

# ESTUDOS CASO-CONTROLE: UMA BREVE REVISÃO

## CASE-CONTROL STUDIES: A BRIEF REVIEW

Marco Antônio V. Rêgo<sup>1</sup>

*Departamento de Medicina Preventiva e Social - Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil*

Os estudos caso-controle têm tido utilização crescente nas últimas décadas, com variadas formas de aplicação no campo da Epidemiologia e da Saúde Pública. Até bem pouco tempo, eram vistos como estudos de segunda linha em função da susceptibilidade aos vieses. O objetivo desse trabalho é apresentar e discutir os principais aspectos associados ao delineamento desse tipo de estudo. Destacam-se os usos, para além do pressuposto da raridade da doença, a classificação, a adequada definição e seleção de casos e de controles, a avaliação da exposição utilizando situações da epidemiologia ocupacional, o procedimento analítico usual e as vantagens e desvantagens, incluindo breve discussão sobre vieses e confundimento. Conclui-se que se bem conduzidos, os estudos caso-controle são tão válidos quanto os estudos de coorte.

**Palavras-chave:** estudo caso-controle, epidemiologia, doenças crônicas.

*Case-control studies have had a larger utilization in the last decades, with a variety of applications in the field of Epidemiology and Public Health. Since a few years ago, these studies were seen as studies of second line due to their susceptibility to biases. The goals of this work are to present and to discuss the main aspects associated to the building of this kind of design. The uses, beyond the requirements of the disease's rarity, the classification, the adequate definition and selection of cases and controls, the evaluation of exposure, using situations from occupational epidemiology, the usual analytical processes, and the advantages and disadvantages, including a brief discussion about biases and confounding are pointed out. We concluded that, if the case-control study is well conducted it is as valid as a cohort study.*

*Key words: Case-control study, epidemiology, chronic diseases.*

Os estudos caso-controle (ECC) têm tido utilização crescente nas últimas décadas, com variadas formas de aplicação no campo da Epidemiologia e da Saúde Pública. O termo caso-controle foi inicialmente proposto por Sartwell em 1960, mas há denominações como de caso-referente, história de casos e estudo retrospectivo<sup>(9)</sup>.

Na estratégia de execução de um estudo de *coorte*, a população de estudo é dividida em indivíduos expostos e em indivíduos não-expostos, e todos esses devem ser livres da doença no início do estudo. O início de um ECC tem outra lógica. Primeiramente definem-se os indivíduos com o agravo à saúde que se quer investigar (em geral uma doença), e que comporão o grupo “caso”. Após a seleção dos casos, procede-se a seleção de indivíduos livres da doença que se está investigando, para compor o grupo “controle”. O ser livre da doença sob investigação não é uma condição absoluta. Em determinadas circunstâncias, o pesquisador pode definir um sub-grupo ou sub-grupos da doença sob investigação para compor o grupo controle, quando há interesse em melhor especificar as associações etiológicas. Portanto, um ECC

inicia-se com indivíduos com e sem uma determinada condição a ser investigada, ao invés de indivíduos com e sem a exposição.

Dessa forma, se buscam, em geral com aplicação de um questionário, as informações referentes aos fatores de risco aos quais os indivíduos dos dois grupos podem ter sido expostos. Apesar desse delineamento (Figura 1), há uma intrínseca relação entre os ECC e os estudos de *coorte*, do ponto de vista teórico, como será abordado adiante.

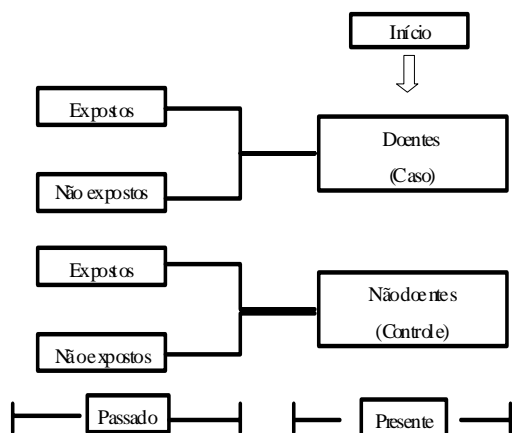
O aspecto central desse tipo de desenho é a comparação entre dois grupos com base na frequência da exposição ao(s) fator(es) de risco de interesse. A principal vantagem é a possibilidade de se investigar doenças mais raras, com longo período de indução ou de latência, sem a necessidade de acompanhamento de uma grande população, por um longo período para verificar a ocorrência da doença. Para algumas doenças que ocorrem mais raramente, seria inviável acompanhar os indivíduos por vários anos ou décadas, até que a doença ocorra.

Como em qualquer outra investigação epidemiológica, é necessário se estabelecer claramente o problema em consideração. Sua definição será fundamental para se definirem os passos do desenho do estudo, particularmente a forma de seleção dos indivíduos do grupo caso e a dos indivíduos do grupo controle. Assim, na execução de um ECC, há três importantes desafios: definição e seleção dos casos, definição e seleção dos controles e avaliação da exposição.

Recebido em 05/02/2009

Aceito em 10/02/2009

Endereço para correspondência: Marco Antônio V. Rêgo. Avenida Reitor Miguel Calmon sn°, Pavilhão de Aulas da Faculdade de Medicina da Bahia, campus Canela da UFBA, Vale do Canela, 40110-100, Salvador, BA, Brasil. Tel.: 55 71 32838865; Fax: 55 71 32835566. C-e-lo: mrego@ufba.br.. Apoio: CNPq (bolsa de produtividade em pesquisa, nível 2).

**Figura 1.** Delineamento básico de um ECC.

### Classificação dos Estudos Caso-Controlle

Os ECC são estudos epidemiológicos observacionais, longitudinais, retrospectivos e analíticos. Quanto ao objetivo do estudo, os ECC podem ser classificados em exploratórios, que geram hipóteses para futuras investigações, quando se está diante de uma doença cujos fatores de risco não são completamente conhecidos, e em confirmatórios, que testam hipótese(s) pré-estabelecida(s), e são direcionados para a investigação de fator(es) suspeito(s).

### Usos

Os ECC podem ser utilizados para além da pesquisa etiológica, nas questões do cotidiano da Saúde Pública e da Medicina<sup>(2)</sup>. Bons exemplos são a sua utilização na avaliação de medidas preventivas em geral ou no rastreamento de doenças<sup>(8,44,46)</sup>, na eficácia de vacinas<sup>(10,29)</sup> ou na avaliação de serviços de saúde. Neste último tipo de estudo, podem ser definidos como caso, indivíduos com pouco sucesso no tratamento de uma dada doença para a qual já existem alternativas terapêuticas eficazes, e como controles, indivíduos com resultado satisfatório do tratamento. Casos e controles são então comparados em função do local de atendimento<sup>(6,9,39)</sup>. Atualmente, os ECC têm sido muito utilizados no campo da Epidemiologia Molecular, principalmente na investigação de polimorfismos genéticos na perspectiva da interação genético-ambiental. Entretanto, o mais usual é a utilização em investigações de natureza etiológica.

### Definição e Seleção de Casos

A definição de um caso é um ponto crítico em um ECC e dois aspectos são fundamentais: critérios diagnósticos objetivos e critérios de elegibilidade para a seleção dos indivíduos doentes. O tipo de caso a ser incluído no estudo tem que ser adequadamente definido. O objetivo é assegurar que todos os verdadeiros casos tenham igual probabilidade

de entrar no grupo, e que nenhum falso caso seja selecionado<sup>(24)</sup>. A inclusão desses últimos distorceria a estimativa da medida de associação na direção da hipótese nula<sup>(7)</sup>. Existem três tipos de caso que podem ser usados: incidentes, prevalentes e, ocasionalmente, falecidos.

### Os Tipos de Caso

A seleção de casos incidentes é preferível à utilização de casos prevalentes e essa opção oferece muitas vantagens metodológicas. A primeira diz respeito à redução do viés de seleção. Por exemplo, quando uma determinada doença sob investigação apresenta graus distintos de gravidade (graus de apresentação ou tipos histológicos de um tumor) e que os indivíduos (casos) mais graves faleçam mais precocemente. O que pode acontecer é que durante o processo de seleção dos casos dessa doença, apenas os mais leves ou os de moderada gravidade, ou seja, os casos menos graves, estejam vivos, passíveis de serem selecionados. Esses são os sobreviventes, os casos prevalentes. Se a exposição sob estudo estiver associada a uma das formas da doença, ter-se-á um resultado distorcido decorrente de um viés de seleção. Assim, adotando-se a seleção de casos incidentes, todos os indivíduos que são diagnosticados, independentemente da evolução que sua doença possa ter, terão a mesma probabilidade de serem selecionados.

Outra situação importante está relacionada a outro viés de seleção vinculado ao tempo de hospitalização, quando de um ECC de base hospitalar. Nesses estudos, casos e controles devem ser selecionados com base em amostragem de pacientes admitidos em determinado período, o que equivaleria à seleção de casos incidentes, ao invés da seleção com base no registro de pacientes internados em um dado momento (casos prevalentes). Nessa última situação, os pacientes com mais longa permanência no hospital teriam maior chance de serem selecionados. Casos de curta duração, devido à cura rápida ou óbito, ou transferências para outros centros devido à própria doença estariam sub-representados<sup>(32)</sup>.

Uma razão para uma maior duração da hospitalização pode ser a presença de outras doenças, ao lado daquela de interesse do estudo. A concomitância de doenças pode significar também a concomitância de fatores de risco comuns às entidades nosológicas de que o caso é portador. Ressalte-se que em geral, a população hospitalizada é diferente da população geral quanto a uma série de exposições. Acredita-se, por exemplo, que a proporção de fumantes é maior entre pessoas hospitalizadas do que entre as não-hospitalizadas. Este problema pode contribuir para a ocorrência do viés ou falácia de Berkson<sup>(4)</sup>, um fenômeno estatístico no qual as diferentes taxas de hospitalização das doenças criam uma distribuição da exposição entre os casos hospitalizados que difere daquela observada para os demais casos<sup>(4,12)</sup>.

A segunda vantagem metodológica diz respeito à redução do viés de aferição, especialmente o de recordação. Entre os casos incidentes, o momento de aparecimento da doença é mais próximo do momento da exposição de interesse, e que

está sob investigação. Assim, um indivíduo recentemente diagnosticado deve se lembrar dos eventos relacionados às suas exposições com mais clareza que um indivíduo diagnosticado há mais tempo. Entretanto, é importante notar que mesmo os casos incidentes podem inadequadamente referir exposições de um passado muito distante, em função dos longos períodos de indução de alguns fatores de risco e de latência de algumas doenças.

O viés de rumação ocorre em função do maior tempo que um caso prevalente teve para pensar sobre sua doença e as possíveis causas, o que faz com que ele ofereça respostas mais elaboradas. Vale ressaltar que isto também pode acontecer com casos incidentes se eles forem selecionados retrospectivamente, ou seja, aqueles casos novos ocorridos em anos anteriores. Desta forma, esses indivíduos também terão tido tempo para “ruminar” sua condição de saúde. Esse viés só se dilui se os casos incidentes tiverem sido recentemente diagnosticados e prontamente entrevistados.

Ainda quanto ao viés de aferição, de igual importância é o fato de que os prontuários de pacientes recentes e outras informações estão provavelmente mais disponíveis e são mais informativos que os antigos. Os critérios diagnósticos podem ser modificados ao longo do tempo em função de novos consensos científicos ou da utilização de técnicas mais avançadas, e nesse sentido, espera-se que os casos incidentes sejam mais uniformemente reconhecidos do que os diagnosticados em períodos distintos como ocorre com os casos prevalentes.

Uma terceira vantagem da seleção de casos incidentes é que os efeitos da doença serão menos provavelmente confundidos com as suas causas. Se um caso é prevalente por longo período, o seu estilo de vida e o seu ambiente podem ter sido alterados de várias formas. Por exemplo, um indivíduo pode estar usando determinada droga para controle da sua doença, e ao ser perguntado sobre esse medicamento, responder positivamente, o que levaria o investigador a estabelecer uma associação espúria. A menos que muito cuidado seja tomado para restringir a investigação para período anterior ao aparecimento da doença, uma falsa caracterização poderá ocorrer.

A única vantagem da seleção de casos prevalentes é a disponibilidade em termos quantitativos. Se limitações de tempo ou de recursos tornam o uso de casos incidentes impraticável, selecionam-se então os casos prevalentes que ocorreram o mais próximo possível do início do estudo. Isto tenderá a reduzir o viés de seleção relacionado ao recrutamento de indivíduos com formas menos severas da doença, e que já foi mencionado acima. Na prática, uma situação na qual forçosamente usam-se casos prevalentes ocorre quando de estudos envolvendo mal-formações congênitas, que são as remanescentes de um grupo maior de casos (incidentes), e que chegaram até o nascimento.

Os casos falecidos sofrem dos mesmos problemas dos casos prevalentes, acrescidos de outros, e não devem ser usados. Exceção é feita aos estudos preliminares de uma

doença com base em revisão de prontuários de pacientes, em ECC envolvendo os registros de óbito ou em estudo de doenças que se manifestam com a ocorrência de morte súbita.

Do ponto de vista da análise dos resultados, pode-se dizer que os casos incidentes oferecem uma estimativa de risco não distorcida, caso a duração ou a gravidade da doença tenham relação com a exposição em estudo<sup>(36)</sup>. Portanto, sempre que possível, deve-se escolher os casos incidentes, ou seja, os casos novos. Esta abordagem aproxima o ECC de um estudo de *coorte*, enquanto que a utilização de casos prevalentes faz o ECC se assemelhar a um estudo de corte transversal<sup>(13)</sup>. Desta forma, a seleção de casos incidentes se relaciona mais diretamente com os objetivos de uma investigação etiológica, na qual se avalia o modo pelo qual uma exposição associa-se com a “incidência” de uma doença e não com a sua prevalência.

Há uma implicação teórica importante desse procedimento. Os casos que fazem parte de um ECC são os mesmos que teriam sido selecionados em um estudo de *coorte*, caso a hipotética população que os deu origem fosse seguida no tempo. Isto equivale a dizer, por um lado, que todos os indivíduos selecionados, casos e controles, são um sub-grupo de uma população maior, ou seja, uma *coorte* subjacente. Por outro lado, a medida de associação utilizada em um ECC é a estimativa do risco relativo, chamada de “odds ratio”, cuja melhor tradução para a língua portuguesa é razão de chances, como será visto mais adiante. No estudo de *coorte*, a medida de associação é o risco relativo ou razão de riscos (RR), que nada mais é do que a razão entre as incidências da doença entre expostos e não-expostos a um dado fator de risco. Portanto, conhecendo-se esses princípios fica fácil entender a necessidade da utilização de casos incidentes nesses estudos. Pode-se afirmar que não seria possível ou aceitável calcular uma estimativa do RR, nesse caso a razão de chances, partindo-se de uma medida que não expressa risco, a prevalência.

### Tipos de Doença

Para algumas doenças crônicas como a hipertensão arterial, pode haver muita dificuldade para se identificar a época de aparecimento da doença, necessitando-se do uso de casos prevalentes. Assim, uma cuidadosa avaliação deve ser feita para se verificar se algum fator associado com a prevalência da doença aumenta a duração da doença ao invés de, ou adicionalmente a, causar ou predizer seu aparecimento<sup>(13)</sup>.

Um aspecto que merece discussão é o critério diagnóstico para definição de caso. Em estudo sobre câncer, por exemplo, o critério pode ser o diagnóstico via anatomia patológica. Apesar de coerente, esse procedimento pode excluir do estudo pessoas originárias de áreas com menos recursos, e que tiveram a doença diagnosticada clinicamente, por exemplo, o que poderia se refletir numa estimativa distorcida da associação entre a doença e uma exposição relacionada a esse grupo populacional. Assim, diante dessa possibilidade e da provável redução do poder do estudo, é conveniente avaliar

a pertinência de se incluir casos diagnosticados de formas diferentes.

Outro aspecto importante é o limite impreciso da definição de algumas doenças ou de sua gravidade e extensão. Pode haver a necessidade de se incluir um grupo intermediário entre o certamente doente e o certamente não-doente para comparação, quando se estiver investigando, por exemplo, aterosclerose, hipertensão arterial e doença mental<sup>(9)</sup>. Algumas doenças podem ser caracterizadas como um agrupamento de doenças específicas, com características histológicas distintas, que em verdade podem estar relacionadas a fatores de risco diversos. Pode-se citar, por exemplo, os linfomas. Muitas investigações sobre a associação entre estes tumores e a exposição a solventes utilizam esta categoria abrangente. Sabe-se que os linfomas não-Hodgkin (LNH) e a doença de Hodgkin são entidades distintas e se aceita que sejam causadas por agentes etiológicos diferentes. Mesmo os LNH abrigam vários tipos histológicos, que por sua vez se comportam como doenças distintas que têm também os seus respectivos fatores de risco. Em uma revisão da literatura sobre o tema, verificou-se que apenas três estudos diferenciaram os sarcomas retículo-celulares e os linfossarcomas, um estudo classificou os LNH em baixo ou alto grau, e dois estudos distinguiram o padrão folicular do padrão difuso<sup>(32)</sup>.

A utilização de grupos heterogêneos pode favorecer o não reconhecimento de associações, caso estas existam. Deste modo, recomenda-se sempre que possível que o grupo caso seja composto por entidades mais homogêneas, um procedimento que também tem suas desvantagens. Uma razão para não se usar a classificação mais detalhada pode ser a dificuldade de se encontrar número de casos suficiente dos diversos subtipos, necessário para se alcançar poder estatístico para detectar riscos relativos menores ou iguais a dois<sup>(37)</sup>.

A inclusão de todos os pacientes que se enquadraram nos critérios diagnósticos e nas especificações de tempo e de local não é sempre possível por uma série de razões. Alguns pacientes se mudaram, outros faleceram e tantos outros se recusam a participar do estudo; para alguns pacientes não existirão informações básicas para o estudo, ou mesmo não serão encontrados os seus prontuários. O pesquisador deve informar, portanto, quantos casos estavam inicialmente enquadrados nos critérios de inclusão e quantos finalmente foram incluídos no estudo, esclarecendo as razões para a perda de casos<sup>(13)</sup>.

### Seleção dos Casos

Os indivíduos do grupo de casos geralmente são reconhecidos e selecionados de duas formas: 1- a partir da população hospitalar, principalmente quando se tem como fonte, os serviços de referência para determinadas doenças. Podem ser selecionados pacientes de um ou mais hospitais, o que define o ECC de base hospitalar; 2- a partir da população geral, através dos serviços de vigilância epidemiológica, dos registros específicos de doenças (cardiovasculares, câncer) e

registros de admissão nos serviços de saúde. São selecionados todos os indivíduos que adoeceram em um período e área pré-estabelecidos, o que conforma um ECC de base populacional. Quando os casos são reconhecidos em um registro de doença, o ECC também é dito com base em registro. Outra fonte de casos é o sistema de mortalidade, e nesse caso tem-se um ECC com base em declaração de óbito. Para completar, pode-se ter um ECC com base em uma *coorte*.

No estudo de *coorte*, a população é seguida para avaliação da incidência da doença entre expostos e não-expostos. Ao longo do tempo, os casos novos podem ser agrupados para compor o grupo caso de um futuro ECC nascido dessa *coorte*. Esse desenho de estudo tem duas variantes principais chamadas de ECC aninhado a uma *coorte* e de estudo caso-*coorte*. O leitor interessado pode aprofundar seu conhecimento sobre esses desenhos híbridos em algumas fontes<sup>(7, 38)</sup>.

### Definição e Seleção dos Controles

A seleção do grupo controle requer um cuidado especial, e talvez seja o principal desafio para a garantia da validade interna do estudo. O grupo controle é formado por pessoas que não têm a doença sob investigação, mas que podem ter outra(s), ou seja, não é necessário que essas pessoas sejam sadias. É fundamental que os indivíduos, tanto do grupo caso, quanto do grupo controle, sejam selecionados sem nenhuma base de conhecimento sobre a exposição. Descobrir a exposição é exatamente o que se busca no estudo. Os indivíduos caso e controle serão posteriormente classificados como expostos e não-expostos ao(s) fator(es) sob investigação. A seleção de pessoas com base no conhecimento da exposição necessariamente produzirá resultados com grandes distorções, em função de algum grau de viés de seleção fazendo com que o estudo tenha sua validade comprometida. Portanto, grupo controle não significa em nenhuma hipótese, não-exposição. O aspecto central é se assegurar de que os indivíduos desse grupo sejam comparáveis aos casos e de certa forma representem a população que lhes deu origem.

Por aqui já se percebe uma importante noção às vezes negligenciada: a seleção dos controles depende dos casos, e por isto deve ser sempre feita após a definição e seleção dos casos ou de cada caso, conforme o desenho do estudo. A questão da representatividade de casos e controles tem sido apontada de forma equivocada em diversos textos ao afirmarem que os casos devem ser representativos de todas as pessoas doentes e os controles representativos de todas as pessoas não-doentes (ou sem a doença em questão). Não necessariamente os controles devem ser uma amostra da população geral<sup>(36)</sup>, devem, no entanto, representar a população de indivíduos que teriam sido identificados e incluídos como casos, tivessem eles desenvolvido a doença sob investigação. Em outras palavras, os controles devem originar-se da mesma população que deu origem aos casos. Representativo aqui não tem o significado empregado na

estatística, quando se fala, por exemplo, em uma “amostra representativa”. Trata-se, pois de uma discussão que envolve questões relacionadas à validade e generalização dos resultados, conceitos que fogem ao escopo desse artigo. De qualquer forma, os aspectos vinculados à questão da validade do estudo se colocam em uma posição hierarquicamente superior àquelas ligadas à generalização. Não há como se generalizar resultados de um estudo não-válido.

As considerações sobre fontes conhecidas e não-conhecidas de viés geralmente levam os investigadores a procurar controles mais similares aos casos quanto possível, exceto pela diferença fundamental quanto à presença ou ausência da doença sob investigação. Essa busca por grupos similares não deve chegar ao ponto onde praticamente inexistem diferenças entre os grupos quanto a uma série de fatores de risco. Por exemplo, a seleção de controles com nível socioeconômico semelhante aos casos, além de inviabilizar a avaliação da relação entre escolaridade e a doença, pode também inviabilizar a verificação do papel de outros fatores de risco que estejam de alguma forma associados com o nível educacional.

A seleção do grupo controle deve seguir os mesmos caminhos utilizados para a seleção de casos. Pode ser feita a partir de uma amostra da população geral, utilizando-se registros gerais de endereços, listas telefônicas, listas eleitorais etc., ou a partir de população hospitalar, após serem estabelecidos os critérios de elegibilidade para a constituição deste grupo.

Os ECC de base hospitalar, evidentemente contemplam a população hospitalar como fonte de indivíduos para o grupo controle, em função das suas vantagens: 1- fácil identificação dos indivíduos internados e das respectivas doenças; 2- presumivelmente os indivíduos que procuram um dado hospital são originários de uma mesma população de base que gerou os casos ali internados; 3- esses indivíduos devem ter sido submetidos aos mesmos procedimentos administrativos e rotinas para a internação hospitalar aplicados aos casos; 4- adesão ao estudo de forma semelhante aos casos, ao contrário do ocorre com os indivíduos sadios, cuja proporção de recusas é maior do que a observada para os controles doentes, o que pode gerar elevada taxa de não-resposta; 5- obtenção de informação de qualidade similar aos casos, com diminuição de viés de aferição, do tipo viés de recordação ou de ruminância<sup>(1 20 28 45)</sup>.

Em ECC de base hospitalar, com casos internados ou não, os controles devem também ser selecionados da mesma população que utilizou o hospital ou grupo de hospitais. É evidente que eles são também doentes. É fundamental, entretanto, que se estabeleçam critérios de exclusão e de inclusão. O grupo controle não deve ter indivíduos com doenças cuja associação com o fator sob investigação já é conhecida<sup>(20 38)</sup>. Por exemplo, em um estudo sobre a associação entre exposição a metais pesados e câncer de cérebro, outras doenças neurológicas não devem fazer parte do grupo controle. Da mesma forma, as doenças renais, outros tipos de

tumor (pulmão, seios nasais, rim, pele), hematopoiéticas etc., que podem estar associadas com a exposição a metais, devem também ser excluídas. A inclusão resultaria na subestimação da associação caso ela exista.

Outro aspecto importante é a inclusão de indivíduos procedentes das diversas enfermarias do hospital, o que significará uma maior heterogeneidade das entidades nosológicas. Caso sejam selecionados um ou poucos tipos de doença para o grupo controle, e caso esta(s) doença(s) tenha(m) alguma relação ainda não conhecida com a exposição, corre-se o risco de se distorcer o verdadeiro resultado. Esse fenômeno se dilui com a inclusão de doenças variadas no grupo controle.

Em ECC de base populacional, a seleção de indivíduos para o grupo controle é mais trabalhosa. Esses controles podem ser originários da população que originou os casos, sendo selecionados de forma aleatória, por sorteio simples, ou através de listas diversas, disponíveis na área do estudo, como números de telefone, identidade, ou registro eleitoral, por exemplo. É fácil antever a dificuldade operacional dessa abordagem, pois raramente é possível a obtenção dessas informações. A possibilidade da ocorrência de erros, principalmente os vieses de seleção, na medida em que nem todos os indivíduos teriam a mesma probabilidade de serem amostrados deve estar sempre sob suspeita. Nos locais onde é possível realizar esse tipo de seleção, observa-se como vantagem a maior representatividade dos controles no que se refere à exposição dos indivíduos da população fonte, em relação aos controles hospitalares. Como já referido, os controles hospitalares são pacientes admitidos nos hospitais em função de alguma doença causada por determinados fatores de risco, e algumas dessas doenças podem estar associadas ao fator de risco sob investigação. Nesse sentido, os controles hospitalares têm como importante desvantagem a potencial introdução de viés de seleção, decorrente da diferente frequência da exposição dos controles em relação à população fonte que deu origem aos casos.

Existem diversas formas de seleção de controles populacionais, que incluem indivíduos que mantêm alguma relação com o caso, como vizinhos, amigos, colegas de trabalho, visitantes do caso no hospital e até mesmo os parentes. Muito cuidado deve cercar esta escolha. Claro está que o tipo de fonte de controles depende da pergunta de investigação. Por exemplo, em um estudo que avalia a associação entre um dado efeito à saúde e o uso de alguma droga ilícita, os amigos não seriam uma boa alternativa como controle, pois é previsível que os amigos repartam comportamentos semelhantes com o caso. Do mesmo modo, um estudo sobre o efeito da exposição à poluição ambiental aérea, por exemplo, no local de moradia, não deve ter vizinhos compondo o grupo controle. O mesmo raciocínio deve ser empreendido quando de estudos de agregação familiar de doenças ou dos efeitos de exposições nos ambientes de trabalho, respectivamente em relação a controles familiares e colegas de trabalho. Do ponto de vista metodológico, mais

um cuidado é importante. Se a doença sob investigação é relativamente frequente na população, deve-se realizar algum procedimento para verificar se os potenciais controles são de fato livres da doença, recorrendo-se inclusive às informações de prontuários desses pacientes e à realização de exames específicos, para que sejam evitados erros de classificação.

Neste ponto, uma pergunta é imperativa: evidencia-se alguma diferença quando se comparam controles hospitalares e controles populacionais? Sim, e a primeira delas é favorável ao populacional e diz respeito ao fato de que esses melhor representam a população da área de abrangência do estudo, e que originou os casos. Isso não acontece com a população hospitalizada, que é diferente da população geral em diversos aspectos (co-morbidades, maior frequência de tabagistas e etilistas, maior consumo de medicamentos etc.). Em contrapartida, os controles populacionais são em geral saudáveis, aspecto que favorece a não-participação (que pode introduzir viés de seleção) e a uma pouca colaboração na resposta a questionários, principalmente quando é necessário buscar-se informação mais remota, a qual demanda um certo esforço da memória (esta pode ser uma importante razão para a introdução de viés de aferição). Os controles doentes são mais participativos, e espera-se que esses forneçam informação semelhante àquela obtida para os casos, seja a partir de questionários, seja a partir de outra fonte, como o prontuário do paciente. De um modo geral, as mulheres e as pessoas de nível socioeconômico mais baixo recusam-se menos e são mais participativas do que suas contrapartes. Por outro lado, recentemente, Khoury & Flanders<sup>(22)</sup> referiram a realização de ECC sobre a relação entre ambiente e alterações genéticas, sem utilização de grupo controle!

### **Quantos Grupos Controle? Quantos Indivíduos no Grupo?**

Após a definição de onde se selecionar os controles, é importante definir-se a proporção de controles para cada caso, bem como o número de grupos que serão utilizados para comparação. O aumento da proporção de controles para cada caso aumenta o poder do estudo<sup>(20)</sup>. Argüi-se, entretanto, que esse ganho ocorre até a proporção de 4:1, e que a partir daí, o ganho estatístico não se justifica em termos de custo-benefício. A maioria dos ECC é realizada com apenas um (1) grupo controle. O aumento do número de grupos (dois, três) pode ser requerido quando se deseja escapar de potencial viés introduzido por um dado grupo ou quando cada grupo tem deficiências específicas, mas nenhum é claramente superior ao outro<sup>(7,24)</sup>. No entanto, o procedimento mais recomendado é a definição cuidadosa do grupo com o qual se pretende trabalhar (parentes, vizinhos, amigos, o próximo paciente a ser internado), e a seleção de um grupo único.

### **Seleção dos Indivíduos**

Uma das técnicas utilizadas para se proceder a seleção de controles é o pareamento. Este procedimento tem como objetivo o controle no desenho do estudo, do efeito de variáveis que podem atuar como confundidoras<sup>(1, 36-41)</sup>. Sua

aplicação deve ocorrer quando existirem variáveis que seguramente são fatores de risco para a doença<sup>(23)</sup>. Os controles são selecionados individualmente formando pares, trios ou quartetos. Ou seja, para cada caso, um ou mais controles são relacionados de acordo com regras e critérios previamente definidos. Por exemplo, em estudo da associação entre exposição a solventes orgânicos e LNH, após a seleção de um caso, foram escolhidos dois pacientes, registrados no mesmo serviço e período de diagnóstico do caso, seguindo-se a ordem do registro, até se encontrar os dois primeiros indivíduos que preenchessem os critérios, quais sejam, ser do sexo masculino, ter faixa etária semelhante ao caso e ser originário da mesma região de onde o caso procedeu<sup>(34)</sup>. Observe-se que o pareamento foi feito com as variáveis “serviço de saúde”, “época do diagnóstico”, “idade” e “procedência”, e que alguma faixa deve ser estabelecida para variáveis quantitativas como a idade e a data da admissão e de diagnóstico. Raramente é possível se encontrar um indivíduo que preencha os critérios de forma exata para esse tipo de variável. A dificuldade em encontrar os controles adequados aumenta na medida do aumento do número de variáveis a serem pareadas. Observe-se que isto tem a ver com a similaridade entre casos e controles discutida acima.

Outra alternativa para realização de pareamento é a seleção de indivíduos levando-se em consideração as proporções das categorias da variável que se quer controlar no grupo caso. Isto equivale a dizer que se, por exemplo, entre os casos há 30% de homens e 70% de mulheres, sendo a variável “sexo” uma provável variável confundidora, os indivíduos do grupo controle devem ser selecionados mantendo-se aproximadamente estas proporções, sem uma escolha específica por pares. Este procedimento é chamado de pareamento por frequência, e os indivíduos do grupo controle são selecionados após o fechamento do grupo caso, quando as proporções tornam-se conhecidas.

Esta técnica é considerada complexa e cercada de inúmeras possibilidades de ocorrência de problemas. Imagine um estudo sobre a associação entre consumo de vegetais crus e câncer de intestino. A similaridade entre casos e controles, buscada via pareamento, quanto ao nível educacional certamente estará também pareando por nível socioeconômico, que por sua vez determina estilos mais saudáveis de vida, incluindo os alimentares. Este procedimento provavelmente inviabilizará a verificação da hipótese do estudo, e a esta ocorrência se atribui o termo superpareamento, que caracteriza também as situações nas quais o pareamento reduz a confiança estatística ou aumenta os custos do estudo<sup>(13)</sup>.

A opção pelo pareamento deve remeter o pesquisador à utilização de técnicas analíticas específicas, que levam essa forma de seleção dos indivíduos em consideração, mesmo que isto represente o acréscimo de algum grau de dificuldade analítica. Na prática, alguns pesquisadores analisam seus dados sem levar em consideração o pareamento original, e isto pode implicar na introdução de confundimento por análise imprópria. Além dos problemas já descritos em torno do

pareamento, deve-se alertar também para a possibilidade de se introduzir confundimento, se as variáveis eleitas para parear não forem de fato variáveis de confusão<sup>(36)</sup>.

### Avaliação da Exposição

A avaliação da exposição ao(s) fator(es) sob investigação é outro importante passo dos ECC. A principal forma de se coletar as informações dos indivíduos selecionados é a aplicação de questionários através de entrevistadores treinados para tal fim. No entanto, outros procedimentos são utilizados primariamente ou para complementar as informações não obtidas em um primeiro momento. A entrevista pode ser tentada por telefone, como foi feito em 6% dos casos de estudo sobre fatores ambientais na leucemia da infância, e em 10% dos casos de um estudo sobre agentes carcinogênicos no ambiente de trabalho<sup>(19,40)</sup>. Nesse último trabalho foram ainda utilizados questionários auto-aplicados por 8% dos pacientes. Também Pasqualetti et al.<sup>(30)</sup>, ao estudarem atividade laboral e risco de mieloma múltiplo, entrevistaram 170 casos e 170 controles por telefone. Esses procedimentos alternativos de entrevista para os casos devem ser proporcionalmente seguidos para os controles para se garantir a comparabilidade entre os grupos.

A avaliação de exposição ocupacional no passado pode ser bom exemplo da complexidade dessa tarefa, extensível aos demais campos de investigação, e será abordada aqui com mais detalhes, a título de exemplo. A exposição ocorrida nos ambientes de trabalho pode ser avaliada através da construção de matrizes de exposição ocupacional (*job exposures matrices - JEM*)<sup>(14,16,25)</sup>, da utilização exclusiva de questionários ou através da associação destes com pareceres de especialistas em avaliação de ambientes de trabalho. A primeira opção tem uma aplicação restrita a situações onde é possível, através dos títulos da ocupação (*job titles*), a definição de níveis de exposição<sup>(5)</sup>. Em geral as JEM têm sido utilizadas para a avaliação de exposições específicas em ambientes industriais<sup>(14,16,25)</sup> e raramente no ambiente rural, como fizeram Daures et al.<sup>(12)</sup>, com várias limitações; e Miligi et al.<sup>(27)</sup> estudando a exposição aos agrotóxicos.

A segunda opção é muito utilizada, mas requer longos questionários e pressupõe um conhecimento preciso dos fatores de risco presentes no ambiente de trabalho, por parte dos indivíduos do estudo. A terceira forma é considerada como o método de referência, ainda que tenha como desvantagem o aumento dos custos da investigação<sup>(5,43)</sup>. Belletti et al.<sup>(3)</sup> analisaram essa forma de avaliação da exposição ocupacional a solventes e a outros produtos em ECC sobre câncer de rim e linfomas malignos, e recomendaram dois passos a serem seguidos pelos especialistas: definição de regras gerais usadas na avaliação da exposição, que pode ser feita inclusive através das JEM, e julgamento da exposição de acordo com o detalhamento das atividades, das condições de trabalho e do ambiente, com base nas informações contidas nos questionários.

É conveniente que os entrevistadores e especialistas que avaliam os questionários ou qualquer outro instrumento de

coleta de informações não saibam a que grupo pertence o indivíduo, se caso ou se controle, com o objetivo de evitar viés decorrente de tratamento diferencial dado aos indivíduos de um dos grupos. Sabe-se, entretanto, que esta é uma tarefa difícil de ser viabilizada quanto aos entrevistadores, na medida em que o estado do paciente, em geral, fornece indícios da sua patologia<sup>(41)</sup>.

Algo para o leitor ter sempre em consideração, quando da realização de um ECC, nessa fase de avaliação da exposição (história familiar, história profissional, história médico-sanitária, hábitos, dieta e outros) é o rigor com o equilíbrio da busca da informação entre casos e controles. Já foram discutidos acima os aspectos relacionados ao viés de aferição, no que se refere à memória dos indivíduos. Esta aferição, entretanto, pode ser feita em diversas fontes, independentes da informação prestada pelo indivíduo, como por exemplo, prontuários de pacientes, dados de avaliação ambiental, dosagens em material biológico, etc., podendo gerar classificação errônea dos indivíduos do estudo quanto à exposição. Ou seja, os expostos podem ser classificados como não-expostos e vice-versa. Quando esse erro ocorre de forma aleatória, se está diante de um erro de classificação não-diferencial, cuja consequência é a aproximação da RC ao valor nulo, ou seja, reduzindo a força da associação. Resultado mais deletério é visto quando o erro de classificação é diferencial, resultado de caracterização dos indivíduos de forma distorcida em favor de um dos grupos. Nesse caso, a verdadeira RC pode variar em qualquer sentido, aumentando ou reduzindo a força da associação, dependendo da distorção verificada.

Uma contribuição importante para a padronização da avaliação da exposição foi trazida por Stewart et al.<sup>(42)</sup> que desenvolveram o método CAPI (*computer-assisted personal interview*), que permite a obtenção de informação de exposição ocupacional e não-ocupacional pelo uso direto de um computador no momento da entrevista.

### Análise

A análise de ECC envolve basicamente a comparação entre casos e controles no que se refere à frequência da exposição sob investigação. Como os dados de incidência da doença geralmente não são disponíveis nesse tipo de estudo, essa comparação é feita por meio da estimativa da razão de risco ou da razão de taxas, computadas pela razão de chances. Esses valores são muito próximos quando a doença tem baixa frequência na população.

Neste ponto, é importante refletir sobre os aspectos relacionados ao pressuposto da raridade da doença, que basicamente depende do tipo de desenho de estudo que se vai conduzir. Miettinen<sup>(26)</sup> definiu que quando os controles são obtidos entre aqueles que permaneceram sem a doença em  $T_1$ , em relação a um ponto inicial  $T_0$ , momento em que os casos foram selecionados, a RC correspondente à incidência cumulativa. Segundo o autor<sup>(26)</sup>, nesse caso há que se respeitar o pressuposto da raridade da doença.

Greenland & Thomas<sup>(17)</sup> e Greenland et al.<sup>(18)</sup> afirmam que nesse tipo de desenho, o pareamento oferece estimador mais consistente do que o do desenho não-pareado, a menos que não haja grande variação na proporção de expostos, quando a análise pode ser realizada sem levar em consideração o pareamento. Por outro lado, quando os controles são selecionados ao mesmo tempo em que os casos ocorreram (casos incidentes), caracteriza-se a seleção baseada na experiência de pessoas/ano sob risco de desenvolver a doença. Essa forma de escolher os indivíduos gera RC que é igual à razão de taxas (razão de densidade de incidência) e não há necessidade do pressuposto da raridade da doença<sup>(26)</sup>. Pearce<sup>(31)</sup> enfatiza a importância de se especificar claramente que tipo de RC se está medindo, e praticamente retira de foco todo o pressuposto da raridade da doença. Esse autor<sup>(31)</sup> faz boa revisão sobre a forma de se calcular as medidas de associação (razão de taxas, razão de riscos e razão de chances) e estabelece a relação de cada uma com um tipo específico de desenho caso-controle, conforme a forma da seleção dos indivíduos do grupo controle. Rodrigues & Kirkwood<sup>(35)</sup> oferecem ótima revisão sobre a utilização de ECC para doenças não-raras.

Em estudo de *coorte* calcula-se a incidência da doença no grupo de indivíduos expostos e a incidência no grupo de não-expostos (Figura 2); mas esse cálculo não pode ser realizado no ECC, pois não há uma população total da qual os casos emergiram. Exceção é feita para alguns raros ECC de base populacional ou nas situações nas quais a proporção de expostos na população geral é conhecida. Em geral, as doenças objeto de um ECC são raras, e por esse motivo, assume-se que quantitativamente elas pouco contribuem para o total dos indivíduos. O que se faz então é desconsiderar as quantidades “a” e “c” nos denominadores da razão de um cálculo hipotético de incidências. Ou seja, os valores representados por “a” e por “c” pouco contribuem para os totais “a + b” e “a + c”. Observe-se que esse não é um corte algébrico! (Figura 3).

Com esses cortes, tem-se agora uma fração sobre a outra, e nessas situações, se mantém a primeira e multiplica-se pela segunda com uma inversão entre o numerador e o denominador. Essa forma de cálculo justifica uma das denominações da RC, como razão dos produtos cruzados (Figura 4). Esta é uma forma prática e rápida de se realizar o cálculo da RC.

Entretanto, há uma explicação mais técnica, mais elegante (Figura 5). Com a mesma tabela calcula-se a chance da exposição entre os casos e a chance da exposição entre os controles, e a seguir calcula-se a RC.

A interpretação da RC é semelhante à do risco relativo. Em verdade, a RC é uma estimativa do RR. Assim, valores acima e abaixo de 1 informam a existência de uma associação positiva ou negativa, respectivamente. O próximo passo é a verificação da significância estatística, via construção do intervalo de confiança; os passos seguintes envolvem a realização de análise estratificada para descrição de variáveis modificadoras de efeito e para controle de variáveis confundidoras, a

Figura 2. Tabela de contingência de um estudo de coorte.

	Doentes	Não doentes	
Expostos	a	b	a + b
Não expostos	c	d	c + d

$$I_E = \frac{a}{a + b}$$

$$I_{NE} = \frac{c}{c + d}$$

$$RR = \frac{I_E}{I_{NE}}$$

Figura 3. Cálculo de “incidência” em um ECC.

	Doentes	Não doentes	
Expostos	a	b	a + b
Não expostos	c	d	c + d

$$I_E = \frac{a}{\cancel{a} + b}$$

$$I_{NE} = \frac{c}{\cancel{c} + d}$$

Figura 4. Cálculo simplificado da razão de chances.

$$OR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}}$$

$$OR = \frac{a}{b} \times \frac{d}{c}$$

$$OR = \frac{a d}{b c}$$

Figura 5. Cálculo formal da razão de chances.

	Doentes	Não-doentes	
Expostos	a	b	a + b
Não expostos	c	d	c + d

$$OE_D = \frac{a}{c}$$

$$OE_{ND} = \frac{b}{d}$$

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}}$$

$$OR = \frac{a d}{b c}$$



verificação de efeito dose-resposta e a realização de análise multivariada para o controle simultâneo das variáveis confundidoras e descrição das interações<sup>(15)</sup>.

O cálculo do risco atribuível também não pode ser feito de forma direta nos ECC. É possível, entretanto, o cálculo do risco atribuível percentual através da fórmula  $(RC - 1 / OR) * 100$ . Da mesma forma, o risco atribuível populacional percentual é dado por  $[p(OR - 1)] / [p(OR - 1) + 1] * 100$ , onde  $p$  é a proporção da população exposta. Se essa informação não for disponível, utiliza-se a proporção de expostos no grupo controle.

### Vantagens e Desvantagens

Os ECC são estudos mais baratos e menos demorados que os estudos de *coorte* e são especialmente úteis quando se está diante de doença de baixa incidência na população. Em ECC é possível a avaliação de diferentes fatores que possam estar atuando separada ou conjuntamente na etiologia da doença; ou seja, esse desenho tem a capacidade de avaliar a interação entre fatores que presumivelmente estão associados com a doença sob investigação, o que torna os ECC muito atrativos. Portanto, as principais vantagens desse desenho estão relacionadas com sua eficiência e capacidade de gerar informação. A eficiência nesse caso não está limitada aos aspectos de tempo e de custo. Diz respeito à capacidade do método em abordar doenças raras<sup>(2)</sup>.

A questão da raridade da doença remete a outro raciocínio quanto à exposição. Pela lógica do desenho, é complicado investigar exposições raras, exatamente o inverso do estudo de *coorte*. Essa limitação, entretanto, não é absoluta, haja vista o achado de associação entre câncer vaginal em mulheres jovens e utilização de dietilbestrol na gravidez nas respectivas mães<sup>(21)</sup>, uma exposição rara na época.

As vantagens oferecidas pelo ECC podem sugerir que esse é de fácil realização. No entanto, a investigação com esse desenho requer extrema cautela em todas as suas etapas, com o objetivo de se minimizar as suas desvantagens, especialmente quanto à susceptibilidade aos vieses de seleção e os de aferição. O maior problema dos ECC é que a doença e a exposição já ocorreram quando os participantes são selecionados para o estudo, desde que esses estudos têm caráter retrospectivo.

Até bem pouco tempo, os ECC eram a alternativa quando estudo de *coorte* não podia ser realizado. Hoje, entretanto, os ECC não são vistos como estratégias de segunda linha, e se constituem na primeira opção em muitas situações mesmo que um estudo de *coorte* possa ser realizado. A história dos ECC pode ser encontrada pelo leitor interessado<sup>(33)</sup>.

### Referências

- Ahlbom A, Norrel S. Introduction to modern epidemiology. 2ª edição. Chestnut Hill, USA: Epidemiology Resources Inc., 102p., 1990.
- Armenian HK, Lilienfeld DE. Overview and historical perspective. *Epidemiol Rev* 16: 1-5, 1994.
- Belletti I, Troschel L, Pisani P, Berrino F. Retrospective assessment of exposure by experts: the example of formaldehyde, solvents and mineral oils among textile and metal workers. *Int J Epidemiol* 22: S127-S133, 1993.
- Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biometrics Bull* 2: 47-53, 1946.
- Bouyer J, Hémon D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol* 22: S57-S64, 1993.
- Buck C. Comment. *J Chron Dis* 32: 14, 1979.
- Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown DJ. Research methods in occupational epidemiology. 1ª Edição. New York: Oxford University Press, 344p., 1989.
- Clarke EA, Anderson TW. Does screening by "pap" smears help prevent cervical cancer? A case-control study. *Lancet*, ii 1-4, 1979.
- Cole P. The evolving case-control study. *J Chron Dis* 32: 15-27, 1979.
- Comstock GW. Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case-control studies. *Epidemiol Rev* 16: 77-89, 1994.
- Daures JP, Momas I, Bernon J, Gremy F. A Vine-growing exposure matrix in the Hérault Area of France. *Int J Epidemiol* 22: S36-S41, 1993.
- Flanders WD, Boyle CA, Boring, JR. Bias associated with differential hospitalization rates in incident case-control studies. *J Clin Epidemiol* 42: 395-401, 1989.
- Friedman GD. Primer of epidemiology. 4ª edição. New York: McGraw-Hill, 366p., 1994.
- Gérin M, Fletcher AC, Gray C, Winkelmann R, Boffetta P, Simonato L. Developing and use of a welding process exposure matrix in a historical prospective study of lung cancer risk in European welders. *Int J Epidemiol* 22: S22-S28, 1993.
- Gimeno SGA, Souza JMP. Utilização de estratificação e modelo de regressão logística na análise de dados de estudos caso-controle. *Rev Saude Publica* 29: 283-9, 1995.
- Goldberg M, Kromhout H, Guénel P, Fletcher AC, Gérin M, Glass DC, Heederik D, Kauppinen T, Ponti A. Job exposure matrices in industry. *Int J Epidemiol* 22: S10-S15, 1993.
- Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol* 116: 547-53, 1982.
- Greenland S, Thomas DC, Morgenstern H. The rare disease assumption revisited. A critique of "estimators of relative risk for case-control studies". *Am J Epidemiol* 124: 869-76, 1986.
- Guillemette L, Tuyns AJ. Environmental factors in childhood leukaemia. *Br J Ind Med* 45: 843-844, 1988.
- Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. 1ª edição. Boston: Little Brown and Company, 383p., 1987.
- Herbst AL, Cole P, Colton T, Robboy SJ, Scully RE. Age-incidence and risk of diethylstilbestrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Am J Obstet Gynecol* 128: 43-50, 1977.
- Khoury MJ, Flanders WD. Nontraditional epidemiologic approaches in the analysis of gene-environmental interaction: case-control studies with no controls! *Am J Epidemiol* 144: 207-212, 1996.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research - principles and quantitative methods. 1ª edição. New York: Van Nostrand Reinhold, 529p., 1982.
- Lasky T, Stolley PD. Selection of cases and controls. *Epidemiol Rev* 16: 6-17, 1994.
- Luce D, Gérin M, Berrino F, Pisani P, Leclerc A. Sources of discrepancies between a job exposure matrix and a case by case expert assessment for occupational exposure to formaldehyde and wood-dust. *Int J Epidemiol* 22: S113-S120, 1993.
- Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol* 103: 225-235, 1976.

27. Miligi L, Settimi L, Masala G, Maiozzi P, Maltoni SA, Costantini AS, Vineis P, Working Group On Pesticide Exposure Assessment. Pesticide exposure assessment: a crop exposure matrix. *Int J Epidemiol* 22: S42-S45, 1993.
28. Norell SE, Ahlbon A. Hospital versus population referents in two case-control studies. *Scand J Environ Health* 13: 62-66, 1987.
29. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Int J Epidemiol* 24: 1050-1057, 1995.
30. Pasqualetti P, Casale R, Collacciani A, Colantonio D. Attivita' lavorativa e rischio di mieloma multiplo. Uno studio caso-controllo. *Med Lav* 81: 308-319, 1990.
31. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int J Epidemiol* 22: 1189-1192, 1992.
32. Rêgo MAV. Linfoma não-Hodgkin e exposição ocupacional a solventes orgânicos [tese de Doutorado]. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 1998.
33. Rêgo MAV. Aspectos históricos dos estudos caso-controlle. *Cad. Saude Publica*, (Rio de Janeiro) 17: 1017-1024, 2001.
34. Rêgo MAV, Sousa CSC, Kato M, Carvalho AB, Loomis D, Carvalho FM. Non-Hodgkin's lymphomas and organic solvents. *J Occup Environ Med* 44: 874-881, 2002.
35. Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol* 19: 205-213, 1990.
36. Rothman KJ. *Modern epidemiology*. 1ª edição. Boston: Little Brown and Company, 358p., 1986.
37. Scherr PA, Mueller NE. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Schottenfeld D & Fraumeni Jr. JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 2ª edição. New York: Oxford University Press, 1521p., 1996.
38. Schlesselman JJ. *Case-control studies - design, conduct, analysis*. 1ª edição. New York: Oxford University Press, 354p., 1982.
39. Selby JV. Case-control evaluations of treatment and program efficacy. *Epidemiol Rev* 16: 90-101, 1994.
40. Siemiatycki J, Wacholder S, Richardson L, Dewar R, Gérin M. Discovering carcinogens in the occupational environment. Methods of data collecting and analysis of a large case-referent monitoring system. *Scandinavian J Work Environ Health* 13: 486-492, 1987.
41. Steenland K. *Case studies in occupational epidemiology*. 1ª edição. New York: Oxford University Press, 208p., 1993.
42. Stewart PA, Stewart WF, Heineman EF, Dosemeci M, Linet M, Inskip PD. A novel approach to data collection in a case-control study of cancer and occupational exposures. *Int J Epidemiol* 25: 744-752, 1996.
43. Stücker I, Bouyer J, Mandereau L, Hémon D. Retrospective evaluation of the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: comparative assessments with a job exposure matrix and by experts in industrial hygiene. *Int J Epidemiol* 22: S106-S112, 1993.
44. Tsai YJ, Wang JD, Huang WF. Case-control study of the effectiveness of different types of helmets for the prevention of head injuries among motorcycle riders in Taipei, Taiwan. *Am J Epidemiol* 142: 974-981, 1995.
45. Wacholder S, Mclaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 135: 1019-1028, 1992.
46. Weiss NS. Application of the case-control method in the evaluation of screening. *Epidemiol Rev* 16: 102-108, 1994.