

OS PRINCIPAIS DELINEAMENTOS NA EPIDEMIOLOGIA

PRIMARY STUDY DESIGNS IN EPIDEMIOLOGY

Luciana Neves Nunes^{1,2}, Suzi Alves Camey^{1,2},
Luciano Santos Pinto Guimarães¹, Aline Castello Branco Mancuso¹,
Vânia Naomi Hirakata¹

A partir desse número da Revista, na seção de Bioestatística, será publicada uma série de artigos em que se pretende apresentar, de maneira sumária, os principais delineamentos epidemiológicos e a respectiva abordagem estatística que pode ser feita para cada delineamento. A ideia dessa série é fornecer para os pesquisadores um embasamento que auxilie na escolha do delineamento e análise estatística de um estudo. A motivação para essa série de artigos surgiu empiricamente a partir das observações feitas pela equipe de estatísticos que atendem no GPPG/HCPA. A principal referência que será utilizada em todos os artigos desta série é Statistics Guide for Research Grant Applicants de Bland, JM et al., versão 2012 (1). Também serão apresentadas referências consideradas básicas para cada tópico.

RESUMO

Revista HCPA. 2013;33(2):178-183

1 Unidade de Bioestatística, Grupo de Pesquisa e Pós-graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Estatística, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Contato:

Luciana Neves Nunes
lununes@mat.ufrgs.br
Porto Alegre, RS, Brasil

O presente artigo se propõe a descrever brevemente delineamentos epidemiológicos que são largamente utilizados na pesquisa da área da saúde. Os tipos de estudo abordados nesse artigo são a coorte, o caso controle, os estudos de prevalência, os estudos de teste diagnóstico, os estudos ecológicos, os ensaios clínicos, os estudos de validade, fidedignidade e concordância e os estudos-piloto. Para cada um dos delineamentos são indicadas referências bibliográficas para os leitores poderem obter maior detalhamento dos delineamentos descritos.

Palavras-chave: *Epidemiologia; delineamentos epidemiológicos; observacional; experimental; estudo-piloto*

ABSTRACT

This article aims to briefly describe the primary study designs used in epidemiologic research. We discuss the following types of study designs: cohort, case-control, prevalence studies, diagnostic test studies, ecologic studies, clinical trials, pilot studies, and validity, reliability and agreement tests. This article ends with a number of bibliographic references on each type of study so that readers can seek further information.

Keywords: *Epidemiology; epidemiologic research; observational; experimental; pilot studies*

Estudos observacionais e experimentais

A distinção mais simples que pode ser feita entre os estudos é se eles são experimentais ou observacionais. Estudos

experimentais são aqueles em que, como seu nome sugere, ocorre um experimento, uma intervenção (p. ex., pacientes que serão alocados para participar de diferentes programas de exercício, pacientes que

receberão ou não um novo fármaco, etc.). São estudos em que o pesquisador tem algum controle sobre as condições experimentais e sobre a maneira em que os grupos de indivíduos a serem comparados são constituídos, visto que, quando há necessidade de comparação, a alocação dos sujeitos deve ocorrer de forma aleatória, por meio de uma randomização (sorteio). Já nos estudos observacionais, entretanto, os grupos de indivíduos a serem comparados são observados sem qualquer intervenção, ou seja, são formados por alguma condição preexistente como, por exemplo, trabalhadores rurais versus urbanos ou indivíduos com e sem doença, etc. Em ambos os estudos os indivíduos podem ser avaliados clinicamente (p. ex., estadiamento de uma neoplasia) e realizarem novos exames (p. ex., laboratoriais, como colesterol total medido; físicos, como teste de caminhada de 6 minutos), porém, nos estudos observacionais não há qualquer intervenção ou tratamento (mas o pesquisador pode questionar se ele utiliza algum medicamento ou realiza alguma atividade física) um novo medicamento ou placebo (1).

Os estudos observacionais incluem estudos de coorte, estudos de caso-controle e estudos transversais (estudos ecológicos, estudos de prevalência e estudos de sensibilidade

e especificidade), que também podem ser subdivididos em estudos analíticos ou descritivos, conforme seu teor (2-4).

Para ilustrar a diferença entre estudos observacionais e experimentais, vamos considerar o seguinte cenário: um projeto de pesquisa contém dois estudos distintos, sendo um observacional e outro experimental. Os pesquisadores estão interessados em identificar a prevalência de obesidade na população escolar de um município e avaliar qual intervenção teria mais eficiência na diminuição do índice de massa corporal. Em resumo eles pretendem:

a) Avaliar a prevalência de obesidade em crianças que frequentam as escolas de um determinado município (estudo observacional);

b) Selecionando apenas as crianças acima do peso, alocar as escolas para receberem intervenção com educação alimentar para os educadores ou educação alimentar para as crianças e comparar o índice de massa corporal após um período de 12 meses, entre os dois grupos (experimental).

A Tabela 1 apresenta uma descrição dos delineamentos que podem ser usados, por exemplo, no estudo sobre terapia estrogênica após a menopausa na prevenção de doença coronariana (3).

Tabela 1: Tipos de delineamentos em um exemplo de pesquisa.

Tipo de delineamento	Característica principal	Exemplo
Estudos observacionais		
Coorte	Um grupo acompanhado ao longo do tempo.	Examina-se uma coorte de mulheres anualmente por vários anos, observando a incidência de infarto naquelas que receberam hormônio e nas que não receberam.
Transversal	Um grupo examinado em um determinado momento no tempo.	Examina-se o grupo de mulheres uma vez, observando a prevalência de infarto prévio naquelas que receberam hormônio e nas que não receberam.
Caso-controle	Dois grupos, escolhidos a partir da presença ou ausência do desfecho.	Examina-se um grupo de mulheres com infarto (os casos) e um grupo de mulheres saudáveis (os controles), indagando-as sobre uso prévio de hormônios.
Estudo experimental		
Ensaio randomizado cego*	Dois grupos criados por um processo aleatório, cuja intervenção é cega.	Indica-se aleatoriamente que mulheres recebem hormônio ou placebo e, então, acompanham-se os dois grupos durante vários anos para observar a incidência de infarto.

* Cegamento ou mascaramento é uma estratégia que pode eliminar vieses diferenciais que afetam um grupo de estudo mais do que o outro.

Estudos de coorte

Em um estudo de coorte, um grupo de sujeitos é identificado por alguma característica em comum (p. ex., uma coorte de nascimento compartilha o mesmo ano ou período de nascimento, uma coorte de fumantes tem em comum a experiência de fumar e uma coorte de vegetarianos compartilha a mesma dieta) e esse grupo é acompanhado ao longo do tempo, para observar a ocorrência ou não de um desfecho. Nas coortes prospectivas, o investigador define, claramente, um critério para considerar se o sujeito possui ou não o desfecho de interesse e, então, inicia-se o estudo com um grupo livre do desfecho. Assim feito, coleta informações sobre um ou vários fatores de exposição, divide o grupo em expostos e não expostos e o acompanha para medir o desfecho. Frequentemente, os fatores de exposição estudados são de risco para a doença (p. ex., fumo, pressão alta) e os desfechos são as doenças desenvolvidas (p. ex., câncer de pulmão, infarto agudo do miocárdio).

Geralmente a meta de um estudo de coorte é mensurar e/ou comparar a incidência de doença em cada grupo de exposição. Podemos pensar que cada grupo origina uma coorte. Por exemplo, se existe um único fator de exposição, considera-se que há duas coortes no estudo, uma delas é descrita como a coorte exposta, constituída por quem experimentou o fator de interesse ou com uma condição causal presumível, e a outra é descrita como a coorte não exposta (2).

Também existem os estudos de coorte retrospectivos. A diferença em relação às coortes prospectivas é que a montagem da coorte, as medições basais, o acompanhamento e os desfechos ocorreram todos no passado. Esse tipo de estudo só é possível se houver dados adequados disponíveis sobre os fatores e os desfechos, por exemplo, em uma coorte de sujeitos montada por outros motivos ou em registros muito bem feitos (3). Para mais informações sobre coorte, ver Breslow e Day (1987) (5).

Estudos caso-controle

Um estudo de caso-controle é aquele em que indivíduos com uma determinada doença ou status (grupo de casos, por exemplo: indivíduos com diagnóstico de câncer de esôfago, ou recém-nascidos que faleceram no primeiro ano de vida) em uma população (ou uma amostra representativa) são identificados e comparados com indivíduos sem a doença ou status (grupo-controle). Essa

comparação ocorre em termos de informações sobre potenciais fatores de risco, coletados de forma retrospectiva. Este tipo de delineamento é fortemente recomendado quando o desfecho (doença ou status) que se pretende estudar é raro (2,3,7). Sobre a escolha dos grupos, deve-se definir um critério para os casos, de forma a evitar que um caso seja classificado erradamente como controle ou que um indivíduo sem doença seja classificado como caso. Mesmo assim, a escolha adequada dos grupos está repleta de problemas práticos e metodológicos. Um dos problemas inerentes aos estudos caso-controle é como selecionar um grupo controle comparável. Por exemplo, você pode optar por ter uma amostra aleatória de pessoas sem a doença a partir da população que deu origem aos casos. Breslow e Day (1980) discutem com mais detalhes esses problemas (7).

Às vezes, para possível controle de variáveis de confundimento, um ou mais controles são pareados com cada caso, para que casos e controles sejam comparáveis em termos dessas variáveis, como idade e sexo, por exemplo. Outro problema inerente aos estudos caso-controle é o viés devido à natureza retrospectiva da informação do fator de risco. Por exemplo, se as informações sobre exposição vêm de entrevistas, os casos geralmente relatam tais informações depois de conhecer seu diagnóstico. Ou seja, o diagnóstico pode afetar o relato de várias maneiras, por exemplo, melhorar a memória ou provocar falsas memórias de exposição (viés de recordação). Neste caso, aumentando a sensibilidade ou diminuindo a especificidade entre os casos, respectivamente. Uma forma de evitar o viés de recordação é extrair as informações de registros criados antes da ocorrência da doença, não importando se o delineamento do estudo é caso-controle ou coorte (2).

Estudos transversais

Um estudo transversal ocorre quando uma população ou amostra de sujeitos é estudada em um único instante no tempo, por exemplo, o Censo do IBGE de 2010. Um inquérito amostral (quando uma parte da população é estudada) é um exemplo de estudo transversal. Uma limitação do estudo transversal é que ele informa pouco sobre a ordem dos eventos, ou seja, o que veio primeiro, doença ou exposição? Tipos especiais de estudos transversais incluem estudos de prevalência, estudos de teste diagnóstico e estudos ecológicos.

a) Estudos de prevalência

Um estudo de prevalência, como o nome já define, é projetado para estimar a prevalência de uma determinada característica (doença ou condição) de uma população de interesse. Estudos de prevalência são pesquisas por amostragem, nas quais o objetivo principal é a estimação. Claramente, neste tipo de estudo, o fundamental é a obtenção de uma amostra representativa da população e a certeza de que a taxa de resposta é satisfatória (pouca ou nenhuma perda), gerando resultados que não são enviesados.

b) Estudos de teste diagnóstico

Esses estudos geralmente surgem quando o objetivo consiste em avaliar a utilidade de uma nova técnica de diagnóstico. Os pesquisadores desejam comparar a precisão desse novo método, que forneça um resultado mais rápido, mais barato ou menos evasivo do que padrão de ouro. É o caso, por exemplo, de um novo teste de ELISA que é usado no diagnóstico de várias doenças. Dois grupos são selecionados: aqueles com e sem doença de acordo com a cultura de células. Os indivíduos são então testados utilizando o ensaio de ELISA para determinar quais são teste positivo e teste negativo. A sensibilidade e especificidade são então calculadas como a proporção de pacientes com doença cujos testes foram positivos e a porcentagem de pessoas sem doença com teste negativo, respectivamente. Cabe salientar que é importante que haja cegamento do teste de ELISA em relação aos resultados de cultura de células, ou seja, que ao se fazer a avaliação do novo teste diagnóstico, os pesquisadores que realizam o novo teste tenham desconhecimento dos resultados obtidos com o padrão ouro.

c) Estudos ecológicos

Até agora o conhecimento da exposição e da doença era voltado para cada indivíduo do estudo. Um estudo ecológico é aquele no qual as medidas são observadas em um nível mais elevado, por exemplo grandes populações. A exposição é conhecida somente para os grupos, e não para os indivíduos (2,4). Um exemplo que pode ser dado é a procura de fatores associados com mortalidade cardíaca. Dos 18 países analisados foi levantada a hipótese que o consumo de álcool (vinho) seria um fator de proteção para a doença cardiovascular. Ressalta-se que este tipo de estudo é particularmente propenso a efeitos de confusão,

além disso, uma limitação importante é que, em alguns casos, a relação entre o fator de exposição e o evento pode não estar ocorrendo ao nível do indivíduo. Por isso, a associação entre uma exposição e uma doença, ao nível da população, não permite afirmar que a exposição está mais presente naqueles que adquirem a doença (falácia ecológica*). Entretanto, os estudos ecológicos ajudam a identificar fatores que merecem uma investigação mais detalhada por meio de estudos com maior capacidade analítica.

É interessante comentar que, antes de 1980, os estudos ecológicos eram geralmente apresentados na primeira parte dos livros de epidemiologia como simples análises descritivas, nas quais as taxas de doenças eram estratificadas por local ou por tempo para testes preliminares de hipóteses. Nas duas últimas décadas, os métodos e a condução dos estudos ecológicos têm se expandido e uma parte é agora rotulada de “epidemiologia espacial” (2).

Ensaio clínico

Ensaio clínico são planejados para comparar diferentes tratamentos ou intervenções terapêuticas. Indivíduos são alocados aleatoriamente para cada grupo com o objetivo de torná-los semelhantes em termos da distribuição de fatores de confusão, por exemplo, idade e sexo. A aleatoriedade não garante essa semelhança, mas quanto maior o número de sujeitos em cada grupo, menor a probabilidade dela não ocorrer. Os tratamentos/intervenções são, em seguida, administrados e os resultados comparados no final do período de acompanhamento. Pode haver dois ou mais grupos, por exemplo, um grupo tratamento e um grupo-controle, ou dois grupos de tratamento, ou dois grupos de tratamento e um grupo-controle.

Um ensaio clínico pode ser cego, ou seja, significa que uma das partes (os sujeitos do estudo ou o avaliador) desconhece as informações sobre a alocação. Quando o cegamento ocorre tanto para os sujeitos do estudo como para os avaliadores, diz-se que se trata de um estudo duplo-cego. Cabe comentar que quando o grupo-controle receber tratamento placebo, sabendo-se que um tratamento comprovado já está em uso normal, pode ser considerado antiético que haja cegamento na alocação de tratamento (6). Em um cenário em que há um grupo de intervenção e um grupo-controle, pode ser que o grupo de intervenção seja constituído por uma espécie de formação para a qual um placebo não é facilmente construído, e nesse caso o paciente

terá conhecimento da atribuição do tratamento. Contudo, o profissional que faz as avaliações pode ser mantido cego, desde que o paciente não dê a informação. Uma possibilidade é solicitar aos pacientes que mantenham sigilo da informação. O cegamento da intervenção é tão importante quanto a randomização. O cegamento pode controlar para cointervenções e para vieses de mensuração (3).

Estudos de validade, fidedignidade e concordância

Alguns estudos têm por objetivo investigar as propriedades (validade, fidedignidade e concordância) de um determinado instrumento (método de medida). Essas medidas podem ser: numéricas, tal como pressão arterial; observações categóricas, como o estado de saúde; ou ainda escalas de medidas baseadas em questionários como, por exemplo, instrumentos que medem ansiedade ou sintomas depressivos. O tipo de medida a ser avaliado é que determinará como a validade, a fidedignidade e a concordância serão analisadas. Uma observação importante é que nem sempre é possível, ou necessário, avaliar as três propriedades de um mesmo método.

A validade (ou acurácia) investiga até que ponto o método realmente mede o que se propõe a medir (8). Existem diferentes tipos de validade. Por exemplo, um método que tenha sido validado para uso entre os adultos pode não ser válido se for utilizado entre crianças. A validade de um instrumento também pode não atravessar países. Ainda há a situação em que os pesquisadores planejam usar uma versão modificada de um questionário previamente validado (p. ex., uma nova versão com menos questões) e, nesse caso, é preciso se avaliar se as modificações realizadas afetaram a validade (8,9).

O conceito de fidedignidade é fundamental para se refletir a quantidade de erro, tanto aleatório como sistemático, inerente a qualquer medida. A fidedignidade investiga o grau de conformidade entre múltiplas medidas de uma mesma variável em um mesmo indivíduo ou objeto. A fidedignidade se refere à tendência consistente de reprodutibilidade, por exemplo, como se comporta o instrumento quando o mesmo indivíduo é medido em diferentes ocasiões (9). Um método fidedigno não deve produzir resultados significativamente diferentes se for repetido com os mesmos sujeitos, ou em tempos diferentes ou por diferentes observadores (10-12).

Já a concordância serve para avaliar o quanto dois métodos, que supostamente se propõem a aferir a mesma medida, são parecidos (concordantes). Aqui estamos preocupados em avaliar se podemos substituir as medições feitas por um método por medições realizadas com outro método (13). Exemplificando, é de se esperar que um sujeito seja classificado como obeso tanto pelo percentual de gordura (bioimpedância) como pela classificação do índice de massa corporal (IMC). Se não for, esses métodos não serão concordantes.

Estudo-piloto

Os estudos-piloto têm um importante papel na pesquisa médica, pois podem fornecer informações para o planejamento e justificativa para a realização de uma pesquisa maior. Esses estudos também podem ser referidos como estudos de viabilidade que estão em “versão em pequena escala, feito em preparação para o grande estudo”. Entretanto, deve-se ter cuidado, pois estudos-piloto, às vezes, são mal usados, mal interpretados ou mesmo mal conduzidos (14,15).

Um estudo-piloto não pode existir por si só, mas apenas em relação a um estudo mais amplo. O objetivo desse tipo de estudo é o de viabilizar o estudo maior, mas não é um estudo de direito próprio. Uma importante função que o estudo-piloto pode ter é produzir resultados que são usados para o cálculo do tamanho de amostra do estudo maior. Por exemplo, esses resultados podem ser na forma de uma estimativa da localização (média) e de variabilidade (desvio-padrão) de medições para um desfecho contínuo, ou de uma estimativa da proporção para um desfecho categórico (14). As vantagens da realização de um estudo-piloto é que ele pode alertar sobre o local onde o projeto da pesquisa principal poderia falhar, onde protocolos de pesquisa não poderiam ser seguidos, ou se os métodos ou instrumentos propostos são inadequados ou muito complicados (15). Para planejamento de ensaios clínicos, o estudo-piloto pode ser usado para avaliar se o sistema de aleatorização dos grupos funciona, para verificar se a intervenção é aceita pela população-alvo e ainda, auxiliar na escolha do desfecho primário (14).

Em geral, cálculos de tamanho de amostra para estudos-piloto não são necessários. Mas é importante que a amostra desses estudos seja representativa da população-alvo. Os critérios de inclusão e exclusão do piloto devem ser

idênticos aos do estudo maior. Como regra geral, um estudo piloto deve ser grande o suficiente para fornecer informações úteis sobre os aspectos que estão sendo avaliados quanto à viabilidade da pesquisa maior (16).

Apesar de o estudo-piloto ter como objetivo servir

de base para um estudo maior, isso não significa que seu financiamento não deva ser buscado, pois pode ser que o financiamento integral (estudo maior) não possa ser solicitado até que alguma informação do piloto seja obtida, talvez relacionado ao tamanho da amostra ou viabilidade de coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. Bland JM, Butland BK, Peacock JL, Poloniecki J, Reid F, Sedgwick P. Statistics guide for research grant applicants. London: St George's Hospital Medical School, 2012.
2. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Epidemiologia moderna. Porto Alegre (RS): Artmed; 2011.
3. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 2nd ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2003.
4. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. 3. ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 1996.
5. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research: The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications No. 82. Lyon; 1987.
6. Rothman KJ, Michels KB, Baum M. For and against: Declaration of Helsinki should be strengthened. BMJ. 2000;321:442-5.
7. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research: V. 1 - The analysis of case-control studies. IARC Scientific Publications No. 32. Lyon; 1980.
8. Bland JM, Altman DG. Validating scales and indexes. BMJ. 2002;324:606-7.
9. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Oxford University Press. 2008.
10. Bland JM, Altman DG. Measurement error. BMJ. 1996;313:744.
11. Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. BMJ. 1996a;313:41-2.
12. Bland JM, Altman DG. Measurement error proportional to the mean. BMJ. 1996b;313:106.
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet. 1986;327(8476):307-10.
14. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. J Evaluat Clin Pract. 2004;10(2):307-12.
15. Teijlingen EV, Hundley V. The importance of pilot studies. Social Research Update. 2001;35:1-4.
16. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. BMC. 2010;10 (1):1.

Recebido: 03/09/2013

Aceito: 25/09/2013