

Monica Malta^I

Leticia Oliveira Cardoso^{II}

Francisco Inacio Bastos^{III}

Monica Maria Ferreira
Magnanini^{IV}

Cosme Marcelo Furtado Passos
da Silva^I

Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais

STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies

RESUMO

Freqüentemente, a descrição de pesquisas de natureza observacional é inadequada, dificultando a avaliação de seus pontos fracos e fortes e, em consequência, a generalização de seus resultados. A iniciativa denominada Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), formulou uma lista de verificação que contém 22 itens, denominada STROBE Statement (“Declaração STROBE”), com recomendações sobre o que deveria ser incluído em uma descrição mais precisa e completa de estudos observacionais. Entre junho e dezembro de 2008, um grupo de pesquisadores brasileiros dedicou-se à tradução e adaptação da “Declaração STROBE” para o português. O objetivo do estudo foi apresentar a tradução para o português, bem como introduzir a discussão sobre o contexto de utilização, as potencialidades e limitações da Iniciativa STROBE.

DESCRITORES: Estudos Observacionais. Estudos Epidemiológicos. Métodos e Procedimentos Estatísticos. Avaliação da Pesquisa em Saúde. Lista de Checagem. Tradução (Produto).

ABSTRACT

Reporting of observational studies is often inadequate, hampering the assessment of their strengths and weaknesses and, consequently, the generalization of study results. The initiative named Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) developed a checklist of 22 items, the STROBE Statement, with recommendations about what should be included in a more accurate and complete description of observational studies. Between June and December 2008, a group of Brazilian researchers was dedicated to the translation and adaptation of the STROBE Statement into Portuguese. The present study aimed to show the translation into Portuguese, introduce the discussion on the context of use, the potential and limitations of the STROBE initiative.

DESCRIPTORS: Observational Studies. Epidemiologic Studies. Statistical Methods and Procedures. Health Research Evaluation. Checklist. Translations.

^I Departamento de Ciências Sociais. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP). Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde. ENSP. Fiocruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{III} Laboratório de Informação em Saúde. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Fiocruz. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{IV} Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Monica Malta
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz
R. Leopoldo Bulhões, 1480, sala 905 Manguinhos
21041-210 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: mmalta@jhsph.edu

Recebido: 26/1/2010

Aprovado: 3/3/2010

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

Ensaio clínico e estudos observacionais no contexto da pesquisa biomédica contemporânea

Os ensaios clínicos randomizados têm sido descritos como padrão-ouro para pesquisas biomédicas por apresentarem elevada validade interna e, conseqüentemente, maior precisão na avaliação da eficácia e efetividade de diversas ações terapêuticas e preventivas em saúde.⁴

No entanto, pesquisas em saúde pública freqüentemente abordam questões para as quais esse desenho de estudo não é adequado e/ou ético, ou, ainda, para as quais a transposição dos achados de estudos clínicos randomizados para condições concretas de intervenção e/ou tratamento evidencia dificuldades importantes em termos da validade externa de achados obtidos no contexto específico dos ensaios clínicos. De acordo com Victora et al,²⁶ ensaios clínicos randomizados representam freqüentemente uma escolha inadequada para avaliar o desempenho e o impacto de intervenções em larga escala, especialmente em contextos de heterogeneidade, seja ela social, econômica, seja geográfica. Além disso, existem aspectos operacionais que podem dificultar, ou mesmo impedir, a realização dos ensaios clínicos: indivíduos podem não querer ser alocados aleatoriamente para determinado grupo de intervenção, a alocação aleatória pode não ser possível ou eticamente aceitável no contexto da pesquisa, ou, ainda, apenas participantes com determinadas características podem aceitar participar da alocação aleatória.³¹ Diante da impossibilidade ou inadequação de realizar ensaios clínicos randomizados, seja por questões éticas, seja por questões operacionais, os estudos observacionais apresentam-se como uma solução mais factível e, particularmente no caso dos estudos de coorte, como alternativas relevantes, em termos do acompanhamento do impacto de determinadas intervenções ao longo do tempo.²²

Estudos observacionais mostram-se mais adequados para evidenciar efeitos adversos raros ou tardios associados a determinados tratamentos e freqüentemente oferecem uma indicação mais precisa sobre o que é alcançado na prática clínica cotidiana, uma vez que lançam mão de uma situação dada e observam os resultados daí resultantes, que podem ser contexto-dependente.¹⁷ Uma demonstração clara de que ensaios clínicos podem se mostrar incapazes de evidenciar efeitos adversos raros e/ou de aparecimento tardio é a necessidade de desenvolver, na esfera de formulação de novos fármacos e/ou terapias, estudos ditos de fase IV, ou seja, pós-comercialização. A recente retirada do mercado de produtos que passaram por todas as fases pré-clínicas e clínicas de pesquisa, tendo sido aprovados pelos respectivos órgãos reguladores, como o FDA (Food and Drug Administration) nos EUA, documenta claramente as limitações dos ensaios clínicos e a necessidade da vigilância farmacológica continuada.¹²

O impacto adverso dos antiinflamatórios não-esteróides sobre a morbi-mortalidade cardiovascular vem sendo documentado em estudos de casuística ampla, sob acompanhamento por tempo prolongado. Tais efeitos até então eram imperceptíveis no contexto de estudos clínicos e mesmo da farmacovigilância, envolvendo número restrito de casos e/ou tempo relativamente breve de observação.¹⁰

Os dados descritos ressaltam a relevância da condução de estudos observacionais. Muito freqüentemente, ensaios clínicos randomizados não podem ser realizados por questões éticas, políticas ou de infra-estrutura, como, por exemplo, estudos que avaliariam a efetividade de intervenções a favor dos quais se acumulam evidências empíricas favoráveis, ainda que restritas a estudos observacionais, em especial, em se tratando de populações vulneráveis. Esse é o caso, por exemplo, dos programas de redução de danos para usuários de drogas injetáveis, ação de saúde pública jamais avaliada por intermédio de estudos randomizados, em virtude das evidências, ainda que integralmente tributárias de estudos observacionais, de que evitam novas infecções por diferentes patógenos de transmissão sanguínea e/ou sexual.

Uma segunda limitação para realização desse tipo de estudo inclui os custos associados e o tempo necessário para obter resultados significativos. Estudos observacionais são menos dispendiosos e permitem a análise de dados em período mais curto, o que pode ser vital em termos da formulação ágil de políticas públicas, particularmente em países de renda baixa e média e situações emergenciais. Basta considerar um estudo que pretenda avaliar a associação entre níveis de colesterol na dieta e doença coronariana subsequente.

Uma terceira questão refere-se ao fato de que as amostras de estudos observacionais são freqüentemente mais representativas da população-alvo da intervenção do que ensaios clínicos randomizados, os quais tendem a ser realizados em ambientes específicos, como hospitais de referência, e com pacientes que possam aderir a protocolos bastante restritivos de tratamento e acompanhamento. Por fim, muitos estudos idealizados para serem ensaios clínicos randomizados tornam-se, na prática, bastante próximos de estudos observacionais quando protocolos são quebrados, pacientes abandonam o estudo antecipadamente, existem dados faltantes, dentre outros aspectos.

Apresentação de resultados de estudos observacionais nas pesquisas biomédicas

A descrição e apresentação de achados das pesquisas devem ocorrer de forma transparente, uma vez que a credibilidade do estudo depende de uma avaliação crítica, por parte de editores, pares da comunidade

científica e pelo público leitor, acerca dos pontos fortes e fracos relacionados ao desenho, à condução e à análise utilizados. A descrição clara e coerente também é necessária para permitir o julgamento sobre se e como determinados resultados de pesquisa devem ser incorporados em políticas públicas e/ou intervenções de grande porte.^{26,27}

No entanto, muitos estudos epidemiológicos (observacionais e experimentais) publicados em revistas científicas não apresentam informações essenciais, descritas de forma clara e adequada.^{23,28-30,32}

Uma revisão sistemática realizada em 2008 buscou avaliar a qualidade dos relatos acerca dos efeitos e/ou do tratamento dos confundimentos em estudos observacionais,¹¹ identificando que uma pequena parcela das pesquisas publicadas descreve de forma adequada o papel de variáveis confundidoras em potencial sobre os resultados relatados.

Buscando identificar a falta de clareza na descrição de estudos epidemiológicos, um grupo de pesquisadores europeus e norte-americanos desenvolveu uma estratégia que objetiva apresentar os itens que devem ser abordados na descrição de ensaios clínicos randomizados – a estratégia Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).³ O CONSORT compreende uma lista de verificação (*checklist*) contendo 22 itens que deveriam ser abordados na descrição de tais estudos. A iniciativa já foi adotada por mais de 300 revistas científicas; sua utilização tem sido associada a uma melhor qualidade da descrição de estudos dessa natureza e tem sido revisada, regularmente, desde sua publicação em 1996.^{2,6}

Nos últimos 15 anos, uma dezena de listas de verificação foi elaborada, objetivando melhorar a qualidade da apresentação dos resultados de diversos desenhos de estudo. Além do CONSORT, estão disponíveis na literatura especializada a iniciativa denominada *Quality of Reporting of Meta-Analyses* (QUORUM – Qualidade da Apresentação dos Resultados de Meta-Análises),¹⁵ a *Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology* (“MOOSE – Meta-Análise de Estudos Observacionais em Epidemiologia”)²¹ e a *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (“STARD – Padrões relativos à Apresentação de Achados de Estudos sobre a Acurácia Diagnóstica”).³

Seguindo essa tendência, um grupo de pesquisadores desenvolveu a iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (“Strobe – Aprimorando a Apresentação de Resultados de Estudos Observacionais em Epidemiologia”), a qual engloba recomendações para melhorar a qualidade da descrição de estudos observacionais.³⁰

A Iniciativa STROBE

Os itens que compõem o STROBE são relacionados a informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. Dezoito itens são comuns a estudos de coorte, caso-controle e estudos seccionais e quatro itens são específicos para cada um desses três desenhos de estudo. A Iniciativa STROBE oferece um modelo que poderá ser seguido por autores de estudos observacionais e que objetiva contribuir para um relato mais adequado desses estudos e, conseqüentemente, facilitar a leitura crítica dessas publicações por parte de editores, revisores e leitores em geral.³⁰

A Iniciativa STROBE foi originalmente publicada em inglês. Posteriormente, grupos independentes de pesquisa de diversos países traduziram a listagem de verificação e os princípios básicos da Iniciativa STROBE para outros idiomas, objetivando com isso disseminar para uma audiência cada vez maior os princípios que deveriam nortear a descrição de estudos observacionais.^{1,8,9,16,20,28,29}

O presente estudo apresenta a primeira versão em português dos princípios básicos da Iniciativa STROBE, o qual foi realizado por meio de parceria entre pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Rio de Janeiro e os pesquisadores que desenvolveram a Iniciativa STROBE.

Objetivo e Utilização da Iniciativa STROBE

A lista de verificação e os documentos que descrevem a Iniciativa STROBE foram elaborados por meio de um processo de colaboração que incluiu pesquisadores que trabalham na área de epidemiologia, estatística e metodologia de pesquisa, além de editores de diversas revistas científicas. A intenção da Iniciativa STROBE é oferecer uma recomendação sobre como relatar estudos observacionais de forma mais adequada sem fazer com que tais recomendações sejam percebidas como prescrições para elaborar o desenho ou conduzir esses estudos. Além disso, embora a clareza na descrição seja um pré-requisito para avaliação, a lista de verificação (*checklist*) não deve ser utilizada como um instrumento para avaliar a qualidade de estudos observacionais.³⁰

A literatura internacional contempla artigos nos quais são explicadas mais detalhadamente as razões para inclusão dos diferentes itens no *checklist*, a metodologia utilizada e exemplos considerados como descrições adequadas dos itens que fazem parte do *checklist*.^{24,25} A Iniciativa STROBE recomenda o uso do *checklist* em conjunto com artigos explicativos de seus diferentes itens.^b

^a CONSORT Statement 2010. [citado 2010 abr 12] Disponível em: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>

^b STROBE Statement. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology. Strobe checklists: version 4. Berna: University of Bern; 2007 [citado 2010 abr 12]. Disponível em: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (<i>follow-up</i>) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.
Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)

Continua

Tabela continuação

Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

^a Descreva essas informações separadamente para casos e controles em Estudos de Caso-Controlle e para grupos de expostos e não expostos, em Estudos de Coorte ou Estudos Seccionais.

Nota: Documentos mais detalhados discutem de forma mais aprofundada cada item do *checklist*, além de apresentarem o referencial teórico no qual essa lista se baseia e exemplos de descrições adequadas de cada item (Vandenbroucke et al.^{24,25} A *checklist* do STROBE é mais adequadamente utilizada em conjunto com esses artigos (disponíveis gratuitamente no site das revistas PLoS Medicine [www.plosmedicine.org], Annals of Internal Medicine [www.annals.org] e Epidemiology [www.epidem.com]). No website da iniciativa STROBE (www.strobe-statement.org) estão disponíveis versões separadas de *checklist* para Estudos de Coorte, Caso-Controlle ou Seccionais. Reproduzida de von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saude Publica. 2010;44(3):559-65.

Tradução da Iniciativa STROBE para o português

Em 2008, um dos autores do presente artigo (MM), juntamente com o pesquisador responsável pela Iniciativa STROBE internacional (Mathias Egger), estabeleceram uma parceria para tradução desse instrumento para o português. A equipe responsável pela Iniciativa STROBE autorizou o grupo de pesquisadores brasileiros a elaborar uma versão para o português da lista de verificação na qual se baseia a Iniciativa STROBE.

A tradução inicial foi realizada de forma independente por dois dos autores do presente artigo (MM & LC). Após chegar a um consenso acerca da tradução final, esta foi enviada para pesquisadores que não estiveram envolvidos no processo de tradução (FIB, MMFM,

CMFPS), os quais revisaram o texto. Finalmente, todos os autores se reuniram para obter uma versão final do texto, objetivando elaborar uma lista de verificação que utilizasse termos mais comuns em pesquisas e publicações na área de epidemiologia envolvendo estudos observacionais (Tabela). Os itens incluídos na lista de verificação são amplamente discutidos pelos autores da Iniciativa STROBE (Webannex).^c

Desdobramentos recentes da Iniciativa STROBE: pontos fortes e limitações

A Iniciativa STROBE tem suscitado um crescente debate na literatura científica. Segundo alguns autores, a iniciativa é percebida como uma estratégia importante e que, num futuro próximo, estará relacionada com a melhoria na qualidade da descrição de estudos

^c von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaração STROBE: Diretrizes para a comunicação de estudos observacionais [material suplementar na internet]. Malta M, Cardoso LO, tradutores. In: Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev Saude Publica. 2010;44(3):559-65.

observacionais.^{5,11,20} No entanto, alguns autores vêm a iniciativa com reservas. Editores se mostram reticentes diante do fato de a Iniciativa STROBE buscar formalizar a descrição de estudos elaborados em um campo de pesquisa tão heterogêneo como a epidemiologia, particularmente em se tratando de estudos observacionais. Tal iniciativa, segundo eles, poderia prejudicar a execução e descrição de pesquisas singulares e criativas.⁷ Alguns pesquisadores acreditam que a Iniciativa STROBE é importante para esse campo do conhecimento, mas que deve ser vista como uma iniciativa em processo de constante revisão, uma vez que qualquer estratégia desse tipo representa um consenso de um grupo específico, em um determinado momento.¹⁸⁻²⁰

De acordo com MacMahon & Weiss,¹⁴ essas listas de verificação podem ser úteis para o pesquisador em início de carreira, para o qual esse tipo de normatização pode facilitar a descrição do estudo realizado. No entanto, esses autores afirmam que os princípios nos quais se baseiam esses *checklists* deveriam ser observados no início do processo, no momento de elaborar o desenho, condução e análise de estudos observacionais, e não apenas no momento de descrever a pesquisa. Os autores identificam ainda a existência de um risco para situações nas quais o autor só tome conhecimento desses *checklists* no momento de escrever seu artigo, de relatar o que deveria ter sido feito, e não o que realmente foi feito.

REFERÊNCIAS

- Altman DG, Moher D. Developing guidelines for reporting healthcare research: scientific rationale and procedures. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(Supl 1):8-13. DOI:10.1016/S0025-7753(05)72203-X
- Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-9. DOI:10.1001/jama.276.8.637
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *Clin Chem*. 2003;49(1):1-6. DOI:10.1373/49.1.1
- Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med*. 2003;254(2):105-13. DOI:10.1046/j.1365-2796.2003.01201.x
- Ebrahim S, Clarke M. STROBE: new standards for reporting observational epidemiology, a chance to improve. *Int J Epidemiol*. 2007;36(5):946-8. DOI:10.1093/ije/dym185
- Egger M, Jüni P, Bartlett C; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting of Trials). Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA*. 2001;285(15):1996-9. DOI:10.1001/jama.285.15.1996
- Editors. Probing STROBE. *Epidemiology*. 2007;18(6):789-90. DOI:10.1097/EDE.0b013e318157752d
- Fernández E, Cobo E, Guallar-Castillón P. The STROBE statement or how to improve the reporting of observational studies. *Gac Sanit*. 2008;22(2):87-9. DOI:10.1590/S0213-91112008000200001
- Fernández E. Estudios epidemiológicos (STROBE). *Med Clin (Barc)*. 2005;125(Supl.1):43-8.
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(2):190-7. DOI:10.1038/clpt.2008.204
- Groenwold RH, Van Deursen AM, Hoes AW, Hak E. Poor quality of reporting confounding bias in observational intervention studies: a systematic review. *Ann Epidemiol*. 2008;18(10):746-51. DOI:10.1016/j.annepidem.2008.05.007
- Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(8):743-52. DOI:10.1007/s00228-008-0475-9
- Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, Gagnon F, von Elm E, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *PLoS Med*. 2009;6(2):e22. DOI:10.1371/journal.pmed.1000022

14. MacMahon B, Weiss NS. Is there a dark phase of this STROBE? *Epidemiology*. 2007;18(6):791. DOI:10.1097/EDE.0b013e3181570f6e
15. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900. DOI:10.1016/S0140-6736(99)04149-5
16. Morales Asencio JM, Gonzalo Jiménez E, Martín Santos FJ, Morilla Herrera JC. Salud pública basada en la evidencia: recursos sobre la efectividad de intervenciones en la comunidad. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(1):5-20. DOI:10.1590/S1135-57272008000100002
17. Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *CMAJ*. 2006;174(5):635-41. DOI:10.1503/cmaj.050873
18. Rothman KJ, Poole C. Some guidelines on guidelines: they should come with expiration dates. *Epidemiology*. 2007;18(6):794-6. DOI:10.1097/EDE.0b013e3181571259
19. Rothwell PM, Bhatia M. Reporting of observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):783-4. DOI:10.1136/bmj.39351.581366.BE
20. Stehouwer CD. The reporting of observational studies: useful and appreciable recommendations for improvement. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(4):182-4.
21. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008-12. DOI:10.1001/jama.283.15.2008
22. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics*. 2. ed. Boston: Jones & Bartlett; 2007.
23. Tooth L, Ware R, Bain C, Purdie DM, Dobson A. Quality of reporting of observational longitudinal research. *Am J Epidemiol*. 2005;161(3):280-8. DOI:10.1093/aje/kwi042
24. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805-35. DOI:10.1097/EDE.0b013e3181577511
25. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):W163-94.
26. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health*. 2004;94(3):400-5. DOI:10.2105/AJPH.94.3.400
27. Visentin G, Risk and Prevention Study Group. Towards evidence-based practice via practice-based evidence: the Italian experience. *Fam Pract*. 2008;25(Suppl 1):i71-4. DOI:10.1093/fampra/cmn079
28. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP, et al. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(3):251-9. DOI:10.1590/S1135-57272008000300002
29. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP, et al. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement: Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. *Internist (Berl)*. 2008;49(6):688-93. DOI:10.1007/s00108-008-2138-4
30. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806-8. DOI:10.1136/bmj.39335.541782.AD
31. West SG, Duan N, Pequegnat W, Gaist P, Des Jarlais DC, Holtgrave D, et al. Alternatives to the randomized controlled trial. *Am J Public Health*. 2008;98(8):1359-66. DOI:10.2105/AJPH.2007.124446
32. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008;337:a2390. DOI:10.1136/bmj.a2390.