

Entendendo a pesquisa clínica III: estudos de coorte

Understanding the clinical research III: cohort studies

Marco Aurelio Oliveira¹
Guillermo Coca Vellarde²
Renato Augusto Moreira de Sá²

Palavras-chave

/Epidemiologia
Estudos de coortes
Pesquisa biomédica

Keywords

/Epidemiology
Cohort studies
Biomedical research

Resumo

O desenho de um estudo pode ser definido como a forma em que se incluem e comparam os sujeitos da pesquisa com determinadas características. Os estudos são divididos habitualmente em experimentais e não experimentais (observacionais), cuja diferença está na possibilidade de o investigador ter ou não controle sobre a exposição de um fator (agente etiológico ou terapêutico). Nos concentraremos aqui no estudo de coorte. O estudo de coorte é um estudo observacional no qual os indivíduos são classificados (ou selecionados) segundo o *status* de exposição (expostos e não expostos), sendo seguidos para avaliar a incidência da doença em determinado período de tempo.

Abstract

The study design can be defined as the way in which the participant subjects with certain characteristics are included and compared. The studies are usually classified as experimental and non-experimental (observational), whose difference is the possibility of the researcher to control the exposure of a factor (etiological or therapeutic agent). We will focus here on the cohort study. The cohort study is an observational study in which subjects are classified (or selected) according to the exposure status (exposed and unexposed), being followed to assess the incidence of the disease in a period of time.

Estudo realizado no Hospital Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Professor da Faculdade de Medicina da UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Professor do Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Renato Augusto Moreira de Sá – Avenida Rui Barbosa, 716 (Unidade de Pesquisa Clínica do IFF) – Flamengo – CEP: 22250-020 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: renato.sa@iff.fiocruz.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O desenho de um estudo pode ser definido como a forma em que se incluem e comparam os sujeitos da pesquisa com determinadas características a fim de avaliar a associação entre um fator de risco e uma enfermidade ou entre um tratamento e a evolução de uma enfermidade¹.

Neste artigo nos referiremos a dois dos desenhos mais frequentes utilizados na literatura médica. Partindo-se de uma classificação mais ampla, que divide os estudos em experimentais e não experimentais (observacionais), cuja diferença está na possibilidade de o investigador ter ou não controle sobre a exposição de um fator (agente etiológico ou terapêutico), nos concentraremos aqui no segundo.

Podemos subdividir os estudos observacionais em duas outras categorias: os descritivos e os analíticos. Os analíticos são aqueles que se propõem a avaliar uma possível associação entre causa e efeito, diferente dos descritivos.

Os estudos observacionais analíticos são em geral longitudinais (se estendem no tempo) e dentro deles podemos distinguir dois grupos: estudo de coorte e de caso-controle. Nesta revisão, abordaremos o primeiro grupo¹.

Estudo de coorte

Um estudo de coorte é um estudo observacional no qual os indivíduos são classificados (ou selecionados) segundo o *status* de exposição (expostos e não expostos), sendo seguidos para avaliar a incidência da doença em determinado período de tempo². Os estudos de coorte também podem ser utilizados para avaliar os riscos e benefícios do uso de determinada medicação.

1. As fases principais de um estudo de coorte são as seguintes³:
 - Identificação das pessoas sadias no início do estudo.
 - Montagem dos grupos de indivíduos expostos e não expostos.
 - Seguimento da coorte para avaliação da incidência da doença a ser estudada nos dois grupos.
 - Comparação da incidência (risco) em cada coorte.
2. Os estudos de coorte têm certas vantagens³:
 - Podem discernir as relações temporais entre a exposição e o desfecho pelo fato de a exposição preceder o desfecho.
 - Podem ser usados para avaliação de desfechos múltiplos.

- Permitem o cálculo direto das medidas de incidência nas coortes de expostos e não expostos.
 - O *status* do desfecho não influencia a medida do *status* de exposição ou seleção de indivíduos (coorte concorrente).
 - São menos sujeitos a vieses de seleção do que os estudos de caso-controle.
 - Alguns estudos permitem ainda que várias exposições possam ser avaliadas (coortes de população geral ou de grupos populacionais restritos).
3. Os estudos de coorte têm algumas desvantagens³:
 - São do tipo observacional (assim como o caso-controle), trazendo todas as fragilidades do desenho observacional (quando comparados aos estudos experimentais – ensaios clínicos randomizados).
 - Pode ser ineficiente para o estudo de doenças raras ou aquelas com longos períodos de latência.
 - Geralmente são caros e difíceis de operacionalizar (em estudos etiológicos).
 - A perda de participantes ao longo do seguimento pode comprometer a validade dos resultados.

Visão geral do projeto de um estudo de coorte

Os estudos de coorte são realizados em três etapas fundamentais⁴:

1. Montar ou identificar grupos de indivíduos expostos e não expostos que são livres da doença em estudo.
2. Observar cada coorte ao longo do tempo para a avaliação do desenvolvimento da doença nos grupos estudados.
3. Comparar os riscos de surgimento da doença entre os grupos de expostos e não expostos.

O primeiro passo para um estudo de coorte é identificar grupos de expostos e de não expostos. Uma coorte é um grupo de pessoas, oriundas da população em estudo, que partilha uma experiência comum ou condição e cujo resultado é desconhecido no início do estudo^{4,5}. Nos estudos de coorte, os pesquisadores observam *status* de exposição, que ocorre “naturalmente” (ou seja, o pesquisador não interfere ativamente). Em contraste, nos ensaios clínicos, os pesquisadores atribuem (experimentalmente) a exposição aos participantes do estudo^{2,5}.

Exemplo: Os investigadores pretendem avaliar se o fumo causa câncer de colo de útero. Eles recrutam 2.000 mulheres com útero intacto. Os pesquisadores usam um questionário para verificar o *status* de fumo para todos os sujeitos do estudo e depois dividem a população de estudo em uma coorte de fumantes e outro grupo de não fumantes.

Eles observam cada coorte ao longo do tempo e comparam os riscos de incidência de câncer de colo de útero entre os dois grupos.

Os estudos de coorte geralmente se concentram na incidência de casos da doença que ocorrem durante o seguimento. Para atingir esse objetivo, os pesquisadores geralmente excluem indivíduos que têm a doença prevalente no início de um estudo de coorte (no nosso exemplo, quem já tivesse câncer de colo uterino seria excluída)⁶. A avaliação dos resultados da incidência da doença ajuda a estabelecer que a exposição de interesse precede o desfecho (doença) e, portanto, pode representar uma causa da doença⁵.

Nos estudos de coorte, os pesquisadores observam a exposição de interesse⁷. Como resultado, indivíduos expostos e não expostos podem variar em função de outras características. No nosso exemplo, pacientes que fumam podem ser mais propensas a serem portadoras de HPV que sabidamente é fator de risco para câncer de colo. O conceito de que fatores outros que não a exposição podem influenciar os resultados do estudo é chamado de fator de confusão ou de confundimento^{5,7}.

Apuração dos dados do estudo

A partir do momento em que os investigadores decidiram sobre as variáveis e os desfechos específicos para o estudo, eles devem usar os métodos mais acurados possíveis para medir essas características, disponibilizando-os para todos os participantes. Considerações importantes na medição dos dados do estudo são a validade das medições, o tempo entre as medições e a disponibilidade de medidas uniformes para a população em estudo⁸.

Validade das medições

A validade de uma medição refere-se a quão perto os dados medidos representam os dados verdadeiros. Ela deve ser a mais próxima da realidade possível⁹.

Tempo entre as medições

O tempo certo entre as medições da exposição e do desfecho dependerá do conhecimento prévio sobre o desfecho. Em alguns casos, os pesquisadores podem estar interessados

na associação entre a exposição recente e a doença, particularmente se houver a preocupação de que a exposição pode mudar durante o estudo^{8,9}. Por exemplo, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINH) podem causar rápida constrição das artérias renais, levando a um aumento do risco de lesão renal aguda. Investigadores que estudam a relação entre AINH e o uso de medicamentos e lesão renal aguda podem concentrar seus esforços em obter uma estimativa válida de uso recente de AINH em relação à ocorrência de lesão renal aguda⁵.

A verificação do uso de medicação recente pode ser obtida por frequência de atualização de *status* de cada participante durante o estudo. Há outros exemplos em que a associação de interesse é a relação entre a exposição a longo prazo e a doença. Por exemplo, o tabagismo pode causar danos a um transplante de rim por gradativo espessamento das camadas íntima e média das artérias. Os investigadores nesse estudo podem, portanto, escolher para avaliar em longo prazo a história de tabagismo, como o número de maços-anos fumados após o transplante^{6,9}. Os estudos de coorte não são ideais para o estudo de exposições muito recentes ou muito antigas. Exposições antigas podem mudar ao longo do tempo, obscurecendo a sua relação com o resultado de interesse. Exposições muito recentes podem confundir a relação presumida temporal entre a exposição e o desfecho.

Coleta de dados retrospectiva versus prospectiva (coorte prospectivo x coorte retrospectivo)

Os estudos de coorte podem ser classificados como concorrentes (prospectivos, clássicos) ou não concorrentes (retrospectivos). Nos estudos não concorrentes, todas as informações sobre a exposição e o desfecho já ocorreram antes do início do estudo. Nos estudos concorrentes, a exposição pode (ou não) já ter ocorrido, mas o desfecho ainda não ocorreu⁷.

Os problemas dos estudos não concorrentes são: viés de informação e a inabilidade para controlar variáveis de confusão (falta de informação). Os termos prospectivo e retrospectivo geralmente se referem a quando os dados do estudo foram coletados em relação ao investigador. Um estudo prospectivo envolve a coleta de novos dados, muitas vezes, com o propósito de abordar uma questão específica. A distinção entre os estudos retrospectivos e prospectivos é essencialmente descritiva, e não traz geralmente impacto no plano de análise ou nos resultados do estudo, além dos já citados⁵⁻⁸.

Uma grande vantagem dos estudos de coorte é a capacidade de avaliar múltiplos desfechos. Os pesquisadores das coortes

em estudo são livres para estudar mais de um desfecho desde que os sujeitos em estudo estejam livres de cada desfecho de interesse quando o estudo começou. Como exemplo, em um estudo que avaliou a relação entre transplante de rim e fumo, os investigadores puderam também estudar se o fumo foi associado com o desenvolvimento de câncer nos rins ou na bexiga⁷.

Um dos maiores estudos de coorte já conduzido foi o *Nurses Health Study*, que recrutou 127 mil enfermeiras com idades entre 30 e 55 anos. Avaliou entre as enfermeiras, por meio de questionários enviados a cada 2 anos, diversas variáveis, como: condições de saúde, prescrição e uso de medicação sem receita, hábitos sociais, hábitos alimentares e físicos, entre outros. Esse projeto de estudo de coorte aberta permitiu a criação de múltiplos estudos de coorte que avaliaram fatores de risco para uma ampla gama de doenças, incluindo: câncer, doenças cardíacas e fraturas, entre diversos outros desfechos. Esses estudos têm a capacidade de discernir a relação temporal entre exposição e desfecho⁹.

Ao contrário dos estudos transversais, estudos de coorte podem revelar relações temporais entre a exposição e o desfecho desde que uma quantidade razoável de tempo tenha decorrido entre a medição da exposição e a ocorrência do resultado. A existência de uma relação temporal reforça a evidência para a exposição ser uma causa possível da doença. Note-se que estabelecer uma relação temporal entre exposição e desfecho é inerente ao desenho do estudo e não pode ser resolvido por qualquer metodologia estatística⁴.

Desvantagens dos estudos de coorte

- Os estudos de coorte são estudos observacionais e, portanto, estão sujeitos a fatores de confusão. Ou seja, outros fatores que estão relacionados com a exposição de interesse podem explicar algumas ou todas as associações que são observadas⁴.
- Incapacidade para examinar doenças que são raras ou que têm uma longa latência. Os estudos de coorte podem ser ineficientes se o desfecho é raro ou a doença tem um longo período de latência⁴.

Exemplo: Investigadores querem investigar se o uso de talco na infância aumenta o risco de câncer de ovário na vida adulta. Usando uma coorte, a abordagem do estudo poderia ser a de recrutar coortes de crianças com e sem uso de talco e seguir esses grupos para o desenvolvimento posterior do câncer de ovário. No entanto, muitos anos de *follow-up* provavelmente seriam necessários para o desenvolvimento do câncer até a idade adulta.

Nesse exemplo, o longo período de latência entre a exposição e o desfecho faria esse estudo muito caro e logisticamente difícil.

Estudos de coorte para avaliação do uso de medicações

Os estudos de coorte podem ser uma ferramenta importante para estudar os riscos e benefícios de determinada medicação. Esses estudos podem fornecer informações específicas sobre os medicamentos que podem não serem obtidas a partir de ensaios clínicos. Em primeiro lugar, estudos de coorte podem avaliar os riscos e os benefícios dos medicamentos entre populações que tendem a ser excluídas dos ensaios randomizados, por exemplo: pacientes com deficiências físicas e mentais, pessoas com insuficiência renal avançada, ou aqueles com doença hepática^{5,6}. Em segundo lugar, estudos de coorte podem avaliar desfechos clínicos e colaterais indesejados dos medicamentos aprovados pela identificação de coortes muito grandes de usuários de medicamentos a partir de dados dos sistemas automatizados de farmácias. A principal limitação dos estudos observacionais de uso de medicamentos é a dificuldade em separar o efeito de uma medicação a partir das características básicas das pessoas. Por exemplo, estudos observacionais sobre terapia hormonal (TH) mostraram que mulheres que usaram a TH tinham baixos riscos de eventos cardiovasculares em comparação com mulheres que não usaram. Ensaios clínicos não corroboraram esses resultados mostrando, ao contrário, um maior risco de eventos cardiovasculares em usuárias de TH⁸.

A segunda desvantagem de estudos de farmacoepidemiologia é a sua tendência para avaliar usuários de medicação crônica, em vez de novos usuários. Apesar de suas limitações, os estudos de farmacoepidemiologia continuam a ser uma importante ferramenta para avaliar os medicamentos que são usados na prática clínica⁶⁻⁹.

Proporção de incidência versus taxa de incidência

Os estudos de coorte geralmente envolvem duas coortes de comparação, mas podem ter apenas uma (comparação com outros grupos informais publicados ou dados históricos) ou mais de duas (por exemplo, diferentes grupos de níveis séricos de determinado marcador sérico ou diferentes doses de um medicamento)⁴. Independentemente do número de coortes, deve-se primeiro calcular a incidência da doença em cada grupo, ou como proporção de incidência ou como taxa de incidência. Isso deve ser feito levando-se em conta o tempo em que cada participante foi seguido no estudo, dando como resultado para cada indivíduo um valor de

pessoa-tempo⁵. A falta de consideração para pessoa-tempo pode levar a um viés que descreve uma sistemática distorção do resultado verdadeiro⁸. Por exemplo, suponha que em determinado estudo sobre fumantes e não fumantes os fumantes abandonam o estudo mais frequentemente do que os não fumantes (tabagismo pode ser uma indicação de abandono) de tal forma que os fumantes são seguidos por menos tempo que os não fumantes. Nessas condições, seria possível observar uma menor incidência de doenças entre os fumantes, simplesmente porque eles são seguidos por menos tempo. O tempo de seguimento no denominador da taxa de incidência padroniza as taxas da doença por tempo por meio de gerações, eliminando esse problema em potencial.

Risco relativo

Assim que determinamos a incidência da doença em cada coorte, podemos comparar essas incidências. Muitos tipos de comparações são possíveis, as mais comuns são o risco relativo e o risco atribuível. O risco relativo é definido como a incidência (proporção ou taxa) em uma coorte dividida pela incidência na coorte de referência⁴. Por exemplo, em um estudo hipotético, a taxa de incidência de insucesso do transplante de rim é 82,6 falhas por 1.000 pessoas-ano entre os fumantes e 55,3 falhas por 1.000 pessoas-ano entre os não fumantes.

Usando os não fumantes como a coorte de referência, o risco relativo seria:

$$\begin{aligned} &82,6 \text{ falhas por } 1.000 \text{ pessoas-ano} \\ &55,3 \text{ falhas por } 1.000 \text{ pessoas-ano} \\ &RR = 1,49 \text{ (comparação entre fumantes com não fumantes)} \end{aligned}$$

O risco relativo também pode ser expresso utilizando os fumantes como a coorte de referência:

$$RR = 0,67 \text{ (comparação entre os não fumantes e fumantes)}$$

Ambos os riscos relativos estão corretos. Você pode escolher um grupo para ser o grupo de referência. Note-se que o risco relativo não tem unidades⁸. A interpretação do primeiro risco relativo de 1,49 seria “transplante de rim em pacientes que fumam têm 49% mais probabilidade de desenvolver insuficiência em transplantes em relação aos não fumantes”. Dizemos que tem “49% mais probabilidades” porque 1,49 é 49% maior do que 1,0.

Uma interpretação do segundo risco relativo seria “não fumantes com um transplante de rim têm 33% menos probabilidade de desenvolver insuficiência renal em relação

aos fumantes”. O segundo risco relativo demonstra uma associação com um menor risco de doença, pois o valor é inferior a 1,0⁹.

Por que fumar é associado com 49% mais risco de insucesso no transplante, mas entre não fumantes, com apenas um risco 33% menor de insucesso? Em poucas palavras, por que não são os riscos relativos aditivamente simétricos para a mesma exposição? Note-se que riscos relativos, como todas as proporções, podem assumir valores variando de 0 a infinito. No entanto, 1,0 define o valor da unidade. É mais difícil obter os riscos relativos que são muito menos do que 1,0, porque eles são limitados a 0. Por essa razão, os riscos relativos que são inferiores a 1,0 indicam associações mais fortes do que as associações simétricas que são maiores do que 1,0.

Risco atribuível (também chamado de “diferença de risco” ou “excesso de risco”)

O risco atribuível é definido como a incidência (proporção ou taxa) em uma coorte diminuída a incidência do outro grupo. Para o exemplo de transplante de rim e fumar, o risco atribuível de insucesso do transplante comparando fumantes com não fumantes seria: 82,6 falhas de transplante por 1.000 pessoas-ano (fumantes) - 55,3 falhas de transplante por 1.000 pessoas-ano (não fumantes) = 27,3 falhas de transplante por 1.000 pessoas-ano⁴.

Note-se que o risco atribuível, ao contrário do risco relativo, mantém as mesmas unidades que estão sendo comparadas⁴.

Se a exposição de interesse for a causadora da doença, o risco atribuível descreve a quantidade de risco adicional ou extra que se deve à exposição. Por exemplo, se fumar realmente causa a falha de transplante renal, em seguida, a interpretação do risco atribuível para o tabagismo seria: “há risco de insuficiência renal de 27,3 transplantes renais adicionais para cada 1.000 pessoas-ano em receptores de transplantes que fumam.”^{4,5}

Conclusão

Os estudos de coorte são um tipo específico de desenho de estudo observacional que apresenta um nível de evidência maior que os outros observacionais, como série e relato de casos, caso-controle e estudos transversais, mas menor nível de evidência que os estudos experimentais²⁻³.

Leituras suplementares

1. Muriello D. Diseños en investigación científica. *Rev Arg Obstét.* 2009;2:15-8.
2. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika.* 1986;73:1-11.
3. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
4. Oliveira MAP, Parente RCM. Estudos de coorte e caso-controle na era da Medicina baseada em evidência. *BJVS.* 2010;3(3):115-25.
5. Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol.* 1982;116:547-53.
6. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1987;125:761-8.
7. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods.* Belmont, CA: Lifetime Learning Publications; 1982.
8. Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol.* 1976;103:226-35.
9. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int J Epidemiol.* 1993;22:1189-92.