

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Editor: Álvaro Avezum

Uma visão geral de pesquisa clínica em estudos de hipertensão arterial sistêmica

Overview of clinical research in hypertension trials

Lígia Nasi Laranjeira¹, Rosana Nakamura¹, Hélio Penna Guimarães², Álvaro Avezum³

RESUMO

A pesquisa clínica pode ser dividida em duas categorias gerais: experimental e observacional, sendo que esta classificação é baseada na intervenção a qual o investigador submete ou não o sujeito de pesquisa.

Os estudos experimentais também podem ser subdivididos em dois: aleatorizados ou randomizados e não-randomizados.

Os estudos observacionais podem ser analíticos ou descritivos, sendo os analíticos caracterizados por um grupo de comparação (controle) distinto dos estudos descritivos que não o tem. Entre os estudos analíticos, os estudos de coorte realizam seguimento do sujeito a partir da exposição até o desfecho e os estudos de caso-controle trabalham retroativamente, seguindo o sujeito desde o resultado até a exposição.

Os estudos transversais são instantâneos, medem a exposição e o resultado em um único corte na linha do tempo. Os estudos descritivos, tais como os estudos de caso, não têm um grupo de comparação; nesse tipo de estudo, os investigadores não podem examinar associações, um fato frequentemente esquecido ou ignorado.

A associação de medidas, tais como o risco relativo (RR) ou odds ratio (OR), é o modo preferido de expressar os resultados, como, por exemplo, doentes *versus* saudáveis. Os intervalos de confiança em torno dessas medidas indicam a precisão desses resultados. A associação de medidas com intervalos de confiança revela a força, a direção, e uma escala plausível de efeito assim como a probabilidade de chances de ocorrência. Em contraposição, os valores de p referem-se somente a uma possibilidade.¹

INTRODUÇÃO

Inúmeros estudos atualmente publicados têm indicado relação inversa entre o conhecimento atual e o aprendido durante a graduação universitária. Atualmente, há uma necessidade de atualização do conhecimento por meio do uso crítico e consciencioso de artigos científicos.

Este estudo revisa conceitos básicos de pesquisa para o clínico, propiciando a leitura criteriosa, sistematizada e analítica dos artigos científicos e otimizando a prática clínica da medicina baseada em evidência.

Serão revistos conceitos de estudos descritivos, de coorte, de caso-controle, vieses e testes de seleção; ênfase também será direcionada para os estudos controlados aleatorizados (randomizados), sendo o último um modelo de eliminação de boa parte dos vieses de estudos observacionais.

CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA

A despeito de freqüentes discussões e críticas teóricas, ainda nos parece factível a proposição de uma simples hierarquia para categorizar a maioria dos estudos (figuras 1 e 2).

Dificuldade comum aos leitores faz-se pelo não relato por parte dos autores do tipo do estudo ou detalhes metodológicos suficientes para compreendê-lo; ainda se faz comum o incorreto rótulo da metodologia empregada. Exemplos incluem os estudos não-randomizados, controlados como sendo aleatorizados e rotulando estudos de coorte não-concorrentes como sendo estudos de caso-controle. O adjetivo caso-controle eventualmente (inapropriadamente) é aplicado em qualquer estudo com um grupo de comparação.¹

Recebido: 23/11/2006 Aceito: 14/12/2006

¹ Coordenadora de Estudos Clínicos da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

² Médico Assistente da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

³ Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Lígia Nasi Laranjeira. Divisão de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – 1º andar – Ibirapuera - 04012-909 - São Paulo – SP. Fone/fax: (11) 5085-4240. E-mail: ligianl@dantepazzanese.org.br

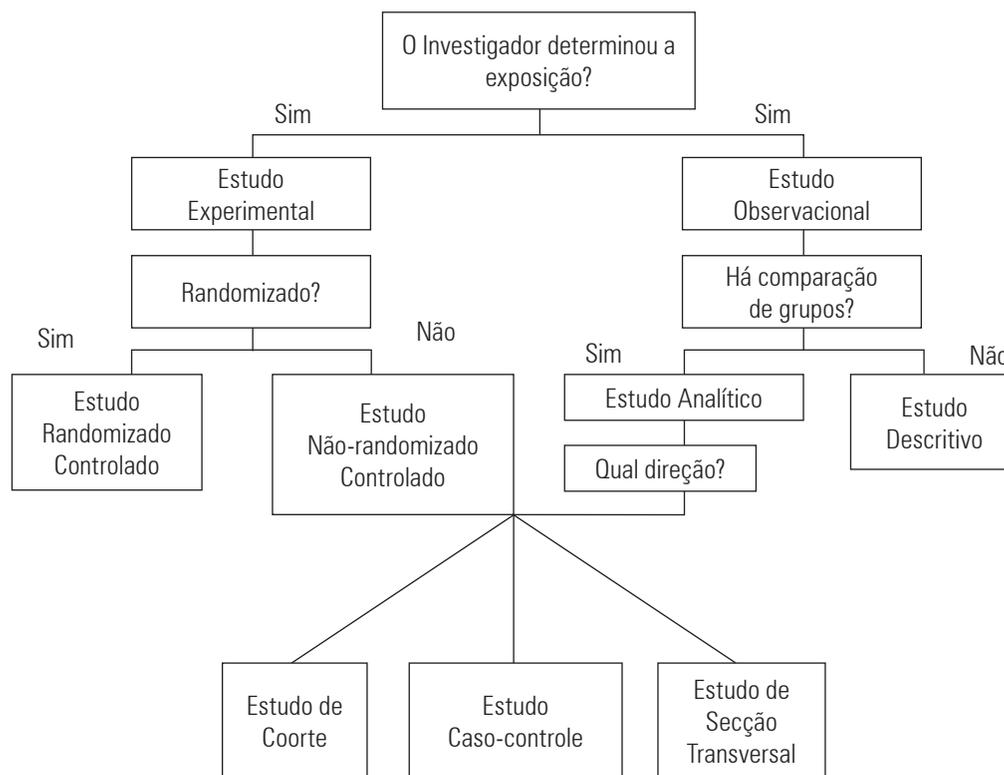


Figura 1. Algoritmo da classificação dos tipos de estudo clínico. Adaptado de Grimes, 2002



Figura 2. Distribuição dos estudos na literatura. Adaptado de Castro, 2001 e Goldenberg, 2002^{3,4}

A pesquisa clínica se classifica em dois grandes grupos: pesquisa experimental e observacional. A figura 1 mostra que alguém pode definir rapidamente o grupo de pesquisa notando a atribuição da exposição feita pelos investigadores, por exemplo, os tratamentos – ou se observarem prática clínica usual. Para estudos experimentais, necessita-se distinguir se as

exposições a que o sujeito foi submetido foram realizadas por método verdadeiramente aleatório (com o desconhecimento da atribuição pelos indivíduos envolvidos no estudo) ou se algum outro esquema de alocação foi utilizado.¹

Em se tratando de estudos observacionais, os quais dominam a literatura, a etapa seguinte é verificar se o estudo tem um grupo de comparação ou de controle. Se sim, o estudo é denominado analítico. Se não, é um estudo descritivo (figura 1). Com relação aos estudos analíticos, a orientação temporal necessita ser identificada: exposições e resultados em um único corte na linha do tempo determinam secção transversal. Um exemplo disso seria a presença de infarto agudo do miocárdio admitido em um hospital e sua relação com a hipertensão arterial prévia.

Se o estudo inicia com exposição, por exemplo, de hipertensão arterial sistêmica (HAS) – para determinação futura de infarto – então é julgado um estudo de coorte. Em contraposição, se os estudos analíticos começam com resultado, por exemplo, de infarto agudo do miocárdio - e retrospectivamente a exposição de hipertensão arterial – trata-se de um caso-controle.¹

O DELINEAMENTO DO ESTUDO É APROPRIADO PARA A QUESTÃO?

Começando pela base da hierarquia da pesquisa, os estudos descritivos são freqüentemente o primeiro foco de investimento

em uma nova área de pesquisa. Os investigadores realizam estudos descritivos para descrever frequência, história natural e possíveis determinantes de uma condição. Os resultados desses estudos demonstram o número de pacientes com doença ou com determinada condição com evolução do tempo, descrevem as características e o efeito e geram hipóteses sobre sua etiologia. Essas hipóteses podem ser avaliadas por meio de estudos analíticos ou randomizados controlados.¹

ESTUDO DE SECÇÃO TRANSVERSAL: UM RETRATO NO TEMPO

Eventualmente denominados análises de frequência ou prevalência, os estudos de secção transversal são realizados para examinar a presença ou a ausência da doença, além da presença ou ausência de uma exposição em um determinado momento. Assim, a prevalência, e não a incidência é o foco. Nesse cenário, o resultado e a exposição são verificados ao mesmo tempo (figura 3), com relação temporal não tão clara entre os dois. Por exemplo, suponhamos um estudo de secção transversal que encontra a obesidade como fato mais comum entre mulheres com hipertensão arterial do que sem hipertensão arterial. A cintura abdominal aumentada conduziu à hipertensão arterial? Ou as mulheres com hipertensão arterial tornaram-se involuntariamente inativas e então obesas? Esse tipo de pergunta não pode ser respondido em um estudo de secção transversal.¹

ESTUDO DE COORTE: OLHANDO À FRENTE NO TEMPO

Os estudos de coorte prosseguem em uma seqüência lógica: da exposição ao desfecho (figura 3). Os investigadores identificam um grupo com uma exposição de interesse e outro grupo ou grupos sem a exposição. Como exemplo, citamos a prevalência da hipertensão arterial em tabagistas, ou seja, há um grupo exposto

ao tabagismo e outro não. Os investigadores seguem então os grupos exposto e não-exposto à frente no tempo para determinar resultados (ainda considerando o exemplo acima). Se o grupo exposto desenvolve incidência mais elevada do resultado do que o grupo não-exposto, concluir-se-á a ocorrência de exposição associada a um risco aumentado do resultado. Dessa forma, os estudos podem ser realizados de duas formas: ou separam-se as coortes e o estudo ocorre no decorrer do tempo, ou pode-se "voltar ao passado", para seu início.

Em cada desenho metodológico escolhido, a coorte deve caminhar na mesma direção, entretanto, não necessariamente a partir de uma mesma data. Por exemplo, um investigador que deseja avaliar a prevalência de hipertensão em indivíduos com sobrepeso e de meia-idade, pode começar a partir da data atual. Nesse caso, todos os indivíduos expostos ao fator, ou seja, com sobrepeso e idade de 40 a 60 anos, e um outro grupo de indivíduos de mesma idade, porém com peso ideal, serão seguidos e observados por um tempo previamente estabelecido. Outro caminho, no entanto, seria pesquisar por uma base de dados o número de hipertensos e, depois, verificar entre os selecionados, quantos estavam com sobrepeso.

Uma terceira variação é o método ambidirecional; como o próprio nome determina, a coleta de dados se realiza em ambas as direções. Esse método é apropriado para fatores que têm resultados em curto e em longo prazo. Nesse exemplo, além de estudar a prevalência de hipertensão na população com sobrepeso, pesquisaria também a incidência de infarto agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral.¹

O estudo de coorte tem pontos positivos e negativos ou críticos: com a exposição identificada no princípio, pode-se supor que esta precedeu o resultado; os vieses de recordação são menos relevantes nesse estudo do que no estudo de caso-controle, propiciando o cálculo de verdadeiras taxas de incidência, riscos relativos, e risco atribuível. Entretanto, para estudos de eventos raros ou de eventos que levam anos para se desenvolver, esse tipo de delineamento pode ser lento para render resultados e torna-se excessivamente custoso.

ESTUDOS DE CASO-CONTROLE: PENSANDO RETROSPECTIVAMENTE

Os estudos de caso-controle são em geral retroativos aos eventos. Para clínicos, pensar nessa direção não é intuitivo e por essa razão os estudos de caso-controle são freqüentemente mal compreendidos. Começando com um resultado, tal como a doença, esse tipo de estudo retorna no tempo para verificar as exposições que puderam ter causado determinado resultado. Como mostrado na figura 3, os investigadores definem um grupo com o resultado (por exemplo, doença arterial periférica) e um grupo sem o resultado (controles). Por meio de revisões de prontuários, entrevistas ou outros meios, os investigadores

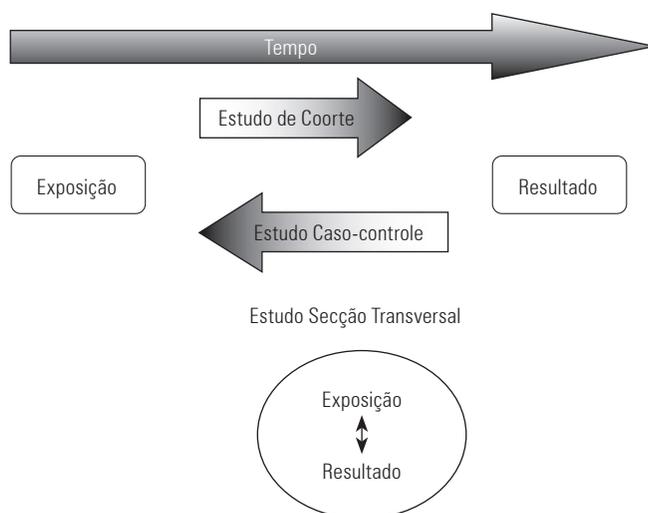


Figura 3. Direção temporal dos tipos de estudos. Adaptado de Grimes, 2002

verificam a prevalência (ou a quantidade) de exposição a um fator de risco - por exemplo, a hipertensão arterial, o tabagismo - em ambos os grupos. Se a prevalência da exposição for mais elevada entre os casos do que entre os controles, a exposição está associada a um risco aumentado do resultado.^{1,4}

Estudos de caso-controle são especialmente úteis para resultados raros ou que levam um longo tempo para se desenvolver, como é o caso das doenças cardiovasculares. Esses estudos requerem freqüentemente menos tempo, esforço, e custo do que os estudos de coorte.⁴

O ponto primordial dos estudos de caso-controle é a escolha de um grupo-controle apropriado: o grupo-controle deve ser o mais semelhante possível do grupo de casos, diferindo apenas pelo fato dos indivíduos não apresentarem doença a ser avaliada. Os controles devem ter os mesmos atributos, como idade, sexo, raça, grau de escolaridade, condição socioeconômica e outros fatores que possam estar relacionados com a exposição ou não à doença. A seleção dos controles deve ser independente da exposição a ser investigada. Quando os investigadores consideram um potencial grupo-controle, eles devem antecipar os vieses que eventualmente possam surgir, sendo esta a tarefa mais difícil do estudo.⁵⁻⁸

Como faltam denominadores no estudo de caso-controle, os investigadores não podem calcular a incidência, mas podem calcular a razão de chances (*odds ratio*), que se comporta como o risco relativo para os estudos de coorte, e é definida como o quociente entre a probabilidade de um determinado evento ocorrer e a probabilidade de não ocorrer. Quanto mais forte for a associação, medida pela razão de chances, maior será a probabilidade de haver relação causal entre o fator de exposição e a ocorrência de HAS. Além disso, pode ser calculado também o risco atribuível na população (RAP), que indica quantos casos de HAS seriam prevenidos se o fator de exposição estudado fosse eliminado²⁻⁷.

ESTUDOS NÃO-RANDOMIZADOS: PENÚLTIMO DELINEAMENTO?

Alguns estudos experimentais não alocam aleatoriamente os participantes para exposição - por exemplo, tratamentos ou estratégias de prevenção. Em vez de usar técnicas verdadeiramente aleatórias, os investigadores usam, freqüentemente, os métodos alternativos.

Após a atribuição de participantes aos grupos de tratamento, feita pelos investigadores, o modo como um estudo não-aleatorizado é realizado e analisado assemelha-se a um estudo de coorte. Os grupos exposto e não-exposto são seguidos no tempo para verificar a freqüência dos resultados. As vantagens de um estudo não-aleatorizado incluem o uso de um grupo-controle simultâneo e determinação uniforme dos resultados. Entretanto, vieses claros de seleção e aleatorização podem ocorrer.

ESTUDO CONTROLADO ALEATORIZADO OU RANDOMIZADO: O PADRÃO OURO?

O estudo controlado aleatorizado randomizado é uma metodologia bem definida de se evitar vieses de seleção e de confusão em pesquisa clínica. Esse delineamento aproxima-se ao dos estudos rigorosamente controlados em ciência básica. Assemelha-se ao estudo de coorte em diversas considerações, com a exceção importante de aleatorização dos participantes às exposições.

A característica dos estudos controlados aleatorizados é atribuição dos participantes às exposições puramente pelo princípio das possibilidades. Os estudos controlados aleatorizados reduzem a probabilidade de viés na determinação dos resultados, e garantem a similaridade de grupos para comparação de efeitos ou desfechos. Os critérios diagnósticos uniformes dos estudos para resultados e seu adequado "cegamento" reduzem a possibilidade de viés. Se projetado corretamente e executado sem desvios ou violações do protocolo, é provável que esteja livre de vieses e seja relevante para a determinação de desfechos, ainda que esse estudo seja pequeno ou de moderado efeito.⁹

No entanto, os estudos controlados aleatorizados também têm pontos de crítica: ao contrário do estudo observacional, esse tipo de estudo inclui somente os voluntários selecionados em rígidos e limitantes critérios de inclusão nem sempre passíveis de reprodutibilidade na prática clínica diária, limitando freqüentemente a validade externa do estudo. Outra limitação desse estudo pode ser a necessidade de exposição intencional a substâncias, por exemplo, novos fármacos ou excluir o sujeito a um tratamento, o que é inadequado às boas práticas clínicas e, por fim, podem também ser excessivamente caros, o que limita sua execução, exceto sobre patrocínio de agências de fomento à pesquisa ou indústrias farmacêuticas.

MEDIDA DOS RESULTADOS

FRAÇÕES

A identificação e a quantificação dos resultados são pontos-chave na pesquisa clínica, entretanto, sua terminologia instável freqüentemente confunde investigadores e leitores.

Ratio ou taxa é um valor obtido dividindo-se um número por outro. Esses dois números podem ser relacionados ou não-relacionados. Essa característica de ligação do numerador com o denominador divide as taxas em dois grupos: aquele em que o numerador é incluído no denominador - por exemplo, taxa e proporção - e aquele em que o numerador não é incluído no denominador. Uma taxa mede a freqüência de um evento na população. O numerador (resultado) de uma taxa deve ser contido no denominador (risco do resultado). Embora todas as razões caracterizem um numerador e um denominador, as taxas têm duas características diferenciadas: o tempo e um multiplicador. As taxas indicam o tempo durante o qual os resultados ocorrem, e um multiplicador, geralmente para uma base dez, faz render

números inteiros. Um exemplo seria uma taxa da incidência, indicando o número de casos novos da doença em uma população de risco acima de um intervalo definido do tempo, por exemplo, 5 mil casos de infarto por 100 mil pessoas por ano.

A proporção é usada, freqüentemente, como sinônimo de taxa, mas não tem um componente do tempo. Como uma taxa, a proporção deve ter o numerador contido no denominador. Desde que o numerador e o denominador tenham as mesmas unidades, estas se dividem, deixando a quantidade sem dimensões; um número sem unidades. Um exemplo de proporção é a prevalência - por exemplo, dez entre cem pessoas correm o risco de ter hipertensão arterial. Esse número indica quantos indivíduos de uma população em risco têm uma determinada condição em um momento particular (aqui, 10%). Desde que a documentação do tempo excedente dos casos novos não esteja envolvida, a prevalência é considerada mais adequada em uma proporção do que em uma taxa.

MEDIDAS DA ASSOCIAÇÃO

O risco relativo (RR) é a freqüência do resultado no grupo exposto dividido pela freqüência de resultado no grupo não-exposto. Se a freqüência do resultado for a mesma em ambos os grupos, o RR é 1,0, não indicando associação entre a exposição e o resultado. Em contraposição, se o resultado for mais freqüente naqueles expostos, o RR será maior que 1,0, implicando em risco aumentado associado à exposição. Inversamente, se a freqüência da doença é menor entre o grupo exposto, então o RR será menor que 1,0, implicando um efeito protetor.

O RR pode também ser calculado por corte transversal, coorte e estudos controlados aleatorizados. Nesses cenários de doença, o RR é a relação das probabilidades em favor da doença na exposição *versus* aquele grupo não-exposto.

O intervalo de confiança (IC) reflete a precisão dos resultados do estudo. O intervalo fornece uma escala de valores para uma variável, tal como uma proporção, RR, ou *odds ratio* (OR), que tem uma probabilidade específica de conter o verdadeiro valor para toda a população da qual a amostra do estudo foi retirada.

Embora 95% dos IC sejam os mais comumente usados, outros valores de IC tais como 90% podem ser empregados. Esses valores são determinados também de uma forma não sistemática, a despeito de sua fundamentação não totalizada. Convém citar apenas que, quanto mais largo o IC tolerado, menor a precisão do resultado, e vice-versa.

CONCLUSÃO

Compreender qual metodologia deve ser empregada a um estudo é o pré-requisito à leitura crítica de seus resultados. A pesquisa clínica pode ser dividida em experimental e observacional; os estudos observacionais são em seguida categorizados como aqueles com e sem grupo de comparação. Apenas aos estudos com grupos de comparação são reservadas as possibilidades de avaliar associações causais possíveis, um fato comumente esquecido ou ignorado. Resultados dicotômicos de estudos deveriam ser relatados como medidas de associação aos intervalos de confiança.

REFERÊNCIAS

1. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359(9300):57-61.
2. Castro AA. Projeto de Pesquisa (parte III – Tipo de estudo). São Paulo: 2001, cap 5. <<http://www.evidencias.com/planejamento>>.
3. Goldenberg S, Guimarães CA, Castro AA. Elaboração e Apresentação de Comunicação Científica. São Paulo, 2002-2006. <<http://www.metodologia.org>>.
4. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002;359(9304):431-4.
5. Berwanger O, Avezum A. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial II. Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção. *Rev Bras Hipertens* 2004;11(1):119-23.
6. Medeiros MMC, Ferraz MB. Pergunta principal do estudo / Conceitos básicos em epidemiologia clínica / Tipos de desenhos de estudo. *Rev Bras Reumatol* 1998;38(2):109-14.
7. Haddad N. Delineamento de estudos analíticos. In: Haddad N. *Metodologia de estudos em ciências da saúde: como planejar, analisar e apresentar um trabalho científico*. São Paulo: Editora Roca, 2004. pp.39-70.
8. Avezum A. Cardiologia baseada em evidências I. Princípios, racionalidade e aplicações de uma nova prática cardiológica e análise crítica da literatura. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(1):5-11.
9. Guimarães HP, Smith P, Piegas I, Rossi JM, Avezum A. Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular? *SOCERJ* 2003;16(4):239-43.