

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Editor: *Álvaro Avezum*

Estudos de coorte em hipertensão arterial sistêmica: o que observar para adequada validação

Cohort studies in systemic arterial hypertension: what necessary for correct validation

Helio Penna Guimarães^{1,2}, Renato Delascio Lopes², Álvaro Avezum¹, Leopoldo Soares Piegas¹

INTRODUÇÃO

Definido a partir de um do termo originalmente militar, um coorte significava uma unidade 300 a 600 homens do exército romano. Neste contexto, ainda hoje a etimologia da palavra permite definir o coorte como um estudo por faixas ou grupos de pessoas que “marcham” para a exposição a um evento ou resultado; este tipo de estudo tem sinonímia diversa, a saber: incidência, estudo longitudinal e concorrente¹⁻³.

Estes são estudos observacionais, nos quais os voluntários ou sujeitos de pesquisa são selecionados segundo a exposição ao fator de risco, sendo seguidos para avaliar a incidência de doença. Podem fornecer relevantes informações para o estudo da hipertensão arterial sistêmica, a despeito de seu elevado custo, como por exemplo, informações a respeito da história natural da doença, etiologia, impacto de fatores prognósticos, intervenções diagnósticas e novas terapêuticas.

Neste artigo discutiremos os conceitos, vantagens e desvantagens de um estudo de coorte e pontos relevantes para sua interpretação.

A COLETA DOS DADOS: PROJEÇÃO PARA O FUTURO OU BUSCA DE REGISTROS NO PASSADO?

O estudo de coorte segue dois ou mais grupos durante período determinado até a exposição ou ocorrência do desfecho. Em seu desenho mais simples, compara um grupo exposto a algum fator a outro grupo não exposto: se o grupo exposto apresentar mais elevada ou reduzida frequência de um desfecho que o grupo não exposto, a associação entre a exposição e o desfecho é evidente; dessa forma, a característica básica de um estudo

de coorte é o seguimento longitudinal e temporal de grupos expostos ou não a um evento até a ocorrência do desfecho. Nesse sentido, o investigador pode iniciar os casos expostos de forma atual ou contemporânea, ou buscá-los no passado a partir de registros de arquivo.

Por exemplo, um investigador que desejasse estudar a disfunção renal em pacientes em uso de uma determinada medicação anti-hipertensiva poderia começar um estudo do coorte com pacientes que iniciaram a medicação agora (um estudo simultâneo de coorte) ou, de forma alternativa, o investigador poderia usar registros médicos existentes e identificar os pacientes expostos e não expostos a esta nova medicação e, então, segui-los-ia. Uma vez mais, o estudo move-se da exposição ao resultado, embora o levantamento de dados tenha ocorrido no passado.

Há ainda uma terceira variação dita ambidirecional³ na qual o levantamento de dados é executado em ambos os sentidos; esta aproximação pode ser útil para exposições ou fatores que têm baixa incidência e desfechos em longo prazo. Em um exemplo hipotético, poder-se-ia avaliar o uso de combinações de anti-hipertensivos de classes distintas e a ocorrência da associação de disfunção renal e amaurose; o investigador pode determinar em registros de arquivo, quais os pacientes com esta associação de medicamentos e disfunção renal e segui-los até o evento amaurose no futuro.

Dessa forma, resumidamente, pode-se classificar os estudos de coorte 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

Recebido: 05/06/2005 Aceito: 30/07/2006

1 Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.

2 Disciplina de Clínica Médica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Correspondência para: Dr Hélio Penna Guimarães. Divisão de Pesquisa – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr Dante Pazzanese 500, 13ª andar – 04012-909 – São Paulo – SP. E-mail: heliopg@yahoo.com.br

do estudo, enquanto nos estudos concorrentes a exposição pode (ou não) já ter ocorrido, mas o desfecho ainda não ocorreu.

AS VANTAGENS DE ESTUDOS DO COORTE

Este tipo de estudo tem características muito atraentes; são sem dúvida a melhor maneira de verificar a incidência e história natural de uma doença^{4,5}. Se a seqüência temporal entre a causa e o desfecho está adequadamente clara para o seguimento, o estudo permitirá a resposta de associação entre eles, em contraste à pergunta sobre “quem surgiu primeiro”, que frustra, freqüentemente, os resultados de estudos transversais e de caso-controle.

Os estudos de coorte são úteis na investigação dos resultados múltiplos que podem ocorrer após única exposição. Um protótipo seria hipertensão arterial em curso e a ocorrência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e disfunção renal (os desfechos); no entanto, embora a avaliação de múltiplos desfechos seja um atributo positivo dos estudos de coorte, estas propriedades têm sido utilizadas de forma abusiva e podem gerar resultados conflituosos. O ideal é que o investigador, preferivelmente, tenha planejado avaliar as associações previamente (confirmação da hipótese); também dessa forma, embora o investigador possa analisar outros resultados (geração da hipótese), deve sempre relatar os achados de todas as avaliações, significativas ou não, permitindo ao leitor a correta interpretação os resultados^{6,7}.

O estudo de coorte é também de extrema utilidade no estudo de exposições raras: um investigador pode recrutar populações específicas expostas a fatores de risco mais raros e, desde que o investigador não contribua para esta exposição, nenhum interesse ético será ferido.

Finalmente, os estudos de coorte permitem o cálculo de taxas da incidência, risco relativo, intervalo de confiança^{2,8}; em comparação, estudos caso-controle não podem fornecer taxas da incidência e as relações de probabilidade aproximam-se dos riscos relativos somente quando o resultado é incomum.

AS DESVANTAGENS DOS ESTUDOS DE COORTE

Os estudos de coorte também têm limitações importantes. Com exemplo, em estudos avaliando exercício e doença cardiovascular, os pacientes que se exercitam diferem também, provavelmente, em outros hábitos relevantes (tais como, a dieta e o tabagismo) daqueles que não se exercitam⁹⁻¹¹; na teoria, ambos os grupos deveriam ter a mesma proporção de hábitos relevantes, a exceção da exposição de interesse (prática do exercício), mas isto ocorre raramente⁸. O estudo de coorte também não seria o mais indicado para doenças raras que se manifestam após grande período tempo; isto encareceria os custos do projeto; a despeito disto, diversos estudos de coorte

de grandes amostras (e caros!) fizeram contribuições de marco à literatura médica como o *Framingham Heart Study*⁹ e *British Physician Study*¹⁰.

Em função do tempo de seguimento, também o *status* de exposição dos participantes do estudo poderá se modificar; por exemplo, poderá haver mudanças em hábitos de vida ou suspensão/troca de medicação.

Em relação aos estudos não concorrentes, são desvantagens freqüentes o viés de informação e a incapacidade para controlar variáveis de confusão (falta de informação).

COMO PROCURAR NO ESTUDO DE COORTE QUEM ESTÁ EM RISCO?

Todos os participantes (exposto e não exposto) em um estudo de coorte devem estar sob risco de desenvolver o desfecho⁴. Esta é condição incondicional para um adequado desenho e desenvolvimento do estudo.

QUEM ESTÁ EXPOSTO AO RISCO?

Os estudos de coorte necessitam de definição clara e sem ambigüidade do fator de exposição; esta definição envolve, às vezes, quantificar a exposição melhor que apenas utilizar sim ou pelo como resposta. Por exemplo, o poder mínimo da exposição tem que ser 14 cigarros por o dia por pelo menos três a seis meses; dessa maneira pode-se ter como resultado mais de dois grupos; por exemplo, não fumantes, fumantes e fumantes acima de 14 cigarros ao dia.

QUEM É UM CONTROLE APROPRIADO?

O ponto primordial para seleção deve considerar que os controles (não expostos) devem ser similares ao grupo exposto em todos os demais fatores importantes, à exceção à falta de exposição. O grupo não exposto pode advir das fontes internas (pessoas que estão ao mesmo tempo e local, no hospital) ou externas. As comparações internas são as mais desejáveis.

OS DESFECHOS FORAM AVALIADOS IGUALMENTE?

Os resultados ou desfechos devem ser definidos previamente; devem ser claros, específicos e mensuráveis. Os desfechos devem ser comparáveis entre os grupos expostos e não expostos para evitar a polarização da informação. A falha na definição de desfechos objetivos pode conduzir a resultados não passíveis de interpretação.

A informação do desfecho pode advir de muitas fontes: para estudos de mortalidade o atestado de óbito é de relevante utilidade; outras fontes, embora convenientes, têm validade de informação altamente variável. Para desfechos não fatais, as fontes de informação costumam incluir relatórios do hospital, registros

de seguro, registros de laboratório, laudos médicos e relatórios de alta hospitalar. Para otimização da fidelidade de informações, a adjudicação do desfecho deve ser realizada por pessoa “cega” à exposição, ou seja, que desconheça o grupo ao qual o paciente foi incluído no estudo; nestas condições, quando o diagnóstico final não tem confiabilidade definitiva, a atribuição de uma gradação ao nível de confiança da hipótese pode ser feita em classificações como “definitivo”, “provável” e suspeito^{4,5}.

AS PERDAS DE SEGUIMENTO FORAM MINIMIZADAS?

Embora a perda dos participantes comprometa o poder e a precisão de um estudo, a perda diferencial de seguimento é mais grave. A perda de pacientes por não preenchimento de questionários ou que não retornaram à visita faz com que a interrupção do coorte valorize um resultado de falsa superioridade de uma hipótese correlacionada a outra.

A melhor maneira de resolver a perda de seguimento no estudo é evitá-la: neste contexto, restringir a participação do estudo somente àqueles voluntários os quais se julga que efetivamente terminarão estudo; adicionalmente, diversas recomendações de “segurança” devem ser habitualmente consideradas como obter os nomes e contatos telefônicos ou endereços de diversos membros ou amigos da família que não vivem com o sujeito de pesquisa é freqüentemente útil no início do estudo; um contato de um médico da família também poderia ser útil. Algumas vezes,

obviamente sempre respeitando as normas de ética e pesquisa da regulamentação brasileira, aos participantes pode ser oferecido algum ressarcimento para transporte e alimentação referentes às consultas de seguimento; diferente da legislação de outros países, a normatização brasileira não permite a remuneração relacionada ao estudo para sujeitos de pesquisa.

COMO RELATAR OS RESULTADOS DE ESTUDOS DE COORTE?

É fundamental apresentar os resultados demonstrando que os grupos expostos e não expostos são similares em todos os riscos mais relevantes, à exceção da exposição estudada. A primeira tabela nos relatórios de estudos de coorte deve fornecer habitualmente fatores demográficos e dados gerais para ambos os grupos testados (valores de p), permitindo observar a probabilidade de eventuais diferenças que poderiam comprometer a validade da hipótese testada.

Para mensurar a dicotomia de resultados, o investigador deve fornecer os dados brutos suficientes para que o leitor confirme, por si só, os resultados; à avaliação da incidência cumulativa o investigador deve calcular a proporção de eventos ocorridos durante o intervalo especificado para o estudo: para taxas da incidência, o valor é expressado por unidade de tempo⁴ e riscos relativos e os intervalos da confiança devem estabelecidos. O uso de valores de p não deve substituir a estimativa do intervalo de confiança.

A maioria dos estudos de coorte tem como objetivo primário a comparação da incidência do desfecho entre indivíduos expostos (IE) e não expostos (IO), o que é feito a partir do cálculo de medidas de associação baseadas em diferenças de incidências (IE - IO) ou em razão de incidências (IE ÷ IO).

Tabela 1. Características a serem avaliadas em um estudo de coorte.

- Somente população de risco foi incluída no estudo?
- Era a exposição claramente determinada, específica e mensurável?
- Eram os grupos expostos e não expostos similares em todos os aspectos importantes à exceção à exposição?
- Que etapas foram feitas executadas para minimizar a polarização da informação?
- O resultado foi claro, específico e mensurável?
- O resultado foi determinado na mesma maneira para ambos os grupos?
- A adjudicação do resultado foi executada por um observador “cego” a respeito do tratamento?
- O seguimento de ambos os grupos foi completo?
- Quais esforços foram feitos para limitar a perda de seguimento?
- A perda de seguimento foi similar em ambos os grupos?
- Os fatores potenciais da confusão foram controlados para a análise?
- Os investigadores anteciparam e obtiveram a informação dos fatores de confusão do potencial?
- Que método(s) foi(ram) utilizado(s) para avaliar e controlar os vieses de confusão?

HÁ AINDA ESPAÇO PARA ESTUDOS DE COORTE NO BRASIL E EM DIFERENTES POPULAÇÕES?

Em relação a diferentes países e etnias, as exposições ou desfechos podem ser diferentes ou menos comuns; os resultados de coortes estrangeiras não são necessariamente aplicáveis ao Brasil, além do fato de dados locais terem maior influência sobre políticas e estratégias de saúde.

CONCLUSÃO

Ao se avaliar estudos de coorte se deve certificar de que os investigadores forneceram, de forma clara e específica, as definições das exposições e desfechos. O grupo não exposto deve assemelhar-se ao grupo exposto em todos os aspectos relevantes e a validação dos resultados deve ser objetiva e, sempre que possível, de forma “cega”. Os resultados para resultados dicotomizados devem ser fornecidos como taxas, riscos relativos e intervalos da confiança, que oferecem mais

informação do que os valores de p. Os artigos ou *papers* de estudos de coorte devem identificar e descrever o efeito potencial das polarizações e, fundamentalmente, devem medir e controlar potenciais fatores de confusão.

LEITURA RECOMENDADA

1. Last JM (Ed.). A dictionary of epidemiology. 2nd ed. New York:Oxford University Press, 1988.
2. Lilienfeld AM, Lilienfeld DE. Foundations of epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1980.
3. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston: Little, Brown and Company, 1987.
4. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman RB (Eds.). Designing clinical research: an epidemiologic approach. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
5. Wassertheil-Smoller S. Biostatistics and epidemiology: a primer for health professionals, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1995.
6. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. Methods in observational epidemiology, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996.
7. Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine. Philadelphia: American College of Physicians, 1997.
8. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chron Dis* 1979;32:51-63.
9. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, et al. Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999;45:1039-46.
10. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000;320:1097-102.
11. Croft P, Hannaford P. Risk factors for acute myocardial infarction in women. *BMJ* 1989;298:674.
12. Armon C, Kurland LT. Chronic fatigue syndrome: issues in the diagnosis and estimation of incidence. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 1):S68-72.
13. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes *Lancet* 2002;359:341-5