

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Editor: Álvaro Avezum

Como delinear e conduzir estudos de caso-controle de hipertensão arterial sistêmica

How to design and conduct hypertension case-control studies

Érica Aranha Suzumura¹, Lígia Nasi Laranjeira¹, Otávio Berwanger², Hélio Penna Guimarães², Álvaro Avezum³

INTRODUÇÃO

Os estudos de caso-controle representam uma ferramenta útil na análise de fatores de risco para desenvolvimento de doenças crônicas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS)¹⁻³. A escolha do desenho de um estudo depende não somente da pergunta a ser respondida, mas também do tempo e dos recursos disponíveis para a pesquisa, do tempo de latência entre fatores de exposição e manifestação da doença e também das questões éticas^{4,5}. Em comparação a outros tipos de estudos, os de caso-controle podem levar a achados importantes em tempo relativamente curto com poucos recursos financeiros. Entretanto, estudos de caso-controle tendem a ser mais suscetíveis a vieses que outros desenhos analíticos epidemiológicos².

PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS DO ESTUDO DE CASO-CONTROLE

O desenho metodológico existente por trás de um estudo de caso-controle é peculiar. Nele, basicamente, são estudados dois grupos de indivíduos. Um grupo de pacientes com diagnóstico de HAS recebe a denominação de grupo caso, enquanto o outro grupo de pacientes, que não possui hipertensão, é denominado grupo-controle⁴. A partir daí, avalia-se, retrospectivamente, se os pacientes de cada um dos grupos foram expostos ou não à determinada condição, ou o fator que se deseja investigar como causa da hipertensão^{1,2} (Figura 1).

Por exemplo, para avaliar a associação entre fumo e HAS, os indivíduos hipertensos são incluídos no grupo caso e os indivíduos sem diagnóstico de HAS são incluídos no grupo-controle. A partir disso, os pesquisadores “voltam no tempo” para averiguar o fator de exposição de cada indivíduo, que neste contexto corresponde

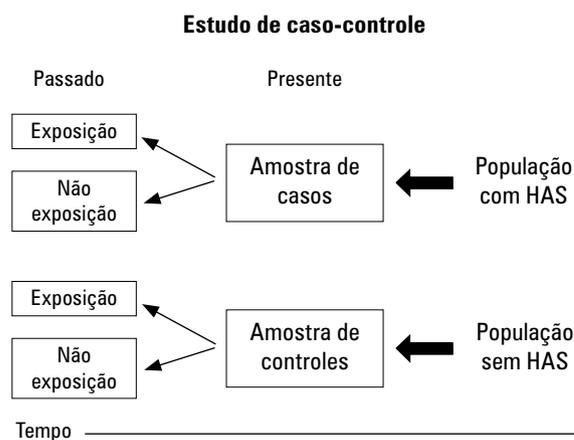


Figura 1. Delineamento esquematizado de estudo de caso-controle

à história pregressa de uso de tabagismo, determinando, assim, a natureza retrospectiva desse tipo de estudo. Investigadores comparam a frequência da exposição ao fumo no grupo caso com aquela no grupo-controle e calculam a medida da associação².

Diferentemente de estudos de coorte, estudos de caso-controle não definem taxas de incidência. Entretanto, eles provêm razão de chances derivadas da proporção de indivíduos expostos no grupo caso e no controle, a qual representa um parâmetro “substituto” de risco relativo².

As principais etapas do planejamento de um estudo de caso-controle em indivíduos portadores de HAS são as seguintes:

1. Definição do objetivo do estudo – Com base na hipótese a ser investigada, devem-se definir, claramente, o objetivo primário e os objetivos secundários do estudo^{6,7}.

Recebido: 03/01/2006 Aceito: 30/01/2006

1 Coordenadora de Estudos Clínicos da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

2 Médicos Assistente da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3 Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Érica Aranha Suzumura. Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dante Pazzanese, 500 – 1º andar – 04012-909 – São Paulo – SP. Fone: (11) 5085-4240; fax: (11) 5573-5091; e-mail: esuzumura@yahoo.com.br

2. Escolha da população de estudo – Verificar se a população de estudo escolhida tem semelhanças com a população-alvo, que possam justificar a generalização externa das conclusões da pesquisa. Todos os casos de HAS de uma determinada população poderiam, teoricamente, ser incluídos como participantes de um estudo. Por razões práticas, entretanto, apenas uma amostra é freqüentemente estudada^{2,6}.
3. Definição dos casos – Devem-se detalhar os critérios de elegibilidade como idade, sexo, condição socioeconômica, etnia, ocupação e outros atributos que possam ter interesse na análise da hipótese a ser investigada. É aconselhável selecionar casos de hipertensão diagnosticados mais recentemente, pois, por se tratar de uma doença crônica, os pacientes mais antigos podem ter pouca lembrança sobre a exposição ao fator de estudo, se ela esteve presente ou não, a sua quantificação e se, realmente, precedeu a doença ou surgiu após o aparecimento desta⁶.
4. Definição dos controles – Deve ser o mais semelhante possível ao grupo de casos, diferindo apenas pelo fato de os indivíduos não serem hipertensos. Os controles devem ter os mesmos atributos, como idade, sexo, etnia, grau de escolaridade, condição socioeconômica e outros que possam estar relacionados com a exposição ou a HAS. A seleção dos controles deve ser independente da exposição a ser investigada. Quando os investigadores consideram um grupo-controle potencial, eles devem antecipar os vieses que eventualmente possam surgir, sendo este fato a tarefa mais difícil em epidemiologia. Os investigadores podem reduzir os vieses de seleção, minimizando o julgamento no processo de seleção. Por exemplo, se o grupo caso inclui todos os indivíduos hipertensos de uma específica região geográfica, então o grupo-controle deve ser escolhido de forma aleatória entre a população geral da mesma área. Leitores de estudos de caso-controle não devem aceitar os resultados de estudos sem checar a apropriação do grupo controle. É preciso examinar a informação dada pelo pesquisador sobre a indicação de quão bem o grupo-controle representa os casos, independentemente do fator de exposição a ser estudado. Essa averiguação despense tempo e energia, mas representa o ponto primordial de um estudo de caso-controle^{2,6}.
5. Definição do fator de exposição – Deve-se definir como serão determinadas as condições de exposto e de não-exposto, bem como os graus de exposição. Com relação ao hábito de fumar, devem ser levantadas questões como o tempo de tabagismo, o tipo de fumo, a quantidade consumida, o abandono recente do hábito etc., tendo em conta o objetivo do estudo. Outros fatores de exposição que podem ser analisados são: quantidade média de sódio ingerido diariamente, nível de atividade física praticada semanalmente, medida de circunferência abdominal, nível de estresse etc.⁶.
6. Cálculo do tamanho da amostra – Um estudo deve ter tamanho suficiente para evitar dois tipos de erros: tipo I (afirmar que o fator de risco está associado com a doença, mas, de fato, não está) e tipo II ou β (afirmar que o fator de risco não está associado com a doença, mas, de fato, está). A probabilidade de se cometer o erro tipo I é denominada *nível de significância* e comumente denominada " α ". A probabilidade de se cometer o erro tipo II é representado por " β ", e o valor $1-\beta$ é denominado poder do estudo. A quantidade de indivíduos incluídos em um estudo de caso-controle de hipertensão depende dos seguintes itens: 1) proporção de expostos ao fator de estudo esperada no grupo-controle; 2) estimativa de risco relativo associado à exposição; 3) nível de significância desejado (α); 4) poder do estudo desejado ($1-\beta$). Aos números mínimos de casos e de controles calculados, acrescentam-se 10% ou 20% para suprir eventuais perdas futuras^{1,6} (Tabelas 1 e 2).
7. Desenvolvimento de instrumento de coleta de dados – Os dados de interesse em um estudo de caso-controle podem ser obtidos de documentos existentes como registros médicos ou relatórios de trabalho. Mais freqüentemente, esses dados complementam informações coletadas diretamente dos indivíduos. É necessário padronizar as informações por meio da elaboração de uma ficha de coleta de dados ou questionário. Questionários auto-administrados, embora

Tabela 1. Estimativas de tamanho de amostra segundo prevalência de fatores de risco⁹.

Fatores	Prevalência ⁸	(EA)	(OR)	Poder	Amostra
Dislipidemia	20,0%	5,0	1,5	85%	610
Tabagismo-	26,8%	5,0	1,5	85%	513
Diabetes	7,5%	5,0	1,5	85%	1.327
Obesidade abdominal	33,3%	5,0	1,5	85%	466
Hipertensão	21,9%	5,0	1,5	85%	576

EA (Erro Atribuível); OR (Odds Ratio)

Tabela 2. Tamanho de amostra segundo a prevalência de fatores ambientais.

Casos poder 90% OR = 1,5	Casos poder 80% OR = 1,5	Casos poder 90% OR = 2,0	Casos poder 80% OR = 2,0	Expostos entre os controles
3.607	2.605	1.066	806	3%
2.232	1.674	666	503	5%
1.207	905	369	278	10%
1.115	836	342	258	11%
1.038	779	320	242	12%
872	654	272	206	15%
711	534	226	171	20%
621	466	201	152	25%
567	425	187	141	30%
535	401	179	135	35%
518	388	176	133	40%
512	384	177	134	45%
518	388	181	137	50%
533	400	189	143	55%
561	421	201	152	60%
603	452	219	165	65%
665	499	244	185	70%
759	569	282	213	75%

reduzam custos e eliminem viés de tendência do investigador, levantam menor número de informações, além de não permitirem elucidação de eventuais dúvidas decorrentes das questões¹.

8. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e processo regulatório – Os investigadores têm uma série de obrigações para com os indivíduos que aceitam participar de um estudo. Essas obrigações estão mais bem detalhadas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS⁶. Embora os estudos de caso-controle não envolvam administração de fármacos ou teste de novos tratamentos, existe a coleta de informações pessoais e, conseqüentemente, questões éticas estão envolvidas. Diante de tal fato, é necessário que o protocolo do estudo seja submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (caso o estudo seja multicêntrico). O consentimento do paciente deve ser formalizado por meio da assinatura do TCLE⁹.

CONDUÇÃO DO ESTUDO DE CASO-CONTROLE

ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO DE CAMPO, SUPERVISÃO E COORDENAÇÃO
Deve-se organizar o trabalho de campo para o recrutamento dos participantes da pesquisa elegíveis para os grupos caso e controle. Também é necessário estabelecer um sistema de supervisão e coordenação, para que a pesquisa prossiga de acordo com o planejamento⁶. Pode ser realizado um estudo piloto para avaliar a logística do protocolo, porém fica a critério do investigador principal.

CONTROLE DE QUALIDADE DE DADOS

Um item pouco citado, mas muito importante em pesquisa é a abordagem para assegurar a qualidade e consistência dos dados. Na ausência de procedimentos de controle de qualidade apropriados, são comuns problemas com dados falsos e inconsistentes. Cabe ressaltar a importância da equipe de coordenação e supervisão para o treinamento e acompanhamento dos entrevistadores. Também é recomendável que os dados sejam tabulados em planilhas eletrônicas periodicamente, o que direciona o pesquisador para checar a presença de dados imprecisos ou pendentes².

ANÁLISE DOS DADOS

Deve ser feita a comparação da proporção de expostos entre casos com a proporção de expostos entre os controles. A medida estatística de associação utilizada para o desenho de estudo de caso-controle é a razão de chances (*odds ratio*), que se comporta como o risco relativo para os estudos de coorte e é definida como o quociente entre a probabilidade de um determinado evento ocorrer e a probabilidade de não ocorrer. Quanto mais forte for a associação, medida pela razão de chances, maior será a possibilidade de haver relação causal entre o fator de exposição e a ocorrência de HAS. Além disso, pode ser calculado o risco atribuível na população (RAP), que indica quantos casos de HAS seriam prevenidos se o fator de exposição estudado fosse eliminado^{2,3,5,6}.

VANTAGENS E DESVANTAGENS DE ESTUDOS DE CASO-CONTROLE

VANTAGENS

Epidemiologistas freqüentemente procuram estudos de caso-controle como um dos mais eficientes tipos de desenho em termos de tempo, dinheiro e esforço, o que é válido, caso a metodologia seja corretamente empregada².

A abordagem retrospectiva dos estudos de caso-controle, assim como sua habilidade para examinar grande número de variáveis preditoras, faz com que eles sejam úteis para gerar hipóteses sobre fatores de risco para o desenvolvimento da HAS².

Diferentemente dos estudos experimentais, os participantes da pesquisa envolvidos em estudos de caso-controle não são expostos a intervenções, sendo assim, não há riscos de situações adversas⁶.

DESvantagens

Uma importante desvantagem dos estudos de caso-controle é que apenas um desfecho pode ser estudado, ou seja, a presença ou ausência de HAS, que foi o critério para a seleção das amostras. Mas a maior desvantagem é sua grande suscetibilidade a vieses. Esses vieses são decorrentes de duas principais situações: processo de seleção dos grupos caso e controle e aferição retrospectiva das variáveis preditoras^{2,4}.

Os vieses de seleção devem ser minimizados ao máximo, seguindo as orientações já aludidas sobre os critérios de seleção dos indivíduos dos grupos caso e controle, observando o pareamento e a captação de pessoas da mesma área (comunidade, hospital ou clínica)⁵.

Como a informação sobre o fator de exposição é obtida após a ocorrência da doença, o participante da pesquisa pode não fornecer os dados corretamente. Uma das maneiras de se tentar controlar esse viés é coletar as informações necessárias em registros médicos ou documentos-fonte precedentes ao aparecimento da HAS². Outra maneira de controlar o viés de aferição é realizar o cegamento ou mascaramento dos investigadores e dos pacientes para evitar tendências na coleta dos dados retrospectivos^{2,10}.

CONCLUSÃO

Estudos de caso-controle que são cuidadosamente delineados podem prover informações úteis na identificação de fatores de

risco. Para isso, os investigadores devem dedicar meticulosa atenção à seleção do grupo-controle e mensuração do fator de exposição. A condução, como planejada rigorosamente no protocolo, implica diretamente o levantamento de informações confiáveis e válidas. A descrição detalhada do desenho do estudo e dos métodos utilizados pelos investigadores resulta em confiança dos leitores nos dados apresentados. Dessa forma, cabe ressaltar a serventia dos estudos de caso-controle na elaboração de estratégias de prevenção da HAS.

REFERÊNCIAS

1. Stolley PD, Schlesselman JJ. *Planning and conducting a study*. In: Schlesselman JJ (eds.). *Case-control studies: design, conduct, analysis* Oxford: Oxford University Press, 1982; pp. 69-104.
2. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*, 2002;359(2):431-4.
3. Berwanger O, Avezum A. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial II. Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:119-23.
4. Guimarães HP, Marin-Neto JA, Piegas LS. Conceitos de pesquisa clínica para o cardiologista. In: Nobre F, Serrano C (eds.). *Tratado de cardiologia – Socesp*. São Paulo: Editora Manole, 2005; pp. 55-63.
5. Medeiros MMC, Ferraz MB. Pergunta principal do estudo: conceitos básicos em epidemiologia/tipos de desenhos de estudo. *Rev Bras Reumatol* 1998;38(2):109-14.
6. Haddad N. Delineamento de estudos analíticos. In: Haddad N (eds.). *Metodologia de estudos em ciências da saúde: como planejar, analisar e apresentar um trabalho científico*. São Paulo: Roca, 2004; pp. 39-70.
7. Avezum A. Cardiologia baseada em evidências. Princípios, racionalidade e aplicações de uma nova prática cardiológica e análise crítica da literatura. *Arg Bras Cardiol* 1998;71:5-11.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. and Interheart Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(11):937-52.
9. Accetturi C, Lousana G. Termo de consentimento livre e esclarecido. In: Lousana G, Accetturi C, Castilho K, Oliveira MS, Berardocco R, Castilho VC. *Pesquisa clínica no Brasil*. Rio de Janeiro: Revinter, 2002; pp. 53-60.
10. Guimarães HP, Smith P, Piegas I, Rossi JM, Avezum A. Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular? *Revista Socerj* 2003;16(4):239-43.