

unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


## Discussão do artigo "A Critical Evaluation of Clinical Research Study Designs"\*

Besen J, Gan SD  
Boston University School of Medicine

Journal of Investigative Dermatology. 2014 134(3): e18

Apresentação: Biól. Andréia Rocha

\* *Contribuições de demais autores*



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


## INTRODUÇÃO

Antes de iniciar qualquer pesquisa clínica é preciso determinar o desenho de estudo adequado para responder à pergunta em questão, que vai depender também:

- considerações éticas,
- doença de interesse,
- recursos disponíveis.

Um estudo bem projetado irá identificar claramente uma exposição e um desfecho de forma objetiva e quantificável para responder a uma hipótese definida.

Após a análise dos dados completos e discussão dos resultados, o estudo idealmente irá solicitar pesquisas adicionais sobre o assunto.



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

## INTRODUÇÃO

Compreender as várias indicações para diferentes desenhos de estudo é importante não apenas para a elaboração de seu próprio estudo, mas também para revisar criticamente a literatura.

Este artigo descreve desenhos de estudo frequentemente encontrados em pesquisa clínica e suas respectivas vantagens e desvantagens.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## PANORAMA


Na pesquisa clínica, os estudos podem ser classificados como **estudos de intervenção (experimental)** ou **não-intervencional (observacional)**.

Estudo **intervencional** é definido como aquele em que

*“participants receive specific interventions according to the research plan created by the investigators. These interventions may be medical products, such as drugs or devices; procedures; or changes to participants’ behavior”*  
(<http://www.clinicaltrials.gov>)

Subcategoria: estudos randomizados controlados (**RCTs**)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---


## PANORAMA

Em estudos **observacionais**, não há intervenção, ou seja, os participantes são observados e avaliados para exposições encontradas como parte do curso natural de suas vidas.

Este artigo irá abordar os seguintes tipos de estudos: **caso-controle, coorte, transversais e estudos/série de caso.**

www.isaia.com.br

Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

## Estudos Randomizados Controlados (Randomized Controlled Trials - RCTs)


RCTs são considerados o "padrão ouro" para avaliar uma determinada terapia e seu impacto causal sobre um desfecho.

Em um RCT, participantes do estudo são distribuídos aleatoriamente para um dos dois grupos: o grupo de tratamento, que recebe a terapia, ou o grupo de controle, que recebe um placebo ou nenhum tratamento.\*

Os dois braços do estudo são seguidos de maneira idêntica e analisados para as diferenças nos desfechos/resultados.

www.isaia.com.br

Porto Alegre/RS




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

O desenho intrínseco de um RCT permite aos investigadores avaliar a causalidade de uma variável de interesse, ao invés de simplesmente uma correlação.

RCTs geralmente apresentam rigorosos critérios de seleção para assegurar que os indivíduos são comparáveis na maioria dos aspectos, reduzindo, assim, confundidores e isolando o efeito da intervenção.

A randomização assegura\* que quaisquer fatores de confusão sejam divididos igualmente entre os grupos.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Além disso, o cegamento reduz a probabilidade de que os comportamentos dos indivíduos ou investigadores influenciem os resultados do estudo.

Em um estudo **simples cego**, os participantes não têm conhecimento do seu tratamento, enquanto que em um estudo **duplo-cego**, ambos os investigadores e os participantes não estão cientes de qual intervenção os participantes recebem

(Röhrig et al., 2009)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

**Vantagens**

- RCT é considerado o desenho de estudo mais confiável e um método de alto impacto quando se pratica medicina baseada em evidências por causa de sua capacidade de minimizar fatores de confusão através de randomização;
- Ao reduzir vieses, a causalidade de uma intervenção sobre um desfecho definido pode ser determinada de forma mais eficaz.

(Fletcher et al., 1996 *apud* Besen , Gan, 2014)

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)  
 Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---


**Desvantagens**

- A principal desvantagem dos RCTs em relação a outros estudos prospectivos é que eles são geralmente mais caros e tediosos\* para executar.
- Além disso, a aplicabilidade dos resultados do estudo para situações do mundo real pode ser limitada pelas características da população estudada, procedimentos implementados ou desfechos mensurados.

(Fletcher et al., 1996 *apud* Besen , Gan, 2014)

[www.isaia.com.br](http://www.isaia.com.br)  
 Porto Alegre/RS


 unidade de  
pesquisa  
clínica




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

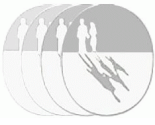
---

**Estudos de Coorte**

- Não há intervenção em um estudo de coorte.
- Estudos de coorte são úteis para determinar a correlação entre causa e efeito.
- Primeiramente, os investigadores selecionam um grupo de pessoas que compartilham uma característica ou exposição comum, como uma medicação ou procedimento, mas não têm a doença ou desfecho de interesse.
- Um grupo controle geralmente é selecionado a partir da população geral que não tenha se submetido previamente à exposição.

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS


 unidade de  
pesquisa  
clínica



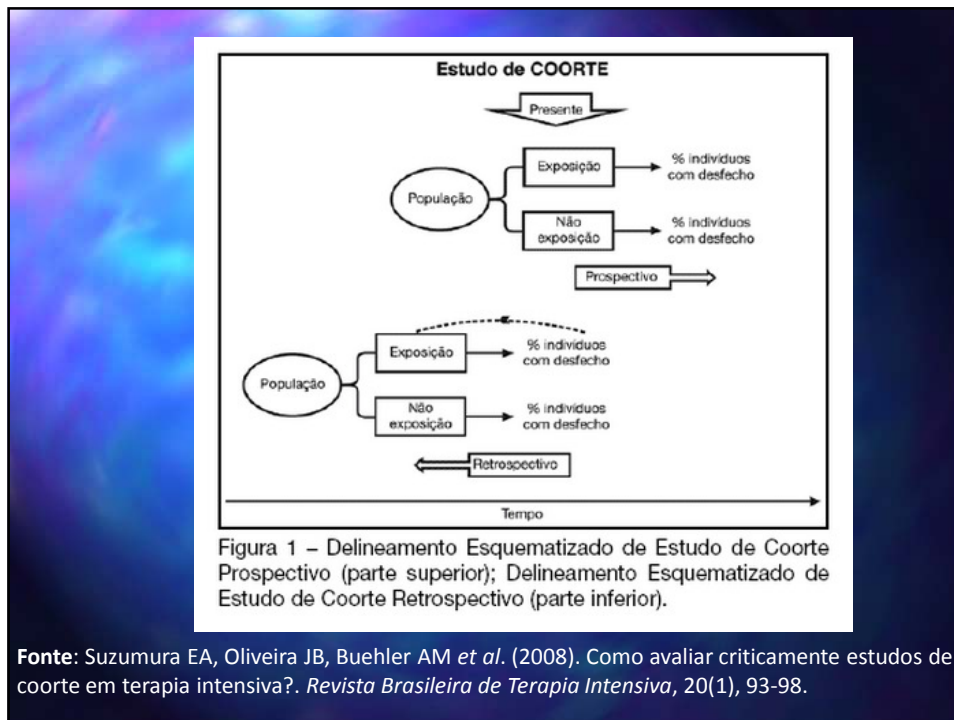
UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Em um estudo *prospectivo*, ambos os grupos são seguidos ao longo do tempo para determinar se eles desenvolveram o desfecho de interesse.
- Em um estudo de coorte *retrospectivo*, coortes são identificados pelo mesmo processo, mas são seguidos através de dados históricos.

(Mann, 2003).

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS



**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Várias avaliações epidemiológicas importantes podem ser obtidas a partir de estudos de coorte:

Os investigadores podem determinar o **risco relativo** ou a **probabilidade de que um indivíduo exposto irá desenvolver uma determinada doença** quando comparado a um indivíduo não exposto.

A **candidato** ou o **desenvolvimento de novos casos** de um desfecho **podem ser determinados** com base em sua natureza **prospectiva**.

(Röhrig *et al.*, 2009)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

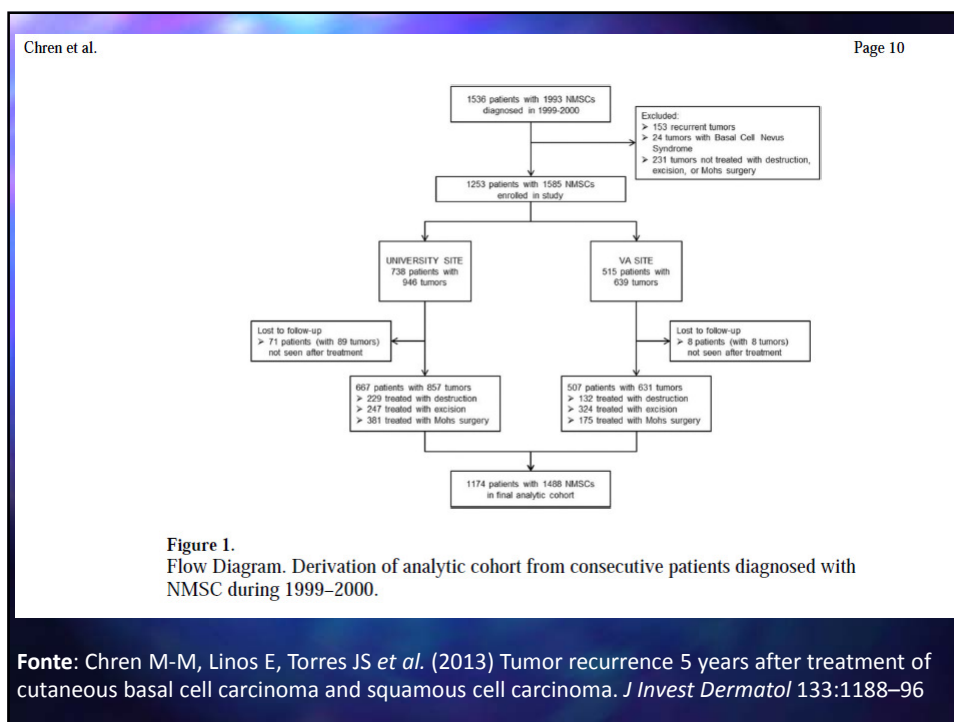
**unidade de pesquisa clínica**

- Chren et al. (2013) conduziram um estudo de coorte prospectivo composto de 1.253 pacientes com histórico de câncer de pele não-melanoma (*Nonmelanoma Skin Cancers - NMSCs*) para determinar a recorrência de câncer de pele.

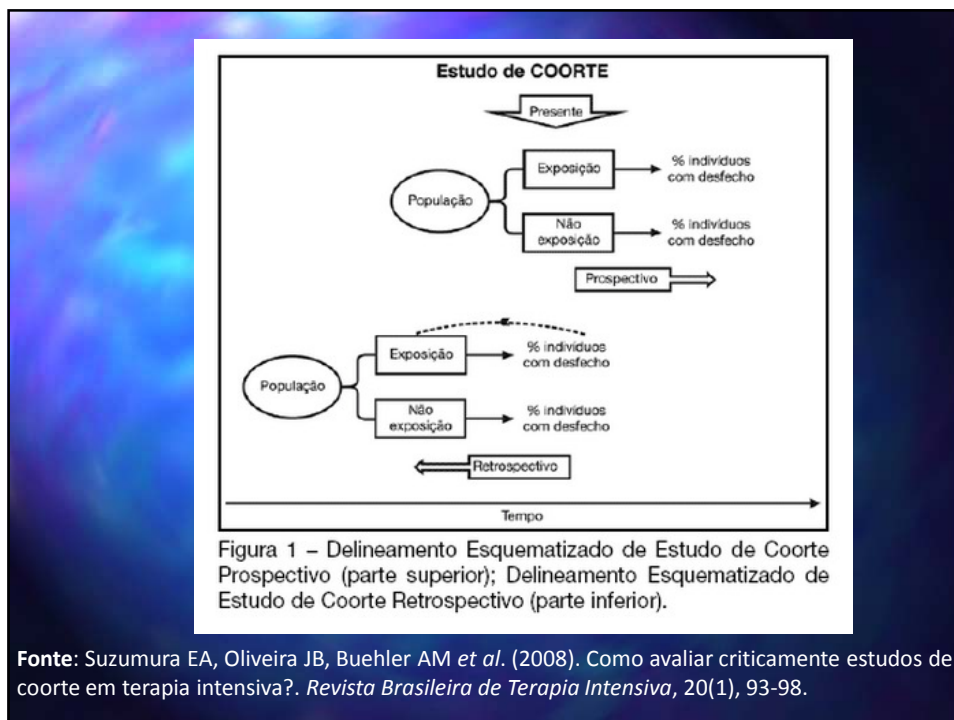
- O coorte dos pacientes foi agrupado de acordo com o tratamento primário do NMSC pela destruição, excisão ou cirurgia de Mohs.


- Este desenho de estudo permitiu aos investigadores concluir que não houve diferença nas taxas de recorrência para estes tratamentos.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS









unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

**Vantagens**

- A principal vantagem de um estudo de coorte é que múltiplas variáveis podem ser avaliadas simultaneamente e fatores de risco da doença podem ser identificados.
- A população avaliada em um estudo de coorte não é tão restritiva como em um RCT. Como resultado, os achados de um estudo de coorte podem ser mais generalizáveis.
- Finalmente, os estudos de coorte podem estudar prospectivamente a relação entre certos desfechos e exposições que não poderiam eticamente ser administrados a indivíduos.

(Mann, 2003)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

### Desvantagens

- Semelhante ao RCTs, estudos de coorte são dispendiosos e demorados, como também vulnerável à perda de seguimento durante o curso do estudo.
- Não são ideais para o estudo de doenças raras porque poucos pacientes desenvolvem a doença.
- Por causa da ausência de randomização, estudos de coorte são mais propensos a vieses e fatores de confusão que os RCTs.

(Mann, 2003)



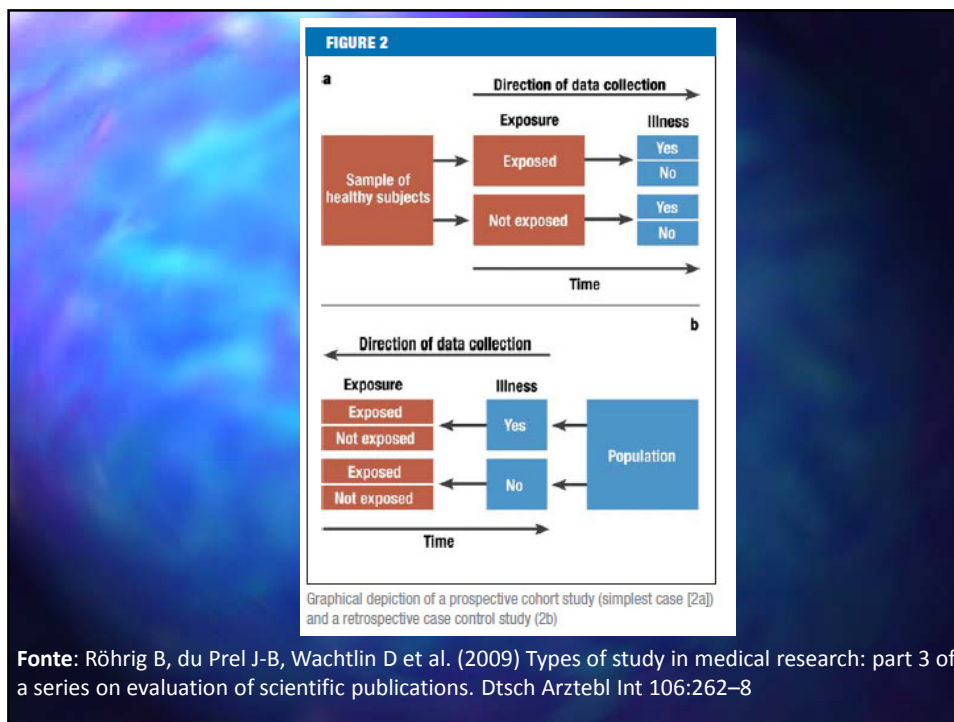
www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

### Estudos de Caso-Controlle

- Em um estudo caso-controlle, aqueles afetados por uma doença (casos) são comparadas com controles livres da doença de dentro da população.
- Este tipo de estudo é frequentemente retrospectivo e tem como objetivo identificar uma associação entre uma doença e possíveis fatores de risco.
- Podem ser realizados por meio de entrevistas ou revisão de prontuários.
- Permite aos investigadores determinar a exposição prévia a um fator de risco potencial e o peso do seu impacto no desenvolvimento da doença. Uma aproximação do risco relativo, conhecida como razão de chances/possibilidades (odds ratio – OD) pode ser calculada (Mann, 2003).

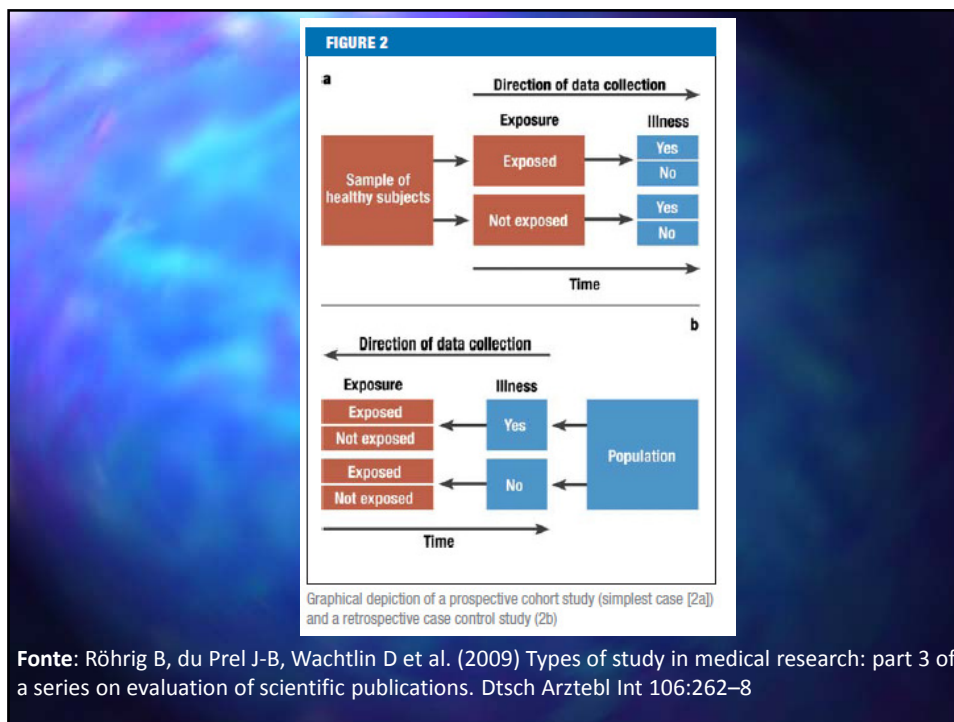


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**Exemplo:**

- Robinson *et al* (2013) identificaram pacientes com NMSC (casos) combinados por idade e gênero para uma população de sujeitos controle dentro de uma mesma região geográfica.
- Os indivíduos foram avaliados para o uso de medicamentos fotossensibilizantes e foi calculado o OD.
- Isto permitiu aos autores postular que o risco de desenvolver certos tipos de câncer de pele foi reforçado pelo uso desses medicamentos.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**(ADENDO)**

**Risco Relativo X Razão de Chances**


**Risco Relativo:** Probabilidade do evento ocorrer no grupo exposto  
Probabilidade do evento ocorrer no grupo controle

**Razão de Chances:** Chance do evento ocorrer no grupo exposto  
Chance do evento ocorrer no grupo controle

Probabilidade:  $\frac{n_{\alpha}}{n}$

**Chance:** probabilidade  
complemento da probabilidade

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**(ADENDO)**

**Ex.: cara/coroa**

**Probabilidade:**  $\frac{n_{\alpha}}{n} = \frac{1}{2} = 0,5$  ou 50%


**Chance:**  $\frac{\text{probabilidade}}{\text{complemento da probabilidade}} = \frac{50\%}{50\%} = 1$  (: 1)

**Ex.: determinada doença presença 60 mortes em 100 no primeiro ano de seguimento**

**Probabilidade:**  $\frac{n_{\alpha}}{n} = \frac{60}{100} = 0,6$  ou 60%

**Chance:**  $\frac{\text{probabilidade}}{\text{complemento da probabilidade}} = \frac{60\%}{40\%} = 1,5$  (: 1)

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**(ADENDO)**

**Ex.: candidato A = 55%; candidato B = 30%**


**Probabilidade candidato A:**  $\frac{n_{\alpha}}{n} = \frac{55}{100} = 0,55$  ou 55%

**Probabilidade candidato B:**  $\frac{n_{\alpha}}{n} = \frac{30}{100} = 0,3$  ou 30%

**Chance candidato A:**  $\frac{\text{probabilidade}}{\text{complemento da probabilidade}} = \frac{55\%}{45\%} = 1,22$  (: 1)

**Chance candidato B:**  $\frac{\text{probabilidade}}{\text{complemento da probabilidade}} = \frac{30\%}{70\%} = 0,43$  (: 1)

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**(ADENDO)**


Risco Relativo candidato A x B:  $\frac{0,55}{0,33} = 1,67$

Razão de Chances candidato A x B:  $\frac{1,22}{0,43} = 2,84$

Em estudos médicos sobre marcadores de risco ou terapias cujo intuito é reduzir o risco, a medida de **risco** tem mais importância do que a medida de chance.

Porque a utilização da razão de chances (odds ratio)?

**Risco** é probabilidade de algo vir a acontecer.  
Para obtermos esta informação, precisamos de uma amostra onde o desfecho ainda não ocorreu e será calculada a proporção da amostra em que o desfecho ocorrerá (estudo prospectivo).



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---


**(ADENDO)**

Em estudos de caso-controle, geralmente **retrospectivos**, o desfecho já ocorreu, não sendo possível calcular a proporção de pacientes que virão a ter o desfecho.

Ou os pacientes já tiveram o desfecho (casos) ou eles não tiveram o desfecho (controle).

Como não dá para calcular probabilidade do evento ocorrer, se usa *odds* (chance).

<http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com.br/2010/10/o-que-significa-odds-ratio.html>


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

**Vantagens**

- Estudos de caso-controle não dependem do seguimento do paciente e, portanto, requerem menos tempo e custo do que os estudos supracitados.
- É o modelo ideal para pesquisar doenças raras, porque o status doença é conhecido desde o início do estudo.
- Embora seja difícil mostrar causalidade, podem ser observadas associações que podem ser estudadas adicionalmente utilizando um método mais rigoroso.

(Fletcher et al., 1996 *apud* Besen , Gan, 2014)

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

**Desvantagens**

- Estudos de caso-controle são limitados pelo potencial de confundidores.
- Há o risco adicional de viés de memória, em que os sujeitos casos podem ter um recordação enviesada da exposição a um fator de risco potencial em comparação com os controles.

(Mann, 2003)

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

**Estudos Transversais**

- Enquanto RCTs e estudos de coorte são estudos longitudinais, estudos transversais são *"snapshot"* e avaliam a doença e o status de exposição de uma população em um determinado ponto do tempo.
- A pesquisa *survey* é um exemplo típico.
- O desenho transversal avalia a associação entre determinados fatores e um desfecho de interesse. A contribuição epidemiológica mais importante é a prevalência da doença ou o número de casos em uma população.

(Mann, 2003)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Vantagens**

- Os estudos transversais são custo-eficientes e podem ser concluídos em um período de tempo relativamente curto em grande escala.
- As associações iniciais observadas neste tipo de estudo são ideais para solicitar pesquisas adicionais usando desenhos de estudos que gerem um nível mais forte de evidência, como estudos de caso-controle ou coorte.

(Noordzij et al., 2009)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Desvantagens**

- A causalidade não pode ser determinada com este desenho de estudo.
- Propenso às formas de viés associados a outros estudos observacionais, como o viés de memória e viés de seleção.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

unidade de pesquisa clínica


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Estudos/Séries de Casos**

- Um estudo de caso detalha um achado raro, como uma reação peculiar à droga ou uma nova entidade de doença.
- Séries de casos detalham vários pacientes crônicos com o mesmo achado.
- Normalmente, esses estudos são retrospectivos e servem para atrair a atenção para achados únicos.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**unidade de pesquisa clínica**

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

**Vantagens**

- Estudos de casos podem ser uma excelente maneira para divulgar informações sobre uma nova descoberta/achado para a comunidade médica de forma rápida e barata.
- Podem ajudar a gerar conscientização sobre novas entidades de doença e estimular hipóteses sobre fisiopatologia.

(Noordzij et al., 2009)

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**unidade de pesquisa clínica**

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Desvantagens**

- Levando em conta que pode haver um número limitado de casos e ausência de um grupo controle, nenhuma conclusão definitiva pode ser estabelecida a partir de estudos de casos.
- Servem como um estudo preliminar.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**Table 1. Comparing study designs in clinical research**

Study design	Description	Advantages	Disadvantages
RCT	Interventional Subjects randomized to treatment or control	Gold standard for evaluating therapy effects Can determine causality Minimizes bias/confounding	Cost and time Potential for low generalizability
Cohort	Observational Subjects followed over time for disease development	Can help identify risk factors of disease More generalizable than RCT	Cost and time Difficult to show causality Potential for bias/confounding
Case-control	Observational Disease cases retrospectively compared with controls for exposure status	Fewer cost and time concerns Ideal for rare diseases No patient follow-up needed	Difficult to show causality Potential for bias/confounding
Cross-sectional	Observational Assess prevalence of disease and exposure status at one time point	Fewer cost and time concerns Evaluates associations between exposure and disease	Cannot determine causality Potential for bias/confounding
Case report/case series	Observational Describes a rare finding in a patient or group of patients	Rapidly bring attention to new findings Preliminary research	Definitive conclusions cannot be made Potential for bias/confounding

RCT, randomized controlled trial.

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.



## CONCLUSÕES

***The results from any study must be put in the context of the appropriate research design selection.***

***Understanding the fundamentals underlying the various study designs is critical to both investigators and clinicians alike.***

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

**ACREDITAÇÃO CME**

- Accreditation Council for Continuing Medical Education
- ScientiaCME

<http://www.classmarker.com/online-test/start/?qula=nta52b8684581d68>

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**1. Which of the following study designs allows for the calculation of the relative risk?**

- A. Case-control.
- B. Case series.
- C. RCT.
- D. Cohort study.
- E. Cross-sectional.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**unidade de pesquisa clínica**

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

1. Which of the following study designs allows for the calculation of the relative risk?

- A. Case-control.
- B. Case series.
- C. RCT.
- D. Cohort study.**
- E. Cross-sectional.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**unidade de pesquisa clínica**

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

2. Which of the following study designs allows for the calculation of an odds ratio?

- A. Case-control.
- B. Case series.
- C. RCT.
- D. Cohort study.
- E. Cross-sectional.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**unidade de pesquisa clínica**

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

2. Which of the following study designs allows for the calculation of an odds ratio?

- A. Case-control.
- B. Case series.
- C. RCT.
- D. Cohort study.
- E. Cross-sectional.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**unidade de pesquisa clínica**

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

3. Which of the following research questions is NOT an appropriate candidate for evaluation by a randomized controlled trial?

- A. Does contact with arsenic lead to increased development of squamous cell carcinoma?
- B. Can multivitamin supplementation decrease mortality in elderly patients?
- C. Could classroom lectures increase sun-protective behaviors in elementary-school children?
- D. What is the incidence of infection by cytomegalovirus in AIDS patients?
- E. Both a and d.


www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
 Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**3. Which of the following research questions is NOT an appropriate candidate for evaluation by a randomized controlled trial?**

- A. Does contact with arsenic lead to increased development of squamous cell carcinoma?
- B. Can multivitamin supplementation decrease mortality in elderly patients?
- C. Could classroom lectures increase sun-protective behaviors in elementary-school children?
- D. What is the incidence of infection by cytomegalovirus in AIDS patients?
- E. Both a and d.**

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS


**REFERÊNCIAS**

Besen J, Gan SD. (2014). A Critical Evaluation of Clinical Research Study Designs. *J Invest Dermatol* 134(3): e18.

Chren M-M, Linos E, Torres JS *et al.* (2013) Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 133:1188–96.

Fletcher R, Fletcher S, Wagner E (1996) *Clinical Epidemiology: The Essentials*. 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore *apud* Besen J, Gan SD. (2014). A Critical Evaluation of Clinical Research Study Designs. *J Invest Dermatol* 134(3): e18.

Mann C (2003) Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J* 20:54–60.

Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C *et al.* (2009) Study designs in clinical research. *Nephron Clin Pract* 113:c218–21.

Robinson SN, Zens MS, Perry AE *et al.* (2013) Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 133:1950–5.

Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D *et al.* (2009) Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106:262–8.

Suzumura EA, Oliveira JB, Buehler AM *et al.* (2008). Como avaliar criticamente estudos de coorte em terapia intensiva?. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 20(1), 93-98.

www.isaia.com.br  
 Porto Alegre/RS