

FMRP - USP
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança
e do Adolescente

ESTUDOS DE COORTE

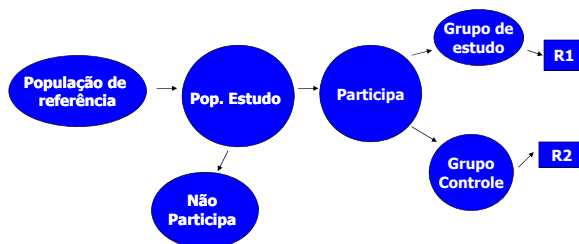
Heloisa Bettiol
2012

Modelos de estudos de investigação científica em clínica e epidemiologia

1. **Levantamentos:** Estudos descritivos que podem ser geradores de hipóteses; deve-se considerar as regras de estimação estatística.
2. **Estudos descritivos/analíticos:** Testam a associação entre eventos. Existe hipótese prévia e a proposta é a demonstração desta associação, havendo vários *caminhos (desenhos)* para esta demonstração, que devem ser escolhidos pelo pesquisador, da maneira mais compatível com os seus objetivos, viabilidade, custo, etc.

Estudos Experimentais
Estudos Observacionais

Estudos observacionais



- Nestes desenhos de estudo, não se provocam os dados (não há intervenção do pesquisador), o evento (E1) existe e é observado sistematicamente para se testar se há ou não associação com o efeito, ou outro evento (E2).

Estudos observacionais

- **Transversal:** Quando se observa simultaneamente a causa e o efeito, ou a ocorrência de dois eventos. (Isto pode ser feito quando a exposição ou a ocorrência do efeito é constante).
- **Longitudinal:** Quando a observação de causa e efeito ou a ocorrência de dois eventos não é simultânea, realizam-se pelo menos duas observações ao longo do tempo. (Esta forma de observação é necessária quando a ocorrência dos eventos que se quer testar a associação não é constante, ou seja, é intermitente ou flutuante no tempo).

Dois são os tipos de estudos longitudinais:

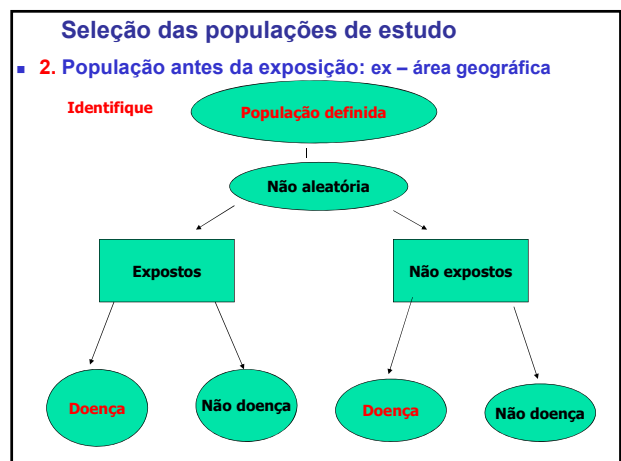
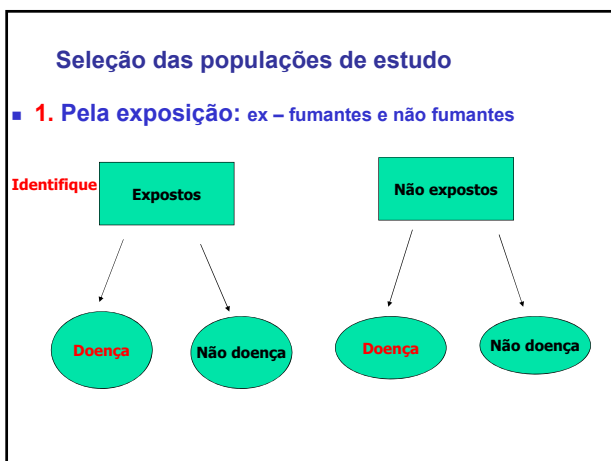
- A - Modelo de **CASO - CONTROLE**
- B - Modelo de **COORTE**

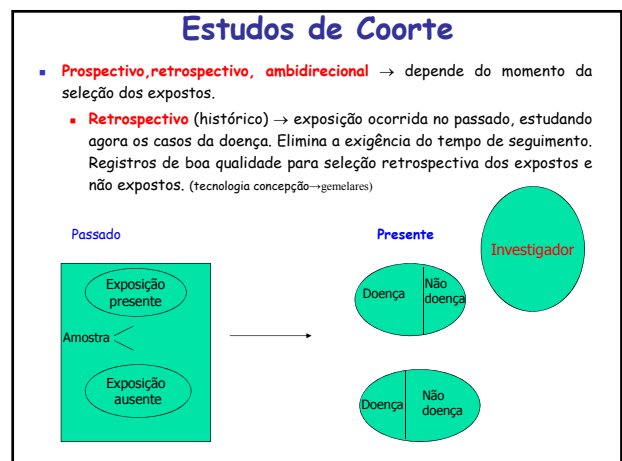
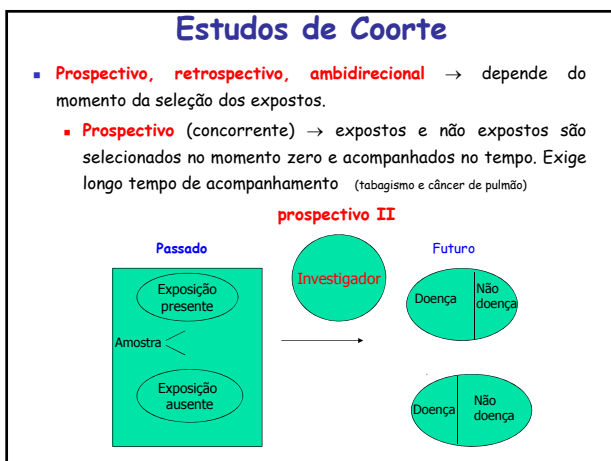
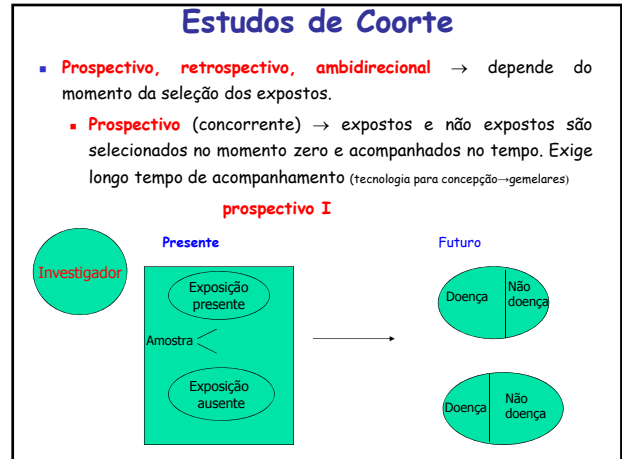
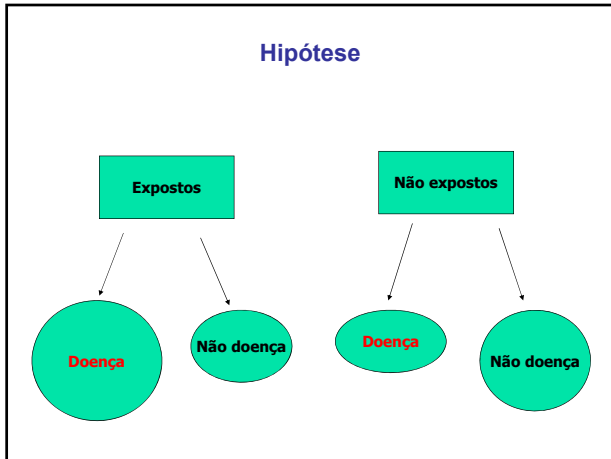
Exemplo

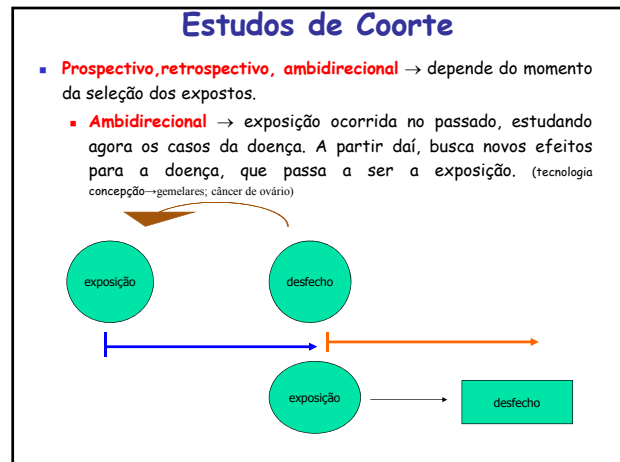
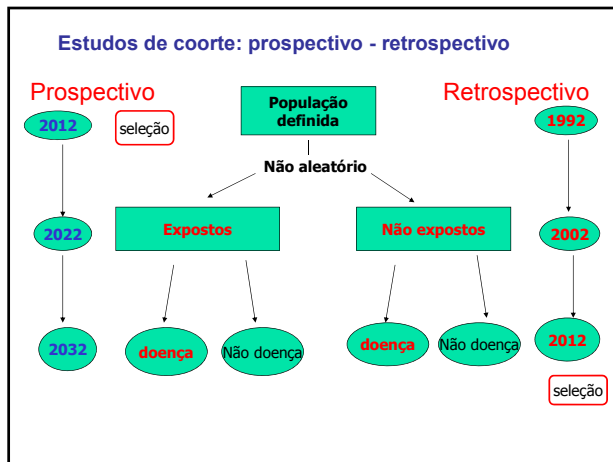
	Doença presente DCV sim	Doença ausente DCV não	Total
Exposição presente (tabagismo sim)	a 50	b 450	a+b 500
Exposição ausente (tabagismo não)	c 5	d 495	c+d 500
Total	a+c 55	b+d 945	N 1000

a+b = expostos c+d = não expostos	Ine = 5/500 = 0,01
Ie = a/a+b Ine = c/c+d	RR = Ie / Ine
Ie = 50/500 = 0,10	RR = 0,10/0,01 = 10 (10 xx ↑)

- ### Estudos de Coorte
- **Coorte:** termo usado para descrever um grupo de pessoas que tem algo em comum na época do recrutamento para o estudo, e são observadas por um período de tempo para ver o que acontece a elas (raízes militares).
 - Parte da **exposição** → **efeito** ou **desfecho**.
 - Conceitualmente → aproxima-se do experimental → alocação não definida pelo pesquisador.
 - Menos vieses de seleção do que caso-controle.
 - Potencial para vieses de outra natureza: exclusões devido a migração, mudança de endereço, morte e outras perdas durante período prolongado de observação.







Delineamento do estudo de coorte

Escolha do desenho **prospectivo** ou **retrospectivo** → depende da questão da pesquisa e de considerações logísticas:

- **Retrospectivos** → mais rápidos e baratos → eventos relevantes já ocorreram.
 - . Estudos de doenças com latência longa para ocorrência dos resultados.
 - . Informações relevantes sobre exposição podem não ser confiáveis → coletadas no passado.
 - . Informações sobre confundidores não confiáveis → não pensadas na época do registro da informação.
- **Prospectivos**: podem superar essas dificuldades, mas a um custo proporcionalmente maior.

Delineamento do estudo de coorte

Dois critérios devem ser preenchidos em qualquer tipo de estudo de coorte:

- Observação deve ocorrer num período de tempo suficiente para que o desfecho em estudo tenha tempo razoável para ocorrer. Isso aumenta a chance de perdas.
- Todos os membros da coorte devem ser observados por todo o tempo de estudo. Perdas distorcem os resultados, especialmente se as razões das perdas estão relacionados com o desfecho.

Delineamento do estudo de coorte

- Monte a coorte inicial com as características de base.
- Planeje um esquema para acompanhar os membros da coorte. Vieses não devem operar para influenciar a determinação da exposição. Exposição deve ocorrer. Indivíduos são livres para mover-se e para o estilo de vida.
- Desenvolva critérios objetivos para definir o desfecho.
- Desenvolva método não viesado de averiguar o status do desfecho.
- Determine modos de medir outros fatores de risco (confundidores) que podem influenciar os resultados.

Delineamento do estudo de coorte

- **Seleção dos expostos:** determinada por:
 - Frequência da exposição.
 - Necessidade de obter informação completa e confiável tanto sobre a exposição como sobre o desfecho em todos os sujeitos do estudo.
 - Para exposições comuns → grande número de indivíduos de várias fontes.
 - Para exposições raras → grupos especiais necessários.
 - Alguns grupos são mais fáceis de fornecer informações confiáveis e detalhadas sobre exposição e desfecho: médicos, enfermeiras, trabalhadores de indústrias, grupos geograficamente definidos, grupos de crianças acompanhadas desde o nascimento, etc.

Delineamento do estudo de coorte

- **Seleção dos não expostos:** Fornece número esperado de casos da doença entre as pessoas não sujeitas ao fator suspeito.
- Determinada por:
 - Similaridade em relação aos expostos, exceto pela não-exposição.
 - Pode haver gradiente de exposição.
 - Pode ter que comparar expostos com a população geral → subestima a verdadeira associação entre exposição e doença.
 - Várias coortes de comparação podem ser envolvidas.

Maior desafio → acompanhamento → número de casos, tempo.

Delineamento do estudo de coorte

Informação sobre exposição:

- Uso de registros pré-existentes → economia de tempo e dinheiro.
- Quantidade de detalhes pode não ser suficiente.
- Detalhes sobre confundidores podem não ser adequados.
- Suplementar por entrevistas, questionários, exame físico, testes laboratoriais.
- Informações sobre emprego, renda, estilo de vida, precisam ser atualizadas no seguimento.

Delineamento do estudo de coorte

Informação sobre desfecho:

- Obter informação completa e não viesada sobre o desfecho em cada sujeito.
- Registros hospitalares, exame físico, testes laboratoriais, entrevistas e questionários → métodos para avaliar o desfecho.
- Qualquer que seja o procedimento → aplicados *igualmente* no grupo exposto e não exposto.

Delineamento do estudo de coorte

Seguimento:

- Pode ser longo → tempo de incubação.
- Igual rigor no acompanhamento de doentes e saudáveis → testes e avaliações de mesma natureza → caros.
- Tempo curto → perdas pequenas
- Perdas → mortes por outras causas, mudanças de endereço, desistências → cálculos de coeficiente de incidência podem ser inviabilizados.
- Artificio → criação de denominador baseado no tempo de seguimento de cada participante → pessoa-tempo de seguimento (contribuição do tempo de seguimento de cada participante)
 - 1 indiv. → 10 anos → 10 pessoas-ano de obs.
 - 5 indiv. → 2 anos → 10 pessoas-ano de obs.
 - 2 indiv. → 5 anos → 10 pessoas-ano de obs.

Coef. Incidência

$$\text{Verdadeiro} = \frac{\text{casos da doença}}{\text{n. de pessoas-tempo}}$$

Coef. Incidência

$$\text{Acumulada} = \frac{\text{casos da doença}}{\text{expostos}}$$

- Todos participantes incluídos → contorna perdas → tempo de exposição = tempo de permanência no estudo.

Vantagens dos estudos de coorte

- Sem problemas éticos de exposição a fatores de risco ou tratamentos.
- Seleção dos controles relativamente simples.
- Grupos de estudo selecionados adequadamente → cálculo direto da incidência ou taxas de morbidade em vez de Odds Ratio (estratégia poderosa para medir incidência).
- Permitem a melhor determinação da seqüência temporal → uma causa potencial é medida antes do desfecho → menor possibilidade de viés.
- Todas as variáveis são medidas cuidadosamente → sem dependência da memória.
- Vários desfechos podem ser determinados ao mesmo tempo.
- Fornecem evidências mais fortes de que associação pode ser causal.
- Permitem mais facilmente generalizações para populações maiores.
- Estudos de coorte são os melhores estudos observacionais disponíveis como substitutos dos estudos experimentais verdadeiros.

Limitações dos estudos de coorte

- Tomam muito tempo.
- São geralmente caros.
- Sofrem problema de perdas.
- Impossibilidade de alocação aleatória → dificuldade de comparabilidade → restrição de categorias, emparelhamento e ajustamentos na análise.
- Apresentam dificuldade operacional:
 - Se desfecho infrequente → muita gente em seguimento → custos, tempo.
 - Condição em estudo pode estar presente no início, porém assintomática e não diagnosticada.
 - Mudança de exposição e mudança nos critérios diagnósticos → erro de classificação.
 - Retrospectivo: mesmo problema com a exposição passada, como no caso-controle.

Bias (vieses) potenciais

- **Na avaliação do desfecho** - pessoa que decide se a doença ocorreu e conhece o estado de exposição do participante → "cego"
- **Viés de informação** - qualidade da informação em expostos e não expostos deve ser igual. Mais provável em estudos de coortes históricas - registros no passado.
- **Viés de não resposta ou perdas de seguimento**
perda seletiva de doentes - incidência em expostos e não expostos difícil de interpretar.
- **Viés de análise** - pré-concepções fortes → sem intenção - análise e interpretação dos resultados.

Situações que tornam o estudo de coorte impraticável

- Não existe evidência forte o suficiente que justifique a montagem de um estudo grande e caro.
- Pessoas expostas e não expostas podem não ser identificadas
- Falta de dados retrospectivos de qualidade → necessidade de longo seguimento após exposição
- Muitas das doenças de interesse ocorrem em taxas bem baixas → grandes coortes para ter casos suficientes para análises e conclusões adequadas
- Outros modelos de estudos para superar essas dificuldades.

Análise

- Comparação entre coeficientes da doença nos expostos e não expostos.
 - **Risco relativo** = $\frac{\text{coef. expostos}}{\text{coef. não expostos}}$ → força da associação
 - $RR = 1$ → ausência de risco
 - $RR > 1$ → a exposição é fator de risco
 - $RR < 1$ → a exposição é fator de proteção
- Sempre considera o **Intervalo de Confiança**.
- **Risco atribuível** = excesso de risco que pode ser atribuído à exposição.
 - $RA = \text{coef. incidência entre expostos} - \text{coef. incidência entre não expostos}$.
- Como doença geralmente é evento raro → RA tende a ser baixo → transformação em **percentual**

Análise

- **Risco atribuível percentual** = excesso de risco que pode ser atribuído à exposição, em porcentagem.
 - $RA\% = \frac{\text{coef. incid. de expostos} - \text{coef. incid. de não expostos}}{\text{coef. incid. entre expostos}} \times 100$
 - **Risco atribuível populacional**: RA em relação à população total do estudo.
- Quanto do desfecho, na população estudada, pode ser atribuído à exposição.
- **Risco atribuível populacional percentual**: qual porcentagem do desfecho, na população estudada, pode ser atribuída à exposição.

Estudos de coorte – exemplo 1

The Framingham Study

	N. homens	N. mulheres	Total
Amostra aleatória			
respondentes	3074	3433	6507
voluntários	2024	2445	4469
Respondentes sem DC	1975	2418	4393
Voluntários sem DC	307	427	734
Total livre de DC	2282	2845	5127
(The Framingham Study Group)			

Estudos de coorte – exemplo 1

The Framingham Study

Hipóteses:

- DC ↑ com idade, + frequente em homens
- HA → ↑ DC
- ↑ Colesterol → ↑ DC
- Tabaco e álcool → ↑ DC
- Atividade física → ↓ DC
- ↑ peso corporal → ↑ DC
- DM → ↑ DC

Estudos de coorte – exemplo 2

Portador de **anemia falciforme** (HbAS) → déficit de crescimento em relação a HbAA

- Outros fatores afetam crescimento → raça, sexo, data de nascimento, peso ao nascer, idade gestacional, Apgar 5', NSE.
- Pareamento por esses fatores → uma criança com HbAA para cada criança com HbAS com esses fatores semelhantes → 50 Rn com HbAA e 50 Rn com HBSA, do nascimento até 3 a 5 anos.
- Não observaram diferenças no crescimento.

Exercício

Para os seguintes problemas, defina qual o modelo de estudo mais adequado, levando em consideração: a hipótese em teste, o tipo de exposição e de desfecho, as vantagens e desvantagens de cada modelo de estudo:

1. Associação entre condições de nascimento e condições de saúde com 1, 3, 5 e 10 anos de idade.
2. Efeitos tardios das bombas atômicas lançadas sobre Hiroshima e Nagasaki em 1945.
3. Efeitos tardios da fome aguda vivida pelas gestantes no cerco da Holanda, na cidade de Rotterdam e vizinhança. Em 1967 verificou-se a disponibilidade de dados sobre consumo alimentar, estatísticas vitais e tamanho ao nascer imediatamente antes, durante, e imediatamente depois da fome.
4. Associação entre elevação da mortalidade por cirrose hepática e aumento do consumo de álcool no Canadá, entre 1921 e 1956.
5. Investigação de intoxicação alimentar em um restaurante de comida por quilo.

Questões de revisão

1. Em estudos de coorte para identificar o papel de um fator na etiologia de uma doença, é essencial que:
 - a) Haja número igual de pessoas nos dois grupos de estudo.
 - b) No começo do estudo, aqueles com a doença e aqueles sem a doença tenham riscos iguais de ter o fator.
 - c) O grupo de estudo com o fator e o grupo sem o fator sejam representativos da população geral.
 - d) Os grupos expostos e não expostos sejam tão similares quanto possível em relação aos possíveis fatores de confusão.
 - e) B e C são corretas.

Questões de revisão

2. O que não é uma vantagem de um estudo de coorte prospectivo?
 - a) Usualmente custa menos do que um estudo de caso-controle.
 - b) É possível a medida precisa da exposição.
 - c) Incidência pode ser calculada.
 - d) Viés de lembrança pode ser minimizada comparado com o caso-controle.
 - e) Muitos desfechos de doenças podem ser estudados simultaneamente.

Questões de revisão

3. Estudos de coorte retrospectivos são caracterizados pelo seguinte, exceto...
 - a) Os grupos de estudo são expostos e não expostos
 - b) Taxas de incidência podem ser computadas
 - c) O tamanho da amostra necessária é menor do que em um estudo de coorte prospectivo
 - d) O tamanho da amostra necessária é similar ao de um estudo de coorte prospectivo
 - e) São úteis para exposições raras.

Questões de revisão

4. Um problema resultante da não aleatoriedade em estudos de coorte é:
 - a) A possibilidade de que um fator que leve à exposição, mais do que a própria exposição, possa causar a doença.
 - b) A possibilidade de que uma proporção maior de pessoas no estudo possa ter sido exposta.
 - c) A possibilidade de que uma proporção menor de pessoas no estudo possa ter sido exposta.
 - d) Que, sem randomização, o estudo possa demorar mais para ser desenvolvido.
 - e) A não aleatoriedade não é um problema nesse tipo de estudo.

Questões de revisão

5. Em um estudo de coorte, a vantagem de começar selecionando uma população definida para estudo antes de que qualquer dos seus membros seja exposto, em vez de começar selecionando expostos e não expostos, é que:

- a) O estudo pode ser completado mais rapidamente
- b) Vários desfechos podem ser estudados simultaneamente
- c) Várias exposições podem ser estudadas simultaneamente
- d) O estudo custará menos para ser desenvolvido
- e) A e D são corretas