

# Capítulo 7

## Estudos sobre Causalidade e Etiologia

### 7.1 Introdução

Relembrando o que foi dito no capítulo 1 os estudos randomizados, também denominados de experimentos clínicos, são aqueles que fornecem evidência de mais alto nível e geralmente podemos confiar em suas conclusões. No entanto, na prática nem sempre é possível desenvolver um estudo randomizado para se estabelecer uma causalidade. Então, com frequência, estudos de causalidade são observacionais.

Nos estudos observacionais não existe manipulação de intervenções diretas sobre os pacientes em estudo. Assim o pesquisador fica limitado à observação dos dados e suas características, pois ele coleta informações sobre as medidas de interesse, mas não interfere no evento.

Nesse tipo de estudo, os níveis das variáveis explicativas (fatores) são observados pelo pesquisador, enquanto nos experimentos clínicos, os níveis das variáveis explicativas (fatores) são fixados pelo pesquisador.

Os estudos observacionais podem ser divididos em:

- 1) Descritivos : relato de caso ou de série de casos;
- 2) Caso-controle;
- 3) Coorte.

### 7.2 Estudos Descritivos

São aqueles que descrevem as características da amostra (variáveis em estudo), sem se preocupar em estabelecer relações entre elas.

Sua importância está no estudo de doenças raras, na aferição dos resultados de uma determinada Instituição e na geração de hipóteses a serem testadas pelos outros tipos de pesquisa clínica.

Os critérios para avaliação da sua qualidade são a confiabilidade da Instituição e dos autores do estudo, o número de casos estudados em relação à incidência da patologia, a descrição detalhada das características da amostragem incluída com especial atenção, em Oncologia, aos fatores prognósticos, a homogeneidade dos tratamentos empregados e a descrição detalhada dos critérios de inclusão e exclusão de pacientes.

A principal característica de um estudo descritivo é a ausência de um grupo de comparação, ou seja, o objetivo é a descrição de um fato médico.

Seguem os estudos que se encaixam nesta classificação:

#### 7.2.1. Estudo de casos

O estudo de casos consiste na cuidadosa e minuciosa descrição, por um ou mais médicos, do diagnóstico e evolução da doença de um pequeno número de pacientes. É o tipo mais básico de estudo clínico e tem grande tradição na medicina. Também serve para elucidar os mecanismos das

doenças e dos tratamentos, a partir de estudos clínicos e laboratoriais altamente detalhados e metodologicamente sofisticados de um paciente ou de um pequeno grupo de pacientes.

### 7.2.2 . *Estudo de uma série de casos*

Clínicos usam os dados dos arquivos de suas instituições para produzir artigos que consistem na apresentação de forma organizada dos resultados dos seus tratamentos preferidos, na descrição dos pacientes tratados e na divulgação de outras informações que julgam relevantes. Os artigos com estas características são chamados de estudos de uma série de casos. São de boa qualidade se baseados em um conjunto de casos, onde há uniformidade de tratamento.

Estudos de uma série de casos não fornecem informações confiáveis para comparação entre tratamentos, nem podem ser a base para opiniões sobre etiologia. Isto porque não são estudos comparativos. As opiniões sobre a etiologia, prevenção e terapêutica, freqüentemente encontradas nas conclusões destes artigos, devem ser vistas como o primeiro elo de uma cadeia de evidências a serem obtidas, e não como opinião definitiva. Mesmo com estas limitações, estes estudos são fundamentais para o avanço do conhecimento médico em patologias raras.

### 7.2.3 . *Dados institucionais*

Com este nome agrupamos os estudos que apresentam dados coletados por instituições estatais, como por exemplo, o "Registro Nacional de Patologia Tumoral", publicado pelo Ministério da Saúde, em que um total de 442 laboratórios espalhados por todo o território nacional contribuiu com mais de meio milhão de diagnósticos que foram codificados e compilados. Apesar desta publicação não apresentar todos os diagnósticos durante um dado período de tempo, nem uma amostra probabilística, gera muita informação útil. De forma particular, destaca-se a distribuição relativa por idade, sexo e local do câncer.

## 7.3 Estudos Caso-controlé

O estudo caso-controlé é um estudo observacional retrospectivo, isto é, os dados são coletados a partir de informações do passado, através da análise de registros, entrevistas e assim por diante. O objetivo desse estudo é identificar a freqüência com que ocorrem as exposições nos diferentes grupos (casos e controles). Os indivíduos de uma mesma população são selecionados para o estudo em função da presença ou não da característica de interesse (casos ou não-casos = controles). Esta característica de interesse geralmente é alguma doença, mas não é uma regra ser uma doença.

Este tipo de estudo parte da doença e estuda a exposição, visando a busca de fatores de risco. Podem ser divididos em dois subtipos:

- *Não-pareado*: formação dos grupos de casos e controles de forma independente; no entanto, em sua totalidade os dois grupos apresentam características comparáveis
- *Pareado*: emparelhamento em que há um controle específico bem definido atribuído para cada caso, semelhante em relação às características que poderiam influenciar nos resultados finais, como sexo, idade, etc.

O estudo caso-controlé é aplicado em identificação de fatores prognósticos de uma doença, estudos do impacto de intervenções diagnósticas ou terapêuticas, entre outros. Esse estudo é uma alternativa ao estudo de coorte (que será mencionado a seguir) na investigação das associações exposição-doença

Em um estudo caso-controlé, os indivíduos com e sem a característica ou doença de interesse são escolhidos pelo pesquisador. Assim, a probabilidade de doença (prevalência) nos grupos

exposto e não-exposto não pode ser determinada. No entanto, pode-se calcular a probabilidade de exposição para ambos os casos e controles. A comparação das chances de exposição entre casos e controles é a forma de avaliar a associação entre exposição e a característica ou doença de interesse. Portanto, não é possível, como vimos no capítulo 3, o uso do risco relativo como variável de resultado neste tipo de estudo. Deve-se usar, então, a razão das chances.

Há algumas vantagens e desvantagens no estudo caso-controle. As vantagens desse estudo são listadas abaixo:

- É útil para estudar eventos raros ou com longo período de indução e exposições freqüentes;
  - Permite tamanhos de amostras relativamente pequenos;
  - Exige pouco tempo em sua execução;
  - É muito útil na identificação de fatores de risco que possam auxiliar na determinação da etiologia de doenças novas;
  - É relativamente barato comparado com o estudo de coorte (que será mencionado a seguir).
- Tanto o custo quanto a operacionalização são mais baratos, principalmente para doenças raras e com longo período de indução.

As desvantagens desse estudo são listadas a seguir:

- Pode ser difícil de determinar se a exposição precedeu a doença, bem como o nível de exposição (viés de memória levando a viés temporal);
- Em algumas situações é difícil definir a população fonte e o grupo controle adequado. Deve-se ter cuidado na seleção de indivíduos do grupo controle para que não sejam selecionados controles não representativos da população de referência;
- Não proporciona estimador de prevalência ou incidência;
- Inapropriado quando não se conhece o resultado de interesse ao começo do estudo ou quando o resultado é uma variável contínua.

Exemplo de um estudo caso-controle (PAGANO e GAUVREAU, 2004): Considere os dados de um estudo caso-controle para avaliar fatores de risco para o câncer de mama. Esse estudo examina os efeitos do uso de contraceptivos orais. Em um estudo caso-controle, os investigadores iniciam pela identificação dos grupos de indivíduos com a característica ou doença de interesse (casos) e sem a característica ou doença (controles) e retornam no tempo para determinar se a exposição em questão estava presente ou ausente para cada indivíduo. Entre as 989 mulheres que tinham câncer de mama, 273 usaram previamente contraceptivos orais e 716 não usaram. Das 9.901 mulheres que não tinham câncer de mama, 2.641 usaram previamente contraceptivos orais e 7.260 não usaram. Assim, como enunciado no capítulo 3, a razão de chances (OR) de desenvolvimento do câncer de mama é dada por:

$$\begin{aligned}
 OR &= \frac{\frac{P(\text{exposto}|\text{doença})}{[1 - P(\text{exposto}|\text{doença})]}}{\frac{P(\text{exposto}|\text{não doença})}{[1 - P(\text{exposto}|\text{não doença})]}} \\
 OR &= \frac{\frac{\left(\frac{273}{989}\right)}{\left[1 - \left(\frac{273}{989}\right)\right]}}{\frac{\left(\frac{2.641}{9.901}\right)}{\left[1 - \left(\frac{2.641}{9.901}\right)\right]}} = \frac{\frac{\left(\frac{273}{989}\right)}{\frac{989 - 273}{989}}}{\frac{\left(\frac{2.641}{9.901}\right)}{\frac{9.901 - 2.641}{9.901}}} = \frac{\left(\frac{273}{989}\right)}{\left(\frac{2.641}{9.901}\right)} \cdot \frac{\left(\frac{9.901}{7.260}\right)}{\left(\frac{716}{989}\right)} \\
 OR &= \frac{\left(\frac{273}{989}\right) \cdot \left(\frac{9.901}{7.260}\right)}{\left(\frac{2.641}{9.901}\right) \cdot \left(\frac{716}{989}\right)} = \frac{273}{2.641} \cdot \frac{9.901}{7.260} = 1,05.
 \end{aligned}$$

Uma razão de chances de 1,05 implica que as mulheres que usaram contraceptivos orais têm chance de desenvolver câncer de mama que é somente 1,05 vezes maior do que a chance das que não usaram, conforme as conclusões do estudo acima citado.

## 7.4 Estudos Coorte

Em um estudo de coorte os grupos (chamados coortes) que compartilham fatores comuns de exposição, como por exemplo, fumantes e não fumantes, são acompanhados ao longo do tempo e periodicamente investigados por pesquisadores que vão coletando e agrupando prospectivamente vários dados sobre estes grupos de pessoas.

Nestes estudos parte-se da exposição em busca da avaliação do desfecho (por exemplo, a ocorrência de uma doença). Se uma associação entre exposição e desfecho for encontrada, sua magnitude pode ser descrita em termos de risco relativo, por exemplo.

O estudo de coorte também é conhecido como estudo de incidência, estudo longitudinal ou de seguimento. É utilizado para avaliação da etiologia de doenças (por exemplo, associação entre hábito de fumar e câncer de pulmão), avaliação da história natural de doenças (por exemplo, evolução de pacientes com HIV positivo), entre outros estudos. Eles são prospectivos, mas podem, eventualmente, ser retrospectivos (históricos)

Em estudos de coorte a população referência é definida segundo a situação de exposição, sendo seguida para a observação da ocorrência de casos novos da característica ou doença de interesse. A maioria dos estudos de coorte tem como objetivo primário comparar a incidência da característica ou doença de interesse entre indivíduos expostos e não expostos, a partir do cálculo de medidas de associação baseadas em diferenças ou em razão de incidências.

Há algumas vantagens e desvantagens no estudo de coorte. As vantagens desse estudo são listadas abaixo:

- A exposição precede a característica ou doença de interesse, o que torna ausente a ambigüidade temporal;
- Permite o cálculo direto das medidas de incidência nos grupos de expostos e não expostos e a avaliação de exposições raras;
- É menos sujeito a erros de seleção do que o estudo caso-controle;
- Podem ser avaliadas várias características de interesse.

As desvantagens desse estudo são listadas a seguir:

- Geralmente é caro e difícil de operacionalizar;
- É ineficiente para doenças raras e com longo período de indução;
- Os resultados do estudo podem ficar comprometidos caso ocorra perda de participantes ao longo do seguimento;
- É menos indicado para avaliação de intervenções (terapêuticas ou preventivas), devido ao fato de não ser realizada alocação aleatória destas, que faz com que fatores de seleção e confundimento não controlados possam comprometer o estudo.

Exemplo de um estudo de coorte (PAGANO e GAUVREAU, 2004): Considere um estudo que examina os fatores de risco para o câncer de mama entre as mulheres que participaram do 1º Levantamento Nacional de Exame de Nutrição e de Saúde. Nesse estudo há dois grupos: mulheres que deram à luz pela 1ª vez com 25 anos ou mais (expostas ao câncer de mama) e mulheres que deram à luz pela 1ª vez com menos de 25 anos (não expostas ao câncer de mama). Em uma amostra de 4.540 mulheres que deram à luz seus primeiros filhos antes de 25 anos, 65 desenvolveram o

câncer de mama. Das 1.628 mulheres que deram à luz seus primeiros filhos com 25 anos ou mais, 31 desenvolveram o câncer de mama. Assim, conforme descrito no capítulo 3, o risco relativo (RR) de desenvolvimento do câncer de mama é dado por:

$$RR = \frac{P(\text{doença}|\text{exposto})}{P(\text{doença}|\text{não exposto})} = \frac{\frac{31}{1.628}}{\frac{25}{4.540}} = \frac{31}{1.628} \cdot \frac{4.540}{25} = 1,33.$$

Um risco relativo de 1,33 implica que as mulheres que deram à luz pela 1ª vez com 25 anos ou mais têm uma probabilidade de desenvolver câncer de mama 33% maior do que aquelas que deram à luz com menos de 25 anos, segundo os resultados do estudo acima citado.

## 7.5 Conclusões

Como foi dito no início deste capítulo, os experimentos clínicos produzem evidências de alto nível, o que significa que a correlação entre o fator causal e o efeito em estudo apresenta um alto grau de confiabilidade. No entanto, em oncologia raramente é possível desenhar um estudo randomizado para estabelecimento de causalidade.

O próximo tipo de estudo, em grau de confiabilidade, é do tipo coorte. O principal risco deste desenho é a não uniformidade das coortes em relação a fatores não diretamente ligados ao resultado, mas que podem influenciar no desfecho. Por exemplo, em um estudo correlacionando atividade física com a ocorrência de infarto do miocárdio, é fundamental que as coortes sejam equilibradas em relação à idade, porque é mais provável que pessoas mais jovens tenham atividade física mais intensa e sejam menos propensas ao infarto sem que uma condição tenha qualquer relação com a outra.

Antes de se aceitar uma relação de causa e efeito detectada por um estudo coorte, é fundamental avaliar sua consistência, ou seja, se o estudo foi repetido por outros autores e se os resultados são semelhantes.

Os estudos caso-controle por estarem sujeitos a vieses de vários tipos, não devem ser utilizados, a rigor, como fonte de estudo de causalidade. São exceções, contudo, as patologias de ocorrência rara ou como um estudo inicial antes que um estudo coorte ou experimento clínico possa ser realizado. Esta prática é comum e saudável, uma vez que o estudo caso-controle é mais rápido de ser realizado e é mais barato. Não é recomendável, no entanto, aceitar suas conclusões como verdade e se basear nelas para tomada de decisões sobre causalidade.

## Referências

1. Pagano M, Gauvreau K. Princípios de Bioestatística. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004.
2. Trout KS. How to read clinical journals: IV. To determine etiology or causation. Can Med Assoc J. 1981 Apr 15;124(8):985-90.

