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**

Programação

- Revisão sobre “Estudos Ecológicos e Transversais”
- Identificar os fatores associados à ocorrência de acidentes de trânsito e verificar a possibilidade de causalidade reversa.
- Aula sobre Estudos de Coorte
  - Leitura e interpretação de artigos científicos

Tipos de Estudos Epidemiológicos

- 1. Posição do pesquisador
- 2. Método de Seleção
- 3. Temporalidade entre E e D
- 4. Grupo de comparação
- 5. Unidade de análise (medida)
- 6. Alocação aleatória

Tipos de Estudos Epidemiológicos

- 1. Posição do pesquisador
  - (Observar ou intervir)
- 2. Método de Seleção
  - (E ou D ou E e D)
- 3. Temporalidade entre E e D
  - (Com ou sem)
- 4. Grupo de comparação
  - (Com ou sem)
- 5. Unidade de análise (medida)
  - (Individuado ou agregado)
- 6. Alocação aleatória
  - (Sim ou não)

Estudos Ecológicos

Estudos Ecológicos

- **As unidades de observação nos estudos ecológicos são duas ou mais populações geograficamente definidas (países ou regiões) em um mesmo ponto no tempo ou a mesma população em diferentes pontos no tempo**

ESTUDOS ECOLÓGICOS

Exposição e Mortalidade por causa X

- **Cidade A:**
- **Cidade B:**
- **Cidade C:**

127.863

Confirmed Cases by Country/Region /Sovereignty

80.932 China

12.462 Italy

10.075 Iran

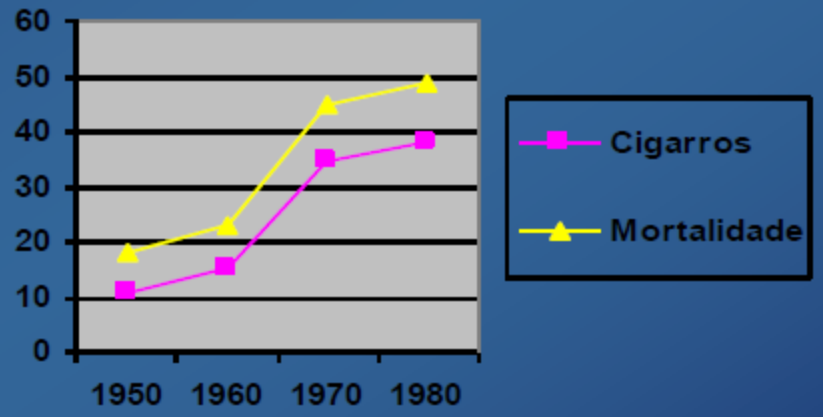
7.869 Korea, South

2.284 France

2.277 Spain

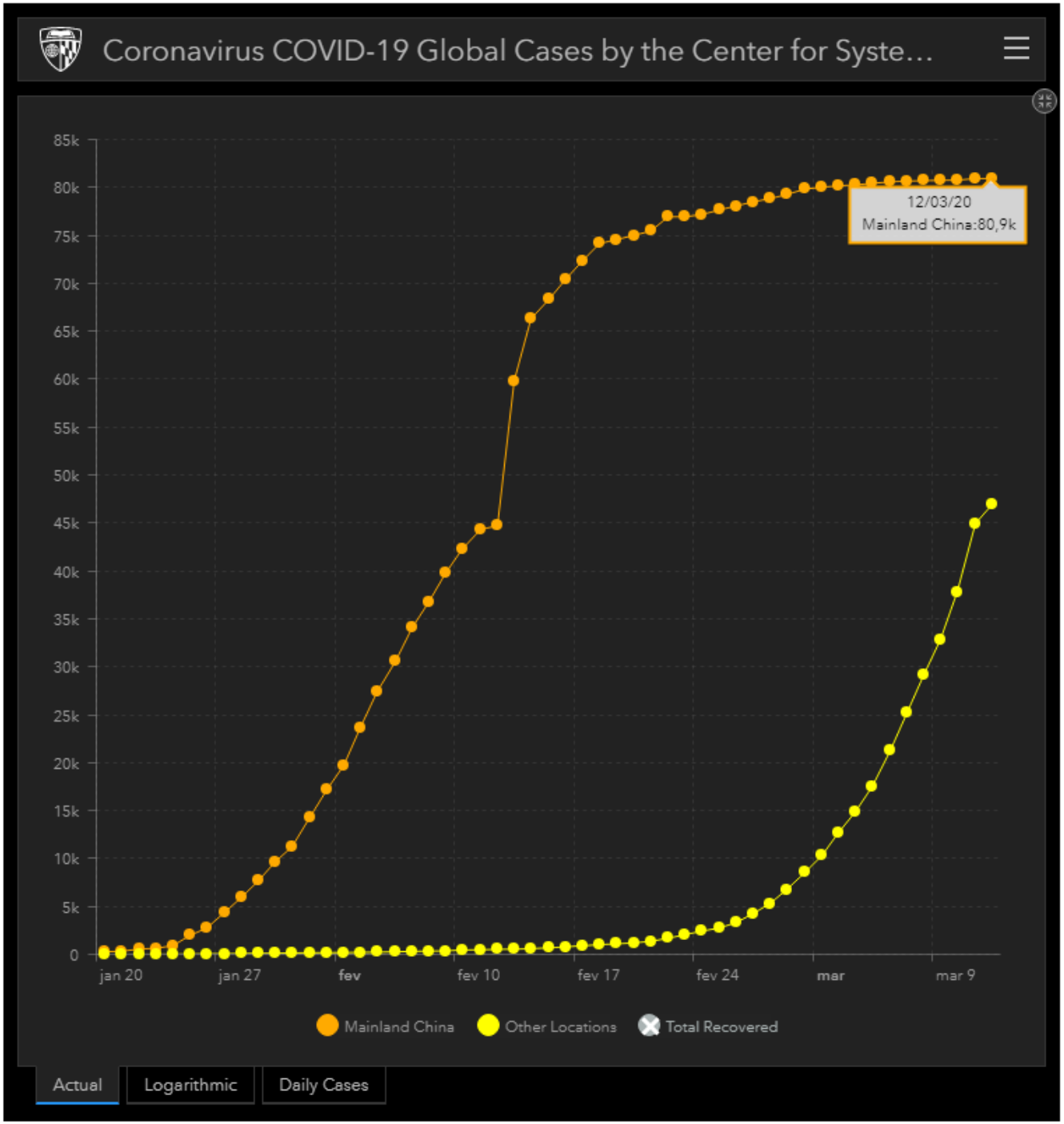
12/03/2020

ESTUDOS ECOLÓGICOS



Cidade A

- Taxa de mortalidade **X**
- Média de consumo de cigarro **W**


Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Syste…
85k
80k
75k
70k
65k
60k
55k
50k
45k
40k
35k
30k
25k
20k
15k
10k
5k
0
jan 20
jan 27
fev
fev 10
fev 17
fev 24
mar
mar 9
12/03/20
Mainland China:80,9k
Mainland China
Other Locations
Total Recovered
Actual
Logarithmic
Daily Cases

Estudos ecológicos

Falácia ecológica ou viés de agregação:

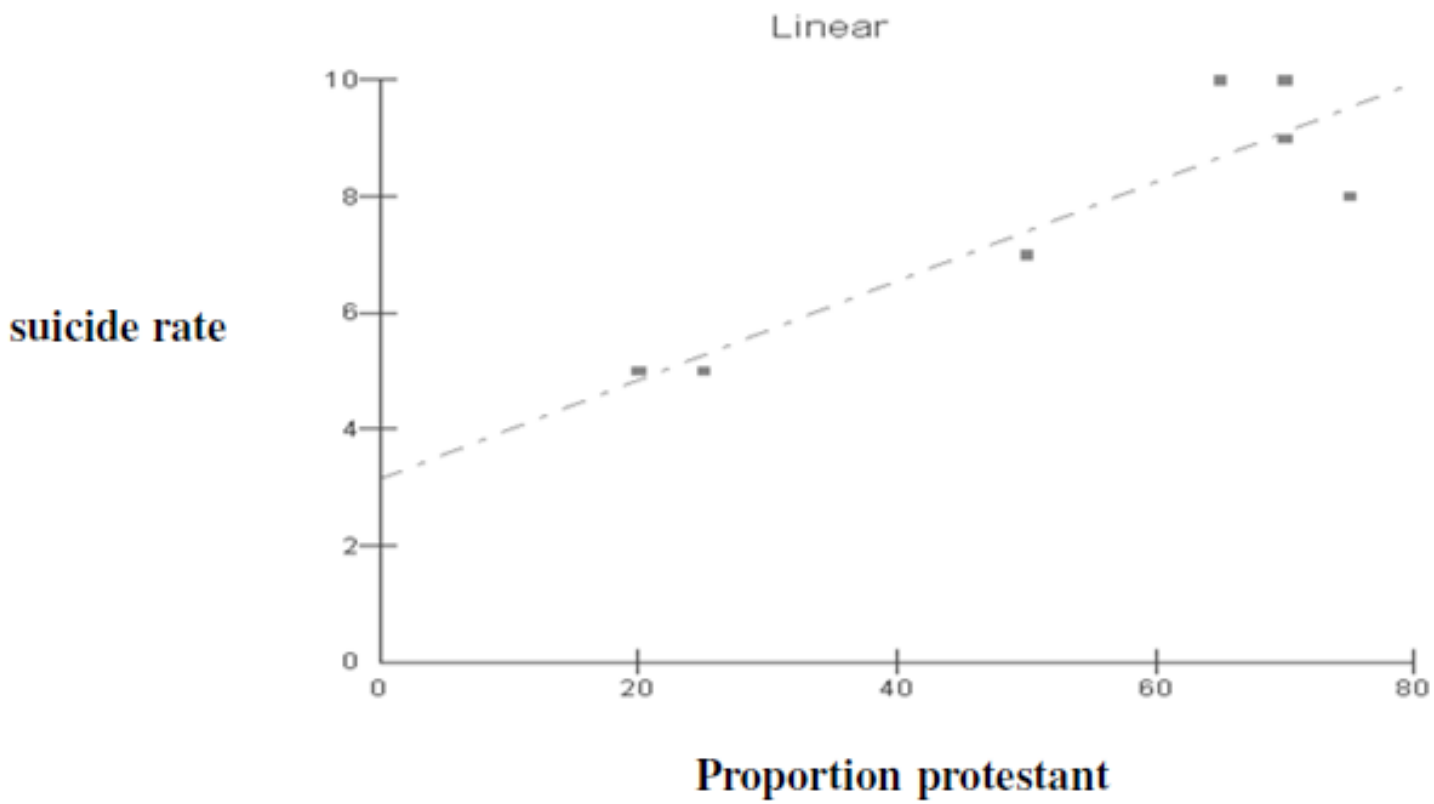
"Viés que pode ocorrer porque uma associação entre duas variáveis no nível agregado não necessariamente representa uma associação no nível individual"

Falácia ecológica

Erro proveniente da conclusão de que associações observadas em grupos (agregados) servem para indivíduos.

Ex: Durkeheim. Estudo sobre suicídio e religião em Províncias da Bavária.

Inferência



Coeficiente de correlação de Pearson = 0,9011 (p=0,0056)

Estudo Transversal
(Estudo de Prevalência)

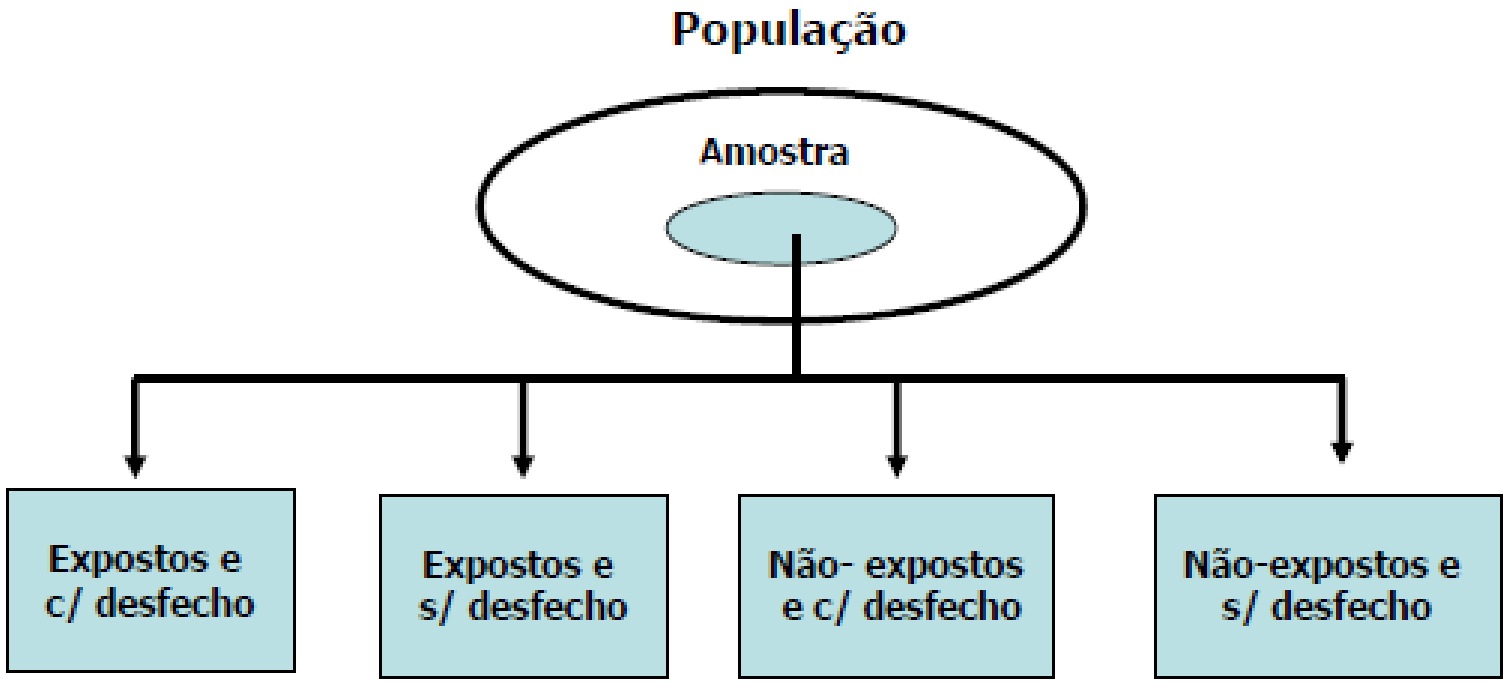
- Qual o papel do investigador?
- Seleção?
- Temporalidade?
- Grupo de comparação?
- Unidade de analise (medida)

Estudo Observacional
Exposição e desfecho são medidas simultaneamente
Não existe. A coleta de dados é feita em um único ponto do tempo
Existe grupo de comparação
Estudo Individuado

O DELINEAMENTO DO ESTUDO TRANSVERSAL

Estudos Transversais

Questão a ser respondida: **Quais as freqüências do fator de risco e do desfecho? A exposição ao fator de risco e o desfecho estão associados?**



Fonte: adaptado de Pereira MG. Epidemiologia. Teoria e prática. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2003.

Estudos Transversais

	Doente	Não Doente
Expostos	a	b
Não Expostos	c	d

Como calcular a RP?

Knowledge about STD/AIDS and sexual behavior among high school students in Rio de Janeiro, Brazil

Conhecimento sobre DST/AIDS e comportamento sexual entre estudantes do ensino médio no Rio de Janeiro, Brasil

Anete Trajman [1,2]
Márcia Teresa Belo [1,2]
Eleny G. Teixeira [1,2]
Vicente C. S. Dantas [1]
Frederico M. Salomão [1,2]
Antônio J. Ledo A. Cunha [3]

Resumo *A incidência da AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) vem aumentando entre adolescentes. Com o objetivo de melhor conhecer o comportamento sexual de risco entre estudantes do ensino médio, foi realizado um estudo transversal baseado em um questionário anônimo e auto-aplicado em dez escolas do Rio de Janeiro. Obtivemos dados sócio-demográficos e informações sobre o conhecimento de DST/AIDS e sobre o comportamento sexual. Entre os 945 estudantes de 13 a 21 anos, 59% já haviam iniciado a sua vida sexual. A mediana de idade da primeira relação sexual foi de 15 anos (amplitude 7-19). Embora 94% conhecessem a proteção conferida pelo uso do preservativo, somente 34% declararam usá-lo sempre. Houve associação entre baixa renda familiar e conhecimento insatisfatório (OR = 9,40; IC95% = 6,05-14,60) e do uso inconstante de preservativos (OR = 11,60; IC95% = 5,54-24,30). Não houve entretanto associação entre conhecimento insatisfatório e uso inconstante de preservativo. Programas educacionais devem focalizar o comportamento mais do que a transmissão da informação e priorizar jovens de baixa renda familiar.*

Palavras-chave *Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Doenças Sexualmente Transmissíveis; Comportamento Sexual; Adolescência*

Knowledge about STD/AIDS and sexual behavior among high school students in Rio de Janeiro, Brazil

Conhecimento sobre DST/AIDS e comportamento sexual entre estudantes do ensino médio no Rio de Janeiro, Brasil

Anete Trajman [1,2]
Márcia Teresa Belo [1,2]
Eleny G. Teixeira [1,2]
Vicente C. S. Dantas [1]
Frederico M. Salomão [1,2]
Antônio J. Ledo A. Cunha [3]

Questions	%
HIV can be transmitted...	
Man-to-man	93
Woman-to-man	99
Man-to-woman	91
HIV can be transmitted through...	
Vaginal sex	98
Oral sex	69
Anal sex	90
Condom use protects against HIV transmission	94
Each condom may be used only once	94
AIDS may be transmitted even if you only have sex with your boy/girlfriend	72
AIDS has no cure	84
HIV-infected persons may have a healthy appearance	63

Table 3

Independent variables associated with unsatisfactory knowledge in the multivariate analysis*.
High school students from Rio de Janeiro, Brazil, 1999.

Independent variables	OR	95% CI	p value
Low family income	9.4	6.0-14.6	< 0.001
Lack of classes on STD/AIDS in school	2.0	1.5-2.7	< 0.001
Absence of dialogue on STD/AIDS with parents	1.8	1.2-2.5	< 0.001

* Final model included all three variables, gender, and age.

Table 5

Independent variables associated with inconsistent condom use in the multivariate analysis*. High school students from Rio de Janeiro, Brazil, 1999.

Independent variables	OR	95% CI	p value
Low family income	11.6	5.54-24.3	< 0.001
Older age (> 15 years)	5.6	2.4-12.0	< 0.001
Lack of classes on STD/AIDS at school	2.4	1.54-3.71	< 0.001

* Final model included all three variables, unsatisfactory knowledge, and absence of dialogue with parents.

Fatores associados à ocorrência de acidentes de trânsito entre universitários

Factors associated with traffic accidents among university students

Marcos Mesquita Filho[a], Carolina Rodrigues de Carvalho[b], Elisa de Paula Garcia[b]

[a] Médico. Doutor em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo. Professor Titular na Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS).
[b] Médica. UNIVÁS.

RESUMO

Objetivo: Investigar a ocorrência de acidentes de trânsito entre universitários de 18 a 25 anos e fatores associados.

Materiais e Métodos: O estudo transversal, com 500 estudantes. Aplicou-se 3 instrumentos: sociodemográfico, AUDIT (*The Alcohol Use Disorder Identification Test*), para dependência ao álcool, e YRBS (*Youth Risk Behavior Survey*), que verificou riscos de acidente de trânsito.

Resultados: Maioria de indivíduos eram mulheres e a idade média foi 21,2±2,1 anos. Uso de álcool em 67,4% (n=337); sendo 43,2% (n=216) bebedores de risco e 4,4% (n=22) usuários de drogas. Dos 71,2% (n=356) que dirigiam, 63,2% (n=316) eram habilitados. Circulava-se principalmente em automóvel e apenas 50,4% (n=252) dos motoristas e 45,2% (n=226) passageiros usavam cinto de segurança. Foram 42,0% (n=210) os que sofreram acidentes, 10,2% (n=51) no último ano. Houve predomínio masculino ($p \leq 0,05$) entre os que dirigiam, que sofreram acidentes, que usavam drogas, que dirigiam após uso de álcool no último mês, que praticaram rachas e os que sofreram acidentes como motoristas. As mulheres eram menos respeitadoras do sinal fechado. Sofrer acidente no último ano se associou ao sexo masculino, ao consumo de risco/dependência para o álcool e a trafegar num veículo cujo motorista consumira bebidas alcoólicas.

Conclusão: Quase metade dos universitários haviam sofrido algum acidente, sendo associados ao fato de ser homem, o abuso do álcool e trafegar com um condutor sob efeito de bebidas. Devem ser desencadeadas ações para equacionamento deste importante problema do setor saúde.

Palavras-chave: acidentes de trânsito; adulto jovem; fatores de risco; causas externas; ferimentos e lesões.

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Variáveis	Categorias	n (%)
Sexo	Masculino	204 (40,8)
	Feminino	296 (59,2)
Faixa etária	18 a 20 anos	183 (36,6)
	21 a 25 anos	317 (63,4)
Cor da pele	Não branca	74 (14,8)
	Branca	426 (85,2)
Trabalho	Sim	217 (43,4)
	Não	283 (56,6)
Saber dirigir	Sim	356 (71,2)
	Não	143 (28,6)
Possuir veículo	Sim	203 (40,6)
	Não	297 (59,4)
Carteira Nacional de Habilitação	Sim	316 (63,2)
	Não	184 (36,8)
Tabagismo	Sim	61 (12,2)
	Não	439 (87,8)
Consumo de bebidas alcoólicas	Sim	337 (67,4)
	Não	163 (32,6)
Uso de Drogas	Sim	22 (4,4)
	Não	478 (95,6)
Tratamento de saúde	Sim	41 (8,2)
	Não	459 (91,8)
Uso de medicamentos	Sim	66 (13,2)
	Não	434 (86,8)
Dependência de bebidas alcoólicas	Risco/Alto risco/ Dependência	216 (43,2)
	Não bebe/Baixo risco	284 (56,8)
Acidente de trânsito	Sim	210 (42,0)
	Não	290 (58,0)
Acidente de trânsito no último ano	Sim	51 (10,2)
	Não	449 (89,8)

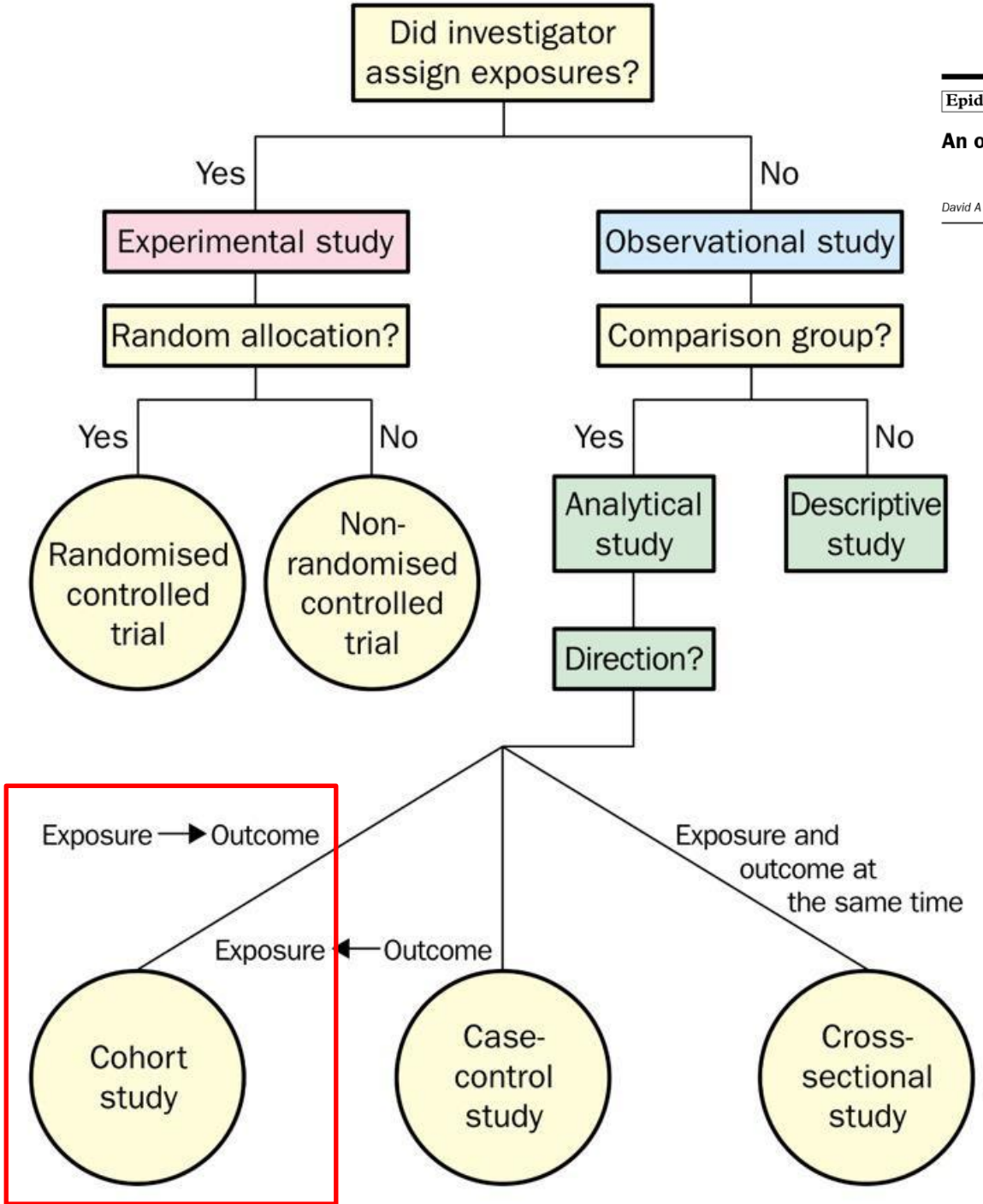
Tabela 4. Variáveis associadas a "Sofrer acidente de Trânsito nos últimos 12 meses".

Variáveis	Opções	Acidente ano anterior		Análise bivariada		Análise multivariada[c]	
		n	%	RP	IC95%	RP	IC 95%
Sexo	Masculino	35	17,2	3,17*	1,81-5,58[a]	1,09*	1,04-1,13
	Feminino	16	5,4	1		1	
Cor da pele	Não branca	13	17,6	1,97*	1,10-3,52[a]	0,94	0,84-1,07
	Branca	38	8,9	1		1	
Saber dirigir	Não	7	4,9	0,40*	0,18-0,85[a]	0,99	0,93-1,07
	Sim	44	12,4	1		1	
Possuir veículo	Não	22	7,4	0,52*	0,31-0,88[a]	0,97	0,92-1,02
	Sim	29	14,3	1		1	
CNH	Sim	41	13,0	2,39*	1,23-4,65[a]	1,05	0,98-1,12
	Não	10	5,4	1		1	
Tabagismo	Sim	11	18,0	1,01*	1,07-3,65[a]	1,02	0,84-1,24
	Não	40	9,1	1		1	
Uso de Drogas	Sim	6	27,3	2,90*	1,39-6,05[b]	1,09	0,96-1,23
	Não	45	9,4	1		1	
Dependência de álcool	Risco/Alto risco/Dependência	34	15,7	2,63*	1,51-4,58[a]	1,05*	1,01-1,09
	Não bebe/Baixo risco	17	6,0	1		1	
Ingerir álcool antes de dirigir	Sim	29	14,8	2,05*	1,21-3,45[a]	0,96	0,91-1,02
	Não	22	7,2	1		1	
Uso de cinto de segurança se motorista	Não	21	15,6	1,89*	1,12-3,19[a]	1,15	0,98-1,34
	Sim	30	8,2	1		1	
Circular em veículo dirigido por motorista alcoolizado	Sim	42	12,7	2,38*	1,19-4,78[a]	1,06*	1,01-1,10
	Não	9	5,3	1		1	
Participar de "rachas"	Sim	15	26,3	3,23*	1,90-5,53[a]	1,16	0,94-1,43
	Não	36	8,1	1		1	
Ultrapassar em locais proibidos	Sim	3	30,0	3,06*	1,15-8,19[b]	1,13	0,82-1,57
	Não	48	9,8	1		1	

* Significante estatisticamente: $p \leq 0,05$.
[a] Teste do qui-quadrado; [b] Teste exato de *Fisher*; [c] Regressão de *Poisson*.

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

- Explicar o que é um estudo de coorte
- Explicar a diferença entre um estudo de coorte prospectivo e coorte histórico (retrospectivo)
- Explicar as vantagens e limitações de um estudo de coorte

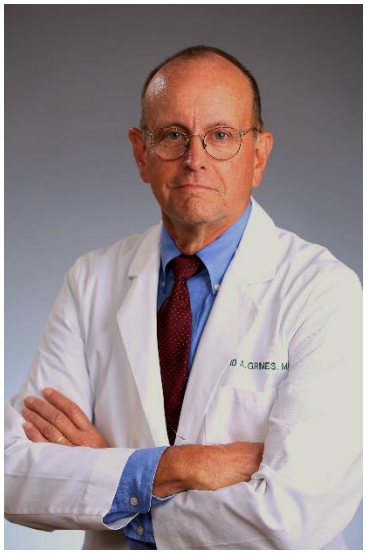


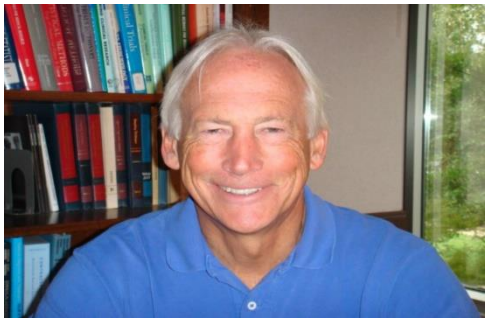
EPIDEMIOLOGY SERIES

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
(Estudo de Incidência)

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

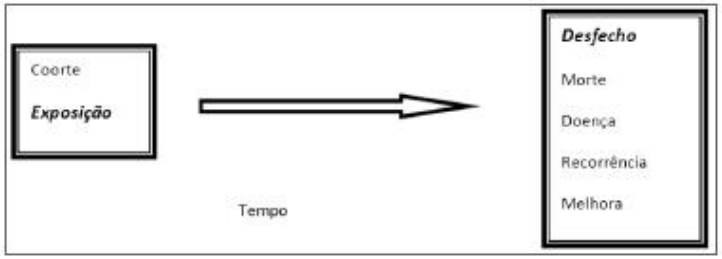
Estudo Observacional
Seleção começa pelo **fator de Exposição**
Existe temporalidade. A exposição **antecede** o desfecho
Sim (expostos e não expostos)
Estudo individuado

Estudo de coorte

- Definição de “coorte”:
  - grupo de pessoas que compartilham alguma característica.

Figure 1: **An early cohort in search of favourable outcomes**

- Estudo de coorte ocorre sempre na direção que os eventos acontecem
  - Ou seja, parte da E -> para o D

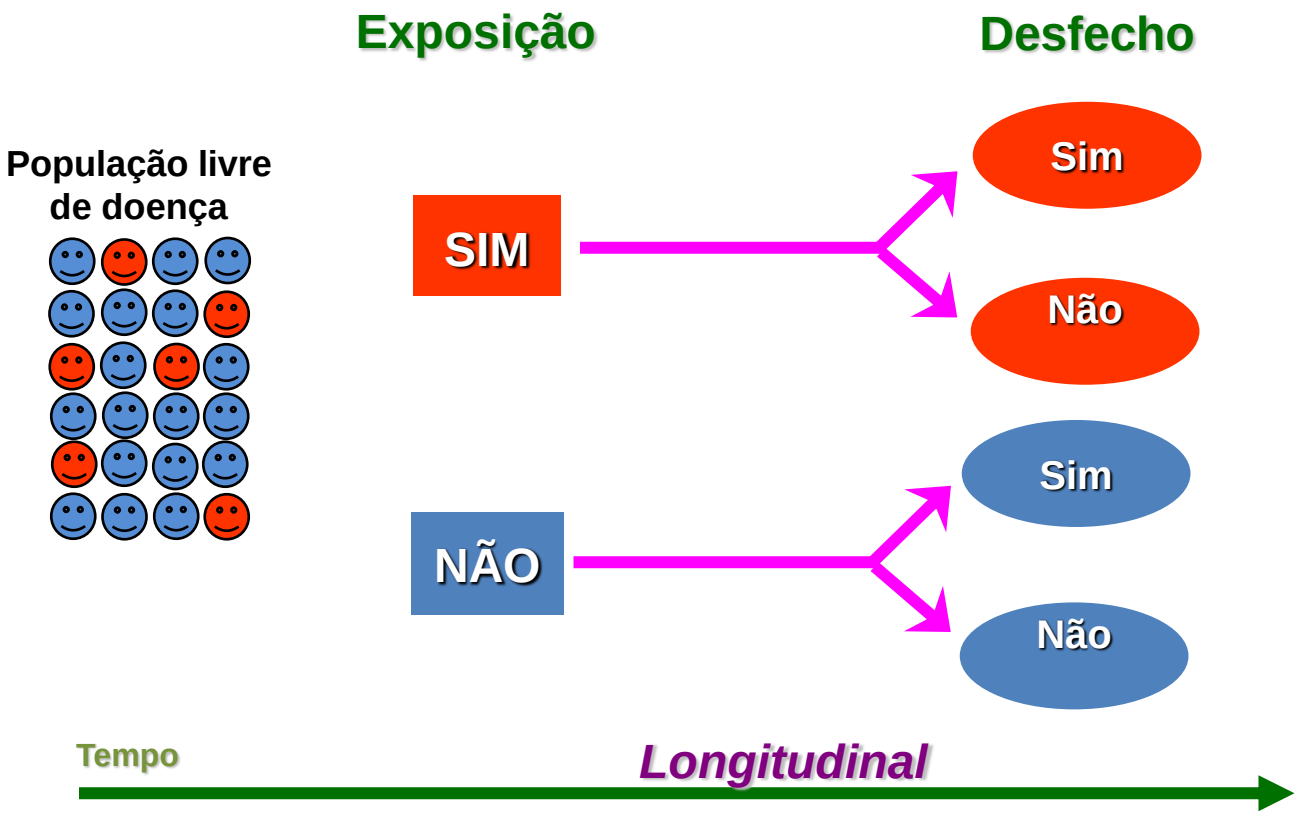


Estudo de coorte

- Uma coorte de pessoas sadias é selecionada com base na exposição de interesse, e seguida no tempo para avaliar a morbimortalidade relativa desta exposição;
- O investigador seleciona um grupo de indivíduos expostos e um grupo de não expostos e os acompanha para comparar a incidência da doença (ou a taxa de morte da doença) nos dois grupos;
- O delineamento pode incluir mais de dois grupos.

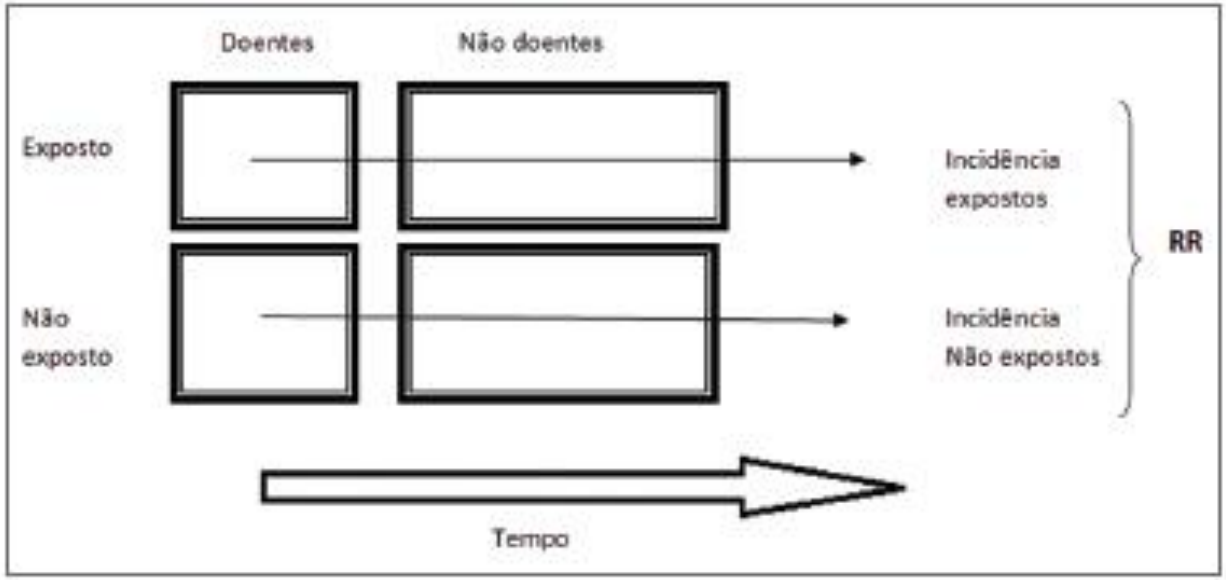
O DELINEAMENTO DO ESTUDO DE COORTE

ESTUDO DE COORTE



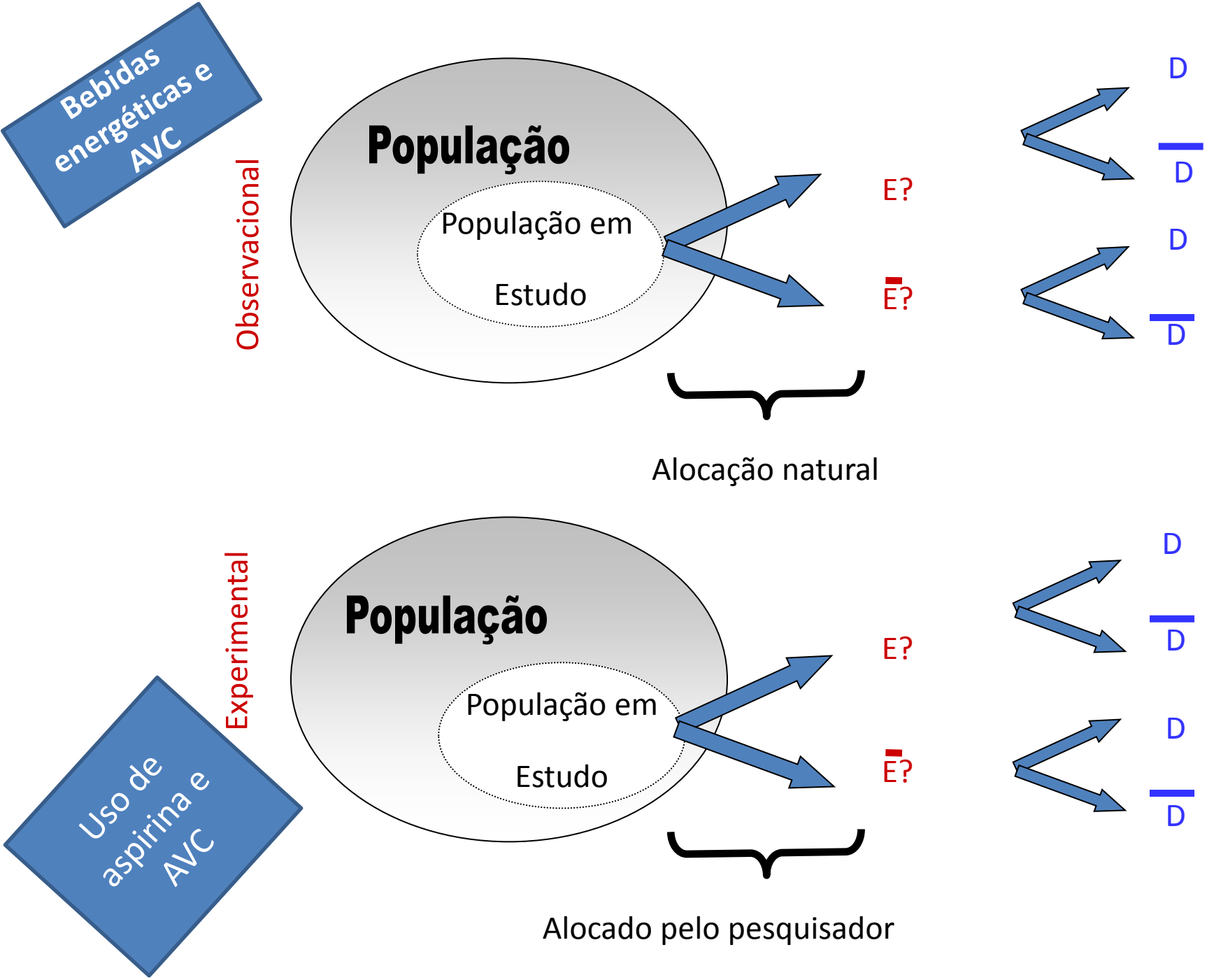
Qual é a marca registrada nos estudos de coorte?

- O delineamento do estudo é feito fundamentalmente para compararmos pessoas expostas e não expostas



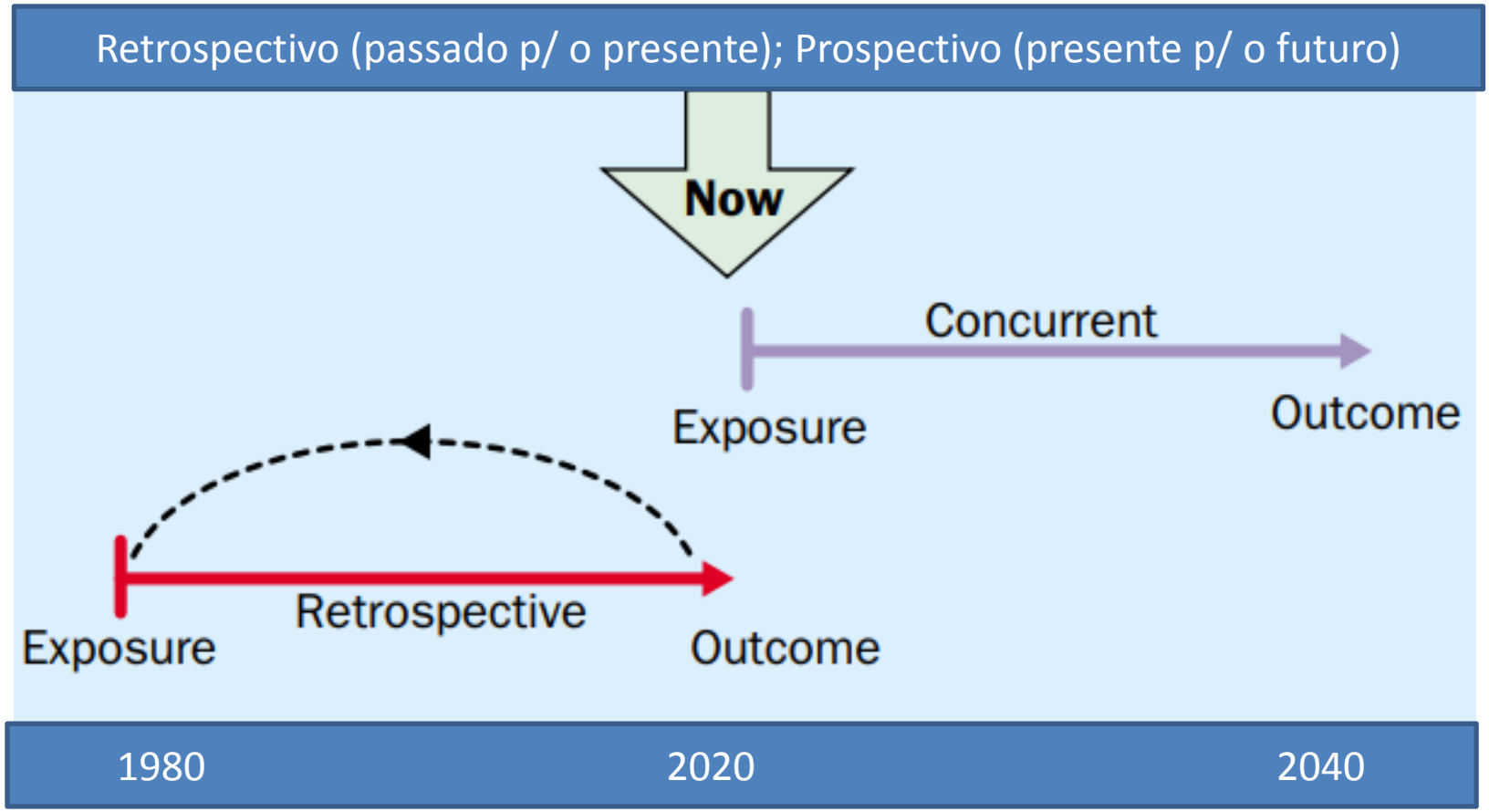
Qual a diferença entre um estudo de coorte e um ensaio clínico randomizado?

- A presença ou ausência de randomização da E/ I pelo pesquisador (ou seja, da alocação da E/I aleatória)

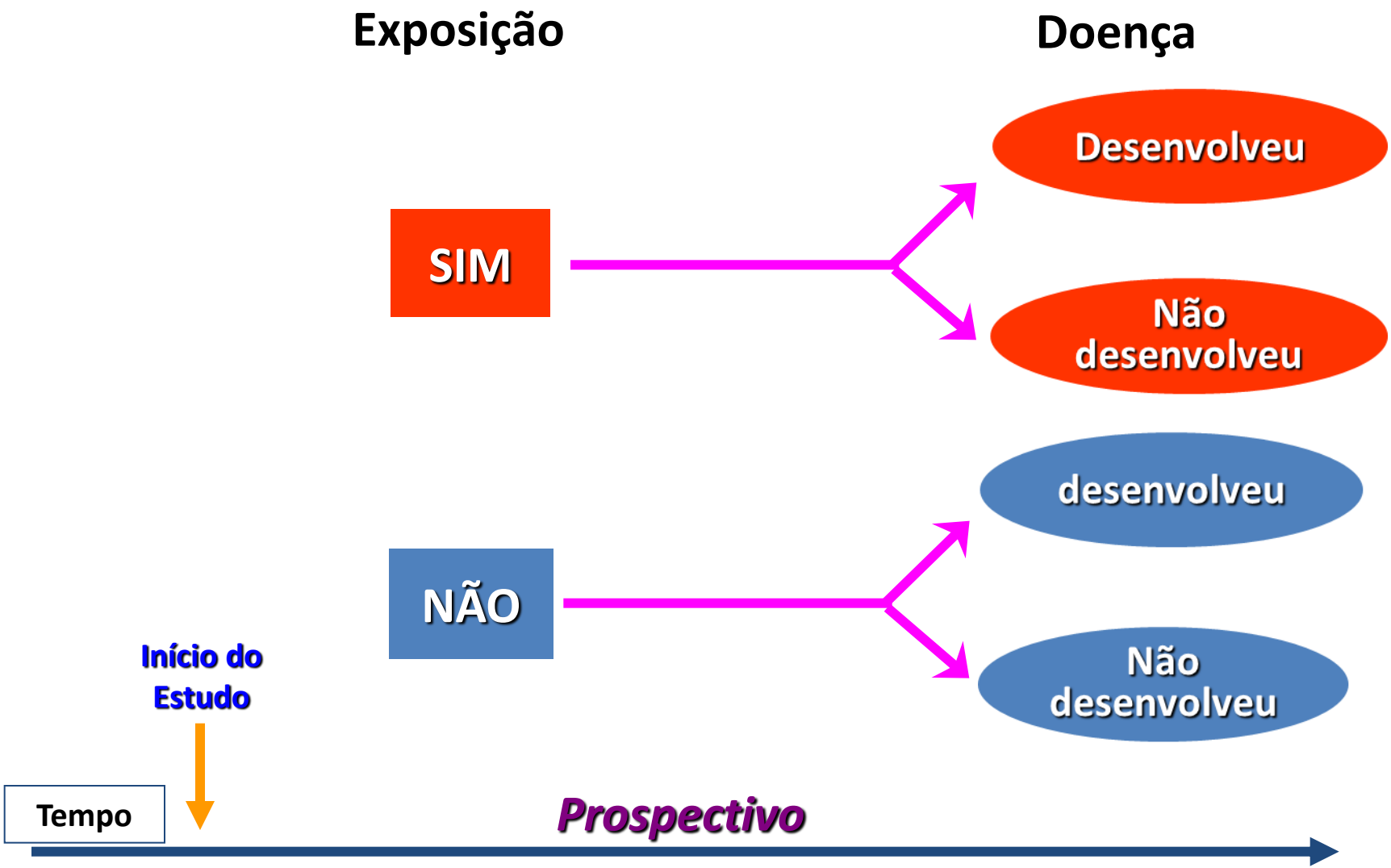

Bebidas energéticas e AVC
Observacional
População
População em Estudo
E?
Ē?
D
D̄
D
D̄
Alocação natural
Experimental
População
População em Estudo
E?
Ē?
D
D̄
D
D̄
Uso de aspirina e AVC
Alocado pelo pesquisador

Estudo de coorte

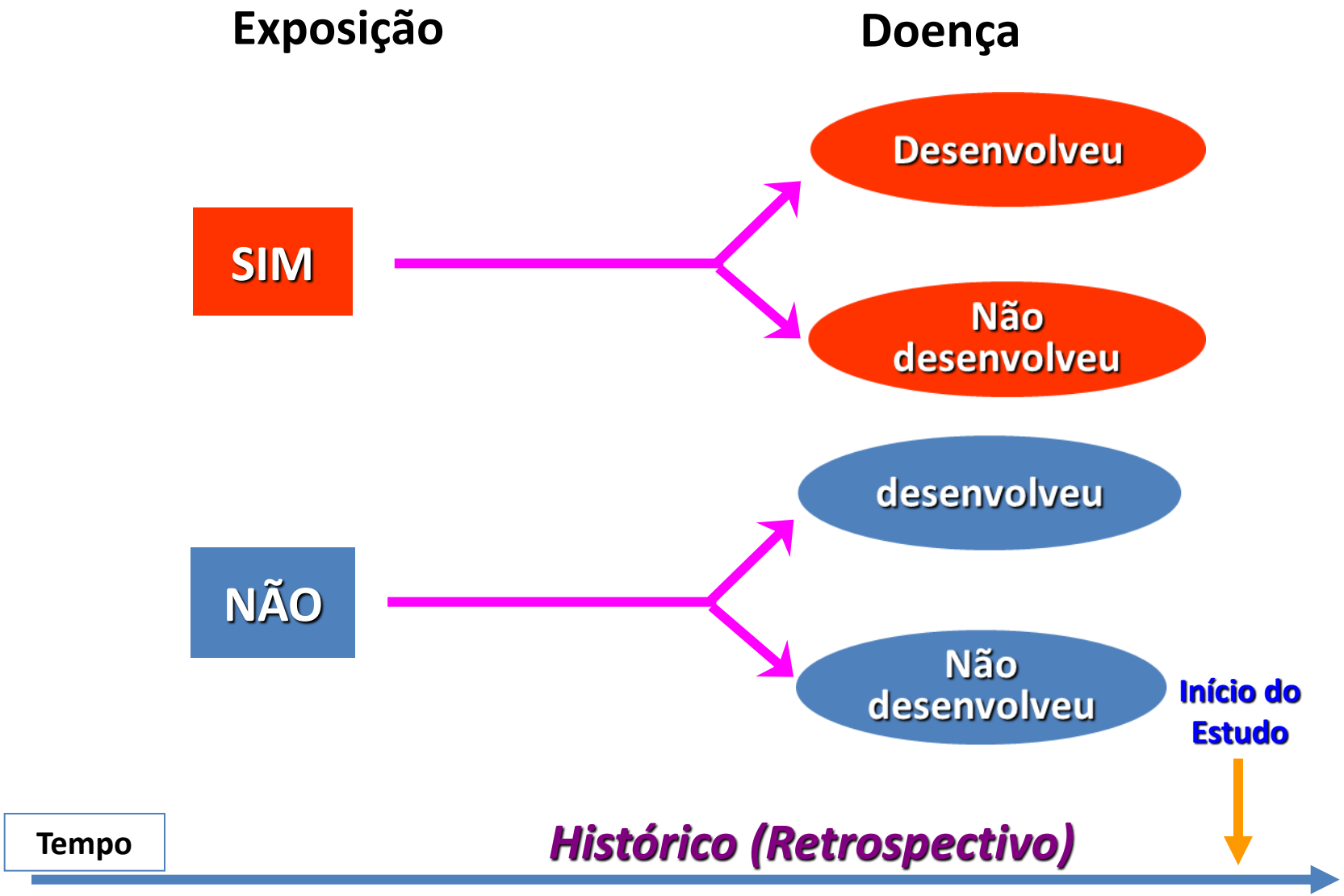
- Pode ser prospectivo ou retrospectivo



Estudo de Coorte



Estudo de Coorte



Estudo de Coorte

- A exposição não está sob o controle de pesquisador.

- A duração do seguimento deve ser suficientemente longa
  - Doenças agudas: dias a meses (amamentação e diarreia)
  - Doenças crônicas: anos a décadas (tabagismo e CAp)

- Atenção: o tempo de seguimento deve ser estabelecido no início do estudo.

Estudo de Coorte

- Usos para estudos de seguimento:
  - Testar hipóteses de causalidade
  - monitorizar a incidência de doença
  - identificar os fatores determinantes para ocorrência da doença
  - monitorizar a sobrevida associada à doença

Estudo de Coorte

A) Estudo de coorte prospectivo:

- Estudo começa antes da ocorrência do desfecho
- Assegura que a exposição precede o desfecho
- Minimiza os vieses
  - Viés de informação: quando a qualidade da informação obtida difere entre E e NE. Isso pode ocorrer em coorte histórico.
- Pode ser muito caro e de duração longa
- Podem ser obtidos dados sobre fatores de confusão

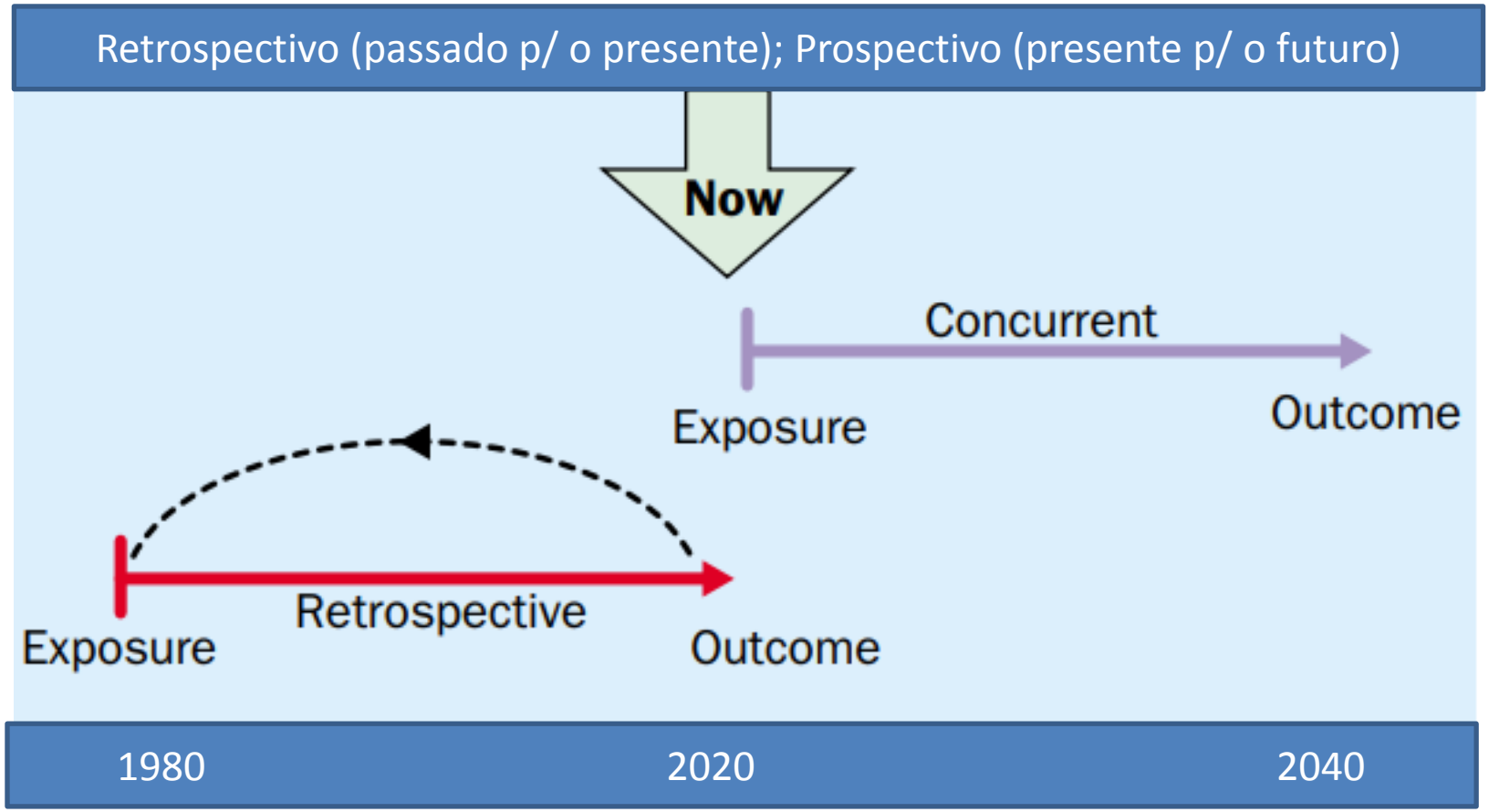
Estudo de Coorte

B) Estudo de coorte histórico (retrospectivo):

- Usa dados históricos do passado para obter resultados mais rapidamente
- Eficiente quando período de incubação da doença é muito longo
- Escolhe grupos que foram formados em algum tempo do passado, com o seguimento daquele tempo até o presente
- A ocorrência de exposição e desfecho aconteceram antes o início do estudo

Relembrando o delineamento

- Pode ser prospectivo ou retrospectivo



Estudo de Coorte

B) Estudo de coorte histórico (retrospectivo):

- A pergunta típica é: “quem morreu (ou ficou doente) e por que?”
- Depende de disponibilidade de registros adequados (prontuários de pacientes)
  - Erros de preenchimento ou dados incompletos
- Mais barato e rápido

Vantagens dos estudos de coorte:

- Único meio de estabelecer relação temporal entre E e D, principalmente quando trata-se do estudo de coorte prospectivo
- Permite calcular a incidência cumulativa (RR) ou densidade de incidência (HR)
- Permite conhecer a História Natural da Doença
- Pode ser prospectivo ou retrospectivo

Vantagens dos estudos de coorte:

- Único meio de avaliar fatores de risco associados a doenças de evolução rápida e fatal
- Muito bom para exposição avaliar rara
  - Por que o estudo começa pela “Exposição” (geralmente quando a Exposição já ocorreu)

Vantagens dos estudos de coorte:

- Coorte prospectivo:
  - menos sujeito a informação incorreta (minimiza o viés)
- Coorte retrospectiva:
  - pode ser relativamente barato e rápido (estudos ocupacionais que apresentam registros dos funcionários)

Vantagens dos estudos de coorte:

- Permite avaliar vários desfechos a partir de uma exposição (várias doenças / mortes por determinadas doenças)
- Não é negado tratamento a pacientes
- não expõe os pacientes deliberadamente a nenhum risco potencial (o pesquisador não determina o fator de exposição)

Desvantagens dos estudos de coorte:

- Alto custo;
- Longa duração;
- Existe sempre o viés associado a perda de seguimento dos participantes;
- É impossível ter certeza que os grupos são comparáveis em relação a outros fatores que podem influenciar os resultados
  - É necessário calcular o RR ou HR ajustado, ou seja, os resultados devem ser ajustados pelos fatores de confusão

Desvantagens dos estudos de coorte:

- Coorte prospectivo: caro e demorado
- Perda de acompanhamento dos participantes por:

?

Desvantagens dos estudos de coorte:

- Coorte prospectivo: caro e demorado
- Perda de acompanhamento dos participantes por:
  - Migração
  - Falta de aderência
  - Desistência
  - Morte

} ***Viés***

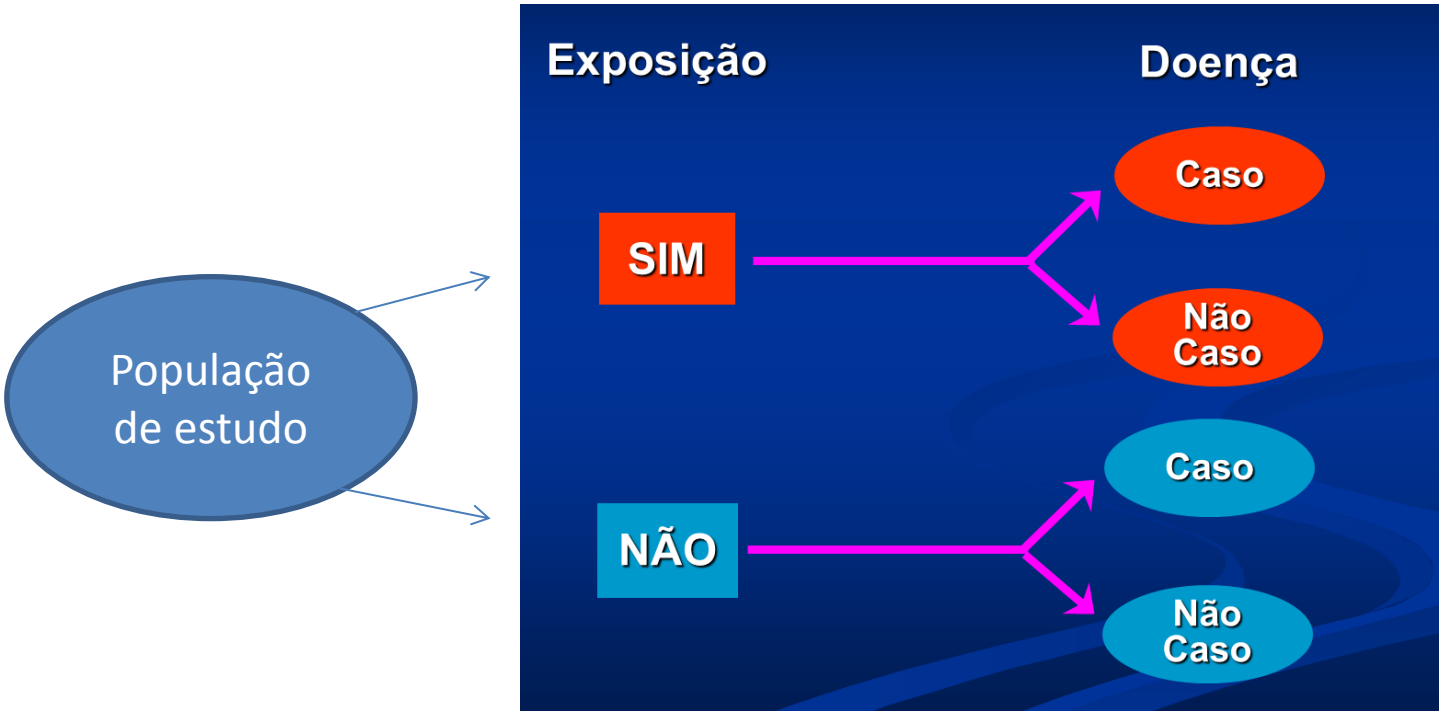
Desvantagens dos estudos de coorte:

- Ineficiente para avaliar doenças raras com longo período de incubação
- Os expostos podem ter características diferentes dos não-expostos
  - Mulheres fumantes (que não fazem consultas de pré-natal) e mulheres não fumantes (que fazem consultas de pré-natal) e baixo peso ao nascer

Aspectos importantes para o delineamento do estudo de Coorte

A) seleção do grupo de comparação:

- Tão semelhantes quanto possível em relação a outros fatores que podem estar relacionados à doença, exceto o fator de exposição em investigação.



Exemplo: Estudo de Framingham

AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH March, 1951

Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study*

THOMAS R. DAWBER, M.D., GILCIN F. MEADORS, M.D., M.P.H., AND FELIX E. MOORE, JR.

National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Federal Security Agency, Washington, D. C.

- Grandes estudos de coorte forneceram informação sobre a etiologia e a prevenção da Doença Cardiovascular (DC).
- O tão conhecido *Framingham Heart Study* acha-se entre os estudos de coorte pioneiros.
- Esse estudo foi realizado em Framingham, uma cidade de 28 mil habitantes localizada cerca de 33 km a oeste de Boston.
- O estudo listou 6 mil norte-americanos de classe média, entre 30 e 59 anos de idade, a maioria de cor branca, acompanhados pelo período proposto de 20 anos.
- O desfecho "DC" foi medido a cada 2 anos pela hospitalização no único hospital de Framingham.
- O estudo investigou fatores de risco para doença arterial coronariana e cardiovascular
  - Idade, hipertensão, colesterol alto, tabagismo, falta de atividade física, sobrepeso, diabetes mellitus

B) Fontes de dados:

- Informação sobre a exposição:

1. Registros de hospitais ou de empresas

– Informação já disponível

– Muitas vezes é a única forma de se obter informação

– Barato

– Pode não haver informação sobre os fatores de confusão

C) Fontes de dados:

- Informação sobre a exposição:

2. entrevistas e questionários
   - Pode minimizar o viés de informação desde que ocorra treinamento da equipe de coleta (padronização)
   -
3. Exame físico e exames laboratoriais

- C) Fontes de dados:

- Dados do desfecho (efeito ou resultado):
  - O objetivo é obter informação completa e sem viés
  - podem ser necessárias várias fontes (médicos, autópsias, registros hospitalares, etc)
  - se “morte” é o desfecho, uma fonte importante é a declaração de óbito.

- C) Fontes de dados:

- Dados do desfecho (efeito ou resultado):
  - sempre que possível, o indivíduo que coleta os dados não deve saber se o participante foi exposto ou não (“cegamento”) para não produzir o viés na avaliação do desfecho.
  - É importante para a validade (interna) do estudo que as informações tenham sido obtidas igualmente para os expostos e não expostos

A mais importante fonte de viés para este tipo de estudo é não conseguir obter a informação do desfecho para todos os participantes (perda de seguimento).

Interpretação dos resultados:

A) Papel do viés:

- em geral, o viés é menos preocupante que em estudos caso-controle

Tipos de vieses em estudos de coorte

- Viés na avaliação do desfecho
- Viés de informação
- Viés de perda no acompanhamento
- Viés de análise

Tipos de vieses em estudos de coorte

- Viés na avaliação do desfecho
  - Quando a coleta do desfecho é influenciada pelo conhecimento do *status* da exposição.
  - Pode ser solucionado pelo “cegamento”
- Viés de informação
  - Quando a qualidade da informação sobre a coleta do desfecho difere entre expostos e não expostos
  - Qualidade da informação seja comparável para E e NE
- Viés de perda no acompanhamento
  - Se pessoas com a doença são perdidas no seguimento, as incidências entre E e NE podem não corresponder a realidade
  - Estratégias (coorte de pelotas e estudo de Framingham)
- Viés de análise
  - Quando os pesquisadores (epidemiologistas e estatísticos) que estão analisando os dados têm fortes hipóteses previamente concebidas, eles podem, sem intenção, introduzir vieses em suas análises dos dados e interpretações dos achados do estudo

Tipos de vieses em estudos de coorte

- Efeito *Hawthorne* (outro tipo de viés)
  - As pessoas tem uma tendência a mudar seu comportamento quando são alvo de interesse (ou seja, quando estão sendo observadas em uma pesquisa)
  - Vídeo alunos

B) efeito da perda de seguimento:

- Principal fonte de viés

  >10% começa a preocupar

  >30% a 40% levanta sérias dúvidas acerca da validade dos resultados.

- Mesmo com perdas menores, representa um problema se a perda está relacionada à exposição ou ao desfecho (subestimação dos resultados).

- B) efeito da perda de seguimento:

- Pode-se calcular os parâmetros de associação assumindo que todos desenvolveram o desfecho de interesse e que nenhum desenvolveu.

- Dessa forma calcula-se a faixa de variação da verdadeira associação.

C) Efeito de não participantes:

- Aqueles que não participam podem diferir dos outros em muitos aspectos: níveis de motivação, atitudes em relação à saúde e fatores de risco.
  - Exemplo: fumantes “intensos” tendem a não participar dos estudos
- Os não participantes podem limitar a possibilidade de generalizar os resultados do estudo

Medidas de associação utilizadas em estudos de coorte

Quando trabalho com razões de taxas, a base para o cálculo é...

	Número de pessoas que apresentaram desfecho	pessoas-tempo (PT) de acompanhamento
Expostos	**a**	**PT-expostos**
Não expostos	**c**	**PT- ñ expostos**

$$RT = \frac{\text{Taxa inc. exposto}}{\text{Taxa inc. não exposto}} = \frac{\dfrac{a}{PT\ \text{exposto}}}{\dfrac{c}{PT\ \text{não exposto}}}$$

Risco relativo

	Desenvolveu o desfecho	Não desenvolveu o desfecho	Totais
Exposto	a	b	a + b
Não exposto	c	d	c + d

$$RR = \frac{\text{Inc. exposto}}{\text{Inc. não exposto}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Interpretação do RR

SE RR = 1
Risco nos expostos é igual aos não expostos: não há associação

SE RR > 1
Risco em expostos é maior que em não expostos: associação direta, possivelmente causal

SE RR < 1
Risco em expostos é menor que em não expostos: associação inversa, possivelmente protetora

Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality

Neal D. Freedman, Ph.D., Yikyung Park, Sc.D., Christian C. Abnet, Ph.D., Albert R. Hollenbeck, Ph.D., and Rashmi Sinha, Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Coffee is one of the most widely consumed beverages, but the association between coffee consumption and the risk of death remains unclear.

METHODS

We examined the association of coffee drinking with subsequent total and cause-specific mortality among 229,119 men and 173,141 women in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study who were 50 to 71 years of age at baseline. Participants with cancer, heart disease, and stroke were excluded. Coffee consumption was assessed once at baseline.

RESULTS

During 5,148,760 person-years of follow-up between 1995 and 2008, a total of 33,731 men and 18,784 women died. In age-adjusted models, the risk of death was increased among coffee drinkers. However, coffee drinkers were also more likely to smoke, and, after adjustment for tobacco-smoking status and other potential confounders, there was a significant inverse association between coffee consumption and mortality. Adjusted hazard ratios for death among men who drank coffee as compared with those who did not were as follows: 0.99 (95% confidence interval [CI], 0.95 to 1.04) for drinking less than 1 cup per day, 0.94 (95% CI, 0.90 to 0.99) for 1 cup, 0.90 (95% CI, 0.86 to 0.93) for 2 or 3 cups, 0.88 (95% CI, 0.84 to 0.93) for 4 or 5 cups, and 0.90 (95% CI, 0.85 to 0.96) for 6 or more cups of coffee per day (P<0.001 for trend); the respective hazard ratios among women were 1.01 (95% CI, 0.96 to 1.07), 0.95 (95% CI, 0.90 to 1.01), 0.87 (95% CI, 0.83 to 0.92), 0.84 (95% CI, 0.79 to 0.90), and 0.85 (95% CI, 0.78 to 0.93) (P<0.001 for trend). Inverse associations were observed for deaths due to heart disease, respiratory disease, stroke, injuries and accidents, diabetes, and infections, but not for deaths due to cancer. Results were similar in subgroups, including persons who had never smoked and persons who reported very good to excellent health at baseline.

CONCLUSIONS

In this large prospective study, coffee consumption was inversely associated with total and cause-specific mortality. Whether this was a causal or associational finding cannot be determined from our data. (Funded by the Intramural Research Program of the National Institutes of Health, National Cancer Institute, Division of Cancer

Rashmi Sinha

principal investigator

epidemiology

E-mail confirmado em nih.gov

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants, According to Daily Coffee Consumption.*

Characteristic	Men (N=229,119)					Women (N=173,141)				
	No Coffee (N=21,080)	1 Cup (N=33,961)	2 or 3 Cups (N=97,144)	4 or 5 Cups (N=32,084)	≥6 Cups (N=10,139)	No Coffee (N=20,865)	1 Cup (N=31,355)	2 or 3 Cups (N=68,250)	4 or 5 Cups (N=17,434)	≥6 Cups (N=5,152)
Age (yr)										
Median	61.1	63.5	62.5	61.0	60.3	60.9	62.9	62.2	61.6	61.0
Interquartile range	56.4–65.7	58.6–67.2	57.7–66.5	56.6–65.5	55.9–64.8	56.1–65.6	58.1–66.7	57.5–66.3	57.0–65.8	56.4–65.3
Non-Hispanic white (%)†	91.1	91.1	95.1	96.9	97.3	89.8	87.2	93.9	96.5	97.2
Family history of cancer (%)‡	46.3	46.3	48.2	48.6	48.5	51.3	51.1	52.2	52.7	52.6
Currently married (%)	83.0	85.5	86.4	85.2	83.4	45.4	46.6	46.1	43.5	37.8
College graduate (%)	53.0	46.7	46.6	44.9	37.2	33.9	31.3	31.0	28.7	24.3
Median body-mass index§	26.4	26.5	26.6	26.7	26.6	25.9	25.8	25.5	25.1	25.0
Diabetes (%)	8.4	8.6	8.0	8.1	8.0	7.4	7.0	5.2	4.5	4.4
Current smoker (%)	4.8	6.5	10.9	20.3	34.7	8.1	8.8	15.9	31.1	48.1
>3 Alcoholic drinks/day (%)	6.3	10.4	12.7	13.1	11.6	1.8	2.3	3.1	3.3	3.0
Vigorous physical activity ≥5 times/wk (%)	24.8	21.3	20.5	19.7	20.6	18.2	16.6	16.1	16.0	15.4
Poor or fair self-reported health (%)	7.5	7.5	6.6	7.0	9.3	12.2	10.2	8.2	8.2	10.0
Median total energy intake (kcal/day)	1869	1830	1882	2007	2175	1444	1432	1463	1540	1642
Median servings of food										
Fruits (servings/day)	1.5	1.4	1.2	1.1	0.8	1.8	1.8	1.6	1.4	1.2
Vegetables (servings/day)	1.9	1.9	1.9	1.8	1.7	2.3	2.3	2.2	2.2	2.0
Red meat (g/day)	33.1	34.6	36.5	38.3	40.5	25.6	25.6	27.1	28.4	29.6
White meat (g/day)	25.8	26.1	26.0	24.4	21.5	28.3	30.1	29.5	27.3	23.9
Use of any vitamin supplement (%)	59.6	58.2	58.1	57.6	55.5	68.4	67.0	67.6	66.1	62.4
Previous or current use of postmenopausal hormone therapy (%)						52.4	54.8	55.3	51.2	45.1

* All exposures were associated with coffee drinking, with P<0.001 for trends across categories, except for diabetes in men (P=0.002) and self-reported health status in men (P=0.33).
† Race or ethnic group was self-reported.
‡ Nonmelanoma skin cancer in a first-degree relative was excluded from this category.
§ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Figure 1. Subgroup Analysis of Associations between the Consumption of 4 or More Cups of Coffee per Day and Total and Cause-Specific Mortality.

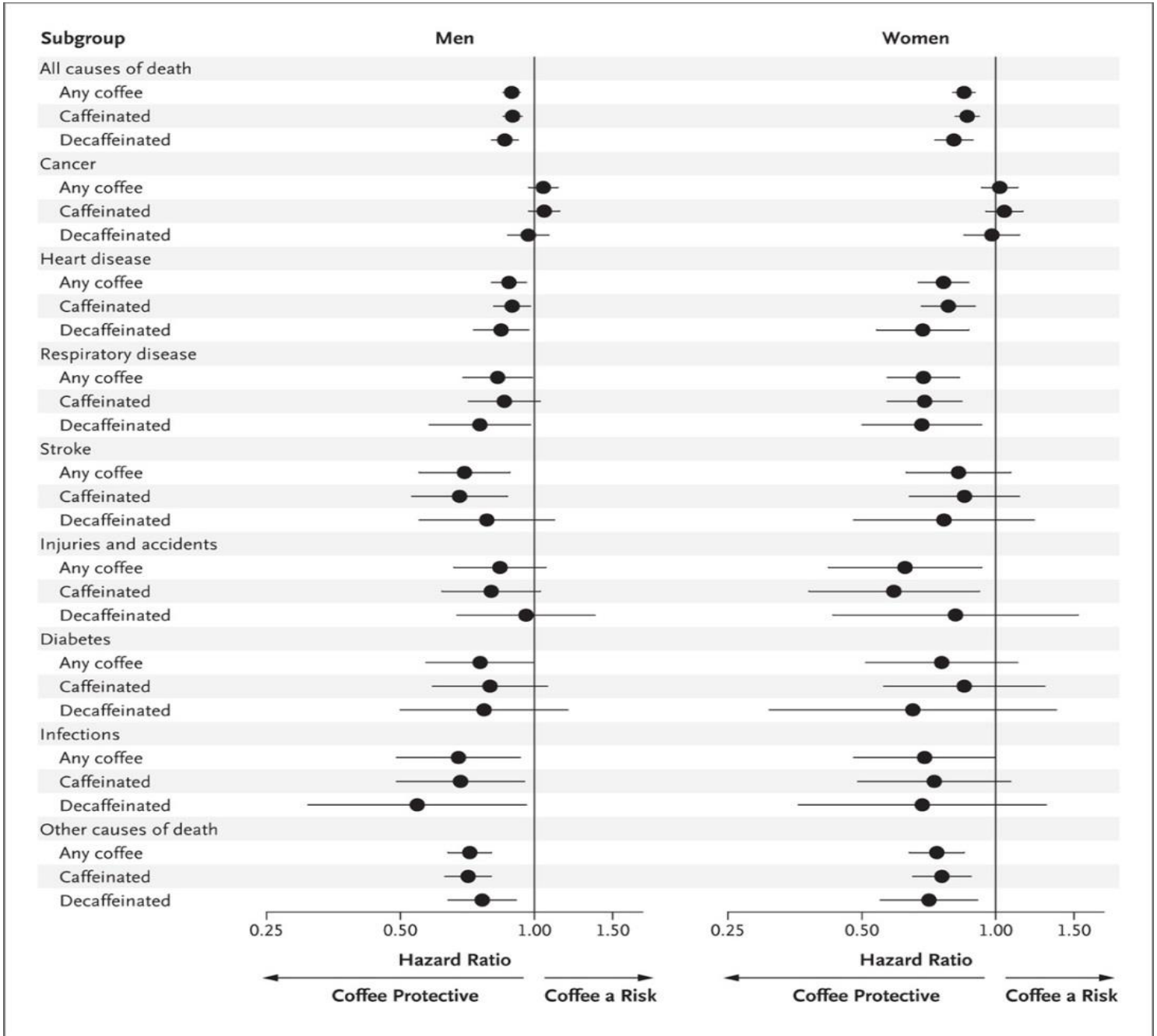
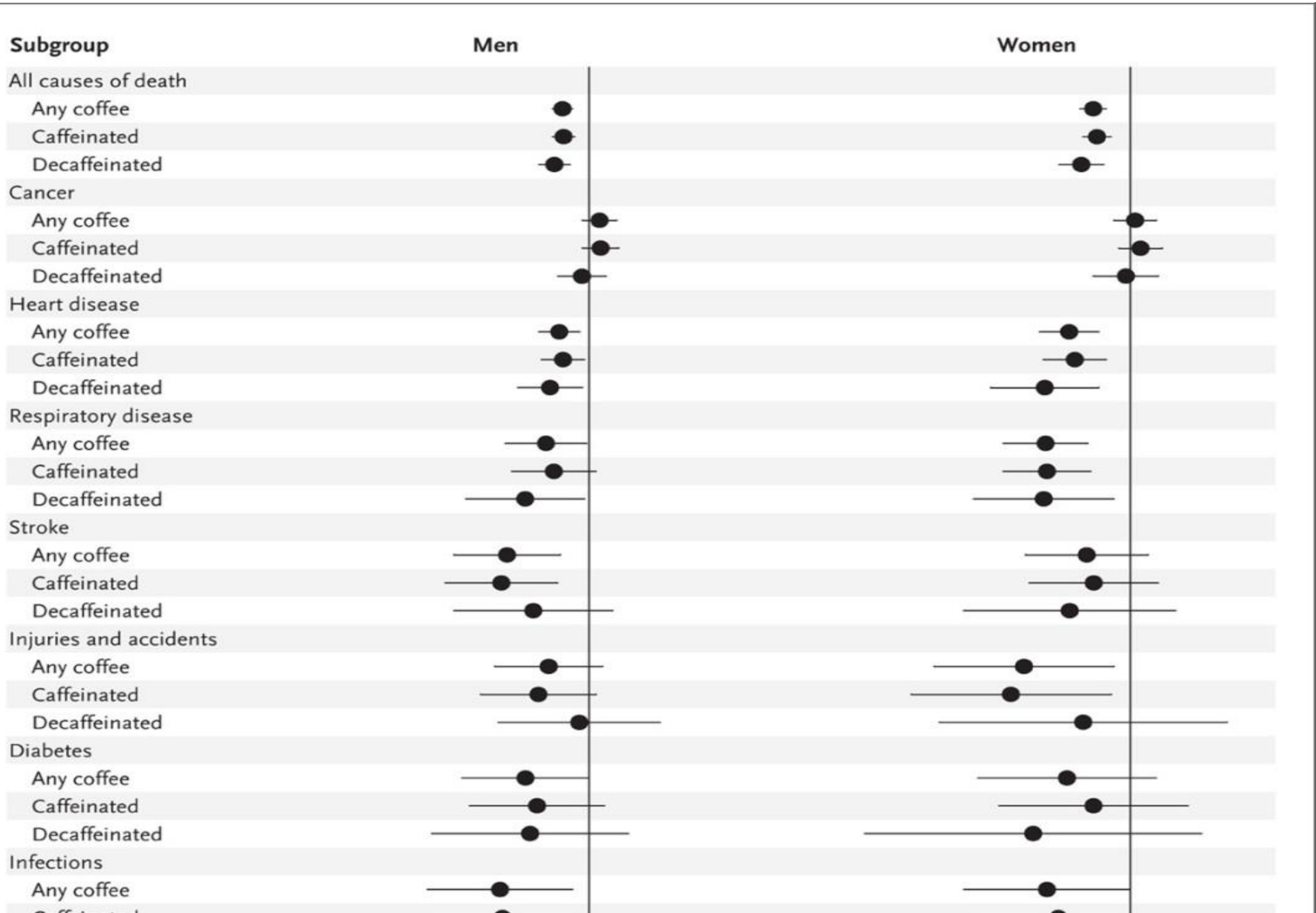


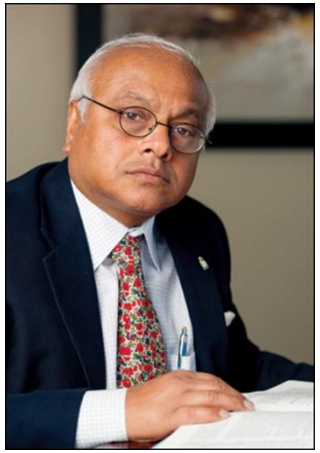
Figure 1. Subgroup Analysis of Associations between the Consumption of 4 or More Cups of Coffee per Day and Total and Cause-Specific Mortality.



Leitura e interpretação de um estudo de coorte

Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

*Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohe Zhang, Sumathi Swaminathan, Wei Li, Viswanathan Mohan, Romaina Iqbal, Rajesh Kumar, Edelweiss Wentzel-Viljoen, Annika Rosengren, Leela Itty Amma, Alvaro Avezum, Jephat Chifamba, Rafael Diaz, Rasha Khatib, Scott Lear, Patricio Lopez-Jaramillo, Xiaoyun Liu, Rajeev Gupta, Noushin Mohammadifard, Nan Gao, Aytekin Oguz, Anis Safura Ramli, Pamela Seron, Yi Sun, Andrzej Szuba, Lungiswa Tsolekile, Andreas Wielgosz, Rita Yusuf, Afzal Hussein Yusufali, Koon K Teo, Sumathy Rangarajan, Gilles Dagenais, Shrikant I Bangdiwala, Shofiqul Islam, Sonia S Anand, Salim Yusuf, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators**



Summary

Background The relationship between macronutrients and cardiovascular disease and mortality is controversial. Most available data are from European and North American populations where nutrition excess is more likely, so their applicability to other populations is unclear.

Methods The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study is a large, epidemiological cohort study of individuals aged 35–70 years (enrolled between Jan 1, 2003, and March 31, 2013) in 18 countries with a median follow-up of 7·4 years (IQR 5·3–9·3). Dietary intake of 135 335 individuals was recorded using validated food frequency questionnaires. The primary outcomes were total mortality and major cardiovascular events (fatal cardiovascular disease, non-fatal myocardial infarction, stroke, and heart failure). Secondary outcomes were all myocardial infarctions, stroke, cardiovascular disease mortality, and non-cardiovascular disease mortality. Participants were categorised into quintiles of nutrient intake (carbohydrate, fats, and protein) based on percentage of energy provided by nutrients. We assessed the associations between consumption of carbohydrate, total fat, and each type of fat with cardiovascular disease and total mortality. We calculated hazard ratios (HRs) using a multivariable Cox frailty model with random intercepts to account for centre clustering.

Findings During follow-up, we documented 5796 deaths and 4784 major cardiovascular disease events. Higher carbohydrate intake was associated with an increased risk of total mortality (highest [quintile 5] *vs* lowest quintile [quintile 1] category, HR 1·28 [95% CI 1·12–1·46], p_{trend}=0·0001) but not with the risk of cardiovascular disease or cardiovascular disease mortality. Intake of total fat and each type of fat was associated with lower risk of total mortality (quintile 5 *vs* quintile 1, total fat: HR 0·77 [95% CI 0·67–0·87], p_{trend}<0·0001; saturated fat, HR 0·86 [0·76–0·99], p_{trend}=0·0088; monounsaturated fat: HR 0·81 [0·71–0·92], p_{trend}<0·0001; and polyunsaturated fat: HR 0·80 [0·71–0·89], p_{trend}<0·0001). Higher saturated fat intake was associated with lower risk of stroke (quintile 5 *vs* quintile 1, HR 0·79 [95% CI 0·64–0·98], p_{trend}=0·0498). Total fat and saturated and unsaturated fats were not significantly associated with risk of myocardial infarction or cardiovascular disease mortality.

Interpretation High carbohydrate intake was associated with higher risk of total mortality, whereas total fat and individual types of fat were related to lower total mortality. Total fat and types of fat were not associated with cardiovascular disease, myocardial infarction, or cardiovascular disease mortality, whereas saturated fat had an inverse association with stroke. Global dietary guidelines should be reconsidered in light of these findings.

Perguntas

1. O alto consumo de carboidratos eleva o risco de morte (mortalidade geral)? Justifique.

2. O alto consumo de gorduras eleva o risco de infarto agudo do miocárdio? Justifique.

3. O alto consumo de proteínas aumenta a mortalidade por doença não cardiovascular?

4. O risco/proteção da mortalidade é similar entre diversas populações (asiática e não asiática) com alto consumo de carboidratos/gorduras?

Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

*Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohe Zhang, Sumathi Swaminathan, Wei Li, Viswanathan Mohan, Romaina Iqbal, Rajesh Kumar, Edelweiss Wentzel-Viljoen, Annika Rosengren, Leela Itty Amma, Alvaro Avezum, Jephat Chifamba, Rafael Diaz, Rasha Khatib, Scott Lear, Patricio Lopez-Jaramillo, Xiaoyun Liu, Rajeev Gupta, Noushin Mohammadifard, Nan Gao, Aytekin Oguz, Anis Safura Ramli, Pamela Seron, Yi Sun, Andrzej Szuba, Lungiswa Tsolekile, Andreas Wielgosz, Rita Yusuf, Afzal Hussein Yusufali, Koon K Teo, Sumathy Rangarajan, Gilles Dagenais, Shrikant I Bangdiwala, Shofiqul Islam, Sonia S Anand, Salim Yusuf, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators**

Summary

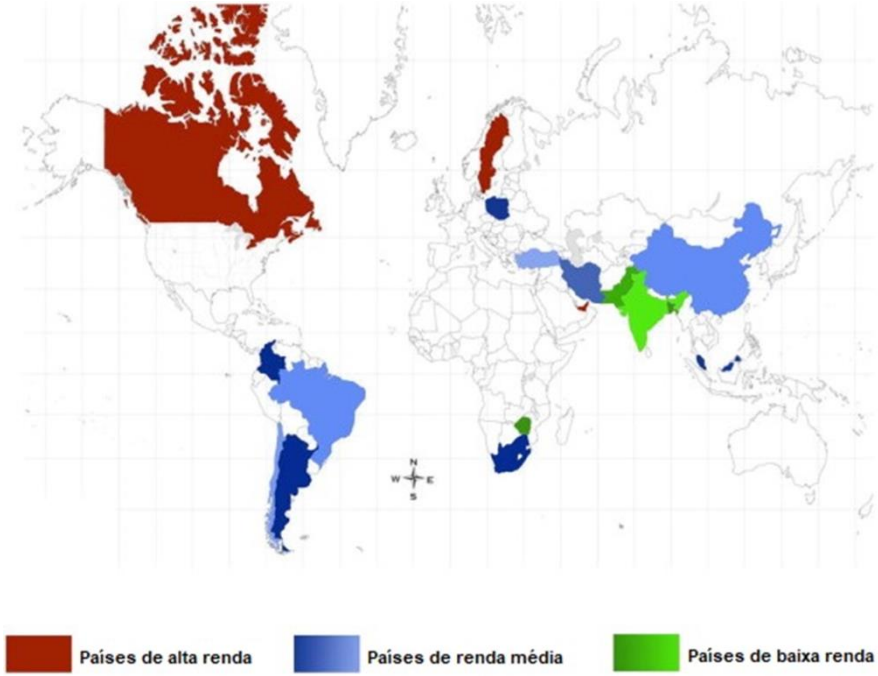
Background The relationship between macronutrients and cardiovascular disease and mortality is controversial. Most available data are from European and North American populations where nutrition excess is more likely, so their applicability to other populations is unclear.

Methods The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study is a large, epidemiological cohort study of individuals aged 35–70 years (enrolled between Jan 1, 2003, and March 31, 2013) in 18 countries with a median follow-up of 7·4 years (IQR 5·3–9·3). Dietary intake of 135 335 individuals was recorded using validated food frequency questionnaires. The primary outcomes were total mortality and major cardiovascular events (fatal cardiovascular disease, non-fatal myocardial infarction, stroke, and heart failure). Secondary outcomes were all myocardial infarctions, stroke, cardiovascular disease mortality, and non-cardiovascular disease mortality. Participants were categorised into quintiles of nutrient intake (carbohydrate, fats, and protein) based on percentage of energy provided by nutrients. We assessed the associations between consumption of carbohydrate, total fat, and each type of fat with cardiovascular disease and total mortality. We calculated hazard ratios (HRs) using a multivariable Cox frailty model with random intercepts to account for centre clustering.

Methods

Study design and participants

The design and methods of the PURE study have been described previously.[1,14–16] PURE recruitment occurred between Jan 1, 2003, and March 31, 2013, and included individuals aged 35–70 years from 18 low-income, middle-income, and high-income countries on five continents. We aimed to include populations that varied by socioeconomic factors while ensuring feasibility of long-term follow-up when selecting the participating countries. We included three high-income (Canada, Sweden, and United Arab Emirates), 11 middle-income (Argentina, Brazil, Chile, China, Colombia, Iran, Malaysia, occupied Palestinian territory, Poland, South Africa, and Turkey) and four low-income countries (Bangladesh, India, Pakistan, and Zimbabwe), based on gross national income per capita from the World Bank classification for 2006 when the study was initiated.

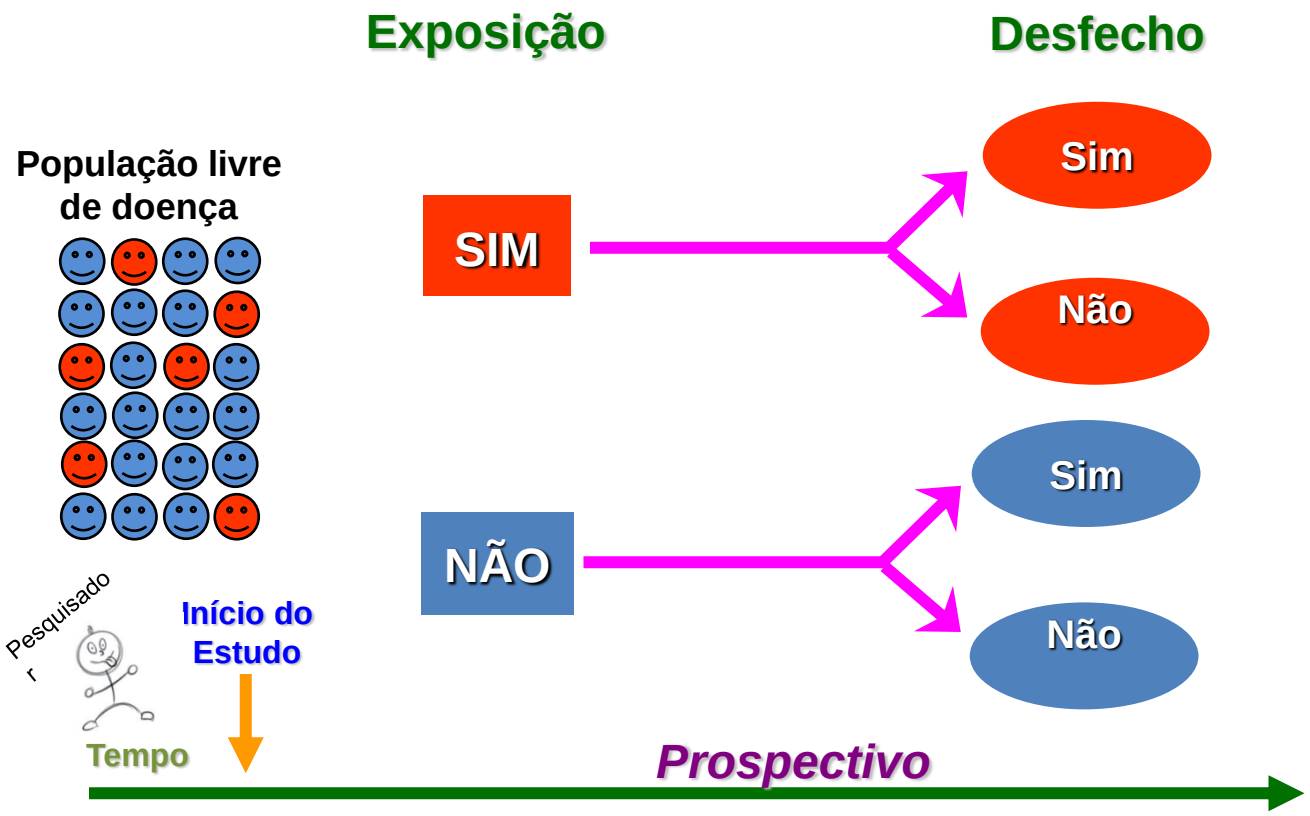


For the current analysis, we included all outcome events known to us until March 31, 2017. 148 723 participants completed the FFQ, of which 143 934 participants had plausible energy intake (500–5000 kcal per day) and had no missing values on age and sex. We excluded 1230 participants (0·8% of the cohort) because follow-up information was not available and 7369 participants with a history of cardiovascular disease (5·0% of the cohort). The remaining 135 335 individuals were included in this analysis (appendix p 19).

Outcomes

The primary outcomes were total mortality and major cardiovascular events (fatal cardiovascular disease, non-fatal myocardial infarction, stroke, and heart failure). Secondary outcomes were all myocardial infarctions,

ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

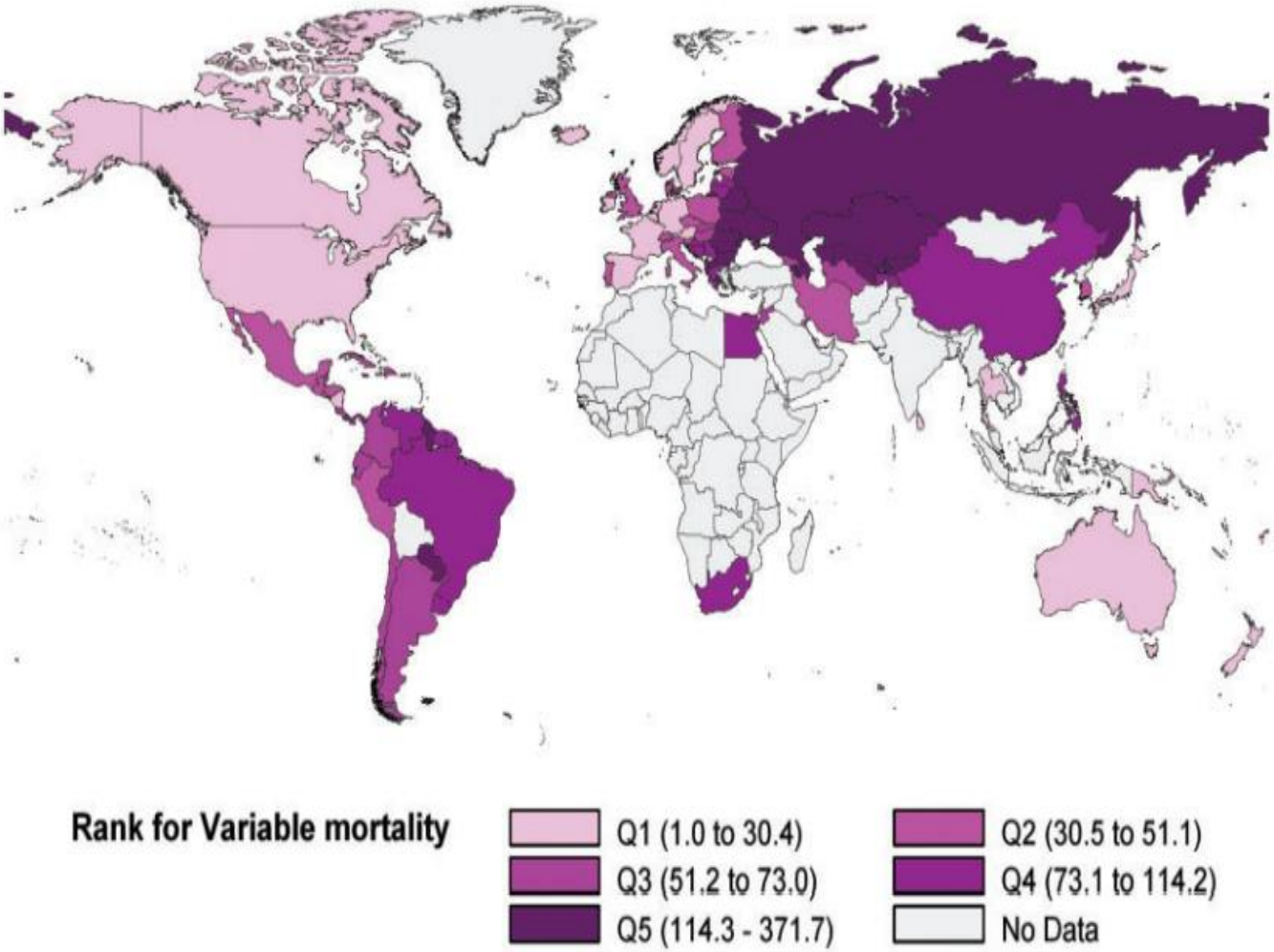


(South Africa and Zimbabwe). For the overall analysis, participants were categorised into quintiles of nutrient intake (carbohydrate, fats, and protein) based on percentage of energy (% E) provided by nutrients, which was computed by dividing energy from the nutrient by the total daily energy intake (eg, for carbohydrate, %E=([carbohydrate (g)×4]/total energy intake [kcal])×100). To assess the shape of associations between nutrients and events we used restricted cubic splines, fitting a restricted cubic spline function with three knots. We calculated hazard ratios (HRs) using a multivariable Cox frailty model with random intercepts to account for

Quintil

A palavra **quintil** deriva do latim *quintus*, que significa quinto
Divide o seu conjunto ordenado em cinco partes iguais

Figure 10. Heat map showing mortality from stroke adjusted to the WHO world population, by quintiles.[5]



Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohe Zhang, Sumathi Swaminathan, Wei Li, Viswanathan Mohan, Romaina Iqbal, Rajesh Kumar, Edelweiss Wentzel-Viljoen, Annika Rosengren, Leela Itty Amma, Alvaro Avezum, Jephat Chifamba, Rafael Diaz, Rasha Khatib, Scott Lear, Patricio Lopez-Jaramillo, Xiaoyun Liu, Rajeev Gupta, Noushin Mohammadifard, Nan Gao, Aytekin Oguz, Anis Safura Ramli, Pamela Seron, Yi Sun, Andrzej Szuba, Lungiswa Tsolekile, Andreas Wielgosz, Rita Yusuf, Afzal Hussein Yusufali, Koon K Teo, Sumathy Rangarajan, Gilles Dagenais, Shrikant I Bangdiwala, Shofiqul Islam, Sonia S Anand, Salim Yusuf, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators*

	Incidence (per 1000 person-years; 95% CI)					Hazard ratio (95% CI)				p_{trend}
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Quintile 2 *vs* quintile 1	Quintile 3 *vs* quintile 1	Quintile 4 *vs* quintile 1	Quintile 5 *vs* quintile 1	
Percentage energy from carbohydrate										
Median (IQR)	46·4% (42·6–49·0)	54·6% (52·9–56·2)	60·8% (59·3–62·3)	67·7% (65·7–69·7)	77·2% (74·4–80·7)	..	..	..	..	..
Total mortality	4·1 (3·8–4·3)	4·2 (3·9–4·5)	4·5 (4·2–4·8)	4·9 (4·6–5·2)	7·2 (6·9–7·5)	1·07 (0·96–1·20)	1·06 (0·94–1·19)	1·17 (1·03–1·32)	1·28 (1·12–1·46)	0·0001
Major cardiovascular disease	3·9 (3·6–4·2)	4·2 (3·9–4·5)	4·2 (3·9–4·5)	4·6 (4·3–4·8)	5·1 (4·8–5·4)	1·00 (0·90–1·12)	1·02 (0·91–1·14)	1·08 (0·96–1·22)	1·01 (0·88–1·15)	0·62
Myocardial infarction	2·0 (1·8–2·2)	2·2 (2·0–2·4)	2·0 (1·8–2·2)	1·8 (1·6–2·0)	2·1 (1·9–2·3)	0·93 (0·80–1·09)	0·92 (0·78–1·09)	0·99 (0·83–1·18)	0·90 (0·73–1·10)	0·40
Stroke	1·4 (1·3–1·6)	1·6 (1·4–1·7)	1·8 (1·6–2·0)	2·4 (2·2–2·6)	2·7 (2·5–2·9)	1·03 (0·86–1·22)	1·09 (0·91–1·31)	1·21 (1·01–1·45)	1·11 (0·92–1·35)	0·10
Cardiovascular disease mortality	1·3 (1·1–1·4)	1·6 (1·4–1·7)	1·4 (1·3–1·6)	1·3 (1·2–1·5)	1·7 (1·5–1·9)	1·18 (0·97–1·43)	1·02 (0·83–1·26)	1·11 (0·88–1·38)	1·13 (0·89–1·44)	0·50
Non-cardiovascular disease mortality	2·5 (2·3–2·7)	2·3 (2·1–2·5)	2·7 (2·5–2·9)	3·2 (3·0–3·5)	5·1 (4·8–5·4)	1·00 (0·87–1·15)	1·09 (0·94–1·27)	1·22 (1·05–1·42)	1·36 (1·16–1·60)	<0·0001

country). Estimates of HRs and 95% CIs are presented for percentage of energy from carbohydrate, total protein, total fat, and types of fat. All models were adjusted for age and sex. Additionally, all multivariable models were adjusted for education, smoking, physical activity, waist-to-hip ratio, history of diabetes, urban or rural location, and total energy intake.

In subgroup analyses, since higher carbohydrate (but lower fat) consumption is more common in Asian countries[32,33] and lower carbohydrate intake (and higher fat) in non-Asian countries[11] we examined whether the

- E o consumo de álcool?

	Overall (n=135 335)	China (n=42 152)	South Asia (n=29 560)	Europe and North America (n=14 916)	South America (n=22 626)	Middle East (n=11 485)	Southeast Asia (n=10 038)	Africa (n=4558)
Age (years)	50·29 (9·92)	50·58 (9·82)	48·18 (10·24)	53·01 (9·18)	51·13 (9·69)	48·57 (9·23)	51·47 (9·96)	49·98 (10·35)
Male	56 422 (41·7%)	17 575 (41·7%)	12 887 (43·6%)	6567 (44·0%)	8685 (38·4%)	4930 (42·9%)	4323 (43·1%)	1455 (31·9%)
Urban location	71 300 (52·7%)	20 170 (47·9%)	14 224 (48·1%)	10 488 (70·3%)	12 896 (57·0%)	6526 (56·8%)	4841 (48·2%)	2155 (47·3%)
Systolic blood pressure (mm Hg)	130·9 (22·2)	132·9 (22·2)	125·8 (21·2)	132·0 (20·4)	131·7 (22·7)	127·1 (20·3)	135·2 (23·1)	138·9 (27·5)
Waist-to-hip ratio	0·87 (0·08)	0·86 (0·07)	0·87 (0·09)	0·88 (0·09)	0·890 (0·08)	0·89 (0·09)	0·83 (0·08)	0·84 (0·087)
Current smoker	28 410/134 449 (21·1%)	9588/41 670 (23·0%)	6799/29 468 (23·1%)	2256/14 888 (15·2%)	4709/22 548 (20·9%)	2178/11 485 (19·0%)	1532/9943 (15·4%)	1348/4447 (30·3%)
Education								
Pre-secondary school	57 438/134 981 (42·6%)	14 113/42 036 (33·6%)	15 135/29 432 (51·4%)	1138/14 903 (7·6%)	13 298/22 565 (58·9%)	6935/11 485 (60·4%)	4263/10 032 (42·5%)	2556/4528 (56·5%)
Secondary school	51 730/134 981 (38·3%)	21 853/42 036 (52·0%)	10 239/29 432 (34·8%)	4649/14 903 (31·2%)	5471/22 565 (24·3%)	3114/11 485 (27·1%)	4551/10 032 (45·4%)	1853/4528 (40·9%)
Post-secondary school	25 813/134 981 (19·1%)	6070/42 036 (14·4%)	4058/29 432 (13·8%)	9116/14 903 (61·2%)	3796/22 565 (16·8%)	1436/11 485 (12·5%)	1218/10 032 (12·1%)	119/4528 (2·6%)
Physical activity								
Low (<600 MET per min per week)	22 022/125 945 (17·5%)	6424/41 534 (15·5%)	5588/25 999 (21·5%)	826/13 628 (6·1%)	2889/21 567 (13·4%)	2452/11 342 (21·6%)	3315/9428 (35·2%)	528/2447 (21·6%)
Moderate (600–3000 MET per min per week)	47 850/125 945 (38·0%)	17 518/41 534 (42·2%)	8903/25 999 (34·2%)	4757/13 628 (34·9%)	6944/21 567 (32·2%)	5290/11 342 (46·6%)	3336/9428 (35·4%)	1102/2447 (45·0%)
High (>3000 MET per min per week)	56 073/125 945 (44·5%)	17 592/41 534 (42·4%)	11 508/25 999 (44·3%)	8045/13 628 (59·0%)	11 734/21 567 (54·4%)	3600/11 342 (31·7%)	2777/9428 (29·5%)	817/2447 (33·4%)
History of diabetes	9634 (7·1%)	1610 (3·8%)	2723 (9·2%)	785 (5·3%)	1530 (6·8%)	1405 (12·2%)	1351 (13·5%)	230 (5·1%)
Energy from carbohydrate (%)	61·2% (11·6)	67·0% (9·8)	65·4% (11·3)	52·4% (8·1)	57·6% (11·4)	53·5% (7·5)	53·9% (8·2)	63·3% (11·5)
Energy from fat (%)	23·5% (9·3)	17·7% (7·8)	22·7% (10·4)	30·5% (6·0)	25·2% (7·7)	30·3% (6·1)	29·2% (5·9)	22·8% (8·3)
Energy from protein (%)	15·2% (3·6)	15·3% (2·3)	11·6% (1·9)	16·7% (2·7)	17·5% (3·8)	16·9% (2·8)	17·1% (3·2)	13·4% (3·0)
Energy from saturated fatty acids (%)	8·0% (4·1)	5·7% (2·7)	8·4% (5·2)	10·9% (3·7)	8·9% (3·4)	10·2% (2·9)	9·2% (2·1)	5·9% (2·8)
Energy from monounsaturated fatty acids (%)	8·1% (3·7)	6·8% (2·9)	5·9% (3·1)	11·2% (2·6)	9·0% (3·2)	10·2% (3·0)	11·8% (3·9)	7·2% (3·2)
Energy from polyunsaturated fatty acids (%)	5·3% (3·0)	4·2% (2·8)	6·2% (4·0)	4·8% (1·3)	4·4% (1·6)	7·0% (1·9)	8·2% (2·0)	6·0% (2·9)
Energy from protein (%)	15·2% (3·6)	15·3% (2·8)	11·7% (1·9)	16·7% (2·7)	17·5% (3·8)	16·9% (2·8)	17·2% (3·2)	13·4% (3·0)
Energy from animal protein (%)	6·4% (4·5)	5·6% (3·4)	1·9% (1·9)	9·3% (3·0)	10·5% (4·9)	8·9% (3·0)	7·3% (3·1)	5·2% (3·1)
Energy from plant protein (%)	8·8% (2·2)	9·7% (1·5)	9·8% (2·1)	7·4% (2·0)	7·0% (2·3)	8·0% (1·3)	9·8% (2·2)	7·5% (1·4)

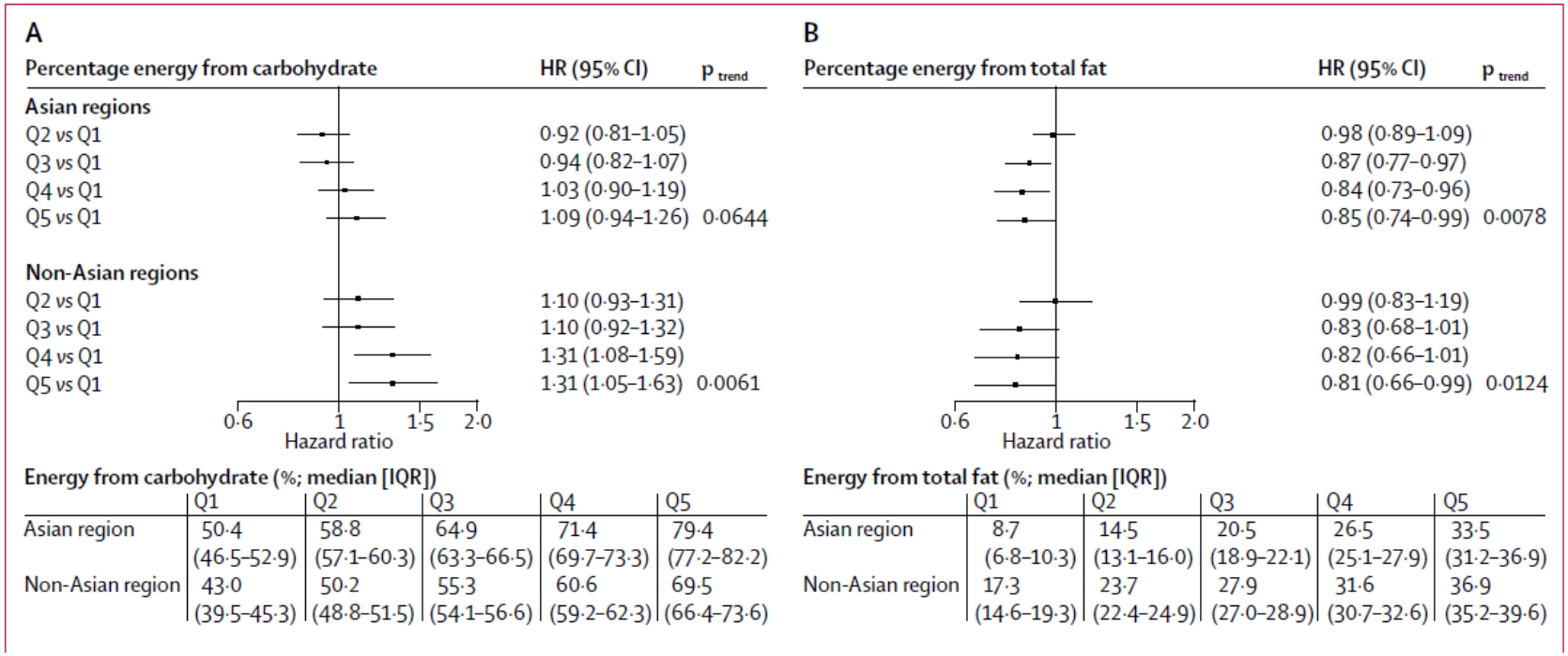
Data are mean (SD), n (%), or n/N (%). MET=metabolic equivalents.

Table 1: **Characteristics of the study participants at baseline by region and overall**

Sala de Pós Graduação

	Incidence (per 1000 person-years; 95% CI)					Hazard ratio (95% CI)				p_{trend}
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5	Quintile 2 vs quintile 1	Quintile 3 vs quintile 1	Quintile 4 vs quintile 1	Quintile 5 vs quintile 1	
Percentage energy from carbohydrate										
Median (IQR)	46·4% (42·6–49·0)	54·6% (52·9–56·2)	60·8% (59·3–62·3)	67·7% (65·7–69·7)	77·2% (74·4–80·7)	..	..	..	..	..
Total mortality	4·1 (3·8–4·3)	4·2 (3·9–4·5)	4·5 (4·2–4·8)	4·9 (4·6–5·2)	7·2 (6·9–7·5)	1·07 (0·96–1·20)	1·06 (0·94–1·19)	1·17 (1·03–1·32)	1·28 (1·12–1·46)	0·0001
Major cardiovascular disease	3·9 (3·6–4·2)	4·2 (3·9–4·5)	4·2 (3·9–4·5)	4·6 (4·3–4·8)	5·1 (4·8–5·4)	1·00 (0·90–1·12)	1·02 (0·91–1·14)	1·08 (0·96–1·22)	1·01 (0·88–1·15)	0·62
Myocardial infarction	2·0 (1·8–2·2)	2·2 (2·0–2·4)	2·0 (1·8–2·2)	1·8 (1·6–2·0)	2·1 (1·9–2·3)	0·93 (0·80–1·09)	0·92 (0·78–1·09)	0·99 (0·83–1·18)	0·90 (0·73–1·10)	0·40
Stroke	1·4 (1·3–1·6)	1·6 (1·4–1·7)	1·8 (1·6–2·0)	2·4 (2·2–2·6)	2·7 (2·5–2·9)	1·03 (0·86–1·22)	1·09 (0·91–1·31)	1·21 (1·01–1·45)	1·11 (0·92–1·35)	0·10
Cardiovascular disease mortality	1·3 (1·1–1·4)	1·6 (1·4–1·7)	1·4 (1·3–1·6)	1·3 (1·2–1·5)	1·7 (1·5–1·9)	1·18 (0·97–1·43)	1·02 (0·83–1·26)	1·11 (0·88–1·38)	1·13 (0·89–1·44)	0·50
Non-cardiovascular disease mortality	2·5 (2·3–2·7)	2·3 (2·1–2·5)	2·7 (2·5–2·9)	3·2 (3·0–3·5)	5·1 (4·8–5·4)	1·00 (0·87–1·15)	1·09 (0·94–1·27)	1·22 (1·05–1·42)	1·36 (1·16–1·60)	<0·0001
Percentage energy from total fat										
Median (IQR)	10·6% (8·1–12·6)	18·0% (16·3–19·7)	24·2% (22·8–25·5)	29·1% (27·9–30·3)	35·3% (33·3–38·3)	..	..	..	..	..
Total mortality	6·7 (6·4–7·0)	5·1 (4·7–5·4)	4·6 (4·3–5·0)	4·3 (4·0–4·6)	4·1 (3·9–4·4)	0·90 (0·82–0·98)	0·81 (0·73–0·90)	0·80 (0·71–0·90)	0·77 (0·67–0·87)	<0·0001
Major cardiovascular disease	5·3 (5·0–5·6)	4·3 (4·0–4·6)	4·2 (3·9–4·5)	4·0 (3·8–4·3)	4·1 (3·8–4·4)	1·01 (0·92–1·11)	1·01 (0·90–1·13)	0·95 (0·84–1·07)	0·95 (0·83–1·08)	0·33
Myocardial infarction	2·1 (1·9–2·3)	1·6 (1·4–1·8)	2·0 (1·8–2·2)	2·0 (1·8–2·2)	2·3 (2·1–2·6)	1·02 (0·87–1·20)	1·08 (0·90–1·29)	0·97 (0·80–1·18)	1·12 (0·92–1·37)	0·40
Stroke	3·0 (2·7–3·2)	2·3 (2·1–2·6)	1·6 (1·5–1·8)	1·6 (1·4–1·8)	1·3 (1·2–1·5)	1·05 (0·93–1·19)	0·91 (0·78–1·06)	0·95 (0·79–1·13)	0·82 (0·68–1·00)	0·05
Cardiovascular disease mortality	1·6 (1·4–1·8)	1·3 (1·2–1·5)	1·5 (1·3–1·6)	1·4 (1·3–1·6)	1·5 (1·3–1·7)	0·89 (0·74–1·06)	0·92 (0·75–1·12)	0·88 (0·70–1·10)	0·92 (0·72–1·16)	0·50
Non-cardiovascular disease mortality	4·7 (4·4–5·0)	3·4 (3·1–3·6)	2·9 (2·6–3·1)	2·6 (2·3–2·8)	2·3 (2·1–2·5)	0·91 (0·82–1·01)	0·78 (0·69–0·89)	0·78 (0·67–0·90)	0·70 (0·60–0·82)	<0·0001
Percentage energy from total protein										
Median (IQR)	10·8% (9·9–11·5)	13·1% (12·6–13·6)	15·0% (14·5–15·5)	16·9% (16·4–17·4)	19·7% (18·8–21·4)	..	..	..	..	..
Total mortality	8·5 (8·1–8·9)	5·4 (5·1–5·7)	3·7 (3·5–4·0)	3·2 (2·9–3·4)	3·6 (3·3–3·9)	1·05 (0·96–1·15)	0·92 (0·82–1·03)	0·85 (0·75–0·96)	0·88 (0·77–1·00)	0·0030
Major cardiovascular disease	5·0 (4·7–5·3)	4·6 (4·3–4·9)	4·4 (4·1–4·7)	4·2 (3·9–4·5)	3·7 (3·5–4·0)	1·02 (0·91–1·13)	1·08 (0·96–1·22)	1·09 (0·97–1·24)	0·96 (0·84–1·10)	0·86

	Hazard ratio (95% CI)				p_{trend}
	Quintile 2 vs quintile 1	Quintile 3 vs quintile 1	Quintile 4 vs quintile 1	Quintile 5 vs quintile 1	
	..	..	..	..	..
	1·07 (0·96–1·20)	1·06 (0·94–1·19)	1·17 (1·03–1·32)	1·28 (1·12–1·46)	0·0001
	1·00 (0·90–1·12)	1·02 (0·91–1·14)	1·08 (0·96–1·22)	1·01 (0·88–1·15)	0·62
	0·93 (0·80–1·09)	0·92 (0·78–1·09)	0·99 (0·83–1·18)	0·90 (0·73–1·10)	0·40
	1·03 (0·86–1·22)	1·09 (0·91–1·31)	1·21 (1·01–1·45)	1·11 (0·92–1·35)	0·10
	1·18 (0·97–1·43)	1·02 (0·83–1·26)	1·11 (0·88–1·38)	1·13 (0·89–1·44)	0·50
	1·00 (0·87–1·15)	1·09 (0·94–1·27)	1·22 (1·05–1·42)	1·36 (1·16–1·60)	<0·0001



Energy from carbohydrate (%; median [IQR])

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Asian region	50·4 (46·5–52·9)	58·8 (57·1–60·3)	64·9 (63·3–66·5)	71·4 (69·7–73·3)	79·4 (77·2–82·2)
Non-Asian region	43·0 (39·5–45·3)	50·2 (48·8–51·5)	55·3 (54·1–56·6)	60·6 (59·2–62·3)	69·5 (66·4–73·6)

Energy from total fat (%; median [IQR])

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Asian region	8·7 (6·8–10·3)	14·5 (13·1–16·0)	20·5 (18·9–22·1)	26·5 (25·1–27·9)	33·5 (31·2–36·9)
Non-Asian region	17·3 (14·6–19·3)	23·7 (22·4–24·9)	27·9 (27·0–28·9)	31·6 (30·7–32·6)	36·9 (35·2–39·6)

Figure 2: **Associations between (A) carbohydrate, (B) total fat, (C) saturated fatty acids, (D) monounsaturated fatty acids, and (E) polyunsaturated fatty acids with risk of total mortality in Asia and other regions**

Hazard ratios (HRs) and 95% CIs are adjusted for age, sex, education, waist-to-hip ratio, smoking, physical activity, diabetes, urban or rural location, and energy intake. Centre was also included as a random effect and frailty models were used (p for heterogeneity >0·2 for total fat and >0·5 for carbohydrate, saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, and polyunsaturated fatty acids). Q1–Q5=quintiles 1–5.

Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study

Mahshid Dehghan, Andrew Mente, Xiaohe Zhang, Sumathi Swaminathan, Wei Li, Viswanathan Mohan, Romaina Iqbal, Rajesh Kumar, Edelweiss Wentzel-Viljoen, Annika Rosengren, Leela Itty Amma, Alvaro Avezum, Jephat Chifamba, Rafael Diaz, Rasha Khatib, Scott Lear, Patricio Lopez-Jaramillo, Xiaoyun Liu, Rajeev Gupta, Noushin Mohammadifard, Nan Gao, Aytekin Oguz, Anis Safura Ramli, Pamela Seron, Yi Sun, Andrzej Szuba, Lungiswa Tsolekile, Andreas Wielgosz, Rita Yusuf, Afzal Hussein Yusufali, Koon K Teo, Sumathy Rangarajan, Gilles Dagenais, Shrikant I Bangdiwala, Shofiqul Islam, Sonia S Anand, Salim Yusuf, on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE)

In conclusion, we found that a high carbohydrate intake was associated with an adverse impact on total mortality, whereas fats including saturated and unsaturated fatty acids were associated with lower risk of total mortality and stroke. We did not observe any detrimental effect of fat intakes on cardiovascular disease events. Global dietary guidelines should be reconsidered in light of the consistency of findings from the present study, with the conclusions from meta-analyses of other observational studies[8,10,54] and the results of recent randomised controlled trials.[36]

0·64–0·98], p_{trend}=0·0498). Total fat and saturated and unsaturated fats were not significantly associated with risk of myocardial infarction or cardiovascular disease mortality.

Interpretation High carbohydrate intake was associated with higher risk of total mortality, whereas total fat and individual types of fat were related to lower total mortality. Total fat and types of fat were not associated with cardiovascular disease, myocardial infarction, or cardiovascular disease mortality, whereas saturated fat had an inverse association with stroke. Global dietary guidelines should be reconsidered in light of these findings.

1. Considerando a tabela 2 do estudo "**Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study**" publicado na revista The Lancet, marque a alternativa correta:

a) O alto consumo de carboidratos (quintil 5 x quintil 1) associou-se ao maior risco de Acidente Vascular Cerebral, com significância estatística.
b) O alto consumo de gorduras (quintil 5 x quintil 1) associou-se ao maior risco de infarto do miocárdio, sem significância estatística.
c) O alto consumo de carboidratos (quintil 5 x quintil 1) associou-se ao menor risco de morte (mortalidade geral), sem significância estatística
d) O alto consumo de proteínas (quintil 5 x quintil 1) associou-se ao menor risco de morte por doença não-cardiovascular, sem significância estatística.
e) O alto consumo de carboidratos (quintil 5 x quintil 1) associou-se ao maior risco de infarto do miocárdio, com significância estatística.

The End