**EXERCÍCIO – CAUSALIDADE EN ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Nome: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ N.USP\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Sobre os intervalos de confiança (IC), indique a resposta correta:
2. Um intervalo de confiança amplo sugere uma alta precisão.
3. Um Risco relativo calculado num estudo de coorte de 2.5, com um IC95% de 1.5 – 4.2, sugere que se fosse repetido o estudo 100 vezes, em 95 desses estudos o RR estaria entre os valores do IC95% mencionado (1.5 a 4.2).
4. Espera-se que 95% dos IC95% contenham o parâmetro.
5. A principal limitação do IC é que nao aporta informação para determinar se uma associação é estatisticamente significativa.
6. Todas as afirmações acima estão corretas.
7. Nos últimos anos, foi observada uma associação temporal e geográfica entre a epidemia do vírus Zika e a ocorrência de microcefalia, no Nordeste brasileiro. Esta observação levantou a hipótese da existência de uma associação entre uma exposição rara (vírus Zika) e um defeito congênito raro (microcefalia). Em seguida, estudos de casos e estudos epidemiológicos evidenciaram a exposição ao vírus Zika durante a gestação dos bebês com microcefalia.

Uma coorte prospectiva de gestantes, acompanhada por pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro, mostrou forte associação entre infecção pelo vírus Zika durante a gestação e malformações fetais diagnosticadas por ultrassonografia. Neste estudo, 46% das mulheres positivas ao Zika apresentaram desfechos adversos enquanto que só 11.5% das não expostas apresentaram este tipo de desfechos. Os achados dos estudos brasileiros foram reforçados por aqueles de estudos retrospectivos realizados com dados da Polinésia Francesa, coletados em 2013- 2014, à época da epidemia do vírus Zika naquele território. Ao parecer a circulação viral e a infecção das gestantes antecederam a ocorrência das malformações.

No campo da biologia, um estudo realizado por neurocientistas da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com células pluripotenciais humanas em laboratório, mostrou que o vírus Zika prejudicou severamente o crescimento das células neurais. O comportamento encontrado foi inesperado, por ser distinto de outros flavivírus, a exemplo do vírus da dengue. Embora outros vírus estejam implicados na causalidade da microcefalia (como os vírus da rubéola, citomegalovírus e herpes zoster), o quadro de microcefalia associado ao vírus Zika é distinto daquele causado por outros agentes.

1. Com base nestas informações, quais diretrizes ou “critérios” reconheceria para considerar que existe uma relação causal entre a exposição ao vírus Zika e o desfecho da microcefalia?
2. O que teria que acontecer para que uma associação como essa (entre Zika e microcefalia) fosse explicada por um fenômeno de confusão? Por favor sugira algum exemplo.
3. Um estudo realizador no Congo (Nachega JB, et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009770/>), consistiu em uma coorte retrospectiva de 766 casos confirmados de COVID-19 hospitalizados. Os pesquisadores avaliaram fatores associados com os desfechos de melhora clínica em 30 dias e mortalidade hospitalar. Entre os achados, os autores reportam medidas de associação do uso da cloroquina/azitromicina com os desfechos as seguintes razões de chances (OR):

- Para melhora clínica: odds ratio ajustada [aOR] = 1,53 (IC 95%: 0,88-2,67).

- para o risco de morte: aOR = 0,65 (IC95%: 0,35-1,20).

Nota: Embora os pesquisadores exploraram vários modelos de análise, eles salientaram essas medidas de associação como as principais por terem considerado o ajuste por diversas variáveis registradas nos prontuarios e fazendo ponderações pela probabilidade de ter recebido tratamento.

1. Como interpreta esses resultados?
2. Que possíveis fontes de erro teria a conclusão de que os medicamentos estão associados ao prognóstico?
3. Como seria o desenho ideal para avaliar o efeito dos medicamentos sobre o prognóstico de COVID-19?