Delineamento de estudos epidemiológicos

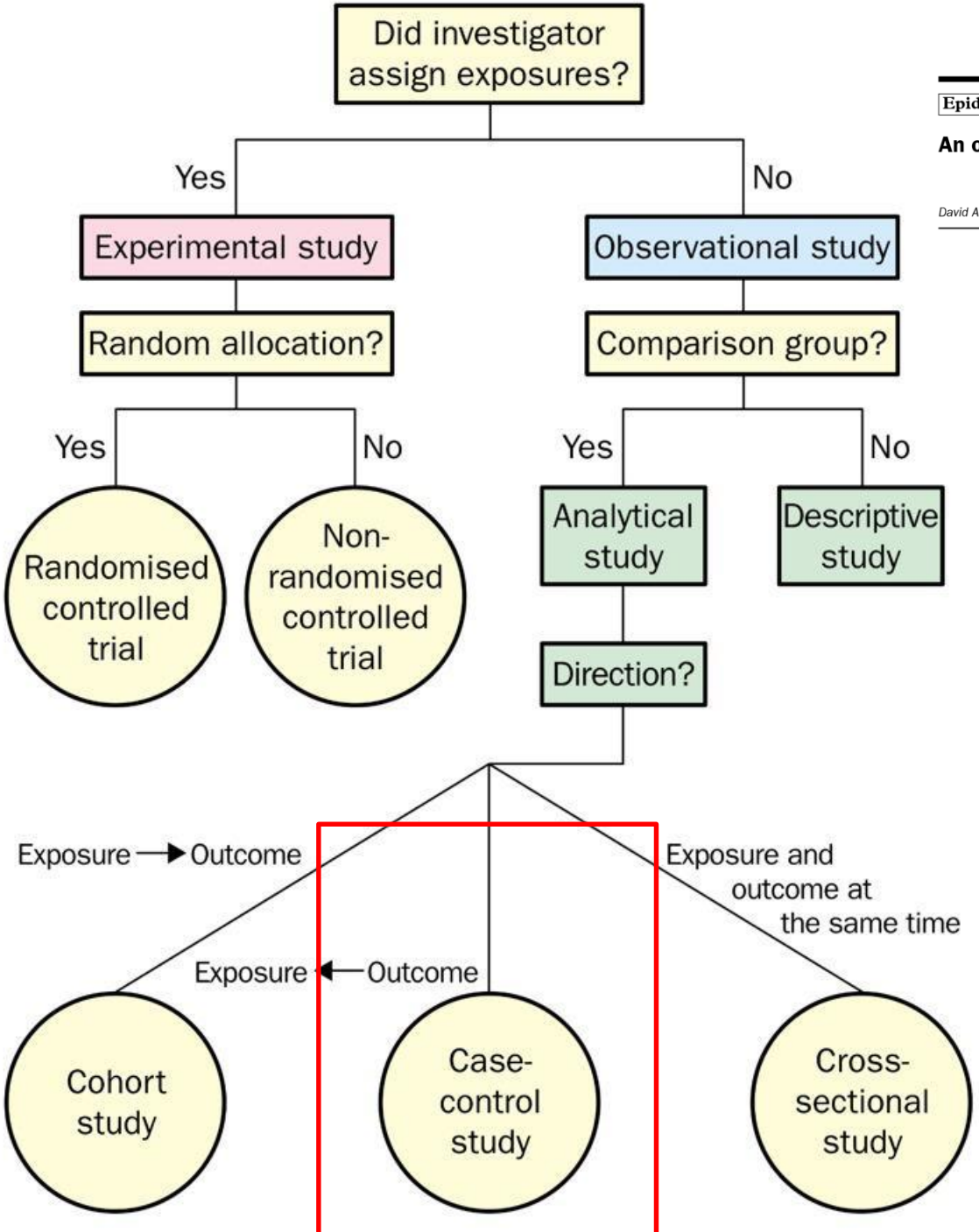
Prof. Dr. Edige Felipe de Sousa Santos

2020

DATA	AULA	PROFESSORA
21/2	**Apresentação do Programa**	**Edige**
28/2	Tipos de estudos epidemiológicos Medidas de associação	**Edige**
06/3	Estudos transversais e ecológicos	**Edige**
13/3	Estudos de coorte	**Edige**
20/3	Estudos de casos e controles	**Edige**
27/3	Estudos experimentais	**Edige**
28/3 (sábado)	**PROVA 1 (conteúdo até dia 20/3)** **Horário: 9 às 12h**	**Edige**
03/4	Viés, validade, fator de confusão e causalidade	**Edige**
17/4	Validade e confiabilidade de testes diagnósticos	**Edige**
24/4	**PROVA 2**	**Edige**

Ao final da aula, espera-se que vocês saibam...

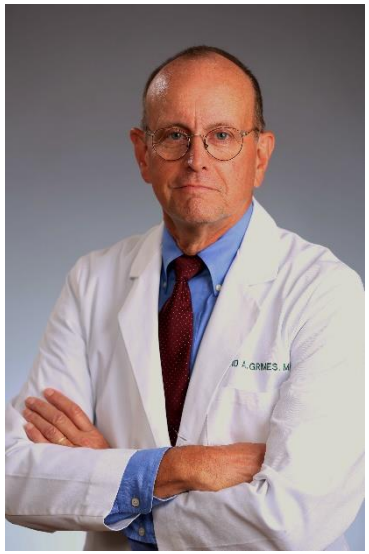
- Explicar o que é um estudo de caso-controle
- Explicar as vantagens e limitações de um estudo de caso-controle

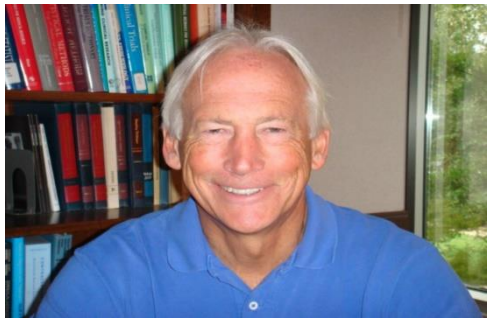


Epidemiology series

An overview of clinical research: the lay of the land

David A Grimes, Kenneth F Schulz

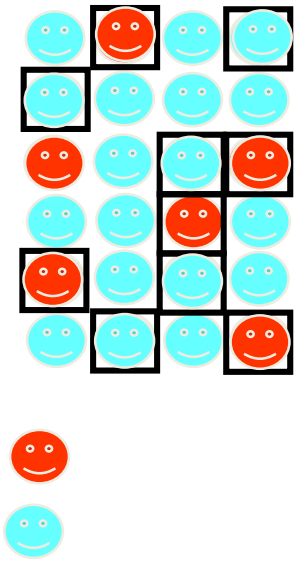




A Hierarquia das Evidências

Estudo de Coorte

Estudo de Coorte



SIM

NÃO

Caso

Não Caso

Para Frente

Caso

Não Caso

Estudo Caso-Controle

Estudo Caso-Controle

- Qual o papel do investigador?
- Seleção?
- Temporalidade?
- Grupo de comparação?
- Unidade de análise (medida)?

Estudo Observacional
Seleção começa pelo **DESFECHO**
Existe temporalidade. A exposição **antecede** o desfecho
Sim (Doentes e Não Doentes)
Estudo individuado

Estudo de Caso-controle

- Utilizado para
  - Doenças de baixa incidência (doenças raras)
  - Longo período de incubação (doenças crônicas)
  - Em situações de surtos (imediata ação de controle)

Estudo de Caso Controle

- Uma investigação de 2 grupos de pessoas selecionadas com base na presença ou ausência de doença, para avaliar frequência relativa de expostos e não expostos.

Panel 1: **Examples of topics investigated with case-control studies**

Exposure	Outcome
Cat ownership in childhood	Schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder[1]
Body-mass index	Pancreatic cancer[2]
Physical disability	Earthquake mortality[3]
Hiatus hernia	Reflux oesophagitis[4]
Hair dyes	Connective tissue disorders[5]
History of shingles	Systemic lupus erythematosus[6]
Pig farming	Nipah virus infection[7]
Ghee (clarified butter) applied to umbilical cord stump	Neonatal tetanus[8]
Pickled vegetable consumption	Oesophageal cancer[9]
Turf running surface	Musculoskeletal injury in thoroughbred racehorses[10]
Digital rectal exam	Metastatic prostate cancer[11]
Statins for lipid lowering	Dementia[12]
Paracetamol use	Ovarian cancer[13]
Phyto-oestrogens	Breast cancer[14]
Overhead mirror at intersections	Forklift collision injuries[15]
Male condom use	Genital warts[16]
Physical activity	Ovarian cancer[17]
Sigmoidoscopy screening	Colon cancer[18]
Large doses of folate and iron in pregnancy	Microcephaly[19]
Influenza vaccination	Recurrent myocardial infarction[20]

IMC

DEFICIÊNCIA FÍSICA

USO DE PARACETAMOL

ALTAS DOSES DE FOLATO E FERRO

VACINA INFLUENZA

CÂNCER DE PÂNCREAS

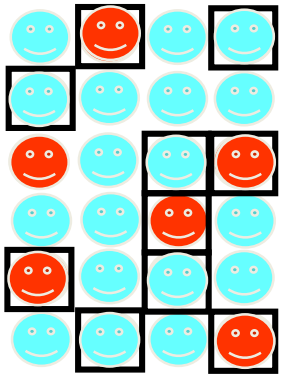
MORTE POR TERREMOTO

CÂNCER DE OVÁRIO

MICROCEFALIA

RECORRÊNCIA DE IAM

Estudo de Caso Controle



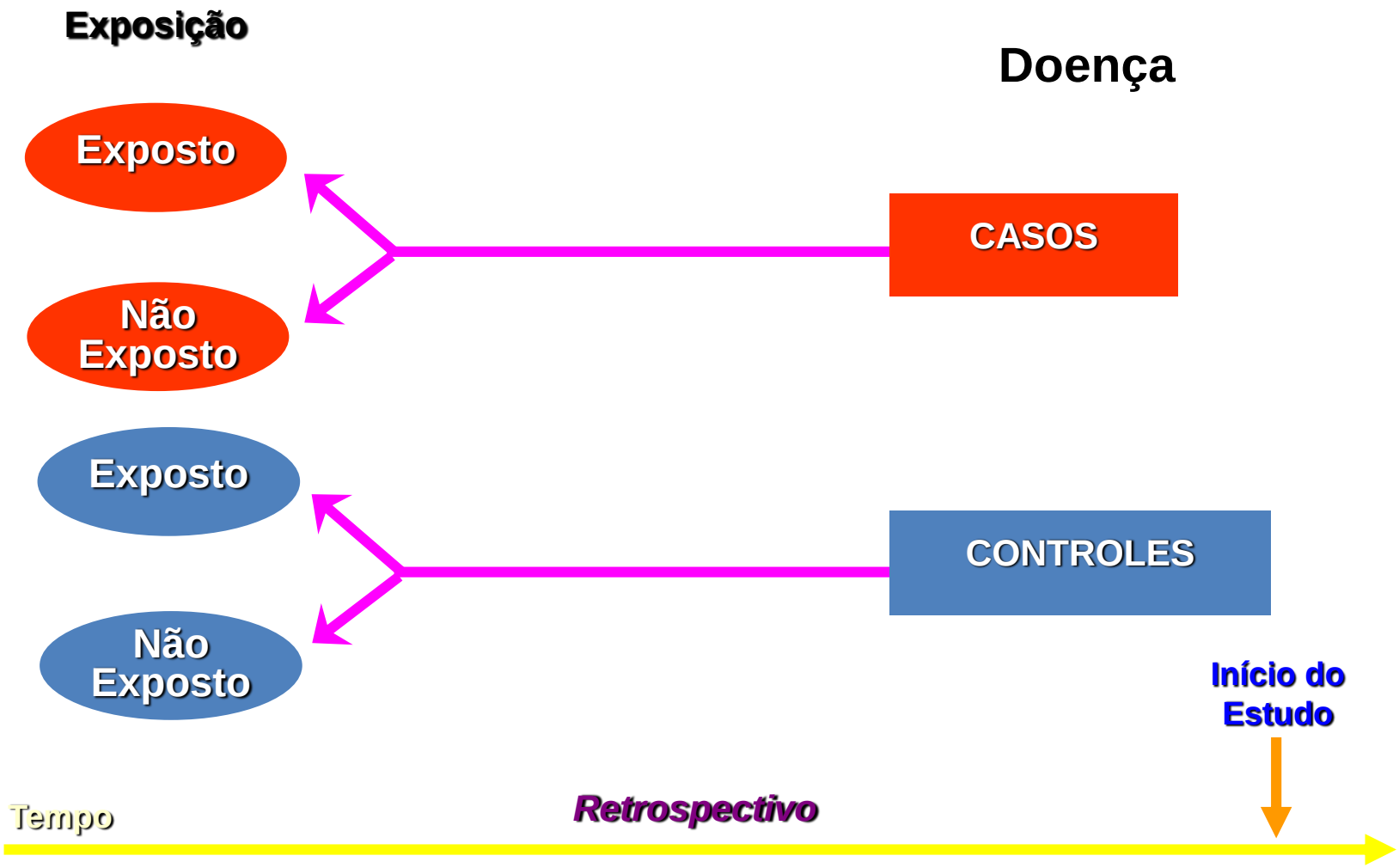
Com doença

Sem doença

CASOS

CONTROLES

Estudo de Caso Controle



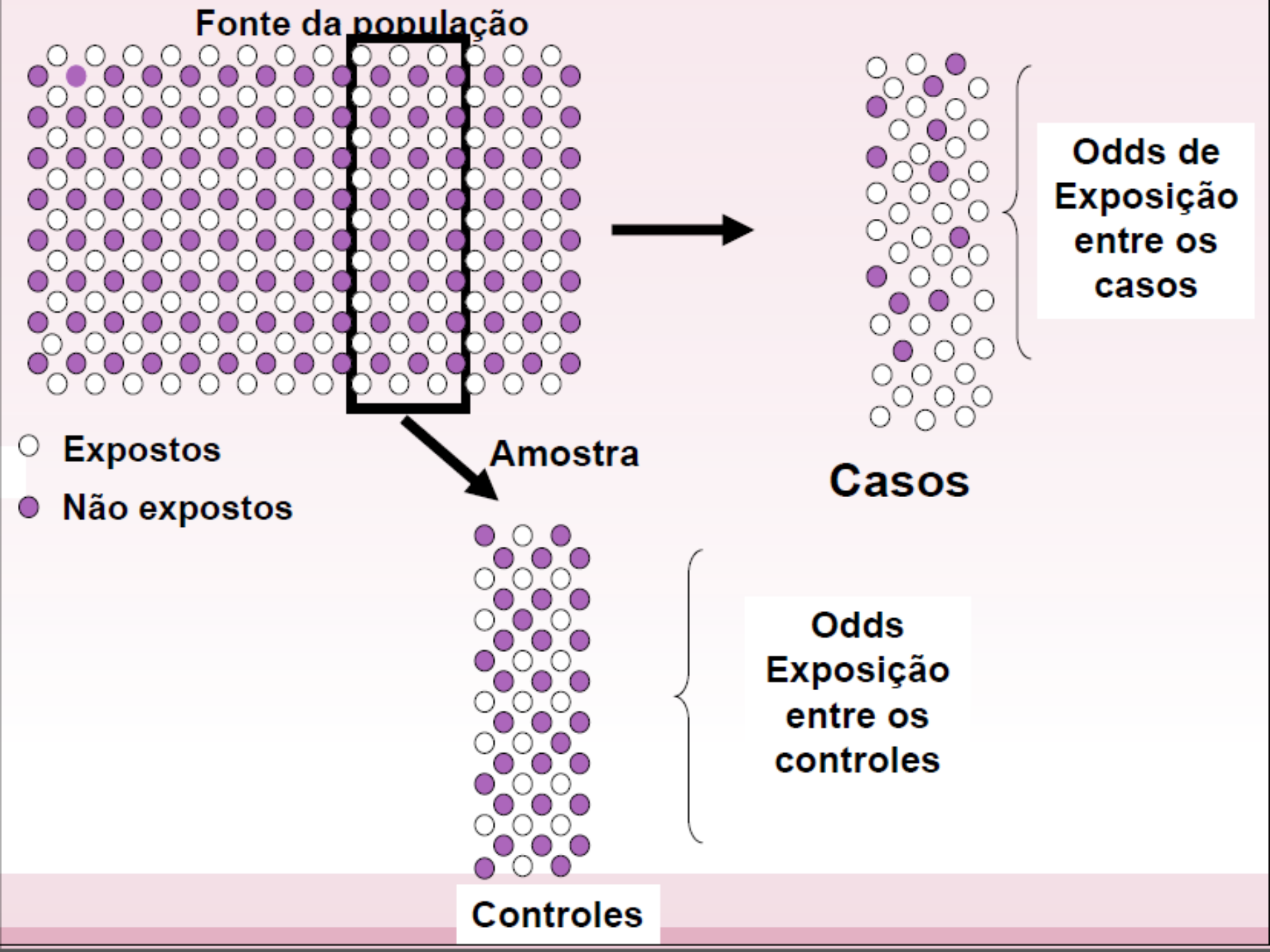
Estudo de Caso Controle

- É importante selecionar o grupo controle independentemente do "fator de exposição".

- A seleção dos controles deve ser entre aqueles que se tornariam casos, se ficassem doentes.

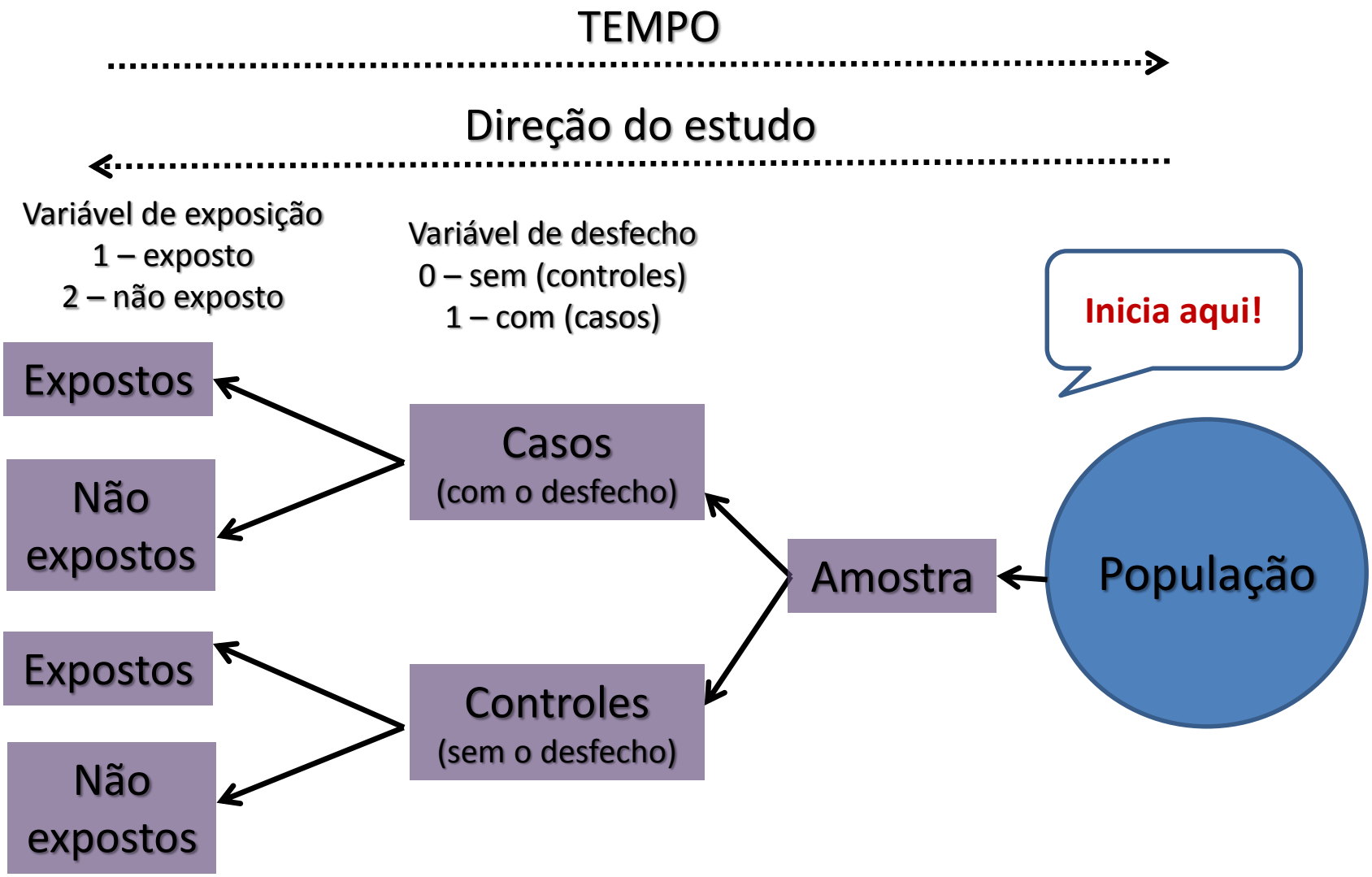
  – Ou seja, os controles devem ser selecionados da mesma população que deu origem aos casos (doentes)

Estudo de Caso-controle


Fonte da população
Expostos
Não expostos
Amostra
Casos
Odds de Exposição entre os casos
Controles
Odds Exposição entre os controles

O delineamento do estudo de caso-controle

Estudo caso-controle (case-control study)



Fonte: R. Bonita, R. Beaglehole, T. Kjellström. Epidemiologia básica. Genebra: Organização Mundial da Saúde. 2.ed. 2006. 213p.

Estudo caso-controle (case-control study)

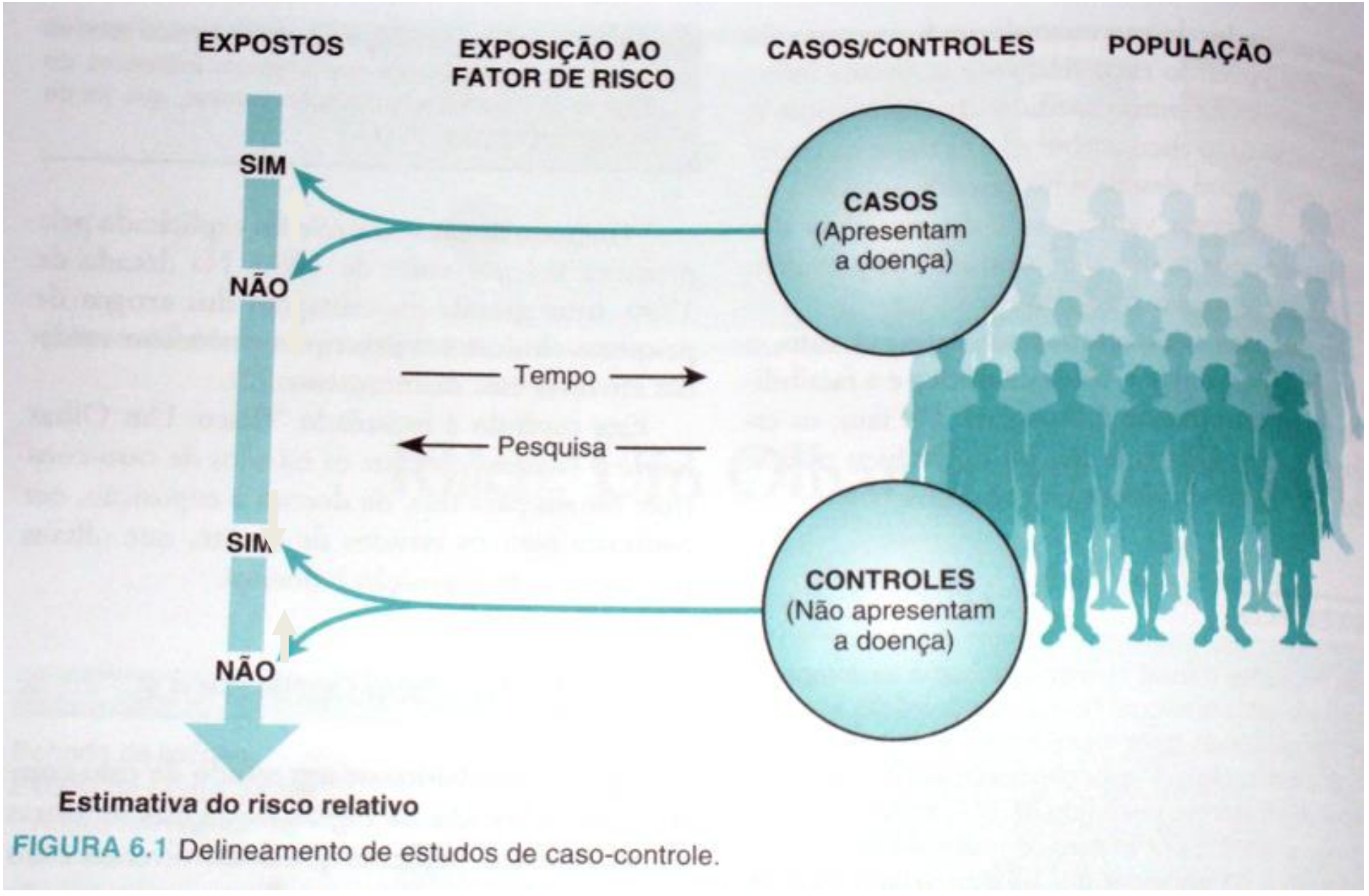
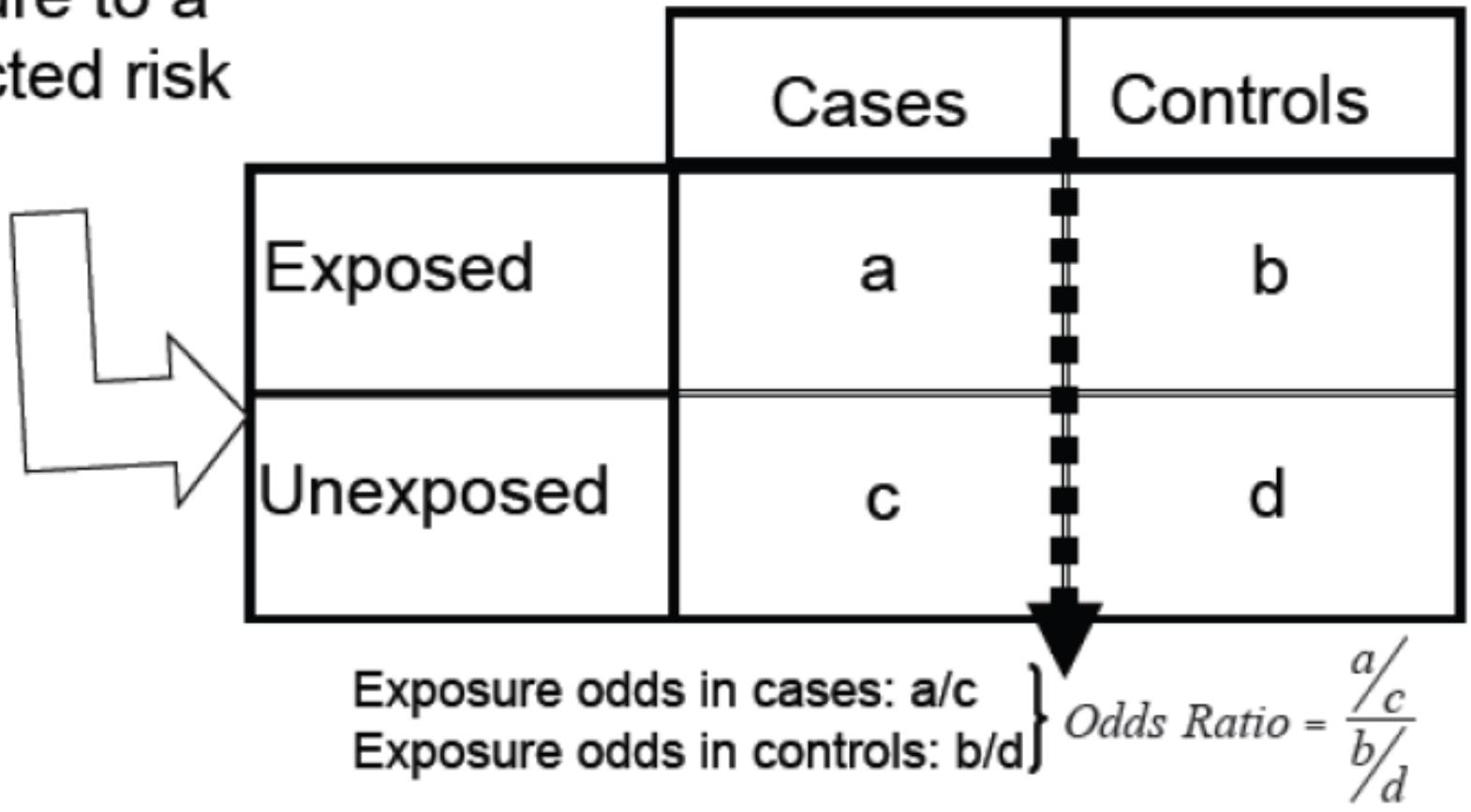


FIGURA 6.1 Delineamento de estudos de caso-controle.

Design of a Case-Control Study (Case-based)

Then, ascertain past history of exposure to a suspected risk factor

First, select cases with disease and disease-free controls:



Vantagens:

- Capaz de estudar doenças raras
- Mais barato e rápido que coorte
- Necessita menos indivíduos para detectar diferenças entre grupos que outros delineamentos de estudos (experimentais e observacionais).

Vantagens:

- Bom para avaliar doenças com longo período de incubação (HIV/AIDS, câncer, DCV).
- Permite explorar simultaneamente múltiplas exposições com possível associação com a doença em estudo.

Desvantagens:

- Mais sujeito a erros e vieses metodológicos:
  - Lembrança (memória)
  - seleção
  - registro de informação sobre exposição
- Ineficiente para exposição rara
  - Da mesma forma que o estudo de coorte é pouco eficiente para desfechos raros

Limitações do estudo de caso-controle

Seleção dos casos

- **Viés de seleção**

Entrevistas pessoais

- **viés de memória (exemplo gastrenterite)**

Prontuários

- **Preenchimento adequado?**

Desvantagens:

- Pode ser difícil estabelecer relação temporal
- A facilidade com que o estudo pode ser feito pode ocasionar muitos estudos conduzidos de forma errada

Definição e seleção dos casos:

- É importante uma definição adequada da doença. Estabelecer critérios rígidos para o diagnóstico.
  - Comprovados por exames ou métodos diagnósticos robustos

Definição de casos:

- O grupo de CASOS será definido pelos seguintes critérios:
  - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
    - (CID-10)
  - ESTÁGIO DA DOENÇA
    - (fase aguda, sub-aguda ou crônica)
  - FONTE DE CASOS
    - Casos de doença Y atendidos num hospital X

Seleção de casos

Ideal!:

amostra aleatória de todas as pessoas com a doença

Casos novos com a doença

Sem atenção médica

Não diagnosticada ou mal diagnosticada

Morte antes do diagnóstico

Casos disponíveis para estudo (“uma parte” dos casos novos com a doença)

Seleção de controles

- Objetivo é encontrar pessoas que representem a mesma população que originou os casos
  - escolher aqueles que, se ficassem doentes, seriam escolhidos como caso.
  - Isso deve ser feito independente da exposição.

Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study

*Thalia Velho Barreto de Araújo, Laura Cunha Rodrigues, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, Demócrito de Barros Miranda-Filho, Ulisses Ramos Montarroyos, Ana Paula Lopes de Melo, Sandra Valongueiro, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, Wayner Vieira Souza, Cynthia Braga, Sinval Pinto Brandão Filho, Marli Tenório Cordeiro, Enrique Vazquez, Danielle Di Cavalcanti Souza Cruz, Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques, Luciana Caroline Albuquerque Bezerra, Priscila Mayrelle da Silva Castanha, Rafael Dhalia, Ernesto Torres Azevedo Marques-Júnior, Celina Maria Turchi Martelli, on behalf of investigators from the Microcephaly Epidemic Research Group, the Brazilian Ministry of Health, the Pan American Health Organization, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, and the State Health Department of Pernambuco**

Summary

Background The microcephaly epidemic, which started in Brazil in 2015, was declared a Public Health Emergency of International Concern by WHO in 2016. We report the preliminary results of a case-control study investigating the association between microcephaly and Zika virus infection during pregnancy.

Methods We did this case-control study in eight public hospitals in Recife, Brazil. Cases were neonates with microcephaly. Two controls (neonates without microcephaly), matched by expected date of delivery and area of residence, were selected for each case. Serum samples of cases and controls and cerebrospinal fluid samples of cases were tested for Zika virus-specific IgM and by quantitative RT-PCR. Laboratory-confirmed Zika virus infection during pregnancy was defined as detection of Zika virus-specific IgM or a positive RT-PCR result in neonates. Maternal serum samples were tested by plaque reduction neutralisation assay for Zika virus and dengue virus. We estimated crude odds ratios (ORs) and 95% CIs using a median unbiased estimator for binary data in an unconditional logistic regression model. We estimated ORs separately for cases with and without radiological evidence of brain abnormalities.

Findings Between Jan 15, 2016, and May 2, 2016, we prospectively recruited 32 cases and 62 controls. 24 (80%) of 30 mothers of cases had Zika virus infection compared with 39 (64%) of 61 mothers of controls (p=0·12). 13 (41%) of 32 cases and none of 62 controls had laboratory-confirmed Zika virus infection; crude overall OR 55·5 (95% CI 8·6–∞); OR 113·3 (95% CI 14·5–∞) for seven cases with brain abnormalities; and OR 24·7 (95% CI 2·9–∞) for four cases without brain abnormalities.

Interpretation Our data suggest that the microcephaly epidemic is a result of congenital Zika virus infection. We await further data from this ongoing study to assess other potential risk factors and to confirm the strength of association in a larger sample size.

	Cases*	Controls*	Matched odds ratio (95% CI)
Serum, CSF samples, or macerated tissue			
Zika-positive, of total cases or controls	32/91 (35%)	0/173	87·0 (15·6–∞)
Zika-positive, of total cases or controls, adjusted†	..	..	73·1 (13·0–∞)

*Data are the number of all cases or controls who were positive for Zika virus, assessed by qRT-PCR or Zika virus-specific IgM/total number of patients (%). †Odds ratio when adjusted by smoking during pregnancy, maternal vaccination against tetanus, diphtheria, and acellular pertussis during pregnancy, and skin colour. ‡Severe is defined as a head circumference of more than 3 SD smaller than the mean for their sex and gestational age.[10,14] Not severe was defined as a head circumference of 2–3 SD smaller than the mean for their sex and gestational age. Matched odds ratios in this subgroup are crude because of small numbers.

Table 5: **Association between microcephaly and Zika virus infection**

Maior desafio ?

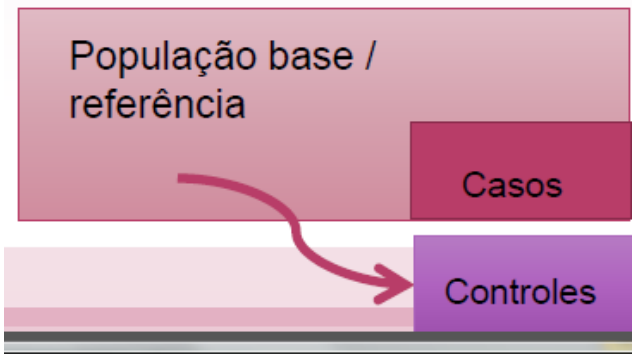
Seleção adequada de controles

Definição de Controles:

- Outras pessoas que não apresentem a doença que está sendo investigada (Quem são? Podem ser outros doentes?)

Meta: o controle ideal seria aquele que faria parte do grupo de casos se viesse a desenvolver a doença.
Deve ocorrer independentemente da exposição

- Amostra da mesma população de onde se originaram os casos, sem o desfecho de interesse
  - Melhores controles!



Estratégias de seleção de controles

- Amostrar casos e controles da mesma forma

  (hospital, clínica,etc)

- Pareamento

Fontes de controles:

A) Hospital:

- Fácil identificar
- Mais provável que conheça antecedentes da exposição
- Mais provável que queira cooperar

Fontes de controles:

B) Controles da população geral:

- Quando casos são selecionados para representar a população geral definida
- Mais difícil localizar pessoas com muita atividade (por trabalho ou lazer)
- Menos motivados a participar

Quantos casos?

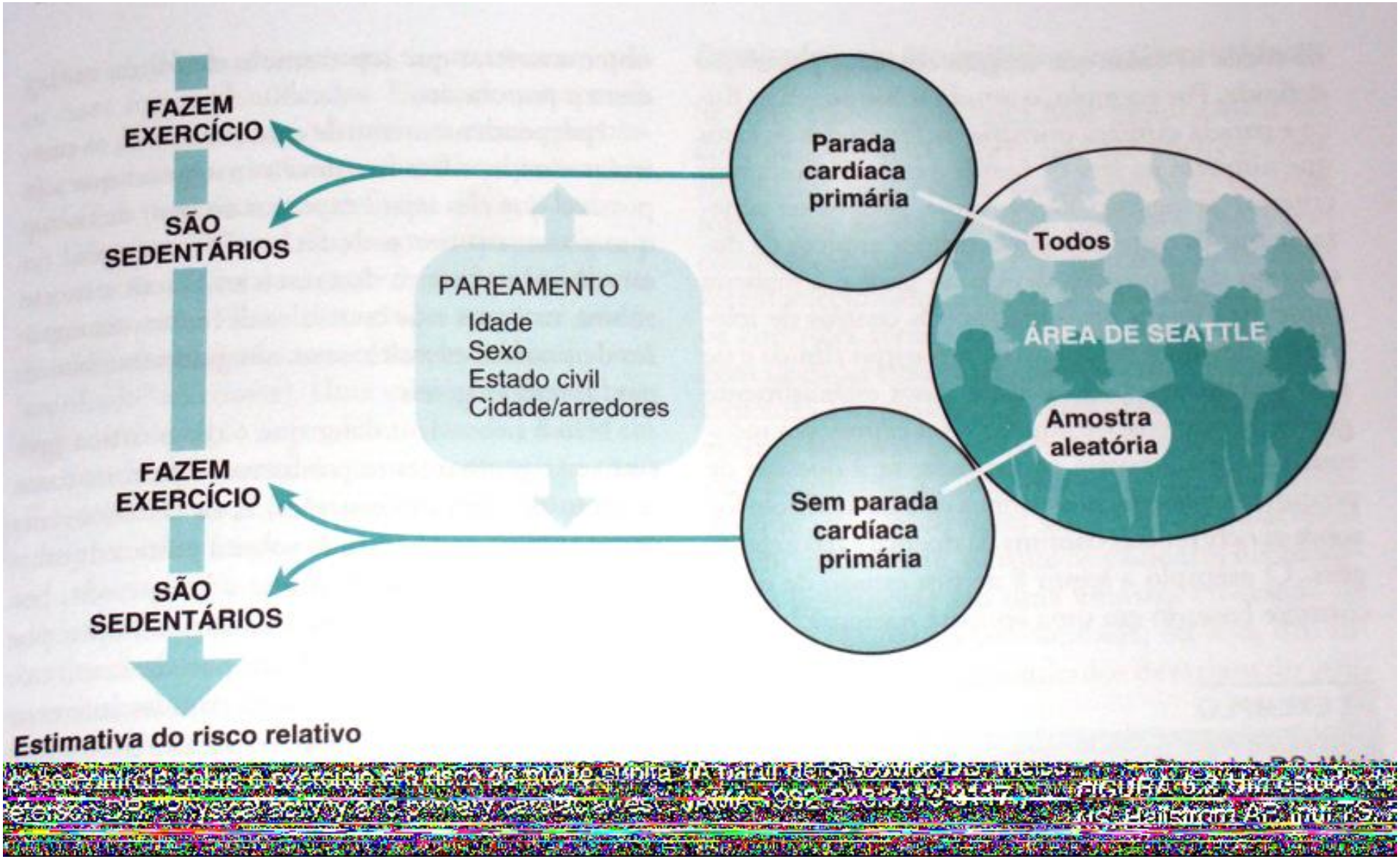
- Quando:
  - vários casos e controles
  - custo em obter informação nos 2 grupos é semelhante

  ➔1:1

- Quando:
  - casos são poucos
  - custo muito grande

  ➔ mais controles aumenta o poder do estudo (até 4).

Exemplo 1


FAZEM EXERCÍCIO
SÃO SEDENTÁRIOS
Parada cardíaca primária
Todos
ÁREA DE SEATTLE
Amostra aleatória
PAREAMENTO
Idade
Sexo
Estado civil
Cidade/arredores
FAZEM EXERCÍCIO
SÃO SEDENTÁRIOS
Sem parada cardíaca primária
Estimativa do risco relativo

Avaliação da exposição

- O procedimento para obter informação deve ser o mais semelhante possível para casos e controles.
- Os entrevistadores (coletores da informação) devem tanto quanto possível desconhecer a hipótese testada (para evitar vieses).

Estudos de Caso-controle

Mensuração da exposição

- Por meio de entrevistas, questionários padronizados, informações de parentes/vizinhos ou de marcadores biológicos

- Os procedimentos devem ser rigorosamente iguais para casos e controles

- É recomendável que os entrevistadores não conheçam do *status* caso/controle com o objetivo de se evitar vieses

Medida de associação em estudos de caso-controle?

Medida de associação em estudos de caso-controle

OR

ODDS RATIO (OR)

- Em estudos de caso controle, não é possível comparar a incidência da doença, pois começamos o estudo com pessoas doentes e não doentes.

- A medida de associação é a razão das chances ou *odds ratio.*

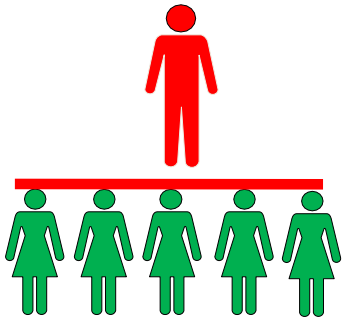
ODDS RATIO (OR)

ODDS (CHANCE) = RAZÃO DA PROBABILIDADE DE UM EVENTO OCORRER PELA PROBABILIDADE DO EVENTO NÃO OCORRER

$$\mathbf{odds} = \frac{\mathbf{P}}{\mathbf{1 - P}}$$

CHANCE (ODDS)

- **Quociente de duas quantidades**
- **Probabilidade que um evento ocorra / probabilidade que um evento não ocorra**
- **O numerador <u>não é incluído</u> no denominador**



1 / 5 = 0,2

Para cada mulher há 0,2 homem ou para 5 mulheres há um homem

ODDS RATIO (OR)

- *ODDS RATIO* = RAZÃO DOS *ODDS*:

$$OR = \frac{odds_{\text{caso}}}{odds_{\text{controle}}} = \frac{\frac{P_{\text{caso}}}{1 - P_{\text{caso}}}}{\frac{P_{\text{controle}}}{1 - P_{\text{controle}}}}$$

ESTUDO CASO-CONTROLE

	HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO
CASOS (COM DOENÇA)	a	c
CONTROLES (SEM DOENÇA)	b	d

$$OR = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} \Big/ \frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}}$$

ESTUDO CASO-CONTROLE

	HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO
CASOS (COM DOENÇA)	a	c
CONTROLES (SEM DOENÇA)	b	d

$$\mathrm{OR} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} \Big/ \frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{a}{a+c} \Big/ \frac{c}{a+c} \times \frac{d}{b+d} \Big/ \frac{b}{b+d}$$

OR

	HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO
CASOS (COM DOENÇA)	a	c
CONTROLES (SEM DOENÇA)	b	d

$$\mathbf{OR} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} \Big/ \frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{a}{a+c} \times \frac{d}{c} \Big/ \frac{b}{b+d} = \frac{ad}{cb}$$

OR

	HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO
CASOS (COM DOENÇA)	a	c
CONTROLES (SEM DOENÇA)	b	d

$$\mathbf{OR} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} \Big/ \frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{a}{a+c} \times \frac{d}{b+d} \Big/ \frac{b}{b+d} = \frac{ad}{cb}$$

OR (produtos cruzados):

	HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO
CASOS (COM DOENÇA)	a	c
CONTROLES (SEM DOENÇA)	b	d

$$\mathbf{OR} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{c}{a+c}} \Big/ \frac{\frac{b}{b+d}}{\frac{d}{b+d}} = \frac{a}{a+c} \times \frac{d}{b+d} \Big/ \frac{c}{a+c} \times \frac{b}{b+d} = \frac{ad}{cb}$$

OR (produtos cruzados):

	HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO
CASOS	a	c
CONTROLES	b	d

$$OR_{ca\text{-}co} = \frac{ad}{cb}$$

ODDS RATIO (OR)

- SE OR = 1

  ODDS em casos (ou expostos) é igual ao de controles (ou não expostos): não há associação

- SE OR > 1

  ODDS em casos (ou expostos) é maior que em controles (ou não expostos): associação positiva ou direta, possivelmente causal

- SE OR < 1

  ODDS em casos (ou expostos) é menor que em controles (ou não expostos): associação negativa ou inversa, possivelmente protetora

Quando o Odds Ratio é uma Boa Estimativa do Risco Relativo?

1. Quando os casos estudados são representativos de todos os indivíduos com a doença na população de onde os casos foram selecionados, considerando a história de exposição.

2. Quando os controles estudados são representativos de todos os indivíduos sem a doença na população de onde os casos foram selecionados, considerando a história de exposição.

3. Quando a doença em estudo não é frequente.

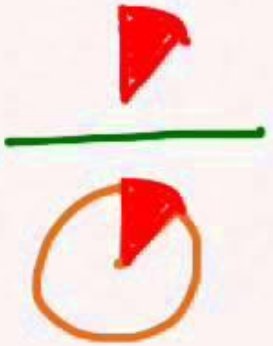
ODDS RATIO (OR)

Quando a doença é rara:

A estimativa de OR em um estudo caso-controle é uma boa aproximação do RR da população

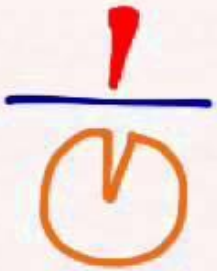
ODDS =

PROBABILITY =



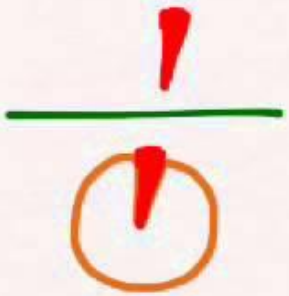
rare disease

ODDS =



≈

PROBABILITY =



Se a incidência da doença é <u>baixa</u>:

$$a + b \cong b$$

e

$$c + d \cong d$$

	+	-
+	a	b
-	c	d

Medidas de Associação

Odds Ratio

- Estudo caso-controle: estimativa do RR
- Doença rara

	Doentes	Não doentes	Total
Exposto	200	9800	10000
Não exposto	100	9900	10000
Total	300	19700	20000

$$RR = \frac{200/10000}{100/10000} = 2$$

$$OR = \frac{200/100}{9800/9900} = 2.01$$

Medidas de Associação

Medidas de Associação

Odds Ratio

- Estudo caso-controle: estimativa do RR
- Doença frequente

	Doentes	Não doentes	Total
Exposto	50	50	100
Não exposto	25	75	100
Total	75	125	200

$$RR = \frac{50/100}{25/100} = 2,0$$

$$OR = \frac{50/25}{50/75} = 3,0$$

Medidas de Associação

Leitura e interpretação de um estudo de caso-controle

- Descreva o delineamento do estudo de caso-controle do artigo a seguir.

- Quais os fatores de exposição associados ao desfecho de interesse do artigo a seguir?

Consumo de alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe

Tatiana Natasha Toporcov,[1] Maria Gabriela Haye Biazevic,[1] Lígia Drovandi Braga Rotundo,[2] Fabiana Paula de Andrade,[2] Marcos Brasilino de Carvalho,[3] Rosana Sarmento Brasileiro,[3] Luiz Paulo Kowalski[4] e Jose Leopoldo Ferreira Antunes[1]

RESUMO

Objetivo. *Avaliar a relação entre alimentos de origem animal e câncer de boca e orofaringe.*
Métodos. *Estudo caso-controle, de base hospitalar, pareado por sexo e idade (± 5 anos) com a coleta de dados realizada entre julho de 2006 e junho de 2008. A amostra foi composta por 296 pacientes com câncer de boca e orofaringe e 296 pacientes sem histórico de câncer atendidos em quatro hospitais da cidade de São Paulo (SP), Brasil. Foi aplicado um questionário semiestruturado, para a coleta de dados relativos à condição socioeconômica e aos hábitos deletérios (tabaco e bebidas alcoólicas). Para avaliação do consumo alimentar, utilizou-se um questionário de frequência alimentar qualitativo. A análise se deu por meio de modelos de regressão logística multivariada, que consideraram a hierarquia existente entre as características estudadas.*
Resultados. *Entre os alimentos de origem animal, o consumo frequente de carne bovina (OR = 2,73; IC95% = 1,27–5,87; P < 0,001),* bacon *(OR = 2,48; IC95% = 1,30–4,74; P < 0,001) e ovos (OR = 3,04; IC95% = 1,51–6,15; P < 0,001) estava relacionado ao aumento no risco de câncer de boca e orofaringe, tanto na análise univariada quanto na multivariada. Entre os laticínios, o leite apresentou efeito protetor contra a doença (OR = 0,41; IC95% = 0,21–0,82; P < 0,001).*
Conclusões. *O presente estudo sustenta a hipótese de que alimentos de origem animal podem estar relacionados à etiologia do câncer de boca e orofaringe. Essa informação pode orientar políticas preventivas contra a doença, gerando benefícios para a saúde pública.*

Palavras-chave Epidemiologia; orofaringe; neoplasias bucais; alimentação; Brasil.

TABELA 2. Distribuição de casos e controles, segundo ingestão de alimentos de origem animal. Associação entre as variáveis apresentadas e câncer de boca e orofaringe. Análise de regressão logística não condicional univariada. São Paulo, 2006–2008, *n* = 592

Alimentação: ingestão de gordura animal (vezes/semana)	Casos No. (%)	Controles No. (%)	OR (IC95%)
Bacon, $P < 0,001$			
< 1	80 (27,0)	185 (62,5)	1,00
1–2	73 (24,7)	63 (21,3)	2,44 (1,50–3,97)
3–4	59 (19,9)	23 (7,8)	5,02 (2,74–9,17)
> 4	84 (28,4)	25 (8,4)	7,85 (4,24–14,55)
Salsicha ou linguiça, $P < 0,001$			
< 1	88 (29,7)	159 (53,7)	1,00
1	83 (28,1)	68 (23,0)	2,27 (1,45–3,54)
2	66 (22,3)	40 (13,5)	3,21 (1,90–5,40)
> 2	59 (20,9)	29 (9,8)	3,45 (2,05–5,81)
Carne bovina, $P < 0,001$			
< 2	32 (10,8)	60 (20,3)	1,00
2–6	158 (53,4)	167 (56,4)	1,78 (1,10–2,89)
≥ 7	106 (35,8)	69 (23,3)	2,94 (1,71–5,06)
Frango, $P = 0,328$			
≤ 1	89 (30,1)	73 (24,7)	1,00
2	78 (26,3)	86 (29,0)	0,73 (0,46–1,15)
3–4	89 (30,1)	97 (32,8)	0,75 (0,49–1,14)
≥ 5	40 (13,5)	40 (13,5)	0,81 (0,47–1,39)
Peixe, $P = 0,350$			
< 1	127 (42,9)	150 (50,7)	1,00
1	87 (29,4)	62 (21,0)	1,75 (1,14–2,68)
2	50 (16,9)	54 (18,2)	1,05 (0,65–1,69)
> 2	32 (10,8)	30 (10,1)	1,22 (0,69–2,17)
Ovos, $P < 0,001$			
< 1	40 (13,5)	122 (41,2)	1,00
1–2	93 (31,4)	107 (36,2)	2,39 (1,49–3,82)
2–4	77 (26,0)	48 (16,2)	3,67 (2,20–6,12)
≥ 5	86 (29,1)	19 (6,4)	10,47 (5,51–19,90)
Leite, $P < 0,001$			
< 1	90 (30,4)	47 (15,9)	1,00
1–6	33 (11,2)	47 (15,9)	0,37 (0,21–0,65)
7	119 (40,2)	122 (41,2)	0,47 (0,29–0,76)
> 7	54 (18,2)	80 (27,0)	0,33 (0,19–0,55)

The End