

Desenhos de Pesquisa em Epidemiologia

Naomar de Almeida Filho e Maurício L. Barreto

A maioria dos manuais de metodologia epidemiológica re-

produz, com pequenas modificações, uma classificação de dese-

nhos de pesquisa sistematizada há quase 50 anos por MacMahon

& Pugh (1970) e aperfeiçoada por Lilienfeld (1976). Trata-se de

uma tipologia basicamente descritiva, sem a necessidade de definição

de critérios para o posicionamento das estratégias de produção

de dados em eixos taxonômicos claros, consistentes e precisos.

Neste capítulo, apresentamos uma tipologia dos desenhos de

pesquisa epidemiológica que cobra maior racionalidade na defini-

ção de critérios e eixos classificatórios pertinentes. A funda-

mentação conceitual desta classificação resulta principalmente

de uma análise crítica das formulações encontradas em Miettinen

(1982, 1985) e Lilienfeld, Stoller & Lilienfeld (1994). O essencial

da nossa proposta, de certo modo, mostra-se convergente com a

tipologia adotada pelos manuais metodológicos do

campo epidemiológico (Kothman & Greenland, 2008; Gail &

Benichou, 2000; Koepsell & Weiss 2003; Checkoway, Pearce &

Kriebel, 2004; Oakes & Kaufman, 2006; Szklo & Nieto, 2007).

Detalhes no planejamento, condução, regras de análise e apli-

cabilidade desses desenhos serão objeto de capítulos específicos,

compondo o restante desta seção do livro.

► Preliminares

A Epidemiologia estuda duas classes de seres: agregados hu-

manos (coletivos de homens e mulheres) e indivíduos membros

desses agregados. Os agregados de que trata a pesquisa epide-

miológica são quase sempre referidos a uma base geográfica e

temporal, constituindo populações em um sentido estrito. Tais

agregados são mais do que a soma dos indivíduos que os

compõem, porque os coletivos humanos são necessariamente

determinados, social e culturalmente.

Justifica-se assim adotar como principal eixo estruturante

da arquitetura da pesquisa epidemiológica o tipo de unidade

de observação e de análise expressa na dicotomia estudo agre-

gado *versus* estudo "indivíduo". Após considerar esse critério

Trata-se aqui de um uso propositalmente alterado do termo, buscando uma

conotação distinta do processo psicológico de "individualização", para contras-

tar com o adjetivo "agregado", polo oposto do eixo classificatório em pauta.

de base, estudos epidemiológicos podem então ser classificados

de acordo com dois eixos complementares: o primeiro refere-se

ao posicionamento (ou papel) do investigador, e o segundo re-

mete à dimensão temporal do estudo.

O papel do investigador em sua relação com o objeto da in-

vestigação compreende dois tipos (ideais):

- Posição passiva;
- Posição ativa.

O posicionamento passivo implica a observação, da forma

mais metódica e acurada possível, dos processos de produção

de doenças em populações, com o mínimo de interferência nos

objetos concretos estudados. O posicionamento ativo corres-

ponde às estratégias de ação do investigador no sentido de in-

terferir nos processos em estudo, de maneira sistemática e con-

trolada, resultando no que corretamente se denomina

experimentação. Experimentos constituem manobras de inter-

venção que têm como objetivo isolar efeitos, controlar interfe-

rências externas e desencadear processos cruciais para o teste

de hipóteses. Para equivar à polaridade passivo-ativo, no pre-

sente contexto empregamos a oposição operacional (ainda que

limitada e parcial) entre observação *versus* intervenção.

A temporalidade do desenho do estudo, para o que nos in-

teressa na investigação epidemiológica, pode ser desdobrada

- Instâncias;
- Serial.

O caráter instantâneo de um estudo se define quando a pro-

dução do dado é realizada em um único momento (singular)

no tempo, como se fora um corte transversal do processo em

observação. Uma metáfora espacial do tempo (*t*, *e*), considerar

o tempo como uma linha ou vetor direcional (ainda que

para essa modalidade de desenho.

Por outro lado, qualquer tipo de seguimento em uma escala

temporal define o caráter serial de um dado estudo. Ainda com

base na metáfora do "tempo linear", tem-se empregado o termo

"longitudinal" para esta designação.

O Quadro 14.1 organiza esta proposta em seus aspectos ge-

rais. Tanto os estudos agregados como os estudos individualizados

podem ser observacionais ou de intervenção, a depender da

■ **Quadro 14.1** Tipologia dos desenhos de investigação em Epidemiologia

Tipo operativo	Posição do investigador	Referência temporal	Denominações correntes
Agregado	Observacional	Transversal	Estudos ecológicos
		Longitudinal	Estudos de tendências ou séries temporais
	Intervenção	Longitudinal	Ensaio comunitários
Individuado	Observacional	Transversal	Inquéritos ou <i>surveys</i>
		Longitudinal	Estudos prospectivos (coortes) estudos retrospectivos (caso-controle)
	Intervenção	Longitudinal	Ensaio clínicos

estratégia de atuação do investigador (ou de sua equipe). Os desenhos observacionais podem ser transversais ou longitudinais, de acordo com a temporalidade do processo de produção de dados. Os estudos de intervenção, no entanto, devem ser sempre classificados como longitudinais, na medida em que, por definição da sua própria arquitetura, envolvem um seguimento temporal (ou *follow-up*) dos resultados da intervenção.

Podemos melhor entender o funcionamento dos vários desenhos de estudo por meio da análise de fluxogramas que se baseiam em fundamentos congruentes com a tipologia apresentada no Quadro 8.1. Nesse sentido, uma adaptação simplificada das representações gráficas e convenções propostas por Kleinbaum, Kupper & Morgenstern (1982) poderá ser útil para uma abordagem comparativa da arquitetura dos desenhos básicos da investigação epidemiológica. Essas convenções encontram-se no Quadro 14.2.

A tipologia proposta implica uma nova terminologia, porém, com a intenção de facilitar ao leitor uma avaliação da sua correspondência com a literatura estabelecida, mantivemos nos títulos das seções as denominações tradicionais encontradas nos manuais de Epidemiologia.

O que segue, não custa reiterar, é uma proposta de simplificação e organização, com finalidade essencialmente didática. Nesse sentido, cada desenho de pesquisa será discutido em termos das suas características formais (arquitetura), subtipos, vantagens e indicações, problemas e limitações e, principalmente, potencial de análise.

► **Estudos ecológicos**

Conforme o Quadro 14.1, pesquisas que tomam o agregado como unidade operativa apresentam diversas alternativas de

arquitetura, dependendo dos alicerces metodológicos do delineamento empregado. A denominação corrente nos manuais metodológicos da área para os chamados estudos ecológicos *stricto sensu* corresponde, no presente esquema, aos desenhos agregados-observacionais-transversais.

Os *estudos ecológicos* abordam áreas geográficas ou blocos de população bem delimitados, analisando comparativamente variáveis globais, quase sempre por meio da correlação entre indicadores de condições de vida e indicadores de situação de saúde. Os indicadores de cada área ou bloco constituem-se em médias referentes à sua população total, tomada como um agregado integral. A Figura 14.1 mostra um diagrama analítico deste tipo de estudo, onde se representa a comparação direta entre as populações $N_1, N_2, N_3, \dots, N_n$ no que se refere aos indicadores de distribuição de enfermidades ou agravos à saúde (D_1-D_n) correlacionados com os respectivos graus de exposição (E_1-E_n).

Os estudos ecológicos podem ser classificados em dois subtipos, a depender da natureza do agregado base de referência para a produção dos dados:

- Investigações de base territorial;
- Estudos de agregados institucionais.

Investigações de base territorial utilizam uma referência geográfica para a definição das suas unidades de informação, em qualquer nível de abrangência (p. ex., bairros, distritos, municípios, estados, nações, continentes). Os estudos de agregados institucionais tomam organizações coletivas de qualquer natureza como referência para a definição da sua unidade de informação. Assim, uma pesquisa comparativa da situação de saúde

■ **Quadro 14.2** Convenções para os fluxogramas dos desenhos de investigação em Epidemiologia

Notação	Referente a:
N	População
A	Amostra
S	Seleção (processo de)
E	Expostos (ao fator de risco potencial)
NE	Não expostos (ao mesmo fator de risco)
D	Doentes
ND	Não doentes
→	Avaliação prospectiva
←	Avaliação retrospectiva

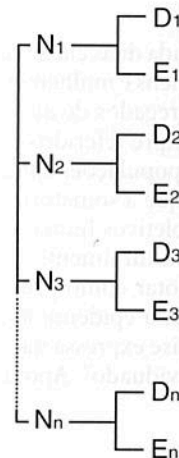


Figura 14.1 Diagrama analítico do estudo ecológico (agregado, transversal, observacional).

tos da população. O grupo afetado seria tomado como grupo experimental, e o outro seria usado como controle. Classificam-se sob essa designação, sendo geralmente citadas como seu melhor exemplo, as clássicas investigações desenvolvidas por John Snow, a partir de 1850, para esclarecer as causas da epidemia de cólera que assolou a cidade de Londres no século passado, como vimos no Capítulo 2.

Não concordamos com a denominação "experimentos naturais". Nos casos em que a mudança de condições não obedeceu a algum planejamento prévio, trata-se de estudos observacionais, ou investigações *post factum*, em que as hipóteses são dedutivamente formuladas após a ocorrência dos acontecimentos. Diversamente do estudo experimental, não existe controle da variável independente pela intervenção, nem existe aleatoriedade na composição dos grupos experimental e controle. Por outro lado, quando houve alguma forma de intervenção, mesmo com reduzido grau de controle por parte do investigador (como a implantação de um sistema de saneamento ou um programa de suplementação alimentar), trata-se de um experimento verdadeiro, apesar de não laboratorial e dirigido a agregados, e não a indivíduos. Assim, não há nenhum impedimento lógico para a proposição de desenhos tipo agregado-intervenção-longitudinal, os chamados *ensaios comunitários* (ver Figura 14.3).

Investigações que tomam como unidade de observação e análise os agregados ecológicos ou institucionais, e que incorporam alguma intervenção de alcance coletivo (como o fechamento do poço da Broad Street por Snow ou a fluoretação da água em alguns condados da Flórida), podem, por conseguinte, ser mais adequadamente classificadas como estudos agregados de intervenção. Infelizmente, considerando a reduzida atenção que a epidemiologia convencional vem dando aos registros agregados, dispõe-se de pouca ou nenhuma expertise metodológica para o planejamento e execução desses desenhos.

Dentre as vantagens desse tipo de estudo destaca-se a facilidade de planejamento e implementação, na medida em que geralmente se conta com bases de dados secundários. Isto implica, em geral, baixo custo relativo e simplicidade analítica, indicando este desenho especialmente para as fases exploratórias iniciais de tratamento de alguma questão epidemiológica. Por esse motivo, os livros de epidemiologia tradicionais o consideram como mero "gerador de hipóteses", com baixo poder analítico devido à sua (suposta) incapacidade de testar hipóteses.

A afirmação de que os estudos de agregados carecem de poder analítico representa um grande equívoco, porque não há nenhum impedimento lógico para a formulação de hipóteses no nível do agregado. Os estudos agregados na verdade conseguem testar hipóteses, caso assim o queiramos, só que em um nível mais complexo de determinação (Susser, 1994). Nesse nível mais abrangente e totalizador, não há lugar para isolamento de variáveis componentes de modelos causais com

em uma amostra de fábricas, ou uma análise da distribuição de uma dada patologia entre escolas, ou ainda um estudo que avalie o perfil epidemiológico das prisões em uma região, seriam todos exemplos desse subtipo de desenho agregado-observacional-transversal.

O atual crescimento da chamada "epidemiologia dos serviços de saúde" frequentemente considera unidades de saúde como agregados institucionais de observação e análise, investigando a associação entre indicadores de morbidade ou desempenho e variáveis microcontextuais como organização do trabalho, estrutura gerencial ou volume de investimentos (vide a Parte 7 deste volume).

Os estudos classificados como agregados-observacionais podem ser também longitudinais. Dado que o poder analítico de um desenho de investigação depende, também, da sua capacidade de estabelecer uma sequência temporal, do determinante ao efeito, propomos uma subclassificação dos estudos tipo agregado-observacional-longitudinal a partir de uma analogia com os estudos longitudinais de base individualizada. Assim, abordamos "populações de populações", ou $N(N)$, teremos:

- Estudos de tendências ou séries temporais;
- Estudos de caso-controle de agregados;
- Estudos de corte de agregados.

Os *estudos de séries temporais*, em que uma mesma área ou população (N) é investigada em momentos distintos no tempo ($t_1, t_2, t_3, \dots, t_n$), costumam ser classificados pelos manuais de Epidemiologia como um subtipo de estudo ecológico. Nesse caso, cada unidade de tempo passaria a ser tratada como uma unidade ecológica completa. De fato, se compararmos a Figura 14.2 com a figura anterior, notamos uma semelhança de forma entre ambos os desenhos, como se o estudo de séries temporais implicasse uma rotação do eixo direcional do estudo ecológico. Entretanto, considerar essa identidade implica "espacializar" o vetor temporal, às vezes perdendo-se uma visão dinâmica dos processos tendenciais na distribuição de doença.

Às vezes é possível, e desejável, a realização de um estudo de áreas agregadas com arquitetura híbrida – desenho simultaneamente ecológico e de tendência temporal. Não obstante a ausência de impedimentos lógicos para a realização de estudos de caso-controle ou coortes baseados em agregados populacionais ou institucionais, não temos conhecimento de investigações epidemiológicas ilustrativas dessa modalidade de estudo agregado-longitudinal. De todo modo, é comum se encontrar, em manuais de Epidemiologia, referência a "experimentos naturais", definidos como estudos baseados na observação de algum processo de massa, potencialmente de caráter patogênico (como, por exemplo, uma inundação ou uma seca) ou de melhoria de condições de vida (como o advento de alguma política social), afetando certos grupos, mas deixando indenes outros segmentos

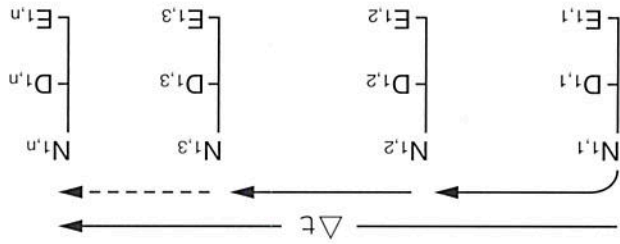


Figura 14.2 Diagrama analítico de estudo de séries temporais (agregado, longitudinal, observacional).

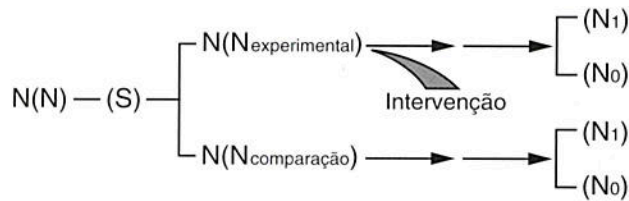


Figura 14.3 Diagrama analítico do ensaio comunitário (agregado, longitudinal, intervenção).

base em processos individuais, geralmente de inspiração biológica. Isto, o estudo de agregados não nos pode dar. Todavia, por outro lado, trata-se do único desenho habilitado ao teste de hipóteses referentes aos processos contextuais ou macrosociais da saúde (Schwarz, 1994).

Evidentemente, desenhos como esse não justificam a redução ao âmbito individual de padrões observados no nível do agregado, devido ao que se convencionou denominar “falácia ecológica” (Morgenstern, 1982; Piantadosi, Byar & Green, 1988; Morgenstern, 1998). A falácia ecológica consiste na admissão de que os coeficientes de uma dada área referem-se à população total dessa área, quando na verdade implicam uma média da variação por subgrupos com características internas diferentes.

Em outras palavras, o principal problema analítico desse tipo de investigação é a suposição de que os mesmos indivíduos são simultaneamente portadores do problema de saúde e do atributo associado. Problemas dessa ordem podem ser bastante reduzidos através do estabelecimento de agregados de menor tamanho e com relativa homogeneidade interna.

Uma área ecológica ou uma instituição podem estar sintetizando um enorme conjunto de variáveis e processos, a um alto grau de complexidade, aproximando mais esse tipo de estudo da realidade social concreta. Se levarmos este raciocínio à suas consequências lógicas extremas, poderemos concluir que, nesse caso, não faz sentido pensar que a “falácia ecológica” é necessariamente uma falácia, ou um erro a ser evitado ou controlado, e sim que se trata justamente da característica que concede ao estudo de agregados uma identidade própria no repertório metodológico da Epidemiologia. Por esse motivo, seguindo uma argumentação fundamentalmente desenvolvida por Castellanos (1998), propomos denominá-la “efeito agregado”, em vez de “falácia ecológica”.

Estudos transversais

Investigações que produzem “instantâneos” da situação de saúde de uma população ou comunidade, com base na avaliação individual do estado de saúde de cada um dos membros do grupo, daí produzindo indicadores globais de saúde para o grupo investigado, são chamadas de estudos seccionais, corte-transversal ou simplesmente estudos transversais. Tais estudos são de grande utilidade para a realização de diagnósticos comunitários da situação local de saúde (Barros & Victora, 1998). Na tipologia adotada neste texto, a sua designação precisa será estudo individualizado-observacional-seccional.

Em geral, estudos transversais utilizam amostras representativas da população, devido às óbvias dificuldades para a realização de investigações que incluam a totalidade dos membros de grupos numerosos. A definição de representatividade mais empregada na Epidemiologia fundamenta-se na teoria estatística, valorizando o caráter aleatório da amostra. Nesse sentido, uma amostra aleatória (ou probabilística) implica algum tipo

de sorteio, que concede a cada membro do grupo ou da população a mesma chance de integrar a amostra.

Além do rigor no estabelecimento da amostra, é recomendável que qualquer investigação desse tipo defina claramente os limites da sua população, já que precisará dispor de denominadores para o cálculo da prevalência (indicador de escolha para esse tipo de estudo). Por esse motivo, tal modalidade de pesquisa epidemiológica tem sido também referida como “estudo de prevalência”.

O termo “estudo transversal”, no contexto metodológico da Epidemiologia, pretende dar uma ideia de corte no fluxo histórico da doença, evidenciando as suas características e correlações naquele momento (Kleinbaum, Kupper & Morgenstern, 1982). Por si só, no entanto, o termo não é suficientemente esclarecedor. Qualquer um dos termos empregados explicita parcialmente alguma das facetas típicas desse tipo de desenho. A definição que melhor distingue esse tipo de outros estudos do elenco da Epidemiologia pode ser assim enunciada: trata-se do estudo epidemiológico no qual fator e efeito são observados em um mesmo momento histórico (conforme mostra a Figura 14.4).

Sem dúvida, apesar de não representar o ideal metodológico da Epidemiologia moderna, esse desenho de pesquisa tem sido o mais empregado na prática concreta de investigação no campo da saúde coletiva, onde se vem gradativamente aperfeiçoando sua arquitetura e ampliando suas aplicações. Identificamos cinco subtipos de estudos transversais:

- Estudos de grupos em tratamento;
- Inquéritos na atenção primária;
- Estudos em populações especiais (escolares, idosos etc.);
- Inquéritos domiciliares com identificação direta de caso;
- Estudos multifásicos.

O subtipo de desenho seccional mais simples consiste no estudo de grupos em tratamento, com o emprego de registros institucionais, localizando a procedência de cada paciente para, dessa forma, identificar a base populacional para os respectivos dominadores. Apesar da lógica aparentemente simples e do custo potencialmente baixo, pois utiliza dados secundários, um problema fundamental dessas investigações é que as estimativas

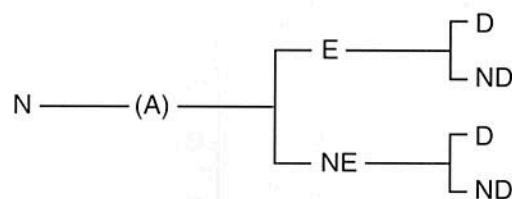


Figura 14.4 Diagrama analítico do estudo seccional (individualizado, transversal, observacional).

derá controlar, em grande parte, a possível tendência à falsa positividade dos exames diagnósticos. Em seu conjunto, esse desenho permite uma reavaliação em campo do desempenho dos instrumentos de detecção, propiciando o ajuste das estimativas de prevalência obtidas.

No que se refere à produção de dados em estudos individuais dos seccionais, recomenda-se o emprego de instrumentos similares, fatores étnicos e sociais podem ser mais importantes para definir a hospitalização ou o tratamento do que a própria gravidade do transtorno.

São bastante óbvias as dificuldades para a condução desses estudos em países subdesenvolvidos com sistemas de saúde precários, caracterizados por baixa cobertura populacional e sistemas de informação desorganizados. Um estudo da "incidência" de glomerulonefrite realizado em certa capital brasileira, utilizando registros de alguns hospitais públicos, seguramente não tem nenhum valor epidemiológico por causa da impossibilidade de contar com a totalidade dos casos daquela doença ocorridos na região.

Em países desenvolvidos que contam com sistemas nacionais de saúde, emprega-se com razoável sucesso o *inquérito de morbidade na atenção primária*, por causa das facilidades operacionais do processo de coleta de dados. A rigor, tal tipo de desenho não apresenta uma base populacional para os seus indicadores de doença, porém a existência de redes regionalizadas de atenção primária poderá legitimar metodologicamente a sua realização.

A coleta de dados pode basear-se tanto em informações de registros, de caráter secundário, portanto, quanto na aplicação de instrumentos de detecção de casos a totalidade (ou a uma amostra) daqueles que procuram o serviço em um dado período. Em síntese, esse subtipo de desenho seccionar busca superar algumas das dificuldades e falhas encontradas em estimativas de prevalência baseadas em registros hospitalares ou de tratamento especializado.

Atualmente, técnicas de coleta direta na comunidade vêm sendo cada vez mais desenvolvidas, caracterizando *inquéritos domiciliares de morbidade*. Nesse caso, define-se uma clara base populacional para o estudo, através de amostragem ou de recenseamento, examinando-se todos os sujeitos incluídos na investigação. Por esse motivo, não há maiores problemas para o estabelecimento do denominador nas estimativas produzidas. A forma mais simples (porém não a mais econômica, seguramente) de identificação de caso nesse tipo de estudo consiste no exame clínico de todos os membros da população envolvida. Tal estratégia, no entanto, sofre sérios questionamentos devido à reconhecida baixa confiabilidade do exame e da história clínica, além dos altíssimos custos envolvidos. Esses problemas podem ser reduzidos com o uso de entrevistas estruturadas e procedimentos diagnósticos padronizados. Nesse sentido, em subcampos específicos, como a epidemiologia nutricional, considerando a disponibilidade de instrumentos e procedimentos de detecção de casos simples e padronizados, é plenamente factível a condução de estudos transversais desse tipo.

Um aperfeiçoamento (no sentido de custo-efetividade) desse desenho constitui o *estudo seccional multifásico*. Nesse caso, aplicam-se instrumentos simplificados a toda a população (ou amostra), definindo-se um certo grau de suspeição para cada indivíduo, examinando-se mais cuidadosamente apenas aqueles que atingiram pontos de corte em instrumentos de detecção. Pode-se melhorar a precisão do processo de identificação de caso selecionando-se uma subamostra de não suspeitos, para exame confirmatório de modo duplo-cego. Essa manobra pode ser realizada em estudos de custo-efetividade de tratamento.

Estudos de coorte

Conforme vimos no Quadro 14.1, os estudos individuais observacionais-longitudinais podem ser de dois tipos:

- a) prospectivo (estudo de coortes concorrentes);
- b) retrospectivo (estudo de coorte histórica e estudo de caso-controle).

Nesta seção, apresentaremos o estudo de coorte e na seção seguinte abordaremos o estudo de caso-controle.

A história dos estudos de coorte foi competentemente explorada por Liddell (1988). A origem dessa modalidade de pesquisa de pesquisa epidemiológica pode ser encontrada nas famosas tábuas de mortalidade de Farr e nas curvas atuárias de Price, empregadas no século XIX para descrever as primeiras projeções probabilísticas de danos à saúde.

Entretanto, somente em meados do século XX, com as primeiras nebras investigações prospectivas de Frost sobre a dinâmica da

tuberculose, que definiram a formalização do próprio conceito de “risco” (ver Capítulo 2), foram assentadas as bases metodológicas para os estudos de coorte. Duas investigações observacionais prospectivas iniciadas na segunda metade da década de 1940 (ambas ainda em curso) constituíram o marco inicial desse desenho prototípico da Epidemiologia: a pesquisa sobre os efeitos da bomba atômica em seres humanos e o famoso Estudo de Framingham sobre doenças cardiovasculares.

Estudos de coorte (também chamados de seguimento ou *follow-up*) são os únicos capazes de abordar hipóteses etiológicas produzindo medidas de incidência e, por conseguinte, medidas diretas de risco (Samet & Muñoz, 1998). Os estudos de coorte são também chamados de prospectivos pelo fato de serem, em sua maioria, parte da observação de grupos comprovadamente expostos a um fator de risco suposto como causa de doença a ser detectada no futuro. Essa característica lhes é atribuída pelo fato de que o desenho longitudinal propõe como seqüência lógica da pesquisa a antecipação das possíveis causas e a investigação de seus efeitos (Lilienfeld, 1976).

O estudo de coortes tem início ao se colocar em foco uma variável cuja contribuição como fator de risco para determinada doença é preciso conhecer, avaliar ou confirmar.

De acordo com a Figura 14.5, a etapa inicial dessa modalidade de estudo epidemiológico consiste na seleção de um grupo de não doentes (ND), pessoas consideradas sadias quanto à doença sob investigação. Esse grupo deverá ser o mais homogêneo possível em relação à sua composição, por vários fatores que não as variáveis de exposição supostas como fator de risco. Exemplos: alguma experiência compartilhada em um período de tempo definido, ano de nascimento, ocupação, área geográfica onde se situa o domicílio ou o trabalho, e outros. Tal grupo homogêneo, assim definido, denomina-se *coorte*.

O termo “coorte” designava originalmente as unidades de combate das legiões romanas, identificadas nos campos de batalha pelo uniforme padronizado. Adotado na pesquisa demográfica para referir-se a contingentes populacionais unificados pelo ano de nascimento (p. ex., coorte de 1950), o termo entrou no léxico epidemiológico para designar grupos homogêneos da população, como a coorte de não doentes incorporada nos estudos de seguimento. Nesse caso, apenas no que tange ao suposto fator de exposição investigado, o grupo deve ser heterogêneo, formado por expostos (E) e não expostos (NE) ao fator de risco suspeito.

Considerando a relação entre momento de referência dos dados e momento de realização da pesquisa, os estudos de coortes podem ser classificados em dois tipos:

- De coorte concorrente (ou prospectivo);
- De coorte histórica (ou retrospectivo).

No *estudo de coorte concorrente* a coorte é acompanhada desde o momento da exposição, procedendo-se, como etapa do

próprio estudo, ao monitoramento e registro dos casos de doença ou de óbito na medida em que esses ocorram, até a data prevista para encerramento das observações. O momento da exposição pode referir-se a um evento pontual, de curta duração, ou a uma ocorrência constante ou periódica no decorrer de todo o período de observação, respectivamente, exposição episódica ou continuada.

A exposição será episódica se tiver ocorrido em um intervalo limitado de tempo e, a seguir, tenha cessado seu efeito. Temos como exemplo dessa modalidade a exposição a produtos tóxicos vazados dos reservatórios de segurança que os retinham (como a contaminação por dioxina em Seveso, na Itália) ou mesmo o caso dramático dos sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki. Será exposição continuada ou crônica se esta existir durante todo o período de duração da pesquisa. Um exemplo seria a exposição ao hábito de fumar, variável suspeita nas pesquisas epidemiológicas que investigam fatores de risco para doença coronariana, insuficiência respiratória e câncer de pulmão.

A qualificação de “concorrente”, proposta por Lilienfeld (1976) para esse tipo de estudo prospectivo, deve-se ao fato de que o encaminhamento da pesquisa e o fenômeno pesquisado (a doença) progridem em paralelo, concomitantemente. O início da pesquisa coincide historicamente com o início do acompanhamento da coorte, com ambos os momentos situados no presente do processo da investigação.

A investigação prospectiva tem seqüência com o acompanhamento diacrônico (evolução no tempo) da coorte, tendo por objetivo determinar diferenças na velocidade com que surge a doença D nos subgrupos de expostos e não expostos ao suposto fator de risco (Szklo & Javier-Nieto, 2007). São coincidentes também, em uma época futura, o encerramento da coleta de dados e o fim do acompanhamento da coorte.

Estudos de coorte histórica envolvem em geral grupos sociais ou profissionais específicos, selecionados por terem sido expostos a fatores de risco em potencial e por se dispor de registros sistemáticos da exposição e do efeito. Trata-se de um tipo de estudo individuado-observacional-longitudinal-retrospectivo baseado na reconstrução de coortes em algum ponto do passado (sendo, justamente por isso, chamado de “coorte histórica”), com a seleção e a classificação dos seus elementos no presente e com início e fim do acompanhamento no passado, antes do momento de realização da pesquisa. Por esse motivo, esses desenhos têm sido classificados também como coorte retrospectiva.

O sentido etimológico do termo “retrospectivo”, composto por radicais latinos, é o seguinte: olhar (*spectare*) para trás (*retro*). Trata-se de um retroposicionamento das causas e dos efeitos, combinado com uma análise diacrônica longitudinal das associações em estudo. A denominação de “não concorrente”, também devida a Lilienfeld (1976), decorre da constatação de que o desenvolvimento da pesquisa e a evolução dos fatos que a motivaram decorrem em tempos históricos diversos. Esses

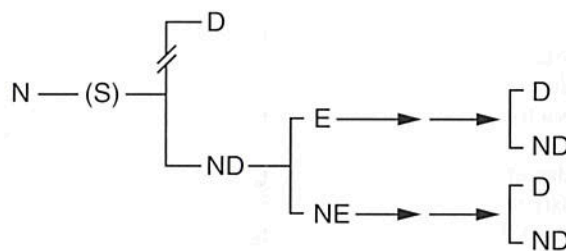


Figura 14.5 Diagrama analítico do estudo de coorte (individuado, longitudinal, observacional-prospectivo).

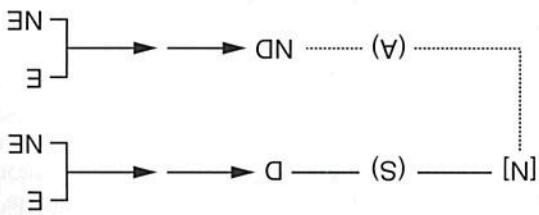


Figura 14.6 Diagrama analítico de estudo de caso-control (indivíduo, longitudinal, observacional-retrospectivo).

de caso-control baseia-se na identificação dos doentes e investigação retrospectivamente os fatores de exposição. Com o estabelecimento de um grupo controle formado por sujeitos comparáveis aos casos, porém reconhecidamente não doentes, esse tipo de estudo implica uma investigação retrospectiva e retro-analítica dos níveis diferenciais de exposição ao suposto fator de risco. Esta "retroversão" chegou a justificar um curioso neologismo – *trohoc* (a palavra *cohort* ao contrário), proposto por Feinstein (1973) para destacar as peculiaridades da arquitetura dos estudos de caso-control.

Os estudos de caso-control podem ser classificados de acordo com dois critérios:

- Quanto à definição epidemiológica dos casos;
- Quanto à seleção dos grupos de comparação.

No primeiro item, encontramos estudos de casos prevalentes, quando se incorporam todos os acometidos pela patologia em questão, incluindo casos novos ou preexistentes, e estudos de casos incidentes, quando se incluem no estudo apenas os casos novos da doença. De acordo com o segundo eixo de classificação, os estudos de caso-control podem ser pareados ou não pareados. Pareamento significa o processo de seleção de controles individuais similares aos casos em uma ou em algumas variáveis específicas: idade, gênero, raça, condição socioeconômica, e outras que a natureza da pesquisa venha a determinar como convenientes. Após o processo de pareamento, as variáveis pareadas passam à categoria de constantes do estudo.

Ao empregar a estratégia de pesquisa de caso-control, deve-se iniciar pela definição precisa das características dos casos. O grupo (ideal) de casos será definido pela máxima homogeneidade quanto aos seguintes aspectos:

- Critérios diagnósticos;
- Estágio da doença;
- Variantes ou tipos clínicos;
- Fonte dos casos.

A escolha do grupo de controle ou de comparação deve obedecer ao princípio de máxima similaridade entre os casos e controles, exceto pelo critério de presença ou ausência da doença ou agravo em estudo. Este princípio recomenda identidade de área geográfica, fatores socioeconômico-culturais da comunidade e de instituições ou serviços de saúde onde tenham sido atendidos os sujeitos afetados pela doença.

A fim de evitar possíveis distorções produzidas pelo emprego de pacientes hospitalizados como controles (o chamado *bias* de Berkson), alguns estudos têm preferido a alternativa de escolher para essa finalidade o conjunto de pessoas formado por amigos, vizinhos, parentes, colegas de trabalho ou de escola, ou outros que mantenham alguma relação de proximidade com o caso.

Tomadas as providências para a máxima comparabilidade entre os grupos de casos e controles, inclusive com o pareamen-

Estudos de caso-control

estudos podem ser altamente indicados para superar uma das principais limitações dos estudos de corte corrente: relativa incapacidade para lidar com patologias de baixa frequência e longo período de latência.

A principal circunstância favorável à realização de estudos retrospectivos de corte consiste na disponibilidade de registros médicos confiáveis que, com o advento da computação eletrônica, podem ser resgatados e analisados sob a forma de grandes cortes.

Apesar da polêmica resultante da sobrevalorização dos ensaios clínicos controlados, que discutiremos adiante, trata-se do desenho epidemiológico com maior potencialidade de produção de conhecimento causal, na medida em que possibilita a transformação de variáveis, independentes dos fatores de exposição, em fatores de risco legitimamente definidos. O principal problema com os estudos individuais-observacionais-longitudinais é a própria dinâmica das populações humanas, que, na maioria dos casos, impossibilita a observação de cortes fixas. A perda de participantes, seja por migração ou por morte, pode modificar profundamente os resultados desse tipo de investigação.

Tanto os estudos de cortes quanto os de caso-control são classificados como longitudinais, porque em ambos as análises de causalidade pertinentes assumem registros de causa e efeito realizados em momentos sucessivos, enquanto nos estudos seccionais ou transversais causa e efeito são avaliados em um mesmo momento histórico. Apesar de longitudinais, os estudos de caso-control são sempre retrospectivos, o que significa que, para se produzirem evidências científicas neste desenho, deve-se considerar grupos de casos seguramente diagnosticados e de controles "comparáveis" aos casos, retroagindo-se na história de ambos os grupos para investigar possível exposição a fatores de risco no passado que possam ser imputados como causais (Szilo & Javier-Nieto, 2007).

Com o auxílio da Figura 14.6, vejamos como funciona a arquitetura dos estudos de caso-control.

No início da pesquisa, obtêm-se um levantamento dos casos de uma dada doença em uma população (N) onde, através de uma seleção (S), recruta-se um grupo de casos (D) e um grupo de controles (ND) – sujeitos comprovadamente sem a doença – comparáveis. Cronologicamente, a identificação da doença constitui o ponto inicial do estudo a partir do qual, olhando-se em direção ao passado, devem ser buscados os fatores de risco suspeitos. Enquanto os trabalhos formais de pesquisa progredem até uma data de encerramento em época futura, de um momento 0 a um momento 1, a investigação realiza um movimento oposto ao da corte histórica: da doença para a causa (C → D), finalizando em alguma data do passado, desta forma definindo os sujeitos expostos (E) e os não expostos (NE), tanto entre os casos quanto nos controles.

Avaliando a estrutura desses desenhos, podemos dizer que o estudo de caso-control consiste no inverso do estudo de corte, porque, enquanto este último parte do fator de risco e prospectivamente observa o aparecimento de doentes, o estudo

to de algumas características, o estudo se completará com a produção de dados relativos às variáveis do estudo. Em geral, a coleta de dados em estudos do tipo caso-controle é conduzida através de entrevistas pessoais ou por consulta a registros médicos. Idealmente, deve-se padronizar rigorosamente os instrumentos, fontes de dados e critérios de atribuição de exposição entre os grupos do estudo, de modo que o diagnóstico da exposição seja igualmente válido e confiável, tanto para os casos quanto para os controles (Szklo & Javier-Nieto, 2007).

Às vezes, no contexto de uma pesquisa, o investigador dispõe de evidências suficientes para a proposição de hipóteses alternativas e para a escolha daquelas que serão testadas com prioridade. Esta é a situação mais frequente para a realização de estudos de caso-controle. Nesse caso, o teste de hipóteses consiste em verificar se associações tipo fator de risco e doença são confirmadas pela ausência ou menor ocorrência do fator de exposição entre os controles não afetados pela doença, em comparação com os casos. É óbvio que alguma variável igualmente presente ou ausente em ambos os grupos jamais poderá ser considerada como um dos fatores de risco da doença: contrariamente, a associação de um fator de exposição a um dos grupos é forte evidência a favorecer uma interpretação causal.

Em outras circunstâncias, quando o conhecimento epidemiológico inicial de uma doença não foi capaz de produzir informações claras e suficientes, com algum padrão perceptível de regularidade, não se dispõe de uma hipótese condutora. Nessa contingência, o investigador pode proceder a uma varredura de toda a história pregressa dos casos e dos controles, em uma busca inespecífica de regularidades significativas, discerníveis dentro dos grupos, ou por discrepâncias sistemáticas entre esses. Os pesquisadores norte-americanos costumam chamar essa modalidade exploratória de estudo caso-controle de “expedições de caça e pesca”.

Os dados produzidos por esse tipo de desenho devem ser analisados com muita cautela, devido à sua acentuada vulnerabilidade a diversos tipos de *bias*. No apogeu da discussão sobre a validade do estudo de caso-controle, Sackett (1979) catalogou 35 modalidades somente nos quesitos de *bias* de seleção e de medida. Dentre esses, destaca-se o problema da “memorização seletiva” do evento supostamente causal. As mães de crianças excepcionais, por exemplo, com muito mais facilidade informam sobre detalhes da gravidez, parto e desenvolvimento do seu filho doente (certamente rememorados de forma insistente e até compulsiva) do que as mães de crianças sadias, tomadas como controle.

O segundo problema desse tipo de desenho, que merece uma atenção especial, refere-se à sistemática de seleção de casos e controles. Os estudos de caso-controle de melhor qualidade metodológica são aqueles em que o grupo de casos reúne todos os sujeitos doentes de uma dada área geográfica diagnosticados da forma mais padronizada possível. Por outro lado, apesar da atraente facilidade de se usarem pacientes de enfermarias ou ambulatórios de outras especialidades, os melhores controles são aqueles provenientes de amostras representativas da mesma população de onde se originaram os casos.

Controladas as fontes de *bias* mais conhecidas e garantindo-se a antecedência do suposto fator de risco em relação ao efeito esperado, o desenho individualizado-observacional-longitudinal-retrospectivo constitui um poderoso recurso do arsenal metodológico da Epidemiologia. Para certos grupos de patologia e em alguns subcampos da ciência epidemiológica, onde a precedência do fator sobre o efeito é quase sempre inquestionável, como, por exemplo, na epidemiologia genética, esse tipo de desenho demonstra excelente custo-efetividade.

No que concerne aos aspectos analíticos, o desenho de caso-controle não é capaz de produzir medidas de ocorrência de doenças, porque não utiliza denominadores populacionais. Permite tão somente estimar uma medida de associação muito peculiar, denominada *odds ratio*, que tem a propriedade, matematicamente demonstrável, de aproximar-se do risco relativo no caso de doenças de baixa incidência na população (Cornfield, 1951; MacMahon e Pugh, 1970; Schlesselman, 1982).

Apesar da óbvia utilidade e eficiência desse tipo de estudo, principalmente na pesquisa sobre fatores de risco de doenças de baixa frequência (Szklo, 2001), trata-se de um desenho pouco utilizado fora dos países desenvolvidos. Tal carência pode ser explicada pela magnitude dos problemas de identificação dos casos e definição dos fatores de risco, dificultando a formulação de hipóteses etiológicas plausíveis e precisamente definidas que, como vimos, constitui condição essencial para a utilização de desenhos de caso-controle.

► Estudos de intervenção

Conforme discutimos na apresentação do Quadro 14.1, a posição do investigador perante o seu objeto de estudo define os desenhos de pesquisa observacionais (que compreendem o essencial do repertório convencional da metodologia epidemiológica, revisado nas seções precedentes) e os desenhos experimentais.

De nossa parte, preferimos a denominação “estudos de intervenção” para todos os desenhos, individualizados ou agregados (como vimos acima), onde o investigador introduz algum elemento crucial para a transformação do estado de saúde dos indivíduos ou grupos participantes do estudo, visando testar hipóteses etiológicas ou avaliar eficácia ou efetividade de procedimentos diagnósticos, preventivos ou terapêuticos. Enunciados que propõem relações de causa e efeito, ou seja, hipóteses etiológicas para doenças ou desfechos clínicos, podem ser validados com maior precisão e controle através de desenhos experimentais denominados genericamente ensaios clínicos controlados (Fletcher, Fletcher & Wagner, 1989).

No desenho experimental clássico, a forma de operar é muito simples do ponto de vista lógico. Para testar a hipótese de que a variação de y (variável dependente) é concomitante com a variação de x (variável independente), basta que se observem os valores assumidos pela variável y quando se manipula a intensidade ou frequência da variável x . Nesse caso é possível concluir que, mantendo-se controladas (sob valor constante) as outras variáveis que poderiam interferir na relação x - y , a variação de x implica a de y ou, ainda, que x é causa de y (Townsend, 1953).

Trata-se de uma lógica estruturalmente similar ao raciocínio do senso comum sobre a causalidade, que postula a especificidade dos efeitos isolados. Ou seja, mantendo-se constantes as condições de contexto, um dado acontecimento, coisa ou processo, denominado causa, sempre provoca um outro, denominado efeito. Nesse modelo, tanto a causa como o efeito seriam únicos, específicos e distintos, participantes de uma relação causal “pura” (Hitchcock, 1992).

O teste experimental consiste na verificação das consequências empíricas de uma dada hipótese dentro desse modelo, sendo nesse caso realizado por meio de uma intervenção proposital em um ambiente artificial controlado (ou seja, isento de influências não pertinentes à hipótese sob teste). Na impossibilidade de obtenção deste ambiente idealmente “purificado”, muitas vezes introduz-se uma estratégia alternativa para a avaliação de efeitos isolados, que consiste na comparação entre um

por terra, cedendo lugar a maior participação dos pacientes no processo de pesquisa (Gross & Fogg, 2001).

Concordamos que a melhoria ou cura do paciente, a prevenção e o controle de doenças, a efetividade na proteção e promoção da saúde é que de fato constituem o critério final da prova na pesquisa epidemiológica. A introdução ou a remoção de fatores em uma dada população, tendo em vista a melhoria do seu nível de saúde ou a diminuição da incidência de doenças, podem ser consideradas como ensaios quase experimentais da hipótese epidemiológica acerca de algum fator causal.

Nesse caso, estudos podem ser executados em condições pouco controladas ou não controladas; os grupos não serão selecionados aleatoriamente, e todos os participantes poderão, em princípio, fazer parte de qualquer um dos grupos de um verdadeiro quase experimento. Dessa maneira, o acompanhamento e o registro dos efeitos das intervenções sobre a situação de saúde, dentro de critérios de rigor metodológico aceitáveis, poderão transformar qualquer avaliação tecnológica na área da saúde coletiva em importantes estudos de intervenção, contribuindo assim para maior eficácia e efetividade dos sistemas, programas e medidas de prevenção de riscos ou agravos e promoção da saúde (Szklo, 2001).

▶ Referências bibliográficas

- Barros FC, Victora CG. Epidemiologia da Saúde Infantil: um Manual para Diagnósticos Comunitários. 3ª ed. São Paulo: HUCITEC – UNICEF, 1998.
- Castellanos PL. O ecológico na epidemiologia. In: Almeida Filho N, Barreto M, Veras R, Barata R (orgs.). Teoria epidemiológica hoje – fundamentos, interfaces e tendências. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz Abrasco, 1998, p. 129-148.
- Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. *Research methods in occupational epidemiology*. London/New York: Oxford University Press, 2004.
- Cornfield J. A method for estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast and cervix. *Journal of the National Cancer Institute* 11:1:269-75, 1951.
- Feinstein A. Scientific standards in epidemiologic studies of the menace of daily life. *Science* 242:1:257-63, 1988.
- Feinstein A. The epidemiologic trochoc, the ablative risk ration, and “retrospective” research. *Clinical Pharmacological Therapy* 14:291-307, 1973.
- Fletcher R, Fletcher S, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: Bases científicas da conduta médica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989.
- Gail MH, Benichou J (eds.). *Encyclopedia of epidemiologic methods* (The Wiley Reference Series in Biostatistics). New York: John Wiley & Sons, 2000.
- Greenland S. Randomization, Statistics, and Causal Inference. *Epidemiology* 1:422-9, 1990.
- Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet* 359:145-9, 2002.
- Gross D, Fogg L. Clinical trials in the 21st century: The case for participant centered research. *Research in Nursing & Health* 24:530-539, 2001.
- Hitchcock C. Causal explanation and scientific realism. *Erkenntnis* 37(2):151-78, 1992.
- Horwitz RI. The experimental paradigm and observational studies of cause-effect relationships in clinical medicine. *Journal of Chronic Diseases* 40:91-9, 1987.
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, de Grady R. *Designing clinical research: An epidemiologic approach*. Boston: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001.
- Kapthuck TJ. The double-blind randomized, placebo-controlled trial: Gold standard or golden calf? *Journal of Clinical Epidemiology* 54, 541-549, 2001.
- Kleinbaum D, Kupper L, Morgenstern H. *Epidemiologic research: Principles and quantitative methods*. California, Wardsworth, 1982.
- Koepsell TD, Weiss NS. *Epidemiologic methods: studying the occurrence of illness*. London/New York: Oxford University Press, 2003.
- Liddell F. The development of cohort studies in epidemiology: a review. *Journal of Clinical Epidemiology* 41:217-37, 1988.
- Lilienfeld A. *Foundations of epidemiology*. New York: Oxford Univ. Press, 1976.
- Lilienfeld DE, Stoller PD, Lilienfeld AM. *Foundations of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- Loureiro S, Dourado MI, Noronha C. Migrações urbanas e malária – Bahia, Brasil. *Revista de Saúde Pública* 20:347-51, 1986.
- MacMahon B, Pugh T. *Epidemiology: Principles and methods*. Boston, Little, Brown & Co., 1970.
- Miettinen O. Design options in epidemiologic research – an update. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health* 8(1):7-14, 1982.
- Miettinen O. The clinical trial as a paradigm for epidemiologic research. *Journal of Clinical Epidemiology* 42:491-6, 1989.
- Miettinen O. *Theoretical epidemiology*. New York: John Wiley & Sons, 1985.
- Morgenstern H. Ecologic studies. In: Rothman K, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p. 459-480.
- Morgenstern H. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *American Journal of Public Health* 72(12):336-44, 1982.
- Oakes M, Kaufman J (eds.). *Methods in social epidemiology*. New York: John Wiley & Sons, 2006.
- Piantadosi S, Byar D, Green SB. The ecological fallacy. *American Journal of Epidemiology* 127:893-904, 1988.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds.). *Modern epidemiology*. 3rd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.
- Sackett D. Bias in analytic research. *Journal of Chronic Diseases* 32:51-63, 1976.
- Samet J, Muñoz A (eds.). Cohort studies. *Epidemiologic Reviews* 20(1), 1998.
- Schlesselman J. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. New York, Oxford University Press, 1982.
- Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and its consequences. *American Journal of Public Health* 84(5):819-24, 1994.
- Susser M. The logic in ecological: I. The logic of analysis. *American Journal of Public Health* 84(5):825-9, 1994.
- Szklo M, Javier-Nieto F. *Epidemiology: Beyond the basics*. Sudbury, Mass: Jones & Bartlett, 2007.
- Szklo M. The evaluation of epidemiologic evidence for policy-making. *American Journal of Epidemiology* 154(12):S13-S17, 2001.
- Townsend JC. *Introduction to experimental method*. New York, McGraw-Hill, 1953.
- Weed D. On the use of causal criteria. *International Journal of Epidemiology* 26:1137-41, 1997.