

# Entendendo a pesquisa clínica IV: estudos de caso controle

Understanding the clinical research IV: case-control studies

Marco Aurelio Oliveira<sup>1</sup>  
Guillermo Coca Vellarde<sup>2</sup>  
Renato Augusto Moreira de Sá<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Epidemiologia  
Estudos de casos e controles  
Pesquisa biomédica

## Keywords

Epidemiology  
Case-control studies  
Biomedical research

## Resumo

O desenho de um estudo pode ser definido como a forma em que se incluem e comparam os sujeitos da pesquisa com determinadas características. Os estudos são divididos habitualmente em experimentais e não experimentais (observacionais), onde a diferença está na possibilidade do investigador ter ou não controle sobre a exposição de um fator (agente etiológico ou terapêutico). Nos concentraremos aqui no estudo de caso-controle. Um estudo caso-controle é um estudo observacional para determinar se uma exposição está associada com um desfecho. De maneira simplificada, identificar um grupo conhecido por ter o desfecho (casos) e um grupo conhecido por não tê-lo (controles), olhando para trás no tempo para saber quais indivíduos em cada grupo tiveram a exposição e comparar a frequência da exposição no grupo caso com o grupo controle.

## Abstract

The study design can be defined as the way in which they include and compare the subjects participant with certain characteristics. The studies are usually classified as experimental and non-experimental (observational), whose difference is the possibility of the researcher to control the exposure of a factor (etiological or therapeutic agent). We will focus here on the case-control study. The cohort study is an observational study designed to help determine if an exposure is associated with an outcome. In short words, the case-control study identify a group known to have the outcome (cases) and a group known to be free of the outcome (controls). It looks back in time to learn which subjects in each group had the exposure and compare the frequency of the exposure in the case group to the control group.

Estudo realizado no Hospital Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Professor de Ginecologia da Faculdade de Medicina da UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Professor do Departamento de Estatística da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Pesquisador em Medicina Fetal Unidade de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional Fernandes Figueira (IFF-Fiocruz) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Renato Augusto Moreira de Sá – Unidade de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional Fernandes Figueira – Avenida Rui Barbosa, 716 – Flamengo – CEP: 22250-020 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: renato.sa@iff.fiocruz.br

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Nestes últimos artigos da série “Entendendo a pesquisa clínica”, estamos abordando os estudos observacionais analíticos que, em geral, são longitudinais (se estendem no tempo) e, dentro deles, distinguimos dois grupos: estudo de coorte e de caso controle. Nesta revisão, abordaremos o segundo.

Os estudos caso-controle podem parecer simples de entender, mas muitos clínicos tropeçam neles porque este tipo de estudo é, no mais das vezes, retrospectivo. Os grupos de estudo são definidos pelo desfecho, diferente do estudo de coorte cujos grupos são definidos pela exposição<sup>1</sup>.

Embora mais fáceis de serem feitos, eles também podem acarretar ou trazer em mais erros. Cinco principais noções devem orientar os investigadores que fazem ou leitores que avaliam estudos de caso-controle:

1. os investigadores devem definir explicitamente os critérios para o diagnóstico de um caso e os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção;
2. os controles devem vir da mesma população que os casos e sua seleção deve ser independente das exposições de interesse;
3. os investigadores devem mascarar os coletores (“cegamento”) de dados para o *status* de caso ou controle de participantes ou, se impossível, pelo menos mascará-los para a hipótese principal do estudo;
4. coletores de dados precisam de treinamento para aferir a exposição de um modo semelhante a partir de casos e controles;
5. os investigadores devem definir os fatores de confundimento em estudos caso-controle na fase de concepção ou, se não for possível ou desejável o pareamento, os confundidores devem ser ajustados com técnicas analíticas.

A devoção de atenção meticulosa a esses pontos aumenta a validade dos resultados e reforça a confiança do leitor nas conclusões<sup>1</sup>.

Para introduzir o conceito do estudo de caso-controle, podemos fazer a seguinte pergunta:

O consumo de álcool aumenta a incidência de câncer de pâncreas? Estudo caso-controle publicado em 1989 mostrou aumento significativo da doença em quem consumia maiores quantidades de cerveja<sup>1</sup>. Considerando esta possibilidade, podemos delinear um estudo caso-controle hipotético, como exemplificado a seguir.

Primeiro vamos considerar como seria a abordagem de um estudo de coorte para este problema<sup>2</sup>. Os pesquisadores conseguiram identificar uma coorte de 1.000 adultos que ingerem regularmente álcool e outra coorte de 1.000 adultos que não ingerem álcool.

Após a exclusão de adultos com problemas no pâncreas no início do estudo, os pesquisadores observaram cada coorte para o desenvolvimento do câncer de pâncreas (CP) durante o seguimento. Os dados obtidos com esta abordagem são apresentados na Tabela 1.

Estes dados não indicam uma diferença na incidência de câncer de pâncreas, comparando adultos que consomem álcool com aqueles que não consomem; porém, existem poucos casos de câncer de pâncreas neste estudo para chegarmos a uma conclusão significativa. Neste exemplo, o desenho do estudo de coorte é ineficiente porque o desfecho (câncer de pâncreas) ocorre com pouca frequência.

E se o desenho do estudo de coorte fosse revertido? Se em vez de começar com coortes de expostos (os que consomem álcool) e não expostos (os que não consomem álcool), os investigadores comessem identificando adultos com e sem o desfecho de interesse, ou seja, o câncer de pâncreas?

Podemos pensar em um estudo, no qual os pesquisadores identificaram 1.300 adultos com câncer de pâncreas, numa base eletrônica de boa qualidade, em um determinado país. Eles usaram a mesma base de dados para determinar se os casos eram consumidores habituais de álcool antes do desenvolvimento do câncer de pâncreas.

Os dados da Tabela 2 demonstram uma proporção aparentemente alta (77%) de consumo de álcool nos pacientes que sofrem de câncer de pâncreas. O próximo passo seria comparar essa proporção com pacientes semelhantes (em idade, sexo, etc.), mas que não tenham CP.

Os pesquisadores usaram a mesma base de dados para obterem os dados que constam da Tabela 3. Esta tabela demonstra que

**Tabela 1** - Consumo de cerveja e câncer de pâncreas: um estudo de coorte

Consumo de cerveja	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim	Não	
Sim	5	995	1.000
Não	6	994	1.000

**Tabela 2** - Consumo de álcool entre os 1,300 pacientes com câncer de pâncreas

Consumo de álcool	n (%)
Sim	1.000 (77%)
Não	300 (23%)
Total	1.300

**Tabela 3** - Consumo de álcool entre os 4.500 adultos sem câncer de pâncreas

Consumo de álcool	n (%)
Sim	3.200 (71%)
Não	1.300 (29%)
Total	4.500

a proporção de adultos sem CP e que consomem álcool (71%) é discretamente mais baixo que o grupo com CP (o que fala a favor do álcool ser fator de risco para CP).

Os resultados do estudo são mais bem apreciados através da apresentação conjunta dos dados relativos aos doentes e aos não doentes. Os dados da Tabela 4 ilustram este conceito. O estudo caso-controle começa com doentes e indivíduos não doentes e, em seguida, verifica os seus *status* de exposição prévio ao desenvolvimento da doença. Estudos caso-controle realizados corretamente podem ser usados para sugerir relações causais importantes.

## Entendendo os Estudos Caso-Controle

O primeiro passo para a realização de um bem sucedido estudo caso-controle é a seleção cuidadosa dos casos e dos controles.

### Seleção dos casos

#### Especificar bem a doença em questão

Uma definição bem específica da doença é desejada em estudos caso-controle para garantir que a doença em questão está realmente presente entre os indivíduos que estão sendo definidos como casos. Esta estratégia pode exigir a exclusão de indivíduos com formas mais leves de uma determinada doença (ou incluí-los e melhorar a precisão diagnóstica), a fim de se concentrar em casos mais avançados, que podem ser diagnosticados com maior segurança. Em contrapartida, é geralmente menos importante dedicar recursos extras para confirmar que os indivíduos do grupo controle são verdadeiramente livres da doença em questão. Os estudos caso-controle geralmente investigam doenças raras (de baixa incidência, difíceis de serem estudadas em uma coorte), pouco prováveis de estarem presentes nos indivíduos selecionados aleatoriamente para o grupo controle<sup>3</sup>.

#### Selecionar casos incidentes

Normalmente, o objetivo dos estudos caso-controle é estudar o desenvolvimento da doença;

portanto, casos incidentes (novos) da doença são geralmente preferidos do que os casos crônicos, de longa duração. Uma razão

para focar nos casos incidentes é estabelecer se a exposição de interesse (como o consumo de álcool) esteve claramente presente antes da ocorrência da doença<sup>1-3</sup>.

Por exemplo, a seleção de adultos com CP de longa data pode dificultar a comprovação de consumo de álcool antes do desenvolvimento da doença (por exemplo, pode ter começado a beber depois que soube da doença há alguns anos e não antes — mais difícil de diferenciar com o passar do tempo). Uma segunda razão para a escolha dos casos incidentes é que a alternativa — a seleção de casos crônicos — pode atrapalhar o estudo da etiologia da doença caso esta interfira na sobrevivência do indivíduo<sup>2</sup>. Para ilustrar este conceito, considere um estudo caso-controle, que avalia se os marcadores séricos do estresse oxidativo estão relacionados com o acidente vascular cerebral (AVC). Os investigadores começam pela identificação de indivíduos com AVC (casos) e aqueles sem AVC (controles) e, em seguida, medem os marcadores do estresse oxidativo em amostras de soro que foram coletadas há 10 anos. Se os pesquisadores selecionassem como casos somente os indivíduos com AVC crônico, eles estariam estudando os “sobreviventes do AVC”, cuja sobrevivência poderia estar relacionada com certas características saudáveis, incluindo menores níveis de marcadores séricos do estresse oxidativo. O resultado poderia anular artificialmente a associação positiva entre os níveis elevados de estresse oxidativo e AVC (ser uma associação negativa artificial — quanto maiores os níveis dos marcadores, menores as chances de AVC — entre os marcadores séricos do estresse oxidativo e o AVC)<sup>2,3</sup>.

### Seleção dos controles

#### Selecionar controles da mesma base populacional dos casos

Os estudos caso-controle comparam a frequência da exposição (como o consumo de álcool) entre os indivíduos que tem uma doença e os indivíduos que não têm a doença. A interpretação dos resultados de um estudo caso-controle depende do pressuposto de que o grupo controle foi obtido de uma população adequada para estimar a frequência da exposição.

O objetivo geral é a obtenção de controles que derivam da mesma base da população que os casos<sup>4</sup>. No exemplo do estudo do CP, os casos do estudo poderiam ter sido selecionados a partir do sistema nacional de saúde da Suécia, onde o banco de dados tem boa qualidade e a ingestão de álcool é relativamente alta. Se os investigadores, em vez de selecionarem o grupo controle da Suécia, selecionassem os controles de um país diferente, onde a ingestão de álcool é menos comum (como os países muçulmanos), teriam observado uma maior proporção de consumo de álcool entre os casos (da Suécia, que na média ingerem mais álcool), levando à conclusão falsa de que a ingestão de álcool é mais comum entre os portadores de CP<sup>2,3</sup>.

**Tabela 4** - Consumo de álcool e câncer de pâncreas: estudo caso-controle

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (n=1.300)	Não (n=4.500)	
Sim	1.000 (77%)	3.200 (71%)	4.200
Não	300 (23%)	1.300 (29%)	1.600

Os controles devem ter a mesma oportunidade de serem selecionados como casos se, ao invés de saudáveis, fossem ou se tornassem doentes

No estudo do CP, os controles tiveram a mesma oportunidade de serem diagnosticados como casos porque faziam parte do mesmo sistema de saúde que capturou os doentes, utilizando códigos de diagnóstico. Um método para assegurar que os casos e os controles derivam da mesma população subjacente e que vão ter a mesma oportunidade de serem diagnosticados com uma doença é fazer um estudo caso-controle aninhado<sup>1-5</sup>. Este desenho de estudo seleciona os casos e controles a partir de um estudo de coorte maior. Por exemplo, o *Cardiovascular Health Study* (CHS) recrutou 5.800 idosos a partir de quatro comunidades e obteve avaliação sorológica da função renal entre todos os participantes<sup>2</sup>. Um estudo caso-controle aninhado no CHS pode facilmente identificar os casos com disfunção renal e controles com função renal normal, baseados em dados de laboratório que foram obtidos usando métodos idênticos. Os investigadores poderiam então tentar estimar a frequência do uso de determinado anti-inflamatório (que pudesse prejudicar os rins) entre os casos e os controles usando dados previamente coletados sobre a prescrição médica.

#### Pareamento

Os estudos de caso-controle muitas vezes usam o pareamento para aumentar o grau de semelhança entre os casos e os controles. No estudo do CP, um exemplo de pareamento seria primeiro escolher um indivíduo com CP e, em seguida, identificar um controle que não tem CP, mas que tem a mesma idade e sexo do referido caso<sup>5,6</sup>. Utilizando técnicas analíticas apropriadas, o pareamento pode reduzir a possibilidade de que outros fatores atrapalhem a associação entre a exposição e o desfecho (denominado confundimento; para ser considerado como tal é necessário que o fator esteja associado com a exposição e com o desfecho)<sup>1,6</sup> por exemplo, no caso do CP, o fumo poderia aumentar a chance de CP e quem ingere álcool normalmente fuma mais; ou seja, o fator de risco para CP em quem ingere álcool seria, na verdade, o tabagismo, mais prevalente em quem bebe.

#### Número de controles

Em um estudo caso-controle, a doença de interesse é geralmente rara, logo, encontrar casos é muitas vezes o passo limitante do processo. Não há regras específicas sobre o número de controles que são necessários em cada estudo, no entanto, mais controles geralmente fornecem uma estimativa mais precisa da frequência de exposição no grupo controle e podem aumentar o poder de estudo (a capacidade de detectar uma associação se ela está realmente presente). Os recursos financeiros normalmente determinam o número de controles

que podem ser selecionados por cada caso. Há um aumento acentuado do poder do estudo quando mais controles são adicionados, até atingir cerca de três a quatro controles por cada caso, ponto a partir do qual a adição de mais controles tem pouco efeito sobre o poder do estudo<sup>2,6</sup>.

#### Vantagens dos estudos caso-controle

Estudos caso-controle podem ser ideais para o estudo de doenças raras ou com longo período de latência

Os estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados podem ser difíceis de executar quando o desfecho de interesse é raro ou o período de latência entre a exposição e o desfecho é longo (pode levar anos entre a ingestão de álcool e CP)<sup>7</sup>.

Os estudos de caso-controle podem ser úteis para estudar os processos em que o período de tempo compreendido entre a exposição e o desenvolvimento da doença é particularmente longo e se os dados anteriores sobre a exposição estão disponíveis ou podem ser facilmente obtidos. Por exemplo, pode demorar anos para que certos fatores dietéticos, como o óleo de peixe, possam produzir benefícios cardiovasculares. Um estudo caso-controle poderia identificar indivíduos com e sem doença coronária cardíaca e depois questioná-los quanto à frequência e quantidade de consumo prévio de óleo de peixe (obviamente controlando para fatores de confusão)<sup>2,3</sup>.

Estudos de casos e controles permitem o estudo de múltiplas exposições

Os estudos de coorte identificam indivíduos com base em seu *status* de exposição e, subsequentemente, seguem as coortes para observar o desfecho de interesse. Em contraste, estudos caso-controle identificam indivíduos com base em seu *status* de doença, permitindo o estudo de várias exposições dentro de um grupo pré-definido de casos e de controles. Por exemplo, uma vez que casos de CP e controles sem CP são identificados, os investigadores do estudo poderiam explorar outros fatores de risco para CP, como se consumiam mais ou menos comidas gordurosas ao longo da vida<sup>7-9</sup>.

#### Desvantagens dos estudos caso-controle

Desenho de estudo observacional

Como em estudos de coorte, estudos caso-controle são desenhos de estudos observacionais e podem sofrer confundimento. Os casos podem diferir dos controles em outros fatores além da exposição de interesse. O confundimento ocorre quando um outro fator, que não a exposição de interesse, distorce a associação

entre a exposição e o desfecho, limitando assim a inferência de que a exposição causa a doença<sup>2,6</sup>.

### Viés de memória

Como em estudos de coorte, estudos caso-controle podem obter os dados do estudo usando uma variedade de fontes, incluindo prontuários, questionários, entrevistas e exames laboratoriais. Como nos estudos de coorte, os estudos caso-controle buscam mensurações válidas, precisas e uniformes da exposição e do desfecho. Uma consideração importante para mensurações em estudo caso-controle é o uso de entrevistas ou questionários para verificar o *status* de exposição prévio, pois estes procedimentos podem levar a um tipo específico de viés conhecido como viés de memória<sup>7</sup>.

O viés de memória ocorre quando os casos e os controles lembram-se do seu *status* de exposição de forma diferente (ou diferencial). No caso do CP, os casos (com câncer de pâncreas) poderiam se lembrar de terem bebido mais álcool que o grupo saudável (por estarem doentes acabam tentando buscar com mais afinco algum culpado)<sup>7</sup>. A melhor solução para minimizar o viés de memória em estudos caso-controle é a utilização de dados que foram colhidos de forma sistemática, antes do desenvolvimento da doença (prontuários organizados e completos, usados em um sistema de saúde eficiente, etc.)<sup>9</sup>.

Estudos caso-controle de fornecem apenas informações sobre o risco relativo (razão de chance – Odds Ratio) da doença

Os estudos de coorte podem determinar a incidência da doença entre os expostos e indivíduos não expostos e então comparar esta incidência usando uma proporção (risco relativo) ou uma diferença (risco atribuível). Os estudos caso-controle clássicos podem fornecer somente uma estimativa (aproximação) do risco relativo. Eles não podem ser utilizados para calcular risco atribuível, nem podem ser utilizados para calcular a incidência específica da doença em qualquer grupo<sup>6-9</sup>.

## Análise dos dados em estudos caso-controle

### Teoria do Odds Ratio (OR)

Os dados do estudo caso-controle do CP demonstraram que 77% dos adultos com CP possuíam história de ingestão de álcool e que 71% dos adultos sem CP possuíam esta mesma história. Normalmente, estamos interessados na associação “qual é o risco de CP comparando adultos que ingerem álcool para aqueles que não?”. Podemos estimar essa informação a partir de dados de estudos caso-controle utilizando o Odds Ratio (razão de chances). Para desenvolver o conceito de Odds Ratio, imagine que temos um financiamento ilimitado e recursos para estudar os adultos no sistema de saúde sueco<sup>6</sup>. Realizamos um enorme estudo de coorte

sobre consumo de álcool e CP. Dados hipotéticos são apresentados na Tabela 5.

Depois de recrutar mais de 200.000 indivíduos no estudo da coorte hipotética, podemos calcular a incidência (proporção) de CP em cada grupo:

Incidência no grupo de consumo de álcool =  $1.000/150.000 = 0,66\%$

Incidência no grupo sem consumo de álcool =  $300/55.300 = 0,54\%$

Como estamos analisando um estudo de coorte hipotética, podemos usar a incidência (proporção) para calcular o risco relativo de CP em que ingere álcool =  $(0,66/0,54) = 1,22$ . Uma interpretação do risco relativo seria: “a ingestão de álcool está associada com um risco aumentado de 22% para câncer de pâncreas”. Comparando os dados dos estudos de coorte e de caso-controle, vemos que os 4.500 controles representam apenas uma fração dos 205 mil indivíduos que não tem CP<sup>2</sup>. No estudo caso-controle, os pesquisadores selecionaram 4.500 indivíduos do grupo controle baseados em seus recursos, poder do estudo e praticidade. Esta seleção “arbitrária” de 4.500 controles torna impossível calcular a verdadeira incidência de CP entre os indivíduos que estão expostos ou não à ingestão de álcool. Não podemos afirmar que a incidência de CP nos que ingeriram álcool é de  $1000/4200 = 23,8\%$  (Tabela 4). Esta incidência é bem maior do que a incidência real de 0,66% e seria ainda diferente, dependendo do número de controles escolhido pelo investigador<sup>6</sup>. Da mesma forma, não podemos afirmar que a incidência de CP entre os adultos que não ingerem álcool é de  $300/1.600 = 18,7\%$ , pela mesma razão. Como o erro ao estimar a incidência é semelhante nos expostos e não-expostos, a razão entre essas (falsas) incidências aproxima o risco relativo para a doença. Este razão de (falsas) incidências não é propriamente um risco relativo, ao invés disso tem um nome diferente, a razão de chances (Odds Ratio). O Odds Ratio é a principal medida de risco em um estudo caso-controle<sup>8-9</sup>.

### Cálculo prático do Odds Ratio (OR)

Na realidade, o Odds Ratio é calculado usando o número de controles (pessoas sem doença), como o denominador. Vemos na Tabela 6 os dados do estudo caso-controle do câncer de pâncreas.

O Odds Ratio é calculado como  $(1.000/3.200)/(300/1300) = 1,35$ .

Interpretações igualmente corretas da razão de chances incluem:

**Tabela 5** - Consumo de álcool e câncer de pâncreas: estudo de coorte

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		
	Sim (n=1.300)	Não (n=205.000)	Total
Sim	1.000	150.000	151.000
Não	300	55.000	55.300
Total	1.300	205.000	206.300

1. a ingestão de álcool está associada com chance 35% maior de CP;
2. as chances de CP são 35% maiores entre os que ingerem álcool em comparação com aqueles que não o fazem;
3. o *Odds Ratio* (ou a razão de chances) de CP é de 1,35, comparando os que ingerem álcool com aqueles que não ingerem álcool.

Existe um método simples para o cálculo do *Odds Ratio* dos dados obtidos dos estudos de caso-controle<sup>2,6</sup>. Primeiro, deve ser criada uma tabela de contingência com a doença/sem a doença na parte superior e expostos/não expostos do lado esquerdo. Dada essa configuração, as células da tabela são referidas como a, b, c, d, conforme mostrado na Tabela 7. O *Odds Ratio* é calculado a partir desta tabela como  $(a \times d)/(b \times c)$ .

**Tabela 6** - Dados do estudo caso-controle do câncer de pâncreas relacionado ao consumo de álcool.

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (n=1.300)	Não (n=4.500)	
Sim	1.000 (77%)	3.200 (71%)	4.200
Não	300 (23%)	1.300 (29%)	1.600

**Tabela 7** - Exemplo de configuração das células da tabela referidas como a, b, c, d, para desenvolvimento da tabela de contingência para o estudo "Consumo de álcool e câncer de pâncreas": com a doença/sem a doença (na parte superior) e expostos/não expostos (do lado esquerdo).

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (n=1.300)	Não (n=4.500)	
Sim	a. 1.000 (77%)	b. 3.200 (71%)	4.200
Não	c. 300 (23%)	d. 1.300 (29%)	1.600

O *Odds Ratio* é calculado como  $(1.000 \times 1.300)/(3.200 \times 300)=1,35$

Note que não foi feito nenhum ajuste para outros fatores neste estudo, tais como idade, raça ou sexo. Como consequência, esta razão de chances é também chamada de "*Odds Ratio* bruto", ou "*Odds Ratio* não ajustado".

#### *Odds Ratio* e Risco relativo

Usando a abordagem do estudo de coorte, verificou-se que o risco relativo (RR) do CP, comparando quem ingere álcool com quem não o faz, foi de 1,22. Usando a abordagem de caso-controle, observou-se que o *Odds Ratio* do CP, comparando quem ingere álcool com quem não o faz, foi de 1,35. Essas estimativas são semelhantes, mas não exatamente a mesma<sup>6,7</sup>. O principal fator que determina a concordância entre o risco relativo e a razão de chances é a raridade do desfecho em questão. Quanto menor a prevalência da doença na população, maior a concordância entre o OR e o RR. No exemplo da ingestão de álcool, o CP é relativamente raro na população, pois há apenas 1.300 casos entre 206.300 indivíduos (prevalência=0,63%). Não existe um valor de corte específico para definir o "raro", mas geralmente estudos de caso-controle com a prevalência da doença <5% irão fornecer um *Odds Ratio* que se aproxima bastante do risco relativo.

Para doenças com prevalência alta essa aproximação não é adequada e deve ser evitada. Porém, por ser mais prevalente, fica mais fácil executar o estudo de coorte, especialmente se o período de latência não for longo<sup>7-9</sup>.

## Leituras suplementares

1. Schulz KF1, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*. 2002;359(9304):431-4.
2. Oliveira MAP, Parente RCM. Estudos de Coorte e Caso-Controle na Era da Medicina Baseada em Evidência. *Bras J Video-Sur*. 2010;3(3):115-25.
3. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1987;125(5):761-8.
4. Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol*. 1982;116(3):547-53.
5. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1998.
6. Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol*. 1976;103(2):226-35.
7. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1189-92.
8. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*. 1986;73(1):1-11.
9. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.