



Estudos comparativos observacionais

Prof. Fredi Alexander Diaz Quijano
Departamento Epidemiologia – FSP
E-mail: frediazq@usp.br

Estudos de Coorte

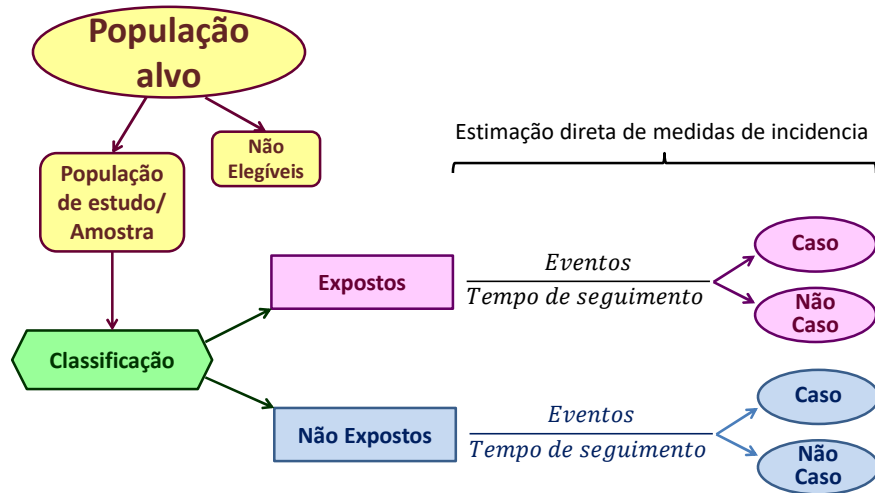
Estudo de coorte

- Definição de coorte:
 - grupo de pessoas que compartilham algum atributo.

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

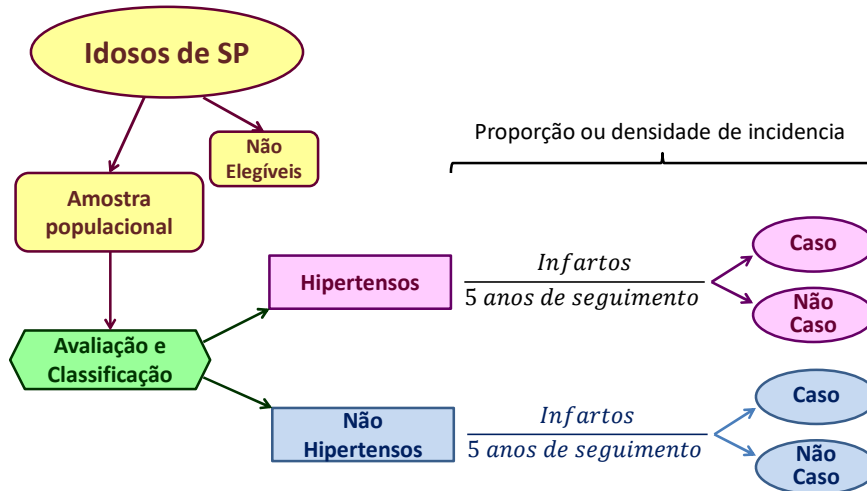
Estudo de coorte



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.

Estudo de coorte: Associação entre HTA e risco de Infarto de Miocárdio em Idosos de São Paulo



Estudo de Coorte

- A exposição não está sob o controle de pesquisador.
- A duração do seguimento deve ser suficientemente longa
 - processos agudos: dias a meses
 - processos crônicos: anos a décadas
- *Considerar o tempo de indução*
 - O tempo de seguimento deve ser estabelecido no início do estudo.

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Comparando riscos:



Razão de Riscos

$$I_e / I_o = 25\% / 10\% = 2,5$$

Risco Relativo: RR

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

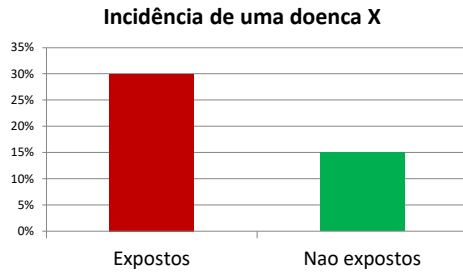
Razão de Densidades de Incidência (RDI)

$$RDI = \frac{DI_e}{DI_o}$$

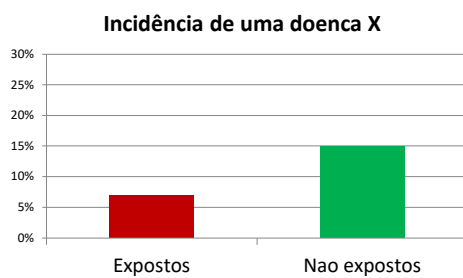
(Razão de Taxas de Incidência ou
incidence-rate ratios [IRR])

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

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO



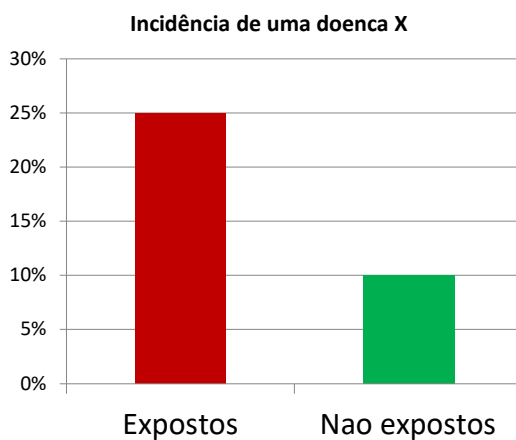
Fatores de Risco:
RR (ou RDI) >1



Fatores Protetores:
RR (ou RDI) <1

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Comparando riscos:



Diferença de Riscos

$$I_e - I_o = 25\% - 10\% = 15\%$$

Risco Atribuível: RA

Estima o excesso absoluto de risco associado a uma dada exposição.

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Risco Atribuível Proporcional ou Fração Etiológica (FE)

É o RA expresso em percentual em relação à incidência no grupo de expostos.

É o percentual de doença entre os expostos que é atribuível à exposição.

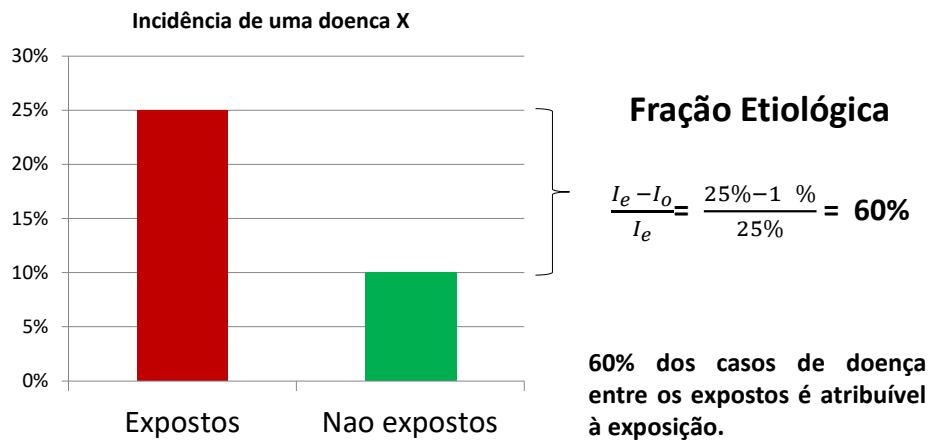
$$FE = \frac{I_e - I_o}{I_e} = \frac{RR - 1}{RR}$$

$$RR = \frac{I_e}{I_o} \quad RA = I_e - I_o \quad FE = \frac{I_e - I_o}{I_e}$$

$$FE = \frac{\frac{I_e - I_o}{I_o}}{\frac{I_e}{I_o}} \quad FE = \frac{\frac{I_e}{I_o} - \frac{I_o}{I_o}}{\frac{I_e}{I_o}} \quad FE = \frac{RR - 1}{RR}$$

MEDIDAS DE ASSOCIAÇÃO

Risco Atribuível Proporcional ou Fração Etiológica (FE)



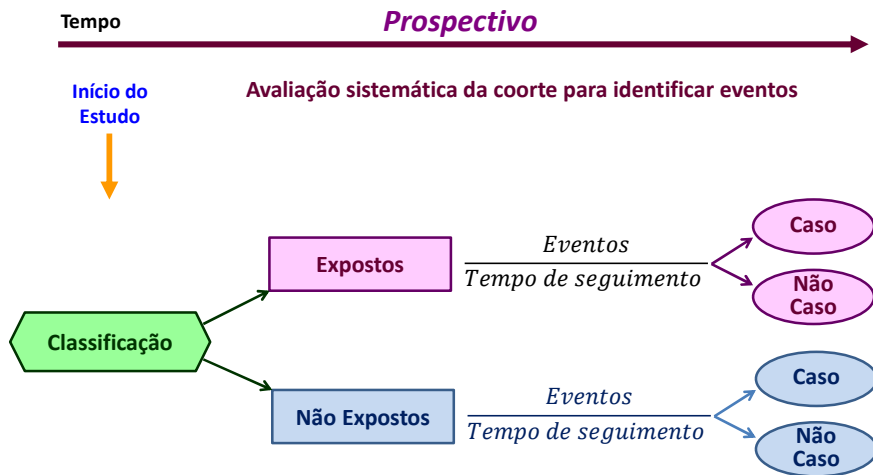
Estudo de Coorte

Prospectivo

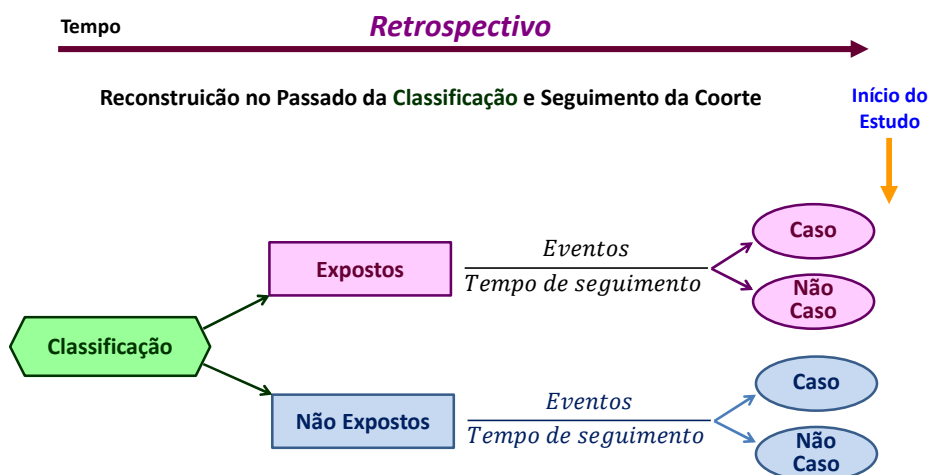
VS

Retrospectivo

Estudo de coorte



Estudo de coorte



Estudo de Coorte

A) Estudo Prospectivo:

- estudo começa antes da ocorrência da doença
- assegura que a exposição precede o efeito
- O investigador tem a possibilidade de avaliar diretamente a exposição (minimiza viés).
- Pode obter dados sobre fatores de confusão potenciais.
- Pode ser muito caro e de duração longa

Estudo de Coorte

B) Estudo Retrospectivo:

- a ocorrência de exposição e doença precedem o início do estudo
- escolhe grupos formados no passado, com seguimento até o presente
- depende de disponibilidade de registros
- eficiente quando período de latência da doença é muito longo
- Mais rápido e barato

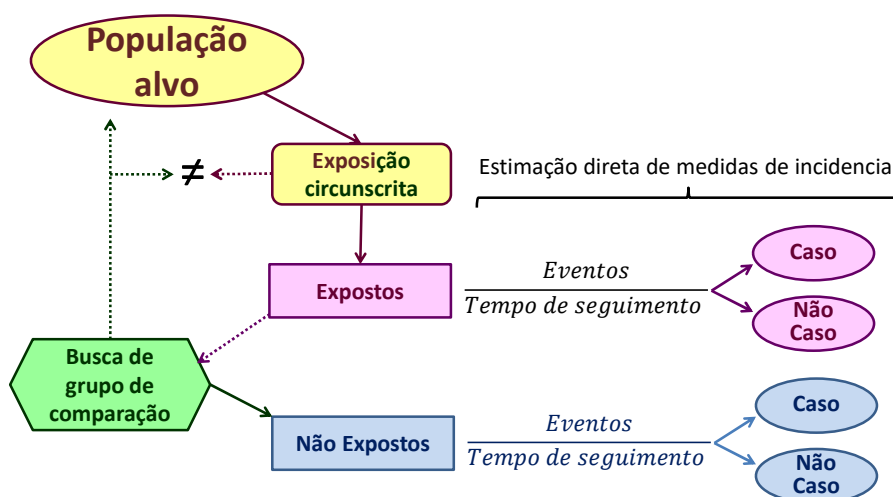
Estudo de coorte

As vezes o estudo parte de uma exposição pouco frequente, circunscrita ou difícil de medir.

Nesta situação, o grupo não exposto pode ser procurado posteriormente, como uma coorte externa.

Se espera que a única diferença entre os grupos seja a exposição.

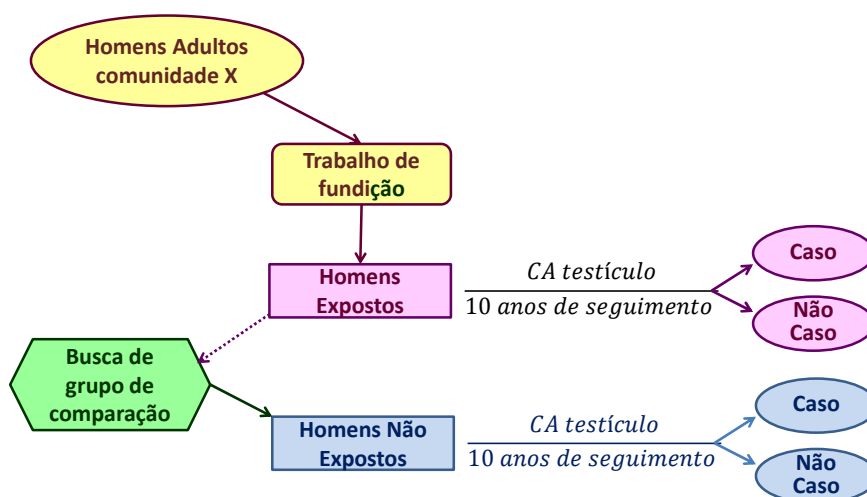
Estudo de coorte



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

Comparação de Riscos de CA testicular segundo exposicao 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

Viés de seleção

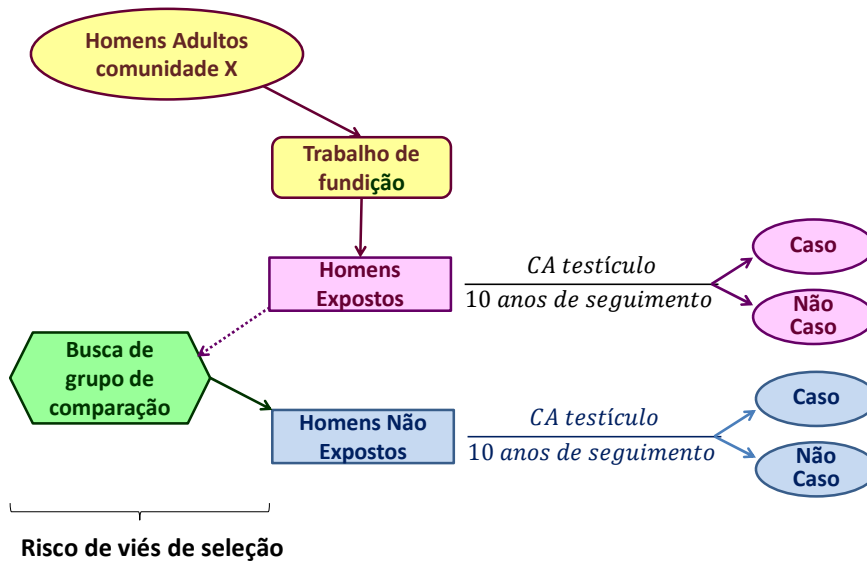
São erros sistemáticos introduzidos durante a seleção ou o monitoramento da população do estudo.

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



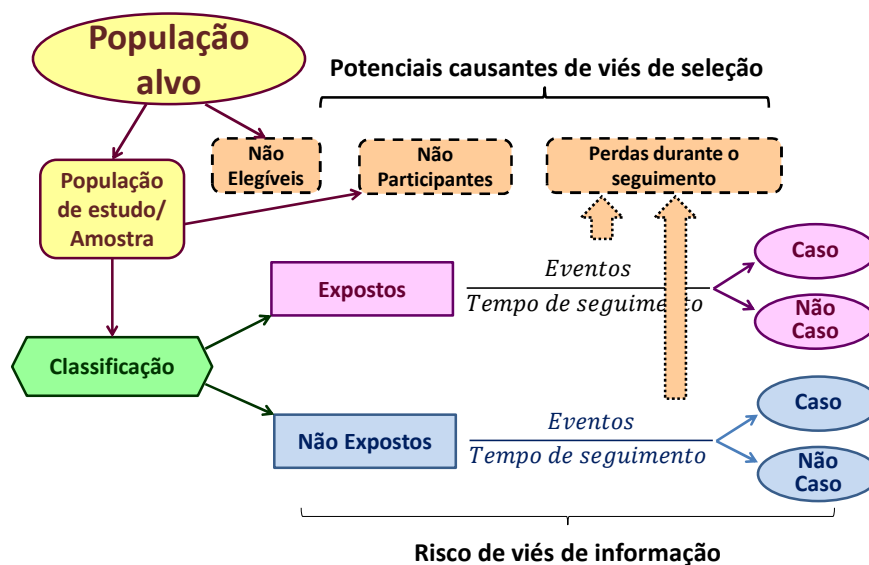
Efeito de não participantes:

- Os não participantes podem diferir dos participantes em: níveis de motivação e atitudes em relação à saúde, assim como a fatores de risco.
- Introduzirá viés se a não participação estiver relacionada à exposição ou outros fatores de risco para a doença.

Efeito da perda de seguimento:

- Importante causa de viés em estudos de coorte.
- Mesmo perdas menores, pode representar um problema se a perda está relacionada à exposição, à doença ou a ambas.

Estudo de coorte



Efeito do viés do sobrevivente sobre a avaliação da imunização com DPT

| Vaccination status | Landmark approach | | | Retrospective updating approach | | |
|--|----------------------|--------------|------|---------------------------------|--------------|------|
| | No. of deaths | Person-years | Rate | No. of deaths | Person-years | Rate |
| Total vaccinated | 127 | 1534.2 | 83 | 147* | 3413.5 | 43 |
| Unvaccinated | 95 | 875.1 | 109 | 385 | 1873.6 | 205 |
| All | 222 | 2409.3 | 92 | 532 | 5287.1 | 101 |
| Mortality ratio between vaccinated and unvaccinated† | 0.74 (0.53–1.03)‡ | | | 0.18 (0.15–0.22)‡ | | |

Jensen H, et al. Trop Med Int Health. 2007 Jan;12(1):5-14.

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 (memória, treinamento, fadiga)
- Instrumento
- Procesamento de dados

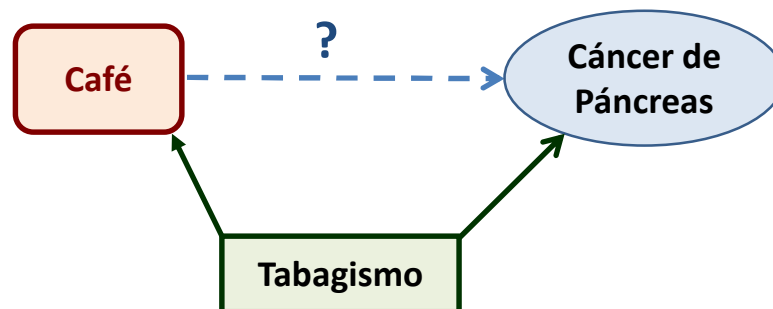
Confusão (confundimento) (Definição tradicional)

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.

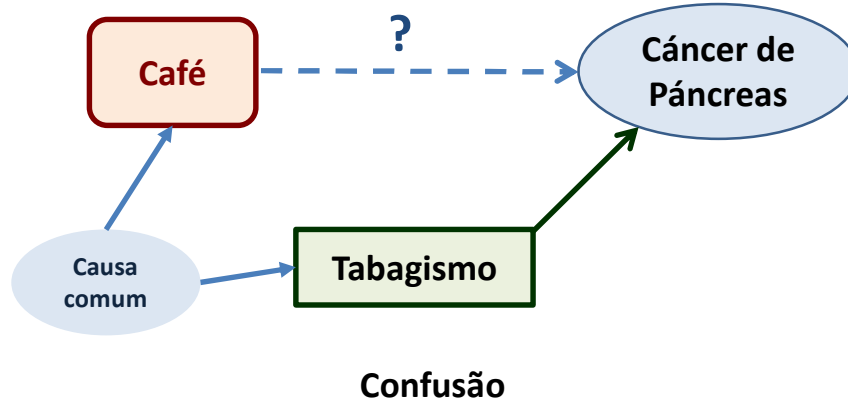
Pode resultar em uma superestimação ou subestimação da verdadeira associação.

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



Confusão

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



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 deliberada-mente a nenhum risco potencial

Vantagens dos estudos de coorte:

- Coorte prospectiva:
 - menos sujeito a informação incorreta
- Coorte retrospectiva:
 - pode ser relativamente barato e rápido (estudos ocupacionais)

Desvantagens dos estudos de coorte:

- existe sempre o viés potencial 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.

Desvantagens dos estudos de coorte:

- Coorte prospectiva: caro e demorado
- Perdas por:
 - Migração
 - Falta de aderência
 - Desistência
 - Morte

Viés

Desvantagens dos estudos de coorte:

- Ineficiente para avaliar doenças raras com longo período de latência
- Os expostos podem ter acompanhamento diferenciado dos não-expostos

Estudos de Caso-Controle

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.

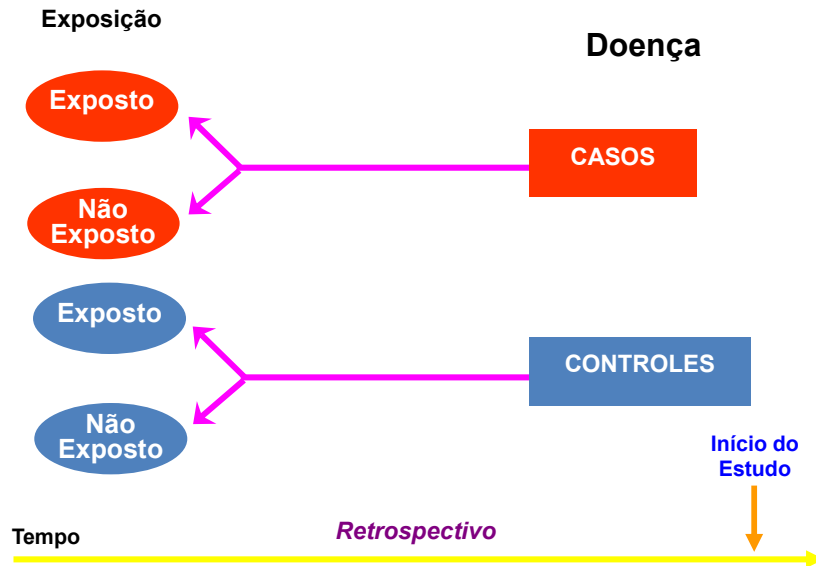
Estudo de Caso Controle

- **Visão clássica:**

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

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

Estudo de Caso Controle



Investigação sobre associação entre toxoplasmose e debilidade intelectual de crianças

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

| Sorologia positiva para toxoplasmose | Deficiência Intelectual | |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| | 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

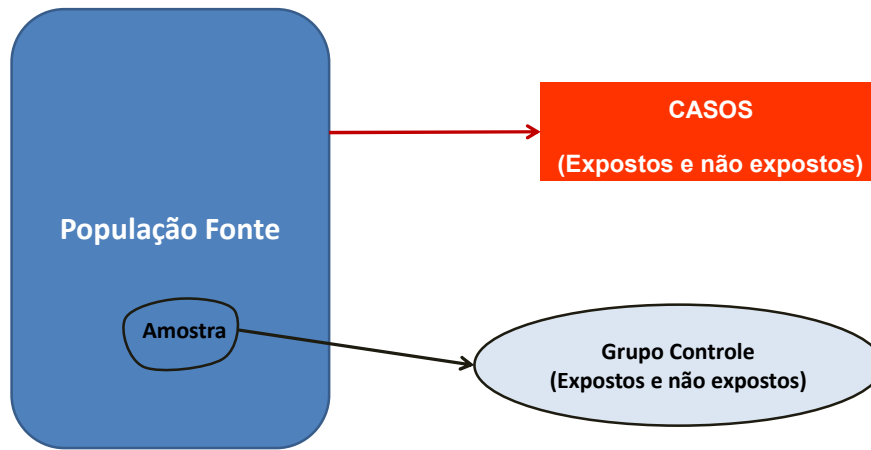
- **Visão moderna:**

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



Retrospectivo ou Prospectivo

Estudo de Caso Controle

- Exemplo (caso-controle aninhado):
Uma coorte de 100.000 pessoas foi avaliada e foram tomadas e armazenadas amostras de sangue de todos.
Eles foram seguidos prospectivamente e identificados 2000 casos de câncer.
As amostras de todos estes casos e mais 4000 pessoas selecionadas aleatoriamente foram testadas para níveis de DDT.

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

500 / 2000 comparado com 600 / 4000

25% de presença do fator de risco nos casos contra
15% nos controle

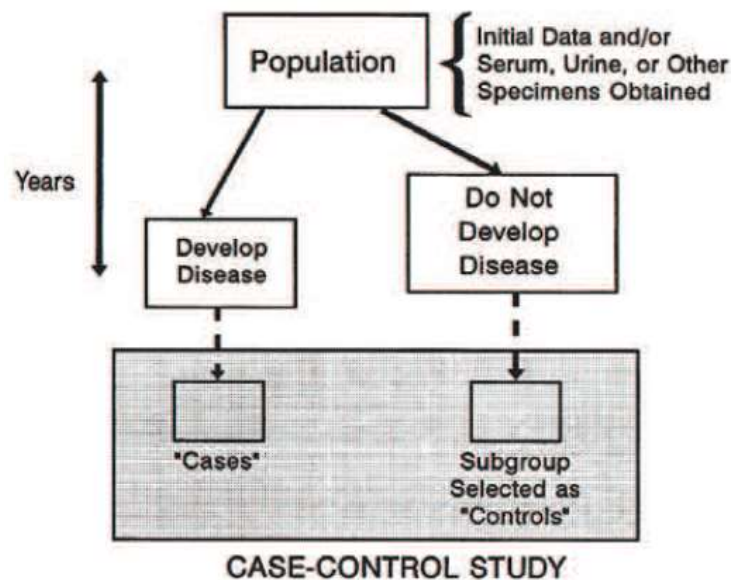


FIGURE 10-9 ▼ Diagram of a nested case-control study.

Estudo de Caso Controle

- É importante que tanto a identificação dos casos quanto a seleção dos controles seja **independente da exposição**.
- *A seleção dos controles deve ser entre aqueles que se tornariam casos, se ficassem doentes.*

Vantagens:

- Capaz de estudar **doenças raras** ou com **longos períodos de latência**.
- 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.

Desvantagens:

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

Definição e seleção dos casos:

É importante uma definição adequada da doença. Estabelecer critérios rígidos para o diagnóstico.

Seleção de casos

Idealmente:

amostra representativa de todas as pessoas com a doença

Casos novos com a doença



Sem atenção médica

Não diagnosticada ou mal diagnosticada

Morte ou remissão antes do diagnóstico

Casos disponíveis para estudo

Seleção de controles

- Objetivo é encontrar pessoas que representem a mesma população que originou os casos
 - escolher aqueles que, **se fossem doentes**, seriam escolhidos como caso.
 - Isso deve ser feito **independente da exposição**.

Seleção de controles

- Parte mais difícil e crítica do estudo
- O propósito não é procurar controles que represente a população inteira de não doentes.

Estratégias de seleção de controles

- Amostrar casos e controles da mesma forma
(hospital, clínica, etc)
- Pareamento
- Usar 2 ou mais fontes de controles
- Usar amostra populacional

Fontes de controles:

A) Hospital:

- Fácil identificar
- Mais provável que conheça antecedentes da exposição
- Mais provável que queira cooperar

Porém, são diferentes à população (maior frequência de exposições que a comunidade)

Fontes de controles:

B) Controles da população geral:

- Quando casos são selecionados a partir de uma população bem definida
- Geralmente são preferidos por representar a população que deu origem aos casos

Porém:

- Mais difícil localizar pessoas com muita atividade (por trabalho ou lazer)
- Menos motivados a participar

Fontes de controles:

Grupos especiais:

- Amigos, parentes, vizinhos, esposos, etc
- Sadios e com mais chance de querer cooperar do que população geral
- Podem controlar fatores de confusão
- Tendem a ter mesma exposição que casos

Quantos casos quantos controles?

- Quando:
 - vários casos e controles
 - custo em obter informação nos 2 grupos é semelhante
 - 1:1
- Quando:
 - casos são poucos
 - custo maior
 - mais controles para aumentar o poder do estudo.

Avaliação da exposição

- O procedimento para obter informação deve ser **o mais semelhante possível** para casos e controles.
- Os entrevistadores devem tanto quanto possível **desconhecer a hipótese testada.**
- É importante definir a parte (o período) da história de exposição da pessoa que é relevante para a etiologia da doença

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.

ODDS (CHANCE) = Razão da probabilidade de um evento ocorrer pela probabilidade do evento não ocorrer

$$\text{odds} = \frac{P}{1 - P}$$

ODDS RATIO (OR)

- *Odds Ratio = Razão de Odds:*

$$OR = \frac{\text{odds}_{\text{caso}}}{\text{odds}_{\text{controle}}} = \frac{\frac{P_{\text{caso}}}{1 - P_{\text{caso}}}}{\frac{P_{\text{controle}}}{1 - P_{\text{controle}}}}$$

OR do **evento** segundo a exposição

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

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

OR da **exposição** segundo o evento

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

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

ODDS RATIO (OR)

- **Se OR = 1**

ODDS em casos (ou expostos) é igual ao de controles (ou não expostos). Não há associação

- **Se OR > 1**

ODDS em casos (ou expostos) é maior que em controles (ou não expostos): **associação positiva (esperada em fatores de risco)**.

- **Se OR < 1**

ODDS em casos (ou expostos) é menor que em controles (ou não expostos): **associação negativa (esperada em fatores protetores)**.

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 |

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

ODDS RATIO (OR)

- Odds relativo (*odds ratio*) é uma medida de associação útil por si só, tanto em estudos caso-controle como longitudinais
- Em um estudo longitudinal, o risco relativo pode ser calculado

**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 |

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

Se a taxa de seleção de controles na população de expostos é similar àquela dos não expostos, então:

$$\frac{b}{Time_e} = \frac{d}{Time_n} \quad \Rightarrow \quad \frac{b}{d} = \frac{Time_e}{Time_n}$$

E, se a razão entre expostos e não expostos nos casos selecionados representa aquela de todos os casos (CA) da população.

$$\Rightarrow \quad \frac{a}{c} = \frac{CA_e}{CA_n}$$

$$\Rightarrow \quad RT = \frac{\frac{CA_e}{Time_e}}{\frac{CA_n}{Time_n}} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = OR$$

Situações nas quais é desejável um estudo caso-controle

- Quando a obtenção dos dados de exposição é difícil ou custosa
- A doença é rara
- A doença tem um longo período de indução.
- Quando se conhece pouco da doença
- Quando a população é dinâmica

Vídeos relacionados



Estudos de coorte



Casos e controles

Referências

- Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia; ELSEVIER; 2014.
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Epidemiologia Básica. Geneva; World Health Organization; 2010. Disponível em:
http://libdoc.who.int/publications/2010/9788572888394_por.pdf