

4ª REUNIÃO DE PESQUISA EM SAÚDE BUCAL COLETIVA

A produção científica nos 10 anos do Brasil Sorridente

Desafios para a Saúde Bucal em Estudos de Coorte: **as coortes de São Luís (MA)**

Profa. Dra. Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz



Coortes de SB em São Luís, MA

Coorte	Início	Nº de sujeitos	Acompanhamentos
Coorte de nascimento	1997/1998	2.542 nascidos vivos	2005 (7/8 anos) 2015 (18/19 anos)
Coorte BRISA– pré-natal	2010	1.447 gestantes	2010-2011 (parto) 2012-2013 (1-2 anos)
Coorte BRISA– nascimento	2010	5.166 nascidos vivos	2011-2012 (1-2 anos)

A 1ª coorte (1997/98)

– Objetivos

- Avaliar a associação entre desfechos gestacionais e:
 - o desenvolvimento físico (altura, peso, IMC, pregas cutâneas);
 - o nível cognitivo, desempenho acadêmico e problemas comportamentais;
 - a morbidade em termos de doenças respiratórias (especialmente asma brônquica e rinite alérgica);
 - a morbidade em termos de dor abdominal recorrente;
 - as variáveis de interesse são modulados pelos fatores socioeconômicos, ambiente familiar e estilo de vida;
 - a instalação de hábitos orais deletérios.

A 1ª coorte (1997/98)

BASELINE

– Material e métodos

- Delineamento
- Local do estudo
- Amostragem
- Coleta de dados
- Instrumentos para coleta de dados
 - Entrevista (mãe)
 - » Identificação
 - » Sociodemográficas
 - » Saúde reprodutiva
 - » Hábitos
 - » Gravidez/ PN
 - » Parto
 - Prontuário
 - » Parto
 - » Nascimento do RN
- Não houve variáveis de SB

1º SEGUIMENTO

– Material e métodos

- Delineamento/Amostragem
- Coleta de dados/ Instrumentos para coleta de dados
 - Entrevista (mãe)
 - » Identificação
 - » Constituição familiar
 - » Sociodemográficas
 - » Saúde geral da criança
 - » Crescimento/desenvolvimento da criança
 - » Uso dos serviços de saúde
 - » Saúde respiratória
 - » Dor abdominal
 - » Atividades físicas e laborais
 - » SDQ-Por (Questionário de Capacidades e Dificuldades)
 - Exame clínico
- Variáveis de saúde bucal
 - Entrevista
 - » Hábitos orais
 - » Uso dos serviços de SB

A 1ª coorte (1997/98)

➤ Estudos publicados:

- Dezenas de trabalhos...

➤ Em SB:

- Renner et al. **Are mental health problems and depression associated with bruxism in children?** *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012 Jun;40(3):277-87.
- Maia-Nader et al. **Perinatal factors associated with prolonged non-nutritive sucking habits in two cohorts of Brazilian children.** *BMC Public Health.* 2013-2014.
- BPN/ NPT/ RCIU e Uso dos serviços de SB até a idade escolar
- Amamentação/ chupeta/ mamadeira e Alergias infantis



A 1ª coorte (1997/98)

- Novas perguntas de investigação (2º seguimento)
 - Como as exposições nos primeiros anos de vida afetam a saúde bucal em adolescentes?
 - Doenças infecciosas bucais são fatores de risco para doenças cardiovasculares?
 - biomarcadores associados com a doença arterial coronariana (hemoglobina glicada, proteína C reativa, homocisteína, fator de necrose tumoral, IL-6 e espessura da carótida) também estão associados a algumas doenças bucais (infecções crônicas por bactérias cariogênicas e periodontopatogênicas).
 - doenças bucal, manifestas mais precocemente, poderiam ser ‘alarme’ p/ outras doenças crônicas sistêmicas com sinais mais tardios.



PROJETO DE PESQUISA

*Determinantes ao longo do ciclo vital da
obesidade, precursores de doenças crônicas,
capital humano e saúde mental*

*Uma contribuição das coortes de nascimento
brasileiras para o SUS*

Apoio: MCTI, CNPq, Decit/SCTIE/MS, 2013

A coorte BRISA– pré-natal

– Objetivos

- Geral:

- Investigar **novos fatores na etiologia da prematuridade**, utilizando-se abordagem integrada e colaborativa em duas cidades brasileiras numa coorte de conveniência, iniciada no pré-natal.

- Específicos

- Avaliar a associação entre infecções maternas (vaginose bacteriana, infecções bucais e infecção urinária) e o desencadeamento do parto prematuro.
- Avaliar a relação entre infecções bucais e o perfil de citocinas pró e anti-inflamatórias.
- Estudar fatores mediadores para a ocorrência de prematuridade: mediadores inflamatórios e corioamnionite, verificando se as infecções maternas produzem um perfil comum de liberação de citocinas pró (TNF, IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-17) e antiinflamatórias (TGF- β e IL-10) e se a corioamnionite é uma etapa presente no desencadeamento de parto prematuro na vigência de infecções.

Figura 1. Diagrama esquemático da hipótese neuroendócrina.

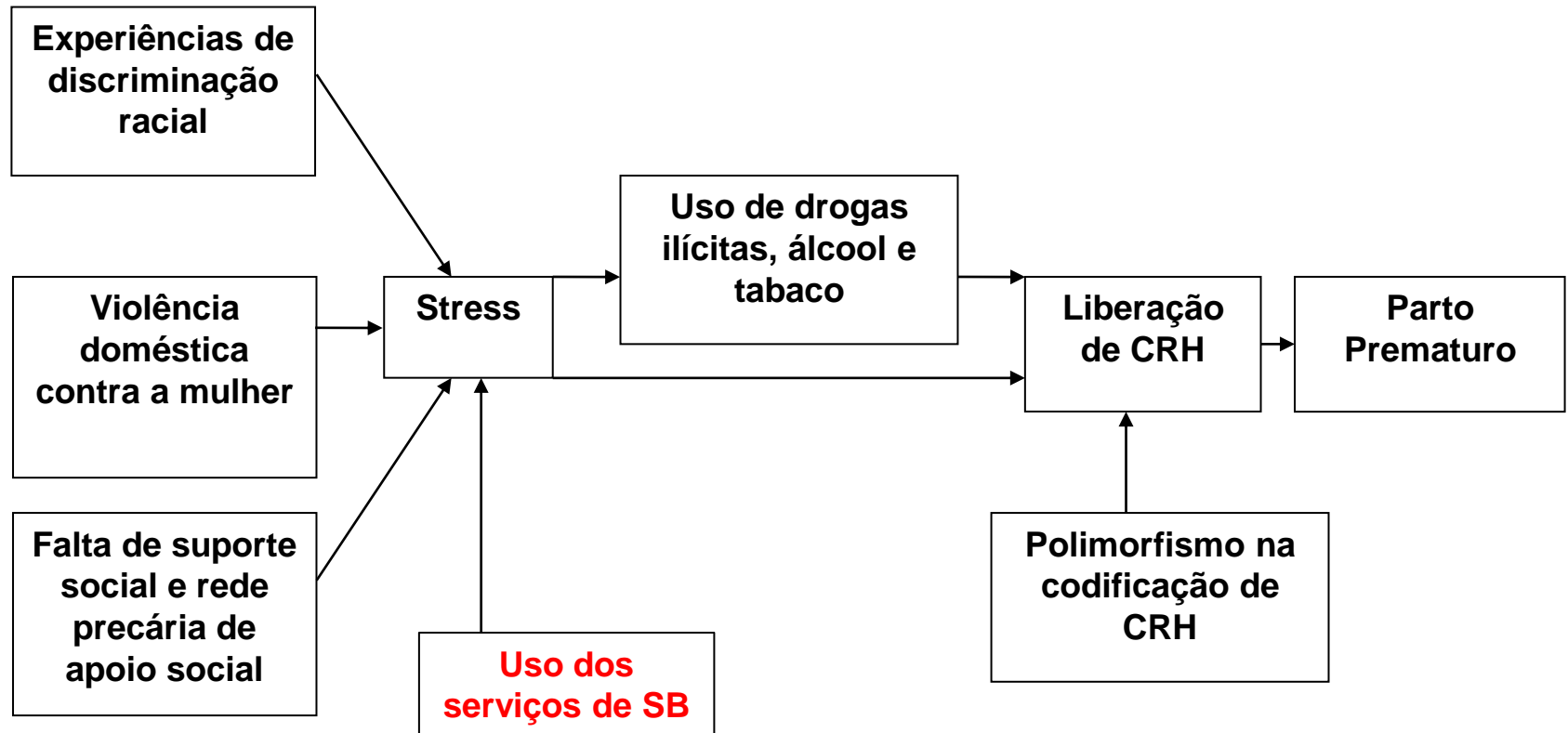
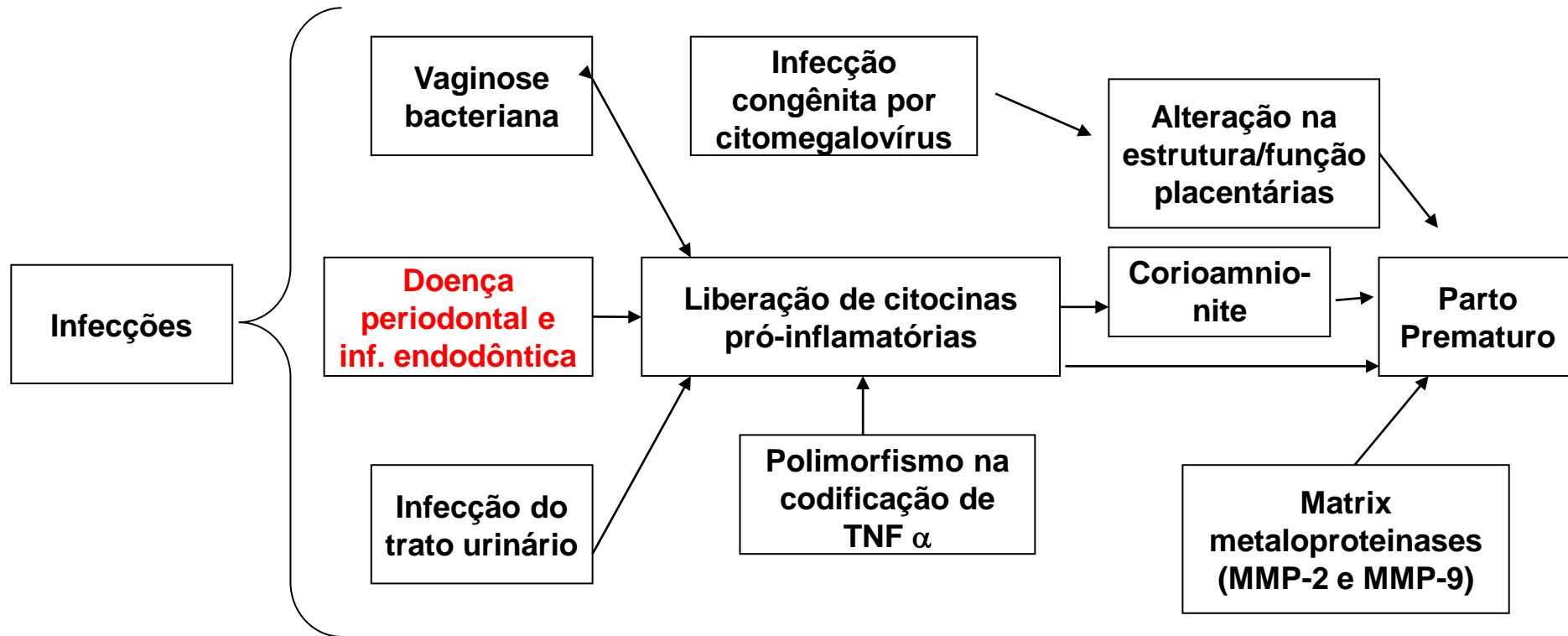
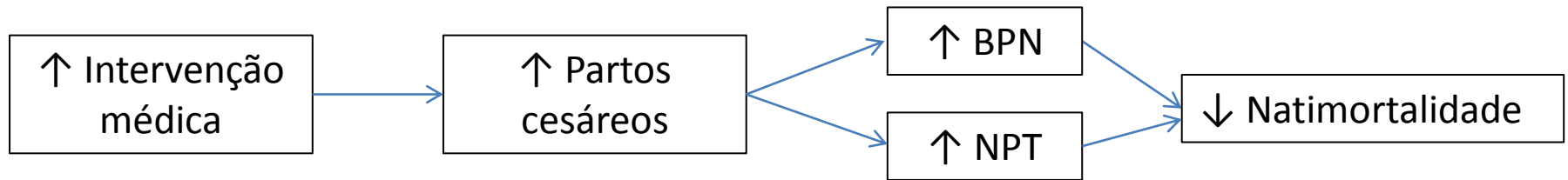


Figura 2. Diagrama esquemático da hipótese imunoinflamatória.



Hipótese 3 - Hipótese da intervenção médica.



Nesta hipótese, haveria redução da natimortalidade, associada ao aumento do baixo peso ao nascer e da prematuridade. As mulheres que sofreram intervenção médica apresentariam maior taxa de prematuridade do que as demais, após ajuste para os demais fatores de confusão

A coorte BRISA– pré-natal

Baseline

- Delineamento
 - coorte prospectiva.
 - Critério de inclusão
 - » < 20 semanas de gestação e ter feito US (< 20 semanas) – agendamento para avaliação no 5º mês de gestação (entre 25 e 28 semanas).
- Local do estudo
- Amostragem
 - Desenho
 - Tamanho da amostra
- Coleta de dados
 - Período
 - Equipe
 - Procedimentos

A coorte BRISA– pré-natal

- Instrumentos para coleta de dados:
 - Entrevista
 - » Identificação/contato
 - » Sociodemográficos
 - » Hábitos de vida
 - » Dados do companheiro
 - » Saúde sexual e reprodutiva
 - » Gestação atual, pré-natal e hipertensão
 - » Exposição a metais
 - » Atividade física – IPAQ
 - » Consumo de gorduras – Escore de block
 - » Saúde bucal
 - Autoaplicado
 - » Estresse, ansiedade, depressão
 - » Discriminação
 - » Uso de drogas
 - » Apoio social
 - » Violência
 - Exame clínico
 - » Peso
 - » Altura
 - » % gordura
 - » PA
 - » Pulso
 - Coleta de amostra biológica
 - » Sangue
 - » Urina
 - » Secreção vaginal
 - » Saliva
 - » Biofilme

A coorte BRISA– pré-natal

- Instrumentos para coleta de dados:
 - **Variáveis de SB**
 - » Entrevista
 - Autopercepção de SB
 - Tratamentos periodontais
 - » Exame clínico
 - Doença periodontal
 - Furca
 - Sangramento à sondagem
 - Sangramento espontâneo
 - Placa
 - Cálculo
 - PCS
 - MG-JCE
 - Perda de inserção
 - Cárie dentária (CPO-D) e infecção endodôntica (PUFFA)

A coorte BRISA– pré-natal

– 1º seguimento (nascimento)

- Delineamento/ Local do estudo /Amostragem
- Coleta de dados/ Instrumentos
 - Entrevista
 - » Identificação/contato, Sociodemográficas, Hábitos de vida, Dados do companheiro, Saúde sexual e reprodutiva
 - » Morbidades (antes e durante a gravidez)
 - » Gestação atual e pré-natal
 - » Parto e nascimento do RN
 - » Exposição ao citomegalovírus
 - Prontuário
 - » Parto, Saúde do RN, Antropometria do RN
 - Coleta de amostra biológica
 - » Tecido do cordão umbilical
 - » Saliva do RN
- Variáveis de saúde bucal
 - Entrevista
 - » Infecções bucais na gestação
 - » Consultas odontológicas no PN

A coorte BRISA– pré-natal

2º seguimento (1-2 anos)

- Delineamento/ Local do estudo/ Amostragem
- Coleta de dados/ Instrumentos
 - Entrevista
 - » Mãe/Família:
 - Identificação/contato, Sociodemográficas, Dados do companheiro, Saúde sexual e reprodutiva
 - Gastos com saúde
 - » Criança:
 - Alimentação
 - Saúde/Doença/Cuidado
 - Recordatório alimentar
 - Saúde bucal
 - Exame clínico
 - » Antropometria
 - » escalas Bayley
 - Coleta de amostra biológica
 - » Sangue
- Variáveis de saúde bucal
 - Entrevista
 - » Controle químico-mecânico
 - » Acesso e gastos com serviços de SB
 - Exame clínico
 - » Erupção dentária
 - » IPV
 - » Sangramento gengival
 - » Cárie dentária (Nyvad e ICDAS II)
 - » DDE (modified DDE index, FDI, 1992)

A coorte BRISA–nascimento

– Objetivos

- Geral

- Estudar o crescimento e desenvolvimento fetal e infantil nos seus aspectos físicos e psicossociais avaliando características da saúde geral dessas crianças, as morbidades e óbitos infantis associados.

- Específicos

- Estudar amamentação, consumo alimentar, vacinação, morbidade, hospitalizações e uso de serviços de saúde no primeiro ano de vida;
- Estimar a prevalência de polimorfismos genéticos numa população de indivíduos brasileiros;
- Testar a hipótese de associação entre prematuridade e cárie dentária e defeitos de esmalte;
- Avaliar fatores associados à cronologia de erupção dentária aos 12 e 24 meses de idade.

A coorte BRISA–nascimento

– Material e métodos

- Delineamento
- Amostragem

- Coleta de dados, Instrumentos para coleta de dados



- COORTE DE PRÉ-NATAL

**DESAFIOS PARA A
SAÚDE BUCAL EM
ESTUDOS DE
COORTE**

Para começo de conversa...

➤ **PROSPECTIVAS x RETROSPECTIVAS**

➤ **ABERTAS/DINÂMICAS x FECHADAS/FIXA**

Para começo de conversa...

Advantages

- Possibility to deal with **population not included in RCT** (*Oliveira MAP, Parente RCM. Cohort and Case-Control Studies in the Evidence-Based Medicine Era. Bras J Video-Sur 2010; 3(3): 105-14*);
- Better external validity than RCT (*Thadhani R, Tonelli M. Cohort Studies: Marching Forward Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 1117-23*).
- Allow to define **temporal sequence of events**; “can assess causality”;
- Examine **multiple outcomes** for a given exposure;
- Good for investigating **rare exposures**;
- Can **calculate rates of disease** in exposed and unexposed individuals over time (e.g. incidence ratio risk, relative risk);

Disadvantages

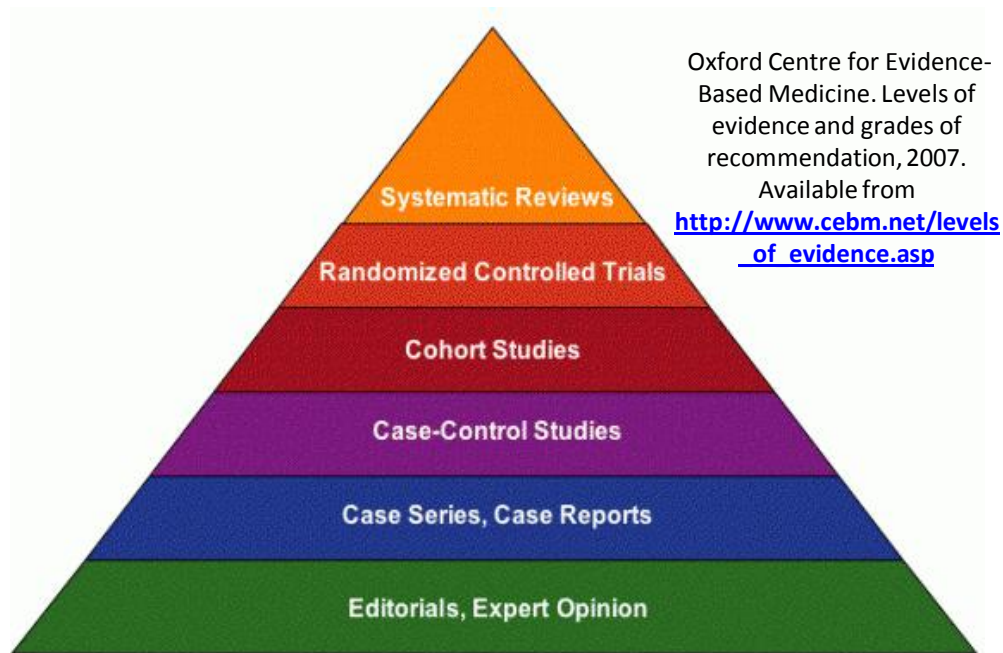
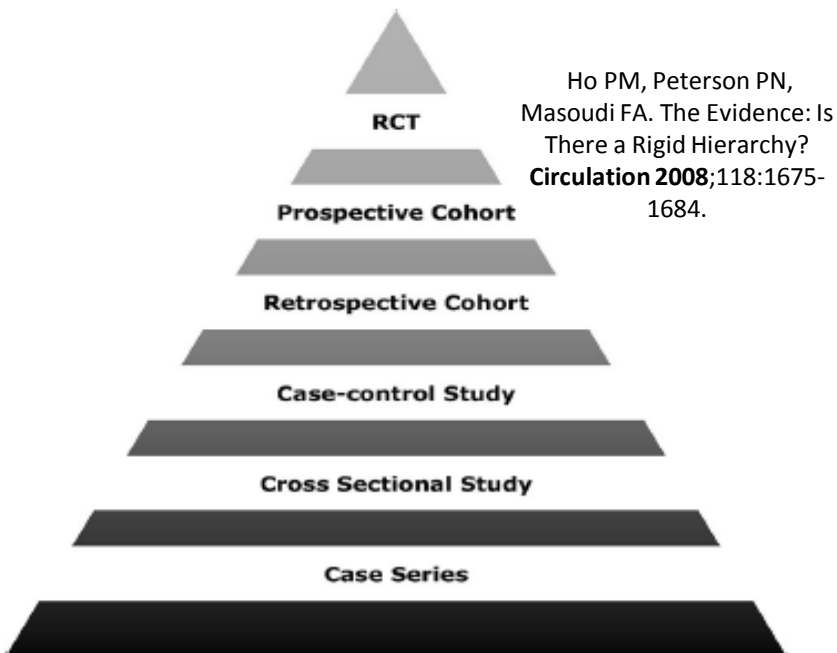
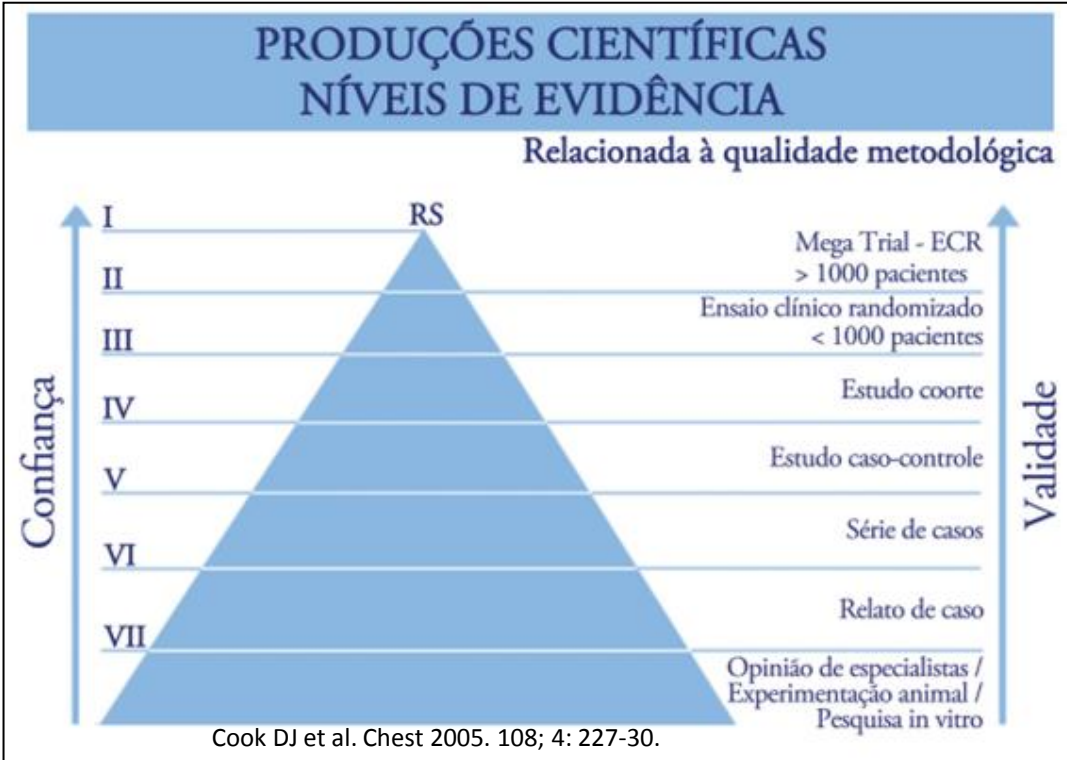
- **Large numbers of subjects** are required to study rare outcomes;
- Inability to deal with diseases that have **long latency time**;
- Susceptible to **selection bias**;

Prospective Cohort Study

- May be **expensive** to conduct
- May require **long durations for follow-up**
- **Maintaining follow-up may be difficult**
- Susceptible to **loss to follow-up**

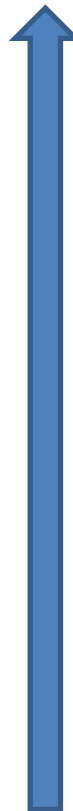
Retrospective Cohort Study

- Susceptible to **recall bias or information bias**
- **Less control over variables**



RS/MA x Coorte

I	Evidence from a systematic review or meta-analysis of all relevant randomized controlled trials (RCTs), or evidence-based clinical practice guidelines based on systematic reviews of RCTs
II	Evidence from at least one well-designed RCT
III	Evidence from well-designed controlled trials without randomization
IV	Evidence from well-designed cohort and case-control studies
V	Evidence from systematic reviews of descriptive and qualitative studies
VI	Evidence from a single descriptive or qualitative study
VII	Evidence from the opinion of authorities and/or reports of expert committees



“Although the pyramid of evidence is undoubtedly well suited for questions of therapeutic efficacy, it is of limited to no value for many other questions addressed in the medical literature, such as the effectiveness of therapies; the association between exposures that cannot be controlled; or the safety or harm of a therapy or intervention”.

“...rigorous cohort studies are extremely valuable and in many circumstances yield similar results as rigorous RCTs”

“Cohort are better to evaluate underuse, overuse, and misuse of medications”.

Thadani R, Tonelli M. Cohort Studies: marching forward. **Clin J Am Soc Nephrol** 2006; 1: 1117-23.

Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs.

N Engl J Med 2000; 342: 1887-92.



VIÉS DE SELEÇÃO

Desafios das coortes

- Definição da população do estudo no *baseline* (pop. alvo, pop. de referência, critérios de elegibilidade, recusas, etc);
- Auto-seleção;
- Amostragem não probabilística;
- Expostos e não-expostos de populações diferentes;
- *Length-time bias* (participantes com doença mais branda são preferencialmente incluídos) Dufft et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival . Am J Epidemiol 2008;168:98–104;
- Não resposta;
- Perda de seguimento diferencial (*drop out*)
 - Localização/Recrutamento, Não consentimento, Mortes.
 - < 20% (Merril, RM.; Timmreck, TC. Introduction to Epidemiology. 4th Ed. Jones and Bartlett Publishers; Mississauga, Ontario: 2006. p. 1-342)

Methods to Minimize Loss to Follow-Up

During enrollment

- Exclude subjects likely to be lost
 - Residing in another city
 - Planning to move
 - Non-committal
- Obtain information to allow future tracking
 - Collect subject's contact information (e.g. mailing addresses, telephone numbers, and email addresses)
 - Collect social security and/or Medicare numbers

During follow-up

- Maintain periodic contact
 - By telephone: may require calls during the weekends and/or evenings
 - By mail: repeated mailings by e-mail or with stamped, self-addressed return envelopes
 - Other: newsletters or token gifts with study logo

Desafios das coortes

– 1ª coorte

- Baseline: 5,8% de perdas (2.542 nascimentos)
- 1º seguimento: 27,3% de perdas (673 participantes)

– BRISA pré-natal

- Baseline: 5,8% de perdas (1.447 gestantes)
- 1º seguimento: 4,6% de perdas (1.381 nascimentos)
- 2º seguimento: 16,1% de perdas (1.159 crianças/mães)

– BRISA nascimento

- Baseline: 4,6% de perdas (5.166 nascimentos)
- 1º seguimento: taxa de seguimento 64,3% (3.293 participantes)



VIÉS DE AFERIÇÃO

Desafios das coortes

- Não cegamento dos examinadores quanto ao status de exposição;
- Efeito de ser observado (*Hawthorne effect*);
- *Referral bias* (diferentes critérios de diagnóstico)
- Muito difícil medir adequadamente algumas exposições;
 - Coortes dinâmicas (mudança do *status* de exposição);
 - Tempo de indução x Tempo de exposição ao risco/ Exposição acumulada;
- Tempo de *follow-up* precisa ser suficientemente longo/ adequado para o desfecho;
 - Estudos de coorte não são ideais para o estudo de exposições muito recentes (difícil avaliar a direção temporal) ou muito remotas (exposição muda c/ o tempo);

Desafios das coortes

- Logística do TC em pesquisas populacionais:
 - Muitos locais
 - Longo tempo para coleta
 - Instrumentos longos (pesquisas epidemiológicas)
 - Uniformidade dos instrumentos ao longo dos tempos
 - Amostras biológicas (placenta e cordão umbilical)

Desafios das coortes

- Estrutura
 - Recursos humanos
 - Gestão
 - Execução da pesquisa
 - Capacitação / Alta rotatividade / Compromisso
 - Física
 - Predial
 - Equipamentos
 - Elétrica...
 - Certo “amadorismo” no Brasil.

Desafios das coortes

- Financiamento
 - O DSP/UFMA atualmente coordena/participa de diversos Projetos de Pesquisa
 - As 3 Coortes
 - Canguru
 - Quali-AIDS
 - PMAQ-AB
 - PMAQ-MATERNIDADES
 - PROCAD-Casadinho
 - Dezenas de projetos com financiamento de 5 a 100 mil...



**VIÉS DE CON-
FUNDIMENTO**

Desafios das coortes

- Confundimento é uma forte ameaça à validade interna das coortes;
- Coortes históricas
 - exposições não foram coletadas para aquele desfecho específico (*confounding bias*);
 - necessidade de retornar a campo – sujeito a *recall bias*;
- Coortes prospectivas e retrospectivas – possibilidade de confundimento residual (*missing, poorly measured, unmeasured or unsuspected information*).

Desafios das coortes

- Análises estatísticas:
 - Papel da estratificação, pareamento e análises multivariadas.
 - Perdas x Imputação;
 - Análise de sensibilidade (Luiz RR, Cabral MDB. Sensitivity analysis for an unmeasured confounder: a review of two independent methods. *Rev bras epidemiol* 2010;13(2):188-98);
 - Análise de subgrupos;
 - Análise para dados repetidos (estrutura de dependência);
 - RR, Risco Atribuível, Risco Atribuível Populacional;
 - *Incidence ratio risk (Poisson regression)*;
 - Pessoa-tempo (*Kaplan-Meier; Cox proportional hazard*);
 - Outras.



ERROS RANDÔMICOS

Desafios das coortes

- Pequeno tamanho da amostra
 - Baixo poder para identificar associações;
 - Interfere na precisão das estimativas;
- Grande tamanho da amostra
 - Identifica associações estatísticas muito fracas (associações espúrias);
 - Estatística x Importância clínica;
- Múltiplas comparações
 - $\alpha=5\%$ (1 erro tipo I /20 comparações);
 - Outras.

Considerações Finais

- Há muitos desafios em estudos de coorte;
 - Perda de seguimento
 - Estrutura: física, equipamentos e recursos humanos
- Apesar dos ENORMES desafios (delineamento, análise), os estudos de COORTE representam uma extraordinária ferramenta metodológica, especialmente para estudos etiológicos, onde RCT não são permitidos.
- Mais coortes de saúde bucal são necessárias no país – consistência dos resultados.
- Cultura de valorização da investigação científica no país
 - Redução de perdas (recusas/não respostas, etc.)
 - Retorno ético aos sujeitos (beneficência)
 - Políticas de financiamento adequadas









MUITO OBRIGADA!

Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz

E-mail: ebthomaz@ufma.br ou ebthomaz@globo.com

Fone UFMA: (98) 3272-9680 / 3272-9674