

Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos



Observational Studies in the Era of Evidence Based Medicine: Short Review on their Relevance, Taxonomy and Designs

Inês FRONTEIRA¹

Acta Med Port 2013 Mar-Apr;26(2):161-170

RESUMO

Nesta revisão narrativa da literatura, distinguimos entre estudos experimentais e estudos observacionais, realçando a importância que estes últimos têm vindo a ganhar na era da medicina baseada na evidência cujo *gold standard* são os estudos experimentais. Apresentamos uma taxonomia para os estudos observacionais que se baseia nas unidades de observação e na medição (transversal ou longitudinal). Distinguimos entre estudos descritivos e estudos analíticos. Em seguida, e dada a sua especificidade, definimos e apresentamos uma classificação própria para os estudos ecológicos. Definimos e tecemos considerações sobre as vantagens e desvantagens dos estudos transversais, de caso controlo e de coorte. Analisamos a força da evidência de cada desenho de estudo. Terminamos concluindo sobre o que deve orientar a escolha do desenho de estudo.

Palavras-chave: Estudos Observacionais; Estudos Transversais; Estudos de Coorte; Estudos de Caso-Controllo; Estudos Ecológicos; Medicina Baseada na Evidência.

ABSTRACT

In this review of the literature, we distinguish between experimental and observational studies, highlighting the importance that the later have gained in the era of evidence-based medicine. We further analyze the value of observational studies in light of experimental studies. We present a taxonomy for observational studies based on units of observation and measurement (cross-sectional or longitudinal). We distinguish between descriptive studies and analytical studies. Then, and given its specificity, we define and present a classification for ecological studies. We define and consider the advantages and disadvantages of cross-sectional, case control and cohort studies. We analyze the strength of the evidence given by each study design. We finished by examining what should guide the choice of a study design.

Keywords: Epidemiologic Studies; Cross-Sectional Studies, Case-Control Studies, Cohort Studies; Ecologic Studies; Evidence-Based Medicine.

INTRODUÇÃO

O objectivo primário da investigação epidemiológica é provar qual a causa de determinado efeito.¹ A experimentação é a forma mais directa e menos enviesada de o fazer.^{2,3} Partindo de uma hipótese, experimentamos uma acção (causa) no sentido de perceber qual a sua consequência (efeito). Idealmente, fazemos variar a causa medindo o efeito enquanto, simultaneamente, controlamos todas as condições que podem afectar o efeito em estudo.² Este controlo permite-nos concluir com maior grau de certeza que o efeito resultou da causa.

No estudo de uma relação de causa-efeito, a experimentação (que assume, em epidemiologia, as formas de ensaio clínico, ensaio de campo e ensaio comunitário) é consensualmente aceite como *gold standard*⁴ científico.⁵ Aliás, todos os estudos epidemiológicos têm a sua origem nos conceitos de experimentação.² Quando a experimentação é exequível, realizamos estudos experimentais; quando não pode ser feita, optamos por estudos observacionais para perceber o que teria acontecido caso tivesse ocorrido tal experiência.²

Dado o envolvimento de seres humanos, o uso da experimentação, embora desejável, nem sempre é exequível. Surgem questões éticas inultrapassáveis de respeito pelos princípios da beneficência, não maleficência, autonomia e

justiça.⁶

É nesta lacuna ética experimental que os avanços metodológicos da epidemiologia observacional cresceram nos últimos anos. Actualmente, os estudos observacionais são cada vez mais considerados na tomada de decisão em saúde:⁷⁻⁹ o sistema de classificação da qualidade da evidência GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) admite evidência proveniente de estudos observacionais, atribuindo pontuações consoante a qualidade metodológica dos mesmos.^{10,11} Também o Center for Evidence Based Medicine propõe um sistema de classificação que inclui não só os estudos observacionais, ou séries de casos, mas também a opinião de peritos.^{12,13}

A grande questão acerca dos estudos observacionais e da sua capacidade para demonstrar uma relação de causa-efeito, relaciona-se com os viéses que podem conter e colocar em causa a sua validade interna.^{5,14,15}

Distinguir entre estudos observacionais e estudos experimentais

Nos estudos experimentais (ou não observacionais ou de intervenções), existe uma intervenção deliberada, planeada pelo investigador, no sentido de provocar um determinado efeito enquanto controlamos outras condições. O

1. Unidade de Saúde Pública Internacional e Bioestatística. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Recebido: 15 de Abril de 2013 - Aceite: 21 de Abril de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

objectivo é determinar o resultado da intervenção. Habitualmente, a medição do efeito da intervenção é feita por comparação com um grupo que não sofreu qualquer intervenção ou que sofreu uma intervenção diferente.^{2,4}

Nos estudos observacionais (não experimentais, ou de observações) o investigador estuda, observa e regista a doença e os seus atributos, e a forma como esta se relaciona com outras condições/atributos (exposição) sem ter qualquer intervenção.⁴

Os estudos observacionais podem descrever apenas a distribuição da doença e outras características sem que haja uma preocupação com relações causais ou outras hipóteses.⁴ Neste caso são denominados de descritivos ou geradores de hipóteses. Estes estudos são úteis na descrição de tendências nos indicadores de saúde, geram hipóteses e permitem o acompanhamento das políticas de saúde.²

Quando os estudos observacionais são desenhados para investigar uma eventual relação de causa efeito dizemos que são analíticos podendo também ser chamados de estudos etiológicos quando o objectivo primário é o de estudar essa relação. Nos estudos analíticos, em geral, existe uma preocupação com a identificação e medição dos factores de risco ou dos efeitos de exposições ou intervenções específicas.⁴

Uma taxonomia para os estudos observacionais

Ao longo do tempo, e em paralelo com a própria evolução epistemológica da epidemiologia, os estudos observacionais foram adoptando diferentes denominações. Actualmente, a classificação mais consensual distingue os diferentes tipos de estudos observacionais de acordo com as unidades de observação e a medição efectuada (Tabela 1).

No que diz respeito às unidades de observação, os estudos observacionais dividem-se em dois tipos: aqueles que utilizam como medidas de observação os indivíduos e aqueles que observam grupos de indivíduos.² Entre os primeiros contam-se os estudos transversais, de caso controlo e de coorte; entre os segundos, os estudos ecológicos.²

Quanto ao tipo de medição, podemos distinguir entre os que usam medidas transversais (e.g., momentos de tempo, estudos transversais) e aqueles que fazem medições longitudinais, i.e., os dados são colhidos em dois ou mais períodos de tempo distintos¹⁶ (e.g., estudos de coorte e de caso-controlo). Os estudos ecológicos, que discutiremos mais adiante, classificam-se noutra taxonomia.

Em alguns manuais de epidemiologia podemos encontrar a classificação em estudos prospectivos e estudos retrospectivos. No primeiro caso estamos a falar de estudos em que a medição da exposição e das co-variáveis é feita antes do aparecimento da doença.² No segundo, falamos daqueles em que as medições são feitas depois da doença ter ocorrido.² Tradicionalmente eram associados aos estudos prospectivos os estudos de coorte⁴ e aos retrospectivos os estudos de caso-controlo. No entanto, esta associação já não faz qualquer sentido^{2,4} uma vez que os termos

prospectivo e retrospectivo devem de ser empregues para referir o tempo de ocorrência da doença (efeito) face à medição da exposição (causa) no estudo. Desta forma, quer os estudos de caso controlo quer os de coorte podem ser prospectivos ou retrospectivos.

ESTUDOS ECOLÓGICOS

Os estudos ecológicos (ou de correlação),¹⁷ de modo a formular hipóteses sobre possíveis causas de doença, medem, em diferentes populações ou grupos, a presença de uma determinado factor e comparam-no com a ocorrência de uma doença.^{2,4,18} Exemplo: um estudo, realizado em Birmingham, no Reino Unido, procurou a associação entre o número médio de horas de Sol e a incidência de tuberculose, entre 1982 e 2010.¹⁹

Os estudos ecológicos são classificados de acordo com o método de agregação das unidades de observação e a medição da exposição² (Tabela 2).

A agregação das unidades de observação pode ser realizada pelo lugar (desenho de grupos múltiplos) (e.g., distritos de Portugal), pelo tempo (desenho de tendência temporal ou séries temporais) (e.g., de 1975 a 2012) ou por uma combinação de ambos (desenho misto) (e.g., distritos de Portugal entre 1975 e 2012).²

Relativamente ao método de medição da exposição, se não existe uma exposição específica de interesse ou se a exposição de interesse não está medida, dizemos que o estudo ecológico é exploratório² (e.g., comparar a taxa de incidência de doença entre várias regiões no mesmo período de tempo). Este tipo de estudo tem como objectivo procurar padrões espaciais que possam sugerir hipóteses etiológicas.

Se a exposição é medida e incluída na análise então o estudo diz-se analítico² e avalia a associação ecológica entre o nível médio de exposição e a prevalência ou incidência da doença entre vários grupos (e.g., investigar a relação entre a duração média do desemprego em semanas e as taxas anuais de suicídio por grupo etário e sexo, em oito Estados e territórios da Austrália, entre 1985 e 2006).²⁰

Os estudos ecológicos são bastante utilizados e rápidos de executar uma vez que, na maior parte dos casos, os dados estão disponíveis em bases de dados pré-existentes como as das estatísticas vitais, registos de base populacional, censos, entre outras. Como não exigem colheita de dados primários são, igualmente, pouco dispendiosos. No entanto, ao utilizarmos dados secundários podemos ficar reféns dos que estão disponíveis. É frequente não encontrarmos dados clínicos agregados ou encontrarmos-os incompletos, pouco fiáveis ou demasiado brutos. Podem, ainda, existir diferenças na classificação de doenças e no cálculo dos indicadores ou divergências nas áreas geográficas o que pode impossibilitar a comparação dos dados. Adicionalmente, quando os estudos ecológicos se baseiam em dados de mortalidade, a inferência causal ecológica é mais limitada uma vez que este indicador reflecte, simultaneamente, a ocorrência e o desfecho da doença.²

Os estudos ecológicos são uma alternativa sempre que

Tabela 1 - Taxonomia dos estudos observacionais, conceito e objetivos (adaptado parcialmente de Bhopal, 2002).²⁷

Unidades de observação	Tipo de medição	Tipo de estudo	Conceito	Alguns dos objetivos	Outras denominações
Indivíduos	Longitudinal	Estudo de coortes	Seguimento de indivíduos em que se relaciona informação acerca de factores de risco e problemas de saúde com determinados desfechos/ resultados	Estudar a história natural da doença; Medir a incidência de doença; Procurar associações entre possíveis causas e a doença; Gerar / testar hipóteses.	Follow-up, seguimento, incidência
		Estudo de caso controlo	Estudar diferenças e semelhanças entre uma série de casos (com o resultado de interesse) e de controlos (sem o resultado de interesse)	Procurar associações; Gerar / testar hipóteses.	Caso-referência
Grupos de indivíduos	Estudos ecológicos	Transversal	Estudar condições de saúde e doenças numa população ou populações num determinado lugar e tempo	Medir a prevalência de doença ou factores relacionados; Procurar associações entre a doença e os factores relacionados; Gerar / testar hipóteses; Repetir estudos de modo a medir as alterações e a avaliar as intervenções.	Prevalência
			Contar casos e relacioná-los com dados populacionais de modo a produzir taxas e analisar padrões	Vigilância da mortalidade e da morbilidade; Procurar associações; Gerar / testar hipóteses.	Correlacionais

não existem dados individuais completos (e.g., não temos dados relativos à exposição de cada indivíduo mas temos uma média de exposição do grupo a que esse indivíduo pertence)² ou existem limitações de desenho com dados não agregados² (e.g., exposições que variam pouco entre os indivíduos da mesma área geográfica).

Os estudos ecológicos são uma boa opção na avaliação do impacto de um programa ou política de saúde (e.g., avaliação do impacto da lei do tabaco na prevalência de fumadores e de ex-fumadores).

Dos estudos ecológicos resultam inferências ecológicas acerca dos efeitos de determinadas características nas taxas e indicadores. Podemos concluir, a partir dos seus resultados, que existe uma associação entre taxas e indicadores (i.e., a nível agregado) e não que existe a nível individual.^{21, 22} Suponhamos que vários estudos ecológicos demonstram uma correlação entre a área de espaços verdes e de lazer e a prevalência de excesso de peso. Seria errado concluirmos que viver em zonas com determinada área de espaços verdes e lazer influencia individualmente o risco de ter excesso de peso. À inferência errada que pode ocorrer quando uma associação observada a um nível agregado é transposta para um nível individual chama-se falácia ecológica, viés ecológico ou de agregação,⁴ ou seja, uma relação causal que existe a nível agregado pode não existir necessariamente a nível individual.

A falácia ecológica pode ocorrer quando o modelo conceptual em que se baseia o estudo e os dados em análise se referem a diferentes níveis²³ (e.g., o modelo conceptual diz respeito à utilização dos cuidados de saúde pelos indivíduos mas apenas estão disponíveis dados agregados como o número de consultas por centro de saúde).

Os estudos ecológicos (principalmente as séries temporais) podem ser temporalmente ambíguos pois não é possível ter a certeza que a exposição foi anterior à doença (o que se torna particularmente preocupante quando o indicador de doença pode influenciar o de exposição).²

Também é frequente, especialmente em desenhos de grupos múltiplos, a colineariedade entre indicadores, particularmente naqueles relacionados com factores demográficos e ambientais (e.g., índice de GINI e rendimento médio per capita), o que dificulta a análise e interpretação dos dados.²

ESTUDOS TRANSVERSAIS

Os estudos transversais (*survey*, inquérito de frequência de doença ou estudo de prevalência) analisam a relação entre a frequência de doença ou outra condição de interesse e outras características da população num determinado tempo e lugar.⁴ Referem-se a um ponto no tempo ou a um curto intervalo de tempo.²⁴

O Inquérito Nacional de Saúde é um estudo transversal que fornece dados de prevalência de problemas de saúde como a diabetes, a hipertensão arterial ou as doenças pulmonares obstrutivas crónicas e permite comparar a evolução destes problemas de saúde por ser repetido cada 5 a 6 anos.

Outro exemplo: um estudo, realizado nos Estados Unidos, teve como objectivo determinar a prevalência da adesão a testes de despiste de sífilis de três em três meses em homens que têm sexo com homens (HSH) e factores associados. Verificou-se que 37,5% dos HSH faziam o teste de três em três meses. A adesão a este regime estava associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, ter mais de 10 parceiros sexuais, praticar sexo anal desprotegido com um parceiro casual e conhecer a recomendação.²⁵

Nos estudos transversais, a informação acerca da exposição é colhida ao mesmo tempo que a de doença, de modo a poder comparar diferentes subpopulações de exposição relativamente à prevalência de doença.^{2,26} Em seguida, classificamos cada indivíduo em sem exposição e sem doença, sem exposição e com doença, com exposição e sem doença e com exposição e com doença.

Os estudos transversais são pouco dispendiosos, relativamente rápidos de executar e largamente usados. Permitem conhecer a prevalência das doenças e de factores associados, o estudo simultâneo de várias doenças e seus determinantes, e, quando repetidos ao longo do tempo, avaliar a evolução do problema.^{2,24,26,27}

Nos estudos transversais identificamos os casos prevalentes (não incidentes) que podem não representar todos os casos de doença (e.g., os indivíduos que desenvolveram a doença mas que morreram antes do estudo são excluídos). Há uma sobre-representação dos casos com duração prolongada de doença e uma sub-representação daqueles cuja doença dura pouco (por cura ou por morte).² Assim, e encontrada uma associação entre a doença e um possível factor causal, essa associação pode apenas ocorrer entre a sobrevivência à doença e o factor causal.²⁶

Por outro lado, estes estudos são incapazes de comprovar uma relação de temporalidade,^{2,4} i.e., que a causa antecedeu, de facto, a doença.²⁷⁻²⁹ Quando encontramos uma associação entre uma exposição e um efeito, podemos sentir tentados a concluir que existe uma maior possibilidade de doença entre os expostos ou, então, de exposição entre os doentes. No entanto, tal não é correcto uma vez que, tendo sido feita, simultaneamente, a medição da causa e do efeito, não podemos discernir se foi a causa que levou ao efeito ou o contrário.²⁸

ESTUDOS DE CASO CONTROLO

Os estudos de caso-controlo são desenhados para avaliar a associação entre um factor de risco/ exposição e a ocorrência de doença.¹⁷ Constituem, frequentemente, o primeiro passo do estudo etiológico de uma doença.^{26,30}

Partindo de uma população de origem bem definida, os indivíduos são seleccionados com base no estado de doença/não doença, independentemente do factor de risco ou exposição em estudo. Escolhemos os casos de entre os indivíduos doentes e os controlos de entre os que não apresentam a doença. Depois, casos e controlos são avaliados relativamente à prevalência da exposição/factor de risco.⁴ Os resultados podem ser resumidos em casos com e sem

Tabela 2 - Taxonomia dos estudos ecológicos (de acordo com Rothman e Greenland, 1998)² e objectivos dos diferentes tipos de estudos ecológicos

Quanto à agregação das unidades de observação	Quanto à medição da exposição	Objectivo
Desenho de grupos múltiplos	Exploratório	Procurar padrões que possam sugerir etiologia ambiental ou hipóteses etiológicas mais específicas
	Analfítico	Avaliar a associação ecológica entre a média de exposição e a prevalência ou taxa de doença entre diferentes grupos
	Exploratório	Comparar indicadores de doença (e.g., taxas) ao longo do tempo numa população definida geograficamente
Desenho de tendência temporal ou séries temporais	Analfítico	Avaliar a associação ecológica entre as alterações na média de exposição e na prevalência ou taxa de doença, ao longo de um período de tempo, numa população definida geograficamente
	Exploratório	Comparar indicadores de doença ao longo do tempo em diferentes populações
Desenho misto	Analfítico	Avaliar a associação entre as alterações no nível médio ou prevalência de exposição e alterações na ocorrência de doença nos grupos ao longo do tempo e entre grupos

exposição, controlos com e sem exposição.

Num exemplo: um estudo, realizado na Holanda, teve como objectivo estudar estilos de vida e características clínicas enquanto factores de risco para a ruptura de aneurisma intracraniano. Foram estudados indivíduos com hemorragia subaracnoideia por ruptura de aneurisma (casos) e indivíduos com aneurisma intracraniano sem ruptura (controlos). Foram colhidos dados sobre estilos de vida e história clínica. A comparação de casos e controlos revelou que os hábitos tabágicos e a presença de cefaleias aumentavam o risco de ruptura do aneurisma enquanto a hipercolesterolemia o diminuía. Não foi encontrada associação entre história de hipertensão e ruptura do aneurisma.³¹

O estudo de caso-controlo começa pela selecção dos casos. O que entendemos por caso deve ser clara e inequivocamente definido de modo a diminuir a probabilidade de um caso ser classificado erradamente como controlo (sensibilidade do critério) ou que um indivíduo sem doença ser classificado como caso (especificidade do critério).¹⁷

Os casos podem ser identificados a partir do registo de casos clínicos, de registos populacionais (e.g., registo oncológico), de casos identificados em estudos de coorte ou em estudos transversais.²⁷

Idealmente, os casos devem ser novos (incidentes) pois nos prevalentes os factores de risco podem estar relacionados com a sobrevivência e não propriamente com a doença;²⁶ e devem representar todos os casos de interesse para o estudo na população. Casos incidentes são habitualmente obtidos a partir de estudos de coorte.

Os controlos também devem ser seleccionados sem qualquer relação com a exposição, representar indivíduos que seriam seleccionados se desenvolvessem a doença e ser semelhantes aos casos, de modo a reduzir potenciais confundimentos.³² Para garantirmos a similitude entre casos e controlos, podemos optar, por exemplo, pela estratificação ou o emparelhamento de grupo ou individual.^{2,3,26,33}

Os controlos podem ser seleccionados de entre indivíduos hospitalizados por outro motivo que não a doença em estudo, a partir da comunidade, de registos de mortalidade, de um bairro ou até da própria família do caso. A escolha da fonte de controlos está ligada aos objectivos do estudo e à necessidade de controlar o efeito de alguns factores. Para cada tipo de fonte existem vantagens e desvantagens.^{17,32,33} A inclusão de controlos provenientes de diferentes fontes aumenta a validade interna.³

O número de controlos necessários para cada caso depende do estudo que estamos a realizar. Em algumas situações, os controlos são limitados. Noutras, existem em grande número (e.g., se estudarmos uma causa de morte específica versus outra causa de morte). Por outro lado, mesmo os controlos estando disponíveis devemos ponderar o custo de estudar mais controlos face ao benefício que nos trará (e.g., em termos de potência estatística). Depois, se tivermos poucos casos, um maior número de casos (até quatro por caso) contribui para aumentar a capacidade de detectar diferenças significativas.^{3,32}

Os principais problemas dos estudos de caso-controlo

prendem-se com o viés de selecção e o de memória.^{2,3,26,29} O primeiro diz respeito aos erros sistemáticos que se introduzem aquando da selecção dos indivíduos⁴ (e.g., se a escolha dos casos e dos controlos for influenciada pela exposição). O viés de memória refere-se ao erro resultante da capacidade para relembrar ou colher dados sobre eventos ou experiências passadas⁴ (e.g., um indivíduo com uma determinada doença pode-se lembrar melhor de pormenores – exposições – que possam explicar a sua doença).

Os estudos de caso-controlo permitem-nos calcular a prevalência de exposição entre casos e controlos e perceber até que ponto a *chance* de doença está associada com a exposição. Não nos permitem, contudo, calcular medidas de risco como incidência cumulativa ou risco relativo.²⁶

ESTUDOS DE COORTE

Nos estudos de coorte, subgrupos de uma determinada população são identificados de acordo com estarem, terem sido e virem a ser expostos, ou não, a um ou mais factores que se pensa influenciarem a ocorrência de uma doença.⁴

Assim, grupos grandes de indivíduos são seguidos durante um período tempo suficiente (habitualmente anos) e a incidência de doença comparada entre grupos com diferentes níveis de exposição.^{2,4} Habitualmente existe pelo menos uma coorte de expostos podendo existir, ou não, uma de não expostos.

Os estudos de coorte os mais semelhantes aos experimentais uma vez que um grupo de indivíduos sujeitos a uma exposição é seguido de modo a contar novos casos de doença. A única diferença é que o investigador não intervem na distribuição dos indivíduos.³⁰

A Danish Birth Cohort (www.dnbc.dk) é um exemplo de um estudo de coorte que se iniciou em 1996, na Dinamarca e que tem como objectivo o estudo do efeito de exposições no período pré-natal até aos 18 meses de vida.³⁴ Ao todo o estudo já recrutou mais de 60 000 grávidas e seus bebés.

A selecção dos indivíduos depende do tipo de exposição em estudo, da frequência da exposição na população, da aceitação por parte dos indivíduos e da probabilidade de continuarem no estudo.¹⁷ Quer expostos quer não expostos devem estar livres da doença e ser igualmente susceptíveis ao desenvolvimento desta. Por outro lado, a informação disponível para uns e para outros deve ser equivalente, em qualidade e quantidade. Ambos devem estar acessíveis, igualmente motivados para participar no estudo e ser seguidos durante o tempo previsto. Expostos e não expostos não devem diferir nas características no início do seguimento, excepto no que diz respeito à exposição. Adicionalmente, os não expostos devem ser seleccionados a partir da mesma população (ou comparável) dos expostos sendo que vários grupos de não expostos, seleccionados de forma diferente, podem aumentar a validade do estudo.

É extremamente importante que os critérios de diagnóstico da doença ou da condição de interesse estejam claramente definidos e que os novos casos sejam identificados o mais perto do início dos sintomas possível.²

Podemos resumir os resultados de um estudo de coor-

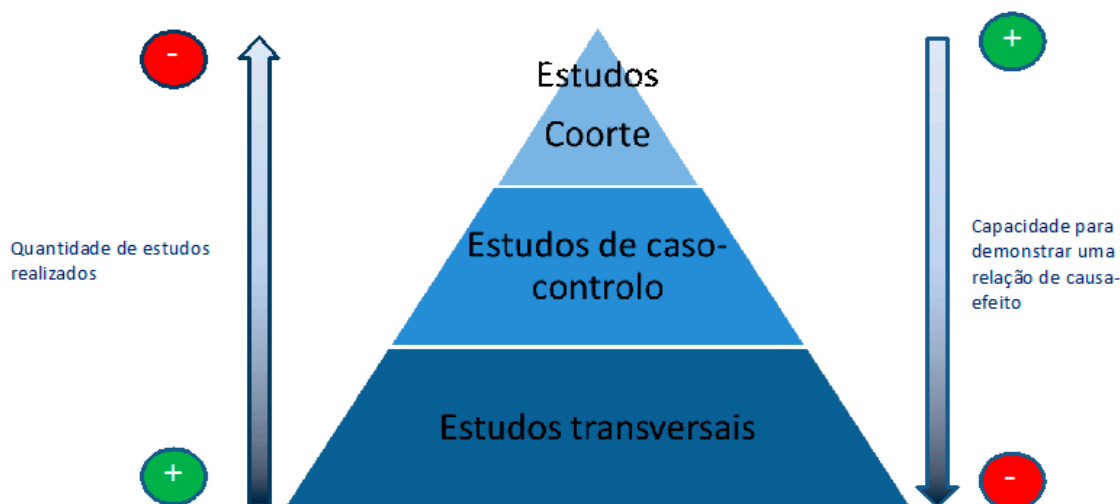


Figura 1 – Esquema da relação entre a quantidade de estudos realizados por desenho e a sua capacidade para demonstrar uma relação de causa-efeito.

te, em expostos e não expostos que desenvolveram e não desenvolveram a doença e calcular medidas de incidência (novos casos no total da população em seguimento ou por tempo de seguimento) e várias medidas de risco (e.g., risco relativo).

O principal problema dos estudos de coorte são as perdas do seguimento já que podem colocar sérias dúvidas à validade do estudo. Um seguimento de 60% é inadequado para tirar qualquer conclusão, sendo 80% aceitável, dependendo do tipo de características dos indivíduos perdidos (e.g., as características estão ou não relacionadas com a exposição e/ou doença).^{2,35}

CONCLUSÃO

É importante analisarmos a capacidade que cada estudo tem para demonstrar uma relação de causa-efeito. Iremos fazê-lo de uma forma genérica, cabendo-nos alertar para o facto de o valor do estudo resultar não só do desenho mas, principalmente, dos cuidados para evitar vieses.

De entre os estudos observacionais, concorrerão para criar prova científica três desenhos: o de coorte, o de caso controlo e o transversal. Como pudemos verificar, os estudos ecológicos, devido à falácia ecológica, não contribuem de forma evidente para provar uma relação de causa-efeito, embora possam, de forma indirecta, contribuir para a consistência do conhecimento.

Começámos este texto por referir que a melhor forma de provar uma relação de causa efeito é através dos estudos experimentais. No entanto, também referimos que estes, nem sempre podem ser realizados, deixando lugar aos estudos observacionais.⁵ De entre estes, os estudos de coorte, porque se assemelham a um desenho experimental, são os que têm maior valor de prova. Seguir-se-ão os estudos de caso controlo e, em último lugar, os estudos transversais. Paradoxalmente, e como resultado de desvantagens como a logística, o custo ou a inadequação para estudar doenças com períodos de indução elevados, os estudos de coorte são, de entre os observacionais, os

que se realizam em menor número. No outro extremo estão os transversais que, por serem económicos e relativamente simples, são realizados em grande escala. No entanto, e porque medimos simultaneamente causa e efeito, os estudos transversais são fracos na demonstração da relação causa-efeito (Fig. 1).

Habitualmente não existem dúvidas sobre que desenho de estudo escolher se a opção é entre estudos observacionais ou experimentais. Se não existirem constrangimentos éticos nem logísticos, então os experimentais serão a escolha óbvia. Quando tal não é possível, temos de optar pelos estudos observacionais mas a escolha entre os diferentes desenhos nem sempre é fácil.

Antes mesmo de escolher o desenho de estudo mais adequado, devemos definir claramente a questão que queremos ver respondida e as hipóteses subjacentes. O desenho de estudo mais adequado vai, assim, depender dos objectivos/hipóteses e dos seus elementos constitutivos, das vantagens e desvantagens de cada desenho e dos recursos disponíveis (Tabela 3).

Independentemente da escolha do desenho do estudo, devemos prestar atenção ao planeamento do estudo, à forma como definimos a população e seleccionamos a amostra, ao tipo de variáveis que utilizamos, à colheita e análise dos dados de modo a que, controlando o maior número de vieses possível, possamos garantir que o estudo tem validade interna. Recomendamos que todo o estudo seja seguido de perto por um epidemiologista e um estatístico.

Resta-nos notar que os desenhos aqui apresentados são os mais frequentes e os mais puros. Lembramos que dentro de cada desenho existem variações (e.g., estudos de caso-controlo aninhados em estudos de coorte, estudos de caso-coorte, estudos de caso-caso)⁴ e que o importante é defini-los no protocolo de investigação e aquando da sua publicação. Ao fazê-lo identificamos, à partida, uma série de características que nos permitem discernir sobre o seu valor de prova.

Tabela 3 – Vantagens e desvantagens dos diferentes desenhos de estudos observacionais e indicações para a sua utilização^{2, 17, 27}

	Estudos ecológicos	Estudos transversais
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Exigem pouco tempo • Pouco dispendiosos • Podem ser realizados em populações heterogéneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Fáceis de executar • Pouco dispendiosos • Úteis para investigar a “exposições” que são características fixas dos indivíduos (e.g., genéticas) • Em epidemias representam o primeiro passo na investigação da causa
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Difíceis de interpretar • Dados recolhidos para outros fins (disponibilidade, adequação, validade e fiabilidade e comparabilidade dos dados) • Falácia ecológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Como a medição da exposição e da doença é simultânea não se consegue discernir sobre relação temporal de ambas
Investigação de uma doença / efeito raro	+++	-
Investigação de uma causa rara	++	-
Estudos dos diferentes efeitos de uma causa	+	++
Estudar as várias exposições/ causas	++	++
Medição da relação de temporalidade	++	-
Medida directa da incidência	-	-
Investigação de doenças com períodos de latência ou indução longos	-	-

Estudos de caso-controlo	Estudos de coorte
<ul style="list-style-type: none"> • Simples e conceptualmente fáceis • Económicos • Muito usados para investigar as causas de doença (especialmente em doenças raras) • Especialmente adequados em doença com períodos de indução longos • podem ser mais eficientes que os estudos de coorte uma vez que necessitam de um tamanho de amostra inferior 	<ul style="list-style-type: none"> • Conceptualmente é o estudo epidemiológico mais simples • Permitem o cálculo directo de medidas de risco como o risco relativo ou a incidência cumulativa • Dão informação acerca da incidência da doença • A relação temporal entre a exposição e a doença é clara • Adequados no estudo de exposições raras • Fornecem informação sobre diferentes resultados de uma exposição • Têm menor risco de viéses • São o desenho observacional que mais valor tem na inferência causal
<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade em determinar a natureza e a intensidade das exposições • Não fornecem uma medida de incidência de doença ou de risco • Viés de selecção • Pode ser difícil estabelecer uma relação temporal entre a exposição e a doença 	<ul style="list-style-type: none"> • Podem exigir períodos de seguimento muito longos • Habitualmente são necessárias amostras de grandes dimensões • Logística • Estudos caros • Desadequados no estudo de doenças raras • As perdas do seguimento podem comprometer a validade do estudo
+++++	-
-	+++++
-	+++++
++++	+++
+	+++++
+ (se a medição da ocorrência da doença (efeito) for posterior à medição da exposição (causa))	+++++
+++	-

CONFLITO DE INTERESSES

A autora declara não existir qualquer conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Lipton R, Odegaard T. Causal thinking and causal language in epidemiology: it's in the details. *Epidemiol Perspect Innov*. 2005;2:8.
- Rothman K, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
- Lilienfeld D, Stolley P. *Foundations of epidemiology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1994.
- Porta M, Greenland S, Last J. *A dictionary of Epidemiology*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4:e296.
- Coughlin S, Beauchamp T. *Ethics and Epidemiology*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1996.
- Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ*. 2004;328:39-41.
- Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*. 2007;334:349-51.
- Pocock SJ, Collier TJ, Dandreo KJ, de Stavola BL, Goldman MB, Kalish LA, et al. Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *BMJ*. 2004;329:883.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383-94.
- Center for Evidence Based Medicine. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence: Introductory Document. [Accessed March 21, 2013]. Available at: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-Introduction-2_1.pdf 2011.
- Center for Evidence Based Medicine. Background document: Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence. [Accessed March 21, 2013]. Available at: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-Background-Documents-2_1.pdf 2011.
- Concato J, Horwitz RJ. Beyond randomised versus observational studies. *Lancet*. 2004;363:1660-1.
- Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004;363:1728-31.
- Menard S. *Longitudinal research*. 2nd ed. Thousand Oaks: Sage Publications; 2002.
- Greenberg R, Daniels S, Flanders W, Eley J, Boring J. *Medical epidemiology*. 4th ed. New York: Lang Medical Books / McGraw-Hill; 2005.
- Wakefield J. Ecologic studies revisited. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:75-90.
- Koh GCKW, Hawthorne G, Turner AM, Kunst H, Dedicoat M. Tuberculosis incidence correlates with sunshine: An ecological 28-year time series study. *PLoS One*. 2013;8:e57752.
- Milner A, Page A, LaMontagne AD. Duration of unemployment and suicide in Australia over the period 1985GÇ62006: an ecological investigation by sex and age during rising versus declining national unemployment rates. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67:237-44.
- Greenland S, Robins J. Invited commentary: ecologic studies--biases, misconceptions, and counterexamples. *Am J Epidemiol*. 1994;139:747-60.
- Richardson S, Guihenneuc-Jouyaux C, Lasserre V. Re: Ecologic studies--biases, misconceptions, and counterexamples. *Am J Epidemiol*. 1996;143:522-3.
- McLaren L, Hawe P. Ecological perspectives in health research. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:6-14.
- Levin KA. Study design III: Cross-sectional studies. *Evid Based Dent*. 2006;7:24-5.
- Katz KA, Raymond HF, Bernstein KT, Klausner JD. Knowledge, attitudes, and practices regarding syphilis screening among men who have sex with men in San Francisco. *Sex Transm Dis*. 2013;40:318-22.
- Gordis L. *Epidemiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
- Bhopal R. *Concepts of epidemiology: an integrated introduction to ideas, theories, principles and methods of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
- Crislip M. Causation and Hill's criteria. *Science and Medicine* 2010. [Accessed April 6, 2013]. Available at: <http://www.sciencebasedmedicine.org/index.php/causation-and-hills-criteria/>.
- Rothman K. *Epidemiology: an introduction*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
- Silva IS. *Cancer epidemiology: principles and methods*. International Agency for Research on Cancer, WHO; 1999. [Accessed April 7, 2013]. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/CancerEpi-9.pdf>
- Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, Algra A. Risk of rupture of an intracranial aneurysm based on patient characteristics: A Case-control study. *Stroke*. 2013.
- Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet*. 2005;365:1429-33.
- Schlesselman J. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. Oxford: Oxford University Press; 1982.
- Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sørensen TI, Aaby P, Andersen AM, et al. The Danish National Birth Cohort - its background, structure and aim. *Scand J Public Health*. 2001;29:300-7.
- Breslow N, Day N. *Statistical methods in cancer research. Volume II - The design and analysis of cohort studies*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1987.