



ESTUDOS OBSERVACIONAIS CASO-CONTROLE

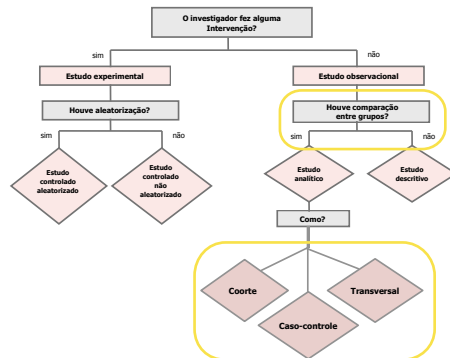
Taiza E. G. Santos-Pontelli

NCC5701 - Metodologia Científica e Estudos Clínicos

Tópicos da Apresentação

1. Estudos observacionais analíticos
2. Importância da comparabilidade
3. Medidas de ocorrência e associação
4. Estudos caso-control: características
5. Definição e seleção de controles e casos
6. Estudos caso-control: vantagens e desvantagens
7. Estudos com desenhos mistos*

TIPOS DE ESTUDO CLÍNICO



IMPORTÂNCIA DA COMPARABILIDADE

- **Ensaios clínicos randomizados** garantem a **comparabilidade** dos expostos (sujeitos) pela randomização
- Em estudos **observacionais**, não pode-se assumir comparabilidade, sem por em risco a validade das inferências
- Inferência válida requer que os **grupos comparados** sejam **comparáveis** em **TODOS** os fatores que podem levar ao desfecho que não seja a exposição de interesse

ESTUDOS OBSERVACIONAIS

- **Quando devem ser feitos estudos observacionais?**
 - Problemas culturais que inviabilizam ensaios clínicos, incluindo cirurgia ou anestesiologia (cegamento geralmente impossível)
 - Exploratório (gera hipóteses) ou estudo preliminar
 - Quando a exposição de interesse não pode ser manipulada pelo investigador
- Quando testado em doenças raras (FDA pode aceitar) ou ensaios clínicos fase IV

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

- **Razão de risco (ou risco relativo)**

$$RR = \frac{P(\text{disease} | \text{exposed})}{P(\text{disease} | \text{UNexposed})} \quad RR = \frac{p_1}{p_0}$$

É a razão (divisão) entre a ocorrência de um evento (RA) no grupo experimental sobre a ocorrência de um evento (RA) no grupo controle. Um risco relativo de 1,0 (um) indica que não há diferença entre os grupos de comparação. Para desfechos indesejáveis (p. ex. morte), um RR menor que um indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco daquele desfecho. Para desfecho desejáveis (p. ex. cura), um RR maior que um indica benefício da intervenção em estudo.

É preciso cautela ao se interpretar o RR, pois nem sempre um valor maior do que 1 indica algo ruim, indesejado. Tudo depende do modo como as variáveis estão sendo mensuradas

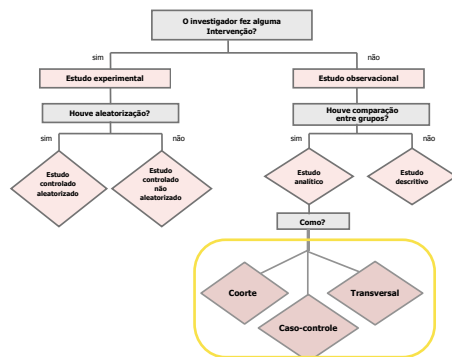
MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

- Razão de chances (Odds ratio)

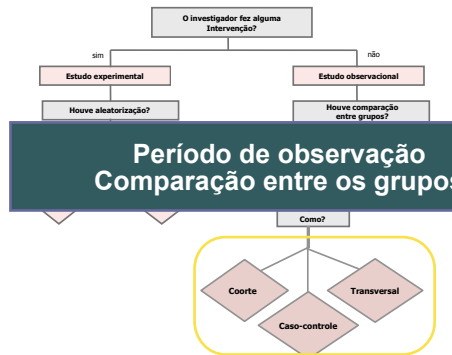
$$OR = \frac{\text{Odds(disease | exposed)}}{\text{Odds(disease | unexposed)}} = \frac{p_1/(1-p_1)}{p_0/(1-p_0)} \quad \log(OR) = \frac{\logit(p_1)}{\logit(p_0)}$$

A razão entre as chances de um evento no grupo exposto para um evento no grupo controle. Chance é a razão do número de pessoas em um grupo com um evento sobre o número sem o evento. Assim, se um grupo de 100 pessoas teve uma razão de eventos de 0,20, 20 pessoas tiveram o evento e 80 não tiveram, e a chance de ter o evento nesse grupo seria 20/80 ou 0,25.

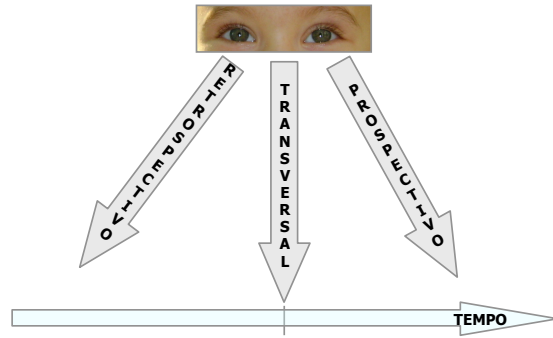
TIPOS DE ESTUDO CLÍNICO

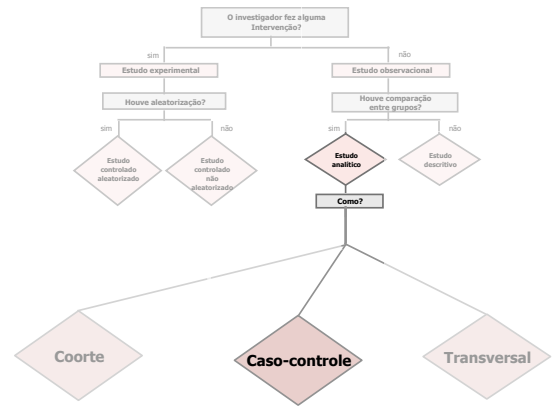


TIPOS DE ESTUDO CLÍNICO



PERÍODO DE OBSERVAÇÃO





ESTUDOS CASO-CONTROLE

	Exp	Não Exp	
Doentes	a	b	D
não Doentes	c	d	nD
	E	nE	N

Note que **D** e **nD** são fixos pelo desenho do estudo.

ESTUDOS CASO-CONTROLE

	Exp	Não Exp	
Doentes	a	b	D
não Doentes	c	d	nD
	E	nE	N

Não podemos estimar:

p_1 ou p_0

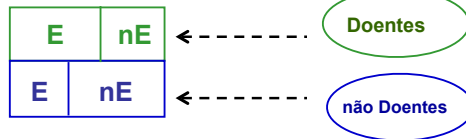
Podemos estimar: $\text{Odds (Exp|D)} = \frac{P(\text{Exp|D})}{1 - P(\text{Exp|D})}$

$$\text{OR} = \frac{\text{Odds (Exp|D)}}{\text{Odds (nE|D)}} = \frac{ad}{bc} = \frac{\text{Odds (D|Exp)}}{\text{Odds (D|nExp)}}$$

ESTUDOS CASO-CONTROLE RETROSPECTIVO

Passado do passado

Passado



- "When defining timing of study based on time of exposure (or covariate) measurement, it is possible to perform a prospective case control study"

○ = amostra

□ = observado

ESTUDOS CASO-CONTROLE

▪ **CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES**

- A seleção dos casos deve ser muito criteriosa

- Principal fonte de erro

- Não se pode falar em risco, somente em "razão de chances".
"razão de produtos cruzados" (odds ratio) = *estimador indireto do RR*

DEFINIÇÃO DE CONTROLES

- Controles deve ser os sujeitos que poderiam ser incluídos como casos no estudo se tivessem desenvolvido o desfecho
- Constituem a **base do estudo** (uma população da qual os **casos** elegíveis para o estudo foram gerados)

SELEÇÃO DE CONTROLES

- Quando casos são selecionados de um serviço de saúde (ou de um registro de saúde, etc) em uma área de cobertura específica (ex: DIR XVIII)
 - Seleção aleatória da mesma população
- Quando casos são selecionados de um serviço de saúde **sem** uma área de cobertura específica
 - Amigos ou parentes não expostos, visitantes, etc...
 - Parentes dos pacientes pode ser problemático por características genéticas

SELEÇÃO DE CONTROLES

- Controles DEVEM apresentar:
 - Mesmos fatores de seleção dos casos
 - Mesma qualidade de informação que os casos
 - É mais 'seguro' selecionar controles com mais de uma doença (ou dois grupos de doentes)

SELEÇÃO DE CONTROLES

- Controles DEVEM apresentar:
 - Mesmos fatores de seleção dos casos
 - Mesma qualidade de informação que os casos
 - É mais 'seguro' selecionar controles com mais de uma doença (ou dois grupos de doentes)

CASOS INCIDENTES x PREVALENTES

– Casos Incidentes

- Casos diagnosticados pela primeira vez (doença de interesse)
 - Mais difícil de encontrar pacientes
 - Menor probabilidade de confundidores

– Casos Prevalentes

- Casos que já possuem a doença desenvolvida or foi diagnosticado antes serem identificados para o estudo
 - Mais fácil de encontrar pacientes (melhor para doenças raras)
 - Maior probabilidade de confundidores

Neurology, 2013 Aug 27;81(9):833-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cbb1. Epub 2013 Jul 26.

Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study.

Boeve BF¹, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, Dickson DW, Parisi J, Aakre JA, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC, Boeve BF.

Author Information

Abstract

OBJECTIVE: To determine the risk factors associated with dementia with Lewy bodies (DLB).

METHODS: We identified 147 subjects with DLB and sampled 2 sex- and age-matched cognitively normal control subjects for each case. We also identified an unmatched comparison group of 236 subjects with Alzheimer disease (AD). We evaluated 19 candidate risk factors in the study cohort.

RESULTS: Compared with controls, subjects with DLB were more likely to have a history of anxiety (odds ratio; 95% confidence interval) (7.4; 3.5-16; $p < 0.0001$), depression (6.0; 3.7-9.5; $p < 0.0001$), stroke (2.8; 1.3-6.3; $p = 0.01$), a family history of Parkinson disease (PD) (4.6; 2.5-8.6; $p < 0.0001$), and carry APOE $\epsilon 4$ alleles (2.2; 1.5-3.3; $p < 0.0001$), but less likely to have had cancer (0.44; 0.27-0.70; $p = 0.0006$) or use caffeine (0.29; 0.14-0.57; $p < 0.0001$) with a similar trend for alcohol (0.65; 0.42-1.0; $p = 0.0501$). Compared with subjects with AD, subjects with DLB were younger (72.5 vs 74.9 years; $p = 0.021$) and more likely to be male (odds ratio; 95% confidence interval) (5.3; 3.3-8.5; $p < 0.0001$), have a history of depression (4.3; 2.4-7.5; $p < 0.0001$), be more educated (2.5; 1.1-5.6; $p = 0.031$), have a positive family history of PD (5.0; 2.4-10; $p < 0.0001$), have no APOE $\epsilon 4$ alleles (0.61; 0.40-0.93; $p = 0.02$), and to have had an oophorectomy before age 45 years (7.6; 1.5-39; $p = 0.015$).

CONCLUSION: DLB risk factors are an amalgam of those for AD and PD. Smoking and education, which have opposing risk effects on AD and PD, are not risk factors for DLB; however, depression and low caffeine intake, both risk factors for AD and PD, increase risk of DLB more strongly than in either.

ESTUDOS CASO-CONTROLE

▪ **VANTAGENS**

- Possível estudar vários fatores de risco
- Possível estudar doenças raras
- Em geral não requer grande no. de indivíduos
- Relativamente rápido
- Relativamente barato

ESTUDOS CASO-CONTROLE

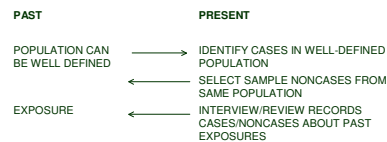
▪ **DESVANTAGENS**

- Seleção de controles: difícil (viés de seleção)
- Não adequado para exposições raras
- Informação sobre exposição mais sujeita a vícios
- Cálculo de incidência: não é possível
- Dificuldade para determinar sequência dos eventos
- “*Recall bias*” pode ser um problema

DESENHOS MISTOS

Estudo caso-controle aninhado (*nested case-control*)

- Definição inconsistente na literatura
 - Apenas uma parte dos controles de um coorte ou ensaio clínico são comparados aos casos incidentes.
 - Bom para preditores de alto custo



DESENHOS MISTOS

Estudo caso-controlado agrupado (*nested case-control*)

Estudo caso-coorte



DESENHOS MISTOS

Estudo caso-controlado aninhado (*nested case-control*)

– Exemplo:

- Um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia da vacina para prevenir uma doença (incomum).
- No momento da vacinação, coletas sanguíneas são realizadas mas não processadas.
- Em um caso-controlado (os controles são uma amostra de sujeitos que não desenvolveram a doença, pareados no tempo do diagnóstico) a associação entre o genótipo e a doença é avaliada.

	Exp	Não Exp	
Doentes	a	b	D
não Doentes	c	d	nD
	E	nE	N

Example

Exposure to bisphosphonates and risk of colorectal cancer: Singh H, Nugent Z, Demers A, Mahmud S, Bernstein C. Cancer. 2012 Mar 1;118(5):1236-43

BACKGROUND: Chemoprevention is a potentially attractive strategy for decreasing the burden of colorectal cancer (CRC). Preclinical studies suggest that bisphosphonates (BPs) may have direct antitumor effects against CRC through the inhibition of angiogenesis, invasion and adhesion of tumor cells, and overall tumor progression and can stimulate adoptive and innate immunity. The objective of this study was to determine the effect of exposure to BPs on the incidence of CRC.

METHODS: The Manitoba Cancer Registry was used to identify patients who were diagnosed with CRC from 2000 to 2009 who had been living in Manitoba for at least 5 years before diagnosis (cases). Each case was matched to 10 controls of similar age, sex, and duration of residence in Manitoba using incidence density sampling. Exposure to BPs was determined using the provincial Drug Program Information Network database. Conditional logistic regression analysis was performed to determine the effect of exposure to BPs on CRC incidence with adjustment for health care use, medical procedures (including lower gastrointestinal endoscopy), socioeconomic status, and pre-existing health conditions.

RESULTS: In total, 5425 patients with CRC were matched to 54,242 controls. In the multivariate analysis, exposure to BPs was associated with a reduction in the risk of CRC (2-13 BP prescriptions over ≥5 years: odds ratio [OR] 0.84; 95% confidence interval [CI]: 0.71-1.00; ≥14 BP prescriptions over ≥5 years: OR, 0.78; 95% CI, 0.65-0.94). When the effect of specific BP agents was evaluated, the effect was significant only for exposure to risedronic acid (OR, 0.50; 95% CI, 0.30-0.85). There was no significant effect of increasing duration or cumulative dose of alendronic acid.

CONCLUSIONS: The results from this study suggested that exposure to BPs, especially risedronic acid, may be associated with a decreased risk of developing CRC.

DESENHOS MISTOS

Estudo caso-coorte

- Definição inconsistente na literatura
 - Todos os casos incidentes de um estudo coorte são comparados a uma amostra aleatória de participantes que não desenvolveu a doença de interesse.
 - “Select controls from “study base”, i.e., select non-cases from random sample of entire cohort who originated the cases. (for instance in the beginning of follow-up)”* Dr. Clarisse Valim
 - O tamanho da amostra de controles deverá ser inflado para adequar o fato de que poucos sujeitos serão os casos

Neurology, 2014 Mar 25;82(12):1076-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000000247. Epub 2014 Feb 19.

Comorbidity and medication in REM sleep behavior disorder: a multicenter case-control study.

Frauscher B¹, Jennum P, Ju YE, Postuma RB, Arnulf J, Cohen De Cock V, Dauvilliers Y, Fantini ML, Ferini-Strambi L, Gabelia D, Iranzo A, Leu-Semenescu S, Mitterling T, Miyamoto M, Miyamoto T, Montplaisir JY, Oertel W, Pelletier A, Prunetti P, Puligheddu M, Santamaria J, Sonka K, Unger M, Wolfson G, Zucconi M, Terzaghi M, Högl B, Mayer G, Manni R.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: This controlled study investigated associations between comorbidity and medication in patients with polysomnographically confirmed idiopathic REM sleep behavior disorder (IRBD), using a large multicenter clinic-based cohort.

METHODS: Data of a self-administered questionnaire on comorbidity and medication use of 318 patients with IRBD and 318 matched controls were analyzed. Comparisons between cases and controls were made using logistic regression analysis.

RESULTS: Patients with IRBD were more likely to report depression (odds ratio [OR] 2.0, 95% confidence interval [CI] 1.3-2.9) and concomitant antidepressant use (OR 2.2, 95% CI 1.4-3.6). Subanalysis of antidepressant agents revealed that the increased use of antidepressants in IRBD was due to selective serotoninergic reuptake inhibitors (OR 3.6, 95% CI 1.8-7.0) and not due to other antidepressant classes. Patients with IRBD reported more lifetime antidepressant use than comorbid depression (antidepressant use: OR 1.9, 95% CI 1.1-3.3; depression: OR 1.6, 95% CI 1.0-2.5). Patients with IRBD reported more ischemic heart disease (OR 1.9, 95% CI 1.1-3.1). This association did not change substantially when adjusting for cardiovascular risk factors (OR 2.3, 95% CI 1.3-3.9). The use of inhaled glucocorticoids was higher in patients with IRBD compared to controls (OR 5.3, 95% CI 1.8-15.8), likely reflecting the higher smoking rate in IRBD (smoking: OR 15.3, 95% CI 2.0-118.8; nonsmoking: OR 2.4, 95% CI 0.4-13.2) and consequent pulmonary disease.

CONCLUSIONS: This large study confirms the association between comorbid depression and antidepressant use in IRBD. In addition, there was an unexpected association of IRBD with ischemic heart disease that was not explained by cardiovascular risk factors.

DÚVIDAS?

