

FMRP - USP
Programa de Pós-Graduação em Saúde da
Criança e do Adolescente

● ● ●

**ESTUDOS
DE
CASO-CONTROLE**

Heloisa Bettiol
2011

Modelos de estudos de investigação científica em clínica e epidemiologia

● ● ●

1. **Levantamentos:** Estudo descritivo que pode ser gerador de hipóteses; deve-se considerar as regras de estimação estatística.
2. **Estudos descritivos/analíticos:** Testa a associação entre eventos. Existe hipótese prévia e a proposta é a demonstração desta associação, havendo vários *caminhos (desenhos)* para esta demonstração, que devem ser escolhidos pelo pesquisador, da maneira mais compatível com os seus objetivos, viabilidade, custo, etc.

Estudos Experimentais
Estudos Observacionais

Estudos observacionais

● ● ●

- o **Transversal:** Quando se observa simultaneamente a causa e o efeito, ou a ocorrência de dois eventos. (Isto pode ser feito quando a exposição ou a ocorrência do efeito é constante).
- o **Longitudinal:** Qdo a observação de causa e efeito ou a ocorrência de dois eventos não é simultânea, realizam-se pelo menos 2 observações ao longo do tempo. (Esta forma de observação é necessária quando a ocorrência dos eventos que se quer testar a associação não é constante, ou seja, é intermitente ou flutuante no tempo).

- A - Modelo **COORTE**
- B-Modelo **CASO - CONTROLE**

Seqüência comum dos estudos

● ● ●

```

graph TD
    A[Relatos de casos] --> B[Estudos descritivos]
    B --> C[Estudos analíticos]
    A --> A1[Reconhecem o problema]
    B --> B1[Geram hipóteses]
    C --> C1[Testam hipóteses]
  
```

(Ecológico, seccional)

(Coorte, caso-controle, intervenção)

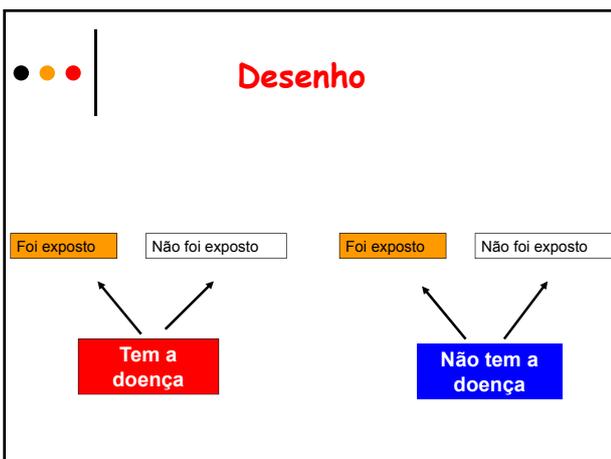
Exemplo 1 – Em 1940, Alton Ochner, um cirurgião em New Orleans observou que todos os pacientes que ele operava de Ca de pulmão fumavam.

Exemplo 2 – Em 1940, Sir Norman Gregg, um oftalmologista australiano identificou várias crianças com uma forma diferente de catarata. 905 delas foram geradas em uma época que houve epidemia de rubéola.

Perguntas

??É a prevalência de Câncer de Pulmão maior entre os fumantes do que entre os não fumantes??

??É a prevalência de catarata maior entre os as crianças nascidas após a epidemia de rubéola??



Exemplo

	Doença presente Ca pulmão sim	Doença ausente Ca pulmão não	Total
Exposição presente (tabagismo sim)	a 50	b 450	a+b 500
Exposição ausente (tabagismo não)	c 5	d 495	c+d 500
Total	a+c 55	b+d 945	N 1000

a+c = total de casos b+d = total de controles

Proporção **casos** que foram expostos = a/a+c

Proporção de **controles** que foram expostos = b/b+d

Se exposição associada à doença: a/a+c > b/b+d

50/50+5= 0,9 450/450+495= 0,48

90% dos casos de Ca de pulmão eram fumantes comparados a 48% dos controles

Escolha dos casos

- Mesmo com inclusão só de casos incidentes → será excluído qualquer paciente que possa ter morrido antes que diagnóstico fosse feito.
- Solução para os problemas de seleção de casos não é fácil → cuidado na interpretação dos dados.
- Variedade de fontes: hospitais, população geral de área definida.
 - Problemas:
 - Pacientes de hospitais → não representam universo de doentes;
 - Diagnóstico incorreto → associação exposição-doença despercebida.

Escolha dos controles

- Máxima semelhança com casos, *exceto doença*.
- Mesma possibilidade de estar entre os casos, se tivessem doença.
- Sadios ou com outra doença (não relacionada com exposição).
- Fontes: hospital, população geral, vizinhos, melhores amigos, irmãos.
- Vários grupos → resultados similares → credibilidade.
- Proporção 1:1; Doença rara: até 1:4
- Critérios inclusão/exclusão: mesmos dos casos.
- **Pareamento:** idade, sexo, classe social, residência, raça, etc (população); seleção em pares (hospital). Neutraliza fatores de confusão.
- Está nas mãos do investigador e não reflete a prevalência da doença

Escolha dos controles

Problemas com o pareamento:

- Se mais casos do que controles forem expostos → associação devida a diferenças entre casos e controles em outros fatores que não a exposição (p. ex. NSE → distribuição dos casos e controles similar);
- **Pareamento por grupo** → % de casos e controles com a característica é similar (p. ex. 25% casados). Casos selecionados antes para cálculo das proporções das características.
- **Pareamento individual** → para cada caso → seleção de controle com base nas variáveis específicas de interesse (p. ex. sexo, idade, NSE). Mais usado em estudos que usam controles hospitalares.

Escolha dos controles

Problemas com o pareamento:

- Problemas **práticos:** pareamento por muitas características → mais difícil encontrar controle adequado;
- Problemas **conceituais** → uma vez selecionados casos e controles de acordo com uma característica → ela não pode ser estudada (p. ex. → Ca de mama de acordo com situação conjugal → esse não pode ser fator de risco → estabelecimento de proporção idêntica da característica artificialmente)
- Pareamento **não planejado** pode ocorrer (p. ex. → seleção de vizinhos: mesmo NSE; uso de anticoncepcionais orais e câncer → controle é a melhor amiga → mesmos hábitos → também usa ACO)
- Parear por variáveis sem interesse de investigar → caso contrário, **sobrepareamento**.

Seleção de casos e controles

- Duas maneiras: 1. Casos **novos** (incidentes) e controles entre indivíduos sem doença, mesmo meio e época. 2. Casos **existentes** (prevalentes) em população definida previamente, e número bem maior de controles.
- Questão abordada no estudo geralmente diz respeito à incidência:
 - Exposição a X resulta em casos novos de Y?
- Quando usa prevalência:
 - Exposição a X é fator de risco para aquisição de Y?
 (ter Y é determinado tanto pela incidência como pela duração da doença - não diferencia contribuição relativa de cada fator)

Informações sobre exposição

- Fator de risco de interesse - definição, intensidade, como coletar informação.
- Mesmo procedimento para casos e controles - local e circunstâncias similares.
- Investigador "cego" para os casos e controles.
- Exposição - depende da lembrança do passado.

Vantagens do estudo de caso-controle

- Resultados obtidos rapidamente.
- Baixo custo.
- Vários fatores de risco simultâneos (tamanho da amostra).
- Número de participantes por grupo pode ser pequeno, mesmo com mais de um controle por caso.
- Não há necessidade de acompanhamento.
- Prático para investigação de etiologia de doenças raras.
- Abordagem inicial ideal para testar associação de doença com múltiplos fatores de risco independentes.

Medida da associação

	Casos (doença)	Controles (n~D)
Exposição Sim	a	b
Exposição Não	c	d

"Odds ratio" = $\frac{\text{razão de exposição entre doentes (casos)}}{\text{razão de exposição entre não doentes (controles)}}$

$$\text{"OR"} = a/a+c : b/b+d$$

OR= 1,0 : não há associação

OR< 1,0 : há associação negativa

OR > 1,0 = há associação positiva.

Limitações do estudo de caso-control

- Somente casos novos para evitar viés de prevalência → dificuldade para atingir amostra.
- Seleção dos controles é a grande (ou maior) dificuldade).
- Falta de comparabilidade de características dos casos e controles: restrição de categorias, pareamento, ajuste na análise dos dados.
- Dados sobre exposição passada podem ser inadequados (registros, memória).
- Dados sobre exposição podem ser viciados ("ruminação").

Limitações do estudo de caso-control

- Se a exposição é rara nos casos → dificuldade para realizar os estudo ou interpretar resultados.
- Não é possível cálculo das taxas de incidência diretamente.
- Interpretação dificultada pela presença de fatores de confundimento.
- Resultado é uma aproximação: em vez do RR de desenvolver doença quando exposto ao fator de risco, têm-se a "razão de chance" (Odds Ratio) de ficar exposto ao fator de risco, caso a doença esteja presente.
- O tamanho da OR é regido pelo grupo controle → manipulação.

Viés no estudo de caso-control

- Susceptibilidade aumentada a vieses (recordação).
- Manipulação possível → manipular os grupos de comparação e obter OR baixa ou alta, sem alterar os casos ou a mensuração da exposição.
- Duas fontes de desvio:
 1. amostragem separada de casos e controles;
 2. avaliação retrospectiva da exposição.

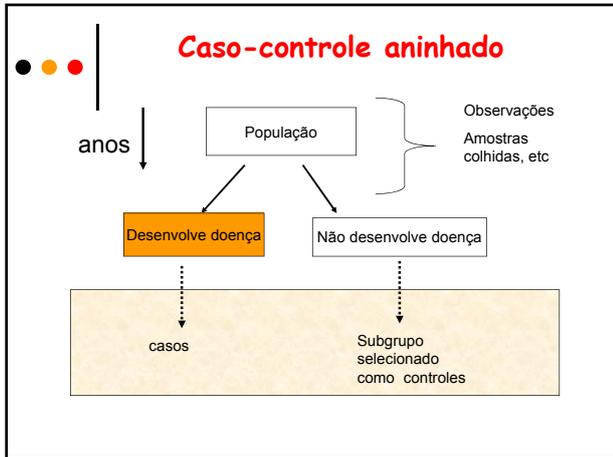
Viés no estudo de caso-control

Viés de amostragem:

- Casos e controles comparáveis → necessária chance igual de exposição ao fator de interesse → avaliação cuidadosa das circunstâncias de exposição.
- **Casos:** amostra de todos os casos surgidos.
- **Controles:** amostra aleatória das demais pessoas da mesma população.
- Amostra da mesma coorte: "aninhada"

Viés de mensuração:

- Lembrança ("ruminação").
- "Cego"



Questões de revisão

1 - Um estudo de caso-controle tem todas as características seguintes, *exceto*:

- É relativamente barato comparado a outros desenhos de estudos epidemiológicos;
- Pacientes com a doença (casos) são comparados com pessoas sem a doença (controles);
- Incidência pode ser computada diretamente;
- Avaliação da exposição passada pode ser viesada;
- Definição dos casos pode ser difícil.

Questões de revisão

2 - Residentes em três bairros com três diferentes tipos de suprimento de água são convidados a participar de um estudo para identificação de portadores de cólera. Porque vários casos de morte por cólera ocorreram recentemente, virtualmente todos os presentes no momento foram examinados. A proporção de residentes em cada bairro foi calculada e comparada. Qual a classificação mais apropriada para este estudo?

- Estudo transversal;
- Estudo de caso-controle;
- Estudo de coorte concorrente;
- Estudo de coorte não-concorrente;
- Estudo experimental.

Questões de revisão

3 - Qual dos estudos seguintes é do tipo caso-controle?

- Estudo de mortalidade passada ou tendência de morbidade para permitir estimativas de ocorrência da doença no futuro;
- Análise de pesquisas prévias em diferentes lugares e sob diferentes circunstâncias para permitir o estabelecimento de hipóteses baseadas em conhecimento cumulativo de todos os fatores conhecidos;
- Obtenção de histórias e outras informações de um grupo de casos conhecidos e de um grupo de comparação para determinar a frequência relativa de uma característica ou exposição em estudo;
- Estudo da incidência de câncer em homens que deixaram de fumar;
- A e C.

Questões de revisão

4- Em um estudo iniciado em 1965, um grupo de 3000 adultos são questionados a respeito do consumo de álcool. A ocorrência de câncer entre 1981 e 1995 foi estudada nesse grupo. Este é um exemplo de:

- a) Estudo transversal;
- b) Estudo de coorte concorrente;
- c) Estudo de coorte retrospectiva;
- d) Ensaio clínico controlado;
- e) Estudo de caso-controle.

Questões de revisão

5- Em um pequeno estudo piloto, 12 mulheres com câncer de endométrio e 12 mulheres sem doença aparente foram investigadas quanto ao uso de estrogênio. Cada mulher com câncer foi pareada por idade, sexo, raça e paridade com uma mulher sem a doença. Qual tipo de desenho de estudo é esse?

- a) Estudo de coorte concorrente;
- b) Estudo de coorte retrospectiva;
- c) Estudo de caso-controle;
- d) Estudo transversal;
- e) Estudo experimental.

Questões de revisão

6- Os registros de exame físico de todos os calouros da classe de 1935 em uma universidade foram examinados em 1977 para verificar se o seu peso e altura registrados na época da admissão estava relacionada com a ocorrência de DCC por volta de 1986. Qual tipo de desenho de estudo é esse?

- a) Estudo transversal;
- b) Estudo de caso-controle;
- c) Estudo de coorte concorrente;
- d) Estudo de coorte retrospectiva;
- e) Estudo experimental.

Questões de revisão

7- Em um estudo de caso-controle, qual afirmação é verdadeira?

- a) A proporção de casos com a exposição é comparada com a proporção de controles com a exposição;
- b) As taxas de doença são comparadas para pessoas com o fator de interesse e para pessoas sem o fator de interesse;
- c) O investigador pode optar por ter múltiplos grupos de comparação;
- d) Viés de recordação pode ser um problema;
- e) A, C e D.