

Viés, confusão e modificação de efeito

David A. González Chica

Perguntas

1. Qual a diferença entre o viés de seleção e o viés de informação?
2. Quais são os 3 critérios mencionados no texto para ser um fator de confusão?

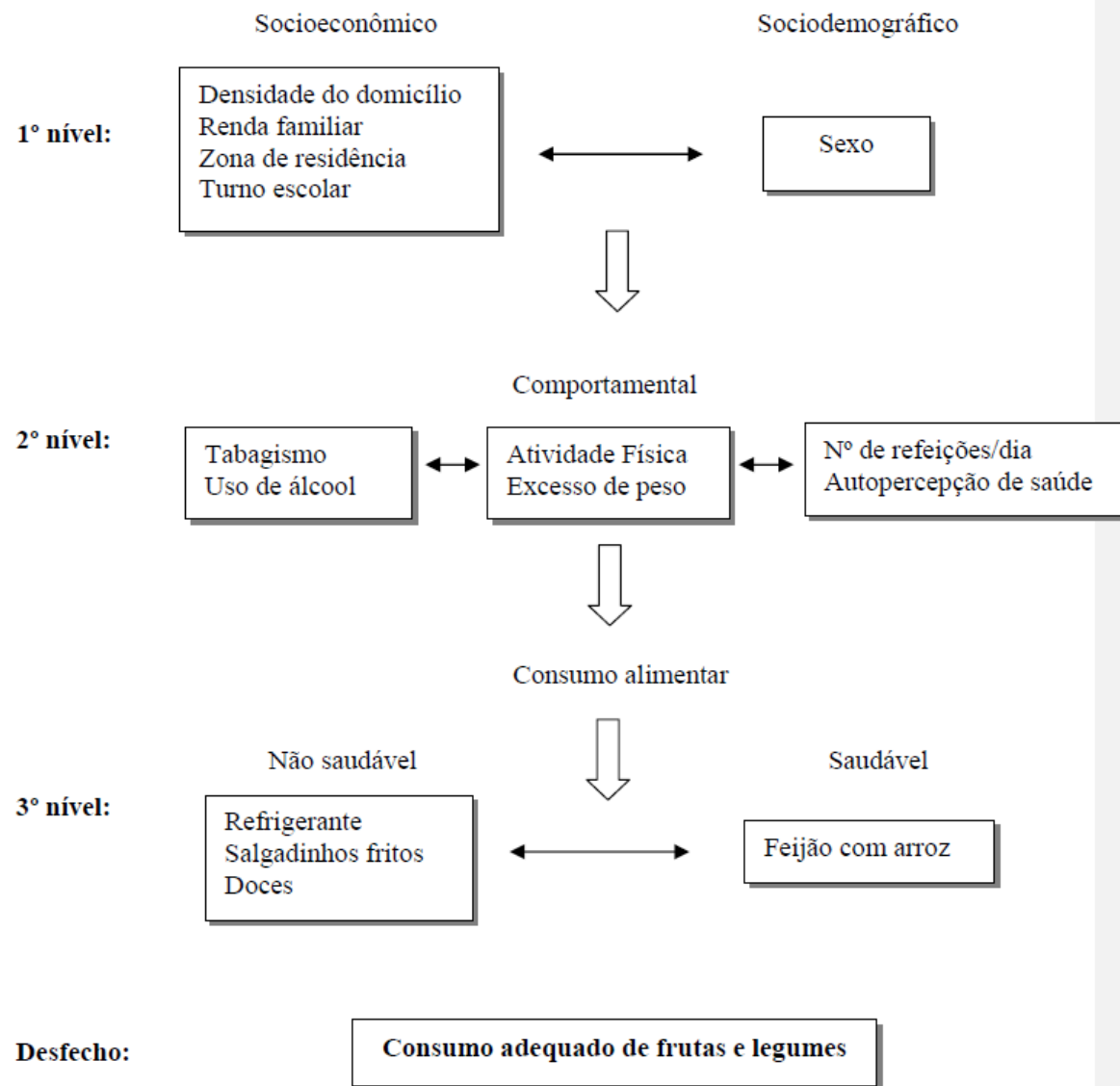


Figura 1. Modelo hierárquico, conceitual, estruturado em níveis para análise do consumo inadequado de frutas e legumes em adolescentes de Caruaru-PE.

Objetivos

- Familiarizar os alunos com os conceitos de viés, causalidade reversa, confusão e modificação de efeito;
- Capacitar os alunos a reconhecer os principais tipos de vieses que podem afetar estudos epidemiológicos;
- Capacitar os alunos a reconhecer a presença de confusão, mediação e/ou modificação de efeito;
- Apresentar as principais estratégias para controle de fatores de confusão.

Conteúdo

- Amostra e amostragem
- Tipos de erro
- Validade externa e interna;
- Viés: de seleção, de informação, causalidade reversa;
- Fatores de confusão;
- Fatores mediadores;
- Modificadores de efeito;
- Como evitar fatores de confusão.

População e amostra



População e amostra

| | Definição | Exemplo |
|--------------------------|---|--|
| População externa | Indivíduos para os quais se deseja extrapolar os resultados | Adultos (20-64 anos) brasileiros |
| População alvo | Indivíduos sobre o qual o estudo pode fazer inferência | Adultos da zona urbana de Pelotas, RS |
| População real | Indivíduos elegíveis para o estudo | População-alvo menos perdas, recusas e exclusões |
| Amostra | Indivíduos sorteados para o estudo | Amostra aleatória simples de 1200 adultos pelotenses |

População e amostra

| | Definição | Exemplo |
|--------------------------|---|--|
| População externa | Indivíduos para os quais se deseja extrapolar os resultados | Adultos (20-64 anos) brasileiros |
| População alvo | Indivíduos sobre o qual o estudo pode fazer inferência | Adultos da zona urbana de Pelotas, RS |
| População real | Indivíduos elegíveis para o estudo | População-alvo menos perdas, recusas e exclusões |
| Amostra | Indivíduos sorteados para o estudo | Amostra aleatória simples de 1200 adultos pelotenses |

População e amostra

| | | Exemplo |
|-----------------------|------------------------------------|--|
| Popul e | | |
| População | estudo pode fazer inferência | Perotas, RS |
| População real | Indivíduos elegíveis para o estudo | População-alvo menos perdas, recusas e exclusões |
| Amostra | Indivíduos sorteados para o estudo | Amostra aleatória simples de 1200 adultos pelotenses |

Conceito teórico
(impossível saber antes do estudo)

População e amostra

| | Definição | Exemplo |
|--------------------------|---|--|
| População externa | Indivíduos para os quais se deseja extrapolar os resultados | Adultos (20-64 anos) brasileiros |
| População alvo | Indivíduos sobre o qual o estudo pode fazer inferência | Adultos da zona urbana de Pelotas, RS |
| População real | Indivíduos elegíveis para o estudo | População-alvo menos perdas, recusas e exclusões |
| Amostra | Indivíduos sorteados para o estudo | Amostra aleatória simples de 1200 adultos pelotenses |

Amostra

1. Representar a população

- Equiprobabilidade

- Todos os indivíduos da população-alvo têm a mesma chance de serem sorteados
- Uma amostra equi-probabilística em teoria garante REPRESENTATIVIDADE
- Para amostras por conveniência (amostras específicas): descrever MUITO bem na metodologia

2. Precisão

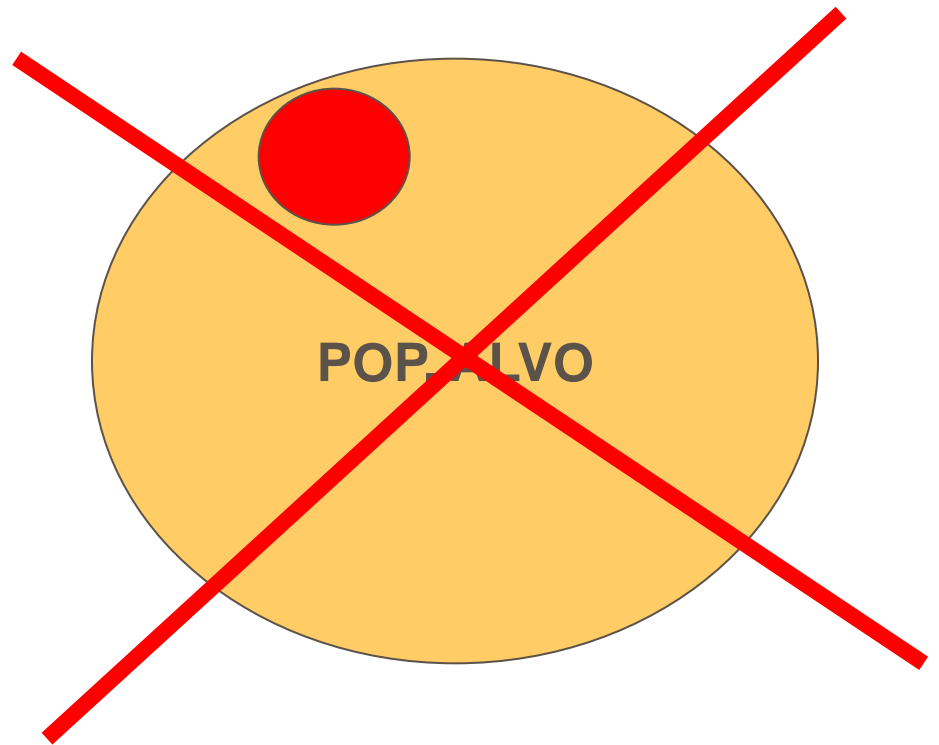
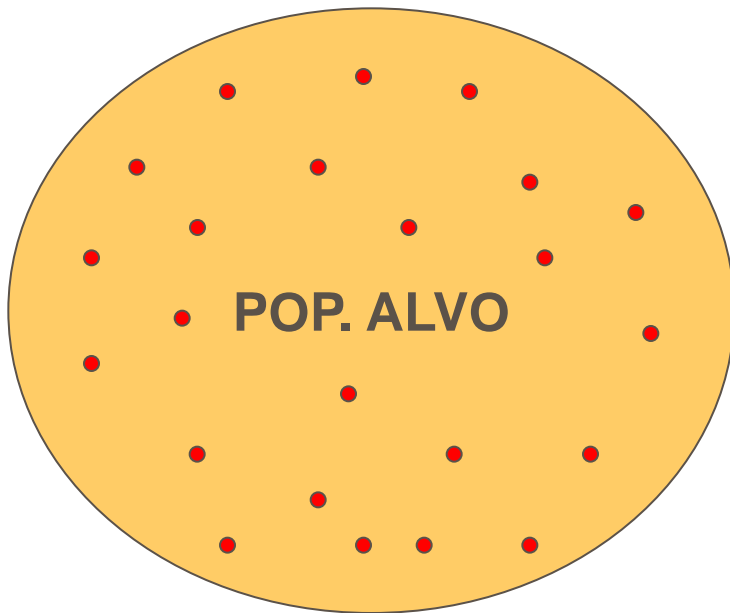
- Amostra de tamanho adequado

3. Variabilidade

- cada amostra dá um resultado!

1. Representar a população

Representatividade: amostra aleatória



2. Precisão = tamanho da amostra

- Garantir mínimo de precisão
- Garantir chance de demonstrar uma diferença entre dois grupos
 - PODER: Probabilidade de encontrar uma diferença quando ela realmente existe
 - Quanto maior a amostra maior a possibilidade de encontrar uma diferença se ela existe (aumenta o poder)
- Estudos com baixo poder (amostra pequena) para testar associações são um desperdício de tempo e dinheiro

3. Variabilidade amostral

Você votaria na Dilma na próxima eleição?

- 5 pesquisas diferentes no mesmo dia em São Paulo.

- 2000 pessoas cada ocasião

- 1ª: 47% sim 53% não
- 2ª: 51% sim 49% não
- 3ª: 48% sim 52% não
- 4ª: 50% sim 50% não
- 5ª: 52% sim 48% não

- Todas estão mentindo?

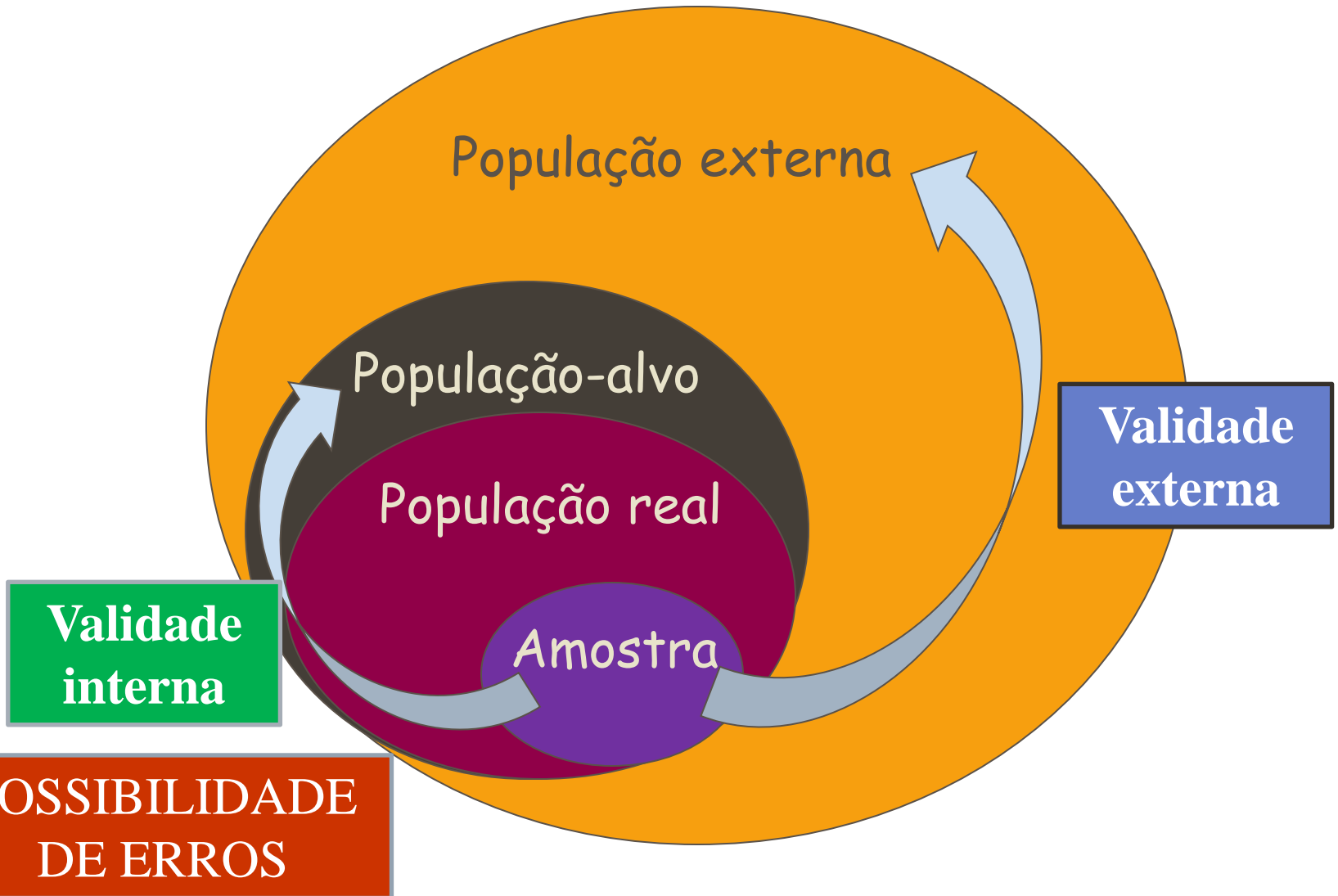
- NÃO

- VARIABILIDADE AMOSTRAL

- Ao repetir diferentes amostrar acostuma dar valores diferentes
- Cada resposta tem seu próprio intervalo de confiança que inclui o valor real da população total
- Exemplo: 1ª pesquisa
- 47% sim (IC95% 42-52) 53% não (IC95% 48-58)



Validade interna e externa



Tipos de Erro

- Aleatório
 - Decorrente da seleção da amostra
 - Amostra é aleatória, mas não representativa da população
 - Precisão do estudo
- Sistemático
 - Distorção dos resultados verdadeiros
 - Viés e confusão
 - Cuidados no processo de seleção dos indivíduos, coleta das informações e análise dos dados

POSSIBILIDADE
DE ERROS

Validade interna e externa

■ Validade interna

- Os resultados do estudo são válidos para a população-alvo?

Existem erros que inviabilizem esta extrapolação?

- Erro sistemático (vieses, confusão)
- Erro aleatório (reflete a precisão do estudo)

■ Validade externa

- Os resultados são extrapoláveis para a população externa?

- Julgamento de valores

Validade interna e externa

- Do que depende a extrapolação dos efeitos da amostra para:
 - População-alvo?
 - Validade interna do estudo
 - População externa?
 - Validade externa

Exercício

- Aumentar o tamanho da amostra reduz o erro aleatório?
 - Sim
- E o erro sistemático?
 - Não (pode até aumentar)

Viés (erro)

- Distorce a estimativa da medida de ocorrência ou de efeito
 - Positivo (afasta o RR da unidade)
 - Negativo (aproxima o RR da unidade)
 - Paradoxal (inverte o sentido do RR)

Tipos de viés

- Vieses de seleção
- Vieses de informação
- Causalidade reversa
- Confusão

Vieses de seleção

- Viés de seleção em estudo de casos e controles
 - Probabilidade de seleção está associada com a exposição
 - Estudo sobre pobreza e desnutrição grave em crianças. Casos são selecionados de um hospital público e controles através de amostragem aleatória de alunos de escolas particulares.
 - Qual o sentido do viés?

Vieses de seleção

- Viés de amostragem
 - Alguns indivíduos têm maior chance de serem selecionados em uma amostra aparentemente equiprobabilística.
 - Estudo sobre desnutrição em áreas rurais. Os entrevistadores evitam as moradias isoladas e examinam apenas as crianças que moram perto da estrada.
 - Este viés afeta a medida de ocorrência. Em qual sentido?

Vieses de seleção

- Viés do trabalhador sadio (ou viés de auto-seleção)
 - Indivíduos com determinada característica (ligada à doença ou à exposição) têm maior probabilidade de entrar no estudo
 - Estudo sobre exposição ocupacional e morbimortalidade. Trabalhadores têm menor morbimortalidade que a população em geral.
 - Qual o sentido do viés?

Vieses de seleção

- Viés de sobrevivência (ou incidência/prevalência)
 - Qualquer característica associada com a duração da doença afetará os resultados em um estudo de casos prevalentes (transversais ou casos e controles)
 - AIDS é mais freqüente em pobres, mas ricos com AIDS sobrevivem mais do que os pobres.
 - Qual o sentido do viés?

Vieses de seleção

- Viés de não-respondentes
 - Indivíduos não-respondentes são normalmente menos saudáveis. Em estudos de casos e controles, existe viés quando o percentual de recusas é diferente entre casos e controles.
 - Estudo sobre prevalência de mau humor com 20% de perdas e recusas.
 - Qual o sentido do viés neste exemplo?

Vieses de seleção

- Viés de perdas de acompanhamento
 - Em estudos de coorte ou intervenção, os indivíduos que deixam de ser acompanhados podem diferir dos que continuaram até o fim.
 - Em um estudo de coorte sobre doença crônica e exposição ocupacional, quem é demitido deixa de ser acompanhado. A demissão pode ter sido, em parte, causada, pelo início dos sintomas da doença crônica.
 - Como este viés deve afetar a medida de incidência?

Vieses de seleção

- Viés de Berkson (de hospitalização)
 - Pacientes com determinada característica podem ser mais frequentemente internados que outros sem tal característica (mesma doença).
 - Pobreza e pneumonia em crianças. Crianças pobres são mais internadas por pneumonia porque o tratamento caseiro é muito caro para estas.
 - Como este viés deve afetar a medida de efeito?

Viés de informação

- Erros na mensuração da exposição e/ou do desfecho
- Ocasionala erros de classificação:
 - Da exposição
 - Do desfecho

Erros de classificação

- Mensuração incorreta de uma variável
 - Diferencial (erro diferente entre doentes e não doentes, ou expostos e não expostos)
 - Não diferencial (erro ocorre com igual intensidade em doentes e não doentes, ou expostos e não expostos)
 - Em geral, levam a medida de efeito em direção a unidade (exemplo de mate x câncer de esôfago)

Vieses de informação

- Viés de memória
 - Pessoas afetadas por uma doença ou problema podem recordar melhor de exposições passadas.
 - Câncer digestivo e consumo de certos tipos de alimentos.
 - Como este viés deve afetar a medida de efeito?

Em um estudo de casos e controles sobre determinada má formação congênita e uso de determinado medicamento, qual o grupo controle adequado?

Vieses de informação

- Viés de detecção (de diagnóstico)
 - Características ligadas à exposição podem aumentar a chance de que uma doença seja detectada.
 - Mulheres que tomam ACO (portanto sob supervisão médica) podem fazer citopatológico mais frequentemente do que as demais, e portanto têm maior probabilidade de detecção de lesões como displasia e carcinoma in situ.
 - Como este viés deve afetar a medida de efeito?

Vieses de informação

- Viés do entrevistador
 - O entrevistador coleta diferentemente as informações para doentes e sadios, ou expostos e não expostos
 - Câncer de mama e aleitamento materno. Os entrevistadores sabem da hipótese de que a amamentação é um fator protetor para o câncer de mama e portanto, coletam a história de aleitamento diferentemente entre casos e controles. (A Sra. Amamentou? Tem certeza?)
 - Como este viés deve afetar a medida de efeito?

Vieses de informação

- Viés do instrumento
 - O instrumento pode fornecer resultados inadequados para um subgrupo de pacientes.
 - Medir a pressão arterial com um aparelho comum em pessoas obesas leva a uma superestimativa.
 - Como este viés deve afetar a medida de efeito em um estudo sobre obesidade e hipertensão arterial?

Causalidade reversa

- A exposição muda como consequência da doença
 - Exemplo: sedentarismo e obesidade
 - Sedentarismo prolongado é fator de risco para obesidade (vários estudos longitudinais)
 - Prática de exercício é recomendada no tratamento de obesidade (vários estudos experimentais)
 - O que pode acontecer em um estudo transversal?

FATORES DE CONFUSÃO E MODIFICADORES DE EFEITO

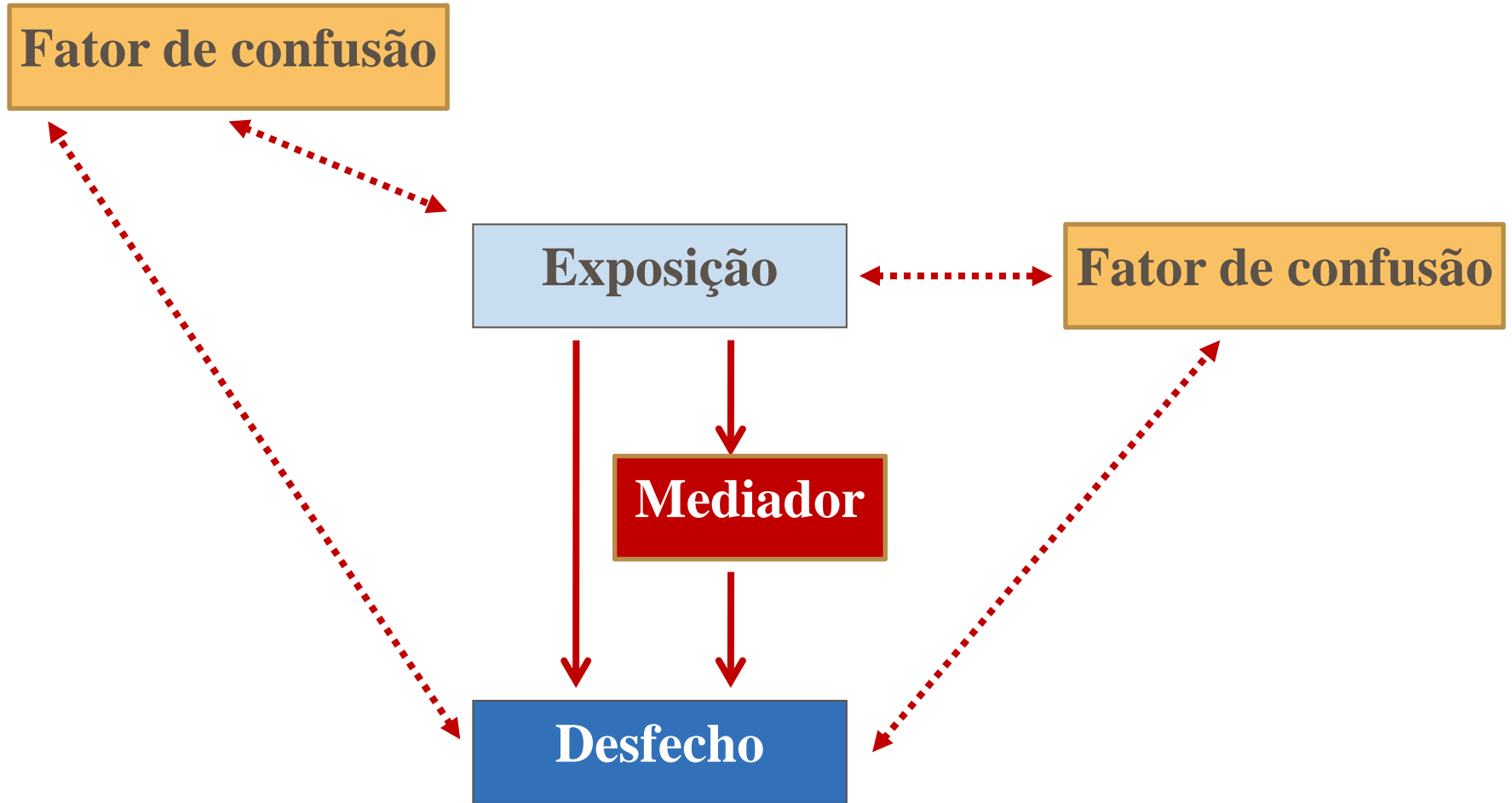
Fatores de confusão

Um fator de confusão DISTORCE uma associação entre uma exposição e um desfecho.

Fatores de confusão

- Para ser fator de confusão, deve:
 - i) estar associado com a exposição;
 - ii) estar associado com o desfecho;
 - iii) não fazer parte da cadeia causal que liga a exposição ao desfecho.

Esquema das associações



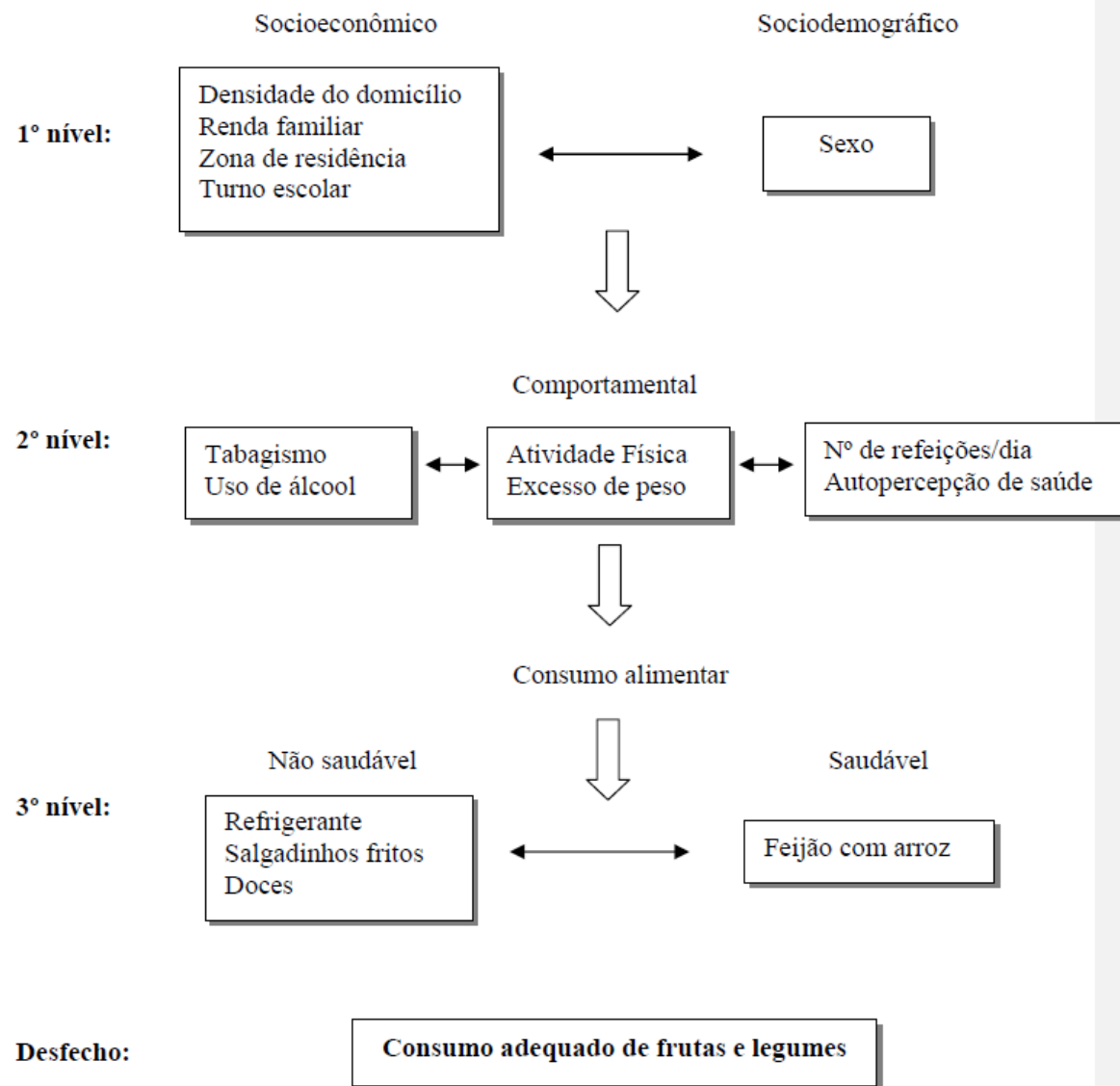


Figura 1. Modelo hierárquico, conceitual, estruturado em níveis para análise do consumo inadequado de frutas e legumes em adolescentes de Caruaru-PE.

Fator de confusão

- i) estar associado com a exposição
- ii) estar associado com o desfecho



AVALIADOS NO PRÓPRIO ESTUDO

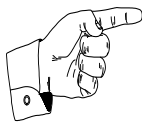
- iii) não fazer parte da cadeia causal que liga a exposição ao desfecho



MODELO CONCEITUAL

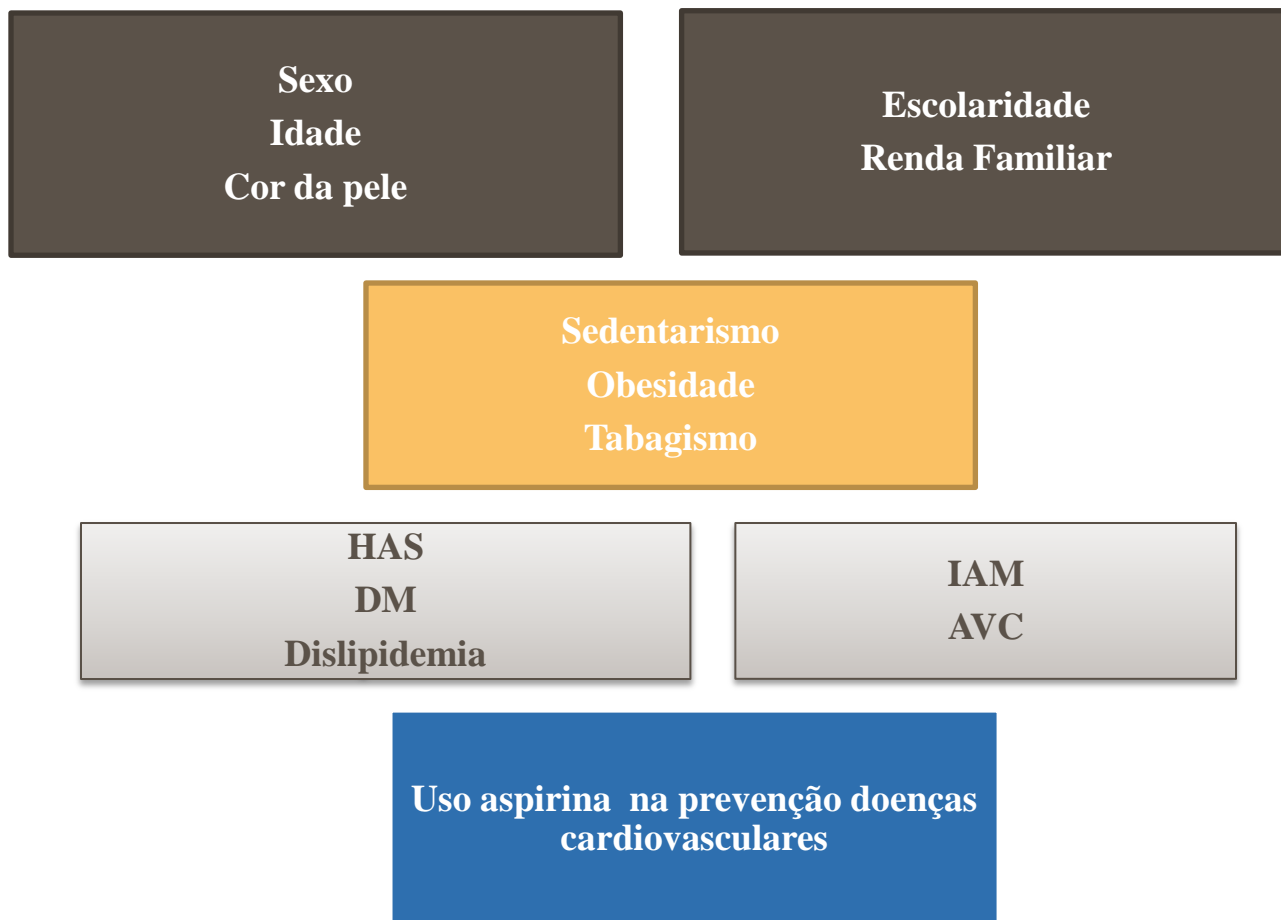
Níveis hierárquicos de causalidade

- Distais
- Intermediários
- Proximais



A construção de modelos hierarquizados facilita o processo de escolha de fatores de confusão, pois os separa dos possíveis mediadores.

Modelo de análise: fatores associados ao uso de aspirina



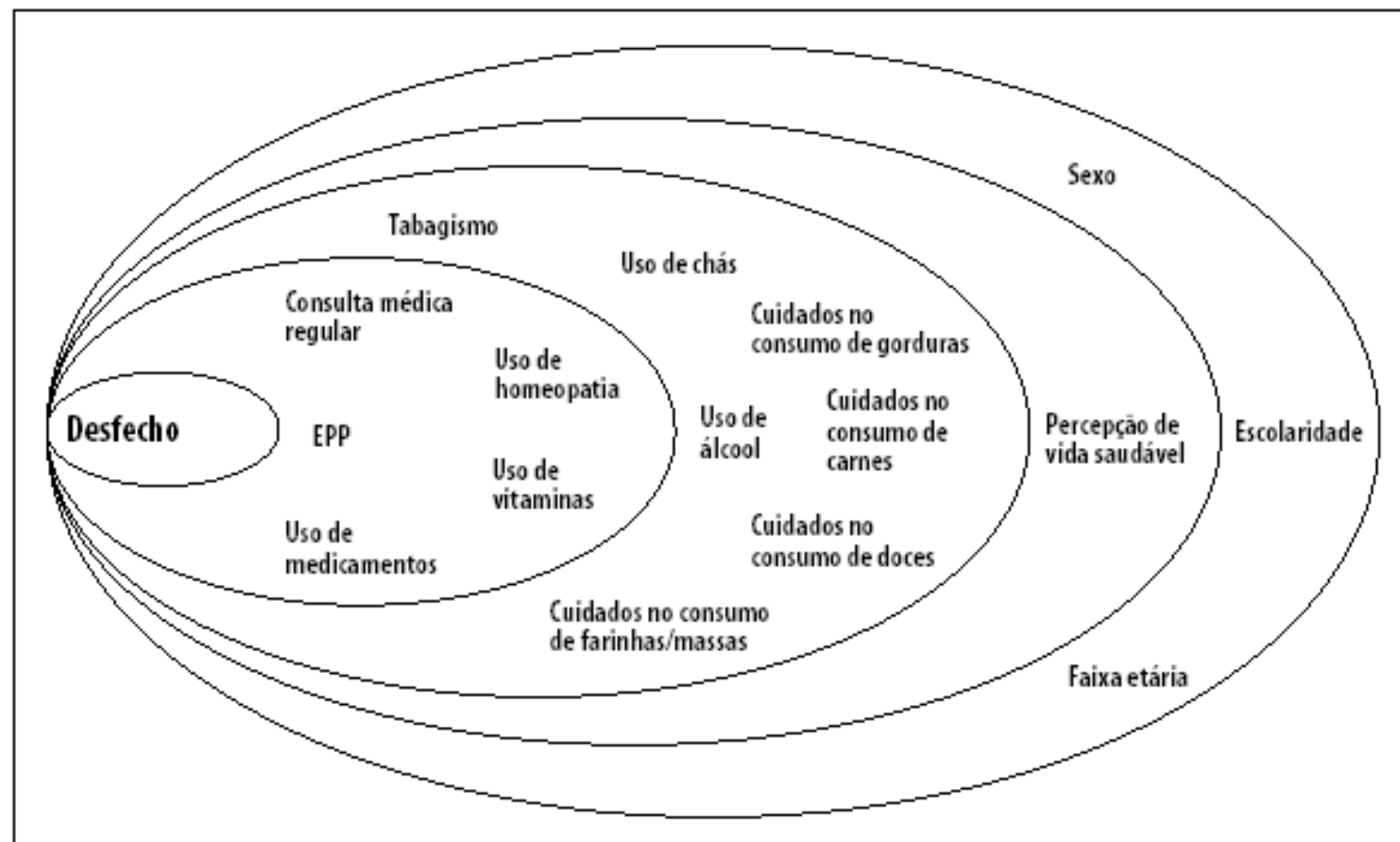
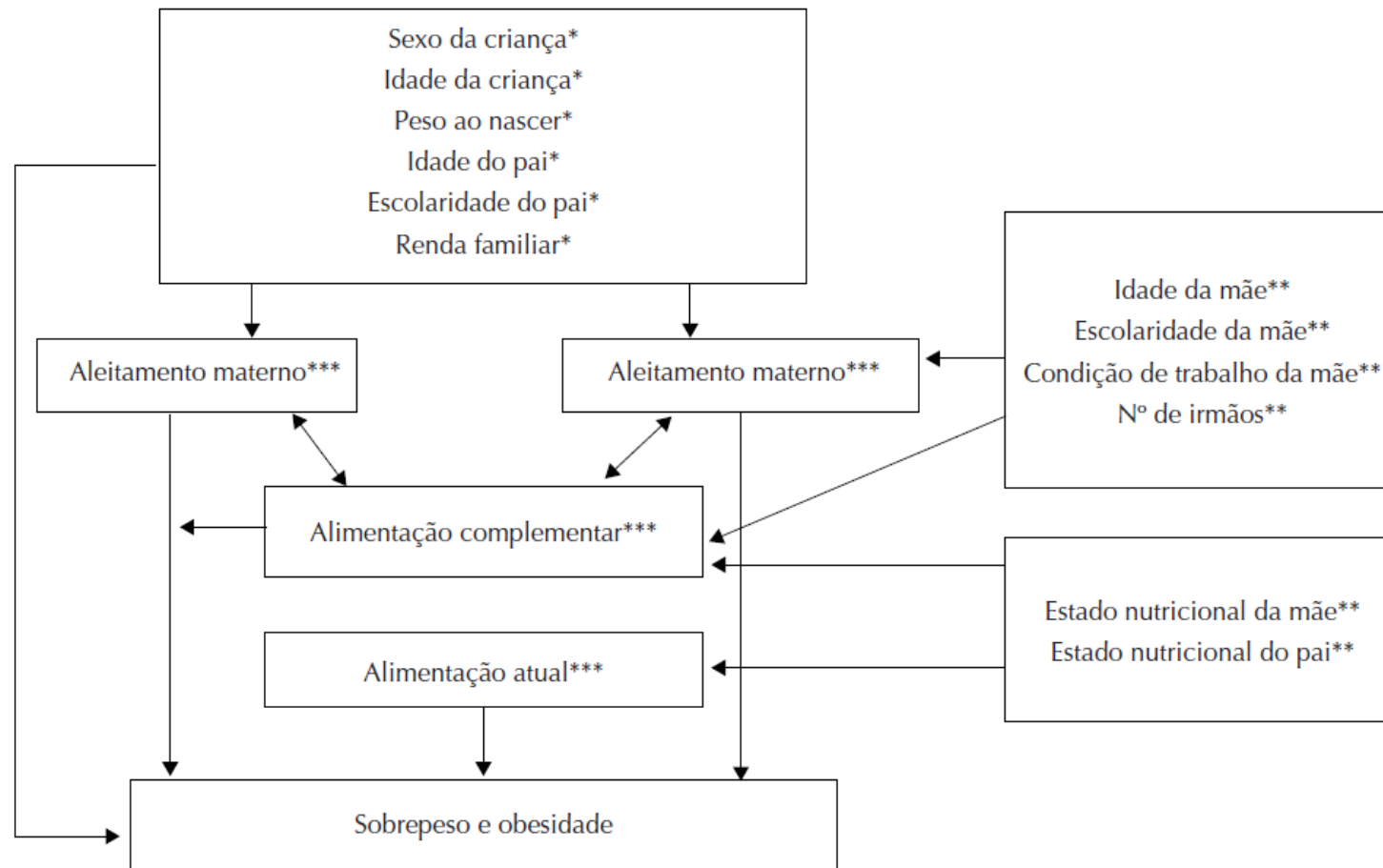


Figura 1 - Modelo hierarquizado do processo de determinação dos cuidados alimentares

Zart VB et al. Cuidados alimentares e fatores associados em Canoas, RS, Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde 2010.



* Nível distal
 ** Nível intermediário
 *** Nível proximal

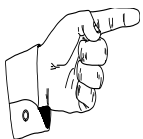
Figura. Modelo hierárquico das variáveis explanatórias

Exemplo: associação entre o uso de computador e obesidade em crianças

A presença de computador em casa está associado com uma melhor posição socioeconômica;

A obesidade em crianças está associada com uma melhor posição socioeconômica;

A posição socioeconômica não faz parte da cadeia causal que relaciona o tempo de uso de computador com o desenvolvimento de obesidade;



A posição socioeconômica é um potencial fator de confusão na associação entre o uso de computador e a obesidade em crianças.

Exercícios: obesidade (desfecho) e uso de computador (exposição)

Total da amostra (bruto)

RP = 1,70

Crianças pobres

RP = 1,20

Crianças ricas

RP = 2,10

Total da amostra (após ajuste)

RP = 1,30



Interprete os resultados

Exercício sobre confusão

Confusão positiva e negativa

- Os fatores de confusão podem agir em diferentes direções.
 - a) simular um risco elevado de doença entre os expostos;
 - b) superestimar o efeito de um verdadeiro fator de risco;
 - c) subestimar ou anular o efeito de um fator de risco;
 - d) simular um efeito protetor da exposição;
 - e) superestimar o efeito de um verdadeiro fator de proteção;
 - f) subestimar ou anular o efeito de um fator de proteção; ou
 - g) causar uma aparente inversão na direção do efeito da exposição (isto é, fazer um fator protetor parecer um fator de risco, ou vice-versa).

Confusão positiva e negativa

- Magnitude do efeito do fator de risco ou protetor SUPERESTIMADA ou exagerada pelo fator de confusão

CONFUSÃO POSITIVA:

O valor bruto é maior que o ajustado

- Ter computador não é um fator de risco para obesidade

PSE

→ fator de confusão positiva

Confusão positiva e negativa

- Magnitude do efeito do fator de risco ou protetor SUBESTIMADA ou diluída pelo fator de confusão

CONFUSÃO NEGATIVA

O valor bruto é menor que o ajustado

- Exemplo:

Comer frutas reduz a incidência de câncer de esôfago

Quem come mais frutas, come mais carne

Carne aumenta incidência de câncer de esôfago

Consumo de carne → fator de confusão negativa

Confusão positiva e negativa

INVERSÃO do efeito

Era risco na análise bruta e passou para proteção
(ou vice-versa)

■ Exemplo:

Mortalidade infantil maior nos primeiros meses de vida

Amamentação mais comum nos primeiros meses de vida

CONFUSÃO: idade da criança (distorce a associação)

amamentação



mortalidade infantil

Confusão positiva e negativa

Sobre-estimativa → afasta o RR da unidade

Sub-estimativa → aproxima o RR da unidade



Discutir esta afirmativa no contexto de fatores de risco e de fatores protetores.

Confusão positiva e negativa

- CONFUSÃO POSITIVA É MAIS COMUM

Exemplo: POBREZA/RIQUEZA

- CONFUSÃO NEGATIVA IGNORADA

Análise multivariada mesmo quando a análise bruta não é significativa

Fator de confusão

- A confirmação de que há confusão depende de:
 - i) análise estratificada pelo fator de confusão;
 - ii) análise multivariada (Mantel-Haenszel, regressão logística) mostrando uma mudança substancial no RR associado à exposição, quando ajustada.



O que é "substancial"? 10%?

Confusão residual

- Pode ocorrer quando:
 - i) não se coleta dados sobre um ou mais fatores de confusão importantes;
 - ii) os fatores de confusão são medidos incorretamente;
 - iii) os fatores de confusão são analisados inadequadamente.

Exemplo

Não há associação entre ter água encanada em casa e a incidência de pneumonia em crianças, isto é, o risco relativo seria igual a 1.0.

A renda familiar pode confundir esta associação? Como?

A renda familiar é difícil de medir com precisão. Assim, alguns pobres podem ser classificados como ricos, e vice-versa.

Assim, entre os classificados como pobres haveria alguns ricos, que tem água encanada e baixa incidência de pneumonia. E entre os classificados como ricos haveria alguns pobres, sem água e com alta incidência de pneumonia.

Portanto, dentro dos classificados como ricos, o risco relativo de pneumonia associado à falta de água encanada seria superior a 1.0, o mesmo ocorrendo para os pobres.

Como evitar fatores de confusão?

- Evitando confusão no delineamento

RESTRIÇÃO (Exemplo: crianças com malformações excluídas de um estudo sobre amamentação e doenças infecciosas)

EMPARELHAMENTO (Exemplo: sexo, idade - casos e controles ou expostos e não expostos emparelhados pelo fator de confusão)

Como evitar fatores de confusão?

- Evitando confusão na análise

MÉTODOS DE ANÁLISE MULTIVARIADA (Mantel-Haenszel, regressão logística e regressão de Cox)

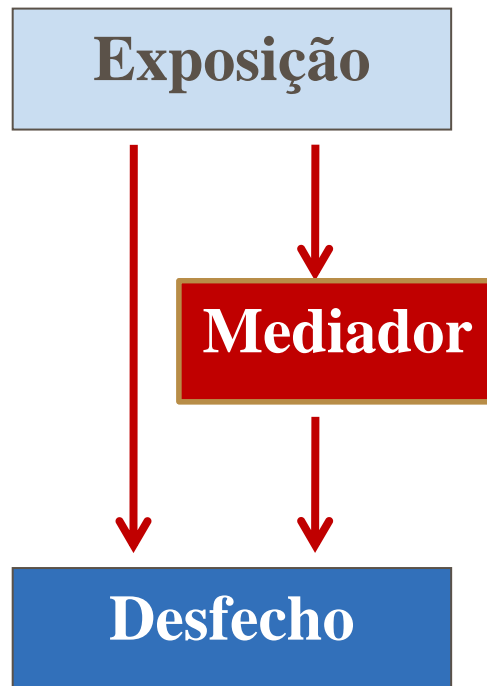
- Listar os possíveis fatores de confusão com base na literatura e modelo teórico.
- Testar a associação entre cada fator e a exposição.
- Índicio de associação (digamos, $p < 0,20$ ou $RR > 1,5$)
 - incluir na análise.
- Mudança no risco relativo ajustado de mais de 10% em relação ao risco relativo bruto é sugestiva de confusão.

Para avaliar confusão, a mesma deve ser considerada desde o delineamento do estudo

Mediadores

- Para ser mediador, deve:
 - i) estar associado com a exposição;
 - ii) estar associado com o desfecho;
 - iii) FAZER PARTE da cadeia causal que liga a exposição ao desfecho.

Esquema das associações



Fatores mediadores



O que acontece se você ajusta na sua análise para um fator mediador em relação ao fator de risco que você deseja estudar?

O EFEITO DO FATOR DE RISCO É
SUBESTIMADO PELA PRESENÇA DO
FATOR MEDIADOR (PARTE DO EFEITO É
"ROUBADA" PELO FATOR MEDIADOR).

Modificador de efeito

- Quando o efeito de uma exposição sobre um desfecho varia conforme o nível de uma terceira variável.

Falta de aleitamento materno → Diarréia

RR = 23



Crianças de até 2 meses

RR = 5

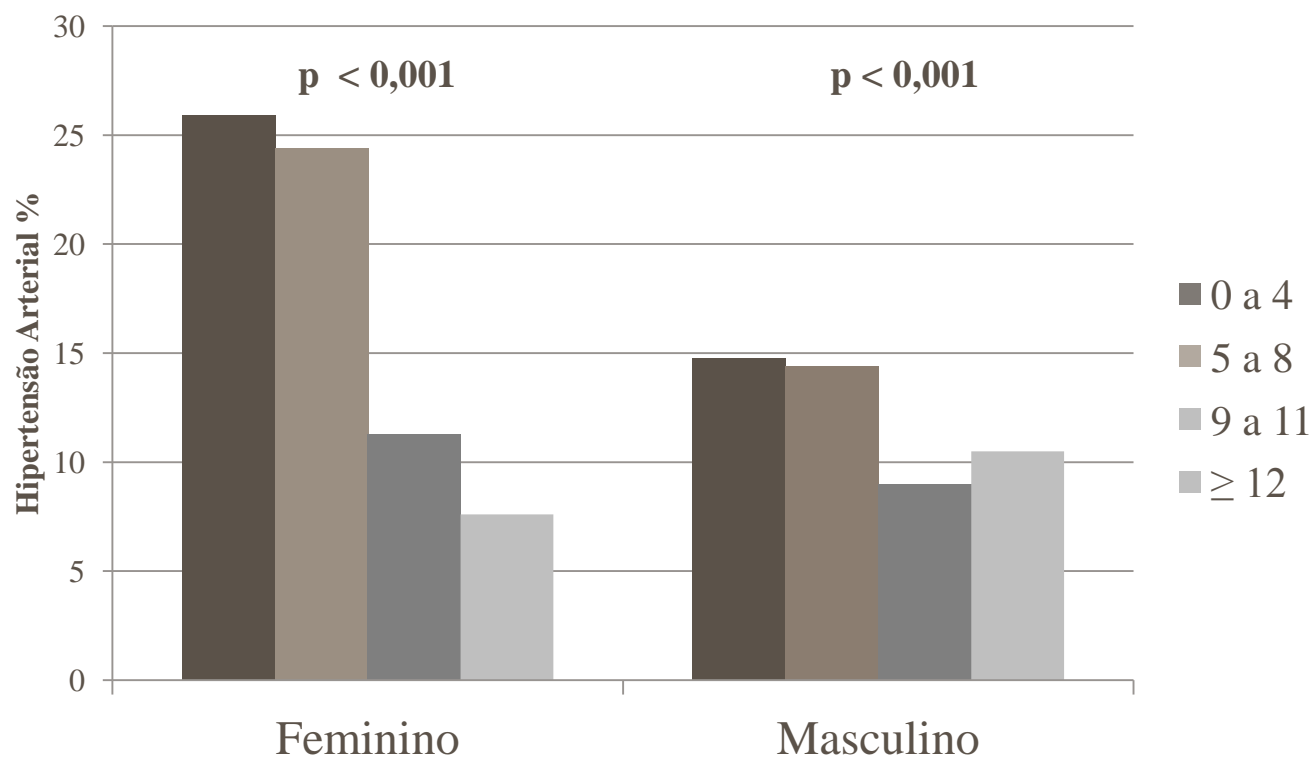


Crianças de 2 a 12 meses

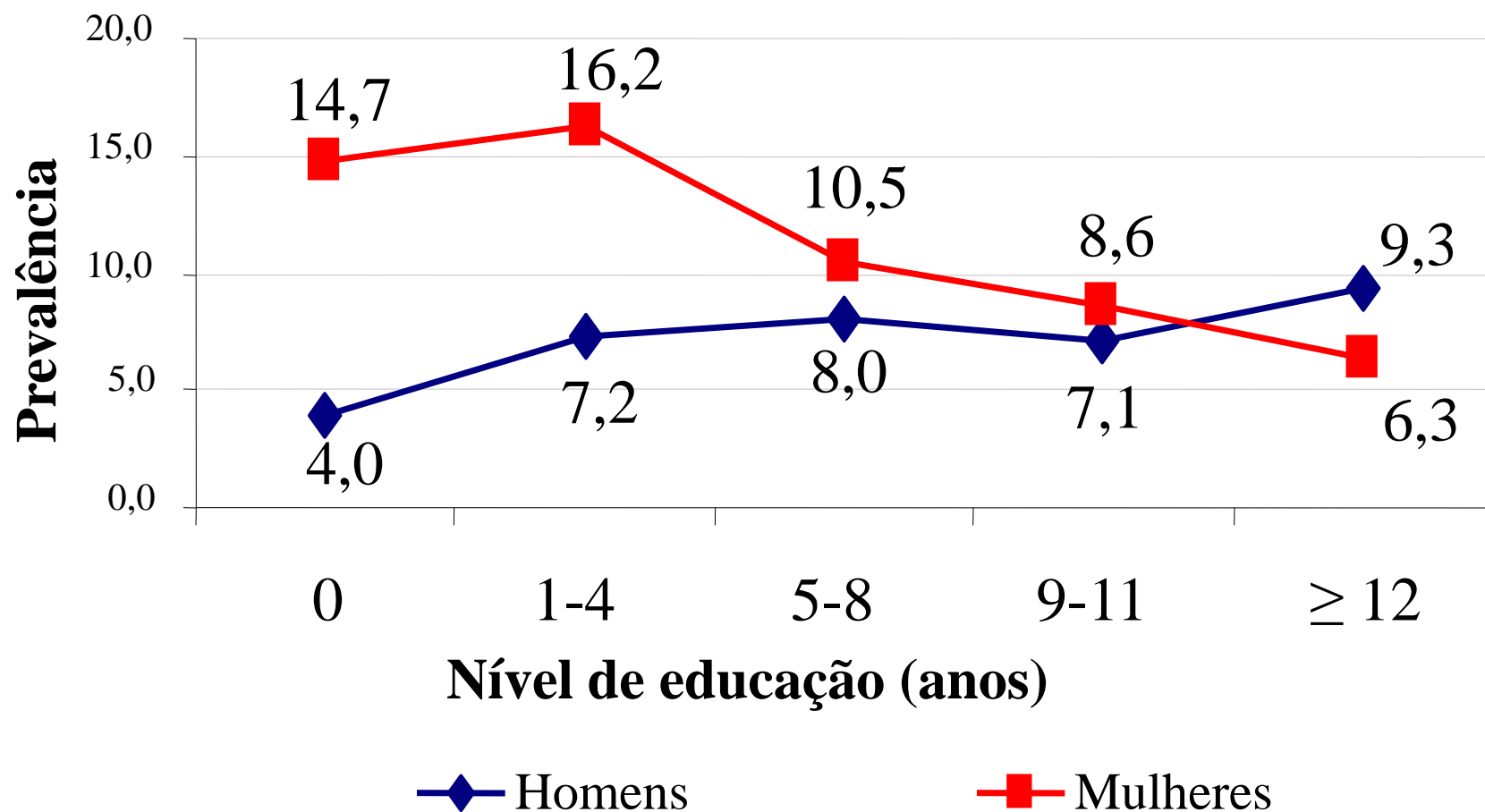


Em estatística, a modificação de efeito constitui uma INTERAÇÃO. Existem testes estatísticos específicos para detectar interação/modificação de efeito.

Figura 1. Prevalências de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus entre adultos e idosos cadastrados no SUS na cidade de Florianópolis/SC em 2011, segundo sexo e escolaridade (anos).



Prevalência de obesidade segundo nível de educação no nordeste e sudeste do Brasil.



Fonte: Monteiro, C. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 19(Sup. 1):S67-S75, 2003