

# **E**STUDOS DE COORTE

<b>INTRODUÇÃO</b>	
<b>Definição</b> .....	<b>63</b>
<b>Modelo Conceitual</b> .....	<b>63</b>
<b>TIPOS DE ESTUDO DE COORTE</b>	
<b>Estudo Concorrente ou de Coorte Prospectiva</b> .....	<b>65</b>
<b>Estudo Não-Concorrente ou de Coorte Retrospectiva</b> .....	<b>66</b>
<b>ASPECTOS METODOLÓGICOS</b>	
<b>Cálculo do Tamanho da Amostra</b> .....	<b>67</b>
<b>Amostragem: Recrutamento e Acompanhamento</b> .....	<b>68</b>
<b>Avaliação da Exposição</b> .....	<b>69</b>
<b>Avaliação do Evento de Interesse</b> .....	<b>69</b>
<b>ANÁLISE DOS RESULTADOS</b>	
<b>Medidas de Associação Fator de Risco-Doença</b> .....	<b>70</b>
<b>Pessoas tempo</b> .....	<b>71</b>
<b>Tábua de vida</b> .....	<b>72</b>
<b>Estratificação</b> .....	<b>72</b>
<b>VANTAGENS E LIMITAÇÕES</b> .....	<b>75</b>
<b>ROTEIRO PARA DELINEAR UM ESTUDO DE COORTE</b> .....	<b>77</b>
<b>REFERÊNCIAS PARA LEITURA</b> .....	<b>79</b>
<b>EXERCÍCIOS</b> .....	<b>80</b>
<b>DICIONÁRIO DE BANCO DE DADOS</b> .....	<b>87</b>

## INTRODUÇÃO

### Definição

Estudo de coorte é um tipo de estudo em que o investigador limita-se a observar e analisar a relação existente entre a presença de fatores de riscos ou características e o desenvolvimento de enfermidades, em grupos da população. Este delineamento é também conhecido como prospectivo, longitudinal, de incidência, ou de seguimento. Entretanto, o termo coorte é o mais utilizado. É um estudo longitudinal, onde os participantes são observados por um período de tempo pré-estabelecido, cuja duração é dependente da enfermidade de interesse, para que sejam verificadas mudanças na frequência da ocorrência da enfermidade associadas à presença do fator de risco. Sendo a unidade de observação o indivíduo, o acompanhamento permite detectar as mudanças que ocorreram em todos os participantes do estudo.

O termo coorte vem do latim "cohors", que identificava um décimo das legiões de soldados romanos que marchavam juntos nas campanhas bélicas do Império. Em epidemiologia, coorte identifica um grupo de pessoas com uma experiência em comum.

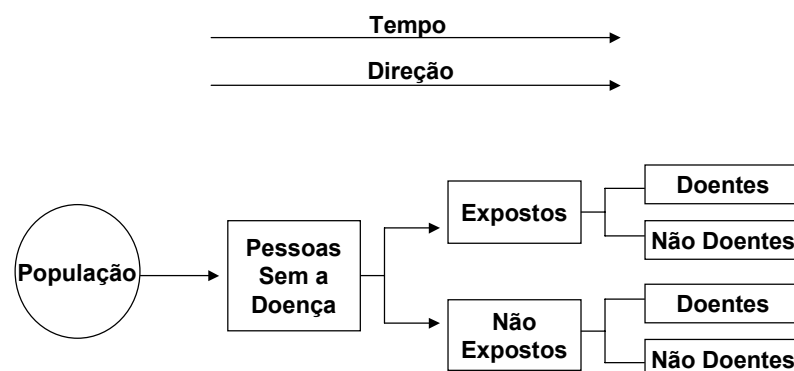
### Modelo Conceitual

O modelo conceitual de um estudo de coorte é relativamente simples: uma amostra representativa da população a ser estudada é selecionada e informações a respeito de algum fator de risco ou característica de interesse são obtidas. Esta amostra é dividida em dois grupos distintos:

(1) os expostos (ou que possuam) ao fator de risco ou característica de interesse

(2) os não expostos (ou que não possuam) ao fator de risco ou característica de interesse. Estes grupos são acompanhados, no tempo, com objetivo de se verificar quais dos seus membros irão desenvolver o evento a ser estudado (infecção, enfermidade, morte ou outro problema de saúde) e, se a exposição prévia se relaciona ou não a ocorrência deste evento. A questão básica a ser respondida em um estudo de coorte é, portanto, a identificação dos efeitos da exposição na incidência do evento de interesse (Figura 1).

Figura 1 - Esquema de um estudo de coorte



Adaptado de Beaglehole et al, 1993

Nos delineamentos mais simples formam-se pelo menos dois grupos, os expostos e os não expostos, de modo que os resultados a serem obtidos (ocorrência da enfermidade) possam ser comparados. A exposição, ao contrário de um estudo experimental, não é controlada; ao investigador cabe apenas observar e mensurar os potenciais fatores de risco (exposição). Nos delineamentos mais complexos, podem ser formados diversos grupos, de acordo com o grau e o tempo de exposição.

Nos estudos de coorte, os registros de ocorrência do evento (infecção, doença ou morte) nos grupos acompanhados, permitem o cálculo das taxas de incidência ou de mortalidade, que são as medidas básicas do risco de adoecer ou de morrer. Estas taxas podem ser calculadas:

- (1) entre aqueles expostos e não expostos ao fator de risco de maior interesse
- (2) entre aqueles expostos a diferentes níveis e por diferentes períodos de tempo ao fator de risco
- (3) entre aqueles expostos a uma combinação destes fatores.

É possível também determinar se as mudanças que possam ter ocorrido nos níveis de exposição durante o acompanhamento, modificaram as taxas sendo calculadas. Desta maneira, por permitir uma medida básica de risco associada à diferentes níveis e tipos de exposição, os estudos de coorte são de grande importância em epidemiologia.

As inferências sobre associação causa-efeito que podem ser derivadas de um estudo de coorte são mais consistentes que as inferências resultantes de um estudo caso-controle. Neste último as conclusões são muitas vezes limitadas pelo modelo conceitual, por erros na seleção de casos e controles, pela representatividade da amostra estudada e por erros na coleta de informações. Portanto, quando possível, é desejável que uma associação doença-fator de risco determinada em um estudo caso-controle seja confirmada através de um estudo de coorte.

Estudos de coorte, muitas vezes chamados de “estudos prospectivos”, têm sido realizados com objetivo de investigar a história natural (aspectos subclínicos e clínicos) de enfermidades e estudar várias características relacionadas à transmissão e à manutenção destas doenças. Para doenças tropicais estes estudos são geralmente realizados em regiões rurais e conduzidos durante um longo período de tempo, em pequenas comunidades que apresentem alta frequência da doença em questão, normalmente doenças endêmicas de evolução crônica (esquistossomose mansoni, doença de Chagas, leishmaniose). Inicialmente é realizado um inquérito epidemiológico através de um estudo transversal para identificar os possíveis fatores de risco (sócio-econômicos, demográficos, biológicos) associados às enfermidades entre os moradores da área. A seguir realiza-se um estudo de coorte, com característica “longitudinal prospectivo”, para acompanhamento dos pacientes assintomáticos e sintomáticos e, em alguns estudos, da coorte de participantes não infectados. Os pacientes são avaliados através de exames periódicos, podendo receber terapêutica disponível; serão acompanhados por longo período de tempo, com objetivo de determinar os marcadores clínicos prognósticos da evolução da enfermidade. Além da avaliação clínica dos pacientes, estes estudos, poderão estimar a prevalência da doença na área, analisar os aspectos descritivos da doença e, dependendo do tempo de acompanhamento e da metodologia empregada, estimar a incidência e identificar fatores de risco para infecção e para o adoecimento.

### TIPOS DE ESTUDO DE COORTE

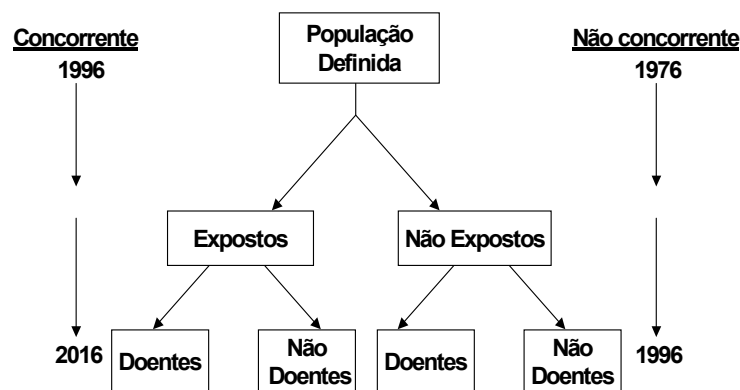
Os estudos de coorte podem ser conduzidos de dois modos distintos:

- (1) estudos concorrentes ou de coorte prospectiva
- (2) estudos não-concorrentes ou de coorte histórica, retrospectiva

Nos estudos concorrentes, indivíduos com e sem exposição ao fator de risco sendo investigado são selecionados no início do estudo e acompanhados por um período especificado de tempo. Nos estudos não-concorrentes, o investigador volta ao passado, onde seleciona os grupos de comparação (com base na exposição ao fator de risco) e “segue” ou “acompanha” estes grupos, através do tempo, geralmente até o presente, por uma variedade de métodos. Como pode ser visto na Figura 2, estes dois tipos de estudos são distintos e envolvem diferentes aspectos metodológicos.

### Estudo Concorrente ou de Coorte Prospectiva

**Figura 2 - Diferença entre um estudo hipotético de coorte concorrente e não-concorrente em relação ao tempo de seleção de expostos e não expostos. Ano de início do estudo: 1996**



Adaptado de Gordis, 1996

Nos estudos concorrentes ou de coorte prospectiva, o epidemiologista identifica e seleciona os grupos expostos e não expostos no momento do início da investigação e os acompanha por um determinado período de tempo.

**Exemplo 1:** uma investigação para estimar o risco associado com a intensidade de contato com água e transmissão da esquistossomose e desenvolvimento da doença.

**Exemplo 2:** um estudo conduzido com objetivo de determinar o risco relacionado à incidência do HIV/AIDS; a identificação dos grupos expostos pode ser feita de acordo com os diversos fatores de risco para a infecção pelo HIV (usuários de drogas injetáveis, homossexuais e/ou bissexuais masculinos, etc) e estes grupos serão acompanhados e comparados à grupos não expostos (ou grupos que apresentem diferentes níveis de exposição), quanto à infecção pelo HIV e posterior desenvolvimento da AIDS.

Em alguns estudos, a exposição já pode estar ocorrendo antes do início da investigação, sendo que a duração e intensidade da exposição podem influenciar o evento de interesse. Nestes casos pode-se estimar a duração e a intensidade desta exposição através da utilização de instrumentos como questionários ou entrevistas, prontuários médicos ou testes diagnósticos. Deve ficar claro, entretanto, que em muitas investigações, será impossível determinar o início exato da exposição.

**Exemplo 1:** desnutrição crônica como fator de risco para o desenvolvimento de infecção pulmonar.

**Exemplo 2:** infecção por leishmaniose como fator de risco para o desenvolvimento de formas

clínicas da doença. Em ambos os exemplos os participantes expostos podem ter sido infectados há muito tempo, sendo impossível precisar a data da infecção.

Dependendo da enfermidade e dos objetivos do estudo, o tempo de seguimento dos grupos expostos e não expostos pode variar de horas a décadas. Nas enfermidades infecciosas com curto período de incubação, os resultados são obtidos rapidamente; naquelas com longo período de incubação ou de latência, o tempo de seguimento costuma ser bastante longo. Nestes estudos, as dificuldades operacionais são grandes, principalmente quando são considerados o custo, as modificações que podem ocorrer na fase de coleta dos dados e as perdas que seguramente ocorrerão durante o acompanhamento dos participantes.

Exemplo: o estudo de coorte concorrente realizado em Pelotas, Rio Grande do Sul, com objetivo de avaliar a influência de uma série de fatores (perinatais, demográficos, ambientais, alimentares e assistenciais) sobre a saúde infantil. Foram identificadas em 1982, todas as crianças nascidas naquela cidade, que foram acompanhadas prospectivamente durante os primeiros anos de suas vidas para monitorar a ocorrência de vários problemas de saúde.

### Estudo Não-Concorrente ou de Coorte Retrospectiva

Nos estudos não-concorrentes ou de coorte retrospectiva, a identificação dos grupos expostos e não expostos é feita em algum momento do passado e estes grupos são então “seguidos” ou “acompanhados”, usualmente até o passado recente ou presente (ou ocasionalmente até o futuro), com objetivo de se identificar as experiências de morbidade ou mortalidade que tenham ocorrido nos participantes destes grupos. É uma investigação que se inicia no passado, no momento em que a exposição ocorreu, mas conserva o princípio básico dos estudos de coorte: exposição em direção ao evento.

Os estudos não-concorrentes raramente podem ser conduzidos em uma amostra geral da população; para que isto ocorra, é necessário que o investigador tenha acesso às informações sobre a exposição ao fator de risco no passado, ou seja, no início da investigação. Somente se estas informações estiverem disponíveis será possível identificar amostras de participantes expostos e não expostos e acompanhar estes indivíduos selecionados. Exemplo: para investigar os efeitos da exposição à intoxicação alimentar os participantes do estudo seriam indivíduos que comeram e os que não comeram de um determinado *buffet*. Para exposições que ocorreram há muito tempo no passado a disponibilidade de informações pode ser limitada havendo necessidade de se recorrer à informações existentes em prontuários médicos, dados sobre a intensidade e duração da exposição, etc. Quando o evento de interesse for o óbito, as informações poderão ser obtidas mais facilmente, através das declarações de óbito, que é um documento legal.

Em consequência do tempo e de recursos financeiros necessários à condução de um estudo de coorte prospectiva, muitas vezes a escolha de um delineamento epidemiológico se faz entre um estudo de coorte histórica ou um estudo de caso-controle. Estes estudos têm em comum a vantagem de não ser necessário esperar um longo período de tempo para o aparecimento de casos da doença. Para doenças raras, o estudo caso-controle é o delineamento ideal por identificar casos em número suficiente para realização de análises consistentes. Para exposições de baixa prevalência, a coorte histórica poderá ser o único delineamento capaz de assegurar um número adequado de participantes expostos.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS

### Cálculo do Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra necessária para realizar um estudo de coorte pode ser estimado através de fórmulas encontradas em livros de epidemiologia ou estatística, ou através de pacotes de programas de computador. Para o cálculo do tamanho da amostra, é necessário que o investigador defina alguns parâmetros ainda na fase de planejamento do estudo; o programa EpiInfo, utiliza os seguintes parâmetros:

- (1) Razão entre participantes expostos e não expostos (geralmente esta razão é de um (1) participante exposto para um (1) participante não exposto).
- (2) Valor mínimo do Risco Relativo (RR) a ser detectado: um valor aceitável do RR, que se detectado, permitirá concluir que existe associação entre o fator de risco e a doença.
- (3) Frequência do evento de interesse no grupo de não exposto ( $p_0$ ): a revisão de literatura permitirá estimar este valor.
- (4) Nível de significância ( $\alpha$ ): geralmente é especificado o valor de 0,05 que significa uma chance em 20 de se cometer o erro tipo I, isto é, de concluir que a exposição é relacionada ao evento de interesse quando na realidade isto não ocorre.
- (5) Poder do teste ( $1-\beta$ ): geralmente é especificado um valor entre 80% e 90%. Quando especificado em 80% teríamos 20% de probabilidade de se cometer o erro tipo II ( $\beta$ ), ou seja, de concluir que a exposição não é relacionada ao evento de interesse, quando isto ocorre na realidade.

Exemplo: cálculo do tamanho da amostra para um estudo de coorte prospectiva de um ano, planejado com o objetivo de investigar a incidência de tuberculose em indivíduos HIV positivos e que são PPD positivo e PPD negativo.

- (1) Razão entre expostos e não expostos: 1:1
- (2) Valor do Risco a ser detectado: 2
- (3) Frequência do evento nos não expostos: 8,0%
- (4) Valor de Alfa: 0,05
- (5) Poder estatístico: 0,80

A amostra necessária para condução deste estudo será de 566 indivíduos HIV(+) sendo 283 PPD(+) e de 283 PPD(-).

Dois aspectos importantes: (1) quanto maior o valor de RR, menor será o tamanho da amostra a ser estudada; um RR menor, exigirá amostra de maior tamanho; (2) os valores especificados para os parâmetros (erros alfa e beta, razão expostos/não expostos, frequência do evento entre os não expostos e, principalmente o risco relativo mínimo a ser detectado), quando modificados, alteram o tamanho da amostra.

O estudo poderá ser inviabilizado pelo número de participantes necessário à sua realização. Caberá ao investigador decidir a viabilidade de sua execução, considerando os recursos financeiros, e o tempo disponível e os riscos mínimos a serem detectados, que realmente tenham significado clínico ou biológico.

### Amostragem: Recrutamento e Acompanhamento

Os critérios de elegibilidade para inclusão dos participantes na investigação devem ser estabelecidos no protocolo. É importante certificar que, na ocasião da seleção, o participante não esteja com a doença de interesse ou com outras enfermidades conseqüentes da exposição. Nos estudos concorrentes, a exposição é determinada por observação e/ou exame da população (ou de uma amostra representativa desta população). É sempre desejável que se determine o tempo e a intensidade da exposição a que estiveram (ou estão) submetidos os participantes.

A escolha do grupo de comparação (não expostos) deve obedecer os mesmos critérios empregados para seleção do grupo de expostos. Se os participantes são selecionados através de uma amostra da população, classificados de acordo com a presença ou não da exposição, então o estudo é de comparação interna. O uso de grupos de comparação interna (1) aumenta a probabilidade dos membros de ambas as coortes pertencerem a subgrupos similares da população e (2) implica que eles serão submetidos aos mesmos procedimentos durante o tempo de seguimento, tendo portanto a mesma chance de ter a doença detectada.

Em alguns estudos, quando não houver a disponibilidade de grupos de comparação interna, só a comparação externa poderá ser utilizada. Nestes casos, o grupo não exposto é selecionado como uma amostra da população geral de onde o grupo exposto foi identificado e os dois grupos podem diferir em relação a outros fatores de risco e quanto à qualidade do monitoramento.

É importante que os participantes sejam informados sobre os objetivos da investigação e que concordem em participar, através de consentimento pós-informado. Isto é essencial do ponto de vista ético e poderá garantir uma maior adesão ao estudo.

O maior problema metodológico associado à um estudo de coorte é o de manter o seguimento (aderência) da população selecionada. Métodos para contatos periódicos com a amostra de participantes devem ser estabelecidos com objetivo de minimizar as perdas (taxa de atrito). No início do estudo, deve ser programada e informada ao participante a frequência das visitas domiciliares, dos contatos telefônicos, das cartas ou telegramas. Devem também ser obtidos nomes e endereços de parentes ou de amigos, de maneira que o contato possa ser estabelecido mesmo com aqueles que mudarem da área de estudo. Deve ser ressaltada a importância do acompanhamento e de que todo esforço será feito no sentido de garantir sua participação, respeitando os limites estabelecidos no seu recrutamento.

Apesar de todos estes esforços, em um estudo de coorte uma percentagem dos participantes será sempre perdida durante o seguimento. A possibilidade de introdução de vícios devem ser sempre investigada quando o seguimento não atingir 95% da amostra selecionada. Em estudos quando o evento de interesse é o óbito, será quase sempre possível obter informações sobre os participantes perdidos (vivos ou mortos) através das declarações de óbito. Quando o interesse for adoecimento, é possível comparar os participantes que permaneceram no estudos com aqueles perdidos no acompanhamento, com relação à algumas características coletadas no início do estudo. Se as características forem semelhantes, a possibilidade de que vícios não tenham sido introduzidos no estudo é fortalecida, ou seja, não foram detectadas evidências de perda diferencial.

Em estudos de coorte não-concorrente, principalmente quando as informações sobre exposição e acompanhamento são de longo tempo (vinte ou trinta anos atrás), o maior problema é o da qualidade das informações. Métodos diagnósticos (enfermidade) ou de identificação e mensuração (exposição) podem ter mudado através do tempo, tornando as comparações impossíveis de serem realizadas.

### Avaliação da Exposição

Um dos aspectos importantes nas investigações de coorte é a classificação dos indivíduos nos grupos expostos e não-expostos. Se os participantes não forem corretamente classificados, o estudo fica seriamente comprometido. As técnicas usadas para medir a exposição podem variar consideravelmente em diferentes estudos e para diferentes fatores de risco. A exposição é obtida através de entrevistas ou questionários, testes de laboratórios, avaliações clínicas ou biológicas, prontuários médicos; os membros da coorte podem então ser classificados em várias categorias da exposição, incluindo a ausência à exposição.

Em estudos prospectivos para doenças infecciosas, outras características devem ser observadas na identificação da exposição. A presença, duração e intensidade da exposição ao agente infeccioso depende da fonte de infecção e dos meios de transmissibilidade do agente. Quando a fonte de infecção e o período de transmissão são bem definidos e de um só tipo, a divisão em grupos expostos e não expostos poderá ser simples. Exemplo: na epidemia de cólera em Londres, estudada por Snow, pôde ser facilmente identificado aqueles que utilizavam e que não utilizavam água de uma determinada fonte de abastecimento (exposição).

Entretanto, quando existem múltiplas fontes de exposição ou diferentes meios de transmissão, a classificação de expostos e não expostos pode ser difícil. Quando as investigações sobre doenças infecciosas são conduzidas com o propósito de se estabelecer a natureza da exposição e os meios de transmissão, o tempo médio entre a exposição e o aparecimento da doença entre os expostos é normalmente utilizado. As investigações de toxi-infecções alimentares são um bom exemplo: se altas taxas de doenças ocorrem entre os indivíduos que comeram um alimento específico em um determinado tempo e lugar, então a provável fonte de infecção e modo de transmissão pode ser identificados.

Durante o desenvolvimento do estudo podem ocorrer mudanças na exposição aos fatores de riscos: (1) os participantes podem trocar de atividade; (2) mulheres podem modificar os métodos anticoncepcionais utilizados; (3) homo ou bissexuais masculinos podem modificar hábitos (ou intensidade) sexuais, etc. A própria participação no estudo pode levar os membros da coorte a alterarem sua exposição em consequência das informações recebidas: os participantes de um estudo sobre nutrição, questionados sobre hábitos alimentares, podem alterar sua alimentação. Quando isto ocorre, o investigador não tem controle em relação à estas mudanças; os participantes são livres para escolher e em muitos casos as modificações são desejáveis. Entretanto, é importante registrar durante o estudo todas as mudanças que ocorrerem, suas razões e os diferentes períodos de exposição, para consideração na análise. Em alguns casos, estas modificações podem ocorrer de maneira alheia ao estudo: modificação em um fator ambiental que pode alterar sensivelmente o grau de exposição.

Nos estudos de coorte não-concorrente, quando a exposição ocorreu muitos anos antes do estudo ser iniciado, as informações podem ser insuficientes para classificação em nível e duração e, muitas vezes, somente uma classificação de expostos e não expostos pode ser utilizada. A inexistência destas informações impossibilita avaliar a existência de uma relação dose-resposta entre a exposição e a doença. A utilização de informações sobre exposição, coletadas unicamente de fontes disponíveis, apresenta várias limitações: na sua grande maioria, os dados foram coletados com outras finalidades que não aquelas propostas no estudo.

### Avaliação do Evento de Interesse

Em estudos concorrentes, informações para identificar a enfermidade ou morte são coletadas em exames clínicos, exames de laboratório, entrevistas ou questionário, revisão de prontuários médicos, revisão da declaração de óbito, realizadas periodicamente durante o desenvolvimento do estudo. A periodicidade depende primariamente da enfermidade que está sendo investigada. É também



importante obter informações de outras características dos grupos de estudo, tais como idade, sexo, ocupação e outros fatores de interesse com a finalidade de identificar outras variáveis que possam estar relacionados à doença ou à exposição.

Em muitos estudos, o evento de interesse é a mortalidade por uma enfermidade específica. Suas limitações serão aquelas inerentes à utilização da declaração de óbitos como fonte de dados: qualidade no preenchimento da declaração, erro na classificação da causa básica de morte, erro na codificação, etc. O estudo será também limitado às informações contidas na declaração de óbito.

A determinação da incidência depende particularmente da doença sendo estudada e das fontes de informação que estão sendo utilizadas. Independente dos métodos utilizados, os procedimentos para identificação de doenças deverão ser os mesmos para os expostos e os não expostos. Sempre que possível, para evitar vícios, o diagnóstico clínico ou laboratorial da enfermidade deve ser realizado por profissionais que desconheçam a categoria de exposição do participante.

Quando são utilizados prontuários médicos para determinar a ocorrência de doenças, é necessário atenção especial, pois as informações coletadas de diferentes hospitais e clínicas podem não ser padronizadas, os critérios diagnósticos utilizados podem variar de um clínico para outro e alguns prontuários podem ser mais completos do que outros.

Os expostos podem buscar mais atenção médica comparados aos não expostos: neste caso a ocorrência da doença pode ser superestimada, criando uma falsa associação (espúria).

A definição de caso (evento de interesse) deve basear-se em testes sensíveis e específicos, principalmente para aquelas doenças com alto percentual de formas subclínicas ou assintomáticas.

Em doenças com baixas taxas de letalidade, a mortalidade não deve ser escolhida como evento de interesse: doenças parasitárias endêmicas não são fatais e sinais e sintomas clínicos são mais adequados como evento de interesse.

Nos estudos de coorte não-concorrente, os problemas são semelhantes aqueles já discutidos quanto à exposição. Entretanto, se as perdas não forem diferenciais, ou seja, iguais entre os expostos e os não expostos, a relação entre as taxas dos eventos será válida (não viciada), embora as taxas calculadas possam sub ou super-estimar estes eventos.

## ANÁLISE DOS RESULTADOS

### Medidas de Associação Fator de Risco-Doença

Como já discutido anteriormente, em um estudo de coorte os dados coletados referem-se (1) à informações sobre a exposição dos participantes à um determinado fator de risco e (2) e ao desenvolvimento da doença específica em decorrência da exposição. Taxas de incidência (ou mortalidade) serão então calculadas para (1) o grupo de participantes expostos e (2) o grupo de participantes não expostos ao fator de risco sendo investigado. O objetivo será o de verificar se a taxa de incidência entre os expostos,  $a/(a+b)$  é maior do que a taxa de incidência entre aqueles não expostos,  $c/(c+d)$  (Tabela 1); se isto for observado, aceita-se a existência de uma associação entre o fator de risco investigado e o subsequente desenvolvimento da doença.

Tabela 1. Estrutura dos Estudos de Coorte

Exposição ou Característica	Desenvolverão doença		Total
	Sim	Não	
Presente (Expostos)	a	b	a+b
Ausentes (Não expostos)	c	d	c+d

O próximo passo será determinar a “força” desta associação através do cálculo do **RISCO RELATIVO (RR)**, definido como “a razão (ou o quociente) entre a taxa de incidência da doença no grupo exposto e a taxa de incidência da doença no grupo não exposto”.

$$RR = \frac{\text{Tx Incidência Grupo Exposto}}{\text{Tx Incidência Grupo Não Exposto}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Um RR = 1 indica não haver associação entre o fator de risco e a enfermidade; a medida em que o valor do RR aumenta (afasta-se de 1), aumenta também a “força” desta associação. A magnitude do RR reflete, portanto, a força da associação fator de risco-doença. Fórmulas para cálculo do intervalo de confiança do RR estão disponíveis para testar sua significância estatística. Este procedimento é indicado para aqueles estudos onde o tempo de seguimento é uniforme e constante para todos os participantes no estudo.

Vários estudos de coorte, entretanto, sejam prospectivos ou históricos, requerem observações por períodos de tempo variáveis e prolongados. Durante a investigação, alguns participantes podem ser “perdidos” do estudo (recusas, abandonos, etc) ou morrerem em épocas diferentes; em consequência, a amostra sendo estudada estaria sob observação durante intervalos de tempo não uniformes. Em outros estudos, os participantes podem ser recrutados ou entram na investigação em datas diferentes (durante um período de tempo estabelecido) e se o estudo for encerrado em uma data pré-fixada, eles terão sido observados por períodos variáveis de tempo. Nestas situações, os resultados devem ser analisados utilizando-se:

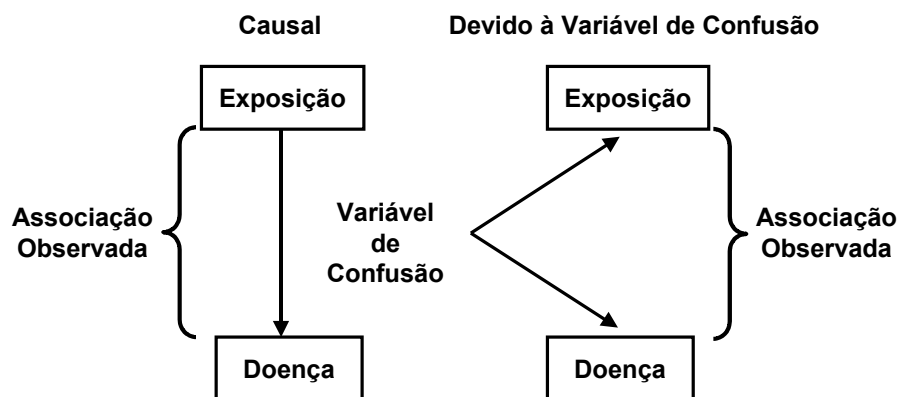
- (1) pessoas/tempo de observação como denominador para cálculo das taxas de incidência ou mortalidade ou
- (2) tábua de vida (análise de sobrevivência), para cálculo da incidência ou mortalidade acumulada.

**Pessoas tempo** - O conceito de pessoas/tempo de observação é freqüentemente usado como denominador para determinação de taxas em estudos de coorte, principalmente quando a existência de várias características (idade, sexo, grupo étnico, etc) e diferentes tempos de seguimento dificultam, ou mesmo impossibilitam, os cálculos necessários para a elaboração de uma tábua de vida. Leva em consideração tanto o número de pessoas que estão sendo observadas, quanto a duração dos períodos de observação, permitindo expressar em uma única estatística - eventos por pessoas/tempo de observação - o período de tempo em que um número variável de pessoas são expostas ao risco deste evento. A principal limitação para uso de pessoas/tempo é a premissa de que o risco da ocorrência de um evento por unidade de tempo é constante durante o período de observação; entretanto, este pressuposto é aceitável na maioria das investigações.

**Tábua de vida** - A análise de sobrevivência (tábuas de vida) é considerada por vários epidemiologistas como o método de escolha para análise de estudos de coorte, permitindo o cálculo da probabilidade de um evento por período de tempo especificado. O RR pode ser computado como a razão entre estas probabilidades. Este método deve ser utilizado quando as premissas para o uso de pessoas/tempo não puderem ser satisfeitas.

O RR calculado através de qualquer dos métodos acima discutidos é conhecido como RR “não ajustado”; não leva em consideração um possível efeito de outras variáveis, conhecidas como variáveis “de confusão”, que podem se intrometer na associação fator de risco-enfermidade. Uma variável de confusão é uma variável externa ou fator secundário que “confunde” a associação entre o fator de risco (exposição) e a enfermidade, super ou sub estimando o valor do RR encontrado (Figura 3).

Figura 3. Variável de Confusão



Para que uma variável seja de confusão deve preencher três critérios:

- (1) estar associada à exposição de interesse
- (2) ser um fator de risco para a enfermidade, independente da exposição de interesse e
- (3) não constituir elo de ligação entre a exposição e a enfermidade.

**Estratificação** - Quando não for indicado ajustar o efeito da variável de confusão no planejamento do estudo (emparelhamento pela variável de confusão), utilizam-se métodos na análise de dados para neutralizar seu efeito. O ajuste pode ser realizado através da estratificação dos dados pelas possíveis variáveis de confusão em múltiplas tabelas 2x2, para o cálculo do RR nos estratos e do RR ajustado (técnica de Mantel-Haenszel), que é comparado ao RR não ajustado. Uma diferença estatisticamente significativa indica a presença da variável de confusão. Modelos estatísticos, como o modelo múltiplo logístico de Cox, permitem ajustar simultaneamente para o efeito de vários fatores de confusão.

O exemplo abaixo mostra um estudo de coorte (hipotético) para investigar em indivíduos com infecção pelo *M. tuberculosis* (exposição) com e sem infecção pelo HIV (variável de confusão) o desenvolvimento de tuberculose pulmonar.

**Fator de Risco Principal (exposição):** Infecção pelo *M. tuberculosis*

**Enfermidade (evento):** Tuberculose pulmonar

**Variável de Confusão:** Infecção pelo HIV

- (1) **RR NÃO AJUSTADO:** Fator de Risco Principal (Infecção pelo *M. tuberculosis*) x Tuberculose pulmonar

Infecção <i>M. tuberculosis</i>	Tuberculose Pulmonar		Total
	Sim	Não	
Presente	39	701	740
Ausente	27	1244	1271

$$RR = \frac{39/740}{27/1271} = 2,48$$

**RR não ajustado** = 2,48

Intervalo de 95% de Confiança = 1,53 - 4,02

- (2) Analisar se a infecção pelo HIV (possível variável de confusão) está associada à doença e à exposição:

- a) Associada à Tuberculose Pulmonar?

Infecção pelo HIV	Tuberculose Pulmonar		Total
	Sim	Não	
Sim	23	180	203
Não	43	1765	1808

$$RR = \frac{22/203}{43/1808} = 4,76$$

Intervalo de 95% de Confiança = 2,93 - 7,74

b) Associada à infecção pelo *M. tuberculosis*?

Infecção pelo HIV	<i>M. tuberculosis</i>		Total
	Sim	Não	
Sim	124	79	203
Não	616	1192	1808

$$RR = \frac{124/203}{616/1808} = 1,79$$

Intervalo de 95% de Confiança = 1,58 - 2,04

(3) Ajustamento para variável de confusão: Infecção pelo HIV

a) Primeiro estrato = HIV(+)

Infecção <i>M. tuberculosis</i>	Tuberculose Pulmonar		Total
	Sim	Não	
Presente	17	107	124
Ausente	6	73	79

$$RR = \frac{17/124}{6/79} = 1,81$$

Intervalo de 95% de Confiança = 0,74 - 4,38

b) Segundo estrato = HIV(-)

Infecção <i>M. tuberculosis</i>	Tuberculose Pulmonar		Total
	Sim	Não	
Presente	22	594	616
Ausente	21	1171	1192

$$RR = \frac{22/616}{21/1192} = 2,03$$

Intervalo de 95% de Confiança = 1,12 - 3,66

(4) *Cálculo do RR ajustado* - O RR ajustado pelo método de Mantel-Haenszel é uma média ponderada dos valores dos estratos. A fórmula para cálculo pode ser encontrada nos textos avançados em Epidemiologia. Esta estimativa pode ser calculada diretamente no programa EpiInfo.

RR ajustado = 1,95

Intervalo de 95% de Confiança = 1,19 - 3,19

(5) *Interpretação*: O valor do RR não ajustado foi 2,48 e após o ajustamento e remoção do efeito da variável de confusão, o valor do RR decresceu para 1,95. A infecção pelo HIV neste estudo é uma variável de confusão; super-estimou o valor de RR.

## VANTAGENS E LIMITAÇÕES

### Vantagens

- 1) Os estudos de coorte permitem o cálculo do risco de desenvolver (ou falecer) uma determinada enfermidade em indivíduos expostos a um fator de risco específico em relação aqueles não expostos à este mesmo fator de risco.
- 2) O estabelecimento de critérios e procedimentos para condução do estudo antes que este se inicie, faz com que os dados sobre a exposição e a doença possam ser de excelente qualidade; os dados são coletados durante a realização do estudo. Decresce, portanto, a possibilidade de introdução de vícios ao se obter informações.
- 3) Relações entre o fator de risco de interesse e outras enfermidades podem ser investigadas; todo espectro de morbidade (gravidade) e/ou mortalidade pode ser estudado. Durante o planejamento é importante definir quais serão os eventos a serem avaliados durante o acompanhamento e o evento final do estudo. Ao contrário, nos estudos de caso-controle, uma única doença é selecionada.
- 4) Dependendo da característica e da enfermidade sendo investigadas, informações sobre aqueles participantes nos quais houve mudança de exposição ao fator de risco podem ser obtidas.
- 5) Não apresentam problemas éticos quanto à decisão em expor os participantes a fatores de risco ou tratamento como ocorre nos estudos experimentais
- 6) A seleção dos controles ao contrário dos estudos de caso-controle é relativamente simples.

### Limitações

- 1) Além do alto custo, são mais difíceis de serem conduzidos, principalmente em estudos de longa duração. Mudanças administrativas e dificuldades de financiamento podem comprometer a realização do estudo.
- 2) Como requerem exames periódicos de toda a amostra, o fato de participar em um estudo pode influenciar o comportamento do exposto ou do não exposto em relação ao fator de risco de interesse e, conseqüentemente, ao desenvolvimento da enfermidade estudada.
- 3) São ineficientes para doenças raras, pois necessitam de grandes amostras para que Riscos Relativos significantes possam ser calculados.
- 4) As perdas durante o seguimento podem ser grandes, principalmente em estudo de longa duração.
- 5) Ausência de informações sobre exposição e sobre morbidade para a realização de estudos de coorte histórica.
- 6) Mudanças na categoria de exposição podem levar a erros de classificação.
- 7) Um problema comum aos estudos de observação é o de separar os efeitos da exposição principal daqueles produzidos pelos demais fatores ou variáveis extrínsecas. As variáveis extrínsecas ou de confusão podem mascarar uma possível associação entre o fator de exposição e enfermidade, super ou sub estimando os resultados.

## ROTEIRO PARA DELINEAR UM ESTUDO DE COORTE

### ① *Defina com clareza a pergunta a ser respondida pela investigação*

- . formule a hipótese a ser testada, o objetivo geral e os objetivos específicos que serão investigados

### ② *Esclareça os critérios para definição de expostos e não expostos*

- . exames laboratoriais, clínicos ou informações que deverão ser coletadas
- . certeza da existência de informações sobre a exposição, principalmente para as coortes históricas

### ③ *Defina a população de referência a ser amostrada*

- . grupo populacional do qual serão recrutados os indivíduos expostos e não expostos
- . esclareça a fonte de seleção dos expostos e não expostos: serviços de saúde, grupos da população, indústrias, etc
- . para coortes retrospectivas certifique-se da existência de grupos de não expostos adequados para comparações

### ④ *Calcule o tamanho da amostra*

- . defina a relação entre expostos e não expostos
- . estabeleça o nível de significância e o poder estatístico do estudo
- . informe o valor mínimo do Risco Relativo que se detectado permitirá inferir que existe associação entre a exposição e o evento
- . estime a frequência aproximada do evento na população geral (não expostos)
- . certifique-se da factibilidade do estudo em termos logísticos e de tempo de recrutamento dos participantes
- . estime o tempo de acompanhamento versus “ponto final” do estudo

### ⑤ *Elabore os instrumentos para coleta de informações*

- . defina as informações que serão coletadas e as escalas de medidas das variáveis
- . elabore formulários para coleta de dados através de entrevistas, prontuários ou registros especiais
- . elabore manuais de instruções com informações e definições das questões para coleta de informações

### ⑥ *Defina os métodos diagnósticos para identificação do evento*

- . defina os eventos que serão avaliados durante o acompanhamento e o evento final de interesse
- . defina a interpretação dos métodos laboratoriais, exames clínicos
- . esclareça a periodicidade que serão realizados os exames durante o acompanhamento



## ROTEIRO PARA DELINEAR UM ESTUDO DE COORTE

### ⑦ *Especifique os critérios de elegibilidade e as questões éticas*

- . faixa etária, sexo, condições biológicas e físicas
- . formas de recrutamento dos participantes
- . procedimentos para obtenção do consentimento pós-informado
- . estratégias de garantir a confiabilidade das informações coletadas
- . assistência média aos participantes que apresentarem o evento durante o acompanhamento

### ⑧ *Descreva a metodologia de acompanhamento dos participantes*

- . tempo de acompanhamento
- . formas e periodicidade de contato com os participantes
- . estratégias para minimizar as perdas de seguimento

### ⑨ *Descreva as etapas da análise de dados*

- . especifique as comparações que serão realizadas (proporções, médias) entre os grupos expostos e não expostos
- . calcule a incidência do evento de interesse entre expostos e não expostos e o Risco Relativo
- . escreva a análise que será adotada: univariada, multivariada, pessoas/tempo, análise de sobrevida

## REFERÊNCIAS PARA LEITURA

- Beaglehole R, Bonita R & Kjellstrom. *Basic Epidemiology*. World Health Organization, Geneva, 1993.
- Breslow NE & Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research*. Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publications No. 82, 1987.
- Gordis L. *Epidemiology*. Philadelphia, Editora W.B. Saunders Company, 1996.
- Khan HA & Christopher TS. *Statistical Methods in Epidemiology*. New York, Editora Oxford University Press, 1989.
- Kelsey JL, Thompson WD & Evans AS. *Methods in Observational Epidemiology*. New York, Editora Oxford University Press, 1986.
- Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. 3 ed., New York, Editora Oxford University Press, 1995.
- Lilienfeld DE & Stolley P. *Foundations of Epidemiology*. 3 ed. New York, Editora Oxford University Press, 1994.
- Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e Prática*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan SA, 1995.
- Victora CG, Barros FC & Vaughan JP. *Epidemiologia da desigualdade: um estudo longitudinal de 6.000 crianças brasileiras*. São Paulo, Editora Hulcitech, 1988.

**EXERCÍCIOS**

**Arquivos:** coortebh.rec  
ghanabl.rec  
ghanafcl.rec  
ghanapre.rec  
ghanapos.rec  
ghanasmc.rec  
ghanasm.rec

**1. Projeto Horizonte: Coorte de homossexuais e bissexuais masculinos HIV negativos:** Um estudo de coorte aberta de homossexuais e bissexuais masculinos, HIV negativos, está sendo conduzido com os seguintes objetivos: (1) avaliar a incidência da infecção pelo HIV, (2) avaliar a possibilidade de acompanhamento desta população por um período de tempo, (3) avaliar o impacto das medidas de intervenção e (4) avaliar a possibilidade de realizar futuros ensaios clínicos. Entre 1994 e 1999, foram recrutados 470 voluntários para o estudo, acompanhados semestralmente através de entrevistas (epidemiológica e comportamental) exames clínicos e testes sorológicos para HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis. Detalhes da metodologia estão na referência Carneiro et al, JAIDS, 2000. A análise de dados foi planejada para: (1) estudar as características dos participantes ao ingressarem na coorte, (2) analisar as perdas ocorridas durante a fase inicial do seguimento, (3) avaliar os fatores de risco associados a infecção pelo HIV e (4) calcular a incidência da infecção pelo HIV, utilizando pessoa-tempo de acompanhamento.

**Questão 1.** Faça uma análise descritiva dos participantes admitidos no estudo durante o período de tempo utilizando as variáveis: idade, escola, trabalha, etnia, renda, passivo, parfixo, parocas, vacinas.

**Notas 1:**

```
READ COORTEBH.REC
SELECT IDADE <> 99
MEANS IDADE /N
SELECT
SELECT ESCOLA <> 9
FREQ ESCOLA
SELECT
SELECT TRABALHA <> 9
FREQ TRABALHA
SELECT
SELECT ETNIA <> 9
FREQ ETNIA
SELECT
SELECT RENDA <> 9
FREQ RENDA
```

```

SELECT
SELECT PASSIVO <> 9
FREQ PASSIVO
SELECT
SELECT PARFIXO <> 8 (para excluir os códigos de não se aplica)
FREQ PARFIXO
SELECT
SELECT PAROCAS <> 8
FREQ PAROCAS
SELECT
SELECT VACINAS <> 9
FREQ VACINAS
SELECT
    
```

**Questão 2.** Durante o período de seguimento ocorreram perdas de acompanhamento por mudanças, morte por outras causas, desinteresse em participar do estudo, etc. As perdas ocorreram principalmente na fase inicial de acompanhamento. Construa tabelas utilizando as variáveis incluídas no estudo, comparando os participantes que foram perdidos na fase inicial do estudo (vieram somente uma visita) com os que permaneceram no estudo. De acordo com os resultados, as diferenças entre os participantes que saíram do estudo e os que permaneceram, têm significado estatístico? Interprete.

**Notas 2:**

```

SELECT IDADE <> 99
MEANS IDADE SITUACAO /N
SELECT
LET GPRENDA = RENDA
RECODE GPRENDA 2=1
RECODE GPRENDA 3=2
RECODE GPRENDA 4=2
RECODE GPRENDA 5=2
SELECT GPRENDA <> 9
TABLES GPRENDA SITUACAO
SELECT
SELECT TRABALHA <> 9
TABLES TRABALHA SITUACAO
SELECT
SELECT TEMSRVSD <> 9
TABLES TEMSRVSD SITUACAO
SELECT
SELECT COMPSEXO <> 9
TABLES COMPSEXO SITUACAO
SELECT
SELECT VACINAS <> 9
TABLES VACINAS SITUACAO
SELECT
SELECT VOLUNTAR <> 9
TABLES VOLUNTAR SITUACAO
SELECT
    
```

Anote os resultados da tabela voluntar/situacao.

Tecla F9 para ir ao DOS.

Digite EPITABLE opção: STUDY/CASE-CONTROL/UNMATCHED.

Calcule "Odds Ratio" considerando a categoria "Seria Voluntário" (código=1) como ausência de exposição (baseline).

Tecla F10 para sair do EPITABLE; digite EXIT para voltar ao ANALYSIS.

**Questão 3.** Supondo que os participantes foram acompanhados por igual período de tempo, identifique os fatores de risco associados à infecção pelo HIV nesta coorte. Compare voluntários infectados e não infectados, com relação a algumas variáveis incluídas no estudo que possam estar associadas a soroconversão. Para a variável NPAROCAS crie uma nova variável “GPPAROCAS” considerando as seguintes categorias  $\leq 9$  e  $\geq 10$  a  $< 888$ . Analise os RR e seus intervalos de confiança. Quais são os fatores de risco associados a infecção pelo HIV?

**Notas 3:**

```

SELECT PASSIVO < 9
TABLES PASSIVO SOROCONV
SELECT
SELECT PARFIXO < 8
TABLES PARFIXO SOROCONV
SELECT
SELECT SEMCAMPF < 8
TABLES SEMCAMPF SOROCONV
SELECT
SELECT PAROCAS < 8
TABLES PAROCAS SOROCONV
SELECT
SELECT SEMCAMPO < 8
TABLES SEMCAMPO SOROCONV
SELECT
Transforme NPAROCAS em uma variável discreta, agrupando os valores.
DEFINE GPAROCAS #
IF NPAROCAS <= 9 THEN GPAROCAS=2
IF NPAROCAS >= 10 AND NPAROCAS < 888 THEN GPAROCAS=1
TABLES GPAROCAS SOROCONV

```

**Questão 4.** Identifique a existência de variáveis potenciais de confusão utilizando as variáveis: uso de drogas (drogas não injetáveis), uso de álcool e idade. Uma variável de confusão preenche as seguintes condições: (1) está associada à doença (infecção pelo HIV) (2) está associada a exposição. Considere como exposição a variável “PASSIVO” (fazer sexo anal passivo), por ter sido este o maior valor de RR encontrado. Agrupe os valores de IDADE numa nova variável “GRIDADE” considerando as seguintes categorias:  $\leq 28$  anos e  $\geq 29$  a  $< 99$  anos.

**Notas 4:**

```

TABLES DROGAS SOROCONV
SELECT PASSIVO < 9
TABLES DROGAS PASSIVO
SELECT
TABLES ALCOOL SOROCONV
SELECT PASSIVO < 9
TABLES ALCOOL PASSIVO
SELECT
DEFINE GRIDADE #
IF IDADE<=28 THEN GRIDADE=1
IF IDADE>=29 AND IDADE < 99 THEN GRIDADE=2
TABLES GRIDADE SOROCONV
SELECT PASSIVO < 9
TABLES GRIDADE PASSIVO
SELECT

```

**Questão 5.** Ajuste suas análises para as variáveis de confusão. Compare os RR não ajustados e ajustados. Houve alteração nos valores dos RR? Quais são as variáveis de confusão?

**Notas 5:** SELECT PASSIVO < 9  
TABLES PASSIVO SOROCONV DROGAS  
SELECT

Repita os comando anteriores para as variáveis alcool e gridade, caso você julge necessário.

**Questão 6.** As taxas de incidência em estudos de coorte aberta são estimadas considerando o tempo de acompanhamento de cada participante. O tempo pode ser calculado em meses, semestres ou anos de acompanhamento. Calcule as taxas de incidência para 18, 36 e 48 meses de acompanhamento, conforme os dados fornecidos na tabela abaixo.

Meses	Numerador (n1 de infectados pelo HIV)	Denominador (pessoa-ano)	Taxa de incidência 100 pessoas-ano
18	8	597,3	
36	15	855,8	
48	18	905,5	

**Notas 6:** Selecione DESCRIBE / PROPORTION / SIMPLE RANDOM SAMPLING.  
Forneça os dados da tabela acima para o cálculo da densidade de incidência.  
Pressione F10 para sair do EPITABLE  
Digite EXIT para voltar para ANALYSIS  
CLOSE (para fechar o arquivo)

**2. Impacto de redes impregnadas com permetrina no coeficiente de mortalidade infantil no distrito Kasena, Nankana, Ghana: Um ensaio controlado randomizado.** Um ensaio de comunidade controlado, randomizado, foi conduzido no norte de Ghana para avaliar o uso de mosquiteiros impregnados com permetrina no impacto da mortalidade infantil em área rural de intensa transmissão de malária sem tradição de uso de mosquiteiros. O distrito foi dividido em 96 áreas geográficas e 48 “clusters” domiciliares aleatoriamente selecionados receberam mosquiteiros impregnados com permetrina. Um sistema de vigilância foi usado para registrar nascimentos, óbitos e migração para avaliar aderência e medir a mortalidade infantil entre julho de 1993 e junho de 1995. Detalhes do estudo e metodologia estão em **Binka et al, 1996.**

**Questão 7.** O ensaio foi delineado para obter 90% de poder estatístico para detectar uma redução de 30% em todas as causas de mortalidade associadas com uso de mosquiteiros impregnados em crianças de 6 meses a 4 anos de idade. Cerca de 14000 crianças foram alocadas a cada um dos 2 grupos de intervenção por um período de seguimento de 2 anos. Assumindo uma taxa de mortalidade geral de 2,3 óbitos/100 crianças/ano, o número de participantes no estudo foi adequado?

**Notas 7:** Tecele F9 para ir ao DOS  
Digite EPITABLE  
Select SAMPLE/ SAMPLE SIZE / TWO PROPORTIONS

**Questão 8.** Utilize os dados de mortalidade fornecidos para o período pré e pós-intervenção. Calcule as taxas de mortalidade por faixa etária para cada período. Calcule os riscos relativos e intervalos de 95% de confiança para mortalidade infantil associados com uso de redes impregnadas para o período pós-intervenção. Qual sua conclusão com relação ao uso das redes impregnadas? Qual o impacto estimado nas taxas de mortalidade geral no período pós-intervenção?

**Notas 8:** Inicie construindo uma tabela com rótulos de linha e coluna  
Comandos para Tabela 1

```
READ GHANABCL.REC
```

Calcule os anos de seguimento por grupo (tratado ou não), denominadores para o período pré-intervenção

```
MEANS FOLLYR BEDNET /N  
[ANOTE OS RESULTADOS DA COLUNA TOTAL]
```

para o somatório do seguimento por grupo de estudo e faixa etária

```
SELECT BEDNET = 1  
MEANS FOLLYR AGEGR /N  
[ANOTE OS RESULTADOS DA COLUNA TOTAL]  
SELECT  
SELECT BEDNET = 2  
MEANS FOLLYR AGEGR /N  
[ANOTE OS RESULTADOS DA COLUNA TOTAL]  
SELECT
```

```
READ GHANAFCL.REC
```

Somatório de anos de seguimento para grupos tratados ou não, denominadores para o período de pós-intervenção

```
MEANS FOLLYR BEDNET /N
```

```

Para o somatório do seguimento por grupo e faixa etária
SELECT BEDNET = 1
MEANS FOLLYR AGEGR /N
[ANOTE OS RESULTADOS DA COLUNA TOTAL]
SELECT
SELECT BEDNET = 2
MEANS FOLLYR AGEGR /N
[ANOTE OS RESULTADOS DA COLUNA TOTAL]
SELECT

```

Cálculo dos numeradores para o baseline (pré-intervenção)

```

READ GHANAPRE.REC

```

Para a lista de total

```

TABLES OUTCOME BEDNET

```

Para cada faixa etária

```

LET AGEEXIT = TRUNC (AGEMN+FOLLMN)

```

```

DEFINE AGEGR ##

```

```

IF AGEEXIT >= 6 AND AGEEXIT < 12 THEN AGEGR = 6

```

```

IF AGEEXIT >= 12 AND AGEEXIT < 24 THEN AGEGR = 12

```

```

IF AGEEXIT >= 24 AND AGEEXIT < 36 THEN AGEGR = 24

```

```

IF AGEEXIT >= 36 AND AGEEXIT < 48 THEN AGEGR = 36

```

```

IF AGEEXIT >= 48 THEN AGEGR = 48

```

Mostre o efeito final em cada faixa etária de acordo com o grupo de tratamento

```

TABLES OUTCOME AGEGR BEDNET

```

Calcule os numeradores para o período de pós-intervenção

```

READ GHANAPOS.REC

```

Para a linha de total

```

TABLES OUTCOME BEDNET

```

Para cada faixa etária

```

LET AGEEXIT = TRUNC (AGEMN+FOLLMN)

```

```

DEFINE AGEGR ##

```

```

IF AGEEXIT >= 6 AND AGEEXIT < 12 THEN AGEGR = 6

```

```

IF AGEEXIT >= 12 AND AGEEXIT < 24 THEN AGEGR = 12

```

```

IF AGEEXIT >= 24 AND AGEEXIT < 36 THEN AGEGR = 24

```

```

IF AGEEXIT >= 36 AND AGEEXIT < 48 THEN AGEGR = 36

```

```

IF AGEEXIT >= 48 THEN AGEGR = 48

```

Mostre o efeito final em cada faixa etária de acordo com o grupo de tratamento

```

TABLES OUTCOME AGEGR BEDNET

```

Para calcular o RR e intervalo de confiança de 95% tecla F9 para ir ao DOS

Digite EPITABLE – selecione

STUDY, então selecione COHORT/CROSS SECTIONAL, então selecione

INCIDENCE DENSITY

[Use os resultados obtidos]

Tecla F10 para fechar EPITABLE

Digite EXIT para retornar ao ANALYSIS

**Questão 9.** Calcule o coeficiente de mortalidade específico por causa (malária, infecção respiratória aguda, gastroenterite, acidente, outras causas e causa indeterminada) para toda a população estudada no período de pós-intervenção. Como a intervenção afetou o coeficiente de mortalidade específico para malária? Compare estes resultados com os da mortalidade geral no grupo pós-intervenção obtidos na questão 2.



**Notas 9:** Comandos para a tabela 2 – Mortalidade específica por causa

Denominadores  
READ GHANASMC.REC  
MEANS FOLLYR BEDNET /N  
[ANOTE OS RESULTADOS DA COLUNA TOTAL]

Numeradores  
READ GHANASM.REC

TABLES BEDNET MAL  
TABLES BEDNET ARI  
TABLES BEDNET GASTR  
TABLES BEDNET ACCIDENT  
TABLES BEDNET OTHER  
TABLES BEDNET UNDETMIS

Para calcular o RR e intervalo de confiança de 95% tecele F9 para ir ao DOS  
Digite EPITABLE – selecione  
STUDY, então selecione COHORT/CROSS SECTIONAL, então selecione  
INCIDENCE DENSITY  
[Use os resultados obtidos]  
Tecele F10 para fechar EPITABLE  
Digite EXIT para retornar ao ANALYSIS

CLOSE (para fechar o arquivo)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BINKA F.N., KUBAJE A, ADJUIK M. WILLIAMS L.A., LENGELER C. MAUDE G.H., ARMAH G.E., KAJIHARA B., ADIAMAH J.H. & SMITH P.G. Impact of permethrin impregnated bednets on child mortality in Kassena-Nankana district, Ghana: a randomized controlled trial. **Tropical Medicine and International Health**, **1(2)**: 147-154, 1996.

CARNEIRO M., ANTUNES C.M.F., GRECO M., OLIVEIRA E., ANDRADE J., LIGNANI JR. L. & GRECO D.B. Design, Implementation, and Evaluation at Entry of a Prospective Cohort Study of Homosexual and Bisexual HIV-1 Negative Men in Belo Horizonte, Brazil: Project Horizonte. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **25(2)**:182-187, 2000.

Arquivo: **coortebh.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>REGISTRO</b>	Número de Registro		
<b>SOROCONV</b>	Soroconversão (infecção pelo HIV)	1	Sim
		2	Não
<b>IDADE</b>	Idade (em anos)	99	Sem informação
<b>ESCOLA</b>	Grau de Escolaridade	1	Primeiro Grau
		2	Segundo Grau
		3	Terceiro Grau
<b>TRABALHA</b>	Atualmente está trabalhando	1	Sim
		2	Não
		9	Sem informação
<b>RENDA</b>	Renda mensal	1	Menos de 1 salário mínimo
		2	De 1 a 3 salários mínimos
		3	De 3 a 6 salários mínimos
		4	De 6 a 10 salários mínimos
		5	10 salários mínimos ou mais
9	Não Respondeu		
<b>TEMSRVSD</b>	Tem seguro saúde	1	Sim
		2	Não
		9	Sem informação
<b>ETNIA</b>	Cor	1	Branco
		2	Mulato
		3	Preto
		9	Sem informação
<b>COMPSEXO</b>	Comportamento Sexual	1	Homossexual
		2	Bissexual
		9	Sem informação
<b>PASSIVO</b>	Sexo anal passivo	1	Sim
		2	Não
		9	Não Respondeu
<b>PARFIXO</b>	Teve parceiros fixos nos últimos seis meses	1	Sim
		2	Não
		8	Não Aplica
<b>NPARFIXO</b>	Número de parceiros fixos	888	Não Aplica
<b>SEMCAMPF</b>	Fez sexo anal passivo sem camisinha nos últimos seis meses com parceiros fixos	1	Sim
		2	Não
		8	Não Aplica

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>COMCAMPF</b>	Fez sexo anal passivo com camisinha nos últimos seis meses com parceiros fixos	1	Sim
		2	Não
		8	Não Aplica
<b>PAROCAS</b>	Teve parceiros ocasionais nos últimos seis meses	1	Sim
		2	Não
<b>NPAROCAS</b>	Quantos parceiros ocasionais	888	Não aplica
<b>SEMCAMPO</b>	Fez sexo anal passivo sem camisinha nos últimos seis meses com parceiros ocasionais	1	Sim
		2	Não
		8	Não Aplica
<b>COMCAMPO</b>	Fez sexo anal passivo com camisinha nos últimos seis meses com parceiros ocasionais	1	Sim
		2	Não
		8	Não Aplica
<b>ALCOOL</b>	Utilizou álcool nos últimos seis meses	1	Sim
		2	Não
<b>DROGAS</b>	Utilizou drogas nos últimos seis meses	1	Sim
		2	Não
<b>VACINAS</b>	Já ouviu falar de vacinas	1	Sim
		2	Não
		9	Sem informação
<b>VOLUNTAR</b>	Seria voluntário para testes de vacinas anti-HIV	1	Sim
		2	Não
		3	Depende
		9	Não respondeu
<b>SITUACAO</b>		1	Voluntários que vieram somente uma vez no Projeto
		2	Voluntários que permaneceram no Projeto

Arquivo: **ghanabel.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>BNC</b>	Identificação	1-96	
<b>BEDNET</b>	Grupo de tratamento	1	Tratado
		2	Não tratado
<b>AGEGR</b>	Faixa etária em meses	6	6-11 meses
		12	12-23 meses
		24	24-35 meses
		36	36-47 meses
		48	48-59 meses
<b>FOLLYR</b>	Crianças/ano de seguimento		

Arquivo: **ghanafcl.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>BNC</b>	Identificação	1-96	
<b>BEDNET</b>	Grupo de tratamento	1 2	Tratado Não tratado
<b>AGEGR</b>	Faixa etária em meses	6 12 24 36 48	6-11 meses 12-23 meses 24-35 meses 36-47 meses 48-59 meses
<b>FOLLYR</b>	Crianças/ano de seguimento		

Arquivo: **ghanapre.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>ID</b>	Identificação		
<b>BEDNET</b>	Grupo de tratamento	1 2	Tratado Não tratado
<b>FOLLMN</b>	Meses de seguimento		
<b>AGEMN</b>	Idade em meses no final do estudo		
<b>OUTCOME</b>	Situação ao final do período de seguimento	0 1	Vivo Morto

Arquivo: **ghanapos.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>ID</b>	Identificação		
<b>BEDNET</b>	Grupo de tratamento	1 2	Tratado Não tratado
<b>FOLLMN</b>	Meses de seguimento		
<b>AGEMN</b>	Idade em meses no final do estudo		
<b>OUTCOME</b>	Situação ao final do período de seguimento	0 1	Vivo Morto

Arquivo: **ghanasmc.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>BEDNET</b>	Grupo de tratamento	1 2	Tratado Não tratado
<b>FOLLYR</b>	Crianças/ano seguimento		

Arquivo: **ghanasm.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
<b>ID</b>	Identificação		
<b>BEDNET</b>	Grupo alocado	1 2	Tratado Não tratado
<b>MAL</b>	Óbito por malária	0 1	Não Sim
<b>ARI</b>	Óbito por infecção respiratória aguda	0 1	Não Sim
<b>GASTR</b>	Óbito por gastroenterite	0 1	Não Sim
<b>ACCIDENT</b>	Óbito por acidente	0 1	Não Sim
<b>OTHER</b>	Outras causas conhecidas de óbito	0 1	Não Sim
<b>UNDETMIS</b>	Causa de óbito desconhecida/indeterminada	0 1	Não Sim