

CAPÍTULO II

https://doi.org/10.51234/aben.26.e31_cap2

EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA

Ruth Ester Assayag Batista
Juliana Barros Becker
Dulce Aparecida Barbosa

INTRODUÇÃO

O desenho de pesquisa é o guia utilizado para o planejamento, condução e análise do estudo, essencial ao bom desenvolvimento do trabalho científico. A definição do tipo de estudo escolhido depende de fatores como o tipo de pergunta, amostra disponível, variáveis que serão estudadas, conhecimento existente sobre a doença, frequência da ocorrência do evento a ser estudado entre outros. O desenho de uma pesquisa também é utilizado na tentativa de minimizar erros (viés) que possam influenciar a opinião do investigador ^(1,2).

Classificar os principais tipos de estudo é uma tarefa repleta de dificuldades tendo em vista a diversidade de critérios passíveis de serem utilizados, gerando por vezes uma pequena confusão semântica ⁽²⁾. De maneira geral, o desenho do estudo usado em pesquisa epidemiológica pode ser classificado de acordo com o foco do estudo, ou seja, descrever a distribuição da doença ou elucidar seus determinantes ⁽³⁾.

Os estudos epidemiológicos podem ser classificados em observacionais e experimentais. De uma maneira geral, os estudos epidemiológicos observacionais podem ser classificados em descritivos e analíticos ⁽²⁾.

A epidemiologia é definida como o estudo da distribuição e determinantes da frequência de doenças em populações humanas e sua aplicação para o controle dos problemas de saúde ⁽³⁾.

DESENHOS DE ESTUDOS

ESTUDOS OBSERVACIONAIS OU EXPERIMENTAIS

Os estudos epidemiológicos são classificados em observacionais ou experimentais. Os estudos observacionais podem ser analíticos ou descritivos. O relato de casos ou série de casos, transversal, ecológico ou correlacional são considerados descritivos e o caso-controle e coorte são os analíticos. Os estudos experimentais ou estudo de intervenção podem ser: ensaio randomizado controlado, ensaio clínico randomizado controlado com grupos (clusters), ensaio de campo e ensaio de comunidade ^(4,5).

ESTUDOS DESCRITIVOS

A epidemiologia descritiva estuda a distribuição de doenças de acordo com as características: pessoa, lugar e tempo. Variações da ocorrência de doenças por estas três características proporcionam informações importantes para compreensão do estado de saúde da população, para formulação de hipóteses relativas a

causas de doenças e para ações de planejamento, implementação e avaliação programas de saúde voltados ao controle e prevenção de doenças⁽³⁾.

Em concordância com o nome, os estudos descritivos têm como objetivo descrever a distribuição de um evento, em termos quantitativos, na população. Informam a distribuição de doenças ou condições relacionadas à saúde, segundo o tempo, o lugar e/ou as características dos indivíduos estudados. Estudos descritivos ou exploratórios são usados quando pouco é conhecido sobre um fenômeno em particular. O pesquisador observa, descreve e documenta vários aspectos do fenômeno. Não há manipulação de variáveis ou procura pela causa e efeito relacionados ao fenômeno. Estudos descritivos descrevem o que existe de fato, determinam a frequência em que este fato ocorre e categoriza a informação^(2,6,7). Estes estudos provêm informações importantes para alocação eficiente de recursos e planejamento efetivo de estratégias de prevenção e programas educacionais⁽³⁾.

As principais vantagens são a facilidade de execução, custo baixo, rapidez na obtenção dos resultados, já que não necessitam de seguimento. Por outro lado, a principal desvantagem é a de não poder estabelecer nenhuma relação de causa e efeito entre o fator de estudo e o desfecho clínico. Devido às limitações inerentes deste desenho de estudo, os resultados fornecem a base de conhecimento para hipóteses que direcionam estudos analíticos subsequentes⁽⁸⁾.

RELATO DE CASO OU SÉRIE DE CASOS

É o mais básico tipo de estudo descritivo. Este tipo de relato pode se ampliado para série de casos, o qual descreve um número de casos da mesma doença. Os relatos de casos são doenças raras e frequentemente a primeira pista para estudo e identificação de uma nova doença ou evento adverso^{9,12}. Um exemplo clássico da importância deste tipo de estudo foi o relato de quatro casos de jovens do sexo masculino com uma forma rara de pneumonia em 1981. Este foi o primeiro relato que levou a estudos para identificação da Síndrome da Imunodeficiência Humana⁽⁹⁾.

Alguns objetivos deste tipo de estudo são: eles alertam os leitores sobre novas e raras reações adversas a drogas, os leitores podem identificar padrões semelhantes em sua prática diária, expõem inovações no tratamento médicos, dilemas e ética médica e evoluções na educação médica⁽¹⁰⁾.

Os relatos de casos geralmente devem ter cinco seções que incluem: resumo, introdução, apresentação do caso, discussão e conclusão. A elaboração cuidadosa neste formato deve fornecer ao leitor um reconhecimento do padrão da doença⁽¹⁰⁾.

A flexibilidade deste tipo de pesquisa faz com que ela seja recomendada nas fases iniciais de uma investigação sobre temas complexos, para a formulação de hipóteses ou reformulação do problema⁽¹⁾.

Este tipo de estudo tem algumas limitações, entre elas pode-se citar a impossibilidade para validação de associação estatística entre exposição e efeito, apesar de ser muito útil para a formulação de hipóteses; dificuldade de generalização de resultados, o relato ter sido feito baseado na experiência de uma pessoa; a presença de qualquer fator de risco pode ser somente coincidência e, finalmente, a inexistência de grupo controle pode mostrar falsas evidências de associação entre causa e desfecho^(5,11).

ESTUDOS TRANSVERSAIS (SECCIONAIS)

Os estudos seccionais, também conhecidos como estudos transversais, ou estudos de prevalência analisam a relação entre exposição e prevalência de doença em indivíduos de uma população em um único momento, não existindo período de seguimento dos indivíduos^(1,12). Este momento pode ser um período de tempo, como por exemplo, durante um mês quando uma pesquisa esta sendo realizada na população ou um evento específico que pode variar no tempo de pessoa para pessoa, como por exemplo, um exame adimensional em determinado serviço. É como se fosse fotografado o estado de saúde da população neste determinado momento⁽⁵⁾.

Os indivíduos são selecionados aleatoriamente entre todos os que compõem uma população. Denomina-se população o conjunto completo de indivíduos que pode ser descrito de acordo com uma característica comum a todos. Como os participantes são geralmente escolhidos sem conhecimento prévio da doença ou estado de exposição, tais estudos podem ser utilizados para estimar a prevalência de exposição e doença⁽¹²⁾.

A condução de um estudo seccional envolve as seguintes etapas: definição de uma população de interesse; estudo da população por meio da realização de censo ou amostragem de parte dela; e determinação da presença ou ausência do desfecho e da exposição para cada um dos indivíduos estudados, conforme exposto na figura 1⁽¹³⁾.

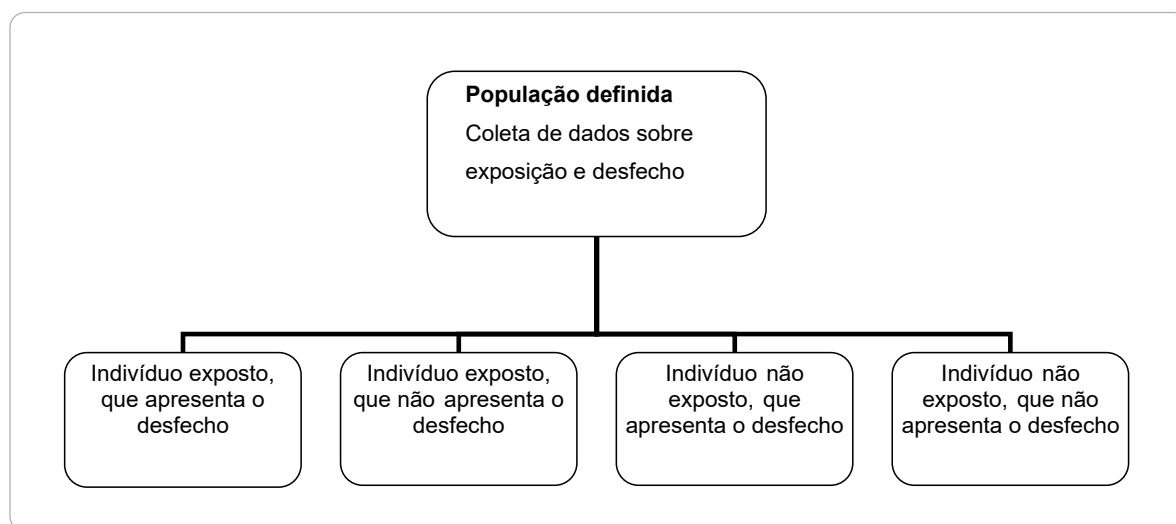


Figura 1 – Etapas fundamentais de um estudo seccional e identificação das quatro possíveis situações encontradas entre os participantes⁽¹³⁾.

Os estudos seccionais são utilizados para investigar uma ampla gama de problemas de saúde pública e como instrumentos para planejamento e administração de ações em saúde, uma vez que descrevem a distribuição de agravos de saúde na população⁽⁶⁾. Sua aplicação mais comum está ligada a necessidade de conhecer de que maneira uma ou mais características (variáveis), tanto individuais como coletivas distribuem-se em uma determinada população^(3,6).

Possuem também a vantagem de apresentarem resultados altamente generalizáveis quando se baseiam em uma amostra da população em geral e podem ser realizados em um período relativamente curto, reduzindo assim seu custo. Podem ainda ser realizados como a primeira etapa de um estudo de coorte ou ensaio clínico sem grandes incrementos no custo do estudo^(3,6,12).

Como limitação dos estudos seccionais pode citar: dificuldade em discriminar a relação entre causa e efeito, pois a medida da exposição e da doença é feita ao mesmo tempo; pouco práticos no estudo de doenças raras, uma vez que estas obrigam à seleção de amostras muito numerosas; limitação da informação produzida no que diz respeito a história natural da doença e seu prognóstico, uma vez que somente a prevalência, e não a incidência, é mensurada^(3,5,8).

ESTUDOS ECOLÓGICOS (OU CORRELACIONAIS)

Estudos correlacionais são aqueles em que a unidade de análise são grupos de pessoas ao invés de indivíduos geralmente pertencentes a uma área geográfica definida. Procuram avaliar como o contexto social e ambiental podem afetar a saúde da população estudada e são frequentemente realizados combinando-se

bases de dados referentes a grandes populações, sendo em geral mais baratos e mais rápidos do que estudos envolvendo o indivíduo como unidade de análise^(4,6,14).

Os estudos correlacionais têm como principais objetivos: gerar hipóteses etiológicas a respeito da ocorrência de uma determinada doença; testar hipóteses etiológicas e avaliar a efetividade de intervenções de saúde na população^(4,6).

Um atrativo dos estudos ecológicos é que podem ser utilizados dados de diferentes populações com características muito diferentes ou extraídos de diversas fontes de dados, como por exemplo, o Censo Demográfico e Ministério da Saúde⁽⁴⁾. Um exemplo deste tipo de estudo, foi o realizado em 1960 para avaliar o padrão da mortalidade por doença coronariana, no qual se correlacionou a taxa de mortalidade com a venda de cigarros em 44 estados americanos. Os estados com maior venda de cigarros tinham a maior taxa de mortalidade, os com menor venda, tinham a menor taxa e as remanescentes tinham taxa de mortalidade intermediária⁽¹⁵⁾. Este estudo auxiliou na formulação da hipótese de que o consumo de cigarros causa morte por doença coronariana, o que tem sido sustentado por diversos estudos⁽¹⁶⁾.

As principais vantagens são: baixo custo e rápida execução; simplicidade analítica e capacidade de geração de hipóteses⁽¹⁷⁾. E como fatores limitantes destes tipos de estudos há a impossibilidade de associar a exposição e a doença no nível individual; qualidade variável da informação, uma vez que os dados são provenientes de diferentes fontes; dados de estudo ecológicos não representam valores individuais reais e sim níveis de exposição média o que os torna vulneráveis ao que se denomina “falácia ecológica”. Esta ocorre quando há conclusões impróprias com base em estudos ecológicos, este viés ocorre porque a associação observada entre as variáveis no nível de grupo não representa, necessariamente, a associação existente no nível individual^(4,17).

Outro fator limitante deste desenho de estudo são os fatores confundidores, que ocorre porque há fatores que interferem entre a exposição e a doença, ou seja, é uma situação de confusão que ocorre quando parte do efeito observado de um fator de exposição resulta da presença de uma ou mais variáveis, que estão relacionadas tanto com a doença sob estudo quanto com a exposição de interesse na base populacional. Por exemplo, ao tentar determinar o tempo habitual do sono a depressão pode ser um fator confundidor⁽²¹⁾.

FORMULAÇÃO DE HIPÓTESES NOS ESTUDOS DESCRITIVOS

A formulação de uma hipótese que seja passível de teste é o primeiro passo para encontrar uma possível solução para o problema. Há três métodos de formulação de hipóteses sobre a etiologia das doenças derivados do raciocínio indutivo proposto por John Stuart Mill⁽¹⁸⁾. O método das diferenças consiste em reconhecer que há diferenças entre dois tipos de situação e a doença pode ser causada por algum fator específico que difere entre estas duas populações. O segundo método das semelhanças, onde se observa uma característica comum entre pacientes onde a doença ocorre com maior frequência. O terceiro método é o da variação concomitante, onde a frequência da provável causa varia de acordo com a da doença. Independente do tipo de método da formulação da hipótese algumas perguntas devem ser feitas para que seja possível descrever as características da doença. As perguntas devem ser relacionadas ao indivíduo, local e tempo⁽⁵⁾.

ESTUDOS ANALÍTICOS

ESTUDO CASO – CONTROLE

Os estudos caso-controle constituem uma forma relativamente simples de investigar a causa das doenças, particularmente doenças raras e possuem como vantagens o fato de serem pouco onerosos e rápidos, além de serem úteis para gerar novas hipóteses. A princípio utilizados na epidemiologia de doenças infecciosas, tornaram-se a partir da segunda metade do Século XX, uma importante estratégia de investigação da epidemiologia de doenças crônicas^(3,7,12).

Trata-se de um estudo observacional em que são selecionados um grupo de pessoas portadoras de uma doença ou condição específica (casos) e outro grupo de pessoas que não sofram da doença ou condição (controles) com objetivo de identificar características que ocorram em maior (ou menor) frequência entre os grupos. São coletados dados sobre a ocorrência da doença em um determinado momento no tempo e sobre a ocorrência de exposições em algum momento no passado. Compara-se a proporção de expostos a um fator de risco nos dois grupos e caso a proporção de expostos ao fator de risco seja maior entre casos do que entre controles, possivelmente esta exposição esteja relacionada a um aumento do risco para a doença em questão. Já a proporção sendo menor entre casos, a exposição sob estudo pode ser considerada um “fator protetor”^(4,6,12).

São considerados estudos longitudinais uma vez que as análises de causalidade pertinentes assumem registros de causa e efeito realizados em momentos sucessivos, e, são chamados de retrospectivos, uma vez que o investigador busca, no passado, uma determinada causa (exposição) para a doença ocorrida.

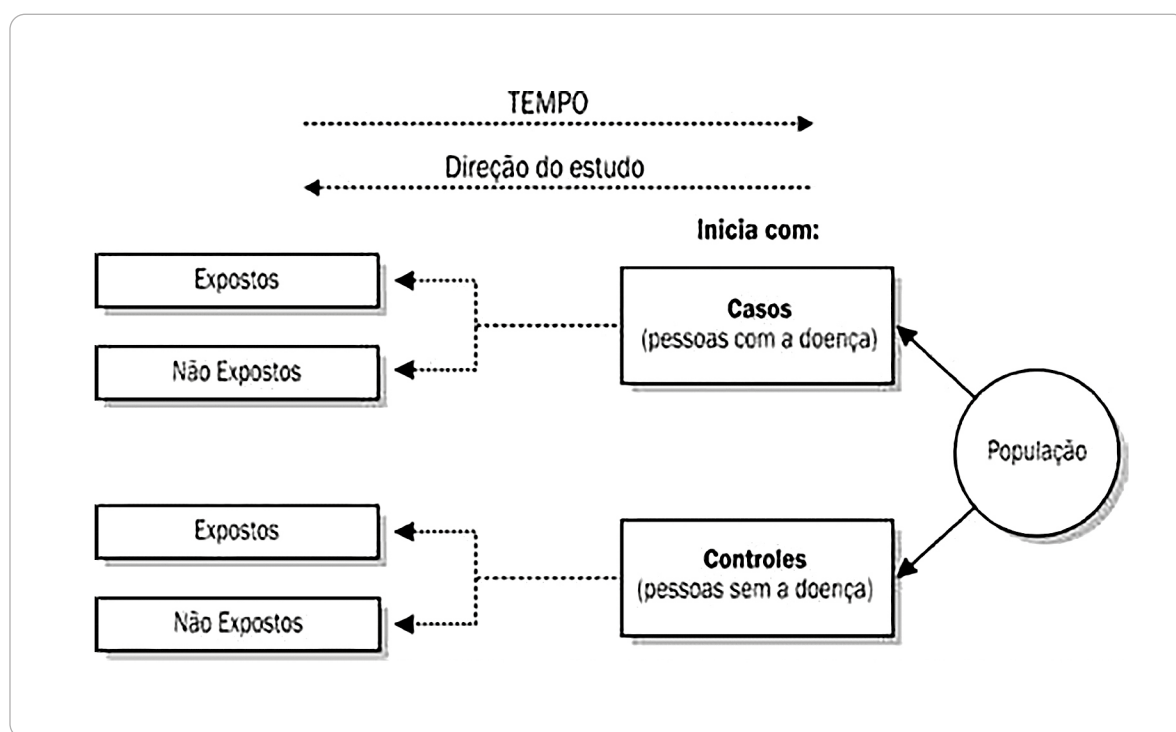


Figura 2 – Delineamento de um estudo de casos e controles.⁽⁴⁾

DEFINIÇÃO E SELEÇÃO DE CASOS E CONTROLES

O principal ponto do desenho de estudo de caso-controle é a definição de caso. É importante assegurar que os casos selecionados representem um grupo homogêneo⁽⁵⁾. Por isto, é crucial que se tenha critérios claros para definir a doença (sejam estes baseados em achados laboratoriais ou clínicos) ou desfecho de interesse. O estudo vai medir associação entre o fator de risco e a doença conforme ela for enunciada na definição de caso. Já grupo de controles deve ser composto por uma amostra representativa da população que deu origem aos casos e deve preencher os mesmo critérios utilizados pra definição de casos, excetuando os critérios relacionados à definição da doença a ser estudada^(3,4).

A escolha de casos e controles não deve ser influenciada pelo nível de exposição, devendo esta ser determinada da mesma maneira para ambos. Um aspecto importante deste tipo de estudo é a determinação do início e da duração da exposição tanto para casos quanto para controles. No delineamento de casos e controles, o nível de exposição de casos é usualmente determinado após o desenvolvimento da doença (dados retrospectivos) e, em geral, pelo questionamento direto à pessoa afetada, o que torna este tipo de estudo vulnerável ao viés de informação^(4,6).

Há alguns aspectos que devem ser observados neste tipo de desenho de estudo. O primeiro é a clareza da sequência temporal entre exposição e doença. Outro ponto é se os casos e controles selecionados são representativos de todos os portadores da doença (casos) ou sem a doença (controle), ou seja, os indivíduos sem a doença poderiam ser incluídos como doentes se desenvolvessem a doença⁽⁵⁾.

Desta forma, este tipo de desenho de estudo fornece uma estimativa válida da associação entre exposição e desfecho e o resultado possibilita que seja realizado um julgamento da generalização do resultado. Porém, é importante ressaltar que a validade do estudo não pode ser afetada para que se alcance a generalização⁽⁵⁾.

ESTUDO DE COORTE

O estudo de coorte é um estudo observacional analítico no qual a presença ou a ausência da exposição ao fator de risco suspeito de ser a causa da doença define o grupo de pessoas que irão ser incluídas no estudo⁽⁵⁾. Este desenho de estudo também é chamado de longitudinal ou de incidência e a situação dos participantes quanto a exposição de interesse determina sua seleção para o estudo ou sua classificação após a inclusão no estudo^(3,4,6).

A palavra coorte designa um grupo de pessoas que compartilham uma condição ou experiência em comum. Iniciam com um grupo de pessoas livres da doença, que são classificadas em subgrupos, de acordo com a exposição a uma causa potencial de doença ou desfecho sob investigação. Após a especificação e mensuração das variáveis de interesse, a coorte inteira é acompanhada com o objetivo de ver o surgimento de novos casos de doença (ou outro desfecho) entre os grupos, conforme a presença ou não de exposição^(3,4,6).

Os estudos de coorte podem ser conduzidos com diversas finalidades, incluindo a avaliação da etiologia de doenças ou de sua história natural, intervenções diagnósticas e terapêuticas. Diferentes tipos de “exposições” podem ser estudados, como por exemplo, exposições ambientais propriamente ditas, comportamentos relacionados à saúde, características biológicas, entre outros, assim como vários tipos de desfecho podem ser estudados, tais como mortalidade e a incidência de doenças^(3,6).

Os estudos de coorte podem ser classificados em concorrentes (ou follow-up) e não-concorrentes (coorte histórica) em função da relação temporal entre o início do estudo e a ocorrência do desfecho. Nos estudos não-concorrentes tanto a exposição quanto o desfecho já ocorreram antes do início do estudo. Nos estudos concorrentes a exposição pode ou não já ter ocorrido antes do início do estudo, mas o desfecho ainda não ocorreu, devendo o pesquisador desta maneira, acompanhar a população do estudo por um período suficientemente longo para permitir que os casos dos desfechos de interesse ocorram^(4,6,17).

Os estudos de coorte podem ser realizados através do seguimento da amostra de uma população em geral ou a partir de grupos especiais, ou seja, aqueles que apresentam características que facilitem o recrutamento de participantes, a coleta de informações e o seguimento (como por exemplo, trabalhadores de enfermagem de um hospital) ou em função de estarem especialmente expostos a um fator que é raro na população geral^(6,19).

Um dos estudos de coorte mais importantes e conhecidos é o estudo de Framingham de doença cardiovascular, iniciado em 1948. Neste estudo uma amostra da população adulta da cidade de Framingham (Massachusetts, EUA) foi seguida para avaliar a relação entre diversos fatores de risco e desenvolvimento de doença cardiovascular. Os investigadores arrolaram uma amostra de 5127 homens e mulheres entre 30 e 62 anos, que ao entrarem no estudo estavam livres de doenças cardiovasculares. Foram definidas várias

“exposições” como fumo, pressão arterial alta, obesidade, dislipidemia, sedentarismo, entre outros. Os eventos coronarianos foram identificados pelo exame da população estudada a cada dois anos e pela vigilância diária das internações do único Hospital de Framingham. Este estudo foi fundamental para o entendimento sobre a epidemiologia da doença cardiovascular⁽²⁰⁾.

Os estudos de coorte fornecem a melhor informação sobre a etiologia das doenças e a medida mais direta do risco de desenvolvê-la, sendo indicados quando há evidência que sugira associação entre doença e exposição (evidência obtida através de observações clínicas, estudos casos-controles, entre outros). São conceitualmente simples, entretanto, os estudos de coorte são bastante caros porque podem requerer longos períodos de acompanhamento, visto que a doença pode ocorrer após uma exposição prolongada^(4,19). Como estratégia para redução de custos podemos citar o delineamento não-concorrente, o seguimento de grupos populacionais especiais, seguimento somente da coorte exposta, seleção de fontes de informação de menor custo, entre outros.

Como os estudos de coorte iniciam com pessoas expostas e não expostas, as dificuldades em medir as exposições determinam a facilidade com que o estudo será conduzido. Se a doença for rara tanto no grupo exposto quanto no não exposto pode ser difícil assegurar um grupo de estudo suficientemente grande.

Entre os fatores que influenciam a validade de resultados em estudos de coorte podemos citar o confundimento. Esse surge em função de diferenças inerentes nas probabilidades de adoecer entre a população de expostos e não expostos, ou seja, a probabilidade de adoecer nos dois grupos estudados seria diferente mesmo na ausência da exposição. Outro fator importante é o viés de seleção, que surge em consequência de estratégias adotadas para seleção dos participantes e de fatores que influenciam a participação do estudo. Já o viés de informação ocorre em função de erros sistemáticos durante a coleta de informações sobre as variáveis de interesse (exposição, covariáveis, desfecho).

As vantagens que podem ser citadas nos estudos de coorte entre eles a simplicidade no desenho, a facilidade de análise, o alto poder analítico e a produção de medidas diretas de risco. Configuram-se também como o melhor método para o estudo da incidência e a história natural das doenças.

ESTUDO EXPERIMENTAL OU DE INTERVENÇÃO

A principal diferença dos estudos experimentais ou de intervenção dos outros é que o investigador modificará uma variável em um ou mais grupos de pessoas. Isso pode significar a eliminação ou a exposição a um fator de risco suspeito de ser a causa de um desfecho ou o teste de um novo tratamento para um grupo específico de pacientes. Como por exemplo, a alteração de um comportamento de risco ou o uso de um medicamento. O grupo de pacientes deverá ser dividido em grupo experimental e controle para que os efeitos de uma intervenção em relação a um ou mais desfechos possam ser medidos e comparados^(4,9).

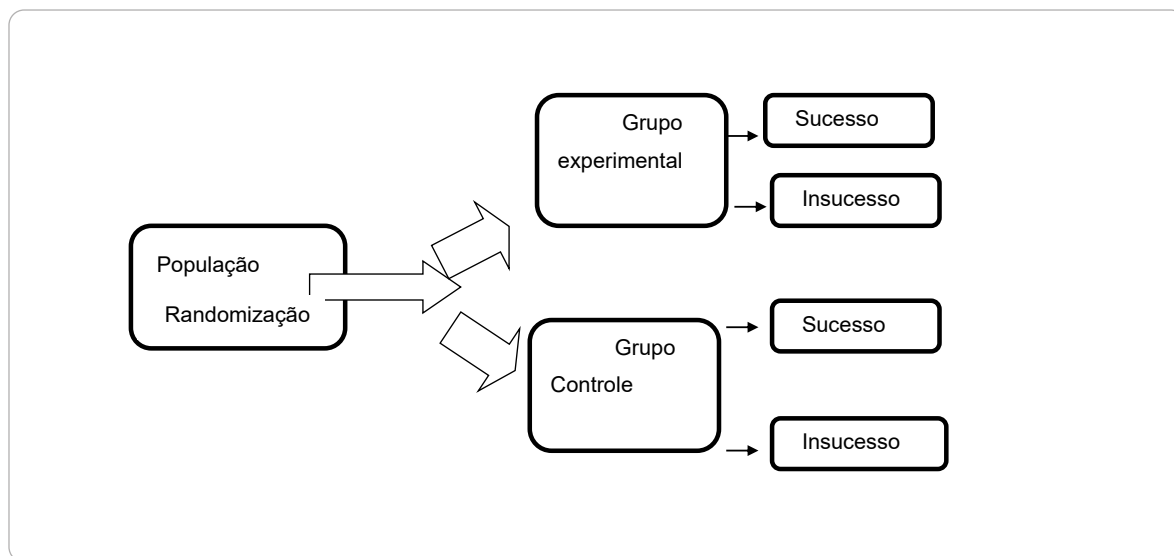
ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO

O estudo clínico randomizado visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde. A randomização (alocação aleatória dos pacientes) para a seleção do grupo controle e do grupo experimental é fundamental para garantir que os grupos sejam equivalentes, isso garante a comparabilidade desde início da intervenção. Assim, quaisquer diferenças observadas entre eles serão decorrentes do acaso, não sendo, portanto, afetadas por viés do investigador⁽⁴⁾.

POPULAÇÃO

Aspectos éticos neste desenho de estudo são um ponto de muita importância, uma vez que a alocação deste indivíduos são determinados estritamente pelo protocolo de estudo. Na história da pesquisa clínica

relatos de abusos foram registrados. Um exemplo que ficou muito conhecido foi um estudo, que teve duração de 40 anos, realizado entre 1932 e 1973 em Tuskegee, Alabama, nos Estados Unidos da América. Neste experimento sobre sífilis vários pacientes negros e pobres foram mantidos sem tratamento. Eles não eram avisados de que estavam sendo submetidos a uma experiência. Este estudo que resultou em 13 trabalhos publicados só foi suspenso quando denunciado por um jornalista⁽²¹⁾. O tratamento apropriado não pode ser negado a nenhum participante da pesquisa e o tratamento a ser testado deve ser aceitável à luz dos conhecimentos atuais⁽⁹⁾. Nesse tipo de estudo, o consentimento informado por parte dos participantes é sempre necessário⁽⁴⁾.



Neste desenho de estudo os dados gerados são de boa qualidade, pois é semelhante aos experimentos realizados pelos pesquisadores das ciências básicas em experimentos controlados.

Estudos de intervenção incluem os ensaios clínicos randomizados, os ensaios de campo e as intervenções comunitárias.

ENSAIOS DE CAMPO

Os dados são coletados “no campo” e envolvem pessoas que estão livres de doença, mas sob risco de desenvolvê-la e tem por objetivo a prevenção da ocorrência de doenças. Os ensaios de campo envolvem um grande número de pessoas, o que os torna caro e logisticamente complicados. Um dos maiores ensaios de campo já realizados foi para testar a vacina Salk para prevenção da poliomielite, que envolveu mais de um milhão de crianças⁽⁴⁾.

ENSAIOS COMUNITÁRIOS

Nesse tipo de experimento, ao invés de indivíduos, as comunidades são os grupos de tratamento. Esse delineamento é particularmente apropriado para doenças que tenham suas origens nas condições sociais e que possam ser facilmente influenciadas por intervenções dirigidas ao comportamento do grupo⁽⁹⁾.

Os estudos de intervenção são mais difíceis de serem elaborados e conduzidos que os estudos observacionais, devido aos problemas éticos, viabilização e custo. Porém, quando estes estudos forem suficientemente

grandes, randomizados e elaborados, conduzidos e analisados cuidadosamente fornecem evidências epidemiológicas fortes no qual é possível fazer o julgamento sobre a relação causa - efeito⁽⁵⁾

REFERÊNCIAS

1. Souza VM, Driessnack M, Mendes IAC. Revisão dos desenhos de pesquisa relevantes para a enfermagem. Parte 1: desenhos de pesquisa quantitativa. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15(3):502-7. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300022>
2. Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
3. Aschengrau A, Seage GR. *Essentials of epidemiology in public health*. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2002.
4. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. 2. ed. São Paulo: Santos; 2010 [cited 2026 Aug 20]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/43523>
5. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Company; 1987.
6. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2009.
7. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cir Bras*. 2005;20(Supl 2):2-9. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000800002>
8. Reis FB, Ciconelli RM, Faloppa F. Pesquisa científica: a importância da metodologia. *Rev Bras Ortop*. 2002;37(3):51-5.
9. World Health Organization. *World health statistics 2006*. Geneva: World Health Organization; 2006 [cited 2026 Aug 20]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/43442>
10. Carleton HA, Webb ML. The case report in context. *Yale J Biol Med*. 2012;85(1):93-6.
11. Ventura MM. O estudo de caso como modalidade de pesquisa. *Rev SOCERJ*. 2007;20(5):383-6.
12. Schoenbach VJ, Rosamond WD. *Understanding the fundamentals of epidemiology: an evolving text*. Chapel Hill: University of North Carolina; 2000 [cited 2026 Aug 20]. Available from: <https://www.epidem.com/>
13. Bastos JLD, Duquia RP. Um dos delineamentos mais empregados na epidemiologia: o estudo transversal. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2007;17(4):229-32.
14. Greenland S. Ecologic versus individual-level sources of bias in ecologic estimates of contextual health effects. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1343-50. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1343>
15. Centers for Disease Control and Prevention. Annual summary 1982: reported morbidity and mortality in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1983;31(54):1-140.
16. United States Department of Health, Education, and Welfare. *Smoking and health: a report of the Surgeon General*. DHEW Publication No. (PHS) 79-50066. Rockville: U.S. Public Health Service; 1979.
17. Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia e saúde*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 149-78.
18. Mill JS. *A system of logic, ratiocinative and inductive*. 5th ed. London: Parker, Son, and Bourn; 1862.
19. Gordis L. *Epidemiologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 167-77.
20. Kannel WB. CHD risk factors: a Framingham Study update. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1990;25(7):93-104. <https://doi.org/10.1080/21548331.1990.11703975>
21. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Ciência e Tecnologia. Capacitação para Comitê de Ética em Pesquisa. Volume 1 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2012 Jun 25]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/capacitacao_comites_etica_pesquisa_v1.pdf