

Melina Silva Mota

Estudos de Coorte e Estudos de Casos e Controlos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Francisco Jorge Batel Marques e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Melina Silva Mota, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010161, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de julho de 2014

(Melina Silva Mota)

O Tutor



(Professor Doutor Francisco Jorge Batel Marques)

A aluna



(Melina Silva Mota)

Índice

| | |
|------------------------------------|----|
| Índice | 3 |
| Resumo | 4 |
| Introdução | 5 |
| Estudos de Coorte | 6 |
| Estudos de Casos e Controlos | 8 |
| Iniciativa STROBE | 10 |
| Conclusão | 11 |
| Bibliografia | 12 |
| Anexos | 13 |

Resumo

Os estudos observacionais demonstram ser uma boa alternativa na impossibilidade de execução de estudos experimentais. Os estudos de coorte e de casos e controlos são dois tipos de estudos observacionais que avaliam a associação entre a exposição e os resultados. Nos estudos de coorte é avaliada a influência de uma exposição no desenvolvimento da doença/resultado, parte-se da causa para identificar a consequência. Nos estudos de casos e controlos mede-se retrospectivamente a exposição, o efeito já é conhecido e procura-se identificar a causa. As listas de verificação STROBE são um bom instrumento para a melhoria da descrição deste tipo de estudos.

Abstract

Observational studies have shown to be a good alternative on the impossibility of performing experimental studies. Cohort and case-control studies are two types of observational studies that evaluate associations between outcomes and exposures. Cohort studies assess the influence of an exposure on disease/result development; they start in the cause to identify the consequence. In case-control studies exposure is measured retrospectively, the effect is already known and we seek to identify the cause. STROBE checklists are an effective tool to improve the report of this type of studies.

Introdução

O objetivo primário da investigação epidemiológica é provar qual a causa de determinado efeito. Os estudos experimentais são a forma mais direta e menos enviesada de o fazer, têm maior robustez^{1,2}. No entanto, existem situações em que a experimentação não pode ser feita, nesse caso os estudos observacionais são uma boa alternativa para se obterem estimativas do efeito do tratamento^{1,3}. Estudos observacionais bem desenhados demonstraram fornecer resultados similares aos ensaios clínicos controlados aleatorizados⁴.

Tanto os estudos experimentais como os observacionais são estudos analíticos, o seu objetivo é identificar e avaliar as causas ou fatores de risco de doenças ou eventos relacionados à saúde⁴. As características que distinguem os estudos experimentais dos observacionais são que nos primeiros existe uma intervenção do investigador enquanto que nos segundos o investigador não intervém, apenas mede, observa e avalia a força da relação entre a exposição e a variável^{1,4,5}.

Existem quatro tipos de estudos observacionais: estudos de coorte, estudos de casos e controlos, estudos transversais, seccionais ou de prevalência, e estudos ecológicos^{1,5}.

Os estudos de coorte e de casos e controlos são vantajosos pois medem a ocorrência da doença (variável) e a sua associação com a exposição numa dimensão temporal, que pode ser prospetiva ou retrospectiva⁴. Ambos têm as suas vantagens e desvantagens mas são os estudos de coorte que têm o maior nível de evidência, maior capacidade para demonstrar uma relação de causa-efeito, embora em comparação com os estudos de casos e controlos sejam menos realizados^{1,3}.

Os estudos transversais medem a exposição e a variável num ponto do tempo. Os estudos ecológicos são uteis para gerar hipóteses e a unidade de análise são grupos de pessoas⁵.

Nesta monografia irei abordar com mais detalhe os estudos de coorte e de casos e controlos.

Estudos de Coorte

O termo coorte deriva da palavra latina *cohors*, que significava um conjunto de soldados provenientes das mesmas regiões⁶. Em epidemiologia, coorte significa um grupo de indivíduos com características definidas que são seguidos para determinar várias consequências^{4,7}.

Os estudos de coorte são um dos principais tipos de estudos epidemiológicos, contribuem para a determinação da etiologia de uma doença, para a avaliação de medidas terapêuticas e para o estudo da história natural da doença⁶.

Nestes estudos são identificados subconjuntos de uma população que são seguidos ao longo do tempo, pesquisando diferenças nos resultados entre eles. Normalmente estes estudos comparam a população exposta a uma variável com a população não exposta mas também podem comparar uma exposição com outra⁸. O esquema do delineamento dos estudos de coorte encontra-se nos Anexos – Figura 1.

Este tipo de estudo observacional é o que tem mais semelhanças com os estudos experimentais, pois um grupo de indivíduos sujeito a uma exposição é seguido ao longo do tempo de modo a identificar novos casos de doença¹.

Os estudos de coorte podem ser prospectivos ou retrospectivos (Figura 2). Nos prospectivos a exposição à variável é avaliada no início do estudo e o investigador segue a população ao longo do tempo até ao desenvolvimento do resultado⁹. O estudo é realizado em simultâneo com os eventos em estudo⁸. Os estudos de coorte retrospectivos são realizados após a ocorrência do estudo e dos resultados, recriando os eventos passados através de registos médicos, questionários ou entrevistas⁸. O investigador inicia o estudo depois do seguimento da população estar concluído e retrospectivamente é composta uma coorte e as exposições são avaliadas⁹. Normalmente o desenho prospectivo tem maior evidência científica e é mais completo do que o retrospectivo, pois tem a vantagem de ser desenhado para a recolha de dados específicos da exposição enquanto no retrospectivo o investigador tem um controlo limitado sobre a recolha de dados^{4,9}.

Na constituição das coortes deve haver homogeneidade nas características dos seus constituintes e a população deve ser representativa⁶. Para a seleção dos indivíduos temos de ter vários fatores em conta: qual o tipo de exposição em estudo, a frequência de exposição na população, qual a aceitação dos indivíduos e a probabilidade de continuarem no estudo¹.

A população selecionada, expostos e não expostos, deve estar livre de doença e ser igualmente suscetível ao seu desenvolvimento. Ambos devem ser acompanhados durante o estudo e a informação disponível deve ser equivalente para os dois grupos¹.

Algumas das aplicações mais relevantes dos estudos de coorte são: pesquisa de causas raras, teste de múltiplos efeitos de causa, mensurações da relação temporal e medida direta da incidência⁵.

Vantagens dos estudos de coorte

Algumas das vantagens dos estudos de coorte são: permitem estudar múltiplos resultados relacionados com apenas uma exposição, não têm o problema da seleção de um grupo controlo sem a doença como nos estudos de casos e controlos, permitem estudar relações causa-efeito quando não é possível realizar um ensaio clínico, são úteis para a vigilância dos fármacos pós-comercialização, permitem estudar exposições raras e grandes populações^{2,4,7,8}.

Desvantagens dos estudos de coorte

As desvantagens dos estudos de coorte são não haver o controlo da variável de exposição como acontece nos estudos experimentais, a necessidade de uma amostra muito grande, o longo tempo de seguimento que pode levar a perda de participantes, o custo elevado e o facto de haver modificação ao longo do tempo dos métodos de diagnóstico^{2,4,6,7,8}.

Estudos de Casos e Controlos

O conceito dos estudos de casos e controlos baseia-se na prática diária dos médicos, a anamnese feita a um paciente tem o objetivo de revelar características ou fatores que o predisponham à doença^{4,10}. A prática de questionar o doente sobre os comportamentos e as condições anteriores à doença remonta ao século 4 a.C., estando relatado nos textos de Hipócrates⁴. O desenho do estudo de casos e controlos foi pela primeira vez reconhecido em 1926 no estudo de Janet Lane-Claypon's sobre o cancro da mama⁴.

Os estudos de casos e controlos baseiam-se em indivíduos já com o resultado/doença (casos), nos quais se procurará identificar a exposição ou não a um ou mais fatores de risco⁶. Os resultados de interesse podem ser o diagnóstico de uma doença, se o indivíduo foi submetido a um tipo específico de cirurgia, entre outros⁴. Quando o resultado é identificado e os indivíduos classificados como casos, os controlos são seleccionados, destes fazem parte os sujeitos exatamente comparáveis aos casos mas sem o resultado^{2,4}.

Os casos são comparados com os controlos olhando para as diferenças nas exposições a um determinado fator de risco no passado^{1,8}. Retrospectivamente o investigador procura uma causa/exposição para o resultado ocorrido, partindo do efeito para identificar a causa^{2,5}. O início e a duração da exposição deve ser determinada tanto para os casos como para os controlos⁵. O esquema do delineamento deste tipo de estudos encontra-se nos Anexos – Figura 3.

A informação sobre a exposição a um fator de risco no passado pode ser obtida através de registos médicos, inquéritos ou entrevistas⁸. A recolha da informação deve ser cuidada pois podem ocorrer viés de informação, nomeadamente durante a entrevista aos diferentes grupos caso o coletor dos dados conheça a classificação do participante (caso ou controlo), pode inadvertidamente redirecionar as questões de maneira diferente entre os dois grupos¹¹. Outro fator que pode influenciar a validade destes estudos são os viés de memória, que são os erros que resultam da capacidade para relembrar eventos ou experiências passadas¹, os participantes podem não se lembrar com exatidão do grau de exposição no passado¹¹.

Neste tipo de estudo a seleção dos casos e dos controlos é muito importante, os casos seleccionados devem representar todos os casos na população alvo e cumprir os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos pelo investigador^{4,5}. A seleção adequada dos

controles é uma tarefa desafiante⁸ uma vez que os controles devem ser, em tudo, equiparados aos casos, exceto na presença do resultado/doença^{2,5}. Para a seleção tanto dos casos como dos controles não deve haver qualquer relação com a exposição¹. Esta deve ser feita correctamente de modo a evitar viés de selecção, ou seja, os erros sistemáticos aquando da seleção dos participantes para cada um dos grupos do estudo^{1,8}.

Para a avaliação de resultados raros existe um número limitado de casos para escolha, e por isso neste cenário podem ser recrutados vários controles para cada caso e assim possibilitar o fornecimento de mais informação pelo estudo, tendo maior poder estatístico devido ao aumento do tamanho da amostra⁴.

Os estudos de casos e controles têm como principais aplicações a pesquisa de causas para doenças raras, o estudo de múltiplas causas para uma única doença, a pesquisa de resultados com períodos prolongados de latência^{5,8}, permitem calcular a prevalência de exposição e perceber até que ponto o resultado está associado à exposição, mas não permitem calcular medidas de risco como a incidência^{1,5}.

Vantagens dos estudos de casos e controlos

As vantagens dos estudos de casos e controlos são: baixo custo e rapidez, podem examinar múltiplas exposições/fatores de risco, adequados para o estudo de doenças com período de indução longo^{1,4}.

Desvantagens dos estudos de casos e controlos

As desvantagens são a dificuldade em determinar a natureza e intensidade das exposições, a suscetibilidade a viés de informação, selecção e memória, dificuldade em seleccionar o grupo controlo e a dificuldade no controlo de variáveis externas diferentes da variável em estudo^{1,4}.

Iniciativa STROBE

A descrição e apresentação dos resultados das pesquisas deve ocorrer de forma transparente, clara e coerente para não comprometer a credibilidade do estudo e facilitar a avaliação crítica dos seus resultados, no entanto, e com o crescimento exponencial do número de artigos científicos publicados, muitos estudos epidemiológicos não apresentam informações essenciais descritas de forma clara e adequada^{4,12}.

Para responder a este problema vários grupos de investigadores desenvolveram listas de verificação com o objetivo de melhorar a qualidade da apresentação dos resultados de diversos desenhos de estudo¹².

“Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” ou STROBE é uma iniciativa desenvolvida por um grupo de investigadores cujo primeiro encontro foi em 2004 em Bristol – Reino Unido^{4,12}. O objetivo deste grupo foi estabelecer recomendações para melhorar a qualidade da descrição de estudos observacionais, criando listas de verificação ou “guidelines”¹². Essas listas podem ser consultadas nos anexos, Figuras 4 e 5, onde constam as listas originais para os estudos de coorte e de casos e controles.

A lista de verificação STROBE diz respeito às informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão dos artigos científicos que descrevem os estudos observacionais, havendo alguns itens específicos de acordo com o desenho do estudo¹². Os leitores do estudo devem saber o que foi planejado e o que não foi, o que foi feito, o que foi encontrado e o que os resultados significam¹³.

A iniciativa STROBE oferece um modelo que deverá ser seguido pelos autores de estudos observacionais contribuindo para um relato mais adequado com maior clareza de modo a facilitar a sua leitura crítica¹².

Conclusão

Os estudos experimentais são aqueles que melhor provam a relação causa-efeito e que têm o maior nível de evidência científica, mas apesar de tudo isso os estudos observacionais também têm o seu nível de destaque e são os estudos de eleição em diversas situações.

Dentro dos estudos observacionais encontramos dois tipos de desenho, os estudos de coorte e os estudos de casos e controlos, descritos com maior detalhe nesta monografia. Entre estes não podemos eleger o melhor, uma vez que embora o estudo de coorte tenha uma maior evidência científica, ambos têm as suas vantagens e aplicações. Por isso para saber qual o desenho de estudo mais apropriado para uma situação temos de ter em conta os aspetos práticos e a viabilidade de cada um. E independentemente do desenho do estudo, deve ter-se sempre em atenção o planeamento do estudo, a seleção da população, as variáveis que queremos medir e a análise dos dados do estudo¹.

Para a apresentação correta dos resultados dos estudos devem ser seguidas as orientações STROBE conferindo-lhes maior credibilidade.

Bibliografia

- (1) FRONTEIRA, Inês; **Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos**; *Ata Médica Portuguesa*; 26 (Mar-Abril 2013); 161-170.
- (2) Apontamentos das aulas de Farmacoepidemiologia, Ano Letivo 2013/2014, Docente Responsável: Professor Doutor Francisco Batel Marques.
- (3) GROOTENDORST, Diana C.; et al; **Observational Studies Are Complementary to Randomized Controlled Trials**; *Nephron Clin Pract*; 114 (2010); 173-177.
- (4) SONG, J.W.; CHUNG, K.C – **Observational studies: Cohort and Case-Control Studies**; *Plast Reconstr Surg*; 126 (Dez 2010); 2234-2242.
- (5) BONITA, R.; BEAGLEHOLE R.; KJELLSTRÖM T.; [tradução e revisão científica Juraci A. Cesar]; **Epidemiologia Básica**; 2ª Edição; São Paulo: Santos, 2010. ISBN 978-85-7288-839-4.
- (6) CARDOSO, Salvador M.; **Importância dos Estudos Epidemiológicos**; *Rev Port Cardiol*; 23 (2004); 769-787.
- (7) FERNANDES, Susana M.; CARNEIRO, António V.; **Tipos de Estudos Clínicos. II. Estudos de Coorte**; *Rev Port Cardiol*; 24 (2005); 1151- 1158.
- (8) STROM, Brian L.; KIMMEL, Stephen E.; **Textbook of Pharmacoepidemiology**; 4th Edition; England : John Wiley & Sons; 2006.
- (9) EUSER, Anne M.; et al; **Cohort Studies: Prospective versus Retrospective**; *Nephron Clin Pract*; 113 (2009); 214-217.
- (10) STRALEN, Karlijn J. van; et al; **Case-Control Studies – An Efficient Observational Study Design**; *Nephron Clin Pract*; 114 (2010); c1-c4.
- (11) CARNEIRO, António Vaz; **Tipos de Estudos Clínicos. I. Estudos de Caso-Controlo**; *Rev Port Cardiol*; 24 (2005); 1017- 1023.
- (12) MALTA, Monica; et al; **Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais**; *Rev Saúde Pública*; 44 (2010); 559-65.
- (13) Objetivos e usos da “STROBE Statement” disponível na internet: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims> - consultado em maio de 2014.

Anexos

Figura 1 – Delineamento de um estudo de coorte. Adaptado da referência bibliográfica (5).

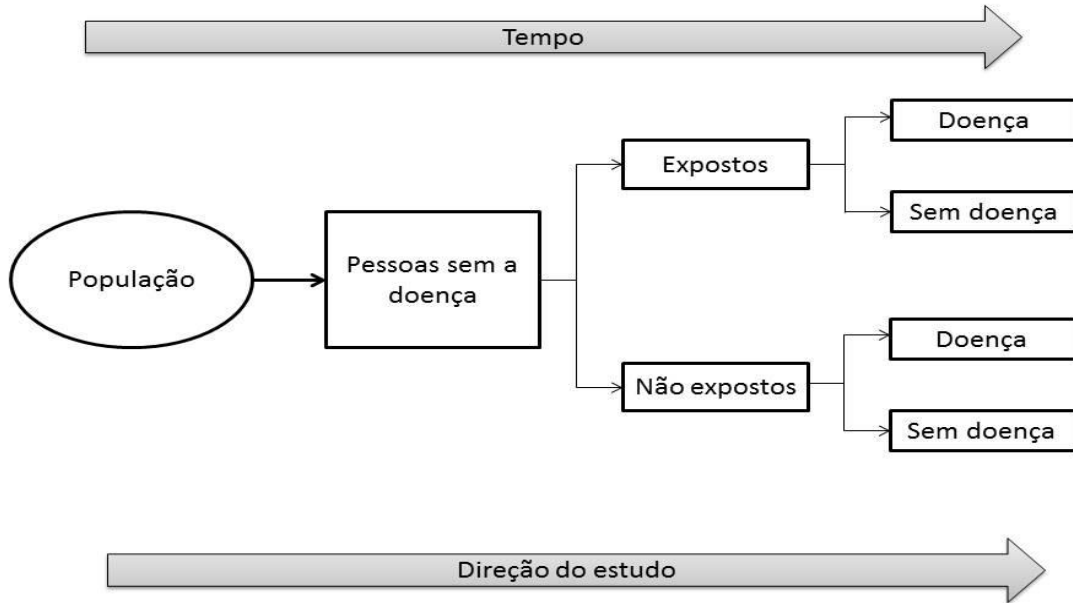


Figura 2 – Representação gráfica em termos temporais dos estudos de coorte prospectivos e retrospectivos. Adaptado da referência bibliográfica (9).

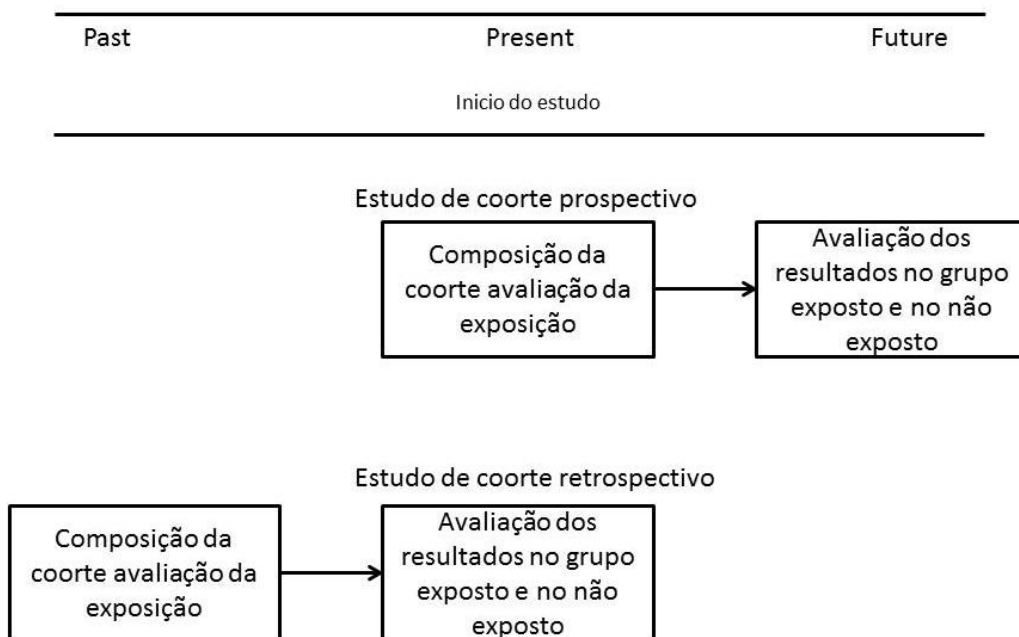


Figura 3 – Delineamento de um estudo de casos e controlos. Adaptado da referência bibliográfica (5).

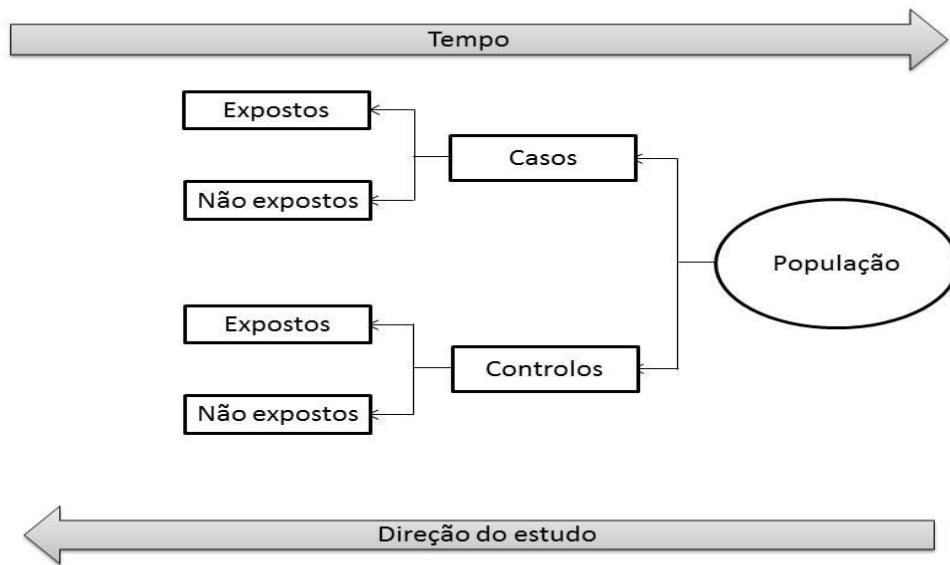


Figura 4 – Declaração STROBE - Lista de verificação dos itens que devem ser descritos nos estudos de coorte¹³.

| | Item No | Recommendation |
|------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found |
| Introduction | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported |
| Objetives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses |
| Methods | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses |
| Results | | |

| | | |
|--------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed <hr/> (b) Give reasons for non-participation at each stage <hr/> (c) Consider use of a flow diagram |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders <hr/> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest <hr/> (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount) |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures over time |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included <hr/> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized <hr/> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses |
| Discussion | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results |
| Other information | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based |

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Tabela disponível na internet: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists> - consultado em maio de 2014.

Figura 5 – Declaração STROBE - Lista de verificação dos itens que devem ser descritos nos estudos de casos e controlos¹³.

| | Item No | Recommendation |
|------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract |
| | | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found |
| Introduction | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported |
| Objetives | 3 | State specific objetives, including any prespecified hypotheses |
| Methods | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls |
| | | (b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding |
| | | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions |
| | | (c) Explain how missing data were addressed |
| | | (d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed |
| | | (e) Describe any sensitivity analyses |

Results

| | | |
|------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed <hr/> (b) Give reasons for non-participation at each stage <hr/> (c) Consider use of a flow diagram |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders <hr/> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest |
| Outcome data | 15* | Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included <hr/> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized <hr/> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period |

*Give information separately for cases and controls.

Tabela disponível na internet: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists> - consultado em maio de 2014.