

Estudos de Caso-Controle

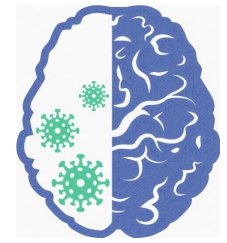
Maria de Fatima P. Militão de Albuquerque

Pesquisadora e docente em Saúde Pública

FIOCRUZ – IAM/PE



ESTUDOS de CASO-CONTROLE



CONCEITO

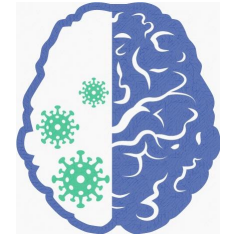
Investigação observacional, analítica, na qual os participantes são selecionados entre os indivíduos que apresentam uma doença ou agravo (**CASOS**), e os que não apresentam doença ou agravo (**CONTROLES**).

OBJETIVOS

Verificar a possível existência de associação entre o evento/doença e exposição de estudo.

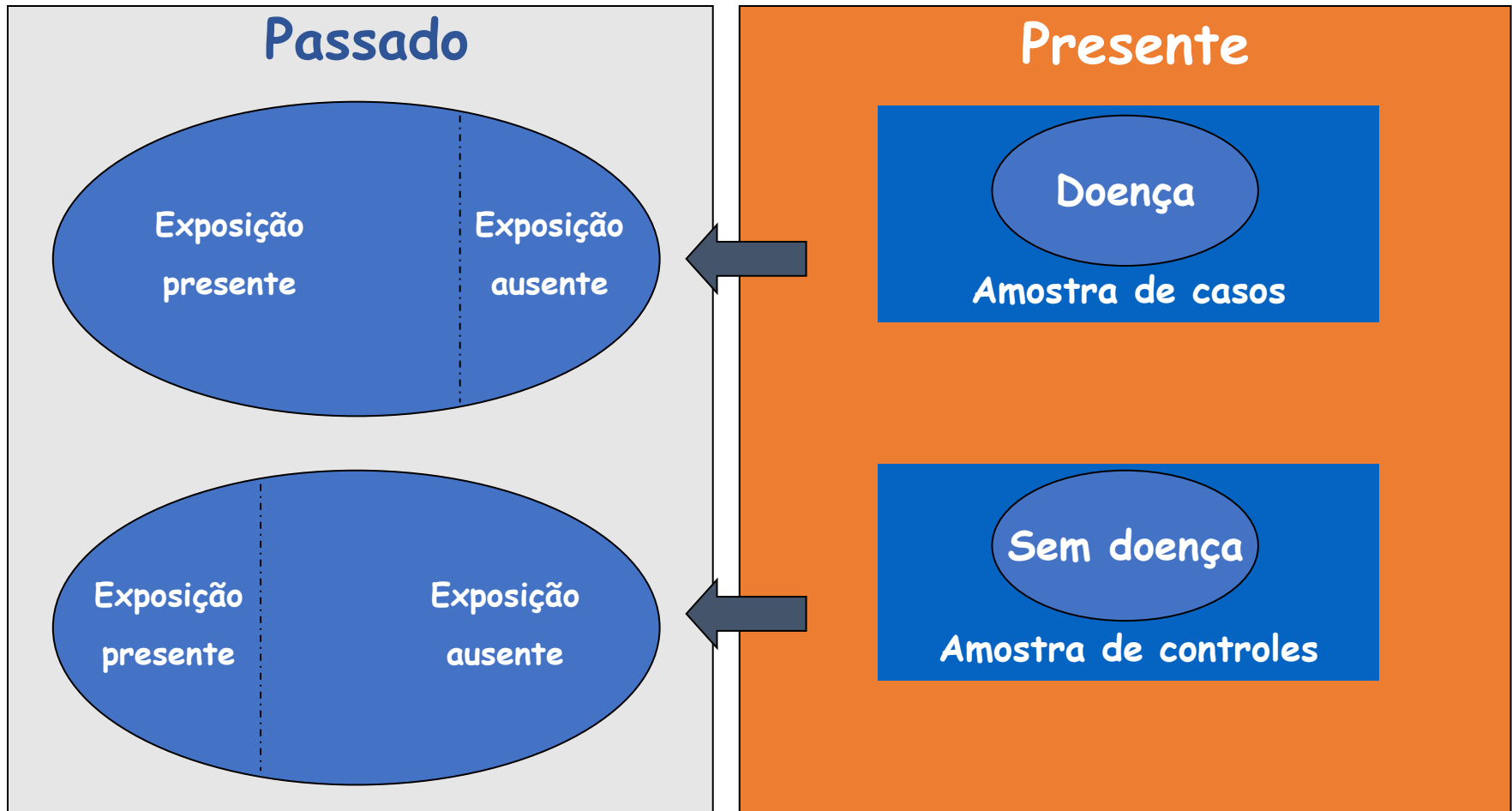
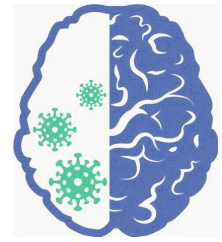
Quando existe associação a proporção da exposição entre os casos será maior (**risco**) ou menor (**proteção**) que entre os controles.

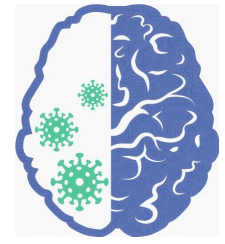
Planejamento



- ❖ Os dois grupos devem ser comparáveis sob todos os aspectos, com exceção da exposição de interesse
- ❖ O tamanho da amostra deve ser suficiente, para que o acaso não desempenhe um papel importante nas diferenças observadas
- ❖ Alternativa aos estudos de "coorte":
 - agravo é pouco frequente
 - tempo longo entre exposição ao risco e o desfecho

Desenho





DIRECIONALIDADE

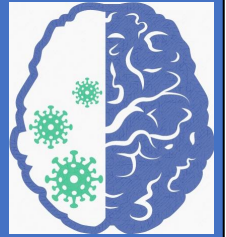
Casos prevalentes

Todos os casos de doença já foram diagnosticados ao se iniciar o estudo (fator prognóstico e sequência temporal)

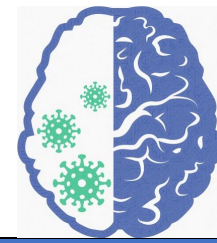
Casos incidentes

A partir do início do estudo todos os novos casos diagnosticados, dentro de um dado período de tempo, são incluídos na investigação

Requisitos para a realização de caso-controle bem sucedidos

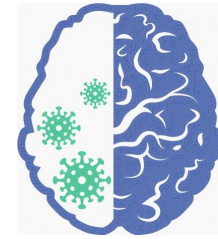


- ✓ Todas as definições (caso, controle e exposição) deverão ser claras e sem ambiguidade
- ✓ Utilizar procedimentos de seleção sem vieses
- ✓ Definir de forma clara e concreta os meios para mensurar exposições



TIPOS DE SELEÇÃO

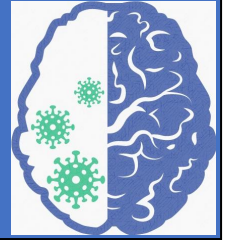
- ❖ **De base populacional:** casos e controles são selecionados de uma população.
 - ❖ *Exemplos: triagem populacional em uma determinada área e período de tempo, registros de hospitais (todos casos ou amostra aleatória).*
 - ❖ *Controles são selecionados mediante uma amostra aleatória da população livre da doença em estudo.*
- ❖ **Aninhado:** casos e controles são selecionados a partir de uma coorte bem definida.



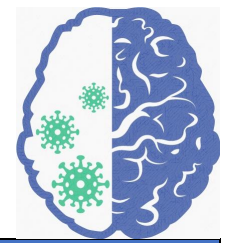
- ❖ **base hospitalar** - casos são selecionados a partir de indivíduos portadores da doença em hospitais ou postos de saúde; os controles são indivíduos que procuram o mesmo serviço de saúde mas não são portadores da doença, ou a partir da população que deu origem aos casos mas que são saudáveis.

**DEFINIR COM CLAREZA CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
E EXCLUSÃO**

Etapas principais nos projetos de caso-controle



1. Elaboração da Pergunta
2. Elaboração da hipótese
3. Definição e seleção dos casos e controles
4. Determinação da condição de exposição



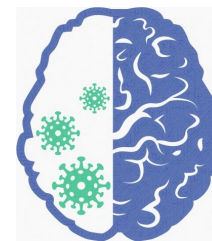
SELEÇÃO DE CONTROLES

PRINCÍPIO

“se o controle fosse caso, seria encontrado onde os casos estão sendo encontrados?”

Devem ser comparáveis aos casos

Pacientes de um mesmo hospital de onde os casos foram selecionados, vizinhos, irmãos, uma amostra aleatória da população.



Seleção dos controles

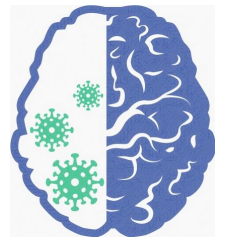
Critérios de inclusão e exclusão:

Determinar fatores prognósticos para a ocorrência de lesão hepática em portadores do vírus da hepatite C

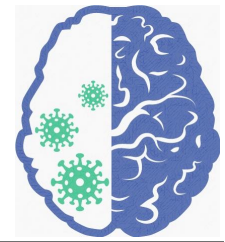
CASOS: indivíduos com marcadores de hepatite C e teste de função hepática anormais

CONTROLES: indivíduos com marcadores de hepatite C, porém sem alterações da função hepática

O **PAREAMENTO** pode ser uma regra simples para selecionar controles

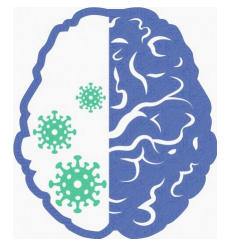


- ❖ Para evitar “**confounders**” já no delineamento
- ❖ Para cada caso é escolhido um ou mais controles, pareados pelo fator de confusão
- ❖ Permite homogeneizar “**confounders**” não mensuráveis (vizinhança, genéticos, etc)
- ❖ A variável pareada não pode ser analisada, mas apenas ser usada para ajuste na análise



Estimativa da exposição

- ✓ Mediante entrevistas, registros, amostras biológicas dos controles
- ✓ O procedimento escolhido deve ser o mesmo para casos e controles (local e circunstância da entrevista devem ser similares)
- ✓ Deve-se ficar atento para a ocorrência de viés de memória ou do observador



Arquitetura básico do Estudo

Exposição ao fator de risco

PASSADO

SIM

NÃO

SIM

NÃO

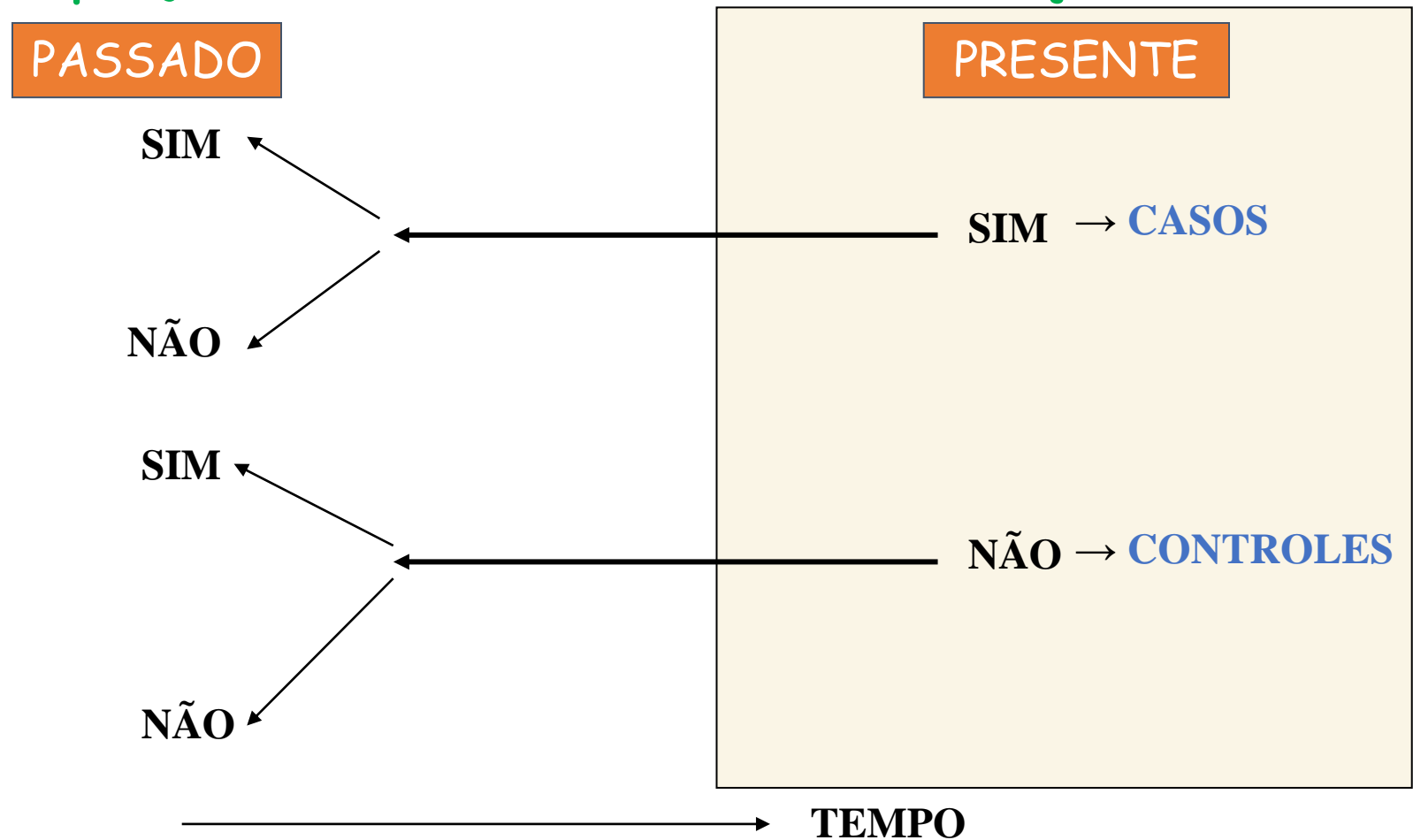
Doença

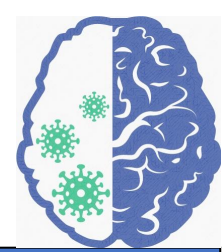
PRESENTE

SIM → CASOS

NÃO → CONTROLES

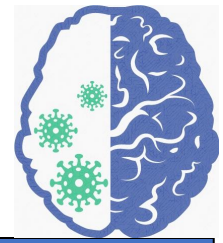
TEMPO





Amostragem

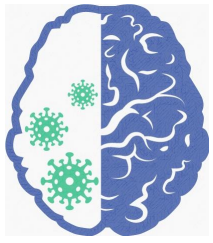
- ❖ Em que medida o grupo escolhido representa todos os indivíduos com a doença
- ❖ O tamanho da amostra é inversamente proporcional ao risco que se pretende detectar
- ❖ Parâmetros utilizados para o cálculo da amostra:
 - Prevalência de exposição na população
 - Valor do OR mínimo a ser detectado
 - Razão entre o número de casos : controles
 - Poder do teste de 80%
 - Nível de significância de 5%



Análise

	CASOS	CONTROLES	
	(Casos expostos)	(Não casos expostos)	
EXPOSTOS	A	B	A + B
	(Casos não expostos)	(Não casos não expostos)	
NÃO EXPOSTOS	C	D	C + D

$$\text{Odds ratio (razão das odds)} = \frac{A \times D}{B \times C}$$



Odds é uma medida de probabilidade

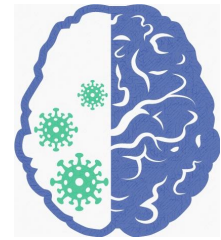
Odds Ratio é o quociente de duas probabilidades complementares entre si:

$$\frac{\text{Odds de exposição dos casos}}{\text{Odds de exposição dos controles}}$$

$$OR = (A \times D) / (B \times C)$$

- OR = 1** ocorrência igual entre expostos e não expostos
- OR > 1** a exposição é um fator de risco para o desfecho
- OR < 1** a exposição é um fator de proteção para o desfecho

A estatística é o teste do χ^2

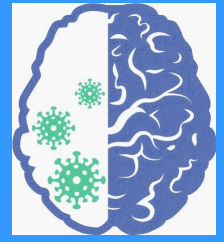


- Resultados do CASO-CONTROLE = TABELA 2x2

Exposição ao álcool	Com Ca de esôfago	Sem Ca de esôfago	Total
Presente	75	152	227
Ausente	10	140	150
Total	85	292	377

- Odds de exposição nos casos: $75/10 = 7,5$
- Odds de exposição nos conroles: $152/140 = 1,0857$
- **OR=6,91 (IC 95%: 3,4-13,9) $\chi^2=35,85$**

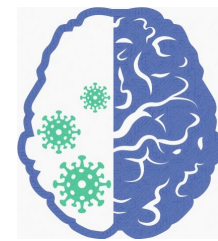
Exemplo atual de CASO-CONTROLE



Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, Li L, Liu D, Gui S, Hu Y, Zheng C. **Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study.** *Int J Med Sci.* 2020 May 18;17(9):1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614. PMID: 32547323; PMCID: PMC7294915.

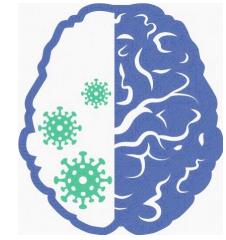
Resumo

Justificativa: Até o momento, a exploração das características clínicas em pacientes graves com COVID-19 eram principalmente do mesmo centro em Wuhan, China. Os dados clínicos em outros centros são limitados. Este estudo tem como objetivo explorar os parâmetros que podem ser usados na prática clínica para prever o prognóstico em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.



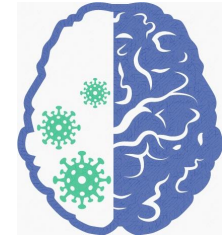
Métodos: Neste estudo de caso-controle, os pacientes com COVID-19 grave admitidos no centro de isolamento entre 27 de janeiro de 2020 a 19 de março de 2020 foram divididos em um grupo que teve alta e grupo que morreu. As informações clínicas foram coletadas e analisadas para os seguintes **Objetivos:**

1. Comparações de características básicas entre dois grupos
2. Fatores de risco para óbito na admissão por meio de regressão logística
3. Mudanças dinâmicas de parâmetros radiográficos e laboratoriais entre dois grupos no curso



Resultados:

124 pacientes com COVID-19 grave na admissão foram incluídos e divididos em grupo de alta (n = 35) e grupo de evento óbito (n = 89). Sexo, SpO₂, frequência respiratória, pressão diastólica, neutrófilos, linfócitos, proteína C reativa (CRP), procalcitonina (PCT), lactato desidrogenase (LDH) e D dímero foram significativamente correlacionados com eventos de morte identificados por regressão logística bivariada. A regressão logística multivariada adicional demonstrou um ajuste de modelo significativo com índice C de 0,845 (p <0,001), em que SpO₂ ≤89%, linfócitos ≤0,64 × 10⁹ / L, PCR > 77,35mg / L, PCT > 0,20μg / L, e LDH > 481U / L foram os fatores de risco independentes com os ORs de 2,959, 4,015, 2,852, 3,554 e 3,185, respectivamente (p <0,04).

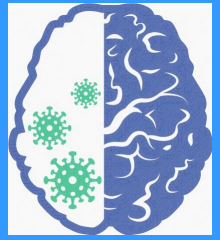


Conclusões:

Na admissão, os níveis de SpO₂, linfócitos, PCR, PCT e LDH podem prever o prognóstico de pacientes com COVID-19 grave. A inflamação sistêmica com disfunção cardíaca induzida foi provavelmente a principal razão para eventos de morte em COVID-19 grave, exceto para síndrome do desconforto respiratório agudo.

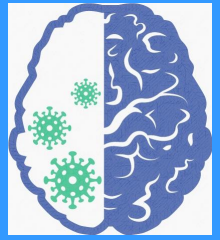
Palavras-chave: COVID-19; Cuidados intensivos; Prognóstico; Radiografia; Fatores de risco.

VANTAGENS



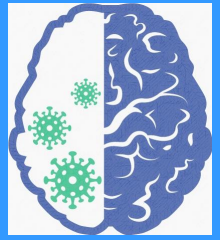
- ✓ Eficientes em termos de tempo e custo = doenças com longos períodos de latência e doenças raras
- ✓ Permite avaliar ao mesmo tempo uma grande variedade de exposições etiológicas potenciais
- ✓ Permite estudar relações (interações) entre exposições
- ✓ Menor N, viabilizando exames/testes mais dispendiosos e laboriosos
- ✓ Evita perdas de seguimento

APLICAÇÕES NA SAÚDE PÚBLICA



- ✓ avaliação de eficácia de vacinas
- ✓ investigações de epidemias (surto)
- ✓ avaliar intervenções/tratamentos.

LIMITAÇÕES



✓ VIÉS DE SELEÇÃO

Casos e controles devem ser oriundos da mesma população

✓ VIÉS DE CLASSIFICAÇÃO

Critérios clínicos bem definidos, exames laboratoriais sensíveis e específicos