



# RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

## INTRODUÇÃO À METODOLOGIA CIENTÍFICA

### Delineamento de estudos científicos

#### *Outline of scientific studies*

Aristides Schier da Cruz

A ciência médica progride a passos largos nos últimos 70 anos, com volume de publicações científicas que cresce ano após ano. Os conhecimentos na área da saúde humana avolumam-se. A disponibilidade de evidências científicas nas diversas áreas médicas melhora a competência dos profissionais. Hoje, a medicina é cada vez mais baseada em evidências e cada vez menos na fantasia ou na tendenciosa “experiência pessoal das autoridades da área da saúde”, que imperaram por mais de 2000 anos.

No último século, tornou-se natural o surgimento da metodologia na realização da pesquisa científica. Uma vez que um profissional da saúde faz uma observação científica, ou se encontra curioso a respeito de uma ideia científica, surge um objetivo: divulgar a observação, ou realizar um estudo que permita encontrar uma resposta. Em seguida, torna-se necessário fazer o delineamento da pesquisa, ou seja, escolher um dos modelos tradicionais de estudo científico.

É estimulante para os profissionais curiosos e competentes realizar estudos científicos. Cada pesquisa tem o potencial de contribuir com um novo conhecimento a respeito de incidência, prevalência, etiologia, fatores de risco e proteção, manifestações, fisiopatogenia, métodos diagnósticos, métodos profiláticos, terapêuticos, de reabilitação, prognóstico.

Em ordem hierárquica crescente de complexidade, as publicações científicas aparecem na seguinte sequência de modelos de pesquisa<sup>1</sup>: 1) Relato de Caso; 2) Estudo Transversal; 3) Estudo Caso-Control; 4) Estudo de Coorte; 5) Ensaio Clínico Randomizado; 6) Revisão Sistemática e Metanálise. O pesquisador deve adotar um destes modelos. A escolha do delineamento não é baseada na facilidade, na personalidade audaciosa do pesquisador, na estrutura da instituição. É baseada em alguns detalhes básicos, tais como: objetivo do trabalho, pois para cada objetivo há um modelo ideal; viabilidade, pois nem sempre o ideal é viável; simplicidade, sempre que for possível encontrar as respostas desejadas com um modelo de pesquisa menos complexo.

Neste artigo, são expostas as indicações e características de cada modelo de estudo científico. As descrições são exemplificadas com citações de pesquisas originais publicadas

nos últimos exemplares do *Jornal de Pediatria [J Pediatr (Rio J)]*, periódico médico publicado pela Sociedade Brasileira de Pediatria.

#### 1. RELATO DE CASO

É um dos modelos mais simples de divulgação de observações clínicas. Conforme a finalidade do autor, é praticamente insubstituível. Presta-se para divulgar uma doença desconhecida ou pouco conhecida – divulgação inicial –, ou novas ideias sobre manifestações clínicas, diagnóstico, manejo ou reações adversas ao tratamento em doenças já conhecidas. Se no ano 2010 o corpo editorial de um periódico médico não teria interesse em publicar o relato de um caso de úlcera duodenal por *H. pylori*, uma vez que se trata de uma condição clínica bastante conhecida, o interesse nesta publicação certamente teria sido grande 23 anos antes, quando os primeiros casos estavam sendo descritos. No entanto, em 2010, a revista médica pode demonstrar interesse em publicar o relato de um caso resistente ao esquema tríplice tradicional para erradicação do *H. pylori* e que após aplicação de um esquema tríplice alternativo desenvolveu colite pseudomembranosa grave e foi a óbito.

O relato de caso tem a vantagem de que pode ser escrito em poucos dias. Rapidamente, encontra-se pronto para ser enviado para divulgação em congressos médicos ou em revistas científicas.

A história da Medicina é repleta de exemplos de relatos de caso que revolucionaram o conhecimento médico. Como exemplo, em 1953 Bickel e colaboradores publicaram uma série de casos de fenilcetonúria. Sugeriram que uma dieta pobre em fenilalanina iniciada nos primeiros meses de vida pode prevenir o retardo mental nos portadores deste erro inato do metabolismo. A fenilcetonúria era descrita desde 1934, mas não havia uma proposta de tratamento efetivo até 1953.

**Relato de caso no J Pediatr (Rio J):** Salvador S, Ribeiro R, Winckler MI, Ohlweiler L, Riesgo R. Neurotoxocaríase infantil com acometimento cerebral, cerebelar e periférico simultâneo: relato de caso e revisão da literatura. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):531-4.<sup>2</sup>

Professor Adjunto da Disciplina de Pediatria da Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR). Doutor em Medicina e Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Escola Paulista de Medicina (EPM)

---

## 2. ESTUDO TRANSVERSAL

É um modelo de pesquisa simples no seu delineamento, empregado para determinar incidências, prevalências, associação entre variáveis e até mesmo a acurácia de método de diagnóstico ou de rastreamento. Como exemplos, pode-se avaliar a incidência de infecções respiratórias no inverno em pré-escolares matriculados em uma creche, a prevalência de parasitoses intestinais em uma comunidade, a validade do anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA como teste de rastreamento para doença celíaca em um ambulatório de especialidade, a intensidade da atividade física em adolescentes normais, com sobrepeso e com obesidade.

O que se tem a fazer é um levantamento de dados. Após a seleção da amostra (sadios, portadores de alguma doença), aplica-se um questionário, ou se realiza algum exame complementar. Nem sempre são estudos meramente descritivos, com determinação de incidências e prevalências. Apesar da simplicidade no delineamento, este modelo de estudo permite a realização de análise estatística rica, às vezes da mais alta complexidade, inclusive com análise de regressão logística e multivariada. Por meio de avaliações cruzadas, permite estudar eventuais fatores de risco e diferenças sócio-biológicas entre os portadores e não portadores da característica ou do agravo que se busca pesquisar. Trabalha com o cálculo da razão de chance (*odds ratio* – OR) e, em alguns casos, da razão de prevalência (RP), calculada do mesmo modo que o risco relativo (RR).

Surpreendentemente, um estudo transversal pode ser retrospectivo, quando faz levantamento de dados de prontuários. Exemplos: revisão de prontuários dos pacientes internados com derrame pleural em um hospital ou em um município nos últimos três anos; revisão dos prontuários dos casos de hipotireoidismo congênito que frequentaram o ambulatório de endocrinologia pediátrica nos últimos 10 anos.

**Estudo transversal no J Pediatr (Rio J):** Steluti J, Martini LA, Peters BSE, Marchioni DML. Folato, B6 e B12 na adolescência: níveis séricos, prevalência de inadequação de ingestão e alimentos contribuintes. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):43-9.<sup>3</sup>

Romanelli MTN, Fraga AMA, Morcillo AM, Tresoldi AT, Baracat ECE. Fatores associados ao óbito em lactentes após eventos com aparente risco de morte (*apparent life-threatening event*, ALTE). *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):516-9.<sup>4</sup>

## 3. ESTUDO CASO-CONTROLE

Modelo de pesquisa de fácil execução, utilizado para avaliação de possíveis fatores de risco ou proteção. São comparados dois grupos: um grupo de portadores de um agravo de saúde (casos) e um grupo comparável de indivíduos não portadores do referido agravo (controles). A escolha dos participantes do grupo controle é um detalhe importante, na tentativa de que os dois grupos sejam razoavelmente homogêneos. Podem ser indivíduos da população geral (provenientes de condições sócio-ambientais semelhantes às do grupo de casos), ou parentes dos casos, ou portadores de uma doença

diferente da dos casos. É preenchido um questionário para cada participante, no qual se avaliam diversos potenciais fatores de risco do passado e presente. Calcula-se, então, a proporção de expostos aos fatores de risco ou proteção nos dois grupos.

Uma grande vantagem é a possibilidade de avaliar diversos potenciais fatores de risco ou proteção ao mesmo tempo. Outra vantagem é que permite o estudo de doenças raras (não haveria como encontrar um número razoável de portadores em uma amostra da população geral ou em uma comunidade), nas quais os portadores se encontram concentrados em centros de referência para estas doenças. Trabalha com o cálculo da razão de chance (*odds ratio* – OR), podendo atingir, conforme os objetivos e riqueza de resultados, alto nível de complexidade na análise estatística. Na maioria das vezes, os casos são obtidos de uma revisão retrospectiva de prontuários de um ambulatório ou hospital, situação que comumente gera um banco de dados com falhas de preenchimento, pela falta de planejamento prévio. Mas pode ser um estudo planejado com antecedência e adequada precisão metodológica.

Como exemplo, um pesquisador avalia em uma região metropolitana um grupo de adolescentes com doença inflamatória intestinal (casos) e outro grupo sem a doença (controles). Em seguida, avalia por questionário a exposição a diversos potenciais fatores de risco sócio-ambientais e biológicos do presente e do passado. Conclui que a doença inflamatória intestinal está associada a melhores condições de higiene ambiental e dos alimentos e menor exposição a infecções na infância.

**Estudo caso-controle no J Pediatr (Rio J):** Ramos CLJ, Barros HMT, Stein AT, Costa JSD. Fatores de risco que contribuem para envenenamento pediátrico. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):435-40.<sup>5</sup>

## 4. ESTUDO DE COORTE

Modelo de pesquisa de difícil execução, utilizado para avaliar possíveis fatores de risco ou de proteção (exemplo: a prática de atividade física melhora o lipidograma?) e também de métodos preventivos, tais como vacinas, ou o prognóstico de certas situações (exemplo: prematuridade extrema aumenta a chance de seqüela neurológica?). Um grande número de participantes forma uma coorte, que é acompanhada por algum tempo, meses, anos ou décadas. Dentro desta coorte, são divididos em dois grupos, os expostos e os não expostos à situação de risco ou proteção avaliada. Ao final, avalia-se a incidência dos desfechos (doença, seqüela, morte, etc.) nos dois grupos e o resultado é analisado estatisticamente. Geralmente, é um estudo prospectivo e o acompanhamento deve ser pelo tempo suficiente para que o desfecho possa se instalar em um número razoável de participantes.

Como exemplo, digamos que um pesquisador envolva todos os adolescentes matriculados no ensino médio de um

município em uma pesquisa para avaliar se depressão é fator de risco para suicídio. Aplica um questionário que permite classificar cada participante em depressivo ou não depressivo. Assim, a coorte inicial se divide em dois grupos: o dos depressivos e o dos não depressivos. São acompanhados prospectivamente e, ao final de cinco anos, constata-se que a ocorrência de suicídio e tentativa de suicídio foi significativamente maior entre os depressivos.

Destaca-se o fato de que não há como avaliar muitos fatores de risco ao mesmo tempo. Mesmo assim, pode ser grande a riqueza de dados colhidos nos grupos que se formam dentro da coorte. Trabalha-se com o cálculo do risco relativo (RR). É surpreendente o grande número de coortes pediátricas criadas no Brasil nas últimas duas décadas, de maneira que diversos estudos de coorte prospectivos estão sendo publicados ou em andamento.

**Estudo de coorte no J Pediatr (Rio J):** Lima MC, Dantas HF, Amorim RJM, Lira PIC. A restrição do crescimento fetal influencia a composição corporal na idade escolar? *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):29-35.<sup>6</sup>

Mota DM, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS. Avaliação longitudinal do controle esfinteriano em uma coorte de crianças brasileiras. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):429-34.<sup>7</sup>

## 5. ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Modelo de pesquisa de difícil delineamento, porém o mais confiável para a avaliação da eficácia e efetividade de métodos terapêuticos e profiláticos (exemplo: medicamentos, vacinas, dietas, técnicas fisioterápicas, psicológicas, cirúrgicas). Cada participante é submetido à randomização, ou seja, é alocado aleatoriamente (por sorteio) no grupo que recebe o tratamento A, ou o tratamento B (ou placebo), ou o C, caso sejam mais de dois grupos. A randomização gera duas vantagens principais: 1) aumenta a chance de ocorrer homogeneidade entre os grupos, que passam a ser semelhantes em relação às diversas variáveis sócio-demográficas e biológicas, frequentemente expostas na primeira tabela dos resultados; 2) elimina a possibilidade de alocação tendenciosa do pesquisador, que ocorreria se este tivesse a liberdade de escolher o grupo em que irá colocar cada participante (fenômeno que geraria vies de seleção e heterogeneidade entre os grupos).

No final, avalia-se nos grupos a incidência dos desfechos (cura, alívio, morte, seqüelas, reações adversas, etc.). Em seguida se faz a análise estatística, que geralmente não é de complexidade muito grande, o que contrasta com a grande complexidade logística na execução do trabalho. Trabalha-se com o cálculo do risco relativo (RR). Quando os grupos são devidamente homogêneos em relação às variáveis sócio-demográficas e biológicas, então a única diferença é o tipo de tratamento recebido em cada grupo. Caso ocorra diferença significativa (para melhor ou para pior) em algum desfecho analisado, esta diferença pode ser atribuída ao tipo de tratamento utilizado.

Mais um recurso para eliminar vieses de tendenciosidade consiste em tornar cego um dos lados (mascaramento), ou ambos, em relação ao tipo de tratamento aplicado. Tendenciosidade do pesquisador ao saber a que grupo pertence cada paciente é quando ele interpreta os desfechos subjetivos (exemplo: intensidade da dermatite, imagem da radiografia) de acordo com suas crenças preconceituosas (exemplo: quando acredita que o medicamento é favorável, tende a interpretar a resposta clínica como favorável nos pacientes que recebem a droga testada e desfavorável nos que recebem o placebo). Tendenciosidade do paciente ao saber se está recebendo a droga A, droga B, ou placebo, é quando tende a interpretar suas reações subjetivas de acordo com suas crenças preconceituosas sobre o efeito da droga testada (exemplo: quando acredita que o medicamento é benéfico, tende a interpretar seus sintomas como “boa evolução”, quando sabe que pertence ao grupo que recebe o medicamento, e como “má evolução”, quando sabe que está no grupo que não recebe a medicação). Sendo assim, um ensaio clínico randomizado pode ser duplo-cego (o pesquisador e o paciente estão cegos), cego (apenas o pesquisador, ou o paciente, está cego) ou aberto (tanto o pesquisador quanto o paciente estão conscientes sobre o tratamento que está sendo aplicado). É importante lembrar que nem sempre mascarar um dos lados é viável, ou necessário (exemplo: variáveis objetivas, como o valor da glicemia, não podem ser alteradas pela tendenciosidade do pesquisador ou do paciente; se o paciente é um recém-nascido prematuro, não há como ele ter consciência na UTI neonatal sobre estar no grupo que recebe oxigênio a 35% ou no grupo a 50%).

Como exemplo de 20 anos atrás, gestantes portadoras do vírus HIV foram randomizadas para participar do grupo tratado com AZT ou do grupo tratado com placebo. No final, constatou-se que a transmissão vertical do vírus HIV para os bebês foi significativamente menor no grupo cujas gestantes receberam AZT do que no grupo placebo.

Ensaio clínico não randomizados ainda são bastante executados e publicados. Seu nível de evidência deixa bastante a desejar e necessitam, no capítulo da discussão, diversas considerações sobre possíveis vieses sistemáticos.

**Ensaio clínico randomizado no J Pediatr (Rio J):** Gomes PB, Duarte MA, Melo MCB. Comparação da efetividade entre polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos e hidróxido de magnésio no tratamento da constipação intestinal crônica funcional em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):24-8.<sup>8</sup>

Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Comportamento dos antipiréticos ibuprofeno e dipirona em crianças febris. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):36-42.<sup>9</sup>

## 6. REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Os delineamentos acima são estudos primários, que visam de maneira original divulgar uma observação científica ou encontrar a resposta para uma hipótese. Estudos secundários são os que resumem ou condensam as informações dos

estudos primários: a) artigo de revisão; b) revisão sistemática; c) metanálise. Diretrizes e análises econômicas também são formas de pesquisas secundárias. Destacam-se, aqui, a revisão sistemática e a metanálise, por estarem hierarquicamente no topo da pirâmide das evidências científicas.

Caso algum pesquisador tenha o objetivo de avaliar quais as evidências que já existem sobre o efeito de antieméticos no tratamento da gastroenterite aguda em crianças, ele deverá fazer uma revisão sistemática. E revisão sistemática é muito mais do que uma simples leitura e revisão de alguns artigos sobre o efeito de antieméticos na gastroenterite em crianças. Revisão sistemática é a revisão de todas as publicações sobre o efeito de antieméticos na gastroenterite em crianças. Atualmente, há um formato padronizado e estruturado para redigir e apresentar revisões sistemáticas, bem como um periódico especializado na publicação deste tipo de pesquisa (*Cochrane Database Syst Rev*).

Uma revisão sistemática bastante abrangente pode culminar com a viabilidade de realizar uma metanálise. Metanálise é uma síntese estatística dos resultados numéricos de diversos estudos que avaliaram a mesma questão. Quando a revisão sistemática permitiu selecionar alguns estudos primários com metodologia razoavelmente parecida e que apresentam os resultados de modo similar, estes artigos irão compor a metanálise. Se a metanálise é composta por 11 artigos, e em cada um dos 11 artigos seus autores haviam trabalhado com tamanhos amostrais limitados (72 pacientes em um estudo, 23 em outro, 185 em outro, etc.), ao fazer a metanálise, o tamanho da mostra aumenta bastante, o que melhora o poder do teste estatístico de revelar o real efeito do objeto de estudo, reduzindo os desvios casuais para a direita ou para a esquerda. A metanálise, muito difícil para quem a executa, do ponto de vista de leitura é de compreensão mais fácil do que os estudos primários que a originaram. Portanto, ninguém deve se intimidar diante de uma metanálise.

Sendo assim, revisão sistemática e metanálise representam o topo da pirâmide da evidência científica sobre algum tema da área da saúde. Permitem as seguintes demonstrações: 1) está comprovado que o medicamento A é significativamente melhor (ou pior) do que o medicamento B (ou o placebo); 2) está comprovado que o medicamento A resulta em efeito

semelhante ao medicamento B (ou placebo); 3) até o momento, não foram feitas pesquisas suficientes para saber se o efeito do medicamento A é igual, melhor ou pior do que o medicamento B (ou placebo), sendo necessários mais estudos. Com todo este encorpado poder da revisão sistemática e metanálise, lamenta-se o fato de que muitos temas na área de saúde ainda não puderam passar pelo crivo deste tipo de pesquisa mais ampla.

**Revisão sistemática e metanálise em um periódico internacional:** DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:858-65.<sup>10</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenhalgh T. Como ler artigos científicos: fundamentos de medicina baseada em evidências – tradução Ananyr Porto Fajardo. 3. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2008.
2. Salvador S, Ribeiro R, Winckler MI, Ohlweiler L, Riesgo R. Neurotoxocaríase infantil com acometimento cerebral, cerebelar e periférico simultâneo: relato de caso e revisão da literatura. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):531-4.
3. Steluti J, Martini LA, Peters BSE, Marchioni DML. Folato, B6 e B12 na adolescência: níveis séricos, prevalência de inadequação de ingestão e alimentos contribuintes. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):43-9.
4. Romanelli MTN, Fraga AMA, Morcillo AM, Tresoldi AT, Baracat ECE. Fatores associados ao óbito em lactentes após eventos com aparente risco de morte (*apparent life-threatening event, ALTE*). *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):516-9.
5. Ramos CLJ, Barros HMT, Stein AT, Costa JSD. Fatores de risco que contribuem para envenenamento pediátrico. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):435-40.
6. Lima MC, Dantas HF, Amorim RJM, Lira PIC. A restrição do crescimento fetal influencia a composição corporal na idade escolar? *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):29-35.
7. Mota DM, Barros AJD, Matijasevich A, Santos IS. Avaliação longitudinal do controle esfíncteriano em uma coorte de crianças brasileiras. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):429-34.
8. Gomes PB, Duarte MA, Melo MCB. Comparação da efetividade entre polietilenoglicol 4000 sem eletrólitos e hidróxido de magnésio no tratamento da constipação intestinal crônica funcional em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):24-8.
9. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Comportamento dos antipiréticos ibuprofeno e dipirona em crianças febris. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):36-42.
10. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(9):858-65.