



Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Departamento de Epidemiologia

Fator de Confusão

ANA PAULA SAYURI SATO

2015

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definição Fator de confusão
- ✓ Avaliação da presença de fatores de confusão
- ✓ Estratégias de controle
- ✓ Temas adicionais

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definição Fator de confusão
- ✓ Avaliação da presença de fatores de confusão
- ✓ Estratégias de controle
- ✓ Temas adicionais

Introdução

A associação encontrada poderia ser decorrente de:

- ✓ Acaso (erro aleatório)?
- ✓ Viés (erro sistemático)?
- ✓ Fator de confusão?
- ✓ Causal?



Critérios de Causalidade de Hill

“I’m all right, John”: voting patterns and mortality in England and Wales, 1981-92

George Davey Smith, Daniel Dorling

Department of Social
Medicine, University of
Bristol, Bristol BS8 2PR
George Davey Smith,
professor of clinical
epidemiology

Department of
Geography, University of
Bristol, Bristol BS8 1SS
Daniel Dorling, lecturer in
geography

Correspondence to:
Professor Davey Smith.

BMJ 1996;313:1573-7

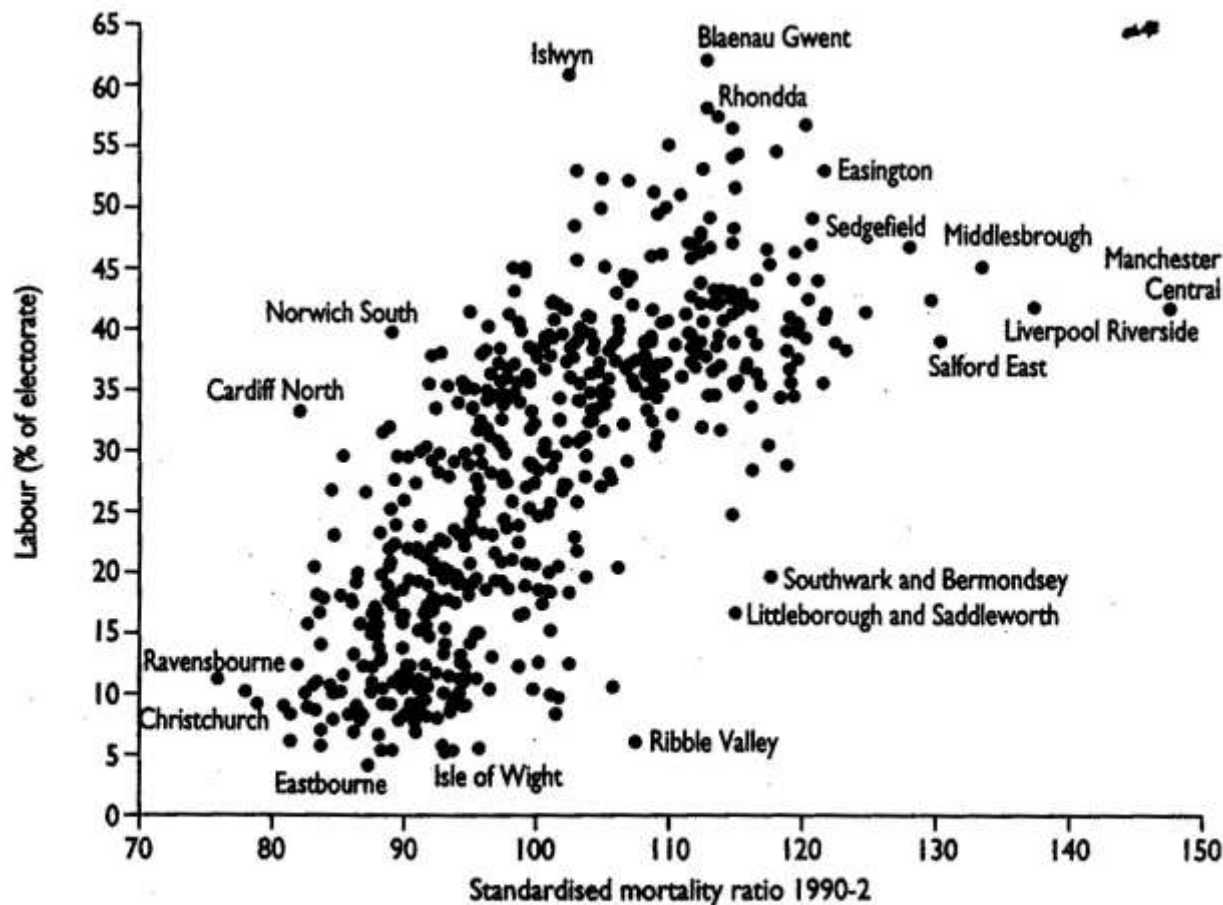
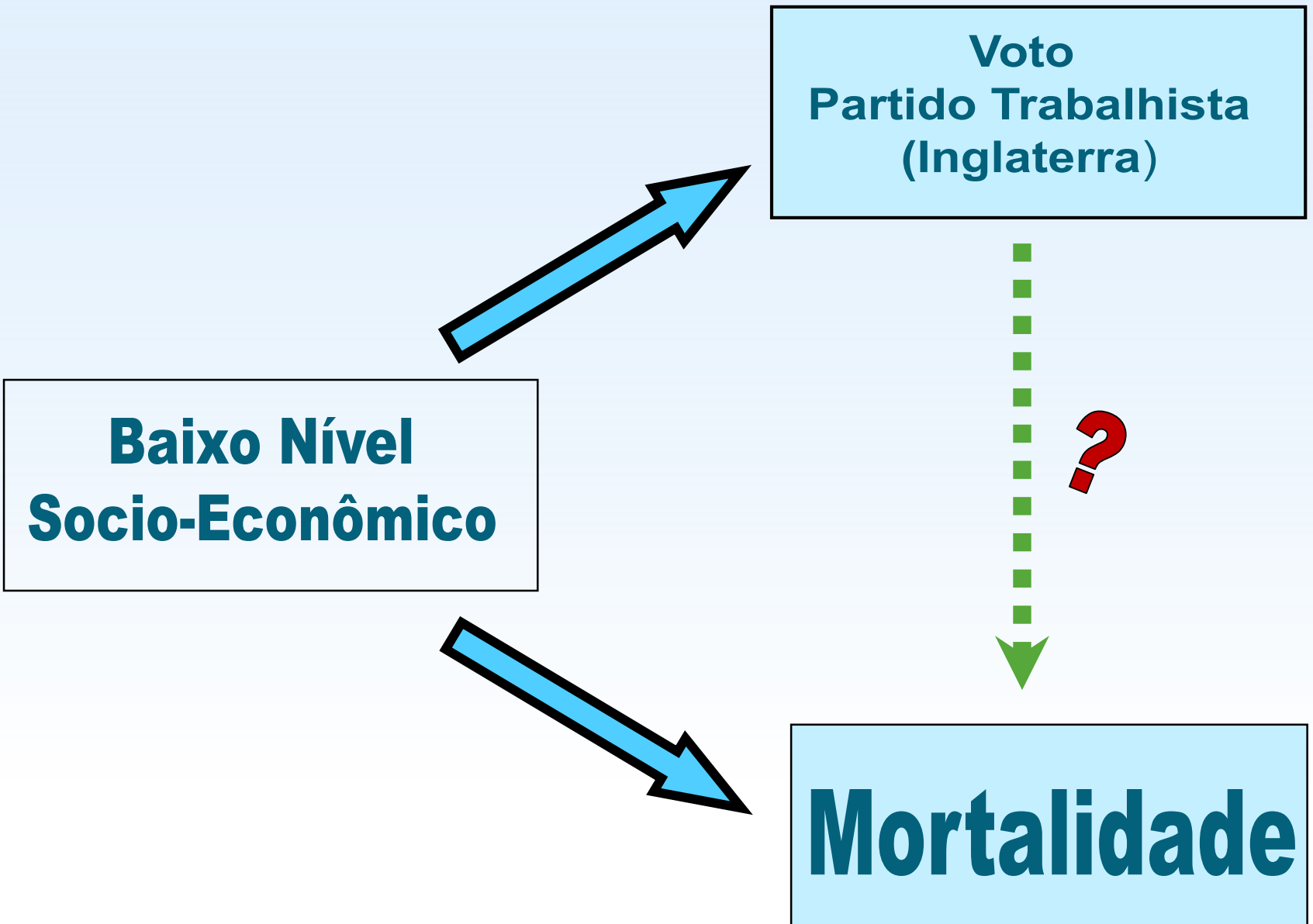


Fig 2—Scatterplots of Conservative and Labour voting in 1992 against all age standardised mortality ratios for 1990-2. SMR = standardised mortality ratio

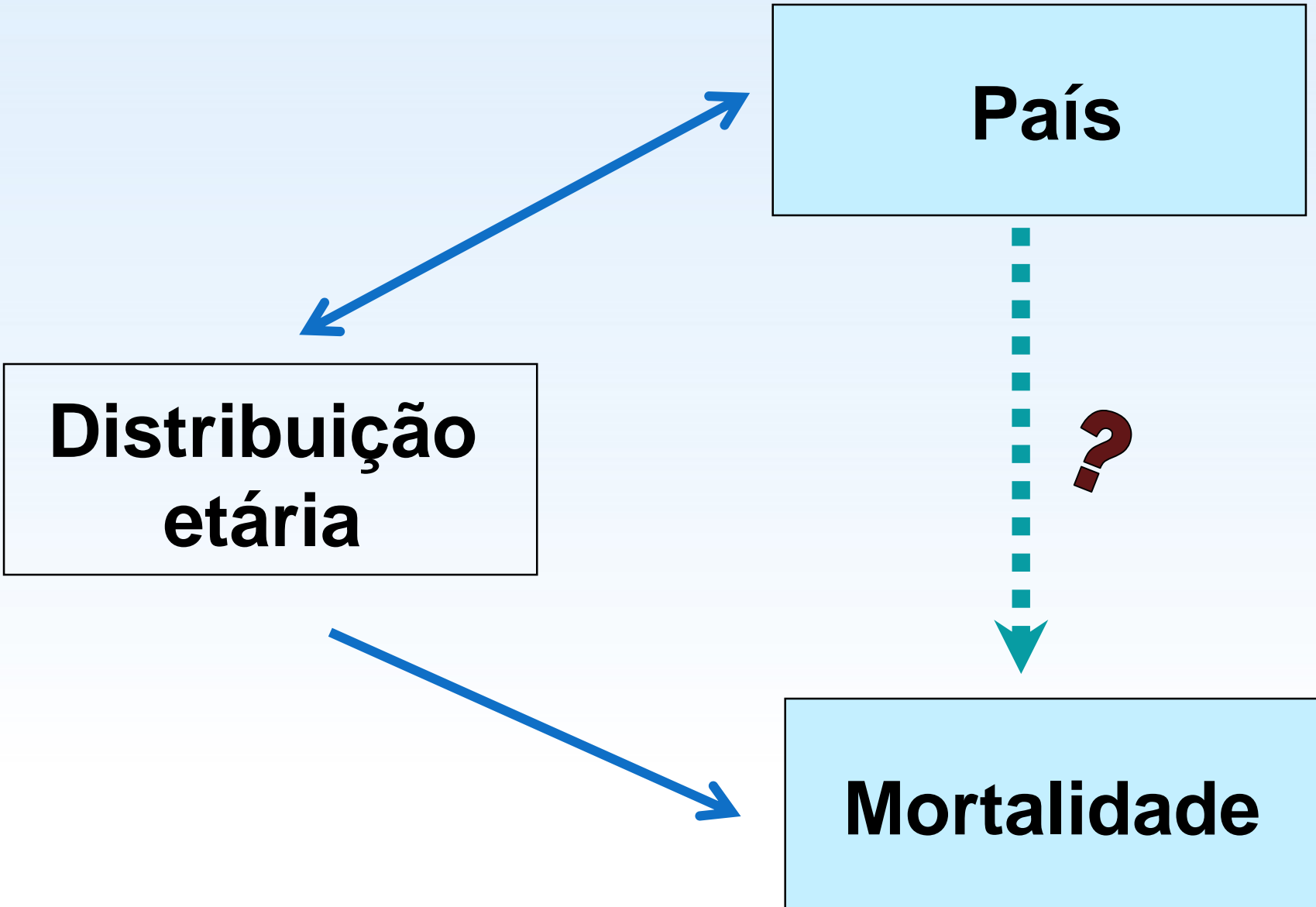


Taxa de mortalidade em seis países americanos, 1986

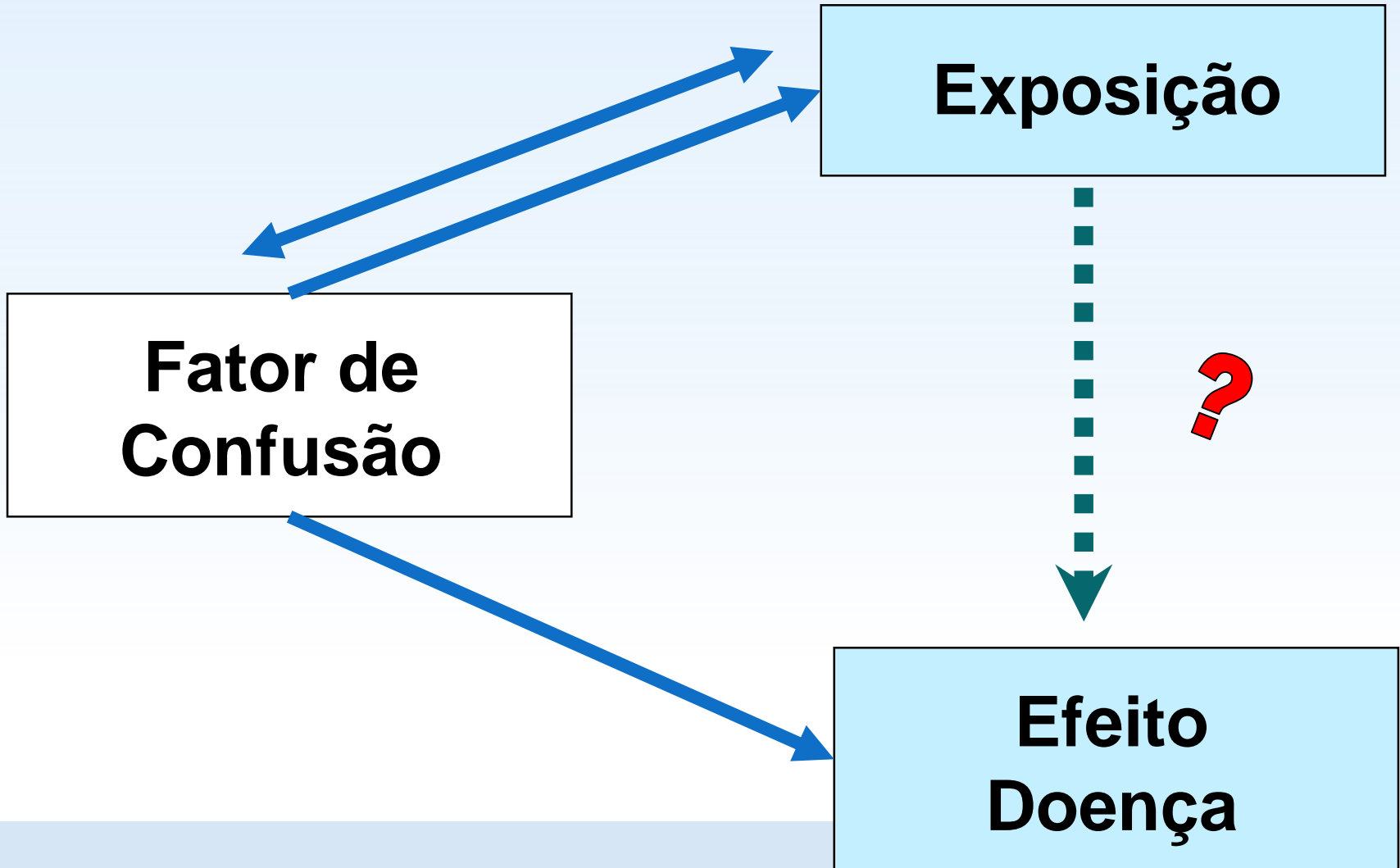
País	Taxa bruta de mortalidade (por 1000)
Costa Rica	3,8
Venezuela	4,4
Mexico	4,9
Cuba	6,7
Canada	7,3
EUA	8,7

A associação observada é de natureza causal? Ou seja, há algo relacionado a viver na Costa Rica ou Venezuela que faz com que a população tenha um risco de morrer **menor** do que a população do Canadá ou dos EUA

- Sim ?
- Não



Esquema Padrão



Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definição Fator de confusão
- ✓ Avaliação da presença de fatores de confusão
- ✓ Estratégias de controle
- ✓ Temas adicionais

Confundimento

“Confusão de efeitos”

O efeito aparente da exposição de interesse é distorcido porque o efeito de fatores externos à associação é equivocadamente tomado como o efeito real da exposição.

Distorção: superestimação, subestimação, qualitativa (modifica a direção).

Tipos de Associação

**A. Causal:
(direta)**

**Característica
em estudo**



Doença

Associação Observada

**B. Não Causal:
(fator de confusão)**

**Característica
em estudo**

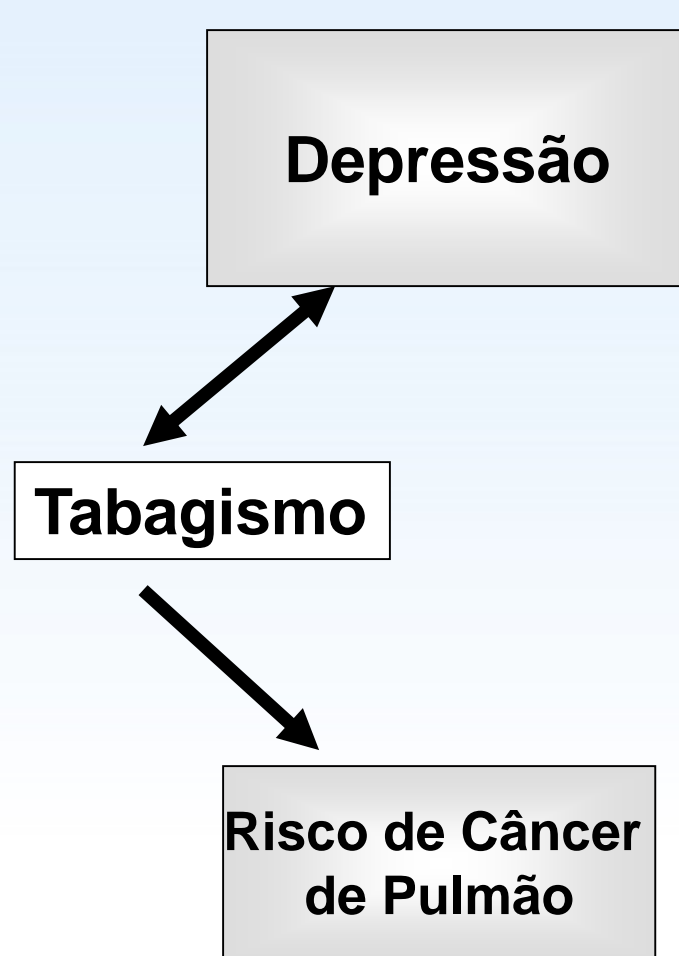
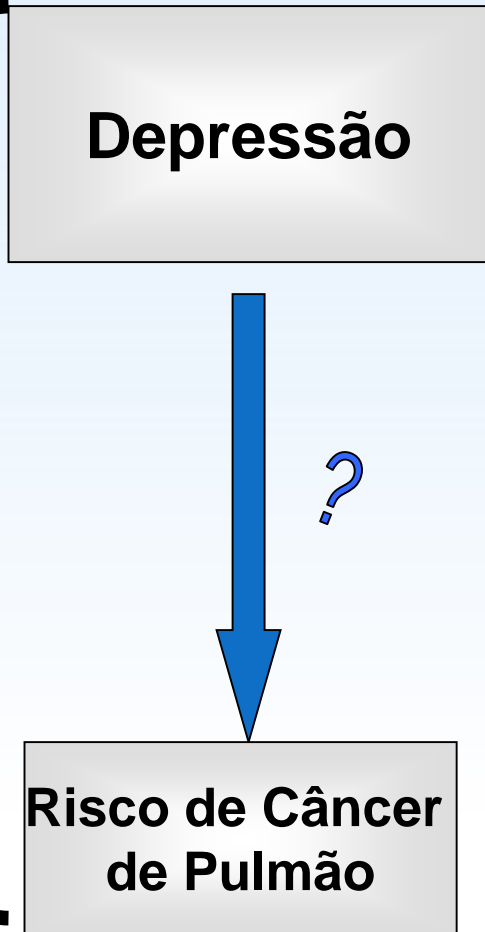
Fator X

Doença

Associação Observada

Fator de Confusão ou Causa ?

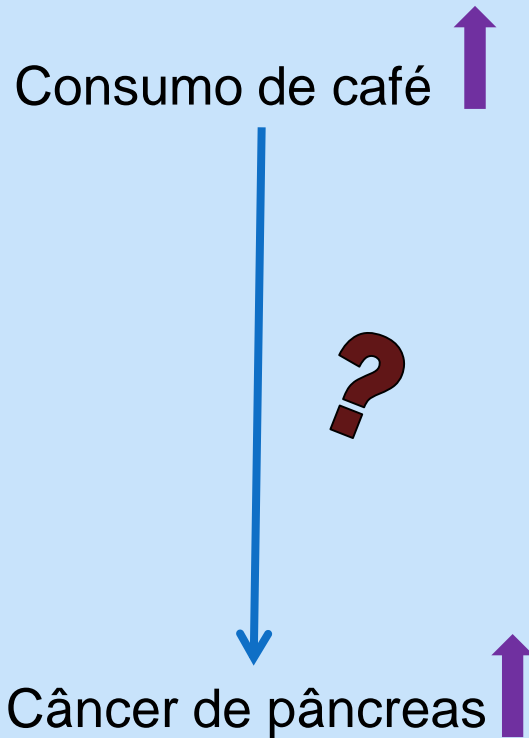
Associação Observada



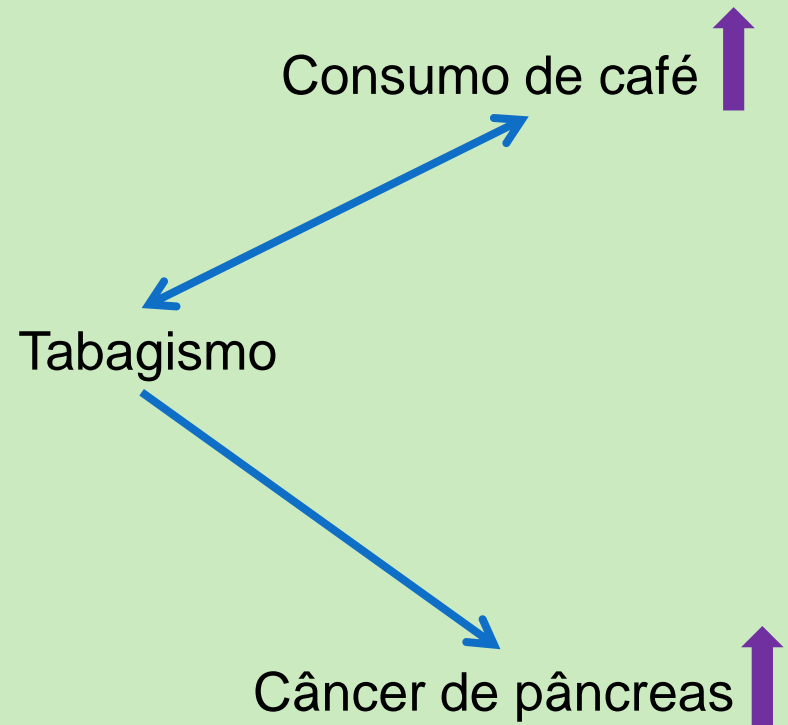
Associação Observada

Confundimento

A- Causal



B- Confundimento



Confundimento

- Tabagismo é um fator de risco conhecido para o câncer de pâncreas
- Tabagismo é associado ao consumo de café, mas não é resultante do consumo de café

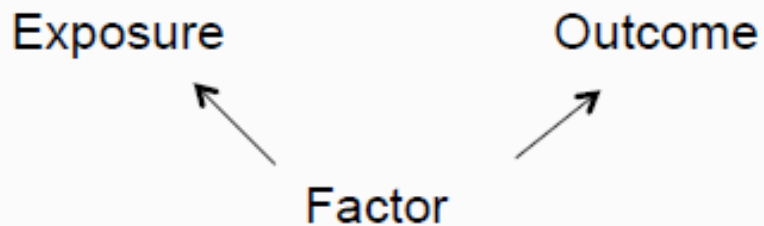
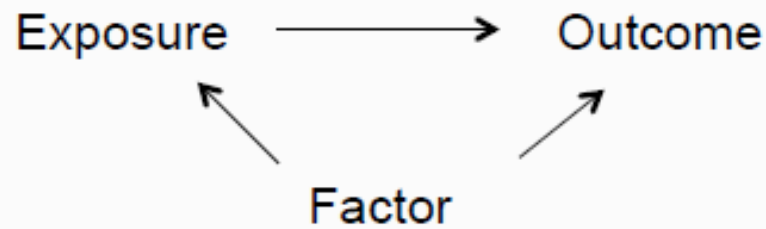
Confundimento

Critérios para um fator de confusão:

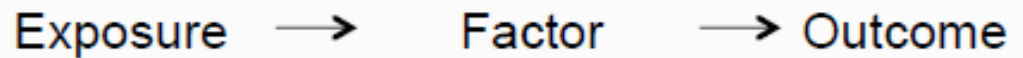
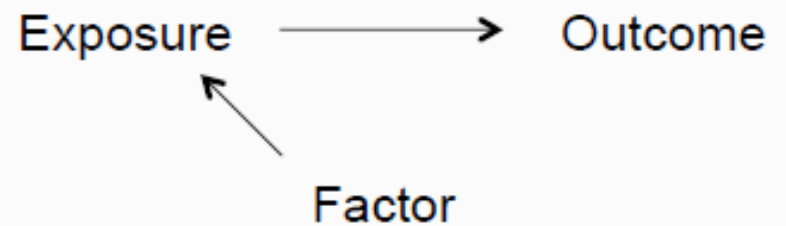
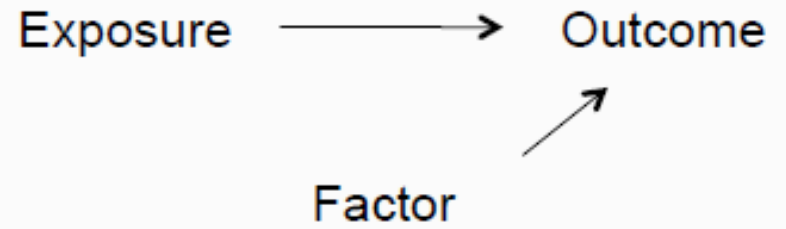
1. Deve ter associação causal com o **desfecho**
2. Deve ter associação causal ou não causal com a **exposição**
3. Não deve ser um passo intermediário no caminho causal entre a exposição e a doença.

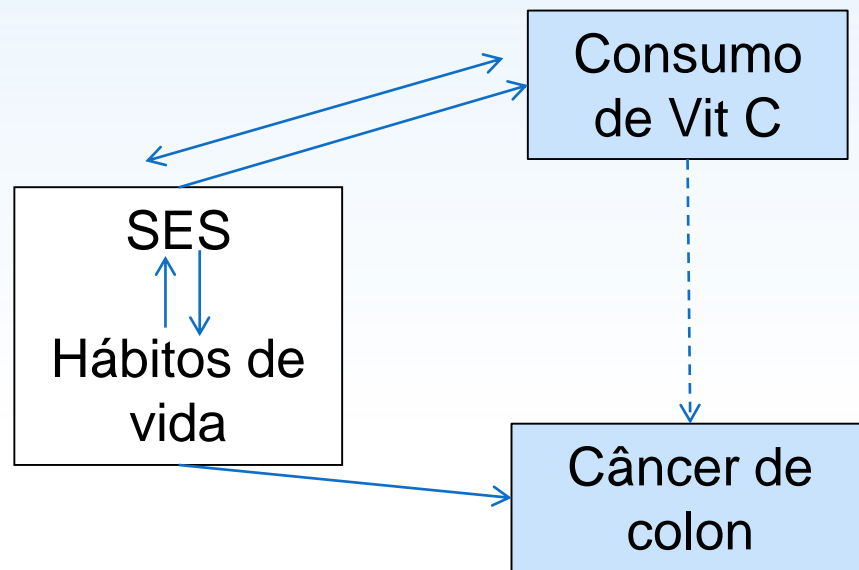
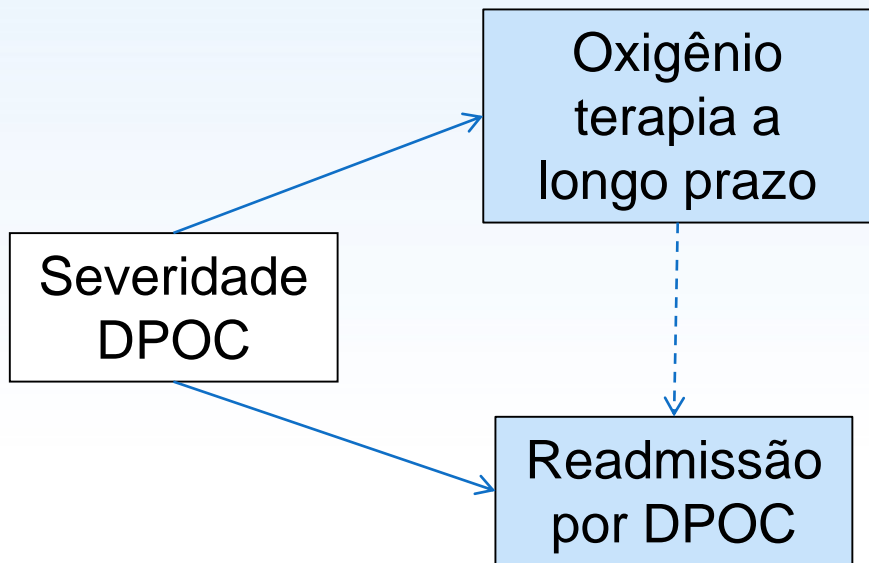
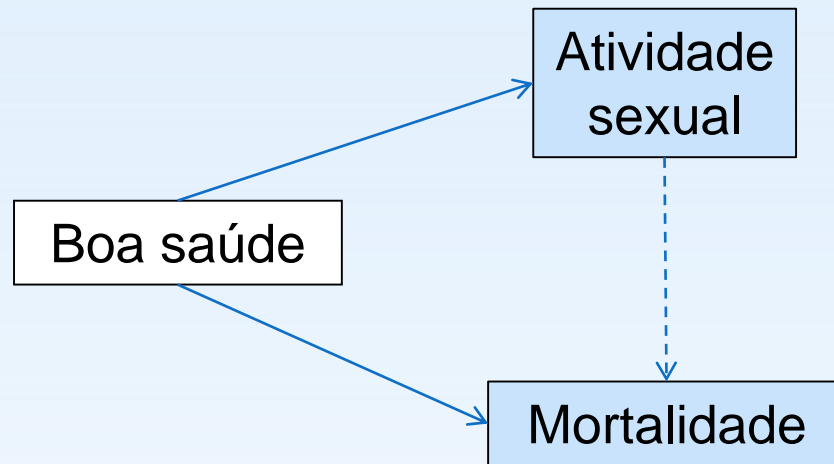
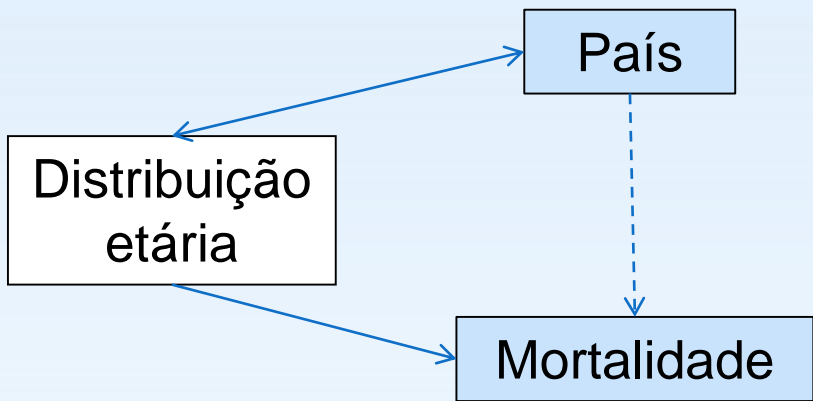
(exposição determina a presença ou nível do fator de confusão → Mediador)

Meets definition for a confounder



Does not meet definition for a confounder





Example: relationship of obesity to mortality

Example: relationship of obesity to mortality

Scenario 1: The relationship of obesity to mortality is confounded by hypertension, i.e., the relationship is statistical but not causal

Scenario 2: The relationship of obesity to mortality is causal and mediated by hypertension

Confounding factor or part of the chain of causality?

exposure

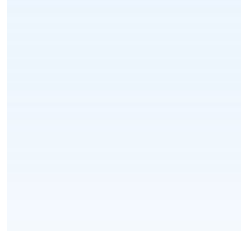
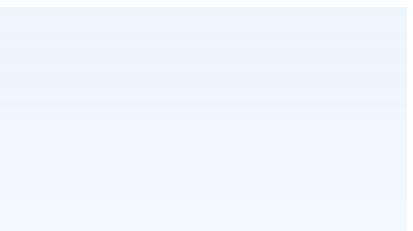
Obesity

Example: relationship of obesity to mortality

The different scenarios are not mutually exclusive!

Mortality

outcome



Example: relationship of obesity to mortality

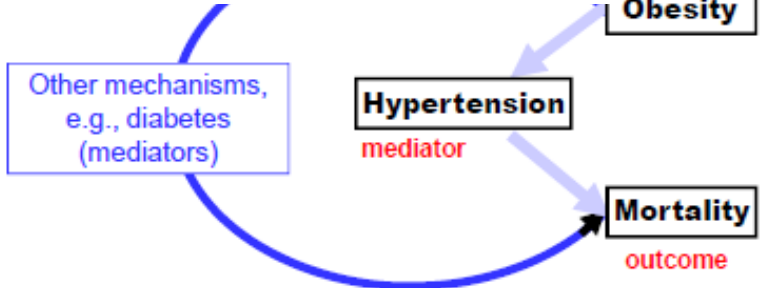
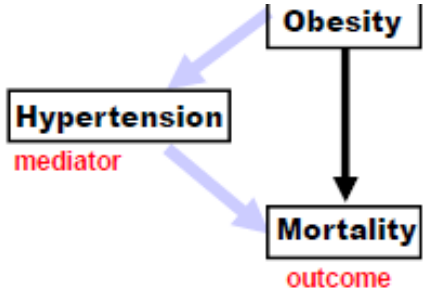
Scenario 3: In addition to the causal relationship between obesity and mortality, hypertension is mediated by other factors such as diabetes

Other mechanisms, e.g., diabetes (mediators)

Hypertension
mediator

exposure
Obesity

Mortality
outcome



exposure

Obesity

Hypertension
mediator

Mortality
outcome

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definição Fator de confusão
- ✓ Avaliação da presença de fatores de confusão
- ✓ Estratégias de controle
- ✓ Temas adicionais

Maneiras de avaliar se a confusão por uma variável suspeita está presente

- 1) A variável atende as condições para ser um fator de confusão (está associada com a exposição e o desfecho)?
- 2) Se o efeito da variável (em relação a exposição e ao desfecho) é controlado (por ex. através de estratificação ou ajuste) altera-se a associação?

Uma variável pode ser um confundidor se todas as condições seguintes são verificadas

- ✓ Ela está associada com a exposição de interesse (de natureza causal ou não)
- ✓ Apresenta uma associação causal com o desfecho
- ✓ E.... a variável não faz parte do trajeto causal
exposição → desfecho

Estratégia 1: A variável atende aos critérios que caracterizam um fator de confusão ?

Estudo caso-controle (hipotético) de fatores de risco para artrite grave por arbovírus. 150 casos e 150 controles - distribuição segundo sexo

	Casos	Controles
homens	88	68
mulheres	62	82
	150	150

$$OR = [88 \div 62] \div [68 \times 82] = 1,71$$

$$OR = 1,71$$

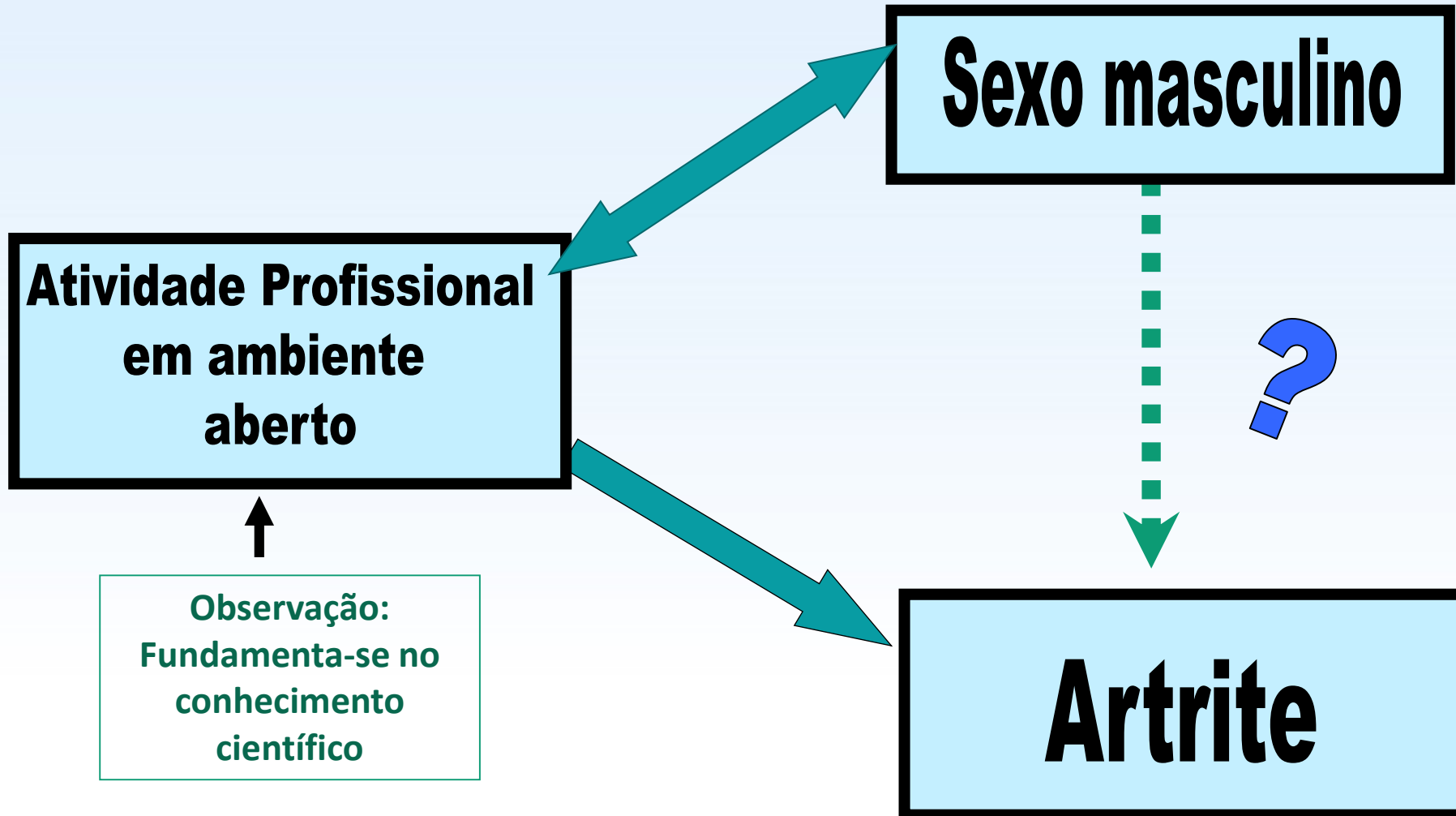
Questão:
A associação entre o sexo masculino e a artrite é causal?

Sim

Não

É necessário um estudo mais aprofundado

Qual seria um possível fator de confusão para uma associação entre sexo masculino e artrite por arbovírus?



Primeiro critério: O suposto fator de confusão está associado com a exposição?

Atividade Profissional	Homens		Mulheres	
	N	%	N	%
Amb. Aberto	68	(43,5)	13	(9,0)
Amb. Fechado	88		131	

OR = 7,8

Questão:

Atividade profissional ao ar livre está associada com o sexo masculino?

- Sim
- Não

Segundo critério: O suposto fator de confusão está associado com o efeito?

Atividade Profissional	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Amb. Aberto	63	(42,0)	18	(12,0)
Amb. Fechado	87		132	

OR = 5,3

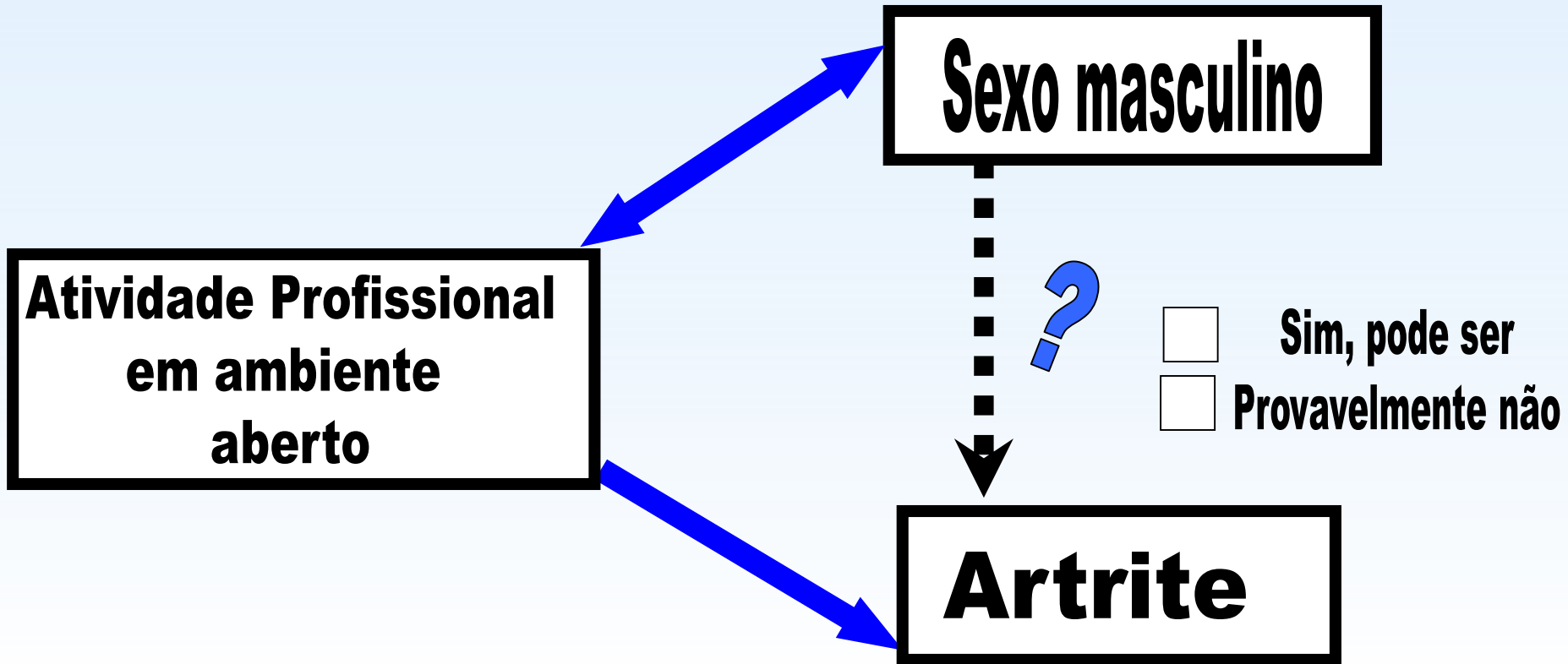
Questão:

Atividade profissional ao ar livre (ou algo relacionado a esta variável que proporciona exposição a vetores) apresenta relação causal para a encefalite?

Sim

Não

Terceiro Critério: O suposto fator de confusão é parte do caminho causal Exposição → Desfecho?



Comentário: O conhecimento da fisiopatologia da doença é fundamental para responder esta questão. (Plausibilidade Biológica)

Questão:

Considerando-se que:

Associação bruta entre o sexo masculino e artrite: $OR = 1,71$ e
....Profissão ao ar livre é mais frequente entre homens, e
....Profissão em ambientes abertos está associada com maior risco de artrite

Qual seria a magnitude esperada da associação entre o sexo masculino e a artrite após o ajuste pelo tipo de ocupação (assumindo o mesmo grau de ocupação em ambientes abertos para os sexos)?

- A associação (ajustada) estimada seria menor que 1,71
- A associação (ajustada) estimada seria igual a 1,71
- A associação (ajustada) estimada seria maior que 1,71

Estratégia 2: O controle do suposto fator de confusão muda o valor da associação exposição-efeito?

	Casos artrite	Controles
♂	88	68
♀	62	82
	150	150

OR = 1,71

Atividade Profissional em ambiente aberto

	Casos artrite	Controles
♂	53	15
♀	10	3
	63	18

OR = 1,06

Atividade Profissional em ambiente fechado

	Casos artrite	Controles
♂	35	53
♀	52	79
	87	132

OR = 1,00

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definição Fator de confusão
- ✓ Avaliação da presença de fatores de confusão
- ✓ Estratégias de controle
- ✓ Temas adicionais

Estratégias de controle

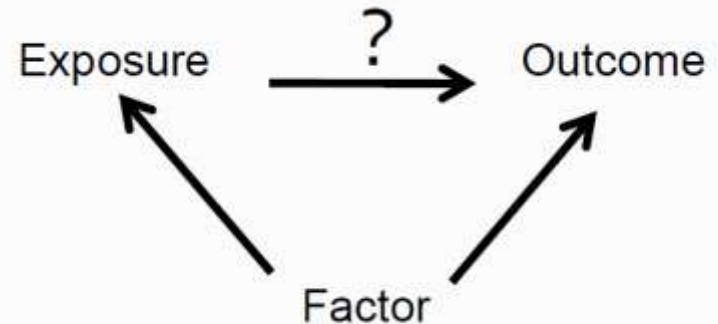
No desenho e condução do estudo:

- Randomização
- Restrição
- Pareamento (individual/grupo)

Boa escolha do grupo controle

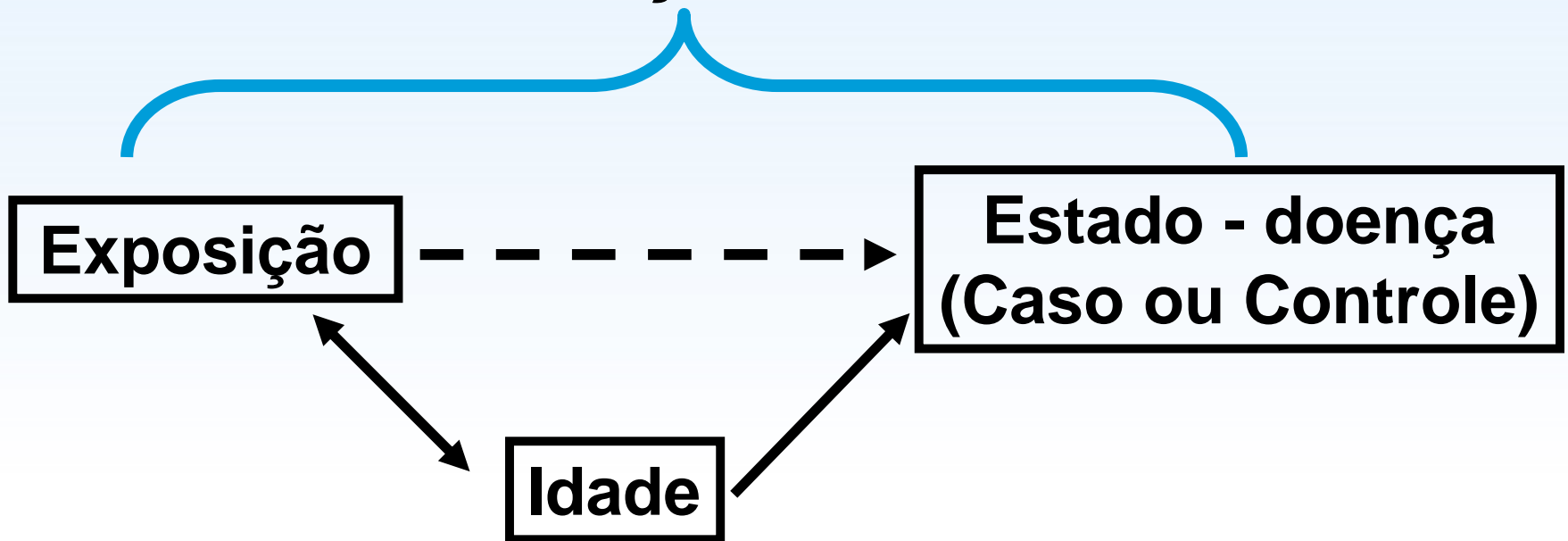
Na análise de dados:

- Estratificação
- Ajuste



Exemplo Hipotético de Fator de Confusão em um Estudo Caso-Controle Não Pareado - IV

Associação Observada



Estratégias de controle

Não
pareado

OR: 1,95	Casos	Controles
Exposto	30	18
Não Exposto	70	82
Total	100	100

OR= 1,95

Idade?

Idade (anos)	Casos	Controles
<40	50	80
>=40	50	20
Total	100	100

Estratificação

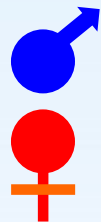
Idade (anos)	Total	Exposto	Não Exposto	% Exposição
<40	130	13	117	10
>=40	70	35	35	50

Idade (anos)	Exposição	Casos	Controles	Odds Ratio
<40	Sim	5	8	
	Não	45	72	
	Total	50	80	
>=40	Sim	25	10	
	Não	25	10	
	Total	50	20	

Estratificação

Casos de artrite

Controles



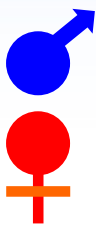
88	68
62	82
150	150

OR = 1,71

**Atividade profissional
em ambiente
aberto**

Casos de artrite

Controles



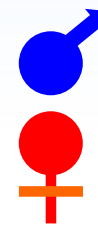
53	15
10	3
63	18

OR = 1,06

**Atividade profissional
em ambiente
fechado**

Casos de artrite

Controles



35	53
52	79
87	132

OR = 1,00

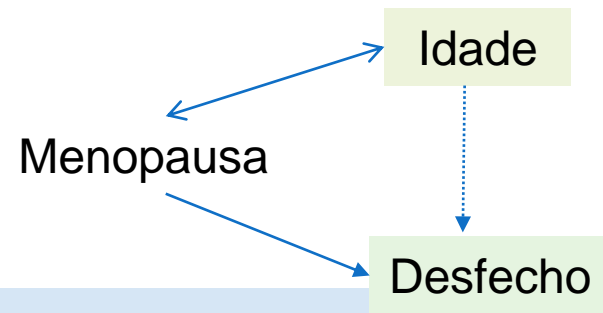
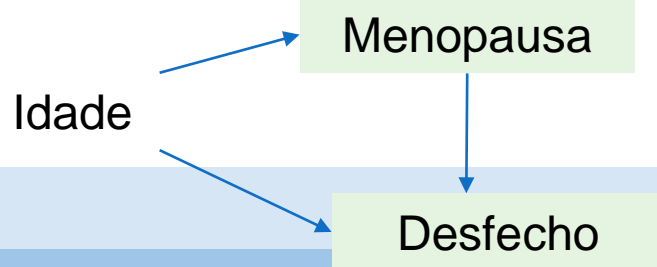
Estratificação

Main Variable of Interest: Menopausal Status



Age	Menopausal?	Cases	Contls
45-49	Pre		
	Post		
50-54	Pre		
	Post		
55-59	Pre		
	Post		
60-64	Pre		
	Post		

Main Variable of Interest: Age

Menopausal?	Age	Cases	Contls
Pre	45-49		
	50-54		
	55-59		
	60-64		
Post	45-49		
	50-54		
	55-59		
	60-64		



Ajuste - estratificação

	Casos	Controles	
	88	68	OR = 1,71
	62	82	
	150	150	

Atividade profissional em ambiente aberto
OR=1,06

OR* ajustado=1,01

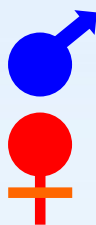
Atividade profissional em ambiente fechado
OR=1,00

*utilizando o método Mantel-Haenzel

Atividade profissional em ambiente aberto

Casos de artrite

Controles



53	a	15	b
10	c	3	d
63		18	

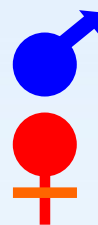
OR = 1,06

81

Atividade profissional em ambiente fechado

Casos de artrite

Controles



35	53
52	79
87	132

OR = 1,00

219

$$\hat{OR}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k \left(\frac{a_i d_i}{n_i} \right)}{\sum_{i=1}^k \left(\frac{b_i c_i}{n_i} \right)}$$

$$\text{OR ajustado} = \frac{(53 \cdot 3 / 81) + (35 \cdot 79 / 219)}{(15 \cdot 10 / 81) + (53 \cdot 52 / 219)} = \frac{1,96 + 12,62}{1,85 + 12,58} = 1,01$$

Mantel-Haenszel Formula for Calculation of Adjusted Odds Ratios

Exposure Cases Controls

Yes	a_i	b_i
No	c_i	d_i
	N_i	

$$OR_{MH} = \frac{\sum_i \frac{a_i d_i}{N_i}}{\sum_i \frac{b_i c_i}{N_i}} = \frac{\sum_i \frac{b_i c_i}{N_i} \times \frac{a_i d_i}{N_i}}{\sum_i \frac{b_i c_i}{N_i}} = \frac{\sum_i \frac{a_i d_i}{b_i c_i} \times \frac{b_i c_i}{N_i}}{\sum_i \frac{b_i c_i}{N_i}} = \frac{\sum_i OR_i w_i}{\sum_i w_i}$$

Thus, the OR_{MH} is a weighted average of stratum-specific ORs (OR_i), with weights equal to each stratum's:

$$w_i = \frac{b_i c_i}{N_i}$$

Ajuste

País	Taxa bruta de mortalidade (por 1000)	Taxa de mortalidade ajustada por idade (por 1000)
Costa Rica	3,8	3,7
Venezuela	4,4	4,6
México	4,9	5,0
Cuba	6,7	4,0
Canadá	7,3	3,2
EUA	8,7	3,6

***Ajustado pelo método direto utilizando a população de 1960 da América Latina como população padrão**

Conteúdo da aula

- ✓ Introdução
- ✓ Definição Fator de confusão
- ✓ Avaliação da presença de fatores de confusão
- ✓ Estratégias de controle
- ✓ Temas adicionais

Um pouco mais a respeito de Fatores de Confusão

- ✓ Tipos de fatores de confusão
- ✓ A confusão não é fenômeno “tudo ou nada”
- ✓ Confusão residual
- ✓ Os fatores de confusão podem ser uma “constelação” de variáveis ou características
- ✓ Considerando uma variável intermediária como fator de confusão para examinar caminhos da exposição-efeito
- ✓ Confusão: um tipo de viés?
- ✓ Significância estatística e fator de confusão

Tipos de fatores de confusão

•Positivo

Quando seu efeito resulta em uma super estimativa do efeito (a estimativa bruta é mais distante de um do que de fato seria caso o fator de confusão não estivesse presente)

•Negativo

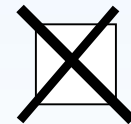
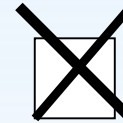
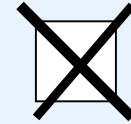
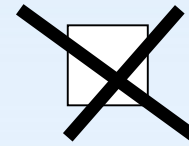
Quando o efeito do fator de confusão resulta em uma subestimação do efeito (a estimativa bruta é mais próxima de 1 do que de fato seria caso o fator de confusão não estivesse presente)

•Qualitativo

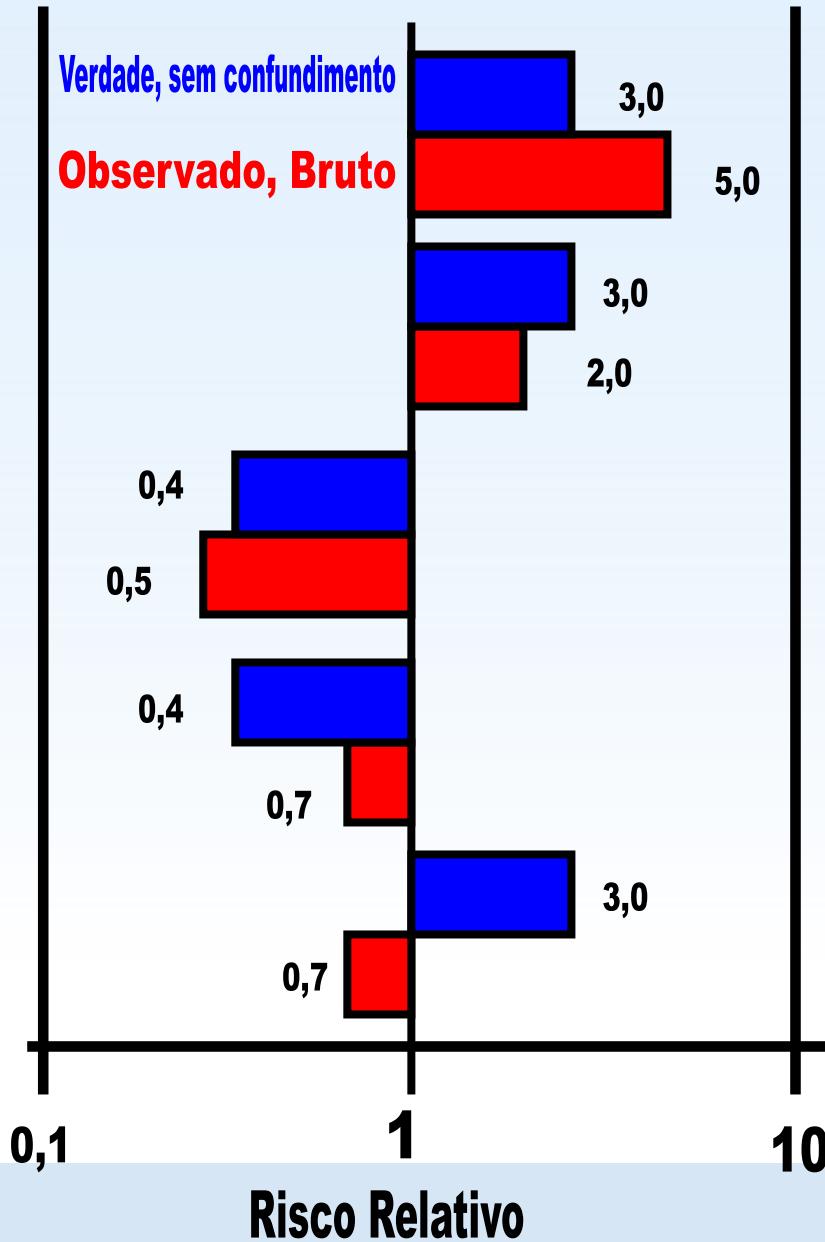
Tipo de confusão

Positiva

Negativa



"Fator qualitativo de confusão"



Efeito positivo de fator de confusão

	Casos malária	Controles
♂	88	68
♀	62	82
	150	150

OR = 1,71

Atividade Profissional em ambiente aberto

	Casos malária	Controles
♂	53	15
♀	10	3
	63	18

OR = 1,06

OR ajustado=1,01

Atividade Profissional em ambiente aberto

	Casos malária	Controles
♂	35	53
♀	52	79
	87	132

OR = 1,00

Efeito negativo de fator de confusão

- ✓ Um estudo ocupacional onde trabalhadores expostos a um determinado carcinógeno são mais jovens do que os não expostos
- ✓ Se o risco de câncer aumenta com a idade, a associação bruta entre exposição e câncer será subestimada

IDADE : Fator de confusão negativo

no exemplo

Efeito qualitativo de fator de confusão

País	Taxa bruta de mortalidade (por 1000)	Taxa de mortalidade ajustada por idade (por 1000)
Costa Rica	3,8	3,7
Venezuela	4,4	4,6
Mexico	4,9	5,0
Cuba	6,7	4,0
Canada	7,3	3,2
EUA	8,7	3,6

Razão de Taxas EUA/Mex

1,78

0,72

O fator de confusão não é um fenômeno “tudo ou nada”

Um fator de confusão pode explicar completamente ou apenas parte da associação observada entre uma dada exposição e um efeito específico.

OR bruto=3,0..... OR ajustado=1,0

OR bruto=3,0..... OR ajustado=2,0

Fator de confusão residual

Controlando um dos diversos fatores de confusão não se pode assegurar que a confusão está completamente solucionada. A **confusão residual** pode estar presente porque a variável controlada é um substituto imperfeito para o verdadeiro fator de confusão ou porque outros efeitos de confusão são ignorados.

A variável de confusão pode representar uma “constelação” de variáveis/características

- Nível socioeconômico (“Educação”)
- Estilo de vida (“Hábitos alimentares”, “Atividade física”)

O fator de confusão é um erro?

“Sim” ...

Porque concluindo-se que uma variável apresenta uma associação de natureza causal através do desconhecimento da existência de fatores de confusão, concretiza-se uma conclusão equivocada

A estimativa confundida é uma estimativa que apresenta um erro (viés) em busca da verdadeira associação causal entre exposição e doença

“Não” ...

Existem diferentes fenômenos:

Viés: Erro no delineamento e condução do estudo resultando na estimativa de uma associação que não está realmente presente (ou ausência naquela que está realmente presente)

Fator de confusão: a associação observada é verdadeira, ainda que não seja causal (ex: a mortalidade total é realmente maior no EUA do que no México).

O fator de confusão é um erro?

“Não”

... Devido a diferentes implicações de prática de saúde pública.

Objetivo	Prova necessária
Prevenção primária Prevenção ou interrupção da exposição Ex: ingestão de gordura saturada e arteriosclerose	Associação causal deve estar presente, caso contrário, a intervenção no fator de risco não influenciará o desenvolvimento da doença Ex: se o consumo excessivo de gordura não causa arteriosclerose, a diminuição de sua ingestão não interferirá no risco de desenvolver a patologia.
Prevenção secundária Diagnóstico precoce através da seleção de indivíduos de alto risco Ex: hipertensão em americanos afro-descendentes	As associações podem ser tanto causais como estatísticas (a última pode não deve ser enviesada). Em outras palavras, a associação pode estar confundida, mas permanece útil para uma prevenção secundária Ex: Ainda que a etnia não apresente relação de causalidade com hipertensão (mas confundida com nível sócio econômico), pode ser um ponto importante para detectar indivíduos de alto risco

Significância estatística como critério de detecção de fatores de confusão

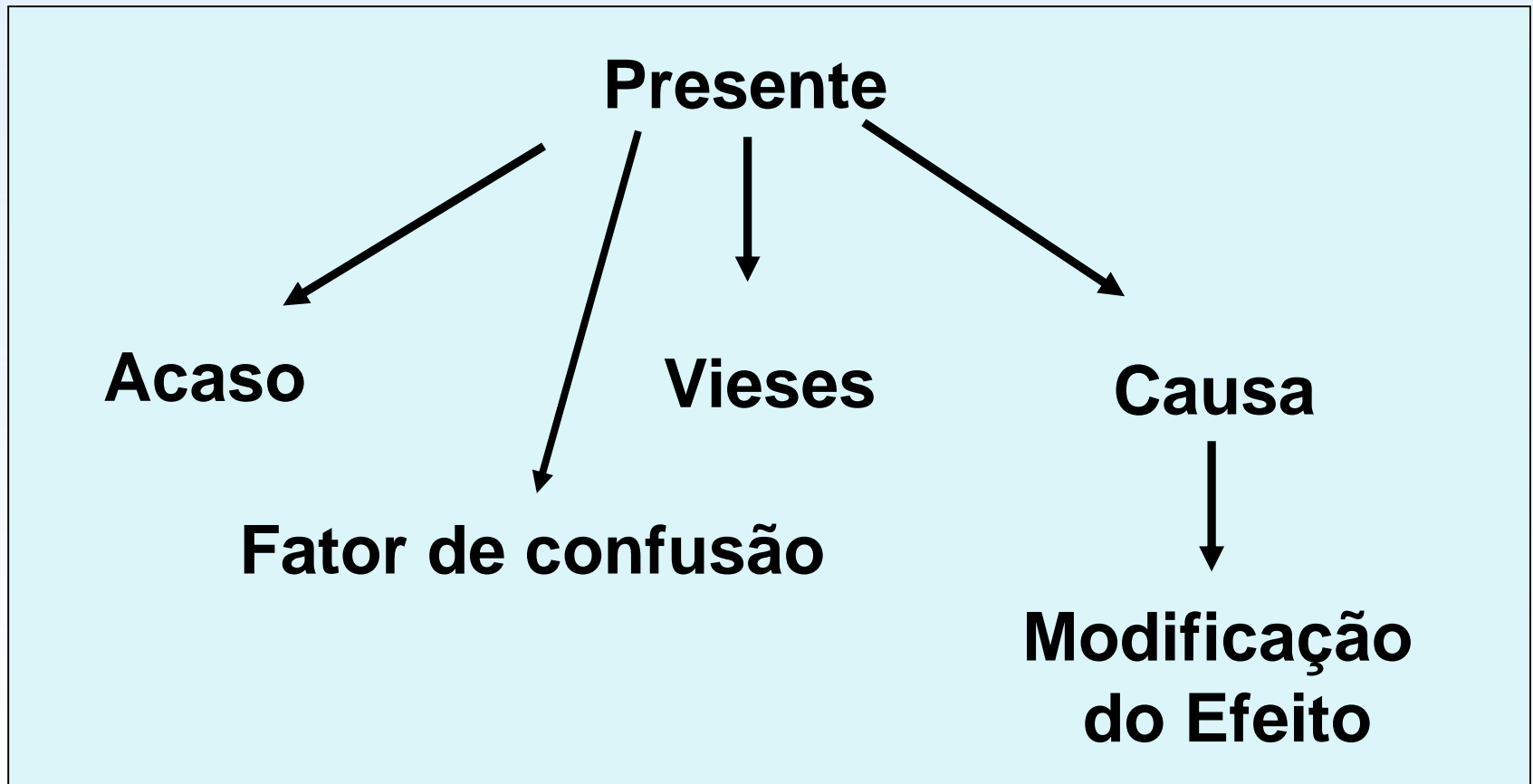
Ex: um fator de confusão pode ser descartado em um estudo de coorte somente porque não há diferença estatisticamente significativa em relação aos expostos e não expostos

Má ideia!

Se o fator de confusão está fortemente associado com o efeito, mesmo por uma pequena diferença entre casos e controles (estatisticamente não significativa devido ao tamanho reduzido da amostra), pode todavia induzir à confusão e vice versa.

Ex: Estudo da menopausa como preditivo de infarto do miocárdio. Mesmo uma pequena diferença etária entre casos e controle (ex: 1 ano) pode resultar em fator de confusão devido a forte associação entre idade e “exposição” (menopausa)

Interpretando Associações



Estratégias

Explicações	Estratégias de avaliação
Variabilidade aleatória	Estimação de precisão (IC95%) e nível descritivo (p-valor)
Confusão	Desenho experimental; ajuste
Viés	Controle e garantia de qualidade
Relação causal	Eliminar demais explicações; Critérios de Hill

Referências

- ✓ Gordis L. Epidemiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2009.
- ✓ Szklo M e Javier Nieto F. Epidemiology: Beyond the basics. Gaithersburg, Aspen Publishers, Inc.; 2007.
- ✓ EA Waldman. Material didático da disciplina de Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo; 2013.