



INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UFF

MIEB Departamento de
Epidemiologia e
Bioestatística



Estudos observacionais: Estudos de coorte

2019

Epidemiologia analítica

- Entender fatores (**exposição**) associados a eventos saúde-doença (**desfechos**)
- Medir Risco

Causa → **Efeito**

Variáveis independentes → **Variável dependente**

Estudos de Coorte

- **Avaliam medidas de risco=incidência**
- **Risco** - "probabilidade de um membro de uma população definida desenvolver uma dada doença em um período de tempo"
- A **incidência**, em Epidemiologia, traduz a idéia de intensidade com que acontece a morbidade em uma população, sendo esta intensidade relacionada à unidade de intervalo de tempo (dia, semana, mês ou ano).



Desfecho

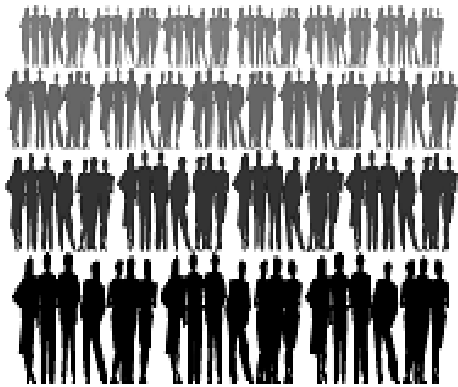
EXPOSIÇÃO



TEMPO



Sem desfecho



POPULAÇÃO

Desfecho

NÃO EXPOSIÇÃO



TEMPO



Sem desfecho

Estudo de COORTE: definição

- Seleção de uma população livre do desfecho a ser estudado;
- Escolha da exposição de interesse, separando a população de estudo em “expostos” e “não expostos”;
- Comparação dos dois grupos em relação ao fator de exposição e ao desfecho para se obter informações sobre a relação causa-efeito.
- Parte-se da **exposição** (presente/ausente) e, em pelo menos um momento posterior no tempo, mensura-se a ocorrência do **desfecho**

de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. Eur J Pediatr. 2019 Jul;178(7):1023-1032.

- This **prospective cohort** study aimed to assess the association of admission hypothermia (AH) with death and/or major neonatal morbidities among very low birth weight (VLBW) preterm infants based on the relative performance of 20 centers of the Brazilian Network of Neonatal Research. This is a **retrospective analysis of prospectively collected data** using the database registry of the Brazilian Network on Neonatal Research. Center performance was defined by the relative mortality rate using conditional inference trees. A **total of 4356 inborn singleton VLBW preterm infants born between January 2013 and December 2016** without malformations were included in this study. The centers were divided into two groups: G1 (with lower mortality rate) and G2 (with higher mortality rate). **Crude and adjusted relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95%CI)** were estimated by simple and **multiple log-binomial regression models**.
- An AH rate of 53.7% (**19.8–93.3%**) was significantly associated with early neonatal death in G1 (**adjusted RR 1.41, 95% CI 1.09–1.84**) and G2 (**adjusted RR 1.29, 95%CI 1.01–1.65**) and with in-hospital death in G1 (**adjusted RR 1.29, 95%CI 1.07–1.58**). AH was significantly associated with a lower frequency of necrotizing enterocolitis (**adjusted RR 0.58, 95%CI 38–0.88**) in G2.

Estudos de coorte

- O pesquisador poderia:

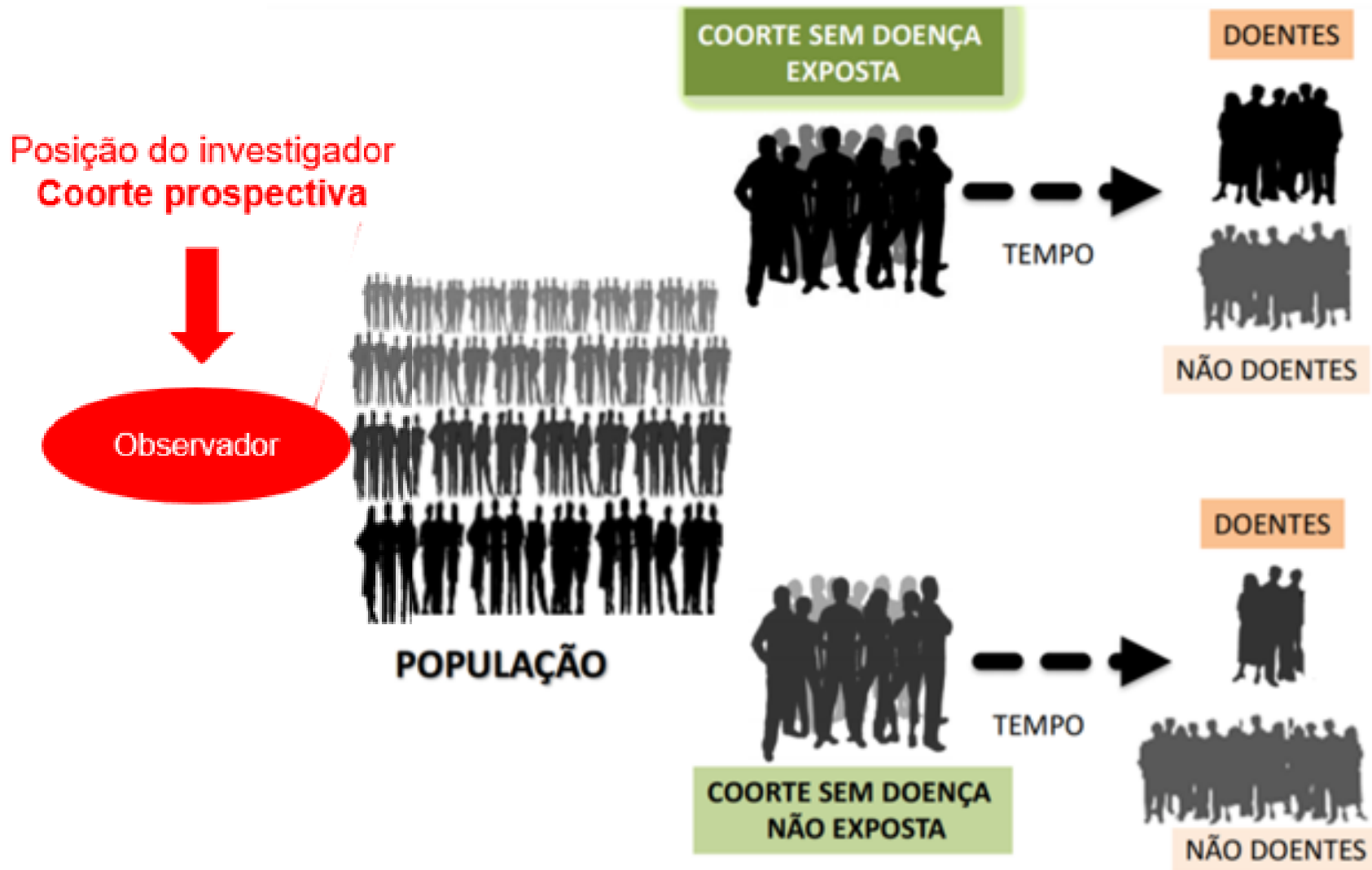
1) acompanhar os pacientes expostos e um grupo similar não expostos ao longo do tempo até observar o desfecho – *estudo de coorte prospectivo (ou concorrente)*

OU

2) Investigar registros médicos ou bancos de dados e reconstruir a existência de exposição e eventuais desfechos – *estudo de coorte retrospectivo (ou histórico)*

Sempre partindo de um grupo de indivíduos SEM o desfecho de interesse!

Desenho de estudo de coorte prospectivo



Desenho de estudo de coorte retrospectivo



de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. *Eur J Pediatr.* 2019 Jul;178(7):1023-1032.

- This **prospective cohort** study aimed to assess the association of admission hypothermia (AH) with death and/or major neonatal morbidities among very low birth weight (VLBW) preterm infants based on the relative performance of 20 centers of the Brazilian Network of Neonatal Research. **This is a retrospective analysis of prospectively collected data using the database registry of the Brazilian Network on Neonatal Research.** Center performance was defined by the relative mortality rate using conditional inference trees. A total of 4356 inborn singleton VLBW preterm infants born between January 2013 and December 2016 without malformations were included in this study. The centers were divided into two groups: G1 (with lower mortality rate) and G2 (with higher mortality rate). Crude and adjusted relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95%CI) were estimated by simple and multiple log-binomial regression models.
- An AH rate of 53.7% (19.8–93.3%) was significantly associated with early neonatal death in G1 (adjusted RR 1.41, 95% CI 1.09–1.84) and G2 (adjusted RR 1.29, 95%CI 1.01–1.65) and with in-hospital death in G1 (adjusted RR 1.29, 95%CI 1.07–1.58). AH was significantly associated with a lower frequency of necrotizing enterocolitis (adjusted RR 0.58, 95%CI 0.38–0.88) in G2.

de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. *Eur J Pediatr.* 2019 Jul;178(7):1023-1032.

- **Desenho do estudo**

This cohort study is a retrospective analysis of prospectively collected data. Convenience sampling was employed using the database registry of the Brazilian Network on Neonatal Research (abbreviated as RBN in Portuguese), which consists of 20 Brazilian university tertiary public hospitals.

de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. *Eur J Pediatr.* 2019 Jul;178(7):1023-1032.

- **Exposição:**

AH was defined as axillary temperature of < 36.0 °C recorded within 1 h after admission and for a special circumstance, we have defined hypothermia as temperature < 36.5 °C, as defined by World Health Organization [10].

Outras exposições?

The following

covariables were considered for the multiple models: sex, birth weight (to remove the effect of collinearity with gestational age), first- and fifth-minute Apgar score < 7 , prenatal use of corticosteroids, maternal arterial hypertension, rupture of fetal membranes > 18 h, and cesarean delivery [6, 7, 14–16].

de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. *Eur J Pediatr.* 2019 Jul;178(7):1023-1032.

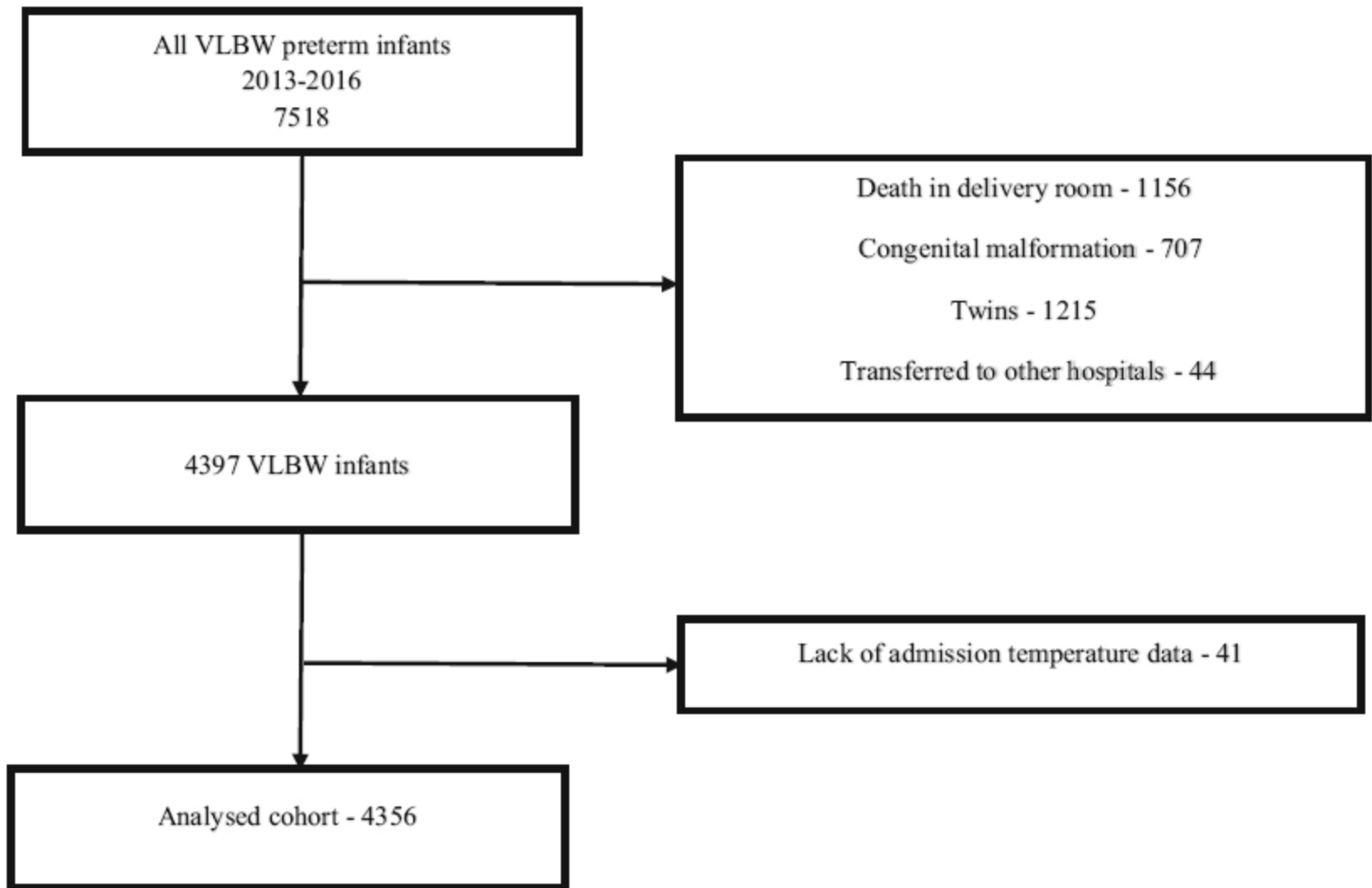
- **Desfecho**

following morbidities were evaluated regarding to AH: early neonatal death (<7 days) and in-hospital death (up to discharge from the hospital), bronchopulmonary dysplasia (BPD; use of any inspired oxygen fraction above 0.21 at the corrected gestational age of 36 weeks), peri-intraventricular hemorrhage (PIVH) classified according to Papille et al. [11], retinopathy of prematurity any grade, stage \geq II necrotizing enterocolitis [12], cystic or diffuse periventricular leukomalacia diagnosed by ultrasound and/or magnetic resonance image, and a combined outcome of death or BPD or PIVH or NEC.

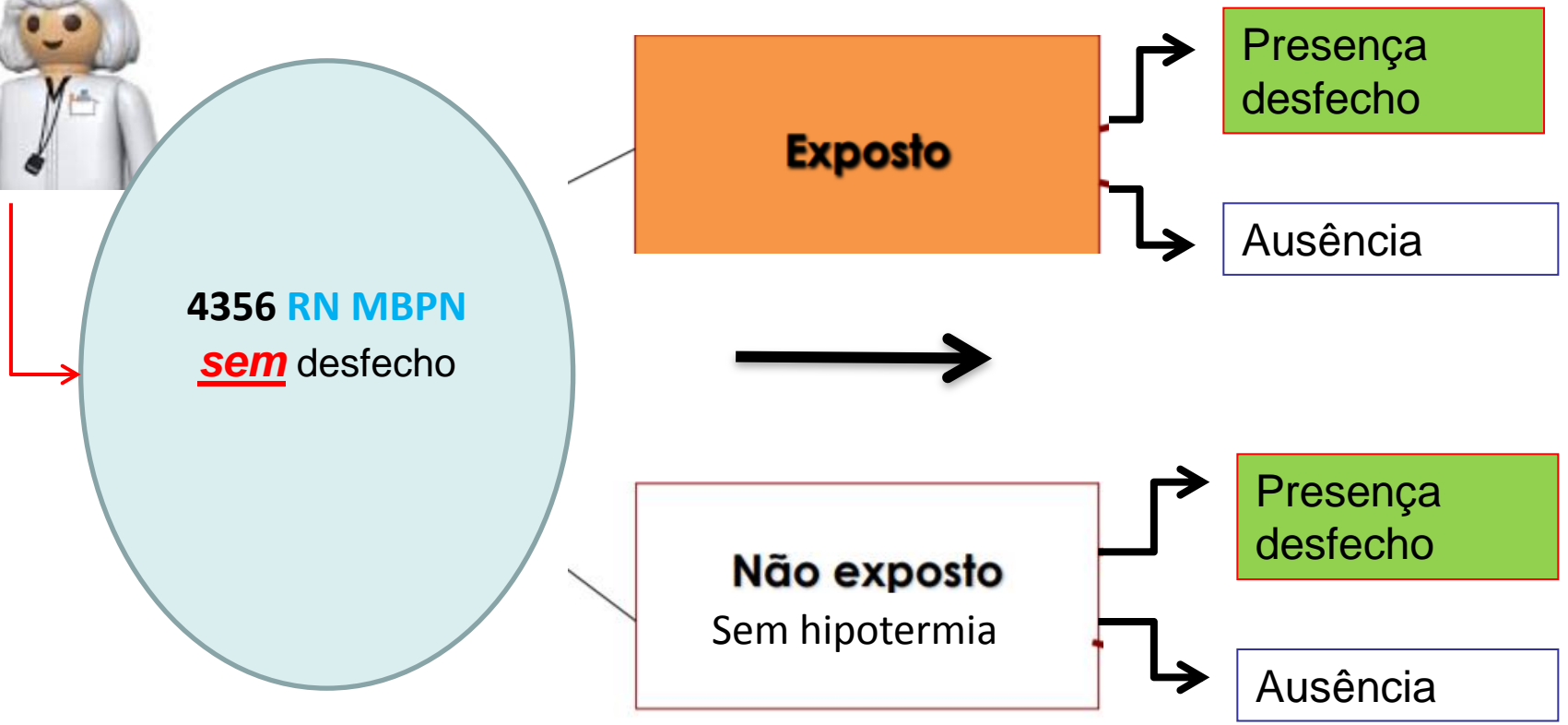
de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. *Eur J Pediatr.* 2019 Jul;178(7):1023-1032.

- **População**

20 Brazilian university tertiary public hospitals. All VLBW preterm inborn infants registered in the database between January 1, 2013, and December 31, 2016, were included in this study. Exclusion criteria, as shown in Fig. 1, were as follows: the presence of major congenital malformations, death in the delivery room, patients transferred to other hospitals, twin births, and patients with no information about temperature at admission.



de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. Eur J Pediatr. 2019 Jul;178(7):1023-1032.



Risco

- Qual é a probabilidade de uma bebê MBPN **com** hipotermia evoluir com morbidade?
- Qual é a probabilidade de uma bebê MBPN sem hipotermia evoluir com morbidade?

Associação: comparação entre riscos

- Qual é a associação entre hipotermia e desenvolvimento de morbidades?

Tabela de contingência 2 x 2

- Considerando «**exposição**» e «**desfecho**» em uma tabela de contingência 2 x 2, onde:

	Doentes	Não Doentes	Total
Expostos	a	b	a + b
Não Expostos	c	d	c + d



Como medir o **risco/incidência** de cada grupo: expostos e não expostos?

Hipotermia e morte no grupo 1

Desfecho Exposição	Desfecho: morte	Sem desfecho	Total	Medida de frequência/ Risco
Hipotermia	356	1093	1449	
Sem hipotermia	169	1101	1270	

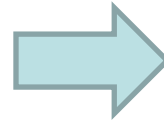
Como medir o **risco/incidência** de cada grupo: expostos e não expostos?

Desfecho Exposição	Desfecho: morte	Sem desfecho	Total	Medida de frequência/ Risco ou incidência
Hipotermia	356	1093	1449	24,57%
Sem hipotermia	169	1101	1270	13,31%

Como medir a associação entre **exposição** (AH) e **desfecho** (morte)?

Comparação entre riscos: **Risco Relativo**
ou **razão de incidências**

$$\text{RR} = \frac{\text{Incidência expostos}}{\text{Incidência não expostos}}$$



**Medida de associação/
Força da associação**

$$\frac{24,57\%}{13,31\%} = 1,84$$



Interpretação: Bebês MBPN com hipotermia têm quase 2 vezes o risco de morte daqueles normotérmicos
Hipotermia é **fator de risco** para morte neste bebês

de Siqueira Caldas JP, Ferri WAG, Marba STM, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. Eur J Pediatr. 2019 Jul;178(7):1023-1032.

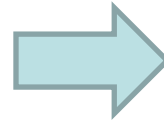
Hipotermia e enterocolite necrosante no grupo 2

	Desfecho: ECN	Sem desfecho	Total	Medida de frequência/ Risco ou incidência
Hipotermia	43	831	874	4,92%
Sem hipotermia	55	662	717	7,67%

Como medir a associação entre **exposição** (AH) e **desfecho** (enterocolite)?

Comparação entre riscos: **Risco Relativo** ou **razão de incidências**

$$\text{RR} = \frac{\text{Incidência expostos}}{\text{Incidência não expostos}}$$



**Medida de associação/
Força da associação**

$$\frac{4,92\%}{7,67\%} = 0,64$$



Interpretação: Bebês MBPN com hipotermia têm menos risco de ECN que aqueles sem hipotermia.

Para este desfecho, hipotermia é **fator protetor**

Interpretando o Risco Relativo

- Medida de força de associação, ou seja, o quanto a exposição aumenta (**risco**) ou diminui (**protege**) a frequência de um desfecho (doença).

RR=1 Os riscos são iguais entre expostos e não expostos. Não há associação entre a exposição e o desfecho estudado.

RR>1 Os riscos são maiores entre expostos. Há associação positiva, ou seja, a exposição se caracteriza como fator de risco para o desfecho.

RR<1 Os riscos são menores entre expostos. Há associação inversa, ou seja, a exposição se caracteriza como fator de proteção para o desfecho.

Avaliação estatística

Hipotermia e
morte no grupo 1

RR = 1.84 (1.56–2.18)

Intervalo de confiança (95%)

Qual é a faixa de valores que o resultado (RR) pode assumir em uma probabilidade de 95%?

ou

Faixa de valores entre os quais podemos ter 95% de confiança de que o resultado estará incluído (95% de confiança do valor estar entre 1,56 e 2,18)

Hipotermia e
morte no grupo 2

RR = 1.16 (0.95–1.41)

P-Valor

Qual é a **probabilidade** de **encontrar um determinado resultado (RR)** a partir de uma **amostra aleatória** e aceitar a hipótese alternativa?

$$P = 0,027$$

- Para haver **significância estatística**, geralmente considera-se que o **p-valor deve ser inferior a 0,05 (5%)**;
- **Outros valores** (por exemplo, 0,10 ou 10%) **podem ser pré-fixados pelo investigador**.

Por que existe uma medida de associação **bruta** (crude) e uma **ajustada**?

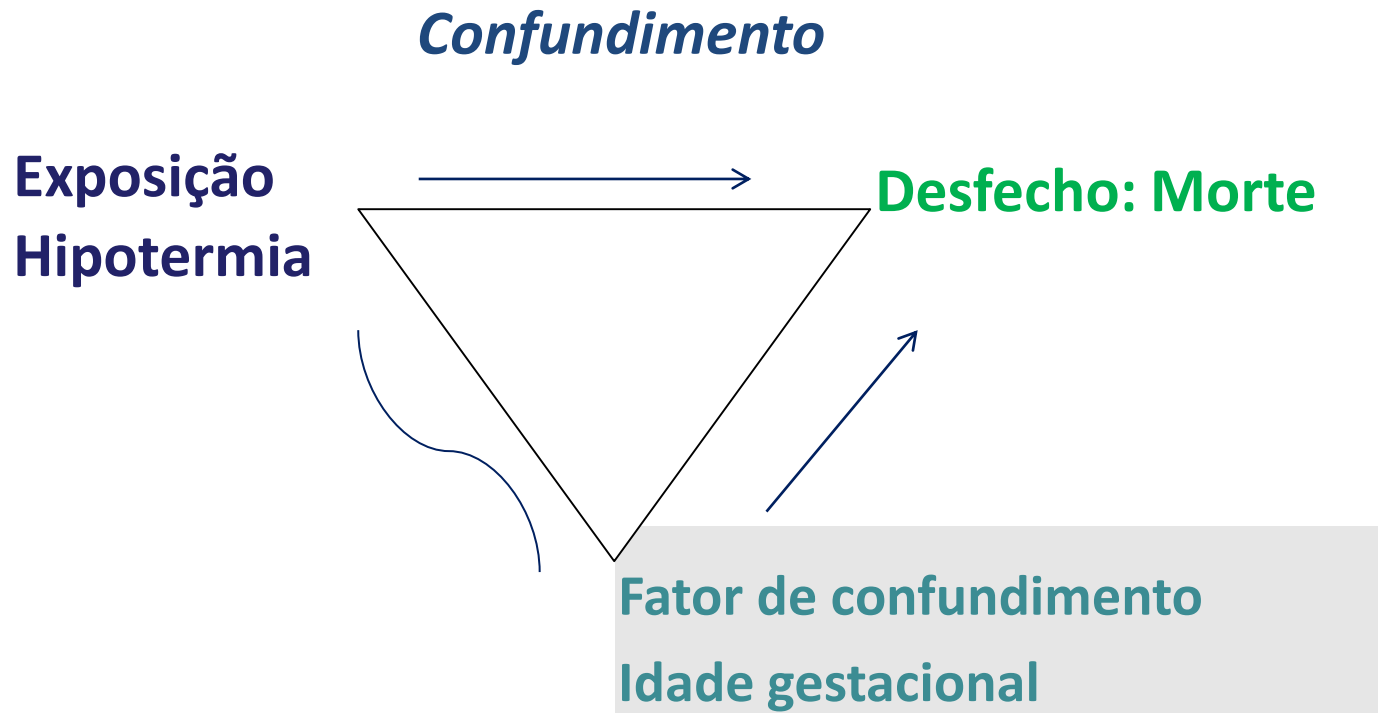
Simple and multiple log-binomial logistic regression analysis group 1 :

Variable		Crude RR (95%CI)*	Adjusted RR (95%CI)*
Hypothermia	In-hospital death		
	Yes No		
Yes	356 (24.57) 1093 (75.43)	1.84 (1.56–2.18)	1.29 (1.07–1.58)
No	169 (13.31) 1101 (86.69)	Ref	Ref



RR and 95% confidence interval (95%CI) were estimated using simple and multiple log-binomial models.

Hipótese multifatorial e fenômeno do confundimento



É um outro fator que, de forma independente, é risco ou proteção para o desfecho.

Este fator está relacionado o com a exposição (maior ou menor frequência entre os expostos)

Este fator não faz parte da cadeia causal entre a exposição e o desfecho

Outras formas de avaliar o Risco: Risco Atribuível (RA)

- Mensuração da **parte do risco** a que está exposto um grupo da população e que é **atribuível exclusivamente ao fator estudado** e não a outros fatores
- Estima o **excesso absoluto de risco** associado a uma exposição
- *Atribuível* expressa a ideia de que, **se a exposição fosse eliminada, o risco observado nessa população seria aquele que observamos nos não expostos**. Portanto, este **excesso** de risco é dito **atribuível à exposição**
- Bastante utilizado na avaliação de impacto de programa de controle de doenças

Risco Atribuível (RA) ou Diferença de Riscos

RA= Risco expostos (Ie)– risco não expostos (Ine)


$$\underline{24,57\%} - 13,31 = 11,26$$

- **11% (excesso de risco que pode ser atribuível à hipotermia)**

Interpretação

Para cada 100 bebês MBPN expostos à hipotermia, em média 24 morrem em 11 destes, a morte é atribuível à exposição

Risco Atribuível Proporcional (RAP) ou Fração Etiológica de Expostos

- É o RA expresso em percentual
- Percentual de doença entre os expostos que é atribuível à exposição
- $RAP = (I_e - I_{ne})/I_e$

- $RAP = [(24,57 - 13,31) / 24,57] \times 100 = 45,8\%$

Exemplo: 46% do risco de morrer entre os bebês expostos à hipotermia são atribuíveis a essa exposição. Portanto, 54% ocorrem devido a outros fatores

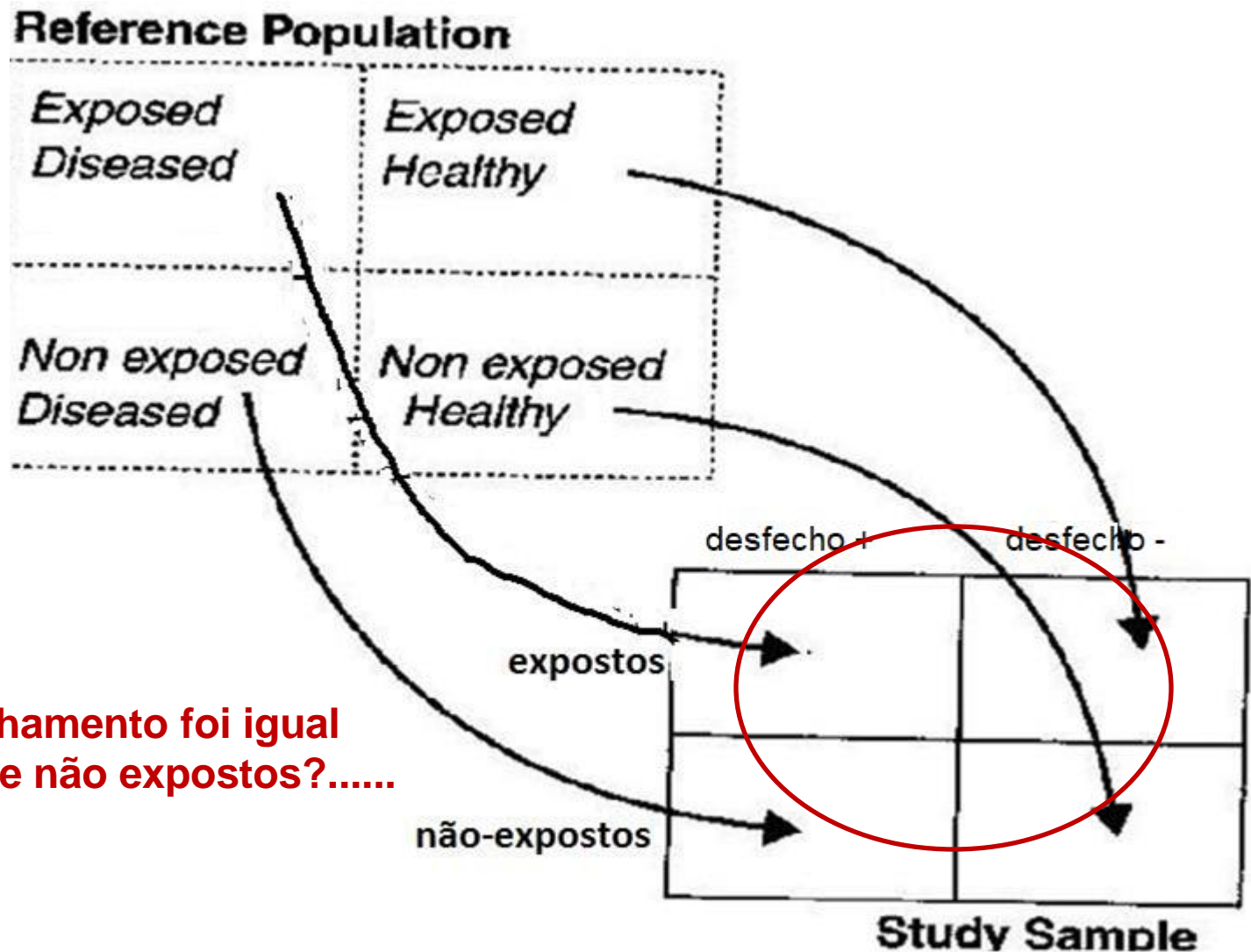
Problemas metodológicos que podem comprometer a validade de um estudo observacional

Confundimento

Vieses

Vieses de seleção

Estudo coorte com viés de seleção



- O acompanhamento foi igual para expostos e não expostos?.....

Considerando que a ECN leva um tempo para ocorrer e supondo: a) que ela ocorre mais no grupo hipotermia e b) que eu tivesse observado todos os bebês, eu teria o seguinte quadro:

	ECN	Sem ECN	
Hipotermia	a 68	b 806	874
Sem H	c 55	d 662	717

RR= 1,01

Como muitos RN morreram precocemente no grupo hipotermia, eu os perdi no acompanhamento para ECN e pode ter ocorrido viés de seleção

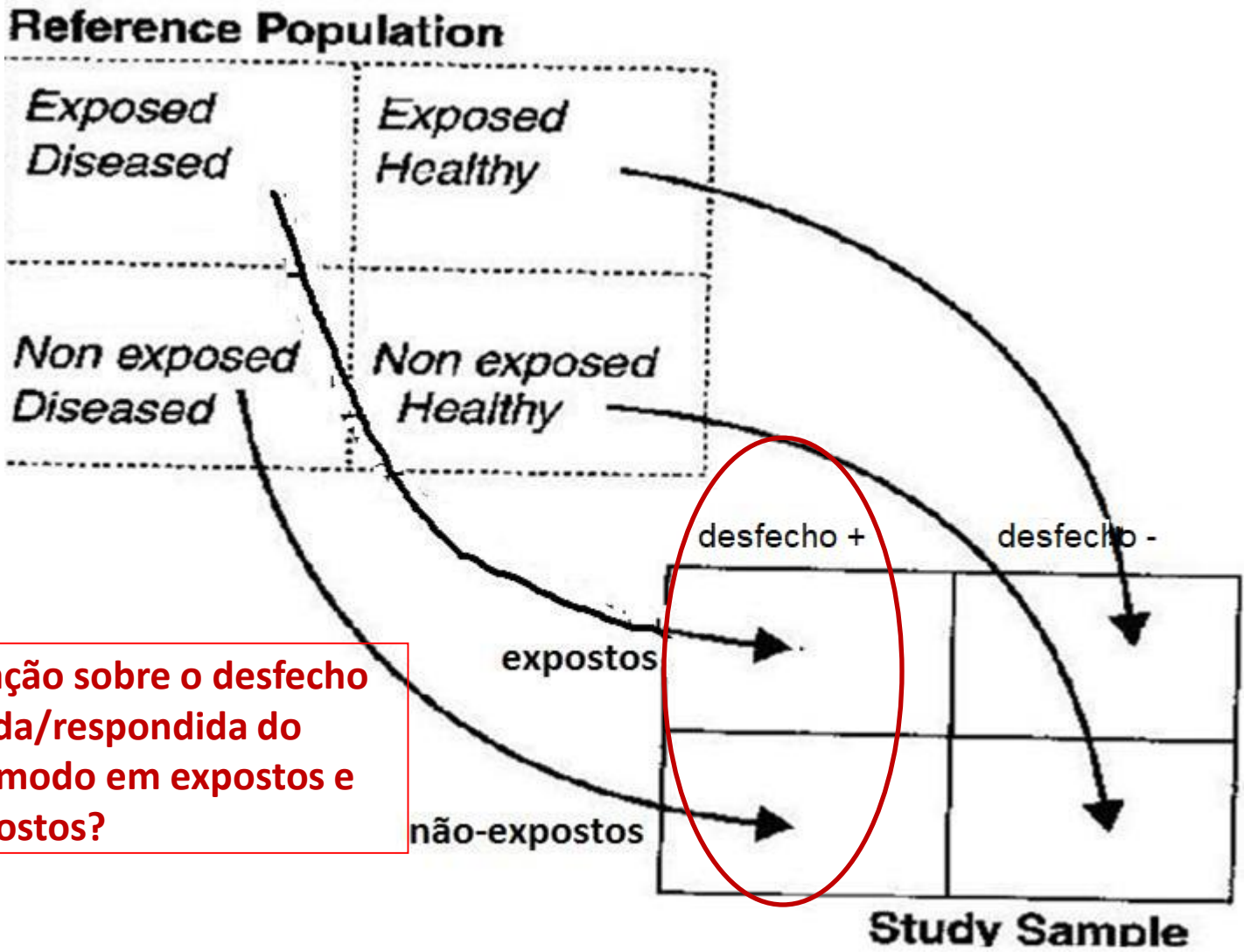
	ECN	Sem ECN	
Hipotermia	a 43	b 831	874
Sem H	c 55	d 662	717

RR = 0,64

Vieses de informação

Estudo coorte com viés de informação

Nos estudos de coorte, o viés de informação ocorre mais no momento de aferir o desfecho



A informação sobre o desfecho foi aferida/respondida do mesmo modo em expostos e não expostos?

Considerando que o exame oftalmológico para retinopatia tem variabilidade e supondo que:
a) o oftalmologista sabe quais bebês sofreram hipotermia, b) o oftalmologista sabe o risco de desenvolver cegueira, eu teria o seguinte quadro:

	ROP		Sem ROP	
Hipotermia	a 18		b 515	533
Sem H	c 6	d 474		484

RR= 2,72

Como o oftalmologista está mais preocupado com o grupo hipotermia, intencionalmente ou não, ele faz um exame mais acurado neste grupo e detecta mais lesões que o esperado, ocorrendo viés de informação

	ECN	Sem ECN	
Hipotermia	a 21	b 512	533
Sem H	c 6	d 478	717

RR = 3,18

Principais características dos estudos observacionais de coorte

- **Amostra inicial não apresenta o desfecho e se diferencia em dois grupos pela exposição ou não exposição ao fator de risco.**
- Acompanhamento da coorte ao longo do tempo: **temporalidade**
- É possível **estabelecer relação causal**
- Permite calcular incidência e acompanha a história natural da doença
- Medida de frequência: **Incidência**
- Medida de associação: **Risco relativo**
- Outras medidas de atribuição de risco: **RA, RAP**
- **Caro, demorado, problemas com perda de seguimento, ruim para desfechos raros ou rapidamente fatais**