



Generalidades dos desenhos de estudos epidemiológicos

Prof. Fredi Alexander Diaz Quijano

Departamento Epidemiologia – FSP

E-mail: frediazq@usp.br

Twitter: [@DiazQuijanoFA](https://twitter.com/DiazQuijanoFA)

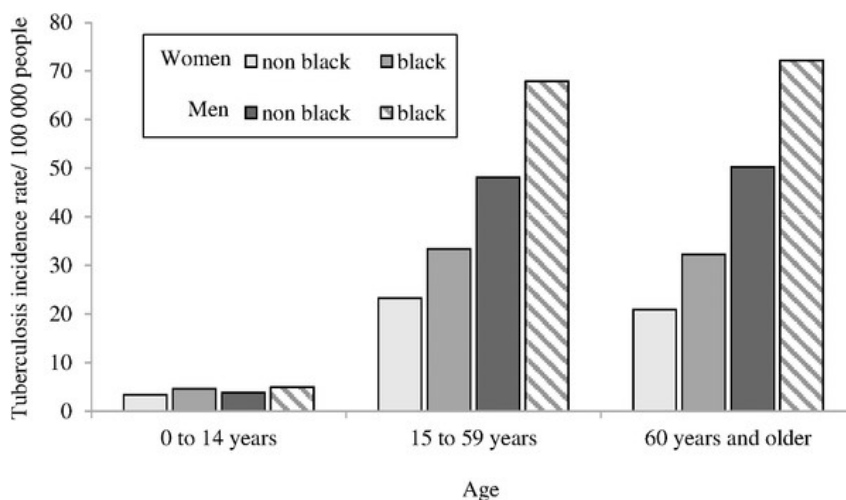
Unidade Análise	Alocação de exposições	Desenho de Estudo Epidemiológico	Propósito
Indivíduos	Observacional	Reporte o Series de casos	Descritivos
		Corte transversal o estudo de prevalência	Descritivo / Analítico
		Estudo de Casos e Controles	Analítico
		Estudos de Coorte	Descritivo / Analítico
	Experimental	Ensaio clínicos	Analítico
Grupos / comunidades	Observacional	Ecológicos	Descritivo / Analítico
	Experimental	Ensaio comunitários o de comunidades	Analítico

Epidemiologia descritiva utiliza dados disponíveis para estudar como varia a frequência de um evento de acordo com as variáveis demográficas.

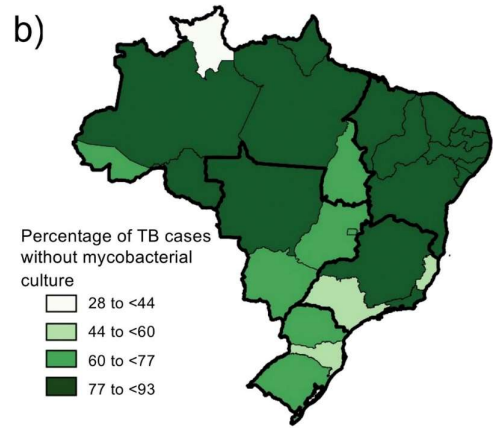
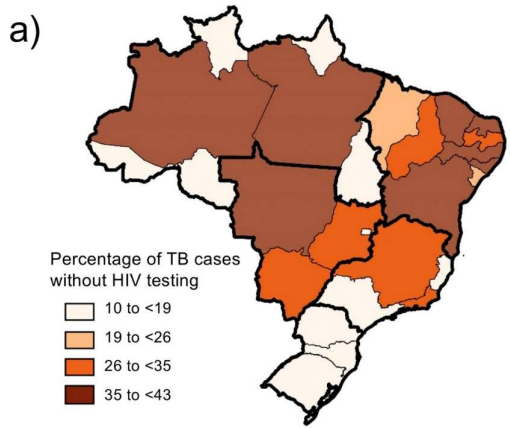
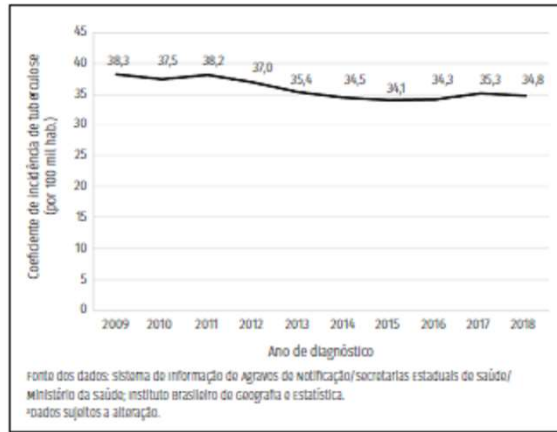
Quando a distribuição da frequência não for uniforme de acordo com a pessoa, tempo ou lugar, o epidemiologista pode:

- Definir grupos de risco para fins de prevenção;
- Fornecer informações importantes para alocar recursos;
- Gerar hipóteses sobre determinantes de doenças.

Fig 1. Tuberculosis incidence rate by age, sex and race.



Pelissari DM, Diaz-Quijano FA (2017) Household crowding as a potential mediator of socioeconomic determinants of tuberculosis incidence in Brazil. PLOS ONE 12(4): e0176116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176116>
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0176116>



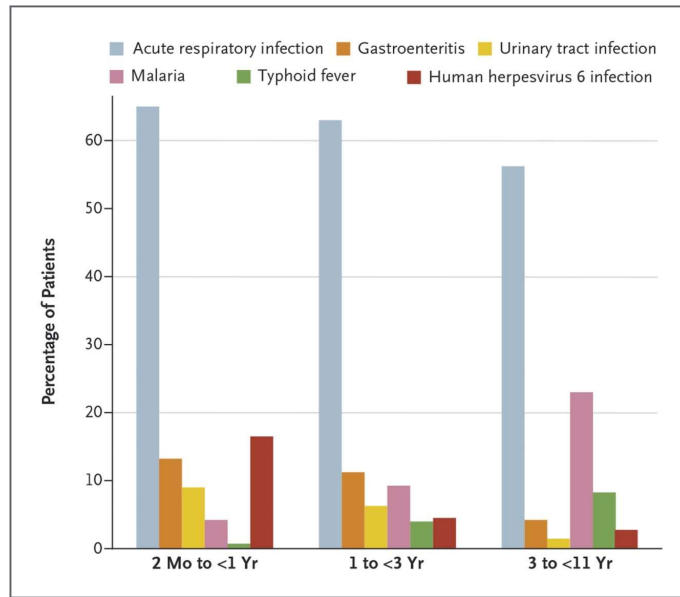
Jacobs MG, Pelissari DM, Diaz-Quijano FA. Macrodetermined racial inequalities in diagnostic testing among tuberculosis patients in Brazil. Public Health. 2019 Feb;167:103-110. doi: 10.1016/j.puhe.2018.11.003. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30654312.

**ESTUDO SECCIONAL
ESTUDO DE PREVALÊNCIA
ESTUDO DE CORTE TRANSVERSAL**

Orientado a estabelecer a prevalência de uma doença e/ou dos seus determinantes.

A exposição e a doença são determinadas simultaneamente.

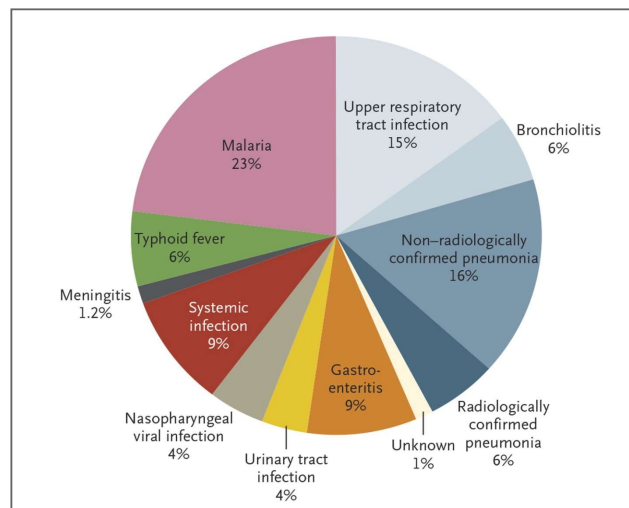
- Não é possível distinguir a temporalidade dos eventos.
- São úteis para sugerir a presença de associação.



Most Common Diagnoses According to Age Group, 1005 Febrile Children at Two Sites in Tanzania.

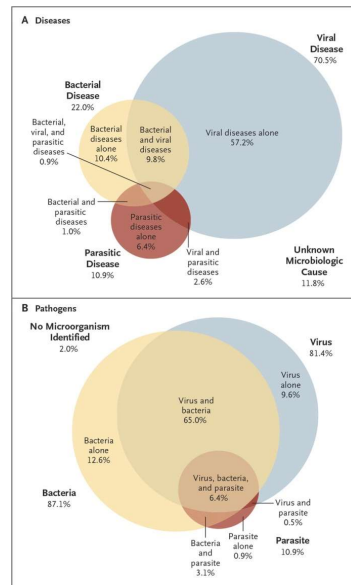
D'Acremont V et al. N Engl J Med 2014;370:809-817.

Distribution of All 160 Diagnoses among 133 Febrile Children with Severe Illness.



D'Acremont V et al. N Engl J Med 2014;370:809-817.

Overlap among Disease Types and Pathogen Types in the 1005 Febrile Children.

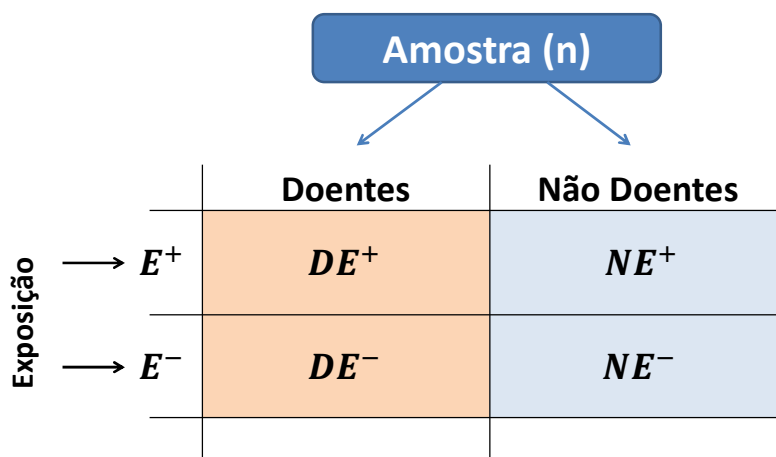


D'Acromont V et al. N Engl J Med 2014;370:809-817.

Estudo transversal: Usos

- Descrever a frequência de doenças;
- Medir a frequência e características de fatores de risco conhecidos;
- Hipótese sobre novos fatores de risco;
- Planejar serviços e programas de saúde.
- Ponto de inicio para estudos prospectivos.

Associação em estudo transversal



Estudo Transversal

Exemplo: Prevalências de Doença Renal segundo Hipertensão Arterial em uma amostra de idosos

	Doença Renal	Sem D. Renal	Prev. D. Renal
HTA	90	60	90/150 (60 %)
Sem HTA	30	140	30/170 (17,6%)
Total	120	200	120/320 (37,5%)

Razão de Prevalência (RP) de D. Renal:
 $= 60\% / 17,6\% = 3,4$

Inquéritos e levantamentos

- Inquérito de saúde:
 - Têm por objetivo suplementar as fontes rotineiras de informação
 - Gera os dados que procura
- Levantamento:
 - Busca dados já registrados

Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não Transmissíveis

Instituto Nacional
de Câncer

Secretaria de
Vigilância em Saúde

Ministério
da Saúde



OBJETIVO

Estimar a magnitude da exposição a comportamentos e fatores de risco para doenças e agravos não transmissíveis (DANT), do acesso a exames de detecção precoce de câncer de mama e colo do útero e de agravos selecionados (morbidade referida).

METODOLOGIA

População de estudo:

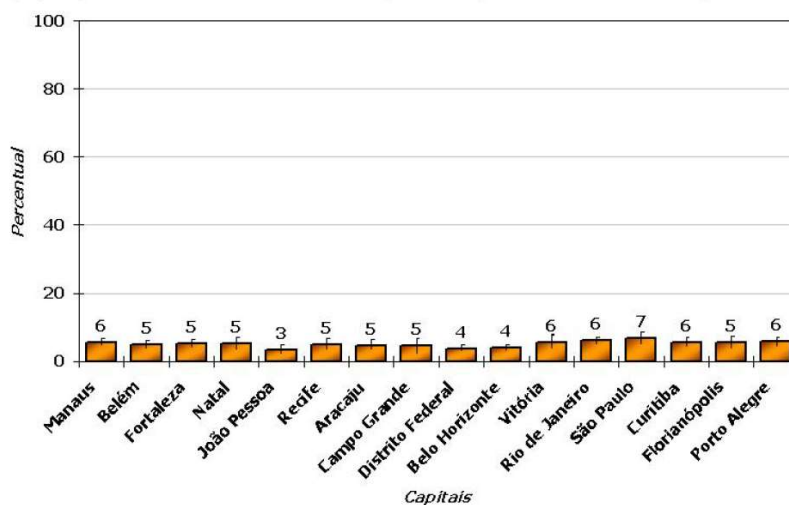
Amostra de indivíduos de 15 anos ou mais de idade, residentes nas capitais das unidades da federação do Brasil e no Distrito Federal, no período de realização da pesquisa.

TEMAS ABORDADOS

- Características sócio-demográficas
- Tabagismo
- Atividade física
- Dieta
- Álcool
- Exposição solar
- Situação e exposição ocupacional
- Detecção de câncer de colo de útero e mama
- Hipertensão arterial
- Diabetes
- Colesterol
- Câncer
- Percepção de saúde e Morbidade referida
- Qualidade de vida — Condição funcional
- Acidente de trânsito individual
- Violência familiar

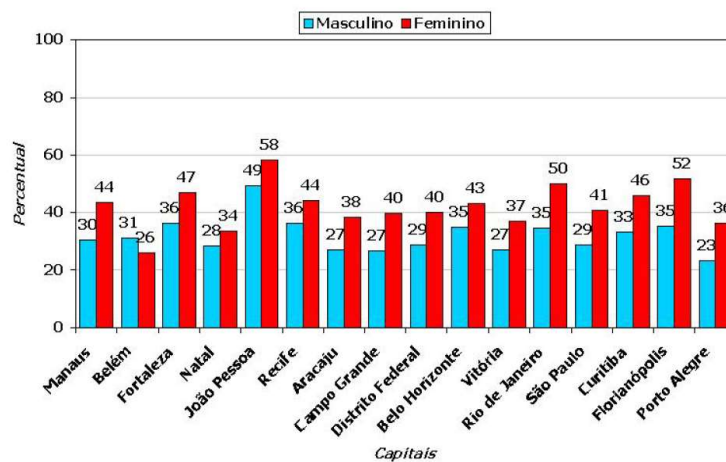
Percentual de indivíduos que referiram ter diagnóstico clínico de diabetes

Na população de estudo de 25 anos ou mais, em 15 capitais brasileiras e no DF, 2002-2003



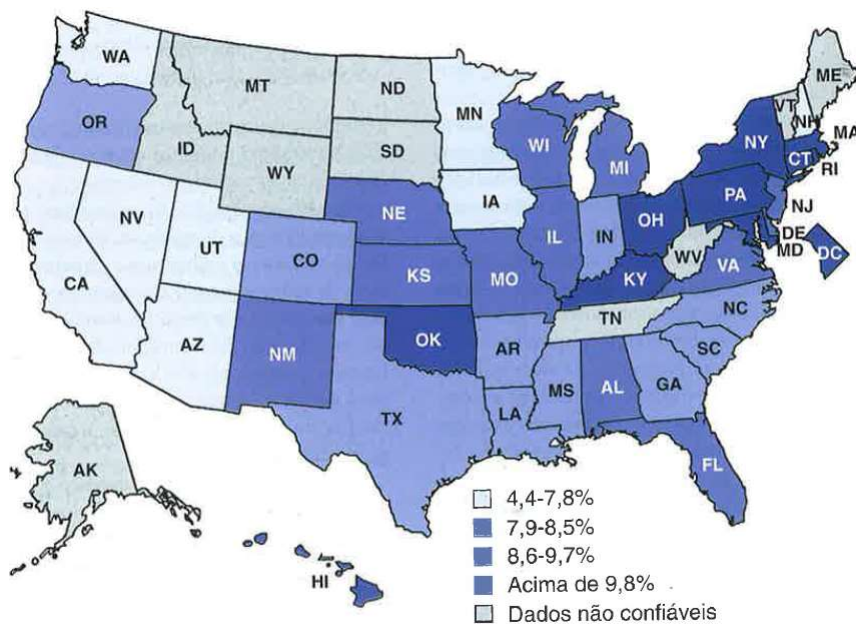
Percentual de indivíduos insuficientemente ativos (sedentários + irregularmente ativos), por gênero

Na população de estudo de 15 a 69 anos, em 15 capitais brasileiras e no DF, 2002-2003



ESTUDOS ECOLÓGICOS

- Estudos ecológicos: dados referem-se a comunidades e não a indivíduos.
- Muito usados na pesquisa de doenças crônicas, doenças de notificação compulsória, mortalidade por diversas causas, etc.
- Taxas podem ser examinadas por áreas geográficas (distrito, cidade, estado, país), por períodos de tempo ou segundo grupos populacionais.



15. Prevalência atual de asma em crianças com idades entre 0 e 17 anos de idade, por estado, média anual de

Estudos ecológicos

Tipos de variáveis:

1. Medidas agregadas: sintetizam características individuais dentro de cada grupo
proporção de fumantes, taxa de incidência de uma doença, renda familiar média, Taxas de mortalidade
2. Medidas ambientais:
características físicas do ambiente, nível de poluição do ar, qualidade da água, nível de radiação solar
3. Medidas globais: atributos de grupos, organizações ou lugares sem análogo no nível individual
densidade demográfica, nível de desigualdade social, existência de determinado tipo de sistema de saúde

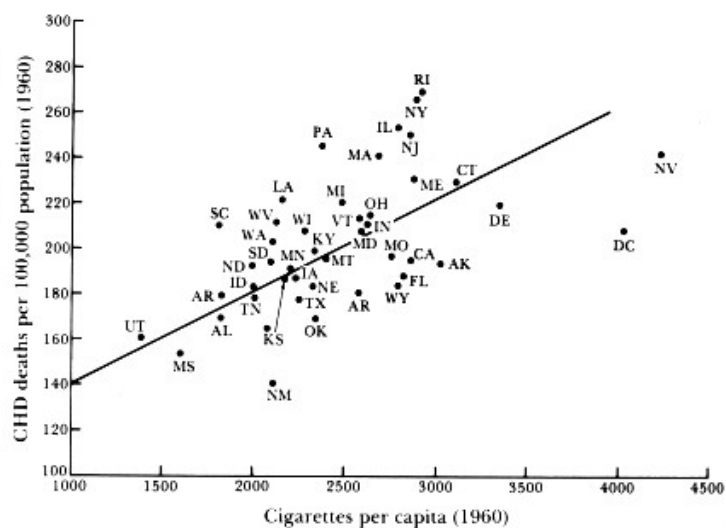


Fig. 5-1. Coronary heart disease mortality rates in the United States by per capita cigarette sales in 1960, by state. (From G. D. Friedman, Cigarette smoking and geographic variation in coronary heart disease mortality in the United States. *J. Chronic Dis.* 20:769, 1967.)

	Doente	Não Doente	
Exposto	?	?	$%E^+$
Não Exposto	?	?	$%E^-$
	$%D^+$	$%D^-$	N

- Podem avaliar intervenções comunitárias, exposições ambientais.
- Associações relativas a exposições e desfechos individuais devem ser avaliadas em outros estudos (com dados individuais).

MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO / Estudos ecológicos

Dawson e cols. (1968)

A PESQUISA

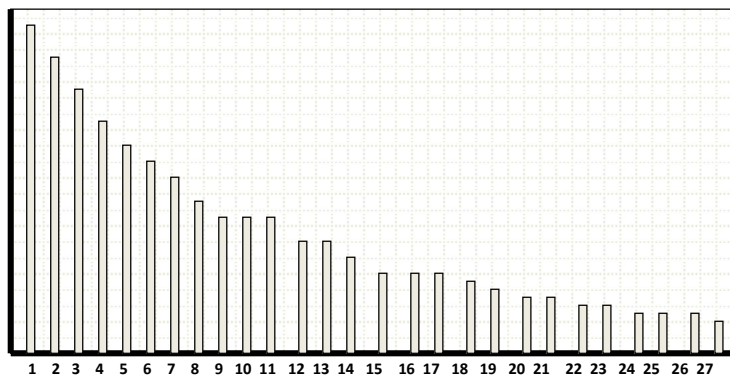
Analizou-se a água de beber (para verificar a concentração de cátion lítio) e obteve-se informações sobre a prevalência de doenças mentais de:

27
cidades

MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO / Estudos ecológicos

Dawson e cols. (1968)

Conc. Lítio
água de beber



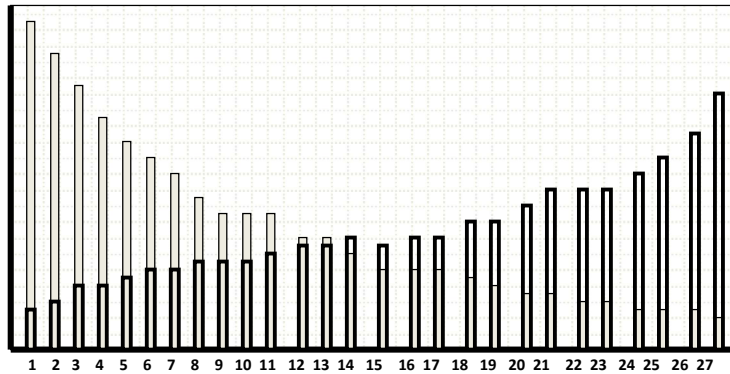
MÉTODO EPIDEMIOLÓGICO / Estudos ecológicos

Dawson e cols. (1968)

O RESULTADO DA PESQUISA

Conc. Lítio
água de beber

Internações hospitalares
por psicose maníaco-depressiva

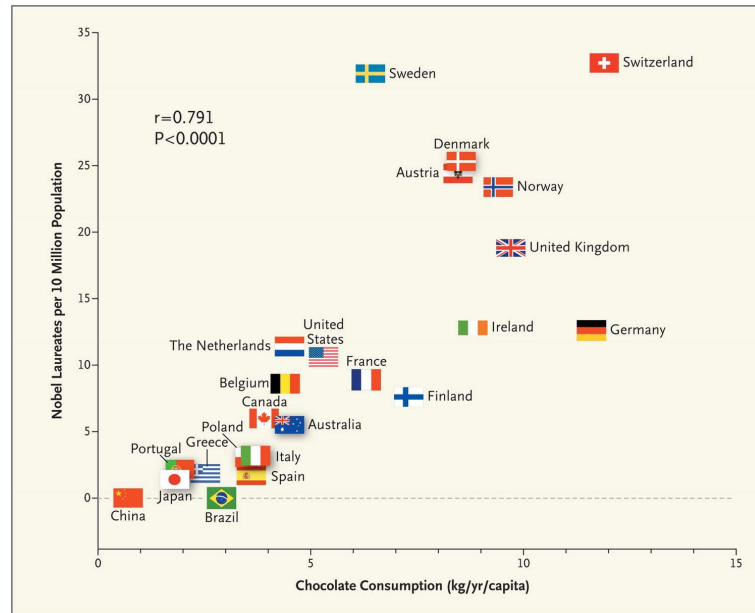


Estudos ecológicos

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”

Correlation between Countries' Annual Per Capita Chocolate Consumption and the Number of Nobel Laureates per 10 Million Population.



Messerli FH. N Engl J Med 2012;367:1562-1564.



USP

Estudo com propósitos analíticos

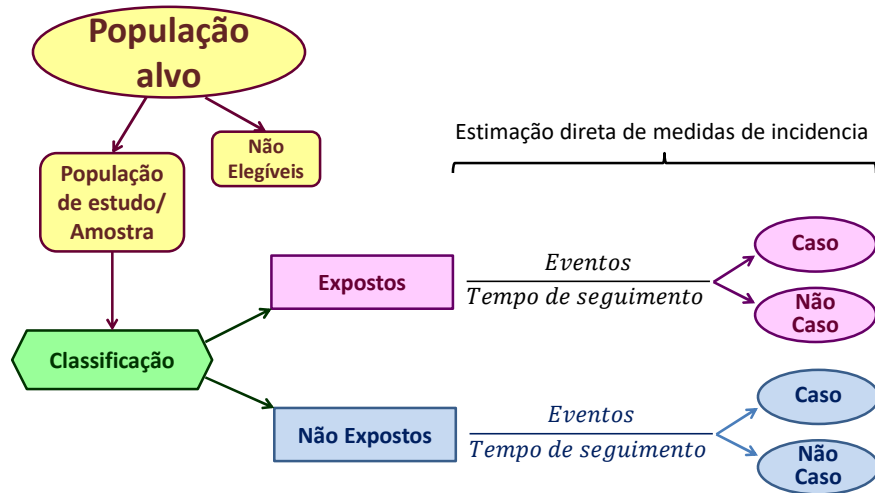
Prof. Fredi Alexander Diaz Quijano
 Departamento Epidemiologia – FSP
 E-mail: frediazq@msn.com
 Twitter: [@DiazQuijanoFA](https://twitter.com/DiazQuijanoFA)

Unidade Análise	Alocação de exposições	Desenho de Estudo Epidemiológico	Propósito
Indivíduos	Observacional	Reporte o Series de casos	Descritivos
		Corte transversal o estudo de prevalência	Descritivo / Analítico
		Estudo de Casos e Controles	Analítico
		Estudos de Coorte	Descritivo / Analítico
	Experimental	Ensaio clínico	Analítico
Grupos / comunidades	Observacional	Ecológicos	Descritivo / Analítico
	Experimental	Ensaio comunitários o de comunidades	Analítico

ESTUDO DE COORTE

- Uma coorte de **peçoas sadias** é selecionada (ou simplesmente classificada) com base numa **exposição**, e seguida no tempo para avaliar a morbidade (ou mortalidade) relativa desta exposição

Estudo de coorte

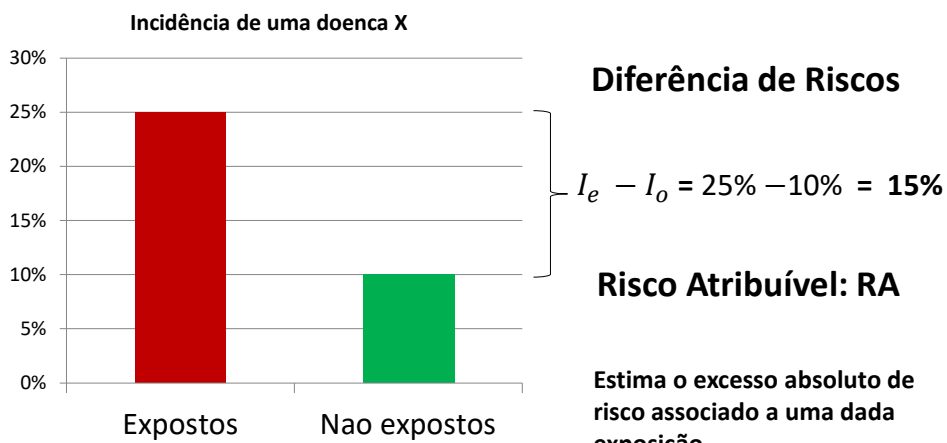


Estudo de Coorte

- Usos:
 - Descrever a historia natural da doença
 - Monitorizar a incidência de doença e/ou seu prognóstico.
 - Identificar os determinantes da ocorrência da doença e/ou da sua progressão.

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Comparando riscos:



MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Comparando riscos:



MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Razão de Densidades de Incidência (RDI)

$$RDI = \frac{DIe}{DIo}$$

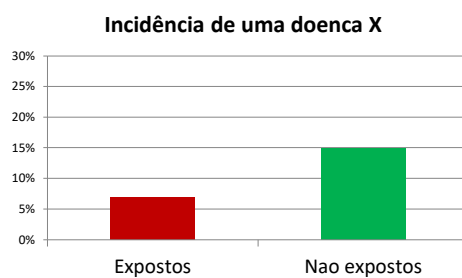
(Razão de Taxas de Incidência ou
incidence-rate ratios [IRR])

**Quantas vezes a exposição multiplica a
velocidade de ocorrência do evento.**

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

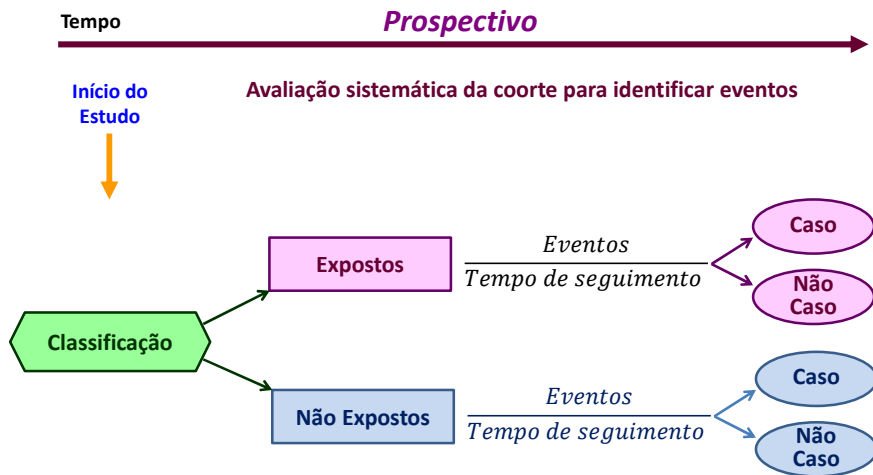


**Fatores de Risco:
RR (ou RDI) >1**

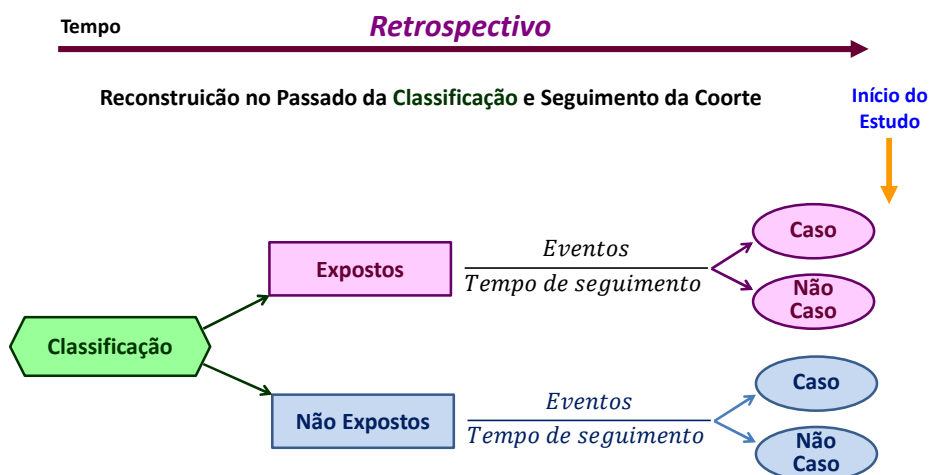


**Fatores Protetores:
RR (ou RDI) <1**

Estudo de coorte



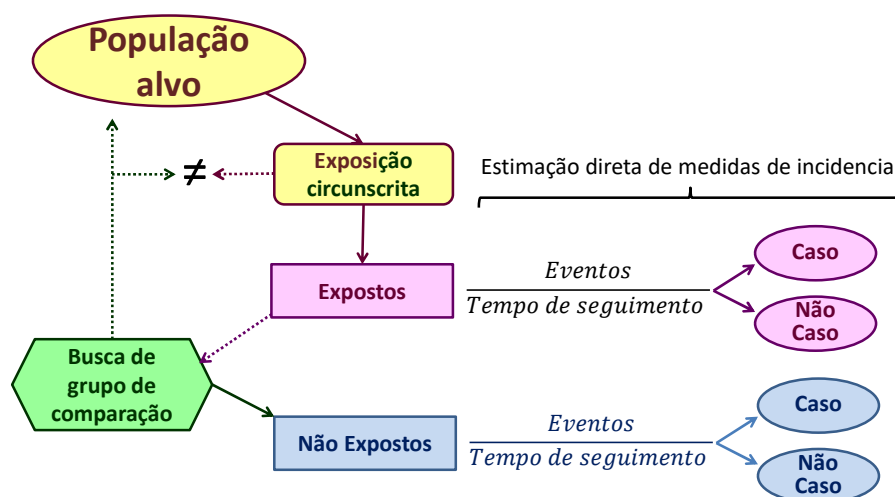
Estudo de coorte



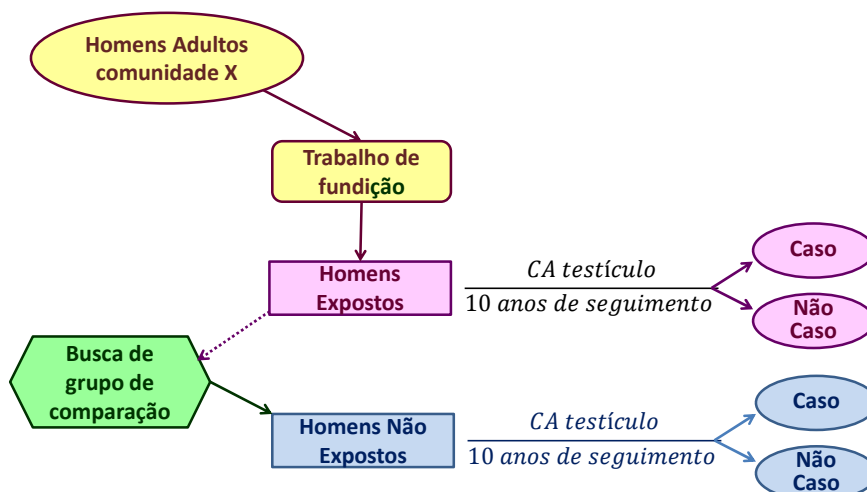
Seleção do grupo de comparação:

- Tão semelhantes quanto possível em relação a outros fatores que podem estar relacionados à doença, exceto o fator de exposição em investigação.
 - grupo interno para comparação: quando coorte é população geral.
 - grupo externo para comparação: para coortes que envolvem um grupo de exposição definido.

Estudo de coorte



Estudo de coorte



Estudo de coorte

Comparação de Riscos de CA testicular segundo exposição laboral (seguimento a 10 anos)

	CA. Testículo	Sem CA. Testículo	Total	Incidência
Homens Expostos	80	720	800	80/800 (10%)
Homens Não Expostos	15	1485	1500	15/1500 (1%)

Risco Relativo (RR):

$$= 10\% / 1\%$$

$$= 10$$

Estudo de coorte

¿Mudariam suas conclusões se soubesse que, durante o seguimento, o grupo **exposto** foi avaliado por urologista **cada 6 meses** e o grupo **não exposto** cada **cinco anos**?

Em outro cenário, tendo a mesma frequência de avaliação, ¿Mudaria suas conclusões se soubesse que o grupo **exposto** eram trabalhadores **maiores de 30 anos** e o grupo **não exposto** eram militares com uma media de **idade de 21 anos**?

Estudo de coorte

Viés de seleção

São erros sistemáticos introduzidos durante a seleção ou o monitoramento da população do estudo.

Pode ser qualquer factor que influencia a capacidade de participar ou permanecer no estudo

Exemplos:

- Viés dos voluntários (de refereciamento)
- Perdas durante o seguimento

Estudo de coorte

Viés de informação

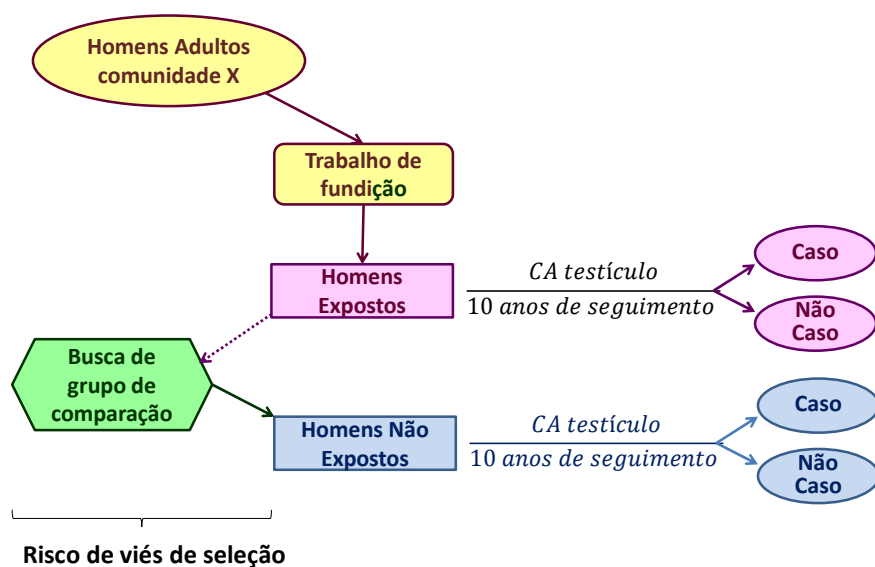
Refere-se a erros introduzidos durante a medição da exposição, dos eventos ou de outras variáveis

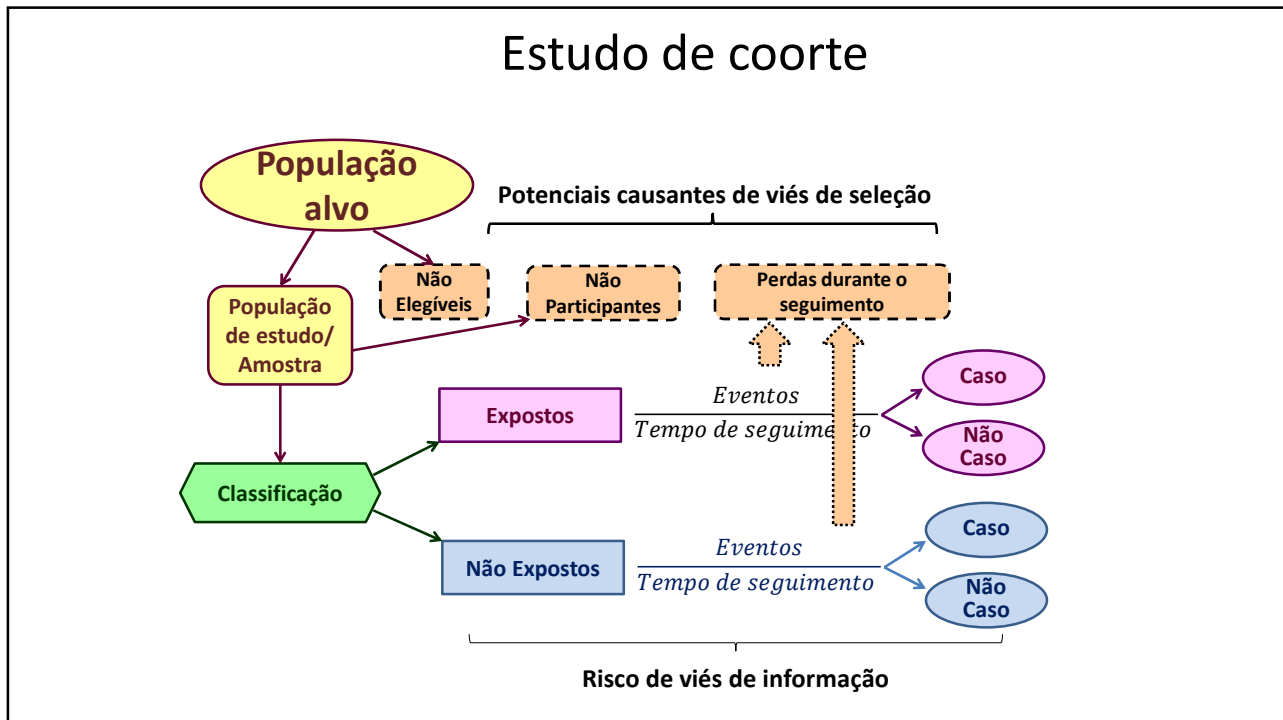
Qualquer fator que influencia a qualidade das medições nos grupos expostos e não expostos

Fontes de erro na medição:

- Observador
- Participantes (memoria, treinamento, fadiga)
- Instrumento
- Procesamento de dados

Estudo de coorte





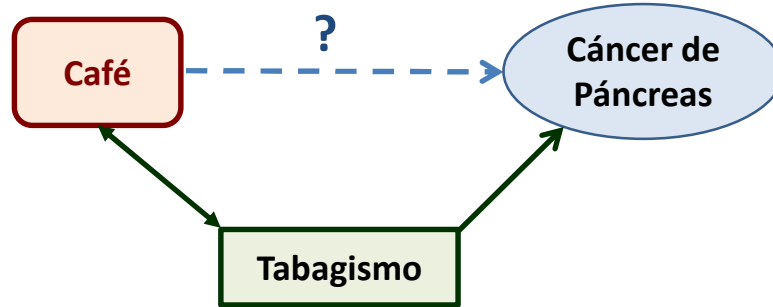
Confusão (Definição tradicional)

Fenômeno causado por uma (terceira) variável que:

- Está associada com a exposição
- Está causalmente associada ao evento
- Não é parte do mecanismo causal que liga a exposição e o evento.

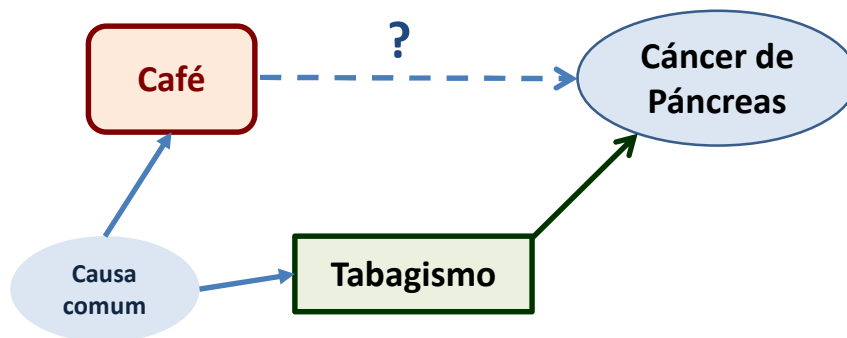
A confusão pode resultar em uma superestimação ou subestimação da verdadeira associação.

¿É o café um Fator de Risco para Câncer de Pâncreas?



Confusão

¿É o café um Fator de Risco para Câncer de Pâncreas?



Confusão

Vantagens dos estudos de coorte:

- Estabelece relação temporal entre exposição e efeito
- calcula incidência e permite o conhecimento da história natural da doença
- Útil para avaliar fatores associados a doenças de evolução rápida e fatal
- Muito bom para avaliar exposição rara

Vantagens dos estudos de coorte:

- permite avaliar múltiplos efeitos de uma exposição (estudar várias doenças)
- não é negado tratamento a pacientes
- não expõe os pacientes deliberadamente a nenhum risco potencial

Desvantagens dos estudos de coorte:

- Incerteza que os grupos são comparáveis em relação a outros fatores que podem influenciar os resultados.
- Os expostos podem ter acompanhamento diferenciado dos não-expostos
- Ineficiente para avaliar doenças raras com longa período de latência

Desvantagens dos estudos de coorte:

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

Viés

Estudos de Caso-Controle

Comparação de grupos de pessoas selecionadas com base na presença ou ausência de doença, para avaliar a frequência relativa de uma exposição.

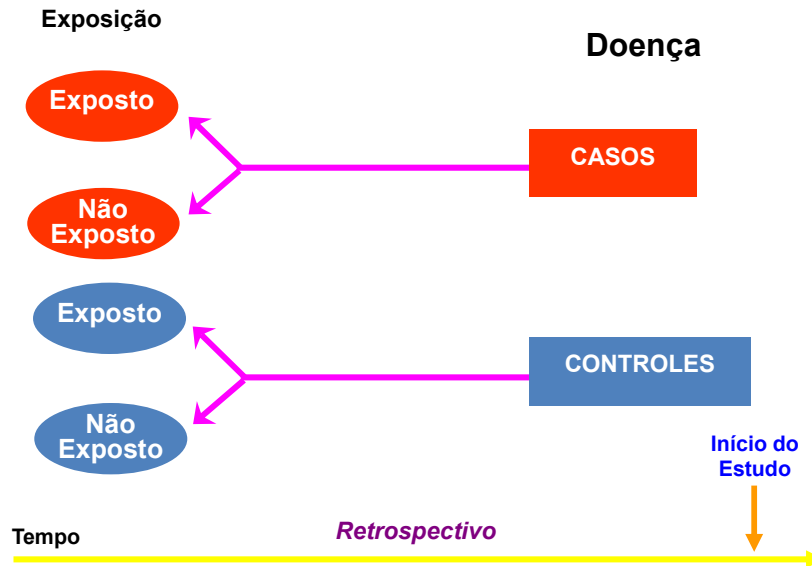
Estudo de Caso Controle

- **Visão clássica:**

Focada na comparação das histórias de exposição de casos e controles.

Frequentemente interpretado como um desenho para trás ou inverso à coorte.

Estudo de Caso Controle



Sorologia positiva para toxoplasmose	Deficiência Mental	
	Sim (casos)	Não (controles)
Sim	45	15
Não	255	285
Total	300	300

45 em 300 comparado com 15 em 300 ou 45/300 com 15/300

15% de presença do fator de risco nos casos contra 5% nos controle

Estudo de Caso Controle

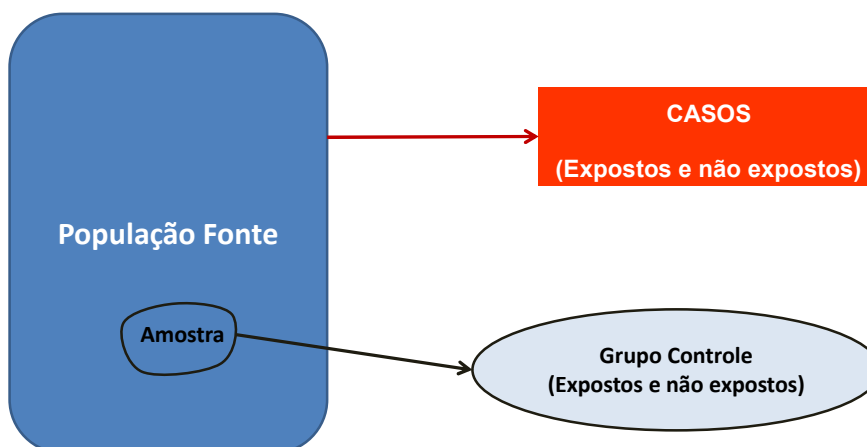
- **Visão moderna:**

Método de amostragem de uma população na qual:

1. Casos de uma doença são identificados e recrutados
2. É identificada e recrutada uma amostra da população (que foi fonte dos casos).

Essa amostra da população fonte seria o grupo controle.

Estudo de Caso Controle



Medida de associação

- Em estudos de caso controle, não é possível calcular a incidência da doença, pois começamos o estudo com pessoas doentes e não doentes.
- Medida de associação usada é a razão das chances ou *odds ratio*.
- Pode ser obtida tanto de estudos caso-controle como de estudos longitudinais.

OR da **exposição** segundo o evento

	CASOS (COM DOENÇA)	CONTROLES (SEM DOENÇA)
HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	a	b
SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	c	d

$$OR = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc}$$

OR do **evento** segundo a exposição

	CASOS (COM DOENÇA)	CONTROLES (SEM DOENÇA)
HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	a	b
SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	c	d

$$OR = \frac{a}{c} \cdot \frac{d}{b} = \frac{ad}{bc}$$

ODDS RATIO (OR)

- Se **OR = 1** : Não há associação
- Se **OR > 1** : **associação positiva**, o que se espera com fatores de risco.
- Se **OR < 1** : **associação negativa**, possivelmente protetora.

Quando o Odds Ratio é uma Boa Estimativa do Risco Relativo?

1. Quando em relação à história da exposição, os casos estudados são representativos de todos os indivíduos com a doença na população de origem.
2. Quando os controles representam a frequência da exposição da população que deu origem aos casos.
3. Quando a doença em estudo não é frequente.

Se a incidência da doença é baixa:

	CASOS (COM DOENÇA)	CONTROLES (SEM DOENÇA)
HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	a	b
SEM HISTÓRIA DE EXPOSIÇÃO	c	d

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \cong \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc} = OR$$

**Coorte hipotética avaliando relação entre
nível de DDT e Câncer**

Nível de DDT	Total coorte	Casos de Câncer	Risco
Alto	15.200	500	3,29%
Baixo	84.800	1500	1,77%
Total	100.000	2000	2%

$$RR = 3,29\% / 1,77\% = 1,86$$

Caso-controle aninhado na coorte

Nível de DDT	Câncer	Grupo Controle
Alto	500	600
Baixo	1500	3400
Total	2000	4000

$$OR = (500*3400) / (1500*600) = 1,89$$

Vantagens:

- Capaz de estudar **doenças raras** ou com longos **períodos de latência** (i. e. doenças crônicas)
- Mais barato e rápido que coorte
- Necessita menos indivíduos para detectar diferenças entre grupos que outros desenhos.
- Permite explorar simultaneamente múltiplas exposições com possível associação com a doença em estudo.

Desvantagens:

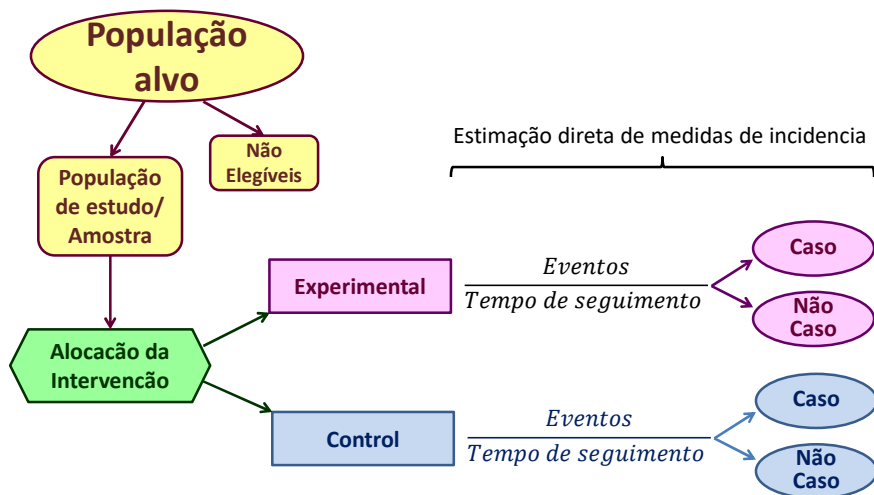
- Maior probabilidade de erros e vieses metodológicos:
 - lembrança
 - seleção
 - registro de informação sobre exposição
- Ineficiente para exposição rara.
- Pode ser difícil estabelecer relação temporal

Ensaio Clínico

EXPERIMENTOS OU ENSAIOS CLÍNICOS

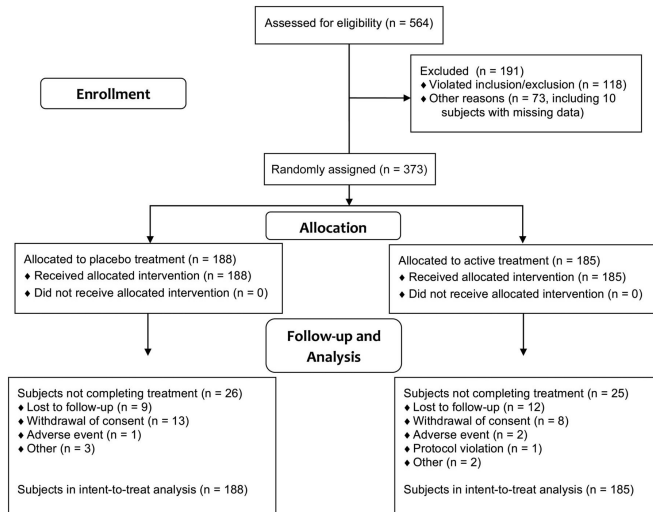
São uma classe especial de **estudos de coorte** em que **as condições** do estudo - a seleção dos grupos de tratamento, a natureza das intervenções, seguimento, etc - são especificados pelo **pesquisador**, a fim de fazer comparações imparciais (sem vieses).

Ensaio Clínico



Subject disposition throughout the trial (Consolidated Standards of Reporting Trials flow diagram).

The American Journal of Clinical Nutrition



Kevin C Maki et al. Am J Clin Nutr 2016;103:1434-1442

Ensaio clínico

Um ensaio clínico é um experimento controlado em voluntários humanos utilizados para:

- Avaliar a segurança e eficácia de tratamentos ou intervenções contra as doenças e problemas de saúde de qualquer natureza.

Pretende-se isolar a contribuição de um fator (intervenção) mantendo constante todos os outros determinantes do resultado.

Ensaio Clínico

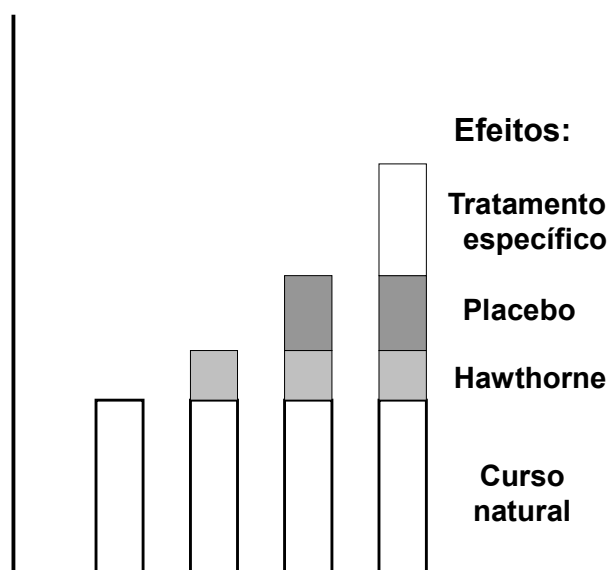
Vantagem:

- Pode produzir a evidência mais forte de causa e efeito

Ensaio Clínico

Desvantagens:

- Muitas perguntas não podem ser respondidas por esse delineamento
 - Barreiras éticas
 - Resultado muito raro
- Intervenção padronizada muito diferente da prática comum (reduzindo generalização)



Validade de um EC

Garantir que o efeito observado é devido à diferença na intervenção e não a outros fatores.

Validade interna

Aspectos básicos:

- Alocação aleatória
- Seguimento completo dos pacientes
- Princípio de análise por intenção de tratar

Aspectos secundários:

- Estudo cego
- Grupos semelhantes no início do estudo
- Fora do experimento, tratamento igual para todos os grupos.
- Se for o caso, desfecho intermédio válido

Validade externa

Capacidade de generalização dos achados a toda população passível de receber a intervenção estudada.

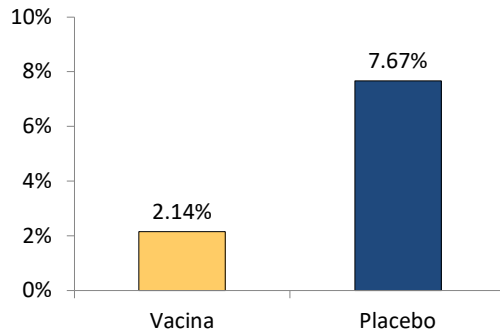
Envolvem vários aspectos, como variações de paciente, variações etnoculturais, gravidade, considerações de custo-benefício, risco, infra-estrutura, entre outras.

Está relacionada com a efetividade.

Medidas de efeito

Medidas Relativas de Efeito

	Com lesões	Sem lesões	Total	Incidência
Vacina	27	1232	1259	2,14%
Placebo	94	1131	1225	7,67%



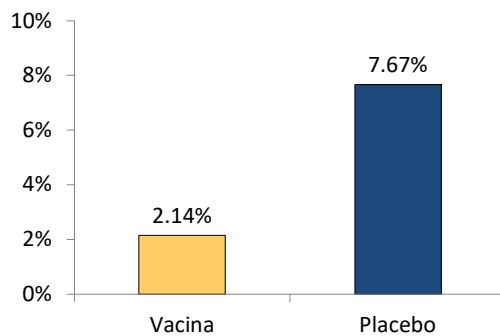
Risco Relativo

$$RR = \frac{I_t}{I_c}$$

$$\frac{2,14}{7,67} = 0,28$$

Medidas Relativas de Efeito

	Com lesões	Sem lesões	Total	Incidência
Vacina	27	1232	1259	2,14%
Placebo	94	1131	1225	7,67%

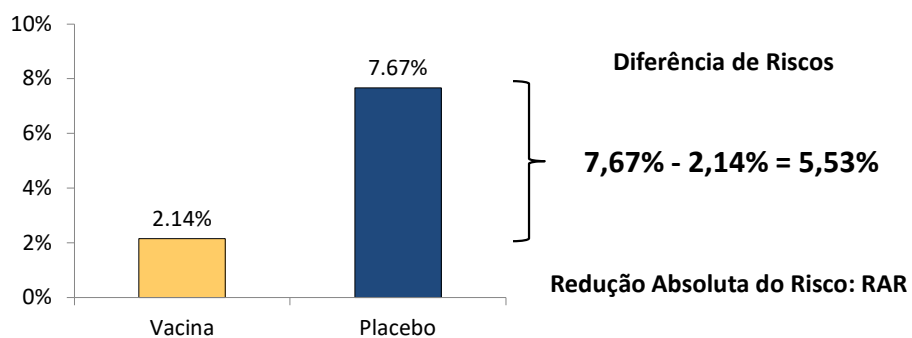


Redução do Risco Relativo

$$RRR = 1 - RR$$

$$1 - 0,28 = 0,72$$

	Com lesões	Sem lesões	Total	Incidência
Vacina	27	1232	1259	2,14%
Placebo	94	1131	1225	7,67%

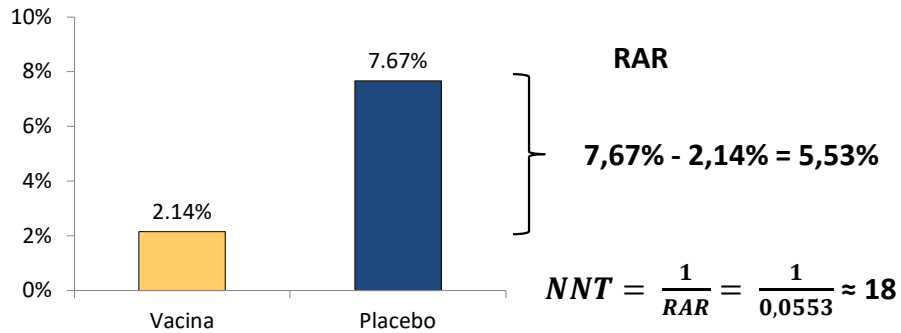


Medidas de efeito

Absolutas:

- **RAR:** Proporção da população que se beneficiaria com o tratamento.
- **Número Necessário a Tratar (NNT):** $1 / \text{RAR}$
de pessoas que precisaria tratar para beneficiar a uma.

	Com lesões	Sem lesões	Total	Incidência
Vacina	27	1232	1259	2,14%
Placebo	94	1131	1225	7,67%



Desfechos dentro de 90 dias após infarto segundo tratamento

Grupos	Desfecho		Total
	Sim	Não	
Nova droga	48	752	800
Placebo	70	630	700

Calcule e interprete medidas de efeito absolutas e relativas

Desfechos dentro de 90 dias após infarto segundo tratamento

Grupos	Desfecho		Total	Incidencia
	Sim	Não		
Nova droga	48	752	800	6%
Placebo	70	630	700	10%

$$RR = \frac{6\%}{10\%} = 0,6$$

$$RRR = 40\%$$

Desfechos dentro de 90 dias após infarto segundo tratamento

Grupos	Desfecho		Total	Incidencia
	Sim	Não		
Nova droga	48	752	800	6%
Placebo	70	630	700	10%

$$RAR = 10\% - 6\% = 4\%$$

$$NNT = \frac{1}{0,04} = 25$$

Unidade Análise	Alocação de exposições	Desenho de Estudo Epidemiológico	Propósito
Indivíduos	Observacional	Reporte o Series de casos	Descritivos
		Corte transversal ou estudo de prevalência	Descritivo / Analítico
		Estudo de Casos e Controles	Analítico
		Estudos de Coorte	Descritivo / Analítico
	Experimental	Ensaio clínico	Analítico
Grupos / comunidades	Observacional	Ecológicos	Descritivo / Analítico
	Experimental	Ensaio comunitários o de comunidades	Analítico

Medida de Associação	Desenho de Estudo Epidemiológico		
	Ensaio Clínico / Coortes	Corte Transversal	Casos e controles
Risco Relativo	✓		
Razão de taxas	✓		
Razão de Prevalências		✓	
Odds Ratio	✓	✓	✓