

Guia de delineamento de estudos:

Como delinear estudos na área da saúde?

SARRAF, Jonathan souza; MIRANDA, henrique da costa; BESTEIRO, alana valéria matos; SILVA, luiz carlos costa; SARQUIS, sotero netto.

Guia de delineamento de estudos: Como delinear estudos na área da saúde?/ Sarraf, Jonathan Souza; Miranda, Henrique da Costa; Besteiro, Alana Valéria Matos; Silva, Luiz Carlos Costa; Sarquis, Sotero Netto. – Belém- PA, Oncológica Brasil - Ensino e Pesquisa, 1ªed, 2015.

iv,28p

Jonathan Souza Sarraf

Alana Valéria Matos Besteiro

Henrique Miranda

Luiz Carlos Costa e Silva

Sotero Sarquis Netto

**GUIA DE DELINEAMENTO DE ESTUDOS: COMO DELINEAR ESTUDOS NA
ÁREA DA SAÚDE**

ONCOLÓGICA BRASIL ENSINO E PESQUISA

BELÉM-PA

2015

Olá pesquisador, como vai? Opa, você acha que ainda não é um pesquisador? Tudo bem, nós podemos resolver isto! Todos nós temos alguma curiosidade, alguma dúvida/pergunta para a qual buscamos a resposta e é aí que começam todas as pesquisas científicas no mundo. Basta uma pergunta.

No entanto, para responder uma pergunta científica, podemos utilizar diversos caminhos e para realizarmos esta escolha precisamos fazer um desenho de estudo mais apropriado. Desta forma poderemos escolher a forma mais rápida, segura e econômica de responder a uma pergunta.

Vamos imaginar agora que você é dono de um criadouro comercial de peixes e que os alimenta com uma determinada quantidade de ração caseira que aprendeu a preparar por meio de um vídeo na internet, mas está na dúvida se esta alimentação realmente aumenta o peso dos peixes em menor tempo e gera mais lucros para sua empresa. Principalmente, porque você percebeu que um criadouro concorrente consegue engordar seus peixes em menor tempo e com isso obtém mais lucro. Então você se pergunta: “A ração usada pelo concorrente engorda os peixes em menor tempo do que a usada por mim?”.

Para tentar responder a essa pergunta, você resolve separar os peixes em dois tanques. Você mede e anota o peso de cada peixe. Então troca a alimentação de um dos grupos por aquela usada pelo concorrente, por um período de 30 dias. Ao final desse período, você pesa novamente os peixes e descobre que o grupo que foi alimentado com a ração usada pelo seu concorrente ganhou mais peso do que o grupo alimentado com a ração que você já utilizava. Mas, como você escolheu os peixes para cada grupo? Pelo gênero? Pela cor? Pelo tamanho? E qual a quantidade de comida que você deu para cada grupo? Com qual frequência? E se durante este experimento algum peixe morreu? Poderíamos atribuir essa maior mortalidade a uma das rações? Ser cientista dá muito trabalho. São realmente muitas perguntas! Para saber como responder estas e mais perguntas de maneira correta e técnica, elaboramos este material para você. Boa leitura!

Este material é constituído por:

1- Estudos Observacionais

1.1- Estudos Observacionais Descritivos

- a) Relato de caso e série de casos
- b) Estudos seccionais ou de prevalência
- c) Estudos ecológicos ou populacionais

1.2- Estudos Observacionais Analíticos

- a) Estudo de coorte
- b) Estudo caso-controle
- c) Estudo transversal

2- Estudos Intervencionistas ou Experimentais

2.1 Ensaio clínico randomizado

2.2 Ensaio comunitário

3- Estratégia de Delineamento de Estudos - “Picos”

1- Estudos Observacionais

Os primeiros desenhos de estudos que vamos conhecer são os observacionais. Nestes estudos, o pesquisador apenas observa. Parece besta, né? Mas o que queremos dizer é que ele não intervém no fenômeno que está estudando, como, por exemplo, a mudança da ração no criadouro dos peixes.

Para começarmos a conhecer os tipos estudo observacionais, que tal usarmos um pouco de criatividade?

Imagine que um médico recém-formado na residência de Oncologia foi contratado como Oncologista Clínico por um hospital em Bragança - PA. Ele não conhece a população que irá atender, não sabe quantas mulheres e quantos homens são; se são crianças ou na maioria idosos; há quanto tempo enfrentam sua doença; se provêm do centro ou da periferia da cidade; quais os tipos de patologias que irá tratar; dentre outras informações imprescindíveis para o bom exercício da medicina naquele novo local de trabalho. Como seria útil ter um levantamento com esses dados!

Logo, ele já tem uma pergunta científica em mente:



"Quem é essa população que eu irei tratar?"

E para respondê-la, existe um desenho de estudo mais apropriado, baseado na observação e descrição. Vejamos...

1.1 Estudos Descritivos

Estes estudos são classificados como *observacionais*, e procuram *descrever* um fenômeno e suas características. Na área médica, buscam compreender características epidemiológicas de um problema em saúde ou casos de doenças em uma população alvo. Os estudos descritivos apresentam apenas um *grupo de exposição*, não apresentando um *grupo de comparação* como no exemplo do criadouro dos peixes.

Portanto, para iniciar sua pesquisa descritiva, deve responder perguntas como as seguintes:

- 1- Onde, quando e sobre quem ocorre determinada doença ou agravo?
- 2- Há grupos especiais expostos?
- 3- Existe alguma época do ano na qual aumenta o número de casos?
- 4- Em que regiões do país determinados eventos são mais frequentes?
- 5- Indivíduos idosos são mais atingidos do que crianças?
- 6- A classe social determina maior ou menor risco?
- 7- Quais as condições e as formas sob as quais ocorrem?
- 8- A tendência ao longo dos anos é de crescimento ou decréscimo?
- 9- A doença tem distribuição acentuadamente urbana ou rural?

Os estudos descritivos têm várias funções importantes para a pesquisa na área da saúde. Eles são, muitas vezes, os pioneiros em relatar uma nova doença ou uma nova área de investigação em saúde pública. Por documentarem a situação de saúde em uma população, muitas vezes induzem à realização de estudos mais específicos, como estudos analíticos e até intervencionistas. Por isso, são considerados como a primeira etapa na pesquisa científica.

Com os estudos descritivos, podemos fornecer informações para a melhora da saúde pública, estudar fatores que são determinantes para o estabelecimento dos agravos à saúde, bem como formular hipóteses para resolução de problemas.

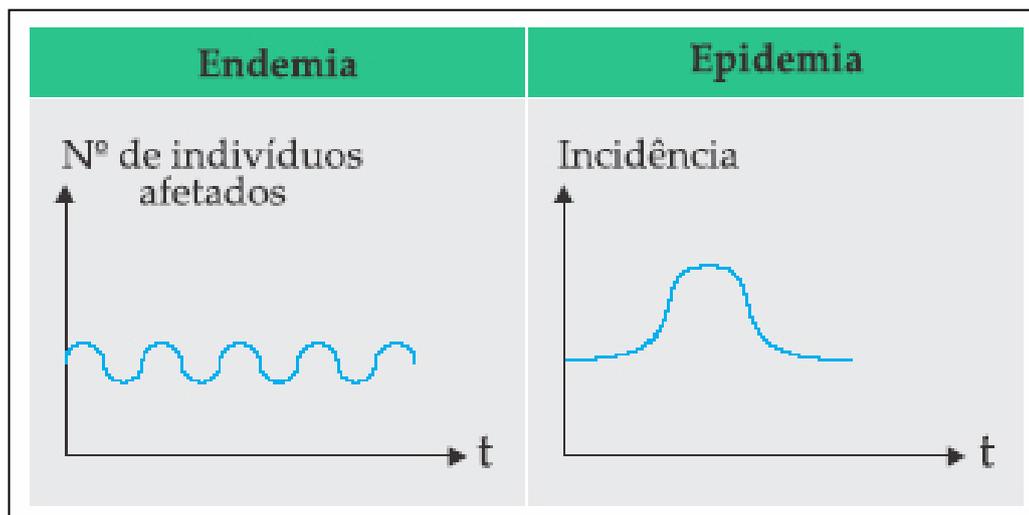
O nosso primeiro passo na pesquisa descritiva será conhecer as características a serem analisadas. Tradicionalmente, estas são divididas em três: a pessoa, o tempo e o espaço, que respondem as seguintes perguntas: quem? Quando? Onde? No entanto, uma nova abordagem de investigação inclui mais duas perguntas: o quê? O porquê? E uma sexta pergunta que está implícita, e daí? Todas devem ser respondidas no decorrer do estudo descritivo escolhido:

1. Quem tem a doença em questão? Nada mais é do que a identificação de cada indivíduo inserido no grupo a ser pesquisado. Universalmente a idade e o sexo são descritos, mas outras características são importantes também, como raça, ocupação, situação conjugal, nível socioeconômico, naturalidade, procedência, cultura.

2. Quando? São as características epidemiológicas referentes ao tempo, que fornecem pistas importantes sobre os eventos de saúde. Para responder a esta pergunta, temos que determinar os padrões de ocorrência das doenças que podem apresentar variações regulares ou endêmicas e variações irregulares ou epidêmicas.

Variações regulares ou endêmicas: são observadas em doenças com esperada regularidade.

Variações irregulares ou epidêmicas: quando a frequência da doença ultrapassa os limites esperados endêmicos. Ocorre uma elevação brusca, temporária, estatisticamente significativa, superior ao limite da faixa endêmica.



3. Onde? São dados relativos ao lugar. Aqui descreveremos a frequência e distribuição do evento estudado nas zonas urbana ou rural, entre países, escolas, locais de trabalho, áreas de lazer, bairros e comunidades.

4. O quê? É preciso escolher um caso com desenvolvimento claro, a definição é um passo essencial para a epidemiologia descritiva. Sem essa descrição, o leitor não consegue interpretar o relatório e valorizar sua importância.

5. O porquê? Os estudos descritivos muitas vezes fornecem pistas sobre as causas do agravamento à saúde, que posteriormente podem ser mais bem estudadas com desenhos de pesquisa mais sofisticados, como os próximos desenhos de estudo que vamos conhecer.

6. E daí? Por meio desta pergunta iremos responder ao leitor o efeito de nossa pesquisa sobre a saúde. Por exemplo, deixaremos bem clara a importância do estudo da doença ou condição estudada, sua gravidade, o número de pessoas envolvidas ou acometidas pela doença, se nós somos pioneiros ou se já existem outros estudos.

Agora que já conhecemos o significado de um estudo descritivo, vamos aprender seus tipos, que se dividem em dois grandes grupos: os que permitem a descrição de casos individuais e aqueles que estudam grupos de indivíduos.

Voltando ao nosso médico em Bragança. Imagine agora que, lá pelo terceiro mês de serviço, ele se depara com um caso de mesotelioma peritoneal, um tipo de câncer bastante raro.



Como fazer para expor tal caso para a comunidade científica?

Ele não tem uma população com tal doença, mas apenas um paciente. Será que daria para publicar o caso mesmo assim? Claro que sim! Veja!

a) Relato de caso

Com este caso tão raro podemos escrever um relato de caso, onde você deverá descrevê-lo de forma detalhada, com o objetivo de relatar para a comunidade científica esta doença rara. Em relatos de caso, podemos descrever, por meio das manifestações clínico-laboratoriais, fatores prognósticos e sobrevida do paciente relatado, apresentações incomuns de doenças já bem conhecidas, ou mesmo tratamentos e protocolos diferentes,

É importante ressaltar que o relato de caso é a menor unidade publicável na literatura em saúde. Porém, muitas vezes, esses relatos trazem uma doença ou manifestações clínicas incomuns e pode ser o ponta-pé inicial para uma investigação mais criteriosa, por meio de outros desenhos de estudos.

b) Série de casos

As séries de casos agregam relatos de casos em uma única publicação. Vale ressaltar que o aparecimento de vários casos semelhantes em um curto período pode anunciar uma

epidemia. Por exemplo, uma série de casos de homens homossexuais em Los Angeles com manifestações clínicas semelhantes alertou a comunidade médica para uma epidemia de AIDS na América do Norte em 1981.

Agora imagine que nosso médico foi chamado em uma localidade afastada do centro de Bragança, a fim de investigar a ocorrência de uma variante atípica de câncer colorretal. Aí ele se pergunta:



"Há algum fator sociodemográfico, constitucional ou ambiental que justifique essa apresentação atípica nesta localidade?"

Ao mesmo tempo, ele se dá conta de que não terá como acompanhar esses pacientes porque precisa voltar a Bragança. E aí, o que ele pode fazer para estudar tal fenômeno em tão pouco tempo? Sim, existe um desenho de estudo próprio para situações como essa, onde tudo o que está ao seu alcance é tirar uma única "fotografia" daquela situação.

c) Estudo Seccional ou de Prevalência

Com esta nova situação, podemos realizar um estudo seccional, também chamado de estudo de prevalência, o qual descreve fenômenos, suas características, e exposição a certos fatores, **SIMULTANEAMENTE**. No exemplo acima, o pesquisador descreveria a prevalência de doentes com a variante atípica de câncer colorretal (o fenômeno) e também descreveria a prevalência de características dos indivíduos acometidos (idade, sexo, raça, etc), bem como exposição a certos fatores como hábitos alimentares, nível de estresse, tabagismo etc.

Já que o fenômenos e as exposições são avaliadas *ao mesmo tempo*, a relação temporal entre eles é incerta. Essa é uma limitação deste tipo de estudo, pois é possível reunir dados acerca da possibilidade de se estar doente, mas não de ficar doente. É o que ocorre também

com os demais estudos descritivos, pois como não há um grupo de comparação, não se pode determinar relação causal entre exposições e o fenômeno.

Os estudos seccionais são muito utilizados por órgãos de saúde pública para análise da situação da prevalência de agravos de saúde, a exemplo das pesquisas periódicas do estado de saúde da população, realizadas pelo governo federal

d) Estudos ecológicos ou populacionais

Os estudos ecológicos analisam áreas geográficas ou grupos populacionais bem delimitados. *A unidade do estudo não é o indivíduo*, mas um grupo populacional (tribos indígenas, cidades, estados, países, etc). Neste estudo é analisado o padrão de frequência de doenças por meio de comparações entre *os grupos* em um determinado período de tempo ou a mesma população em diferentes períodos. Podemos usar como exemplo um estudo envolvendo diversos municípios do Estado do Pará em que buscássemos dados sobre a prevalência de câncer colorretal em cada município e sua correlação com a alimentação local, visando encontrar evidências de que o hábito alimentar de determinado(s) município(s) seria um determinante para o desenvolvimento do câncer colorretal.

Pesquisas desse tipo buscam, predominantemente, fazer associações entre os indicadores de situação de saúde e indicadores sociais. Sua vantagem é a formulação de hipóteses e a simplicidade analítica. No entanto, são vulneráveis às chamadas *falácias ecológicas*, pois a relação entre o fator de exposição (o hábito alimentar) e o fenômeno (desenvolvimento do câncer colorretal) pode não estar ocorrendo ao nível do indivíduo, pois *os dados neste tipo de estudo são reunidos e não individualizados, uma vez que analisam toda a população*.

Assim, mesmo que por meio desse estudo seja identificado que o município de Bragança tem maior prevalência de câncer colorretal relacionado aos hábitos alimentares, não é possível afirmar que a exposição está mais presente naqueles que adquirem a doença já que, neste caso, muitos dos doentes podem não ter tido o hábito alimentar padrão do município.

Agora que nosso médico já conhece a população sob seus cuidados em Bragança, já até publicou casos raros que ele teve o privilégio de observar e até foi a uma comunidade distante estudar uma apresentação atípica de câncer colorretal, ele começa a aprofundar seus questionamentos, aproveitando-se dos conhecimentos que obteve com suas pesquisas sobre a população bragantina. Aí começa a ficar particularmente intrigado com o seguinte:



"Por que algumas das minhas pacientes acima de 50 anos desenvolveram câncer de mama, enquanto outras na mesma faixa-etária não o desenvolveram? Será que eu obteria respostas comparando esses grupos de mulheres quanto a exposições diversas?"

E para responder a esse tipo de dúvida, existe sim um desenho de estudo mais apropriado. Veja!

2- Estudos Analíticos

Os estudos analíticos também são classificados como estudos observacionais. Porém aqui a ideia é diferente dos estudos descritivos. Nos estudos analíticos, definimos claramente um *grupo de comparação*. Iremos analisar uma determinada **exposição** em um grupo de indivíduos em comparação com outro grupo que não possui tal exposição e assim relacionar ou avaliar desfechos.

Nestes estudos buscaremos estudar relações de causa e efeito, fatores de exposição no decorrer de determinados períodos que podem influenciar o aparecimento de agravos à saúde ou os tratamentos utilizados. Vejamos os tipos de estudos observacionais analíticos.

a) Estudo de Coorte

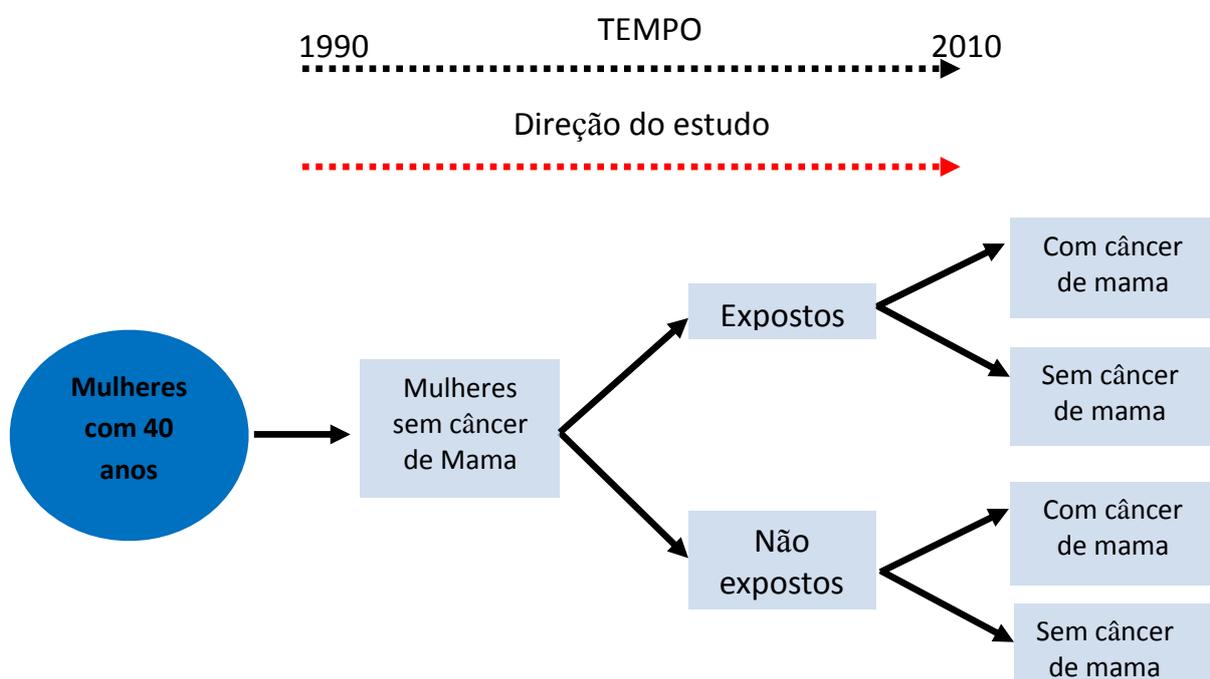
Para falar de estudos de coorte, trataremos do exemplo acima, porém com algumas modificações. **Existem mulheres acima de 50 anos que têm câncer de mama e outro grupo de mulheres que não tem câncer de mama, correto? Porém, o que será que levou as mulheres a terem câncer de mama?**

Primeiro, foi realizado um estudo seccional mostrando uma relação de mulheres com câncer de mama e o uso de anticoncepcional oral (ACO) e hormonioterapia. Mas será que essa relação mostra que as mulheres que tomam ACO e as que fazem hormonioterapia irão

desenvolver câncer? Que tal investigarmos essa relação? Por quanto tempo o medicamento foi usado? Será que essas mulheres já fizeram terapia hormonal após a menopausa? Caso tenham feito, qual foi o medicamento tomado e por quanto tempo? Ou ainda melhor, que tal estudar uma população de mulheres acima de 40 anos e acompanhá-las por 20 anos? Assim, poderíamos ver qual delas fez terapia hormonal no período da menopausa, por quanto tempo e qual medicamento, e depois disso veríamos quais destas mulheres desenvolveram câncer ou não. Legal não é?

Acabamos de descrever os dois tipos de estudos de coorte, os retrospectivos e os prospectivos. Os estudos de coorte consistem basicamente em definir um grupo de indivíduos com certas características em comum (ex: mulheres acima de 40 anos) como sua coorte, na qual será estudado um determinado desfecho. Para o estudo desse desfecho, o grupo será dividido em dois conjuntos: um com uma *determinada exposição conhecida e outro grupo comparativo, sem a exposição*. Nos estudos de coorte o **conjunto de indivíduos estudados não é definido pelo desfecho**, mas sim por fatores comuns que os alocam em sua população de estudos, como, por exemplo, mulheres acima de 50 anos, ou mulheres com 40 anos de idade.

A partir da definição de sua coorte, fatores de exposição serão avaliados de maneira retrospectiva ou prospectiva (grupo de exposição) e comparados com outros fatores (grupo de comparação). *Nos estudos de coorte o ponto de partida do seu estudo é a exposição*. Que tal colocarmos em organogramas?



Os estudos de coorte apresentam pontos positivos e negativos em relação ao estudo de determinados fatores. São capazes de relacionar cronologicamente os eventos; permite ao pesquisador medir incidência, estudar a história natural doença e os efeitos das mudanças nas exposições estudadas. Porém, estes estudos requerem aspectos logísticos e financeiros que podem ser impeditivos para a pesquisa (já pensou acompanhar 200 pessoas por 20 anos?). Pode haver perda de acompanhamento, mudanças na categoria de exposição e as associações podem ser afetadas por variáveis de confusão que fogem ao controle do pesquisador.

b) Estudo Caso-Controlle:

Para falar do estudo caso-controlle, vamos seguir com o exemplo: existem mulheres acima de 50 anos que têm câncer de mama e existe outro grupo de mulheres que não tem câncer de mama, correto? Porém, o que será que levou as mulheres a desenvolverem câncer? E o que será que levou o outro grupo de mulheres a não desenvolver o câncer? Que tal perguntarmos para elas se tomaram anticoncepcional oral? Além disso, perguntar por quanto tempo o medicamento foi usado? Será que essas mulheres já fizeram terapia hormonal após a menopausa? Caso tenham feito, qual foi o medicamento tomado e por quanto tempo?



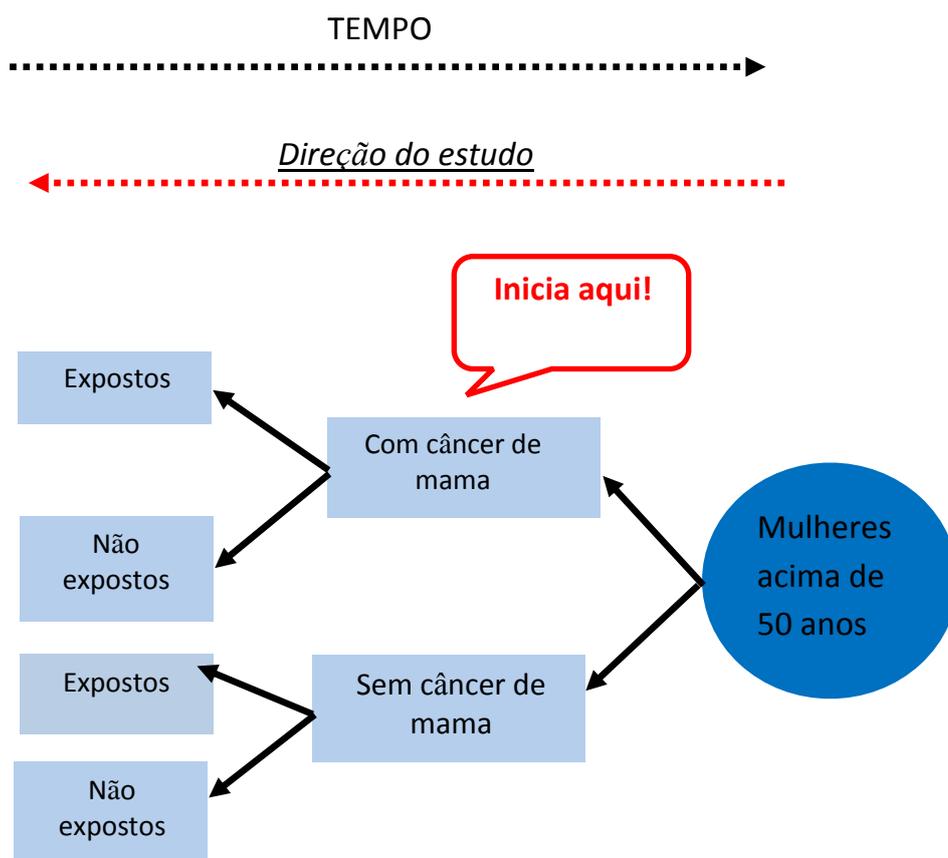
Parece ser igual ao estudo de coorte retrospectivo, não? Não, realmente não é igual pessoal.

Os estudos caso controle invertem a ordem da análise. É fácil observar que ***nos estudos de coorte o ponto de partida é a exposição*** e neles verificamos quais exposições podem influenciar determinados desfechos, comparando com outro grupo em as exposições. ***Nos estudos caso-controlle o ponto de partida é o desfecho***. Nele, partimos de indivíduos com e sem o desfecho para averiguar exposições passadas que possam ter influenciado o desfecho, no exemplo, o câncer de mama.

Portanto, já é possível entender que o estudo caso-controle baseia-se na ideia de ter dois grupos distintos, um *com determinado desfecho* já conhecido, e outro que *não possua o desfecho avaliado*, no nosso exemplo, o câncer de mama, e comparar os dois. Porém, comparar de que forma? No estudo caso controle, teremos os dois grupos e iremos investigar neles possíveis exposições que possam estar ligadas ao desenvolvimento, ou não, do desfecho estudado.



Perceberam como é simples? Vamos esquematizar:



Assim como os estudos de coorte apresentam pontos positivos e negativos, o estudo caso-controle também. Este desenho de estudo apresenta um custo relativamente baixo, por apenas analisar exposições no passado e não necessitar de acompanhamento dos indivíduos por grande período; os testes aplicados são estatisticamente eficientes para comprovação de hipóteses e, um ponto muito importante, estes estudos são usados em sua maioria para doenças raras ou muito comuns, onde possamos ter indivíduos que compõem o **grupo controle** e o **grupo caso** da forma mais homogênea possível, sendo que os primeiros representam a população de onde foram selecionados os indivíduos que compõe o grupo caso.

Contudo, o estudo caso-controle apresenta uma série de problemas que o torna um pouco menos conclusivo na associação entre exposição e desfecho do que o estudo de coorte. O primeiro deles é que as exposições são todas verificadas no passado, sendo assim susceptíveis a erros em sua averiguação e podendo gerar vieses em seu estudo. Além disso, é bem comum nesse estudo a dificuldade em encontrar grupos controle adequados que representem a população de onde saíram de fato os casos e a escolha incorreta do grupo controle pode gerar problemas na associação entre exposição e desfecho.

c) Estudo Transversal:

Para continuar *linkando* nosso raciocínio, acerca do delineamento de estudos observacionais e analíticos, continuaremos a usar nosso grupo de mulheres, abordando a temática do câncer de mama. Dessa vez, iremos abordá-las de uma maneira diferente. Imagine um grupo de mulheres acima de 50 anos, algumas têm câncer de mama e outras não. Em um dia você irá reunir essa determinada população de mulheres e irá aplicar um questionário às mesmas, abordando: idade, sexo, data de nascimento, se está fazendo uso de terapia hormonal pós-menopausa, se ainda menstrua etc. Você poderá perceber nesse momento um recorte daquele problema, uma fotografia daquela determinada realidade.

Dessa forma, podemos perceber o estudo transversal. No estudo transversal, podemos obter um recorte específico, uma "foto" daquela realidade a ser estudada, entender o que se passa com determinada população naquele exato momento e tentar realizar associações a partir dos resultados.



Calma! Isso não é um estudo seccional. Parece muito, a gente sabe.

Podemos diferenciar o estudo transversal analítico dos estudos seccionais pelo fato de que neste não há um grupo comparativo, as exposições são descritas juntamente aos desfechos, não havendo o grupo de comparação para análise entre exposição ou não exposição e sua influencia sobre determinado desfecho.

Como você deve ter percebido, tanto nos estudos descritivos (relato de caso ou série de casos, estudo de prevalência e estudo ecológico) quanto nos estudos analíticos (estudos de coorte, caso controle e estudo transversal), o pesquisador observou os eventos sem determinar a exposição/intervenção. Quando o pesquisador resolve determinar/allocar essa exposição, então teremos outro desenho de estudo: os estudos experimentais. Vejamos!

Imagine agora que nosso oncologista que está em Bragança e se transformou num dos mais conhecidos Oncologistas Clínicos da região do salgado paraense. Suas pesquisas até aqui o credenciaram, junto aos maiores centros de pesquisa oncológica do mundo, a participar de um estudo internacional, multicêntrico, sobre a melhor resposta em relação à sobrevida dos pacientes submetidos a uma nova terapia contra o câncer gástrico. Ele se sente honrado pelo convite, mas não sabe como responder, com o devido rigor científico, à pergunta primordial:



"Essa nova terapia aumenta a sobrevida em relação à terapia atualmente considerada padrão-ouro contra o câncer de estômago?"

Então veja a seguir como fazê-lo.

3- Estudos Experimentais ou Intervencionistas

Os estudos experimentais, também chamados de intervencionistas, são aqueles em que o pesquisador busca responder uma pergunta acerca de uma **medida de intervenção**, como por exemplo, uma vacina, um medicamento ou uma dieta; ou seja, tal estudo busca responder perguntas do tipo: quais os efeitos colaterais de um fármaco? Uma determinada vacina é efetiva? Certa dieta causa algum problema? É importante dizer que, neste tipo de estudo, o pesquisador detém *o controle sobre a intervenção* a ser realizada no grupo a ser estudado.



Agora você pergunta, qual é a diferença destes estudos para os observacionais? Podemos perceber que nesse tipo de estudo, diferente dos estudos observacionais, o pesquisador aloca sua intervenção. Parece complicado? Vamos explicar melhor.

Vamos lembrar do nosso criadouro de peixes? Pois então, nele temos um exemplo claro de alocação de uma intervenção. O produtor separa dois grupos diferentes de peixes e alimenta-os com rações diferentes, alimentando um grupo com a ração já utilizada e o outro com uma nova ração, buscando ver qual engorda mais os peixes no mesmo tempo. Bom, caso ainda tenha ficado alguma dúvida iremos explicar passo a passo os estudos intervencionistas, dividindo-os em ensaios clínicos e ensaios comunitários.

2.1- Ensaios Clínicos:

O ensaio clínico é o tipo de estudo escolhido para avaliar uma intervenção, na maioria das vezes terapêutica, em grupos previamente selecionados, com o objetivo de analisar os efeitos advindos dessa intervenção como: efeitos positivos; reações adversas; aumento de sobrevivência etc..

Os ensaios clínicos possuem quatro características principais: 1) deve haver uma comparação entre intervenções terapêuticas aplicadas a pacientes humanos, de modo que estudos com animais ou de outras áreas que não da saúde não entram nesta classificação; 2) o estudo deve ser prospectivo, ou seja, avalia a evolução do paciente *a partir* da intervenção; 3) o estudo deve comparar, pelo menos, duas intervenções, em geral a mais aceita e a que se quer avaliar.

Os ensaios clínicos podem ser *randomizados e não randomizados*.

Bom, primeiro vamos entender o que é um ensaio clínico randomizado. Nosso oncologista recebeu do estudo, para o qual foi convidado, a nova droga para o tratamento do câncer gástrico e irá comparar com a droga padrão no mercado, verificando se há aumento na sobrevivência dos pacientes. Para isso, deverá dividir **aleatoriamente** os pacientes em grupos 1 e 2. O primeiro receberá a nova droga e o outro receberá a droga padrão. Depois de 3 anos de observação, constatou que os pacientes do grupo 1 apresentaram uma sobrevivência maior do que os pacientes do grupo 2. Portanto, com base nos dados, o estudo provou que a nova droga proporciona maior sobrevivência aos pacientes do que a droga padrão.

O ensaio clínico randomizado é o exemplo mais comum de estudo experimental e é dito padrão-ouro, segundo a OMS, para avaliar intervenções terapêuticas. Este tipo de estudo, consegue reduzir a influência de fatores que poderiam gerar dúvida, graças à randomização. O processo de randomização garante igual probabilidade de alocação dos participantes, nos dois grupos de estudo, ou seja, a frequência de pacientes com características que poderiam influenciar o resultado da intervenção a ser estudada é teoricamente a mesma. Imagine que a nova droga possua uma interação desconhecida pelo pesquisador. Quando administrada junto com o AAS causa dor de estômago; sendo assim, pacientes que fazem uso de AAS que estão presentes na amostra a ser estudada, possuem chances iguais de estar no grupo 1 ou no 2, portanto devem aparecer com frequências próximas em ambos os grupos. Caso o estudo não fosse randomizado, o grupo 1 poderia ter mais usuários de AAS do que o grupo 2 e aí poderíamos pensar que a nova droga causa dor de estômago com mais frequência do que a droga padrão. Do mesmo modo, todos os usuários de AAS poderiam estar no grupo 2, e assim a interação medicamentosa não seria percebida. Portanto, vemos a importância de randomizar a amostra.

Os tipos de ensaio clínico podem ainda ser classificados como: *duplo-cego e não cego*.

No ensaio clínico randomizado duplo-cego, o pesquisador, ao incluir cada novo paciente na pesquisa, não sabe se este receberá a nova droga ou a droga padrão. Nem o paciente sabe qual a droga que irá receber.



De novo, parece besta né? Mas isso é basicamente o duplo cegamento.

Esta estratégia visa reduzir as interferências ocasionais à avaliação terapêutica. Afinal, quando o avaliador já sabe qual grupo esta recebendo a intervenção a ser avaliada, este tende a engrandecer ou avaliar de forma parcial os resultados, consciente ou inconscientemente, a fim de que se aproximem do esperado.

O ensaio clínico não “cegado” deve ser usado apenas quando o “cegamento” de toda a equipe for impossível ou muito difícil, geralmente devido a complicações técnicas e éticas. Por exemplo, quando comparamos dois fármacos cujas vias de administração são diferentes, temos uma complicação técnica ao cegamento, visto que os responsáveis pela aplicação das drogas e os pacientes que as recebem saberão a qual grupo o paciente pertence; além disso, também é possível que maioria da amostra do estudo queira saber qual terapêutica está recebendo, tornando eticamente difícil o cegamento, já que estes estudos precisam do consentimento livre e esclarecido por parte do paciente. Estudos não cegados são considerados mais éticos tendo em vista que podem admitir co-intervenções, isto é, outras drogas ou tratamentos que possam interferir ou confundir os resultados estudados, e por este mesmo motivo, os ensaios clínicos não “cegos” são também menos confiáveis.

Imagine que o nosso oncologista quer testar se um fármaco contra o câncer de mama reduz o tamanho do tumor. Para tanto, escolheu as pacientes e as dividiu em dois grupos randomicamente; então aplicou no grupo A o fármaco e no grupo B, apenas um placebo. A avaliação de resultado foi feita por colegas oncologistas divididos em “cegados” e não “cegados”. Assim, os oncologistas não “cegados”, após uma avaliação tendenciosa, concluíram que as pacientes do grupo A tiveram uma resposta significativa ao tratamento. Entretanto, para os oncologistas “cegados”, cuja avaliação foi imparcial, a conclusão foi diferente: a droga não reduziu o tumor significativamente.



Nosso médico, buscando melhorar a qualidade de vida dos Bragantinos, pensou em programar uma série de campanhas de conscientização acerca dos problemas causados pelo álcool a fim de reduzir seu consumo no município, mas não sabia se chegaria aos resultados esperados com essa intervenção. Então, decidiu não apenas realizar as campanhas, como também comparar as taxas de consumo de álcool com as de Barcarena, onde também são raras as políticas de conscientização sobre os efeitos do álcool e os índices de consumo são semelhantes aos de Bragança. Após dois anos de campanhas, ele notou uma queda considerável nos índices de consumo de álcool na cidade de Bragança, enquanto que em Barcarena estes índices se mantiveram. Assim, nosso médico pode concluir que sua intervenção obteve bons resultados, o que contribui para que esta intervenção possa ser utilizada em outras cidades.

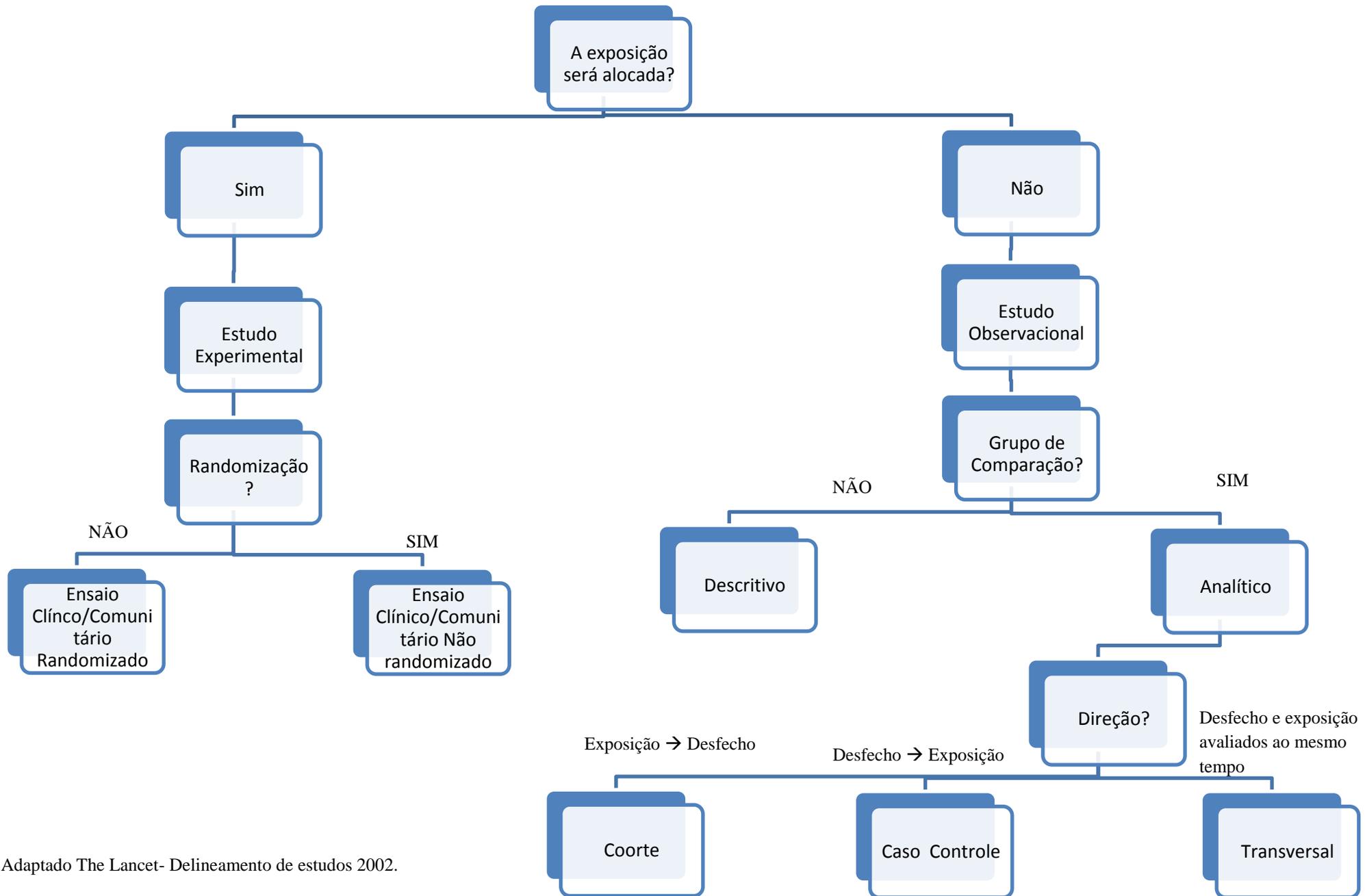
2.2. Ensaio Comunitários

O exemplo acima descreve sucintamente um ensaio comunitário, que é um estudo com metodologia semelhante àquela aplicada nos ensaios clínicos, mas que se diferencia por avaliar os resultados de uma intervenção em uma comunidade e não apenas em cada indivíduo, podendo ser ou não randomizado. Com base no que vimos até aqui você pode dizer se o exemplo acima é ou não randomizado?

Muito bem, não é randomizado. Pois nosso médico escolheu as cidades que utilizaria no estudo com base em alguns critérios. Em um ensaio comunitário randomizado, ele deveria escolher aleatoriamente as cidades a serem utilizadas no estudo.



Veja o esquema a seguir como uma síntese de tudo o que vimos até aqui.



Adaptado The Lancet- Delineamento de estudos 2002.

3. Estratégia de Delineamento de Estudo – “PICOS”

Estamos chegando ao final pessoal. Após aprendermos todos os tipos de estudos, agora vamos ver um passo essencial para aquele momento em que você tem uma ideia, uma pergunta de pesquisa, mas aí sente dificuldade para entender qual será sua amostra de estudo, quem será seu grupo de intervenção, ou se teremos um grupo de comparação e qual tipo de estudo iremos utilizar.

Para definir o delineamento de um estudo, podemos utilizar uma estratégia bastante conhecida entre nós pesquisadores (sim já somos pesquisadores!), que é a famosa estratégia *PICOS*. A estratégia é resumida por meio desse acrônimo, que significa:

P- *Population*: cuidado com o conceito de população, pessoal! Aqui é a amostra do seu estudo, quem você vai estudar. Qual a sua amostra a ser estudada.

I- *Intervention*: aqui é onde definiremos a nossa intervenção ou, nos estudos observacionais, a exposição que queremos estudar.

C- *Comparison*: esse ponto é **MUITO IMPORTANTE**, pessoal. Vocês se lembram de quando conversamos sobre a diferença entre estudos descritivos e analíticos? Esse é o ponto que diferencia os dois. Aqui é onde iremos definir se teremos um grupo de comparação com a nossa exposição estudada. Lembrem, é bem importante.

O- *Outcome*: esse ponto é o desfecho que estamos querendo estudar por meio da análise da exposição isoladamente (estudos descritivos), ou da comparação entre a exposição/intervenção e o grupo de controle.

S- *Study*: aqui é bem fácil. Depois de saber se você vai ter um grupo de exposição/intervenção, se ele vai ser isolado ou se teremos um grupo de comparação e qual o desfecho a ser analisado, fica fácil achar um delineamento de estudo que se encaixe melhor nessa sua análise.

Perceberam como é simples? Na verdade, a estratégia mostra que o entendimento das exposições, da comparação e dos desfechos é bem mais importante do que decorar cada tipo de estudo, seus nomes etc. É necessário entender como as exposições se comportam em uma população para que possamos, ao final, apenas denominar o tipo de estudo a ser utilizado.

Para fixar isso de fato, iremos continuar com nosso médico de Bragança, agora ultra-pesquisador internacional. Ele irá utilizar a estratégia PICOS. Imagine que esse médico tem um determinado grupo de pacientes que apresentam câncer colorretal com metástase. Agora ele percebeu que alguns vivem mais que os outros, apesar de terem o mesmo tipo de doença, de terem recebido a mesma medicação e de terem tido acesso aos mesmos serviços de saúde, educação e saneamento (mundo ideal-pesquisador). Ele leu recentemente em um artigo que níveis glicêmicos altos aumentam o risco de desenvolver câncer colorretal. Aí ele pensou: será que portadores de câncer colorretal com hiperglicemia tem pior prognóstico do que aqueles sem hiperglicemia? Pronto! Temos nossa pergunta de pesquisa.



Como iremos utilizar do “PICOS” para delinear nossa estudo e chegar à resposta dessa pergunta? Vamos lá.

P- Population: nossa população claramente seriam os pacientes com câncer colorretal metastático daquela região estudada. Sem problemas aqui!

I – Intervention: aqui fica bem claro que a exposição é a HIPERGLICEMIA. Então em nosso grupo de exposição estão aqueles pacientes que apresentam a hiperglicemia, correto?

C- Comparasion: nesse ponto é bem simples. Se quisermos analisar se a exposição à hiperglicemiapiora o prognóstico, vamos comparar com...(?) Isso! O grupo sem a exposição, correto? Aqueles com glicemia não elevada.

O- Outcome: qual o nosso desfecho, pesquisador? Estamos analisando se a hiperglicemia influencia o tempo de vida do paciente com câncer colorretal metastático, não é? Como avaliar isso? Que tal avaliarmos o tempo de sobrevivida global? É um bom marcador de prognóstico.

S- Study: aqui é onde entra todo o seu conhecimento que já foi construído com a ajuda do nosso material, caro pesquisador. Se queremos um estudo em que não iremos alocar a exposição, mas apenas observar, temos um...(?) Isso! Um **estudo observacional**. Mas, temos

também um grupo de exposição e outro de comparação, temos um...(?) Isso! Um **estudo observacional analítico**. Mas o estudo parte do desfecho, ou é baseado inteiramente na exposição para analisar o desfecho após o decorrer do tempo? Vemos que a segunda opção é a correta, pois verificamos a exposição, ou não, à hiperglicemia, para analisar desfecho. Então, temos um...(?) Isso pesquisador! Você aprendeu muito bem, um **estudo de coorte**. Agora o estudo verificará as glicemias medidas durante o tratamento dos pacientes anteriormente atendidos e que já morreram ou que estão vivos em acompanhamento? Ou irá recrutar pacientes que entrarem no serviço e verificar durante o tratamento a glicemia deles? Ou seja, será retrospectivo ou prospectivo...(?) Iremos optar aqui pelo prospectivo, pois proporciona melhor controle das variáveis de confusão, melhor coleta de dados e todas as vantagens que citamos lá em cima. Pronto, temos nosso estudo – estudo de coorte prospectivo.

Mas agora, qual nível glicêmico é alto (hiperglicemia), qual é normal e qual é baixo? Como iremos recrutar pacientes? Existem critérios de exclusão da amostra? Como vai ser analisada a glicemia? Enfim, temos muitas outras coisas a responder depois de traçar o PICOS. Por isso, a estratégia é usada de maneira inicial para pensarmos no delineamento do estudo. Porém, não é a fórmula mágica para todo o método de nosso projeto. Todos os pormenores de cada item do método da pesquisa precisam ser explicados e bem detalhados posteriormente ao delineamento do estudo.



Pronto! Agora você já está habilitado a responder qualquer dúvida científica da maneira mais apropriada. Parabéns por ter chegado até aqui!

Referencias bibliográficas

1. OBEASJBO. Como Avaliar Criticamente Estudos de Coorte em Terapia Intensiva? Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2008;20(1):93-8.
2. Barros I AJD, Santos I IdSd, Victora I CG, Albernaz II EP, Domingues I MR, Timmi I IK, et al. Coorte de nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. Rev Saúde Pública. 2006;40(3):402-13.
3. Carvalho ER, Rocha HAL. ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS- Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Ceará.
4. David A Grimes KFS. Bias and causal associations in observational research. The Lancet. 2002;359:248-52.
5. David A Grimes KFS. Cohort studies: marching towards outcomes. The Lancet. 2002;359:341-5.
6. David A Grimes KFS. Descriptive studies: what they can and cannot do. The Lancet. 2002;359:145-9.
7. Galvão CM, Sawada NO, Trevizan MA. REVISÃO SISTEMÁTICA: RECURSO QUE PROPORCIONA A INCORPORAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS NA PRÁTICA DA ENFERMAGEM. Rev Latino-am Enfermagem. 2004;12(3):549-6.
8. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. The Lancet. 2002;359(9300):57-61.
9. Kenneth F Schulz DAG. Case-control studies: research in reverse. The Lancet. 2002;359:431-4
10. PARENTE MAPDORCM. Estudos de Coorte e de Caso-Controlle na Era da Medicina Baseada em Evidência. Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery 2010 3(3):115-25.
11. Schulz KF, Grimes DA. Unequal group sizes in randomised trials: guarding against guessing. The Lancet. 2002;359(9310):966-70.
12. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. The Lancet. 2002;359(9308):781-5.
13. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. The Lancet. 2002;359(9307):696-700.

14. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *The Lancet*. 2002;359(9306):614-8.
15. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *The Lancet*. 2002;359(9305):515-9.
16. HULLEY, Stephen B.; CUMMINGS, Steven R.; BROWNER, Warren S.; GRADY, Deborah G.; NEWMAN, Thomas B. *Delineando a Pesquisa Clínica: Uma Abordagem Epidemiológica*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
17. MENEZES, Ana M.B. I; Santos, Iná da S. dos. Curso de epidemiologia básica para pneumologistas 3ª parte – estudos de intervenção. *J. Pneumologia* vol.25 no.5 São Paulo Sept./Oct. 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35861999000500013. Acesso em: 28 fev. de 2015
18. PRIMO, Bruno T. *et al. Produção científica da ULBRA: análise do número e do delineamento das pesquisas publicadas nos suplementos da Brazilian Oral Research (SBPqO)*. *Stomatos* vol.16 no.31 Canoas Jun./Dez. 2010. Disponível em http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-44422010000200008pdf . Acesso em: 28 fev. de 2015
19. Souza, Raphael F. O que é um estudo clínico randomizado?, 2009. Disponível em http://revista.fmrp.usp.br/2009/vol42n1/Simp_O_que_e_um_estudo_clinico_randomizado.pdf . Acesso em: 28 fev. de 2015