

DELINEAMENTOS DE ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS E NÃO EPIDEMIOLÓGICOS DA ÁREA DA SAÚDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Designs of epidemiological studies and not epidemiological in health care: a literature review

Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins¹

Raquel Conceição Ferreira²

Pedro Eleutério dos Santos-Neto³

Carlos Alberto Quintão Rodrigues⁴

Duran Nunes de Pinho Veloso⁵

Janaina Maia e Cruz⁵

Leandro da Cunha Dias⁵

Daiane Cristianismo Costa⁵

Resumo: Estudos na área da saúde contribuem para a construção do conhecimento científico referente a indivíduos ou populações, podendo orientar políticas de saúde voltadas às suas necessidades. Sendo assim, a escolha do delineamento ou desenho do estudo deve considerar os objetivos propostos pelos pesquisadores, o rigor metodológico almejado, a força de evidência desejada, os recursos financeiros disponíveis e o cronograma da pesquisa, se são feitos em nível de comunidades ou de indivíduos e se a análise dos dados é descritiva ou comparativa, com objetivo de testar hipóteses. Foi feita uma revisão da literatura, buscando descrever os diferentes delineamentos empregados em estudos científicos da área da saúde quanto as vantagens e desvantagens, poder de inferência e influência no âmbito científico. Foram incluídos estudos não-epidemiológicos e epidemiológicos. Os não-epidemiológicos considerados foram: pesquisa qualitativa, pesquisa-ação, pesquisa documental, estudo de caso, estudo de série de casos, experimento laboratorial, revisão de literatura, revisão sistemática da literatura e metanálise. Os epidemiológicos foram: prevalência, incidência, ecológico, estudo de tendência, caso-controle, coorte, híbrido, quase experimental e ensaios. A partir disso, foram identificados os propósitos e poder de inferência dos delineamentos não-epidemiológicos e epidemiológicos, de acordo com o rigor metodológico. Conclui-se que o delineamento do estudo a ser conduzido depende do propósito ou objetivo da pesquisa e tem relação direta com o seu poder de inferência.

Palavras-chave: Epidemiologia. Viés (Epidemiologia). Características dos estudos. Revisão. Saúde. Metodologia.

1 Doutora em Saúde Pública pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. Professora da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes.

2 Doutora em Odontologia pela UFMG. Professora da UFMG.

3 Doutorando em Ciências da Saúde pela Unimontes. Professor da Unimontes.

4 Mestre em Ciências da Saúde pela Unimontes. Professor da Unimontes.

5 Graduado(a) em Odontologia pela Unimontes.

Abstract: Study in health contribute to the construction of scientific knowledge relating to individuals or populations and may guide health policies targeting their needs. The choice of study designs or designs vary according to the objectives proposed by the researchers, the desired methodological rigor, required strength of evidence, the available financial resources and schedule of the research, if they are made at the level of communities or individuals and the data analysis is descriptive or comparative, in order to test hypotheses. It was made a review of the literature, trying to describe the different designs employed in scientific studies of health as the advantages and disadvantages, power inference and influence in the scientific realm. Non-epidemiological and epidemiological were included. Non-epidemiological included: qualitative research, action research, desk research, case studies, case series study, laboratory experiments, literature review, systematic review of the literature and meta-analysis. The epidemiological were: prevalence, incidence, ecological study, trend analysis, case-control, cohort, hybrid, quasi experimental and trial. From this, the purposes of inference and power of non-epidemiological and epidemiological designs were identified, according to the methodological rigor. That the design of the study to be conducted depends on the purpose or objective of the research and is directly related to its power of inference.

Keywords: Epidemiology. Bias (Epidemiology). Study Characteristics. Review. Health. Metodology

INTRODUÇÃO

O desenho ou delineamento é o arcabouço utilizado para o planejamento, implementação e análise do estudo.¹⁻⁴ Na escolha do tipo de estudo para responder uma indagação científica, deve-se analisar a adequabilidade da metodologia, considerando-se questões importantes, tais como: validade dos instrumentos para coleta de dados, amostragem e seleção de indivíduos, métodos de coleta de informações nos trabalhos de campo, de laboratório ou outros,⁵ além de fatores práticos como questões éticas, os recursos financeiros (orçamento) e o tempo (cronograma da pesquisa) disponíveis para condução da mesma. Deve-se, ainda, avaliar a viabilidade e os benefícios da pesquisa e a “força de evidência” que representará.

Nesse contexto, propõe-se descrever os propósitos e identificar o poder de inferência dos delineamentos de estudos não-epidemiológicos e epidemiológicos da área da saúde. A necessidade dessa revisão surgiu ao se observar divergências na classificação teórica dos tipos de estudo e verificar que um mesmo estudo poderia ser incluído em uma ou mais de uma classificação teórica.¹⁻⁴ Além disso, não foi identificada uma única publicação que abordasse os principais delineamentos utilizados nas pesquisas conduzidas na área da saúde. Os estudos não-epidemiológicos sobre os quais foi feita a revisão de literatura foram: pesquisa qualitativa, pesquisa-ação, pesquisa documental, estudo de caso, estudo de série de casos, experimento laboratorial, revisão de literatura, revisão sistemática da literatura e metanálise. Já os epidemiológicos: prevalência, incidência, ecológico, estudo de tendência, caso-controle, coorte, híbrido, quase experimental e ensaios.

REVISÃO DE LITERATURA

A hierarquia de evidências ou de “poder de inferência” dos estudos primários ou originais é baseada no controle de vieses ou *bias*,³ que são erros sistemáticos introduzidos em qualquer fase da pesquisa e estão presentes quando os resultados do estudo são distorcidos estando, portanto, consistentemente acima (ou abaixo) do que deveriam. Sendo assim, as considerações que se relacionam com um bom estudo repousam, em grande quantidade, em assegurar que o estudo esteja livre de vieses. A tendência dos periódicos em publicar somente resultados “significantes” é também chamada viés de publicação.⁶ Os demais vieses podem ser divididos em três grupos: de seleção, de aferição e de confusão, esses grupos podem ser subdivididos.

Os vieses de seleção resultam da seleção inadequada dos indivíduos participantes do estudo. Dentre eles, há o viés de alocação, que ocorre quando grupos de tratamento num estudo experimental não são comparáveis, influenciando a resposta de interesse. A alocação randomizada dos tratamentos para os pacientes é uma forma de evitá-lo.^{6,7} Os vieses de observação (ou de aferição) são estabelecidos a partir do momento em que um observador sobreavalia ou subavalia várias vezes uma variável. Isso pode ser resolvido por treinamento e calibração. Outro tipo de viés de observação é o viés de memória, que ocorre porque participantes da investigação têm habilidade diferenciada de lembrar detalhes sobre seu passado.^{6,7} Os vieses de confusão ocorrem quando não há comparabilidade entre os grupos estudados. Acontece quando variáveis que produzem os desfechos, estão desigualmente distribuídas entre

os grupos. Dois fatores estão associados e o efeito de um deles é confundido, sobreposto ou distorcido pelo efeito do outro⁷⁻⁹, ou seja, dois fatores são confundidos quando alguns ou todos os efeitos de um fator são na verdade devido ao outro fator.^{6,7} Nos ensaios, esse tipo de viés é reduzido pela randomização, distribuindo os possíveis efeitos de confusão pelas populações igualmente. ¹⁰ Tal viés também pode ser controlado no delineamento dos estudos e nas análises estatísticas.^{7,8,9}

Sabe-se, ainda, que para que os resultados de um estudo possam representar a população da qual a amostra foi retirada, faz-se necessário um plano amostral.⁶ O processo de amostragem, cujos elementos da população são selecionados aleatoriamente, e cada um possui uma probabilidade conhecida e não nula de ser selecionado é denominado de amostragem probabilística. Para tanto, há necessidade de se estabelecer previamente o erro amostral, o erro inferencial ou do teste de hipóteses e identificar a prevalência do efeito/doença estudada, a distribuição média desse efeito/doença estudada e o desvio padrão dessa distribuição ou a magnitude da associação a ser investigada. A obtenção de dados em uma amostra menor do que a definida pelo cálculo amostral pode impedir a detecção de diferenças entre os grupos mesmo que elas existam. Num outro extremo, se são usados mais participantes do que os realmente necessários para comparar os tratamentos usados, o estudo pode não atender aos pré-requisitos éticos. Assim, falsas conclusões podem resultar de problemas amostrais. No teste de hipóteses, o erro tipo 1 ou alfa ocorre quando conclui-se que há diferença entre os grupos, quando na verdade não há. Um erro tipo 2 ou beta ocorre quando se conclui que não há diferença entre os grupos, quando na verdade eles diferem. Tanto o erro tipo 1 quanto o tipo 2 não são desejáveis, mas, por

serem consequência da amostragem, a chance do aparecimento deles não pode ser completamente eliminada, sendo que ambos aumentam à medida que o tamanho da amostra do estudo diminui.¹¹

Os estudos científicos apresentam diferentes potenciais de influenciar as práticas devido aos aspectos metodológicos dos seus delineamentos.³ Além da identificação da ocorrência de vieses na condução dos estudos, algumas conceituações básicas devem ser consideradas em relação à análise dos delineamentos dos estudos que podem ter uma abordagem epidemiológica ou não-epidemiológica.

A epidemiologia é definida como o estudo da distribuição e dos determinantes das doenças ou condições relacionadas à saúde em populações específicas. Mais recentemente, foi incorporada à definição de epidemiologia, a aplicação desses estudos para controlar problemas de saúde.^{7,12} Os estudos epidemiológicos têm como objeto de pesquisa a população, sua saúde e seus hábitos.^{7,12-13} Estudos que não se enquadram nessa análise, são considerados não-epidemiológicos.

Delineamentos de estudos não-epidemiológicos

A expressão pesquisa qualitativa compreende um conjunto de técnicas que visam a descrever e a decodificar os componentes de um sistema complexo de significados. O seu uso apropriado está elucidando questões do comportamento, sentimentos, saúde e educação humana. O estudo qualitativo responde a questões muito particulares, por preocupar-se com um nível de realidade que não pode ser quantificado, pois trabalha com o universo de significados, motivos, aspirações, crenças, valores e atitudes.¹⁴ É diferente das pesquisas quantitativas, pois nessas há o emprego da lógica dedutiva, na maioria das vezes usa-se modelos teóricos para conceitualizar situações específicas e

predizer o que acontecerá com pessoas ou grupos, e por quê. Na pesquisa qualitativa, nem todos os aspectos do delineamento podem ser controlados pelo pesquisador e a coleta e análise de dados são, frequentemente, feitas ao mesmo tempo.¹⁵

A pesquisa-ação pode ser definida como: “um tipo de pesquisa de base empírica que é concebida e realizada em estreita associação com uma ação ou com a resolução de um problema coletivo e no qual os pesquisadores e participantes, representativos da situação ou do problema, estão envolvidos de modo cooperativo ou participativo”.¹⁶ A pesquisa-ação tem sido objeto de bastante controvérsia. Em virtude de exigir o envolvimento ativo do pesquisador e a ação por parte das pessoas ou grupos envolvidos no problema, a pesquisa-ação tende a ser vista em certos meios como desprovida da objetividade. Vem sendo reconhecida como muito útil, sobretudo por pesquisadores identificados por ideologias “reformistas” e “participativas”.⁸ Embora seja incompatível com a metodologia de experimentação em um laboratório e com os pressupostos do experimentalismo, a pesquisa-ação não deixa de ser uma forma de experimentação em situação real, na qual os pesquisadores intervêm conscientemente.¹⁶

No âmbito da abordagem qualitativa, diversos métodos são utilizados de forma a se aproximar da realidade social, sendo o método da pesquisa documental aquele que busca compreendê-la de forma indireta por meio da análise dos inúmeros tipos de documentos produzidos pelo homem e, por isso, revelam o seu modo de ser, viver e compreender um fato social.¹⁷ Os documentos são utilizados como fontes de informações, indicações e esclarecimentos que trazem seu conteúdo para elucidar questões e servir de prova para outras, de acordo com o interesse do pesquisador.¹⁸ Eles são produto de uma sociedade, manifesta o jogo de força

dos que detêm o poder. Não são, portanto, produções isentas, ingênuas; traduzem leituras e modos de interpretação do vivido por um determinado grupo de pessoas em um dado tempo e espaço.¹⁷

A análise documental favorece a observação do processo de maturação ou de evolução de indivíduos, grupos, conceitos, conhecimentos, comportamentos, mentalidades e práticas.¹⁹ Busca identificar informações factuais nos documentos a partir de questões e hipóteses de interesse.²⁰ Os documentos podem ser reexaminados com vistas a uma interpretação nova ou complementar. Este tipo de pesquisa permite o estudo de pessoas a que não temos acesso físico (distantes ou mortas). Os documentos são uma fonte não-reativa propícia para estudos de longo período de tempo.²¹ Enfim, a análise de documentos é a variante mais antiga para realizar pesquisa, especialmente no que diz respeito à revisão de literatura. Além de procedimentos tradicionais de leitura e resumo de ideias, é possível extrair e sumarizar resultados por meio de meta análise.²² A utilização de documentos como fonte sistemática de dados foi iniciada na primeira parte do século XIX.²³ Desde então, desenvolveram-se técnicas quantitativas e qualitativas para lidar com fontes secundárias e documentais.²⁴ A pesquisa documental, nas perspectivas apresentadas, poderia ser incluída em mais de uma classificação teórica: estudo documental¹⁷, revisão de literatura, revisão sistemática da literatura ou meta análise²². Na presente investigação, considera-se como estudo documental aquele no qual, não necessariamente a fonte consultada seja uma produção científica.¹⁷

A “história de vida” ou estudo de caso é muito utilizada para o entendimento dos comportamentos sociais⁴ e também tem sido utilizada por pesquisadores da área da saúde. Com esse estudo, pode-se ter uma visão global do problema e de possíveis fatores que o influenciam ou são por ele

influenciados,^{25,26} não sendo possível comprovar uma hipótese causal, porém, é útil na formulação das hipóteses. São incluídos de uma a nove casos específicos, bem delimitados, contextualizados em tempo e lugar para que se possa realizar uma busca precisa de informações. O estudo de série de casos representa uma opção para testar produtos ou procedimentos ou observar e descrever um maior número de casos. Na opção de teste de produtos ou procedimentos, pode não haver grupo interno para comparação de resultados, pois todos os indivíduos podem ter sido submetidos à mesma intervenção. Em termos práticos, difere do estudo de caso no número das unidades em estudo, pois são incluídos dez ou mais casos.²⁷

O experimento laboratorial é um delineamento voltado para testes de materiais ou de procedimentos técnicos, simulando condições biológicas em laboratórios. Apesar de necessários para estabelecer parâmetros básicos de qualidade que precedam a aplicação de materiais e técnicas em seres humanos, estudos *in vitro* ou em animais não estabelecem diretrizes, nem fornecem informações prioritárias para tomada de decisão clínica. Esses estudos envolvem modelos experimentais como animais, cadáveres ou cultura de células e tecidos,^{1,3} permitindo grandes leques de experimentações. Determina-se um objetivo, selecionam-se variáveis capazes de influenciá-lo e definem-se formas de controle e de observação dos efeitos que a variável produz no objeto.²⁵

A revisão de literatura narrativa ou tradicional dificilmente parte de uma questão específica bem definida, não exigindo um protocolo rígido; a busca das fontes não é pré-determinada, nem específica. A seleção das fontes primárias ou dos artigos é arbitrária, provendo o autor de informações sujeitas a vieses de seleção, com grande interferência da percepção subjetiva. Além disso,

essas fontes podem ter sido selecionadas sem rigor metodológico, levando a um viés de publicação. No entanto, as revisões podem dar uma visão extensa do atual estado da pesquisa, sendo um trabalho que requer pouco tempo e baixo custo. O levantamento bibliográfico deve ser o mais abrangente possível, contemplando, inclusive, as diversas fontes de informação disponíveis eletronicamente, em seus diversos formatos. Na discussão, deve-se comparar os estudos, identificar e agrupar discordâncias e concordâncias, entre vários autores e de um mesmo autor com sua obra e evidenciar o posicionamento dos textos analisados na literatura. A conclusão relaciona e une novos conhecimentos produzidos e identifica as áreas controversas, temas ou subtemas que ainda carecem de investigações. Traça, dessa maneira, uma nova agenda da pesquisa.²⁸

Na revisão sistemática da literatura, adota-se abordagem sistemática, utilizando-se de metodologia claramente definida, buscando minimizar conclusões errôneas. Inicia-se com a definição precisa do problema, seguida da seleção dos artigos de bancos de dados reconhecidos mediante critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Os artigos passam por um teste de seleção inicial, composto por uma lista de perguntas claras. Na revisão sistemática, consegue-se reduzir uma grande quantidade de informação para um tamanho manejável combinando os resultados de vários estudos semelhantes; além disso, pode-se determinar a consistência dos resultados dos estudos buscando responder o problema definido pelo(s) autor(es). Ao combinar informação de estudos individuais, aumenta o tamanho da amostra, aumentando o poder de investigação e as chances de elucidar efeitos de tratamentos. Essa última situação é particularmente útil se a prevalência da condição for baixa ou seu efeito de interesse

for pequeno. Essa revisão limita vieses e melhora a confiabilidade e a precisão da recomendação. Porém, por ser um estudo secundário, depende da qualidade da fonte primária, podendo gerar ou não a melhor evidência científica. A condução da revisão sistemática é usualmente mais barata e rápida do que a condução de um novo estudo; permitindo reduzir o atraso entre descobertas na pesquisa e a adoção de novas estratégias efetivas de tratamento.²⁹

A metanálise é uma análise estatística de uma coleção de análises estatísticas de estudos individuais.²⁹ Para a sua realização, há necessidade de definição de um tema claro e focado e dos critérios de inclusão para os estudos. As demais exigências para a construção desse tipo de delineamento são semelhantes às da revisão sistemática, sendo, ainda, necessárias a tabulação dos dados obtidos, a estimação dos efeitos específicos do estudo, a investigação da homogeneidade dos efeitos específicos do estudo e a determinação da possibilidade de combinação dos efeitos em uma análise conjunta, além da redução da heterogeneidade entre estudos e condução de uma análise de sensibilidade.¹¹ Por ser um estudo secundário, seu poder de inferência, também, depende da qualidade dos estudos primários consultados.

Delineamentos de estudos epidemiológicos

Os estudos epidemiológicos podem ser classificados conforme o seu delineamento em: observacionais ou experimentais/quase experimentais, descritivos ou analíticos/comparativos, transversais ou longitudinais e em prospectivos ou retrospectivos.

A denominação estudo “de observação” ou observacional está reservada a situações que ocorrem naturalmente. Não há a “intervenção”

promovida pelo investigador.^{13,27} Na pesquisa experimental ou de intervenção e na quase experimental, o pesquisador é um agente ativo e não um observador passivo.^{13,25} De uma maneira geral, os estudos epidemiológicos observacionais podem ser classificados em descritivos e analíticos/comparativos.² A pesquisa descritiva determina a distribuição das doenças ou condições relacionadas à saúde, segundo o tempo, o lugar e/ou as características dos indivíduos, sendo importantes para o conhecimento da realidade e para a formulação de hipóteses a serem testadas em estudos analíticos/comparativos.^{2-3,25} Os estudos analíticos investigam a existência de associação entre duas ou mais variáveis, por exemplo, uma exposição e uma doença ou condição relacionada à saúde.² Quando se considera o tempo, os delineamentos podem ser classificados em transversais ou longitudinais.²⁷ O estudo transversal, também chamado “seccional” ou “*cross sectional*”, apresenta-se como uma fotografia ou corte instantâneo.^{1-2,13} Já o estudo longitudinal (“sequencial”, “*follow up*”) reflete uma sequência de fatos e destina-se a estudar mudanças ao longo do tempo.^{1,3,13} Os estudos longitudinais podem ser prospectivos e/ou retrospectivos. Um estudo prospectivo é aquele em que a exposição e medições de covariação são feitas antes da doença ocorrer. No estudo retrospectivo, um evento ou fenômeno identificado no presente é conectado a fatores ou variáveis do passado.^{4,13,30}

A prevalência e a incidência são duas medidas de ocorrência das doenças ou eventos. A prevalência é medida pelo cálculo da proporção entre o número de pessoas acometidas ou doentes e as que estão saudáveis e susceptíveis a desenvolver a doença. Portanto, estudos de prevalência visam conhecer a probabilidade de indivíduos saudáveis desenvolverem ou não a doença ou situação clínica que é objeto da pesquisa.^{1,7,27,30} Tais estudos são

levantamentos fotográficos de uma população, incluindo doentes/eventos e não-doentes/não-eventos, constituindo-se uma amostra representativa selecionada de uma população, a partir da qual os indivíduos são examinados, observados e/ou inquiridos sobre a sua doença, sobre características e exposições, atuais ou anteriores, e sobre outras variáveis de interesse.^{7,27,30} São identificados dois tipos: prevalência pontual e prevalência no período. A prevalência no período refere-se à soma dos casos pré-existentes em um determinado momento (prevalência pontual) com os casos novos ocorridos no período (incidência).²⁷ Resultados de vários estudos de prevalência pontuais podem ser apresentados em estudos de tendência.⁷ Os estudos de prevalência são classificados em estudos transversais, epidemiológicos, observacionais e descritivos.^{5,7}

No estudo de prevalência analítico, a avaliação do comportamento de eventos de saúde nas populações tanto pode ser feita a partir dos casos prevalentes, como pode, a cada momento, aferir o número de novos casos do evento. Devido às características destas duas medidas de frequências epidemiológicas, essa prevalência é obtida tendo como base uma amostra transversal. Ao estarem essas duas medidas relacionadas matematicamente, alguns métodos foram desenvolvidos para que a partir de uma delas se pudesse chegar à outra. Nessa modalidade de estudo, a exposição e o desfecho são investigados simultaneamente, comparando-as entre doentes e não-doentes ou entre os dois grupos com desfechos distintos. Sua limitação se refere ao fato de que a exposição está restrita ao momento em que o estudo foi realizado.^{5,7} É considerado como um estudo transversal, epidemiológico, observacional e analítico/comparativo.

O estudo de incidência considera os casos ou desfechos novos dos casos existentes de uma

doença específica, que ocorrem numa população que não a apresentava. Para obtenção da incidência, é necessário o acompanhamento por um longo período de tempo de uma coorte de indivíduos sem o evento de interesse. Na prática, utiliza-se a medida de incidência como uma estimativa de risco.^{1,7,27,30} É um estudo epidemiológico, observacional, descritivo, longitudinal, prospectivo ou retrospectivo, dependendo do que se pretende estudar.

No estudo ecológico, também chamado de “agregado-observacional”, compara-se a ocorrência da doença/condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados de indivíduos para verificar a possível existência de associação entre elas. Nesse estudo, não existem informações sobre a doença e exposição do indivíduo, mas do grupo populacional como um todo.^{7,30} Com esse estudo, é possível avaliar grandes populações a um custo relativamente baixo, investigar questões de saúde ambiental que podem ser difíceis ou impossíveis de serem estudadas através de outras abordagens³¹ e examinar associações entre exposição e doença/condição na coletividade.^{30,31} Permite o uso de dados já existentes, além de ser útil na investigação de conglomerados suspeitos de doença em áreas geográficas relativamente pequenas.³¹ A maior desvantagem é a possibilidade do chamado “erro ecológico” ou “falácia ecológica” que é descrito como uma distorção na associação entre a exposição e a doença, visto que são utilizados dados agregados, desconhecendo-se a situação de cada indivíduo.^{7,30,31} Uma segunda desvantagem é a limitação pelo tamanho da base de dados primários.³¹

A forma mais simples desse tipo de estudo é o ecológico descritivo, na qual uma única série de dados estatísticos é utilizada para descrever uma situação. Na outra categoria, os ecológicos analíticos (ou de correlação), investiga-se a relação

entre dois ou mais eventos, expressos sob a forma de estatísticas.²⁷ Os estudos ecológicos podem, ainda, avaliar uma série temporal de um ou mais agregados de forma descritiva ou comparativa sendo denominados estudos de tendência temporal. Os estudos ecológicos são estudos epidemiológicos, transversais ou longitudinais, observacionais, prospectivos ou retrospectivos e analítico/comparativo ou descritivos.^{7,30}

Um estudo epidemiológico, feito por Doll, Hill & cols., estudou a relação do hábito tabagista e o câncer de pulmão, na década de 50. Com esse estudo, ampliou-se o interesse de se expandir a epidemiologia também às doenças crônicas.⁷ Este delineamento foi denominado caso-controle. Uma das principais contribuições dos estudiosos do método foi o uso da razão das chances (*odds ratio*) como estimativa de risco. Como é impossível estimar o risco relativo diretamente no caso-controle (pois o risco relativo necessita de conhecimento das taxas da doença e não das taxas de exposição), é comum estimar o risco das chances (*odds ratio*), sendo definido como a chance dos casos terem sido expostos dividida pela chance dos controles terem sido expostos.^{7,13} Nesse modelo, após a distribuição das pessoas como doentes ou portadoras de uma situação clínica e não-doentes ou não-portadoras da situação clínica, verifica-se, retrospectivamente, se houve exposição prévia a um fator entre os doentes e os não-doentes.^{1-2,13} As pessoas doentes ou portadoras são denominadas “casos”, e as não-doentes ou não-portadoras “controle”. Depois, determina-se qual é a chance da exposição entre casos e controles. Se existir associação entre a exposição e a doença, espera-se que a chance da exposição nos casos seja maior que a observada entre controles, além da variação esperada devido ao acaso,¹⁻² Esses estudos partem do efeito para a investigação da causa.^{7,30} Nesse artifício, residem as forças e as fraquezas

desse tipo de estudo epidemiológico. Entre as vantagens, podemos mencionar ausência de riscos para os participantes; possibilidade de investigação simultânea de diferentes hipóteses etiológicas, e, quando comparado a uma coorte, menor tempo para o desenvolvimento do estudo, além de menor custo e maior eficiência para estudo de doenças raras.^{1-2,13} Por outro lado, esses estudos estão sujeitos a dois principais tipos de vieses: de seleção e de memória,¹⁻² que podem ser contornados no delineamento.² A seleção dos controles adequados é um grande desafio para estes estudos.⁷ Uma solução se faz presente no caso-controle pareado, ou seja, quando o grupo controle e o grupo caso são iguais em relação a um fator de confusão, podendo ser feito o pareamento em nível de grupo, quando a seleção dos grupos é feita de tal forma que a proporção de controles com certa característica é idêntica à proporção de casos com a mesma característica; ou em nível individual, quando, a cada caso selecionado para o estudo, um controle é selecionado considerando sua similaridade ao caso para uma ou várias variáveis de interesse.⁷

Ao parear-se um estudo de caso-controle, induzir-se-á um viés de seleção em direção à hipótese nula. Se os controles são selecionados para parear com os casos em relação a um fator correlacionado com a exposição, então a frequência de exposição nos controles será distorcida na direção da similaridade dos casos. Controles pareados são idênticos aos casos no que diz respeito ao fator de pareamento, portanto, se o fator de pareamento for perfeitamente correlacionado com a exposição, a distribuição da exposição pode ser idêntica nos dois grupos, criando um *odds ratio* igual a 1.0. Se o fator de pareamento não estiver associado com a exposição, então o pareamento não influenciará na distribuição da exposição nos controles, não havendo viés introduzido pelo

pareamento. Se o fator de pareamento for um fator de confusão, no entanto, o fator de pareamento e a exposição serão associados (se não há associação, o fator de pareamento não pode ser um fator de confusão, pois o fator de confusão deve estar associado tanto nos expostos quanto nos doentes de uma dada população).³⁰ Foram identificadas controvérsias quanto a sua classificação como transversal ou longitudinal em função do seu caráter retrospectivo uma vez que as explicações para o efeito ou doença são buscadas no passado. É um estudo epidemiológico, observacional e analítico/comparativo.^{5,7,10}

O termo “estudo de coorte” foi introduzido por Frost em 1935.³² A amostra pode ser composta por pessoas expostas e não-expostas. Se há frequência maior ou menor de um resultado entre expostos e não-expostos, então uma associação entre exposição e efeito é evidente, sendo que o grupo não-exposto pode vir de uma fonte interna (pessoas do mesmo tempo e lugar) ou externa, tendo em vista que comparações internas são mais desejáveis.^{2,7,25,32,33} Um estudo de coorte de 20 anos, conduzido em Framingham (Estados Unidos), com amostra de pessoas não-doentes, verificou o efeito do colesterol, da idade, da pressão arterial, do tabaco, da atividade física, do peso corporal e da diabetes nas doenças cardiovasculares. Os estudos de coorte são agora ferramentas importantes na investigação epidemiológica. Inicialmente eram chamados de estudos prospectivos, pois a informação que caracterizava os indivíduos era gravada antes da instalação da doença. As coortes podem ser prospectivas, se as informações obtidas com os participantes ocorrerem na época do estudo, ou seja, forem coletadas no início do estudo e durante o acompanhamento dos participantes com o passar do tempo; ou retrospectivas, se a informação caracterizando os indivíduos foi gravada em algum

tempo no passado.^{32,33} As exposições são medidas antes do início da doença ou problema, evitando a causalidade reversa, ou seja, o fato da ocorrência do desfecho modificar a exposição. Os vieses de seleção e de memória, que geralmente afetam estudos “caso-controle”, são também menos frequentes. As principais desvantagens incluem seu alto custo e as dificuldades de acompanhamento,³³ podendo também apresentar vieses de seleção,^{1,2,7,25,33} apesar de ter as vantagens de que pode ser usado para verificar o resultado de várias doenças ao mesmo tempo e também para fatores de risco raros.¹³ Coortes também permitem calcular a taxa de incidência, risco relativo e intervalos de confiança. Outras medidas de resultados em estudos de coorte incluem taxas de tábuas de vida, curva de sobrevivência e razão de riscos.³³ Um risco relativo de um (1) implica que os riscos da doença nos expostos ao fator e dos não expostos são os mesmos. Um risco relativo maior (ou menor) que um (1) mostra a extensão à qual o risco da doença no grupo de expostos é maior (ou menor) quando comparada ao grupo de não expostos.¹³ Esses estudos são epidemiológicos, observacionais, longitudinais,^{5,7,34} descritivos ou analítico/comparativo, prospectivos ou retrospectivos, e assim dependem do objeto de estudo para sua classificação.^{7,34}

Estudos de coorte, às vezes, geram outros estudos. Um dos mais frequentes é o estudo de caso-controle aninhado, caso-coorte ou híbrido. Este é visto em trabalhos em que a população do estudo de caso-controle é parte de uma coorte bem definida.³⁰ Geralmente é desenvolvido quando algumas exposições ou variáveis preditoras são simplesmente muito caras ou difíceis para se determinar em todos os participantes do estudo.^{7,33} É um estudo epidemiológico, observacional, analítico/comparativo ou descritivo, transversal aninhado em um longitudinal ou longitudinal

aninhado em longitudinal.

O estudo quase-experimental, conhecido como ensaio ou experimento não aleatório, é um delineamento no qual há uma intervenção que se refere a variável que está sendo investigada. Contudo, os participantes ou áreas que receberão a intervenção não são selecionados aleatoriamente³⁵, sendo esta a principal diferença em relação ao estudo experimental. Outra diferença refere-se à possibilidade de inexistência de grupo de comparação, ou seja, os pesquisadores não comparam um grupo que recebeu a intervenção com um grupo que não recebeu. Eles comparam entre os que receberam a intervenção os resultados registrados antes da intervenção com aqueles registrados após a intervenção. Um delineamento quase-experimental apresenta como vantagens o fato de ser praticado simultaneamente à execução das ações e poder avaliar programas que atingem grandes populações, já que, por motivos éticos, o programa não necessita ser interrompido para ser avaliado. Assim, pode avaliar se programas de políticas de saúde atingiram as metas, mudando hábitos comportamentais de uma população.^{36,37} As principais limitações surgem devido a não aleatoriedade na demarcação das áreas onde o programa será implementado; ao tamanho da amostra, principalmente quando a variável estudada é relativamente rara; ao tempo e aos recursos necessários para a execução da pesquisa³⁶ e em alguns casos a falta do grupo controle. É um estudo epidemiológico, experimental, analítico/comparativo ou descritivo e longitudinal.

Os ensaios são usualmente denominados ensaios clínicos randomizados.^{7,27} A randomização refere-se a alocação dos sujeitos da pesquisa nos grupos de intervenção e controle de forma randômica, ou seja, por sorteio.²⁷ Nos estudos com viés de alocação, a denominação ensaio

randomizado não pode ser feita. A literatura não é consistente quanto à classificação dos ensaios, alguns autores não apresentam classificações.^{7,27,38}

Os ensaios podem ser subclassificados em terapêutico, de intervenção e de prevenção.³⁴ O terapêutico tem o propósito de testar agentes terapêuticos com o intuito de buscar a cura de pessoas doentes, de aliviar sintomas ou aumentar a sobrevivência dos pacientes. O de intervenção busca avaliar intervenções entre aqueles com maior risco de desenvolver a doença antes desse desenvolvimento, por exemplo, teste do tratamento com AZT entre pessoas HIV positivas. Já o preventivo ou profilático tem o propósito de identificar a eficácia de um agente preventivo entre não-doentes.³⁴ Os ensaios também foram subclassificados em ensaio de campo, ensaio clínico e ensaio randomizado por *cluster* ou intervenção comunitária.³⁰

No ensaio de campo, ao contrário dos ensaios clínicos, os sujeitos não são definidos pela presença de doença, ou pela apresentação para assistência clínica; em vez disso, o foco é sobre a ocorrência inicial da doença. Geralmente requer um número muito maior de sujeitos do que os ensaios clínicos. Os participantes são avaliados no trabalho, na residência ou na escola, por isso, são muito mais caros. Os gastos com os ensaios de campo limitam seu uso ao estudo da prevenção de doenças extremamente comuns ou extremamente graves. Nos ensaios de campo, quando o desfecho da doença ocorre raramente, é mais eficiente estudar sujeitos sob maior risco.³⁰ Tais estudos são usados, cada vez mais frequentemente, em ensaios de intervenção preventiva.²⁸ Devido ao seu caráter investigativo, caracteriza-se como um estudo experimental, bem como epidemiológico, analítico/comparativo, longitudinal, prospectivo.

Ensaio clínico é definido como experiência em seres humanos para determinar eficácia de

um agente ou procedimento de natureza curativa ou de uma medida de prevenção de complicações de uma doença.³⁰ É o tipo de estudo padrão para avaliação das intervenções, devendo, quando bem conduzido, conter aleatorização dos grupos experimentais, presença de grupo controle, cegamento e padronização de critérios.^{3,7} Com a aleatorização dos grupos experimentais, também chamada de randomização, os pacientes são aleatoriamente designados para cada tratamento a partir de um sorteio. Isso significa que o método de determinar o tratamento de cada paciente está na sorte e não no julgamento pessoal para que potenciais erros de alocação sejam evidenciados.³⁹ Com a randomização, busca-se constituir grupos com características muito semelhantes, com exceção das intervenções que se quer avaliar, pois o valor de um tratamento só pode ser julgado comparando seus resultados com os de um curso alternativo de ação. Com a distribuição equitativa de fatores de risco ou de prognóstico, podem-se atribuir as diferenças observadas entre os grupos às intervenções que estão sendo comparadas.⁴⁰ Pela randomização de pacientes em diferentes tratamentos, é possível assegurar que os grupos de tratamento são balanceados, em média, para todas as variáveis de consequência, e que os fatores de confusão em potencial estarão próximos e igualmente divididos nos diferentes grupos de intervenção.³⁹

A aferição das respostas ao tratamento é uma potencial fonte de viés. Tanto o paciente que recebe o tratamento quanto o avaliador podem ter noções preconcebidas a respeito da superioridade de um tratamento sobre outro. Se ambos estão cientes de qual tratamento o paciente está recebendo, isso pode influenciar a aferição da resposta pelo avaliador e conduzir a um resultado enviesado. Tal aferição enviesada pode ser intencional ou, mais

usualmente, subconsciente ou não-intencional, e é mais provável de ocorrer quando a resposta ao tratamento é mais subjetiva do que objetiva. Uma forma de controlar esse erro de aferição é conduzir o ensaio de forma que o clínico, a equipe de apoio, o participante e o avaliador não saibam a qual tratamento o participante foi submetido. Tal ensaio é chamado de ensaio duplo-cego. Para tornar o ensaio um duplo-cego, é importante que os tratamentos comparados pareçam idênticos e gerem sensações idênticas. Nem sempre é possível fazer um teste duplo-cego, por causa de considerações éticas ou por dificuldades práticas. Nessas circunstâncias, o ensaio deve ser pelo menos cego para o avaliador.³⁹ O cegamento no processo de randomização também evita manipulações da alocação que podem comprometer a comparabilidade dos grupos.⁴⁰

No ensaio clínico ideal, para se avaliar a eficácia de um tratamento, um grupo de pacientes deveria receber o placebo e ser acompanhado por um período de tempo para se medir a ocorrência de certo evento. Em seguida, o pesquisador faria o tempo recuar a um momento anterior à administração do placebo e administraria, a esse mesmo grupo de pacientes, o tratamento que se quer avaliar. O desfecho, nessa segunda situação, seria comparado com aquele da primeira situação. Por se tratarem dos mesmos pacientes, num mesmo momento de suas vidas, qualquer diferença quanto à ocorrência do desfecho nas duas situações poderia ser atribuída, sem qualquer dúvida, à intervenção. Como este desenho imaginário nem sempre é viável, os pesquisadores realizam uma randomização com intuito de gerar grupos comparáveis.³⁷ O ensaio em questão é uma forma especial de estudo experimental no qual é necessária atenção especial a aspectos éticos, pois é um experimento realizado com humanos. É necessário delinear um ensaio para que haja o mínimo de pacientes, mas com

MARTINS, A. M. E. B. L.; FERREIRA, R. C. F.; SANTOS-NETO, P. E.; RODRIGUES, C. A. Q.; VELOSO, D. N. P.; CRUZ, J. M.; DIAS, L. C.; COSTA, D. C.

resultados conclusivos a respeito da eficácia dos tratamentos.¹² Trata-se de uma poderosa ferramenta para a avaliação de intervenções para a saúde, sejam elas medicamentosas ou não.^{7,40} O ensaio clínico é um estudo epidemiológico, experimental, longitudinal^{5,7}, analítico/comparativo e prospectivo.

O ensaio randomizado por *cluster* ou intervenção comunitária é uma extensão de um ensaio de campo que envolve intervenção comunitária. A distinção está se a intervenção é implementada em nível individual, uma vacina administrada em nível individual; se uma

fluoretação de água para prevenir cárie dentária é ordinariamente administrada em reservas de água, ou seja, comunidades inteiras foram selecionadas e expostas. Grupos de intervenção podem ser exércitos, salas de aula, ocupantes de veículos, ou qualquer outro grupo cujos membros são expostos simultaneamente à intervenção. O que separa esses estudos de ensaios de campo comuns é que a intervenção é mais facilmente aplicada a grupos do que a indivíduos.³⁰ Classifica-se como estudo epidemiológico, experimental, longitudinal,^{5,34} analítico/comparativo e prospectivo.³⁴

Os quadros 1 e 2 resumem os propósitos

Quadro 1 Propósitos e poder de inferência dos estudos não-epidemiológicos

Delineamento	Propósito	Inferência
Pesquisa qualitativa	Traduzir e expressar o sentido dos fenômenos do mundo social.	Podem-se levantar hipóteses a serem testadas em outros estudos ou esclarecer questões subjetivas pouco conhecidas.
Pesquisa-ação	Pesquisa realizada em estreita associação com uma ação ou com a resolução de um problema coletivo.	
Pesquisa documental	Busca identificar informações factuais em documentos a partir de questões e hipóteses de interesse.	Oferece base para outros tipos de estudos e possibilita que o pesquisador dirija a investigação por enfoques diferenciados.
Estudo de caso e estudo de série de casos	Visa investigar casos específicos, bem delimitados, para que se possa realizar uma busca circunstanciada de informações.	Como é feita uma análise individual ou de um grupo pequeno, não tem significado estatístico para comprovar uma hipótese.
Experimento laboratorial	Apresentar novos experimentos para testes de materiais ou procedimentos técnicos.	Não estabelecem diretrizes para condutas clínicas, ou seja, os resultados se extrapolados para seres humanos devem ser vistos com ressalvas.
Revisão de literatura	Dar uma visão extensa do atual estado da pesquisa sobre um tema, dentro de pouco tempo e a baixo custo.	Como a seleção dos artigos é arbitrária, informações ficam sujeitas a viés de seleção, com interferência da percepção subjetiva.
Revisão sistemática	Reduzir uma grande quantidade de informação para um tamanho manejável; combinando após avaliação crítica os resultados de vários estudos para generalizar esses resultados. Caráter qualitativo.	É um tipo de estudo secundário, dependendo, dessa forma, dos critérios de seleção das fontes primárias, da avaliação crítica dessas fontes podendo gerar ou não a melhor evidência científica.
Metanálise	Análise estatística de uma coleção de resultados de estudos individuais, objetivando integrar os resultados. Caráter quantitativo.	Por ser um estudo secundário, seu poder de inferência depende da qualidade dos estudos primários considerados e das análises estatísticas conduzidas.

Nota: Os estudos foram organizados sem ordenamento quanto ao poder de inferência.

Quadro 2 Propósitos e poder de inferência dos estudos epidemiológicos

Delineamento	Propósito	Inferência
Prevalência descritivo	Visa identificar a probabilidade de ocorrência da doença ou situação clínica ou evento que é objeto da pesquisa.	Mede a carga de doenças ou eventos num dado momento, podendo servir de base para políticas de saúde.
Prevalência analítico	Exposição a possíveis fatores determinantes e desfecho são estudados simultaneamente, com o propósito de comparar doentes e não-doentes ou os dois grupos com desfechos distintos quanto a exposição a esses fatores.	Identifica a carga da doença em um dado momento, a existência de associação entre a doença ou evento e os possíveis fatores determinantes.
Incidência	Estuda casos novos ou desfechos novos dos casos existentes de uma doença específica, numa população que não a apresentava.	Usada como estimativa de risco.
Ecológico (descritivo e analítico/comparativo)	Compara-se a ocorrência da doença/condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados para verificar ou não a possível existência de associação.	Indica questões de saúde ambiental que podem ser difíceis ou impossíveis de estudar com outras abordagens.
Estudo de tendência	Avaliar uma série temporal de um ou mais agregados de forma descritiva ou comparativa.	Permite a identificação de mudanças ou a permanência de uma situação estável ao longo do tempo a partir de uma série de dados.
Caso-controle e caso-controle pareado	Verificar retrospectivamente se houve exposição prévia a um fator entre doentes (evento) e não-doentes (não evento). Esses estudos partem do efeito para investigar a causa.	Pode ser utilizado para investigar etiologia de doenças ou determinantes de um desfecho ou evento especialmente quando a doença é rara ou o desfecho é raro.
Coorte	Procurar associação entre exposição e efeito, durante um período de tempo. Conhecer a história natural da doença.	Identifica etiologia. Permite o cálculo da taxa de incidência, do risco relativo, de intervalos de confiança, de taxas de tábuas de vida, da curva de sobrevivência e da razão de riscos. Identifica a história natural da doença.
Híbrido	Trabalhar, em uma população de um caso-controle, em uma coorte bem definida.	Inferência similar aquela do caso-controle e ou da coorte. Usado quando algumas avaliações são muito caras ou difíceis para se determinar em todos participantes do estudo.
Quase experimental	Avaliar, através de intervenções, o impacto de programas de saúde.	Usado para verificar a eficiência da implantação de programas de política de saúde em determinada população.
Ensaio de campo	Estudar intervenções preventivas contra doenças infecciosas e de amplitude de conglomerados.	Melhor evidência científica para avaliar resultados de uma intervenção preventiva.
Ensaio clínico	Determinar eficácia de um agente ou procedimento de natureza curativa, em nível de indivíduos.	Melhor evidência científica para avaliar resultados de uma intervenção curativa.
Ensaio comunitário	Determinar eficácia de um agente ou procedimento, em nível de comunidades.	Melhor evidência científica para avaliar resultados de uma intervenção em uma comunidade.
Metanálise	Análise estatística de uma coleção de resultados de estudos individuais, objetivando integrar os resultados.	Por ser um estudo secundário, seu poder de inferência depende da qualidade dos estudos primários considerados e das análises estatísticas conduzidas.

Nota: Os estudos foram organizados sem ordenamento quanto ao poder de inferência.

e inferências dos estudos epidemiológicos e não-epidemiológicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A denominação adequada de uma investigação científica carrega consigo um conjunto de informações implícitas de muita importância. A denominação inadequada pode confundir o leitor a respeito do propósito e potencial de inferência do estudo. Os delineamentos de estudo, mesmo aqueles com menor força de evidência, têm o poder de influenciar práticas clínicas, gerar planejamentos em saúde pública e construir conhecimento científico, sendo que os estudos com maior rigor metodológico são mais adequados para tais fins. Os estudos não-epidemiológicos servem principalmente para formular hipóteses e servir de base para os epidemiológicos. O delineamento do estudo a ser conduzido depende do propósito ou objetivo da pesquisa e tem relação direta com o seu poder de inferência. Não existe o melhor delineamento de estudo, mas considerando um mesmo propósito, distintos delineamentos bem conduzidos podem apresentar variação quanto ao seu poder de inferência ou força de evidência.

REFERÊNCIAS

1. HOCHMAN, B. *et al.* Desenhos de pesquisa. *Acta Cir Bras*, v. 20, p. 2-9, 2005.
2. LIMA-COSTA, M. F; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 12, p. 189-201, 2003.
3. OLIVEIRA, G; OLIVEIRA, E; LELES, C. Tipos de delineamento de pesquisa de estudos publicados em periódicos odontológicos brasileiros. *Rev. odonto ciência*, v. 22, p. 42-47, 2007.
4. SOUSA, V. D; DRIESSNACK, M; MENDES, I. A. C. Revisão dos desenhos de pesquisa relevantes para enfermagem: Parte 1: desenhos de pesquisa quantitativa. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 15, 2007.
5. ROUQUAYROL, M. Z; ALMEIDA FILHO, N. Epidemiologia e saúde. In: *Proceedings of the Brazilian Nursing Communication Symposium*; São Paulo; 2002.
6. PETRIE, A; BULMAN, J. S; OSBORN, J. F. Further statistics in dentistry - Part 1: Research designs 1. *Brit Dent J*, v. 193, p. 377-380, 2002.
7. GORDIS, L. *Epidemiologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2009
8. COUTINHO, M. Princípios de epidemiologia clínica aplicada à cardiologia. *Arq Bras Cardiol*, v. 71, p. 1-8, 1998.
9. SUZUMURA, E. A. *et al.* Como avaliar criticamente estudos de coorte em terapia intensiva? *Rev. bras. ter. intensiva*, v. 20, p. 93-98, 2008.
10. PETRIE, A; BULMAN, J. S; OSBORN, J. F. Further statistics in dentistry - Part 10: Sherlock Holmes, evidence and evidence-based dentistry. *Brit Dent J*, v. 194, p. 189-195, 2003.
11. PETRIE, A; BULMAN, J. S; OSBORN, J. F. Further statistics in dentistry - Part 4: Clinical trials 2. *Brit Dent J*, v. 193, p. 557-561, 2002.
12. LAST, J. M. A dictionary of epidemiology. *Oxford University Press*, 1995.
13. PETRIE, A; BULMAN, J. S; OSBORN, J. F. Further statistics in dentistry - Part 2: Research designs 2. *Brit Dent J*, v. 193, p. 435-440, 2002.
14. MINAYO, M. C. S. *et al.* *Pesquisa Social*. 23. ed. Petrópolis: Vozes, 2004.

15. FRANKEL, R. M; DEVERS, K. J. Study design in qualitative research-1: developing questions and assessing resource needs. *Educ Health*, v. 13, p. 251-261, 2000.
16. THIOLENT, M. *Metodologia da pesquisa-ação*. São Paulo: Cortez; 1986.
17. SÁ-SILVA, L. R. C. *et al.* Pesquisa documental: alternativa investigativa na formação docente. In: *IX Congresso Nacional de Educação – EDUCERE*, 2009.
18. FIGUEIREDO, N. M. A. *Método e metodologia na pesquisa científica*. 2. ed. São Caetano do Sul, São Paulo: Yendis Editora, 2007.
19. CELLARD, A. A análise documental. In: POUPART, J. *et al.* *A pesquisa qualitativa: enfoques epistemológicos e metodológicos*. Petrópolis: Vozes, 2008.
20. LUDKE, M; ANDRÉ, M. E. D. A. *Pesquisa em educação: abordagens qualitativas*. São Paulo: EPU, 1986.
21. NEVES, J. L. Pesquisa Qualitativa – características, usos e possibilidades. *Caderno de Pesquisa em Administração*, v. 1, n. 3, 1996.
22. ROSENTHAL, R. *Meta-analytic procedures for social research*. Applied Social Research Methods Series, 6 ed. Newbury Park: Sage, 1984.
23. GRAFTON, A. *The footnote: A curious history*. Cambridge: Harvard U Press, 1997.
24. GUNTHER, H. Pesquisa Qualitativa Versus Pesquisa Quantitativa: Esta É a Questão? *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 22 n. 2, p. 201-210, 2006.
25. GIL, A. C. Como classificar as pesquisas? In: GIL, A. C. *Como elaborar projetos de pesquisa*. São Paulo: Atlas; 2002. p. 41-58.
26. VENTURA M. V. O Estudo de caso como modalidade de pesquisa. *Revista SOCERJ*, v. 20, p. 383–386, 2000.
27. PEREIRA, M. G. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
28. BLETTNER, M. *et al.* Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *Int J Epidemiol*, v. 28, p. 1-9, 1999.
29. PETRIE, A; BULMAN, J. S; OSBORN, J. F. Further statistics in dentistry - Part 8: Systematic reviews and meta-analyses. *Brit Dent J*, v. 194, p. 73-78, 2003.
30. ROTHMAN, K. J; GREENLAND, S; LASH, T. J. *Epidemiologia Moderna*. 3. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
31. WALTER, S. D. The ecologic method in the study of environmental health. 1. Overview of the Method. *Environ Health Perspect*, v. 94, p. 61-65, 1991.
32. DOLL, R. Cohort studies: history of the method I. prospective cohort studies. *Sozial Praventivmed*, v. 46, p. 75–86, 2001.
33. GRIMES, D. A; SCHULZ, K. F. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet*, v. 359, p. 341-345, 2002.
34. LILIENFIELD, D. E; STOLLEY, P. D. *Foundations of epidemiology*: revised by David E. Lilienfeld, Paul D. Stalley. New York: Oxford University Press; 1994.
35. CAMPBELL, D. T; STANLEY, J. *Experimental and quasi-experimental design for research*. Boston: Houghton Mifflin Company, 1966.
36. CARNEIRO, M. Estudos epidemiológicos na avaliação de efetividade do Programa de Controle da Doença de Chagas: discussão metodológica. *Rev bras epidemiol*, v. 5, p. 129-141, 2002.
37. FRIIS, R. H; SELLERS, T. A. *Epidemiology for Public Health Practice*. 5 th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014. Disponível em: <http://books.google.com.br/books?id=CaFhN17CcbUC&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>

MARTINS, A. M. E. B. L.; FERREIRA, R. C. F; SANTOS-NETO, P. E.; RODRIGUES, C. A. Q.; VELOSO, D. N. P.; CRUZ, J. M.; DIAS, L. C.; COSTA, D. C.

38. ROUQUAYROL, M. Z; FILHO, N. A. *Epidemiologia e Saúde*. 5. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999.

39. PETRIE, A; BULMAN, J. S; OSBORN, J. F. Further statistics in dentistry - Part 3: clinical trials 1. *Brit Dent J*, v. 193, p. 495-498, 2002.