

# Estudos caso-controle

**Oswaldo Santos Baquero**



VPS-FMVZ-USP

2018

# Sumário

- 1 Introdução
- 2 Estudos caso-control
- 3 OR
- 4 Resumo
- 5 Exercício

# Sumário

- 1 **Introdução**
- 2 Estudos caso-control
- 3 OR
- 4 Resumo
- 5 Exercício

# Risco

## Risco

- Probabilidade de ocorrência de um evento adverso.

# Risco

## Risco

- Probabilidade de ocorrência de um evento adverso.
- No contexto das análises de risco, essa probabilidade é associada a uma magnitude das consequências do evento.

# Risco

## Risco

- Probabilidade de ocorrência de um evento adverso.
- No contexto das análises de risco, essa probabilidade é associada a uma magnitude das consequências do evento.

## Fator de risco e de proteção

- Um fator de risco é uma variável que aumenta a probabilidade de ocorrência de um evento adverso.

# Risco

## Risco

- Probabilidade de ocorrência de um evento adverso.
- No contexto das análises de risco, essa probabilidade é associada a uma magnitude das consequências do evento.

## Fator de risco e de proteção

- Um fator de risco é uma variável que aumenta a probabilidade de ocorrência de um evento adverso.
- Se uma variável diminui o risco, denomina-se fator de proteção.

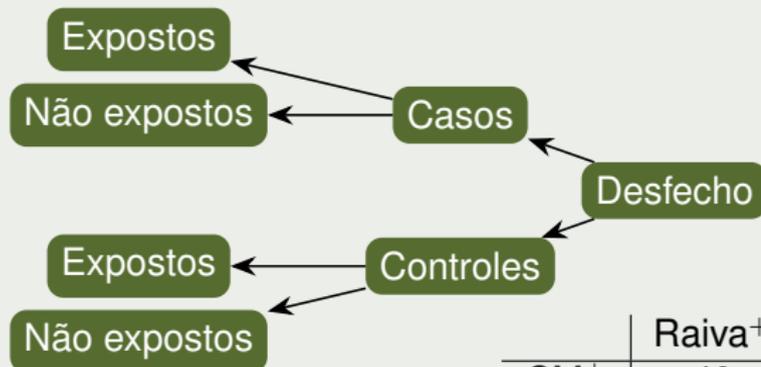
- Um veterinário investigou uma série de casos de peixes com tumores na cavidade abdominal e encontrou que 95% tinha altas concentrações de mercúrio.

- Um veterinário investigou uma série de casos de peixes com tumores na cavidade abdominal e encontrou que 95% tinha altas concentrações de mercúrio.
- O mercúrio é um fator de risco?

- Um veterinário investigou uma série de casos de peixes com tumores na cavidade abdominal e encontrou que 95% tinha altas concentrações de mercúrio.
- O mercúrio é um fator de risco?
- Sem um grupo controle não há como saber. É possível que toda a população de origem dos peixes tivesse altas concentrações de mercúrio e mesmo entre os peixes sem tumores, 95% tivesse altas concentrações.

## Cenário 1

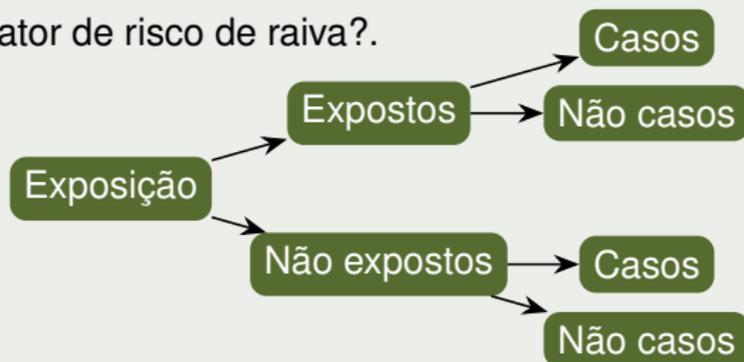
- Raiva<sup>+</sup>: casos detectados.
- Raiva<sup>-</sup>: amostra probabilística da população de estudo.
- CM<sup>+</sup>: registro histórico de contato com morcegos.
- População de estudo: 650.070.
- O CM<sup>+</sup> é um fator de risco de raiva?



	Raiva <sup>+</sup>	Raiva <sup>-</sup>	Total
CM <sup>+</sup>	40	750	790
CM <sup>-</sup>	16	1.250	1.266
Total	56	2.000	2.056

## Cenário 2

- Acompanhamento de *todos* os casos desde o nascimento até a morte, registrando o CM e a ocorrência de raiva.
- População de estudo: 650.070.
- O CM<sup>+</sup> é um fator de risco de raiva?.



	Raiva <sup>+</sup>	Raiva <sup>-</sup>	Total
CM <sup>+</sup>	50	250.000	250.050
CM <sup>-</sup>	20	400.000	400.020
Total	70	650.000	650.070

	Cenário 1			Cenário 1		
	Raiva <sup>+</sup>	Raiva <sup>-</sup>	Total	Raiva <sup>+</sup>	Raiva <sup>-</sup>	Total
CM <sup>+</sup>	40	750	790	50	250.000	250.050
CM <sup>-</sup>	16	1.250	1.266	20	400.000	400.020
Total	56	2.000	2.056	70	650.000	650.070

	Cenário 1	Cenário 2
Incidência Raiva <sup>+</sup> (CM <sup>+</sup> )	–	19.996 em 100 mil
Incidência Raiva <sup>+</sup> (CM <sup>-</sup> )	–	4.999 em 100 mil
Chance CM <sup>+</sup> (Raiva <sup>+</sup> )	2.5 para 1	2.5 para 1
Chance CM <sup>+</sup> (Raiva <sup>-</sup> )	0.6 para 1	0.625 para 1
RR (Raiva <sup>+</sup> )	–	<b>3.999</b>
Razão de chances (CM <sup>+</sup> )	<b>4.167</b>	4

# RR e OR

- As incidências não puderam ser calculadas no cenário 1 porque não se conhecia o tamanho da população em risco.

# RR e OR

- As incidências não puderam ser calculadas no cenário 1 porque não se conhecia o tamanho da população em risco.
- No cenário 1, casos e controles foram representativos em relação à exposição em casos e não casos na população de estudo.

# RR e OR

- As incidências não puderam ser calculadas no cenário 1 porque não se conhecia o tamanho da população em risco.
- No cenário 1, casos e controles foram representativos em relação à exposição em casos e não casos na população de estudo.
- A incidência do desfecho na população foi baixa.

# RR e OR

- As incidências não puderam ser calculadas no cenário 1 porque não se conhecia o tamanho da população em risco.
- No cenário 1, casos e controles foram representativos em relação à exposição em casos e não casos na população de estudo.
- A incidência do desfecho na população foi baixa.
- *Quando casos e controles são representativos em relação à exposição, e a incidência do desfecho é baixa, a razão de chances, também conhecida como Odds Ratio (OR), é uma boa aproximação do RR:  $OR \approx RR$ .*

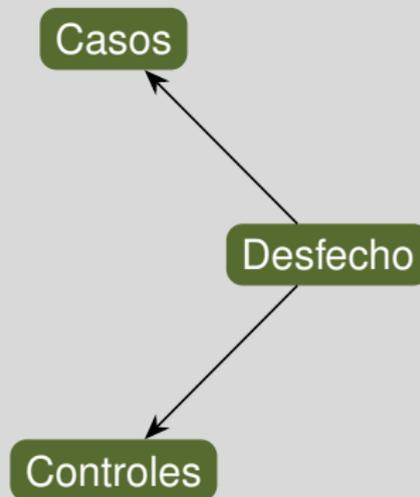
# Sumário

- 1 Introdução
- 2 Estudos caso-control**
- 3 OR
- 4 Resumo
- 5 Exercício

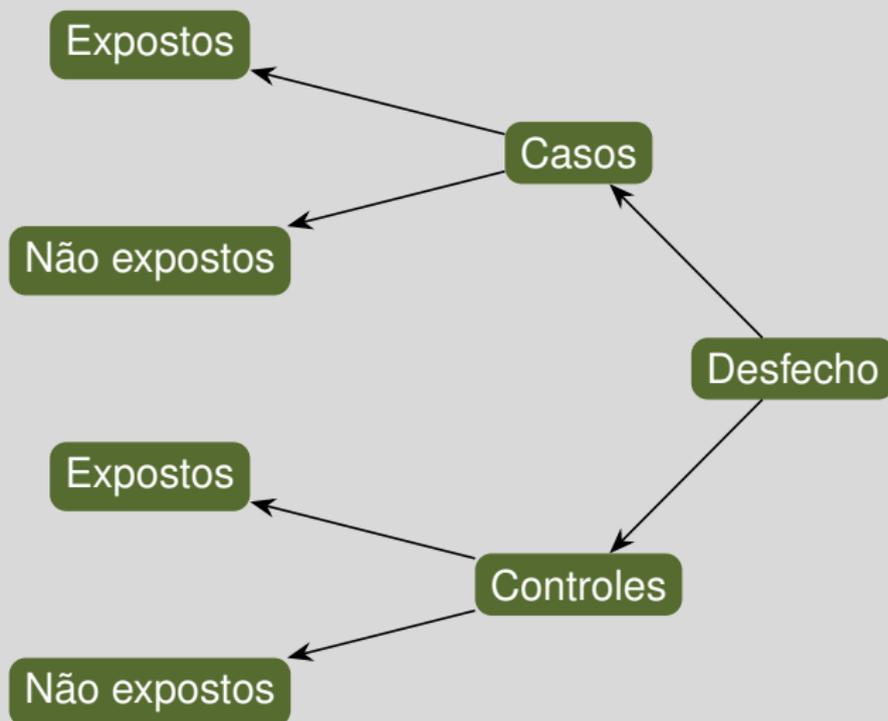
# Estudos caso controle

Desfecho

# Estudos caso controle



# Estudos caso controle



# Fontes de casos

- Amostras probabilísticas da população de estudo.

# Fontes de casos

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
  - Problemáticas se o desfecho é raro.

# Fontes de casos

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
  - Problemáticas se o desfecho é raro.
- Amostras não probabilísticas.

# Fontes de casos

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
  - Problemáticas se o desfecho é raro.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.

# Fontes de casos

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
  - Problemáticas se o desfecho é raro.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Práticas.

# Fontes de casos

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
  - Problemáticas se o desfecho é raro.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Práticas.
  - Pode haver vieses de seleção.

## Viés de seleção

- Casos (gatos cegos) selecionados de um centro de referência em nefrologia para avaliar se a uremia é um fator de risco da cegueira.

# Fontes de casos

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
  - Problemáticas se o desfecho é raro.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Práticas.
  - Pode haver vieses de seleção.

## Viés de seleção

- Casos (gatos cegos) selecionados de um centro de referência em nefrologia para avaliar se a uremia é um fator de risco da cegueira.
- A prevalência de uremia dos pacientes de um centro de referência provavelmente é maior do que na população geral, levando a uma superestimativa do risco associado à uremia.

# Casos prevalentes e incidentes

## Prevalentes

- Vantagens: maior disponibilidade, fácil obtenção.

# Casos prevalentes e incidentes

## Prevalentes

- Vantagens: maior disponibilidade, fácil obtenção.
- Desvantagens: viés de sobrevida.

# Casos prevalentes e incidentes

## Prevalentes

- Vantagens: maior disponibilidade, fácil obtenção.
- Desvantagens: viés de sobrevivência.
  - Exercício como fator de risco da diabetes porque os diabéticos que não fazem exercício morrem mais e ficam menos disponíveis para os estudos (exercício mais frequente nos prevalentes).

# Casos prevalentes e incidentes

## Incidentes

- Vantagens: no geral, menor viés por sobrevida.

# Casos prevalentes e incidentes

## Incidentes

- Vantagens: no geral, menor viés por sobrevida.
- Desvantagens: difícil obtenção se o desfecho é raro.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Vizinhos dos casos.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Vizinhos dos casos.
  - Práticas.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Vizinhos dos casos.
  - Práticas.
  - Pode haver vieses de seleção.

## Viés de seleção

- Os cães que moram em casas de fumantes têm maior risco de câncer de pulmão?

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Vizinhos dos casos.
  - Práticas.
  - Pode haver vieses de seleção.

## Viés de seleção

- Os cães que moram em casas de fumantes têm maior risco de câncer de pulmão?
- Casos: cães com CP do hospital X.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Vizinhos dos casos.
  - Práticas.
  - Pode haver vieses de seleção.

## Viés de seleção

- Os cães que moram em casas de fumantes têm maior risco de câncer de pulmão?
- Casos: cães com CP do hospital X.
- Controles: cães com enfisema do mesmo hospital.

# Fontes de controles

- Amostras probabilísticas da população de estudo.
- Amostras não probabilísticas.
  - Hospitais e semelhantes.
  - Vizinhos dos casos.
  - Práticas.
  - Pode haver vieses de seleção.

## Viés de seleção

- Os cães que moram em casas de fumantes têm maior risco de câncer de pulmão?
- Casos: cães com CP do hospital X.
- Controles: cães com enfisema do mesmo hospital.
- Se a exposição ao fumo é um fator de risco de enfisema, a exposição pode ser maior nos controles do que na população de estudo (subestimativa do risco).

# Controles

## Vieses de informação (recordação)

- Aborto e traumas durante a gravidez.

# Controles

## Vieses de informação (recordação)

- Aborto e traumas durante a gravidez.
- Os responsáveis pelas cadelas que abortaram podem ter pensado mais sobre as causas e lembrar melhor se houve traumas.

# Quantidade de controles

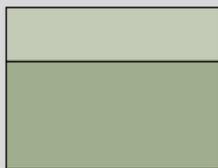
- O aumento do número de controles por caso, aumenta o poder estatístico.

# Quantidade de controles

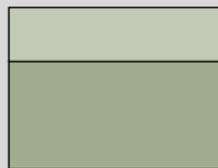
- O aumento do número de controles por caso, aumenta o poder estatístico.
- Vários grupos de controle ajudam a detectar vieses de seleção e informação.

# Vários controles

## Cenário 1



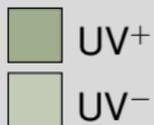
NC



LEC



ES



NC: neoplasia cutânea

LEC: lupus eritematoso cutâneo

ES: esterilização eletiva

# Vários controles

## Cenário 1



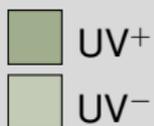
NC



LEC



ES



NC: neoplasia cutânea

LEC: lupus eritematoso cutâneo

ES: esterilização eletiva

## Cenário 2



NC



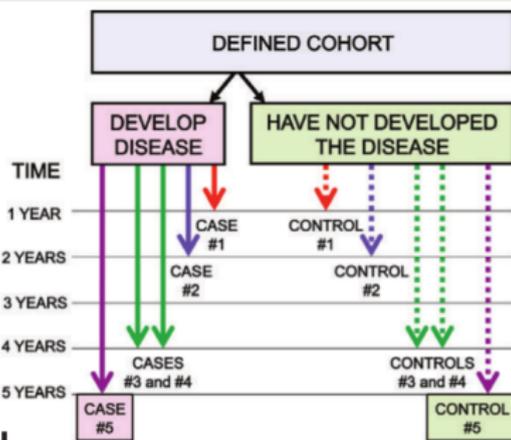
LEC



ES

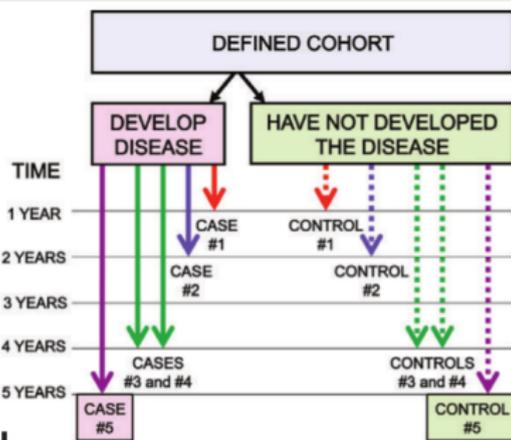
# Desenhos híbridos, baseados numa coorte definida

## Caso-controle aninhado

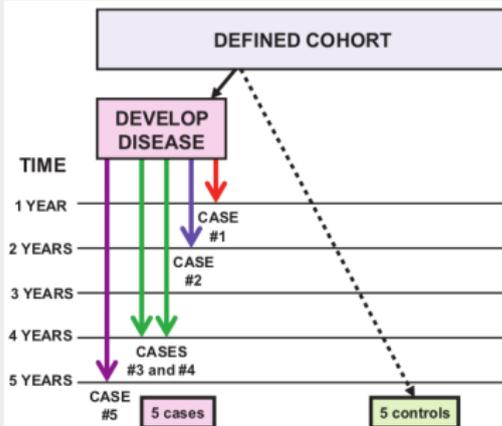


# Desenhos híbridos, baseados numa coorte definida

## Caso-controle aninhado



## Caso-coorte



# Desenhos híbridos, baseados numa coorte definida

## Vantagens

- Comparações mais adequadas.

# Desenhos híbridos, baseados numa coorte definida

## Vantagens

- Comparações mais adequadas.
- Inferência causal: fatores de risco medidos no início precedem o desfecho.

# Desenhos híbridos, baseados numa coorte definida

## Vantagens

- Comparações mais adequadas.
- Inferência causal: fatores de risco medidos no início precedem o desfecho.
- Mais econômicos que um estudo de coorte: aferimento do desfecho num subconjunto da coorte.

# Sumário

- 1 Introdução
- 2 Estudos caso-control
- 3 OR**
- 4 Resumo
- 5 Exercício

# Odds ratio

- Outros nomes: razão de chances.

# Odds ratio

- Outros nomes: razão de chances.
- Responde a pergunta: quantas vezes aumenta a chance de exposição entre os doentes?

# Odds ratio

- Outros nomes: razão de chances.
- Responde a pergunta: quantas vezes aumenta a chance de exposição entre os doentes?
- Cálculo

$$OR = \frac{\text{chance de exposição entre os doentes}}{\text{chance de exposição entre os não doentes}}$$

# Odds ratio

## Exemplo

- Objetivo: estimar quanto aumenta o risco de doença respiratória (DR) em cães de abrigos alojados em canis com ventilação inadequada (VI).

# Odds ratio

## Exemplo

- Objetivo: estimar quanto aumenta o risco de doença respiratória (DR) em cães de abrigos alojados em canis com ventilação inadequada (VI).
- Estudo: caso-controle um grupo de cães com DR e um grupo de cães sem DR.

# Odds ratio

## Exemplo

- Objetivo: estimar quanto aumenta o risco de doença respiratória (DR) em cães de abrigos alojados em canis com ventilação inadequada (VI).
- Estudo: caso-controle um grupo de cães com DR e um grupo de cães sem DR.
- Dados:

	DR <sup>+</sup>	DR <sup>-</sup>	Total
VI <sup>+</sup>	40	800	840
VI <sup>-</sup>	10	1350	1360
Total	50	2150	2200

# Odds ratio

## Exemplo (continuação)

- Chance de exposição nos doentes:  $40/10 = 4$ .

# Odds ratio

## Exemplo (continuação)

- Chance de exposição nos doentes:  $40/10 = 4$ .
- Chance de exposição nos não doentes:  $800/1350 = 0.59$ .

# Odds ratio

## Exemplo (continuação)

- Chance de exposição nos doentes:  $40/10 = 4$ .
- Chance de exposição nos não doentes:  $800/1350 = 0.59$ .
- OR  $(40/10)/(800/1350) = 6.75$ .

# Odds ratio

## Exemplo (continuação)

- Chance de exposição nos doentes:  $40/10 = 4$ .
- Chance de exposição nos não doentes:  $800/1350 = 0.59$ .
- OR  $(40/10)/(800/1350) = 6.75$ .
- A chance de exposição em cães doentes equivale a 6.75 vezes a chance de exposição em cães não doentes (a chance aumento 5.75 vezes).

# Odds ratio

## Exemplo (continuação)

- Chance de exposição nos doentes:  $40/10 = 4$ .
- Chance de exposição nos não doentes:  $800/1350 = 0.59$ .
- OR  $(40/10)/(800/1350) = 6.75$ .
- A chance de exposição em cães doentes equivale a 6.75 vezes a chance de exposição em cães não doentes (a chance aumento 5.75 vezes).

# Odds ratio

## Tipo de estudo

- Tanto em estudos de coorte como em estudos caso-controle e transversais, é possível construir a seguinte tabela:

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

# Odds ratio

## Tipo de estudo

- Tanto em estudos de coorte como em estudos caso-controle e transversais, é possível construir a seguinte tabela:

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

- Em estudos de coorte o OR é chance de doença nos expostos, em relação à chance de doença nos não expostos.

$$OR = (a/b)/(c/d) = ad/bc$$

# Odds ratio

## Tipo de estudo

- Tanto em estudos de coorte como em estudos caso-controle e transversais, é possível construir a seguinte tabela:

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

- Em estudos de coorte o OR é chance de doença nos expostos, em relação à chance de doença nos não expostos.

$$OR = (a/b)/(c/d) = ad/bc$$

- Em estudos caso-controle o OR é a chance de exposição nos doentes, em relação à chance de exposição nos não doentes.

$$OR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$$

# Odds ratio

## Tipo de estudo

- Tanto em estudos de coorte como em estudos caso-controle e transversais, é possível construir a seguinte tabela:

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

- Em estudos de coorte o OR é chance de doença nos expostos, em relação à chance de doença nos não expostos.

$$OR = (a/b)/(c/d) = ad/bc$$

- Em estudos caso-controle o OR é a chance de exposição nos doentes, em relação à chance de exposição nos não doentes.

$$OR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$$

- Em estudos transversais a interpretação é como nos estudos de coorte, lembrando que não há evidência da temporalidade da associação.

# Odds ratio

## Mais sobre o cálculo

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

# Odds ratio

## Mais sobre o cálculo

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

- $OR = ad/bc$

# Odds ratio

## Mais sobre o cálculo

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

- $OR = ad/bc$
- *a* e *d* suportam a hipótese da associação entre exposição e doença.

# Odds ratio

## Mais sobre o cálculo

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

- $OR = ad/bc$
- *a* e *d* suportam a hipótese da associação entre exposição e doença.
- *b* e *c* contrariam a hipótese.

# Odds ratio

## Mais sobre o cálculo

	D <sup>+</sup>	D <sup>-</sup>
E <sup>+</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
E <sup>-</sup>	<i>c</i>	<i>d</i>

- $OR = ad/bc$
- *a* e *d* suportam a hipótese da associação entre exposição e doença.
- *b* e *c* contrariam a hipótese.
- o OR pode ser visto como a razão entre os dados que suportam a hipótese e os dados que a contrariam.

# Sumário

- 1 Introdução
- 2 Estudos caso-control
- 3 OR
- 4 Resumo**
- 5 Exercício

# Resumo

- As unidades observacionais são divididas de acordo com o desfecho e depois de acordo com a exposição.
- Úteis para desfechos raros.
- Úteis para investigações iniciais sobre possíveis fatores de risco.
- OR pode ser uma boa aproximação do RR.

# Sumário

- 1 Introdução
- 2 Estudos caso-control
- 3 OR
- 4 Resumo
- 5 Exercício**

- Numa amostra probabilística de 5.000 domicílios perguntou-se se no último ano tinham morrido filhotes.
- 90 filhotes que morreram foram comparados com 200 controles da vizinhança.
- Fatores pesquisados: nível socioeconômico, idade de aquisição, qualidade nutricional da dieta e densidade de animais no domicílio.
- Fatores de risco identificados: idade de aquisição.
- Por que um estudo CC é útil neste caso?
- Por que um estudo CC é útil para estudar vários fatores de risco?
- Quais os possíveis vieses?

Calcule e interprete o OR

	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	Total
↓I <sup>+</sup>	70	120	190
↓I <sup>-</sup>	20	80	100
Total	90	200	290

M: mortalidade.

↓I: aquisição prematura.

# Referências

- Stevenson, M. 2009. An Introduction to Veterinary Epidemiology.
- Gordis, L. 2015. Epidemiology. 5ed.
- Thrusfield, M. 2014. Veterinary epidemiology.