

Wagner Luis Nedel^{1,2}, Fernando da Silveira¹

Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva

Different research designs and their characteristics in intensive care

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Nossa Senhora da Conceição - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

RESUMO

Os diferentes delineamentos de pesquisa apresentam diversas vantagens e limitações, inerentes às suas características principais. O conhecimento sobre o emprego adequado de cada um deles é de grande importância na aplicabilidade da epidemiologia clínica.

Em terapia intensiva, uma classificação hierárquica dos delineamentos, sem compreender suas peculiaridades neste

contexto, pode muitas vezes ser errônea, devendo-se atentar para problemas corriqueiros em ensaios clínicos randomizados e em revisões sistemáticas/metanálises, que abordem questões clínicas referentes a cuidados de pacientes gravemente enfermos.

Descritores: Delineamentos de pesquisa; Ensaio clínico randomizado; Revisão sistemática; Metanálise; Estudos de coorte

INTRODUÇÃO

A epidemiologia contribui com o desenvolvimento de diferentes metodologias de pesquisa, com a finalidade de responder a perguntas clínicas. O conhecimento adequado desses delineamentos de pesquisa é fundamental no planejamento de uma pesquisa, e também na leitura e na interpretação dos estudos, para as quais recomendamos revisões recentes sobre o assunto.⁽¹⁻³⁾

O nosso objetivo foi fornecer ferramentas básicas de identificação dos diferentes delineamentos, com as peculiaridades inerentes ao contexto da terapia intensiva.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Caracterizam-se pela manipulação artificial da intervenção por parte do pesquisador, administrando-se uma intervenção e observando-se seu efeito sobre o desfecho. Dividem-se em:

Ensaio clínico randomizado (ECR) - Estudo intervencionista e prospectivo. Os participantes devem ter a mesma oportunidade de receber, ou não, a intervenção proposta e esses grupos devem ser os mais parecidos possíveis, de forma que a única diferença entre eles seja a intervenção em si, podendo-se, assim, avaliar o impacto na ocorrência do desfecho em um grupo sobre o outro. É o padrão de excelência em estudos que pretendem avaliar o efeito de uma intervenção no curso de uma situação clínica. Permite eliminar diversos vieses, pois os grupos intervenção e controle são alocados usando técnicas aleatórias, e as características são distribuídas de um modo semelhante entre os grupos.^(3,4)

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 30 de maio de 2016
Aceito em 9 de junho de 2016

Autor correspondente:

Wagner Luis Nedel
Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nossa Senhora da Conceição
Avenida Francisco Trein, 596, 1º andar
CEP: 91350-200 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: wagnernedel@uol.com.br

Editor responsável: Alexandre Biasi Cavalcanti

DOI: 10.5935/0103-507X.20160050

Os critérios de elegibilidade para o estudo podem ser numerosos, quando se quer reduzir o estudo a uma situação específica, ou simplificados, quando se quer aproximar mais o estudo da prática clínica. Os critérios são planejados para aumentar a homogeneidade entre os pacientes, fortalecendo a validade interna do estudo. O grupo de tratamento pode ser comparado com um ou mais grupos controles, sendo em paralelo quando há o acompanhamento em paralelo dos grupos ou cruzado quando os indivíduos são randomizados para grupos intervenção e controle e, após aferir o desfecho clínico, inverte-se a sequência. Logo, o mesmo grupo recebe a intervenção e o tratamento controle, e vice-versa, em tempos diferentes.

Participantes alocados para os grupos intervenção e controle, ao desconhecerem o que estão recebendo, são definidos como “cegados” para o tipo de intervenção. Do mesmo modo, o investigador que administra, acompanha ou avalia a intervenção pode desconhecer o que o paciente está recebendo. Estando pacientes e investigadores cegados para a intervenção, o ECR é duplo-cego. Algumas vezes, especialmente no ambiente da terapia intensiva, investigadores ou a equipe assistente não podem ser cegados e, neste caso, o pesquisador que afere o desfecho clínico deve ser “mascarado” sobre o grupo de alocação do participante (ensaio unicego).

Ensaio clínico não randomizado (quase experimental) - Neste tipo de estudo há um grupo intervenção e um grupo controle, mas a designação dos participantes para cada grupo não se dá de forma aleatória, como no ECR, mas conveniência do pesquisador.⁽⁵⁾ Os controles podem ser contemporâneos (pacientes tratados ao mesmo tempo) ou históricos (obtidos de registros médicos). Os estudos de antes e depois são uma modalidade de ECR não randomizado. Este delineamento não consegue controlar outros fatores que podem ter ocorrido concomitantes à intervenção implantada, e que podem ter contribuído para a mudança no desfecho.^(5,6)

ESTUDOS DE PREVALÊNCIA (TRANSVERSAIS)

As mensurações dos fatores de risco e dos desfechos analisados ocorrem em um mesmo momento, concomitantemente, não podendo inferir no que veio primeiro (exposição ou desfecho).

SÉRIE DE CASOS

Relato da presença de determinado desfecho em um grupo de pacientes, não tendo um grupo de comparação, útil em gerar hipóteses, a serem testadas em estudos posteriores.

CASO-CONTROLE

Observacional, longitudinal e retrospectivo. Seleciona-se uma população com determinado desfecho de interesse (casos) e outra, semelhante ao primeiro grupo, sem o desfecho de interesse (controles). Comparando-se os dois grupos, avaliam-se os fatores que poderiam estar relacionados à ocorrência do desfecho pesquisado.

ESTUDOS DE COORTE

Observacional longitudinal, prospectivo ou retrospectivo. Selecionam-se populações exposta e não exposta a determinado fator, fazendo seu acompanhamento por um determinado período de tempo, ao final do qual deve ser analisado o efeito do fator de exposição no aparecimento do desfecho.⁽⁷⁾ Têm diversas finalidades, como avaliar fatores de risco para determinada doença, mensurar o impacto de fatores prognósticos, ou em intervenções diagnósticas e terapêuticas.

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

O objeto de análise deixa de ser os pacientes e passa a ser as pesquisas já realizadas anteriormente sobre determinado objeto de pesquisa. Os trabalhos originais publicados na literatura são revisados e selecionados de maneira sistemática, e os resultados deles podem ser sumarizados sob um único parâmetro de magnitude de efeito (a metanálise).^(1,8) Idealmente, deve reunir toda a evidência existente referente a um assunto, e a busca de artigos deve ocorrer em mais de um banco de dados.

QUAL O MELHOR DELINEAMENTO DE PESQUISA EM TERAPIA INTENSIVA?

O ECR é definido como a “pedra angular” da pesquisa clínica, quando analisado pelo espectro da medicina baseada em evidências (MBE). Diante disso, a classificação hierárquica dos delineamentos, a partir dos princípios da MBE, determina que os ECR e as metanálises derivadas de ECR compreendem a ponta da pirâmide, correspondendo a melhor qualidade metodológica possível para a resposta a uma questão clínica (Figura 1), uma vez que o ECR é, potencialmente, menos suscetível a vieses quando comparado aos estudos observacionais.⁽⁹⁾ Entretanto, no contexto da terapia intensiva, muitas vezes tal hierarquia é questionada, inclusive com a sugestão de abandono dos ECR neste cenário,⁽¹⁰⁾ sendo importante atentar para o fato de que os diferentes delineamentos possuem suas vantagens e suas limitações, e que o desenho de estudo empregado depende basicamente da questão de pesquisa a ser respondida (Quadro 1).⁽⁹⁾

Quadro 1 - Características dos principais delineamentos de pesquisa

Delineamento do estudo	Características/aplicabilidade	Desvantagens
Ensaio clínico randomizado	<ul style="list-style-type: none"> - Considerado como padrão-ouro para análise de intervenções terapêuticas - Os grupos em estudo diferem somente pelo fator de intervenção: há inferência direta na causalidade - Idealmente, consegue controlar viés de seleção e fatores de confusão que possam influenciar no resultado do estudo 	<ul style="list-style-type: none"> - Caros e demorados - Nem sempre factíveis por aspectos éticos - A ausência de cegamento, principalmente quando não pode ser aplicado, pode influenciar diretamente o resultado do estudo - Sujeito a perda de acompanhamento dos pacientes - Geralmente avaliam cenários específicos de doença - Frequentemente realizados em cenário acadêmico, limitando generalização dos dados
Ensaio clínico não randomizado	<ul style="list-style-type: none"> - Realizado quando um ECR seria ideal, mas não factível (por custos ou inaceitáveis por pacientes ou gestores) - Geralmente mais práticos que o ECR - Utilizado quando se está tentando demonstrar a eficácia de um novo tratamento (estudos de fase IV) 	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo amostral determinado por conveniência - A causalidade não é inferida diretamente - O efeito dos fatores confundidores podem não ser óbvios
Estudo de antes e depois	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo de condução rápida e fácil - Pode ser utilizado para comparar dados de uma UTI ou variáveis de um paciente específico, antes e após uma intervenção ser instituída - Útil em intervenções de difícil execução via ensaio clínico (por exemplo: para se avaliar a eficácia de medidas de isolamento na transmissão de infecções nosocomiais por germes multirresistentes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sujeito ao efeito <i>Hawthorne</i> - Intervenções concomitantes podem alterar o desfecho estudado, assim como o intervalo entre as mensurações dos desfechos - Sujeito ao fenômeno de "regressão a média"
Estudos transversal	<ul style="list-style-type: none"> - Medem a prevalência de determinado desfecho - É um dos primeiros passos na investigação das causas em surtos de doenças - Serve para analisar as frequências dos fatores de risco e desfechos em estudo - Baixo custo e facilidade de realização 	<ul style="list-style-type: none"> - As medidas de exposição e de doença são feitas ao mesmo tempo, diminuindo sua capacidade de estabelecer uma associação causal (uma relação de associação não sugere, necessariamente, uma relação de causalidade) - Dificuldade para investigar condições de baixa prevalência - Adequado para avaliação de testes diagnósticos ou surtos de doença
Série de casos	<ul style="list-style-type: none"> - As características de uma população em estudo são relatadas - São úteis em caracterizar cenários de doenças raras, nos quais o diagnóstico ou a terapêutica não estão claramente estabelecidos na literatura (por exemplo: caracterização de surtos de micro-organismos raros) 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há um grupo ao qual ser comparado (referência) - Não possuem amostragem representativa da população estudada - Não podem avaliar associação causal
Caso-controle	<ul style="list-style-type: none"> - Mais baratos e rápidos (quando comparados com estudos de coorte) - Úteis na investigação de causas de doenças, principalmente quando a incidência do desfecho (doença) é rara, ou com um longo tempo de latência, uma vez que parte do desfecho para a análise retrógrada dos fatores de risco 	<ul style="list-style-type: none"> - Não há como saber a incidência da doença - Propenso a inúmeros vieses: de amostragem, tanto de casos como de controle; de observação e de recordação
Coorte	<ul style="list-style-type: none"> - Fornecem a melhor informação sobre a etiologia, incidência e história natural das doenças, por partirem de fatores de risco para a análise de desfechos posteriores - Úteis quando os fatores de risco possuem baixa prevalência - O estudo de corte deve ser utilizado quando a realização de um ECR não é factível por motivos éticos 	<ul style="list-style-type: none"> - São caros e podem requerer longos tempos de observação - Sujeitos a perda de seguimento - Incapacidade de controlar todos os fatores de confusão - Sujeito a descontinuidade do seguimento dos pacientes - Frequentemente apresentam resultados discordantes dos ECR ao se analisar uma mesma questão de pesquisa
Revisão sistemática com metanálise	<ul style="list-style-type: none"> - Pesquisa clínica com maior nível de evidência - Sintetizam os resultados de estudos primários utilizando estratégias que diminuem a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos 	<ul style="list-style-type: none"> - A qualidade de uma metanálise depende da qualidade dos trabalhos que lhe deram origem - Quanto maior for a heterogeneidade dos trabalhos a serem combinados, menor a confiabilidade na estimativa encontrada

ECR - ensaio clínico randomizado; UTI - unidade de terapia intensiva.

Ensaio clínico randomizado na unidade de terapia intensiva (UTI) comumente apresentam resultados negativos, com tamanhos amostrais calculados com base em efeitos terapêuticos irrealísticos, associados a estimativas pouco precisas quanto ao cálculo de tamanho amostral, como também quanto a incidência de desfecho no *baseline*.⁽¹¹⁾ O registro inadequado previamente à execução

do *trial*, como também modificações no protocolo ou em seu tamanho amostral durante o curso do estudo são eventos também frequentes, permitindo o questionamento sobre o quanto eventos ocorridos no curso do *trial* podem influenciar no desenho do estudo e, conseqüentemente, nos resultados reportados. Os resultados de ECR também podem ser pouco generalizáveis, tanto pelas elevadas taxas

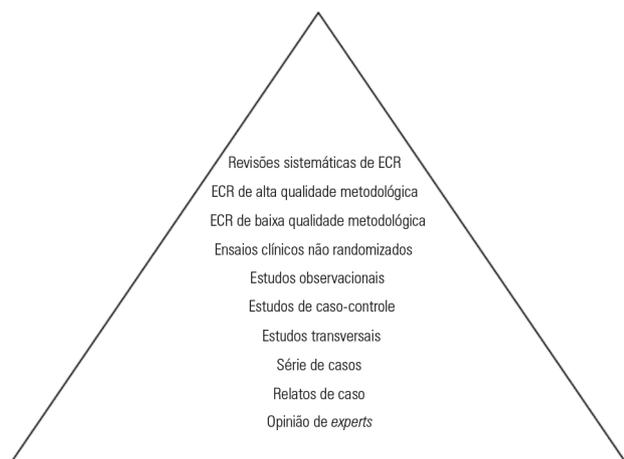


Figura 1 - Classificação hierárquica tradicional dos delineamentos de pesquisa.
 ECR - ensaio clínico randomizado.

de exclusões como também pelos resultados obtidos no grupo controle, o qual pode divergir do cenário de vida real no qual os resultados devem ser aplicados. No manejo de pacientes gravemente enfermos, submetidos a inúmeras variáveis fisiológicas e terapêuticas, que potencialmente possam mascarar o resultado de uma determinada intervenção, tais modificações podem induzir a um maior prejuízo na interpretação dos resultados obtidos.⁽¹⁰⁾

Até mesmo as revisões sistemáticas com metanálise apresentam limitações importantes, que impedem uma ampla tradução em mudanças na prática clínica, por conta da inclusão de *trials* de baixa qualidade metodológica e com potenciais vieses de publicação.^(8,12) Pequenos estudos tendem a apresentar uma maior incidência de efeitos benéficos no grupo intervenção, sendo que, ao menos em parte, isso possa se justificar pela menor qualidade metodológica presente nos pequenos estudos.⁽¹³⁾ Em metanálises de terapia intensiva, tal fenômeno já foi demonstrado.⁽¹⁴⁾

Os estudos de coorte, têm, ao longo do tempo, melhorado a qualidade de informações disponíveis para a tomada de conduta, especialmente no que se refere a pesquisa comparativa de eficácia, podendo enxergar adiante do ensaio clínico, principalmente pelo tempo de acompanhamento dos pacientes, pela maior população estudada e pela melhor análise de desfechos pouco frequentes.⁽¹⁵⁾ Pesquisas observacionais são um complemento importante aos ECR, via de regra mais eficientes na obtenção de respostas e com maior capacidade de generalização.⁽¹⁶⁾ Existem diversas ferramentas estatísticas disponíveis para minimizar o impacto do viés de confusão em estudos observacionais, como o pareamento de grupos, a estratificação de amostras, a análise multivariada e o escore de propensão, que devem ser empregados sempre quando factíveis.

ABSTRACT

Different research designs have various advantages and limitations inherent to their main characteristics. Knowledge of the proper use of each design is of great importance to understanding the applicability of research findings to clinical epidemiology.

In intensive care, a hierarchical classification of designs can often be misleading if the characteristics of the design in this

context are not understood. One must therefore be alert to common problems in randomized clinical trials and systematic reviews/meta-analyses that address clinical issues related to the care of the critically ill patient.

Keywords: Research designs; Randomized clinical trial; Systematic review; Meta-analysis; Cohort studies

REFERÊNCIAS

- Berwanger O, Suzumura EA, Buehler AM, Oliveira JB. Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(4):475-80.
- Suzumura EA, Oliveira JB, Buehler AM, Carballo M, Berwanger O. Como avaliar criticamente estudos de coorte em terapia intensiva? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(1):93-8.
- Buehler AM, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Carballo MT, Berwanger O. Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):219-25.
- Portela MC, Pronovost PJ, Woodcock T, Carter P, Dixon-Woods M. How to study improvement interventions: a brief overview of possible study types. *BMJ Qual Saf*. 2015;24(5):325-36. Review.
- Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(2):199-210. Review.
- Elmer J, Kahn J. Implementing evidence-based practice in the neuroscience intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(2):303.
- Carson SS. Outcomes research: methods and implications. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(1):3-12. Review.
- Nordmann AJ, Kasenda B, Briel M. Meta-analyses: what they can and cannot do. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13518.

9. Goulart BH, Ramsey SD, Parvathaneni U. Observational study designs for comparative effectiveness research: an alternative approach to close evidence gaps in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(1):106-14.
10. Vincent JL. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(10 Suppl):S534-8.
11. Harhay MO, Wagner J, Ratcliffe SJ, Bronheim RS, Gopal A, Green S, et al. Outcomes and statistical power in adult critical care randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(12):1469-78.
12. Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *JAMA*. 2014;312(6):603-5.
13. Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med*. 2001;135(11):982-9. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2008;149(3):219.
14. Zhang Z, Xu X, Ni H. Small studies may overestimate the effect sizes in critical care meta-analyses: a meta-epidemiological study. *Crit Care*. 2013;17(1):R2.
15. Frakt AB. An observational study goes where randomized clinical trials have not. *JAMA*. 2015;313(11):1091-2.
16. Seymour CW, Kahn JM. Resolving conflicting comparative effectiveness research in critical care. *Crit Care Med*. 2012;40(11):3090-2.