

Romper Paradigmas: Além do Prospetivo e Retrospectivo

Break Up Paradigms: Beyond Prospective and Retrospective

Sócrates Vargas Naranjo¹, Ana Neves¹, José Miguel Silva¹, André Mendes¹, Djenabú Cassama¹, Joana Gomes Cochicho¹, Maxim Suleac¹, Jessenia Chinchilla Mata², Nídia Calado¹, Ana Mateus¹

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Sócrates Vargas Naranjo [socrates_vargas@yahoo.it]
Rua de Cima 2, 7330-111, Marvão, Portugal
ORCID ID: 0000-0001-6655-6413

RESUMO

Para que um estudo seja bem-sucedido, uma parte importante é a escolha do desenho do estudo que se deve utilizar para responder à pergunta de investigação. Dele dependerá o tipo de análise de dados e as conclusões, assim como a validade interna e externa do trabalho. Frequentemente, menciona-se que os estudos são prospetivos ou retrospectivos, mas, atualmente, esses termos deveriam ser apenas utilizados para indicar a forma como foi realizada a colheita dos dados. O presente trabalho pretende descrever os desenhos de estudos de uma forma concreta e concisa, permitindo uma visão mais além do prospetivo e retrospectivo.

PALAVRAS-CHAVE: Estudos Clínicos; Estudos de Investigação Epidemiológica; Estudos Observacionais

ABSTRACT

For a clinic study to be successful, is important to choose of the correct study design to use to answer the research question. It will depend on the type of data analysis and conclusions, as well as the internal and external validity of the work. In many studies, it is mentioned that the studies are prospective or retrospective, but at present these terms should only be used to indicate how the data were collected and not as the study design being undertaken. This paper aims to describe study designs in a quick and clear manner, giving a broader view beyond the prospective and retrospective.

KEYWORDS: Clinical Studies; Epidemiologic Research Design; Observational Studies; Randomized Controlled Trials

1. Serviço de Medicina Interna do Hospital Doutor José Maria Grande. Unidade Local de Saúde do Norte Alentejano, Portugal. 2. Serviço de Medicina Interna do Hospital de Santarém, Santarém, Portugal.

Recebido/Received: 01/11/2019 - Aceite/Accepted: 16/12/2019 - Publicado/Published: 31/12/2019

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

INTRODUÇÃO

A investigação científica é a principal atividade que promove o avanço do conhecimento e a eliminação de práticas e verdades mal fundamentadas.¹

Após definirmos a pergunta de investigação, uma parte importante é o desenho metodológico que devemos seguir.¹

No geral, deseja-se comparar a probabilidade de que um desfecho aconteça (geralmente uma patologia), em populações que têm pelo menos uma característica diferente entre si.¹

Quando se faz referência a estudos retrospectivos e prospectivos, pode-se identificar duas interpretações:

- a) um grupo de autores define estes termos face ao momento da recolha dos dados. Portanto, se os dados foram colhidos no passado, com fins alheios ao trabalho a decorrer, chamam-se retrospectivos. Quando os dados são colhidos no futuro e foi assim planificado, chamam-se prospectivos;
- b) outros investigadores utilizam estes termos como sinónimo de estudos de casos e controlos (retrospectivo) e estudos de coortes (prospectivos). Assim, estes últimos descrevem este tipo de enfoque face ao desfecho e à exposição ou às exposições.¹

Desta forma, estes termos (prospectivo e retrospectivo) devem ser utilizados para descrever a direção da investigação e não constituem nomes de desenhos de estudos.²

Para além dos conceitos previamente apresentados, existem ainda o conceito de estudo longitudinal onde o tempo é um critério de classificação. Alguns autores consideram que nos estudos longitudinais ou de seguimento se estudam um ou vários eventos no tempo, ao contrário desse enfoque, nos estudos transversais as avaliações são efetuadas num único momento.¹

Assim, podem considerar-se estudos longitudinais os desenhos de série de casos, os casos e controlos e as coortes¹; assim como os ensaios (clínico, de campo e comunitário) pelo facto de seguir os doentes durante um tempo determinado. Contudo, outros autores consideram como sinónimo de estudo longitudinal o desenho de coorte,³ o que pode confundir o conceito.

O investigador deve estar familiarizado com os conceitos de causa e desfecho, possibilitando assim, a organização das ideias e da escolha do melhor desenho de estudo, que permita cumprir os seus objetivos. Estes termos são complexos, mas deve ficar claro que a causa precede o desfecho, portanto, devem ter conexão

temporal. Além disso, a causa pode ser uma exposição ou exposições (que podem dar-se de uma vez ou sucessivamente).

Atualmente, os desenhos de estudo mais aceites são: no campo observacional, a descrição de um caso ou série de casos, os transversais, os casos e controlos e as coortes; e no campo experimental, os ensaios clínicos, os ensaios de campo e os ensaios comunitários.^{1,4,5}

Devido ao contínuo aumento de publicações de artigos científicos, o objetivo desta revisão é facilitar o entendimento dos diferentes desenhos de estudos utilizados mais frequentemente na literatura médica, lembrando que nem tudo é apenas prospectivo e/ou retrospectivo.

ESTUDOS OBSERVACIONAIS (OBSERVATIONAL STUDY)

Neste tipo de estudos o investigador observa, mas não intervém, portanto, permitem que a natureza determine o seu curso para, posteriormente, medir e tirar conclusões dos factos.⁶ Os desenhos podem classificar-se em descritivos (notificação de um caso, série de casos, transversais) e em analíticos (estudo de casos e controlos e estudos de coortes).^{2,4}

NOTIFICAÇÃO DE UM CASO E SÉRIE DE CASOS (CASE REPORT AND CASE SERIES STUDY)

Refere-se à descrição de um caso ou uma série de casos de relevância clínica.⁷ A notificação de um caso é o tipo mais simples de desenho na investigação clínica e limita-se a descrever com detalhe um caso observado.²

A importância deste tipo de estudo baseia-se na descrição detalhada que pode fornecer informação aprofundada de um mecanismo farmacodinâmico ou de um aspeto fisiopatológico específico. Também pode acontecer que o caso não dê informação de utilidade, mas que seja interessante pela sua raridade.²

A série de casos descreve doenças num grupo de pacientes. Assim, podemos conhecer a frequência com que acontece uma determinada doença, mas não sabemos se é ou não representativa na população.²

Ambos os desenhos geram hipóteses prováveis que podem ser avaliadas em estudos analíticos ou experimentais.²

Um exemplo são as descrições de um caso de uma doença rara ou pouco frequente (como os *case report* publicados nas revistas científicas), ou a descrição de uma série

de casos com uma característica ou doença em comum. Na revista *Cirurgia Plástica Ibero-Latinoamericana* em 2012, no seu volume 38, número 2, foi publicado uma série de casos que descrevem os doentes que realizaram reconstrução de perna com retalho venofasciocutâneo de safena menor.⁸

No reporte de caso não se aplicam estatísticas, só existe uma descrição do caso, enquanto nas séries de casos pode utilizar-se estatística descritiva básica com proporções, percentagens e medidas de tendência central e de variabilidade dos dados, mas esses resultados têm a dificuldade de ser extrapolados devido a que, muitas vezes, não têm representação estatística da população.

Um tipo especial de série de casos são os reportes de surtos que precisam de uma descrição e entendimento mais detalhado, e utilizam guias específicos para seu reporte e análise.

ESTUDOS TRANSVERSAIS (CROSS-SECTIONAL, HEALTH SURVEY, PREVALENCE STUDY)

Medem a prevalência da doença, pelo que frequentemente são chamados estudos de prevalência. Neste tipo de estudo, a exposição (“a provável causa”) e o desfecho acontecem no mesmo momento, pelo que as associações causais são difíceis de avaliar.^{6,7}

São uma fotografia de um problema a investigar, sendo que avaliam num determinado momento a doença, a exposição a um fator de risco ou presença de alguma outra particularidade clínica.⁹

São fáceis de conduzir e de baixo custo. De forma geral, ajudam a avaliar as necessidades em saúde da população e podem fornecer indicadores úteis de tendências.⁶ Além disso, utilizam-se principalmente para o estudo de doenças crónico-degenerativas e, menos comumente, para doenças infecciosas de curta duração.⁹

Não são recomendáveis quando se deseja estudar doenças raras e/ou que resolvem rapidamente. Além disso, não dão informação temporal da exposição, assim como, da incidência do fenómeno que se estuda.⁹

Neste tipo de estudo, os dados podem ser analisados com estatística descritiva básica (cálculo de medidas de dispersão e de tendência central), assim como, provas estatísticas para identificar diferenças entre as proporções, médias e outras estimativas e parâmetros encontrados.¹⁰

Um exemplo são os reportes que realizam os hospitais e os seus serviços que demonstram as prevalências das di-

ferentes doenças e tentar perceber que eventos podem estar associados a esses valores.

CASOS E CONTROLOS (CASE-CONTROL STUDY, RETROSPECTIVE STUDY)

Este desenho de estudo começa a ser mais utilizado desde 1920, quando Broders comparou o hábito de fumar e o epiteloma. Foi seguido por Lane-Clayton que estudou os fatores relacionados com o cancro de mama.² Sendo que diferentes autores, como Sxhreck e Lenowitz (1947), Cornfield (1951), Mantel e Haenszel (1959), Kelsey (1978) e outros mais, contribuíram para o desenvolvimento do que hoje conhecemos como estudos de casos e controlos.^{1,7}

É uma forma relativamente simples de investigar as causas das doenças.⁶ Nestes estudos, deseja-se comparar uma população (ou amostra) com um desfecho com outra que não o tem. Os primeiros são chamados casos e os segundos controlos^{1,6,9,11} (Fig. 1).

Como foi comentado antes, é possível encontrar alguns autores que chamam a este tipo de estudo retrospectivos, pela direção no tempo da recolha de dados em relação à exposição, contudo esse termo pode utilizar-se frequentemente para as revisões de casos, que são realmente séries de casos. Além disso, devido a que os estudos de casos e controlos podem ser prospetivos ou retrospectivo^{1,2} o nome casos e controlos é um nome mais adequado e internacionalmente reconhecido. Assim, deve evitar-se utilizar como sinónimo a palavra retrospectivo.²

São úteis quando o desfecho a estudar se apresenta muito tempo após a exposição, ou também para doenças pouco frequentes ou multifatoriais. Além disso, são pouco dispendiosos e rápidos de realizar.^{1,2,7,9}

Neste tipo de estudo, não é possível identificar diretamente a incidência da doença e não são úteis se a exposição é pouco frequente na população estudada.^{2,3}

Os casos devem ser definidos por critérios clínicos ou por análises e exames complementares de diagnóstico ou ambos. Devem representar todos os casos de uma determinada população. Por seu lado, os controlos são indivíduos com características similares aos casos, mas que não apresentam a doença, desfecho ou fenómeno que se está a estudar.^{1,6}

Portanto, podemos definir um caso como o indivíduo com a doença ou condição que é objeto de estudo. Para isso, deve-se utilizar a definição mais precisa, completa e aceite no âmbito científico internacional.²

Neste tipo de estudo, os dados podem ser analisados com estatística descritiva básica (cálculo de medidas de dispersão e de tendência central), assim como provas estatísticas para identificar diferenças entre as proporções, médias e outras estimativas e parâmetros encontrados. Além disso, podem utilizar-se o *odds ratio* (OR) como medidas de associação. Importa mencionar que uma associação e a força com que a exposição e o desfecho podem estar relacionados, quando maior seja, maior a probabilidade do que a exposição seja a causa do desfecho.

Para entender melhor este conceito deve-se fazer referência a que o OR é obtido do *ratio* entre o *odds* dos casos face o *odds* dos controlos, ou seja, *odds* casos/*odds* controlos. Um *odds* é a oportunidade ou vantagem de ter um resultado em relação a outro (em eventos dicotómicos, por exemplo: fumar sim ou não).¹²

Assim, nos estudos de casos e controlos podemos ter: casos que foram expostos à provável causa, casos que não foram expostos à provável causa, controlos que foram expostos à provável causa e controlos que não foram expostos à provável causa (Tabela 1).

Quando interpretamos os OR deve-se interpretar face à vantagem de ter sido expostos ou não à característica que estamos a estudar, e portanto, se for um valor de 1 não existe vantagem, se for maior de 1 existe vantagem, portanto os casos podem associar-se à exposição, e se for menor de 1 os casos foram protegidos pela exposição.

Um exemplo deste tipo de estudo foi o realizado na República Federal de Alemanha em 1961, onde os investigadores observaram a associação entre a talidomida e a focomegália em crianças nascidas entre 1959 e 1960. Foram comparadas crianças afetadas e crianças normais. Das 46 mulheres que tiveram bebés com focomegália (casos) 41 tinham tomado talidomida, enquanto nenhuma das 300 mães sem bebés com malformações (controlos) não tomaram a droga.⁶

COORTES (FOLLOW-UP STUDY, PROSPECTIVE STUDY, CONCURRENT STUDY, LONGITUDINAL STUDY, INCIDENCE STUDY)

Este tipo de desenho surge como alternativa aos estudos experimentais, sendo que muitas vezes não podem ser realizadas determinadas experiências por aspetos éticos.¹

A palavra coorte vem do latim *cohors* que significa grupo de 600 soldados, sendo que esses soldados saíam à guerra a encontrar-se com “algo”.^{2,7}

Diferentes investigadores contribuíram para o seu desenvolvimento (El de Goldberger – 1914, Doll e Hill – 1951, Doll – 1955, Bizzozero – 1966, entre outros).^{1,7}

O termo coorte é utilizado para identificar um grupo de indivíduos com uma característica ou conjunto de características em comum e que são seguidos ao longo do tempo.¹¹ Assim, o investigador segue dois ou mais grupos, um grupo exposto e outros não expostos a um ou vários fatores, e observa os novos casos de uma doença.¹³

Este tipo de estudo consegue calcular as incidências de forma direta, assim os riscos absolutos.²

Este desenho de estudo inicia-se com um grupo de pessoas livres de doença, portanto, no início do trabalho o desfecho ainda não aconteceu. Assim, os indivíduos podem ser estudados ao longo do tempo para identificar a incidência do desfecho.^{1,6,11} É possível estabelecer a relação temporal entre exposição (caraterística que se presume que causa a doença) e desfecho (por exemplo a doença). Pode-se ainda, avaliar diferentes exposições

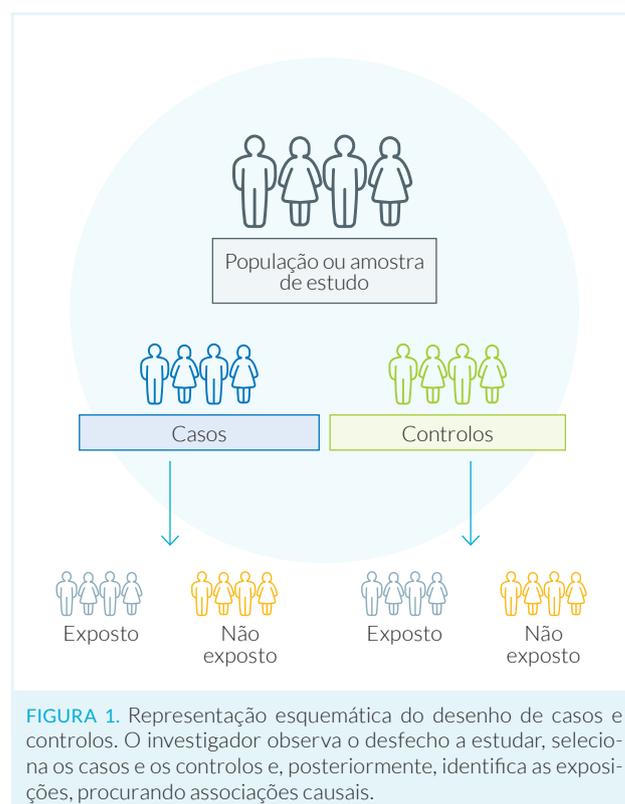


TABELA 1. Identificação dos indivíduos dos estudos de casos e controlos. Observa-se que os indivíduos são identificados em quatro grupos distintos segundo às características a estudar e à exposição. Além disso, anexa-se a fórmula para o cálculo do OR.

	EXPOSTO	NÃO EXPOSTO
Caso	a	b
Controlo	c	d

$$\text{Odds ratio} = (a/b)/(c/d)$$

para um desfecho, assim como exposições pouco vulgares^{1,7} (Fig. 2).

Dado que são necessários grandes grupos de sujeitos para diminuir o efeito que têm as perdas de pessoas ao longo do tempo, são dispendiosos e a sua realização precisa de um tempo prolongado.^{1,7}

Os indivíduos não são atribuídos aleatoriamente aos grupos de comparação e o investigador só observa o que está a acontecer.¹²

As comparações dependem do número de coortes estudadas. Podem ser coortes prospetivas, retrospectivas (históricas) ou mistas.^{1,7}

Na coorte história (também coorte retrospectiva) os dados procuram-se no passado, portanto os eventos já aconteceram, enquanto que na coorte prospetiva o investigador recolhe os dados no presente esperando a que os novos eventos apareçam; a coorte mista mistura ambos enfoques.

Neste tipo de estudo os dados podem ser analisados sob estatística descritiva básica (frequências relativas e ab-

solutas, cálculo de medidas de dispersão e de tendência central), assim como provas estatísticas para identificar diferenças entre as frequências, médias e outras estimativas e parâmetros encontrados. Pode-se, ainda, calcular medidas de associação, igual que os estudos de casos e controlos, só que a medida de associação utilizada deverá ser o risco relativo (RR).

O RR é uma medida de associação que mede a probabilidade/incidência de os expostos desenvolverem um desfecho (uma doença por exemplo) face à probabilidade dos não expostos (Tabela 2).

Quando interpretamos o RR deve-se interpretar face à probabilidade de desenvolver um desfecho devido à exposição (um fator de risco, por exemplo), e portanto, se for um valor de 1 não há probabilidade, se for maior de 1 existe probabilidade, portanto os expostos têm maior probabilidade de apresentar o desfecho se forem expostos, e se for menor de 1 os expostos foram protegidos de desenvolver o desfecho.

Finalmente, alguns estudos de coorte podem calcular o OR (principalmente aqueles com análises de regressão logística) isto é por duas razões: a) a regressão logística é um tipo de análises multivariadas que calcula OR e não RR¹⁴ e b) quando a doença ou característica a estudar tem baixa prevalência os OR aproximam-se ao RR e, portanto, o OR pode ser uma opção a utilizar.¹⁰

Um exemplo deste desenho de estudo foi o publicado em novembro de 2002 em *New England Journal of Medicine*, onde os autores realizaram uma coorte retrospectiva entre 1991 e 1998 na Dinamarca para determinar se a vacina contra o sarampo, a papeira e a rubéola (MMR-V) se associava a desenvolvimento do autismo em crianças. Identificaram 537 303 crianças, das 440 655 receberam a vacina. Foram identificadas 316 crianças com autismo, sendo que após comparar com as crianças não vacinadas o RR identificado foi de 0,92, concluindo que o estudo realizado apresentava uma evidência contra da hipótese que a MMR-V causa autismo.¹⁵

ESTUDOS EXPERIMENTAIS (INTERVENTIONAL STUDY, EXPERIMENTAL STUDY)

Envolvem a tentativa de mudar os determinantes de uma doença, tais como exposições, comportamentos ou uso de tratamentos.⁶

O investigador controla a variável de exposição. São aleatórios e apresentam uma confiabilidade na relação causal, dado que diminuem a possibilidade de outros fatores influenciarem os resultados.^{4,7,11,12}

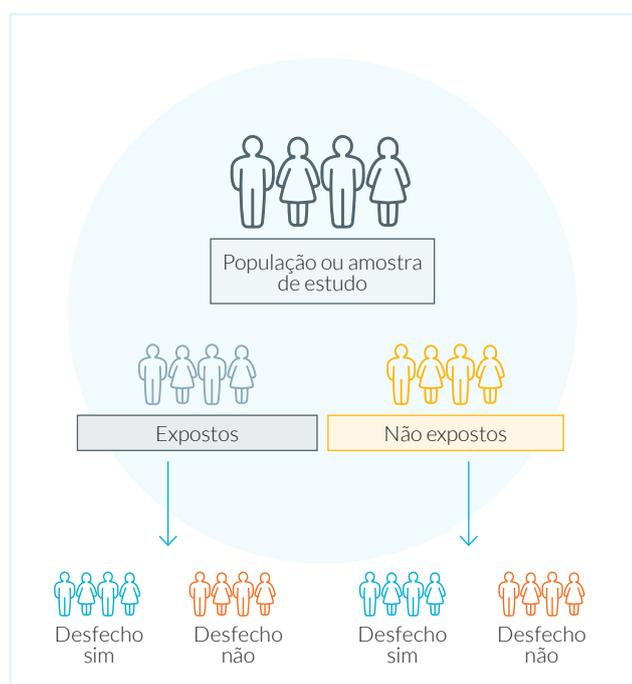


FIGURA 2. Representação esquemática do desenho de coortes. O investigador observa as exposições, identifica os expostos e não expostos e, posteriormente, espera que aconteçam os desfechos ao longo do tempo.

TABELA 2. Identificação dos indivíduos dos estudos de coorte. Observa-se que os indivíduos são identificados em quatro grupos distintos segundo à exposição e o desfecho. Além disso, anexa-se a fórmula para o cálculo do RR.

	EXPOSTO	NÃO EXPOSTO
Caso	a	b
Controlo	c	d

$$\text{Risco relativo} = (a/a+b)/(c/c+d)$$

Devido às considerações éticas nos seres humanos, a população nestes estudos é reduzida pela recusa dos indivíduos para participar voluntariamente.¹²

O objetivo principal destes estudos é avaliar o efeito das intervenções tentando uma relação causa-desfecho com os resultados.¹¹

Apesar de serem estudos que dão uma grande evidência causal, no geral, utilizam indivíduos muito específicos, as intervenções são pautadas de maneira a cumprirem tempos rígidos e habitualmente só permitem avaliar o efeito de um único fator. Assim, existe dificuldade para generalizar e extrapolar os resultados para as populações. Adicionalmente, são muito dispendiosos e complexos de realizar.^{11,13}

Nestes estudos os dados podem ser analisados com estatística descritiva básica e estatística diferencial. Outras análises podem ser feitas, principalmente as análises multivariadas (regressão logística, regressão linear simples, regressão linear múltipla, análises de conglomerados, análises pelos complementos principais, análises de correspondências e mais), assim como, análises de correlações e concordâncias. Portanto, dependendo dos objetivos e do desenho de estudo da investigação assim escolher-se-á o tipo de análise.

Além do anterior, as análises de sobrevida (também chamadas análises de *failer-time*, *time at risk*, *survival analysis*) podem ter especial importância nos estudos experimentais, sendo que esse tipo de análise é muito utilizada para avaliar e comparar medicamentos. Nestas análises estima-se a probabilidade de um desfecho (por exemplo ocorrência de uma doença ou sucesso de um medicamento) através de um tempo específico. Assim, se constroem tabelas de sobrevida, que podem ser mostradas em tabelas ou gráficos.

Um exemplo deste último tipo de análises foi o realizado no estudo publicado na revista JAMA em 2007 que observou os efeitos da ranolazina em doentes com angina crónica onde observaram nesse estudo que esse medicamento comparado com placebo não reduz o tempo de morte por evento cardiovascular, enfarte do miocárdio ou isquémia recorrente.¹⁶

ENSAIO CLÍNICO (CLINICAL TRIAL)

É um estudo que tem como objetivo comparar o desfecho face a uma exposição experimental contra um grupo controlo ou testemunha.¹ Os indivíduos selecionados apresentam uma doença e são aleatoriamente alocados para um desses grupos para posteriormente comparar os resultados entre esses grupos.⁶ Em outras palavras,

avalia um novo procedimento diagnóstico ou terapêutico, portanto, compara dois grupos de doentes distribuídos aleatoriamente.⁷

Os ensaios clínicos dão evidência de grande qualidade no que respeita à existência causa-desfecho entre intervenções e a resposta observada. Assim, as recomendações terapêuticas e *guidelines* na prática clínica baseiam-se principalmente nas provas destes estudos.

ENSAIO DE CAMPO (FIELD TRIAL)

Envolvem pessoas livres de doença, mas sob risco de desenvolvê-la. Envolvem uma grande quantidade de pessoas pelo que são dispendiosos e complicados de realizar.⁶

O objetivo é demonstrar que as novas terapêuticas ou intervenções geram melhores desfechos que os utilizados habitualmente.²

ENSAIO COMUNITÁRIO (COMMUNITY INTERVENTION TRIAL)

Neste tipo de estudo, os grupos tratados são comunidades em vez de indivíduos.⁶ Portanto, a intervenção não é isolada para cada sujeito, mas sim sobre a comunidade no seu conjunto.¹¹

Contudo, nestas experiências é difícil desenvolver uma inferência causal pelo facto de existir uma redução no número de unidades de intervenção.¹¹

O exemplo clássico é o estudo de vacinas onde se observa a intervenção realizada em populações vacinadas face a populações não vacinadas.

CONCLUSÃO

Muitos estudos são publicados na literatura médica utilizando desenhos de estudos com diferentes nomes e sinónimos, contudo, a compressão destes desenhos é um dos passos para interpretar assertivamente os seus resultados. Romper o paradigma da clássica divisão em estudos prospetivos e retrospectivos ajuda a esse entendimento e acarreta uma visão mais ampla dos trabalhos de estudos realizados no âmbito da saúde e ciências relacionadas.

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare that they have no conflicts of interest.

FINANCIAL SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. Moreno Altamirano L, Canos Valle F, García Romero H. *Epidemiología Clínica*. 2nd. Ciudad de México: McGraw-Hill/Interamericana Editores; 2005.
2. Ruiz Morales Á, Morillo Zárate LE. *Epidemiología Clínica: investigación clínica aplicada*. Bogotá: Panamericana Editorial Médica; 2004.
3. Fernández P. Tipos de estudios clínicos epidemiológicos; 2001 [accessed 2019 nov 30]. Available at: https://www.fisterra.com/gestor/upload/guias/6tipos_estudios2.pdf
4. Friis RH, Sellers TA. *Epidemiology for Public Health Practice*. 5th. Burlington: Learning J& B; 2014.
5. MacMahon B, Trichopoulos D. *Epidemiología*. 2nd. Philadelphia: Marbán S.L.; 2001.
6. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. *Epidemiología básica*. 2nd. Washington: World Health Organization; 2010.
7. López Ramos F. *Epidemiología. Enfermedades transmisibles y crónico-degenerativas*. 2nd. Ciudad de México: Manual Moderno; 2006.
8. Fonseca Portilla G, Vargas Naranjo S. Lesser saphenous veno-fasciocutaneous flap for leg reconstruction: San Juan de Dios Hospital in Costa Rica, 2004-2009. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2012; 38:137-44.
9. Signorelli C. *Elementi di metodologia epidemiologica*. 5th. Roma: Società Editrice Universo; 2001.
10. Mirón JA, Alonso M. Medidas de frecuencia, asociación e impacto en investigación aplicada. *Med Segur Trab*. 2008; 54:93-102.
11. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de Investigación clínica y epidemiológica*. 3rd. Barcelona: Elsevier; 2014.
12. Londoño F. *Metodología de la investigación epidemiológica*. 3rd. Bogotá: Manual Moderno; 2004.
13. Gordis L. *Epidemiology*. 5th. Philadelphia: Elsevier; 2014.
14. Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Tsiatis A, Samet J. *Statistics for Biology and Health*. 2nd. New York: Springer; 2002.
15. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*. 2002;347:1477-82.doi: 10.1056/NEJMoa021134.
16. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019; 00:1-71.doi: 10.1093/eurheartj/ehz425