

# Estudos de Coorte e de Caso-Controle na Era da Medicina Baseada em Evidência

## Cohort and Case-Control Studies in the Evidence-Based Medicine Era

MARCO AURÉLIO PINHO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>; RAPHAEL CÂMARA MEDEIROS PARENTE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doutor em Epidemiologia pelo Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Chefe do Setor de Ginecologia da UERJ; <sup>2</sup> Doutor em Ginecologia pela UNIFESP (Reprodução Humana). Mestre em Epidemiologia pelo Instituto de Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

Um estudo de coorte é um estudo observacional onde os indivíduos são classificados (ou selecionados) segundo o status de exposição (expostos e não expostos), sendo seguidos para avaliar a incidência da doença em determinado período de tempo. Os estudos de coorte também podem ser utilizados para avaliar os riscos e benefícios do uso de determinada medicação.

Bras. J. Video-Sur, 2010, v. 3, n. 3: 115-125

Aceito após revisão: Setembro, 2010.

### 1. As fases principais de um estudo de estudo de coorte são as seguintes:

- a. Identificar as pessoas saudáveis no início do estudo;
- b. Montar grupos de indivíduos expostos e não expostos;
- c. Seguimento da coorte para avaliação da incidência da doença a ser estudada nos dois grupos;
- d. Comparar a incidência (risco) em cada coorte.

### 2. Os estudos de coorte têm certas vantagens:

- a) Podem discernir as relações temporais entre a exposição e o desfecho devido ao fato da exposição preceder o desfecho;
- b) Podem ser usados para avaliação de desfechos múltiplos;
- c) Permitem o cálculo direto das medidas de incidência nas coortes de expostos e não expostos;
- d) O status do desfecho não influencia a medida do status de exposição ou seleção de indivíduos (coorte concorrente);
- e) São menos sujeitos a vieses de seleção do que os estudos de caso-controle;
- f) Alguns estudos permitem ainda que várias exposições possam ser avaliadas (coortes de população geral ou de grupos populacionais restritos).

### 3. Os estudos de coorte têm algumas desvantagens:

- a) É do tipo observacional (assim como o caso-controle), trazendo todas as fragilidades do desenho observacional (quando comparados aos estudos experimentais – ensaios clínicos randomizados);
- b) Pode ser ineficiente para o estudo de doenças raras ou aquelas com longos períodos de latência;
- c) Geralmente caros e difíceis de operacionalizar (em estudos etiológicos);
- d) A perda de participantes ao longo do seguimento pode comprometer a validade dos resultados.

#### *Visão geral do projeto de um estudo de coorte:*

Os estudos de coorte são um tipo específico de desenho de estudo observacional que possuem um nível de evidência maior que os outros observacionais tais como: série e relato de casos, caso-controle e estudos transversais (mas menor nível de evidência que os estudos experimentais).

### Os estudos de coorte são realizados em três etapas fundamentais:

1. Montar ou identificar grupos de indivíduos expostos e não expostos que são livres da doença em estudo;

2. Observar cada coorte ao longo do tempo para a avaliação do desenvolvimento da doença nos grupos estudados;

3. Comparar os riscos de surgimento da doença entre os grupos de expostos e não-expostos;

O primeiro passo para um estudo de coorte é identificar grupos de expostos e de não expostos. Uma coorte é um grupo de pessoas, oriundas da população em estudo, que partilha uma experiência comum ou condição e cujo resultado é desconhecido no início do estudo. Nos estudos de coorte, os pesquisadores observam status de exposição, que ocorre “naturalmente” (ou seja, o pesquisador não interfere ativamente). Em contraste, nos ensaios clínicos, os pesquisadores atribuem (experimentalmente) a exposição aos participantes do estudo.

*Exemplo:* Os investigadores pretendem avaliar se o fumo causa câncer de colo de útero. Eles recrutam 2000 mulheres com útero intacto. Os pesquisadores usam um questionário para verificar o status de fumo para todos os sujeitos do estudo e depois dividem a população de estudo em uma coorte de fumantes e outro grupo de não fumantes.

Eles observam cada coorte ao longo do tempo e comparam os riscos de incidência de câncer de colo de útero entre os dois grupos.

Os estudos de coorte geralmente se concentram na incidência de casos da doença que ocorrem durante o seguimento. Para atingir esse objetivo, os pesquisadores geralmente excluem indivíduos que têm a doença prevalente no início de um estudo de coorte (no nosso exemplo, quem já tivesse câncer de colo uterino seria excluída). A avaliação dos resultados da incidência da doença ajuda a estabelecer que a exposição de interesse precede o desfecho (doença) e, portanto, pode representar uma causa da doença.

Nos estudos de coorte, os pesquisadores observam a exposição de interesse. Como resultado, indivíduos expostos e não expostos podem variar em função de outras características. No nosso exemplo, por exemplo, pacientes que fumam podem ser mais propensas a serem portadoras de HPV que sabidamente é fator de risco para câncer de colo. O conceito de que fatores outros que não a exposição podem influenciar os resultados do estudo é chamado de fator de confusão ou de confundimento.

### **Apuração dos dados do estudo:**

A partir do momento em que os investigadores decidiram sobre as variáveis e desfechos específicos para o estudo, eles devem usar os métodos mais acurados possíveis para medir estas características e disponibilizando-os para todos os participantes. Considerações importantes na medição dos dados do estudo são a validade das medições, tempo entre as medições e a disponibilidade de medidas uniformes para a população em estudo.

### **Validade das medições:**

A validade de uma medição refere-se a quão perto os dados medidos representam os dados verdadeiros. Ela deve ser a mais próxima da realidade possível.

### **Tempo entre as medições:**

O tempo certo entre as medições da exposição e do desfecho dependerá do conhecimento prévio sobre o desfecho. Em alguns casos, os pesquisadores podem estar interessados na associação entre a exposição recente e doença, particularmente se houver a preocupação de que a exposição pode mudar durante o estudo. Por exemplo, medicamentos antiinflamatórios não-esteróides (AINH) podem causar rápida constrição das artérias renais, levando a um aumento do risco de lesão renal aguda. Investigadores que estudam a relação entre AINH e uso de medicamentos e lesão renal aguda podem concentrar seus esforços em obter uma estimativa válida de uso recente de AINH em relação à ocorrência de lesão renal aguda. A verificação do uso de medicação recente pode ser obtida por frequência de atualização de status de cada participante durante o estudo. Há outros exemplos em que a associação de interesse é a relação entre a exposição a longo prazo e a doença. Por exemplo, o tabagismo pode causar danos a um transplante de rim por gradativo espessamento das camadas íntima e média das artérias. Os investigadores neste estudo podem, portanto, escolher para avaliar em longo prazo a história de tabagismo, tais como o número de maços-anos fumados após o transplante. Os estudos de coorte não são ideais para o estudo de exposições muito recentes ou muito antigas. Exposições antigas podem mudar ao longo do tempo, obscurecendo a sua relação com o resultado de interesse. Exposições muito recentes podem confundir a relação presumida temporal entre a exposição e o desfecho.

### **Coleta de dados retrospectiva versus prospectiva (coorte prospectivo x coorte retrospectivo):**

Os estudos de coorte podem ser classificados como concorrentes (prospectivos, clássicos) ou não concorrentes (retrospectivos). Nos estudos não concorrentes, todas as informações sobre a exposição e o desfecho já ocorreram antes do início do estudo. Nos estudos concorrentes, a exposição pode (ou não) já ter ocorrido, mas o desfecho ainda não ocorreu.

Os problemas dos estudos não concorrentes são: viés de informação e a incapacidade para controlar variáveis de confusão (falta de informação). Os termos prospectivo e retrospectivo geralmente se referem a quando os dados do estudo foram coletados em relação ao investigador. Um estudo prospectivo envolve a coleta de novos dados, muitas vezes, com o propósito de abordar uma questão específica. A distinção entre os estudos retrospectivos e prospectivos é essencialmente descritiva, que não traz geralmente impacto no plano de análise ou nos resultados do estudo, além dos já citados.

Uma grande vantagem dos estudos de coorte é a capacidade de avaliar múltiplos desfechos. Os pesquisadores das coortes em estudo são livres para estudar mais de um desfecho, desde que os sujeitos em estudo estejam livres de cada desfecho de interesse quando o estudo começou. Como exemplo, num estudo que avaliou a relação entre transplante de rim e fumo, os investigadores puderam também estudar se o fumo foi associado com o desenvolvimento de câncer nos rins ou na bexiga.

Um dos maiores estudos de coorte já conduzido foi o Nurses Health Study, que recrutou 127 mil enfermeiras com idades entre 30 e 55 anos. Avaliou entre as enfermeiras, por meio de questionários enviados a cada dois anos, diversas variáveis tais como: condições de saúde, a prescrição e uso de medicação sem receita, os hábitos sociais, hábitos alimentares e físicos, entre outros. Este projeto de estudo de coorte aberta permitiu a criação de múltiplos estudos de coorte que avaliaram fatores de risco para uma ampla gama de doenças, incluindo: câncer, doenças cardíacas e fraturas, entre diversos outros desfechos. Esses estudos têm a capacidade de discernir a relação temporal entre exposição e desfecho

Ao contrário dos estudos transversais, estudos de coorte podem revelar relações temporais en-

tre a exposição e o desfecho, desde que uma quantidade razoável de tempo tenha decorrido entre a medição da exposição e a ocorrência do resultado. A existência de uma relação temporal reforça a evidência para a exposição ser uma causa possível da doença. Note-se que estabelecer uma relação temporal entre exposição e desfecho é inerente ao desenho do estudo e não podem ser resolvido por qualquer metodologia estatística.

### **Desvantagens dos estudos de coorte:**

a) Os estudos de coorte são estudos observacionais, e portanto estão sujeitos a fatores de confusão. Ou seja, outros fatores que estão relacionados com a exposição de interesse podem explicar algumas ou todas as associações que são observadas.

b) Incapacidade para examinar doenças que são raras ou que têm uma longa latência. Os estudos de coorte podem ser ineficientes se o desfecho é raro ou a doença tem um longo período de latência.

*Exemplo 1:* Investigadores querem investigar se uso de talco na infância aumenta o risco de câncer de ovário na vida adulta. Usando uma coorte, a abordagem do estudo poderia ser a de recrutar coortes de crianças com e sem uso de talco e seguir estes grupos para o desenvolvimento posterior do câncer de ovário. No entanto, muitos anos de follow-up provavelmente seriam necessários para o desenvolvimento do câncer até idade adulta.

Neste exemplo, o longo período de latência entre a exposição e o desfecho faria esse estudo muito caro e logisticamente difícil.

*Exemplo 2:* Os investigadores pretendem investigar se a dormir de bruços é uma causa potencial da síndrome da morte súbita infantil (SMSI) em bebês.

Usando uma abordagem de estudo de coorte, eles poderiam identificar uma coorte de crianças que dormem em decúbito ventral e uma coorte de crianças que dormem em posição supina e, em seguida, comparar os riscos de SMSI entre as coortes. No entanto, a SMSI é relativamente rara, necessitando do recrutamento de milhares de recém-nascidos para avaliar suficientes casos de SMSI para tirar conclusões significativas. Nesse caso, um estudo de caso-controlle seria mais adequado. É possível superar as limitações do estudo de coorte em doenças raras e de

grande latência usando fontes de dados que facilitem o estudo de grandes populações.

### **Estudos de coorte para avaliação do uso de medicações:**

Os estudos de coorte podem ser uma ferramenta importante para estudar os riscos e benefícios de determinada medicação. Estes estudos podem fornecer informações específicas sobre os medicamentos que podem não serem obtidas a partir de ensaios clínicos. Em primeiro lugar, estudos de coorte podem avaliar os riscos e benefícios dos medicamentos entre populações que tendem a ser excluídas dos ensaios randomizados tais como, por exemplo: pacientes com deficiências físicas e mentais, pessoas com insuficiência renal avançada, ou aqueles com doença hepática. Em segundo lugar, estudos de coorte podem avaliar desfechos clínicos e colaterais indesejados dos medicamentos aprovados pela identificação de coortes muito grandes de usuários de medicamentos a partir de dados dos sistemas automatizados de farmácias. A principal limitação dos estudos observacionais de uso de medicamentos é a dificuldade em separar o efeito de uma medicação a partir das características básicas das pessoas. Por exemplo, estudos observacionais sobre terapia hormonal (TH) mostraram que mulheres que usaram a TH tinham baixos riscos de eventos cardiovasculares em comparação com mulheres que não usaram. Ensaios clínicos não corroboraram esses resultados mostrando, ao contrário, um maior risco de eventos cardiovasculares em usuárias de TH.

A segunda desvantagem de estudos de farmacoepidemiologia é a sua tendência para avaliar usuários de medicação crônica, em vez de novos usuários. Apesar de suas limitações, os estudos de farmacoepidemiologia continuam a ser uma importante ferramenta para avaliar os medicamentos que são usados na prática clínica.

### **Proporção de incidência versus taxa de incidência:**

Os estudos de coorte geralmente envolvem duas coortes de comparação, mas podem ter apenas uma (comparação com outros grupos informais publicados ou dados históricos) ou mais de duas (por exemplo, diferentes grupos de níveis séricos de determinado marcador sérico ou diferentes doses de um medi-

camento). Independentemente do número de coortes, deve-se primeiro calcular a incidência da doença em cada grupo, ou como proporção de incidência ou como taxa de incidência. Isso deve ser feito levando-se em conta o tempo em que cada participante foi seguido no estudo, dando como resultado para cada indivíduo um valor de pessoa-tempo. A falta de consideração para pessoa-tempo pode levar a um viés, que descreve uma sistemática distorção do resultado verdadeiro. Por exemplo, suponha que em determinado estudo sobre fumantes e não fumantes, os fumantes abandonam o estudo mais frequentemente do que os não fumantes (tabagismo pode ser uma indicação de abandono) de tal forma que os fumantes são seguidos por menos tempo do que os não fumantes. Nestas condições, seria possível observar uma menor incidência de doenças entre os fumantes, simplesmente porque eles são seguidos por menos tempo. O tempo de seguimento no denominador da taxa de incidência padroniza as taxas da doença por tempo através de gerações, eliminando esse problema em potencial.

### **Risco Relativo:**

Assim que determinamos a incidência da doença em cada coorte, podemos comparar essas incidências. Muitos tipos de comparações são possíveis, as mais comuns são o risco relativo e o risco atribuível.

O risco relativo é definido como a incidência (proporção ou taxa) em uma coorte dividida pela incidência na coorte de referência. Por exemplo, num estudo hipotético, a taxa de incidência de insucesso do transplante de rim é 82,6 falhas por 1.000 pessoas-ano entre os fumantes e 55,3 falhas por 1.000 pessoas-ano entre os não fumantes.

### **Usando os não fumantes como a coorte de referência, o risco relativo seria:**

82,6 falhas por 1000 pessoas-ano

55,3 falhas por 1000 pessoas-ano

$RR = 1,49$  (comparação entre fumantes com não fumantes)

O risco relativo também pode ser expresso utilizando os fumantes como a coorte de referência:

$RR = 0,67$  (comparação entre os não-fumantes e fumantes)

Ambos os riscos relativos estão corretos. Você pode escolher um grupo para ser o grupo de referência. Note-se que o risco relativo não tem unidades. A interpretação do primeiro risco relativo de 1,49 seria, “transplante de rim em pacientes que fumam têm 49% mais probabilidade de desenvolver insuficiência em transplantes em relação aos não-fumantes”. “Dizemos que tem “49% mais probabilidades “ porque 1,49 é 49% maior do que 1,0.

Uma interpretação do segundo risco relativo seria “não-fumantes com um transplante de rim têm 33% menos probabilidade de desenvolver insuficiência renal em relação aos fumantes. O segundo risco relativo demonstra uma associação com um menor risco de doença, pois o valor é inferior a 1,0.

Porque fumar é associado com 49% mais risco de insucesso no transplante, mas entre não fumantes, com apenas um risco 33% menor de insucesso? Em poucas palavras, porque não são os riscos relativos aditivamente simétricos para a mesma exposição? Note-se que riscos relativos, como todas as proporções, podem assumir valores variando de 0 a infinito; No entanto, 1,0 define o valor da unidade. É mais difícil obter os riscos relativos que são muito menos do que 1,0, porque eles são limitados a 0. Por esta razão, os riscos relativos que são inferiores a 1,0 indicam associações mais fortes do que as associações simétricas que são maiores do que 1,0.

### **Risco Atribuível (também chamado de “diferença de risco” ou “excesso de risco”):**

O risco atribuível é definido como a incidência (proporção ou taxa) em uma coorte diminuída a incidência do outro grupo. Para o exemplo de transplante de rim e fumar, o risco atribuível de insucesso do transplante comparando fumantes com não fumantes seria: 82,6 falhas transplante por 1.000 pessoas-ano (fumantes) - 55,3 falhas transplante 1.000 pessoa-ano (não-fumantes) = 27,3 falhas transplante por 1.000 pessoas-ano.

Note-se que o risco atribuível, ao contrário do risco relativo, mantém as mesmas unidades que estão sendo comparadas.

Se a exposição de interesse for acausadora da doença, o risco atribuível descreve a quantidade de risco adicional ou extra que se deve à exposição. Por exemplo, se fumar realmente causa a falha de transplante renal, em seguida, a interpretação do risco atribuível para o tabagismo seria: “há risco de insuficiência renal de 27,3 transplantes renais adicionais

para cada 1.000 pessoas-ano em receptores de transplantes que fumam.

## **ESTUDOS CASO-CONTROLE**

### **Para introduzir o conceito do estudo de caso-controlle, podemos fazer a seguinte pergunta:**

O consumo de álcool aumenta a incidência de câncer de pâncreas? Estudo caso-controlle publicado em 1989 mostrou aumento significativo da doença em quem consumia maiores quantidades de cerveja<sup>1</sup>. Considerando esta possibilidade, podemos delinear um estudo caso-controlle hipotético, como exemplificado a seguir.

Primeiro vamos considerar como seria a abordagem de um estudo de coorte para este problema. Os pesquisadores conseguiram identificar uma coorte de 1.000 adultos que ingerem regularmente álcool e outra coorte de 1.000 adultos que não ingerem álcool. Após a exclusão de adultos com problemas no pâncreas no início do estudo, os pesquisadores observaram cada coorte para o desenvolvimento do câncer de pâncreas (CP) durante o seguimento. Os dados obtidos com esta abordagem são apresentados na Tabela 1.

Estes dados não indicam uma diferença na incidência de câncer de pâncreas, comparando adultos que consomem álcool com aqueles que não consomem, porém, existem poucos casos de câncer de pâncreas neste estudo para chegarmos a uma conclusão significativa. Neste exemplo, o desenho do estudo de coorte é ineficiente porque o desfecho (câncer de pâncreas) ocorre com pouca frequência.

E se o desenho do estudo de coorte fosse revertido? Se em vez de começar com coortes de expostos (os que consomem álcool) e não expostos (os que não consomem álcool), os investigadores comessem identificando adultos com e sem o desfecho de interesse, ou seja, o câncer de pâncreas?

Podemos pensar em um estudo, no qual os pesquisadores identificaram 1.300 adultos com câncer de pâncreas, numa base eletrônica de boa qualidade

**Tabela 1** – Consumo de cerveja e câncer de pâncreas: um estudo de coorte.

Consumo de cerveja	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim	Não	
Sim	5	995	1.000
Não	6	994	1.000

de, em um determinado país. Eles usaram a mesma base de dados para determinar se os casos eram consumidores habituais de álcool antes do desenvolvimento do câncer de pâncreas.

Os dados da tabela 2 demonstram uma proporção aparentemente alta (77%) de consumo de álcool nos pacientes que sofrem de câncer de pâncreas. O próximo passo seria comparar essa proporção com pacientes semelhantes (em idade, sexo, etc.), mas que não tenham CP.

Os pesquisadores usaram a mesma base de dados para obterem os dados que constam da Tabela 3. Esta tabela demonstra que a proporção de adultos sem CP e que consomem álcool (71%) é discretamente mais baixa que o grupo com CP (o que fala a favor do álcool ser fator de risco para CP).

Os resultados do estudo são mais bem apreciados através da apresentação conjunta dos dados relativos aos doentes e aos não doentes. Os dados da tabela 4 ilustram este conceito. O estudo caso-controle começa com doentes e indivíduos não doentes e, em seguida, verifica os seus status de exposição prévio ao desenvolvimento da doença. Estudos caso-con-

trole realizados corretamente podem ser usados para sugerir relações causais importantes.

## Estudos Caso-Controle

O primeiro passo para a realização de um bem sucedido estudo caso-controle é a seleção cuidadosa dos casos e dos controles.

## SELEÇÃO DOS CASOS

### A. Especificar bem a doença em questão

Uma definição bem específica da doença é desejada em estudos caso-controle para garantir que a doença em questão está realmente presente entre os indivíduos que estão sendo definidos como casos. Esta estratégia pode exigir a exclusão de indivíduos com formas mais leves de uma determinada doença (ou incluí-los e melhorar a precisão diagnóstica), a fim de se concentrar em casos mais avançados, que podem ser diagnosticados com maior segurança. Em contrapartida, é geralmente menos importante dedicar recursos extras para confirmar que os indivíduos do grupo controle são verdadeiramente livres da doença em questão. Os estudos caso-controle geralmente investigam doenças raras (de baixa incidência, difíceis de serem estudadas em uma coorte), pouco prováveis de estarem presentes nos indivíduos selecionados aleatoriamente para o grupo controle.

### B. Selecionar casos incidentes

Normalmente, o objetivo dos estudos caso-controle é estudar o desenvolvimento da doença; portanto, casos incidentes (novos) da doença são geralmente preferidos do que os casos crônicos, de longa duração. Uma razão para focar nos casos incidentes é estabelecer se a exposição de interesse (p.ex., consumo de álcool) esteve claramente presente antes da ocorrência da doença.

Por exemplo, a seleção de adultos com CP de longa data pode dificultar a comprovação de con-

**Tabela 2** – Consumo de álcool entre os 1300 pacientes com CP.

	Consumo de álcool	
Sim	1000	(77%)
Não	300	(23%)
Total	1300	

**Tabela 3** – Consumo de álcool entre os 4500 adultos sem CP.

	Consumo de álcool	
Sim	3200	(71%)
Não	1300	(29%)
Total	4500	

**Tabela 4** – Consumo de álcool e câncer de pâncreas: estudo caso-controle.

Consumo de álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (N=1300)	Não (N=4500)	
Sim	1000 (77%)	3200 (71%)	4.200
Não	300 (23%)	1300 (29%)	1.60

sumo de álcool antes do desenvolvimento da doença (p.ex., pode ter começado a beber depois que soube da doença há alguns anos e não antes – mais difícil de diferenciar com o passar do tempo). Uma segunda razão para a escolha dos casos incidentes é que a alternativa, a seleção de casos crônicos, pode atrapalhar o estudo da etiologia da doença caso esta interfira na sobrevivência do indivíduo. Para ilustrar este conceito, considere um estudo caso-controlle, que avalia se os marcadores séricos do estresse oxidativo estão relacionados com o acidente vascular cerebral (AVC). Os investigadores começam pela identificação de indivíduos com AVC (casos) e aqueles sem AVC (controles) e, em seguida, medem os marcadores do estresse oxidativo em amostras de soro que foram coletadas há 10 anos. Se os pesquisadores selecionassem como casos os indivíduos com AVC crônico, eles estariam estudando os “sobreviventes do AVC”, cuja sobrevivência poderia estar relacionada com certas características saudáveis, incluindo menores níveis de marcadores séricos do estresse oxidativo. O resultado poderia ser uma associação negativa artificial (quanto maiores os níveis dos marcadores, menores as chances de AVC) entre os marcadores séricos do estresse oxidativo e o AVC.

## SELEÇÃO DOS CONTROLES

### A. Selecionar controles da mesma base populacional dos casos

Os estudos caso-controlle comparam a frequência da exposição (p.ex., consumo de álcool) entre os indivíduos que tem uma doença e os indivíduos que não tem a doença. A interpretação dos resultados de um estudo caso-controlle depende do pressuposto de que o grupo controle foi obtido de uma população adequada para estimar a frequência da exposição. O objetivo geral é a obtenção de controles que derivam da mesma base da população que os casos. No exemplo do estudo do CP, os casos do estudo poderiam ter sido selecionados a partir do sistema nacional de saúde da Suécia, onde o banco de dados tem boa qualidade e a ingestão de álcool é relativamente alta. Se os investigadores, em vez de selecionarem o grupo controle da Suécia, selecionassem os controles de um país diferente, onde a ingestão de álcool é menos comum (p.ex., países muçulmanos), teriam observado uma maior proporção de consumo de álcool entre os casos (da Suécia, que na média ingerem mais álcool), levando à conclusão falsa de que a ingestão de álcool é mais comum entre os portadores de CP.

### B. Os controles devem ter a mesma oportunidade de serem selecionados como casos se, ao invés de saudáveis, fossem ou se tornassem doentes

No estudo do CP, os controles tiveram a mesma oportunidade de serem diagnosticados como casos porque faziam parte do mesmo sistema de saúde que capturou os doentes, utilizando códigos de diagnóstico. Um método para assegurar que os casos e os controles derivam da mesma população subjacente e que vão ter a mesma oportunidade de serem diagnosticados com uma doença é fazer um estudo caso-controlle aninhado. Este desenho de estudo seleciona os casos e controles a partir de um estudo de coorte maior. Por exemplo, o Cardiovascular Health Study (CHS) recrutou 5.800 idosos a partir de quatro comunidades e obteve avaliação sorológica da função renal entre todos os participantes<sup>2</sup>. Um estudo caso-controlle aninhado no CHS pode facilmente identificar os casos com disfunção renal e controles com função renal normal, baseados em dados de laboratório que foram obtidos usando métodos idênticos. Os investigadores poderiam então tentar estimar a frequência do uso de determinado anti-inflamatório (que pudesse prejudicar os rins) entre os casos e os controles usando dados previamente coletados sobre a prescrição médica.

### C. Pareamento

Os estudos de caso-controlle muitas vezes usam o pareamento para aumentar o grau de semelhança entre os casos e os controles. No estudo do CP, um exemplo de pareamento seria primeiro escolher um indivíduo com CP e, em seguida, identificar um controle que não tem CP, mas que tem a mesma idade e sexo do referido caso. Utilizando técnicas analíticas apropriadas, o pareamento pode reduzir a possibilidade de que outros fatores atrapalhem a associação entre a exposição e o desfecho (denominado confundimento; p.ex., no caso do CP, o fumo poderia aumentar a chance de CP e quem ingere álcool normalmente fuma mais; ou seja, o fator de risco para CP em quem ingere álcool seria, na verdade, o tabagismo, mais prevalente em quem bebe).

### D. Número de controles

Em um estudo caso-controlle, a doença de interesse é geralmente rara, logo, encontrar casos é muitas vezes o passo limitante do processo. Não há regras específicas sobre o número de controles que

são necessários em cada estudo, no entanto, mais controles geralmente fornecem uma estimativa mais precisa da frequência de exposição no grupo controle e podem aumentar o poder de estudo (a capacidade de detectar uma associação se ela está realmente presente). Os recursos financeiros normalmente determinam o número de controles que podem ser selecionados por cada caso. Há um aumento acentuado do poder do estudo quando mais controles são adicionados, até atingir cerca de três a quatro controles por cada caso, ponto a partir do qual a adição de mais controles tem pouco efeito sobre o poder do estudo.

## VANTAGENS DOS ESTUDOS CASO-CONTROLE

### A. Estudos caso-controle podem ser ideais para o estudo de doenças raras ou com longo período de latência

Os estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados podem ser difíceis de executar quando o desfecho de interesse é raro ou o período de latência entre a exposição e o desfecho é longo (p.ex., pode levar anos entre a ingestão de álcool e CP).

Os estudos de caso-controle podem ser úteis para estudar os processos em que o período de tempo compreendido entre a exposição e o desenvolvimento da doença é particularmente longo e se os dados anteriores sobre a exposição estão disponíveis ou podem ser facilmente obtidos. Por exemplo, pode demorar anos para que certos fatores dietéticos, como o óleo de peixe, possam produzir benefícios cardiovasculares. Um estudo caso-controle poderia identificar indivíduos com e sem doença coronária cardíaca e depois questioná-los quanto à frequência e quantidade de consumo prévio de óleo de peixe (obviamente controlando para fatores de confusão).

### B. Estudos de casos e controles permitem o estudo de múltiplas exposições

Os estudos de coorte identificam indivíduos com base em seu status de exposição e, subsequentemente, seguem as coortes para observar o desfecho de interesse. Em contraste, estudos caso-controle identificam indivíduos com base em seu status de doença, permitindo o estudo de várias exposições dentro de um grupo pré-definido de casos e de controles. Por exemplo, uma vez que casos de CP e controles sem CP são identificados, os investigadores do

estudo poderiam explorar outros fatores de risco para CP.

## DESVANTAGENS DOS ESTUDOS CASO-CONTROLE

### A. Desenho de estudo observacional

Como em estudos de coorte, estudos caso-controle são desenhos de estudos observacionais e podem sofrer confundimento. Os casos podem diferir dos controles em outros fatores além da exposição de interesse. O confundimento ocorre quando um outro fator, que não a exposição de interesse, distorce a associação entre a exposição e o desfecho, limitando assim a inferência de que a exposição causa a doença.

### B. Viés de memória

Como em estudos de coorte, estudos caso-controle podem obter os dados do estudo usando uma variedade de fontes, incluindo prontuários, questionários, entrevistas e exames laboratoriais. Como nos estudos de coorte, os estudos caso-controle buscam mensurações válidas, precisas e uniformes da exposição e do desfecho. Uma consideração importante para mensurações em estudo caso-controle é o uso de entrevistas ou questionários para verificar o status de exposição prévio, pois estes procedimentos podem levar a um tipo específico de viés conhecido como viés de memória. O viés de memória ocorre quando os casos e os controles lembram-se do seu status de exposição de forma diferente (ou diferencial). No caso do CP, os casos (com câncer de pâncreas) poderiam se lembrar de terem bebido mais álcool que o grupo saudável (por estarem doentes acabam tentando buscar com mais afinco algum culpado). A melhor solução para minizar o viés de memória em estudos caso-controle é a utilização de dados que foram colhidos de forma sistemática, antes do desenvolvimento da doença (p.ex. prontuários organizados e completos, usados em um sistema de saúde eficiente).

### C. Estudos caso-controle de fornecem apenas informações sobre o risco relativo (razão de chance – odds ratio) da doença

Os estudos de coorte podem determinar a incidência da doença entre os expostos e indivíduos não expostos e então comparar esta incidência usando uma proporção (risco relativo) ou uma diferença

**Tabela 5** - Consumo de álcool e câncer de pâncreas: estudo de coorte.

Consumo de álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (N=1300)	Não (N=4500)	
Sim	1000	150.000	151.000
Não	300	55.000	55.300
Total	1300	205.000	206.300

(risco atribuível). Os estudos caso-controlle podem fornecer somente uma estimativa (aproximação) do risco relativo. Eles não podem ser utilizados para calcular risco atribuível, nem podem ser utilizados para calcular a incidência específica da doença em qualquer grupo.

## ANALISE DOS DADOS EM ESTUDOS CASO-CONTROLE

### A. Teoria do odds ratio (OR)

Os dados do estudo caso-controlle do CP demonstraram que 77% dos adultos com CP possuíam história de ingestão de álcool e que 71% dos adultos sem CP possuíam esta mesma história. Normalmente estamos interessados na associação “qual é o risco de CP comparando adultos que ingerem álcool para aqueles que não?”. Podemos estimar essa informação a partir de dados de estudos caso-controlle utilizando o odds ratio (razão de chances). Para desenvolver o conceito de odds ratio, imagine que temos um financiamento ilimitado e recursos para estudar os adultos no sistema de saúde sueco. Realizamos um enorme estudo de coorte sobre consumo de álcool e CP. Dados hipotéticos são apresentados na Tabela 5.

Depois de recrutar mais de 200.000 indivíduos no estudo da coorte hipotética, podemos calcular a

incidência (proporção) de CP em cada grupo:

Incidência no grupo de consumo de álcool =  $1000/150.000 = 0,66\%$

Incidência no grupo sem consumo de álcool =  $300/55.300 = 0,54\%$

Como estamos analisando um estudo de coorte hipotética, podemos usar a incidência (proporção) para calcular o risco relativo de CP em que ingere álcool =  $(0,66/0,54) = 1,22$ . Uma interpretação do risco relativo seria: “a ingestão de álcool está associada com um risco aumentado de 22% para câncer de pâncreas”. Comparando os dados dos estudos de coorte e de caso-controlle, vemos que os 4.500 controles representam apenas uma fração dos 205 mil indivíduos que não tem CP. No estudo caso-controlle, os pesquisadores selecionaram 4.500 indivíduos do grupo controle baseados em seus recursos, poder do estudo e praticidade. Esta seleção “arbitrária” de 4.500 controles torna impossível calcular a verdadeira incidência de CP entre os indivíduos que estão expostos ou não à ingestão de álcool. Não podemos afirmar que a incidência de CP nos que ingeriram álcool é de  $1000 / 4200 = 23,8\%$  (ver tabela 4). Esta incidência é bem maior do que a incidência real de 0,66% e seria ainda diferente, dependendo do número de controles escolhido pelo investigador. Da mesma forma, não podemos afirmar que a incidência de CP entre os adultos que não ingerem álcool é de  $300 / 1600 = 18,7\%$ , pela

**Table 6**

Consumo de álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (N=1300)	Não (N=4500)	
Sim	1000 (77%)	3200 (71%)	4.200
Não	300 (23%)	1300 (29%)	1.600

O odds ratio é calculado como  $(1.000 / 3.200) / (300/1300) = 1,35$ .

Table 7

Consumo de álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (N=1300)	Não (N=4500)	
Sim	a. 1000	b. 3200	4.200
Não	c. 300	d. 1300	1.600

O odds ratio é calculado como  $(1.000 / 3.200) / (300 / 1300) = 1,35$ .

mesma razão. Como o erro ao estimar a incidência é semelhante nos expostos e não-expostos, a razão entre essas (falsas) incidências aproxima o risco relativo para a doença. Este razão de (falsas) incidências não é propriamente um risco relativo, ao invés disso tem um nome diferente, a razão de chances (odds ratio). O odds ratio é a principal medida de risco em um estudo caso-controle.

### B. Cálculo prático do odds ratio (OR)

Na realidade, o odds ratio é calculado usando o número de controles (pessoas sem doença), como o denominador. Considerando os dados do estudo caso-controle do câncer de pâncreas (Tabela 6)

### Interpretações igualmente corretas da razão de chances incluem:

1. A ingestão de álcool está associada com chance 35% maior de CP.
2. As chances de CP são 35% maiores entre os que ingerem álcool em comparação com aqueles que não o fazem.
3. O odds ratio (ou a razão de chances) de CP é de 1,35, comparando os que ingerem álcool com aqueles que não ingerem álcool.

Existe um método simples para o cálculo do odds ratio dos dados obtidos dos estudos de caso-controle. Primeiro, deve ser criada uma tabela de contingência com a doença/sem a doença na parte superior e expostos/não expostos do lado esquerdo. Dada essa configuração, as células da tabela são referidas como a, b, c, d, conforme mostrado na tabela acima (Tabela 7). O odds ratio é calculado a partir desta tabela como  $(a \times d) / (b \times c)$ .

Note que não foi feito nenhum ajuste para outros fatores neste estudo, tais como idade, raça ou sexo. Como consequência, esta razão de chances é também chamado de “odds ratio “bruto”, ou “odds ratio não ajustado”.

### C. Odds ratio e Risco relativo

Usando a abordagem do estudo de coorte, verificou-se que o risco relativo (RR) do CP, comparando quem ingere álcool com quem não o faz, foi de 1,22. Usando a abordagem de caso-controle, observou-se que o odds ratio do CP, comparando quem ingere álcool com quem não o faz, foi de 1,35. Essas estimativas são semelhantes, mas não exatamente a mesma. O principal fator que determina a concordância entre o risco relativo e a razão de chances é a raridade do desfecho em questão. Quanto menor a prevalência da doença na população, maior a concordância entre o OR e o RR. No exemplo da ingestão de álcool, o CP é relativamente raro na população, pois há apenas 1.300 casos entre 206.300 indivíduos (prevalência = 0,63%). Não existe um valor de corte específico para definir o “raro”, mas geralmente estudos de caso-controle com a prevalência da doença <5% irão fornecer um odds ratio que se aproxima bastante do risco relativo.

## LEITURA SUPLEMENTAR

- Greenland S (1987). Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 125: 761-8.
- Greenland S, Thomas DC (1982). On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 116: 547-53.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982). *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications.
- Miettinen OS (1976). Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 103: 226-35.
- Pearce N (1993). What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int J Epidemiol* 22: 1189-92.

Prentice RL (1986). A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika* 73: 1-11.

Rothman KJ, Greenland S (1998). *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.

**Endereço para correspondência:**

MARCO AURELIO PINHO DE OLIVEIRA

Rua Coelho Neto, 55 / 201

Laranjeiras - Rio de Janeiro - RJ

Tel.: (21) 9987-5843

E-mail: maurelio@infolink.com.br