



INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UFF

MEB Departamento de
Epidemiologia e
Bioestatística



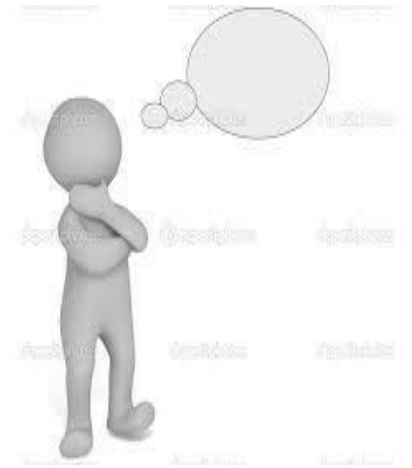
Epidemiologia Analítica

**Estudos de risco:
Estudos caso-controle**

AULA DE HOJE

Objetivos:

- Conhecer o STROBE statement;
- Realizar a leitura crítica de um artigo científico;
- Apresentar os princípios básicos de um estudo caso-controle:
 - ✓ Seleção de casos e controles
 - ✓ Análise
 - ✓ Principais potencialidades e limitações.



STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *case-control studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	<i>(a)</i> Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract <i>(b)</i> Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<i>(a)</i> Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>(b)</i> For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case

Interpregnancy interval and risk of stillbirth: a population-based case control study

Priya M. Gupta, MPH ^{a,*}, Alexa A. Freedman, PhD ^a, Michael R. Kramer, PhD ^a,
Robert L. Goldenberg, MD ^b, Marian Willinger, PhD ^c, Barbara J. Stoll, MD ^d,
Robert M. Silver, MD ^e, Donald J. Dudley, MD ^f, Corette B. Parker, DrPH ^g,
Carol J.R. Hogue, MPH, PhD ^a

Annals of Epidemiology 35 (2019) 35–41

- Abstract
- Introduction
- Methods
- ✓ Study Design and participants
- ✓ Research objectives and modeling techniques
- ✓ Exclusions

✓ Objective 1:

- Outcome
- Covariates
- Exposure

✓ Objective 2

➤ Results

➤ Discussion

➤ Conclusion

Interpregnancy interval and risk of stillbirth: a population-based case control study

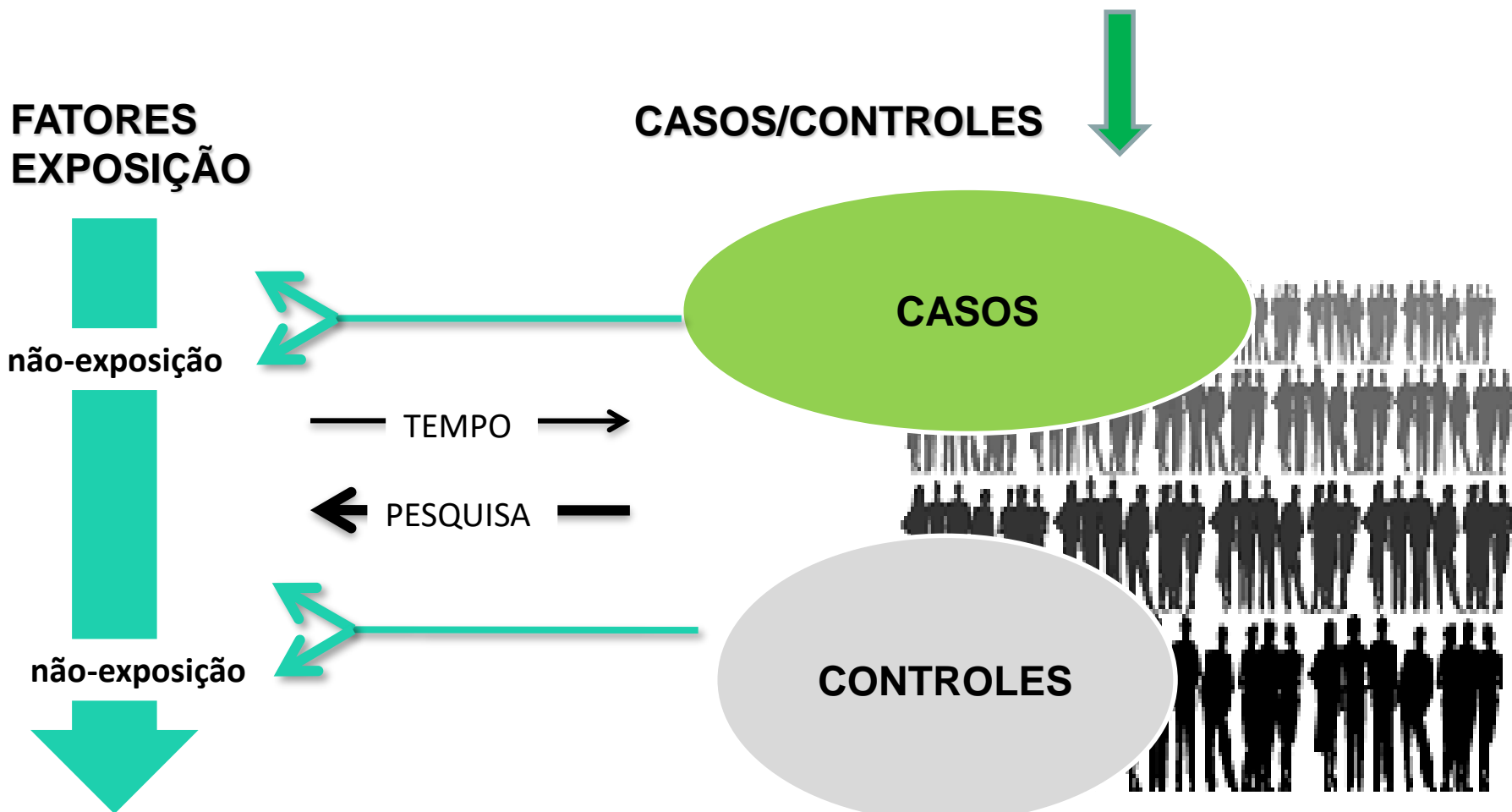
Priya M. Gupta, MPH ^{a,*}, Alexa A. Freedman, PhD ^a, Michael R. Kramer, PhD ^a,
Robert L. Goldenberg, MD ^b, Marian Willinger, PhD ^c, Barbara J. Stoll, MD ^d,
Robert M. Silver, MD ^e, Donald J. Dudley, MD ^f, Corette B. Parker, DrPH ^g,
Carol J.R. Hogue, MPH, PhD ^a

Annals of Epidemiology 35 (2019) 35–41

Estudo caso-controle: definição

- Um estudo caso-controle é um tipo de estudo observacional que se inicia com a seleção de um grupo de pessoas portadoras de uma doença ou condição específica (*casos*), e um outro grupo de pessoas que não sofrem dessa doença ou condição (*controles*).
- O propósito desse tipo de estudo é identificar características (*exposições ou fatores de risco*) que ocorrem em maior (*ou menor*) frequência entre casos do que entre controles.

Desenho: estudo caso-controle



OBJETIVOS DO ESTUDO?



OBJETIVOS DO ESTUDO?

Our primary objective was to evaluate whether IPI is an independent risk factor for stillbirth. Our secondary objective was to quantify the proportion of the association between prior pregnancy loss and subsequent stillbirth risk that may be attributed to a short IPI.

- Abstract
- Introduction
- **Methods**
- ✓ **Study Design and participants**
- ✓ Research objectives and modeling techniques
- ✓ Exclusions

- ✓ Objective 1:
 - Outcome
 - Covariates
 - Exposure
- ✓ Objective 2
- Results
- Discussion
- Conclusion

POPULAÇÃO DO ESTUDO?



POPULAÇÃO DO ESTUDO?

The Stillbirth Collaborative Research Network (SCRN), a multi-site, population-based case-control study of stillbirth conducted between 2006 and 2008, included catchment areas of Rhode Island and selected counties within four states: Massachusetts, Georgia, Texas, and Utah. Investigators identified 59 hospitals for enrollment to ensure access to at least 90% of pregnancies ending in either live birth or stillbirth to residents of the various catchment areas [16]. Study participants included those who resided in one of the catchment areas, were ≥ 13 years of age, and identified for participation before discharge from the study hospital.

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS



DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS

- **Ter critérios claros para definir a doença**
- Amostragem direta dos casos dentro de uma população-fonte;
- Pode realizar amostragem aleatória;
- Seleção deve ser independente do status de exposição.

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS

➤ Conceitualmente:

Definição **precisa** de quem será caso;

- ✓ Estabelecer critérios diagnósticos precisos
- ✓ Definir espectro da doença a ser estudado

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS

➤ Operacionalmente:

Formas de captação (hospitalar, populacional)

- ✓ Autorreferidos
- ✓ Screening
- ✓ Bases de dados
- ✓ Sistemas de Informação

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS

➤ Casos Incidentes X Prevalentes



DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS

➤ Casos Incidentes X Prevalentes

Incidentes

- Mais demorado
- Maior custo

Prevalentes

- Difícil determinar se a característica em estudo está relacionada ao prognóstico ou à sua causa
- Influência da duração da doença (estão vivos e ainda doentes) - mistura de fatores etiológicos e prognósticos
- Modificação de hábitos por causa da doença

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS

Outcome

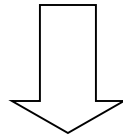
Stillbirth cases were defined as all women who experienced a fetal death ≥ 20 completed weeks' gestation

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CONTROLES



DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CONTROLES

os controles devem ser vistos como uma amostra da população (coorte) que produziu os casos



uma vez que são selecionados para estimar a frequência da exposição nessa população (coorte)

- Base populacional (simulando uma coorte)
- Acurácia semelhante (mesma qualidade de informação que os casos)
- Estar sob risco, ou seja, ter oportunidade de exposição
- O número de casos e controles não precisa ser igual (máximo 4:1)

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CONTROLES

Fonte de Controles: Exemplos

Casos	Controles
Todos os casos na comunidade	Amostra aleatória da comunidade
Todos os casos diagnosticados em todos os hospitais na comunidade	Amostra de pacientes sem a doença do caso nos mesmos hospitais
Todos os casos diagnosticados em um único hospital	Amostra de pacientes sem a doença do caso no mesmo hospital
Todos os casos diagnosticados em um ou mais hospitais	Amostra de vizinhos

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CONTROLES

A weighted sample of controls included women with a live birth ≥ 20 completed weeks' gestation

CASOS



Stillbirths

953 Eligible Stillbirths

290 Excluded

- 126 not approached
- 164 refused to participate

663 Enrolled (cases)

49 Excluded from analysis
(missing maternal interview
or prenatal chart
abstraction)

8 Excluded therapeutic
abortion or fetal reduction in
pregnancy prior to the index

**291 Stillbirths in final analysis
sample**

CONTROLES



Livebirths

3088 Eligible Livebirths

1156 Excluded

- 394 not approached
- 762 refused to participate

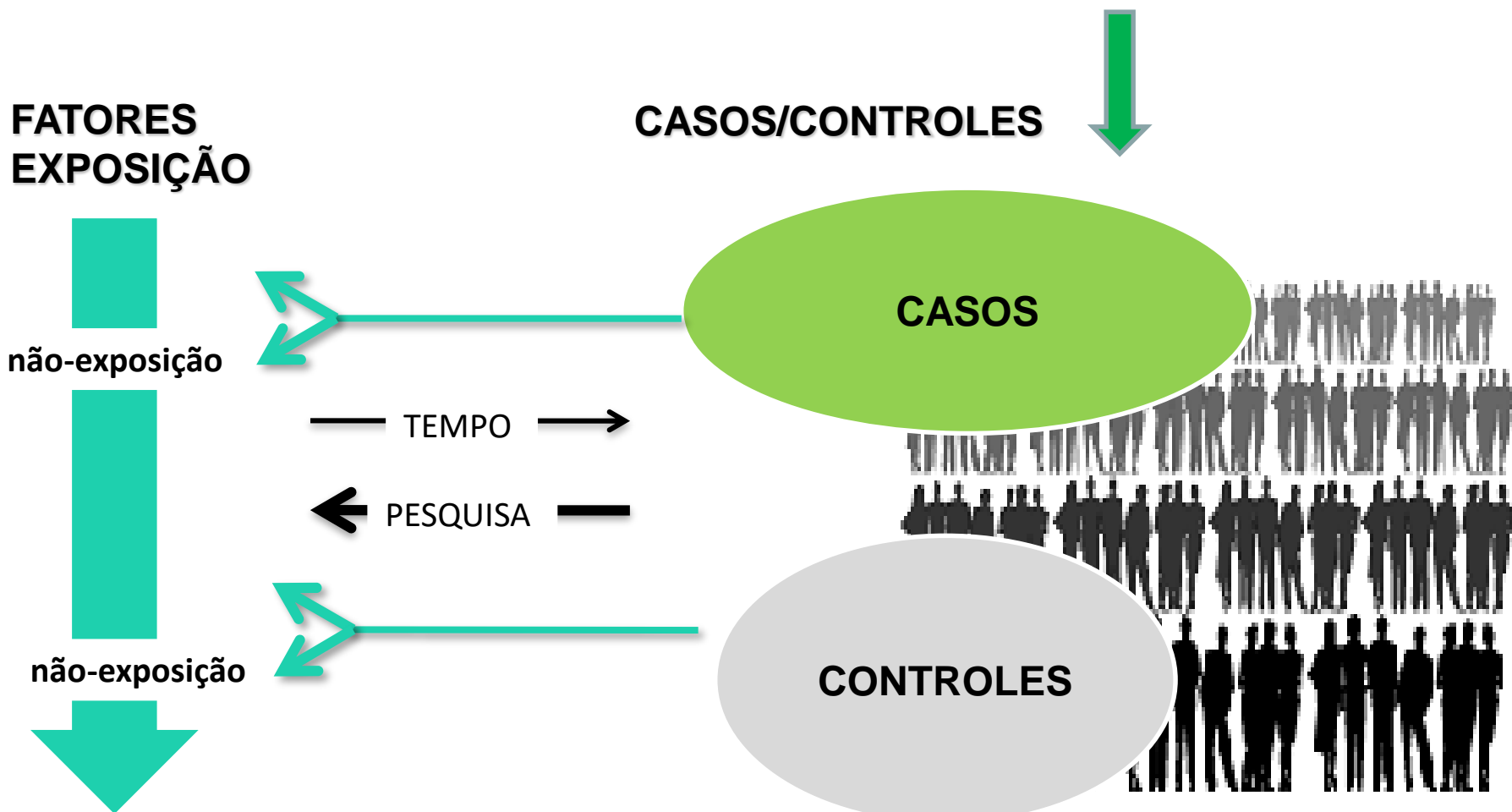
1932 Enrolled (controls)

116 Excluded from analysis
(missing maternal interview
or prenatal chart
abstraction)

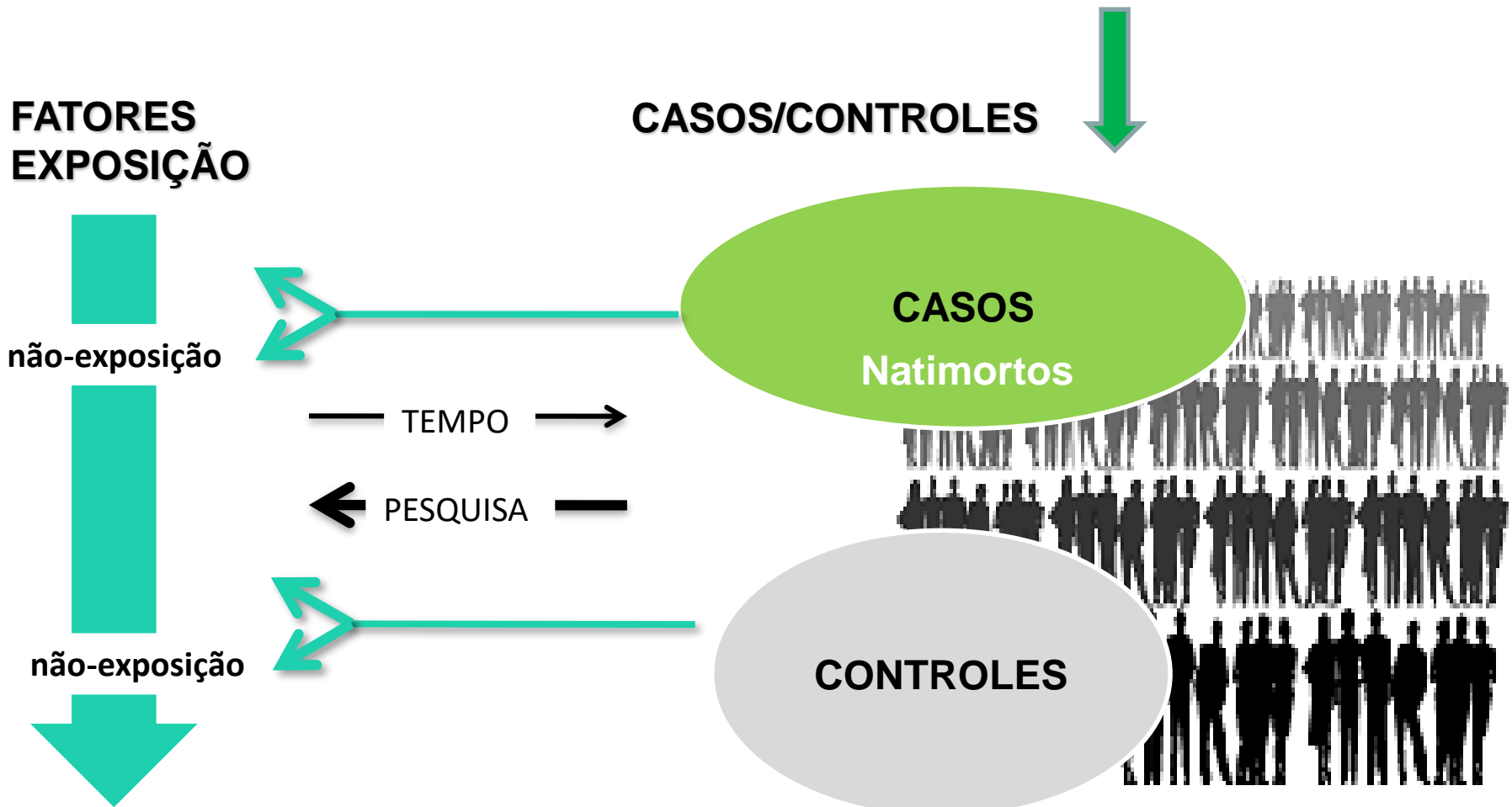
16 Excluded therapeutic
abortion or fetal reduction in
pregnancy prior to the index

**985 Livebirths in final analysis
sample**

Desenho: estudo caso-controle



Desenho: estudo caso-controle



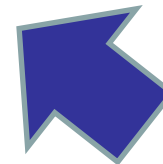
EXPOSIÇÃO?



EXPOSIÇÃO?

Exposure

IPI, a continuous variable, was calculated as the number of months between the date the pregnancy before the index pregnancy ended and the estimated date of the woman's LMP before the index pregnancy. We categorized IPI into six categories. Consistent with prior studies, the reference category for IPI is 18–23 months. Short IPIs included <6, 6–11, and 12–17 months. Long IPIs included 24–59 and 60–100 months.

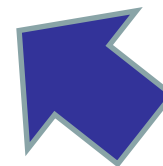


OBJETIVO 1

COVARIÁVEIS

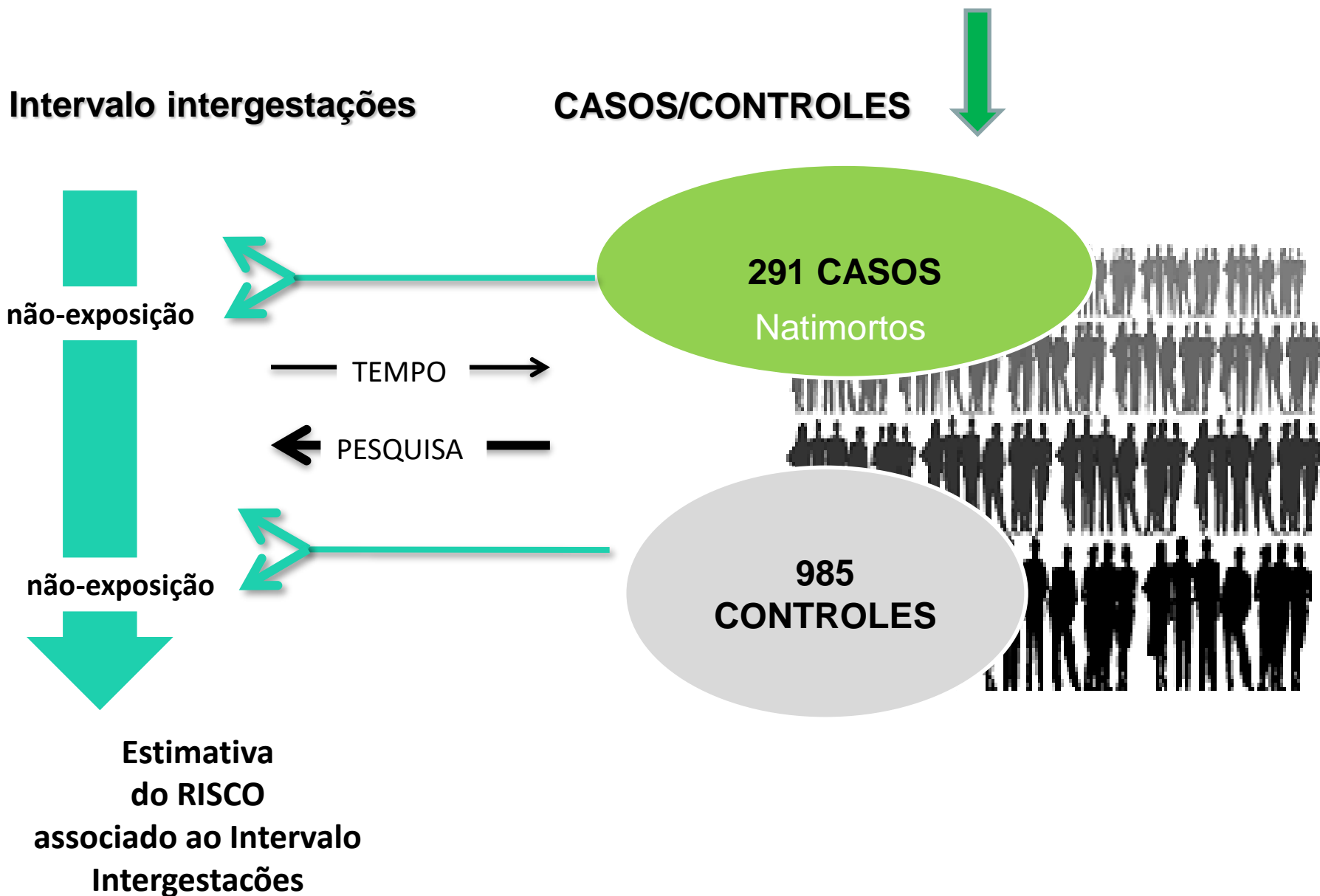
Covariates

Maternal characteristics were collected using a standardized maternal interview. Ten maternal characteristics were evaluated as potential effect modifiers and confounders. These were age, race, body mass index (BMI), education level, insurance status, smoking status, alcohol status, marital status, use of assisted reproductive technology, and prior pregnancy outcome. All covariates, including maternal age, were measured from the start of the interval. Prior pregnancy outcome was categorized into four groups: spontaneous abortion, ectopic pregnancy, and molar pregnancy; stillbirth; prior preterm live birth; and prior term live birth.



OBJETIVO 1

Desenho: estudo caso-controle



- Abstract
- Introduction
- **Methods**
- ✓ Study Design and participants
- ✓ **Research objectives and modeling techniques**
- ✓ Exclusions

- ✓ Objective 1:
 - Outcome
 - Covariates
 - Exposure
- ✓ Objective 2
 - Results
 - Discussion
 - Conclusion

Research objectives and modeling techniques

We used multivariable logistic regression to evaluate whether IPI was an independent risk factor for stillbirth. We conducted a mediation analysis to explore our secondary objective of quantifying the proportion of the association between prior pregnancy loss and subsequent stillbirth risk that may be explained by short IPI.

RESULTADOS?



RESULTADOS?

Table 1

Sociodemographic and pregnancy characteristics of study participants by outcome

Study population characteristics	Stillbirths		Live births		P-value [†]
	n (n _w)	% _w	n (n _w)	% _w	
	291 (294)	28	985 (757)	72	
Interpregnancy interval [*]					
< 6 mo	44 (44)	17.3	77 (51)	7.2	<.01
6–11 mo	33 (34)	13.3	130 (94)	13.2	
12–17 mo	37 (38)	14.9	150 (125)	17.6	
18–23 mo	23 (25)	9.9	110 (96)	13.6	
24–59 mo	73 (73)	28.6	352 (279)	39.3	
60–100 mo	43 (41)	16.0	97 (65)	9.1	

RESULTADOS?

Table 1

Sociodemographic and pregnancy characteristics of study participants by outcome

Study population characteristics	Stillbirths		Live births		P-value†
	n (%)	%‡	n (%)	%w	
Interpregnancy interval*				72	
< 6 mo	44 (44)	17.3	77 (51)	7.2	<.01
6–11 mo	33 (34)	13.3	130 (94)	13.2	
12–17 mo	37 (38)	14.9	150 (125)	17.6	
18–23 mo	23 (25)	9.9	110 (96)	13.6	
24–59 mo	73 (73)	28.6	352 (279)	39.3	
60–100 mo	43 (41)	16.0	97 (65)	9.1	

Análise descritiva segundo casos e controles

Como calculo a força da associação
entre intervalo intergestação e
natimortalidade?



CHANCE
DE **EXPOSIÇÃO** EM
DOENTES

CHANCE
DE **EXPOSIÇÃO** EM
NAO DOENTES

expostos
doentes
(a)

expostos
não doentes
(b)

RAZÃO DE
CHANCES =

não expostos
doentes
(c)

não
expostos
não doentes
(d)

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

CHANCE
DE **EXPOSIÇÃO** EM
DOENTES

expostos
doentes
44

não expostos
doentes
23

CHANCE
DE **EXPOSIÇÃO** EM
NAO DOENTES

expostos
não doentes
77

não
expostos
não doentes
110

RAZÃO DE
CHANCES =


$$\text{OR} = (44/23)/(77/110) = 1,91/0,7 = 2,73$$

Interpretando Razão de chances ou odds ratio (OR)


OR=1

- As chances de casos e controles serem expostos são as mesmas.
NÃO HÁ ASSOCIAÇÃO (OU ASSOCIAÇÃO NULA)

OR>1

- Indica maior exposição entre os casos do que entre os controles
exposição aumenta as chances do desfecho \approx risco 
fator de risco

OR<1

- Indica menor exposição entre os casos do que entre os controles
exposição diminui as chances do desfecho \approx risco 
fator de proteção

Significância estatística

Table 1

Sociodemographic and pregnancy characteristics of study participants by outcome

Study population characteristics	Stillbirths		Live births		P-value [†]
	n (n _w)	% _w	n (n _w)	% _w	
	291 (294)	28	985 (757)	72	
Smoking status [†]					
Did not smoke	235 (237)	80.8	855 (667)	88.5	.01
Smoked during 3 mo prior/during pregnancy, < 10 cigarettes	25 (25)	8.7	68 (46)	6.1	
Smoked during 3 mo prior/during pregnancy, ≥ 10 cigarettes	31 (31)	10.5	59 (41)	5.4	

P-Valor

Qual é a probabilidade de encontrar um determinado resultado (OR) a partir de uma amostra aleatória, sob a hipótese nula?

Se for muito pequena, posso aceitar a hipótese alternativa

Tabagismo e natimortalidade: $p = 0,01$

- Para haver **significância estatística**, geralmente considera-se que o **p-valor deve ser inferior a 0,05 (5%)**;

Intervalo de confiança (95%)

Qual é a faixa de valores que o resultado (RR) pode assumir em uma probabilidade de 95%?

IPI < 6 meses: OR = 3,3 (1,8 – 6,2)



IPI 60-100 meses: OR = 2,4 (1,3 – 4,4)

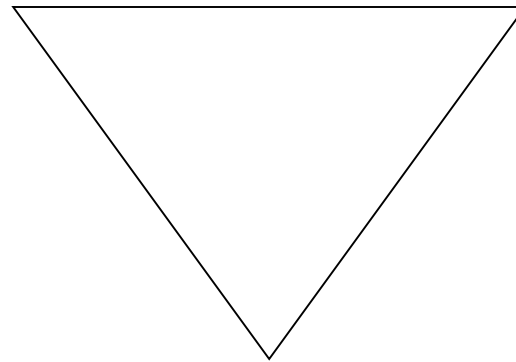


Confundimento

Exposição (fator de risco ou proteção)

Desfecho

IPI



Natimortalidade

Fator de confundimento

tabagismo

É um outro fator que, de forma independente, é risco ou proteção para o desfecho.

Este fator está relacionado com a exposição (maior ou menor frequência entre os expostos)

Este fator não faz parte da cadeia causal entre a exposição e o desfecho

OR ajustado

Table 2

Odds ratios for stillbirth association with short interpregnancy intervals

Inter-pregnancy interval	Model 1*		Model 2†	
	OR	95% confidence interval	OR	95% confidence interval
<6 mo	3.3	1.8, 6.2	1.6	0.8, 3.4
6–11 mo	1.4	0.7, 2.6	1.1	0.5, 2.1
12–17 mo	1.2	0.6, 2.1	1.1	0.6, 2.1
18–23 mo	Reference		Reference	

* Model contains only exposure and outcome of interest. Weighted observations in model: SB 137, LB 467.

† Model controls for all confounders: age, race, education, insurance, BMI, smoking, alcohol, marital status, ART, and prior pregnancy outcome. Weighted observations in model: SB 131, LB 462.

Análise bruta e ajustada – associação é independente dos demais fatores estudados?

OR ajustado

Table 3
Odds ratios for stillbirth association with long interpregnancy interval

Inter-pregnancy interval	Model 1*		Model 2†	
	OR	95% confidence interval	OR	95% confidence interval
18–23 mo	Reference		Reference	
24–59 mo	1.0	0.6, 1.7	1.0	0.6, 1.8
60–100 mo	2.4	1.3, 4.4	2.4	1.2, 4.5

* Model contains only exposure and outcome of interest. Weighted observations in model: SB 139, LB 559.

† Model controls for all confounders: age, race, education, insurance, BMI, smoking, alcohol, marital status, ART, and prior pregnancy outcome. Weighted observations in model: SB 133, LB 552.

LIMITAÇÕES?

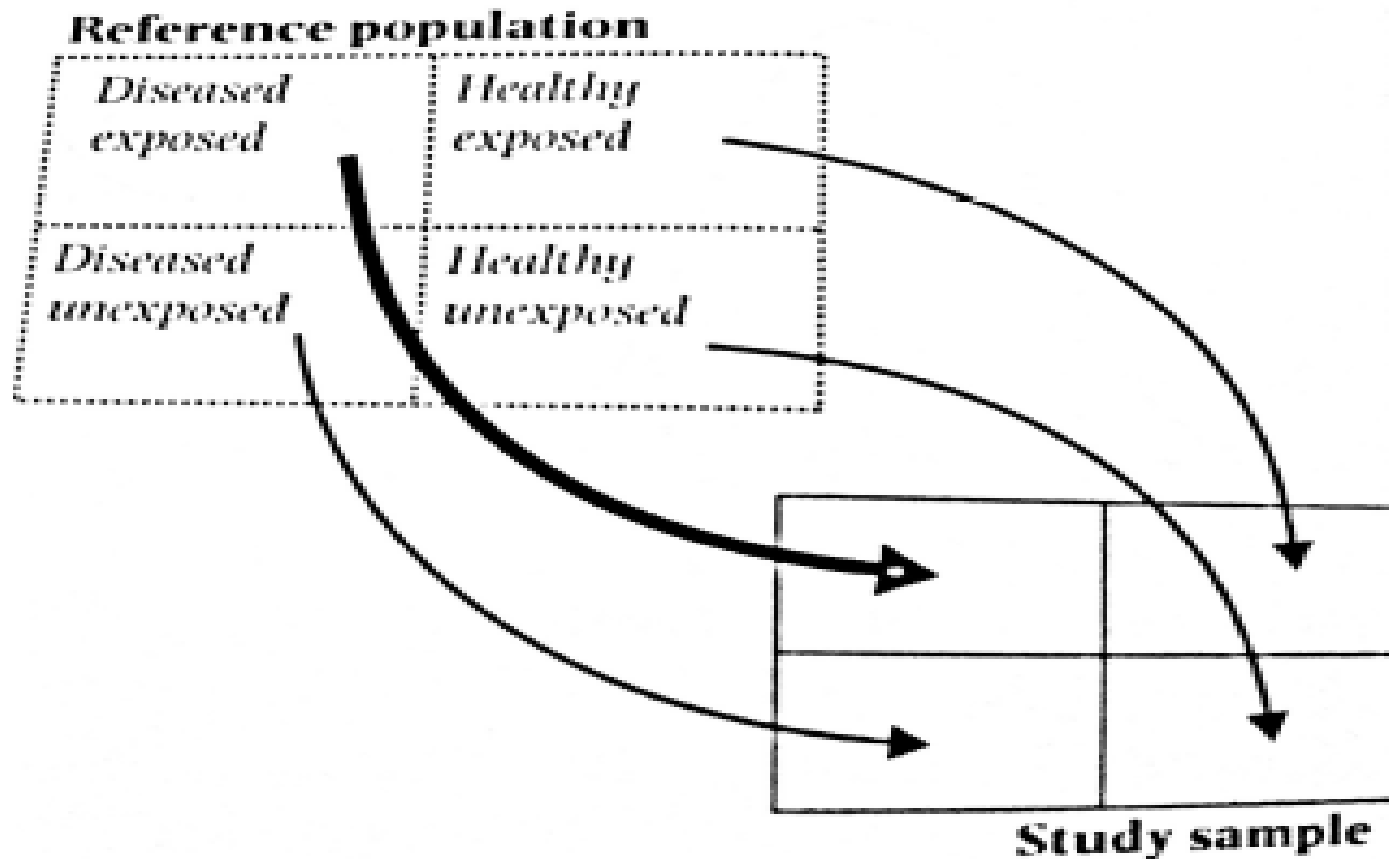


LIMITAÇÕES?

- Mais suscetível a viés de seleção
- Mais suscetível a viés de informação
- Inadequado para exposições raras
- Não é possível obter estimativas de incidência da doença

LIMITAÇÕES?

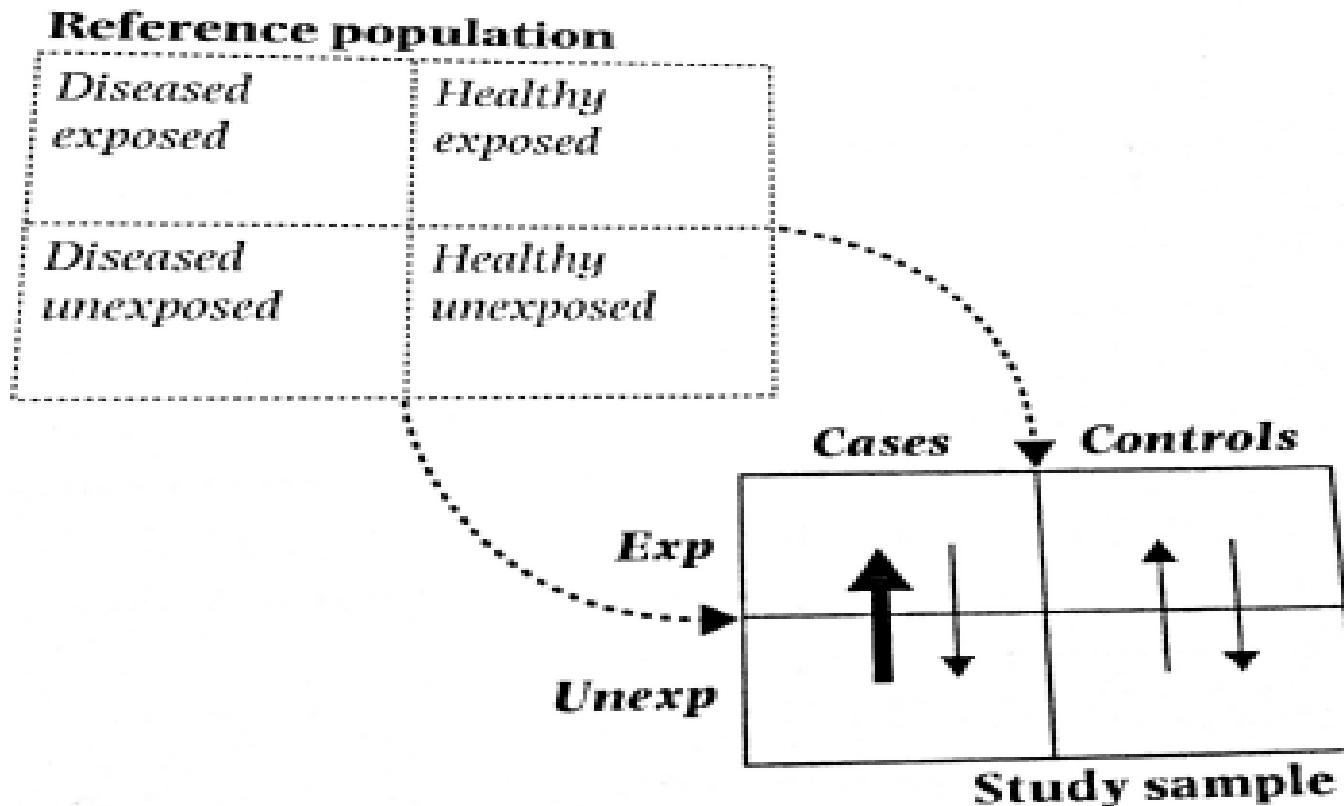
- **Mais suscetível a viés de seleção**
- Mais suscetível a viés de informação
- Inadequado para exposições raras
- Não é possível obter estimativas de incidência da doença



Casos expostos apresentam maior probabilidade de serem incluídos no estudo

LIMITAÇÕES?

- Mais suscetível a viés de seleção
- **Mais suscetível a viés de informação**
- Inadequado para exposições raras
- Não é possível obter estimativas de incidência da doença



Casos não expostos apresentam maior probabilidade de informar erroneamente seu status de exposição em relação aos controles

LIMITAÇÕES?

This study has several limitations. First, the SCRNs retrospectively collected maternal obstetric history before the index pregnancy. Detailed information regarding pregnancy history was supposed to be recorded in chronological order; therefore, the most recent pregnancy or the pregnancy most relevant for this analysis would happen toward the end of the maternal interview. Recalling the details of previous pregnancies is time-consuming for both researchers and mothers. In addition, recalling adverse pregnancy outcomes may be emotionally exhausting for mothers. Information regarding the date the pregnancy ended, LMP, and birth outcome may all be subject to misclassification or recall bias. Finally, the sample size did not support further stratification of stillbirth risk by other covariates of interest.

POTENCIALIDADES

- Relativamente barato
- Permite investigação simultânea de uma maior variedade de possíveis fatores de risco
- Útil para estudo de doenças raras
- Tamanho de amostra menor
- Mais rápido

