

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA: PROPOSTA DE MODELO DE CLASSIFICAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA E DE PIRÂMIDE DA FORÇA DE EVIDÊNCIA. MAPEAMENTO DA EVIDÊNCIA DOS EFEITOS DA GONAECTOMIA EM CÃES E CADELAS: UMA *SCOPING REVIEW* SISTEMÁTICA

LUÍS PEDRO PERES DOMINGUEZ SARAIVA DA COSTA

ORIENTADOR:

Doutor José Henrique Duarte Correia

COORIENTADORA:

Dra. Carla Alexandra Almeida Monteiro

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA: PROPOSTA DE MODELO DE CLASSIFICAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA E DE PIRÂMIDE DA FORÇA DE EVIDÊNCIA. MAPEAMENTO DA EVIDÊNCIA DOS EFEITOS DA GONADECTOMIA EM CÃES E CADELAS: UMA SCOPING REVIEW SISTEMÁTICA

LUÍS PEDRO PERES DOMINGUEZ SARAIVA DA COSTA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor António José de Freitas Duarte

VOGAIS:

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutora Maria Isabel Neto da Cunha

Fonseca

ORIENTADOR:

Doutor José Henrique Duarte Correia

COORIENTADORA:

Dra. Carla Alexandra Almeida Monteiro

2020

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Luís Pedro Peres Dominguez Saraiva da Costa

Título da Tese ou Dissertação: Medicina baseada na evidência: proposta de modelo de classificação da investigação científica e de pirâmide da força de evidência. Mapeamento da evidência dos efeitos da gonadectomia em cães e cadelas: uma *scoping review* sistemática.

Ano de conclusão: 2020

Designação do curso de

Mestrado ou de

Doutoramento:

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra:

Clínica

Produção Animal e Segurança Alimentar

Morfologia e Função

Sanidade Animal

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto:

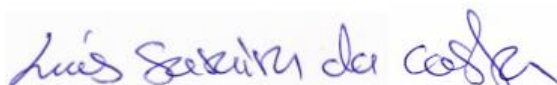
1. Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 24 de Julho de 2020

Assinatura: _____



Agradecimentos

Dedico este trabalho à minha Avó, Tia, Pai, Mãe e Irmã, por tudo o que representam na minha vida, todo o apoio e ajuda com que sempre pude e posso contar.

Agradeço à minha amiga e colega Patrícia Alexandra Fernandes pela amizade, companheirismo e camaradagem.

Agradeço também aos funcionários e amigos da secretaria da FMV, Sr.^aD.^a Palmira, Sr.^aD.^a Filomena e Sr. Miguel que muito me ajudaram e acudiram.

Resumo

A Medicina Baseada na Evidência (EBM) constitui-se como um movimento que pretende impulsionar a qualidade da medicina, no sentido das suas práticas se basearem na mais recente e melhor evidência científica disponível. Reconhecendo importância à expressão do meio envolvente na saúde dos animais e na qualidade da relação dono-animal, propõe-se que a EBVM (Medicina Veterinária Baseada na Evidência) se conceba como confluência de 4 dimensões em vez de 3: experiência clínica individual; necessidades e expectativas do cliente/paciente; utilização das melhores evidências externas disponíveis; consideração das características do meio envolvente e respetiva influência sobre a relação paciente-dono.

Para a concretização da EBM nas práticas médicas, é fundamental a aplicação de métodos para avaliação da força de evidência das investigações. Neste trabalho destacam-se dois: a “pirâmide da força de evidência” e a “avaliação do risco de enviesamentos nos estudos” (proposto pela *Cochrane Collaboration*).

O método da “pirâmide da força de evidência” baseia-se na atribuição de um patamar hierárquico de força de evidência relativa das investigações, com base nas características intrínsecas dos diferentes “desenhos de estudo”. Existem vários formatos de “pirâmide de força de evidência” expressando entre si, diferenças e incoerências consideráveis. Existe também um grande desencontro na forma e método como os investigadores e comunidade científica classificam, designam e interpretam as formas de investigação em função dos seus desenhos de estudo. Todas estas divergências interferem na consistência da aplicação dos princípios da EBM, principalmente se utilizado o método da “pirâmide da força de evidência”. Com o intuito de resolver os problemas que as referidas divergências e inconsistências criam no âmbito da determinação da força de evidência das investigações, é proposto um método de sistematização, classificação e designação das diferentes formas de investigação científica quanto aos seus “desenhos de estudo”.

No método proposto, as investigações científicas são enquadradas em 6 dimensões classificativas onde os estudos são classificados, categorizados e integrados numa matriz de classificação, designadamente: investigação primária ou investigação secundária; baseados em grupos ou no indivíduo; experimentais ou observacionais; analíticos ou descritivos; longitudinais ou não longitudinais; designação quanto ao seu desenho de estudo.

Em função do sistema de classificação de estudos adotado, é também proposta uma adaptação do método de avaliação de força de evidência “pirâmide da força de evidência”.

A aplicação prática do método estabelecido materializa-se na realização de uma *scoping review* sistemática. Nesta, realiza-se um mapeamento da evidência relativa aos efeitos da gonadectomia em cães e cadelas na base de dados *Pubmed*. Concluídos os processos de recolha e triagem, são exibidas 191 publicações onde: os 3 temas mais estudados são o sistema musculoesquelético, trato urinário e neoplasias; e os modelos de investigação mais frequentes consistem em estudos RCT e NRCT, na categoria da investigação experimental, e estudos *full cohort* analítico, caso-controlo e coorte analítico, na categoria de estudos observacionais.

Palavras-chave: Medicina baseada na evidência; Pirâmide da força de evidência; Desenhos de estudo; Scoping review sistemática; Esterilização.

Abstract

Evidence based medicine is a movement which intends to increase quality in medicine, by advocating that clinical practice should be based on the most recent and best scientific evidence available. Acknowledging the importance of environmental factors in animal health, as well as in the relationship between pet and pet-owner, it is suggested that EBVM (Evidence Based Veterinary Medicine) may be conceived as the confluence of 4 dimensions, instead of 3, namely: individual clinical expertise; needs and expectations of the owner; use of the best external available evidence; environmental factors and their influence on pet-pet-owner relationship.

In order to resort to EBM in clinical practice it is necessary to use methods which evaluate the strength of the evidence in each study. In this work, two methods are highlighted: the strength of evidence pyramid and the bias assessment risk (put forth by *Cochrane Collaboration*).

The strength of evidence pyramid method is based on the hierarchization of the relative strength of evidence as assessed by studies' design intrinsic characteristics. There are many different kinds of strength of evidence pyramids, but among them there are considerable contrasts and incoherencies. There are also disagreements among researchers and within the scientific community concerning the classification, the designation and the interpretation of study designs. All these divergences stand in the way of the sound use of EBM, mainly if the strength of evidence pyramid is to be used. In order to help solving the problems which arise from the abovementioned contrasts and inconsistencies when establishing the strength of evidence, a method of systematization, classification and denomination of different types of research according to study design is suggested.

In the suggested method, the studies are framed into six classification dimensions in which they are categorized as: primary or secondary research; individual or group based; experimental or observational; analytical or descriptive; longitudinal or non-longitudinal; study design type. Abiding by the aforementioned classification system it is also suggested an adaptation of the strength of evidence pyramid method.

The suggested classification method was used in a systematic scoping review in which, evidence about gonadectomy effects in dogs and bitches was mapped from the Pubmed database. After identification and exclusion phases, 191 studies were selected for analysis. The 3 most studied themes were the musculoskeletal system, urinary tract and neoplasms. The most frequent research methods were RCT and NRCT in the experimental category and analytical full cohort studies; case-control and analytical cohort in the observational studies category.

Key-words: Evidence Based Medicine; Strength of evidence pyramid; Study designs; Systematic scoping review; Sterilization.

Índice

Declaração relativa às condições de reprodução da tese ou dissertação	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Índice	vi
Índice de figuras	ix
Índice de tabelas	ix
Abreviaturas	x
1. Atividades desenvolvidas durante o estágio	1
1.1. Medicina geral e especialidade	1
1.2. Internamento	1
1.3. Imagiologia	2
1.4. Cirurgia	2
1.5. Unidade de doenças infetocontagiosas	2
2. Introdução	3
3. Medicina baseada na evidência (EBM)	4
3.1. Conceito geral	4
3.2. Acrescentar um quarto elemento base à EBVM	7
4. Causalidade	7
4.1. Inferência causal	8
4.2. Métodos de aceitação de hipóteses	8
4.3. Regras de Alfred Evans	8
4.4. Variáveis	9
4.5. Tipos de associação	9
4.6. Variáveis confundidoras	9
4.7. Formulação de hipóteses de causalidade	10
5. Medidas de associação	10
6. Validade nos estudos epidemiológicos	11
6.1. Tipos de erro em epidemiologia	11
6.2. Exatidão, precisão e validade	11
6.3. Controlo de enviesamentos de informação	12
6.4. Controlo de variáveis confundidoras	12
6.4.1. Controlo de variáveis confundidoras através do modelo/desenho de estudo	13
6.4.2. Controlo de variáveis confundidoras durante os procedimentos de análise	13
6.5. Erros de análise	14
6.6. Enviesamentos de comunicação	14
7. Metodologia de classificação dos tipos de investigação e respetivos desenhos de estudo	14
7.1. Dimensões de classificação dos tipos de investigação/estudos	22
7.1.1. Investigação tipo experimental/intervencional e investigação tipo observacional/não experimental	22
7.1.1.1. Investigação tipo experimental/intervencional	22
7.1.1.2. Investigação tipo observacional/não experimental/não intervencional	22
7.1.1.2.1. Notas e considerações sobre a investigação tipo observacional/não experimental/não intervencional	23
7.1.2. Investigação descritiva e investigação analítica	24
7.1.2.1. Notas e considerações sobre estudos descritivos e analíticos	25
7.1.3. Investigação baseada em grupos e investigação baseada no indivíduo	26

7.1.4. Investigação longitudinal e não longitudinal/transversal.....	26
7.1.4.1. Notas e considerações sobre a investigação longitudinal e não longitudinal/transversal.....	28
7.1.5. Investigação primária e investigação secundária.....	30
7.1.5.1. Investigação Primária.....	30
7.1.5.1.1. Investigação Básica.....	30
7.1.5.1.2. Investigação Clínica.....	31
7.1.5.1.2.1. Investigação clínica experimental/intervencional.....	31
7.1.5.1.2.2. Investigação clínica observacional/não intervencional.....	32
7.1.5.1.3. Investigação Epidemiológica.....	32
7.1.5.1.3.1. Investigação epidemiológica experimental/intervencional.....	32
7.1.5.1.3.2. Investigação epidemiológica observacional/não intervencional.....	33
7.1.6. Desenhos de estudo.....	33
7.2. Classificação e nomenclatura dos desenhos de estudo.....	33
7.2.1. Investigação primária.....	33
7.2.1.1. Desenhos de estudo em investigação experimental/intervencional.....	33
7.2.1.1.1. Investigação experimental verdadeira/estudos RCT (<i>Randomized Controlled Trials</i>).....	33
7.2.1.1.2. Investigação experimental quasi-experimental.....	34
7.2.1.1.2.1. Estudos quasi-experimentais sem grupo controlo.....	35
7.2.1.1.2.2. Estudos quasi-experimentais com grupo controlo sem recurso a pré-testes.....	35
7.2.1.1.2.3. Estudos quasi-experimentais com grupo controlo e pré-testes/estudos NRCT (<i>Non-Randomized Controlled Trials</i>).....	36
7.2.1.1.2.3.1. Notas e considerações sobre os estudos quasi-experimentais NRCT.....	36
7.2.1.1.2.4. Estudos quasi-experimentais ITS (<i>Interrupted Time-Series</i>) e CITS (<i>Controlled Interrupted Time-Series</i>).....	37
7.2.1.1.2.4.1. Notas e considerações sobre os estudos ITS e CITS.....	37
7.2.1.1.2.5. Notas e considerações sobre o termo “investigação experimental”.....	38
7.2.1.1.2.5.1. Diferentes formas de classificação e interpretação dos termos “investigação intervencional/experimental” e conceitos/termos associados.....	38
7.2.1.1.2.5.1.1. Conceito de “investigação experimental verdadeira”.....	40
7.2.1.1.2.5.1.2. Conceito de investigação quasi-experimental.....	40
7.2.1.1.2.5.1.3. Conceito de investigação pré-experimental.....	41
7.2.1.1.2.5.1.4. Conceito de aleatoriedade aplicado à investigação intervencional/experimental.....	42
7.2.1.1.2.5.2. Notas e considerações finais sobre a investigação experimental.....	43
7.2.1.2. Desenhos de estudo em investigação observacional/não intervencional.....	44
7.2.1.2.1. Estudos transversais.....	45
7.2.1.2.1.1. Notas e considerações sobre os estudos transversais.....	46
7.2.1.2.2. Estudos censos.....	47
7.2.1.2.2.1. Notas e considerações sobre os estudos censos.....	48
7.2.1.2.3. Estudos <i>full cohort</i>	48
7.2.1.2.4. Estudos coorte.....	49
7.2.1.2.4.1. Notas e considerações sobre os estudos coorte.....	50
7.2.1.2.5. Estudos tipo caso-controlo.....	52
7.2.1.2.5.1. Estudos caso-controlo.....	52
7.2.1.2.5.1.1. Notas e considerações sobre os estudos caso-controlo.....	54
7.2.1.2.5.2. Estudos caso-controlo aninhado.....	56
7.2.1.2.5.2.1. Notas e considerações sobre os estudos caso-controlo aninhado.....	57
7.2.1.2.5.3. Estudos caso-caso.....	57
7.2.1.2.5.4. Estudos caso-caso-controlo.....	58
7.2.1.2.5.5. Estudos <i>case other-disease</i>	58
7.2.1.2.6. Estudos série de casos (<i>case series</i>).....	58

7.2.1.2.6.1. Notas e considerações sobre os estudos série de casos (<i>case series</i>) ..	59
7.2.1.2.6.1.1. Estudos série de casos e estudos coorte	61
7.2.1.2.7. Estudos relato de caso(s) (<i>case report</i>)	63
7.2.1.2.7.1. Notas e considerações sobre os estudos relato de caso(s) (<i>case report</i>)	
.....	63
7.2.1.2.7.1.1. Estudos relato de caso(s) e estudos série de casos	63
7.2.1.2.8. Estudo de caso(s) (<i>case study</i>).....	67
7.2.1.2.8.1. Notas e considerações sobre os estudos “estudo de caso(s)” (<i>case study</i>)	
.....	67
7.2.2. Investigação secundária	69
7.2.2.1. Revisões sistemáticas e meta-análise	69
7.2.2.2. Revisões.....	70
7.2.2.3. Narrativas	70
8. Pirâmide da força de evidência	70
9. <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> e a validade dos estudos científicos	75
9.1. Validade nos estudos científicos.....	75
9.2. O método de avaliação de enviesamentos proposto pela <i>Cochrane Collaboration</i>	76
9.3. Sumário/síntese da avaliação do risco de enviesamentos para determinado desfecho	
.....	77
10. A <i>Cochrane Collaboration</i> e a avaliação do risco de enviesamentos nos estudos NRS (<i>Non-Randomized Studies</i> /estudos que não recorrem a métodos de aleatoriedade na alocação dos participantes pelos grupos de estudo)	78
11. O sistema GRADE (<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>) na avaliação da qualidade do corpo de evidência dos estudos RCT e NRS	80
12. Construção de uma nova pirâmide/hierarquia valorativa dos desenhos de estudo	81
12.1. Proposta de pirâmide de hierarquia valorativa dos desenhos de estudo	82
13. Mapeamento da evidência dos efeitos da gonadectomia em cães e cadelas: uma <i>scoping review</i> sistemática	85
13.1. Resumo/ <i>abstract</i>	85
13.2. Introdução	86
13.2.1. Objetivos.....	90
13.3. Métodos	91
13.3.1. Protocolo e registo.....	91
13.3.2. Critérios de elegibilidade	91
13.3.3. Fontes de informação	92
13.3.4. Método de pesquisa	92
13.3.5. Seleção de artigos/fontes de evidência	92
13.3.6. Processo de extração de dados	92
13.3.7. Variáveis e dados de interesse extraídos.....	93
13.3.8. Estruturação da síntese de resultados	93
13.4. Resultados	95
13.4.1. Seleção de fontes de evidência/artigos	95
13.4.2. Resultados das fontes de evidência/artigos individuais	96
13.4.3. Síntese de resultados	96
13.5. Discussão/financiamento/conflitos de interesse	102
13.5.1. Sumário de evidência	102
13.5.2. Limitações.....	103
13.5.3. Conclusão.....	104
13.5.4. Financiamento/conflitos de interesse	105
14. Bibliografia.....	106
Anexo 1	113

Tabelas A1-Estudos incluídos na <i>scoping review</i> sistemática, organizados por tipo de investigação e desenho de estudo.....	113
--	-----

Índice de figuras

Figura 1-Tríade da EBVM [adaptado de Masic et al. (2008) e Budsberg (2017)]......	5
Figura 2-Esquema de proposta de 4 áreas principais para a EBVM	7
Figura 3-Fluxograma de classificação dos desenhos de estudo da investigação primária baseada no indivíduo [adaptado de Röhrig et al. (2009)]	16
Figura 4- Fluxograma de classificação dos desenhos de estudo da investigação secundária [adaptado de Röhrig et al. (2009)]......	17
Figura 5-Fluxograma de classificação da investigação primária epidemiológica experimental baseada no indivíduo por desenhos de estudo.....	18
Figura 6-Fluxograma de classificação da investigação primária epidemiológica observacional descritiva baseada no indivíduo por desenhos de estudo	19
Figura 7-Fluxograma de classificação da investigação primária epidemiológica observacional analítica baseada no indivíduo por desenhos de estudo	20
Figura 8-Fluxograma de classificação da investigação epidemiológica observacional baseada no indivíduo em contexto temporal	21
Figura 9-Pirâmide de força de evidência representada por Akobeng (2005).....	71
Figura 10-Pirâmide de força de evidência representada por McKeon et al. (2006).....	71
Figura 11-Pirâmide de força de evidência representada por Mazic et al. (2008).....	71
Figura 12-Pirâmide de força de evidência representada por Aslam et al. (2012)	71
Figura 13-Pirâmide de força de evidência representada por Süt (2014)	72
Figura 14-Pirâmide de força de evidência representada por Kapoor (2016)	72
Figura 15-Pirâmide de força de evidência representada por Sayre et al. (2017).....	73
Figura 16-Pirâmide de força de evidência representada por Budsberg (2017)	73
Figura 17-Pirâmide de força de evidência representada por EunJin Ahn e Hyun Kang (2018)	73
Figura 18-Pirâmide invertida de força de evidência representada por Thrustfield (2018)	73
Figura 19-Pirâmide de hierarquia genérica do potencial das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições	84
Figura 20-Fluxograma do processo de seleção de artigos incluídos na <i>scoping review</i> sistemática [recomendado por Tricco et al. (2018), em <i>PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation</i>]	95

Índice de tabelas

Tabela 1-Horas despendidas em cada plano de atividades	1
Tabela 2-Enviesamentos e respetivos domínios associados [Adaptado de Higgins et al. (2017)].....	76
Tabela 3-Exemplo de forma de apresentação do sumário/síntese de avaliação do risco de enviesamentos para determinado desfecho entre domínios a nível dos estudos individualmente e entre estudos [extraído de Higgins et al. (2017)]	78
Tabela 4-Lista de características recomendada pela <i>Cochrane Collaboration</i> para avaliação da suscetibilidade a enviesamentos presente nos estudos NRS [Adaptado de Reeves et al. (2011)].....	79

Tabela 5-Atribuição dos níveis de qualidade do corpo de evidência segundo o sistema GRADE [Extraído de Schünemann et al. (2017)].....	81
Tabela 6-Fatores que intervêm na diminuição da qualidade do corpo de evidência segundo o método GRADE [Extraído de Schünemann et al. (2017)].....	81
Tabela 7-Fatores que intervêm no aumento da qualidade do corpo de evidência segundo o método GRADE [Extraído de Schünemann et al. (2017)].....	81
Tabela 8-Número de artigos/publicações por data de publicação	97
Tabela 9-Número de artigos/publicações por tipo de investigação.....	97
Tabela 10-Número de estudos, desenhos de estudo e tipos de investigação.....	98
Tabela 11-Número de temas/sistemas orgânicos por desenho de estudo e respetivo potencial relativo das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições	100
Tabelas A1-Estudos incluídos na <i>scoping review</i> sistemática, organizados por tipo de investigação e desenho de estudo.....	113

Abreviaturas

AVMA=*American Veterinary Medical Association*

C=Concorrente

CA=Coorte Analítico

c/Aleatoriedade=com recurso a métodos de Aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos grupos de estudo

CCA=Caso-Controlo Aninhado

CD=Coorte Descritivo

CeA=Censos Analítico

c/G-C=Com Grupo Controlo

C+H=Concorrente+Histórico

CITS=*Controlled Interrupted Time-Series*

CONSORT=*Consolidated Standards of Reporting Trials*

c/Seq. Temporal C-E Conhecida=com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida

EBM=*Evidence Based Medicine* (Medicina Baseada na Evidência)

EBVM=*Evidence Based Veterinary Medicine* (Medicina Veterinária Baseada na Evidência)

EUA=Estados Unidos da América

FCA=*Full Cohort* Analítico

FMV=Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

G-C=Grupo Controlo

GRADE=*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*

H=Histórico

HEV=Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

ITS=*Interrupted Time-Series*

M=Misto

M-A=Meta-Análise

M,c=Misto, consecutivo

MIMV-Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

M,nc=Misto, não consecutivo

NRCT=*Non-Randomized Controlled Trials*

NRS=*Non-Randomized Studie*

NRSMG=*Non-Randomized Studies Methods Group*

OR=*Odds Ratio*
P=Proletivo
P,c=Proletivo, consecutivo
P,nc=Proletivo, não consecutivo
PPG=Gonadectomia Pré-Púbere
PRISMA= *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
PRISMA-ScR=*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*
Q-Exp, c/G-C, s/Pré-Teste= Estudo Quasi-Experimental, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste
Q-E. c/G-C; s/P-T=Quasi-Experimental, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste
Q-Exp, CITS=Estudo Quasi-Experimental, *Controlled Interrupted Time Series*
Q-Exp, ITS, s/G-C=Estudo Quasi-Experimental *Interrupted Time Series*, sem Grupo Controlo
Q-Exp, NRCT=Estudo Quasi-Experimental, *Non-Randomized Controlled Trial*
Q-Exp, s/G-C, c/Pré-Teste=Estudo Quasi-Experimental, sem Grupo Controlo, com Pré-Teste
Q-E. s/G-C; c/P-T=Quasi-Experimental, sem Grupo Controlo, com Pré-Teste
Q-Exp, s/G-C, s/Pré-Teste=Quasi-Experimental, sem Grupo Controlo, sem Pré-Teste
R=Retroletivo
R,c=Retroletivo, consecutivo
RCT=*Randomized Controlled Trials*
R/N=Revisões/Narrativas
R,nc=Retroletivo, não consecutivo
RR=Risco Relativo
RS=Revisões Sistemáticas
RSPCA=*Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals*
RX=Raio X
s/Aleatoriedade=Sem recurso a métodos de Aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos grupos de estudo
SC=Série de Casos
s/G-C=sem Grupo Controlo
Seq. Temporal C-E=Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida
s/Seq. Temporal C-E Conhecida=sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida
STAR=*Strengthening Altitude Research*
STROBE=*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
TA=Transversal Analítico
TAC=Tomografia Axial Computorizada
TCC=Tipo Caso-Controlo

1. Atividades desenvolvidas durante o estágio

O estágio curricular (MIMV-Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) foi realizado no Hospital Escolar (HEV) da Faculdade de Medicina Veterinária (FMV) da Universidade de Lisboa, durante 6 meses, com início a 1 de Março de 2017 e fim a 31 de Agosto de 2017, totalizando 1193 horas.

As atividades de estágio dividiram-se por 5 áreas: medicina geral e de especialidade; cirurgia; imagiologia, internamento e unidade de doenças infetocontagiosas. As referidas horas de estágio foram cumpridas num regime escalonado em turnos rotativos diurnos e noturnos ao longo das semanas, incluindo dias úteis, fins de semana e feriados (as horas despendidas em cada plano de atividades estão discriminadas na tabela 1).

Tabela 1-Horas despendidas em cada plano de atividades

Plano de atividades	Horas
Medicina geral e de especialidade	800
Internamento	228
Imagiologia	24
Cirurgia	136
Unidade de doenças infetocontagiosas	5
Total 1193	

1.1. Medicina geral e especialidade

Neste plano de atividades como estagiário realizei o acompanhamento de consultas de clínica geral, assim como das seguintes especialidades: medicina interna, animais exóticos, ortopedia, traumatologia, odontologia, dermatologia, neurologia, oftalmologia, cardiologia, oncologia, comportamento e reprodução.

As tarefas nesta componente consistiram: na receção dos donos e animais; pesagem; extração e registo da anamnese/história pregressa e integração da mesma no historial clínico do paciente quando existente nos registos do hospital; avaliação do estado de vacinação, desparasitação e execução das mesmas quando necessário; exame físico e de estado geral; manipulação dos animais e respetiva contenção; colocação de catéteres; recolha de amostras de sangue e urina para análise; aplicação de sistemas de venoclise; administração de fármacos.

Durante as consultas (quando conveniente) ou após as mesmas, regra geral, discutiram-se os casos, diagnósticos diferenciais, análises clínicas pedidas, respetivos resultados, abordagens e planos terapêuticos.

1.2. Internamento

As práticas de internamento consistiram no acompanhamento e vigilância dos animais internados. Este plano de atividades ocorreu em turnos de 12 horas, diurnos e noturnos.

Todos os turnos tiveram início com a passagem de casos e familiarização da história clínica dos pacientes internados por parte das equipas em funções. Nesta componente realizei: preparação da medicação prescrita, respetiva administração e execução dos planos terapêuticos prescritos aos pacientes; monitorização regular de parâmetros clínicos; limpeza e higienização dos internados e local de acondicionamento; alimentação dos internados; mudanças de pensos; mudança de posição de acomodação dos animais com mobilidade

insuficiente; passeio dos pacientes; recolha de amostras biológicas para análise; colocação de sondas nasoesofágicas; de algálias; de sistemas de venoclise e respetivas taxas de administração de fluidoterapia; receção e acomodação de pacientes em pós-operatório; acompanhamento dos internados em exames imagiológicos.

As funções e trabalhos no “internamento” integraram a unidade de doenças infetocontagiosas nos turnos noturnos e diurnos quando necessário.

1.3. Imagiologia

O HEV dispõem de 3 tipos de serviço de exames imagiológicos: radiologia (RX), tomografia axial computadorizada (TAC) e ecografia.

Em exames de RX, participei no posicionamento dos animais, orientação da janela de incidência, preparação e revelação das cassetes de RX, aplicação de líquidos de contraste; nos exames de TAC, colaborei na entubação das vias aéreas superiores dos pacientes, administração de anestesia e monitorização da mesma; nas ecografias realizei a contenção dos pacientes. Acompanhei ecocardiografias e ecografias abdominais.

Em todos os exames imagiológicos que presenciei, acompanhei os seus resultados, respetiva discussão e significados clínicos.

1.4. Cirurgia

As atividades que exerci no bloco de cirurgia consistiram em cumprir de forma alternada as funções de: ajudante de cirurgião, anestesista e circulante.

Realizei as seguintes atividades: revisão das fichas clínicas e análises pré-cirúrgicas, na véspera das cirurgias agendadas; receção dos pacientes e respetiva acomodação nas instalações dedicadas ao bloco cirúrgico; preenchimento da ficha pré-cirúrgica dos pacientes; cateterização venosa; administração de fluidoterapia; preparação e administração dos fármacos necessários aos procedimentos cirúrgicos; tricotomia das regiões cirúrgicas e assepsia das mesmas; intubação endotraqueal; monitorização da anestesia; colocação do vestuário e equipamento cirúrgico em conformidade com os protocolos de segurança e assepsia exigidos; suturas; determinação e comunicação dos locais de recobro dos pacientes na ala de internamento ao médico responsável e profissionais em funções na mesma; acompanhamento dos pacientes durante o recobro; remoção do tubo endotraqueal. Participei no agendamento do plano de alta e discussão do plano terapêutico pós-cirúrgico.

Presenciei e colaborei em cirurgias de tecidos moles, ortopédicas, oftalmológicas, dentárias e neurocirurgias.

1.5. Unidade de doenças infetocontagiosas

A unidade de doenças infetocontagiosas consiste numa extensão da ala de internamento, onde são instalados pacientes com doenças infetocontagiosas, a fim de evitar contágio a outros pacientes internados. As atividades realizadas nesta unidade foram as mesmas do internamento, incluindo contudo, procedimentos de segurança acrescidos. A monitorização dos pacientes foi realizada sempre com instrumentos próprios da UIC e material de proteção individual descartável (batas, luvas, toucas e proteção/isoladores de sapatos).

2. Introdução

O conceito “Medicina Baseada na Evidência” (EBM-*Evidence Based Medicine*) nasce formalmente em 1991 (Sur and Dahm 2011) materializando-se numa abordagem/movimento que pretende incentivar o uso de investigação de elevada qualidade nas práticas e decisões clínicas (Masic et al. 2008). Traduz-se no espírito de basear sistematicamente as decisões clínicas e respetivas práticas, de forma consciente, explícita, judiciosa e razoável, na melhor evidência disponível, aplicando-as aos pacientes enquanto entidade individual (Masic et al. 2008). A EBM estende-se por vários ramos da ciência como a epidemiologia clínica (Sur and Dahm 2011; Thrusfield 2018) e, como não poderia deixar de ser, a medicina veterinária (EBVM- *Evidence Based Veterinary Medicine*) (Budsberg 2017).

A aplicação da EBM exige que os clínicos ou agentes intervenientes nos campos por esta abrangida estejam ocorrentes dos novos estudos e evidências produzidas pela ciência, no sentido de se atualizarem relativamente às novas descobertas (Masic et al. 2008). Neste contexto, imbuído o espírito que a EBM pretende cultivar, a consulta de bibliografia, estudos e artigos científicos assume uma importância extrema (Masic et al. 2008).

É importante realçar que a EBM não se concentra apenas em fomentar a obrigação de atualização de conhecimentos por parte dos clínicos, acima de tudo, o seu enfoque incide sobre a necessidade de aceder a fontes que proporcionem e garantam, elevada qualidade, força e validade de evidência (Masic et al. 2008).

Existem várias propostas para a análise da força de evidência gerada pelos estudos científicos, assim como entidades que se dedicam a construir e formular metodologias de escrutínio da qualidade e validade da evidência que é gerada nestes, sendo uma delas a *Cochrane Collaboration*.

Uma das formas de avaliação da força de evidência frequentemente mencionada em contexto da EBM, é representada pelas chamadas “pirâmides da força de evidência”. Este método baseia-se numa hierarquia de validade/força de evidência que os diferentes estudos geram, tendo como base de análise os seus desenhos de estudo.

As referidas “pirâmides da força de evidência” levantam questões que põem em causa a sua consistência e confiança na sua aplicação. Estas são apresentadas de forma diferente em diversas fontes bibliográficas, omitem determinados desenhos de estudo frequentemente utilizados em investigação científica e nalguns casos, hierarquizam de forma diferente os mesmos modelos de investigação.

As designações dos variados desenhos de estudo utilizados em investigação científica também suscitam questões. Muitos autores definem as mesmas designações de desenhos de estudo de forma divergente, não havendo em muitos casos consenso na forma como estas designações e termos associados devem ser definidos, designados e interpretados.

A *Cochrane Collaboration* propõe uma metodologia de avaliação da força de evidência das investigações diferente, mais complexa e profunda em comparação com as referidas “pirâmides”, desaconselhando a utilização do método anterior.

A *Cochrane Collaboration* defende que a validade/força de evidência de um estudo deve ser medida em função da capacidade que a sua metodologia e execução tem para controlar os chamados “enviesamentos” e “variáveis confundidoras”. Esta entidade considera que os nomes convencionados para designar os desenhos de estudo não devem de forma alguma ser valorizados para este efeito.

Posto isto, o presente trabalho tem como objetivo: descrever o conceito de EBM, os seus princípios e valor de utilização nas práticas médicas e campos associados; descrever os princípios e fundamentos base, que sustentam os conceitos “qualidade”, “validade” e “força

de evidência”; sinalizar, descrever e discutir as incoerências e inconsistências identificadas nos sistemas de classificação da investigação científica; propor um método de classificação dos estudos científicos, orientado no sentido de colmatar as lacunas identificadas nas formas de designação e classificação das investigações quanto ao seu desenho de estudo; divulgar e sensibilizar tanto os clínicos como agentes envolvidos nas práticas médicas para o método de avaliação e determinação da validade e força de evidência das investigações proposto pela *Cochrane Collaboration*; adaptar o modelo de hierarquia dos desenhos de estudo utilizado nas “pirâmides de força de evidência”, ao sistema de classificação de estudos proposto, incorporando diretrizes para avaliação deste valor descritas pela *Cochrane Collaboration*; aplicar e concretizar o método de classificação e avaliação da força de evidência relativa da investigação científica proposto, numa *scoping review* sistemática, orientada para o mapeamento da evidência dos efeitos da gonadectomia em cães e cadelas.

3. Medicina baseada na evidência (EBM)

3.1. Conceito geral

A medicina baseada na evidência (EBM) constitui-se como abordagem/movimento, que pretende incentivar uso de investigação de elevada qualidade nas práticas e decisões clínicas. Traduz-se no espírito de basear sistematicamente as decisões e práticas clínicas de forma consciente, explícita, judiciosa e razoável, na melhor evidência disponível, aplicando-as aos pacientes enquanto entidade individual (Masic et al. 2008).

De acordo com a sua definição, o conceito de EBM representa a confluência e integração de três áreas: experiência clínica; valores do paciente; utilização das melhores evidências disponíveis no processo de tomada de decisões relacionadas com a saúde dos pacientes (Masic et al. (2008).

A EBM no contexto da medicina veterinária é expressa pela sigla EBVM (*Evidence Based Veterinary Medicine*) e baseia-se nas mesmas três áreas chave com a diferença de se adaptarem à relação dono-animal em vez de incidirem apenas sobre um indivíduo (paciente) (Budsberg 2017) (Figura 1).

A expressão da EBM na realidade clínica requer que os clínicos e entidades envolvidas se mantenham atualizados e tenham a capacidade de aplicar regras formais de triagem e avaliação de evidência na consulta de bibliografia clínica, no sentido de otimizarem as suas práticas (Masic et al. 2008).

Segundo Masic et al. (2008), a EBM não é, nem pretende ser um “livro de receitas” onde as abordagens e procedimentos clínicos são meras execuções protocolares; pretende sim, assumir-se como uma atitude direcionada às atividades clínicas e problemas inerentes, baseada na experiência e aprendizagem, em que os objetos da nossa intervenção (pacientes) criam a necessidade de considerar informação de maior importância e qualidade, relativa a diagnóstico, prognóstico, terapêutica entre outras questões associadas a cuidados médicos e à saúde (Masic et al. 2008).

Deve ter-se sempre presente que a evidência obtida praticando as metodologias propostas pela EBVM (Medicina Veterinária Baseada na Evidência), por si só não constituem decisões, no entanto, ajudam a suportá-las (Budsberg 2017). Concluindo, é o clínico que decide como a informação externa se aplica e correlaciona com os problemas em concreto que se lhe apresentam, mediante a sua experiência (Masic et al. 2008).

É importante denotar que apesar do nome, este conceito não pretende transmitir a ideia de que a medicina “tradicional” não se baseia em evidência. No entanto, a EBM exige

que se utilize melhor evidência relativamente à que é aceite na “medicina tradicional”. Por outras palavras, a EBM preocupa-se em, dentro do que se pode considerar “evidência”, seja utilizada a de melhor qualidade, mediante filtração e aplicação de formas de triagem da mesma, com base em critérios específicos (Masic et al. 2008).

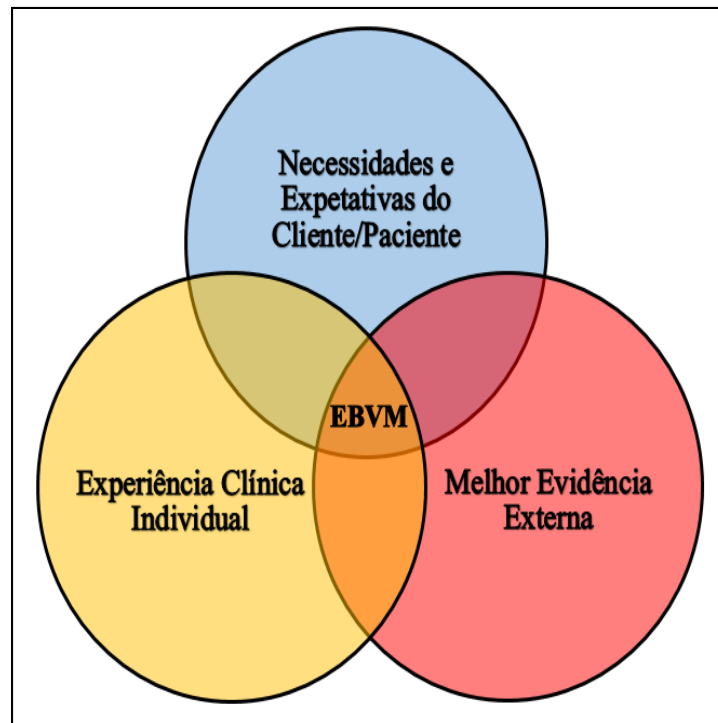


Figura 1-Tríade da EBVM [adaptado de Masic et al. (2008) e Budsberg (2017)].

A materialização da atitude e mecanismos conceptualizados pela EBM resulta no desenvolvimento de revisões sistemáticas e meta-análises. Nestas, os investigadores, incidindo sobre determinados temas/questões, pesquisam e identificam estudos separando/destacando os melhores, analisam-nos criticamente e concluem com base na sua análise quais os que constituem/fornecem melhor evidência (Masic et al. 2008).

As revisões sistemáticas e meta-análises assumem um papel fundamental na consumação da EBM, não só por pesquisarem informação de forma metódica/sistemática, de triarem informação e aplicarem métodos de extração e qualificação da validade da informação contida na bibliografia (apuramento da sua força de evidência), como também, poupam tempo aos clínicos, facilitando o acesso e assimilação de informação de maior relevo e validade dispersa na bibliografia existente (Masic et al. 2008).

Os conceitos e aplicação prática da EBM à medicina humana não diferem da EBM no contexto da medicina veterinária (EBVM). Budsberg (2017) menciona 5 regras/passos/elementos e uma outra forma utilizada na conceptualização da sua aplicação prática, chamada o algoritmo dos 5 A's. Segue-se a exposição das duas formas de conceptualização da prática da EBVM.

Os 5 A's: “*one must Ask a question*” (formulação da pergunta); “*Acquire evidence*” (aquisição de evidências); “*Appraise evidence*” (avaliar criticamente as evidências); “*Apply the evidence*” (aplicar procedimentos baseados em evidências); “*Assess the outcome*” (avaliar criticamente o desfecho).

Os 5 passos básicos da EBVM:

1- Conversão da necessidade de informação para a forma de uma pergunta capaz de ser respondida. No desenvolvimento deste ponto insere-se o conceito expresso pelo acrônimo PICO. Este método é utilizado na definição das questões sobre as quais as revisões sistemáticas incidem, sendo aplicado na primeira etapa das mesmas aquando da realização do protocolo (Budsberg 2017; O'Connor et al. 2018):

-P: Populações/paciente/problema-como é que o clínico descreve um grupo de pacientes semelhante ao paciente que suscita a questão? Quais são as características mais importantes do paciente? Aqui pode incluir-se o problema principal, doença ou afeções coexistentes (Budsberg 2017);

-I: Intervenção/intervenções-qual a intervenção, fator de prognóstico ou teste de diagnóstico que o clínico está a considerar? O que é que o clínico pretende fazer pelo paciente? Prescrição de fármacos? Pedir um teste? Recomendar um procedimento cirúrgico? Quais os fatores que podem influenciar o prognóstico do paciente? (idade, raça, sexo, estatuto metabólico) (Budsberg 2017);

-C: Comparação-qual é a alternativa principal comparável com a intervenção a considerar? A indecisão é relativa a 2 fármacos? Medicação ou não medicação? 2 testes de diagnóstico? (A questão clínica não necessita obrigatoriamente de uma comparação específica) (Budsberg 2017);

-O: "Outcome" (desfecho)-qual é o objetivo do clínico para com o paciente? Aliviar ou eliminar sintomas? Reduzir o número de efeitos adversos? Melhorar a função ou valores de análises? (Budsberg 2017).

2-Pesquisa da melhor evidência que responde à pergunta; assim que a pergunta é formulada, selecionam-se os meios de pesquisa apropriados e disponíveis para a realização da pesquisa (Budsberg 2017).

3-Avaliação crítica das evidências relativamente à sua validade, impacto e aplicabilidade; quando a aquisição da informação/evidência está concluída, segue-se a avaliação da sua validade (força dos dados) e aplicabilidade (utilidade na prática clínica).

Neste ponto identifica-se a melhor evidência em relação à totalidade de informação obtida. De uma forma geral, a força e níveis de evidência que as investigações produzem podem ser nivelados e comparados mediante escalas e sistemas de pontuação e valorização. Por princípio, quanto mais rigoroso for o desenho de um estudo, maior o nível de evidência que produz (Budsberg 2017). Este critério tem como consequência a criação da chamada "pirâmide da força de evidência", que ajuda os clínicos a ter uma ideia do potencial de força e validade de evidência de determinada investigação com base no seu desenho de estudo e a sua relação/posição hierárquica comparativamente com outros desenhos de estudo. Este modelo/escala de atribuição de força de evidência às investigações, guiada pelo respetivo desenho de estudo é abordado mais à frente no ponto 8.

4-Integração da avaliação crítica feita com a experiência do clínico e com as circunstâncias do cliente/paciente; aplicação da evidência ao paciente (Budsberg 2017);

5-Avaliação crítica da eficácia e eficiência da execução dos passos anteriores, desempenho do clínico e desfecho obtido no paciente, procurando formas de os melhorar (Budsberg 2017).

Concluindo, os clínicos orientando-se pela EBM têm pela frente três tarefas: utilização de informação clínica filtrada por processos discriminadores de força de evidência; ajudar a desenvolver e evoluir as revisões sistemáticas ou "guidelines" da EBM na sua área de especialização; envolver pacientes em estudos relacionados com tratamento, diagnóstico e prognóstico, nos quais as práticas médicas se baseiam (Masic et al. 2008).

3.2. Acrescentar um quarto elemento base à EBVM

Entendendo que o meio ambiente exerce influência nos indivíduos e tem o poder de condicionar ou mesmo determinar o seu estado de saúde; considerando que o bem estar dos indivíduos passa pela forma como estes se relacionam com o meio envolvente e que a forma como este se manifesta, condiciona esta relação; considerando que as decisões tomadas pelos clínicos devem ser influenciadas pelo fator ambiente; pode-se concluir que a medicina veterinária enquanto promotora de procedimentos e comportamentos que visam atender à saúde e bem estar, tanto dos animais, como da relação dono-animal, não deve negligenciar o meio e fatores ambientais em que esta relação tem lugar.

Posto isto, o estado de saúde dos pacientes deve ser entendido não só como uma expressão das características intrínsecas (biológicas, fisiológicas) dos mesmos, mas também como a forma como estas se relacionam e são influenciadas pelo meio que os envolve, numa relação dinâmica “dono-animal-ambiente” (Politzer 1974).

Aceitando-se este argumento, propõem-se a consideração de que o conceito de EBVM se conceba assente na confluência e integração de 4 áreas principais em vez de 3: experiência clínica individual; necessidades e expectativas do cliente/paciente; utilização das melhores evidências externas disponíveis; consideração das características do meio e respetiva influência sobre o paciente e relação paciente-dono (Figura 2).

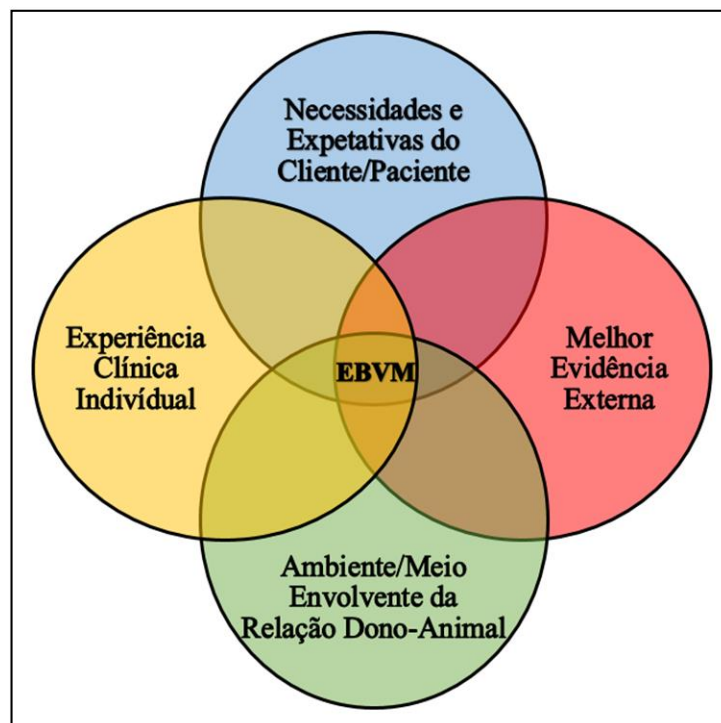


Figura 2-Esquema de proposta de 4 áreas principais para a EBVM.

4. Causalidade

A epidemiologia pode ser definida como o estudo de doenças em populações e dos fatores que determinam a sua ocorrência. A epidemiologia veterinária inclui também a investigação e estudo de outros fenómenos relacionados com a saúde animal como a produtividade por exemplo. A investigação epidemiológica envolve a observação de amostras

populacionais de animais e a construção de inferências a partir destas (Thrusfield 2018). Posto isto, a qualidade dos estudos epidemiológicos expressa-se pela sua validade interna, externa e na sua capacidade de estabelecer, medir, avaliar relações entre fatores de exposição/causas e desfechos/efeitos.

Causalidade é o termo que expressa a existência de uma relação causa-efeito (fator de exposição-desfecho). Este conceito é objeto de reflexão tanto em ciência como em filosofia. Os cientistas preocupam-se com a identificação de causas com as quais explicam fenómenos naturais, ao passo que os filósofos pretendem entender a natureza das relações causais (Thrusfield 2018).

4.1. Inferência causal

As conclusões em ciência resultam da aplicação de dois métodos de raciocínio, a indução e a dedução (Thrusfield 2018).

A dedução consiste em partir do geral para o particular. Quando se pressupõe verdade numa proposição de carácter generalista, deduz-se também verdade num caso singular que seja abrangido pelos termos dessa proposição. Indução significa o oposto. Nesta, parte-se de casos particulares abrangendo conclusões que daí advém para a generalidade; assume-se que se determinada premissa é verdadeira em casos particulares, então esta será igualmente verdadeira no geral.

A indução é a forma de inferência causal que orienta geralmete a investigação científica moderna, requisitando uma observação imparcial dos fenómenos, sendo muitas vezes associada à filosofia do “positivismo”, entendendo que os estudos científicos se devem basear numa análise objectiva de dados excluindo especulação inverificável (Thrusfield 2018).

4.2. Métodos de aceitação de hipóteses

As hipóteses de relação causal podem ser aceites ou rejeitadas com base em quatro métodos: tenacidade; autoridade; intuição; pesquisa científica.

O método de pesquisa científica é superior aos restantes três e baseia-se na exigência de clareza, ordem e consistência no estabelecimento de crenças, requerendo independência de idiosincrasias. Consiste em fazer observações que podem ser repetidas por outros investigadores. O método científico encoraja a dúvida e incorpora no corpo do conhecimento as novas evidências e novas dúvidas que se formam. A ciência é um método progressivo e nunca pode assumir uma certeza absoluta nos seus resultados e conclusões (Thrusfield 2018).

4.3. Regras de Alfred Evans

Com o intuito de estudar doenças e estabelecer critérios que permitam aferir a causalidade entre fenómenos, desenvolveram-se postulados/regras que devem estar presentes ou ser estabelecidas quando uma relação de causalidade está presente. No contexto das doenças infecciosas Robert Koch em 1892 concebeu os postulados de Koch. Estes postulados embora importantes na orientação de investigadores a aferir causalidade, especialmente num contexto infeccioso, partem do princípio que uma doença tem apenas uma causa, negligenciam a importância dos fatores ambientais e não são aplicáveis a doenças não infecciosas (Thrusfield 2018).

Consistente com os conceitos modernos de causalidade, Alfred Evans (1976) estabeleceu 10 regras que ajudam investigar causalidade entre fenômenos. Estas 10 regras de causalidade representam uma evolução relativamente às anteriores na medida em que algumas exigem que a associação entre a causa hipotética e o efeito seja estatisticamente significativa. Esta característica envolve a comparação entre grupos em vez de se limitar a investigar associações na base do indivíduo (Thrusfield 2018).

4.4. Variáveis

As variáveis constituem fenômenos observáveis que variam. Na análise estatística aplicada ao estudo de relações causais, causas e efeitos constituem variáveis. A variável de estudo consiste em qualquer fator que é considerado em investigação. As variáveis podem relacionar-se. Uma variável que condiciona e afeta outra denomina-se variável explicativa; a variável afetada designa-se variável de resposta. Em investigação epidemiológica os desfechos ou doenças constituem variáveis de resposta (Thrusfield 2018).

4.5. Tipos de associação

O termo associação corresponde ao grau de dependência ou independência entre duas variáveis. Existem dois tipos de associação: associação não-estatística; associação estatística (Thrusfield 2018).

A associação não-estatística entre causa e efeito é feita numa base de acaso ou seja, a frequência de observação da ocorrência de fenômenos em que ambas as variáveis hipotéticas estão presentes (variável explicativa e variável de resposta) não é superior ao que é de esperar ao acaso. Este é um modelo de associação fraco e não pode ser utilizado para aferir relações de causalidade (Thrusfield 2018).

A associação estatística entende as variáveis como associadas estatisticamente de forma positiva ou negativa. Variáveis com uma relação estatística positiva constituem situações em que ambas coexistem com uma frequência superior à que é de esperar, caso a sua relação seja ocasional (baseada no acaso). Variáveis com relação estatística negativa ocorrem em conjunto com uma frequência inferior à esperada, caso a sua relação seja ocasional (baseada no acaso) (Thrusfield 2018)

Associações estatísticas positivas podem indicar relações causais, no entanto, nem todas as variáveis com este tipo de associação são necessariamente causais (Harris et al. 2006; Thrusfield 2018).

4.6. Variáveis confundidoras

Nos estudos e modelos de investigação por vezes existem variáveis que não são devidamente ou de todo consideradas. Estas variáveis designam-se variáveis externas/extra (*extraneous variables*). Quando este tipo de variáveis interfere com os resultados dos estudos, afastando-os do valor real das estimativas e dos fenômenos em investigação, designam-se variáveis confundidoras (Christley and French 2018). O efeito das variáveis confundidoras pode produzir associações não genuínas entre as variáveis em estudo ou mascarar uma associação real entre as mesmas (Thrusfield 2018).

Este tipo de variáveis distribuem-se de forma não aleatória, correlacionando-se de forma positiva ou negativa com as variáveis explicativas e de resposta em estudo (Thrusfield

2018). Uma das condições necessárias para a expressão de variáveis confundidoras é que a sua distribuição seja desigual entre grupos de estudo em comparação (Bonita et al. 2006).

Geralmente são um fator de risco para o desfecho em estudo; estão associadas à exposição em estudo; não são afetadas/causadas pela exposição nem pelo desfecho (Thrusfield 2018).

4.7. Formulação de hipóteses de causalidade

Os primeiros passos na investigação epidemiológica são descritivos, onde é essencial uma noção das características do tempo, lugar, e da população.

Austin Bradford Hill (1965) propõe critérios para que se possa estabelecer associações causais (*Hill's criteria*). Estes incluem: a sequência temporal, onde a causa tem de preceder o efeito; força de associação, em que fenómenos ligados por relações causais têm de ter associações estatísticas positivas fortes entre fator/causa e desfecho/doença/efeito; gradiente biológico, onde se entende que na existência de uma relação dose-resposta entre determinado fator e um desfecho/doença, a plausibilidade desse fator ser causal aumenta; consistência, que remete para a probabilidade de existência de relações causais quando existe uma associação entre fenómenos em diferentes circunstâncias; compatibilidade com o conhecimento existente, em que por questões de coerência a explicação dos fenómenos deve ser consistente com conhecimentos adquiridos [segundo Austin Bradford Hill (1965), citado por Thrusfield (2018, p.55)].

5. Medidas de associação

A epidemiologia clínica tem como objetivo investigar duas componentes base: exposição/fator de risco e desfecho/doença (Jepson et al. 2004).

Nos estudos epidemiológicos existem principalmente quatro fatores que conduzem ao estabelecimento de relações de associação entre variáveis: enviesamentos, variáveis confundidoras, acaso e causalidade (Jepson et al. 2004). É essencial que os estudos, os respetivos desenhos de estudo e fases de análise dos mesmos, previnam, reduzam, detetem e avaliem a presença de enviesamentos, variáveis confundidoras/fatores confundidores e fator chance/acaso, com o objetivo de aumentar a confiança de que as associações entre variáveis resultantes das investigações, são consequência de uma relação de causalidade entre exposição e desfecho (Jepson et al. 2004).

Resumidamente, enviesamentos consistem numa extração sistematicamente errada de medidas de associação entre exposição e desfecho. A sua avaliação consiste num processo de duas etapas: a avaliação da sua presença e a avaliação da sua magnitude e direção (Jepson et al. 2004); variáveis confundidoras relacionam-se com características dos indivíduos em estudo, em que por vezes o efeito aparente de determinada exposição é na verdade consequência de outra característica/variável (a variável confundidora) associada à exposição e ao desfecho (Jepson et al. 2004); acaso, relaciona-se com a confiança/certeza de que a estimativa de associação estabelecida em estudo corresponde ao seu valor real. A precisão das estimativas de associação entre exposições e desfechos é normalmente expressa sob a forma de intervalos de confiança. Por exemplo, um intervalo de confiança de 95% pode ser interpretado como um intervalo de valores no qual está contido o valor real da estimativa de associação calculada com 95% de certeza, caso o estudo não seja afetado por enviesamentos (Jepson et al. 2004); causalidade, como referido anteriormente, num contexto

epidemiológico remete para o fato de determinado fator de exposição (variável) ser a razão do desencadear/expressão/aparecimento de determinado fenômeno/desfecho.

Medidas de risco, rácios, prevalências e *odds*, são medidas de frequência de desfechos comumente utilizadas. A aplicação e comparação destas medidas entre grupos de indivíduos resulta nas chamadas “medidas de frequência relativa”, como: risco relativo (RR); *odds ratio* (OR), rácios de prevalência, entre outras. Estas medidas, descrevem a associação entre exposição e desfecho, constituindo-se como base para a conclusão dos estudos (Jepsen et al. 2004). O risco relativo (RR) e *odds ratio* (OR), são medidas de associação/risco amplamente utilizadas em contexto epidemiológico (Thrusfield 2018), sendo a primeira considerada um bom indicador de força de associação entre variáveis e de avaliação da probabilidade destas associações expressarem relações causais (Bonita et al. 2006).

6. Validade nos estudos epidemiológicos

O objetivo da epidemiologia é gerar e interpretar informação sobre doenças e saúde nas populações. Num mundo ideal, através de estudos seria possível aceder a uma representação exata da realidade e obter informação que a represente em absoluto. Infelizmente isto nunca acontece. Os estudos apenas fornecem representações defeituosas da realidade. A validade dos estudos epidemiológicos é normalmente influenciada por: fatores de fundo; enviesamentos de interpretação; enviesamentos de seleção; enviesamentos de informação; fatores confundidores/variáveis confundidoras; erros de análise; enviesamentos de comunicação (Christley and French 2018).

Todos estes fatores contribuem para uma moldura imperfeita da realidade. Posto isto, os investigadores devem tentar minimizar estas componentes ao máximo e entender de que forma os potenciais erros afetam os resultados das investigações. Desta forma, as investigações têm maior capacidade de aproximação à realidade (Christley and French 2018).

6.1. Tipos de erro em epidemiologia

Em epidemiologia o conceito de erro pode ser definido e utilizado de várias formas. No entanto é comum fazer-se a distinção entre; erro aleatório e erro não aleatório/sistemático (Christley and French 2018).

Erros aleatórios são variações originadas pelo acaso. Estes erros, afetando uma variável, não estão associados a outras variáveis; já os erros não aleatórios variam sistematicamente entre os grupos de estudo e são o tipo de erros a que se chama enviesamentos. Os enviesamentos afetam de forma diferente os diferentes grupos, sendo mais expressivos nuns e menos noutros (Christley and French 2018).

Os resultados e interpretação dos estudos epidemiológicos são desviados do seu valor real por ação do acaso (erros aleatórios) ou por erros sistemáticos (enviesamentos). Os investigadores devem tentar minimizar este tipo de desvios nas suas investigações, prever os seus impactos nos resultados/conclusões e avaliar se foram corretamente considerados e analisados (Christley and French 2018).

6.2. Exatidão, precisão e validade

Exatidão exprime a maior ou menor capacidade dos estudos estimarem parâmetros como por exemplo a prevalência ou risco relativo, com margens de erro menores ou maiores.

Quanto menor for a margem de erro, maior a sua exatidão. Quanto maior a exatidão, mais próximo do valor real é a estimativa calculada (Christley and French 2018).

A exatidão divide-se em dois componentes: precisão e validade. Um estudo com elevado nível de exatidão por sua vez tem validade e precisão elevadas (Christley and French 2018).

Precisão consiste na expressão de erros aleatórios que intervêm no estudo. Quanto maior a precisão, menor o desvio de resultados e parâmetros estimados por intervenção de erros aleatórios (Christley and French 2018).

Validade é o termo que remete para a existência de erros sistemáticos ou enviesamentos. Quanto mais válido o estudo, menor a influência de enviesamentos (erros/desvios sistemáticos) nos parâmetros calculados e resultados. A validade pode ser interna ou externa. Estudos com validade interna fornecem informação sem enviesamentos para os indivíduos incluídos no estudo. Validade externa indica a capacidade de extrapolação dos resultados obtidos para a população alvo. Deve ser dada maior ênfase à validade interna pois, caso esta não exista, não é possível ter confiança nos resultados de estudo, tanto para os indivíduos estudados, como para a população que representam (Christley and French 2018).

6.3. Controlo de enviesamentos de informação

É imperativo o recurso a procedimentos que visem a diminuição do potencial de enviesamentos nos estudos por parte de enviesamentos de informação. Este controlo pode ser realizado mediante: um planeamento adequado e controlo sobre a forma como a informação é recolhida, tendo em conta os diferentes tipos de enviesamentos a que estas práticas estão sujeitas; estratégias como “*blinding*” dos intervenientes na recolha de dados e observadores dos indivíduos sujeitos a exposições e/ou desfechos; utilização de padronização de questionários e medidas; certificação de uso de critérios explícitos e objetivos na avaliação de exposições e desfechos; aplicação equitativa da metodologia de investigação a todos os indivíduos e locais de investigação; recurso a mecanismos de validação de dados especialmente em locais ou situações em que o potencial de enviesamento é elevado; controlo apertado das técnicas instrumentais e dos aparelhos necessários à recolha de informação (Christley and French 2018).

Pode ser possível corrigir os efeitos de enviesamentos de informação nas práticas de recolha de dados se se conhecer previamente a probabilidade de ocorrência de erros de classificação e se forem feitos estudos de validação de informação (Christley and French 2018).

6.4. Controlo de variáveis confundidoras

O efeito das variáveis confundidoras pode ser controlado em duas etapas dos estudos: na decisão e elaboração do desenho do estudo; durante os processos de análise (Christley and French 2018).

6.4.1. Controlo de variáveis confundidoras através do modelo/desenho de estudo

No planeamento dos estudos e conceção do seu desenho é possível controlar o efeito de variáveis confundidoras através dos mecanismos: restrição, aleatoriedade e emparelhamento (Christley and French 2018).

Mecanismos de restrição limitam as investigações a indivíduos com determinadas características (Bonita et al. 2006), por exemplo, através da utilização de apenas uma raça, sexo, entre outras (Christley and French 2018). Para as variáveis confundidoras se expressarem, têm de estar distribuídas de forma desigual entre os grupos de estudo. Posto isto, assegurando que os indivíduos incluídos nos grupos de investigação são abrangidos pelas variáveis confundidoras em nível/grau igual, impede-se a sua expressão nos resultados de estudo (Christley and French 2018). Uma forma de aplicação de mecanismos de restrição consiste em incluir nos grupos de estudo, apenas indivíduos que não contêm a variável externa/confundidora considerada (Bonita et al. 2006). Apesar do mecanismo de restrição contribuir para o controlo de enviesamentos originados por fatores/variáveis confundidoras, estes restringem a interpretação de resultados a uma população mais restrita, podendo afetar a capacidade de generalização das suas conclusões (Christley and French 2018).

A aleatoriedade pode ser utilizada como forma de distribuir homogeneamente as variáveis confundidoras pelos indivíduos de estudo (em estudos intervencionais/experimentais) (Christley and French 2018), contribuindo para que a sua distribuição entre grupos de estudo em comparação seja equivalente (Bonita et al. 2006). Este é o único método que abrange potenciais variáveis confundidoras que não foram explicitamente/formalmente identificadas e previstas. A aleatoriedade pode ser executada em estratos (método de estratificação, onde os grupos de estudo são divididos em subgrupos formados por indivíduos com características comuns como idade, sexo, raça, etc), de modo a assegurar comparações mais consistentes (comparabilidade) entre os grupos sujeitos à intervenção de estudo e grupos controlo, relativamente a potenciais fatores confundidores identificados e considerados (Christley and French 2018).

Os mecanismos de emparelhamento consistem na seleção indivíduos com graus equivalentes de presença de variáveis externas/confundidoras e formação de grupos de comparação uniformes relativamente às mesmas. Por exemplo, criar dois grupos de estudo com igual número de indivíduos do mesmo sexo ou raça (caso estas últimas sejam consideradas potenciais variáveis confundidoras) (Bonita et al. 2006). Embora estes métodos reduzam o efeito de variáveis confundidoras, a sua execução em estudos “tipo caso-controlo” pode originar os chamados enviesamentos de emparelhamento. Para evitar que isso ocorra utiliza-se especificamente o teste de McNemar (Christley and French 2018).

6.4.2. Controlo de variáveis confundidoras durante os procedimentos de análise

O controlo (ajustamento) de variáveis confundidoras previamente determinadas pode ser realizado durante a etapa de análise de dados resultantes das investigações. Este controlo inclui: demonstração de ausência de associação entre potenciais fatores confundidores e a exposição nos indivíduos de estudo, utilizando rácios ajustados específicos para os fatores confundidores; elaboração de um sumário de *odds ratio* para os *odds ratio* combinados de cada fator confundidor (utilizando o método de Mantel-Haenszel); utilização de modelos

estatísticos de multivariáveis, sendo este aceite como o preferível (Christley and French 2018).

6.5. Erros de análise

O planeamento da investigação e análise de dados é também uma etapa da investigação predisposta a erros e enviesamentos. Enviesamentos de estratégia de análise são consequentes de erros no planeamento e implementação dos procedimentos de investigação e análise de dados (Christley and French 2018).

6.6. Enviesamentos de comunicação

Também a forma de comunicação dos/nos estudos está sujeita a enviesamentos. Este tipo de erros expressa-se por exemplo sobre a forma de: enviesamentos de publicação; enviesamentos “*all’s well literature*”; enviesamentos “*hot topic*”; enviesamentos de linguagem; enviesamentos de relato de desfecho; enviesamentos de significado; enviesamentos de magnitude.

As STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) “*guidelines*” e CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) “*guidelines*”, fornecem orientações para o relato de informação relativa a estudos epidemiológicos observacionais e estudos clínicos/testes clínicos (“*clinical trials*”) respetivamente, com o objetivo de minimizar os enviesamentos de comunicação e alertar para a existência de outros tipos de enviesamentos, a fim de melhorar a qualidade de relato dos estudos e investigações (Christley and French 2018).

7. Metodologia de classificação dos tipos de investigação e respetivos desenhos de estudo

A investigação científica é vulgarmente classificada em função da sua metodologia de estudo/desenhos de estudo. Contudo, a classificação das diferentes formas de investigação, designação dos desenhos de estudo e termos classificativos associados, não é unânime entre a comunidade científica. Esta falta de unanimidade e divergências existentes na forma como os autores classificam, catalogam e entendem as diferentes formas de investigação, para além de se refletir em inconsistências na classificação dos variados modelos de estudo e em inconsistências de comunicação (quando para diferentes autores o mesmo modelo de investigação assume designações diferentes ou vice versa), constitui um grande constrangimento à aplicação dos princípios da EBM, relativamente ao escrutínio da qualidade das evidências e da sua respetiva força.

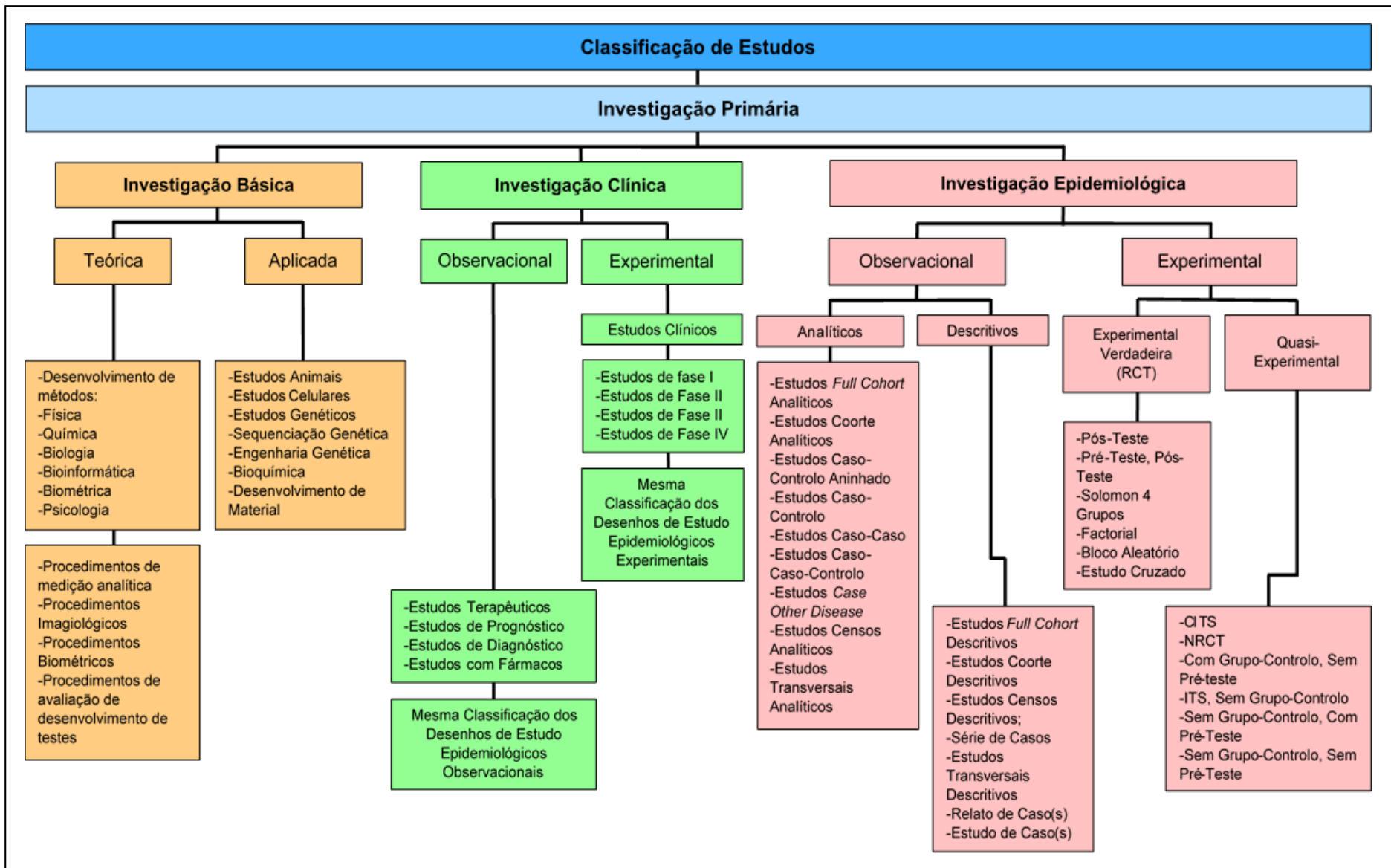
Uma das formas de avaliação da força de evidência das investigações, consiste na aplicação de uma hierarquia que organiza os diferentes desenhos de estudo relativamente aos seus diferentes potenciais para gerar resultados com maior ou menor força de evidência (“pirâmide da força de evidência”); “quanto mais rigoroso for o desenho de estudo, maior o nível de evidência” (Budsberg 2017, p.357, tradução livre). Este método, ou qualquer outro que se sirva das designações/classificação dos desenhos de estudo para avaliação da força de evidência das investigações, perde valor e validade quando as mesmas são utilizadas e aplicadas de forma incoerente, divergente e por vezes contraditória. Assim, ainda que estes

métodos de avaliação da validade dos estudos e/ou respetiva força de evidência pretendam cumprir com os objetivos da EBM, na prática, tendem a resultar na sua distorção e perversão.

Considerando os problemas anteriormente referidos, este capítulo (capítulo 7) divide-se em duas fases: fase 7.1 e fase 7.2.

Na fase 7.1 disserta-se sobre as várias dimensões classificativas das diferentes formas de investigação científica. Na fase 7.2 explicam-se e adotam-se definições para os variados desenhos de estudo, relativamente às suas características intrínsecas com base na bibliografia; menciona-se algumas divergências entre autores relativas à compreensão, classificação e definição dos mesmos; propõe-se um método de classificação dos diferentes desenhos de estudo e consequente estruturação, de forma permitir uma aplicação da pirâmide de força de evidência de forma mais consistente e coerente.

A proposta de método/sistema de classificação/estruturação dos diferentes tipos de investigação científica e respetivos desenhos de estudo encontra-se esquematizada nas figuras 3; 4; 5; 6; 7 e 8.



1 Figura 3-Fluxograma de classificação dos desenhos de estudo da investigação primária baseada no indivíduo [adaptado de Röhrig et al. (2009)].

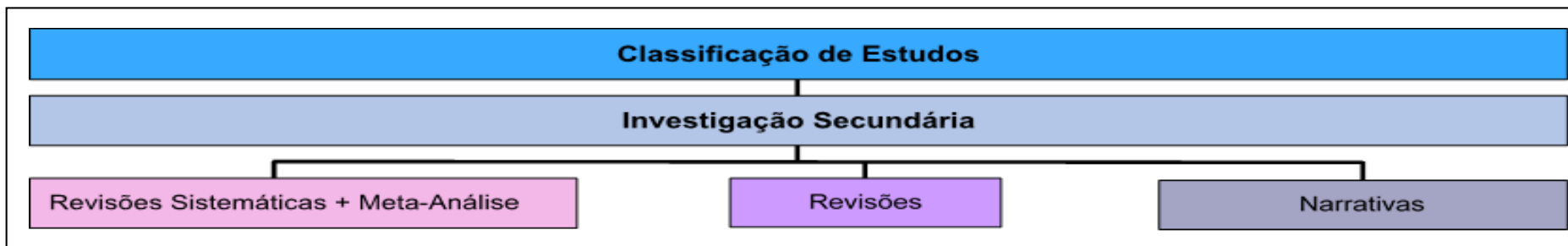


Figura 4-Fluxograma de classificação dos desenhos de estudo da investigação secundária [adaptado de Röhrig et al. (2009)].

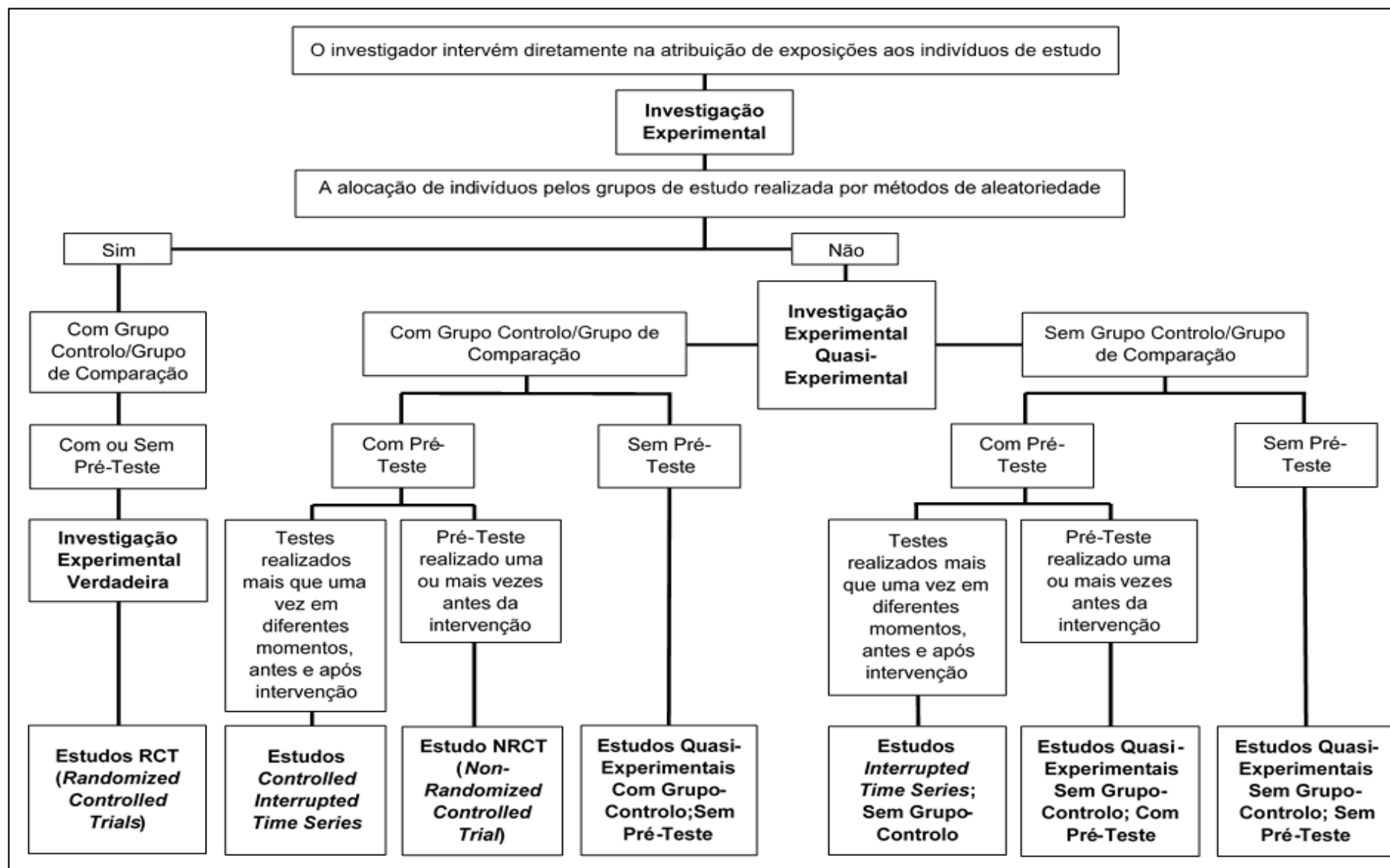


Figura 5-Fluxograma de classificação da investigação primária epidemiológica experimental baseada no indivíduo por desenhos de estudo.

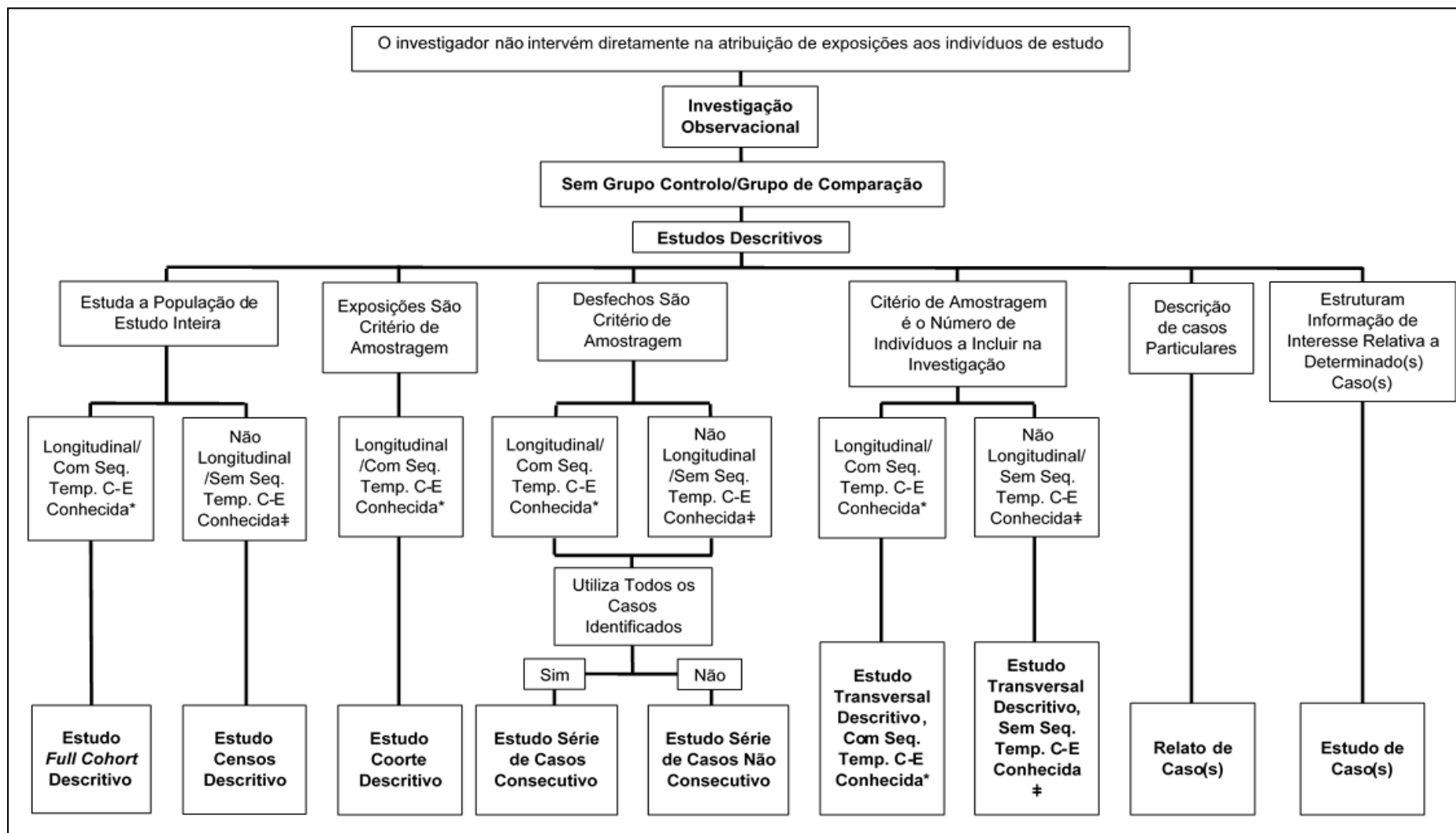


Figura 6-Fluxograma de classificação da investigação primária epidemiológica observacional descritiva baseada no indivíduo por desenhos de estudo.

Legenda: *Com Seq. Temp. C-E Conhecida=Com Sequência Temporal Causa Efeito Conhecida; ‡Sem Seq. Temp. C-E Conhecida=Sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida.

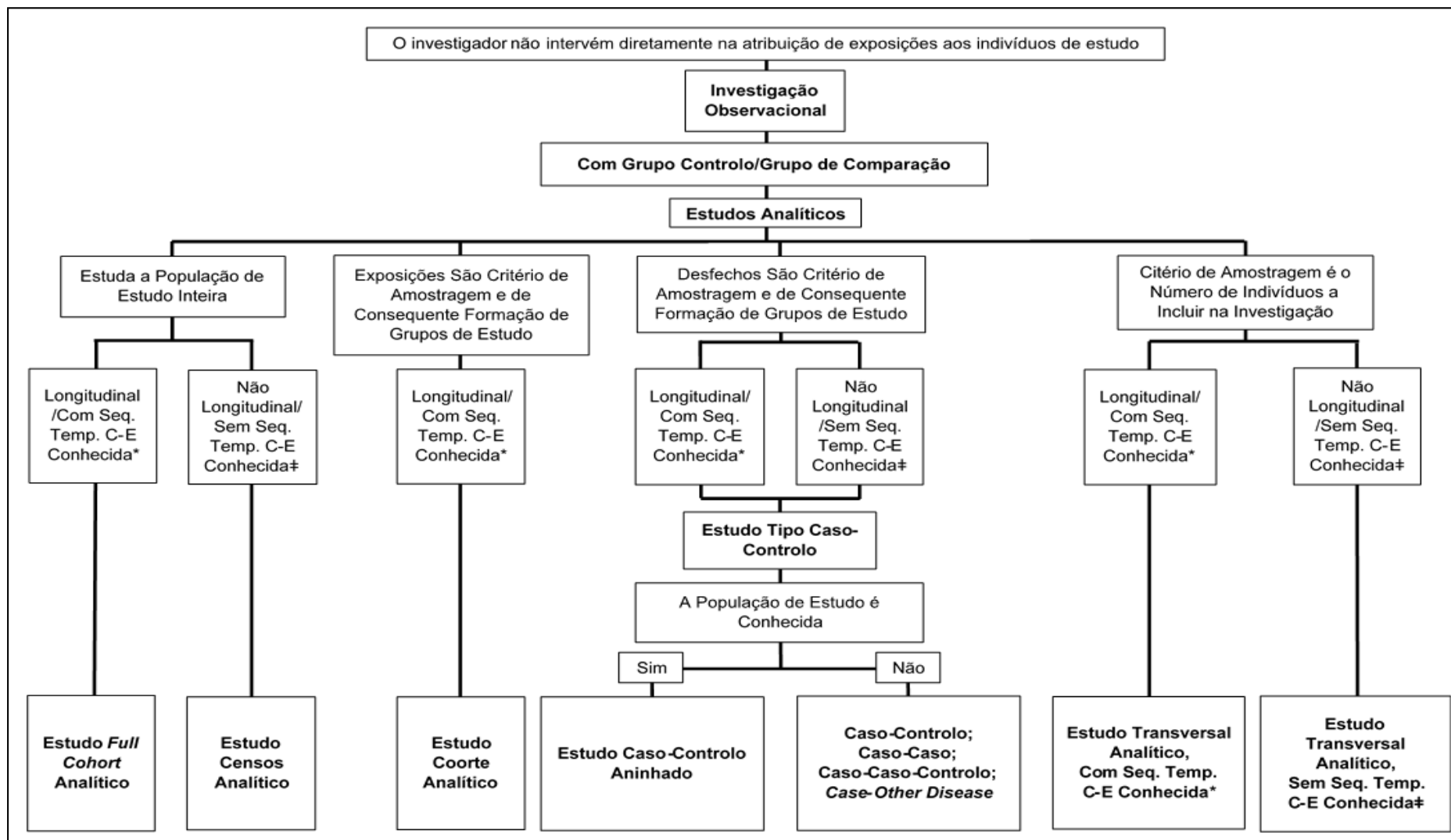


Figura 7-Fluxograma de classificação da investigação primária epidemiológica observacional analítica baseada no indivíduo por desenhos de estudo.

Legenda: *Com Seq. Temp. C-E Conhecida=Com Sequência Temporal Causa Efeito Conhecida; #Sem Seq. Temp. C-E Conhecida=Sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida.



Figura 8-Fluxograma de classificação da investigação epidemiológica observacional baseada no indivíduo em contexto temporal.

7.1. Dimensões de classificação dos tipos de investigação/estudos

A metodologia de classificação e categorização dos diferentes tipos de investigação científica enquadra-se em diferentes dimensões de catalogação e estruturação.

Existem 6 dimensões principais nas quais a investigação/estudos científicos são enquadrados. Os estudos podem ser: experimentais/intervencionais ou observacionais/não intervencionais; analíticos ou descritivos; longitudinais ou não longitudinais/transversais; basear-se em grupos ou no indivíduo; constituir investigação primária ou investigação secundária; designar-se quanto ao seu desenho de estudo.

7.1.1. Investigação tipo experimental/intervencional e investigação tipo observacional/não experimental

7.1.1.1. Investigação tipo experimental/intervencional

Estudos experimentais ou intervencionais, de uma forma genérica constituem o método de investigação científico mais sofisticado de todos (Patidar 2018).

Definem-se como uma abordagem em que a observação dos fenómenos em investigação se dá mediante condições controladas (Patidar 2018). Os desenhos de estudo contidos no método experimental incidem sobre a análise do efeito de variáveis independentes nas variáveis dependentes, onde as primeiras são manipuladas através de uma intervenção por parte do investigador e o seu efeito sobre as segundas é observado (Patidar 2018).

São o tipo de investigação em que o próprio investigador intervém em determinado momento no estudo (Thiese 2014) e atribui as exposições aos indivíduos sob investigação (Grimes and Schulz 2002). O investigador tem a possibilidade de alocar as exposições em estudo (frequentemente de forma aleatória) aos indivíduos em estudo (Christley and French 2018). Constitui-se em estudos, intervenções/experiências que envolvem uma tentativa de mudança das variáveis em estudo, num ou mais grupos de indivíduos (Bonita et al. 2006). Nos estudos experimentais o investigador pode influenciar os acontecimentos deliberadamente e investigar o efeito das intervenções através dos seus desfechos (Ersboll et al. 2004). Representa formas de investigação em que os indivíduos são afetados por intervenções realizadas pelo investigador e em que o efeito das mesmas é observado relativamente ao desfecho de interesse (Ersboll and Toft 2004).

7.1.1.2. Investigação tipo observacional/não experimental/não intervencional

Estudos observacionais inferem sobre exposições ou intervenções em sujeitos, onde estes são colocados em grupos com base na observação de características de interesse sem haver manipulação por parte do investigador (Carlson and Morrison 2009). O investigador não tem o poder de atribuição das condições de exposição aos indivíduos em estudo (Grimes and Schulz 2002), este mede/avalia/observa, mas não intervém (Mann 2003; Ersboll et al. 2004; Bonita et al. 2006). São também designados estudos não experimentais (Röhrig et al. 2009; Süt 2014). Não há execução de qualquer experiência ou método de intervenção por parte do investigador (Süt 2014); este não atua nos indivíduos, limitando-se a observar e averiguar relações naturais entre fatores/exposições e desfechos (Thiese 2014).

Estudos observacionais podem envolver uma observação direta dos indivíduos em estudo e recolha da respetiva informação pelo próprio investigador com propósitos de investigação (dados primários), ou basear-se em informação previamente recolhida por outras razões, por pessoas que não fazem parte da investigação, como por exemplo consulta de registos, bases de dados, etc (dados secundários) (Carlson and Morrison 2009). Constituem tipos de investigação orientada para a identificação de fatores de risco e estimar quantitativamente os efeitos de variáveis como causas contributivas para a ocorrência de determinada doença/desfecho. Os investigadores analisam doenças/desfechos que ocorrem de forma natural (os desfechos não são induzidos experimentalmente) nas populações, comparando grupos de indivíduos relativamente à ocorrência dos mesmos e à exposição ao fator de risco considerado (Thrusfield 2018).

A incapacidade de controlo das circunstâncias de exposição envolvidas nos indivíduos em estudo inerente aos estudos observacionais, reduz a sua validade quando comparados com os estudos experimentais (Christley and French 2018).

7.1.1.2.1. Notas e considerações sobre a investigação tipo observacional/não experimental/não intervencional

Thrusfield (2018) faz distinção entre estudos epidemiológicos e estudos “*survey*”. Este autor define os últimos como estudos de avaliação quantitativa que analisam agregados de unidades como por exemplo um grupo de animais. Neste modelo de investigação, geralmente contabiliza-se o número de indivíduos de determinado agregado ou amostra do mesmo e avaliam-se características específicas (presença de doenças, parâmetros produtivos, etc).

O mesmo autor explica que o termo “estudo” (*study*), se refere a qualquer tipo de investigação. Porém, em epidemiologia este termo geralmente é aplicado a investigações que incluem “grupos de comparação”. Embora um “*survey*” possa genericamente ser classificado como um “estudo”, é excluído do que se entende como “estudos epidemiológicos” pelo facto de envolverem investigações de carácter exclusivamente descritivo e não estabelecerem análises de comparação (necessitam de grupo de comparação/grupo controlo) como é característico dos estudos epidemiológicos. Contudo, no mesmo livro editado por este autor (Thrusfield 2018) e de onde as descrições anteriores para estudos epidemiológicos e tipo “*survey*” foram retiradas, Christley e French (2018) descrevem estudos epidemiológicos observacionais e contemplam formas deste tipo de estudos sem grupo controlo (estudos transversais descritivos).

Abramson e Abramson (2008) revelam uma noção diferente de estudos “*survey*” relativamente a Thrusfield (2018). Os primeiros entendem que o termo “*survey*” é sinónimo de estudos tipo observacional (estudos observacionais) e que podem conter grupo de comparação/grupo controlo (estudos observacionais analíticos) ou não (estudos observacionais descritivos).

Considerando as diferenças de noção de estudo “*survey*” entre Thrusfield (2018) e Abramson e Abramson (2008) e notando também alguma incoerência relativamente à forma como no mesmo livro de epidemiologia, diferentes autores entendem as características implícitas no conceito “estudos epidemiológicos”, neste trabalho adota-se a noção de Abramson e Abramson (2008) entendendo-se estudos observacionais e estudos tipo “*survey*” como sinónimos, sendo a designação utilizada “estudos observacionais”.

7.1.2. Investigação descritiva e investigação analítica

A categoria “estudos observacionais” principalmente em contexto epidemiológico, pode ser dividida em investigação tipo analítica ou investigação tipo descritiva (Christley and French 2018).

A investigação epidemiológica descritiva e analítica fornece informação sobre estados de saúde e as determinantes para a mesma, numa comunidade específica ou grupo de indivíduos (Abramson and Abramson 2008).

Estudos observacionais descritivos incidem sobre a frequência, história e componentes de determinados fatores/doença. Identificam padrões e tendências mas não a relação causa efeito da situação em questão (Parab and Bhalerao 2010); detetam problemas relacionados com questões de saúde ou doenças em particular. São orientados no sentido de dar resposta às perguntas “o que é?”, “onde é visto?”, “quando é visto?”, “em quem é observado?” (Süt 2014). Este tipo de investigação recorre a estatística descritiva permitindo calcular médias, rácios, frequências, distribuições e parâmetros populacionais (Süt 2014); limitam-se a descrever a ocorrência de doenças em populações, constituindo os primeiros passos da investigação epidemiológica (Bonita et al. 2006); caracterizam a população em variados traços como a ocorrência de doenças (Ersboll et al. 2004); descrevem situações e as circunstâncias inerentes aos fenómenos, como a distribuição de determinada doença numa população em relação à idade, sexo, região, raça, entre outros fatores (Abramson and Abramson 2008); são estudos observacionais sempre e descrevem características de doenças relacionadas com os indivíduos, lugar e tempo (Kooistra et al. 2009).

Christley e French (2018) definem estudos descritivos como estudos que se limitam a observar/registar exposições e/ou desfechos com o intuito de descrever as suas características, particularidades, padrões, etc; exploram os padrões e características das doenças e/ou dos fatores de exposição, sem avaliar formalmente a relação entre as mesmas e portanto não podem ser utilizados para responder/investigar questões/relações de causalidade. Conjuntamente com Grimes e Schulz (2002), definem-nos como estudos em que não existe grupo de comparação, resultando em evidências empíricas de causalidade fracas (Christley and French 2018).

Estudos epidemiológicos analíticos permitem conhecer/estudar a etiologia, fatores de prognóstico, história natural de doenças, o seu crescimento e desenvolvimento. Contribuem também para avaliações relativas à saúde, tanto de uma forma geral, como específica (Abramson and Abramson, 2008); são estudos geralmente conduzidos com o intuito de verificar uma ou mais hipóteses, nomeadamente, se determinada exposição constitui um fator de risco para determinada doença ou se uma intervenção/procedimento tem efeitos relativamente a uma doença/afeção ou outras (Parab and Bhalerao 2010). Estes tipos de estudo são realizados com o intuito de investigar etiologias e relações/associações causais (Parab and Bhalerao 2010); testam hipóteses sobre relações de causalidade entre exposições e desfechos (Kooistra et al. 2009); o objetivo dos estudos analíticos é identificar e avaliar as causas ou fatores de risco relacionados com doenças ou variáveis com influência no estado de saúde dos indivíduos (Song and Chung 2010); analisam relações entre o estado de saúde de indivíduos ou populações, entre outras variáveis (Bonita et al. 2006); pretendem identificar fatores de risco como causas possíveis de doença (Ersboll et al. 2004). Abramson e Abramson (2008) explicam-nos como estudos que podem ser utilizados para investigação de circunstâncias pontuais relativas a determinadas populações sobre as quais o investigador tem interesse, ou para extrair dados com aplicabilidade geral como por exemplo etiologias de doenças.

Christley e French (2018) referem estudos analíticos como investigações que exploram hipóteses relativas às causas das doenças e que apenas estes devem ser utilizados para investigar e estabelecer relações de causalidade. Juntamente com Grimes e Schulz (2002), referem que outra das características que os diferenciam dos estudos descritivos consiste no facto de se contrastar o grupo de indivíduos sobre o qual assenta a hipótese/questão de investigação, com um grupo de comparação. Apenas estudos que recorrem a um termo de comparação/grupos de comparação (estudos analíticos, estudos experimentais) estão aptos a avaliar associações causais (Grimes and Schulz 2002).

Enquanto os estudos descritivos são observacionais por natureza, os estudos analíticos podem ser observacionais ou experimentais (Ersboll et al. 2004; Abramson and Abramson 2008). Todos os estudos experimentais são analíticos (Abramson and Abramson 2008) (depende da definição de estudo experimental; consultar ponto 7.2.1.1.2.5.2.). A distinção entre estudo descritivo e analítico nem sempre é clara, por vezes, realizam-se estudos com propósitos comuns a ambos (Abramson and Abramson 2008).

7.1.2.1. Notas e considerações sobre estudos descritivos e analíticos

Em termos práticos, estudos descritivos não contêm grupo de comparação distinguindo-se dos estudos analíticos que o integram obrigatoriamente (Grimes and Schulz 2002). Estudos observacionais podem ser analíticos ou descritivos (Ersboll et al. 2004; Abramson and Abramson 2008). Embora Abramson e Abramson (2008) entendam que os estudos experimentais são sempre analíticos, o método de classificação de estudos aqui proposto, aplica a terminologia “estudo descritivo” e “estudo analítico” apenas à investigação tipo observacional, pelo facto de contemplar como investigação experimental modelos de investigação em que não existe grupo de comparação. Assim, as investigações observacionais são classificadas em função do seu desenho de estudo e complementarmente designadas como analíticas ou descritivas; no caso das investigações que se servem do método experimental sem recorrer a grupo controlo/grupo de comparação, utiliza-se o complemento classificativo “sem grupo controlo” (consultar ponto 7.2.1.1.2.).

Como se pode constatar no ponto anterior, estudos descritivos e analíticos podem ser descritos de várias formas. No entanto, de uma forma geral como referem Grimes e Schulz (2002) e Christley e French (2018), estudos descritivos fornecem dados empíricos fracos quanto a relações de causalidade, por não conterem um grupo de comparação. Apenas os estudos analíticos devem ser utilizados relativamente ao estabelecimento de relações de causalidade, sendo isto possível por recorrerem a um grupo de comparação (Grimes and Schulz 2002; Christley and French 2018).

O termo “grupo de comparação” pode gerar alguma confusão. Levanta a questão: grupo de comparação e grupo controlo é a mesma coisa?

Num estudo sem grupo controlo podemos encontrar grupos de indivíduos passíveis de serem interpretados e entendidos como “grupos de comparação”, por exemplo: uma investigação com apenas um grupo de indivíduos expostos a uma variável/fator de exposição, sem grupo controlo (indivíduos não expostos), é seguido ao longo do tempo para observar o aparecimento de determinado desfecho. No fim da investigação, no único grupo que existe (indivíduos expostos), existem sujeitos com desfecho e sem desfecho. A partir deste ponto podemos fazer comparações e estabelecer análises estatísticas entre os indivíduos com desfecho e sem desfecho. Ao comparar estes dois tipos de indivíduos (com desfecho e sem desfecho), forma-se um grupo que pode ser interpretado como “um grupo de comparação”.

Abramson e Abramson (2008) definem “grupo controlo” como um termo que, apesar de poder ter várias conotações, é geralmente utilizado para referir um grupo de indivíduos que serve para comparação com o grupo de estudo. Dizem que o termo “grupo controlo” geralmente difere do “grupo de estudo” relativamente à exposição em investigação (estudos coorte); ao desfecho em estudo (estudos caso-controlo); ou a uma exposição em teste (estudos experimentais).

Drummond e Reyes (2018) explicam que normalmente estes termos são utilizados como sinónimos. No entanto, existe realmente uma diferença técnica: grupos controlo são formados por indivíduos mediante uma amostragem aleatória numa população específica, já um grupo de comparação é formado recorrendo a uma amostragem de conveniência. Na investigação experimental, o adequado é a utilização de grupo controlo; já em estudos observacionais/não intervencionais, forma-se um grupo de comparação, selecionando-se indivíduos com determinadas características específicas ou ausência delas para contrastar com o grupo de estudo.

Posto isto, pode concluir-se que “grupos de comparação” e/ou “grupos controlo”, são selecionados de forma prévia e independente do resultado da investigação, o que não acontece no exemplo formulado. Concluindo, grupos controlo e grupos de comparação na prática servem a investigação e utilizam-se da mesma forma e com o mesmo propósito. O exemplo de estudo acima referido enquadra-se na investigação descritiva, visto que, apesar de no decorrer da investigação se formar um grupo que permite estabelecer comparações, como este só se forma no fim da investigação e não existe no início desta como termo de comparação para o grupo de estudo, o termo técnico “grupo controlo/grupo de comparação não se aplica”.

Por uma questão de simplificação, neste trabalho os termos “grupo controlo” e “grupo de comparação” são utilizados como sinónimos, não se fazendo qualquer distinção entre eles.

7.1.3. Investigação baseada em grupos e investigação baseada no indivíduo

Segundo Abramson e Abramson (2008), estudos analíticos (experimentais e observacionais) podem ser classificados em: estudos analíticos baseados no grupo, estudos analíticos baseados no indivíduo e estudos multinível.

Estudos epidemiológicos analíticos baseados no grupo incidem na comparação de populações ou grupos como entidade singular. Nestes encontramos os desenhos de estudo: ecológicos e estudos de tendência.

Estudos epidemiológicos analíticos baseados no indivíduo testam a hipótese de um fator causal específico ser determinante de uma doença/desfecho, medindo cada exposição individual relativamente ao fator em avaliação e a presença da doença/desfecho em cada indivíduo. Estes compreendem: estudos transversais, estudos coorte, estudos caso-controlo, entre outros.

Os estudos multinível integram características dos dois tipos de estudo anteriores.

Neste trabalho, o método criado para classificação e estruturação dos desenhos de estudo, engloba apenas estudos baseados no indivíduo, classificando-os como descritivos ou analíticos.

7.1.4. Investigação longitudinal e não longitudinal/transversal

Os estudos observacionais classificam-se quanto a uma dimensão temporal, podendo ser longitudinais ou não longitudinais/transversais.

Estudos não longitudinais ou transversais são entendidos como tipos de investigação em que o fator tempo não é propriamente considerado. Ao contrário dos estudos longitudinais, fornecem informação sobre determinada situação relativa a apenas um único ponto temporal. São considerados e chamados estudos simultâneos, instantâneos ou de prevalência (Abramson and Abramson 2008). Em estudos não longitudinais/transversais, toda a informação colhida para estudo refere-se ao mesmo momento no tempo. Estes constituem basicamente uma fotografia da situação/circunstâncias/condições da população/indivíduos em estudo relativamente às variáveis de doença, de exposição ou ambas, num ponto temporal específico (Rothman 2012).

Estudos observacionais longitudinais são realizados com recurso a informação relativa a condições/situações que se alteram ao longo do tempo. Incluem informação referente a diferentes pontos temporais relativamente aos indivíduos ou grupos de indivíduos em causa (Abramson and Abramson 2008); investigam mudança (Abramson and Abramson 2008). As observações são feitas em mais que um momento num período de tempo (Ersboll et al. 2004). São estudos que acompanham a separação temporal entre a exposição dos indivíduos a um fator ou fatores causais e determinado desfecho/doença (Thrusfield 2018).

No conceito “estudo longitudinal” está implícita a premissa de que uma determinada situação ou ação causal de exposição, ocorre antes do desenvolvimento da doença e que esta ocorre como consequência da exposição (Rothman 2012).

Genericamente e frequentemente, estudos longitudinais são posteriormente divididos em estudos prospetivos e estudos retrospectivos. Estas designações não foram adotadas pelo método de classificação de estudos aqui proposto. Recorreu-se antes à nomenclatura descrita por Abramson e Abramson (2008), sendo as investigações tipo observacional classificadas em:

- Estudos concorrentes-estudam os fenómenos em questão à medida que estes vão ocorrendo no tempo em que decorre a investigação (Abramson and Abramson 2008);

- Estudos históricos-estudam fenómenos que já ocorreram antes da investigação se ter iniciado (Abramson and Abramson 2008);

- Estudos proleptivos-utilizam informação relativa aos indivíduos em estudo, extraída primeiramente no decorrer da investigação (Abramson and Abramson 2008);

- Estudos retroleptivos-utilizam informação relativa aos indivíduos em estudo, extraída anteriormente à investigação ter tido início. Esta é recolhida por motivos alheios à investigação, por intervenientes não ligados aos estudos que a utilizam (por exemplo: clínicos, entrevistas aos donos, outros estudos, etc). A informação usada encontra-se normalmente em registos de clínicas, hospitais, bases de dados, entre outras fontes (Abramson and Abramson 2008).

No método de classificação de estudos proposto, relativamente ao *timing* de ocorrência de desfechos em relação ao momento de início da investigação, os estudos são classificados como concorrentes, históricos ou concorrentes+históricos. Estudos classificados como concorrentes+históricos, integram uma componente histórica e concorrente em simultâneo, incluindo casos/desfechos já existentes quando a investigação se inicia e casos/desfechos que se desenvolvem no decorrer da investigação. Quanto ao *timing* de recolha/registo da informação relevante para a investigação, os estudos são classificados como proleptivos, retroleptivos ou mistos. Estudos mistos complementam informação extraída e registada antes do início do estudo, com dados recolhidos e originados no decorrer da investigação.

Rothman (2012), ao descrever o conceito de estudo longitudinal e não longitudinal/transversal, explica que estes conceitos têm implícito que em determinado estudo,

o fator de exposição considerado “causa” precede o desfecho/efeito. Nas regras de causalidade de Evans (1976), está implícito que os fatores estudados como “causas” têm de preceder os fenómenos considerados “efeito”. Neste trabalho e proposta de método de classificação da investigação científica, o conceito longitudinal/não longitudinal é aplicado no sentido de identificar estudos que apresentam uma sequência temporal/cronologia causa-efeito definida e clara, dos que não o fazem.

Existem estudos tradicionalmente considerados como longitudinais em que esta cronologia causa-efeito pode não ser estabelecida ou não é propriamente verificada (por exemplo estudos caso-controlo; consultar ponto 7.2.1.2.5.1.1), e vice-versa (caso dos estudos transversais; consultar ponto 7.2.1.2.1.1).

Posto isto, no método aqui proposto, todos os estudos tipo observacional para além de classificados como descritivos ou analíticos; concorrentes, históricos ou concorrentes+históricos; proleptivos, retroleptivos ou mistos; são ainda complementarmente classificados como longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida ou não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida.

7.1.4.1. Notas e considerações sobre a investigação longitudinal e não longitudinal/transversal

Existe alguma confusão relativamente à utilização e significado dos termos prospetivo e retrospectivo. Esta situação é explicitamente mencionada por Bonita et al. (2006); Vandembroucke et al. (2007); Abramson e Abramson (2008); e Thrusfield (2018).

As designações e conceitos “estudos longitudinais prospetivos” ou “retrospectivos” são entendidas e interpretadas de várias formas. Isto não só gera inconsistências na sua utilização, como também na compreensão das características dos estudos assim classificados/catalogados.

De seguida, são referidas algumas formas de como os conceitos de estudo prospetivo e estudo retrospectivo são entendidos:

- Estudos prospetivos são por vezes utilizados como sinónimo de estudos coorte e estudos retrospectivos como sinónimo de estudos caso-controlo (Vandembroucke et al. 2007; Thrusfield 2018);

- Estudos prospetivos e retrospectivos referem-se ao “*timing*” da geração de dados relativamente à iniciativa de fazer um estudo em que estes são necessários (Vandembroucke et al. 2007; Thrusfield 2018). Neste caso estudos prospetivos extraem informação sobre exposições e desfechos no decorrer do estudo; estudos retrospectivos utilizam informação previamente extraída num contexto alheio à investigação.

- Distinção entre estudos caso-controlo prospetivos e retrospectivos consoante a existência ou não, de dados relativos à exposição dos indivíduos no momento em que o grupo de casos é selecionado (Vandembroucke et al. 2007).

- Estudos prospetivos consistem em estudos que partem da causa para o efeito, como acontece com os estudos coorte e estudos retrospectivos são estudos que partem do efeito para a causa, sendo o caso dos estudos caso-controlo (Thrusfield 2018).

- Podem ainda referir-se ao momento em que o estudo se inicia relativamente aos acontecimentos. Estudos prospetivos acontecem ao mesmo tempo que os eventos de interesse ou antes de existir o desfecho; estudos retrospectivos iniciam-se depois dos eventos, desfecho e exposições ocorrerem (Esene et al. 2014). Aqui, prospetivo é sinónimo de “estudo concorrente” e retrospectivo é sinónimo de “estudo não concorrente/histórico” (Abramson and Abramson 2008; Thrusfield 2018).

Para evitar erros de interpretação e enviesamentos na compreensão dos desenhos de estudo observacionais, tendo em conta que estes termos são fonte de grande confusão, Bonita et al. (2006) mencionam que estes devem ser evitados. De igual forma as “STROBE *guidelines*” por intermédio de Vandembroucke et al. (2007), também desaconselham vivamente a sua utilização. Explicam que estes conceitos estão mal definidos e por essa razão as “STROBE *guidelines*” não os utilizam nem recorrem a formas alternativas dos mesmos. Assim, apelam aos autores no caso de os utilizarem, para explicarem claramente o que pretendem sinalizar com a sua aplicação e não se coibam de descrever convenientemente a metodologia utilizada na recolha de dados inerentes às investigações que conduzem.

Outra questão relaciona-se com o facto de os termos “prospetivo” e “retrospectivo” serem muitas vezes descritos e apresentados de uma forma que pode levar a interpretar que os mesmos remetem para a maneira como estudos observacionais se relacionam com o fator tempo (estudos longitudinais). No entanto, nos seus significados o fator tempo não está necessariamente implícito. Por exemplo: se considerarmos que prospetivo e retrospectivo remetem para o “*timing*” da geração de dados relativamente ao momento em que o estudo é realizado, ou de outra forma, que se referem ao momento em que o estudo se inicia relativamente aos acontecimentos, de maneira nenhuma está implícito que o estudo considera o fator tempo na sua investigação. Deste modo, um estudo transversal ou seja, não longitudinal, que por definição não integra o fator tempo, pode perfeitamente ser classificado como prospetivo ou retrospectivo. Thiese (2014) por exemplo, refere que estudos transversais são retrospectivos por natureza.

Incidindo sobre este problema e considerando a multiplicidade de termos e significados utilizados a pretexto da componente longitudinal dos estudos, Abramson e Abramson (2008), para além de sugerirem o abandono dos termos prospetivo e retrospectivo, propõem uma forma alternativa de classificar os estudos observacionais longitudinais. Estes explicam que a distinção entre estudos transversais e longitudinais depende exclusivamente do facto destes considerarem informação relativa a mais que um ponto no tempo ou apenas a um momento.

O facto de um estudo se basear em informação previamente registada por motivos alheios ao mesmo, ou ser gerada no decorrer do estudo; o facto de um estudo acompanhar os eventos sob investigação, ou decorrer depois destes terem acontecido, não tem qualquer relevância e pertinência de se relacionar com o conceito de “estudo longitudinal/não longitudinal/transversal”

Estas questões levaram os autores a fazerem uma separação classificativa relativamente ao momento em que a investigação é realizada e ao momento em que é gerada a informação utilizada pela mesma. Segundo os mesmos, um estudo “concorrente” designa uma investigação que ocorre ao mesmo tempo que os eventos em estudo e um estudo “histórico” designa uma investigação que se inicia depois dos eventos em estudo terem ocorrido. Separadamente, se o estudo utilizar informação gerada no passado (antes do início da investigação) deverá designar-se “retroletivo”, se utilizar informação gerada após início do estudo e a propósito do mesmo, então deverá chamar-se “proletivo”.

Apesar da utilização destas formas de classificação dos estudos ser desaconselhada por Vandembroucke et al. (2007) nas STROBE *guidelines*, neste trabalho propõe-se a nomenclatura proposta por Abramson e Abramson (2008).

Neste trabalho entende-se que do ponto de vista do escrutínio da força de evidência e da validade dos estudos, é necessário fazer a distinção entre: estudos com sequência temporal causa-efeito conhecida, daqueles em que isto não acontece; entre investigações que recolhem casos enquanto a investigação decorre (no presente do estudo), de investigações que utilizam casos que ocorreram anteriormente à mesma (no passado relativamente ao início

da investigação); entre estudos que geram a informação necessária à investigação no decorrer da mesma (tendem a extraí-la de forma mais precisa e enquadrada no âmbito da investigação em questão), de estudos que utilizam informação recolhida por agentes alheios aos estudos e que não a extraem e registam com propósitos de estudo ou da investigação em concreto.

Por estas razões, o método de classificação aqui proposto recorre aos termos: concorrente, histórico, concorrente+histórico; proletivo, retroletivo, misto; longitudinal/com sequência temporal causa efeito conhecida, não longitudinal/sem sequência temporal causa efeito conhecida.

7.1.5. Investigação primária e investigação secundária

A classificação dos estudos científicos e respetivos desenhos de estudo em ciências médicas, de uma forma genérica, seguindo Röhrig et al. (2009) e Kapoor (2016), divide-se primariamente em: investigação primária e investigação secundária. Segundo estes autores a investigação primária constitui a investigação propriamente dita como por exemplo estudos clínicos/experimentais, enquanto a investigação secundária consiste no estudo, análise e consolidação de investigações previamente existentes, como é o caso das revisões, revisões sistemáticas e meta-análises.

Sintetizando, a investigação primária engloba as investigações/estudos propriamente ditos. Nesta, o investigador recolhe informação sobre a questão a investigar, através da elaboração de experiências ou consulta de bases de dados/fontes de informação, com o objetivo de gerar dados baseando-se na práxis. A informação obtida é sujeita a tratamento, com o fim de dar resposta ou avançar/constituir conhecimento relativo à questão de investigação. Quanto à investigação secundária, esta recorre a estudos já existentes e a informação previamente formulada pelos mesmos, utilizando-a nos seus propósitos.

7.1.5.1. Investigação Primária

Dentro da investigação primária existem três divisões principais na classificação dos estudos/investigação: investigação básica, investigação clínica, e investigação epidemiológica (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

A investigação básica divide-se em: teórica e aplicada; a investigação clínica e investigação epidemiológica dividem-se em 2 ramos: investigação experimental ou intervencional e investigação observacional ou não intervencional (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

7.1.5.1.1. Investigação Básica

Por investigação básica, entende-se investigações que incidem num plano fundamental do conhecimento. Representam um tipo de investigação que se dedica a constituir teorias, investigar, descobrir, compreender fenómenos e princípios através dos quais a natureza e o universo operam a nível fundamental.

A investigação básica intervém mediante experiências em animais, estudos no âmbito celular, genética, bioquímica, fisiologia e desenvolvimento de materiais (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

Este ramo da investigação primária divide-se em duas categorias: investigação básica aplicada e investigação básica teórica (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016). Os campos de investigação relativos à investigação básica teórica e aplicada estão discriminados na figura 3.

Embora bem definidos conceptualmente, na prática é por vezes difícil diferenciar os diferentes tipos de investigação básica aplicada, sendo frequente a coexistência das suas subclassificações e noções no mesmo estudo (por exemplo: alguns estudos celulares são também estudos bioquímicos).

7.1.5.1.2. Investigação Clínica

A Investigação clínica agrega estudos no âmbito de diagnóstico, prognóstico, terapêutica, manifestações clínicas e farmacológicas de fármacos, os seus efeitos, farmacocinética, farmacodinâmica, fornecendo evidências da sua segurança, eficácia e aplicabilidade (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016). Esta vertente de investigação também abrange o estudo de aparelhos/máquinas, procedimentos cirúrgicos e psicoterapêuticos (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

A investigação clínica divide-se em dois grupos: estudos experimentais ou intervencionais e estudos observacionais ou não intervencionais (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

7.1.5.1.2.1. Investigação clínica experimental/intervencional

Como a investigação clínica remete geralmente para estudos relacionados com terapêutica, testes a fármacos e respetivos efeitos em pacientes, a investigação clínica experimental consiste frequentemente nos chamados "*clinical trials*" (ensaios clínicos), (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016; Thrusfield 2018).

A palavra "*trial*" é normalmente utilizada como sinónimo de experimentação epidemiológica. A experimentação epidemiológica é frequentemente conduzida num contexto clínico, com o objetivo de avaliar qual o tratamento melhor para determinada doença. Este tipo de estudos é conhecido por "*clinical trials*" (Rothman 2012).

Os testes clínicos consistem em estudos sistemáticos em espécies ou categorias de espécies, nos quais o objetivo é investigar procedimentos e efeitos de profilaxia ou terapêutica. Em medicina veterinária incidem tanto sobre a melhoria de processos produtivos, como melhoria relativamente a estados de doença. Nos seus procedimentos podem ser investigados técnicas cirúrgicas, modificações de manejo, alterações na abordagem de doenças e administração de fármacos com intuito profilático ou terapêutico. Quando são executados com fins de estudo de efeitos de fármacos, os testes clínicos incidem principalmente sobre farmacocinética e farmacodinâmica (Thrusfield 2018).

Os testes clínicos, quando aplicados ao estudo de administração de fármacos, são classificados cronologicamente em quatro fases: estudos clínicos fase I, fase II, fase III e fase IV (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016; Thrusfield 2018).

Os tipos de desenho de estudo e metodologia utilizada na investigação clínica experimental/intervencional são abordados em pormenor no ponto 7.2.1.1.

Os desenhos de estudo/modelos de investigação relativos à investigação experimental/intervencional são transversais ao contexto epidemiológico e clínico.

7.1.5.1.2.2. Investigação clínica observacional/não intervencional

Estudos clínicos observacionais/não intervencionais, são normalmente realizados através da observação de pacientes perante determinada terapia ou procedimento, o qual é orientado pelos clínicos que acompanham/tratam o caso e não pelos investigadores interessados em estudar os casos ou matérias envolvidas (Röhrig et al. 2009).

Exemplificando, em estudos observacionais clínicos de terapêutica, em que os investigadores pretendem comparar dois tipos de abordagem terapêutica diferente, estes procuram pacientes que estejam a fazer determinada terapia sob aconselhamento do clínico que acompanha o caso, que nada tem a ver com a investigação, e comparam com outros pacientes sujeitos a uma terapia diferente na qual o clínico que a orienta, de igual forma, nada tem a ver com a investigação (Röhrig et al. 2009).

Dentro dos estudos clínicos, o grupo de estudos observacionais abrange: estudos de terapêutica, estudos de prognóstico, estudos de diagnóstico, estudos observacionais relativos à utilização de fármacos, análise de dados secundários, estudos série de casos, e estudos relato de casos (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

Os tipos de desenho de estudo e metodologia utilizada na investigação clínica observacional/não intervencional são abordados em pormenor no ponto 7.2.1.2.

Os desenhos de estudo relativos à investigação observacional/não intervencional são transversais ao contexto epidemiológico e clínico.

7.1.5.1.3. Investigação Epidemiológica

A investigação epidemiológica estuda/investiga a distribuição de doenças em determinada população, a sua frequência, as suas alterações ao longo do tempo e respetivas causas/fatores de risco (Röhrig et al. 2009).

Tal como a investigação clínica, a investigação epidemiológica desdobra-se nas categorias: investigação experimental/intervencional e investigação observacional/não intervencional (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

7.1.5.1.3.1. Investigação epidemiológica experimental/intervencional

Estão descritos vários tipos de investigação dentro do campo da epidemiologia. Um deles é a investigação epidemiológica experimental (Thrusfield 2018).

A epidemiologia experimental em veterinária consiste em observar e analisar dados relativos a grupos de animais passíveis de ser selecionados, nos quais os investigadores conseguem alterar/manipular fatores associados a esses mesmos grupos. Uma das componentes com grande importância na abordagem experimental consiste na capacidade de controlo sobre os grupos de indivíduos envolvidos (Thrusfield 2018).

Este tipo de investigação dá-se nos moldes descritos no ponto 7.1.1.1.

Os modelos de investigação experimental podem basear-se no indivíduo, no grupo, ou ser multinível (descrito no ponto 7.1.3.). Todos os estudos experimentais abrangidos e classificados neste trabalho enquadram-se na categoria de estudos experimentais baseados no indivíduo.

Dentro da categoria “investigação experimental” existem diferentes tipos de desenhos de estudo. Estes são descritos no ponto 7.2.1.1.

7.1.5.1.3.2. Investigação epidemiológica observacional/não intervencional

Tal como a investigação epidemiológica experimental/intervencional, estudos observacionais observam e analisam dados relativos a grupos de animais passíveis de ser selecionados, no entanto, os investigadores não têm a possibilidade de manipular as variáveis em estudo e fatores associados (ver ponto 7.1.1.2.). Por não permitirem controlo sobre as exposições e circunstâncias que envolvem os fenómenos observados nos indivíduos de estudo, a sua validade é inferior aos estudos experimentais (Christley and French 2018).

Os estudos epidemiológicos observacionais/não experimentais/não intervencionais, podem ser: analíticos ou descritivos (consultar ponto 7.1.2); longitudinais ou não longitudinais/transversais (ver ponto 7.1.4); basear-se no indivíduo, no grupo ou ser multinível (descrito no ponto 7.1.3). Todos os estudos observacionais abrangidos e classificados neste trabalho são baseados no indivíduo.

A investigação observacional inclui vários tipos de desenhos de estudo. Estes são descritos no ponto 7.2.1.2.

7.1.6. Desenhos de estudo

Os desenhos de estudo/investigação constituem o modelo sobre o qual assenta a metodologia de estudo/investigação. Existem várias formas de proceder à obtenção de dados, analisar os indivíduos/populações e de tratar os dados/resultados consequentes das investigações. Diferentes desenhos de estudo/investigação têm por base características intrínsecas diferentes. Estas condicionam a maior parte das vezes o tipo de análises e medidas que podem ser obtidas nos diferentes modelos de investigação, assim como os diferentes níveis de validade relativa e força de evidência (Budsberg 2017).

7.2. Classificação e nomenclatura dos desenhos de estudo

7.2.1. Investigação primária

7.2.1.1. Desenhos de estudo em investigação experimental/intervencional

Os desenhos de estudo que se seguem são de utilização comum à investigação experimental/intervencional clínica e epidemiológica.

A investigação experimental compreende duas categorias principais de modelos de investigação/desenhos de estudo: investigação experimental verdadeira; investigação quasi-experimental.

7.2.1.1.1. Investigação experimental verdadeira/estudos RCT (*Randomized Controlled Trials*)

Os estudos experimentais verdadeiros são vulgarmente conhecidos por estudos RCT (*Randomized Controlled Trials*).

Nos estudos RCT, os investigadores têm controlo absoluto sobre variáveis externas, tornando-se possível prever com confiança que o desfecho observado se deve à manipulação da variável independente (Patidar 2018). São considerados o tipo de estudo mais eficaz e podem provar de forma confiável relações de causalidade entre variáveis (Thompson and Panacek 2006).

A Investigação experimental verdadeira assenta em três componentes chave: manipulação, controlo e aleatoriedade (Patidar 2018).

A manipulação consiste num controlo consciente da variável independente pelo investigador através de intervenções ou tratamentos, permitindo a observação do efeito que exerce sobre a variável dependente de interesse (Patidar 2018).

Por controlo entende-se o domínio sobre variáveis externas que podem exercer efeito sobre a variável dependente de interesse e utilização de um grupo controlo como termo de comparação relativamente ao grupo experimental (Patidar 2018).

A aleatoriedade garante que todos os indivíduos em estudo têm igual probabilidade de integrar tanto o grupo experimental como o grupo controlo. O seu efeito de distribuição e homogeneização das características dos indivíduos pelos grupos experimental e de controlo, dispersa a variabilidade de características existentes nos diferentes indivíduos em estudo pelos grupos de investigação (Patidar 2018). Este procedimento permite eliminar enviesamentos sistémicos (Patidar 2018), enviesamentos de seleção na alocação de indivíduos pelos grupos de estudo (Higgins et al. 2017), distribuir e homogeneizar variáveis confundidoras principalmente quando desconhecidas (Harris et al. 2006; Christley and French 2018), assegurar validade interna e reduzir/eliminar o efeito de variáveis externas (confundidoras) nas variáveis dependentes (Patidar 2018).

Este tipo de investigação pode ainda recorrer a técnicas como “*blinding*” ou “*double blinding*”, a fim de aumentarem a sua validade interna. As técnicas de “*blinding*” permitem eliminar enviesamentos de performance e de deteção. Estas técnicas consistem no desconhecimento tanto por parte dos investigadores como dos indivíduos intervencionados sobre quem foi intervencionado ou a forma como o foi. Desta maneira, impede-se que o conhecimento prévio dos procedimentos realizados possa ter influência no desfecho, na sua aplicação (enviesamentos de performance) ou na etapa de avaliação e medição dos resultados nos indivíduos (enviesamentos de deteção) (Higgins et al. 2017).

Quando apenas os investigadores ou indivíduos de estudo desconhecem a intervenção realizada, o estudo recorre a “*single blinding*”; quando tanto investigadores como indivíduos intervencionados desconhecem o procedimento que operam ou a que são sujeitos, o estudo recorre a “*double blinding*” (Higgins et al. 2017; Thrusfield, 2018).

Existem diferentes modelos de estudo RCT/investigação experimental verdadeira. São exemplo os estudos: “*Post-test only*”; “*Pretest, post-test only*”; “*Solomon 4 groups*”; “*Factorial*”; “*Randomized block*”; “*Crossover*” (Patidar 2018).

7.2.1.1.2. Investigação experimental quasi-experimental

Existem várias definições para o conceito “estudo quasi-experimental”. A variedade de definições e as questões que esta diversidade levanta, são abordadas nos pontos: 7.2.1.1.2.5.1 e 7.2.1.1.2.5.1.2.

O conceito adotado neste trabalho e respetivo método de classificação relativamente a este termo é o definido por Harris et al. (2006), integrado e articulado com as conceções de Patidar (2018).

Estudos quasi-experimentais são modelos de investigação experimental (Patidar 2018) que avaliam o efeito de intervenções sem recorrer ao método de aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos diferentes grupos de estudo (Harris et al. 2006). Tal como na investigação experimental verdadeira, a investigação experimental quasi-experimental envolve intervenção e manipulação da variável independente com o objetivo de observar o seu efeito sobre a variável dependente de interesse (Patidar 2018). À semelhança dos

estudos tipo RCT, estes modelos de investigação pretendem demonstrar relações de causalidade entre as variáveis respetivas à intervenção e desfecho (Harris et al. 2006). Contudo, a ausência de aleatoriedade nos desenhos de estudo quasi-experimentais constitui uma grande fraqueza. As associações identificadas e estabelecidas neste tipo de estudos, apoiam-se no facto de a intervenção preceder o desfecho e de se poder demonstrar que o mesmo varia estatisticamente com a intervenção (Harris et al. 2006).

Segundo Harris et al. (2006), este tipo de modelo de investigação divide-se em quatro categorias principais, todas elas sem utilização de aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos diferentes grupos de estudo: desenhos de estudo sem utilização de grupo controlo; desenhos de estudo com grupo controlo mas sem pré-teste (ou seja, sem avaliação prévia do estado/manifestação/situação da variável dependente antes da intervenção); desenhos de estudo com grupo controlo e recurso a análise pré-teste; desenho de estudo *interrupted time-series design*.

A ausência de aleatoriedade torna os estudos muito vulneráveis a enviesamentos, nomeadamente os de seleção (Grimes and Schulz 2002; Reeves et al. 2011; Higgins et al. 2017), cria grupos de estudo provavelmente incomparáveis (Reeves et al. 2011) e decresce a sua validade (Patidar 2018; Christley and French 2018).

7.2.1.1.2.1. Estudos quasi-experimentais sem grupo controlo

Constituem modelos de investigação intervencional sem recurso a grupo controlo. Existem formas variadas de execução deste tipo de modelo de investigação: estudos sem pré-teste; com pré-teste e pós-teste; com pré-teste duplo, entre outros (Harris et al. 2006).

A ausência de grupo controlo cria múltiplas ameaças à validade interna (Harris et al. 2006) e praticamente nulifica a sua capacidade para estabelecimento de relações de associação e causalidade entre variáveis (Christley and French 2018). De igual forma, a ausência de pré-teste exprime-se num decréscimo da validade interna dos estudos (Harris et al. 2006).

Este conjunto de desenhos de estudo são os mais fracos dentro da investigação tipo quasi-experimental (Harris et al. 2006).

7.2.1.1.2.2. Estudos quasi-experimentais com grupo controlo sem recurso a pré-testes

Consistem em modelos de investigação quasi-experimental em que apesar de se servirem de um grupo controlo, não fazem uma pré-avaliação dos parâmetros em análise nos indivíduos em estudo, examinando-os apenas pós-intervenção (pós-teste), característica essa que compromete a sua validade interna (Harris et al. 2006).

A utilização de grupo de comparação ajuda a prevenir algumas ameaças à validade, nomeadamente permitir fazer ajustamento de variáveis confundidoras. Ainda assim, a alocação não aleatória dos indivíduos pelos grupos de estudo e ausência de pré-testes nos mesmos, não permite caracterizar as alterações pós intervenção no grupo de estudo, nem garante que as alterações verificadas entre grupos pós intervenção, se devem a esta ou à ação de variáveis/fatores confundidores (Harris et al. 2006).

7.2.1.1.2.3. Estudos quasi-experimentais com grupo controle e pré-testes/estudos NRCT (*Non-Randomized Controlled Trials*)

São modelos de investigação intervencional quasi-experimental com recurso a grupo controle, em que se fazem pré-análises dos parâmetros em avaliação antes da intervenção e depois da mesma (um pré-teste ou mais, geralmente um pós-teste), a fim de verificar o efeito da variável independente (intervenção) nos indivíduos de estudo (Harris et al. 2006; Patidar 2018).

A existência de pré-testes nos grupos de estudo permite avaliar alguma comparabilidade entre eles. Assim, caso os grupos de estudo sujeitos à intervenção sejam semelhantes nos parâmetros avaliados nos pré-testes, pode assumir-se que a probabilidade de existência de variáveis confundidoras importantes diferentes entre eles diminui (Harris et al. 2006).

A utilização de grupo de comparação e pré-testes contribui para o acréscimo de validade nestes desenhos de estudo, porém, a inexistência de mecanismos aleatórios na alocação de indivíduos, torna-os mesmo assim, atreitos a fatores confundidores e a enviesamentos de seleção (Harris et al. 2006).

7.2.1.1.2.3.1. Notas e considerações sobre os estudos quasi-experimentais NRCT

Os estudos quasi-experimentais com grupo controle, pré-teste e pós-teste, podem assumir diferentes designações. Este tipo de desenho de estudo é vulgarmente conhecido por “*Non-Randomized Controlled Trial*” (estudos NRCT) (Reeves et al. 2011; Grimes and Schulz 2002) ou “*Nonrandomized control group design*” (Patidar 2018). Apesar de os nomes diferirem, entende-se que fazem menção ao mesmo desenho de estudo.

Harris et al. (2006) não denominam estudos quasi-experimentais com grupo controle, pré-teste e pós-teste como estudos NRCT, no entanto, segundo Patidar (2018) essa é a definição de estudos “*Nonrandomized control group design*”.

Reeves et al. (2011) e Grimes e Schulz (2002) são mais generalistas. Estes consideram o referido modelo de investigação como “experimental”, sendo entendido como investigação tipo NRS (*Non-Randomized Studies*) pelos primeiros. Ambos os autores definem estes desenhos de estudo como modelos de investigação nos quais não existe aleatoriedade de alocação de indivíduos pelo grupo experimental e grupo controle, não fazendo no entanto, qualquer menção a pré-testes (ou seja, provavelmente para estes autores, os “estudos quasi-experimentais com utilização de grupo controle sem recurso a pré-teste”, também entram na categoria de investigação “estudos NRCT”).

Neste trabalho, com o intuito de se fazer uma diferenciação clara entre os diferentes tipos de investigação experimental quasi-experimental, segue-se a definição proposta por Harris et al. (2006) e Patidar (2018). Posto isto, estudos NRCT são entendidos como estudos intervencionais que recorrem a grupo controle, não integram mecanismos de alocação aleatória de indivíduos pelos diferentes grupos de estudo e recorrem a análise dos parâmetros em estudo antes e após intervenção (com pré-teste e pós-teste).

7.2.1.1.2.4. Estudos quasi-experimentais ITS (*Interrupted Time-Series*) e CITS (*Controlled Interrupted Time-Series*)

Estudos “*interrupted time-series*” são modelos de investigação que não recorrem a métodos de alocação aleatória dos indivíduos pelos grupos de estudo, onde são realizadas observações nos indivíduos em investigação múltiplas vezes, antes e depois de uma intervenção (múltiplos pré-testes e pós-testes), sem que estas sejam obrigatoriamente intercaladas por períodos de tempo iguais.

Neste modelo de estudo pode haver ou não grupo controlo, sendo os desenhos que o utilizam muito mais fortes (Harris et al. 2006) e com uma validade extremamente superior (Drummond and Reyes 2018). Quando este desenho de estudo não recorre a grupo controlo assume a designação: estudo *interrupted time-series* (ITS); quando no mesmo é incluído um grupo controlo, é designado: estudo *controlled interrupted-time-series* (CITS).

A execução de várias observações dos indivíduos em estudo espaçadas no tempo antes e após a intervenção, dá maior consistência a este modelo de investigação, permitindo um maior controlo sobre variáveis/fatores confundidores e fenómenos estatísticos de regressão à média (*regression to the mean*) (Harris et al. 2006; Drummond and Reyes 2018), contribuindo para uma maior força de evidência. Segundo Harris et al. (2006) os estudos “*interrupted time series*” constituem o desenho de estudo de maior qualidade entre a investigação quasi-experimental, em termos de capacidade para estabelecer relações de causalidade.

7.2.1.1.2.4.1. Notas e considerações sobre os estudos ITS e CITS

Existem várias designações e diferenças de conceção relativas aos desenhos de estudo “*interrupted time series*”/“*controlled interrupted time series*”.

Harris et al. (2006) definem estudos “*interrupted time-series design*” como um desenho de estudo intervencional onde é realizada uma cadeia de observações consecutivas igualmente espaçadas no tempo até à realização da intervenção e após a mesma. Na definição proposta pelos autores, a presença de grupo controlo não é uma condição necessária a este desenho de estudo, no entanto, afirmam que o mesmo se torna mais forte quando recorre a um.

Drummond e Reyes (2018), definem “*interrupted time series design*” como modelos de investigação quasi-experimental onde são realizadas múltiplas observações da variável dependente antes e após a intervenção (*interruption*, traduzindo: interrupção), não fazendo qualquer referência ao tempo que as intercala. Descrevem que este modelo pode ou não conter grupo controlo/grupo de comparação, designando o primeiro caso como “*interrupted time series design with control group*” e o segundo como “*simple interrupted time series design*”. Realçam que a utilização de um grupo controlo aumenta a validade dos resultados. Explicam que, quando integram um grupo controlo, são também designados de “*multiple time series design*” por alguns autores, servindo esta designação para referir que a investigação inclui mais que um grupo de estudo.

Reeves et al. (2011) definem “*interrupted-time-series study*”, de forma semelhante a Harris et al. (2006) e Drummond e Reyes (2018), contudo, não os referem explicitamente como investigação intervencional. Os primeiros entendem que os “*interrupted-time-series study*” não contêm grupo controlo e quando na presença de um, assumem a designação

“*controlled interrupted-time-series studies*”. De forma igual a Drummond e Reyes (2018), não referem qualquer especificação quanto ao período de tempo entre observações.

Christley e French (2018), descrevem estudos “*time series*”. A definição deste tipo de estudos é praticamente igual à descrita por Harris et al. (2006) relativamente a estudos “*interrupted time-series design*”, no entanto à semelhança de Reeves et al. (2011), Christley e French (2018) não os especificam como estudos intervencionais, dando a entender que são executados num modelo de investigação observacional. Os mesmos autores descrevem explicitamente que, apesar de serem realizadas várias observações ao longo do tempo por períodos temporais apropriados, suficientes e geralmente iguais, estas não têm obrigatoriamente de ser igualmente espaçadas no tempo.

Da análise das definições apresentadas pelos autores referidos atrás, conclui-se que apesar de existirem diferenças na designação dos modelos de estudo definidos, genericamente os diferentes autores referem-se a desenhos de investigação fundamentalmente semelhantes. Posto isto, neste trabalho e proposta de método de classificação das diferentes formas de investigação científica, é adotado como termo designatório deste tipo de desenho de estudo a terminologia utilizada por Harris et al. (2006) e Reeves et al. (2011) (“*interrupted time series*” quando sem recurso a grupo controlo e “*controlled interrupted time series*” quando existe grupo controlo).

Relativamente à definição deste modelo de investigação, esta resulta da articulação das definições anteriormente descritas. Neste trabalho propõe-se que estudos *interrupted time series* sejam definidos como investigação tipo intervencional, quasi-experimental [como é definido por Harris et al. (2006) e Drummond e Reyes (2018)]; onde são realizadas múltiplas observações dos indivíduos em investigação, tanto antes da intervenção, como após [assim definido por Harris et al. (2006); Reeves et al. (2011); Drummond e Reyes (2018) e Christley e French (2018)]; e que as mesmas não têm por definição que ser intercaladas por períodos de tempo iguais [como descrito por Christley e French (2018) e omitido por Reeves et al. (2011) e Drummond e Reyes (2018)].

7.2.1.1.2.5. Notas e considerações sobre o termo “investigação experimental”

O significado do termo “Investigação experimental” nem sempre é utilizado da mesma maneira podendo assumir diferentes formas e características.

Shadish et al. (2002) fazem uma reflexão importante relativamente ao significado/conteúdo conceptual implícito no termo “investigação experimental”.

Abordando este assunto, os autores referidos descrevem aquilo que entendem ser uma “descrição moderna das experiências” (Shadish et al. 2002, p.12, tradução livre). Nesta descrição, explicam que alguns termos utilizados na descrição/catalogação da experimentação moderna estão definidos de forma clara e são consistentemente usados; outros são conceptualmente obscuros e utilizados de forma inconsistente.

7.2.1.1.2.5.1. Diferentes formas de classificação e interpretação dos termos “investigação intervencional/experimental” e conceitos/termos associados

Na bibliografia a respeito do termo “investigação tipo experimental” é comum encontrar os termos: investigação intervencional; investigação experimental; investigação experimental verdadeira; estudos RCT (*Randomized Controlled Trials*); investigação quasi-experimental e ainda, embora com menor frequência, investigação pré-experimental.

Como mencionado atrás, a forma como diferentes autores classificam a investigação tipo experimental, entendem os conceitos referidos e os enquadram numa matriz classificativa das diferentes formas de investigação, diverge substancialmente, sendo por vezes nebulosa e confusa.

Seguem-se alguns exemplos quanto a: a) definições de investigação/estudo experimental; b) formas de integração e relação classificativa dos termos e designações associados à investigação experimental.

a) Definições de investigação/estudo experimental:

-Jepsen et al. (2004); Drummond e Reyes (2018); Thrusfield (2018) e Privitera e Delzell (2019) entendem o conceito “investigação experimental” como sinónimo de estudo RCT (com intervenção, grupo controlo e aleatoriedade). Assim, estudos que não integrem a totalidade das características referidas não se enquadram na categoria “investigação/estudos experimentais”;

-Grimes e Schulz (2002); Martin et al (1987) e Carey et al. (2012), interpretam o conceito “investigação experimental” de forma diferente dos autores anteriores, entendendo-o simplesmente como: formas de investigação em que as exposições são alocadas pelo investigador, não sendo a aleatoriedade uma condição necessária para a sua definição. Grimes e Schulz (2002) explicam que a “investigação/estudos experimentais” se divide em estudos RCT e NRCT;

-Ersboll e Toft (2004); Bonita et al. (2016) e Christley e French (2018) consideram o termo “investigação experimental” como sinónimo de “investigação intervencional”, constituindo-se em modelos de investigação em que há intervenção direta do investigador e grupo controlo;

-Pfeiffer (2002) e Thiese (2014) também entendem “investigação experimental” como sinónimo de “investigação intervencional”, contudo, ao contrário dos autores anteriores, não sublinham a existência de grupo controlo como condição necessária para a sua definição;

-Shadish et al. (2002) e Abramson e Abranson (2008) definem “investigação experimental” como estudos em que a intervenção é deliberada pelo investigador. Caso a mesma recorra a grupo controlo, designa-se investigação experimental controlada (Abramson and Abranson 2008);

-Porta (2008) entende que “investigação experimental” se materializa em modelos de estudo em que existe manipulação das variáveis independentes e há controlo de variáveis confundidoras pelo investigador;

-Campbell e Stanley (1963) explicam “investigação experimental” como estudos em que as variáveis são manipuladas para observação do efeito consequente.

b) Formas de integração e relação classificativa dos termos e designações associados à investigação experimental:

-Patidar (2018) e Campbell e Stanley (1963) subdividem “investigação experimental” em: “estudos experimentais verdadeiros”, “estudos quasi-experimentais” e “estudos pré-experimentais”;

-Martin et al. (1987); Gribbons e Herman (1997) e Thompson e Panacek (2006) não consideram investigação “pré-experimental”, subdividindo “investigação experimental” apenas em: “investigação experimental verdadeira” e “estudos quasi-experimentais”;

-Axelrod e Hayward (2006) entendem “estudos experimentais verdadeiros” e “estudos quasi-experimentais” como subcategorias da “investigação intervencional” (não é claro se

para estes autores “investigação intervencional” é exatamente o mesmo que “investigação experimental”);

-Harris et. al. (2006) classificam “estudos quasi-experimentais” como subtipos de “investigação experimental” (não mencionam “investigação experimental verdadeira” nem “investigação pré-experimental”);

-Shadish et.al (2002) dividem “investigação experimental” em “estudos aleatorizados” e “estudos quasi-experimentais”;

-Porta (2008); Drummond e Reyes (2018) e Privitera e Delzell (2019) consideram que “estudos quasi-experimentais” não fazem parte da “investigação experimental”;

-Thrusfield (2018); Bonita et al. (2006); Houe et al. (2004); Pfeiffer (2002); Rothman (2012); representam livros de epidemiologia que a propósito da definição e explicação dos métodos de “investigação experimental” não a subdividem nem mencionam “estudos quasi-experimentais” nem “pré-experimentais”.

7.2.1.1.2.5.1.1. Conceito de “investigação experimental verdadeira”

-Shadish et al. (2002) explicam que alguns autores utilizam o termo “investigação experimental verdadeira” como sinónimo de “*randomized experiment*” e que outros o utilizam para designar modelos de investigação em que a variável independente é manipulada deliberadamente e a variável dependente é avaliada;

-Campbell e Stanley (1963); Martin et al. (1987); Gribbons e Herman (1997); Axelrod e Hayward (2006); Thompson e Panacek (2006); Abramson e Abramson (2008); Drummond e Reyes (2018) e Patidar (2018); assumem “investigação experimental verdadeira” como estudos em que há intervenção do investigador, controlo/grupo controlo e aleatoriedade de alocação de indivíduos pelos grupos de estudo.

7.2.1.1.2.5.1.2. Conceito de investigação quasi-experimental

Quando utilizado, tanto em livros de epidemiologia como artigos científicos, o conceito “estudo quasi-experimental” varia em definição e em enquadramento classificativo. Seguem-se alguns exemplos:

-Patidar (2018) defende serem parte da “investigação experimental”. Há intervenção por parte do investigador, não existindo pelo menos uma de duas características: controlo e/ou aleatoriedade;

-Thompson e Panacek (2006) explicam três elementos fundamentais nos desenhos de estudo em geral: manipulação (intervenção), controlo e aleatoriedade. Segundo os mesmos, um estudo quasi-experimental consiste num desenho de investigação que não contém um, ou dois, dos três elementos fundamentais referidos. Estes autores consideram que estudos sem intervenção por parte do investigador podem ser considerados estudos de investigação quasi-experimental se na presença dos outros dois elementos ou apenas um. Thompson e Panacek (2006), entendem que estudos coorte (descritos no ponto 7.2.1.2.4.) como estudos quasi-experimentais. Carlson e Morrison (2009) também partilham esta última noção, entendendo que estudos coorte são simultaneamente observacionais e quasi-experimentais;

-Privitera e Delzell (2019) referem-nos como não sendo “*experiments*” por não reunirem todos os requisitos para demonstração de causalidade. Para estes autores, estudos quasi-experimentais integram uma ou ambas as características: utilização de uma variável quasi-independente (variável pré-existente nos indivíduos em estudo, que não é imposta pelo investigador, impossibilitando aleatoriedade de exposição); ausência de grupo controlo;

-Martin et al. (1987) e Shadish et al. (2002) entendem estudos quasi-experimentais como “*experiments*” sem alocação aleatória dos indivíduos pelas exposições;

-Campbell e Stanley (1963) afirmam que não possibilitam controle absoluto sobre as condições experimentais, nomeadamente: quando induzir a exposição, ou quem é exposto. São estudos sem aleatoriedade de atribuição de exposições, assumindo modelos de desenho de estudo com e sem grupo controle;

-Drummond e Reyes (2018) englobam desenhos experimentais e quasi-experimentais dentro da categoria: desenhos de investigação quantitativa com intervenção (intervencional), referindo explicitamente que existe intervenção/manipulação da variável independente por parte do investigador. Para estes autores são estudos sem aleatoriedade de alocação de indivíduos pelos grupos em estudo, podendo também não incluir grupo controle;

-Harris et al. (2006) integram-nos na categoria “estudos intervencionais” e, à semelhança dos autores anteriores, descrevem-nos como modelos de avaliação de intervenções, sem recurso a métodos de alocação aleatórios de indivíduos, contemplando desenhos de investigação com e sem grupo controle;

-Gribbons e Herman (1997) consideram-nos desenhos de estudo relativos à investigação experimental, utilizados quando a aleatoriedade não é possível. Pressupõem sempre a existência de grupo controle nos modelos que descrevem;

-Abramson e Abramson (2008) explicam que alguns autores assumem esta designação para estudos em que se faz uma avaliação antes e depois de uma intervenção que está fora do controle do investigador, recorrendo a comparação com um grupo não exposto (grupo controle). Mencionam que certos autores preferem tratar este modelo como estudos “não experimentais”. Outros ainda utilizam esta designação para investigações em que há intervenção por parte do investigador, com recurso a grupo controle, mas sem aleatoriedade. São por vezes referidos como “*pseudo-experiments*”.

7.2.1.1.2.5.1.3. Conceito de investigação pré-experimental

A investigação pré-experimental é referida apenas por três elementos da bibliografia consultada: Campbell e Stanley (1963); Patidar (2018); Privitera e Delzell (2019). Nenhum dos livros de epidemiologia consultados (Martin et al. 1987; Pfeiffer 2002; Bonita et al. (2006); Houe et al. 2004; Rothman 2012; Abramson e Abramson 2008; Thrusfield 2018) os menciona.

-Patidar (2018) entende por estudos “pré-experimentais” desenhos de estudo intervencionais, sem grupo controle e sem aleatoriedade. Descreve que são modelos de estudo específicos com fraca validade. Dentro desta categoria menciona dois tipos de desenho de estudo: “*one-shot case design*”, onde o investigador manipula a variável independente mas não realiza pré-testes aos indivíduos em estudo, não recorre a grupo controle, nem a mecanismos de aleatoriedade na alocação de indivíduos; “*one-group pretest-posttest design*”, onde o investigador manipula a variável independente e realiza avaliações das variáveis em estudo antes e depois da intervenção, igualmente sem grupo controle e sem recurso a mecanismos de aleatoriedade na alocação de indivíduos.

-Campbell e Stanley (1963) entendem que existem determinados desenhos de estudo que devem ficar fora dos estudos quasi-experimentais, e assumir a designação de “pré-experimentais”.

-Harris et al. (2006) e Privitera e Delzell (2019) incluem os desenhos de estudo que Patidar (2018) entende como “pré-experimentais” na investigação tipo “quasi-experimental”. Privitera e Delzell (2019) referem que por vezes, estudos com apenas um grupo de estudo e consequentemente sem grupo de comparação são também chamados de “pré-

experimentais”. Porém, Patidar (2018) refere que não é ético considerar como investigação “quasi-experimental” desenhos de estudo com apenas um grupo de estudo ainda que recorram a pré-teste, pós-teste (“*one-group pretest-posttest design*”), por não conterem nem aleatoriedade nem grupo controlo.

7.2.1.1.2.5.1.4. Conceito de aleatoriedade aplicado à investigação intervencional/experimental

Patidar (2018) e Tappen (2016) realçam que o conceito aleatoriedade, enquanto propriedade dos estudos experimentais verdadeiros, se exprime não só nos mecanismos de distribuição dos indivíduos pelos grupos de estudo, como também na forma de recolher indivíduos para estudo na etapa de amostragem (amostragem aleatória).

Drummond e Reyes (2018) não são da mesma opinião; estes autores referem que apesar de aleatoriedade de alocação de indivíduos entre o grupo intervencionado e o grupo controlo ser essencial nos estudos experimentais verdadeiros, a utilização deste processo já não é imperativa no processo de amostragem. Ou seja, os participantes no estudo não têm de ser selecionados de forma aleatória a partir da população de estudo; explicam que muitos estudos RCT não utilizam amostragens aleatórias, mas todos alocam os indivíduos pelos grupos de estudo de forma aleatória.

A forma como o conceito aleatoriedade é utilizado por vezes leva a crer que também podem existir divergências quanto ao seu significado relativamente à investigação experimental/intervencional.

Como referido atrás, estudos experimentais verdadeiros ou estudos RCT têm de ter obrigatoriamente a componente aleatoriedade. Patidar (2018) e Tappen (2016) explicam que neste tipo de estudos esta metodologia tem de ser utilizada não só na alocação de indivíduos por diferentes grupos de estudo, como também nas técnicas de amostragem de indivíduos. Desta forma assegura-se que a amostra de estudo constitui uma representação transversal mais fidedigna da população que se pretende investigar.

Compreende-se assim coerência na definição de estudos quasi-experimentais por Patidar (2018) quando este os define como modelos de investigação em que há intervenção por parte do investigador, sem haver pelo menos uma de duas outras características, a aleatoriedade e grupo controlo. Segundo este autor, um modelo de estudo em que há intervenção do investigador sem a existência de grupo controlo é considerado quasi-experimental caso exista a componente aleatoriedade. Neste caso, a aleatoriedade tem de ser executada nos métodos de amostragem, visto ser impossível utilizar este método na alocação de indivíduos por diferentes grupos de estudo quando apenas existe um.

De forma diferente, Drummond e Reyes (2018) explicam que o conceito de aleatoriedade inerente aos estudos experimentais se refere apenas à forma como os indivíduos são alocados pelos diferentes grupos de estudo, nomeadamente o grupo controlo. Explicam que estudos RCT têm de alocar obrigatoriamente os indivíduos de estudo segundo mecanismos aleatórios pelos grupos de estudo e grupo controlo, não sendo necessário que recorram a métodos aleatórios de amostragem.

O termo aleatoriedade neste trabalho segue os moldes de Drummond e Reyes (2018), referindo-se apenas a mecanismos de distribuição de indivíduos por diferentes grupos de estudo e não aos de amostragem.

É importante realçar que estudos experimentais que recorram a métodos de aleatoriedade, tanto na etapa de amostragem, como na de alocação de indivíduos pelos diferentes grupos de estudo, em princípio têm um potencial de validade superior aos que se

limitam a utilizá-los apenas na alocação de indivíduos. Contudo, a maioria da bibliografia consultada ao definir estudos experimentais dirige-se aos mecanismos de aleatoriedade enquanto método de distribuição de indivíduos pelos grupos de estudo (*random assignment*) e não enquanto método de amostragem (Martin et al. 1987; Campbell and Stanley 1963; Gribbons and Herman 1997; Grimes and Schulz 2002; Pfeiffer 2002; Shadish et al 2002; Mann 2003; Akobeng 2005; Axelrod and Hayward 2006; Bonita et al. 2006; McKeon 2006; Thompson and Panacek 2006; Harris et al. 2006; Abramson and Abramson 2008; Porta 2008; Bryant et al. 2009; Carlson and Morrison 2009; Kooistra et al. 2009; Lu 2009; Röhrig et al. 2009; Parab and Bhalerao 2010; Kabisch 2011; Reeves et al. 2011; Aslam et al. 2012; Carey et al. 2012; Rothman 2012; Sedgwick 2014; Süt 2014; Thiese 2014; Higgins et al. 2017; Thrusfield 2018; Drummond and Reyes 2018; Privitera and Delzell 2019). Por esta razão, neste trabalho estudos com aleatoriedade na alocação de indivíduos por diferentes grupos de estudo em conjunto com a componente controlo/grupo controlo e intervenção/manipulação, são classificados como estudos experimentais verdadeiros/RCT. Porém, tanto nos desenhos de estudo experimentais verdadeiros/RCT como noutros, é importante ter sempre em conta que quando a etapa de amostragem é realizada mediante técnicas de aleatoriedade em conjunto com mecanismos aleatórios de distribuição de indivíduos pelos grupos de estudo, em princípio, o potencial teórico de validade das investigações aumenta pelas razões mencionadas anteriormente por Patidar (2018).

7.2.1.1.2.5.2. Notas e considerações finais sobre a investigação experimental

Como demonstrado atrás, a investigação experimental pode ser executada e catalogada de formas diferentes, segundo Winston (1990) e Winston e Blais (1996), citado por Shadish et al. (2002, p.12, tradução livre) “Contudo, com o tempo desenvolveram-se vários subtipos de investigação experimental em resposta às necessidades e história das diferentes ciências”.

A investigação aqui realizada, centrada na necessidade de sistematizar, classificar e catalogar os diferentes modelos de investigação experimental/intervencional e focada no interesse de os agrupar por categorias das quais se possa extrair algum valor de força de evidência e validade relativa, culminou na crença de que, definidos os termos designatórios, respetivos significados, conceitos em questão, respetivas características diferenciadoras e articulação entre os mesmos, o modelo classificativo dos estudos experimentais/intervencionais aqui proposto se constitui como prático, coerente e consistente, face ao objetivo de os enquadrar numa estrutura, que através dos princípios contemplados pela EBM, permita estimar ainda que de forma superficial, o seu potencial de valor relativo de força de evidência e validade.

Assim, tendo em conta as diferentes definições e conceitos apresentados nos pontos anteriores, o método de classificação proposto entende:

- investigação experimental como sinónimo de investigação intervencional (Pfeiffer 2002; Ersboll and Toft 2004; Thiese 2014; Bonita et al. 2016; Christley and French 2018);

- Investigação experimental constitui uma categoria de estudos definida por uma metodologia de investigação definida apenas pelo facto do investigador intervir diretamente na mesma mediante manipulação de variáveis, nomeadamente a variável independente (Campbell and Stanley 1963; Pfeiffer 2002; Shadish et al. 2002; Abramson and Abranson 2008; Thiese 2014);

-A categoria “investigação experimental/intervencional” divide-se em: investigação experimental verdadeira e investigação quasi-experimental (Martin et al. 1987; Gribbons and Herman 1997; Thompson and Panacek 2006; Axelrod and Hayward 2006);

-A “investigação experimental verdadeira” consiste em modelos de investigação em que existe intervenção direta do investigador na manipulação de variáveis, controlo/grupo controlo e formas de alocação de indivíduos pelos grupos de estudo baseados em mecanismos aleatórios (Patidar 2018; Campbell and Stanley 1963; Martin et al. 1987; Gribbons and Herman 1997; Axelrod and Hayward 2006; Thompson and Panacek 2006; Drummond and Reyes 2018);

-A “investigação quasi-experimental”, representa estudos experimentais em que não existe aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos grupos de estudo, podendo existir ou não grupo controlo. O conceito de “investigação quasi-experimental” adotado pelo método aqui proposto é o definido por Harris et al. (2006).

-Exclui-se o conceito de “investigação pré-experimental”. Os modelos de estudo abrangidos por este conceito estão incluídos nos modelos de “investigação quasi-experimental” adotados [os de Harris et al. (2006)].

O termo classificativo “estudos pré-experimentais” foi excluído do método de classificação de desenhos de estudo proposto neste trabalho pelas seguintes razões: encontra-se descrito e definido de forma insuficiente na bibliografia consultada; está pouco disseminado na bibliografia revista; os desenhos de estudo considerados por alguns autores como “pré-experimentais” são contemplados na categoria de “estudos quasi-experimentais” por outros autores, nomeadamente Harris et al. (2006) e Privitera e Delzell (2019); o facto de serem definidos como estudos intervencionais sem grupo controlo e sem aleatoriedade de exposições pode levar a confusões, inconsistências e deturpações na classificação dos estudos, uma vez que estudos quasi-experimentais também são estudos intervencionais, muitas vezes entendidos como formas de investigação onde pode não existir simultaneamente, aleatoriedade de alocação de exposições e grupo controlo.

7.2.1.2. Desenhos de estudo em investigação observacional/não intervencional

Os desenhos de estudo que se seguem são de utilização comum à investigação observacional/não intervencional/não experimental clínica e epidemiológica.

Os modelos de investigação observacional/não intervencional descritos em seguida, são os utilizados no sistema de classificação adotado e proposto. Como descrito anteriormente, segundo a proposta de método classificativo apresentada neste trabalho, os estudos observacionais que se seguem são baseados no indivíduo (consultar ponto 7.1.3) e são classificados em função do nome do respetivo desenho de estudo; em descritivos ou analíticos (consultar ponto 7.1.2); concorrentes/históricos/concorrentes+históricos; proleptivos/retroleptivos/mistos; longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida ou não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida (consultar ponto 7.1.4).

Também na investigação observacional existem divergências de opinião e interpretação dos diferentes estudos que engloba. Inicialmente, os desenhos de estudo são definidos segundo os critérios da metodologia adotada e nos pontos: “notas e considerações sobre...”, são expressos os princípios e linhas conceptuais que guiaram a forma com estes são considerados neste trabalho.

7.2.1.2.1. Estudos transversais

Estudos transversais são desenhos de investigação onde é retirada uma amostra idealmente aleatória de indivíduos de determinada população (Martin et al. 1987; Pfeiffer 2002; Thrusfield 2018; Christley and French 2018); de início, apenas o número de indivíduos da amostra é critério de seleção (Thrusfield 2018); a amostra deve ser representativa da população em questão (Ersboll et al. 2004; Pfeiffer 2002); é utilizado somente um grupo e no mesmo, podem ser averiguados vários desfechos; os dados são colhidos apenas uma vez (Mann 2003), sendo os registos obtidos idealmente no mesmo plano temporal (Ersboll et al. 2004).

Segundo Martin et al. (1987), nos estudos transversais, quando falamos em “um ponto temporal”, podemos referir-nos a apenas um instante, por exemplo o momento em que se realiza a amostragem ou a períodos mais longos como um ano. No entanto, apesar do referido “ponto no tempo” poder constituir-se como um período de tempo variável, este desenho de estudo aborda os dados de investigação como fenómenos temporalmente estáticos.

No método aqui proposto, estudos transversais tanto podem ser “não longitudinais/sem sequência temporal causa efeito conhecida”, como “longitudinais/com sequência temporal causa efeito conhecida”.

Estes desenhos de investigação são complementarmente classificados como descritivos (sem grupo de comparação) ou analíticos (com grupo de comparação) (Alexander et al. 2015; Christley and French 2018). Quando descritivos, destinam-se a determinar qual a proporção de indivíduos com características de interesse contida em determinada população (Christley and French 2018), limitando-se a caracterizar a prevalência de determinado desfecho na mesma. Quando analíticos, observam/registam a prevalência da exposição e desfecho nos indivíduos, com o objetivo de comparar as diferenças de desfecho entre os expostos e não expostos (Alexander et al. 2015).

Aplicando o conceito de estudos descritivos e analíticos adotado neste trabalho, estudos transversais descritivos contemplam apenas um grupo de estudo (amostra) o qual caracterizam, não podendo no entanto, estabelecer relações de associação entre variáveis, devido a ausência de um termo de comparação (grupo de comparação/grupo controlo); estudos transversais analíticos identificam os indivíduos da amostra inicial como expostos/não expostos, com desfecho/sem desfecho (grupos de comparação) e a partir daí estabelecem comparações entre eles, assim como estimativas/medidas de associação estatística entre exposição e desfecho (Thrusfield 2018; Christley and French 2018).

Estudos transversais descritivos permitem calcular medidas de prevalência (pontual ou periódica) (Martin et al. 1987; Pfeiffer 2002; Mann 2003; Ersboll et al. 2004; Abramson and Abramson 2008; Rothman 2012; Thiese 2014; Alexander et al. 2015; Christley and French 2018); estudos transversais analíticos pelas suas características permitem calcular medidas de prevalência (pontual ou periódica) e as seguintes medidas de risco: *odds ratio*; *odds ratio* de prevalência; rácio de prevalência; diferença de prevalência (Thiese 2014).

Estes desenhos de investigação são complementarmente classificados como: longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida ou não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida; concorrentes, históricos, concorrentes+históricos; proletoivos, retroletoivos ou mistos.

7.2.1.2.1.1. Notas e considerações sobre os estudos transversais

Estudos transversais são também conhecidos como “estudos de prevalência” (Vandenbroucke et al. 2007) e regra geral, são definidos e entendidos como formas de investigação não longitudinal. Constituem desenhos de estudo que avaliam os indivíduos, representando-os em apenas um ponto no tempo, funcionando como uma fotografia da situação exposição/desfecho em determinado instante (Martin et al. 1987; Ersboll et al. 2004; Abramson and Abramson 2008; Pfeiffer 2012; Rothman 2012; Christley and French 2018); os indivíduos de estudo não são seguidos temporalmente (sem “*follow up*”) (Lu 2009; Süt 2014) e por isso este modelo de investigação não integra uma dimensão temporal (sem temporalidade) (Song and Chung 2010; Thiese 2014); realizam associações entre doença/desfecho e fatores de exposição no mesmo instante, de forma simultânea (simultaneidade) (Bonita et al. 2006; Ersboll et al. 2004; Abramson and Abramson 2008; Pfeiffer 2002; Rothman, 2012; Süt 2014; Thrusfield 2018); ao determinarem o estado de exposição dos indivíduos no mesmo momento em que determinam o seu estado de doença, não permitem conhecer a relação cronológica entre o fator de exposição e o desfecho (qual deles surge primeiro) (Martin et al. 1987; Bonita et al. 2006; Mann 2003; Ersboll et al. 2004; Pfeiffer 2012; Thiese 2014; Christley and French 2018), sendo desta forma incapazes de estabelecer relações de causalidade entre os fenómenos estudados (Ersboll et al. 2004; Christley and French 2018).

Estudos coorte, caso-controlo e transversais são considerados os três tipos principais de formas de investigação tipo observacional (Christley and French 2018). Apesar de existirem outros desenhos de estudo dentro da investigação observacional, estes são frequentemente considerados variações dos três primeiros (muitas vezes contêm características de mais que um tipo de desenhos de estudo e por esta razão podem ser denominados “estudos híbridos”) (Christley and French 2018).

A forma de distinguir os três tipos principais de investigação observacional (estudos coorte, caso-controlo e transversais) assenta na identificação de duas características: método de amostragem dos indivíduos (estudos coorte baseiam a sua amostragem na presença/ausência de exposições nos indivíduos; estudos caso-controlo baseiam a sua amostragem na presença/ausência de desfecho; estudos transversais realizam uma amostragem que não se serve de qualquer critério relacionado com exposições/desfechos. Normalmente o número de indivíduos a incluir na amostra é o único critério); Longitudinalidade (estudos coorte e caso-controlo são investigações longitudinais; estudos transversais são considerados não longitudinais).

Grande parte dos estudos considerados híbridos têm nomes próprios que permitem identificar as suas características intrínsecas, mas isto não acontece em todas as situações.

Existem características/condições/circunstâncias/variáveis de estudo, cuja natureza e especificidade não necessitam de avaliações prolongadas ou repetidas no tempo para se poder identificar a sua origem, relação temporal ou cronológica relativamente a outras, como é o caso de raças, sexo, tipo sanguíneo, entre outras.

Segue-se um exemplo: Um estudo pretende investigar a relação entre neoplasias mamárias e o sexo dos indivíduos. Na sua execução, é realizada uma amostragem que não se serve das características de exposição nem de desfecho nos indivíduos como critério, apenas determina o número de sujeitos a extrair de determinada população. Posteriormente, faz uma única avaliação dos indivíduos amostrados, num único instante ou ponto no tempo. Os dados extraídos são presença/ausência de neoplasias mamárias e sexo

masculino/feminino. Obtidos estes dados, é calculada a medida de associação estatística *odds ratio*.

O exemplo de investigação acima referido contém características de estudos diferentes. O seu método de amostragem corresponde ao dos estudos transversais; a forma de extração de dados também (executada num único momento/instante/ponto no tempo/sem *follow up*), contudo, a cronologia exposição/desfecho ou sequência temporal causa-efeito é conhecida (não há dúvidas de que o sexo dos indivíduos precede o desenvolvimento das neoplasias mamárias), dando a entender que este estudo pode ser considerado longitudinal (característica que por definição não é reconhecida nos estudos transversais).

Outros tipos de investigação fazem amostragens de indivíduos da mesma forma que no exemplo anterior e extraem dados para investigação mediante questionários, cujas respostas abarcam dados respetivos a momentos temporais diferentes, permitindo muitas vezes estabelecer e conhecer a cronologia causa efeito de forma clara.

Investigações destes tipos levantam a questão: como é que se classificam estudos com estas características relativamente à nomenclatura de desenhos de estudo? A resposta a esta questão é influenciada pela forma como se definem estudos longitudinais.

Neste trabalho e proposta de método de classificação de investigação científica, estudos com as características acima referidas são classificados como “estudos transversais longitudinais/com sequência temporal conhecida”, por cinco motivos:

- Como referido no ponto 7.1.4, neste trabalho, o conceito de “estudos longitudinais/não longitudinais”, baseia-se na descrição de estudos longitudinais apresentada por Rothman (2012), onde o autor refere que o termo longitudinal tem implícito que em determinado estudo, o fator de exposição considerado “causa” precede o desfecho/efeito;

- Thrusfield (2018) refere que nos estudos transversais a sequência temporal causa-efeito pode não ser determinada (ou seja, o autor considera que estudos deste tipo o possam fazer);

- Rothman (2012) aquando da descrição de estudos longitudinais, Vandenbroucke et al. (2007) e Bonita et al. (2006) ao definirem estudos transversais, contemplam investigações com estas características e denominam-nas “estudos transversais”;

- Existe uma situação semelhante a respeito dos estudos caso-controlo (descrita no ponto 7.2.1.2.5.1.1) em que Abramson e Abramson (2008), propõem que no caso de investigações com características de estudo caso-controlo sem longitudinalidade/sem sequência temporal causa-efeito conhecida, deve prevalecer para a sua classificação/designação de desenho de estudo, o método de amostragem dos indivíduos (nos casos exemplificados corresponde à dos estudos transversais);

- A classificação dos modelos de investigação proposta neste trabalho tem como objetivo categorizar os diferentes desenhos de estudo em função da potencialidade das suas características para gerar força de evidência. Assim, diferenciam-se estudos transversais que não demonstram uma sequência temporal causa-efeito daqueles que o fazem. Os primeiros apresentam características com potencial de força de evidência inferior aos últimos (Ersboll et al. 2004; Rothman 2012); “Se for garantido que os dados relativos à exposição representam exposições que antecedem o efeito, esses dados se relativos a um estudo transversal, podem ser tratados como oriundos de um estudo coorte” (Bonita et al. 2006, p.44, tradução livre).

7.2.1.2.2. Estudos censos

Estudos censos são estudos transversais com a diferença de que nestes, a população inteira é estudada em vez de uma amostra da mesma (Christley and French 2018). As

populações podem ser constituídas por um grande número de indivíduos ou não, podendo o efetivo de gado de uma quinta ser considerado uma população (Christley and French 2018).

No método de classificação proposto neste trabalho, estudos censos são sempre não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida. Estudos longitudinais/com sequência temporal conhecida que estudam a população inteira, são classificados como estudos *full cohort* (consultar ponto 7.2.1.2.3).

A investigação tipo censos pode ser concorrente, histórica, concorrente+histórica; proletiva, retroletiva, mista; analítica ou descritiva.

Quando descritivos podem calcular prevalências (pontual ou periódica); quando analíticos podem calcular prevalências (pontual ou periódica); *odds ratio*; *odds ratio* de prevalência; rácio de prevalência; diferença de prevalência (Thiese 2014).

7.2.1.2.2.1. Notas e considerações sobre os estudos censos

O conceito de população consiste num conjunto de indivíduos, grupos de objetos, eventos, observações entre outros, que podem ser agregáveis, relativamente aos quais pretendemos generalizar determinada proposição. É praticamente impossível trabalhar com a chamada população teórica (conjunto de todos os elementos de interesse existentes) e por isso aqui o termo população refere-se à população do estudo, ou seja, um grupo de indivíduos mais restrito mas acessível (Maroco 2007).

Quando um estudo é aqui classificado como censos, não estão envolvidos todos os cães para os quais a investigação pretende generalizar os resultados (população teórica), mas sim, a totalidade de indivíduos abrangidos pelas clínicas veterinárias/hospitais veterinários/bases de dados/locais, determinados para recolha de informação inerente ao estudo em questão, num período de tempo determinado (população do estudo). Exemplo: se determinada investigação de carácter transversal recorrer a todos os indivíduos registados nas clínicas escolhidas para análise/estudo, em vez de a uma amostra de indivíduos nas mesmas, esta investigação é classificada como censos, mesmo que nestas clínicas só existam indivíduos/dados relativos a um tipo de doença específica como neoplasias por exemplo.

Esta conceção de “estudo censos” poderá perverter as noções comumente tidas para a designação em questão. No entanto, a necessidade de conferir aos termos designadores dos modelos de estudo, um carácter capaz de permitir inferir valor de potencial de validade/força de evidência, leva à pertinência de que através destes seja possível discernir estudos observacionais de cariz transversal que incidem sobre uma amostra de indivíduos relativa às bases de dados consultadas, de outros com o mesmo cariz, que utilizam todos os indivíduos registados em determinado período de tempo. Estudos censos estudam a população de estudo e não uma amostra da mesma, entendendo-se população de estudo como o conjunto total de indivíduos existentes nos locais determinados para recolha de informação num período de tempo estipulado pelos investigadores.

7.2.1.2.3. Estudos *full cohort*

Estudos *full cohort* constituem modelos de investigação em que a população de estudo inteira é estudada (Biesheuvel et al. 2008; Christley and French 2018). São no método proposto neste trabalho entendidos como semelhantes aos estudos censos, com a particularidade de serem sempre longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida. Podem ser analíticos ou descritivos; concorrentes, históricos, concorrentes+históricos; proletivos, retroletivos ou mistos.

7.2.1.2.4. Estudos coorte

Estudos coorte são estudos observacionais longitudinais (Christley and French 2018) nos quais os indivíduos são amostrados e selecionados segundo o critério exposição e/ou ausência da mesma, a fatores de exposição/fatores de risco (Dekkers et al. 2012). Estudam fatores de risco (Thrusfield 2018; Christley and French 2018), identificando-os verdadeiramente (quando estudos analíticos) e “não fatores associados” como acontece noutros tipos de estudo (Thiese 2014). Este desenho de estudo demonstra temporalidade (Thiese 2014), confirmando as relações temporais entre exposição e desfecho (Christley and French 2018; Thrusfield 2018). Os indivíduos de estudo devem inicialmente estar livres de doença/desfecho, sendo seguidos ao longo do tempo no qual são colhidos dados relativos aos mesmos (Bonita et al. 2006; Ersboll et al. 2004), com o intuito de se detetar e acompanhar o aparecimento de desfecho (Dekkers et al. 2012), registando-se a sua frequência relativa de aparecimento (Christley and French 2018). São também denominados de estudos “*follow up*” ou estudos de incidência (Bonita et al. 2006).

Os fatores de exposição consistem em qualquer característica que se suspeite estar envolvida no desenvolvimento de determinado fenómeno, por exemplo: idade, sexo, uma intervenção, doença, etc, podendo envolver de início tanto indivíduos doentes (se a doença for considerada o fator de exposição), como indivíduos saudáveis (expostos aos fatores de interesse) (Dekkers et al. 2012). As exposições dos indivíduos podem ser classificadas como presentes, ausentes, ou por nível/grau de exposição (Dekkers et al. 2012; Christley and French 2018).

São aqui considerados dois tipos desta forma de investigação: estudos coorte analíticos (com grupo controlo/grupo de comparação) e estudos coorte descritivos (sem grupo controlo/grupo de comparação) (Esene et al. 2014).

Uma característica central e fundamental nos estudos coorte é a possibilidade de estimar o risco absoluto para o desfecho. Esta medida calcula-se fazendo o quociente entre indivíduos expostos com desfecho e a totalidade dos indivíduos expostos (indivíduos expostos com desfecho/todos os indivíduos expostos) (Dekkers et al. 2012). Caso o estudo seja analítico (com grupo controlo/grupo de comparação/grupo de indivíduos não expostos), torna-se possível calcular outra medida, o risco relativo (rácio de incidência de desfecho em indivíduos expostos relativamente à incidência em indivíduos não expostos) (Dekkers et al. 2012).

Estudos coorte analíticos produzem resultados com uma validade e força muito superior aos estudos coorte descritivos, que embora muito mais fracos, não são de validade nula (Dekkers et al. 2012), porém, os últimos não podem determinar relações de causalidade entre variáveis (Esene et al. 2014).

Além da existência de grupo controlo/grupo de comparação, para demonstração de causalidade é fundamental que os indivíduos sejam expostos à suposta causa (fator causal) antes dos aparecimento/manifestação da doença/desfecho. Os estudos coorte asseguram a deteção e avaliação desta sequência temporal (temporalidade) ao serem capazes de garantir que os indivíduos no momento em que são seguidos estão livres de desfecho/doença, demonstrando assim que a exposição é anterior ao desfecho, permitindo inferir relações de causalidade entre os fatores de risco quando executados em desenho analítico (Ersboll et al. 2004; Thrusfield 2018; Christley and French 2018). Esta característica não está sempre presente nos estudos caso-controlo e transversais (geralmente inexistente), fazendo com que estes últimos modelos de estudo sejam mais limitados no estabelecimento de relações causais entre variáveis (Thrusfield 2018).

O facto deste modelo de investigação integrar o fator temporalidade como característica intrínseca, aliado à capacidade de seguir indivíduos livres de desfecho até ao aparecimento deste, juntamente com a existência de um grupo controlo, torna os estudos coorte analíticos o mais forte desenho de estudo observacional na demonstração de causalidade e identificação/avaliação de fatores de risco (Bonita et al. 2006; Thiese 2014; Esene et al. 2014; Thrusfield 2018).

Estudos coorte podem ser concorrentes, históricos, proletivos, retroletivos (Abramson and Abramson 2008), concorrentes+históricos e mistos.

Este modelo de estudo permite estimar medidas de incidência (Thiese 2014; Thrusfield 2018; Christley and French 2018) e de prevalência (Thiese 2014), apresentando-se como o único estudo observacional que permite calcular incidência cumulativa e rácio de incidência (Thiese 2014).

Os estudos coorte analíticos reúnem características que tornam possível o cálculo das medidas de risco: *odds ratio* (OR); prevalência de *odds ratio*; rácio de prevalência; diferença de prevalência; risco atribuível; rácio de taxa de incidência; risco relativo (RR); rácio de risco; *hazard ratio* (Thiese 2014). Nos estudos observacionais, a medida risco relativo (RR) só pode ser calculada diretamente no modelo de estudos coorte analíticos (Thrusfield 2018).

7.2.1.2.4.1. Notas e considerações sobre os estudos coorte

A designação estudos coorte é por vezes utilizada como sinónimo de estudo prospetivo; estudo de incidência; estudo longitudinal; estudo de *follow up* (Bonita et al. 2006; Vandembroucke et al. 2007; Thrusfield 2018).

Muitos autores classificam estudos coorte como estudos observacionais, havendo também quem os considere estudos quasi-experimentais como é o caso de Thompson e Panacek (2006); e Carlson e Morrison (2009). O facto de não haver intervenção por parte do investigador na atribuição de exposições, leva a que neste trabalho sejam considerados investigação tipo observacional e não quasi-experimental.

À exceção de Vandembroucke et al. (2007) que em: “STROBE *explanation and elaboration*”, definem como características fundamentais dos estudos coorte, o acompanhamento dos indivíduos em estudo e respetivas exposições ao longo do tempo, referindo apenas que o contraste de indivíduos expostos com não expostos ou com diferentes graus de exposição é frequente, na bibliografia consultada, este desenho de estudo é geralmente descrito como analítico ou subentendido como tal. A sua descrição e definição integra sempre dois grupos nos quais varia o nível de exposição dos indivíduos em grau, ou um grupo controlo/grupo de comparação, sendo esta característica por vezes considerada estritamente necessária para a definição deste modelo de investigação, como acontece com Bryant et al. (2009) “um estudo coorte tem de ter no mínimo dois grupos de estudo: um grupo ativo e um de comparação ou grupo controlo” (Bryant et al. 2009, p 10, tradução livre).

Ainda que alguns dos autores mencionados de seguida não descrevam explicitamente que o grupo de controlo/grupo de comparação tenha de existir, quando definem este tipo de estudo, nos esquemas, gráficos e fluxogramas que apresentam para melhor compreensão dos mesmos, o grupo controlo está sempre presente e a possibilidade do mesmo não existir não é contemplada. Estas conceções de estudo coorte são representadas por: Martin et al. (1987); Bonita et al. (2006); Pfeiffer (2002); Grimes e Schulz (2002); Jepsen (2004); Ersboll et al. (2004); Abramson e Abramson (2008); Bryant et al. (2009); Röhrig et al. (2009); Carlson e Morrison (2009); Song e Chung (2010); Carey et al. (2012); Aslam et al. (2012); Süt (2014); Kapoor (2016); Thrusfield (2018) Christley e French (2018).

A ideia de que estudos coorte têm de integrar obrigatoriamente um grupo de comparação/controlo não é consensual entre investigadores e autores, levantando algumas questões, por exemplo: qual designação de um desenho de estudo que engloba todas as características de em um estudo coorte com a exceção de não conter um grupo controle/grupo de comparação?

Alguns autores como Carey e Boden (2003); Kooistra et al. (2009); Song e Chung (2010), entendem que “estudos coorte” e “estudos série de casos” (*case series*) se distinguem pela presença de grupo controle/grupo de comparação, assumindo que este existe sempre no primeiro tipo de estudos e que está sempre ausente no segundo tipo; outros, definindo estudos “*case series*” como estudos observacionais sem grupo controle/grupo de comparação, levam a concluir de forma lógica que um estudo em tudo igual a um “estudo coorte” mas sem grupo controle/grupo de comparação pode ser classificado e designado como tal, são exemplo Grimes e Schulz (2002).

Abramson e Abramson (2008) explicam que a designação “estudo coorte” por vezes é origem de confusões terminológicas, levando a que estudos não analíticos ou descritivos sejam considerados “estudos coorte de forma incorreta”.

Dekkers et al. (2012); Esene et al. (2014); Mathes e Pieper (2017) entendem que, considerar como “estudo série de casos” modelos de investigação semelhantes a “estudos coorte” sem grupo de comparação, é desadequado pelo facto de se subestimar o potencial valor/validade/força de evidência que os estudos em questão podem produzir, atendendo à ideia de que os estudos “série de casos” são vistos como formas de investigação com validade muito baixa. Posto isto, os mesmos propõem uma definição para “série de casos” diferente (consultar ponto 7.2.1.2.6.1), assim como para os “estudos coorte”, permitindo distinguir e diferenciar estes modelos de investigação de outra forma.

Para além do referido, Abu-Zidan et al. (2012) descrevem que a designação de estudo “*case series*” não está claramente definida. O significado e definição de estudos “*case series*” varia de forma radical entre autores e comunidade científica, havendo uma disparidade muito grande relativamente ao seu significado e características de estudo que se entende incluírem (este assunto é aprofundado em maior pormenor no ponto 7.2.1.2.6.1).

A definição de “*case series*” adotada neste trabalho (descrita no ponto 7.2.1.2.6), por uma questão de consistência e clareza, designa estudos com traços diferentes dos estudos coorte, não só em termos de características intrínsecas, como de potencial de validade/força de evidência.

Na classificação adotada e proposta neste trabalho segue-se o modelo de classificação de “estudos coorte” e “série de casos” descrito por Dekkers et al. (2012); Esene et al. (2014) e Mathes e Pieper (2017). Estes autores explicam que a existência de um grupo controle/grupo de comparação não é de forma alguma uma condição necessária para se constituir ou definir um “estudo coorte” (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017), sendo a forma mais consistente e justa de diferenciar os que o incluem dos que não o implementam, mediante a classificação dos “estudos coorte” em analíticos e descritivos (Esene et al. 2014).

Concluindo, um estudo coorte é um modelo de investigação observacional, em que os indivíduos são selecionados segundo o critério presença e/ou ausência de exposição, agrupados seguindo este critério e acompanhados ao longo do tempo com o fim de detetar/avaliar o aparecimento de desfecho, independentemente da inclusão de grupo controle. Aqueles que utilizam grupo de comparação (analíticos) reúnem condições para avaliação de relações de causalidade entre variáveis, apresentando uma validade muito superior aos que não o usam (descritivos). Podem ser concorrentes, históricos,

concorrentes+históricos; proletivos, retroletivos ou mistos; possibilitando sempre em qualquer um dos casos, o cálculo da medida risco absoluto.

Estudos coorte analíticos (Esene et al. 2014) permitem calcular a medida risco absoluto e risco relativo (RR) [não têm de a calcular, apenas geram dados que o permitem fazer (Dekkers et al.2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017)]; estudos coorte descritivos (Esene et al. 2014) permitem calcular apenas o cálculo da medida “risco absoluto” [não têm de a calcular, apenas geram dados que o permitem fazer (Dekkers et al.2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017)].

7.2.1.2.5. Estudos tipo caso-controlo

Neste trabalho, entende-se por estudos “tipo caso-controlo” formas de investigação observacional que têm como critério base de amostra, indivíduos caso (com desfecho) e indivíduos “não caso” (sem desfecho), juntando-os posteriormente em grupos cujo critério de formação é a presença e ausência de desfecho (grupo de casos e grupo de controlo/comparação/não casos), com o fim de os comparar relativamente à presença de determinado fator de risco (exposição). Existem desenhos de estudo que, apesar de apresentarem diferenças entre eles e diferentes designações, reúnem as características necessárias e suficientes para serem catalogados como estudos “caso-controlo”. Posto isto, para que seja possível diferenciar os ditos desenhos de estudo consoante as suas diferenças, neste trabalho constitui-se um grupo de estudos observacionais analíticos mais geral denominado “estudos tipo caso-controlo” onde estão inseridos os desenhos de estudo: caso-controlo (propriamente dito), estudos caso-controlo aninhado, estudos caso-caso, estudos caso-caso-controlo e estudos “*case other-disease*”.

7.2.1.2.5.1. Estudos caso-controlo

São estudos observacionais analíticos (Martin et al. 1987; Christley and French 2018), também classificados como longitudinais (Bonita et al. 2006; Thrusfield 2018).

Neste tipo de investigação, os indivíduos são amostrados e classificados segundo presença/ausência de determinada condição/desfecho. Formam-se genericamente dois grupos: o dos indivíduos com o desfecho em questão (grupo de casos, onde os constituintes devem ser representativos dos casos de uma população específica) e o grupo de indivíduos sem desfecho (grupo controlo/grupo de comparação). Comparam-se os dois grupos com o fim de analisar a presença e frequência de determinados/hipotéticos fatores de exposição/fatores de risco para determinado desfecho (Martin et al. 1987; Bonita et al. 2006; Ersboll et al. 2004; Abramson and Abramson 2008; Pfeiffer 2012; Rothman 2012; Thrusfield 2018; Christley and French 2018).

O grupo controlo deve representar indivíduos que teriam sido colocados no grupo de casos se os mesmos tivessem desenvolvido o desfecho em estudo (grupo controlo constitui-se com indivíduos sem desfecho e deve provir da mesma população do grupo de casos) (Bonita et al. 2006; Ersboll et al. 2004); deve integrar indivíduos com o mesmo potencial para desenvolver doença/desfecho do grupo de casos (Ersboll et al. 2004); a distribuição da exposição deve ser a mesma entre casos e controlos (Song and Chung 2010). Uma boa opção para seleção do grupo controlo passa por escolher sujeitos em que a probabilidade de exposição ao fator de risco é semelhante à probabilidade de exposição entre a população sem desfecho (Ersboll et al. 2004). A seleção dos grupos caso e controlo não deve ter em consideração o historial de exposição dos indivíduos que os compõem (Bonita et al. 2006;

Christley and French 2018), mas sim a presença/ausência de desfecho. Idealmente, os indivíduos controlo devem ser selecionados da mesma população do grupo de casos e mediante amostragem aleatória (Christley and French 2018). O número de controlos a selecionar por número de casos é determinado com base em requisitos estatísticos e considerações relativas ao estudo em questão (Abramson and Abramson 2008). Para determinada amostra, os resultados mais precisos são alcançados quando existe igual número de casos e controlos, no entanto, quando existem poucos casos em estudo, a precisão e poder do estudo (*study power*) são aumentadas se se utilizar maior número de controlos relativamente ao número de casos (geralmente mais de quatro controlos por caso traz poucos benefícios) (Abramson and Abramson 2008).

Relativamente à metodologia de seleção do grupo controlo nos estudos caso-controlo, Abramson e Abramson (2008); Rothman (2012) e Christley e French (2018) descrevem três formas/tipos de caso-controlo: estudos caso-controlo clássicos, cumulativos ou de incidência cumulativa; estudos caso-controlo de densidade ou de densidade de incidência (*density or incidence-density case-control studies*); e estudos “*case-cohort*”.

-Estudos caso-controlo clássicos, cumulativos ou de incidência cumulativa (*classic, cumulative or cumulative-incidence case-controls*)-os controlos são selecionados posteriormente a um período de risco de aparecimento de determinado desfecho (período no qual os indivíduos se podem tornar casos) (Abramson and Abramson 2008);

-Estudos caso-controlo de densidade ou de densidade de incidência (*density or incidence-density case-control studies*)-os indivíduos em estudo são amostrados e acompanhados durante um determinado período de tempo no qual, os casos são selecionados assim que manifestam desfecho (assim que o desfecho é detetado) e os controlos constituem indivíduos livres de desfecho no momento em que os indivíduos caso aparecem (Abramson and Abramson 2008). Neste tipo de caso-controlo os indivíduos controlo podem mais tarde desenvolver o desfecho e passar a ser indivíduos caso (Rothman 2012; Christley and French 2018). Caso esses indivíduos controlo deixem de ser contabilizados como tal pelo facto de mais tarde terem desenvolvido o desfecho, este tipo de desenho de estudo “reverte” para o anterior (estudo caso-controlo clássico, cumulativo ou de incidência cumulativa) (Christley and French 2018);

-Estudos *case-cohort*-à semelhança dos estudos caso-controlo aninhado, estudos *case-cohort* são realizados a partir de uma população definida e enumerada. Os indivíduos caso (todos ou amostra aleatória) são selecionados após manifestação de desfecho durante um período de acompanhamento (*follow up*) estipulado. Os indivíduos controlo (grupo controlo) são selecionados a partir da mesma população de estudo, de forma aleatória, no momento inicial do estudo (antes do período de acompanhamento/*follow up*). Assim, todos os membros da população de estudo têm a mesma hipótese de serem constituídos como indivíduos controlo (Christley and French 2018). Como os indivíduos controlo são selecionados a partir da população de estudo antes do desenvolvimento de desfecho e sem preocupação pelo facto de poderem tornar-se casos no futuro, posteriormente, alguns indivíduos são simultaneamente e duplamente contabilizados como indivíduos controlo e indivíduos caso (Rothman 2012; Christley and French 2018).

Esta forma de classificação de estudos caso-controlo em função do método de seleção do grupo controlo não é aqui considerada como parâmetro de avaliação do potencial de força de evidência/validade relativa. Embora estas formas de seleção de grupo controlo tenham importância, a sua pertinência de utilização varia consoante o tema e contexto de estudo. Posto isto, numa visão generalista, entende-se ser impróprio a atribuição de maior ou menor

valor de validade aos estudos caso-controlo em função destas características, sem que o contexto da investigação seja devidamente analisado.

Seguindo a nomenclatura proposta por Abramson e Abramson (2008), estudos caso-controlo podem ser concorrentes; históricos; concorrentes+históricos; proleptivos; retroleptivos ou mistos. São ainda classificados como longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida ou não longitudinais/sem sequência causa-efeito conhecida.

Estudos caso-controlo regra geral, não podem calcular a medida de risco relativo (RR) (Grimes and Schulz 2002; Mann 2003; Thiese 2014; Thrusfield 2018). O risco relativo consiste na razão entre a incidência da doença em indivíduos expostos e a incidência em indivíduos não expostos (Thrusfield 2018). O facto das características deste modelo de estudo não permitirem o cálculo de incidência de desfecho, inviabiliza a possibilidade de estimar esta medida de risco. As suas características específicas de amostragem ao incidirem sobre indivíduos caso e indivíduos não caso, não permitem conhecer a totalidade de indivíduos sem desfecho na população em questão (Christley and French 2018). Este aspeto é frequentemente referido relativamente ao cálculo da medida risco relativo (RR) como a ausência de denominadores (Grimes and Schulz 2002; Rothman 2012) (na fórmula de cálculo de risco relativo através das chamadas tabelas de contingência, estudos caso controlo não fornecem os valores de denominador necessários à aplicação da fórmula, nomeadamente o total de indivíduos expostos e o total de indivíduos não expostos na população ou amostra da mesma).

Estudos caso-controlo apenas podem calcular a medida de risco *odds ratio* (OR) (Grimes and Schulz 2002; Mann 2003; Bonita et al. 2006; Thiese 2014), que nestes estudos representa a probabilidade (*odds*) de presença de exposição nos indivíduos com desfecho (Thiese 2014).

Dentro dos estudos caso-controlo, em termos de validade/força de evidência/sensibilidade a enviesamentos, são hierarquicamente superiores os longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida e hierarquicamente inferiores os não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida (Ersboll et. 2004; Abramson and Abramson 2008; Thrusfield 2018).

7.2.1.2.5.1.1. Notas e considerações sobre os estudos caso-controlo

O termo “estudos caso-controlo” é muitas vezes utilizado como sinónimo de outros termos: *case-reference* (Bonita et al. 2006); *estudo retrospectivo*; *case-referent*; *case-comparison*; *case-compeer*; *case-history*; *trohoc* (Thrusfield 2018).

Por vezes, os autores aplicam incorretamente a designação caso-controlado (*case controlled*), a qualquer investigação que recorra a um grupo de comparação (Grimes and Schulz 2002). É necessário entender que estas designações não devem ser entendidas de forma literal ou simplesmente mediante uma interpretação coloquial dos substantivos que as compõem, pois neste caso, embora um estudo caso-controlo tenha implícita uma comparação entre casos e controlos, nem todas as investigações que comparam casos e controlos são estudos caso-controlo (Abramson and Abramson 2008).

As características do desenho de estudo caso-controlo não são unânimes na bibliografia consultada, nem entre a comunidade científica. Alguns autores entendem que estudos caso-controlo são estudos retrospectivos por definição, ao passo que outros entendem que este tipo de estudo pode também ser prospetivo.

Como descrito no ponto 7.1.4.1, estes termos são tema de grande confusão, existindo diferenças de interpretação e na utilização dos mesmos, razão pela qual não são de todo utilizados no método de classificação de estudos proposto neste trabalho.

Mann (2003); Song e Chung (2010); Carey et al. (2012); Aslam et al. (2012); Süt (2014); Thiese (2014); Kapoor (2016) descrevem estudos caso-controlo como retrospectivos, não contemplando a possibilidade de estes poderem ser desenhados de forma prospetiva.

Christley e French (2018) mencionam uma forma de estudos caso-controlo a que chamam: estudos caso-controlo prospetivos concorrentes (*prospective concurrent case-control study design*). Este modelo de “caso-controlo” segue indivíduos expostos aos fatores de exposição em estudo e livres de desfecho. Quando os indivíduos manifestam o desfecho em estudo, são colocados num grupo de casos para os quais são posteriormente selecionados indivíduos controlo (os controlos podem ser emparelhados temporalmente ou seja, indivíduos acompanhados por um período de tempo aproximadamente igual e em simultâneo com os que constituem o grupo de casos).

Bonita et al. (2006) ao descreverem estudos “caso-controlo”, afirmam que são modelos de investigação longitudinal, normalmente considerada como retrospectiva pelo facto de o investigador partir da doença/desfecho para investigação das causas. Contudo, os autores contemplam a possibilidade dos estudos “caso-controlo” poderem ser prospetivos se se tiver em consideração o *timing* da recolha de dados em relação à data de início da investigação. Nesse caso, estudos “caso-controlo prospetivos” são investigações que recolhem informação sobre os indivíduos de forma presente após início da investigação e são retrospectivos se se limitarem a utilizar informação recolhida no passado relativamente ao início da mesma.

Martin et al. (1987) apresentam um estudo executado por Priester e Hayes (1973) sobre a taxa de incidência de leucemia felina em gatos com e sem anemia infecciosa, classificado como estudo coorte retrospectivo por Martin et al. (1987), mas apresentado como estudo caso-controlo prospetivo por Priester e Hayes (1973).

Rothman (2012) explica que os estudos caso-controlo tanto podem ser prospetivos como retrospectivos. Segundo este autor, estudos “caso-controlo” retrospectivos representam desenhos de estudo em que os investigadores não têm de esperar que os casos ocorram ou seja, os indivíduos “caso” já existem quando a investigação tem início; estudos “caso-controlo” prospetivos são modelos de investigação em que os investigadores têm de aguardar pelo aparecimento de indivíduos ou seja, quando a investigação tem início há um período de observação/vigilância dos sujeitos em investigação, com o fim de se constituírem os grupos de casos e controlos à medida que os primeiros se vão manifestando.

Outra questão relaciona-se com a longitudinalidade destes desenhos de estudo. Embora estudos caso-controlo sejam genericamente considerados longitudinais (Bonita et al. 2006; Thrusfield 2018), esta componente de investigação nem sempre está presente (Abramson and Abramson 2008). Nalguns estudos caso-controlo não é possível garantir que os dados recolhidos se referem a diferentes pontos no tempo (Abramson and Abramson 2008) e por vezes não o são, assumidamente.

Noutras situações, ainda que a investigação recolha dados relativos a mais que um ponto no tempo, os fatores de risco em investigação e o desfecho em questão já coexistem nos indivíduos por algum tempo (por vezes indeterminado), antes da investigação ter início, levantando o problema de não ser possível discernir com certeza qual das situações veio primeiro, se o fator de exposição em estudo ou o desfecho. Esta questão é referida como: “o problema da carroça ou o cavalo” qual deles surge em primeiro lugar? (Ersboll et al. 2004; Abramson and Abramson 2008; Rothman 2012; Thiese 2014; Thrusfield 2018).

Abramson e Abramson (2008) explicam que um estudo que se baseia numa comparação de casos e de controlos, assente em associações ainda que respetivas a um único momento temporal (como é característico dos estudos transversais), deve por razões práticas ser classificado como estudo caso-controlo em vez de estudo transversal, se outras componentes, como a de amostragem de indivíduos, são realizadas como é característico nos estudos caso-controlo (pesquisa seletiva de indivíduos “caso” e de indivíduos “controlo”). Quando não é possível garantir que a exposição em análise precede o desfecho, o estabelecimento de relações de causalidade entre estas não é possível (Houe et al. 2004; Ersboll et al. 2004; Rothman 2012; Thrusfield 2018). Posto isto, para maior validade dos estudos caso-controlo, é importante haver indícios fortes ou mesmo certeza de que os fatores de exposição em estudo precedem o desfecho (Ersboll et al. 2004).

A nomenclatura, designação e compreensão dos desenhos de estudo “caso-controlo” diverge bastante entre autores e investigadores como demonstrado, dando origem a inconsistências e incoerências na utilização desta designação, assim como dos termos associados. Assim, o método de classificação adotado e proposto neste trabalho pretende clarificar e desfazer as confusões e inconsistências que esta diversidade de sistemas classificativos e formas de designação originam. Estudos “caso-controlo” e “tipo caso-controlo” são classificados em função do momento em que os desfechos ocorrem relativamente ao início da investigação em curso como: concorrentes, históricos ou concorrentes+históricos; independentemente da classificação anterior, os estudos são complementarmente classificados quanto ao momento em que os dados são recolhidos e registados relativamente ao começo da investigação em: proleptivos, retroleptivos, ou mistos; são também classificados como longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida ou não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida.

7.2.1.2.5.2. Estudos caso-controlo aninhado

À semelhança dos estudos caso-controlo, estudos caso-controlo aninhado têm como base recolher indivíduos caso e indivíduos controlo para a sua análise. A diferença entre estes dois modelos de investigação reside no facto de nos estudos caso-controlo se desconhecer o número de indivíduos que compõem a população de onde os mesmos são retirados (Biesheuvel et al. 2008; Christley and French 2018). Nos estudos caso-controlo aninhado, indivíduos “caso” e “controlo” são retirados da mesma população cuja dimensão é conhecida (Ernster 1994; Biesheuvel et al. 2008; Rothman 2012; Christley and French 2018). Normalmente são utilizados todos os “casos” existentes e uma amostra de “controlos”; contudo, também se pode recorrer a uma amostra de indivíduos “caso” (idealmente aleatória) (Christley and French 2018), sendo os indivíduos seguidos ao longo do tempo (*follow up*) ou não (Biesheuvel et al. 2008). Ernster (1994), descreve que a bibliografia relativa a estudos “caso-controlo aninhado” frequentemente descreve que este modelo de estudo deve conter quatro a cinco indivíduos “controlo” por cada indivíduo “caso”.

Por outras palavras, estudos “caso-controlo aninhado” são estudos “caso-controlo” em que se conhece o número de indivíduos que constitui a população de onde estes são amostrados.

Estudos caso-controlo aninhado são classificados segundo o método aqui proposto em: concorrentes, históricos, concorrentes+históricos; proleptivos, retroleptivos ou mistos; longitudinais/com sequência causa-efeito-conhecida ou não longitudinais/sem sequência causa efeito conhecida.

Este modelo de investigação tem como vantagem a redução do risco de enviesamentos de seleção associados à seleção de indivíduos “controlo”. Este risco aumenta em estudos caso-controlo realizados a partir de populações mal definidas (Christley and French 2018). Quando proleivos proporcionam também um menor risco de ação de enviesamentos de memória (*recall bias*) relativamente aos fatores de exposição dos indivíduos (Christley and French 2018).

Em teoria, as únicas desvantagens dos estudos caso-controlo aninhado em relação a estudos que utilizam e estudam toda a população (estudos *full cohort*) consistem: na redução da sua precisão e poder de estudo (*study power*), pelo facto dos “controles” utilizados serem uma amostra de todos os “controles” possíveis; problemas/falhas no processo de seleção de “controles” e “casos” (Christley and French 2018).

No entanto, estudos caso-controlo aninhado em comparação com estudos *full cohort* podem ter como benefício a inclusão de algumas variáveis de exposição que poderão ser de impossível medição e avaliação caso se utilize a população inteira e, permitirem também diminuir alguns enviesamentos causados por perda de seguimento de indivíduos (*loss to follow up*) (Christley and French 2018).

Dentro dos estudos caso-controlo aninhado em termos de validade/força de evidência/sensibilidade a enviesamentos, são hierarquicamente superiores os longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida, concorrentes, proleivos e hierarquicamente inferiores os não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida, históricos, retroleivos.

7.2.1.2.5.2.1. Notas e considerações sobre os estudos caso-controlo aninhado

O termo/designação estudo “caso-controlo aninhado” é muitas vezes entendido como um estudo caso-controlo que tem lugar no seio de um estudo coorte (Christley and French 2018), é o caso por exemplo de Lu (2009). No entanto, esta condição nem sempre tem de estar presente para podermos classificar um desenho de estudo como tal. Basta que um estudo caso-controlo seja realizado a partir de uma população cujo número de indivíduos seja conhecido (coorte bem definida), para poder ser classificado como caso-controlo aninhado (Biesheuvel et al. 2008; Rothman 2012; Christley and French 2018).

O termo “coorte” não é sinónimo de “estudo coorte”; em contexto epidemiológico uma coorte consiste num conjunto de indivíduos que partilham determinada(s) característica(s), como por exemplo: idade, local de residência, sinal/sintoma, doença, etc (Biesheuvel et al. 2008). Estudo coorte refere-se a um desenho de investigação em que os indivíduos em estudo são agrupados segundo a presença/ausência de determinado fator de exposição.

7.2.1.2.5.3. Estudos caso-caso

Estudos “caso-caso” consistem em desenhos de investigação nos quais casos com uma determinada característica são comparados com o mesmo tipo de casos sem a mesma, com o intuito de tentar identificar fatores etiológicos específicos dos casos com a dita característica. Por exemplo: comparar indivíduos com uma mesma doença que se expressa de forma diferente entre eles, a fim de descobrir a razão pela qual as manifestações diferem (Christley and French 2018).

7.2.1.2.5.4. Estudos caso-caso-controlo

Neste modelo de investigação são utilizados dois estudos caso-controlo em separado. Através da realização de dois estudos caso-controlo, com grupos caso que diferem entre eles em certas características, é possível identificar os fatores de risco comuns a ambos e aqueles que são particulares a cada um (Christley and French 2018).

7.2.1.2.5.5. Estudos *case other-disease*

Estudos "*case other-disease*" são desenhos de investigação híbridos dos estudos caso-controlo. Nestes, "casos" e "controlos" são selecionados da mesma população, como é suposto nos estudos caso-controlo. No entanto, o grupo controlo é constituído por indivíduos com outras doenças que em princípio não estão relacionadas com o desfecho em questão, permitindo assim servir de termo de comparação/grupo controlo (Christley and French 2018).

7.2.1.2.6. Estudos série de casos (*case series*)

"Série de casos" são estudos observacionais (não intervencionais), onde a amostragem de indivíduos tem como critério principal a presença do desfecho em estudo (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017). Neste tipo de investigação participam apenas indivíduos que apresentam o desfecho de estudo (sujeitos doentes ou desfecho relacionado com determinada doença), não existindo grupo controlo/grupo de comparação (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017) e por isso enquadram-se na categoria de estudos observacionais descritivos (Esene et al. 2014).

Integram dois tipos de amostragem possível: amostra de indivíduos sujeitos a determinada exposição com um desfecho específico comum em todos eles. Neste tipo de amostragem procuram-se sujeitos expostos a determinado fator de risco com um desfecho em comum; ou amostra de indivíduos com um desfecho específico em comum, sem qualquer consideração para com os fatores de exposição a que estiveram/estão sujeitos. Nesta forma de amostragem procuram-se apenas indivíduos com o desfecho em estudo (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017). Este segundo tipo de amostragem é o mesmo utilizado nos estudos caso-controlo na constituição do grupo de "casos" (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014).

Uma característica fundamental deste tipo de estudo é a impossibilidade de determinar medidas de risco relativas ao desfecho (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017). É possível apenas determinar a prevalência de exposição nos indivíduos com desfecho, através do quociente entre indivíduos expostos com desfecho e totalidade de indivíduos com desfecho (indivíduos expostos com desfecho/totalidade de indivíduos com desfecho) (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014).

Estudos série de casos (*case series*) são classificados como longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida ou não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida; concorrentes, históricos, concorrentes+históricos; proleptivos, retroleptivos, mistos; não contêm grupo controlo/grupo de comparação e por esta razão não podem estudar/demonstrar relações de associação e causalidade entre variáveis (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014). Na definição de estudos série de casos adotada neste trabalho, pelas razões descritas em 7.2.1.2.7.1.1, não é considerado como condição necessária um número mínimo de indivíduos, ao contrário do que propõem Esene et al. (2014).

A classificação deste tipo de investigação é ainda complementada com os termos classificativos: consecutivos (estudam todos os casos identificados) e não consecutivos (estudam uma amostra dos casos identificados) (Abu-Zidan et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017). Quanto aos seus potenciais de força de evidência, estudos “série de casos” consecutivos são mais fortes que os não consecutivos (Mathes and Pieper 2017).

Apesar dos estudos série de casos não possibilitarem estabelecer relações de associação e muito menos de causalidade (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014) e, quando comparados com estudos coorte descritivos, sejam do ponto de vista da validade e força de evidência mais fracos, a sua utilidade e valor não deve ser de todo negligenciada. Este desenho de estudo tem baixos custos e providencia dados importantes na elucidação sobre fenómenos de interesse, permitindo assim a elaboração de outras investigações mais complexas e específicas (Esene et al. 2014).

7.2.1.2.6.1. Notas e considerações sobre os estudos série de casos (case series)

Estudos “série de casos” é uma designação classificativa de estudos vulgarmente utilizada no meio e comunidade científica. No entanto, este conceito encontra-se mal definido e a sua noção e compreensão diverge largamente entre autores (Abu-Zidan et al. 2012; Esene et al. 2014), sendo utilizado de forma inconsistente e incorreta (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017).

O facto do termo classificativo “estudos série de casos” se encontrar mal definido ou o facto de não existir consenso definitivo e absoluto relativamente à sua definição e características, leva a que este seja misturado e confundido com outros, cujas definições e conceções também são incertas e/ou não unânimes. É o caso dos estudos “relato de casos” (*case report*) (Abu-Zidan et al. 2012; Esene et al. 2014); “estudo de caso(s)” (*case study*) e “estudos coorte” (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017).

Abu-Zidan et al. (2012) e Esene et al. (2014) descrevem e demonstram alguma variedade de definições que o termo “série de casos” comporta para diferentes autores/autoridades. Estes afirmam também que a distinção entre “série de casos” e “relato de caso(s)” é nebulosa, verificando que estes dois termos na prática são utilizados frequentemente como sinónimos.

Abu-Zidan et al. (2012) com o intuito de analisarem o conceito e definição de estudos “série de casos” e de o distinguirem de estudos “relato de caso(s)”, fazem uma pesquisa e levantamento das seguintes definições para o primeiro termo:

- estudo relativo a um conjunto de pacientes com características comuns, utilizado para descrição de determinados aspetos clínicos, fisiopatológicos ou aspetos operacionais relativos a doenças, tratamentos ou procedimentos de diagnóstico [segundo Porta (2008), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.559)];

- relato de séries de pacientes com um desfecho de interesse [segundo Centre for Evidence-Based Medicine (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.559)];

- estudo observacional não controlado que envolve uma intervenção e desfecho em mais que uma pessoa [segundo Medical Research Council of South Africa. Evidence-Based Medicine (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)];

- relato de um número de casos de doença [segundo The Centre for training and Research in Public Health (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)];

- um grupo ou série de relatos de casos que envolvem pacientes aos quais é dado um tratamento semelhante [segundo National Cancer Institute, USA (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)];

Abu-Zidan et al. (2012) referem que aquando da realização do referido trabalho, a base de dados *Pubmed* não definia estudos “série de casos”, nem considerava este termo como uma categoria de estudo.

Estes autores concluem no estudo da referida pesquisa, que na bibliografia não existe uma definição clara do termo “estudo série de casos” nem distinção clara entre os conceitos “estudo série de casos” e “estudo relato de casos”.

Com base nos resultados da investigação realizada, Abu-Zidan et al. (2012) propõem que o termo “relato de casos” se refira a estudos com quatro ou menos indivíduos e que estudos “série de casos” sejam definidos como um “relato de casos” com mais de quatro indivíduos.

Esene et al. (2014) com o objetivo de propor e defender uma definição para “estudos série de casos” e também de clarificar a sua distinção entre estudos “relato de caso(s) e “estudos coorte”, à semelhança de Abu-Zidan et al. (2012), fazem também uma pesquisa e levantamento de definições de estudos “série de casos”. Parte das fontes pesquisadas são as mesmas consultadas por Abu-Zidan et al. (2012), acrescentando-se:

- coleção de relatos de caso individuais que ocorrem dentro de um período de tempo curto e descrevem determinado número de pacientes com certa doença [segundo Hennekens and Buring (1987), citado por Esene et al. (2014, p.1326)];

- descrição de grupos de pacientes com determinada doença. Estes autores explicam que estudos “série de casos” constituem relatos que descrevem os contactos iniciais com síndromes definidas recentemente, representando observações não conclusivas. [segundo Fletcher and Fletcher (2005), citado por Esene et al. (2014, p.1326)].

Esene et al. (2014) também referem que na data de realização do estudo referido, a base de dados *PubMed* não continha qualquer definição para estudos “série de casos” nem sequer considerava o termo como uma categoria classificativa de modelos de estudo.

Da mesma forma que Abu-Zidan et al. (2012), Esene et al. (2014) concluem que os estudos “série de casos” não se encontram definidos de forma clara e que na literatura consultada não existe uma distinção e diferenciação consistente entre “estudos série de casos” e “estudos relato de casos”.

Como conclusão do mesmo estudo, Esene et al. (2014) propõem que: “série de casos” sejam definidos como estudos sem grupo controlo, em que os indivíduos são selecionados consoante a presença de desfecho, com um mínimo de seis indivíduos; “relato de casos” sejam definidos da mesma forma que “série de casos” com um máximo de cinco indivíduos em estudo; “estudos coorte” sejam definidos como estudos que acompanham temporalmente os indivíduos de estudo, baseando a amostragem dos mesmos em critérios de exposição.

Definição de estudo “série de casos” segundo outros autores:

- Süt (2014) define “série de casos” e “relato de caso(s)” como estudos observacionais descritivos (sem grupo controlo) que incidem sobre características ou aspetos incomuns relacionados com pacientes ou doenças. Quando este tipo de estudos envolve apenas um indivíduo designam-se “relato de caso”, quando envolvem mais que um indivíduo designam-se “série de casos”;

- Röhrig et al. (2009) descrevem “série de casos” como o mesmo que um “*single case study*” mas respetivo a um grupo de pacientes mais numeroso, com uma doença específica, sem grupo controlo, servindo propósitos descritivos, apropriados para o estudo de doenças raras ou situações incomuns;

- Grimes e Schulz (2002) referem “relato de caso”(*case report*) e “*case-series reports*” como estudos descritivos (sem grupo controlo). Quando relativos a um paciente designam-se

“relato de caso”; quando relativos a mais que um paciente passam a designam-se “*case-series reports*” (série de casos);

-Carey e Boden (2003) descrevem “relato de caso” e “série de casos” como estudos descritivos. Estudos “relato de caso” incidem sobre um caso; estudos “série de casos” abrangem um grupo de pacientes com diagnósticos semelhantes ou sujeitos ao mesmo procedimento, seguidos ao longo do tempo. Estes incluem desde dois a milhares de casos, distinguindo-se de estudos coorte pelo facto de não incluírem grupo de comparação;

-Kooistra et al. (2009) mencionam estudos “relato de caso” e “série de casos” como estudos observacionais descritivos, que descrevem características gerais das doenças relacionadas com os indivíduos, lugar e tempo. Classificam como “série de casos” desenhos de estudo que seguem um grupo de pacientes que apresentam um diagnóstico semelhante ou sujeitos ao mesmo procedimento dentro de determinado período de tempo. Estes autores explicam que estudos coorte e caso-controlo diferem de estudos “série de casos” pelo facto de os dois primeiros incluírem um grupo de comparação, característica que não existe nos últimos;

-Song e Chung (2010) explicam que estudos “série de casos” consistem em estudos descritivos que acompanham um grupo pequeno de indivíduos e que são essencialmente uma “extensão” dos estudos “relato de caso”. Estes autores referem que estudos “série de casos” se distinguem de estudos coorte pela presença de grupo controlo nos últimos. Os mesmos referem explicitamente que estudos em tudo semelhantes a estudos coorte sem grupo controlo se designam estudos “série de casos”;

-Christley e French (2018) descrevem “estudos de caso” (*case studies*) e “série de casos” como estudos descritivos, sem grupo controlo, longitudinais ou não. Segundo os mesmos, estes modelos de estudo descrevem características, exposições ou intervenções relativas a um indivíduo “caso” ou um grupo de indivíduos “caso” respetivamente;

-Sayre et al. (2017) definem “relato de casos” e “série de casos” ou “estudo de casos” como estudos descritivos que investigam indivíduos em ambiente clínico natural/real; retratam características novas, fora do comum, atípicas, identificadas em pacientes/indivíduos; com potencial para gerar novas questões de investigação. Estes autores dão a entender que os termos “série de casos” e “estudo de casos” são sinónimos. Descrevem estudos “relato de caso” como estudos que geralmente incluem três indivíduos ou menos; descrevem “série de casos” ou “estudo de casos” como modelos de investigação que envolvem múltiplos indivíduos.

7.2.1.2.6.1.1. Estudos série de casos e estudos coorte

Um estudo conduzido por Esene et al. (2014) reporta que aproximadamente 72% de estudos coorte são incorretamente classificados como “série de casos”. Esta situação agrava-se quando os autores das investigações classificam de forma errada os seus próprios estudos ou não os classificam de todo (Mathes and Pieper 2017).

Estudos coorte são sempre referidos na literatura que descreve estudos observacionais. No entanto, estudos série de casos são um desenho de estudo negligenciado em epidemiologia (Dekkers et al. 2012; Esene et al 2014). É vasta a bibliografia que não considera os “estudos de caso” e “série de casos” como estudos epidemiológicos (Christley and French 2018). Os livros de epidemiologia e artigos dedicados à descrição e explicação da investigação observacional consultados, descrevem principalmente estudos coorte, estudos caso-controlo e estudos transversais, sendo estes três tipos de estudo os únicos mencionados pelas STROBE *guidelines* por Vandenbroucke et al. (2007); Elm et al. (2014).

Como referido no ponto 7.2.1.2.4.1. e descrito no ponto anterior, alguns autores como Carey e Boden (2003); Kooistra et al. (2009); e Song e Chung (2010); defendem que estudos em tudo iguais a estudos coorte com a exceção de não conterem grupo controlo, devem ser designados “estudos série de casos”.

As definições para “série de casos” propostas por Grimes e Schulz (2002); Carey e Boden (2003); Kooistra et al. (2009) e Song e Chung (2010) têm como consequência prática abarcar estudos com características substancialmente distintas (estudos sem grupo controlo, longitudinais e não longitudinais, em que o grupo de estudo se forma com base nas exposições dos indivíduos ou com base no desfecho), que conferem diferentes poderes de força de evidência, numa única designação (série de casos). Como resultado, da aplicação de hierarquias de força de evidência de estudos baseadas nos desenhos de investigação, a estudos com características intrínsecas com potenciais diferentes de força de evidência, acaba por ser atribuído o mesmo valor, que por sua vez, nas pirâmides de força de evidência exibidas na bibliografia consultada se verifica ser dos mais fracos (consultar ponto 8).

A variedade de definições para estudos “série de casos” utilizadas na comunidade científica, impulsionaram Dekkers et al. (2012); Esene et al (2014) e Mathes e Pieper (2017) a debruçarem-se sobre este assunto e a sua resolução. Segundo estes autores, a incorreta e inconsistente utilização das designações inerentes aos desenhos de estudo, “série de casos” e “estudos coorte”, debilita a sua indexação nas bases de dados e envia a atribuição dos respetivos potenciais de força de evidência. A indexação inadequada dos desenhos de estudo principalmente nas bases de dados como a “*Medline*” e a utilização incorreta dos termos classificativos respetivos, reduzem a eficiência na transmissão de informação e qualidade dos estudos que dela dependem, por exemplo revisões sistemáticas.

Autoridades na hierarquização de força de evidência dos estudos atribuem um valor de validade científica muito menor aos estudos “série de casos”, comparativamente com os “estudos coorte” (Dekkers et al. 2012) e, muito provavelmente por esta razão, muitas revisões sistemáticas de estudos sem recurso a métodos de aleatoriedade (*NRS-Non Randomized Studies*) incluem estudos coorte e excluem estudos “séries de casos” da sua análise (Mathes and Pieper 2017).

Dekkers et al. (2012); Esene et al (2014) e Mathes e Pieper (2017) explicam que é frequente os autores de estudos e artigos classificarem estudos observacionais como “série de casos”, pelo facto de não recorrerem a um grupo de comparação. Contudo, os dois primeiros afirmam que seguindo as *STROBE guidelines* por intermédio de Vandembroucke et al. (2007) entre outras fontes, muitos destes mesmos estudos podem ser classificados como estudos coorte. Dekkers et al (2012); Esene et al (2014) e Mathes e Pieper (2017) enfatizam que a ausência de grupo controlo/grupo de comparação não determina um estudo série de casos, nem inviabiliza que possa ser um estudo coorte.

Como descrito no ponto 7.2.1.2.4.1, Dekkers et al. (2012); Esene et al. (2014) e Mathes e Pieper (2017) explicam que a existência de um grupo de comparação/grupo controlo não é uma condição necessária para a definição de estudos coorte. Estes estudos são formas de investigação observacional longitudinal que partem de uma amostragem de indivíduos baseada na presença, ausência de exposição ou ambas. Quando utilizam grupo controlo constituem estudos coorte analíticos; quando não recorrem a grupo controlo designam-se estudos coorte descritivos (Esene et al. 2014). Este modelo de investigação tem como característica central a capacidade de calcular a medida “risco absoluto” (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017).

Estudos “série de casos” baseiam a sua amostragem no critério presença de desfecho. Esta amostragem pode assumir duas formas: seleção de indivíduos pela presença de

desfecho mais determinados fatores de exposição; ou apenas presença de desfecho nos indivíduos. Estes tipos de desenho de estudo nunca têm grupo controlo/grupo de comparação, podendo ser longitudinais ou não (Dekkers et al. 2012; Mathes and Pieper 2017; Esene et al. 2014).

Posto isto, no método de classificação de estudos proposto neste trabalho, as principais diferenças/características diferenciadoras entre estudos “série de casos” e “coorte”, consistem no método de amostragem dos indivíduos e capacidade de cálculo da medida “risco absoluto” (Dekkers et al. 2012; Esene et al. 2014; Mathes and Pieper 2017).

7.2.1.2.7. Estudos relato de caso(s) (*case report*)

Relatos de caso (*case reports*) são estudos descritivos (Sayre et al. 2017) e consistem nas unidades de publicação de literatura médica mais pequenas (Esene et al. 2014). Apresentam e descrevem pacientes relativamente à sua afeção e respetivo cenário clínico (Sayre et al. 2017), sendo normalmente utilizados para relatar e descrever situações ou fenómenos incomuns, atípicos, “estranhos” (Esene et al. 2014; Sayre et al. 2017), casos clínicos fora do vulgar e complicações (Porta 2008; Sayre et al. 2017).

Em termos de força de evidência e possibilidade de cálculo de medidas de associação estatística são considerados das formas de investigação mais fracas (Sayre et al. 2017) (não permitem calcular medidas de risco e de prevalência) (Porta 2008).

Contudo, embora fracos do ponto de vista epidemiológico, enquanto plataforma e substrato para análise de relações causa-efeito, este modelo de estudo identifica problemas e irregularidades dignas de atenção e investigação, constituindo-se como as primeiras formas de relato destas situações quando detetadas/observadas (Porta 2008; Alpi and Evans 2019). Servem de base e fonte de novas questões/hipóteses/suspeições que impulsionam outras formas de investigação mais fortes do ponto de vista da força e validade de evidência sobre as questões/hipóteses que levantam, ajudando a refletir e a considerar uma maior necessidade de investigação e aquisição de conhecimentos sobre determinados temas (Porta 2008; Sayre et al. 2017).

Abu-Zidan et al. (2012) no estudo anteriormente descrito sobre a forma como os estudos “série de casos” são vulgarmente definidos e a sua diferença relativamente a estudos “relato de casos”, mencionam uma definição de estudo “relato de caso” por Hu et al. (1996), que os explica como: “uma descrição de eventos clínicos num ou vários pacientes, em formato de narrativa” [segundo Hu et al. (1996), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560), texto citado literalmente, tradução livre].

A ideia de que os estudos “relato de caso” são escritos e elaborados num formato narrativo foi adotada neste trabalho, acrescentando-se então aos conceitos descritos nos parágrafos anteriores, a condição de este modelo de investigação se constituir como um relatório relativo às questões e casos que pretende divulgar/enunciar.

7.2.1.2.7.1. Notas e considerações sobre os estudos relato de caso(s) (*case report*)

7.2.1.2.7.1.1. Estudos relato de caso(s) e estudos série de casos

Na comunidade científica e bibliografia consultada, ao termo “relato de casos” são atribuídas diferentes definições, existindo também alguma confusão relativamente á sua

distinção e diferenciação de outros modelos de investigação como o “estudo de caso” (*case study*) e os estudos “série de casos” (*case series*).

Muitas vezes estudos “série de casos” e “relato de caso” são entendidos como o mesmo modelo de estudo, com a diferença do número de indivíduos envolvidos.

Abu-Zidan et al. (2012) e Esene et al. (2014) acabam por investigar os estudos “relato de caso” pelo facto de muitas das noções deste modelo de estudo estarem associadas aos estudos “série de casos” (geralmente estas diferenças relacionam-se com o número de indivíduos envolvidos).

De seguida apresenta-se o resultado da pesquisa de definições de: a) “relato de caso”; b) “série de casos” quando relacionadas e associadas aos estudos “relato de caso”; levantadas por Abu-Zidan et al. (2012):

a) definições de “relato de caso(s)”:

- um dos livros padrão de medicina baseada na evidência (Sackett et al. 2000), não diferencia estudos “série de casos” de estudos “relato de casos” (Abu-Zidan et al. 2012);

- apresentações clínicas que podem ser seguidas por estudos de avaliação que eventualmente levam a diagnóstico [segundo Mesh database (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)];

- descrição detalhada de alguns pacientes ou casos clínicos com características invulgares, relativamente a doenças, complicações, combinação de doenças, semiologia incomum ou enviesada, causas, desfechos [segundo Porta (2008), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.559)];

- descrição de eventos clínicos num ou vários pacientes, em formato de narrativa [segundo Hu et al. (1996), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)];

- relato detalhado relativo a diagnóstico, tratamento e seguimento de um paciente individual, que contem alguma informação demográfica sobre o mesmo [segundo National Cancer Institute (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)].

b) definições de “série de casos” cujas características cruzam com o conceito “estudos relato de caso(s)”:

- estudo relativo a um conjunto de pacientes com características comuns utilizado para descrição de determinados aspetos clínicos, fisiopatológicos ou aspetos operacionais relativos a uma doença, tratamento ou procedimentos de diagnóstico [segundo Porta (2008), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.559)];

- relato de séries de pacientes com um desfecho de interesse [segundo Centre for Evidence-Based Medicine (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)];

- relato de um número de casos de doença [segundo The Centre for training and Research in Public Health (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)];

- um grupo ou série de relatos de casos aos quais é dado tratamento semelhante [segundo National Cancer Institute (2010), citado por Abu-Zidan et al. (2012, p.560)].

No estudo de Abu-zidan et al. (2012), os autores concluem que a diferença entre estes dois tipos de estudo não se encontra convenientemente definida.

Seguem-se as definições de “série de casos” levantadas por Esene et al. (2014) cujas características cruzam com o conceito “relato de caso(s)”. Parte das fontes pesquisadas são as mesmas consultadas por Abu-Zidan et al. (2012), acrescentando-se:

- coleção de relatos de caso individuais que ocorrem dentro de um período de tempo curto e descrevem determinado número de pacientes com certa doença [segundo Hennekens and Buring (1987), citado por Esene et al. (2014, p.1326)];

-descrição de grupos de pacientes com determinada doença. Estes autores explicam que estudos “série de casos” constituem relatos que descrevem os contactos iniciais com síndromes definidas recentemente, representando observações não conclusivas. [segundo Fletcher and Fletcher (2005), citado por Esene et al. (2014, p.1326)].

Da mesma forma que Abu-Zidan et al. (2012), Esene et al. (2014), concluem que os estudos série de casos não se encontram definidos de forma clara e que na bibliografia consultada não existe uma distinção e diferenciação consistente entre estudos série de casos e relato de casos.

Definição de “relato de caso” por outros autores não contemplados por Abu-Zidan et al. (2012) e Esene et al. (2014):

-Grimes e Schulz (2002) referem “relato de caso” (*case report*) e “*case-series reports*” como estudos descritivos (sem grupo controlo). Quando relativos a um paciente designam-se “relato de caso”; quando relativos a mais que um paciente passam a designam-se “*case-series reports*” (série de casos);

-Gopikrishna (2010) define “relato de caso clínico” como um documento que descreve e analisa diagnósticos e procedimentos em um ou dois pacientes no contexto de cuidados de saúde;

-Süt (2014) define “série de casos” e “relato de caso(s)” como estudos observacionais descritivos (sem grupo controlo) que incidem sobre características ou aspetos incomuns relacionados com pacientes ou doenças. Quando este tipo de estudos envolve apenas um indivíduo designam-se “relato de caso”, quando envolvem mais que um indivíduo designam-se “série de casos”;

-Song e Chung (2010) explicam que estudos “série de casos” consistem em estudos descritivos que acompanham um grupo pequeno de indivíduos e que são essencialmente uma “extensão” dos estudos “relato de caso”;

-Sayre et al. (2017) definem “relato de casos” e “série de casos” ou “estudo de casos” como estudos descritivos que investigam indivíduos em ambiente clínico natural/real; retratam características novas, fora do comum, atípicas, identificadas em pacientes/indivíduos; com potencial para gerar novas questões de investigação. Estes autores dão a entender que os termos “série de casos” e “estudo de casos” são sinónimos. Descrevem estudos “relato de caso” como estudos que geralmente incluem três indivíduos ou menos; descrevem “série de casos” ou “estudo de casos” como modelos de investigação que envolvem múltiplos indivíduos;

-Alpi e Evans (2019) entendem estudos “relato de caso” como formas de partilha de informação sobre determinados eventos ou intervenções em pacientes individualmente (um indivíduo), com características desconhecidas/não descritas;

-Carey e Boden (2003) descrevem “relato de caso” e “série de casos” como estudos descritivos. Estudos “relato de caso” incidem sobre um caso; estudos “série de casos” abrangem um grupo de pacientes com diagnósticos semelhantes ou sujeitos ao mesmo procedimento, seguidos ao longo do tempo;

-Abu-Zidan et al. (2012) propõem no estudo referido anteriormente que “relato de casos” seja definido como investigações com quatro pacientes ou menos. Caso existam mais de quatro pacientes deve designar-se o mesmo modelo de investigação de “série de casos”;

-Esene et al. (2014) no trabalho referido atrás, propõem que: “série de casos” sejam definidos como estudos sem grupo controlo, em que os indivíduos são selecionados consoante a presença de desfecho, com um mínimo de seis indivíduos; “relato de casos” sejam definidos da mesma forma que “série de casos” com um máximo de cinco indivíduos em estudo.

Como se pode verificar pelos exemplos referidos acima, as noções de estudo “série de casos” e “relato de casos” misturam-se, resultando na impossibilidade de distinção clara entre estes dois modelos de investigação.

Da análise das variadas formas de classificação e interpretação dos estudos “relato de caso(s)”, verifica-se que alguns autores entendem que uma das condições necessárias à definição deste tipo de investigação consiste no número de indivíduos englobados [um a dois casos (Gopikrishna 2010); quatro ou menos casos apresentados de forma individual (Abu-Zidan et al. 2012); cinco ou menos casos reportados (Esene et al. 2014); geralmente três ou menos pacientes (Sayre et al. 2017); um paciente/caso (Grimes and Schulz 2002; Carey and Boden 2003; Süt 2014)].

Embora alguns autores entendam que o número de indivíduos/casos envolvidos deva ser uma condição necessária para a definição de estudos “relato de caso”, em nenhuma das situações é explicada a base teórica, conceptual, material, prática, ou fundamento que justifique a importância desta característica, assim como o valor numérico determinado.

Do ponto de vista da atribuição de potencial para força de evidência aos modelos de investigação, com base no seu desenho de estudo (ainda que esta forma de inferir a validade dos estudos seja das mais superficiais), é necessário que, caso se pretenda utilizar e adotar estes dois termos classificativos como designação de modelos de investigação, estes tenham características próprias, específicas, claras e particulares, com o objetivo de a sua diferenciação ser o menos subjetiva e menos atreita a erros possível.

Posto isto, o número de indivíduos que integram os estudos “relato de casos” e “série de casos” não é, segundo o método de classificação proposto neste trabalho, assumido como condição necessária para definição destes estudos, muito menos como característica diferenciadora.

No método de classificação de estudos aqui proposto, os termos: “estudo série de casos” e “estudo relato de caso(s)”, são utilizados e definidos numa matriz conceptual distinta e o menos próxima possível. Na definição destes termos realizou-se uma articulação dos traços que alguns autores aqui mencionados revêm nestes tipos de estudos, chegando-se à seguinte proposta de definição e distinção dos mesmos:

-estudos “série de casos” definem-se seguindo a definição de Dekkers et al. (2012); Esene et al. (2014); (à exceção do número mínimo de indivíduos estipulado pelo último) e Mathes e Pieper (2017). São desenhos de estudo de cariz epidemiológico, descritivos e selecionam indivíduos com base no desfecho. Têm implícita e subentendida uma ambição impulsionadora de estudar situações cujas ocorrências são conhecidas, nas quais se pretende verificar a presença ou graus de exposição entre indivíduos caso; permitem calcular a prevalência de exposição entre indivíduos com desfecho; podem ser longitudinais/com sequência temporal causa-efeito conhecida ou não longitudinais/sem sequência temporal causa-efeito conhecida; podem ser concorrentes, históricos, concorrentes+históricos; proleptivos, retroleptivos ou mistos.

-estudos “relato de caso” não se enquadram num contexto epidemiológico propriamente dito, no sentido em que a sua preocupação primária não é a de estudar ou averiguar uma possível relação entre exposição-desfecho, ainda que possam tecer considerações e levantar questões nesse sentido; não são realizados com um intuito de estudar situações conhecidas mas pelo contrário, relatam fenómenos anormais, incomuns, novos, fora do vulgar, vistos como ilógicos ou inéditos; a sua realização é considerada e determinada, não por uma motivação primeira de investigar determinado assunto, mas pela ocorrência súbita e inesperada de situações dignas de divulgação pelo seu cariz de “situação inédita, estranha”. A sua principal função, identidade e razão de existência, prende-se com a

necessidade de comunicação e relato entre clínicos e agentes intervenientes nas práticas médicas, de fenómenos novos para que sejam investigados e conhecidos. Assim, assumem uma forma tipo relatório (forma narrativa), relatando as circunstâncias, cenário clínico, contexto e características dos indivíduos de interesse; fornecem toda a informação necessária e pertinente, com o objetivo de permitir uma ponderação, reflexão e estudo mais pormenorizado por parte de entidades que, embora não podendo contactar com os fenómenos em questão na primeira pessoa, podem conceptualizar o cenário da forma fidedigna e assim, delinear investigações para esclarecimento e melhor compreensão dos fenómenos relatados.

7.2.1.2.8. Estudo de caso(s) (*case study*)

Estudos “estudo de caso” (*case study*) consistem em investigações do tipo descritivo (Sayre et al. 2017; Christley and French (2018), direcionados para o estudo profundo de eventos ou fenómenos em contexto natural (Crowe et al. 2011; Heale and Twycross 2018).

Podem ser descritos como investigações intensivas e sistemáticas, incidindo em apenas um indivíduo [estudo de caso-único (*single-case study*)], grupo de indivíduos/casos [estudo de casos múltiplos (*multiple-case study*)], comunidade, entre outras unidades, sobre as quais se examina com profundidade dados relativos ao assunto determinado/variáveis em questão (Heale and Twycross 2018); examinam fenómenos complexos no seu ambiente natural aumentando a compreensão dos mesmos (Heale and Twycross 2018).

Este tipo de investigação, ao recolher dados/informação tanto de cariz qualitativo (mais frequentemente) como quantitativo, permite levantar, condensar e estruturar informação relativa aos fenómenos de interesse, em questões científicas mais claras e estreitas, facilitando assim o caminho para o seu estudo, investigação e formulação de teorias respetivas, sendo os designados “estudo de casos múltiplos” (*multiple-case studies*), os mais eficazes neste processo (Heale and Twycross 2018).

Metodologicamente, estudos de caso iniciam-se com a definição de um ou mais casos e pesquisa de informação respetiva aos mesmos ou às variáveis de interesse. Neste processo, recorre-se à leitura de revisões, relatos, entre outras fontes de informação, que servem para uma compreensão básica dos casos/tema de investigação e de orientação no desenvolvimento do estudo (Heale and Twycross 2018). Posteriormente, analisa-se e interpreta-se os dados obtidos e por último divulga-se o trabalho feito (Crowe et al. 2011).

São um modelo de investigação que naturalmente se segue aos estudos “relato de casos”.

7.2.1.2.8.1. Notas e considerações sobre os estudos “estudo de caso(s)” (*case study*)

À semelhança dos estudos “série de casos” e “relato de caso”, não existe apenas uma definição ou noção consensual do que são “estudos de caso” (*case studies*), (Crowe et al. 2011; Heale and Twycross 2018).

Num estudo realizado por Crowe et al. (2011) são apresentadas as seguintes descrições ou definições para “estudos de caso” (*case studies*):

-consistem no processo de aprendizagem relativamente a determinado caso e no produto da respetiva aprendizagem [segundo Stake (1995), citado por Crowe et al. (2011, p.4)];

-concentram-se de forma intensiva num fenómeno único em contexto real [segundo Yin (1999), citado por Crowe et al. (2011, p.4)];

-são investigações em que o número de variáveis de interesse ultrapassa as fontes de dados [segundo Yin (1994), citado por Crowe et al. (2011, p.4)];

-investigação empírica que investiga um fenómeno contemporâneo em profundidade no seu contexto real, especialmente quando as fronteiras entre o fenómeno em estudo e respetivo contexto não são evidentes [segundo Yin (2009), citado por Crowe et al. (2011, p.4)];

-são estudos de fenómenos que ocorrem em contexto limitado [segundo Miles and Huberman (1994), citado por Crowe et al. (2011, p.4)];

-estudo aprofundado relativo a um caso particular [segundo Green and Thorogood (2009), citado por Crowe et al. (2011, p.4)];

-tipo ou classe de fenómenos com interesse científico, os quais, investigadores escolhem estudar com o propósito de desenvolver teorias relativamente às causas das semelhanças ou diferenças entre os casos desse mesmo tipo/classe de fenómenos [segundo George and Bennett (2005), citado por Crowe et al. (2011, p.4)].

Outros autores não referidos por Crowe et al. (2011):

-Christley e French (2018) referem que “estudos de caso” são um tipo de investigação descritiva que fornece descrições de fatores ou aspetos relativos a um único caso. Se esta forma de investigação se referir a um grupo de casos, designa-se “série de casos”;

-Röhrig et al. (2009) dão a entender que o modelo de estudo “*single case study*” é o mesmo dos estudos “série de casos”, diferindo apenas no número de indivíduos que englobam (“série de casos” envolvem maior número de indivíduos que “*single case study*”). Descrevem estes modelos de investigação como descritivos, sem grupo controlo, apropriados para o estudo de doenças raras ou situações incomuns;

-Sayre et al. (2017) dão a entender os termos “série de casos” e “estudo de casos” são sinónimos; definem “relato de casos” e “série de casos” ou “estudo de casos” como estudos descritivos que investigam indivíduos em ambiente clínico natural/real; retratam características novas, fora do comum, atípicas, identificadas em pacientes/indivíduos; com potencial para gerar novas questões de investigação. Descrevem estudos “relato de caso” como estudos que geralmente incluem três indivíduos ou menos; descrevem “série de casos” ou “estudo de casos” como modelos de investigação que envolvem múltiplos indivíduos.

-Heale e Twycross (2017) referem que “estudos de caso” podem ser definidos como investigações intensivas relativas a um indivíduo, grupo de indivíduos, ou outros, cujo intuito é generalizar os resultados a várias unidades de estudo;

-Alpi e Evans (2019) descrevem “estudos de caso” como modelos de investigação que incorporam dados de várias índoles, combinando-os de forma criativa. Exploram fenómenos ligados no espaço e no tempo; recorrem a diversas metodologias de estudo para explicação da complexidade dos fenómenos que estudam. Comparam este modelo de investigação com os estudos “relato de caso”, explicando que, enquanto metodologia de investigação qualitativa, “estudos de caso” são mais complexos que estudos “relato de caso”.

À semelhança dos estudos “relato de caso” e “série de casos” verifica-se que para alguns autores o número de indivíduos envolvidos é tido em consideração como uma das condições necessárias à classificação das investigações como “estudos de caso”. Christley e French (2018) entendem que é precisamente o número de indivíduos em estudo que distingue estudos “série de casos” de “estudos de caso”. Pelo contrário, Sayre et al. (2017) entendem que “estudos de caso” (*case study*) e estudos “série de casos” (*case series*) são a mesma coisa. Estes autores descrevem estudos “relato de caso” como estudos que englobam

geralmente três ou menos pacientes e “estudos de caso” como investigações que abarcam múltiplos pacientes.”

Como explicado no ponto: 7.2.1.2.7.1, no método de classificação de estudos proposto neste trabalho, estudos “série de casos”, “relato de caso(s)” e acrescentando-se agora os estudos “estudo de caso”, são modelos de investigação completamente distintos, sendo o número de indivíduos envolvido nos mesmos irrelevante para a sua distinção e definição.

Embora com algumas diferenças, de forma geral a noção de “estudo de caso” de Heale e Twycross (2018), Crowe et al. (2011) e autores referidos no trabalho de Crowe et al. (2011) referido atrás, é minimamente consensual relativamente à ideia de que este modelo de investigação tem como objetivo central estudar/explorar fenómenos/casos de forma aprofundada no seu contexto natural/real. Assim, no método de classificação de estudos aqui proposto, a definição deste modelo de investigação apoia-se nessa mesma ideia.

A designação/classificação “estudos de caso”, designa investigações descritivas, relativas a um indivíduo (estudo de caso-único) ou vários indivíduos (estudo de casos múltiplos), onde se estuda de forma aprofundada fenómenos de interesse científico, com o objetivo de acrescentar conhecimento, formular hipóteses, teorias, consolidar e estruturar informação, estudando os fenómenos/casos em investigação sem isolamento da realidade e circunstâncias que os envolvem.

Este tipo de investigação, de um ponto de vista teórico e em abstrato, ganha pertinência não só, mas também, nas etapas de investigação que se seguem à elaboração e divulgação de estudos “relato de caso(s)”.

7.2.2. Investigação secundária

São formas de investigação em que a informação, dados base utilizados e recolhidos, provêm e têm origem em estudos e trabalhos previamente realizados e publicados. Os autores de formas de investigação secundária não intervêm de forma direta nem indireta nas investigações que utilizam como suporte, apenas as assimilam, sumarizam e utilizam consoante os seus objetivos e nas suas análises (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

Este tipo de investigação inclui revisões, revisões sistemáticas, meta-análises, narrativas, entre outras formas do género (Röhrig et al. 2009; Kapoor 2016).

7.2.2.1. Revisões sistemáticas e meta-análise

Revisões sistemáticas têm como objetivo agrupar, sintetizar e avaliar evidência, apresentando-a num formato acessível (Chandler et al. 2017).

Consistem no agrupamento de evidência empírica relativamente às questões de investigação fazendo cumprir determinados requisitos de elegibilidade. Utilizam métodos específicos e sistemáticos, selecionados com o objetivo de minimizar enviesamentos; focam-se em fornecer informação fidedigna, possibilitando a extração de conclusões e respostas, no âmbito de orientar decisões relacionadas com as práticas que envolvem os assuntos estudados (Chandler et al. 2017). Muitas revisões sistemáticas contêm meta-análise. Esta materializa-se na utilização de métodos estatísticos que sumarizam/sintetizam resultados de estudos independentes. Ao combinarem a informação de todos os estudos selecionados como relevantes, fornecem estimativas mais precisas do que os estudos individualmente. A meta-análise facilita a investigação da consistência das evidências entre estudos e a exploração das diferenças entre os mesmos (Chandler et al. 2017).

7.2.2.2. Revisões

O termo “revisões” é aqui utilizado de forma genérica para descrever artigos ou publicações onde os seus autores se pronunciam, divulgam e compilam trabalhos ou resultados de investigações de outros, a partir dos quais podem concluir e/ou tomar posição sobre determinado assunto. De forma diferente das revisões sistemáticas, geralmente este tipo de estudos/artigos não contempla um método/forma sistemática para recolha de informação/dados/bibliografia, nem aplica quaisquer mecanismos que visem a redução de enviesamentos relativamente à informação que divulgam.

7.2.2.3. Narrativas

Incluem artigos de opinião, alegações, julgamentos, proposições ou relatos sobre temas de interesse, onde a informação transmitida provém muitas vezes da integração de informações de diversas origens, com as quais o autor contacta e retém (baseadas em estudos ou não). São feitas de forma arbitrária, sem qualquer método específico, ou mesmo sem apresentação de dados ou bibliografia de suporte.

8. Pirâmide da força de evidência

A chamada “pirâmide da força de evidência” constitui-se como uma forma de apresentar a hierarquia de força de evidência dos diferentes tipos de desenho de estudo/investigação, com base nas suas características intrínsecas, na forma gráfica de uma pirâmide. No topo encontra-se o modelo de investigação cujas características intrínsecas permitem a maior força de evidência/validade relativa e até à base estão dispostos progressivamente os modelos de investigação cuja força de evidência relativa/validade é menor, sendo o modelo de estudo que se encontra na base o mais fraco.

Nas figuras 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17 e 18; demonstra-se alguns modelos da “pirâmide de força de evidência” apresentados pela bibliografia consultada.

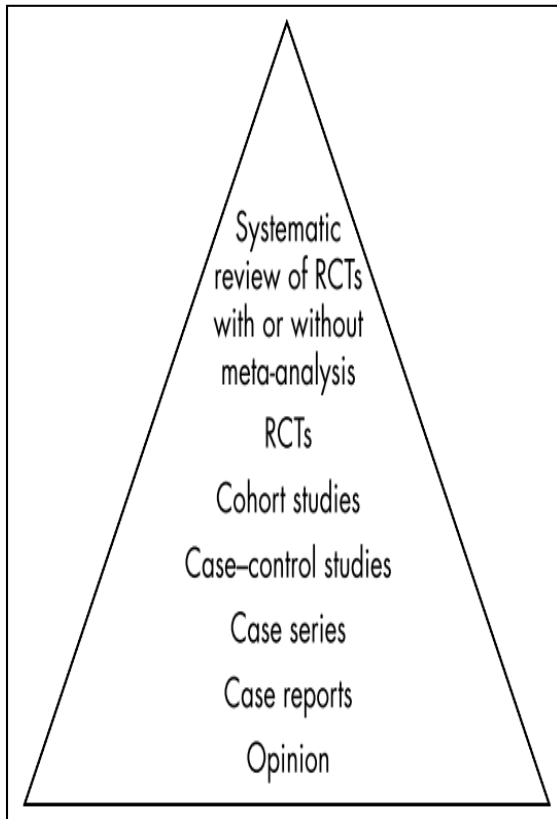


Figura 9-Pirâmide de força de evidência representada por Akobeng (2005).

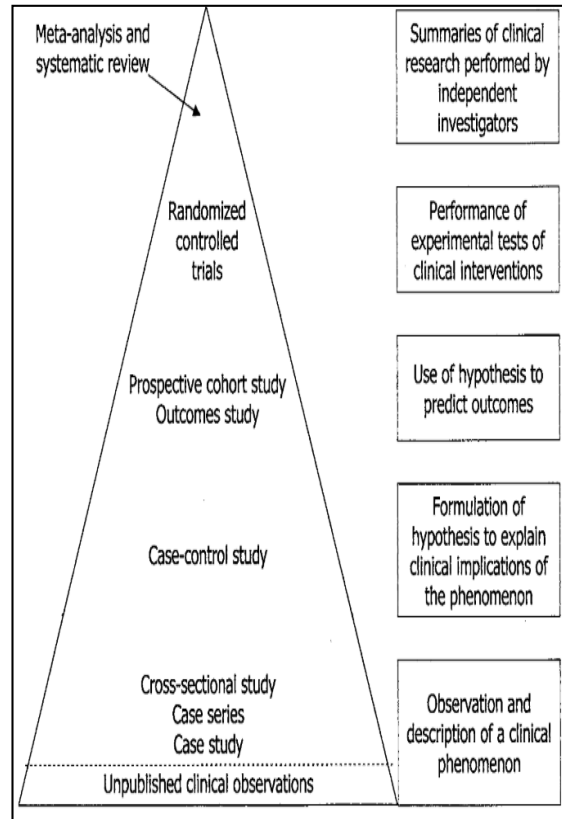


Figura 10-Pirâmide de força de evidência representada por McKeon et al. (2006).

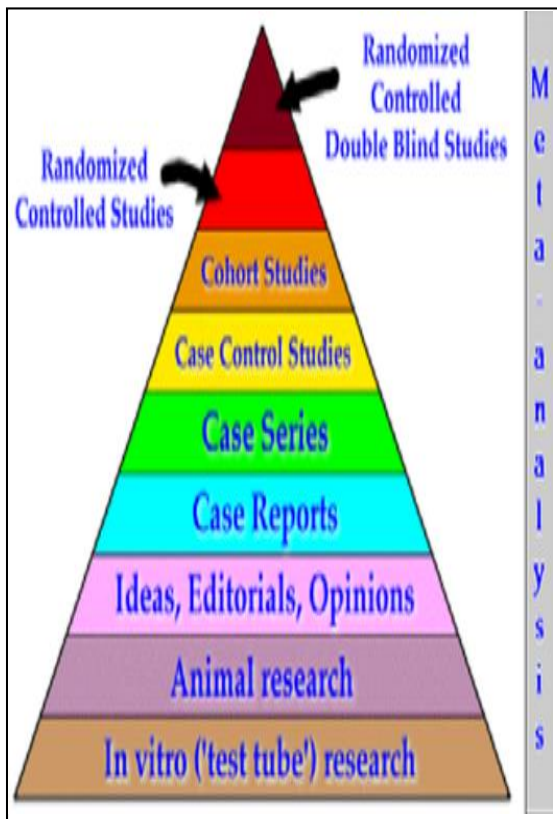


Figura 11-Pirâmide de força de evidência representada por Masic et al. (2008).

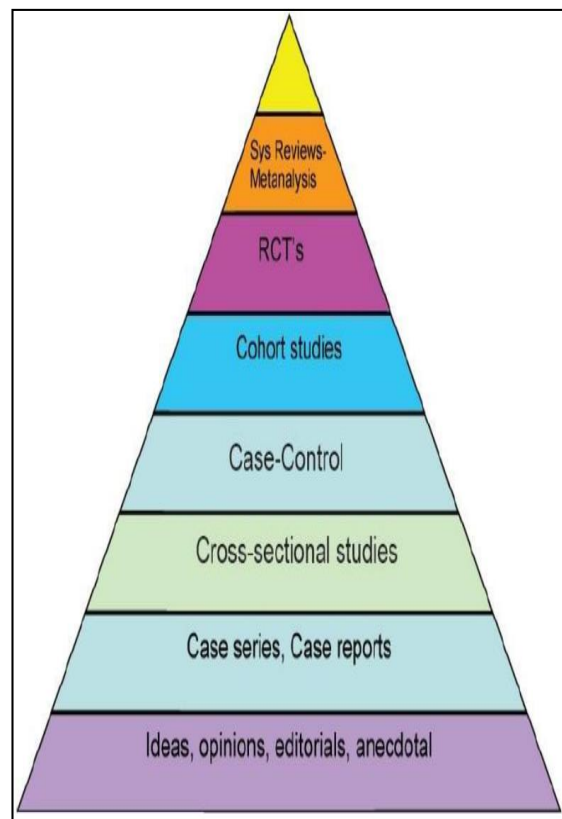


Figura 12-Pirâmide de força de evidência representada por Aslam et al. (2012).

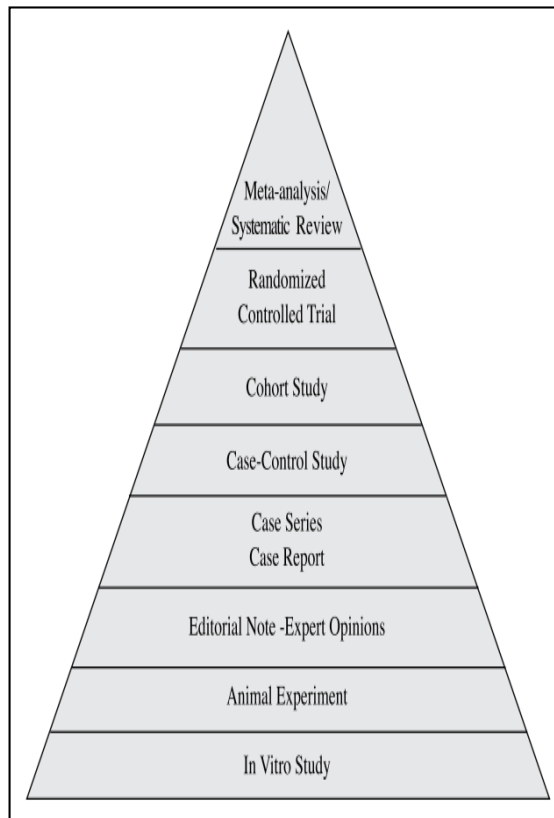


Figura 13-Pirâmide de força de evidência representada por Süt (2014).

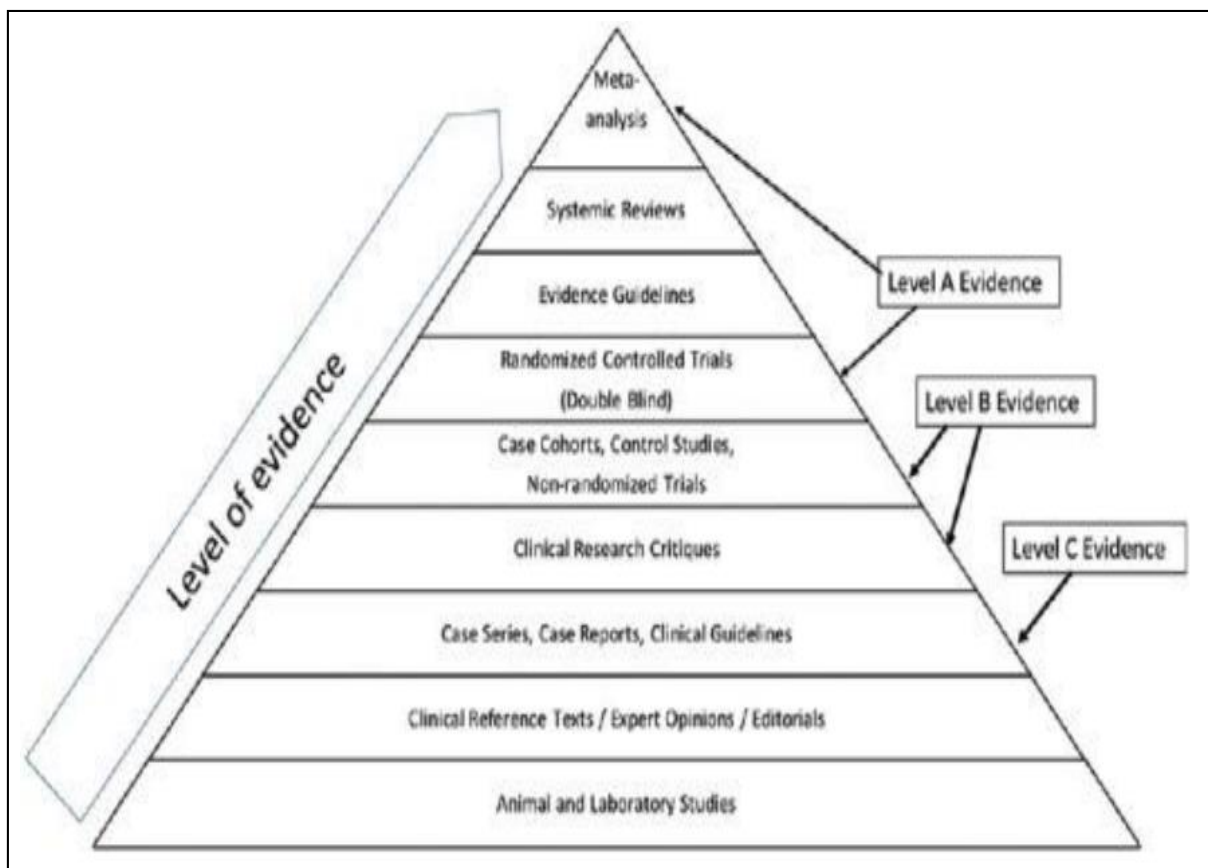


Figura 14-Pirâmide de força de evidência representada por Kapoor (2016).

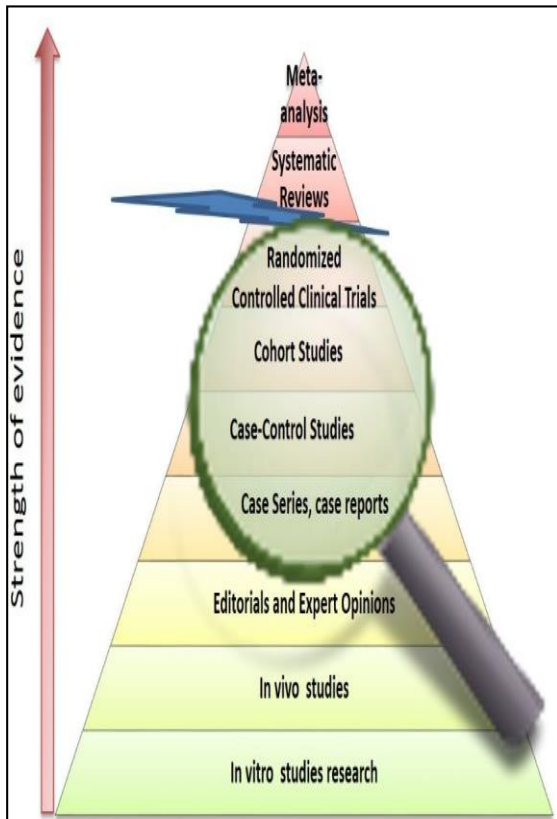


Figura 15-Pirâmide de força de evidência representada por Sayre et al. (2017).

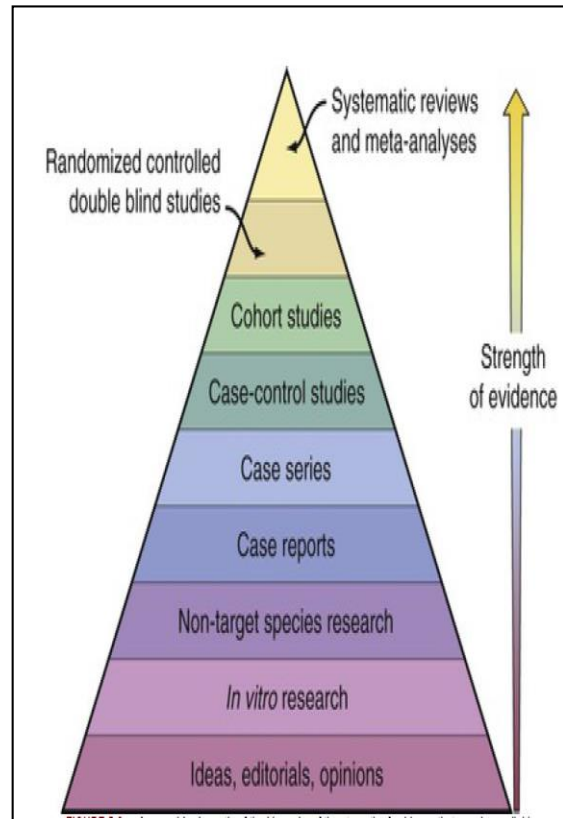


Figura 16-Pirâmide de força de evidência representada por Budsberg (2017).

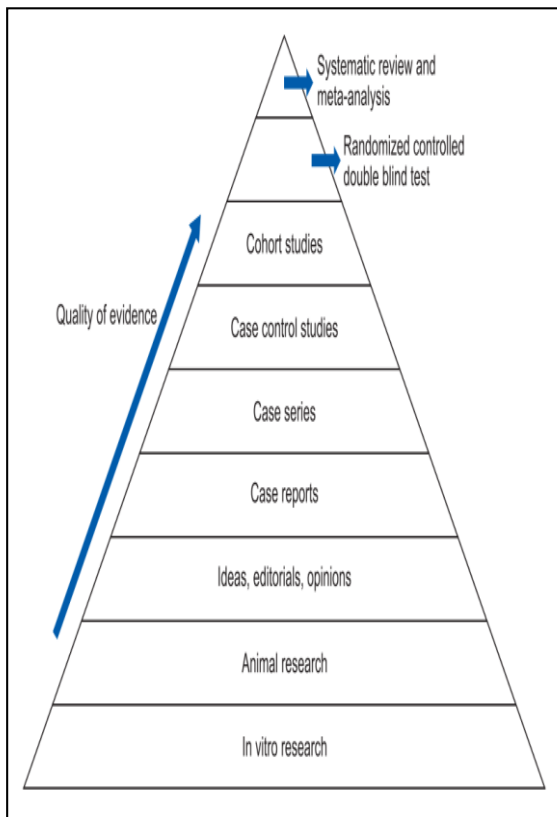


Figura 17-Pirâmide de força de evidência representada por EunJin Ahn e Hyun Kang (2018).

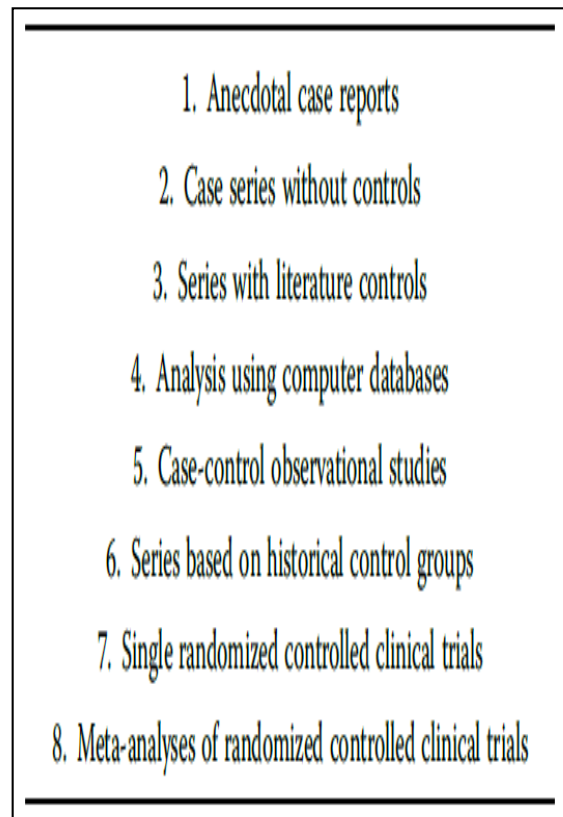


Figura 18-Pirâmide invertida de força de evidência representada por Thrustfield (2018).

Como é possível observar, as pirâmides de força de evidência expostas não são exatamente iguais. Algumas destas diferenças em princípio serão inócuas para avaliação da força e potencial de validade dos estudos. No entanto, outras podem suscitar alguns problemas e enviesamentos na interpretação da força de evidência relativa dos estudos.

As pirâmides representadas nas figuras 9; 11; 13; 14; 15; 16; 17 e 18, não contemplam estudos transversais (*cross-sectional studies*), sendo estes apenas mencionados nas figuras 10 e 12. Este tipo de desenho é um dos principais modelos de estudo observacional em investigação epidemiológica e a maior parte das pirâmides consultadas não o inclui.

Os estudos NRCT (*Non-Randomized Controlled Trials*) não são referidos explicitamente em nenhuma das figuras, contudo, a figura 14 exhibe num dos seus patamares estudos *Non-Randomised Trials* onde em princípio estarão incluídos os estudos NRCT.

Os estudos “série de casos” por vezes encontram-se num patamar acima dos estudos “relato de caso” (fig. 9; 11; 16; 17), demonstrando que os primeiros têm maior potencial de força de evidência que os últimos; contudo, estes dois estudos são apresentados com um mesmo nível de força de evidência noutras pirâmides, ocupando o mesmo patamar (fig. 12; 13; 14; 15;).

A figura 10 não inclui estudos “relato de caso”. À exceção desta, nenhuma das outras menciona “estudos de caso”. Possivelmente os diferentes autores entendem que estudos “relato de caso” e “estudos de caso” são termos sinónimos, visto que ambos os desenhos de estudo se encontram em patamares equivalentes pelas diferentes pirâmides representadas.

Estudos coorte e caso-controlo não são referidos na pirâmide da figura 14. As figuras 11; 13; 15; 16; e 17, apresentam um patamar hierárquico onde inserem a categoria “editoriais”. A esta, nas referidas figuras, é atribuída uma validade superior à categoria “estudos *in vitro*”, exceto na figura 16, onde é exibida uma força de evidência para a categoria “editoriais” inferior à de “estudos *in vitro*”.

Alguns desenhos de estudo como estudos caso-controlo aninhado não são contemplados nas pirâmides de força de evidência expostas.

Para além das observações feitas e das inconsistências que se podem detetar entre as pirâmides demonstradas, os diferentes significados, formas de designar, classificar e interpretar os estudos relativamente aos seus desenhos de investigação, leva a que diferentes pessoas possam atribuir ao mesmo estudo forças de evidência relativa diferentes, pelo facto de não o entenderem e interpretarem de forma concordante. A avaliação da força de evidência dos estudos também está predisposta a enviesamentos, se o sujeito que utiliza determinada “pirâmide de força de evidência” designar, classificar e interpretar os desenhos de estudo de forma diferente dos autores da dita “pirâmide”.

A aplicação da pirâmide de força de evidência como forma de inferir força de evidência relativa, qualidade e validade dos estudos, embora seja prática, demonstra-se demasiado simplista face à diversidade de desenhos de estudo descritos, respetivas características e revela-se incapaz de desfazer e prevenir erros na atribuição de níveis de validade aos estudos, tendo em conta as diferentes formas de os entender, interpretar e classificar entre autores/comunidade científica.

Apesar deste método pretender facilitar aos agentes das ciências médicas, entre outros, a aplicação e concretização dos princípios da EBM, na prática pode ter como consequência a sua perversão.

“Os investigadores necessitam de melhor treino relativamente a métodos e terminologia, e os editores e revisores deveriam escrutinar os artigos mais cuidadosamente...” (Esene et al. 2014, p.11, tradução livre).

“...os autores por vezes denominam de forma incorreta o tipo de estudo realizado.” (Grimes and Schulz 2002, p.2, tradução livre).

“O risco de classificações erradas é particularmente elevado pelo facto dos autores frequentemente classificarem de forma errada os seu próprios estudos ou não os classificarem de todo.” (Mathes and Pieper 2017, p.2, tradução livre).

“A identificação incorreta [dos modelos de investigação] prejudica a indexação e organização da evidência” (Dekkers et al. 2012, p.37, tradução livre).

“Infelizmente a terminologia [de designação e classificação de desenhos de estudo observacionais] é utilizada de forma incorreta ou imprecisa” (Vandenbroucke 2007, p.807, tradução livre).

No capítulo 11 é apresentada uma proposta de hierarquia genérica e relativa do potencial das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis principalmente e, em segundo plano, para determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições. Esta inspira-se no modelo das “pirâmides da força de evidência” e hierarquiza os diferentes desenhos de estudo descritos neste trabalho, de acordo com a interpretação, conceção e metodologia de classificação aqui proposta.

9. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e a validade dos estudos científicos

9.1. Validade nos estudos científicos

A *Cochrane Collaboration* baseia a capacidade de extração de conclusões relativas aos efeitos de determinada intervenção em indivíduos ou grupo, na validade dos estudos. A análise e tratamento de dados provenientes de estudos não válidos ou inválidos, conduz invariavelmente a estimativas de efeito e conclusões erradas. Posto isto, a avaliação da validade dos estudos e respetivos resultados tem de ser realizada, constituindo uma componente essencial na análise, interpretação e estabelecimento de conclusões relativas a qualquer intervenção ou investigação (Higgins et al. 2017).

A validade dos estudos estende-se por duas dimensões. A primeira, a validade externa, relaciona-se com a pergunta de estudo, ou seja, se a investigação em análise se baseia numa pergunta de estudo apropriada. Esta dimensão tem uma relação próxima com a capacidade de generalização e aplicação dos resultados de estudo (Higgins et al. 2017). A segunda dimensão, chamada validade interna, relaciona-se com a maior ou menor capacidade que os estudos têm de responder à pergunta de estudo de forma correta/o mais próximo possível do seu valor real, ou seja, sem interferência de enviesamentos (Higgins et al. 2017).

A *Cochrane Collaboration*, por intermédio do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* concentra-se principalmente na apreciação da validade de estudos RCT (*Randomized Controlled Trials*), ainda assim, abordam métodos de apreciação deste parâmetro em estudos não RCT ou NRS (*Non-Randomized Studies*).

A avaliação da validade interna é frequentemente referida como “avaliação da qualidade metodológica” dos estudos ou “avaliação da qualidade” dos estudos. Contudo, a *Cochrane Collaboration* recomenda que estes termos não sejam utilizados.

9.2. O método de avaliação de enviesamentos proposto pela *Cochrane Collaboration*

O instrumento para avaliação do risco de enviesamentos nos estudos recomendado pela *Cochrane Collaboration* consiste numa avaliação de domínios de estudo onde normalmente os enviesamentos se manifestam e expressam. Os tipos de enviesamentos e respetivos domínios a que estão ligados encontram-se representados na tabela 2.

Tabela 2-Enviesamentos e respetivos domínios associados [Adaptado de Higgins et al. (2017)]

Tipo de enviesamento	Descrição	Domínios associados
Enviesamentos de seleção	Diferenças sistemáticas entre características base nos grupos em comparação.	Sequência de geração
		Ocultação da sequência de geração
Enviesamentos de performance	Diferenças sistemáticas entre os grupos em estudo relacionadas com outras variáveis para além das exposições/intervenções de interesse.	Utilização de técnicas <i>blinding</i> nos sujeitos em investigação e intervenientes
		Outras potenciais ameaças à validade
Enviesamentos de deteção	Diferenças sistemáticas na forma como o desfecho é avaliado entre os grupos de estudo.	Utilização de técnicas <i>blinding</i> no processo de recolha de dados relativos ao desfecho
		Outras potenciais ameaças à validade
Enviesamentos de atrito	Diferenças sistemáticas entre grupos relativamente à participação de indivíduos na investigação.	Dados incompletos relativos ao desfecho
Enviesamentos de relato	Diferenças sistemáticas entre dados reportados e não reportados.	Relato seletivo do desfecho
Outros enviesamentos	Diferenças sistemáticas de análise ou execução dos estudos em circunstâncias particulares, que criam oportunidade de interferência destas diferenças com os resultados da investigação.	Outras características

A avaliação do risco de enviesamentos em estudos RCT segundo o método proposto pela *Cochrane Collaboration* divide-se em duas etapas: suporte para avaliação/julgamento (*the support for the judgement*); avaliação/julgamento em si (*the judgement*); incidindo principalmente sobre 7 domínios específicos (domínios a negrito na tabela 2) (Higgins et al. 2017).

A primeira etapa, suporte para a avaliação/julgamento (*the support for the judgement*), consiste numa descrição devidamente detalhada das características do estudo em análise, relativamente aos diferentes tipos de enviesamentos e respetivos domínios. Esta etapa tem o objetivo de suportar/justificar a avaliação do risco de enviesamentos realizada na etapa seguinte (avaliação/julgamento) (Higgins et al. 2017).

Na segunda etapa, avaliação/julgamento (*the judgement*), procede-se à avaliação do risco de enviesamentos detetado. Esta avaliação é feita para cada domínio dos diferentes tipos de enviesamentos e exprime-se mediante os termos: baixo risco de enviesamento; elevado risco de enviesamento; ou risco de enviesamento não claro (Higgins et al. 2017).

9.3. Sumário/síntese da avaliação do risco de enviesamentos para determinado desfecho

O instrumento de avaliação do risco de enviesamentos da *Cochrane Collaboration* começa com a avaliação do risco de enviesamentos de forma individual nos domínios dos estudos um a um. Esta tarefa resulta numa apreciação por estudo, do risco de enviesamentos presentes por domínio. Posteriormente é necessário proceder-se à apreciação do risco de enviesamentos geral para o desfecho em análise, conseqüente da integração da totalidade dos estudos incluídos numa revisão (Higgins et al. 2017).

Os autores de revisões sistemáticas têm de analisar e interpretar quais os domínios mais importantes para a revisão em questão e estudos incluídos, por exemplo, em estudos que investigam desfechos de avaliação subjetiva como a dor, os autores das revisões sistemáticas poderão entender que a utilização de técnicas *blinding* nos indivíduos em estudo constitui um parâmetro crítico para a validade dos resultados e respetivos estudos (Higgins et al. 2017).

A avaliação e interpretação do grau de importância dos domínios para a validade dos estudos e interpretação do desfecho deve ser explicada e basear-se: em evidências empíricas de que o incumprimento de determinados procedimentos nas investigações em questão resulta em enviesamentos; na direção dos enviesamentos (se o seu impacto se dá no sentido de sobrestimar ou subestimar o efeito/desfecho em estudo); na magnitude dos enviesamentos (a forma/grau de interferência dos enviesamentos nos respetivos domínios, por exemplo, a magnitude dos enviesamentos relativos à aplicação de técnicas *blinding* é provavelmente mais expressiva em investigações que pretendem avaliar desfechos subjetivos) (Higgins et al. 2017).

O sumário ou síntese da avaliação do risco de enviesamentos numa revisão sistemática para determinado desfecho pode ser considerado em 4 níveis (Higgins et al. 2017). Apenas são mencionados 2, pelo facto de serem os únicos relevantes segundo a *Cochrane Collaboration*.

- Sumário/síntese do risco de enviesamentos para o desfecho entre domínios, para cada estudo individualmente.

- Sumário/síntese do risco de enviesamentos para o desfecho entre estudos.

Os autores de revisões sistemáticas devem fazer uma descrição clara e pormenorizada das avaliações que realizam sobre o risco de enviesamentos nos desfechos, tanto a nível de cada estudo individualmente, como entre estudos. Esta tarefa passa por identificar quais os domínios de maior importância e avaliar o respetivo risco de enviesamentos presente na globalidade dos estudos integrados na revisão. A tabela 3 exemplifica uma forma de demonstrar um sumário/síntese do risco de enviesamentos relativos à avaliação de determinado desfecho nos estudos, tanto individualmente como entre estudos (Higgins et al. 2017).

Tabela 3-Exemplo de forma de apresentação do sumário/síntese de avaliação do risco de enviesamentos para determinado desfecho entre domínios a nível dos estudos individualmente e entre estudos [extraído de Higgins et al. (2017)]

Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies
Low risk of bias	Plausible bias unlikely to seriously alter the results	Low risk of bias for all key domains	Most information is from studies at low risk of bias.
Unclear risk of bias	Plausible bias that raises some doubt about the results	Unclear risk of bias for one or more key domains	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.
High risk of bias	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results	High risk of bias for one or more key domains	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.

10. A *Cochrane Collaboration* e a avaliação do risco de enviesamentos nos estudos NRS (*Non-Randomized Studies*/estudos que não recorrem a métodos de aleatoriedade na alocação dos participantes pelos grupos de estudo)

Estudos NRS (*Non-Randomized Studies*) são definidos pela *Cochrane Collaboration* como estudos quantitativos que estimam o efeito/eficácia de uma intervenção sem recorrer a técnicas de aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos grupos de estudo em comparação. Neste conceito (estudos NRS) está incluída a investigação geralmente classificada como “observacional” (Reeves et al. 2011)

Incorporar estudos NRS em revisões sistemáticas consiste num grande desafio. Contudo, embora os estudos tipo RCT e NRS sejam diferentes, os princípios de análise são os mesmos. Ainda assim, a aplicação da metodologia de análise da validade e risco de enviesamentos nos estudos NRS é mais difícil e os autores de revisões sistemáticas, se pretenderem incluir estudos desta natureza, devem procurar apoio e aconselhar-se com peritos em epidemiologia (Reeves et al. 2011).

Os estudos tipo NRS distinguem-se por nomes/designações (por exemplo: estudo coorte, caso-controlo, estudo transversal, etc). Porém, estas designações/termos classificativos são interpretados de formas diferentes relativamente a detalhes importantes e não são utilizados de forma consistente. Por essa razão, entre outras, o grupo NRSMG da *Cochrane Collaboration* (*Non-Randomized Studies Methods Group*) desaconselha vivamente a sua utilização (Reeves et al. 2011).

A *Cochrane Collaboration* concentra-se fundamentalmente em revisões sistemáticas de estudos RCT, pelo facto destes constituírem modelos de investigação com maior probabilidade de gerar informação livre de enviesamentos comparativamente a qualquer outra forma de investigação (Reeves et al. 2011).

Não existe consenso sobre os critérios que devem ser utilizados para limitação de inclusão de estudos tipo NRS numa revisão sistemática tipo *Cochrane*. Independentemente da estratégia escolhida, os autores de revisões sistemáticas devem utilizar estudos que apresentem uma menor suscetibilidade à interferência de enviesamentos (Reeves et al. 2011).

As estratégias escolhidas pelos revisores para definição de critérios de inclusão de estudos NRS nas suas revisões sistemáticas, devem sempre ter por base uma noção de hierarquia de desenhos de estudo relativamente às suas suscetibilidades ao risco de enviesamentos (Reeves et al. 2011).

Os desenhos de estudo utilizados para investigação de efeitos de intervenções podem ser muito diversos e complexos, ao ponto de não ser possível de forma fácil e simples assimilá-los nas hierarquias de evidência existentes. Diferentes desenhos de estudo são suscetíveis a diferentes tipos de enviesamentos e ainda é pouco claro quais os enviesamentos que exercem maior impacto e como variam em diferentes circunstâncias (Reeves et al. 2011).

A *Cochrane Collaboration* recomenda vivamente que os autores de revisões sistemáticas, caso pretendam incluir estudos tipo NRS, utilizem como critério de inclusão características de estudo específicas, em vez de se orientarem pela designação/classificação/desenhos de estudo (Reeves et al. 2011). Por exemplo: não estabelecer como critério de inclusão de estudos NRS apenas os desenhos de estudo coorte.

Segundo a mesma entidade, por intermédio do grupo NRSMG, as características chave e específicas que devem ser avaliadas nos estudos NRS como critério de seleção, inclusão, extração de dados e avaliação crítica, constituem parâmetros relacionados com a suscetibilidade dos estudos a enviesamentos e estão estruturadas nos 4 grupos de perguntas demonstradas na tabela 4.

Tabela 4-Lista de características recomendada pela *Cochrane Collaboration* para avaliação da suscetibilidade a enviesamentos presente nos estudos NRS [Adaptado de Reeves et al. (2011)]

Existe grupo de comparação?	Entre 2 ou mais grupos de participantes sujeitos a diferentes intervenções?
	No mesmo grupo de indivíduos ao longo do tempo?
Como foram criados os grupos de estudo?	Por mecanismos de aleatoriedade com ocultação da sequência de geração?
	Por quasi-aleatoriedade?
	Por outros mecanismos executados pelos investigadores?
	Por diferenças temporais?
	Por diferenças de localização?
	Por decisões de tratamento?
	Por preferência dos participantes?
	Com base no desfecho?
Outro processo? (especificar)	
Quais as etapas de estudo executadas de forma prospetiva?	Identificação de participantes?
	Avaliação das características base e alocação para a intervenção?
	Avaliação dos desfechos?
	Geração de hipóteses?
Para que variáveis foi a comparabilidade entre grupos de estudo avaliada?	Potenciais variáveis confundidoras?
	Avaliação das variáveis de desfecho?

Para cada um destes grupos de perguntas estão contempladas várias situações, somando-se um total de 17 características relativas às 4 categorias em conjunto (tabela 4). Consoante a relação entre as características dos estudos e forma de resposta para cada uma das componentes nos 4 grupos de perguntas, avalia-se a sua maior ou menor suscetibilidade a enviesamentos. A resposta às referidas questões deve limitar-se a: sim; não; possivelmente; não aplicável.

11. O sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) na avaliação da qualidade do corpo de evidência dos estudos RCT e NRS

Para avaliação da qualidade de evidência proveniente dos estudos, a *Cochrane Collaboration* adota o sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) (Schünemann et al. 2017).

O sistema GRADE entende como qualidade do corpo de evidência, a medida em que se pode confiar ou ter certeza de que as estimativas de efeito ou associações, estão próximas do valor real do fator de interesse (Schünemann et al. 2017).

A avaliação da qualidade do corpo de evidência pelo método GRADE envolve a avaliação de 5 parâmetros (tabela 6): risco de enviesamentos por estudo e entre estudos (qualidade metodológica); utilização de evidências diretas ou indiretas; inconsistência (ou heterogeneidade); imprecisão das estimativas de efeito; risco de enviesamentos de publicação (Schünemann et al. 2017).

Na aplicação do sistema GRADE avalia-se a qualidade do corpo de evidência para cada desfecho individualmente. Os julgamentos feitos relativamente a cada parâmetro utilizado para determinação da qualidade do corpo de evidência devem ser descritos e discutidos (Schünemann et al. 2017).

O sistema GRADE especifica 4 níveis de qualidade (tabela 5): elevada; moderada; baixa; muito baixa. A classificação “qualidade elevada” é respetiva a estudos tipo RCT caso não exista qualquer falha/problema detetado nos cinco parâmetros referidos na tabela 6. Contudo, o nível de qualidade deste modelo de estudos pode decrescer (*downgrade*) para “moderada”, “baixa” ou “muito baixa”, dependendo da presença ou falhas nos cinco fatores/parâmetros de qualidade (tabela 6).

Normalmente o grau de qualidade de evidência dos estudos decresce 1 nível quando em presença de falhas respetivas a cada um dos referidos parâmetros, podendo decrescer até um máximo de 3 níveis. Embora cada parâmetro conte 1 nível para decréscimo da qualidade de evidência dos estudos quando não respeitado, pode decrescer 2 níveis caso no parâmetro em avaliação existam problemas muito graves. Por exemplo: evidências provenientes de estudos RCT, em que na respetiva avaliação do risco de enviesamentos, na sua totalidade não existe ocultação da sequência de geração, não utilizam técnicas *blinding* e no acompanhamento dos participantes (*follow up*) existe uma perda de 50% dos indivíduos (Schünemann et al. 2017).

O nível de qualidade do corpo de evidência também pode ser aumentado se os estudos em análise cumprirem com os fatores discriminados na tabela 7.

A tabela 5 demonstra a metodologia de atribuição dos níveis de qualidade do corpo de evidência segundo o sistema GRADE.

Tabela 5-Atribuição dos níveis de qualidade do corpo de evidência segundo o sistema GRADE [Extraído de Schünemann et al. (2017)].

Underlying methodology	Quality rating
Randomized trials; or double-upgraded observational studies	High
Downgraded randomized trials; or upgraded observational studies	Moderate
Double-downgraded randomized trials; or observational studies	Low
Triple-downgraded randomized trials; or downgraded observational studies	Very low

Tabela 6-Fatores que intervêm na diminuição da qualidade do corpo de evidência segundo o método GRADE [Extraído de Schünemann et al. (2017)].

1. Risk of bias
2. Indirectness of evidence (indirect population, intervention, control, outcomes)
3. Unexplained heterogeneity or inconsistency of results (including problems with subgroup analyses)
4. Imprecision of results (wide confidence intervals)
5. High probability of publication bias

Tabela 7-Fatores que intervêm no aumento da qualidade do corpo de evidência segundo o método GRADE [Extraído de Schünemann et al. (2017)].

1. Large magnitude of effect
2. All plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results show no effect
3. Dose-response gradient

12. Construção de uma nova pirâmide/hierarquia valorativa dos desenhos de estudo

Como discutido no ponto 8 algumas das ditas “pirâmides de força da evidência” consultadas na bibliografia são omissas relativamente a desenhos de estudo, apresentando algumas incoerências e inconsistências entre elas.

Outra questão relaciona-se com a designação das referidas hierarquias. Analisando os pressupostos nos quais a *Cochrane Collaboration* se baseia para avaliação da força de evidência e validade dos estudos, conclui-se que estes parâmetros só podem ser devidamente avaliados quando os estudos são analisados em função das suas metodologias específicas e abordagens à questão de investigação em concreto.

Posto isto, inferir força de evidência nas investigações, apenas com base nos seus desenhos de estudo, constitui um método nada consistente, pois estes “títulos” pouco informam sobre a suscetibilidade e risco de enviesamentos a que as investigações em

avaliação estão sujeitas. Assim, em boa verdade as “pirâmides de força de evidência” não medem o grau de evidência dos estudos, mas sim, um potencial teórico e relativo, que os diferentes desenhos de estudo proporcionam relativamente à sua maior ou menor capacidade e eficácia para demonstrar relações de associação entre variáveis e de calcular estimativas de efeito.

No ponto seguinte (ponto 12.1), com o objetivo de colmatar os problemas detetados e de adaptar a aplicação deste género de hierarquia de estudos ao método de classificação das investigações proposto neste trabalho, é proposta uma outra forma de hierarquia de estudos, inspirada no modelo das “pirâmides de força de evidência” (figura 19). A referida hierarquia não pretende exibir a força de evidência dos desenhos de estudo, mas sim hierarquizar os seus potenciais teóricos e relativos de eficácia na determinação de relações de associação entre variáveis e, em segundo plano, de eficácia na determinação de estimativas de efeito, com base nas suas características intrínsecas. A hierarquia de estudos proposta foi construída e orientada com base nas 10 regras de causalidade de Evans e nos critérios sugeridos pela *Cochrane Collaboration* para triagem de estudos NRS a incluir em revisões sistemáticas, respetivos à sua provável relação com suscetibilidade a enviesamentos (demonstrados na tabela 4).

É importante salientar que a proposta de hierarquia de estudos que se segue não pretende constituir-se como modelo alternativo ao método de avaliação da força de evidência proposto pela *Cochrane Collaboration*. Contudo, na ausência de execução do método proposto por esta entidade, é objetivo deste trabalho que a aplicação da pirâmide construída e apresentada na figura 19, mediante o sistema de classificação da investigação científica aqui proposto, seja mais consistente e viável na apreciação dos desenhos de estudo em contexto da EBM, relativamente às pirâmides demonstradas no ponto 8.

12.1. Proposta de pirâmide de hierarquia valorativa dos desenhos de estudo

A hierarquia proposta na figura 19 é principalmente relativa ao potencial das características intrínsecas dos desenhos de estudo para avaliação de relações de associação entre variáveis e de forma secundária, relativa ao potencial das mesmas para determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições. Nesta, os estudos com maior potencial encontram-se no topo e os com menor potencial são progressivamente dispostos até à base da pirâmide; todos os estudos englobados estão agrupados em 7 categorias principais:

- Revisões sistemáticas;
- Estudos com aleatoriedade, com grupo controlo, com sequência temporal causa-efeito conhecida;
- Estudos sem aleatoriedade, com grupo controlo, com sequência temporal causa-efeito conhecida;
- Estudos sem aleatoriedade, com grupo controlo, sem sequência temporal causa-efeito conhecida;
- Estudos sem aleatoriedade, sem grupo controlo, com sequência temporal causa-efeito conhecida;
- Estudos sem aleatoriedade, sem grupo controlo, sem sequência temporal causa-efeito conhecida.
- Investigação secundária (embora a as revisões sistemáticas e meta-análises também se enquadrem neste grupo de investigação, estes modelos de estudo são exibidos na figura 19 enquadrados numa categoria própria, pelo facto de constituírem formas de investigação com o mais elevado potencial de força evidência).

Os caracteres: *-remete para a hierarquia entre estudos concorrentes, concorrentes+históricos, históricos; ¥-remete para a hierarquia entre estudos proleivos, mistos, retroleivos; ‡-remete para a hierarquia entre estudos série de casos.

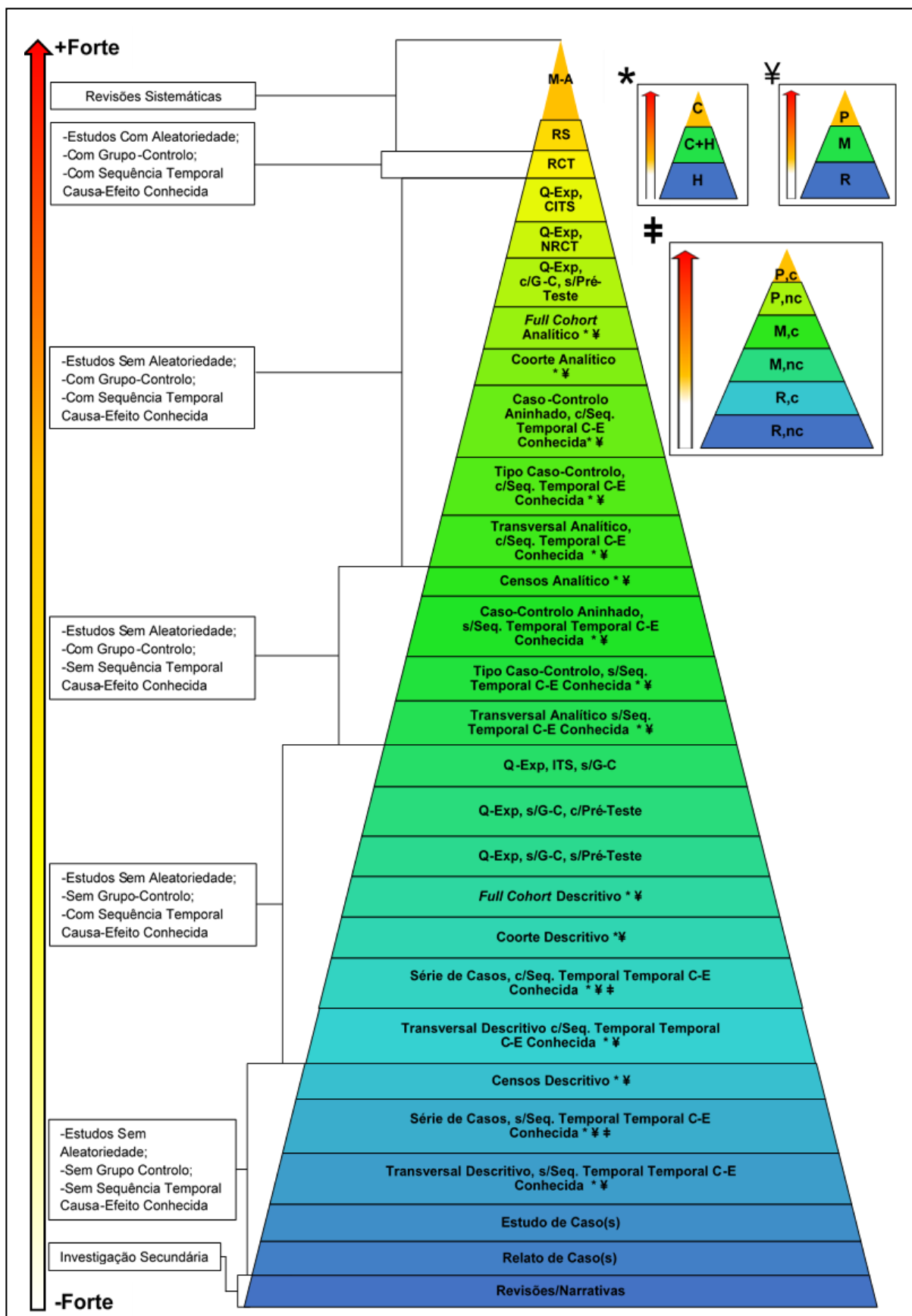


Figura 19-Pirâmide de hierarquia genérica do potencial das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições.

Legenda: **M-A**=Meta-Análise; **RS**=Revisões Sistemáticas; **RCT**=*Randomized Controlled Trial*; **Q-Exp, CITS**=Estudo Quasi-Experimental, *Controlled Interrupted Time Series*; **Q-Exp, NRCT**=Estudo Quasi-Experimental, *Non-Randomized Controlled Trial*; **Q-Exp, c/G-C, s/Pré-Teste**=Estudo Quasi-Experimental, com Grupo Controle, sem Pré-Teste; **c/Seq. Temporal C-E Conhecida**=com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida; **s/Seq. Temporal C-E Conhecida**=sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida; **Q-Exp, ITS, s/G-C**=Estudo Quasi-Experimental *Interrupted Time Series*, sem Grupo Controle; **Q-Exp, s/G-C, c/Pré-Teste**=Estudo Quasi-Experimental, sem Grupo Controle, com Pré-Teste; **Q-Exp, s/G-C, s/Pré-Teste**=Estudo Quasi-Experimental, sem Grupo Controle, sem Pré-Teste; **C**=Concorrente; **C+H**=Concorrente+Histórico; **H**=Histórico; **P**=Proletivo; **M**=Misto; **R**=Retroativo; **P,c**=Proletivo, consecutivo; **P,nc**=Proletivo, não consecutivo; **M,c**=Misto, consecutivo; **M,nc**=Misto, não consecutivo; **R,c**=Retroativo, consecutivo; **R,nc**=Retroativo, não consecutivo.

13. Mapeamento da evidência dos efeitos da gonadectomia em cães e cadelas: uma *scoping review* sistemática.

13.1. Resumo/*abstract*

Resumo: O trabalho presente consiste numa *scoping review* sistemática elaborada segundo as orientações da PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*) *checklist*, que tem como objetivo: a realização de um levantamento de publicações disponíveis na base de dados *Pubmed*, relativas a estudos que investigam a gonadectomia em cães e cadelas, de forma direta ou indireta, num contexto epidemiológico (gonadectomia como fator de exposição para qualquer desfecho considerado); organização e estruturação dos estudos incluídos por: classificação do tipo de investigação e desenho de estudo pelo método descrito no ponto 7 da presente dissertação; data de publicação dos artigos; sistema orgânico/tema em investigação; hierarquia do potencial das suas características intrínsecas para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições, segundo o método demonstrado na figura 19. De 997 publicações encontradas, aplicadas as etapas: critérios de elegibilidade, triagem e inclusão, foram incluídas 191 publicações correspondentes a 197 estudos. Nestas, os 3 temas mais estudados foram: sistema musculoesquelético, trato urinário e neoplasias por ordem decrescente. O tipo de investigação mais utilizado corresponde à investigação tipo primária; os modelos de investigação mais frequentes são: estudos RCT e NRCT (investigação experimental), *full cohort* analítico, caso-controlo e coorte analítico (investigação observacional); a data em que foram publicados mais estudos foi o ano de 2014, notando-se uma tendência de aumento de publicações a partir do ano 2005. Conclui-se que 43% da investigação epidemiológica primária apresenta características de baixo potencial de força de evidência e que são necessários mais estudos com maior potencial de força de evidência sobre os temas investigados. Tendo em conta a diversidade de questões de investigação relativas às publicações incluídas, considerou-se que 191 publicações/197 estudos representam pouca substância de análise e material insuficiente para materialização de considerações sólidas, mediante aplicação dos princípios e métodos da EBM (Medicina Baseada na Evidência), nomeadamente revisões sistemáticas.

Abstract: The present work is a systematic *scoping review* which abides by PRISMA-ScR *checklist* guidelines (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*). The objective is to research available publications in *Pubmed* database which study, directly or indirectly, gonadectomy in male dogs and female dogs in an epidemiological context (gonadectomy as an exposure factor for any considered outcome); organization and structuring of studies included by: classification of investigation type and study design according to the method described in chapter 7 of this dissertation; papers'

publication date; biological system/research theme; hierarchy of the potential of intrinsic characteristics to determine association relationships between variables and estimates of effect of interventions according to the method depicted in figure 19. 997 publications were found and after applying the eligibility, screening and inclusion criteria processes, 191 scientific papers which correspond to 197 studies were included. Among the latter the 3 most studied subjects were: musculoskeletal system, urinary tract and neoplasms, in decreasing order. The most common type of investigation is primary investigation; the most common research designs are: RCT and NRCT (experimental research); analytic full cohort; case-control and analytical cohort (observational research). The year in which more studies were published was 2014, with an observed tendency of increase in publications on the researched topic from 2005 onwards. It is concluded that 43% of epidemiologic primary research presents characteristics of low strength of evidence and that more studies with greater strength of evidence potential are needed. Given the diversity of investigation questions among the included publications in this research, it was considered that 191 publications/197 studies brings too little analytical substance and insufficient material for solid and consistent results in applying EBM (Evidence Based Medicine) principles and methods, namely systematic reviews.

13.2. Introdução

O tema “castração eletiva em cães e cadelas” é palco de algumas divergências relativamente a aspetos como: recomendar a castração de cães e cadelas de forma rotineira ou não (castração eletiva), idade ideal para o fazer, prós e contras deste ato, risco/benefício (Houlihan 2017) e considerações éticas. Segue-se uma breve contextualização:

Nos Estados Unidos da América cães não destinados a reprodução são sujeitos a gonadectomia eletiva de forma rotineira, de tal modo que 86% dos cães com dono são castrados (Houlihan 2017). Spain et al. (2002) documentam que no estado americano de Nova Iorque 70,6% dos veterinários recomenda aos clientes a castração dos seus cães e cadelas de forma rotineira; 91,3% dos veterinários entendem existir pelo menos um benefício nas práticas de castração precoce (aos 4 meses ou antes); 84,4% entendem existir pelo menos um fator de risco e que veterinários com experiência na execução de castração precoce tendencialmente duvidam que esta prática esteja associada a um ou mais riscos. No entanto, 14% dos veterinários inquiridos está incerto sobre a existência de benefícios em castrar precocemente. Spain et al. (2002) referem um estudo que indica que em 48% das faculdades de medicina veterinária do norte da América, os estudantes são instruídos no sentido de esterilizar cães e gatos entre as 8 e 14 semanas.

Spain et al. (2002) concluem que a maior parte da amostra de veterinários investigada no seu estudo, recomenda invariavelmente aos clientes a castração dos seus animais de companhia (cães e gatos). Referem que até à data, os estudos existentes estabeleceram protocolos de anestesia seguros na castração pediátrica e demonstraram que a castração às 7 semanas de idade está associada a uma recuperação da anestesia rápida e a menos complicações relacionadas com a cirurgia em comparação com animais castrados aos 7 meses. Mencionam que estudos sobre o tema revelam que a castração pré-púbere não está associada a problemas comportamentais, ou de quaisquer sistemas orgânicos pelo menos até os 4 anos pós cirurgia, embora possa estar associada a um aumento da incidência de algumas doenças infecciosas.

Trevejo et al. (2011) estimam que a prevalência de cães castrados nos Estados Unidos da América é de 64%, sendo a prevalência de castração em cadelas superior à dos cães e que esta tende a aumentar com a idade dos animais. Concluem que 32% dos cães jovens

adultos (1 a menos de 4 anos de idade) são inteiros e que estes valores indicam a necessidade de haver maiores esforços na promoção da castração em idades mais jovens e na sensibilização dos donos de cães inteiros para esta prática, especialmente de machos, com o intuito de aumentar o efetivo de cães castrados.

Downes et al. (2015), na Irlanda, constatam que as motivações para a castração têm por base: influência do aconselhamento veterinário, controlo de comportamentos indesejados, ideia de que este procedimento é benéfico para a saúde animal e bem-estar e que fazê-lo é uma atitude responsável; por outro lado, donos que escolhem não o fazer, são influenciados pela ideia dos custos da intervenção e noção de impacto negativo na saúde animal e bem-estar. Estes autores concluem que saber-se quais as motivações que direcionam os proprietários dos animais relativamente à sua motivação de castrar ou não os seus animais, permite aumentar a eficácia de iniciativas com o propósito de enfatizar a responsabilidade dos donos para com as medidas de controlo populacional dos animais.

Hoskins (1999) afirma que a gonadectomia precoce em cães e gatos, pelas 8 semanas de vida, acarreta vantagens que se sobrepõem aos riscos. Argumenta que esta prática leva a tempos de cirurgia mais reduzidos, permite uma melhor visualização das estruturas intra-abdominais e recuperação da anestesia mais rápida; afirma que se acredita que os cães e gatos sujeitos a gonadectomia precoce se tornam mais orientados para a convivência com pessoas, ficam mais calmos, mais gentis e menos atreitos a comportamentos de fuga, de vagar e diminuição da probabilidade de retenção e persistência de comportamentos juvenis.

A companhia *MediMedia Animal Health*, em 2010 edita um documento de carácter informativo com o título "*The kindest cut, spaying and neutering saves lives*" onde explica que a castração em cães e gatos pode ser realizada logo a partir das 8 semanas de idade, embora seja tipicamente executada quando os animais atingem a maturidade sexual, explicando que este fenómeno ocorre aos 5 meses. Afirmam que, para além do procedimento servir de prevenção para problemas de sobrepopulação animal, resulta também em benefícios na sua saúde e para os donos como: aumento da longevidade; mais saúde; redução substancial de doenças sérias que podem levar à morte e a despesas elevadas como cancro testicular e uterino; diminui o risco de fuga, comportamento errante e consequentemente atropelamentos e envolvimento em lutas; prevenção do comportamento de cio no qual as cadelas vocalizam, atraem outros cães e sujam a casa com sangue; tornam-se mais amistosos e menos agressivos com outros animais. Apontam que os animais castrados podem aumentar o peso corporal, sendo esta situação corrigida com exercício físico e cuidados na alimentação. Explicam que castrar o animal de companhia (cão, gato) é um investimento na saúde do mesmo e realçam "qualquer animal de estimação que não esteja destinado a um programa de reprodução responsável deve ser castrado antes de atingir a maturidade sexual" (*The kindest cut...*2010, p.2, tradução livre).

A castração, para além de poder ser aconselhada por opinião médica, ou outras entidades, é também reforçada por companhias de seguros animais como a companhia Norte Americana *Embrace Pet Insurance* que, pelo menos até à data 1 Novembro de 2013, oferecia 5% de desconto a proprietários com animais castrados (Nolen 2013).

Diesel et al. (2010) realizaram um estudo transversal com o intuito de obter informação sobre o aconselhamento que os veterinários clínicos fornecem aos proprietários relativamente à castração de cães no Reino-Unido e a opinião de cirurgiões veterinários sobre o assunto. Este estudo verificou que em média a idade recomendada para castração em cadelas é 6,5 e 7,5 meses em cães. 96,3% dos veterinários participantes recomendam sempre ou quase sempre a castração em cadelas, caso não sejam utilizadas para reprodução e 76,8% recomendam o mesmo para cães do sexo masculino. Cerca de 3,3% raramente recomendam

a castração de cães e aproximadamente 0,5% raramente recomenda a castração em cadelas, no caso de estas não servirem propósitos de reprodução. Os veterinários envolvidos que aconselham a castração eletiva em machos fazem-no apoiando-se no argumento de que esta prática diminui o risco dos cães vaguearem (88,9%), redução do risco de agressão entre machos (87,7%), risco reduzido de doença prostática (87,1%), redução de comportamento de monta (86,3%), e ausência de risco de tumores testiculares (84,4%). Reconhecem, no entanto, repercussões negativas em machos sendo as mais frequentemente referidas o ganho de peso (39,9%) e alterações nas características do pêlo (39,6%). Relativamente às cadelas, as vantagens mais referidas para o aconselhamento da gonadectomia eletiva são: risco reduzido de tumores mamários (97%), risco reduzido de piómetra (97,6%) e prevenção de gestações não programadas (94%). Como desvantagens referem ganho de peso (84,1%) e incontinência urinária (72,4%).

Byrd (2009) manifesta indignação relativamente a um anúncio onde a associação AVMA (*American Veterinary Medical Association*) explica não apoiar regulamentos ou leis que visem impor a obrigatoriedade da gonadectomia em cães e gatos com proprietário. Byrd, como veterinária, explica não compreender o porquê de uma organização orientada por e para veterinários, se opor a políticas e legislação de castração obrigatória. Explica que os veterinários são a primeira linha de defesa da saúde animal e que não conhece outra ação veterinária que beneficie mais a saúde dos animais de companhia no cômputo geral que gonadectomia generalizada. Diz que a diminuição do risco de doenças mortais e comportamentos indesejados quase sempre se sobrepõem aos riscos de complicações cirúrgicas. Posto isto a AVMA deveria ajudar a criar uma boa legislação no sentido de esterilizar os animais de companhia em vez de se opor a todo o tipo de legislação orientada nesse sentido.

Bradley (1998), transmite preocupação com o aumento das práticas de castração precoce, o que considera ser um ato moralmente repugnante. Entende que a gonadectomia em animais domésticos é feita com o objetivo de limitar e condicionar o comportamento animal de forma a ser mais controlável e aceite pela sociedade. Afirma reconhecer que trás alguns benefícios para a saúde dos animais domésticos, reconhecendo de igual forma que este procedimento é uma mutilação cirúrgica e por isso a sua execução não deve negligenciar nem subestimar esse facto. Embora esta prática seja do interesse de muitas entidades, como alguns veterinários, criadores, entre outras, questiona até que ponto a gonadectomia eletiva tem em consideração o que se pode entender como o interesse dos animais envolvidos. Lembra que uma das cinco liberdades animais contempladas pela RSPCA consiste na liberdade destes poderem expressar o seu comportamento natural.

Nolen (2013) descreve um estudo elaborado pela Universidade California-Davis [estudo de Riva et al. (2013)] que demonstra taxas elevadas de certas neoplasias e afeções musculoesqueléticas em cães Golden Retriever em comparação com cães da mesma raça intactos. Afirma que estes resultados desafiam uma “fé” que existe entre os veterinários nos Estados Unidos da América de que os cães e gatos devem ser invariavelmente castrados. Relata também que a maior parte dos cães e gatos com dono nos EUA são castrados antes de atingirem 1 ano de idade, sendo as práticas de gonadectomia o procedimento cirúrgico mais comum nos hospitais de Banfield; que as organizações veterinárias entre outras, incentivam a castração como forma de controlo populacional e alegam que não só contribui para a saúde dos animais como limita comportamentos indesejados; que muitas entidades reforçam a importância da castração em cães e gatos.

A ideia de que a castração é absolutamente benéfica para os animais foi posta em questão por Riva et al. (2013). Neste estudo, verificou-se que, em cães Golden Retriever

macho castrados antes de 1 ano de idade, a manifestação de displasia da anca é o dobro em comparação com cães inteiros da mesma raça; ruturas do ligamento cruzado não foram diagnosticadas tanto em cães macho como fêmea intactos, no entanto, Golden Retrievers do sexo masculino e feminino castrados antes de 1 ano de idade demonstraram uma prevalência destas doenças de 5% e 8% respetivamente; linfossarcoma foi diagnosticado em praticamente 10% dos machos castrados antes de 1 ano de idade, correspondendo ao triplo do rácio relativamente a machos inteiros da mesma raça; 7% das cadelas em estudo castradas com 1 ano de idade e posteriormente, desenvolveram hemangiosarcoma, sendo esta percentagem quatro vezes superior aos casos detetados em cadelas intactas e castradas antes de 1 ano de idade; nenhuma das cadelas inteiras desenvolveu mastocitomas, o que já não aconteceu a 6% das cadelas castradas ao 1 ano de idade ou mais tarde.

Um dos autores deste estudo, Benjamin L. Hart, denota que nenhuma das cadelas inteiras investigadas desenvolveu neoplasias mamárias e aquelas em que esta doença apareceu eram esterilizadas. O investigador afirma com ironia que as investigações realizadas e citadas no seu estudo levam a concluir que castrar cães macho em idade adulta após manifestarem problemas comportamentais é tão eficaz na sua resolução como castrar antes da puberdade para a sua prevenção.

O Nolen (2013) descreve que muitos artigos foram publicados em revistas científicas a relatar benefícios da castração como aumento da longevidade e menor predisposição a doenças do trato reprodutivo e associadas a atividade hormonal. Contudo, aponta para o facto de, nas últimas três décadas, as mesmas revistas publicarem estudos que tendem a demonstrar o oposto, relatando que investigações sobre o tema referem maior incidência de doenças musculoesqueléticas, endócrinas, obesidade e incontinência urinária entre cães castrados em comparação com inteiros.

Numa revisão de literatura, Houlihan (2017) documenta que a castração em cães e cadelas envolve riscos e benefícios que devem ser seriamente considerados e ponderados pelos clínicos relativamente à decisão de a recomendar ou não, bem como a idade ideal para a sua realização. Este autor menciona que a gonadectomia tem o potencial de diminuir a incidência de certos tipos de neoplasias, mas também de aumentar a incidência de outras. Com base no seu estudo e respetiva revisão, descreve que a gonadectomia demonstra efeitos protetores e curativos relativamente a neoplasias venéreas transmissíveis, testiculares, ováricas, vaginais e vulvares, embora seja necessária mais investigação em algumas destas. Refere que, apesar de aceite que a gonadectomia tem efeitos protetores em neoplasias glandulares mamárias, estudos recentes falham na identificação de uma associação forte entre esta prática e o respetivo efeito preventivo; transmite que a gonadectomia tem efeito de prevenção de hiperplasia benigna da próstata, prostatite crónica, adenomas perianais e hérnias perianais; que em cadelas a gonadectomia previne piómetra, metrite, quistos ováricos e impossibilita que estas engravidem, sendo o mais eficaz meio de controlo populacional; que estudos sugerem que a gonadectomia está associada a uma maior longevidade em cães e cadelas, referindo no entanto um estudo onde é demonstrada uma maior longevidade entre cadelas Rottweiler castradas depois dos 4 anos de idade comparativamente com as castradas antes dessa idade.

Por outro lado, Houlihan (2017) explica também que estudos recentes demonstram e/ou sugerem que a gonadectomia constitui um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias prostáticas, da bexiga, tumores no trato urinário inferior, incontinência urinária em cadelas, linfoma, mastocitomas, hemangiosarcomas esplénicos e cardíacos, osteossarcoma, doenças ortopédicas e articulares como doenças do ligamento cruzado cranial, displasia da anca, displasia do cotovelo, luxação patelar; que a gonadectomia não tem demonstrado ser

uma medida eficaz na prevenção de comportamentos agressivos em cães e cadelas, podendo mesmo contribuir para o seu acréscimo em cadelas; excesso de peso corporal/obesidade e torção gástrica.

À semelhança de Houlihan (2017), outras revisões de literatura (incluídas na presente *scoping review*) abordam este assunto (Knol and Egberink-Alink 1989; Schot and Schuurs 1990; Johnston et al. 2000; Kustritz 2002; McEntee 2002; Kustritz 2007; Arnold et al. 2009; Reichler 2009; Thrusfield 2011; Urfer et al. 2011; Beauvais et al. 2012a, 2012b; Kustritz 2012; Kustritz 2014; Schäfer-Somi et al. 2014; Smith 2014; Howe 2015; D’Onise et al. 2017). Nestas, a bibliografia revista pelos autores associa a gonadectomia a certos benefícios na saúde de cães e cadelas, no entanto, com igual importância leva a concluir que a castração e a idade em que é executada em cães e cadelas é e/ou deve ser seriamente considerada como fator de risco relativamente a inúmeras afeições como as citadas anteriormente, entre outras.

Rooster e Porters (2017) descrevem que a gonadectomia é o procedimento cirúrgico mais comum nas clínicas veterinárias em pequenos animais. Apesar de proibida em alguns países, é de uma forma geral bem aceite e vista como inofensiva ou benéfica. Apesar da gonadectomia eletiva ser executada tradicionalmente nos cães e gatos entre os 6 e 9 meses, os autores realçam que não existe qualquer evidência que suporte esta recomendação. Os mesmos autores definem gonadectomia pré-púbere (PPG) como o ato de execução de gonadectomia antes dos 4 meses de idade ou antes de o animal atingir maturidade sexual; afirmam que a bibliografia tem poucos estudos que avaliem os efeitos a curto e longo prazo da gonadectomia em várias idades e realçam que os veterinários têm a importante função de informar os donos dos animais sobre os benefícios e riscos deste procedimento cirúrgico.

Rooster e Porters (2017) descrevem como benefícios o controlo populacional, diminuição de variadas doenças do trato genital, doenças ováricas, testiculares, hiperplasia do endométrio, piómetra, neoplasias uterinas, diminuição da incidência de vaginites, prolapso vaginal, gestações falsas e hipertrofia mamária felina, hiperplasia benigna da próstata, prostatites, associação a diminuição do risco de neoplasias mamárias. Afirmam haver estudos que demonstram efeitos positivos na saúde animal como diminuição do comportamento de vaguar e consequências que decorrem deste comportamento como transmissão de doenças infecciosas associadas à cópula e lutas entre machos. No entanto, à semelhança de outros estudos citados anteriormente, estes autores mencionam uma vasta lista de afeições nas quais a castração e castração pré-púbere são consideradas e/ou ponderadas como potenciais fatores de risco. Estas incluem problemas relacionados com os órgãos genitais externos, diâmetro uretral na castração pré-púbere, obstrução uretral, cistite, cálculos vesicais, incontinência em cadelas, impacto negativo no desenvolvimento musculoesquelético, maior suscetibilidade a fraturas ósseas, displasia da anca, doença do ligamento cruzado cranial, obesidade, carcinoma prostático, neoplasias vesicais, linfoma, osteossarcoma, hemangiosarcoma esplénico e cardíaco, mastocitoma cutâneo, diabetes mellitus, hipotireoidismo e pancreatite aguda.

13.2.1. Objetivos

Esta *scoping review* sistemática tem como objetivo fazer um levantamento de bibliografia/estudos relativos às consequências da gonadectomia na vida e saúde de cães e cadelas na base de dados *Pubmed*.

Pretende abranger os estudos que investigam direta ou indiretamente a gonadectomia em cães e cadelas num contexto epidemiológico, a fim de caracterizar o tipo de investigação,

desenho de estudo e a sua associação a temas/sistema orgânico, pretendendo contribuir para a identificação e mapeamento da investigação publicada.

As investigações incluídas são organizadas, contabilizadas e estruturadas pelo seu tipo de investigação, desenho de estudo, tema/sistema orgânico estudado, data de publicação, objetivos e hierarquia do potencial das características intrínsecas dos seus desenhos de estudo para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito (potencial para gerar evidência forte).

A forma de estruturação das investigações incluídas tem como intuito facilitar o trabalho de análise da força de evidência dos estudos integrados, revelar a quantidade de investigações existentes na base de dados *Pubmed* relativamente aos diferentes temas e contextos em que a gonadectomia em cães e cadelas é investigada e poder servir como plataforma de divulgação de informação aos clínicos e investigadores, organizando a informação recolhida de modo a facilitar a realização de estudos posteriores como revisões e revisões sistemáticas, entre outros.

13.3. Métodos

13.3.1. Protocolo e registo

A presente *scoping review* sistemática não obedeceu a um protocolo formalizado. A classificação dos estudos incluídos foi realizada após análise dos seus desenhos de investigação em cada publicação, segundo a metodologia de classificação proposta no ponto 7. Cumpriram-se as orientações PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*) checklist.

13.3.2. Critérios de elegibilidade

Os estudos incluídos na *scoping review* obedecem aos seguintes critérios de elegibilidade:

-Critérios de inclusão-artigos de investigação primária básica, clínica, epidemiológica, revisões sistemáticas, revisões de literatura, estudos de caso(s) e relato de caso(s), em cães e cadelas, nos quais a gonadectomia, os seus efeitos e temas relacionados são investigados.

-Critérios de exclusão-comentários; opiniões; cartas ao editor; relatos de congressos; artigos incompletos; estudos sobre a prevalência das práticas de castração; estudos sobre metodologia cirúrgica; estudos de equiparação com seres humanos; estudos em animais que não cães ou cadelas; artigos cuja língua de redação seja outra para além de inglês, português ou espanhol; artigos cuja obtenção foi impossível em função dos meios existentes.

Este trabalho tem como propósito ser o mais abrangente possível e por isso não houve exclusão dos estudos por data de publicação. Artigos “relato de caso(s)” e “estudo de caso(s)” poderão não constituir-se formalmente como investigações propriamente ditas, porém, foram incluídos quando na divulgação de fenómenos apresentados como de relação provável com práticas de gonadectomia em enquadramento epidemiológico.

Embora investigações tipo básica e clínica não incidam principalmente sobre o campo epidemiológico, a informação e resultados que divulgam é normalmente matéria de interesse para o estudo e análise de fenómenos enquadrados na investigação desse tipo e por essa razão foram incluídas

13.3.3. Fontes de informação

A fonte de informação e pesquisa de artigos utilizada consistiu unicamente na base de dados *Pubmed*. A pesquisa foi realizada entre os meses Setembro de 2017 e 31 de Dezembro de 2017, sendo a última pesquisa realizada no dia 31 de Dezembro de 2017.

13.3.4. Método de pesquisa

Procedeu-se à pesquisa de estudos na base de dados *Pubmed*, sem recurso a filtros com as seguintes palavras chave: *Dog Gonadectomy; Dog Neutering; Dog Castration; Dog Spay; Dog Orchidectomy; Neutered dogs; Dog Sexual Status; Dog Orchiectomy; Dog Ovariohysterectomy; Dog Sterilization; Dog Desexing; Dog spaying*.

13.3.5. Seleção de artigos/fontes de evidência

Foram anotados todos os estudos apresentados pela base de dados *Pubmed*, respetivos à pesquisa de cada uma das palavras chave num ficheiro do programa *Microsoft Word* 2013. Neste ficheiro discriminaram-se todos os artigos/publicações encontradas por palavra chave.

Recorrendo ao programa *Microsoft Word* 2013, no ficheiro onde os artigos/publicações foram anotados, procurou-se e retirou-se os artigos/publicações repetidos. De seguida procedeu-se à obtenção dos mesmos.

As publicações foram analisadas à medida que iam sendo obtidas, construindo-se e complementando-se assim, uma tabela de organização e estruturação das mesmas com: nome de autores; título da publicação; data; tipo de investigação/desenho de estudo; tema/sistema orgânico investigado; objetivos do estudo.

Concluída a obtenção dos artigos e a tabela de organização e estruturação, ficaram evidenciados todos os artigos resultantes da pesquisa por palavra chave sem repetições, as características referidas atrás, os de acesso impossível, os artigos a incluir e a excluir. Foram selecionadas e incluídas na *scoping review* sistemática todas as publicações abrangidas pelos critérios de inclusão e rejeitadas todas as abrangidas pelos critérios de exclusão.

13.3.6. Processo de extração de dados

Os artigos obtidos foram lidos e analisados individualmente. Esta análise incidiu principalmente na leitura da introdução, objetivos, métodos e resultados dos estudos, identificando-se assim as variáveis/dados de interesse a extrair. Neste processo, não foi utilizado nenhum programa específico, nem função informática em particular como instrumento na verificação e análise dos dados avaliados, considerados e extraídos. A informação de interesse foi anotada via *Microsoft Word* 2013 na tabela de organização e estruturação referida anteriormente, à medida que os estudos foram obtidos.

A classificação das investigações em tipo de investigação/desenho de estudo foi realizada segundo a metodologia proposta no ponto 7, simplificada nas figuras 3; 4; 5; 6; 7 e 8; a hierarquia que enquadra as investigações segundo os respetivos potenciais das suas características intrínsecas para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições, encontra-se representada na figura 19.

13.3.7. Variáveis e dados de interesse extraídos

Os dados retirados dos estudos incluídos são: autores; data de publicação; título dos artigos; tipo de investigação/desenho de estudo; sistema orgânico/tema de investigação; objetivos da investigação. A extração dos dados referidos deu-se durante a fase de obtenção dos artigos selecionados via *Pubmed*.

Os dados de interesse respetivos à classificação “sistema orgânico/tema das investigações” foram estruturados e classificados em função da designação dos sistemas orgânicos sobre os quais incidem. Quando determinado tema de investigação relacionado com a gonadectomia em cães e cadelas, tem um carácter ou especificidade de impossível associação direta a um sistema orgânico específico (por exemplo, obesidade, castração precoce, longevidade, entre outros) ou, que embora de relação possível com um sistema orgânico, esteja orientado para parâmetros relativos a outras dimensões de investigação (por exemplo, doenças hereditárias, doenças infecciosas, entre outras), os temas são classificados pela designação da doença, grupo de doenças ou parâmetros em investigação em si.

O agrupamento e estruturação das investigações recolhidas por sistema orgânico/tema de investigação divide-se nas seguintes classificações:

-sistemas orgânicos: cardiovascular; digestivo; endócrino; musculoesquelético; imunitário; nervoso; neuromuscular; oftalmológico; rim; reprodutor; respiratório; sanguíneo; tegumentar; trato urinário.

-doença/grupo de doenças/parâmetros em investigação: alimentação; castração precoce; causas de morte; comportamento; condição corporal/obesidade; degeneração cognitiva; desempenho desportivo; doenças autoimunes; doenças hereditárias; doenças infecciosas; doenças parasitárias; efeitos adversos à vacinação; longevidade; metabolismo; mortalidade; neoplasias.

13.3.8. Estruturação da síntese de resultados

Terminada a tabela de organização e estruturação dos artigos/publicações mencionada no ponto 13.3.5 relativa aos resultados de pesquisa na base de dados *Pubmed*, seguiu-se a criação do modo de apresentação dos mesmos. Os resultados são apresentados em 4 tabelas (tabelas 8; 9; 10; 11) exibidas no ponto 13.4.3 (“síntese de resultados”) e em grupos de tabelas apresentadas no anexo 1.

As 4 tabelas apresentadas na secção “síntese de resultados” estruturam os achados de pesquisa por: número de artigos/publicações por data de publicação (tabela 8); número de artigos/publicações por tipo de investigação (tabela 9); número de estudos, desenhos de estudo e tipos de investigação (tabela 10); número de vezes que na investigação epidemiológica os temas/sistemas orgânicos são investigados por cada tipo de desenho de estudo, dispostos por ordem hierárquica do respetivo potencial relativo das suas características intrínsecas para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições (tabela 11).

As tabelas apresentadas no anexo 1 (“Tabelas A1-Estudos incluídos na *scoping review* sistemática, organizados por tipo de investigação e desenho de estudo”), agrupam todos os estudos incluídos na *scoping review* sistemática por tipo de investigação/desenho de estudo, por ordem decrescente de data de publicação. Para cada estudo exibem: autores; data de publicação do artigo; título do estudo; sistema orgânico/tema; objetivos a que se propõem.

A presente *scoping review* sistemática inclui 191 artigos/publicações, contudo, existem artigos/publicações que integram mais que um estudo. Estão incluídos 3 artigos/publicações

enquadrados na investigação clínica que contêm 2 tipos de estudo diferentes, um de investigação clínica, outro de investigação epidemiológica. Outros 3 artigos/publicações enquadrados na investigação epidemiológica integram dois estudos com desenhos de estudo diferentes, pertencentes a esta mesma categoria de investigação. Assim, em 191 artigos/publicações, existem 197 estudos (todos os estudos estão discriminados e identificados nas tabelas no anexo 1, assim como as respetivas publicações).

A classificação dos 3 artigos/publicações que incluem cada um, 2 estudos, um relativo a investigação clínica e outro a investigação epidemiológica, foram classificados em função da pergunta de investigação. Como nestes 3 artigos a pergunta de estudo orienta a investigação para um enquadramento clínico, foram classificados como artigos relativos a investigação clínica (tabela 9). Contudo, a contabilização dos estudos neles incluídos (2 estudos por artigo/publicação) foi realizada de forma independente na tabela 10 (“Número de estudos, desenhos de estudo e tipos de investigação”).

As tabelas 8 e 9 representam o número de artigos/publicações e por isso totalizam 191 artigos/publicações. A tabela 10 é respetiva ao número de estudos propriamente ditos (n=197), no entanto, a investigação básica (n=58) foi excluída e por esta razão totaliza 139 estudos.

Na tabela 11 está excluída a investigação primária tipo básica, e clínica, expressando estudos de investigação primária epidemiológica contidos em artigos/publicações classificados como inerentes à investigação epidemiológica, os referidos estudos de investigação epidemiológica integrados em artigos/publicações classificados como investigação clínica e investigação secundária (revisões e revisões sistemáticas). Assim esta tabela representa 125 estudos.

Importa referir que a pergunta de investigação que orientou a recolha de estudos nesta *scoping review* sistemática privilegia a investigação epidemiológica e de forma secundária a investigação clínica. Posto isto, artigos/publicações classificados como investigação básica podem cada um integrar mais que um estudo, no entanto estes não foram contabilizados e por isso a tabela 10 não inclui investigação básica [totaliza 139 estudos (197 estudos totais – 58 artigos/publicações de investigação básica)]. Sendo o principal interesse deste trabalho o levantamento de investigações que estudam a gonadectomia em cães e cadelas em contexto epidemiológico a tabela 11 integra apenas estudos de carácter epidemiológico (investigação primária e secundária).

A tabela 11 (“Número de temas/sistemas orgânicos por desenho de estudo e respetivo potencial relativo das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições”) é respetiva a 125 estudos epidemiológicos e representa os respetivos desenhos de investigação em função dos temas/sistemas orgânicos considerados. Esta tabela contabiliza o número de vezes que cada tema/sistema orgânico é abordado para cada modelo de investigação; porém, o total de vezes que os diferentes temas/sistemas biológicos são contados, não iguala o número de estudos epidemiológicos contidos na tabela. Regra geral, cada estudo/artigo aborda mais que um dos temas considerados, por exemplo, se determinado estudo investiga adenocarcinoma prostático em cães, na referida tabela são considerados dois temas: sistema reprodutor e neoplasias; se um estudo investiga a perda de densidade óssea após OVH em cadelas sujeitas a gonadectomia precoce, a tabela contabiliza no mesmo estudo os temas: sistema musculoesquelético e castração precoce; as revisões normalmente incidem sobre variados temas/sistemas orgânicos.

A disposição dos desenhos de estudo apresentados na tabela 11 segue uma orientação hierárquica relativa aos seus diferentes potenciais para avaliar relações de

associação entre variáveis e para determinar estimativas de efeito de intervenções/exposições. Esta hierarquia corresponde à “Pirâmide de hierarquia genérica do potencial das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições” exposta na figura 19 (ponto 12.1).

13.4. Resultados

13.4.1. Seleção de fontes de evidência/artigos

Na pesquisa realizada foram encontrados 997 artigos. Nestes detetaram-se 556 repetidos, 210 demonstraram-se indisponíveis ou de obtenção impossível em função dos meios utilizados e 40 continham características abrangidas pelos critérios de exclusão. Incluíram-se assim 191 artigos/publicações nesta *scoping review* sistemática. O processo de seleção de fontes de evidência/artigos/publicações está esquematizado no fluxograma da figura 20, dividindo-o em 4 etapas: identificação; triagem; elegibilidade; inclusão.

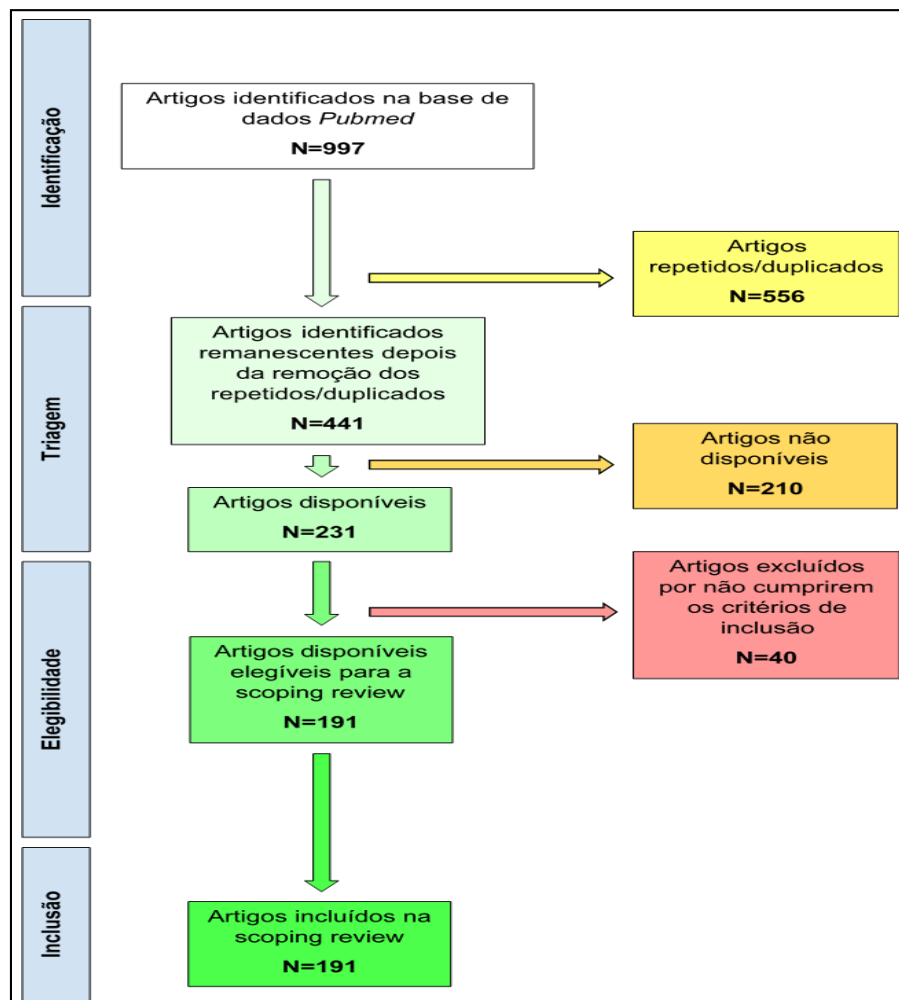


Figura 20-Fluxograma do processo de seleção de artigos incluídos na *scoping review* sistemática [recomendado por Tricco et al. (2018), em *PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation*]

13.4.2. Resultados das fontes de evidência/artigos individuais

Os resultados de interesse relativos a cada estudo encontram-se representados nas tabelas do anexo 1 (“Tabelas A1-Estudos incluídos na *scoping review* sistemática, organizados por tipo de investigação e desenho de estudo”). Nestas, os estudos incluídos encontram-se agrupados por tipo de investigação/desenho de estudo e estão dispostos por ordem decrescente de data de publicação. Para cada estudo estão discriminados os autores; data de publicação; título do artigo; sistema orgânico/assunto; objetivos.

13.4.3. Síntese de resultados

Seguem-se as 4 tabelas de síntese de resultados onde se encontram contabilizados e estruturados: os artigos/publicações incluídos por data de publicação (tabela 8); artigos/publicações incluídos por tipo de investigação (tabela 9); as investigações por desenho de estudo (tabela 10); os estudos por tema/sistema orgânico, desenho de estudo e respetivo potencial relativo das suas características intrínsecas para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições (tabela 11).

Tabela 8-Número de artigos/publicações por data de publicação

Data	Nº de Artigos	Data	Nº de Artigos
2017	11	1995	2
2016	7	1994	1
2015	7	1993	4
2014	13	1992	2
2013	10	1991	2
2012	4	1990	6
2011	8	1989	1
2010	4	1988	1
2009	10	1987	3
2008	6	1986	1
2007	10	1985	2
2006	10	1984	2
2005	8	1983	2
2004	5	1982	1
2003	7	1981	3
2002	6	1974	1
2001	3	1973	1
2000	4	1971	1
1999	5	1970	1
1998	7	1965	1
1997	2	1954	1
1996	4	1940	1
Total	191		

Tabela 9-Número de artigos/publicações por tipo de investigação

Número de Artigos/Publicações por Tipo de Investigação		Nº de Artigos	Total
Investigação Primária			168
Investigação Básica		58	58
Investigação Clínica	Observacional	Descritiva	7
		Análítica	1
	Experimental	6	14
Investigação Epidemiológica	Observacional	Descritiva	8
		Análítica	60
	Experimental	28	96
Investigação Secundária			23
Revisões Sistemáticas		3	23
Revisões		20	
Total de artigos		191	

Tabela 10-Número de estudos, desenhos de estudo e tipos de investigação

Tipos de Investigação e Desenhos de Estudo								
Investigação Primária					Nº de Desenhos de Estudo	Total		
Investigação Clínica	Observacional (n=8)	Descritiva (n=7)	Terapêuticos		1	14		
			Diagnóstico		1			
			Relato de Casos		5			
		Análítica (n=1)	Prognóstico		1			
	Experimental (n=6)	Experimental Verdadeiro (RCT) (n=2)			Fase II		1	
					Fase III		1	
		Quasi-Experimental (n=4)	NRCT		Fase II		2	
			Com G-C; Sem Pré-Teste		Fase II		1	
			Sem G-C; Com Pré-Teste+Pós-Teste		Fase II		1	
Investigação Epidemiológica	Observacional (n=68)	Descritiva (n=8)	Coorte (n=6)	Concorrentes, Proletivos		3	102	
				Históricos, Retroletivos		3		
			Série de Casos (n=2)	Com Seq. Temporal C-E, Históricos, Mistos, Consecutivos		1		
				Com Seq. Temporal C-E, Históricos, Retroletivos, Consecutivos		1		
			Full Cohort (n=10)	Concorrentes, Mistos		1		
				Concorrentes+Históricos, Mistos		1		
		Históricos, Retroletivos		8				
		Coorte (n=13)	Concorrentes, Proletivos		4			
			Históricos, Mistos		1			
			Históricos, Retroletivos		8			
		Análítica (n=60)	Tipo Caso-Controllo	Caso-Controllo Aninhado (n=5)	Sem Seq. Temporal C-E, Concorrentes+Históricos, Mistos			2
					Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Retroletivos			3
			Caso-Controllo (n=11)	Com Seq. Temporal C-E, Históricos, Mistos		2		
				Com Seq. Temporal C-E, Históricos, Retroletivos		1		
				Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Proletivos		1		
				Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Retroletivos		7		


Continua

Tabela 10 (continuação)-Número de estudos, desenhos de estudo e tipos de investigação

Tipos de Investigação e Desenhos de Estudo							
Investigação Primária						Nº de Desenhos de Estudo	Total
Investigação Epidemiológica (continuação)	Observacional (n=68) (continuação)	Analítica (n=60) (continuação)	Tipo Caso-Controllo	Caso-Caso (n=2)	Com Seq. Temporal C-E, Históricos, Retroletivos	2	102
				Case-Other Disease (n=6)	Com Seq. Temporal C-E, Históricos, Mistos	1	
					Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Mistos	2	
					Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Retroletivos	3	
			Censos (n=4)	Concorrentes+Histórico, Mistos	1		
				Históricos, Retroletivos	3		
			Transversais (n=9)	Sem Seq. Temporal C-E, Concorrentes, Proletivos	1		
				Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Proletivos	6		
				Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Mistos	1		
				Sem Seq. Temporal C-E, Históricos, Retroletivos	1		
	Experimental (n=34)	Experimental Verdadeiro (RCT) (n=11)	RCT		11		
			Quasi-Experimental (n=23)	NRCT	10		
		Com G-C, Sem Pré-Teste		8			
		Interrupted Time Series, Sem G-C		1			
Sem G-C, Sem Pré-Teste		4					
Investigação Secundária							
Revisões	Revisões Sistemáticas					3	23
	Revisões					20	
Total de Estudos (197 estudos totais – 58 artigos de investigação básica)							139

Legenda: **RCT**=(Randomized Controlled Trials); **NRCT**=(Non-Randomized Controlled Trials); **G-C**=Grupo Controlo; **Seq. Temporal C-E**=Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida.

Tabela 11-Número de temas/sistemas orgânicos por desenho de estudo e respetivo potencial relativo das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições

Investigação Epidemiológica																		
Sistema Orgânico/Tema	RS	Estudos c/Aleatoriedade; c/G-C; c/Seq. Temp. C-E Conhecida	Estudos s/Aleatoriedade; c/G-C; c/Seq. Temp. C-E Conhecida				Estudos s/Aleatoriedade; c/G-C; s/ Seq. Temp. C-E Conhecida				Estudos s/Aleatoriedade; s/ G-C; c/Seq. Temp. C-E Conhecida				R/N	TOTAL		
			RCT	NRCT	Q-E. c/ G-C; s/ P-T	FCA	CA	TCC	CeA	CCA	TCC	TA	ITS	Q-E. s/ G-C; c/ P-T			CD	SC
			+Forte ←  → -Forte															
Sist. Cardiovascular				1	1			1								4	7	
Sist. Digestivo		1	1	2	1											1	6	
Sist. Endócrino		2		2					2	2			1			3	12	
Sist. Musculoesquelético		8	7	7	1	6	2	1	1	2	1		1			10	47	
Sist. Imunitário				2												1	3	
Sist. Nervoso						2				1						1	4	
Sist. Neuromuscular										1							1	
Sist. Oftalmológico				1												1	2	
Rim																	0	
Sist. Reprodutor	1			1	1	2		1		2					1	8	17	
Sist. Respiratório						1										1	2	
Sist. Sanguíneo				1													1	
Sist. Tegumentar				1	1					1				1			4	
Trato Urinário	1					5	2	1	2	4	1				3	1	12	
Alimentação		1	1									1	2				5	
Castração Precoce	1	1	1	2	1	5	2							2		11	26	
Comportamento	1	2	1	1	2						3			2		7	19	
Causas de Morte				1													1	
Condição Corporal/Obesidade		1	1			3					3		1			7	16	

Continua

Tabela 11 (continuação)-Número de temas/sistemas orgânicos por desenho de estudo e respetivo potencial relativo das características intrínsecas dos estudos para avaliação de relações de associação entre variáveis e determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições

Investigação Epidemiológica																
Sistema Orgânico/Tema	+Forte ←—————→ -Forte															TOTAL
	RS	Estudos c/Aleatoriedade; c/G-C; c/Seq. Temp. C-E Conhecida	Estudos s/Aleatoriedade; c/G-C; c/Seq. Temp. C-E Conhecida					Estudos s/Aleatoriedade; c/G-C; s/ Seq. Temp. C-E Conhecida				Estudos s/Aleatoriedade; s/ G-C; c/Seq. Temp. C-E Conhecida			R/N	
			RCT	NRCT	Q-E. c/ G-C; s/ P-T	FCA	CA	TCC	CeA	CCA	TCC	TA	ITS	Q-E. s/ G-C; c/ P-T		
Degeneração Cognitiva											1					1
Desempenho Desportivo					1											1
Doenças Autoimunes				1												1
Doenças Hereditárias				1											1	2
Doenças Infeciosas					1										1	2
Doenças Parasitárias											1					1
Efeitos Adversos da Vacinação					1											1
Longevidade		1		3	1		1								6	12
Metabolismo												1	1			2
Mortalidade				1												1
Neoplasias	1			4	3	2	1	1	6					1	11	30

Legenda: **c/Aleatoriedade**=Com recurso a métodos de aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos grupos de estudo; **s/Aleatoriedade**=Sem recurso a métodos de Aleatoriedade na alocação de indivíduos pelos grupos de estudo; **c/G-C**=com Grupo Controlo; **s/G-C**=sem Grupo Controlo; **c/Seq. Temp C-E**=com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida; **s/Seq. Temp. C-E**=sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida; **RS**=Revisões Sistemáticas; **RCT**=*Randomized Controlled Trials*; **NRCT**=*Non-Randomized Controlled Trials*; **Q-E. c/G-C; s/P-T**=Quasi-Experimental, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste; **FCA**=*Full Cohort Analítico*; **CA**=*Coorte Analítico*; **TCC**=*Tipo Caso-Controlo*; **CeA**=*Censos Analítico*; **CCA**=*Caso-Controlo Aninhado*; **TA**=*Transversal Analítico*; **ITS**=*Interrupted Time Series*; **Q-E. s/G-C; c/P-T**=Quasi-Experimental, sem Grupo Controlo, com Pré-Teste; **CD**=*Coorte Descritivo*; **SC**=*Série de Casos*; **R/N**=Revisões/Narrativas.

13.5. Discussão/financiamento/conflitos de interesse

13.5.1. Sumário de evidência

A investigação da gonadectomia em cães e cadelas em contexto epidemiológico é alvo de uma grande diversidade de estudos, envolvendo muitos temas e variáveis (cerca de 30 temas incluídos nesta *scoping review* sistemática).

No total da investigação primária de cariz epidemiológico (n=102), a investigação experimental representa 33,3% e a observacional 66,7%.

Dentro da investigação experimental, os desenhos de estudo mais utilizados são os RCT (n=11) e NRCT (n=10). Estes, segundo o modelo de avaliação do potencial de força de evidência dos estudos utilizado, são dos mais fortes. Ainda assim, os primeiros representam 10,8% do total das investigações epidemiológicas recolhidas e os segundos 9,8%.

Relativamente à investigação tipo observacional, os estudos coorte analíticos (n=13), caso-controlo (n=11) e *full cohort* (n=10) analíticos, são os mais numerosos. À exceção dos estudos caso-controlo, cuja maioria (8 em 11) não demonstra de forma clara uma sequência temporal causa-efeito, nem garante que os fatores de exposição considerados antecedem os desfechos em estudo, os estudos *full cohort* analíticos e coorte analíticos contêm também um potencial para força de evidência relativamente elevado, segundo o mesmo método de avaliação. Estes dois tipos de desenho de estudo são os de maior potencial de força de evidência dentro da investigação observacional. Os estudos coorte analíticos representam 12,7% do total de investigação epidemiológica e os *full cohort*, 9,8%.

A existência de grupo controlo/grupo de comparação e sequência temporal causa-efeito nas investigações, são elementos fundamentais para determinação e avaliação de relações de associação entre variáveis e para fortalecimento dos seus potenciais de força de evidência. Nos 102 estudos recolhidos relativos à investigação epidemiológica, 43% não apresentam ou grupo controlo ou sequência temporal causa-efeito conhecida ou ambos. Assim, no total da investigação epidemiológica, apenas 57% dos estudos incluíram estes dois elementos. Na investigação tipo observacional 57,4% dos estudos não incluem grupo controlo, sequência temporal causa-efeito conhecidas ou ambas.

A forma de investigação com mais alto potencial de força de evidência e de melhor expressão da EBM são as revisões sistemáticas. Dos 191 artigos/publicações incluídos neste trabalho, apenas 3 são revisões sistemáticas (1,57% do total de publicações incluídas).

Os três temas mais estudados são relativos ao sistema musculoesquelético (n=47), trato urinário (n=32) e neoplasias (n=30). O sistema musculoesquelético é o tema sobre o qual corresponde o maior número de estudos RCT (n=8) e NRCT (n=7). Os temas mais estudados por estudos *full cohort* analíticos são neoplasias (n=4) e aos estudos coorte analíticos corresponde mais uma vez o sistema musculoesquelético (n=6).

Dos três temas mais investigados, as revisões sistemáticas abrangem dois, o trato urinário e neoplasias.

Os anos 2014 e 2017 são aqueles a que corresponde maior número de publicações relativamente a investigações sobre a gonadectomia em cães e cadelas em contexto epidemiológico (n=11 e n=13 respetivamente), notando-se uma tendência para o aumento do número de investigações deste tipo a partir de 2005 até 2017.

13.5.2. Limitações

A *scoping review* aqui apresentada orientou-se pelas normas da PRISMA Sc-R *checklist*, com o intuito de assegurar a máxima qualidade possível tanto na sua metodologia de execução como de relato. No entanto, esta deparou-se com algumas limitações.

O protocolo consiste numa etapa e característica importante. Este assegura transparência e protege as *scoping reviews* contra potenciais enviesamentos. O mesmo permite uma reflexão prévia sobre o trabalho a realizar, estabelecimento de metodologias de execução e limita que durante a execução dos trabalhos as suas metodologias sejam influenciadas pelos investigadores, em função do tipo de resultados que vão sendo obtidos. Este trabalho não elaborou nem seguiu formalmente um protocolo pré-estabelecido. É provável que, pelo facto desta *scoping review* sistemática conter uma metodologia simples e de se ter proposto a fazer apenas um levantamento de bibliografia e não um levantamento de dados relativos aos desfechos dos estudos em específico, esta falha não tenha um impacto extremo.

A PRISMA Sc-R *checklist* recomenda a utilização de pelo menos duas bases de dados. Neste trabalho foi consultada apenas uma, a base de dados *Pubmed*, tornando-o mais predisposto a enviesamentos de publicação (*selective reporting bias*).

Durante o processo de obtenção das publicações apresentadas pela base de dados *Pubmed*, foram apresentadas publicações cujo acesso foi impossível (categorizadas como “artigos não disponíveis”). Não se conseguiu discernir a razão pela qual isto aconteceu, contudo, se o sucedido se deveu a limitações ou incompatibilidade dos meios utilizados para a recolha das mesmas, consequentemente existiram publicações demonstradas na pesquisa realizada até à data determinada que poderiam ter sido incluídas caso as supostas incompatibilidades não tivessem existido.

As *scoping reviews*, para assegurarem consistência nos seus resultados, interpretação, apresentação dos mesmos e metodologias, devem ser realizadas por mais que um investigador. Este trabalho em todas as suas etapas foi realizado apenas por um indivíduo e assim as pesquisas realizadas, formas de extração de dados, obtenção de resultados, decisões, métodos, entre outros, não foram alvo de qualquer debate, confronto, discussão ou contraditório.

A classificação das investigações pelo seu desenho de estudo baseou-se no método descrito no ponto 7 e resumido nos fluxogramas das figuras 3; 4; 5; 6; 7 e 8. Diferentes pessoas poderão proceder de forma diferente relativamente ao modo de classificação dos desenhos de estudo aqui incluídos e classificados.

A maioria dos estudos revistos não segue orientações de relato e estruturação da informação que transmitem (por exemplo *STROBE statement*; *CONSORT statement*; *STAR reporting guidelines*; entre outras). Muitas vezes a informação necessária para classificação das investigações não está discriminada, não é explícita ou não é relatada de forma clara, deixando a classificação dos desenhos de investigação sujeita a interpretações e convicções menos objetivas dos leitores. A falta de objetividade neste tipo de informação compromete o rigor na classificação dos estudos e consequentemente a respetiva atribuição do seu potencial de força de evidência, principalmente quando o método se baseia nos desenhos de estudo das investigações. Agrava-se o facto descrito anteriormente. Este trabalho tem apenas um autor, não refletindo qualquer confronto de opiniões ou trabalho conjunto na classificação de investigações com informação débil a esse respeito.

É importante salientar que a tabela 11 e as tabelas no anexo 1 não expressam uma hierarquia da força de evidência dos estudos, mas sim uma hierarquia do potencial teórico

que as características intrínsecas dos diferentes desenhos de estudo contêm, para gerar força de evidência na avaliação de relações de associação entre variáveis e na determinação de estimativas de efeito de intervenções/exposições. Embora a avaliação da força de evidência das investigações possa ter por base os seus desenhos de estudo e estas metodologias sejam práticas e de fácil utilização/aplicação, constituem dos mais fracos métodos de avaliação da qualidade, validade e força de evidência das investigações. Caso os leitores pretendam fazer uma avaliação mais consistente a este respeito, aconselha-se que os mesmos não se baseiem nas classificações dos estudos/desenhos de estudo como método de avaliação destes aspetos. Recomenda-se para esta tarefa, a metodologia proposta pela *Cochrane Collaboration* em *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, na versão mais atual. Ainda assim, é convicção do autor do presente trabalho, que no caso dos leitores não pretenderem aplicar qualquer método de avaliação da força de evidência, qualidade e validade das investigações, a metodologia expressa na tabela 11 e demonstrada no ponto 7 e figuras 3; 4; 5; 6; 7, 8 e 19 poderá ser útil para uma noção generalista, superficial, teórica e relativa destas características.

13.5.3. Conclusão

A investigação experimental, nomeadamente os desenhos de estudo RCT são dos modelos de investigação com maior potencial de força de evidência e por isso, do ponto de vista da EBM são os ideais para investigação; porém, estas formas de investigação são geralmente dispendiosas, morosas, necessitam de grande mobilização de recursos e controlo de variáveis, sendo em muitos casos impraticáveis. Talvez por estas razões, o desenho de investigação primária experimental anterior, constitua uma fração relativamente pequena no total de estudos incluídos neste trabalho.

Os estudos observacionais representam a maior parte dos estudos epidemiológicos recolhidos. Os estudos *full cohort* analíticos e *coorte analíticos* representam segundo o método de avaliação utilizado, os modelos de investigação com maior potencial de força de evidência dentro da investigação observacional e são o tipo de desenhos de estudo mais numerosos dentro desta categoria. Ainda assim, a maioria dos estudos observacionais não demonstra uma sequência temporal causa-efeito conhecida/devidamente investigada ou grupo controlo ou ambos, diminuindo de forma drástica o potencial de força de evidência da restante investigação observacional.

Relativamente ao exposto, é possível concluir que no total da investigação epidemiológica recolhida, uma grande parte de estudos (43%) apresentam características de baixo potencial de força de evidência e baixa validade.

Adotando o espírito da EBM com o intuito de fortalecer a força de evidência e validade das investigações, os investigadores devem adotar protocolos, regras, métodos consistentes e fortes, na execução das suas investigações e não menos importante, no respetivo relato. Qualquer forma de investigação, por mais forte e válida que seja, vê as suas potencialidades comprometidas quando relatada e transmitida de forma débil. Mesmo que os investigadores não recorram aos modelos de investigação de mais alto poder de força de evidência (revisões sistemáticas com meta-análise e estudos RCT), as investigações tipo observacional podem ter melhor expressão neste contexto, se executadas e guiadas por princípios e formas que visem potenciar a sua validade e força de evidência.

Nota-se uma tendência de aumento do número de investigações publicadas relativas à gonadectomia em cães e cadelas de 2005 até 2017. Possivelmente, em 2005 ou nos anos posteriores, as questões e dúvidas que hoje estão instaladas sobre os possíveis efeitos da

gonadectomia em cães e cadelas tenham começado a surgir ou a ganhar maior expressão, comparativamente com anos anteriores.

A inclusão de 191 publicações nesta *scoping review* sistemática aparenta ser um número reduzido, tendo em conta as poucas restrições e baixa especificidade da pesquisa realizada.

Assumindo que a multiplicidade de questões investigadas nos estudos incluídos expressa a variedade de interrogações que a gonadectomia em cães e cadelas levanta enquanto fator de risco para doenças, efeitos benéficos, entre outras, conclui-se que são necessários mais estudos sobre os temas de investigação incluídos neste trabalho.

Para que as práticas e orientações dos veterinários clínicos possam ser mais consistentes com os princípios da EBM, é necessário focar as investigações em modelos com o maior potencial de força de evidência possível. As revisões sistemáticas são consideradas o topo da investigação pela EBM, são investigação tipo secundária e por isso, quanto mais investigações tipo primária forem realizadas e quanto maior for a qualidade da evidência das mesmas, maior a substância disponível para análise nas primeiras.

13.5.4. Financiamento/conflitos de interesse

Este trabalho não foi financiado nem suportado por qualquer entidade.
Quanto a conflitos de interesse não existe nada a declarar.

14. Bibliografia

- Abramson JH, Abramson ZH. 2008. Research methods in community medicine: surveys, epidemiological research, programme evaluation, clinical trials. 6^a ed. Oeste Sussex (GB): John Wiley & Sons Ltd.
- Abu-Zidan MA, Abbas AK, Hefny AF. 2012. Clinical "case series": a concept analysis. *Afr Health Sci.* 12(4):557-562. PMID: 23515566.
- Ahn EJ, Kang H. 2018. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol.* 71(2): 103–112. doi: 10.4097/kjae.2018.71.2.103.
- Akobeng A. 2005. Understanding randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 90(8): 840–844. doi: 10.1136/adc.2004.058222.
- Alexander LK, Lopes B, Masterson KR, Yeatts KB. 2015. Cross-sectional studies. Em: ERIC notebook [Internet]. 2^aed. Durham (GB): Epidemiologic Research and Information Center; [atualizado em 2014-2015; aceso em 29 Jul 2019]. Disponível em: <https://sph.unc.edu/files/2015/07/nciph-ERIC8-rev.pdf>.
- Alpi KM, Evans JJ. 2019. Distinguishing case study as a research method from case reports as a publication type. *J Med Libr Assoc.* 107(1): 1–5. doi: 10.5195/jmla.2019.615.
- Arnold S, Hubler M, Reichler I. 2009. Urinary incontinence in spayed bitches: new insights into the pathophysiology and options for medical treatment. *Reprod Domest Anim.* 44 (Suppl 2): 190-192. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01407.x.
- Aslam S, Georgiev H, Mehta K, Kumar A. 2012. Matching research design to clinical research questions. *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 33(1): 49–53. doi: 10.4103/2589-0557.93829.
- AVMA: Mandatory spay/neuter a bad idea [internet]. 2009 Mai 1. [aceso em 2018 Jan 21]. <https://www.avma.org/javma-news/2009-05-15/avma-mandatory-spayneuter-bad-idea>.
- Axelrod DA, Hayward R. 2006. Nonrandomized interventional study designs (quasi-experimental designs). Em: Penson DF, Wei JT, editores. *Clinical research methods for surgeons.* Totowa (NJ): Humana Press INC; p. 63-76. <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/587/63-76.pdf>.
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. 2006. Basic epidemiology. 2^a ed. Genebra (CH): World Health Organization.
- Beauvais W, Cardwell JM, Brodbelt DC. 2012a. The effect of neutering on the risk of urinary incontinence in bitches - a systematic review. *J Small Anim Pract.* 53(4): 198-204. doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01176.x.
- Beauvais W, Cardwell JM, Brodbelt DC. 2012b. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs--a systematic review. *J Small Anim Pract.* 53(6):314-322. doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01220.x.
- Biesheuvel CJ, Vergouwe Y, Oudega R, Hoes AW, Grobbee DE, Moons KG. 2008. Advantages of the nested case-control design in diagnostic research. *BMC Med Res Methodol.* 8:48. doi: 10.1186/1471-2288-8-48.

- Bradley B. 1998. Early desexing “repugnant” [carta ao editor]. *Aust Vet J.* 1998 Dec;76(12): 836. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1998.tb12347.x>.
- Bryant DM, Willits K, Hanson BP. 2009. Principles of designing a cohort study in orthopaedics. 91 (Suppl 3):10-14. doi: 10.2106/JBJS.H.01597.
- Budsberg SC. 2017. Evidence-based medicine. Em: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editores. *Textbook of veterinary internal medicine.* 8ª ed. Philadelphia (PA): Elsevier; p. 355-359.
- Byrd K. 2009. Thoughts on mandatory spay/neuter programs [carta ao editor]. *J Am Vet Med Assoc.* 235(2): 145-147; author reply 145-146. doi: <https://doi.org/10.2460/javma.235.2.145>.
- Campbell DT, Stanley JC. 1963. *Experimental and quasi-experimental designs for research.* Boston (MA): Houghton Mifflin Company. <https://www.sfu.ca/~palys/Campbell&Stanley-1959-Exptl&QuasiExptlDesignsForResearch.pdf>.
- Carey TS, Boden SD. 2003. A critical guide to case series reports. *Spine.* 28(15):1631-1634. doi: 10.1097/01.BRS.0000083174.84050.E5.
- Carey TS, Sanders GD, Viswanathan M, Trikalinos TA, Kato E, Chang S. 2012. Framework for considering study designs for future research needs. Rockville (MD): AHRQ Publication. PMID: 22624168.
- Carlson MDA, Morrison RS. 2009. Study design, precision, and validity in observational studies. *J Palliat Med.* 12(1): 77–82. doi: 10.1089/jpm.2008.9690.
- Chandler J, Higgins JPT, Deeks JJ, Davenport C, Clarke MJ. 2017. Introduction. Em: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Versão 5.2.0. [atualizada em Jun 2017; acedido em 2019 Mar 12]. www.training.cochrane.org/handbook.
- Christley R, French N. 2018. Validity in epidemiological studies. Em: Thrusfield M, Christley R, editores. *Veterinary epidemiology.* 4ª ed. Oxford (GB): Wiley Blackwell; p. 383-396.
- Christley R, French N. 2018. Design considerations for observational studies. Em: Thrusfield M, Christley R, editores. *Veterinary epidemiology.* 4ª ed. Oxford (GB): Wiley Blackwell; p. 339-360.
- Crowe S, Cresswell K, Robertson A, Huby G, Avery A, Sheikh A. 2011. The case study approach. *BMC Med Res Methodol.* 11:100. doi: 10.1186/1471-2288-11-100.
- Dekkers OM, Egger M, Douglas G, Altman DG, Vandenbroucke JP. 2012. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med.* 156:37-40. doi: 10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00006.
- Diesel G, Brodbelt D, Laurence C. 2010. Survey of veterinary practice policies and opinions on neutering dogs. *Vet Rec.* 166(15): 455-458. doi: 10.1136/vr.b4798.
- D'Onise K, Hazel S, Caraguel C. 2017. Mandatory desexing of dogs: one step in the right direction to reduce the risk of dog bite? A systematic review. *Inj Prev.* 23(3): 212-218. doi: 10.1136/injuryprev-2016-042141.

- Downes MJ, Devitt C, Downes MT, More SJ. 2015. Neutering of cats and dogs in Ireland; pet owner self-reported perceptions of enabling and disabling factors in the decision to neuter. *PeerJ*. 3: e1196. doi: 10.7717/peerj.1196.
- Drummond KE, Reyes AM. 2018. *Nutrition research: concepts and applications*. 1^a ed. Burlington (VT): Jones and Bartlett Publishers, Inc.
- Elm EV, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. 2014 The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 12(12):1495-1499. doi: 10.1016/j.ijisu.2014.07.013.
- Ersboll AK, Toft N, Brunn J. 2004. Observational studies. Em: Houe H, Ersboll AK, Toft N, editores. *Introduction of veterinary epidemiology*. 1^a ed. Frederiksberg (DK): Biofolia; p. 47-60.
- Ersboll AK, Toft N. 2004. Experimental studies. Em: Houe H, Ersboll AK, Toft N, editores. *Introduction of veterinary epidemiology*. 1^a ed. Frederiksberg (DK): Biofolia; p. 61-76.
- Ernster VL. 1994. Nested case-control studies. *Prev Med*. 23(5):587-590. doi: 10.1006/pmed.1994.1093.
- Esene IN, Ngu J, Zoghby MEI, Solaroglu I, Sikod AM, Kotb A, Dechambenoit G, Hussein HEI. 2014. Case series and descriptive cohort studies in neurosurgery: the confusion and solution. *Childs Nerv Syst*. 30(8): 1321-1332. doi: 10.1007/s00381-014-2460-1.
- Gopikrishna V. 2010. A report on case reports. *J Conserv Dent*. 13(4): 265–271. doi: 10.4103/0972-0707.73375.
- Gribbons B, Herman J. 1997. True and Quasi-Experimental Designs. *Practical Assessment, Research and Evaluation* [Internet]. [acedido em 2019 Mar 5]; 5(15):3-5. <https://scholarworks.umass.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1069&context=pars>.
- Grimes DA, Schulz KF. 2002. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 359(9300): 57-61. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07283-5.
- Harris AD, McGregor JC, Perencevich EN, Furuno JP, Zhu J, Peterson DE, Finkelstein J. 2006. The use and interpretation of quasi-experimental studies in medical informatics. *J Am Med Inform Assoc*. 13(1): 16–23. doi: 10.1197/jamia.M1749.
- Heale R, Twycross A. 2018. What is a case study? 21(1):7-8. doi: 10.1136/eb-2017-102845
- Higgins JPT, Green S, editores. 2011. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Versão 5.1.0. [atualizada em Mar 2011; acedido em 2019 Mar 12]. www.cochrane-handbook.org.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. 2017. Assessing risk of bias in included studies. Em: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Versão 5.2.0. [atualizada em Jun 2017; acedido em 2019 Mar 12]. www.training.cochrane.org/handbook.
- Hoskins JD. 1999. Pediatric health care and management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 29(4): 837-852. doi: 10.1016/s0195-5616(99)50076-4.

- Houe H, Ersboll AK, Nielson LR. 2004. Nature of data. Em: Houe H, Ersboll AK, Toft N, editores. Introduction of veterinary epidemiology. 1^a ed. Frederiksberg (DK): Biofolia; p. 21-46.
- Houlihan KE. 2017. A literature review on the welfare implications of gonadectomy of dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 250(10):1155-1166. doi: 10.2460/javma.250.10.1155.
- Howe LM. 2015. Current perspectives on the optimal age to spay/castrate dogs and cats. *Vet Med (Auckl).* 6:171-180. doi: 10.2147/VMRR.S53264.
- Jepsen P, Johnsen SP, Gillman MW, Sorensen HT. 2004. Interpretation of observational studies. *Heart.* 90(8): 956–960. doi: 10.1136/hrt.2003.017269.
- Johnston SD, Kamolpatana K, Root-Kustritz MV, Johnston GR. 2000. Prostatic disorders in the dog. *Anim Reprod Sci.* 60-61:405-15. doi: 10.1016/s0378-4320(00)00101-9.
- Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. 2011. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 108(39): 663-668. doi: 10.3238/arztebl.2011.0663.
- Kapoor MC. 2016. Types of studies and research design. *Indian J Anaesth.* 60(9): 626–630. doi: 10.4103/0019-5049.190616.
- Kaptchuk TJ. 2003. Effect of interpretive bias on research evidence. *BMJ.* 326(7404): 1453-1455. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1453.
- Kindest cut-spaying and neutering saves lives. 2010. *Compend Contin Educ Vet.* 32(6):2. <http://www.woodlandanimalclinic.net/Portals/152/Documents/spaying%20neutering%20compendium.pdf>
- Knol BW, Egberink-Alink ST. 1989. Treatment of problem behaviour in dogs and cats by castration and progestagen administration: a review. *Vet Q.* 11(2): 102-107. doi: 10.1080/01652176.1989.9694206.
- Kooistra B, Dijkman B, Einhorn TA, Bhandari M. 2009. How to design a good case series. *J Bone Joint Surg Am.* 91 (Suppl 3): 21-26. doi: 10.2106/JBJS.H.01573.
- Kustritz MVR. 2002. Early spay-neuter: clinical considerations. *Clin Tech Small Anim Pract.* 17(3):124-8. doi: 10.1053/svms.2002.34328.
- Kustritz MVR. 2007. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *Javma.* 231(11): 1665-1675. doi: <https://doi.org/10.2460/javma.231.11.1665>.
- Kustritz MVR. 2012. Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society. *Reprod Dom Anim.* 47 (Suppl. 4): 214–222; doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02078.x.
- Kustritz MVR. 2014. Pros, cons, and techniques of pediatric neutering. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 44(2): 221-33. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.10.002.
- Lu CY. 2009. Observational studies: a review of study designs, challenges and strategies to reduce confounding. *Int J Clin Pract.* 63(5): 691-697. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02056.x.
- Mann CJ. 2003. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J.* 20(1): 54–60. doi: 10.1136/emj.20.1.54.

- Maroco J. 2007. *Análise estatística com utilização do SPSS*. 3ª ed. Lisboa (PT): Edições Sílabo.
- Martin SW, Meek AH, Willeberg P. 1987. *Veterinary epidemiology: principles and methods*. 1ª ed. Iowa (IA): Iowa State University Press, Ames.
- Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. 2008. Evidence based medicine—New approaches and challenges. *Acta Inform Med*. 16(4): 219–225. doi: 10.5455/aim.2008.16.219-225.
- Mathes T, Pieper D. 2017. Clarifying the distinction between case series and cohort studies in systematic reviews of comparative studies: potential impact on body of evidence and workload. *BMC Med Res Methodol*. 17(1):107. doi: 10.1186/s12874-017-0391-8.
- McEntee MC. 2002. Reproductive oncology. *Clinical techniques in small animal practice*. 17(3): 133-149. <https://doi.org/10.1053/svms.2002.34642>.
- McKeon PO, Medina JM, Hertel J. 2006. Hierarchy of research design in evidence-based sports medicine. *International Journal of Athletic Therapy and Training*. 11(4): 42-45. doi: 10.1123/att.11.4.42.
- Nolen RS. 2013. Study shines spotlight on neutering: assumptions about a mainstay of companion animal practice are called into question. *J Am Vet Med Assoc*. 243(9): 1218-1223. doi: 10.2460/javma.243.9.1218.
- O'Connor A, Sargeant J, Wood H. 2018. Systematic reviews. Em: Thrusfield M, Christley R, editores. *Veterinary epidemiology*. 4ª ed. Oxford (GB): Wiley Blackwell; p. 397-420.
- Parab S, Bhalerao S. 2010. Study designs. *Int J Ayurveda Res*. 1(2): 128–131. doi: 10.4103/0974-7788.64406.
- Patidar J. CIRT-Center for innovation in research and teaching: types of experimental research [Internet]. [Acedido em 2018]. https://cirt.gcu.edu/research/developmentresources/research_ready/experimental/design_types.
- Pfeiffer DU. 2002. *Veterinary epidemiology-an introduction*. 1ªed. Hertfordshire (GB): The Royal Veterinary College.
- Politzer G. 1975. *Princípios elementares de filosofia*. 5ª ed. Lisboa (PT):Prelo.
- Porta M. 2008. *A Dictionary of Epidemiology*. 5ª ed. Nova Iorque (NY): Oxford University Press, Inc.
- Privitera GJ, Delzell LA. 2019. *Research methods for education*. 1ªed. Thousand Oaks (CA): SAGE Publications Inc.
- Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Wells GA. 2011. Including non-randomized studies. Em: Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Versão 5.1.0. [atualizada em Mar 2011; acedido em 2019 Mar 12]. www.cochrane-handbook.org.
- Reichler IM. 2009. Gonadectomy in Cats and Dogs: a review of risks and benefits. *Reprod Dom Anim* 44 (Suppl. 2): 29–35. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01437.x ISSN 0936-6768.

- Riva GT, Hart BL, Farver TB, Oberbauer AM, Messam LLMcV, Willits N, Hart LA. 2013. Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in golden retrievers. *PLoS One*. 8(2): e55937. doi: 10.1371/journal.pone.0055937.
- Röhrig B, Prel JB, Wachtlin D, Blettner M. 2009. Types of study in medical research part 3 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 106(15): 262–268. doi: 10.3238/arztebl.2009.0262.
- Rooster H, Porters N. 2017. Effect of spay or castration on long-term health of dogs and cats. Em: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editores. *Textbook of veterinary internal medicine*. 8^a ed. Philadelphia (PA): Elsevier. p. 4493-4501.
- Rothman KJ. 2012. *Epidemiology: an introduction*. 2^aed. Nova Iorque (NY): Oxford University Press Inc.
- Sayre JW, Toklu HZ, Ye F, Mazza J, Yale S. 2017. Case reports, case series-from clinical practice to evidence-based medicine in graduate medical education. *Cureus*. 9(8):e1546. doi: 10.7759/cureus.1546.
- Schäfer-Somi S, Kaya D, N Gültiken, Aslan S. 2014. Suppression of fertility in pre-pubertal Dogs and Cats. *Reprod Domest Anim*. 49 (Suppl 2):21-7. doi: 10.1111/rda.12330.
- Schot LPC, Schuurs AHWM. 1990. Pathophysiology of bone loss in castrated animals. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 37(3):461-5. doi: 10.1016/0960-0760(90)90499-b.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl E, Guyatt GH. 2017. Completing “summary of findings” tables and grading the confidence in or quality of the evidence. Em: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Versão 5.2.0. [atualizada em Jun 2017; aceso em 2019 Mar 12]. www.training.cochrane.org/handbook.
- Sedgwick P. 2014. What is a non-randomized controlled trial? *BMJ*. 348:g4115. doi: 10.1136/bmj.g4115.
- Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. 2002. *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference*. Boston (MA): Houghton Mifflin Company. <https://pdfs.semanticscholar.org/9453/f229a8f51f6a95232e42acfae9b3ae5345df.pdf>.
- Smith AN. 2014. The role of neutering in cancer development. *Vet Clin Small Anim*. 44(5): 965–975. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.06.003>.
- Song JW, Chung KC. 2010. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg*. 126(6): 2234–2242. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f44abc.
- Spain CV, Scarlett JM, Cully SM. 2002. When to neuter dogs and cats: a survey of New York state veterinarians' practices and beliefs. 38(5): 482-488. doi: 10.5326/0380482.
- Sur RL, Dahm P. 2011. History of evidence-based medicine. *Indian J Urol*. 27(4): 487–489. doi: 10.4103/0970-1591.91438.
- Süt N. 2014. Study designs in medicine. *Study Designs in medicine*. *Balkan Med J*. 31(4): 273–277. doi: 10.5152/balkanmedj.2014.1408.
- Tappen RM. 2016. *Advanced Nursing Research: From Theory to Practice*. 2^a ed. Burlington (VT): Jones and Bartlett Publishers, Inc.

- Thiese MS. 2014. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med.* 24(2): 199–210. doi: 10.11613/BM.2014.022.
- Thompson CB, Panacek EA. 2006. Research study designs: experimental and quasi-experimental. *Air Med J.* 25(6): 242-246. doi: 10.1016/j.amj.2006.09.001.
- Thrusfield M. 2011. The dilemma of when to neuter. *Vet J.* 187(1): 12-3. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.01.019.
- Thrusfield M. 2018. The scope of epidemiology. Em: Thrusfield M, Christley R, editores. *Veterinary epidemiology*. 4^a ed. Oxford (GB): Wiley Blackwell; p. 28-41.
- Thrusfield M. 2018. Causality. Em: Thrusfield M, Christley R, editores. *Veterinary epidemiology*. 4^a ed. Oxford (GB): Wiley Blackwell; p. 42-57.
- Thrusfield M. 2018. Observational studies. Em: Thrusfield M, Christley R, editores. *Veterinary epidemiology*. 4^a ed. Oxford (GB): Wiley Blackwell; p. 319-338.
- Thrusfield M. 2018. Clinical Trials. Em: Thrusfield M, Christley R, editores. *Veterinary epidemiology*. 4^a ed. Oxford (GB): Wiley Blackwell; p. 361-382.
- Trevejo R, Yang M, Lund EM. 2011. Epidemiology of surgical castration of dogs and cats in the United States. *J Am Vet Med Assoc.* 238(7): 898-904. doi: 10.2460/javma.238.7.898. <https://www.avma.org/javma-news/2013-11-01/study-shines-spotlight-neutering>.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Weeks L, et al. 2018. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 169(7): 467-473. doi: 10.7326/M18-0850.
- Urfer SR, Gaillard C, Steiger A. 2011. Lifespan and disease predispositions in the Irish Wolfhound: a review. *Vet Q.* 29(3): 102-11. doi: 10.1080/01652176.2007.9695233.
- Vandenbroucke JP, Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. 2007. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology.* 18(6):805-835. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181577511.

Anexo 1

Tabelas A1-Estudos incluídos na *scoping review* sistemática, organizados por tipo de investigação e desenho de estudo

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Biológico/Assunto	Objetivo do Estudo
Reimann MJ, Häggström J, Moller JE, Lykkesfeldt J, Falk T, Olsen LH.	2017	<i>Markers of oxidative stress in dogs with myxomatous mitral valve disease are influenced by sex, neuter status, and serum cholesterol concentration.</i>	Sist. Cardiovascular	Determina se os estadios clínicos de doença valvular mitral mixomatosa (MMVD) estão associados a mudanças na concentração plasmática de determinados marcadores de stress oxidativo em animais clinicamente saudáveis e em cães com MMVD.
Holder A, Mella S, Palmer DB, Aspinall R, Catchpole B.	2016	<i>An age-associated decline in thymic output differs in dog breeds according to their longevity.</i>	Sist. Endócrino	Desenvolver um método de medição de sj-TRECs (<i>signal joint T cell receptor excision circles</i>) no sangue, investigar como a idade e raça influenciam os valores sanguíneos deste componente nos cães, estudar a sua relação com a longevidade.
Bertieri MB, Lapointe C, Conversy B, Gara-Boivin C.	2015	<i>Effect of castration on the urinary protein to-creatinine ratio of male dogs.</i>	Trato Urinário	Investiga o rácio proteína-creatinina (UPCR) de cães macho saudáveis intactos e castrados. Compara o UPCR de cães antes e depois da castração

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Szczubial M, Kankofer M, Bochniarz M, Dazbrowski R.	2015	<i>Effects of ovariectomy on oxidative stress markers in female dogs.</i>	Sist. Reprodutor	Examina marcadores de stress oxidativo plasmáticos posteriormente a ovariectomia (OHE) em cadelas.
Mainenti M, Rasotto R, Carnier P, Zappulli V.	2014	<i>Oestrogen and progesterone receptor expression in subtypes of canine mammary tumours in intact and ovariectomised dogs.</i>	Sist. Endócrino Sist. Reprodutor	Estuda a expressão de recetores de Progesterona e Estrogénio, em tumores mamários caninos, em cadelas esterilizadas e inteiras. Investiga a relação entre o subtipo histológico de tumores mamários caninos e a expressão de recetores de estrogénios e progesterona como potencial indicador de prognóstico.
Damoiseaux C, Merveille AC, Krafft E, Costa AM, Gomart S, Jespers P, Michaux C, Clercx C, Verhoeven C, Mc Entee K.	2014	<i>Effect of physiological determinants and cardiac disease on plasma adiponectin concentrations in dogs.</i>	Sist. Endócrino Sist. Cardiovascular	Avalia os determinantes fisiológicos da concentração circulatória de adiponectina como: ritmo circadiano, idade, sexo, estatuto reprodutor (gonadal), peso corporal e condição corporal. Com estes fatores em conta investiga as concentrações plasmáticas de adiponectina em cães em diferentes etapas de doença cardíaca valvular mitral mixomatosa (MMVD) ou cardiomiopatia dilatada (DCM).

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Ponglowhapan S, Church DB, Khalid M.	2011	<i>Effect of the gonadal status and the gender on glycosaminoglycans profile in the lower urinary tract of dogs.</i>	Trato Urinário Sist. Endócrino	Estuda o efeito do estatuto gonadal e gênero sexual no perfil de glicosaminoglicanos (GAG's) to trato urinário inferior (LUT) de cães, com o intuito de investigar e perceber a fisiologia e processos fisiopatológicos inerentes ao trato urinário inferior dos cães, principalmente dos decorrentes de gonadectomia. Averigua se a mudança de ambiente hormonal decorrente da castração altera o perfil de GAG's no trato urinário inferior canino.
Tvarijonaviciute A, Martinez-Subiela S, Carrillo-Sanchez JD, Tecles F, Ceron JJ.	2011	<i>Effects of orchidectomy in selective biochemical analytes in beagle dogs.</i>	Sist. Endócrino Sist.Imunitário	Investiga os efeitos possíveis da orquiectomia e mudanças hormonais associadas na concentração circulatória de proteínas de fase aguda: (APPs) proteína C reativa (CRP), haptoglobina (Hp), ceruloplasmina (Cp); adiponectina e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina-1) em cães.
Ponglowhapan S, Church DB, Khalid M.	2010	<i>Expression of prostaglandin E2 receptor subtypes in the canine lower urinary tract varies according to the gonadal status and gender.</i>	Sist. Endócrino Trato Urinário	Investiga a existência de receptores de PGE ₂ de subtipo EP1, EP2, EP3 e EP4 no trato urinário inferior (LUT) de cães. Caso algum destes sejam descobertos, verifica se há diferença nos seus padrões de expressão entre gênero e estatuto sexual.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Byron JK, Graves TK, Becker MD, Cosman JF, Long EM.	2010	<i>Evaluation of the ratio of collagen type III to collagen type I in periurethral tissues of sexually intact and neutered female dogs.</i>	Trato Urinário	Determina o rácio de colagénio tipo III e colagénio tipo I nos tecidos periuretrais de cadelas inteiras e castradas.
Coit VA, Dowell FJ, Evans NP.	2009	<i>Neutering affects mRNA expression levels for the LH- and GnRH-receptors in the canine urinary bladder.</i>	Trato Urinário	Determinar o efeito do género sexual e estatuto sexual/gonadal no nível de expressão de mRNA de recetores de GnRH, LH e FSH na bexiga de cães. Investigar se esses níveis são alterados em indivíduos com incontinência urinária adquirida (AUI). Verificar se se existe correlação entre a expressão de mRNA destes recetores e a contratilidade máxima da bexiga.
Ponglowhapan S. Church DB, Khalid M.	2009	<i>Expression of cyclooxygenase-2 in the canine lower urinary tract with regard to the effects of gonadal status and gender.</i>	Trato Urinário	Estuda se a COX-2 (ciclo-oxigenase-2) e o seu mRNA estão presentes nos tecidos do trato urinário inferior (LUT); Determina se a expressão de COX-2 difere entre géneros e estatuto gonadal.
Ponglowhapan S Church DB, Khalid M.	2008	<i>Differences in the proportion of collagen and muscle in the canine lower urinary tract with regard to gonadal status and gender.</i>	Trato Urinário	Investiga a possibilidade de haver diferenças na proporção de colagénio e tecido muscular no trato urinário inferior de cães e cadelas inteiros e gonadectomizados.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Coit VA, Gibson IF, Evans NP, Dowell FJ.	2008	<i>Neutering affects urinary bladder function by diferente mechanisms in male and female dogs.</i>	Trato Urinário	Tenta compreender os fatores intervenientes na incontinência urinária de cães castrados a nível de três componentes na bexiga: os efeitos da castração na capacidade de resposta ao agonista dos recetores muscarínicos carbacol, a capacidade de resposta da parede da bexiga à estimulação elétrica e percentagem de colagénio presente na parede da mesma.
Ponglowhapan S, Church DB, Khalid M.	2008	<i>Differences in the expression of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone receptors in the lower urinary tract between intact and gonadectomised male and female dogs.</i>	Trato Urinário	Investiga se há diferenças na expressão de mRNA e proteínas para as hormonas LHR e FSHR em diferentes do trato urinário inferior (LUT) entre cães e cadelas inteiros e gonadectomizados.
Trisolini C, Minoia G, Manca R, Rizzo A, Robbe D, Valentini L, Sciorsci RL.	2008	<i>Plasma homocysteine levels in cycling, pregnant, and spayed bitches.</i>	Não específico Sist. Reprodutor	Estuda o espectro de valores fisiológicos de homocisteína (Hcy) presentes em cadelas durante a fase folicular (pró-estro), fase lútea (diestro), e anestro em cadelas ciclantes, grávidas e castradas.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Reichler IM, Welle M, Sattler U, Jöchle W, Roos M, Hubler M, Barth A, Arnold S.	2007	<i>Comparative quantitative assessment of GnRH- and LH-receptor mRNA expression in the urinary tract of sexually intact and spayed female dogs.</i>	Trato Urinário	Estuda o efeito da ovariectomia em cadelas na expressão de recetores de GnRH e LH no trato urinário inferior e a relação entre a expressão destes recetores e a concentração plasmática de gonadotropinas.
Augsburger HR, Oswald M.	2007	<i>Immunohistochemical analysis of collagen types I, III, IV and α-actin in the urethra of sexually intact and ovariectomized beagles.</i>	Trato Urinário	Análise imunohistoquímica do padrão de expressão de colagénio tipo I, III, VI e actina do músculo liso da uretra de cadelas. Determinar se cadelas beagle ovariectomizadas exibem diferenças na expressão e distribuição de colagénio e fibras de actina quando comparados com controlos intactos.
Ponglowhapan S, Church DB, Scaramuzzi RJ, Khalid M.	2007	<i>Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone receptors and their transcribed genes (mRNA) are present in the lower urinary tract of intact male and female dogs.</i>	Trato Urinário	Estuda se os recetores para as hormonas LH e FSH estão presentes no trato urinário inferior de cães e cadelas intactos. Caso estejam, estuda a forma como estes se distribuem pelas diferentes regiões e camadas do trato urinário inferior. Investiga se existem diferenças na sua distribuição entre género sexual.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Shidaifat F, Gharaibeh M, Bani-Ismael Z.	2007	<i>Effect of castration on extracellular matrix remodeling and angiogenesis of the prostate gland</i>	Sist. Endócrino Sist.Reprodutor	Avaliação dos efeitos a longo prazo da castração na próstata de cães, nomeadamente na proliferação do tecido prostático, remodelação da matriz extracelular e angiogénese.
Marinelli L, Gabai G, Simontacchi C, Bono G.	2007	<i>Effect of aging and reproductive condition on dehydroepiandrosterone plasma levels in the bitch.</i>	Sist. Endócrino	Estuda se a condição reprodutiva (estatuto reprodutivo/gonadal) e idade afetam as concentrações plasmáticas de dehidroepiandrosterona (DHEA) na cadela. Podendo estes parâmetros ter importante relevância no planeamento de experiências relativas à DHEA nestas espécies.
Reichler IM, Barth A, Piché CA, Jöchle W, Roos M, Hubler M, Arnold S.	2006	<i>Urodynamic parameters and plasma LH/FSH in spayed Beagle bitches before and 8 weeks after GnRH depot analogue treatment.</i>	Sist. Endócrino Trato Urinário	Patofisiologia da incontinência urinária resultante da castração em cadelas e tratamento. Estudo dos efeitos da administração de um análogo de GnRH no trato urinário inferior em cadelas beagle castradas, através da medição de parâmetros urodinâmicos e níveis plasmáticos de gonadotropinas, antes e depois da administração do mesmo.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Fülöp L, Bányász T, Szabó G, Tóth IB, Bíró T, Lôrincz I, Balogh Á, Petô K, Mikó I, Nánási PP.	2006	<i>Effects of sex hormones on ECG parameters and expression of cardiac ion channels in dogs.</i>	Sist. Endócrino/ Sist. Cardiovascular	Estudo dos efeitos dos estrogénios e testosterona nos parâmetros de ECG de cães para comparação dos resultados com outros obtidos em Humanos
Wang KY, Samii VF, Chew DJ, McLoughlin MA, DiBartola SP, Masty J, Lehman AM.	2006	<i>Vestibular, vaginal and urethral relationships in spayed and intact normal dogs.</i>	Sist. Reprodutor Trato Urinário	Avaliação da anatomia genitourinária em cadelas castradas e inteiras. Quantificação das diferenças na anatomia vestibulovaginal entre cadelas inteiras e castradas utilizando diferentes meios imagiológicos.
Martin LJM, Siliart B, Dumon HJW, Nguyen PG.	2006	<i>Hormonal disturbances associated with obesity in dogs.</i>	Sist. Endócrino	Investiga o efeito da obesidade adquirida naturalmente nos valores de produção de cortisol, IGF-1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1) e prolactina.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Welle MM, Reichler IM, Barth A, Forster U, Sattler U, Arnold S.	2006	<i>Immunohistochemical localization and quantitative assessment of GnRH-, FSH-, and LH-receptor mRNA expression in canine skin: a powerful tool to study the pathogenesis of side effects after spaying.</i>	Sist. Endócrino Trato Urinário	Desenvolve técnicas imunohistoquímicas e de RT-PCR (PCR em tempo real) para estudar se os recetores de GnRH, LH e FSH existem na pele e bexiga dos cães e em que células se localizam.
Al-Omari R, Shidaifat F, Dardaka M.	2005	<i>Castration induced changes in dog prostate gland associated with diminished activin and activin receptor expression.</i>	Sist. Endócrino	Estuda o efeito da remoção dos androgénios na estrutura da glândula prostática e a capacidade de proliferação das células prostáticas e a sua associação com a expressão de Activina A e recetores Activina RIIA.
Niebauer GW, Shibly S, Seltenhammer M, Pirker A, Brandt S.	2005	<i>Relaxin of prostatic origin might be linked to perineal hernia formation in dogs.</i>	Sist. Endócrino	Baseia-se na hipótese da relaxina atuar como um modulador parácrino de tecido conjuntivo. Investiga se se a mesma pode ser um promotor de formação de hérnias perineais.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Reichler IM, Hung E, Jöchle W, Piché CA, Roos M, Hubler M, Arnold S.	2005	<i>FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence.</i>	Sist. Endócrino Trato Urinário	Caracteriza o risco de incontinência urinária em vários grupos de cães considerando raça, peso, estatuto reprodutivo (gonadal) e tempo em que a castração foi realizada como função de uma exposição a longo termo de concentrações plasmáticas de FSH e LH.
Doré M, Chevalier S, Sirois J.	2005	<i>Estrogen-dependent induction of cyclooxygenase-2 in the canine prostate in vivo.</i>	Sist. Endócrino	Investiga o efeito das hormonas sexuais esteroides na expressão de COX-2 (ciclooxigenase-2) na próstata canina in vivo.
Shidaifat F, Daradka M, Al-Omari R.	2004	<i>Effect of androgen ablation on prostatic cell differentiation in dogs.</i>	Sist. Endócrino Sist. Reprodutor	Explora o nível de expressão de marcadores específicos que podem ser utilizados para avaliar o efeito da remoção dos androgénios nas células prostáticas dos cães. Estes marcadores incluem citoqueratina, actina-a e vimentina para determinar a identidade das células basais, músculo liso e células mesenquimatosas respetivamente.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Reichler IM, Pfeiffer E, Piché CA, Jöchle W, Roos M, Hubler M, Arnold S.	2004	<i>Changes in plasma gonadotropin concentrations and urethral closure pressure in the bitch during the 12 months following ovariectomy.</i>	Sist. Endócrino Trato Urinário	Estuda a possibilidade de existência de uma relação entre a mudança dos níveis de gonadotropinas e pressão de oclusão uretral após castração em cadelas.
Owonikoko TK, Fabucci ME, Brown PR, Nisar N, Hilton J, Mathews WB, Ravert HT, Rauseo P, Sandberg K, Dannals RF, Szabo Z.	2004	<i>In vivo investigation of estrogen regulation of adrenal and renal angiotensin (AT1) receptor expression by PET.</i>	Sist. Endócrino	Tendo em conta que o sistema renina angiotensina (RAS) tem sido implicado como um dos mediadores dos efeitos cardiovasculares induzidos por estrogénios e sendo as mudanças na expressão de recetores angiotensina tipo 1 (AT ₁) centrais na modulação do RAS, este estudo por meio da técnica imagiológica PET (tomografia por emissão de positrões) investiga os efeitos in vivo dos estrogénios nos recetores AT ₁ membranares e intracelulares.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Niu YJ, Teng-Xiang MA, Zhang J, Xu Y, Han RF, Sun G.	2003	<i>Androgen and prostatic stroma.</i>	Sist. Endócrino Sist.Reprodutor	Investigação sobre o efeito dos androgénios na proliferação, diferenciação e regressão das células do estroma prostático canino in vivo, e do estroma prostático humano in vitro.
Loukopoulos P, Thornton JR, Robinson WF.	2003	<i>Clinical and pathologic relevance of p53 index in canine osseous tumors.</i>	Sist. Musculoesquelético	Caracteriza tumores ósseos segundo a expressão de proteína p53 recorrendo a métodos imunohistoquímicos (IHC); e segundo as características clínicas e histopatológicas respetivas, como base de desenvolvimento de um protocolo de avaliação de prognóstico destes tumores em pacientes.
Padley RJ, Dixon DB, Wu-Wong JR.	2002	<i>Effect of castration on endothelin receptors.</i>	Sist. Endócrino Sist.Cardiovascular	Estuda o efeito da castração cirúrgica nos locais de ligação dos recetores de endotelina (ET) em cães macho de raça Beagle.
Z'berg C, Augsburger HR.	2002	<i>Differences of morphometrical parameters in hind limb muscle fibers between ovariectomized and sexually intact female dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Análise histoquímica e morfométrica de músculos dos membros posteriores de cadelas beagle inteiras e castradas. Investiga se existem diferenças nos parâmetros morfométricos das fibras musculares nos membros posteriores, entre as mesmas.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Leav I, Schelling KH, Adams JY, Merk FB, Alroy J.	2001	<i>Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone-stimulated growth; and the ductal origin of carcinoma.</i>	Sist. Endócrino Sist. Reprodutor	Utilização de métodos imunohistoquímicos para investigação do papel das células basais prostáticas no desenvolvimento da próstata dos cães, desenvolvimento de hiperplasia prostática e carcinoma prostático e os efeitos das hormonas sexuais nestas células.
Waters DJ, Shen S, Glickman LT.	2000	<i>Life expectancy, antagonistic pleiotropy, and the testis of dogs and men.</i>	Longevidade Sist. Nervoso Sist. Imunitário	Explora a possibilidade de os testículos exercerem um efeito prejudicial na longevidade dos cães. Estuda o efeito da orquiectomia relativamente a lesões no DNA do tecido cerebral e linfócitos presentes no sangue periférico de cães macho em idade avançada.
Berger SL, King VL.	1998	<i>The fluctuation of tear production in the dog</i>	Sist. Oftalmológico	Investiga flutuações nos valores do teste de lágrima de Shirmer (STT) em cães saudáveis; estuda se existem flutuações significativas destes valores diária e semanalmente; identificação dos fatores que explicam as flutuações destes valores; compara diferenças de valores entre o teste Shirmer I (STT I) e testes Shirmer II (STT II) em cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Baron JH.	1996	<i>Sex, gonads, sex hormones and histamine-stimulated gastric acid and serum pepsinogen.</i>	Sist. Endócrino Sist. Digestivo	Estudo sobre a influência do sexo, hormonas sexuais e atividade das gonadas, na secreção de ácidos gástricos.
Augsburger HR, Cruz-Orive LM.	1995	<i>Stereological analysis of the urethra in sexually intact and spayed female dogs.</i>	Trato Urinário Sist. Reprodutor	Estuda a influência da castração em cadelas através da comparação de resultados obtidos por meios estereológicos dos componentes de tecidos uretrais entre cadelas Beagle inteiras e ovariectomizadas.
Lin ATL, Chen MT, Chiang H, Yang CH, Chang LS.	1995	<i>Effect of orchietomy on the alpha adrenergic contractile response of dog prostate.</i>	Sist. Endócrino Sist. Reprodutor	Investiga o efeito da privação de androgénios na resposta contráctil alfa adrenérgica da próstata em cães por meio de métodos in vitro e in vivo.
Gauthier ER, Chapdelaine P, Tremblay RR, Dubé JY.	1993	<i>Transcriptional regulation of dog prostate arginine esterase gene by androgenes.</i>	Sist. Endócrino Sist. Reprodutor	Estudo dos fenómenos envolvidos na modulação da expressão genética da arginina esterase da próstata de cães, após castração e com administração de androgénios. Investiga os fenómenos moleculares envolvidos na extinção da expressão do gene da arginina esterase consequente da orquiectomia. Analisa os efeitos da castração e administração de androgénios na atividade enzimática da arginina esterase e níveis de proteínas.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Lin SN, Yu PC, Huang JK, Yang MCM, Chang LS, Chai CY, Kuo JS.	1990	<i>Castration may not affect the penile erection ability in terms of peripheral neurocavernous mechanism in dogs.</i>	Sist. Endócrino	Mecanismos intervenientes na ereção peniana. Investiga a influência da castração e/ou descida dos níveis de testosterona resultantes da mesma, no mecanismo de ereção peniana.
Chevalier S, Turcotte G, McKercher G, Boulanger P, Chapdelaine A.	1990	<i>Steroid metabolism and binding in relation to prostatic cell growth and differentiation in Vitro.</i>	Sist. Endócrino	Investiga o metabolismo e ligação de androgénio na próstata em modelos <i>in vitro</i> ; compara os efeitos dos esteroides mediante estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> ; apresenta dados que suportam a hipótese de um efeito indireto dos esteroides através de fatores promotores de crescimento.
Ranson E, Beach FA.	1985	<i>Effects of testosterone on ontogeny of urinary behavior in male and female dogs.</i>	Sist. Endócrino/ Comportamento	Pretende determinar os efeitos da presença ou ausência de testosterona durante o período pré-natal e pós-natal, no desenvolvimento do comportamento urinário em cães e cadelas.
Higashiyama N, Nishiyama S, Itoh T, Nakamura M.	1983	<i>Effect of castration on urinary N-Acetyl-β-D-glucosaminidase levels in male beagles.</i>	Sist. Endócrino Trato Urinário	Estuda o local de produção da N-acetil-β-D-glucosaminidase (NAG) e a influência do sistema gonadal na excreção de NAG urinário em cães Beagle macho.
Dubé JY, Chapdelaine P, Tremblay RR.	1982	<i>Effect of testicular hormones on synthesis of soluble proteins by dog prostate slices.</i>	Sist. Endócrino	Estudo dos efeitos da ação das hormonas testiculares na produção de proteínas solúveis na próstata.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Horwitz KB, Horwitz LD.	1981	<i>Canine vascular tissues are targets for androgens, estrogens, progestins, and glucocorticoids.</i>	Sist. Cardiovascular Sist. Endócrino	Estuda a possibilidade das hormonas esteroides agirem diretamente no sistema cardiovascular através de recetores proteicos específicos localizados no citoplasma das células de músculo liso do sistema vascular.
Eigenmann JE, Rijnberk A.	1981	<i>Influence of medroxyprogesterone acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and on carbohydrate metabolisme I. Studies in the ovariectomized bitch.</i>	Sist. Endócrino	Estuda a a influência do acetato de medroxiprogesterona (MPA) nos níveis de hormona de crescimento (GH), no metabolismo de hidratos de carbono e no metabolismo de hidratos de carbono influenciado por elevação das concentrações de GH.
Eigenmann JE, Eigenmann RY.	1981	<i>Influence of medroxyprogesterone acetate (Provera) on plasma growth hormone levels and on carbohydrate metabolisme. II. Studies in the ovariectomized, oestradiol-primed bitch.</i>	Sist. Endócrino	Investiga se o acetato de medroxiprogesterona (MPA) em animais tratados com estradiol induz elevações da hormona de crescimento (GH) e consequentemente distúrbios mais severos relativamente à tolerância da glucose comparativamente com o tratamento de MPA sozinho.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Leav I, Cavazos LF, Ofner P.	1974	<i>Fine structure and C19-steroid metabolism of spontaneous adenocarcinoma of the canine prostate.</i>	Sist. Endócrino	Investiga o metabolismo protático C ₁₉ -esteroide em tecidos neoplásicos de 2 cães com adenocarcinoma prostático espontâneo. Integra o mesmo, com a componente histológica e ultra-estrutural de cada neoplasia e relaciona-o com o conhecimento “atual”, relativo à resposta hormonal dos tecidos sexuais secundários.
Leav I, Morfin RF, Ofner P, Cavazos LF, Leeds EB.	1971	<i>Estrogen and castration-induced effects on canine prostatic fine structure and C₁₉-steroid metabolism.</i>	Sist. Endócrino	Investiga os efeitos da privação de androgénio por meios químicos e abalativos, sobre os sistemas enzimáticos que controlam a conversão de esteroides C ₁₉ circulantes, em formas androgénicas ativas.
Misra NK, Kumar S.	1970	<i>Effect of orchidectomy on the intestinal secretion of dogs.</i>	Sist. Digestivo	Investigação dos efeitos da remoção dos testículos nas secreções intestinais.
Augustinsson KB, Henricson B.	1965	<i>Effect of castration and of testosterone on arylesterase activity and protein content of blood plasma in male dogs.</i>	Sist. Endócrino	Estuda os efeitos da castração e as alterações induzidas pelos nos níveis de testosterona consequentes na atividade da arilesterase e conteúdo proteico plasmático em cães macho.
Ganong WF, Junker HI.	1954	<i>Adrenocortical and thyroid function in castrate male dog.</i>	Sist. Endócrino	Pretende determinar o efeito da castração na função adrenocortical e tiroideia no cão macho.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Básica Aplicada (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Huggins C, Clark P.J.	1940	<i>Quantitative studies of prostatic secretion. The effect of castration and estrogen injection on the normal and hyperplastic prostate glands of dogs.</i>	Sist. Reprodutor	Estuda a hiperplasia benigna da próstata, secreções prostáticas, o efeito da castração e administração de estrogénios na glândula prostática.

Estudos/Artigos/Publicações					
Investigação Primária					
Investigação Clínica					
Experimental					
Estudos Experimentais Verdadeiros/RCT (<i>Randomized Controlled Trials</i>)					
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Fase	Objetivo do Estudo
Kobayashi T, Koie H, Watanabe A, Ino A, Watabe K, Kim M, Kanayama K, Otsuji K.	2015	<i>Effects of food enriched with egg yolk hydrolysate (bone peptide) on bone metabolism in orchidectomized dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	II	Estuda se a alimentação enriquecida com péptidos ósseos (hidrolisados de ovo de galinha) em cães com idades entre 5 e 8 meses, melhora o metabolismo ósseo pós-orquiectomia.
Reichler IM, Jöchle W, Piché CA, Roos M, Arnold S.	2006	<i>Effect of a long acting GnRH analogue or placebo on plasma LH/FSH, urethral pressure profiles and clinical signs of urinary incontinence due to sphincter mechanism incompetence in bitches.</i>	Trato Urinário Sist. Endócrino	III	Investiga a segurança, efeitos a curto e longo prazo da administração de um análogo de GnRH no tratamento de incontinência urinária em cadelas castradas.

Estudos/Artigos/Publicações						
Investigação Primária						
Investigação Clínica						
Experimental						
Estudos Quasi-Experimentais NRCT (<i>Non-Randomized Controlled Trials</i>)						
Autores		Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Fase	Objetivo do Estudo
Motoie H, Kano H, Ogata S, Kawamuki K, Shikama H, Fujikura T.		*1 1996	<i>Prevention of bone loss by bisphosphonate YM175 in ovariectomized dogs with dietary calcium restriction.</i>	Sist. Musculoesquelético	II	Estuda os efeitos de dietas restritas em cálcio na densidade mineral óssea em cadelas ovariectomizadas e inteiras; avalia os efeitos do tratamento crônico com YM157 na perda de tecido ósseo em cadelas ovariectomizadas com restrição de cálcio na dieta.
Malluche HH, Faugere MC, Friedler RM, Fanti P.		*2 1988	<i>1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects bone loss but suppresses bone remodeling in ovariectomized Beagle dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	II	Determinação do efeito e eficácia da administração de 1,25-(OH) ₂ D ₃ relativamente a fenômenos de perda de tecido ósseo associados à ovariectomia, nos parâmetros estáticos e dinâmicos de formação, reabsorção óssea e na estrutura óssea em cadelas Beagle ovariectomizadas.

*1-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais NRCT (*Non-Randomized Controlled Trials*)*1.

*2-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais NRCT (*Non-Randomized Controlled Trials*)*2.

Estudos/Artigos/Publicações						
Investigação Primária						
Investigação Clínica						
Experimental						
Estudos Quasi-Experimentais, com Grupo Controle, sem Pré-teste						
Autores		Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Fase	Objetivo do Estudo
Yamura M, Nakamura T, Nagai Y, Yoshihara A, Suzuki K.		*3 1993	<i>Reduced mechanical competence of bone by ovariectomy and its preservation with 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ administration in Beagles.</i>	Sist. Musculoesquelético	II	Estuda as mudanças nas propriedades mecânicas ósseas em relação à sua massa e estrutura em cadelas ovariectomizadas; analisa o efeito da administração de 24R,25-dihidroxivitamina D ₃ (24R,25(OH) ₂ D ₃) em cadelas ovariectomizadas.

*3-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais com Grupo Controle, sem Pré-Teste/*3.

Estudos/Artigos/Publicações						
Investigação Primária						
Investigação Clínica						
Experimental						
Estudos Quasi-Experimentais, sem Grupo Controle, com Pré-teste, Pós-teste						
Autores		Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Fase	Objetivo do Estudo
Reichler IM, Hubler M, Jöchle W, Trigg TE, Piché CA, Arnold S.		2003	<i>The effect of GnRH analogs on urinary incontinence after ablation of the ovaries in dogs.</i>	Trato Urinário Sist. Endócrino	II	Investiga o efeito da administração de análogos de GnRH em cadelas com incontinência urinária após remoção dos ovários.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Clínica				
Observacional				
Analítica				
Estudos de Prognóstico				
Estudos Coorte Analíticos, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH.	2000	<i>Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma.</i>	Sist. Endócrino Sist. Reprodutor	Avaliação do efeito da castração e da altura em que é realizada em cadelas com carcinoma da glândula mamária.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Clínica				
Observacional				
Descritiva				
Estudos Terapêuticos				
Estudos Coorte Descritivos, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Pöppl AG, Mottin TS, González FHD.	2013	<i>Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches.</i>	Sist. Endócrino	Investiga a remissão de diabetes mellitus canino (CDM) após a resolução de problemas associados à atividade ovárica.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Clínica				
Observacional				
Descritiva				
Estudos de Diagnóstico				
Estudos de Caso				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Nickel RF, Vink-Noteboom M, Van Den Brom WE.	2015	<i>Clinical and radiographic findings compared with urodynamic findings in neutered female dogs with refractory urinary incontinence.</i>	Trato Urinário	Investiga se os achados urodinâmicos em casos de anomalia de reserva de urina na bexiga e disfunção da oclusão uretral estão correlacionados com a história clínica dos cães ou com achados laboratoriais e radiográficos. Esta correlação será útil na classificação da incontinência em cães sem que seja necessário recorrer a um exame urodinâmico completo.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Clínica				
Observacional				
Descritiva				
Relatos de Caso(s)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Goodrich ZJ, Wilke VL, Kustritz MVR.	2011	<i>Two cases of paraprostatic cysts in castrated male dogs.</i>	Sist. Reprodutor	Relato de 2 casos de quistos paraprostáticos em cães cujo desenvolvimento se deu após castração.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Clínica				
Observacional				
Descritiva				
Relatos de Caso(s) (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Munday JS, French AF, MacNamara AR.	2010	<i>The development of multiple cutaneous inverted papiloma following ovariectomy in a dog.</i>	Sist.Tegumentar	Relato de caso relativo a uma cadela Cavalier King Charles Spaniel que após uma ovariectomia desenvolveu múltiplos papilomas cutâneos invertidos na região abrangida pela cirurgia.
Kanazono S, Aikawa T, Yoshigae Y.	2009	<i>Unilateral hydronephrosis and partial ureteral obstruction by entrapment in a granuloma in a spayed dog.</i>	Trato Urinário Rim	Relato de um caso de oclusão ureteral unilateral crônica parcial, causada por encarceramento do ureter num granuloma ovárico pediculado, associado a reação ao material de sutura utilizado numa ovariectomia.
Doxsee AL, Yager JA, Best SJ, Foster RA.	2006	<i>Extratesticular interstitial and Sertoli cell tumors in previously neutered dogs and cats: a report of 17 cases.</i>	Sist. Reprodutor Neoplasias	Relato de 12 cães e 5 gatos que desenvolveram espontaneamente neoplasias de origem testicular após castração.
Dube JY, Frenette G, Tremblay Y, Belanger A, Tremblay RR.	1984	<i>Single case report of prostate adenocarcinoma in a dog castrated three months previously. Morphological, biochemical, and endocrine determinations.</i>	Sist. Reprodutor Neoplasias	Relato de caso de desenvolvimento de adenocarcinoma prostático num cão castrado 3 meses antes. Estudo das suas componentes morfológicas e parâmetros sanguíneos bioquímicos e endócrinos.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Experimentais Verdadeiros/RCT (<i>Randomized Control Trials</i>)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Schauf S, Salas-Mani A, Torre C, Bosch G, Swarts H, Castrillo C.	2016	<i>Effect of sterilization and of dietary fat and carbohydrate content on food intake, activity level, and blood satiety-related hormones in female dogs.</i>	Sist. Endócrino Alimentação	Avaliação do efeito dos hidratos de carbono ou elevado teor de gordura na alimentação e na concentração sanguínea de hormonas intestinais em cães, antes e depois de serem esterilizados. É explorada hipótese de a esterilização ter como consequência o aumento de consumo de comida devido a variações nos níveis de hormonas intestinais e que esta resposta pode ser espoletada de forma diferente pela gordura e hidratos de carbono.
Adams VJ, Watson P, Carmichael S, Gerry S, Penell J, Morgan DM.	2016	<i>Exceptional longevity and potential determinants of successful ageing in a cohort of 39 Labrador retrievers: results of a prospective longitudinal study.</i>	Longevidade	Descrição da longevidade e causas de mortalidade numa coorte de cães de raça Labrador Retriever. Avaliação do impacto do género, idade, estatuto reprodutivo, mudanças no peso corporal, e composição corporal na longevidade.
Sontas BH, Ekici H.	2007	<i>Short-term effects of prepubertal ovariectomy on skeletal, physical and behavioural development of dogs up to 24 weeks of age.</i>	Castração Precoce Sist. Musculoesquelético Sist. Endócrino Comportamento Condição Corporal/Obesidade	Estuda os efeitos da ovariectomia pré-púbere (realizada às 10 semanas) no peso corporal, comportamento, comprimento ósseo, concentrações sanguíneas de cálcio, fósforo e níveis de hormonas gonadais, até às 24 semanas de idade em cadelas rafeiras.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Experimentais Verdadeiros/RCT (<i>Randomized Control Trials</i>) (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Kim HH, Yeon SC, Haupt KA, Lee HC, Chang HH, Lee HJ.	2006	<i>Effects of ovariectomy on reactivity in German Shepherd dogs.</i>	Comportamento	Investigação sobre os efeitos da ovariectomia na reatividade de cães da raça Pastor Alemão.
Shih LY, Shih HN, Chen TH.	2003	<i>The effects of sex and estrogen therapy on bone ingrowth into porous coated implant.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda os efeitos do género e ovariectomia no crescimento ósseo por incorporação do mesmo numa superfície porosa (implante ósseo); avalia se doses elevadas de terapia de substituição com estrogénio (ERT) estimulam e aceleram o processo de formação óssea por incorporação numa superfície porosa (implante ósseo) em animais sujeitos a ovariectomia.
Monier-Faugere MC, Geng Z, Qi Q, Arnala I, Malluche HH.	1996	<i>Calcitonin prevents bone loss but decreases osteoblastic activity in ovariectomized beagle dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Testa a administração de calcitonina como modo de prevenir a perda de tecido ósseo após fim da atividade ovárica; investiga se a calcitonina tem uma atividade in vivo de estimulação da atividade do osteoblastos ou de aumento do seu número; investiga se a perda de tecido ósseo após 1 mês da ovariectomia se dá por aumento da atividade dos osteoclastos e/ou do seu número.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Experimentais Verdadeiros/RCT (<i>Randomized Control Trials</i>) (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Monier-Faugere MC, Friedler RM, Bauss F, Malluche HH.	1993	<i>A new bisphosphonate, BM 21.0955, prevents bone loss associated with cessation of ovarian function in experimental dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Testa se o composto bifosfonato BM 21.0955 previne a perda de tecido ósseo após o cessar da atividade ovárica nos animais estudados e caso isso aconteça, pretende elucidar se este composto deprime os mecanismos de absorção óssea, mecanismos de "turn-over" ou ambos. Determinação da dose ótima, abrangência terapêutica e avaliação dos efeitos do BM 21.0955 em animais com atividade ovárica normal.
Shaw JA, Wilson SC, Bruno A, Paul EM.	1993	<i>Comparison of primate and canine models for bone ingrowth experimentation, with reference to the effect of ovarian function on bone ingrowth potential.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estudo e observação de incorporação óssea em implantes de titânio porosos em cadelas de raça Beagle e macacas da espécie <i>M. arctoides</i> pós menopausa. O efeito do cessar da atividade ovárica mediante castração no crescimento ósseo por incorporação foi observado no modelo canino e comparado com os dados de crescimento ósseo por incorporação em animais sujeitos a ooforectomia e animais controle.
Nakamura T, Nagai Y, Yamato H, Suzuki K, Orimo H.	1992	<i>Regulation of bone turnover and prevention of bone atrophy in ovariectomized Beagle Dogs by administration of 24R,25(OH)₂D₃.</i>	Sist. Musculoesquelético	Observação e acompanhamento de cadelas Beagle após ovariectomia com o intuito de determinar se administração de 24R,25(OH) ₂ D ₃ (24,25-Dihidroxicolecalciferol) tem algum efeito benéfico na regulação do "turn over" ósseo e prevenção de atrofia óssea.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Experimentais Verdadeiros/RCT (<i>Randomized Control Trials</i>) (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Geusens P, Schot LPC, Nijs J, Dequeker J.	1991	<i>Calcium-deficient diet in ovariectomized dogs limits the effects of 17β-estradiol and nandrolone decanoate on bone.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda mediante técnicas de absorciometria fotônica a magnitude e localização das alterações de densidade mineral óssea induzidas por dietas com deficiência em cálcio em cães da raça Beagle. Esta investigação serve como modelo de estudo para a perda de tecido ósseo imediata à menopausa e compara o efeito de decanoato de nandrolona com o do estradiol-17 β relativamente à densidade óssea.
Faugere MC, Friedler RM, Fanti P, Malluche HH.	1990	<i>Bone changes occurring early after cessation of ovarian function in beagle dogs: a histomorphometric study employing sequential biopsies.</i>	Sist. Musculoesquelético	Pretende revelar as anormalidades ósseas a nível histológico que ocorrem logo após ovariectomia em cães Beagle e saber se o aumento na reabsorção óssea é vista antes ou como consequência de disfunção osteoblástica.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais NRCT (<i>Non-Randomized Controlled Trials</i>)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Kawauchi IM, Jeremias JT, Takeara P, Souza DF, Balieiro JCC, Pfrimer K, Brunetto MA, Pontieri CFF.	2017	<i>Effect of dietary protein intake on the body composition and metabolic parameters of neutered dogs.</i>	Alimentação Condição Corporal/Obesidade	Avaliação do efeito de 2 tipos de alimentação com diferentes quantidades de proteína em cães castrados para estudo da evolução da conformação corporal, parâmetros bioquímicos, hormonais e necessidades energéticas de manutenção (MER).
Wilson AK, Bhattacharyya MH, Miller S, Mani A, Sacco-Gibson N.	1998	<i>Ovariectomy-induced changes in aged beagles: histomorphometry of rib cortical bone.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda os efeitos da depleção de estrogênio na porção óssea cortical das costelas de cães maduros da raça Beagle a 1, 4 e 8,5 meses após ovariectomia mediante análises histomorfométricas e bioquímicas.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais NRCT (<i>Non-Randomized Controlled Trials</i>) (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Dayan D, Kozlovsky A, Tal H, Kariv N, Shemesh M, Nyska A.	*4 1998	<i>Castration prevents calcium channel blocker-induced gingival hyperplasia in beagle dogs.</i>	Sist. Digestivo	Investiga o papel da testosterona na gênese do sobrecrescimento gengival mediante a comparação de 2 grupos de cães, ambos tratados com oxodipina. Num grupo os animais estão castrados, no outro permanecem inteiros (grupo controlo).
Motoie H, Kanoh H, Ogata S, Kawamuki K, Shikama H, Fujikura T.	*1 1996	<i>Prevention of bone loss by bisphosphonate YM175 in ovariectomized dogs with dietary calcium restriction.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda os efeitos de dietas restritas em cálcio na densidade mineral óssea em cadelas ovariectomizadas e inteiras; avalia os efeitos do tratamento crónico com YM157 na perda de tecido ósseo em cadelas ovariectomizadas com restrição de cálcio na dieta.
Martin RB, Chow BD, Lucas PA.	*5 1990	<i>Bone marrow fat content in relation to bone remodeling and serum chemistry in intact and ovariectomized dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Exibe os efeitos da deficiência em estrogénio no volume de tecido adiposo na medula óssea e analisa a relação entre a composição da medula óssea e outras variáveis do tecido esquelético.

*4-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste/*4.

*1-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Clínica/Estudos Clínicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais NRCT (*Non-Randomized Controlled Trials*)*1.

*5-Publicação repete em: Investigação Primária/ Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste/*5.

Estudos/Artigos/Publicações					
Investigação Primária					
Investigação Epidemiológica					
Experimental					
Estudos Quasi-Experimentais NRCT (<i>Non-Randomized Controlled Trials</i>) (continuação)					
Autores		Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Malluche HH, Faugere MC, Friedler RM, Fanti P.		*2 1988	<i>1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects bone loss but suppresses bone remodeling in ovariectomized Beagle dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Determinação do efeito e eficácia da administração de 1,25-(OH) ₂ D ₃ relativamente a fenómenos de perda de tecido ósseo associados à ovariectomia, nos parâmetros estáticos e dinâmicos de formação, reabsorção óssea e na estrutura óssea em cadelas Beagle ovariectomizadas.
Dannucci GA, Martin RB, Patterson-Buckendahl P.		1987	<i>Ovariectomy and trabecular bone remodeling in the dog.</i>	Sist. Musculoesquelético	Avaliação dos efeitos da ovariectomia na remodelação do osso trabecular e bioquímica sérica.
Martin RB, Butcher RL, Sherwood LL, Buckendahl P, Boyd RD, Farris D, Sharkey N, Dannucci G.		1987	<i>Effects of Ovariectomy in Beagle Dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda a aplicabilidade de cadelas Beagle ovariectomizadas como base de estudo e modelos para a perda de tecido ósseo em humanos pós menopausa. Pretende determinar os efeitos da ovariectomia e depleção de estrogénio no decréscimo de tecido ósseo em cadelas assim como a contribuição de outros fatores para este fenómeno.
Malluche HH, Faugere MC, Rush M, Friedler R.		1986	<i>Osteoblastic insufficiency is responsible for maintenance of osteopenia after loss of ovarian function in experimental beagle dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Avalia a ovariectomia como fenómeno indutor de perda de tecido ósseo em cadelas Beagle. Pretende definir parâmetros estáticos e dinâmicos do tecido ósseo antes e depois desta intervenção.

*2-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Clínica/Estudos Clínicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais NRCT (*Non-Randomized Controlled Trials*)*2.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais NRCT (<i>Non-Randomized Controlled Trials</i>) (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Beach FA.	1973	<i>Effects of gonadal hormones on urinary behaviour in dogs.</i>	Castração Precoce Comportamento	Estuda a influência das hormonas gonadais no comportamento urinário. Investiga se o comportamento urinário sofre alterações expondo cadelas à estimulação androgénica durante o seu desenvolvimento pré-natal e neonatal. Verifica se existem alterações no comportamento urinário em cães macho quando castrados muito precocemente.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Ekici H, Sontas BH, Toydemir TSF, Senmevsim O, Kabasakal L, Imre Y.	2007	<i>The effect of prepubertal ovariectomy on spine 1 mineral density and mineral content in puppies: a preliminary study.</i>	Castração Precoce Sist. Musculoesquelético	Avaliação dos efeitos a curto prazo da ovariectomia pré-púbere na densidade mineral óssea (BMD), composição mineral óssea (BMC) das vertebrae lombares (L2-L5) e bioquímica sérica.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Ekici H, Sontas BH, Toydemir TSF, Senmevsim O, Kabasakal L, Imre Y.	2005	<i>Effect of prepubertal ovariectomy on bone mineral density and bone mineral content in puppies.</i>	Castração Precoce Sist. Musculoesquelético	Compara valores de densidade óssea mineral (BMD) e composição mineral óssea (BMC) do osso calcâneo e osso carpal acessório em cachorros gonadectomizados e não gonadectomizados ao longo do tempo.
Dayan D, Kozlovsky A, Tal H, Kariv N, Shemesh M, Nyska A.	*4 1998	<i>Castration prevents calcium channel blocker-induced gingival hyperplasia in beagle dogs.</i>	Sist. Digestivo	Investiga o papel da testosterona na génese do sobrecrescimento gengival mediante a comparação de 2 grupos de cães, ambos tratados com oxodipina. Num grupo os animais estão castrados, no outro permanecem inteiros (grupo controlo).
Yamaura M, Nakamura T, Nagai Y, Yoshihara A, Suzuki K.	*3 1993	<i>Reduced mechanical competence of bone by ovariectomy and its preservation with 24R,25-dihydroxyvitamin D₃ administration in Beagles.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda as mudanças nas propriedades mecânicas ósseas em relação à sua massa e estrutura em cadelas ovariectomizadas; analisa o efeito da administração de 24R,25-dihidroxitamina D ₃ (24R,25(OH) ₂ D ₃) em cadelas ovariectomizadas.

*4-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais NRCT (Non-Randomized Controlled Trials)*4.

*3-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Clínica/Estudos Clínicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste/*3.

Estudos/Artigos/Publicações					
Investigação Primária					
Investigação Epidemiológica					
Experimental					
Estudos Quasi-Experimentais, com Grupo Controlo, sem Pré-Teste (continuação)					
Autores		Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Martin RB, Chow BD, Lucas PA.	*5	1990	<i>Bone marrow fat content in relation to bone remodeling and sérum chemistry in intact and ovariectomized dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Exibe os efeitos da deficiência em estrogénio no volume de tecido adiposo na medula óssea e analisa a relação entre a composição da medula óssea e outras variáveis do tecido esquelético.
Boyce RW, Franks AF, Jankowsky ML, Orcutt CM, Piacquadio AM, White JM, Bevan JA.		1990	<i>Sequential histomorphometric changes in cancellous bone from ovariectomized dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda e caracteriza mudanças histomorfométricas no tecido ósseo esponjoso de cadelas após ovariectomia. Investiga o potencial do modelo canino relativamente a este fenómeno para estudo da osteoporose pós menopausa em humanos.
Karambolova KK, Snow GR, Anderson C.		1985	<i>Differences in periosteal and corticoendosteal bone envelope activities in spayed and intact Beagles: a histomorphometric study.</i>	Sist. Musculoesquelético	Investiga as características de formação e reabsorção óssea do perióstio e corticoendóstio, em cadelas Beagle inteiras e castradas por ooforectomia.
Snow GR, Cook MA, Anderson C.		1984	<i>Oophorectomy and cortical bone remodeling in the Beagle.</i>	Sist. Musculoesquelético	Investiga quais os efeitos da depleção de hormonas ováricas na atividade de remodelação óssea mediante análises histomorfométricas.

*5-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais NRCT (Non-Randomized Controlled Trials)*5.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais, “ <i>Interrupted Time Series</i> ”, sem Grupo Controlo				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Jeusette I, Detilleux J, Cuvelier C, Istasse L, Diez M.	*6 2003	<i>Ad libitum feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolites.</i>	Alimentação Metabolismo	Avaliação do efeito da ovariectomia nas necessidades energéticas diárias; avaliação dos efeitos da alimentação “ <i>ad libitum</i> ” com uma dieta de elevado teor energético no consumo de energia, ganho de peso corporal e metabolitos sanguíneos, em cadelas de raça Beagle castradas.

*6-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais, sem Grupo Controlo, com Pré-Teste/*6.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais, sem Grupo Controlo, com Pré-Teste				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Kobayashi T, Koie H, Kusumi A, Kitagawa M, Kanayama K, Otsuji K.	2014	<i>Comparative investigation of body composition in male dogs using CT and body fat analysis software.</i>	Condição Corporal/Obesidade	Estuda a validade da utilização, de meios de avaliação e medição de tecido adiposo/gordura corporal em humanos, nos cães. Compara a quantidade de gordura corporal em cães, antes e um ano depois de castração, por meio de tomografia computadorizada (<i>CT scan</i>) com recurso a um programa informático concebido para medição de tecido adiposo/gordura corporal em humanos.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Experimental				
Estudos Quasi-Experimentais, sem Grupo Controlo, com Pré-Teste (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Jeusette I, Daminet S, Nguyen P, Shibata H, Saito M, Honjoh T, Istasse L, Diez M.	2006	<i>Effect of ovariectomy and ad libitum feeding on body composition, thyroid status, ghrelin and leptin plasma concentrations in female dogs.</i>	Sist. Endócrino Alimentação	Estuda os efeitos da ovariectomia nas necessidades energéticas, conformação corporal, na alimentação “ad libitum” no peso corporal e concentrações plasmáticas de hormonas tiroideias, leptina e grelina.
Jeusette I, Detilleux J, Cuvelier C, Istasse L, Diez M.	*6 2003	<i>Ad libitum feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolites.</i>	Alimentação Metabolismo	Avaliação do efeito da ovariectomia nas necessidades energéticas diárias; avaliação dos efeitos da alimentação “ad libitum” com uma dieta de elevado teor energético no consumo de energia, ganho de peso corporal e metabolitos sanguíneos, em cadelas de raça Beagle castradas.
Fukuda S, Iida H.	1999	<i>Effects of orchidectomy on bone metabolism in Beagle dogs.</i>	Sist. Musculoesquelético	Investiga os efeitos da orquiectomia no metabolismo ósseo em cães Beagle mediante técnicas de avaliação histomorfométricas em osso trabecular do ílio e componentes plasmáticos relativos ao metabolismo ósseo.

*6-Publicação repete em: Investigação Primária/Investigação Epidemiológica/Estudos Epidemiológicos Experimentais/Estudos Quasi-Experimentais, *Interrupted Time Series*, sem Grupo Controlo/*6.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Full Cohort</i> Analíticos, Concorrentes, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Dixon RM, Reid SWJ, Mooney CT.	1999	<i>Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism.</i>	Sist. Endócrino	Estuda características epidemiológicas, clínicas, hematológicas e bioquímicas em cães hipotiroídeos no Reino Unido. Pretende identificar características que permitem com maior rigor distinguir cães hipotiroídeos de eutiroídeos com suspeita de hipotiroidismo.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Full Cohort</i> Analíticos, Concorrentes + Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Schneider R.	1983	<i>Comparison of age- and sex-specific incidence rate patterns of the leukemia complex in the cat and the dog.</i>	Neoplasias Sist. Imunitário Sist. Sanguíneo	Compara taxas de incidência de leucemia em cães e gatos, tendo em conta idade, sexo e idade de castração dos animais.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Full Cohort</i> Analíticos, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Hoffman JM, O'Neill DG, Creevy KE, Austad SN.	2017	<i>Do Female Dogs Age Differently Than Male Dogs?</i>	Longevidade	Descreve diferenças entre o género sexual na longevidade entre cães de companhia.
Belanger JM, Bellumori TP, Bannasch DL, Famula TR, Oberbauer AM.	2017	<i>Correlation of neuter status and expression of heritable disorders.</i>	Doenças Hereditárias Neoplasias Sist. Cardiovascular Sist. Digestivo Sist. Musculoesquelético Sist. Oftalmológico	Estuda se existe correlação entre estatuto reprodutivo e doenças presumidas hereditárias, em cães de várias raças. É explorada a hipótese de que em certas situações a remoção das hormonas sexuais através da castração, reduz o risco de expressão de determinadas doenças e que em outras situações a castração tem o efeito inverso.
Sundburg CR, Belanger JM, Bannasch DL, Famula TR, Oberbauer AM.	2016	<i>Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study.</i>	Sist. Tegumentar Sist. Digestivo Sist. Endócrino Sist. Imunitário/ Doenças autoimunes	Investiga o historial de cães relativamente a doenças autoimunes. Estuda a prevalência e medidas de risco para: dermatite atópica (ATOP); anemia hemolítica autoimune (AIHA); miastenia gravis canina (CMG); colite (COL); hipoadrenocorticism (ADD); hipotiroidismo (HYPO); poliartrite imunomediada (IMPA); trombocitopenia imunomediada (ITP); doença inflamatória intestinal (IBD); lúpus eritematoso (LUP); complexo penfigus (PEMC); em cadelas intactas, castradas, cães intactos e castrados.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Full Cohort</i> Analíticos, Históricos, Retroletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Grüntzig K, Graf R, Boo G, Guscetti F, Hassig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Folkers G, Pospischil A.	2016	<i>Swiss canine cancer registry 1955-2008: occurrence of the most common tumour diagnoses and influence of age, breed, body size, sex and neutering status on tumour development.</i>	Neoplasias	Estudo baseado no registo “ <i>Swiss Canine Cancer Registry</i> ”, e incide sobre a influência da idade, raça, dimensão corporal, sexo e estatuto reprodutivo no desenvolvimento de tumores em cães.
Zink MC, Farhoody P, Elser SE, Ruffini LD, Gibbons TA, Rieger RH.	2014	<i>Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas.</i>	Castração Precoce Neoplasias Comportamento	Investiga associações entre a idade em que a gonadectomia é realizada, risco e idade de diagnóstico de neoplasias e distúrbios comportamentais em Vizslas.
Hoffman JM, Creevy KE, Promislow DEL.	2013	<i>Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs.</i>	Longevidade Causas de morte	Determinação dos efeitos da castração na longevidade e nas causas fisiopatológicas de morte dos cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Full Cohort</i> Analíticos, Históricos, Retroletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC.	2013	<i>Longevity and mortality of owned dogs in England.</i>	Longevidade Mortalidade	A partir de registos eletrónicos relativos às práticas veterinárias em Inglaterra, quantifica longevidade canina, investiga as causas de mortalidade mais comuns e avalia associações entre fatores de risco demográficos e a longevidade. Considera a hipótese de a longevidade ser superior nos cães rafeiros relativamente aos de raça independentemente do peso corporal.
Teske E, Naan EC, Van Dijk EM, Van Garderen E, Schalken JA.	2002	<i>Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs.</i>	Sist. Reprodutor	Investiga a frequência de neoplasias prostáticas entre as anomalias deste órgão em cães e avalia se a castração influencia a incidência de neoplasias prostáticas. Fatores como: idade em que a castração é feita, idade no diagnóstico e raça, são também abordados com o intuito de melhorar a compreensão da patogénese das neoplasias prostáticas.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Análítica				
Estudos Coorte Analíticos, Concorrentes, Proletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
van Hagen MAE, Ducro BJ, Broek J.	2005	<i>Incidence, risk factors, and heritability estimates of hind limb lameness caused by hip dysplasia in a birth cohort of boxers.</i>	Sist. Musculoesquelético	Determina a incidência, fatores de risco e estima a heritabilidade de claudicação do membro posterior causada por displasia da anca, numa coorte de Boxers acompanhada desde antes de 1 ano de idade.
Hart BL.	2001	<i>Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs.</i>	Sist. Nervoso	Investiga se a percentagem de cães sénior nos quais houve uma progressão de condição de degeneração cognitiva moderada para severa num período de 6 a 18 meses, apresenta diferenças significativas entre cães intactos e castrados.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Coorte Analíticos, Concorrentes, Proletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Howe LM, Slater MR, Boothe HW, Hobson HP, Holcom JL, Spann AC.	2001	<i>Long-term outcome of gonadectomy performed at an early age or traditional age in dogs.</i>	Castração Precoce Comportamento Doenças Infeciosas Condição Corporal/Obesidade Sist. Tegumentar Sist. Cardiovascular Sist. Musculoesquelético Sist. Digestivo Sist. Nervoso Sist. Respiratório Sist. Reprodutor Trato Urinário	Estuda efeitos e consequências a longo prazo da castração. Compara os mesmos entre indivíduos castrados em idade pré-púbere e em idade tradicional.
Thrusfield MV, Holt PE, Muirhead RH.	1998	<i>Acquired urinary incontinence in bitches: its incidence and relationship to neutering practices.</i>	Trato Urinário	Determina a incidência de incontinência urinária adquirida (AUI) em cadelas castradas e inteiras; investiga possíveis relações causais entre a castração e AUI; investiga os efeitos relativo á altura da castração (antes ou depois do primeiro ciclo éstrico).

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Coorte Analíticos, Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Gregory SP, Holt PE, Parkinson TJ, Wathes CM.	1999	<i>Vaginal position and length in the bitch: relationship to spaying and urinary incontinence.</i>	Trato Urinário	Estuda se a posição anatômica da vagina canina constitui um local adequado para medição da pressão intra-abdominal através de avaliações radiológicas da posição da vagina cranial e comprimento vaginal; avalia se estas variáveis são afetadas pelo estatuto sexual e presença/ausência de incontinência urinária.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Coorte Analíticos, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, Willits NH.	2016	<i>Neutering of German Shepherd dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence.</i>	Castração Precoce Neoplasias Sist. Musculoesquelético Trato Urinário	Avalia estatisticamente a relação entre a castração em diferentes idades com a ocorrência de doenças articulares, incontinência urinária e neoplasias em cães da raça Pastor Alemão.
Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, Willits NH.	2014	<i>Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers.</i>	Castração Precoce Neoplasias Sist. Musculoesquelético	Um estudo elaborado anteriormente [<i>Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers</i> (Riva et al. 2013)] sugere que a castração em Golden Retrievers está relacionada com o aumento da incidência de problemas articulares e neoplasias. Neste estudo compara-se a incidência das patologias estudadas anteriormente, em Golden e Labrador Retrievers.
Riva GT, Hart BL, Farver TB, Oberbauer AM, Messam LLMcV, Willitis N, Hart LA.	2013	<i>Neutering dogs: effects on joint disorders and cancers in Golden Retrievers.</i>	Sist. Musculoesquelético Neoplasias	Investiga os efeitos da castração relativamente ao risco de desenvolvimento de variadas doenças em cães Golden Retriever tendo em conta machos e fêmeas, castração precoce, tardia e animais intactos. Aborda displasia da anca (HD), rutura do ligamento cruzado cranial (CCL), linfossarcoma (LSA), hemangiosarcoma (HSA), mastocitoma (MCT), osteossarcoma (OSA) e displasia do cotovelo (ED).

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Coorte Analíticos, Históricos, Retroletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Payne RM.	2013	<i>The effect of spaying on the racing performance of female greyhounds.</i>	Desempenho Desportivo	Investiga o efeito da castração na performance de corrida de Greyhounds. Compara o desempenho em corrida de cadelas de competição inteiras e castradas, para determinar os efeitos da castração imediatos e a longo prazo nas mesmas.
Lefebvre SL, Yang M, Wang M, Elliot DA, Buff PR, Lund EM.	2013	<i>Effect of age at gonadectomy on the probability of dogs becoming overweight.</i>	Castração Precoce Condição Corporal/Obesidade	Investiga se a gonadectomia ou a idade em que é realizada está associada ao risco de desenvolvimento de excesso de peso.
Waters DJ, Kengeri SS, Maras AH, Chiang EC.	2011	<i>Probing the perils of dichotomous binning: how categorizing female dogs as spayed or intact can misinform our assumptions about the lifelong health consequences of ovari hysterectomy.</i>	Longevidade Método estatístico de associação dicotômica	Examina os perigos da utilização do método estatístico de associação dicotômica no estudo da longevidade canina. Comparação deste método na avaliação da longevidade em Rottweillers com o de dose-resposta (castrado/não castrado VS quanto tempo inteiro/quanto tempo castrado).
Moore GE, Guptill LF, Ward MP, Glickman NW, Faunt KK, Lewis HB, Glickman LT.	2005	<i>Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs.</i>	Efeitos adversos a vacinação	Determinação de rácios de incidência e fatores de risco potenciais, inerentes a efeitos adversos associados à vacinação, diagnosticados em 3 dias após administração em cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Coorte Analíticos, Históricos, Retroletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Spain CV, Scarlett JM, Haupt KA.	2005	<i>Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs.</i>	Castração Precoce Condição Corporal/Obesidade Comportamento Sist. Musculoesquelético Trato Urinário	Avalia os riscos a longo prazo e benefícios da gonadectomia precoce, comparativamente com gonadectomia feita em idade tradicional, em cães adotados em abrigos.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Controllo, com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Ekenstedt KJ, Minor KM, Rendahl AK, Conzemius MG.	2017	<i>DNM1 mutation status, sex, and sterilization status of a cohort of Labrador retrievers with and without cranial cruciate ligament rupture.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda se há associação entre as síndromes: colapso induzido por exercício (EIC) e rutura do ligamento cruzado cranial (CCLR) em cães de raça Labrador Retriever. Averigua se o sexo e o estatuto reprodutivo constituem fatores de risco.
Bleser B, Brodbelt DC, Gregory NG, Martinez TA.	2009	<i>The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: A case-control study.</i>	Castração Precoce Trato Urinário	Pretende estimar a força de associação entre a castração precoce e incontinência urinária por incompetência do mecanismo do esfíncter uretral (USMI) em cadelas; identificação outros fatores de risco para o desenvolvimento de SMI em cadelas; avaliação do impacto da SMI na relação dono-animal.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Controllo, com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Byron JK, Taylor KH, Phillips GS, Stahl MS.	2017	<i>Urethral sphincter mechanism incompetence in 163 neutered female dogs: diagnosis, treatment, and relationship of weight and age at neuter to development of disease.</i>	Trato Urinário	Descreve uma população de cadelas com incompetência do mecanismo do esfíncter urinário (USMI), investiga a sua relação com o peso corporal, idade em que foi feita a castração, a sua apresentação inicial e tratamento.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Case-Other Disease</i>, com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Sorenmo KU, Goldschmidt M, Shofer F, Goldkamp C, Ferracone J.	2003	<i>Immunohistochemical characterization of canine prostatic carcinoma and correlation with castration status and castration time.</i>	Sist. Reprodutor Neoplasias	Caracteriza neoplasias prostáticas em cães mediante métodos imunohistoquímicos e correlaciona os resultados com o estatuto reprodutor e altura em que estes foram castrados.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Caso, com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Duerr FM, Duncan CG, Savicky RS, Park RD, Egger EL, Palmer RH.	2007	<i>Risk factors for excessive tibial plateau angle in large-breed dogs with cranial cruciate ligament disease.</i>	Castração Precoce Sist. Musculoesquelético	Investiga fatores de risco inerentes ao desenvolvimento de anglo de plateau tibial excessivo (TPA) em cães de raça grande com doença do ligamento cruzado cranial (CCLD).
Cornell KK, Bostwick DG, Cooley DM, Hall G, Harvey HJ, Hendrick MJ, Pauli BU, Render JA, Stoica G, Sweet DC, Waters DJ.	2000	<i>Clinical and Pathologic Aspects of Spontaneous Canine Prostate Carcinoma: A Retrospective Analysis of 76 Cases.</i>	Sist. Reprodutor Neoplasias	Investiga e caracteriza em termos clínicos e patológicos do carcinoma prostático canino espontâneo.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Censos Analíticos, Concorrentes + Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Carr JG, Tobias KM, Smith L.	2014	<i>Urethral prolapse in dogs: a retrospective study.</i>	Sist. Reprodutor Trato Urinário	Avalia a manifestação clínica, tratamento e respetivo desfecho em cães com prolapso uretral; identifica fatores de risco associados a esta patologia e tratamento.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Censos Analíticos, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Cozzi B, Ballarin C, Mantovani R, Rota A.	2017	<i>Aging and veterinary care of cats, dogs, and horses through the records of three university veterinary hospitals.</i>	Longevidade	Estuda registros médicos (63.000) pertencentes a clínicas veterinárias em Itália, no âmbito de investigar a longevidade dos animais lá acompanhados e as variáveis intervenientes na mesma.
Slauterbeck JR, Pankratz K, Xu KT, Bozeman SC, Hardy DM.	2004	<i>Canine ovariohysterectomy and orchiectomy increases the prevalence of ACL injury.</i>	Sist. Musculoesquelético	Testa a hipótese de a ovariohisterectomia ou orquiectomia aumentar a prevalência de lesão do ligamento cruzado anterior (ACL) em cães.
Ware WA, Hopper DL.	1999	<i>Cardiac Tumors in Dogs: 1982–1995.</i>	Sist. Cardiovascular Neoplasias	Determina a incidência de tumores cardíacos de todos os tipos em cães com este tipo de patologia. Caracteriza associações entre a sua ocorrência e idade, género, estatuto reprodutor e raça.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Controllo Aninhado, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Concorrentes + Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Taylor-Brown FE, Meeson RL, Brodbelt DC, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, O'Neill DG.	2015	<i>Epidemiology of cranial cruciate ligament disease diagnosis in dogs attending primary-care veterinary practices in England.</i>	Sist. Musculoesquelético	Estuda a prevalência e fatores de risco inerentes ao diagnóstico de doença do ligamento cruzado cranial (CCL) em cães e descreve os procedimentos adotados em clínicas veterinárias nestas situações.
Mattin M, O'Neill D, Church D, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt D.	2014	<i>An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK.</i>	Sist. Endócrino	Estuda a prevalência de diabetes mellitus (DM) em cães, fatores de risco associados e sobrevivência, em clínicas veterinárias em Inglaterra.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Controlo Aninhado, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Okafor CC, Lefebvre SL, Pearl DL, Yang M, Wang M, Blois SL, Lund EM, Dewey CE.	2014	<i>Risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis in dogs evaluated at general care veterinary hospitals in the United States.</i>	Trato Urinário	Estuda fatores dietéticos, temporais, clínicos e manifestações associadas ao primeiro diagnóstico de urólitos de oxalato de cálcio (CaOx) numa população de cães que frequentadora de hospitais veterinários nos estados Unidos da América.
Okafor CC, Pearl DL, Lefebvre SL, Wang M, Yang M, Blois SL, Lund EM, Dewey CE.	2013	<i>Risk factors associated with struvite urolithiasis in dogs evaluated at general care veterinary hospitals in the United States.</i>	Trato Urinário	Estuda e pretende identificar fatores associados ao desenvolvimento de urolitíase em cães avaliados em clínicas veterinárias nos estados Unidos da América.
Villamil JA, Henry CJ, Hahn AW, Bryan JN, Tyler JW, Caldwell CW.	2009	<i>Hormonal and sex impact on the epidemiology of canine lymphoma.</i>	Sist. Endócrino Neoplasias	Analisa registos da <i>Veterinary Medical Data Basis</i> (VMDB) para investigar se existe relação entre sexo e risco de linfoma em cães. Explora a hipótese de cadelas intactas terem menos risco de contrair linfoma não-Hodgkin (NHL).

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Controllo, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Proletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Power SC, Eggleton KE, Aaron AJ, Holt PE, Cripps PJ.	1998	<i>Urethral sphincter mechanism incompetence in the male dog: importance of bladder neck position, proximal urethral length and castration.</i>	Trato Urinário	Compara radiografias de 37 cães adultos com incompetência do esfíncter uretral (USMI) com radiografias de 28 cães sem esta condição, com o fim de determinar se na fisiopatologia desta doença, estão envolvidas diferenças no comprimento uretral e posição do colo da bexiga. Investiga a influência da dimensão prostática e comprimento da uretra prostática relativamente ao comprimento da uretra e posição do colo da bexiga. Investiga a possível relação entre USMI e castração.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Controllo, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Monteiro R, Adams V, Keys D, Platt SR.	2012	<i>Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus.</i>	Sist. Nervoso	Avalia a prevalência de “cluster seizures” e “status epilepticus” em cães com epilepsia idiopática e determina os fatores de risco inerentes à frequência de “cluster seizures”, severidade e respetivas consequências no paciente.
Adams P, Bolus R, Middleton S, Moore AP, Grierson J.	2011	<i>Influence of signalment on developing cranial cruciate rupture in dogs in the UK.</i>	Sist. Musculoesquelético	Investiga fatores de risco associados à rutura do ligamento cruzado cranial em cães.
White CR, Hohenhaus E, Kelsey J, Procter-Gray E.	2011	<i>Cutaneous MCTs: associations with spay/neuter status, breed, body size, and phylogenetic cluster.</i>	Neoplasias Sist. Tegumentar	Compara cães com mastocitoma cutâneo grau 2 e grau 3 histologicamente confirmados, com um grupo controlo de cães sem esta patologia, com o intuito de investigar a influência dos estatuto reprodutivo, raça, filogenia, e peso corporal nesta doença.
Bryan JN, Keeler MR, Henry CJ, Bryan ME, Hahn AW, Caldwell CW.	2007	<i>A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer.</i>	Neoplasias Sist. Reprodutor Trato Urinário	Utiliza dados e registos da “Veterinary Medicine Data Basis” (VMDB) para verificar se existe associação entre os estatuto reprodutivo e o desenvolvimento de neoplasias prostáticas e vesicais em cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Caso-Controllo, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Polton GA, Mowat V, Lee HC, Mckee KA, Scase TJ.	2006	<i>Breed, gender and neutering status of British dogs with anal sac gland carcinoma.</i>	Neoplasias	Estuda se existem associações significativas entre raça, género e estatuto reprodutor no desenvolvimento de carcinoma das glândulas anais (ASGC). Caso existam pretende aplicar medidas de quantificação de risco.
Shelton GD, Schule A, Kass PH.	1998	<i>Analysis of risk factors for acquired myasthenia in dogs.</i>	Sist. Neuromuscular	Investiga os sinais clínicos mais frequentes de miastenia gravis adquirida e fatores de risco associados.
Norris AM, Laing EJ, Valli VEO, Withrow SJ, Macy DW, Ogilvie GK, Tomlinson J, McCaw D, Pidgeon G, Jacobs RM.	1992	<i>Canine Bladder and Urethral Tumors: a retrospective study of 115 cases (1980-1985).</i>	Neoplasias Trato Urinário	Estuda a demografia, características clínicas, dados laboratoriais e resultado do tratamento de 115 cães com tumores do trato urinário inferior. Avaliação da idade, género, peso corporal, localização tumoral, estadiamento clínico, e método de tratamento relativamente aos seus efeitos no tempo de sobrevivência.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Case-Other Disease</i>, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Lem KY, Fosgate GT, Norby B, Steiner JM.	2008	<i>Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs.</i>	Sist. Endócrino	Investiga associações entre fatores dietéticos e estatus reprodutor com pancreatite em cães.
Sonnenschein EG, Glickman LT, Goldschmidt MH, McKee LJ.	1991	<i>Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study.</i>	Sist. Reprodutor Neoplasias	Investiga a existência de relações entre ingestão de gorduras, proteínas e hidratos de carbono, ingestão total de calorias e conformação corporal com o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias em cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos <i>Case-Other Disease</i>, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Florey J, Ewen V, Syme H.	2017	<i>Association between cystine urolithiasis and neuter status of dogs within the UK.</i>	Trato Urinário	Investiga se existe associação entre o diagnóstico de urolitíase por cálculos de cistina e o estatuto reprodutor de cães macho. Investiga se a força de associação entre estas variáveis varia entre raças.
Hess RS, Kass PH, Shofer FS, Winkle TJV, Washabau RJ.	1999	<i>Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs.</i>	Sist. Endócrino	Investiga fatores de risco associados ao desenvolvimento de pancreatite aguda fatal.
Ru G, Terracini B, Glickman LT.	1998	<i>Host related risk factors for canine osteosarcoma.</i>	Neoplasias Sist. Musculoesquelético	Com base em dados extraídos na “ <i>Veterinary Medical Data Base</i> ” (VMBD), investiga a hipótese de a dimensão corporal, idade, sexo, estatuto reprodutivo e raça, constituírem fatores de risco para o desenvolvimento de osteossarcoma.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Transversais Analíticos, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Concorrentes, Proletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Morgan ER, Jefferies R, Otterdijk LV, McEniry RB, Allen F, Bakewell M, Shaw SE.	2010	<i>Angiostrongylus vasorum</i> infection in dogs: Presentation and risk factors.	Doença parasitária/ <i>Angiostrongylus vasorum</i>	Investiga os sinais clínicos mais frequentes relativos à infecção de <i>Angiostrongylus vasorum</i> em cães e estuda os respectivos fatores de risco.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Transversais Analíticos, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Proletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
McGreevy PD, Thomson PC, Pride C, Fawcett A, Grassi T, Jones B.	2015	<i>Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved.</i>	Condição Corporal/Obesidade	Incide na determinação da prevalência da obesidade de cães da Austrália e na identificação dos fatores de risco associados com excesso de peso e obesidade.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Transversais Analíticos, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Proletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Mao J, Xia Z, Chen J, Yu J.	2013	<i>Prevalence and risk factors for canine obesity surveyed inveterinary practices in Beijing, China.</i>	Condição Corporal/Obesidade	Investiga a prevalência e fatores de risco relacionados com obesidade canina em cães vistos em clínicas veterinárias em Beijing.
Starling MJ, Branson N, Thomson PC, McGreevy PD.	2013	<i>Age, sex and reproductive status affect boldness in dogs.</i>	Comportamento	Investiga os efeitos da idade género e estatuto reprodutivo na personalidade dos cães.
Döring D, Roscher A, Scheipl F, Küchenhoff H, Erhard MH.	2009	<i>Fear-related behaviour of dogs in veterinary practice.</i>	Comportamento	Investiga o comportamento de medo dos cães inerente às práticas veterinárias e fatores associados.
Azkona G, García-Belenguer S, Chacón G, Rosado B, León M, Palacio J.	2009	<i>Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs.</i>	Comportamento Degeneração Cognitiva	Determina a prevalência de mudanças comportamentais relacionadas com o envelhecimento. Investiga possíveis fatores de risco como o sexo, estatuto reprodutivo, peso corporal e idade.
Robertson ID.	2003	<i>The association of exercise, diet and other factos with owner-perceived obesity in privately owned dogs from metropolitan Perth, WA.</i>	Condição Corporal/Obesidade	Estima a prevalência de obesidade em determinada população de cães em Perth e identifica fatores como dieta, exercício físico, entre outros, associados com a condição corporal e peso corporal em cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Transversais Analíticos, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Mistos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Frank JD, Ryan M, Kalscheur VL, Ruaux-Manson CP, Hozak RR, Muir P.	2002	<i>Aging and accumulation of microdamage in canine bone.</i>	Sist. Musculoesquelético	Determina se com a idade existe acumulação de micro lesões e perda de osteócitos nos ossos dos cães. É colocada a hipótese de que micro lesões e a densidade lacunar de osteócitos exibem uma relação significativa com a idade em cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Analítica				
Estudos Transversais Analíticos, sem Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Hall JL, Holmes MA, Baines SJ.	2014	<i>Prevalence and antimicrobial resistance of canine urinary tract pathogens.</i>	Trato Urinário	Descreve a prevalência e a resistência microbiana das espécies de bactérias isoladas na urina de cães no Reino Unido; descreve mudanças na prevalência da resistência das bactérias encontradas num período de 10 anos; analisa estes dados no sentido de fornecer informação sobre a eficácia dos antibióticos e a forma como esta se alterou com o tempo. Este estudo pretendeu gerar dados consistentes para investigação dos fatores de risco que levam a urina a testar positivo para a presença de culturas bacterianas e desenvolvimento de infeções do trato urinário (UTI's).

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Descritiva				
Estudos Coorte Descritivos, Concorrentes, Proletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Veronesi MC, Rota A, Battocchio M, Faustini M, António M.	2009	<i>Spaying-related urinary incontinence and oestrogen therapy in the bitch.</i>	Castração Precoce Trato Urinário	Estuda a prevalência de incontinência urinária entre cadelas castradas; investiga diferenças possíveis no risco de desenvolvimento de incontinência urinária em relação ao tipo de cirurgia utilizada na castração; descreve características das cadelas afetadas por esta doença; averigua a influência da idade em que a cirurgia foi feita e o período de tempo entre a castração e ocorrência de incontinência; estuda a eficácia e efeitos a longo prazo da terapia com estrogénios em cadelas com incontinência urinária associada à castração.
Reichler IM, Welle M, Eckrich C, Sattler U, Barth A, Hubler M, Nett-Metter CS, Jöchle W, Arnold S.	2008	<i>Spaying-induced coat changes: the role of gonadotropins, GnRH and GnRH treatment on the hair cycle of female dogs.</i>	Sist. Tegumentar	Estuda o efeito da castração e tratamento com GnRH no pelo, ciclo do desenvolvimento folicular do pelo, concentrações plasmáticas de gonadotropinas e transcrição do mRNA de recetores de LH e GnRH nos folículos pilosos em cadelas.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Descritiva				
Estudos Coorte Descritivos, Concorrentes, Proletivos (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Angioletti A, Francesco ID, Vergottini M, Battocchio ML.	2004	<i>Urinary incontinence after spaying in the bitch: incidence and oestrogen-therapy.</i>	Trato Urinário	Investiga a incidência de incontinência urinária relacionada com a castração em cadelas e avalia a eficácia do tratamento com estrogénio.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Descritiva				
Estudos Coorte Descritivos, Históricos, Retroletivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Forsee KM, Davis GJ, Mouat EE, Salmeri KR, Bastian RP.	2013	<i>Evaluation of the prevalence of urinary incontinence in spayed female dogs: 566 cases (2003–2008)</i>	Castração Precoce Trato Urinário	Determina a prevalência de incontinência urinária em cadelas castradas e categoriza cães afetados pela idade em que a ovariectomia foi realizada, número de ninhadas tidas antes da castração, peso corporal, tratamento, e severidade da incontinência. Estuda associações entre as variáveis anteriores.
Neilson JC, Eckstein RA, Hart BL.	1997	<i>Effects of castration on problem behaviors in male dogs with reference to age and duration of behavior.</i>	Comportamento	Estuda se 9 tipos de problemas comportamentais em cães macho adultos são influenciados pela castração.
Maarschalkerweerd RJ, Endenburg N, Kirpensteijn J, Knol BW.	1997	<i>Influence of orchietomy on canine behaviour.</i>	Comportamento	Estuda os efeitos da orquiectomia em cães e compara a incidência dos seus efeitos em cães castrados por razões médicas com cães castrados por problemas comportamentais.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Descritiva				
Série de Casos, com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Mistos, Consecutivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Aaron A, Eggleton K, Power C, Holt PE.	1996	<i>Urethral sphincter mechanism incompetence in male dogs: a retrospective analysis of 54 cases.</i>	Trato Urinário	Revisão de casos de incontinência por incompetência do mecanismo do esfíncter uretral em cães macho adultos e jovens.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Primária				
Investigação Epidemiológica				
Observacional				
Descritiva				
Série de Casos, com Sequência Temporal Causa-Efeito Conhecida, Históricos, Retroletivos, Consecutivos				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Obradovich J, Walshaw R, Goullaud E.	1987	<i>The influence of castration on the development of prostatic carcinoma in the dog.</i>	Neoplasias Sist. Reprodutor	Determina se a castração tem como consequência diminuir o risco de desenvolvimento de carcinoma prostático em cães.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Secundária				
Revisões Sistemáticas				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
D'Onise K, Hazel S, Caraguel C.	2017	Mandatory desexing of dogs: one step in the right direction to reduce the risk of dog bite? A systematic review	Comportamento/ Agressividade	Revê criticamente as evidências apresentadas para a defesa de uma política de castração obrigatória a partir de uma perspectiva de saúde populacional. Revê estudos que investigam o risco inerente ao comportamento de morder por parte de cães castrados relativamente a cães inteiros. Discute se a castração obrigatória imposta por lei leva a uma redução do risco de mordeduras por parte de cães.
Beauvais W, Cardwell JM, Brodbelt DC.	2012	The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs – a systematic review.	Sist. Reprodutor Neoplasias	Avalia a força de evidência na associação entre tumores mamários de qualquer tipo histológico com a castração e idade na castração; estima a magnitude e intervalos de confiança do efeito da castração ou idade à castração na frequência de tumores mamários em cadelas.
Beauvais W, Cardwell JM, Brodbelt DC.	2012	The effect of neutering on the risk of urinary incontinence in bitches – a systematic review.	Castração Precoce Trato Urinário	Avalia a força de evidência na associação entre castração ou idade à castração e incontinência urinária em cadelas; estima a magnitude e precisão que qualquer um dos efeitos encontrados.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Secundária				
Revisões				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Houlihan KE.	2017	<i>A literature review on the welfare implications of gonadectomy of dogs.</i>	Castração Precoce Comportamento Longevidade Condição Corporal/Obesidade Neoplasias Sist. Musculoesquelético Sist. Reprodutor Trato Urinário	Sumariza a informação e literatura disponível até à data, relativa aos riscos e benefícios a ter em conta na recomendação de gonadectomia em cães e a idade ideal para a executar.
Jupe A, Rand J, Morton J, Fleming S.	2017	<i>Attitudes of veterinary teaching staff and exposure of veterinary students to early-age desexing, with review of current early-age desexing literature.</i>	Castração Precoce Comportamento Neoplasias Sist. Musculoesquelético Trato Urinário	Descrição das atitudes e crenças das autoridades no ensino de medicina veterinária em Austrália e nova Zelândia relativamente às práticas de castração precoce (EAD) em animais de abrigos e animais com dono. Determina se a EAD tem sido recomendada aos estudantes nas faculdades de medicina veterinária; razões pelas quais esta é ou não recomendada; qual a exposição a que os alunos são sujeitos à EAD antes da sua graduação. Comparação destes fatores de estudo no período de tempo entre 2008 e 2015. Descrição de fatores de risco associados à castração precoce.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Secundária				
Revisões (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Backus R, Wara A.	2016	<i>Development of obesity mechanisms and physiology.</i>	Condição Corporal/Obesidade	Revê os mecanismos e fatores de risco para o desenvolvimento de obesidade em cães e gatos.
Howe LM.	2015	<i>Current perspectives on the optimal age to spay/castrate dogs and cats</i>	Castração Precoce Comportamento Longevidade Neoplasias Sist. Cardiovascular Sist. Musculoesquelético Sist. Imunitário Sist Reprodutor Trato Urinário	Análise crítica de literatura científica relativa aos procedimentos de castração eletiva e apresentação dos riscos e benefícios da mesma. Examina a controvérsia existente no que diz respeito à idade ideal/ótima para a realização deste procedimento com base na literatura revista.
Smith AN.	2014	<i>The role of neutering in cancer development.</i>	Neoplasias	Revisão sobre relação entre castração e neoplasias cardíacas, ósseas, prostáticas, vesicais, esplênicas, linfoma, mamárias, ováricas, testiculares e uterinas.
Reichler IM, Hubbler M.	2014	<i>Urinary incontinence in the bitch: an update.</i>	Trato Urinário	Revisão sobre incontinência urinária por incompetência do esfíncter uretral associada à castração em cadelas, fisiopatologia e tratamento.
Schäfer-Somi S, Kaya D, Gültiken N, Aslan S.	2014	<i>Suppression of fertility in pre-pubertal dogs and cats.</i>	Castração Precoce	Revisão dos prós e contras da gonadectomia pré-púbere e discussão de alternativas na esterilização de cães e gatos macho e fêmea.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Secundária				
Revisões (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Kustritz MVR.	2014	<i>Pros, cons, and techniques of pediatric neutering.</i>	Castração Precoce Sist. Musculoesquelético Sist. Reprodutor Trato Urinário	Foca as técnicas cirúrgicas, anestésicas inerentes à gonadectomia e o que se sabe relativamente à altura em que esta é realizada especialmente em animais (cães e gatos) pré-púbres.
Kustritz MVR.	2012	<i>Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society</i>	Castração Precoce Comportamento Longevidade Condição Corporal/Obesidade Neoplasias Sist. Endócrino Sist. Musculoesquelético Sist. Reprodutor Trato Urinário	Revisão relativa aos prós e contras da gonadectomia nos animais a título individual e na gestão de populações de cães e gatos sem dono na sociedade.
Thrusfield M.	2011	<i>The dilemma of when to neuter.</i>	Castração Precoce Condição Corporal/Obesidade Neoplasias Trato Urinário	Discute qual a melhor altura para a castração de cadelas.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Secundária				
Revisões (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Arnold S, Hubler M, Reichler I.	2009	<i>Urinary incontinence in spayed bitches: new insights into the pathophysiology and options for medical treatment.</i>	Trato Urinário	Revê a fisiopatologia da incontinência urinária por incompetência do mecanismo do esfíncter uretral em cadelas e as opções de tratamento investigadas e existentes.
Reichler IM.	2009	<i>Gonadectomy in cats and dogs: a review of risks and benefits.</i>	Castração Precoce Condição Corporal/Obesidade Longevidade Neoplasias Sist. Cardiovascular Sist. Endócrino Sist. Musculoesquelético Sist. Reprodutor Trato Urinário	Revisão sobre os riscos e benefícios da gonadectomia em cães e gatos. Aborda riscos associados como: neoplasias, incontinência urinária, peso corporal, diabetes, displasia da anca, hipotireoidismo, rutura do ligamento cruzado cranial, fraturas entre outras.
Urfer SR, Gaillard C, Steiger A.	2007	<i>Lifespan and disease predispositions in the Irish Wolfhound: a review</i>	Doenças Hereditárias Longevidade Neoplasias Sist. Cardiovascular Sis. Musculoesquelético Sist. Digestivo Sist. Nervoso Sist. Oftalmológico Sist. Respiratório	Revisão sobre doenças genéticas descritas em Irish Wolfhounds: cardiomiopatia dilatada (DCM), shunt portosistêmico (PSS), osteossarcoma (OS), dilatação gástrica/volvo (GDV), osteocondrose e osteocondrite dissecante (OC/OCD), síndrome rinite/broncopneumonia, discinesia ciliar primária (PCD), epilepsia, doença de VON Willebrand (vWD) e atrofia da retina progressiva (PRA); a sua heritabilidade, incidência/prevalência e longevidade.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Secundária				
Revisões (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Kustritz MVR.	2007	<i>Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats.</i>	Castração Precoce Comportamento Longevidade Condição Corporal/Obesidade Neoplasias Sist. Cardiovascular Sist. Endócrino Sist. Musculoesquelético Sist. Reprodutor Trato Urinário	Revisão sobre as evidências fornecidas pela ciência que podem ser tidas em conta pelos médicos veterinários no aconselhamento de gonadectomia em cães e gatos.
Kustritz MVR.	2002	<i>Early spay-neuter: clinical considerations.</i>	Castração Precoce Comportamento Doenças Infeciosas Condição Corporal/Obesidade Sist. Musculoesquelético Trato Urinário	Revisão sobre gonadectomia precoce, considerações relativas à anestesia, cirurgia, fatores de risco e patologias associadas.
McEntee MC.	2002	<i>Reproductive oncology.</i>	Neoplasias Sist. Reprodutor	Revisão sobre neoplasias do sistema reprodutor em cães e cadelas.
Johnston SD, Kamolpatana K, Kustritz MVR, Johnston GR.	2000	<i>Prostatic disorders in the dog.</i>	Neoplasias Sist. Reprodutor	Revisão sobre patologias prostáticas, tratamento e fatores de risco.

Estudos/Artigos/Publicações				
Investigação Secundária				
Revisões (continuação)				
Autores	Data	Título do Artigo	Sistema Orgânico/Assunto	Objetivo do Estudo
Gregory SP.	1994	<i>Developments in the understanding of the pathophysiology of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch.</i>	Trato Urinário	Revê os avanços na compreensão da fisiopatologia da incontinência urinária por incompetência do esfíncter uretral (SMI).
Schot LPC, Schuurs AHMW.	1990	<i>Pathophysiology of bone loss in castrated animals.</i>	Sist. Musculoesquelético	Revisão sobre: perda de tecido ósseo trabecular e cortical em ratos induzida por ovariectomia e orquiectomia; perda de tecido ósseo em cães induzida por estas intervenções; revisão sobre a etiologia dos mecanismos de perda de tecido ósseo em animais e humanos.
Knol BW, Egberink-Alink ST.	1989	<i>Treatment of problem behaviour in dogs and cats by castration and progestagen administration: a review.</i>	Castração Precoce Comportamento	Revisão sobre algumas implicações terapêuticas inerentes à manipulação dos níveis de androgénio e progestagénios plasmáticos, através da castração e administração de progestagénios.