



# Estudo caso- controle

Prof. **Fredy Galvis Ovallos**

Departamento de Epidemiologia  
FSP/USP

E-mail: [fgalvis@usp.br](mailto:fgalvis@usp.br)

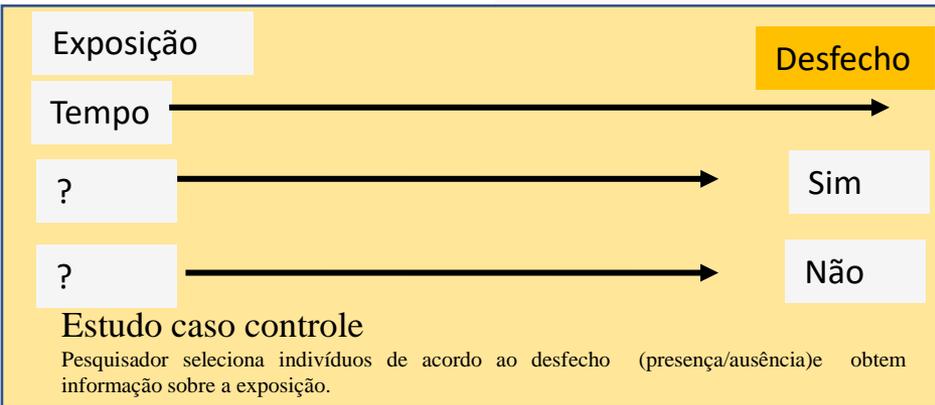
# Estudo caso- controle

Estudo observacional que se inicia com a seleção de um grupo de pessoas portadoras de uma doença ou evento (casos) e um outro grupo de pessoas que não sofrem dessa condição (controles).

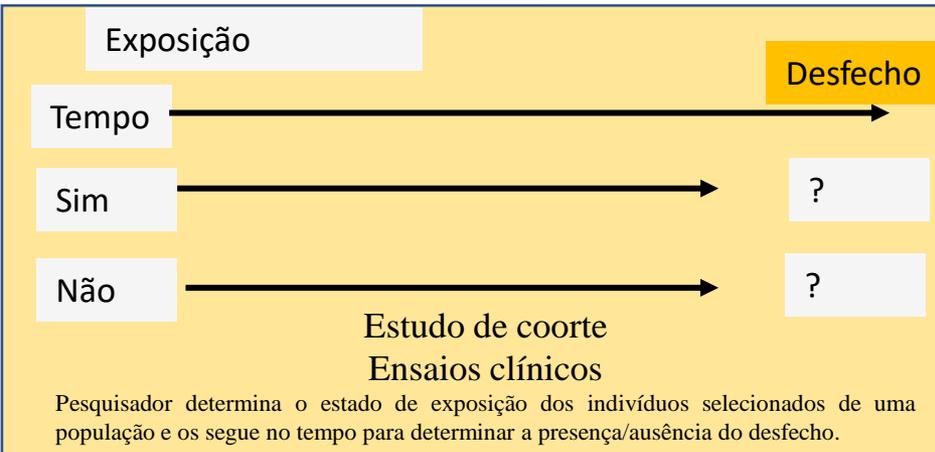
Objetivo:

Identificar características (exposições ou fatores de risco) que ocorrem com maior frequência entre casos do que entre controles

## • Retrospectivo



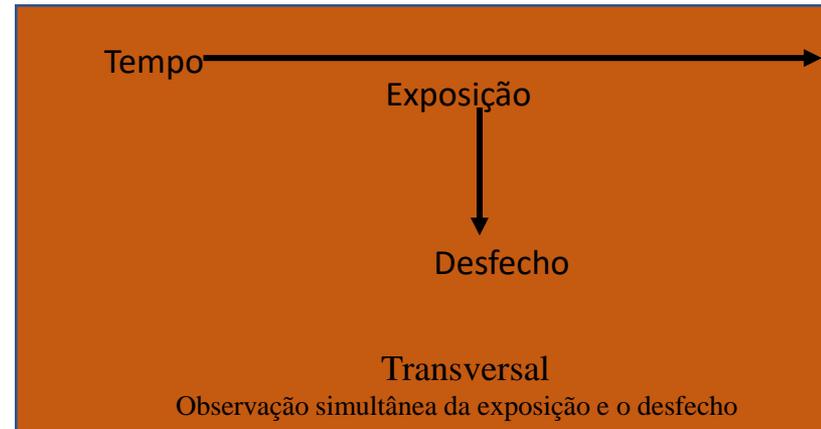
## • Prospectivo



## Direccionalidade

- Se refere a quando a variável de exposição é observada em relação ao tempo em que o resultado do evento é observado.
- Afeta a capacidade do pesquisador de diferenciar antecedente de consequência (Importante na causalidade).

## • Não direccional



# Tempo

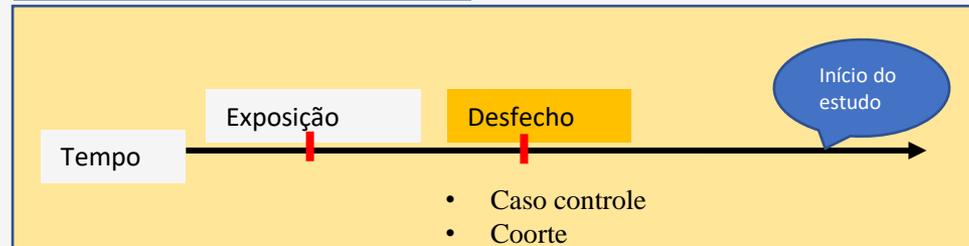
Se refere ao tempo de ocorrência do desfecho em relação ao início do estudo.

Implicações na qualidade dos dados, principalmente nos retrospectivos.



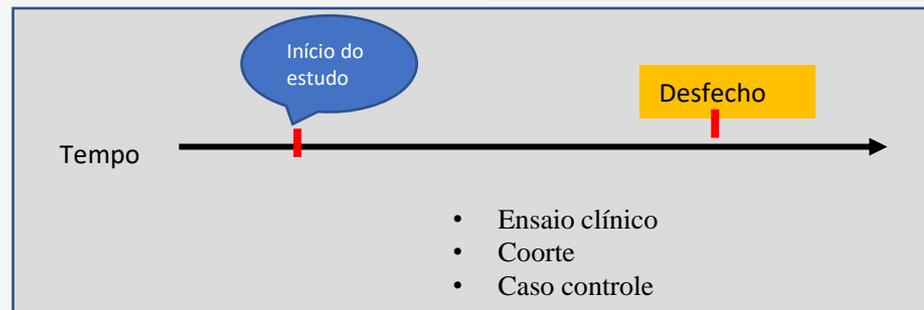
## Retrospectivo

Desfecho aconteceu antes do início do estudo



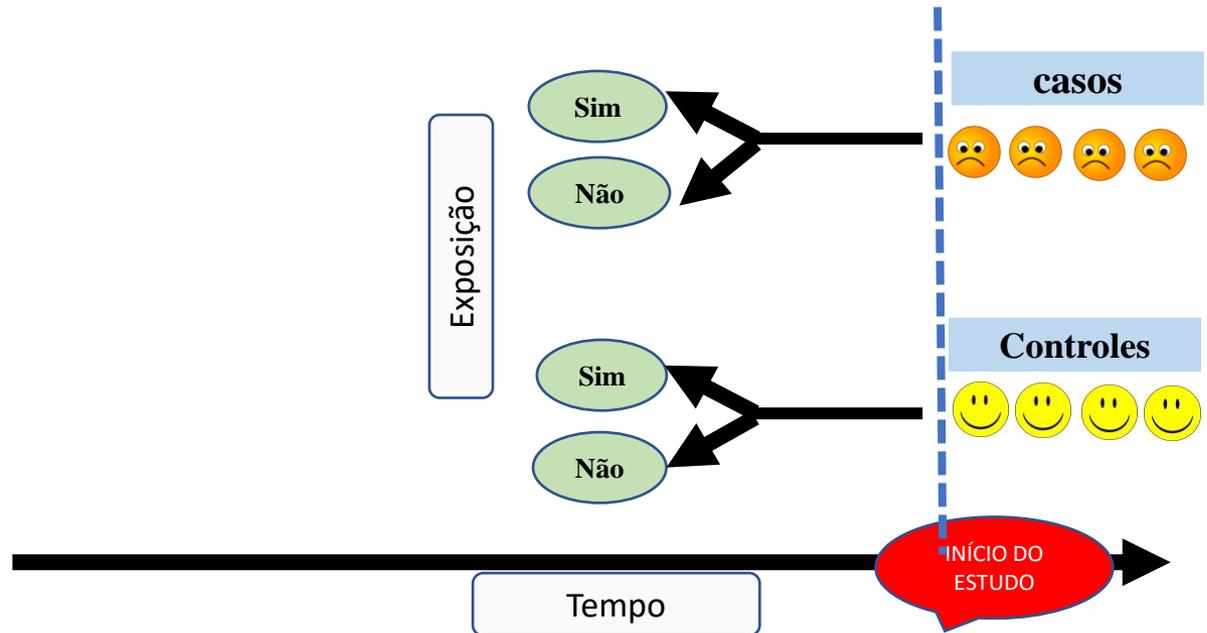
## Prospectivo

Desfecho acontece posterior ao início do estudo



# Estudo de Caso Controle

## Estudos Observacionais



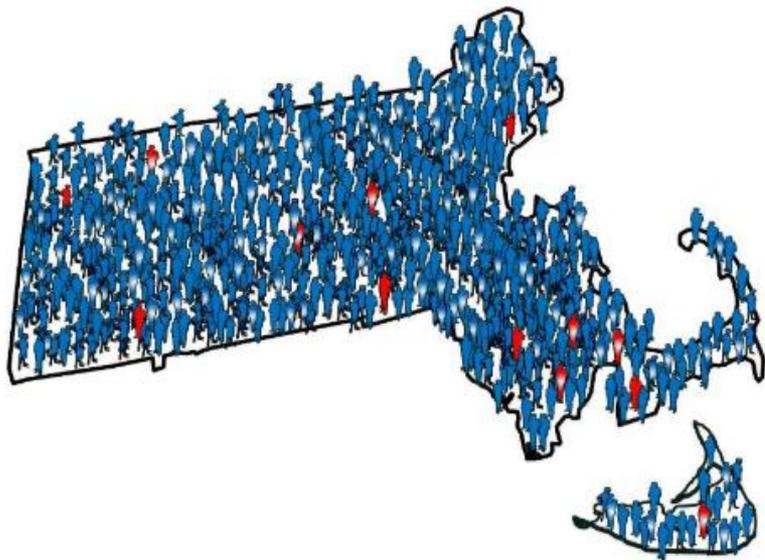
- Indivíduos selecionados pela presença/ausência de doença acompanhado para determinar a história de exposição.
- Sempre retrospectivo

Úlcera gástrica. Barry Marshall e Robin Warren, *H. pylori* em pacientes com úlcera gástrica. Necessidade de usar antibióticos para o tratamento. Só aceito em 1994.

# Estudo caso- controle

Premissa:

Se existe associação de uma exposição com uma doença (evento), a prevalência da história da exposição deveria ser maior nos casos do que nos controles.



	Doentes	Não doentes	Total
(Expostos)	1000	1,999.000	2,000.000
(Não expostos)	1100	9.998.900	10,000.000
Total	200	400	12,000.000

$$RR = (1000/2,000.000) / (1100/10,000.000)$$

$$RR = 4,54$$

Se tomarmos uma amostra de 5-10% da população possivelmente teremos poucos casos da doença o que não nos permitirá ter medidas de associação precisas.

É necessário um método que permita manter os casos no numerador mas permita coletar dados de uma amostra da população.

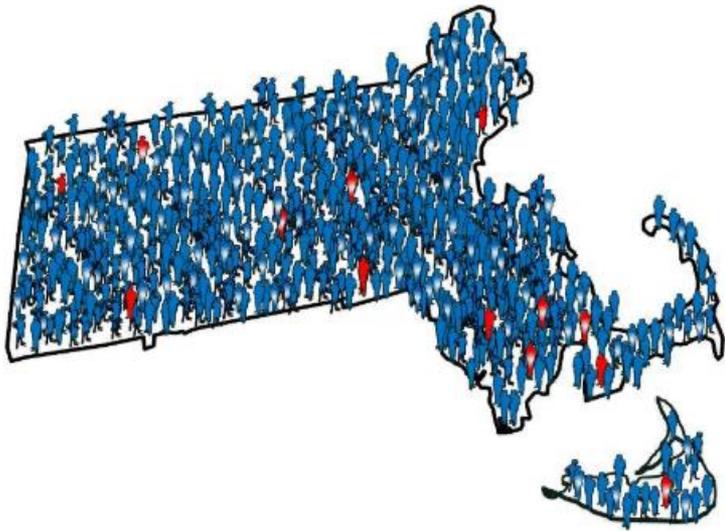
# Estudo caso- controle

	Casos	Não Casos	Total	
Expostos	a	b	a+b= P <sub>1</sub>	RR=( a/P <sub>1</sub> )/c/P <sub>0</sub> )
Não expostos	c	d	c+d=P <sub>0</sub>	
Total	a+c	b+d	P <sub>1</sub> +P <sub>0</sub>	

P<sub>1</sub> = Pessoas expostas  
P<sub>0</sub> = Pessoas não expostas

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

P<sub>1</sub>/P<sub>0</sub> é aprox. b/d quando o número de casos é raro na base populacional.  
Se a incidência da doença é < 10% a OR é similar ao RR.

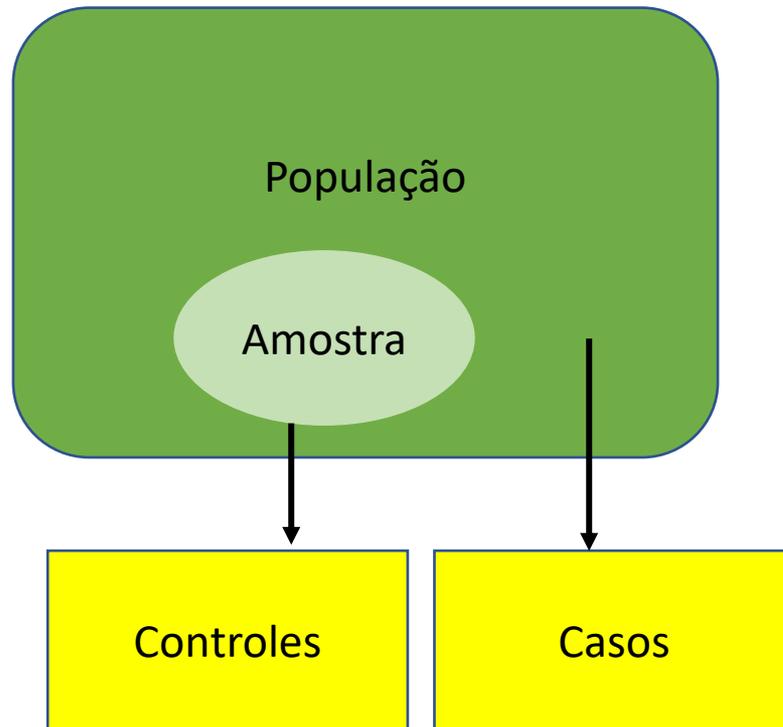


	Doentes	Não doentes	Total
(Expostos)	1000	1.000	2.000
(Não expostos)	1100	8.900	10.000
Total	2100	9900	12.000

$$RR = (1000/2,000) / (1100/10.000)$$

$$RR = 4,54$$

# “Visão moderna” estudo caso- controle



Para todo estudo caso-controle existe uma coorte subjacente (real ou imaginária) composta pelos indivíduos de onde os casos se originam.

Coletamos informações da exposição de todos os casos, mas identificamos e coletamos dados de uma amostra da população.

Uma vez obtidas as informações da exposição, podemos assignar os indivíduos no numerados e o denominador dos grupos expostos e não expostos

## Estudo caso- controle

Doença arterial coronária



	Câncer de mama	Não câncer de mama	Total	
DDT (Expostos)	360	13.276	13.636	RR= (360/13.636)/1.079/76.313)  RR= 1,87
Não expostos	1.079	75.234	76.313	
Total	1.439	85.510	89.949	

Estudo de coorte envolveu 90.000 mulheres para avaliar determinantes de câncer e doença cardiovascular. Foram obtidas informações de exposições e amostras de sangue e urina foram conservadas. Após 8 anos os pesquisadores quiseram testar a hipótese que exposição prévia ao DDT era um fator de risco para câncer de mama.

Análise de amostras de sangue com valor aprox. de 100 reais. Estimou-se um RR = 1,87

Câncer de mama=  $1.439/89.949= 1,6\%$

## Estudo caso- controle

Caso controle aninhado  
Nested case control



	Câncer de mama	Não câncer de mama
DDT (Expostos)	360	432
Não expostos	1.079	2.446
Total	1.439	2.879

$$OR = (360/432) / (1.079/2.446) = 1,89$$

Total de amostras analisadas 4.316  
Custo = 431. 600 reais.

Os controles são selecionados para representar a população sob risco no início do período de interesse.

# Estudo caso- controle

Entrevistas  
Revisão história clínica – trabalho  
Resultados de exames (químicos, biológicos,  
sangue, tecidos etc.)



	Casos	Controles
Expostos	a	b
Não expostos	c	d
Total	a+c	b+d
Proporção dos expostos	$(a/a+c)$	$(b/b+d)$

## Estudo caso- controle

Doença arterial coronária

	Casos	Controles
Fumantes (Expostos)	112	176
Não Fumantes (Não expostos)	88	224
Total	200	400
Proporção dos expostos	$(a/a+c)$ $(112/200)*100=$ <b>56%</b>	$(b/b+d)$ $(176/400)*100=$ <b>44%</b>

Podemos estimar a prevalência da Doença arterial coronária no exemplo acima descrito?

Representatividade dos controles escolhidos pelo pesquisador, alterando o denominador

Considerando que tomamos uma amostra da população, NÃO temos uma medida de frequência da doença porque o denominador não representa a população, Assim NÃO podemos estimar os riscos de doença diretamente em cada grupo nem a razão de riscos.

A medida a ser usada será a probabilidade relativa da doença nos grupos expostos e não expostos.

ODDS RATIO ou Razão de Chances

Razão de chance  
Ou  
*Odds Ratio*

Qual a probabilidade de que um evento ocorrer em relação a probabilidade de que não ocorra?

$$\text{Razão de chances} = \frac{\text{Probabilidade do evento acontecer}}{\text{Probabilidade do evento não acontecer}} = \frac{p}{1-p}$$



Probabilidade de ganhar 75%  
Portanto, Probabilidade de perder 25%

$$RC = \frac{0,75}{1-0,75}$$

**RC=3: 1**

Razão de chances de exposição:

Medida de quanto a exposição é mais frequente em casos do que em controles.

OR= chance de exposição casos/chance de exposição nos controles

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

Razão de  
chance  
Ou  
*Odds Ratio*

$$\text{Razão de chances} = \frac{\text{Probabilidade do evento acontecer}}{\text{Probabilidade do evento não acontecer}}$$

$$= \frac{p}{1-p}$$

# Estudo caso- controle

Entrevistas  
Revisão história clínica – trabalho  
Resultados de exames (químicos, biológicos,  
sangue, tecidos etc.)

	Casos	Controles
Expostos	a	b
Não expostos	c	d
Total	a+c	b+d

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

## Estudo caso- controle

Caso controle aninhado  
Nested case control



	Câncer de mama	Não câncer de mama
DDT (Expostos)	360	432
Não expostos	1.079	2.446
Total	1.439	2.879

$$OR = (360/432) / (1.079/2.446) = 1,89$$

$$OR = (360 * 2446) / (432 * 1079) = 1,89$$

Total de amostras analisadas 4.316  
Custo = 431. 600 reais.

Os controles são selecionados para representar a população sob risco no início do período de interesse.

### Interpretação da 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, possivelmente causal.
- Se  $OR < 1$  ODDS em casos (ou expostos) é menor que em controles (ou não expostos): associação negativa, possivelmente protetora.

Razão de  
chance  
Ou  
*Odds Ratio*

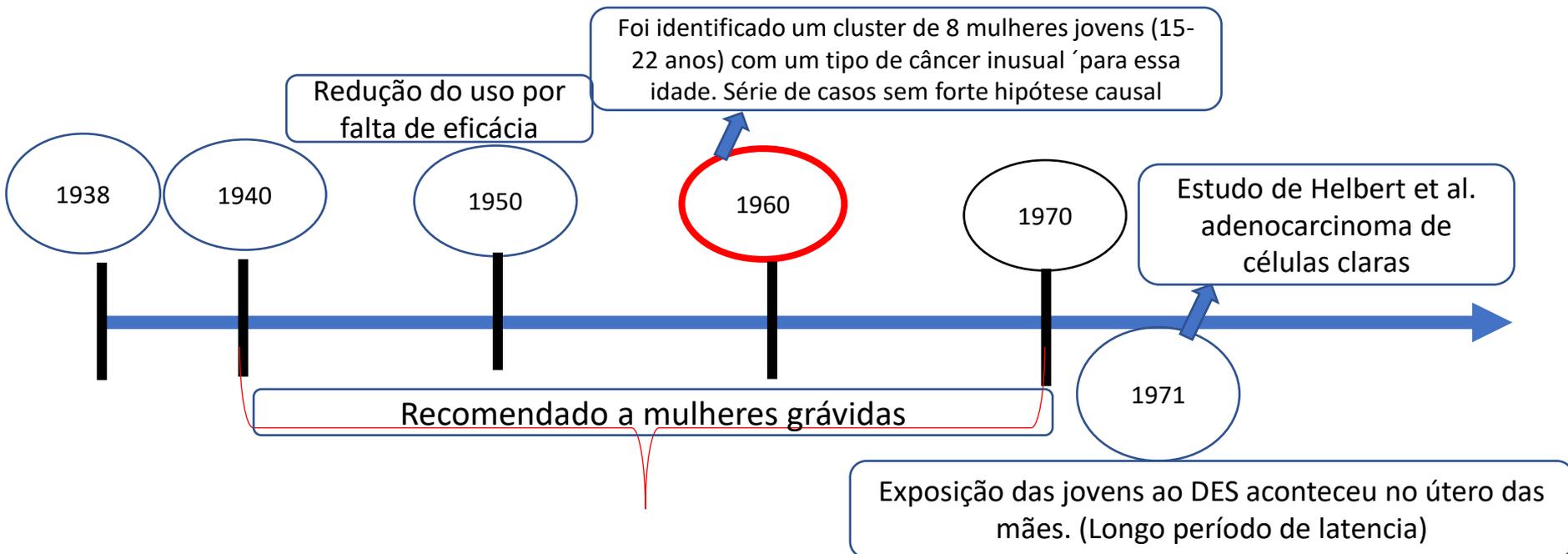
## Quando é desejável um estudo de Caso – Controle?

1. Quando a doença ou desfecho é raro
2. Quando a doença ou desfecho tem indução e período de latência longos (longo período entre a exposição e manifestação causal eventual da doença).
3. Quando a obtenção de informações da exposição é difícil ou custosa.
4. Quando a população de estudo é dinâmica.
5. Quando pouco se conhece sobre os fatores de risco da doença, Podemos testar associações com vários fatores de risco potenciais.

## Quando é desejável um estudo de Caso – Controle?

O caso do Dietilstilbestrol DES.  
forma sintética do hormônio feminino estrogênio.

Se prescrebia a mulheres grávidas entre 1940 e 1971 para prevenir abortos espontâneos, partos prematuros e outras complicações relacionadas à gravidez.



## Quando é desejável um estudo de Caso – Controle?

Porque o estudo caso controle foi a melhor alternativa para avaliar a associação entre o DES e o câncer vaginal em mulheres jovens?

Ultimately, the DES story humbles us. It serves as a reminder that though the narrow lens of today might reassure us that an intervention is safe, it is only with the wisdom of time that the full consequences of our actions are revealed.

878

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Apr. 22, 1971

### ADENOCARCINOMA OF THE VAGINA\*

#### Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women

ARTHUR L. HERBST, M.D., HOWARD ULFELDER, M.D., AND DAVID C. POSKANZER, M.D.

**Abstract** Adenocarcinoma of the vagina in young women had been recorded rarely before the report of several cases treated at the Vincent Memorial Hospital between 1966 and 1969. The unusual occurrence of this tumor in eight patients born in New England hospitals between 1946 and 1951 led us to conduct a retrospective investigation in search of factors that might be associated with tumor appearance. Four matched controls were established for each patient; data were obtained by personal interview. Results show maternal

bleeding during the current pregnancy and previous pregnancy loss were more common in the study group. Most significantly, seven of the eight mothers of patients with carcinoma had been treated with diethylstilbestrol started during the first trimester. None in the control group were so treated ( $p$  less than 0.00001). Maternal ingestion of stilbestrol during early pregnancy appears to have enhanced the risk of vaginal adenocarcinoma developing years later in the offspring exposed.

**C**ANCER of the vagina is rare, occurring usually as epidermoid carcinoma in women over the age of 50 years.<sup>1</sup> Between 1966 and 1969, however, seven girls 15 to 22 years of age with adenocarcinoma of the vagina (clear-cell or endometrial type) were seen at the Vincent Memorial Hospital.<sup>2</sup> Although isolated case reports of histologically similar adenocarcinomas of the vagina had previously been published,<sup>3,4</sup> these carcinomas, too, were usually in older patients. No such case in the younger age group had been seen at this institution before 1966.

The tumor typically caused prolonged vaginal bleeding that, occurring in young women, was mistaken for anovulatory bleeding and delayed the correct diagnosis. Routine vaginal cytology was often negative, and the tumor was not palpated on rectal

these patients and their families with an appropriate control group to uncover factors that might be associated with the sudden appearance of these tumors.

#### METHODS

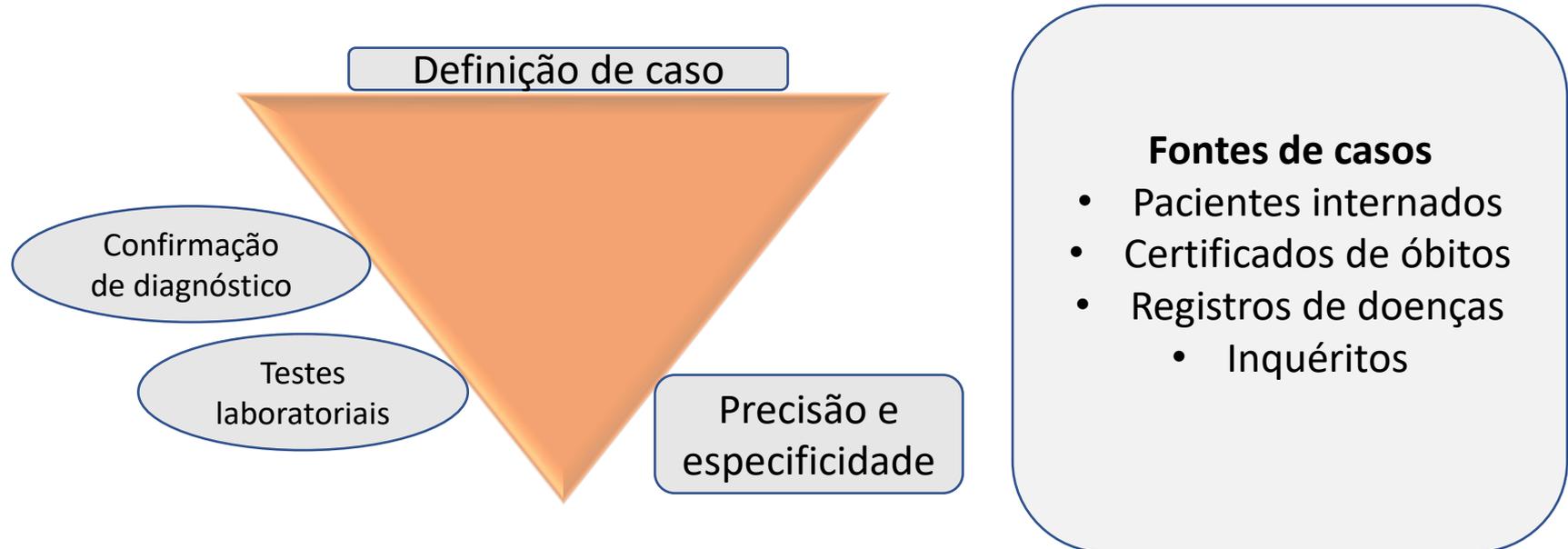
Four matched controls for each patient with vaginal carcinoma were selected by examination of the birth records of the hospital in which each patient was born. Females born within five days and on the same type of service (ward or private) as the eight propositae were identified. Women who gave birth to daughters closest in time to each patient with carcinoma were first considered. Interviewing of all mothers was done from a standard questionnaire by personal interview carried out by a trained inter-

## Seleção de Casos e Controles

### Definição de caso:

**Ampla** > fácil captar pessoas com o desfecho de interesse, mas pode incluir pessoas sem o desfecho.

**Restrita** > Poucos casos podem ser captados que pode limitar o tamanho da amostra.



## Seleção de Casos e Controles

### Definição de caso:

CASOS PREVALENTES VS CASOS NOVOS.

Casos prevalentes podem incluir pacientes doente por um longo período de tempo e exclui casos que já morreram ou se recuperaram. (Diferença em termos de exposição).

Casos prevalentes:

1. Ainda estão vivos
2. Estão doentes (inclui casos com maior duração da doença)
3. Podem ter modificado seus hábitos em função da doença. (Pode levar a erro de avaliação da informação sobre a exposição).

## Seleção de Casos e Controles

- Devem ser representativos da população onde os casos se produziram.
- Devem ser amostrados de uma forma independente da exposição (seleção não deve ser mais ou menos provável se eles tem a exposição de interesse).

### Exemplo:

Foi realizado um estudo para determinar se o estado socioeconômico esta associado com o câncer cervical. Foram incluídos 235 casos com câncer de mamas que foram remetidas ao hospital do câncer de São Paulo para tratamento. As pacientes eram de todo o estado de SP. Foi aplicado um questionário contendo perguntas sobre renda, emprego, educação. Os pesquisadores selecionaram controles em uma busca porta das 9 am as 5 pm a porta na zona Leste da cidade de São Paulo. Ainda que muitos moradores não atenderam porque não estavam em casa foi possível completar o grupo controle.

Que tipo de viés poderíamos identificar no exemplo acima descrito?

Seleção dos casos diferente dos controles. Tendência de seleção de indivíduos de diferentes estatus socioeconômico. Mulheres em casa tem maior probabilidade de estarem desempregadas, assim, os controles são mais prováveis de serem incluídos se tem a exposição de interesse (baixo estatus socioeconômico).

## Fontes de Controles

### Base populacional

- Selecionados da comunidade (ligação telefónica aleatória)
- Diretório telefónico.
- Amigos
- Família

População bem definida

Dois critérios devem ser considerados:

1. Ter doenças que não estejam relacionadas com a exposição

Ex: Estudo da associação entre câncer de pulmão e hábito de fumar NÃO seria apropriado incluir paciente com DCV. Fumar é um fator de risco para DCV, assim subestimando a verdadeira associação.

2. Controles devem ter doenças com padrões de encaminhamento semelhantes aos casos, a fim de minimizar o viés de seleção.

Ex: Mulheres com câncer cervical remitidas de todo o estado, seria inapropriado incluir como controle mulheres com diabetes remitidas das UBAS próximas do hospital ou pacientes de setor de urgências.

## Fontes de Controles

Seleção de controles

## Base Hospitalar

- Pacientes hospitalares com doença diferente.
- Fácil identificar
- Mais provável que conheça antecedentes da exposição
- Mais provável que queira cooperar
- Tendem a ser mais cooperativos (+).
- Porém, são diferentes à população Representatividade da população

## Quantos controles?

1 caso x 1 controle

– vários casos e controles – custo em obter informação nos 2 grupos é semelhante.

Vários controles x 1 caso

- Quando: – casos são poucos – custo maior (desfecho pouco comum)

mais controles para aumentar o poder do estudo.

Quando a taxa de casos controles aumenta, diminui o poder adicional do número de controles. Taxas maiores de 4:1 tem pouco impacto no poder do estudo.

## Viés potencial

### **Viés de seleção:**

Controles não representativos da base populacional.

Independente do estado de exposição.

### **Viés de informação:**

O fato de individuo tem ou não a doença pode influenciar a captação correta da informação da exposição (Principalmente quando depende da memória).

Motivação do individuo a participar (informações “delicadas”)

### **Viés do respondente:**

Informação da exposição referida pelo participante difere em função de ser caso ou controle.

Viés de memória: ex.Mães com filhos com malformações

### **Viés do observador:**

Informação da exposição captada pelo observador difere em função de ser caso ou controle.

Nunca fumou? Nuca mesmo, nem muito tempo atrás?

## Vantagens

- Custo menor
- Mais rápido (relativo)
- Possível encontrar pacientes para doenças raras, crônicas ou com longos períodos de latencia.
- Avaliar exposições raras.
- Tende a precisar menor tamanho de amostra.
- Permite avaliar vários tipos de exposições (fatores de risco).
- Podem ser empregar exames ou testes caros ou laboriosos considerando o menor tamanho da amostra.

## Desvantagens

- Não é possível estudar várias doenças ou eventos.
- Não permitem estimar risco.
- Susceptibilidade a vies de seleção e informação
- Não são eficientes para estudar exposições raras (a não ser que o risco atribuído à exposição seja muito alto).