem geográfica.

5.3. A padronização para interpretação de taxas

Muitas vezes, para a interpretação de algumas taxas é necessária que haja uma padronização das informações. Um dos métodos utilizados chama-se “método direto de padronização”.

Imaginemos dois hospitais A e B, ambos com unidades de internação para pacientes acidentados. Digamos que no ano de 1992, ambos internaram 1.000 doentes. No primeiro hospital (A), ocorreram 700 óbitos, enquanto que no segundo ocorreram 100. Desta forma, podemos dizer que a taxa de mortalidade para pacientes acidentados nos dois hospitais, foi respectivamente de 70% e 10%. Baseando-se nesses dados pode-se inicialmente concluir que o hospital B apresenta um melhor corpo clínico ou equipamentos mais modernos do que o hospital A (ver tabela 2-V). Vamos, nesse exemplo, estabelecer, em nome da simplicidade, que os acidentes pudessem ser divididos em três grandes grupos: casos leves, moderados e graves.

Tabela 2-V - Óbitos segundo hospital, local X, ano Y

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

Observando a tabela 3-V, 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 tal hospital atende doentes muito graves. A padronização é um método que pretende responder à seguinte pergunta: Se os dois hospitais atendessem a pacientes com igual gravidade, como seria o perfil de mortalidade em cada um?

Tal 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.

Tabela 3-V - Óbitos segundo hospital e gravidade, local X, ano Y

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

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} = 100/00 = 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 4-V), enquanto o inverso acontece no 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.

Tabela 4-V - Padronização dos hospitais A e B pelo método direto, local X, ano Y

População padrão	Hospital A	Hospital B
Casos leves = 830	830 x 0 = 0	830 x 3,6% = 29,9
Casos moderados = 70	70 x 10% = 7	70 x 21,4% = 15
Casos graves = 100	100 x 82,1% = 82,1	100 x 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

5.4. Tipos de variáveis

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

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

b) Variáveis ordinais - é o caso em que 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.).

c) 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).

d) Razões - de modo simplificado, podemos dizer que nessas 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 os profissionais de saúde. Para todos os efeitos, qualquer das análises aqui discutidas, (e muitas das que não serão), os testes estatísticos serão idênticos para essas categorias. Variáveis intervalares ou de razão podem, dependendo do interesse do investigador, serem tratadas como nominais ou discretas (pressão arterial - alta, baixa, normal), mercúrio no ambiente (fora ou dentro dos limites de normalidade).

5.5. A análise univariada dos dados descritivos

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 (presença de valores extremos), tipo de distribuição estatística, etc.

5.5.1. 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 m , é definida como a soma de todos os números da distribuição, dividida pelo n .º de observações realizadas.

Supondo-se que os dados consistem de três contagens de leucócitos (5.000, 5.500 e 12.000).

A média será então de $5.000 + 5.500 + 12.000/3 = 7.500$.

Repare que essa 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 5.500, pois dos três valores existentes, o segundo (5.500) 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 selecionar os dois números centrais (em nosso caso, 5.500 e 6.500) e calcular sua média. Ex.: 5.000, 5.500, 6.500, 12.000 $P = 6.000$. ($5.500=6.500/2$). 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). 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.

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, bem como diante de amostras relativamente pequenas (menos de 30 pacientes). No mundo 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 profissional da vigilância. Serve de pouco consolo o fato de se saber que ao retirarmos infinitas amostras (pequenas) de uma população, à 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 atentos para que nossa distribuição apresente características “especiais” e que os testes estatísticos, a serem aplicados, deverão levar em conta essas características.

5.5.2. Medida de variabilidade

As análises das medidas de variabilidade são fundamentais para a correta interpretação dos dados e não devem ser negligenciadas. As três 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. O desvio padrão, é a mais conhecida dessas medidas.

Para se compreender esse 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:

- subtrair 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 5-V. 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. Essa é uma das propriedades da média, ou seja, a soma das diferenças será sempre igual a zero.

Medidas interpercentis, são de certo modo, conhecidas pelos profissionais de saúde, 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.

Tabela 5-V - Simulação dos salários de cinco médicos trabalhando numa clínica privada

	Salário	Média	Salário – Média
1	400,00		$400 - 25.000 = - 24.600$
2	400,00		$400 - 25.000 = - 24.600$
3	450,00		$450 - 25.000 = - 24.550$
4	500,00		$500 - 25.000 = - 24.500$
5	123.250,00		$123.250 - 25.000 = 98.250$
Total	125.000,00	25.000,00	0

Se uma distribuição for extremamente dispersa, 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, tal amplitude deverá ser pequena. Finalmente temos a amplitude que é calculada pela subtração do maior pelo menor valor encontrado. Essa 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.

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).

5.6. A população a ser estudada: amostra ou censo?

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 1.000 trabalhadores (que representa o universo, ou seja, todos os funcionários somam 1.000 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. Essa 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 esse 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 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 essa, 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. À medida que aumentamos essa 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 e 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 à 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 três tipos de profissionais no que tange ao risco de infecção pela hepatite B: pessoal administrativo (risco baixo - prevalência de 0,2 casos por 1.000 funcionários), médicos, enfermeiras, etc. em enfermarias com poucos procedimentos invasivos (risco menor de exposição) com prevalência de dois casos por 1.000 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 esse 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 é a forma pela qual a amostra será coletada. Na fábrica, não seria difícil coletar a ficha de todos os funcionários, numerá-las para depois sortear-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 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 à renda).

Profissionais ligados à vigilância ambiental em saúde necessitam realizar estudos em campo para verificar a prevalência de doenças antes e após diversas medidas de controle, verificar a prevalência de doenças, acompanhar coortes populacionais, etc. A discussão que se segue não pretende substituir um estatístico, que seria um importante profissional para fazer parte da equipe responsável pela vigilância. Por outro lado, é sempre interessante que os pesquisadores tenham ao menos uma noção da amostra necessária a um estudo, antes mesmo de conversar com um estatístico.

Um grupo da saúde ambiental realiza um estudo seccional (inquérito, estudo de prevalência, etc.) medindo a proporção de pessoas de uma amostra de uma comunidade que utilizam água para consumo sem qualquer tratamento prévio. Após uma campanha de educação sanitária, os pesquisadores voltam a medir essa proporção. Um inquérito foi realizado numa comunidade, medindo a prevalência de doenças respiratórias, repetindo-se esse estudo, após a instalação de um complexo industrial.

Existem basicamente dois tipos de erros que devemos evitar quando realizamos um estudo como os mencionados acima. Embora o texto a ser discutido adiante possa ser aplicado em qualquer estudo estatístico, nossa discussão aqui ficará restrita à comparação de duas proporções obtidas de amostras distintas.

Na tabela 6-V, vemos uma ilustração do nosso problema, isto é, duas proporções foram obtidas da comunidade (proporção de uso de água contaminada antes e após um programa de educação em saúde) e desejamos medir se houve ou não impacto decorrente das palestras. Pela tabela 6-V, temos uma visão teórica das conclusões dos inquéritos (houve ou não diferença) quando contraposta à verdade. O primeiro erro que podemos cometer é de concluirmos que houve um impacto das campanhas quando esse na verdade não ocorreu (erro tipo I). Esse erro é sempre um objeto importante na concepção dos pesquisadores, resultando daí em tentativas de minimizá-lo. Ao conversar com um estatístico esta é uma pergunta que se deve responder, pois o tamanho da amostra irá depender desta decisão. Se estabelecermos que o erro tipo I (ou α) não é importante, na prática estaremos dizendo que esse erro poderá ser grande (ao redor de 10% ou 20%). O preço a pagar será uma amostra pequena, com alta probabilidade de cometer tal erro. Na prática, pesquisadores tendem a desejar que o erro tipo I (ou α) seja o menor possível (dentro das suas possibilidades orçamentárias) o que na prática significa uma variação ao redor de 1% a 5%.

Tabela 6-V

Resultado do Estudo	Verdade	
	Existe diferença	Não existe diferença
Existe diferença	Acerto	Erro tipo I (α)
Não existe diferença	Erro tipo II (β)	Acerto

O segundo tipo de erro (Tipo II ou β) consiste em concluir que não há diferença nas duas proporções sendo analisadas (a prevalência de doenças respiratórias não aumentou após a entrada do pólo industrial, ou que não houve impacto nos programas de educação), quando na verdade houve impacto ou a prevalência de fato aumentou. A probabilidade em se detectar este segundo erro (erro tipo II ou β) é conhecido como poder do teste, sendo calculado como $1 - \beta$. O mesmo princípio discutido para o erro α também vale aqui, isto é, quanto menor o erro tipo II que se deseja cometer, pagamos como preço, uma amostra maior. Na prática, podemos estabelecer que o erro β como sendo quatro vezes maior que o α , isto é, se estabelecermos que o erro tipo I será de 5%, o erro β ficará como 20%, nos dando um poder de teste de 80%. Alternativamente, se o erro I for estabelecido como 1%, podemos localizar o erro B como algo próximo a 4%.

Exemplos:

a) um grupo responsável pela vigilância ambiental em saúde pretende realizar um estudo em duas comunidades (A e B). Acredita-se que a prevalência de doenças respiratórias na comunidade A seja de 10% (P_1). Novas indústrias foram instaladas na comunidade B, onde acredita-se que a prevalência de doenças respiratórias deva se situar ao 20% (P_2). Os pesquisadores estabeleceram o erro α em 1% e o β em 5% (poder do teste = 95%). Nestas condições a amostra que será calculada (para cada grupo) será de 471 entrevistas. Devido ao custo e tempo necessário para a realização dessas, os pesquisadores resolveram “afrouxar” um pouco os parâmetros de α e β , estabelecendo-os como 5% e 20% respectivamente. Nesta nova situação, a amostra resultante será de 219 para cada cidade. As diversas prevalências de A e B representam uma estimativa baseada na experiência dos pesquisadores. As variações de α e β formam faixas de “negociação” entre a precisão desejada e o custo da amostra propriamente dita;

b) uma equipe da vigilância ambiental em saúde pretende estimar a prevalência de diarreia numa comunidade onde o saneamento é precário. Digamos que a referida população seja grande o suficiente para que a consideremos infinita (mais de 3.000 pessoas). Utilizando o *Epitable* (proporção simples) teremos que estabelecer a precisão desejada (5%), a prevalência esperada (15%) e α (5%). Teremos uma amostra de 256 pessoas como resultante. Se caso quisermos um estudo mais preciso (precisão = 1%) o preço a ser pago será o de uma amostra de 425 indivíduos. Se a população não for infinita, ou seja, uma vila com no máximo 300 pessoas, a amostra, mantendo as condições acima, seria de 287; e

c) a equipe de vigilância sanitária pretende selecionar em um ou mais hospitais crianças que nasceram com determinada deformação congênita. Como grupo de comparação, os pesquisadores selecionam um controle para cada caso, selecionando crianças normais nascidas na mesma maternidade em um momento do tempo próximo ao caso. Perguntas acerca da moradia, gestação das mães, exposições ambientais, etc. serão formuladas (ver texto sobre estudos analíticos). Analisando o programa *Epitable*, para cálculo amostral em estudos caso controle, teremos que estabelecer alguns parâmetros quais sejam o número de controle por caso (um controle por caso em nosso exemplo), a razão de chances que se deseja detectar (digamos que se estime que as malformações sejam três vezes mais frequentes entre as gestantes expostas a um determinado poluente do que entre as não expostas), percentual de exposição destes poluentes entre os controles (digamos que seja de 5%), erro α (5%) e poder do teste ($1-\beta = 80\%$). Em tal situação a amostra resultante seria de 200 pessoas para cada grupo. Caso a doença não seja tão freqüente na população, podemos lançar um artifício que seria α de se obter mais do que um controle para cada caso. Se mantivermos fixos todos os parâmetros anteriores, utilizando três controles para cada caso, a amostra passa a ser de 141 casos e 423 controles.

Da discussão destes exemplos podemos tirar algumas conclusões:

- ter suporte de um estatístico é fundamental, o que não quer dizer que pesquisadores não devam pensar um pouco sobre o tamanho amostral antes de discutir o assunto com um profissional da área;
- podemos reduzir o tamanho amostral utilizando métodos que reduzam a variabilidade das medidas (métodos mais precisos de diagnóstico);
- devemos pensar em formas alternativas para o desenho do estudo, pela subdivisão da população em estratos das diferentes variáveis de interferência (confusão);
- podemos lançar mão de técnicas de pareamento ou ainda reduzir a variabilidade estudando gêmeos, quando possível; e
- aconselha-se fortemente que exercícios sobre cálculo amostral (existem inúmeros livros de estatística no mercado) sejam estudados por programas como o *Epitable* ou similares.

5.7. 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 à doença, bem como àqueles que são desconhecidos do pesquisador. Existem inúmeros métodos de randomização, alguns dos quais serão aqui abordados.

A randomização por alocação fixa seleciona indivíduos, segundo uma proporção fixa, (geralmente 50%) e é dividida em três métodos: simples, por blocos e estratificada.

a) Simples

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 (um, dois, três, etc.). Se apontarmos para um canto qualquer da tabela (ver tabela 7-V), 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 um a cinco (digamos três), pegar o terceiro paciente, pular cinco, pegar o oitavo, 13º e assim por diante. Esta tabela foi criada a partir do programa EXCELÒ (“clcando” 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 zero e um, em nosso caso, multiplicamos este por 100 (para podermos sortear 20 números entre zero e 100). Obviamente, caso um número sorteado apareça novamente, nós o desprezamos, selecionando o próximo da lista.

Tabela 7-V - Sorteio de um conjunto de números pelo 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 nove e 98, o que nos forçaria a selecionar outro paciente.

Centenas de programas podem realizar esse sorteio, desde calculadoras de bolso, até o Programa EpiInfo, 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).

b) A randomização por blocos

Se dividirmos o total da amostra em diversos blocos, de tamanho dois, quatro, 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 tal 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 a se beneficiar do novo tratamento. Outro problema importante reside na análise dos dados propriamente ditos. A maioria dos métodos estatísticos 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.

c) A 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 (tempo de moradia em locais poluídos, história profissional, 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 um) 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 às variáveis fundamentais a serem controladas. Outra desvantagem é a de que em estudos longos (dois ou mais anos) fatores inicialmente controlados (trabalhar numa dada empresa) poderão ser considerados posteriormente como pouco importantes, enquanto que outros não controlados (jornada de trabalho, poluentes próximos à moradia, hábitos culturais, poluição da água de consumo no domicílio do trabalhador) 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.

5.8. A coleta de dados nos estudos epidemiológicos

Das inúmeras formas de coleta de dados nos estudos seccionais, é possível resumi-las em aproximadamente quatro grupos (fontes documentais, observação, questionários enviados pelos correio e entrevistas). Neste texto, estaremos abordando os dois últimos, sendo que existe uma vasta bibliografia acerca dos primeiros dois métodos.

a) Questionários enviados pelo correio: muitas são as vantagens deste método. Não é difícil imaginar que o custo operacional de se realizar entrevistas pelos 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 esse 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.

b) 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. (Câmara *et al*, 2000).

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 entrevistado não tenha margem de diferenciação). Por exemplo, 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 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 indicadas.

5.9. Referências bibliográficas

Arriagada MS. Epidemiología ambiental. Boletín Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile 1994; 23:50-2.

Câmara VM, Tavares LMB, Filhote MIF, Malm O, Perez MAa. A Program for The Control of Indoor Pollution By Metallic Mercury. Environmental Research 2000; 83(2):110-6.

Hale AR, Hale M. A Review of the Industrial Accident Research; Methods and Approaches. New York: Harper And Row; 1972.

Saldivar PHN, Pope CA, Schwartz J, Dockery DW, Lichtenfelds PSO, Salge JM. Air Pollution and Mortality in Elderly People: A Time Series Study in São Paulo. Archives of Environmental Health 1995; 50:159-63.

Santos ECOS, Jesus IM, Brabo ES, Loureiro ECB, Mascarenhas AFS, Weirich J, Câmara VM, Cleary D. Mercury Exposure in Riverside Amazon Communities in Pará, Brazil. Environmental Research 2000; 84:100-7.

6. Desenho de estudos epidemiológicos analíticos para vigilância ambiental em saúde

O estudo do tipo analítico tem como principal objetivo a evidência da causalidade (relação causa e efeito) entre a exposição a algum fator ambiental com o aparecimento de um determinado efeito na saúde (acidente ou doença). São geralmente estudos comparativos, isto é, compara-se à ocorrência de algum fator no grupo estudo e em um outro grupo o mais semelhante possível, que tenha como diferença somente a ausência à exposição ao fator que se quer estudar (grupo comparação). Caso a diferença pelos testes estatísticos seja significativa (pequena probabilidade de erro), pode existir a relação causal estudada. Os principais tipos de estudos analíticos são: seccional ou transversal; coorte; coorte histórica e caso-controle e experimental.

Na fase descritiva da epidemiologia, são selecionadas e definidas claramente as hipóteses que serão submetidas à análise. Cada hipótese levantada poderá orientar o desenho de algum estudo que melhor poderá testá-la (estudo analítico), o qual deverá ser cuidadosamente planejado, para o melhor aproveitamento dos resultados.

A hipótese é uma tentativa de explicação do problema levantado (hipótese alternativa), a qual será confrontada com a sua negação (hipótese nula) pela observação ou experimentação conduzida pelo estudo. A hipótese alternativa pressupõe a existência de diferença entre os grupos ou subgrupos estudados em relação a um fator ou variável, enquanto a hipótese nula *nega* que exista tal diferença. A hipótese orienta a construção metodológica do estudo, que visa a testar a validade da mesma, levando a sua aceitação ou rejeição.

Vale ressaltar que, na realidade, os efeitos, causados à saúde estão relacionados com outros fatores e condições (multicausalidade). Normalmente existe uma causa necessária (fator que está sempre presente para que o efeito ocorra) e causas suficientes (fatores ou condições que podem contribuir ou desencadear este efeito). O resultado de um estudo epidemiológico evidencia a relação entre a variável (fator ou condição ambiental) com o efeito. Para que esta associação seja posteriormente aceita pela comunidade científica, existem os denominados critérios de causalidade, tais como:

- a) temporalidade: a causa precede o efeito.
- b) plausibilidade: existe associação com outros mecanismos de ação, conhecimentos e evidências experimentais?
- c) consistência: foram encontrados resultados semelhantes em outros estudos?
- d) força: qual a força de associação (risco relativo) entre causa e efeito?
- e) relação dose-resposta: alterações de exposição podem causar também alterações no efeito?
- f) reversibilidade: a eliminação da exposição pode reduzir ou eliminar o risco de adoecer?
- g) desenho do estudo: foi o mais adequado?

6.1. O estudo seccional ou transversal

Apresenta como principal característica o fato da comparação entre a ocorrência do efeito nos dois grupos ser realizada em uma curta duração, ou seja, compara-se à prevalência entre os dois grupos. De forma sumária, o primeiro passo é determinar um grupo de pessoas expostas (todas ou uma amostra) ao fator que se quer estudar (grupo estudo) e outro grupo de pessoas não expostas (grupo comparação). O segundo passo é, logo após, comparar a proporção da prevalência do risco à saúde que se quer estudar entre os dois grupos. É um estudo de curta duração.

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 à presença ou à ausência do atributo (doença) em questão. Em resumo, tanto os fatores de exposição quanto os que se denominam de efeito são medidos simultaneamente.

Digamos que um pesquisador queira estudar quais os principais fatores a serem associados à 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, estresse, casos da doença na família, etc.

Num segundo exemplo, teríamos uma amostra de trabalhadores de uma indústria que é traçada para se estudar a presença ou ausência de doenças. Um profissional da vigilância ambiental examina os trabalhadores solicitando ou não uma série de exames complementares, bem como o setor da indústria de onde o trabalhador é oriundo.

Alguns fatores são comuns a 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 dois primeiros itens descritos acima (amostra e avaliação) fazem parte de qualquer um dos estudos a serem discutidos neste texto.

6.2. O estudo coorte

O estudo coorte apresenta como principal característica o fato da comparação ser entre a incidência do efeito nos dois grupos. De forma sumária, o primeiro passo é semelhante ao anterior, ou seja, determinar um grupo de pessoas expostas (todas ou uma amostra) ao fator que se quer estudar (grupo estudo) e outro grupo de pessoas não expostas (grupo comparação). O segundo passo é acompanhar por um período de tempo, a ser determinado, os dois grupos populacionais para comparar a proporção da incidência do efeito à saúde que se quer estudar. Se a doença de interesse é crônica, por exemplo, o câncer ou as doenças profissionais, precisa-se acompanhar os grupos por um período que pode alcançar cinco, dez, quinze, ou até mais anos.

O estudo coorte é o mais indicado para calcular risco em epidemiologia. Ao acompanhar um grupo de expostos e outro de não expostos, o estudo de coorte nos permitirá conhecer a incidência de expostos (I_e) e a incidência de não expostos (I_{ne}). Da relação I_e/I_{ne} , temos o risco relativo. A leitura do risco relativo é idêntica a da Razão dos Produtos Cruzados (RPC) encontrada nos estudos caso-controle indo de $+\infty$ até próximo de 1 (fator de risco), 1 (nenhuma associação) e valores entre zero e um (fator de proteção). O risco atribuível (o que é atribuível ao fator que se quer estudar) é obtido pela incidência dos expostos menos a incidência dos não expostos.

Em resumo, o estudo tipo coorte, também denominado de incidência, seguimento ou prospectivo, envolve um desenho no qual as informações sobre um fator de estudo são conhecidas para todos os participantes do estudo no início do seguimento. Esta população é acompanhada durante um período determinado onde novos casos ou a morte pela doença estudada (ou ainda outras doenças) são observados em cada grupo.

A maior aplicabilidade deste método se refere a doenças com ocorrência relativamente frequentes tais como intoxicações, acidentes de trabalho, acidentes automobilísticos, 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 por um tempo pré-determinado). A idéia básica é que se a proporção de casos (ou óbitos) pela doença em questão for maior no grupo exposto do que no grupo não exposto, 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). É uma ingenuidade acreditar que a escolha de um modelo de estudo irá apresentar salvaguardas contra conclusões absolutamente equivocadas.

O seguimento de uma população pelo 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 a exposição e a ocorrência da doença, gerando a necessidade de se formar, e seguir, por exemplo, uma coorte de

100.000 pessoas (número necessário por ser um evento raro), durante 30 ou 40 anos. Isto torna 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 se pode criar inúmeras coortes com custos muito reduzidos. Dentre os vastos exemplos disponíveis estão os estudos entre exposição de gestantes a inúmeros fatores (poluentes, medicamentos, ambiente de trabalho, etc.) e reflexos sobre as crianças. O “longo” tempo de incubação se resume aos nove meses da gestação. Por outro lado, achar uma malformação congênita não é a mesma coisa que esperar detectar um tumor (mesmo problemas relativos a seqüelas na capacidade intelectual ou aprendizado talvez levassem de dois ou três anos para serem determinados, o que não se compara com os 30 ou 40 anos do câncer).

Estudos sobre fatores de risco, para intoxicação aguda, por algum poluente, 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 é denominada Prospectivos-Retrospectivos (Prospectivos Históricos ou Coorte Histórica). Este tipo de estudo é bastante semelhante ao estudo de coorte. A diferença fundamental é que os grupos de expostos (estudo) e não expostos (comparação) são formados em um determinado momento no passado e comparadas às incidências das doenças nos dois grupos até o momento atual. É um estudo de curta duração, todavia é também muito difícil de ser realizado, uma vez que se necessita de informação sobre o fator ambiental a ser estudado no passado.

Como exemplo hipotético podemos citar uma cidade na qual há dez anos esteja sendo realizado periodicamente o monitoramento ambiental de um determinado poluente que queremos associar à ocorrência de câncer. Assim, escolhemos um grupo exposto de uma área de risco da cidade que no período de dez anos vem sendo exposto ambientalmente e um grupo de comparação semelhante, de outra área “limpa”, para aproximarmos o registro da doença neste período. O grau de dificuldade está na existência de registro das informações fidedignas acerca da exposição e dos efeitos.

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 câncer. 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). Esses desenhos são particularmente importantes nos dias atuais, porque macro bancos de dados hospitalares vêm 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.

6.3. O estudo caso-controle

No estudo Caso-controle, o primeiro passo é totalmente diferente. Em primeiro lugar, seleciona-se um grupo de pessoas doentes (independentemente da exposição), ou seja, com o efeito que se quer estudar (grupo estudo) e outro grupo semelhante, porém que não apresenta a doença (controle). O segundo passo é verificar se a proporção de pessoas expostas, no passado (por isto é denominado por alguns autores como retrospectivo), é estatisticamente diferente nos dois grupos. Este estudo necessita de uma infra-estrutura que permita o registro de pessoas doentes e também dos expostos no passado. Logicamente é um estudo de curta duração.

a) Definição, seleção e fonte dos casos

Os casos num estudo caso-controle são definidos como um grupo de indivíduos que possuem um evento ou doença que se deseja investigar. A seleção destes casos, entretanto, é complexa, pois deve levar em conta os múltiplos estágios em que uma doença pode se manifestar. A importância deste ponto é crucial, porque se selecionamos doentes de pneumoconiose 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 uma pneumoconiose terminal. A escolha dos casos passa, portanto, por três itens importantes: sólido critério diagnóstico, fonte de casos a ser utilizada e que tipo de casos (incidentes, prevalentes ou ainda ambos).

O critério diagnóstico deve ser claro, reproduzível e, de preferência, capaz de formar grupos relativamente homogêneos de casos. Essa não é uma tarefa tão simples, pois técnicas diagnósticas variam ao longo do tempo e entre locais. Dentro do mesmo serviço de saúde, um tomógrafo pode estar disponível no início do estudo, quebrar durante meses e voltar a funcionar ao término do mesmo. Se por exemplo esse instrumento era crucial para se estagiar um tumor, a pesquisa ficaria seriamente prejudicada. Se existirem recursos (temporais e financeiros) pode-se optar por incluir na amostra diversos grupos de casos, baseados nos estagiamentos possíveis, caso contrário, a melhor opção é por um momento bem determinado da doença. Os casos poderão ser provenientes de dois setores basicamente:

- todos ou uma amostra de todos os casos vistos num determinado serviço de saúde, 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 de saúde utilizada como fonte, além de permitir a construção de taxas da doença na população e nos subgrupos relacionados com os fatores etiológicos estudados, apesar de diminuir consideravelmente o universo amostral. A inclusão de casos de instalação recente (casos incidentes) diminui o número de diferentes estágios a serem analisados, o que facilita a interpretação dos dados. 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.

b) 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 determinada população, então os controles devem ser retirados desta mesma população. Podemos assim listar três 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 entre 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 desse vício na seleção seria:

Tabela 1-VI - Casos de câncer comparados com uma população controle do ambulatório de pneumologia

Fumo	Casos	Controles
Presente	180 a	160 b
Ausente	20 c	40 d
Total	200	200

Repare que os controles fumantes quase se igualam ao número de casos de câncer também de fumantes. Como a relação entre o fator (fumo) e doença (câncer) só poderá ser estabelecida 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 esse 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, porém comuns aos casos, sua presença (numérica) torna-se irrelevante frente aos outros que não possuem essa característica.

A estimativa de risco (Razão dos Produtos Cruzados ou Razão de Chances) seria dada por $a \times d$ dividido por $b \times c$. Iremos definir a Razão dos Produtos Cruzados como 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 c respectivamente). Essa razão varia de zero a infinito, sendo que quanto maior o risco (RPC) maior seria a associação fator/doença (já que a proporção dos que “concordam com a minha hipótese - a e d respectivamente é duas, três ou mais vezes maior do que a proporção dos que “discordam” - b e c respectivamente).

Na prática, podemos considerar uma variável como fator de risco, quando sua RPC se situa aproximadamente acima de dois. Repare que não estamos falando em causação, e sim, em chances. Quando a RPC fica próxima de um, dizemos que não haveria associação entre as duas variáveis (a proporção dos que “concordam” com a hipótese a e d é semelhante aos que “discordam” c e b). Finalmente, quando os valores ficam entre zero e um, 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 - tal como esperaríamos de uma vacina cujos expostos estão protegidos da doença).

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.).

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, ambientais, 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. Quando utilizamos controles hospitalares estamos nos baseando na assertiva de que esses controles possuem a presença ou ausência de algum(ns) 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 desses dois 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 dois ou mais grupos de controles oriundos de diferentes fontes (se o dinheiro e tempo permitir), comparando-se os resultados entre eles.

6.4. O estudo experimental

O estudo experimental é semelhante ao estudo coorte, porém difere de todos os anteriores (observacionais) porque o profissional interfere nos grupos. Por exemplo, a um grupo exposto é dada uma droga para eliminar o poluente do organismo e para outro grupo (comparação), é oferecido um placebo. Depois se compara a incidência dos efeitos nos dois grupos.

Os estudos experimentais têm uma longa história: “teste seus servos por dez 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).

Como exemplo, 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, em que hipoteticamente, a única diferença entre expostos e não expostos fosse o fumo propriamente dito. Apesar desta ser uma visão demasiadamente simplista da realidade, nos interessa neste momento compreender o princípio básico de um estudo experimental. A introdução do sorteio faria, em tese, que tais 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 dois grupos seria o fator de exposição que se deseja medir. Esta lógica, apesar de ingênua, forma a base de sustentação dos ditos estudos experimentais.

Algumas considerações sobre os ensaios clínicos devem ser enfatizadas. 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 dois tratamentos distintos (novo versus antigo), devemos ter certeza de que ambos ainda são éticos. Digamos que quiséssemos saber a taxa de prevalência de lesões dermatológicas devido a algum poluente. Seria obviamente completamente antiético expor as pessoas à poluição de forma a determinar esta taxa. Podemos portanto dizer que uma das principais desvantagens dos estudos experimentais reside no fato de que ele não pode ser utilizado para se comprovar a etiologia de doenças (pois se nossa hipótese estiver correta, estaremos causando doença na população exposta).

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 dois tratamentos, ou duas técnicas para combater algum agente poluidor, deve existir uma clara dúvida sobre a eficácia do método rotineiramente existente. Apesar de nem sempre ser possível evitar, um importante erro comum aos estudos experimentais é o de testar tratamentos, procedimentos diagnósticos ou sistemas de tratamento do ambiente em condições ideais ou quase ideais. Tal situação pode nos afastar de maneira considerável da factibilidade destes no mundo real.

6.5. Erros e vícios no desenho dos estudos analíticos

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. Esse erro, apesar de importante, teria pouco reflexo em seu estudo comparativo, pois ele estaria ocorrendo ao longo de toda a população (os erros de medida dos casos tenderiam a anular os erros dos controles). Ainda neste tema, vamos supor que a sua técnica de medir a pressão arterial estivesse incorreta, de tal forma que você errasse a medida (para mais ou para menos) a cada duas 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 em que existam dois entrevistadores. Um erra no sentido de registrar uma pressão mais baixa e outro registra sempre de forma mais alta do que a real. Vamos supor ainda que aquele erra para cima, entrevista sempre os trabalhadores expostos ao estresse, enquanto que o outro, os demais trabalhadores. Nessa 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 três 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.

6.5.1. Vícios e erros nos estudos seccionais

Nos estudos de seccionais, para se determinar a prevalência de uma dada doença na comunidade, estaremos sempre perdendo as pessoas que apresentaram casos fulminantes da mesma, ou com uma gravidade que os obrigou à internação. Digamos que nosso estudo deseje determinar a prevalência de uma determinada intoxicação por agrotóxicos na comunidade. Pacientes que morreram de formas fulminantes da doença (muitos sequer realizaram o diagnóstico) ou que estão internados não serão entrevistados. Por outro lado, se em um estudo caso-controle concentrarmos nossa coleta nos hospitais, estaremos perdendo os casos assintomáticos.

O viés de informação (medição) 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 à 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 pela relação da razão de seleção entre doentes e não doentes ou entre expostos e não expostos.

6.5.2. 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 quatro mecanismos: causação, viés de observação (medida e seleção) e presença de variáveis de interferência (*confounding*).

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 esse viés esteja presente nos dois 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 dessas 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.

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 à sua exposição ou à sua 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 pela 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 dois novos parâmetros, quais sejam a sensibilidade e a especificidade. Sensibilidade é a probabilidade de que os doentes expostos sejam corretamente classificados como tal. Na Sensibilidade interessa os Verdadeiros Positivos. Especificidade é a probabilidade de acerto ao classificar os não doentes não expostos. Interessa, neste caso, os Verdadeiros Negativos.

Para melhor ilustrar este ponto, examinemos a tabela 2, em que estão representados os dados efetivamente colhidos (população amostral) e a população para a qual pretendemos extrapolar os resultados (população-alvo).

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 e nele 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, esse 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 à tabela 2-VI.

Tabela 2-VI

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
Acerto
Erro (Falso negativo)

A e D representam momentos em que os diagnósticos realizados pela Elisa estão de acordo com a verdade. Dois tipos de erros poderão ocorrer. O primeiro diagnosticaria a doença em pessoas em que 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 esse é um dos exames mais sensíveis e específicos que existem). Aplicando esse exame numa população de 100.000 doadores, com prevalência baixa de infecção (prevalência=1%) teremos pela tabela 3-VI:

Tabela 3-VI

	Doentes (Verdadeiros)	Não doentes (Verdadeiros)	Total
Doentes	990	495	1.485
Nãodoentes	10	98.505	98.515
Total	1.000 (100.000 x 1%)	99.000 (100.000 - 1.000)	100.000

Entre as principais conclusões da análise da tabela 3-VI 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.

O médico não dispõe da verdade e sim dos resultados do exame. Repare que entre os 1.485 exames positivos, houve acerto em apenas 990, isto é, um resultado positivo tem apenas 66,7% de probabilidade de acerto (Valor Preditivo Positivo), o que fortalece a assertiva anterior que esse diagnóstico, nessa população não é confiável.

Entre os 98.515 diagnósticos negativos, houve acerto em 99,99%, ou seja, a probabilidade de corretamente diagnosticar uma pessoa como HIV-, nessa 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 4-VI): o número de falsos negativos nesta população é de 300 (um acréscimo de 3.000 %). Levando-se em consideração que cada bolsa de sangue poderá ser utilizada em cerca de 15 diferentes subprodutos, a utilização deste grupo populacional para um banco de sangue é no mínimo catastrófica.

Tabela 4-VI

	Doentes (Verdadeiros)	Não doentes (Verdadeiros)	Total
Doentes	29.700	350	30.050
Não doentes	300	69.650	69.950
Total	30.000 (100.000x30%)	70.000 (100.000-30.000)	100.000

$$0,99 = A/1.000 \quad A = 990 \quad C = 1.00 - 990 = 10;$$

$$0,995 = D/99.000 \quad D = 98.505 \quad B = 99.000 - 98.505 = 495.$$

Houve apenas 350 falsos positivos, a probabilidade de acerto do diagnóstico foi (Valor Preditivo Positivo) de cerca de 98,8%, o que transforma o teste num parâmetro confiável de diagnóstico. Apesar do Valor Preditivo Negativo ser também alto (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 nas 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. Entre as múltiplas estratégias, temos questionários que visem eliminar doadores com comportamento de risco (doença sexualmente transmissível prévia, número de parceiros diferentes nos últimos dois 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.

Na maior parte dos estudos epidemiológicos, a associação entre duas variáveis deve também levar em conta a presença de fatores externos que possam alterar a associação estudada, fenômeno este conhecido como *confounding* (confusão) ou interferência. O princípio básico que envolve 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:

Os primeiros estudos sobre etiologia da Aids, no início dos anos 80, indicavam que a “causa” poderia ser o uso de Nitrito de Amilo. 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).

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.

Recentemente, publicou-se um livro no qual os autores alegavam que os negros americanos eram, em média, menos inteligentes que a população branca. Os autores inadvertidamente “esqueceram” entretanto que a compreensão dos testes por parte da população negra, que teve menos acesso social às boas escolas, influencia na resposta dos mesmos.

As variáveis de interferência agem em qualquer sentido, isto é, aumentando ou diminuindo uma associação estudada. É importante observar que é praticamente impossível estabelecer todas 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 essas 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. 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. O pareamento possui três objetivos distintos:

- aumentar a eficiência do estudo;
- controlar as variáveis de interferência; e
- 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 nos dois 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 contatados 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 à medida que esses aumentam, proporcionando como consequência uma instabilidade dos estimadores que estão sendo detectados. Uma das maneiras de se contornar este problema foi desenvolvida por Mantel-Haenszel em 1959, conhecido como Razão de Chances de Mantel-Haenszel, que nos fornece uma média ponderada da RPC por estrato, ponderação essa 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 atrativos, 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 profissional da vigilância formando uma equipe com o estatístico e/ou epidemiologista. Alguns aspectos da análise de dados serão vistos mais adiante.

6.5.3. Vícios e erros nos estudos coorte

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.

a) Viés de informação

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 desses erros são inúmeras, tais como, questionários mal aplicados, aparelhos incorretamente calibrados, erros de interpretação de exames, diagnósticos incorretos, memória seletiva para acontecimentos passados, etc.

Qualquer estudo de coorte está propenso a este tipo de viés (coorte de garimpeiros expostos ao mercúrio contra uma coorte de garimpeiros não expostos, nesse caso 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 sérios problemas no momento da análise.

b) 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 têm 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).

6.5.4. Vícios e erros nos estudos experimentais

Vimos nos tópicos anteriores as três 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 dois grupos, esses se distribuiriam de forma aproximadamente equânime, eliminando 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 desses, em maior proporção para um dos grupos em estudo. Imagine um estudo contendo 60 doentes (30 para cada grupo), entre eles 15 são os mais graves. Não é improvável a inclusão de 10 (o dobro) dos mais graves para qualquer dos dois 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 esses 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 à sensibilidade e à 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 esses 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 delas 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 esse 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 (*confounding*) poderão estar presentes pelos inúmeros mecanismos, principalmente em virtude das amostras pequenas nesse caso houve a concentração de uma ou mais variáveis de interferência em um dos grupos estudados. 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 placebos (drogas em tudo semelhantes ao remédio real, mas que contém apenas a aparência de uma droga ativa, que 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) 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 expostos.

6.6. Análise de dados nos estudos analíticos

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 profissionais de saúde (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 cimetidine – anos 80, para tratar gastrites e úlceras que eram, pelo menos em parte, de origem infecciosa). Essa lista forma certamente uma distribuição com centenas de milhares de elementos, com os quais todos os profissionais de saúde possuem uma experiência pessoal a acrescentar.

6.6.1. Formulação de hipóteses

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 dois 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 as emissões de uma determinada indústria estivessem associadas ao aumento de dada doença numa comunidade (H_0 : As doenças da comunidade não estão associadas à emissão de poluentes; H_1 : A emissão de poluentes está associada às doenças da comunidade).

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 teremos quatro 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 se os poluentes estariam levando a uma série de doenças na comunidade quando na verdade não estariam. Por outro lado, no erro tipo II estará decidindo se os poluentes não estariam relacionados com as doenças observadas na comunidade, quando na verdade eles estariam. 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. O erro tipo I (também chamado de α) poderá ser diminuído, caso seja aumentada a significância do teste (rejeitar a hipótese nula com valor p abaixo de 0,01 ao invés de 0,05). Desta forma haverá apenas uma chance em 100 de cometermos este erro (ao invés de uma em 20, que é o nível de significância geralmente aceito), Outras maneiras de mexer com os erros tipo I e 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.).

Tabela 5-VI

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

6.6.2. Testes uni e bicaudais

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 que a diferença encontrada, 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), o que significa que algo está causando esta diferença (a hipótese alternativa – H_1). 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 dois 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 Centro de Pesquisa Hospital Evandro Chagas (CPqHEC), 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.

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.

6.6.3. Intervalo de confiança

O intervalo de confiança nos fornece a probabilidade de acerto de uma dada medida. Digamos que se realizássemos um estudo comparando a prevalência de pneumoconioses em uma população residente próximo a uma fábrica, bem como a prevalência dos residentes em outra cidade na qual aquele tipo de poluição estivesse ausente. Vamos supor ainda que a RPC encontrada fosse de sete ou seja, é sete vezes maior a chance de sofrer de pneumoconiose, visto que você pertence à vizinhança daquela fábrica do que entre os que moram afastados dela. Repare que a RPC é uma medida pontual. O intervalo de confiança permite calcular em que faixa (com uma probabilidade de acerto de 95%, 90%, etc.) deverá ser encontrada a verdadeira RPC. Assim sendo, se a RPC fosse de sete, com um intervalo de confiança (com 95% de probabilidade) que variasse entre 0,3 e 13, isso indicaria que o nosso estudo é inconclusivo, visto que a poluição da referida fábrica poderia ser um fator de risco (variando até 13 no máximo) ou um fator de proteção (os valores da RPC que estão abaixo de 1).

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 em que a verdadeira média 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 6-VI), temos que não só a diferença média 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 6-VI - Independent samples Test

		Levens's Teste for Equality of Variances		t-test for Equility of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	96% Confidence Interval of the Mean	
								Lower	Upper	
TPEVOLUC	Equal variances assumed	626,498	,000	-16,869	614		-119,7251	7,0975	-133,66	-105,79
	Equal variances not assumed			-5,774	64,010		-119,7251	20,7353	-161,15	-78,3018

Digamos ainda que essa associação é significativa ($p < 0,05$). Se o intervalo de confiança deste risco ficar entre um e 400, o autor está na verdade dizendo que o risco (pontual) é de 20, mas existe 95% de probabilidade dele estar situado entre um (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 desses 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 duas populações. Se esta diferença for pequena, e for economicamente inviável aumentar a amostra, você certamente estará entrando neste universo de dúvidas frente aos seus resultados.

Em 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. 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 compõe 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 de confiança descrevem a compatibilidade de nossa hipótese, com a diferença (no caso entre tratamentos) observada na amostra. 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.

6.6.4. 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 essas 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.

6.7. Qui-Quadrado(χ^2)

O χ^2 é talvez 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 (tabela 7-VI). Utilizamos aqui o programa SPSS para Windows95®, os mesmos resultantes poderão ser obtidos com qualquer outro programa de análise (Epiinfo, BMDP®, SAS®).

Na tabela 7-VI, vemos que a proporção de negros com a forma mucosa é virtualmente a metade da proporção encontrada em brancos e mulatos. Na verdade, estas duas 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 duas categorias (negros e não negros).

Tabela 7-VI - Forma clínica da leishmaniose

Count			COR			TOTAL
			BRANCO	MULATO	NEGRO	
FORMA CLÍNICA DA LEISHMANIOSE	CUTÂNEA	Expected	56,4	326,5	168,2	551,0
	CUTÂNEO-MUCOSA	% of FORMA CLÍNICA LEISHMANIOSE	10,0%	58,1%	31,9%	100,0%
		% of COR	87,3%	87,7%	93,6%	89,4%
		Count	8	45	12	65
	MUCOSA	Expected	6,6	38,5	19,8	65,0
		% of FORMA CLÍNICA LEISHMANIOSE	12,3%	69,2%	18,5%	100,0%
		% of COR	12,7%	12,3%	6,4%	10,6%
		Count	63	365	186	616
Total		Expected	63,0	355,0	188,0	616,0
		% of FORMA CLÍNICA LEISHMANIOSE	10,2%	59,3%	30,5%	100,0%
		% of COR	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Ainda na tabela 7-VI, vemos uma linha denominada *Expected*, que representa o valor que esperaríamos encontrar caso a distribuição fosse aleatória (essa opção não está incluída no Epiinfo – qualquer versão).

Analisando agora o teste χ^2 , vemos que o valor p foi de 0,08, ou seja, não significante (ver tabela 8-VI).

Tabela 8-VI

Chi-Square Test

	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 de saúde e o profissional de saúde 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 anterior, vamos colocá-las em um único grupo (brancos e mulatos). Na tabela 9-VI, vemos o resultado desta transformação.

Tabela 9-VI

Forma clínica da Leishmaniose* Cor reclassificada Crosstabulation

			Cor Reclassificada		Total
			Branco/Mulato	Negros	
Forma clínica da Leishmaniose	Cutânea + Cutânea-Mucosa	Count Expected Count % of forma clínica da Leishmaniose % of cor reclassificada	375 382,8 68,1% 87,6%	176 168,2 31,9% 93,6%	551 551,0 100,0% 89,4%
	Mucosa	Count Expected Count % of forma clínica da Leishmaniose % of cor reclassificada	53 45,2 81,5% 12,4%	12 19,8 18,5% 6,4%	65 65,0 100,0% 10,6%
Total		Count Expected Count % of forma clínica da Leishmaniose % of cor reclassificada	428 428,0 69,5% 100,0%	188 188,0 30,5% 100,0%	616 616,0 100,0% 100,0%

O teste c^2 resultante (tabela 10-VI) mostra que tanto no Fisher quanto no Pearson (diferentes “famílias” do mesmo teste c^2) o valor p foi significativo (o melhor teste c^2 nesse caso é o Fisher, pois uma das células tem valor esperado menor do que cinco – o Epiinfo avisa sempre que isto ocorre).

Vemos ainda, na tabela 10-VI o número de graus de liberdade. De forma similar ao que foi exposto acima, numa tabela 2×2 , 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 $(\text{colunas} - 1) \times (\text{linhas} - 1)$. Existem inúmeros testes numa verdadeira “família” que chamamos c^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 (na tabela 13-VI 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 cinco. 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 10-VI

Chi-Square e Test

	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). Essas outras técnicas não paramétricas tratam da comparação entre a média observada de dois grupos (por exemplo, tempo de remissão da tuberculose quando comparamos dois esquemas terapêuticos). Esse 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.

No EpiInfo, há uma mensagem, ainda na primeira parte da saída, em que o programa avisa que o teste de Bartlett havia mostrado uma diferença significativa na variância entre os dois grupos analisados (o que não é de admirar, pois a diferença entre ambas é imensa). O mesmo ocorrerá quando compararmos as três formas clínicas. A seguir o programa libera o resultado do Mann-Whitney (comparação entre dois grupos).

6.8. 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 (à 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 dois grupos de tratamento (para estimar sobrevida, tempo de resposta, valor de variáveis contínuas tais como linfócitos, pressão arterial, concentração de metil-mercúrio, etc.), teremos duas médias. A pergunta que o profissional de saúde quer responder é se essas duas médias são diferentes (no nosso caso, em virtude do tratamento, ou a exposição de algum produto no ambiente) ou se a diferença é o que se esperaria obter por 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, pelo 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”, essas são apresentadas 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, representa um abismo em relação ao conhecimento acumulado da biologia.

O uso do teste *t* necessita de que conheçamos alguns parâmetros das variáveis analisadas, 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); e
- finalmente as variâncias entre os grupos devem ser semelhantes (o que já foi discutido em testes não paramétricos).

6.9. Análise de variância (One-Way)

Algumas vezes o pesquisador deseja comparar mais de dois 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 dois grupos. A análise de variância vem preencher esta lacuna. Na verdade, se utilizarmos a análise de variância para comparar apenas dois grupos de tratamento, os resultados serão numericamente iguais aos da estatística *t*. Se estivermos analisando quatro esquemas para a retirada de petróleo bruto derramado no meio ambiente (A, B, C, D), poderíamos usar o teste *t* para comparar os pares (AxB, AxC,

AxD, BxC, BxD, CxD). Os resultados seriam idênticos aos da análise de variância, entretanto deveríamos escolher a análise de variância (ANOVA) pelo fato de que essas comparações seriam automáticas.

A tabela 11-VI nos mostra a Anova realizada pelo SPSS (qualquer pacote estatístico de razoável qualidade tem que realizar este teste). Repare que tenho três formas clínicas da leishmaniose (cutânea, cutâneo-mucosa e mucosa), com as quais 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 duas situações podem ocorrer: um dos três grupos difere dos outros dois (que são iguais) ou todos os três grupos diferem entre si. Finalmente, vemos que a 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 em que mais de uma variável dependente ou independente seja analisada. Esse assunto é abordado no capítulo de análise de variância multifatorial. Esses 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).

Tabela 11-VI

	Levene	df1	df2	sig.
Tempo de tratamento	2,449	2	469	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: Tempo entre tratamentos Scheffe

(I)forma clínica da <i>Leishmaniose</i>	(J)forma clínica da <i>Leishmaniose</i>	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

6.10. Correlação e regressão

Diante de duas variáveis numéricas, podemos estar interessados em estudar dois 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 12-VI, respondemos a uma das questões. Reparem que quando examinamos a relação entre as duas variáveis, encontramos um coeficiente de correlação de 0,15, que foi estatisticamente significativa. 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 duas variáveis estão perfeitamente correlacionadas (de forma inversa), formando uma equação de reta, em que 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 que uma aumenta, a outra também aumenta. Finalmente, quando este é zero, dizemos que não há correlação, ou melhor, que as duas 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, essa 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 crítico, pois o fato de poder criar uma função relacionando tempo de evolução com área afetada não quer dizer que haja sentido prático nesta relação.

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

Tabela 12

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).

Podemos, apenas como sugestão, classificar as correlações entre zero 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 duas variáveis contínuas, métodos de regressão múltipla permitem examinar o comportamento de diversas variáveis simultaneamente. 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 duas horas permitem. 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. Nesse processo, é fundamental a presença do profissional de saúde. Acreditamos, entretanto, que a discussão aqui realizada seja um encorajamento para o aprofundamento em técnicas de análise por parte dos profissionais de saúde.

6.11. Referências bibliográficas

Câmara VM, Corey G. *Epidemiologia e Meio Ambiente. O Caso dos garimpos de ouro no Brasil.* Mexico: Centro Pan-Americano de Ecología Humana y Ambiente; 1992.

Corvalán C, Briggs D, Kjellstrom T. *Development of environmental health indicators.* In: Briggs D, Corvalán C, Nurminen M. (eds): *Linkage methods for environmental and health analysis.* Geneva: United Nations Environmental Programme, World Health Organization; 1996.

7. Elaboração de um banco de dados para programas de vigilância ambiental em saúde

Para elaboração deste banco de dados, optou-se pelo programa EpiInfo, distribuído gratuitamente pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) de Atlanta, USA, que encontra uma aceitação muito boa por profissionais de saúde devido à sua facilidade de programação. Mesmo que o interessado não possua qualquer experiência em informática, este programa poderá ser acessado de forma relativamente fácil. Todavia, vale acrescentar que o objetivo principal desta atividade é desenvolver um banco de dados para a Vigilância Ambiental em Saúde, mais precisamente, discutir as suas principais variáveis de interesse. Para os participantes que ainda não tiveram a oportunidade de utilizar o EpiInfo, será um ganho adicional.

O uso da informática (uma poderosa ferramenta para inúmeras atividades humanas, incluindo-se aí a vigilância ambiental em saúde), deve ser aprimorado ao longo do tempo. As dificuldades iniciais e/ou resistências devem ser vencidas com todos os métodos disponíveis ao profissional tais como: cursos, grupos de estudo, uso da internet, etc.

Apesar das dificuldades iniciais, inerentes a qualquer novo aprendizado, a independência do profissional frente a esta ferramenta é um objetivo a ser alcançado num curto /médio prazo.

O objetivo deste texto é trazer uma pequena discussão acerca do EpiInfo. O manual completo do programa está incluído no próprio programa. Apesar de sua grande extensão (mais de quinhentas páginas), o usuário necessitará da leitura de menos de 50 destas (aquelas que contêm as instruções relativas à criação de um banco de dados, análise do mesmo e programas de crítica).

7.1. EpiInfo versão 6.04

Existem três grandes problemas que os pesquisadores da área de saúde se defrontam de forma quase rotineira. Em primeiro lugar, é comum a necessidade de se criar um questionário para colher informações de interesse. A criação de tal questionário pode ser feito pelos inúmeros programas (processadores de texto que dão ao questionário uma apresentação semelhante à obtida numa gráfica profissional). A vantagem da utilização do EpiInfo, reside no fato de que este programa utiliza o questionário criado, para realizar uma automática entrada de dados (o que vem a solucionar um segundo grande problema na pesquisa médica). Esta entrada de dados poderá ser facilmente sofisticada, no sentido de aceitar apenas determinadas respostas, evitando-se uma boa parte dos erros de digitação. Finalmente, o EpiInfo permite ainda que os dados digitados sejam analisados, segundo alguns procedimentos estatísticos simples (análise de regressão, variância, Chi quadrado, etc.) o que vem a resolver um terceiro grande problema dos pesquisadores.

Inúmeros programas estatísticos (SAS, BMDP) realizam também todas as tarefas descritas acima. Pela facilidade de uso entretanto, o EpiInfo vem se afirmando cada vez mais na área médica. A possibilidade deste programa “exportar” seus dados, para análise posterior em outros pacotes estatísticos mais sofisticados, reforça a necessidade de aprender este programa, principalmente entre os neófitos da informática.

7.2. Instalando o programa

O EpiInfo é um programa de domínio público, distribuído pelo *Center for Disease Control* (CDC-Atlanta) no endereço <http://www.cdc.gov>. A instalação necessita de quatro programas (Epi604_1, Epi604_2, Epi604_3 e 4bupdate) que podem ser “baixados” na *homepage* do CDC. Aconselha-se que todos os quatro sejam armazenados num diretório (a ser criado) chamado de epi604. Os quatro programas acima são a compactação dos programas de instalação, i.e., clicando o botão do mouse duas vezes em cada um, os programas de instalação serão expandidos. Após esta expansão, localizar um programa chamado de “Install”, clicando-o duas vezes. A partir deste momento, o programa de instalação terá início, pedindo uma série de dados sobre o computador, impressora, etc (dica: marque todas as impressoras ou outros periféricos solicitados disponíveis – tecla F8). O programa de instalação criará um diretório (EPI6). Finalmente, procure neste último diretório (EPI6) por um programa chamado *Setup*. Clicando duas vezes neste, aparecerá o ícone do programa EpiInfo.

Exercícios:

- clique duas vezes no ícone do EpiInfo; após este comando você deverá estar vendo um tela que contém diversos títulos. O primeiro (Eped) que se encontra numa tonalidade diferente dos demais, indica que esta parte do programa será ativada caso a tecla <Enter> for pressionada. Movendo o cursor com a setas, a tonalidade dos outros títulos se modificará (assim como um breve resumo de cada função, localizada à direita da tela) indicando que estas funções é que serão ativadas, caso pressionemos <Enter>.
- mova-se pelos diversos títulos, observando o resumo que sintetiza cada um deles; volte a se posicionar no Eped. Cada uma das linhas que você percorreu, representa uma diferente função, sendo que as principais seriam :
Eped - representa o processador de textos do EpiInfo, capacitado para criar questionários de forma rápida e simples;

Enter - Produz um arquivo de dados, a partir do questionário criado anteriormente;

Analysis - Realiza listagens de frequência, tabelas, gráficos, alguns testes estatísticos, bem como correção dos dados entrados no programa Enter. Permite também analisar um arquivo originalmente criado pelo DBASE;

Check - Esta parte do EpiInfo estabelece os limites que serão aceitos para uma determinada variável. Poderemos estabelecer que a variável “Sexo”, possuirá apenas as respostas “M” (masculino), “F” (feminino) ou “I” (indeterminado), diminuindo assim, a possibilidade de erros de digitação;

Statcalc - Calcula algumas estatísticas para dados apresentados sob a forma de tabelas. Permite ainda calcular o tamanho amostral, análise para tendência simples e estratificada;

Convert - Converte um arquivo do EpiInfo para uma série de outros programas (Sas, Dbase, Lotus, etc.);

Import - Importa arquivos de outros programas (Dbase, Lotus, etc.) para o formato utilizado no EpiInfo;

Merge - Permite a combinação (fusão) de arquivos de dados digitados em diferentes computadores, arquivos de dados diferentes (isto é, contendo variáveis distintas – desde que um campo seja comum a ambos os arquivos), etc;

Statcalc - Permite que entremos em dados de uma tabela realizando testes estatísticos na mesma;

Eitable - Permite calcular amostras, sortear questionários, etc; e

Validate - Compara dois arquivos digitados por operadores diferentes, apontando as discordâncias entre os mesmos. Esta estratégia é interessante para tornar quase nula a possibilidade de erro de digitação (pois torna improvável a presença de um mesmo erro de digitação, no mesmo campo, para um mesmo arquivo digitado em dois momentos distintos).

- com o cursor posicionado em Eped, tecler <Enter>.

7.3. Comando Eped

Uma vez tendo o cursor sido posicionado nesta opção, basta teclar <enter> para ter acesso a este programa. O Eped é na verdade um processador de textos, com uma série de funções semelhantes ao Wordstar e que o usuário deverá explorar com o tempo. Para melhor compreensão deste programa, criaremos passo a passo um questionário contendo nove variáveis. Ao entrar no Eped o computador estará automaticamente pronto para criar um arquivo novo (que é o nosso caso). Caso se deseje editar um arquivo preexistente, fazemos isto apertando a tecla F2 e solicitando o nome de nosso arquivo (ver adiante).

Como o questionário que estaremos criando é novo, basta começar a digitá-lo. A primeira variável a entrar será o número de identificação do questionário. Esta variável servirá posteriormente para localizar algum erro de digitação, servindo como ponte entre o banco de dados e os questionários manualmente preenchidos. Sua forma será :

número do questionário {nquest} : ###

Repare que o texto está acentuado, o que é realizado diretamente nas versões mais modernas deste programa. ***Nunca acentue o nome da variável (que está entre chaves), nem o valor das mesmas - pois você poderá ter problemas posteriores ao exportar seus dados.*** Depois de “número do questionário” encontramos o termo “nquest” entre duas chaves. O nome “nquest” será utilizado pelo computador como o nome desta variável. Note que “número do questionário” é apenas uma orientação para a pessoa que digitará os dados, enquanto que {nquest} será o

nome real desta variável (para o computador). A razão disto é que se não tivéssemos escrito {nquest}, o programa EpiInfo assumiria que o nome desta variável seria uma composição das últimas dez letras da pergunta “número do questionário” o que algumas vezes não faz a menor diferença e em outras, a diferença é imensa, pois o nome da variável (usada pelo computador) em nada nos lembra a pergunta original. Para evitar usar o “bom senso” do computador, devemos nos antecipar, nomeando as variáveis de acordo com um critério que em dez letras no máximo, nos farão saber qual a variável com que estamos lidando. Este ponto será revisto no capítulo referente a análise.

Finalmente, nossa pergunta termina com “###”. Isto significa que “nquest” é uma variável numérica contendo três campos (pois estamos supondo um máximo de 999 questionários para esta pesquisa). Outros exemplos de variáveis numéricas seriam :

variável {var} ##### (variável contendo seis campos numéricos)

variável {var} ###.## (variável contendo três campos numéricos inteiros e dois decimais).

A pergunta seguinte será o nome do entrevistado, ou seja :

nome do entrevistado {nome} _____

A diferença entre esta variável e a anterior é que o nome deverá aceitar qualquer caracter. Isto é feito com o traço acima, indicando que a variável “nome” deverá aceitar qualquer caracter até o tamanho máximo indicado pela linha.

A seguir teremos a data da entrevista :

data da entrevista {dtentrv} <DD/MM/YY>

<DD/MM/YY> indicam que a data deverá ser do tipo dia (DD), seguida de mês (MM) e ano (YY). Outros tipos de data poderão ser compostas tais como:

<MM/DD/YY> - mês, dia e ano (data americana)

<MM/DD> - apenas mês e dia

<DD/MM> - apenas dia e mês

Prosseguindo teremos o sexo :

sexo do entrevistado - digitar M ou F {sexo} <A>

Onde <A> significa que a variável sexo ocupará um campo em que qualquer número ou letra poderá ser escrito. Repare que este caso é semelhante ao traço encontrado na variável nome. A opção por um ou outro é apenas estética. Note também que se não tivéssemos colocado “sexo” entre as chaves o nome desta variável (pelo critério do computador seria algo como “digitarMou”). Outras formas para este tipo de entrada seriam:

variável {var} <AA> (aceita dois campos tipo letra)

variável {var} <AAA> (aceita três campos tipo letra)

Em nosso questionário poderemos incluir uma pergunta sobre o número de telefone do entrevistado:

número do telefone {telefone} <phonenum>

Obs : O EpiInfo permite também a inclusão de formas alternativas para a coleta do número do telefone (incluindo o código da cidade ou país).

Exercício :

Folheie o manual do EpiInfo e liste as formas possíveis para um questionário aceitar o número do telefone.

As próximas três variáveis foram incluídas neste exemplo para ilustrar comandos da edição que podem ser úteis ao criar questionários extensos.

Vamos começar com uma pergunta sobre o uso do serviço de saúde:

Ao procurar este hospital, no último ano, o senhor buscava consulta na:

Cardiologia (digitar CA)

Dermatologia (digitar DE)

Fisiatria (digitar FI)

Pneumologia (digitar PN)

Cirurgia (digitar CI)

Mais de um serviço (digitar MA)
Outras clínicas (digitar OT)
Não procurou (digitar NA) {clin} <AA>
Ao procurar outro hospital, o senhor buscava consulta na:

Cardiologia (digitar CA)
Dermatologia (digitar DE)
Fisiatria (digitar FI)
Pneumologia (digitar PN)
Cirurgia (digitar CI)

Mais de um serviço (digitar MA)
Outras clínicas (digitar OT)
Não procurou (digitar NA) {outraclin} <AA>

Das clínicas que o senhor procurou neste hospital, o atendimento não foi satisfatório na:

Cardiologia (digitar CA)
Dermatologia (digitar DE)
Fisiatria (digitar FI)
Pneumologia (digitar PN)
Cirurgia (digitar CI)

Mais de um serviço (digitar MA)
Outras clínicas (digitar OT) {satisfat} <AA>

Repare que a lista das possíveis clínicas é longa e se repete nas três perguntas. Poderemos é claro reescrevê-las, mas isso pode às vezes se tornar tedioso. Este processador de textos permite que copiemos um trecho (por exemplo a lista das clínicas) para um outro ponto qualquer do questionário, evitando assim o trabalho de refazer a digitação. Iremos utilizar o símbolo “#” como abreviação da tecla “CTRL” existente em seu teclado. Para fazer a cópia devemos :

- a) colocar o cursor no ponto onde começa o texto a ser copiado;
- b) teclar #KB;
- c) colocar o cursor no ponto onde termina o texto a ser copiado;
- d) teclar #KK;
- e) colocar o cursor no ponto onde se deseja a cópia do texto;
- f) teclar #KC;

Obs : Se desejarmos mover um bloco de um lugar para o outro (trocar a ordem de duas ou mais perguntas por exemplo) basta seguir as mesmas etapas e no item f teclar #KV. Para eliminar (apagar, destruir) um bloco fazemos o mesmo procedimento, substituindo o item f por #KY.

Digamos que o que eu chamei de hospital é na verdade um PAM (Posto de Assistência Médica). Para evitar trocar hospital por nome pelo texto afora, podemos :

Ir para o início do texto

Digitar #QA

O computador perguntará :

Find ?

Replace ?

Options ?

Quando escrevermos o que deve ser encontrado :

Find ? hospital

A palavra que substituirá o que for encontrado :

Replace ? PAM

E as possíveis opções (“GN” por exemplo substituirá pelo texto afora todo hospital por PAM; “6N” substituirá hospital por PAM, nas seis primeiras vezes em que encontrar hospital - procurar o manual para ver as possíveis opções).

Options ? GN

Outros comandos úteis :

#D - move o cursor para a direita

#S - move o cursor para a esquerda

#E - move o cursor para cima

#X - move o cursor para baixo

#V - liga/desliga o módulo de inserção

#C - avança o texto em uma página

#R - retrocede o texto em uma página

#N - cria uma linha

#Y - apaga uma linha

#F - pula palavras para a direita

#A - pula palavras para a esquerda

#T - apaga palavras à direita

#KS - salva o texto e volta ao ponto onde se estava (equivale ao F9)

#KD - salva o texto e sai do Eped (equivale ao F10)

#QR - vai para o início do texto

#QC - vai para o fim do texto

Muitos outros comandos estão descritos no manual; aconselhamos fortemente a leitura e exploração destes, pois podem facilitar em muito o trabalho de digitação de um questionário. Como este manual (que está embutido no programa), possui cerca de 500 páginas, também é recomendado que se imprima apenas aquelas relacionadas com a discussão deste texto (o que reduzirá a impressão para cerca de 100 páginas).

Voltando ao nosso questionário, as duas últimas perguntas serão :

Data de nascimento {dtnasc} <DD/MM/YY>

Quais as doenças observadas nos últimos 12 meses ?

doença1 _____

doença2 _____

doença3 _____

Teclando agora F10 ou #KD, sairemos do Eped com nosso questionário já digitado. Como este é novo, o computador perguntará o nome com o qual ele será identificado. A única obrigação é de que o nome termine com .QES, se o questionário for utilizado como entrada de dados. Exemplos :

c:\trabalho\PAM.qes (guarda num diretório chamado trabalho, o arquivo PAM.qes)

a:\PAM.qes (guarda no disco “A”, o arquivo PAM.qes)

b:\PAM.qes (guarda no disco “B”, o arquivo PAM.qes)

7.4. Entrada de dados (Enter)

Movendo o cursor para esta opção, basta teclar <Enter> que a entrada de dados será iniciada. O EpiInfo perguntará o nome do arquivo contendo o banco de dados (em nome da simplicidade, nós o chamaremos de a:PAM.rec). Como este arquivo ainda não existe (nós só criamos o questionário), o computador perguntará qual o arquivo (terminado em QES) que irá criar este novo banco de dados. Em nosso caso ele será PAM.QES. Após fornecer essa informação, o computador

solicitará que conformemos nossas opções, permitindo-nos iniciar a entrada de dados. Repare entretanto que ainda não criamos um programa para a crítica dos dados (pelo Check); a criação deste programa de crítica necessita da existência de um banco de dados, daí a nossa ida para o programa Enter, cuja finalidade foi única e exclusivamente a de criar este banco. Portanto, sem dar entrada na digitação, devemos sair do programa com F10. O EpiInfo salvará o banco de dados enquanto nos retorna à tela inicial do programa. Descendo o cursor até o programa Check e teclando <enter> estaremos prontos para iniciar a criação de um programa de crítica.

7.5. Programa de críticas (Check)

Ao entrar no programa de crítica, o EpiInfo perguntará qual o nome do banco de dados (no nosso caso a:PAM.rec). O programa cairá numa tela mostrando nosso questionário e uma série de comandos na parte inferior da tela. Podemos nos mover pelas variáveis com as setas apontadas para cima, para baixo ou ainda com o <enter>. As mais importantes funções do Check serão expostas a seguir:

F1/F2 assume um valor mínimo (F1) e máximo (F2) para cada variável. Este comando pode ser útil quando sabemos que uma variável numérica não pode estar abaixo ou acima de determinado valor. Exemplo: Qual a cor do paciente ?

negro (digitar 1)

branco (digitar 2)

amarelo (digitar 3)

mulato (digitar 4)

cafuzo (digitar 5)

outro (digitar 6) {cor} #

Posicionando o cursor na resposta “cor” (o cursor no Check sempre se posiciona nas respostas), digitar “1” e teclar F1 (que é o valor mínimo), digitar depois “6” e teclar F2 (valor máximo).

Uma outra função importante é o F4, que obriga que determinada variável seja preenchida. Em nosso questionário por exemplo, o número do questionário é uma variável que obrigatoriamente deveria estar presente. Neste caso, podemos posicionar o cursor na resposta de “nquest” e teclar F4, obrigando o digitador a fornecer uma resposta para esta questão (durante a entrada de dados, o cursor não sairá deste campo enquanto algum valor não for digitado).

A função F6 fornece os valores válidos para uma determinada variável. Em nosso exemplo, “sexo” poderia assumir apenas 2 valores (M ou F). Posicionando o cursor neste campo, digitamos “M”, teclamos F6, e finalmente “F”, seguido de F6. No caso da cor (exemplo acima), poderíamos ter utilizado esta função (teclaríamos “1” e F6, “2” e F6, etc.). Entretanto o procedimento com valor mínimo e máximo foi mais simples.

A tecla F3 permite “carregar”, para o questionário seguinte, uma resposta digitada no questionário atual. Suponha que tenhamos um diagnóstico (insuficiência cardíaca congestiva) que aparecerá em muitos pacientes. Se na variável (diagnóstico) teclarmos F3, a digitação realizada, neste campo será carregada para o próximo questionário. Caso o diagnóstico se repita, pulamos para a variável seguinte e continuamos nossa digitação, caso contrário, escrevemos o outro diagnóstico por cima daquele que foi carregado.

As teclas F5 e F8 atuam em conjunto, resolvendo um outro problema comum à digitação. Muitas vezes teremos variáveis codificadas (bairro, medicamentos utilizados, etc.). Como a digitação de “Aspirina” e “Ácido acetilsalicílico” são interpretadas pelo computador como dois valores diferentes, podemos sempre codificar esta variável, de tal forma que 01 será o Acetilsalicílico, 02 a Penicilina cristalina, etc. Esta tarefa implica na criação de uma lista que deverá ser sempre entregue ao digitador. Uma alternativa para tal lista, consiste nas funções F5 F8. Vamos supor que criemos dois campos:

Código ## Medicamento _____

Se posicionarmos o cursor na variável código e teclarmos F5, o computador perguntará qual a variável que será vinculada ao código. Devemos então mover o cursor até medicamento e teclar F5 novamente, vinculando assim esses dois campos. Se digitarmos 01 em código e teclarmos F8, o cursor pulará para o campo do medicamento, solicitando qual

será vinculado ao código 01 (em nosso caso Acetilsalicílico). Se pressionarmos novamente F8, o cursor pulará para a variável código onde digitaremos 02. Teclando F8, o cursor pulará para a variável medicamento, que agora será a Penicilina cristalina. Repetindo esta operação até terminarmos todos os códigos, passaremos a ter duas variáveis vinculadas, que no momento da digitação, a entrada de 01 implicará no automático preenchimento da variável medicamento ou vice-versa. Caso queiramos rever os códigos ao entrar com os dados, teclamos F9 e a lista aparecerá na tela.

Outra função que vale a pena mencionar é a F7. Neste caso estamos interessados em pular determinadas perguntas que não fazem sentido de acordo com uma resposta anteriormente dada. Imaginemos uma série de quatro perguntas na qual a primeira se refere ao uso de medicamento nos últimos dez dias. Se o paciente responder que não tomou qualquer medicamento, não faz sentido perguntar-lhe qual o nome dos medicamentos utilizados. Observe o exemplo abaixo :

```
tomou algum medicamento nos últimos dez dias ? (S=sim, N=não) {tomoumed} <A>
qual {medic1} _____
qual {medic2} _____
qual {medic3} _____
data da consulta {dtcons} <DD/MM/YY>
```

Devemos posicionar o cursor na resposta de “tomoumed” e digitar N, depois teclamos F7; o computador perguntará para qual campo deverá pular caso a resposta seja “N”. Posicionamos o cursor na resposta de “dtcons” e teclamos novamente F7. Desta forma, sempre que a resposta de “tomoumed” for negativa, o cursor pulará “medic1”, “medic2” e “medic3”. Finalmente a tecla F9 permite editar um campo de qualquer variável usada no Check. Caso no procedimento anterior digitássemos “S” e F7 na variável “tomoumed”, poderíamos teclar F9, apagar o erro e repetir a operação.

7.6. Entrada de dados (Enter)

Como vimos acima, posicionando o cursor no Enter e teclando <enter>, entraremos no banco de dados propriamente dito. o EpiInfo perguntará qual o nome do questionário (no nosso caso a:PAM.qes) e do banco de dados (a:PAM.rec). Surgirá então o banco de dados com o arquivo Check já incorporado. A digitação será feita sem maiores problemas e, ao término de cada registro, o computador perguntará se deseja guardar o caso digitado. Caso a resposta seja afirmativa, o primeiro questionário será salvo, passando o programa ao questionário seguinte, e assim sucessivamente até que a sessão seja encerrada com o comando F10. Caso o digitador teclasse que não deseja salvar o questionário recém-digitado, o computador voltará para a primeira variável deste questionário, de tal forma a permitir que o digitador reveja-o ou modifique-o antes de salvá-lo. Comandos adicionais como retroceder questionários, ir para um questionário determinado, etc., não serão abordados aqui, mas estão presentes no manual distribuído.

7.7. Análise de dados (Analysis)

Posicionando o cursor no Analysis e teclando <enter> nos permitirá analisar um banco de dados do EpiInfo ou do Dbase diretamente (o Lotus poderá ser importado pelo Import). Para ter acesso ao banco de dados, devemos inicialmente mandar ler o mesmo. Isto é feito pelo comando “read”.

Exemplo :

read a:pam (como o programa de dados é do EpiInfo), não é necessário escrever a terminação “.rec”. Se o banco de dados fosse um arquivo do Dbase, a sintaxe ficaria : read a:pam.dbf.

A tecla F2, nos mostra os comandos possíveis dentro do Analysis, enquanto que a tecla F3, as variáveis existentes no banco de dados. Podemos pedir inicialmente que todos os comandos que forem solicitados nesta análise, sejam guardados no computador para que não seja necessário refazer os mesmos comandos a cada sessão. Isto é feito com o “SET”.

```
set cmdstack = 100
```

Desta forma, os 100 últimos comandos usados nesta sessão serão guardados na memória do computador, podendo ser armazenados definitivamente com o comando “SAVE” (ver adiante).

Continuando nossa sessão de análise dos dados, devemos optar para o local onde a saída (tabelas, listas de frequência, etc.) serão armazenados. Isto é feito com o comando “Route” por três possíveis opções:

route screen (é a saída padrão do EpiInfo, ou seja tabelas, frequências, etc., saem em princípio na tela, a não ser que re-direcionemos a saída);

route printer (tabelas, gráficos e frequências sairão na impressora); e

route arquivo (tabelas, frequências, etc. sairão num arquivo).

Ex: route a:PAM.DOC (o nome do arquivo pode ser qualquer coisa, por uma questão de coerência, chamei-o de PAM, por motivos óbvios, com a terminação “.DOC” de documento).

Agora estamos prontos para iniciar a sessão. Inicialmente pediremos uma frequência de todas as 12 variáveis para a impressora.

```
route printer
```

```
freq *
```

Neste caso, ao invés de escrever o nome de todas as 12 variáveis que compõem meu arquivo “PAM.rec”, pode-se utilizar o “*” com o mesmo efeito. Como listar o número de questionário, data da entrevista, data de nascimento e número de telefone, pode não ser uma medida sábia (experimente um dia com um banco de dados contendo 1.000 registros), podemos utilizar o pedido de frequências de duas maneiras:

```
freq nome sexo clin outroclin satisfat doenca1 doenca2 doenca3 ou
```

```
freq * not nquest dtentrev telefone dtnasc
```

Para solicitar tabelas, basta utilizar o comando Tables. Digamos por exemplo que desejássemos uma tabela entre sexo e clínica na qual o paciente procurou consulta no último ano (clin) faríamos :

```
tables sexo clin
```

Para uma tabela com três entradas:

```
tables sexo clin outroclin
```

Caso desejássemos os percentuais,

```
set percents = on
```

```
tables sexo clin
```

Uma outra função fundamental do Analysis é a capacidade de criar variáveis novas ou reclassificar as novas e as existentes. Em nosso banco de dados, existem duas datas (data da entrevista e data de nascimento). Desta forma, subtraindo uma data da outra teremos a idade dos entrevistados.

Exemplo:

define idade num ##.## (estou criando uma variável chamada idade que será numérica, isto é, não aceitará caracteres tipo letra, e que possuirá dois números inteiros e dois decimais).

```
let idade = dtnasc - dtentrev (a subtração das duas datas me dará a idade em dias)
```

```
let idade = (dtnasc - dtentrev)/365.25 (a subtração das duas datas me dará a idade em dias, que depois será dividida por 365.25, fornecendo o resultado em anos)
```

A variável idade em anos talvez não seja adequada, caso estejamos interessado em montar uma tabela de sexo contra idade (neste caso esta variável deveria estar agrupada em faixas etárias). Para solucionar este problema, criaremos outra variável idade, e a classificaremos segundo categorias.

```
define faixaetar string width 20 (crio faixaetar, que será do tipo letra, com 20 campos)
```

```
recode idade to faixaetar (1-10=" < 10 anos") (11-30="10.1 a 30 anos") (31-50="30.1 a 50 anos") (else = "> de 50 anos")
```

Nesse caso estamos criando uma variável chamada de faixaetar (texto) e transformando-a em faixas etárias. A tabela resultante seria:

```
tables sexo faixaetar
```

Outra maneira de obter o mesmo resultado seria:

```
if (idade <=10) then faixaetar = "< 10 anos"
```

(se a idade for menor ou igual a 10) então faixaetar = "< 10 anos"

(if idade > 10 and idade <=30) then faixaetar = "10.1 a 30 anos"

(se a idade for maior do que 10 e menor ou igual a 30) então faixaetar = "10.1 a 30 anos)

(if idade >30 and idade <=50) then faixaetar = "30.1 a 50 anos"

(if (idade > 50) then faixaetar = "> 50 anos"

Um outro comando útil na análise é o select, que seleciona determinado conjunto de condições.

```
select sexo = "M"
```

```
freq idade
```

Nesse caso, teremos uma freqüência de idade dos pacientes do sexo masculino

Como o select foi acionado lá em cima, ele continuará funcionando até que um select em branco seja dado

```
select
```

```
select (sexo = "F") and (idade <= 10)
```

```
freq idade
```

Nesse caso teremos uma lista de freqüência das idades para meninas, com 10 ou menos anos de idade.

Terminando nossa sessão, salvaremos os comandos dados até este momento com o "SAVE"

```
save a:PAM.prg <enter>
```

Teclando F10 terminamos com a sessão.

Compreender e utilizar um computador fará parte de sua vida (quer queira ou não). Conversas com outros especialistas de sua área, pesquisa bibliográfica, mala direta para seus doentes, programas de consultório, etc. já fazem parte (ou farão em breve) de suas atividades diárias. Caso você pretenda uma formação médica mais crítica com a elaboração de trabalhos científicos, os argumentos a favor da informática se multiplicam de forma exponencial. Este é apenas um curso introdutório, seu aprendizado (maior ou menor) dependerá de suas demandas específicas, nas quais acredito que estará o maior incentivo para o aprendizado da informática.

8. Roteiro para elaboração de projetos de pesquisa em epidemiologia ambiental

8.1. Introdução e/ou justificativa

Após levantamento bibliográfico sobre o tema, analisar os aspectos prioritários para uma investigação, ou seja, aqueles pontos que necessitam de uma resposta. Os dados biográficos também servem para oferecer informações adicionais para introdução do leitor ao tema a ser investigado.

8.2. Objetivos

Tendo por base as informações apresentadas na introdução, definir o objetivo principal e os objetivos específicos do projeto.

8.3. Materiais e métodos

Em primeiro lugar, é importante definir o tipo do estudo epidemiológico, enfatizando as suas vantagens e desvantagens (porque este tipo em comparação com outros).

Desenho do estudo, isto é, de forma resumida, apresentar um esquema geral da proposta do projeto, incluindo os itens a seguir.

População a que se refere o estudo e a população a ser estudada. E isto, será realizado por meio de um Censo (estudo de todas as pessoas possíveis) ou amostra. Se for o caso de uma amostra, explicar a escolha do tipo e determinar o tamanho ideal para esta amostra.

O estudo inclui um grupo controle para ser realizada alguma comparação?

Como serão selecionados os sujeitos da pesquisa nos grupos estudo e controle?

Qual e por que a duração do estudo?

Por que e descrição do local escolhido para o estudo.

Variáveis a serem estudadas (descrição e definição).

Quais instrumentos serão utilizados para a coleta dos dados? Elaboração dos instrumentos de pesquisa (questionários, roteiros para dados de registros, entrevistas e exames clínicos, etc.).

Quais os métodos para coleta e armazenamento de amostras ambientais?

Serão realizados testes (validação) com os instrumentos da pesquisa?

Quais as estratégias gerais para coleta e armazenamento dos dados, incluindo, se for o caso, o programa computacional (EpiInfo, dBASE, Stata, etc.)?

Estratégia para processamento dos dados, incluindo também, se for o caso, os programas computacionais.

Propostas para análise de dados: testes estatísticos.

8.4. Metas e/ou produtos

Metas a serem cumpridas, artigos a serem publicados, livros, teses, formação e capacitação de recursos humanos, produção de vídeos, etc.

8.5. Instituição proponente

Descrição da Instituição proponente incluindo, entre outros, organograma; atividades de ensino, pesquisa e extensão; e, principalmente, experiências pelos estudos anteriores.

8.6. Equipe do projeto

Nomes dos pesquisadores e formação acadêmica. Incluir também a função de cada pessoa no projeto (coordenador, pesquisador, assessor, técnicos, etc). É fundamental adicionar um termo de aceitação dos pesquisadores.

8.7. Cronograma

Distribuição temporal das atividades, normalmente pelos meses por ano.

8.8. Orçamento

Incluir valores a serem solicitados e contrapartida da instituição que solicita os recursos. O orçamento pode ser apresentado em categorias tais como pessoal, materiais permanentes (equipamentos, livros, etc.), serviços de terceiros e materiais de consumo.

8.9. Aspectos Éticos

Ver Resolução n.º 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde. Incluir, entre outros, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos sujeitos da pesquisa.

8.10. Referências bibliográficas

Incluir a bibliografia referida e a bibliografia consultada.

8.11. Anexos

É fundamental incluir o *Curriculum vitae* dos pesquisadores principais (sugere-se o preenchimento *on line* do *Curriculum Lattes* do CNPq, aceito por muitas instituições). Detalhes sobre aspectos abordados no projeto, cópia dos instrumentos da pesquisa, mapas, etc.

Equipe técnica

Volney de M. Câmara (Editor e Coordenador)

Professor Titular/UFRJ - Doutor em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz.

Eduardo Macedo Barbosa

Pesquisador SMS/RJ e NESC/UFRJ. Mestre em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz.

Iracina Maura de Jesus

Pesquisadora da Seção de Meio Ambiente (SAMAM) do Instituto Evandro Chagas – Cenepi/FUNASA e Especialista em Vigilância em Saúde Ambiental pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Marisa Palácios

Professora Adjunta/UFRJ, Doutora pela Coordenação de Pós-graduação em Engenharia, COPPE/UFRJ.

Maurício Andrade Perez

Professor Assistente/UFRJ, Mestre em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz.

Equipe de Coordenação

Albertino Alexandre Maciel Filho

Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde – Cgvam/Cenepi/FUNASA.

Mara Lúcia Carneiro Oliveira

Coordenação de Vigilância Ambiental em Saúde – Cgvam/Cenepi/FUNASA.

Jacira Azevedo Cancio

OPAS/OMS Representação no Brasil.

Diagramação, Normalização Bibliográfica, Revisão Ortográfica e Capa:

Ascom/PRE/FUNASA

A Fundação Nacional de Saúde - **FUNASA** é uma instituição que tem como missão a promoção e proteção à saúde, mediante ações integradas de educação e de prevenção e controle de doenças e outros agravos, bem como o atendimento integral à saúde dos povos indígenas, visando à melhoria da qualidade de vida da população.

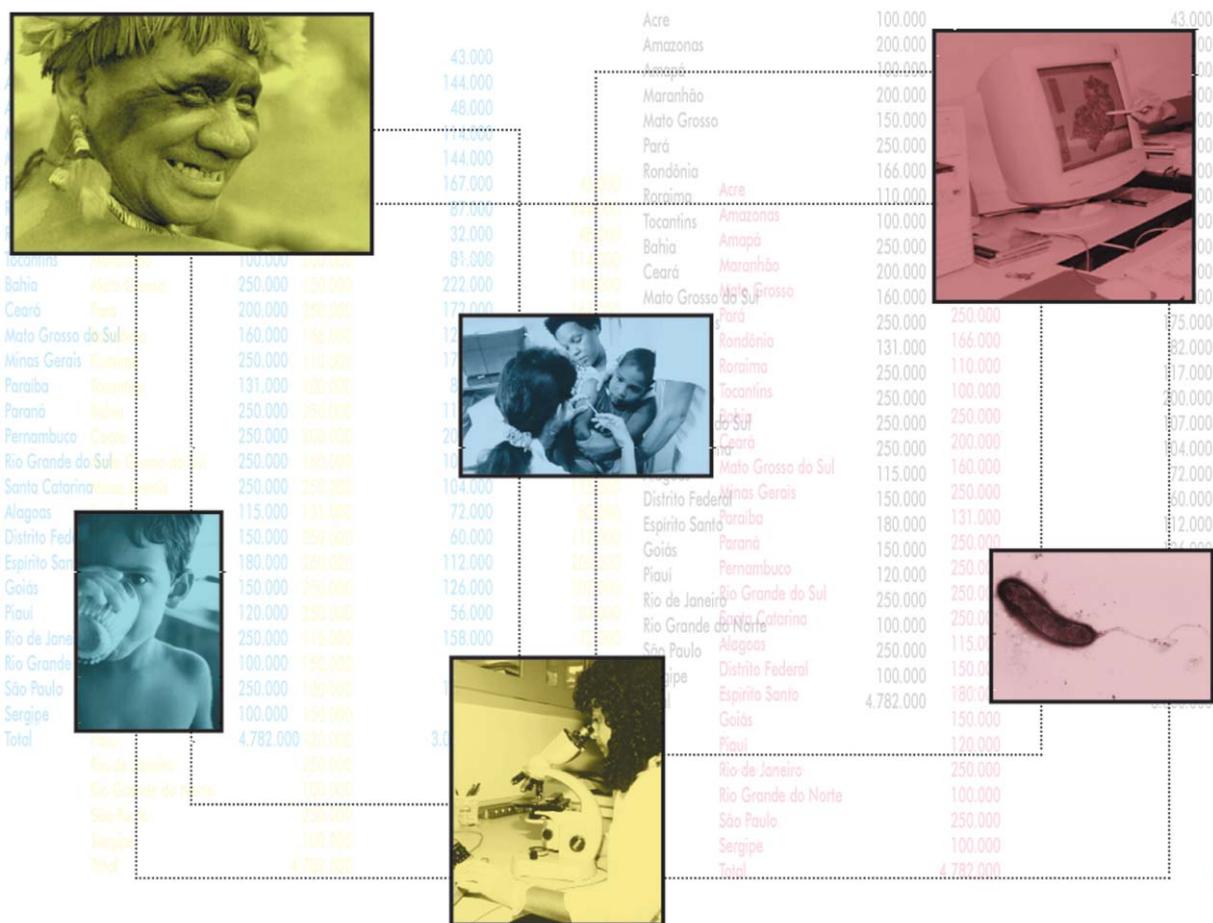
O sistema descentralizado de Vigilância Epidemiológica permite que o Governo Federal, os estados e os municípios trabalhem de forma integrada. Em parceria com órgãos e entidades públicas e privadas, esse sistema visa a desenvolver e a fortalecer a capacidade de atuação da **FUNASA** nas áreas de "Inteligência Epidemiológica" e nas ações típicas da instância federal.

Uma das atividades desse sistema é consolidar a Rede de Laboratórios de Saúde Pública, integrando-a aos Sistemas de Vigilância Epidemiológica e Ambiental.

O objetivo é antever e agir para promover saúde, prevenir doenças e assegurar qualidade de vida aos brasileiros.

A **FUNASA** tem ainda o papel de coordenadora e normatizadora do processo de descentralização das ações de prevenção e controle das endemias que está sendo implementado de forma sustentável, com definição clara do papel de cada instância de governo.

Dessa forma as secretarias de saúde e municípios passam a ser responsáveis pela prevenção e combate às enfermidades, desenvolvendo infra-estrutura que vem permitindo o aperfeiçoamento do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica no país.



www.funasa.gov.br

**MINISTÉRIO
DA SAÚDE**



**Fundação
Nacional
de Saúde**

**GOVERNO
FEDERAL**
Trabalhando em todo o Brasil