

Atualização

Avaliação do estudo tipo caso-controle na pesquisa médica

RICARDO DE CASTRO CINTRA SESSO¹, ADAUTO CASTELO FILHO², LUÍS FRANCISCO MARCOPITO²
ÁLVARO NAGIB ATALLAH³, CLÁUDIO TORRES DE MIRANDA⁴

Os autores fazem uma avaliação crítica do emprego de estudos tipo caso-controle (retrospectivos) na pesquisa clínico-epidemiológica. Algumas de suas vantagens e desvantagens são analisadas. Orientação prática na leitura de estudos caso-controle é fornecida.

Unitermos: Estudo caso-controle. Estudo retrospectivo. Epidemiologia clínica.

Uniterms: Case-control study. Retrospective study. Clinical epidemiology.

INTRODUÇÃO

O estudo tipo caso-controle é um tipo de estudo retrospectivo, que tem sido salvo de preconceitos e freqüentes críticas por parte de alguns pesquisadores médicos, devido à sua suscetibilidade aos chamados "bias" ou tendenciosidades. No entanto, quando apropriadamente efetuado, pode fornecer informações valiosas, como fica evidenciado pelo crescente emprego, recentemente, desse tipo de método, na literatura internacional(2).

Neste tipo de investigação clínico-epidemiológica, compara-se um grupo de pacientes que realmente possuem a doença ou atributo de interesse em estudo (casos), com um grupo que sabidamente não possui a doença ou atributo de interesse em estudo (controles). Investiga-se então, em cada grupo, a freqüência de fatores supostamente de risco e que estariam associados ao processo de doença. Característica peculiar desta metodologia é

o fato de que os casos possuem o atributo de interesse, ao mesmo tempo em que os possíveis fatores de risco são medidos; tal peculiaridade pode induzir a erros de interpretação, como discutiremos a seguir. Por exemplo: tem sido sugerido que a ingestão de alho na dieta, devido à sua ação redutora da trigliceridemia e da colesterolemia, poderia proteger pacientes de doença cardíaca coronariana(1). Um estudo caso-controle sobre a influência da ingestão de alho sobre coronariopatia compararia a freqüência de ingestão regular de alho em um grupo de indivíduos com coronariopatia (casos) e em um grupo de indivíduos sem doença cardíaca isquêmica (controles). O atributo de interesse, coronariopatia, já está presente nos casos e é o ponto de partida na seleção de casos e controles; esta característica pode afetar de diversas formas o inquérito sobre a ingestão de alho no passado, que é um suposto fator protetor para a doença. Por exemplo, pacientes coronariopatas podem ter sido melhor examinados no passado e eventualmente terem sofrido modificações de sua dieta; pacientes cardíacos, pelo simples fato de estarem doentes, podem estar mais motivados a se lembrar de fatos passados que se associem à doença atual(6). Esta estratégia retrospectiva deve ser diferenciada de outra abordagem na qual um grupo de indivíduos que ingere alho na dieta regularmente e outros que não são identificados e acompanhados ao longo do tempo para se avaliar o aparecimento de coronariopatia. Tal

Trabalho do Grupo Interdisciplinar de Epidemiologia Clínica (GRIDE-DEC), Departamento de Clínica Médica, Escola Paulista de Medicina. Aprovado para publicação em 28/4/87.

1. Médico, pesquisador.
2. Prof. Assistente, Depto. Clín. Médica.
3. Prof. Adjunto, Depto. Clíh. Médica.
4. Prof. Assistente, Depto. Psiquiatria.

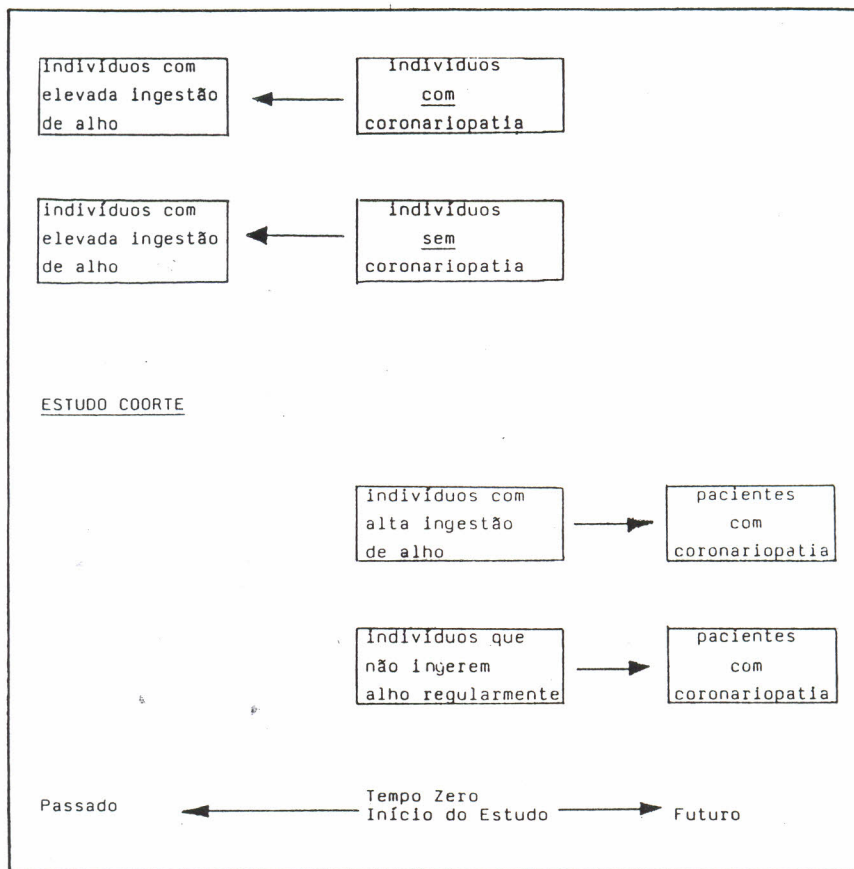


Fig. 1 — Estudo tipo caso-control versus coorte para investigar o possível efeito da dieta com alho sobre coronariopatia

	CASOS	CONTROLES	
EXPOSTOS	A	B	A + B
NÃO EXPOSTOS	C	D	C + D
	A + C	B + D	

RISCO RELATIVO = $\frac{A / (A + B)}{C / (C + D)}$

"ODDS RATIO" = $\frac{\frac{A / (A + C)}{C / (A + C)}}{\frac{B / (B + D)}{D / (B + D)}} = \frac{A / C}{B / D} = \frac{AD}{BC}$

Fig. 2 — Tabela 2x2 mostrando como a associação entre uma exposição e doença é calculada para estudos caso-control e coorte

estudo é conhecido como prospectivo, longitudinal ou coorte (figura 1).

A pergunta básica quando se faz um estudo caso-control é se há maior risco ou não de desenvolver uma doença em indivíduos expostos aos fatores sob investigação(6). A figura 2 mostra o tipo de tabela 2 x 2 normal-

mente empregada na análise dos dados. Retomando o exemplo citado anteriormente, conhecemos no início do estudo o total de casos (A + C) de indivíduos com coronariopatia e o total de controles (B + D) de indivíduos sem coronariopatia e retrospectivamente descobrimos a frequência dos que ingerem regularmente alho em cada grupo (caselas A e B).

Na análise estatística usa-se o chamado *odds ratio*, que compara a frequência de exposição (dieta com alho) entre casos e controles. O *odds ratio* nada mais é que uma estimativa do risco relativo, que mede a incidência relativa de doença entre expostos e não expostos num estudo prospectivo. O risco relativo não pode ser calculado diretamente em estudos tipo caso-controle, porque tanto os casos como os controles são selecionados *a priori* pelo investigador, o que torna a frequência da doença na amostra estudada diferente da frequência real na população.

VANTAGENS DO ESTUDO TIPO CASO-CONTROLE(3,4)

É método adequado para estudos iniciais sobre teste de novas hipóteses. Por ser rápido, eficiente e barato, é freqüentemente empregado antes que estudos mais dispendiosos, como o prospectivo ou o randomizado controlado, sejam realizados. Amplamente conhecida é sua utilidade no estudo de doenças raras. Dessa forma, o investigador não fica limitado pela frequência natural da doença da população. Por exemplo, se fosse feito um estudo prospectivo sobre o risco do uso de estrógeno em 100 mulheres com câncer endometrial, seria preciso acompanhar um grupo coorte de 10.000 mulheres na pós-menopausa por cerca de 10 anos(4). Em contraste, várias dezenas de mulheres com câncer de endométrio podem ser rapidamente contactadas e entrevistadas num estudo retrospectivo. Outra vantagem é a exploração de efeitos de fatores causais ou prognósticos em doenças com longo período de latência (período entre exposição a um fator e a expressão clínica de seus efeitos patológicos). Por exemplo, é estimado que 15 ou mais anos podem passar antes que o efeito carcinogênico de vários produtos químicos se manifeste. É possível, ainda, estudar-se, ao mesmo tempo, diversos fatores de risco possivelmente associados à doença em questão, o que seria impraticável no estudo prospectivo. Ressalte-se ainda que o estudo caso-controle é ético e permite estudo de hipóteses que muitas vezes não são possíveis ser investigadas em outros modelos de pesquisa.

DIFICULDADES NO ESTUDO TIPO CASO-CONTROLE(3,4,5)

1) Seleção de grupos

Casos e controles serão comparáveis se tiverem tido a mesma chance de serem expostos aos fatores em estudo. Assim sendo, casos e controles devem ser representativos de uma mesma população. Por exemplo, a oportunidade de terem recebido estrógeno na pós-menopausa será maior em mulheres que fazem exame ginecológico regularmente, visto que estrógeno é freqüentemente prescrito para sangramento e outros distúrbios hormonais

nesse período. Os controles, neste exemplo, serão comparáveis se tiverem tido similar experiência médica.

Na tentativa de se assegurar comparabilidade, casos e controles podem ser *pareados* em relação a características como idade, raça, sexo, pois estes fatores estão freqüentemente associados, por si só, à ocorrência da doença. O pareamento melhora a eficiência de um estudo, mantendo constantes ou controlando fatores que se sabem relacionados ao atributo de interesse e que podem confundir os resultados se ocorrerem desproporcionalmente nos grupos comparados. Por exemplo, suponhamos que um pesquisador queira investigar a associação entre o fumo e coronariopatia através de estudo caso-controle. Sabe-se que o consumo de cigarros aumenta com a idade. Se porventura os casos tiverem média de idade de 50 anos e os controles de 30 anos, tal diferença pode *per se* justificar um achado de maior prevalência de fumantes entre os casos (coronariopatas). Se efetuado corretamente, o pareamento maximiza informações obtidas, pois reduz diferenças entre os grupos em relação a outros determinantes da doença além daqueles considerados, e permite portanto uma análise mais sensível da associação. Outra estratégia é usar mais de um grupo controle a fim de evitar o erro sistemático decorrente de uso de apenas um grupo controle pouco comparável.

Cuidado deve ser tomado na obtenção de casos em centros de referência terciários, que podem, por exemplo, receber mais casos de câncer disseminado ou utilizar terapêuticas mais sofisticadas, o que tornaria tais casos difíceis de serem agrupados com outros (em estudos multicêntricos) ou forneceria conclusões restritas a um grupo limitado de pacientes. Também deve ser tomada precaução em relação à escolha de controles; muitos investigadores acreditam que tendenciosidades ocorrem com qualquer grupo de controles hospitalizados e preferem um grupo controle retirado da população geral, não hospitalizada.

2) Tendenciosidade ("bias") na medida de exposição

Vários problemas podem ocorrer: 1) a presença do resultado final pode diretamente afetar a medida da exposição. Por exemplo, foi postulado que o uso de estrógeno por mulheres na pós-menopausa estaria causalmente associado ao câncer endometrial. Embora a seqüência de eventos, câncer endometrial levando a sangramento vaginal e este a administração de estrógenos, pareça rara, ela representa um modo pelo qual a presença de um sintoma (sangramento vaginal) do atributo de interesse (câncer endometrial) pode levar ao descobrimento da exposição (administração de estrógenos). Ao contrário, a seqüência natural seria estrógenos (exposição) levando ao câncer (atributo final); 2) pessoas doentes podem recordar suas experiências passadas diferentemente das

não doentes, visto que os primeiros estão mais alertas ao passado, procurando razões que expliquem seus infortúnios. Este tipo de erro sistemático é muito comum nos estudos retrospectivos, mas talvez seja supervalorizado pelos críticos da literatura; 3) os próprios pesquisadores, cientes da presença do atributo de interesse em estudo, em um dos grupos (casos), podem inconscientemente ou não conduzir a pesquisa para o objetivo desejado. Esta tendenciosidade pode ser evitada por meio de estudo "duplo cego".

ORIENTAÇÃO PRÁTICA NA AVALIAÇÃO DE UM ARTIGO

Uma vez que o estudo foi identificado como do tipo caso-controle, cabe perguntar o seguinte:

1) Os dados foram coletados de maneira confiável? Foi usado questionário (qual a sua validade?) ou informação escrita de prontuários?

2) Se os dados eram baseados na memória dos pacientes, a tendenciosidade na lembrança foi avaliada? Os autores tentaram estudar este fator, por exemplo, checando informações do questionário com as do prontuário?

3) Quão semelhantes são os casos e controles? São realmente provenientes de uma mesma população? Foram usadas técnicas (como pareamento ou estratificação) para controlar fatores que possam confundir a associação em estudo?

4) Que tipo de população os casos representam? Para que tipo de população a generalização dos resultados é possível?

5) Há outras tendenciosidades evidentes? Casos sob observação mais minuciosa, informação mais voluntária ou exame mais extensivo dos casos que dos controles?

Dada a vulnerabilidade dos estudos caso-controle aos erros sistemáticos citados, que lugar eles ocupariam na pesquisa clínico-epidemiológica? Para alguns, esse tipo de estudo não é científico nem lógico. Para outros constitui passo inicial no estudo da maioria das questões médicas importantes. No entanto, existe consenso de que estudos prospectivos fornecem evidências mais válidas e fortes, quando exequíveis, a respeito de associações causais. Entretanto, com apropriada atenção e cuidado, estudos tipo caso-controle podem constituir um método válido e eficiente para responder a muitas questões clínicas. Tem, dessa forma, particular importância no estudo da etiologia e de fatores de risco de doenças raras.

SUMMARY

The authors present a critical appraisal of case-control studies in clinical-epidemiological research. Some of their advantages and disadvantages are analyzed. A guideline for readers of case-control studies is given.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORDIA, A. — Effect of garlic on blood lipids in patients with coronary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **34**: 2.100-2.103, 1981.
2. COLE, P. — The evolving case-control study. *J. Chron. Dis.* **32**: 15-27, 1979.
3. FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. — *Clinical epidemiology — The essentials*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1982, pg. 168-184.
4. GEHLBACH, S.H. — *Interpreting the medical literature*. Massachusetts, D.C. Health & Co., 1982, pg. 39-54.
5. SACKETT, D.L. — Bias in analytic research. *J. Chron. Dis.* **32**: 51-63, 1979.
6. SCHLESSELMAN, J.J. — *Case-control studies*. Oxford University Press. Oxford, 1982, pg. 124-143.