

---

**Estratégias no planejamento e condução de estudos não aleatórios na cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial**  
**Issues in the planning and conduct of non-randomised studies in oral and maxillofacial surgery**

---

ANDRÉ TAKAHASHI<sup>1</sup>  
MAURÍCIO ZARDO<sup>2</sup>  
ÉLIO HITOSHI SHINOHAR<sup>3</sup>  
ROGÉRIO MIRANDA PAGNONCELLI<sup>4</sup>

**RESUMO:** Esse artigo aborda e discute tópicos relacionados ao planejamento e implementação de estudos clínicos não aleatórios nas pesquisas em cirurgia bucomaxilofacial. Uma série de casos bem conduzida é apropriada para demonstrar a segurança de uma intervenção cirúrgica. O desenho de uma série de casos envolve o estabelecimento de uma intervenção definida a um grupo de pacientes com o objetivo de descrever os resultados finais do tratamento, incluindo complicações do tratamento. Não há um procedimento alternativo que serve como controle. O aspecto chave consiste em assegurar o arrolamento de todos os pacientes elegíveis e obter uma amostra suficientemente ampla para permitir uma estimativa precisa e válida dos riscos de complicações. Complicações pós-operatórias devem ser claramente definidas e plenamente documentadas durante um período pré-definido de seguimento do paciente e a perda de seguimento deve ser minimizada.

---

<sup>1</sup>Doutorando em Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilofacial – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre RS.; Professor Assistente de Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilofacial – Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG – Ponta Grossa – PR - Rua Júlio de Castilho 823 apt 18 - Ponta Grossa – PR 84010-220 - drwstk@usp.br

<sup>2</sup>Professor Adjunto de Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilofacial – Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG – Ponta Grossa- PR

<sup>3</sup>Professor Doutor de Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilofacial – Universidade de São Paulo – USP – São Paulo -SP

<sup>4</sup>Professor Doutor de Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilofacial – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre – RS

Estudos comparativos são necessários para demonstrar a efetividade do tratamento. Se um estudo controlado aleatório não é viável, um desenho observacional como estudos coorte ou um estudo caso-controle devem ser considerados. Em um desenho observacional, a decisão do tratamento é feita pelo cirurgião. Em um estudo caso-controle, os pacientes são selecionados baseados nos resultados de seus tratamentos ou tipo de exposição, registrados retrospectivamente. Em um estudo coorte, grupos de pacientes são selecionados baseados em seus tratamentos e são seguidos pelos seus resultados. Existem inúmeras variações. Os dados podem ser coletados prospectivamente ou retrospectivamente; grupos de comparação podem ser concorrentes ou não concorrentes, ou estudados em diferentes lugares. O desenho ideal é adaptado à questão clínica e a configuração da pesquisa, considerando a respectiva força metodológica e fragilidade das opções disponíveis. A força do estudo observacional é a sua proximidade da prática clínica diária. As limitações são as possibilidades de vários vieses e fatores de confusão. Apesar dos muitos desafios para a validade interna de estudos não-aleatórios em cirurgia bucomaxilofacial, é possível a utilização de tais desenhos para fornecer respostas razoavelmente válidas a questões clinicamente importantes.

**Palavras chaves:** Cirurgia Bucomaxilofacial; pesquisa clínica; desenho de estudos; estudos não-aleatórios; séries-de-casos; estudo coorte.

**ABSTRACT:** This paper discusses topics related to the planning and implementation of non-randomised clinical studies in oral and maxillofacial surgery. A well-conducted case-series is appropriate to demonstrate the safety of a surgical intervention. The case-series design involves the provision of a defined intervention to a group of patients with the ultimate objective of describing the final outcome, including such occurrences as complications. There is no alternative procedure serving as a control. The key aspects are to ensure enrolment of all eligible patients and to obtain a sufficiently large sample size to allow precise and valid estimation of complication risks. Targeted complications should be clearly defined and fully documented during a pre-defined follow-up period. Loss to follow-up should be minimised.

Comparative studies are required to demonstrate treatment effectiveness. If a randomised controlled trial (RCT) is not feasible, an observational design such as a cohort or a case-control study should be considered. In observational designs, the treatment decision is made by the surgeons. In a case-control study, patients are selected based on their outcomes and

their treatment or exposure status is recorded retrospectively. In a cohort study, groups of patients are selected based on their treatment and are followed for outcomes. There are numerous variations. Data can be collected prospectively or retrospectively; comparison groups may be concurrent or non-concurrent, or studied at different locations. The optimal design is tailored to clinical questions and research settings, while keeping in mind the respective methodological strengths and weaknesses of available options. The strength of the observational study is its proximity to daily clinical practice. The limitations are the possibility of numerous biases and confounding factors. Despite many challenges to the internal validity of non-randomised studies in orthopaedics surgery, it is possible to use such designs in order to provide reasonably valid answers to clinically important questions.

**Key-words:** Oral and maxillofacial surgery; Clinical research; Study designs; Non-randomised studies; Case-series; Cohort study.

## INTRODUÇÃO

Há um crescente interesse na aplicação de abordagens baseadas em evidências na Cirurgia Bucomaxilofacial. A prática da Odontologia baseada em evidências é um processo pelo qual a decisão de tratamento é feita baseada na combinação da experiência clínica com a melhor evidência científica avaliada em estudos clínicos e, a preferência do paciente<sup>1</sup>. A evidência científica de uma pesquisa foi classificada em níveis de I a V, onde os estudos de nível I são os de maior força de evidência e os de nível V os de menor (Tabela 1)<sup>2</sup>. Autores<sup>3</sup> demonstraram que dos artigos publicados nas principais revistas da especialidade, 40% são de nível IV e 50% de nível V (sem evidência); 2% são de nível II e 8% de nível III, não encontraram nenhum artigo 0% de nível I. Esse estudo demonstrou que 90% dos artigos publicados nas principais revistas internacionais de cirurgia bucomaxilofacial tem baixo nível de evidência e consistem em séries-de-casos, relatos de casos, estudos animais, estudos laboratoriais, notas técnicas, artigos tutoriais e artigos de revisão. Isso reflete a peculiar dificuldade de desenvolver estudos aleatórios-controlados na área cirúrgica em geral. A maior dificuldade na realização desses estudos é a alocação aleatória dos pacientes, o tamanho da amostra e os custos também são outros fatores que dificultam e inviabilizam a execução desse desenho de estudo.

Quando um estudo aleatório-controlado não é praticável, os pesquisadores podem considerar como alternativa os desenhos de pesquisa não-aleatórios. A seguir descreveremos as chaves metodológicas relacionadas às estratégias para o planejamento e implementação de estudos clínicos não-aleatórios e as ameaças para a validade de seus resultados.

Tipos de estudo				
	Estudos terapêuticos – que investigam os resultados de tratamentos	Estudos prognósticos – investigam os resultados da doença	Estudos diagnósticos – investigam os testes diagnósticos	Análise de decisão e econômica – desenvolvem um modelo de decisão ou modelo econômico
Nível I	1. Estudos aleatórios (a) diferença estatisticamente significativa (b) diferença não estatisticamente significativa mas próxima ao intervalo de confiança 2. Revisão sistemática <sup>b</sup> de estudos aleatórios de nível I (e os estudos são homogêneos)	1. Estudos prospectivos <sup>a</sup>  2. Revisões sistemáticas <sup>b</sup> de estudos nível I	1. Teste de critérios diagnósticos anteriormente desenvolvidos em pacientes consecutivos (com uma referência aplicada como “padrão ouro”)  2. Revisões sistemáticas <sup>b</sup> de estudos nível I	1. Sensibilidade clínica dos custos e alternativas; valores obtidos de muitos estudos; com análise de sensibilidade multifatorial  2. Revisões sistemáticas <sup>b</sup> de estudos nível I
Nível II	1. Estudos coorte prospectivos <sup>c</sup>  2. Pobre qualidade de Estudos aleatórios	1. Estudos retrospectivos <sup>d</sup>  2. Controle não –tratados de um estudo aleatório	1. Desenvolvimento de critério de diagnóstico em pacientes consecutivos (com uma referência “padrão ouro”)  2. Revisão sistemática <sup>b</sup> de estudos nível II	1. Sensibilidade clínica de custos e alternativas; valores obtidos de estudos limitados; com análise de sensibilidade multifatorial 2. Revisão sistemática <sup>b</sup> de estudos nível II

	controlados (ex <80% seguimento) 3. Revisão sistemática (a) estudos nível II (b) estudos nível I não-homogêneos	controlado  3. Revisão sistemática <sup>b</sup> de estudos nível II		
Nível III	1. Estudos caso-controle <sup>e</sup>  2. Estudos coorte retrospectivos 3. Revisão sistemática de estudos nível III		1. Estudos de pacientes não-consecutivos; sem um "padrão ouro" aplicado  2. Revisão sistemática de estudos nível III	1. Análise baseada em alternativas limitadas e custos; e pobre estimativa 2. Revisão sistemática de estudos nível III
Nível IV	Série de casos (grupo controle histórico ou ausente)	Série de casos	1. Estudo caso-controle 2. Pobre padrão de referência	Estudos sem análise de sensibilidade
Nível V	Opinião de especialista	Opinião de especialista	Opinião de especialista	Opinião de especialista

<sup>a</sup> Todos os pacientes foram inscritos no mesmo ponto de suas doenças (exceto coorte) com  $\geq$  80% de seguimento dos pacientes inscritos  
<sup>b</sup> A combinação de resultados de dois ou mais estudos prévios  
<sup>c</sup> Pacientes comparados com grupo controle, no mesmo tempo dos pacientes tratados na mesma instituição  
<sup>d</sup> Pacientes com um resultado particular "caso" diferente do grupo

## Desenho dos estudos

Um esquema dos principais estudos clínicos de intervenções cirúrgicas é apresentado na Figura 1. Nesse texto usaremos o termo "investigação" em sentido amplo sem apontar um desenho de estudo em particular.

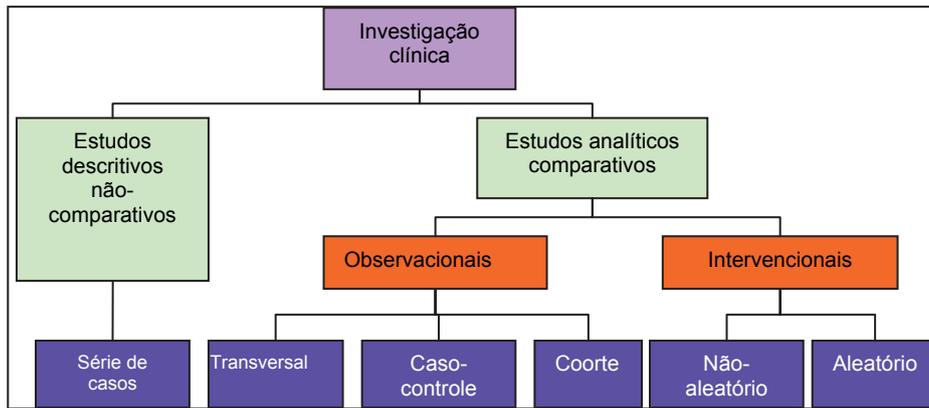


Figura 1 - Classificação dos desenhos de estudos mais utilizados.

Na definição de desenhos adequados de investigações, o primeiro passo é definir se a intervenção de interesse está sendo comparada com uma ou mais intervenções. Se não há grupo de comparação envolvido, o estudo é “investigação não-comparativa”. Investigações não comparativas também são referidas como “estudos descritivos” porque seu principal propósito é descrever experiências com abordagens de tratamentos novos ou complexos. Eles são usados para documentar a segurança da intervenção e seus resultados são usados para gerar hipóteses sobre a efetividade do tratamento. Estudos descritivos ligam o desenvolvimento de abordagens (terapias ou técnicas) às pesquisas clínicas e, mais tarde, às práticas clínicas. O desenho clínico mais comum de estudos descritivos é a “série-de-casos”. Uma série-de-casos descreve casos clínicos comuns. Outros termos podem ser encontrados como teste de manipulação, documentação de séries. Por exemplo: baseado em uma série de casos foram<sup>4</sup> avaliados a estabilidade pós-cirúrgica da osteotomia Le Fort I com fixação interna anterior, sem fixação posterior no pilar zigomaticomaxilar e os resultados foram documentados prospectivamente imediatamente após a cirurgia nos tempos de 42,1 dias e 14,8 meses em média. A série de casos deve ser distinguida dos “relatos de caso” que geralmente descrevem um caso incomum, extremo, desordens ou complicações raras e incluem um número limitado de pacientes (geralmente menos que 10).

Investigações comparativas são chamadas “estudos analíticos” porque seu principal objetivo é fazer inferências sobre a efetividade de duas ou mais intervenções. Eles são usados geralmente para testar hipóteses específicas de pesquisa. Se as intervenções são claramente definidas e padronizadas, então a investigação é mais experimental na

natureza e o termo “ensaio” (*trial*) é usado. Ensaio aleatório geralmente compara intervenções bem definidas e controladas e são denominados “ensaios aleatórios controlados” (*Randomized Controlled Trials*). O grau que a intervenção cirúrgica é controlada varia entre os ensaios. A terminologia “estudos experimentais” (*experimental study*) é geralmente usada para ensaios controlados para ressaltar sua similaridade com experimentos de laboratório. Na maioria dos casos, entretanto as intervenções cirúrgicas já não estão mais em fase experimental quando há avaliação em um “ensaio controlado”. Em ensaios controlados não-aleatórios o desenho assemelha-se ao do ensaio clínico aleatório controlado em todos os aspectos, exceto pela alocação aleatória do grupo de tratamento.

Investigações em cirurgia bucomaxilofacial geralmente usam dados que são obtidos de prontuários ou são coletados prospectivamente sem intervir na decisão do processo de tratamento. Nesses estudos, o tipo de tratamento é decidido de acordo com o padrão de abordagem clínica, (que é a interação entre o paciente, o dentista e outros fatores) e não pelo protocolo do estudo, os pesquisadores do estudo não têm controle sobre a intervenção e apenas observam o que os cirurgiões estão fazendo. Tais desenhos de estudo são chamados “estudos observacionais”. A vantagem dessa abordagem é que os resultados do estudo são o mais perto daqueles obtidos na prática clínica diária. Ao mesmo tempo esses estudos são significativamente limitados na extensão das conclusões válidas que podem alcançar sobre a efetividade do tratamento. Dois principais desenhos de estudos observacionais são: estudo coorte e estudo caso-controle.

Estudos coorte (sinônimos com estudos de incidência, estudos longitudinais, estudos de seguimento *follow-up*) acompanham grupos de pacientes por um determinado tempo em seqüência para observar e comparar a ocorrência/incidência ou medir resultados específicos. O desenho de coorte mais comum é a comparação de dois grupos concorrentes de tratamentos para uma mesma situação clínica. Há, entretanto, muitas variáveis que podem influenciar consideravelmente nas questões clínicas: disponibilidade dos dados, questões éticas e logísticas. Informações sobre os pacientes, exposições a tratamentos e resultados podem ser coletados prospectiva ou retrospectivamente. O último é baseado em uma revisão retrospectiva dos dados históricos dos prontuários e outras origens de informações. Por exemplo, num estudo

coorte retrospectivo<sup>5</sup> foi avaliada as características de caninos mandibulares que sofreram transmigração, num outro estudo retrospectivo os resultados do tratamento não cirúrgico de fraturas condilares foram avaliados. A análise pode ser comparativa entre dois grupos de tratamento que podem ser concorrentes, quando ambos os grupos forem tratados no mesmo período ou não concorrentes, quando são tratados em períodos diferentes. Quando os cirurgiões estão convictos sobre o benefício do novo tratamento, pode ser difícil obter um grupo controle concorrente. Em tais casos dados históricos podem ser obtidos para o grupo controle. Finalmente, grupos de estudos podem também serem documentados por diferentes cirurgiões em diferentes clínicas. Um grupo de cirurgiões ou clínicas pode aplicar um tipo de tratamento e o outro grupo aplica a intervenção controle. Entretanto, estudando grupos em diferentes lugares e em diferentes tempos o estudo se torna mais fraco, pois os resultados podem ser atribuídos ao tempo, fatores relacionados à clínica e ao cirurgião além das intervenções sobre a investigação. A força do estudo de coorte depende, sobretudo, da disposição de uma comparação direta de dois tratamentos em grupos similares. Finalmente, comparando resultados de uma intervenção com as que foram previamente publicadas na literatura (isso é algumas vezes referida como “controle da literatura”) é uma comparação de validade limitada.

A maior limitação dos estudos coorte é que o grupo de pacientes sendo comparado pode diferir nas características básicas importantes para o resultado. Essas características, que podem influenciar os resultados são referidas como confundidores. Isso pode resultar em uma situação onde diferentes resultados são atribuídos ao efeito do tratamento, quando tais diferenças são na verdade os resultados de outro fator (confundidor). Para reduzir o impacto dos confundidores os pesquisadores devem obter informações sobre as variáveis confundidoras e usar vários desenhos e abordagens estatísticas para ajustar seus resultados minimizando os efeitos de confusão. Estudos coorte e ensaios controlados não aleatórios têm desenhos similares e diferem principalmente na consideração para a extensão do controle dos estudos de intervenção. O termo “estudo coorte” é frequentemente usado para descrever um ou outro.

Estudos caso-controle comparam pacientes com alguns resultados definidos com um grupo controle de pacientes sem tais resultados. Informações sobre exposição (ex. tratamento) são então coletadas retrospectivamente. Estudos caso-controle podem ser usados para

investigar resultados raros bem como avaliar falhas no tratamento ou ocorrência de complicações raras, eles são incomuns na investigação da efetividade do tratamento. São mais usados para investigar fatores de risco para ocorrência de complicações. Num estudo caso-controle<sup>7</sup> que investigou osteoartrose após fratura de côndilo a gravidade da fratura do côndilo foi determinante no desenvolvimento dessa complicação. Estudos caso-controle são de curta duração por sua natureza retrospectiva. Entretanto, Eles são sujeitos para diferentes tipos de viés, em particular aqueles relacionados à escolha do grupo controle e a limitação da coleta de dados retrospectivos.

### **Série-de-casos é apropriada para documentar a segurança da intervenção**

O principal objetivo da “série-de-casos” é demonstrar a segurança de um determinado tratamento. O estudo deve demonstrar que complicações sérias e eventos adversos não ocorrem, ou ocorrem com uma baixa e aceitável frequência. A segurança pode ser detectada sem recorrer a um grupo controle, uma série-de-casos bem conduzida é aquela em que o pesquisador assegurou que a aleatoriedade e a origem sistemática de erro são limitadas e que os resultados consistem em uma representação válida da população alvo. Os passos importantes para condução de uma série-de-casos são as seguintes:

#### **Especificar a questão clínica no objetivo do estudo**

Todos os estudos clínicos devem estipular objetivos. Para a série-de-casos, a questão clínica a ser respondida deve incluir a população alvo definida por critérios de inclusão e critérios de exclusão, o tratamento que deve ser aplicado, e os resultados a serem avaliados. Por exemplo, pacientes adultos com fraturas de côndilo tratados de maneira conservadora para determinar as complicações de tratamento.

#### **Integridade dos documentos de inclusão dos pacientes**

Um dos mais importantes aspectos metodológicos para a série-de-casos é a validade externa. O pesquisador deve assegurar que os resultados de uma série-de-casos aplicam-se a população alvo definida pelos critérios de inclusão e exclusão e que nenhum paciente elegível seja ignorado. A integridade de inclusão de pacientes dentro do estudo pode

ser melhorada pelo arrolamento de casos prospectivos o que é mais confiável que somente revisar os casos retrospectivos. Sempre que possível, medidas devem ser adotadas a cada local do estudo e a lista de pacientes checada e identificar todos os pacientes potencialmente elegíveis. Isso geralmente é alcançado por um estudo com o pessoal no local como, por exemplo, um estudo com as enfermeiras. A documentação sistemática prospectiva de todos os pacientes elegíveis incluindo um mínimo de informações anônimas deve ser usada em todos os estudos série-de-casos prospectivos. Essas informações reservam exploração de diferenças entre os pacientes que receberam a intervenção estudada e aqueles que não, bem como explorar as diferenças entre os pacientes participantes e não participantes.

Em uma abordagem controlada, todos os pacientes definidos por critério de inclusão devem receber a intervenção alvo. Em uma abordagem observacional, entretanto, os cirurgiões escolhem a alternativa de tratamento. Em cada situação a verdadeira população alvo é definida por indicações específicas para receber a intervenção em estudo, esses fatores de indicação devem ser objetivamente definidos e registrados, pois pode haver diferenças entre as intervenções, clínicas e cirurgiões.

### **Tamanho da amostra**

Para se afirmar verdades válidas para determinadas população não é necessário estudar todos os indivíduos dessa população, o que seria inviável. Felizmente para se chegar a uma validade razoável do estudo uma estimativa precisa dos valores populacionais pode ser derivada de amostras representativa dos pacientes. As amostras têm de ser de tamanho suficiente para limitar o efeito de variações aleatórias na precisão da estimativa. Para estimar a necessidade do tamanho da amostra o pesquisador deve ter uma idéia sobre a frequência dos resultados e o nível de precisão desejado.

O tamanho da amostra depende do erro aleatório inerente a qualquer investigação amostral. Amostras grandes, erros pequenos; amostras pequenas erros grandes. Outro fator que influi decisivamente no tamanho da amostra é a magnitude do efeito, ou seja, quanto maior for a diferença entre o que se compara menor será a amostra, e quanto menor for essa diferença maior será a amostra.<sup>8</sup>

A amostra confiável deve refletir a população alvo, e o tamanho dessa amostra deve ser tal que limite os erros de aleatoriedade para que se chegue a conclusões válidas. Há diversas maneiras de se calcular o número ideal de pacientes de uma amostra para se chegar a conclusões válidas. Algumas variáveis do estudo devem ser consideradas nessa estimativa.

### **Todas as complicações e eventos adversos devem ser documentados**

Os resultados a serem avaliados devem ser claramente definidos de modo que não haja ambigüidade na definição dos casos nos quais os resultados ocorrerem. O protocolo do estudo deve listar as complicações esperadas, distinguidas como intra e pós-operatórias. Algumas complicações são bem conhecidas e definidas (ex: infecção de ferida, definida por critérios como do centro de prevenção e controle de doenças), mas outros tipos de complicações geralmente permanecem mal definidas (ex: não há definição uniforme do atraso no reparo e da não união de fraturas), os pesquisadores devem sustentar e justificar a definição usada em seu estudo.

O tempo que ocorre a complicação também é importante, e o protocolo do estudo deve especificar o tempo de acompanhamento pós-operatório dos pacientes. Por exemplo, a diferença entre uma janela de 6 e 12 meses pode não ter significado na validade do risco estimado para a ocorrência de uma complicação esperada nos primeiros 3 a 4 meses. Entretanto, o tempo de seguimento maior pode ter um impacto na validade da estimativa de ocorrência de complicações tardias.

Séries-de-casos são retrospectivas quando os dados sobre os pacientes e resultados já foram coletados quando o estudo se inicia, bem como quando eles são baseados em revisões de registros médicos. Eles são prospectivos quando os pacientes são acompanhados depois de iniciar o estudo para coletar dados necessários. Série-de-casos prospectivos bem documentados tem vantagens sobre as retrospectivas, pois dão a possibilidade de um controle ativo do pesquisador sobre a integridade dos eventos de registro e documentação, algo que é impossível em uma abordagem retrospectiva.

## **Análise de dados e registro dos resultados**

Complicações de tratamento geralmente são relatadas por tabulação e classificação de acordo com seus níveis de gravidade (“médio”, “moderado”, “grave”) e na sua relação com o tratamento (“definitivo”, “provável”, “possível”, “não-relatado”). A ocorrência de uma complicação grave relacionada a um tratamento definitivo pode indicar a interrupção do estudo. Para eventos menos graves, o número de complicações observadas (geralmente nos casos de ausência) tem um valor limitado sem considerações cuidadosas do número de pacientes “de risco” em qualquer tempo específico do tratamento.

O termo mais usado “taxa de complicação” é o número cumulativo de complicações num determinado tempo. Considerando que não se perca nenhum paciente durante o seguimento, os riscos de complicações são simplesmente calculados como o número de complicações relativas ao número de pacientes tratados. Por exemplo, um trabalho<sup>9</sup> avaliou as complicações cirúrgicas após tratamento aberto para fraturas do côndilo mandibular. Um total de 178 pacientes com fraturas unilaterais do côndilo mandibular foi incluído nesse estudo; 85 receberam o tratamento fechado e 93 o tratamento aberto. Os pacientes foram avaliados até 3 anos após o tratamento. Houve poucas complicações intra ou pós-operatórias. Com 6 semanas 17,2% dos pacientes tratados por redução aberta tinham algum problema no nervo facial que foi resolvido após 6 meses; 7,5% apresentaram cicatriz. O tempo de seguimento do paciente, importante nesse estudo prospectivo, variou desde o momento da cirurgia até 3 anos após. Complicações como infecção e hemorragias são registradas nos períodos iniciais do estudo. Para complicações tardias o período de seguimento é crítico, enquanto que a avaliação da remodelação do côndilo um curto período de seguimento é insuficiente. A perda de seguimento dos pacientes nesse tipo de estudo pode ser alta e há necessidade de ajustes. É importante registrar o tempo de seguimento para cada paciente bem como o tempo de ocorrência da complicação do tratamento. Se o período de observação é conhecido para cada paciente, incluindo aqueles que perderam o seguimento e se o tamanho da amostra é suficientemente grande, é possível aplicar métodos estatísticos mais avançados e derivar estimativas mais corretas do risco de complicações de tratamento.

## **Outros propósitos da série de casos**

Geralmente o objetivo da investigação é testar uma hipótese do que é “melhor” ou “pior” para o paciente com o tratamento investigado. O estabelecimento dessas hipóteses implica numa comparação com um tratamento controle, idealmente no desenho de estudos clínicos aleatórios controlados. Quando o estudo aleatório controlado não é viável, desenhos comparativos não-aleatórios devem ser considerados. Veremos a seguir os principais ensaios metodológicos principais de desenhos não-aleatórios com foco específico no estudo de coorte. Estudos coorte são mais expostos a viés que estudos aleatórios controlados. Os pesquisadores devem estar cientes desse potencial de viés e estar certos que eles podem limitar a validade dos resultados<sup>10</sup>. O principal passo para desenhos comparativos não-aleatórios são descritos abaixo.

## **Especificidade da questão clínica no objetivo do estudo**

A formulação de questões clínicas para estudos coorte é similar àquelas para ensaios aleatórios controlados. A questão deve incluir a população alvo definida pelos critérios de inclusão e exclusão, a intervenção a ser aplicada, a intervenção sobre comparação, e os resultados a serem avaliados. Por exemplo, pacientes adultos com uma fratura isolada de côndilo tratada com fixação interna podem ser comparados a pacientes similares tratados de maneira conservadora com fisioterapia, tendo como critério de avaliação de resultados parâmetros funcionais avaliados em tempos tardios.

## **O registro dos pacientes deve ser representativo da população alvo**

Um estudo clínico deve ser representativo da população que a conclusão irá generalizar, tanto para série-de-casos como também para os estudos comparativos. Uma diferença sistemática na característica entre os pacientes que são selecionados para o estudo e aqueles que não foram podem indicar uma forma de viés de seleção. Isso afeta a validade externa, mas um estudo sem uma amostra não representativa pode ainda ter boa validade interna e apresentar conclusões válidas sobre a efetividade do tratamento. Pacientes incluídos em estudos aleatórios controlados (elegíveis e participantes) tendem a ter um prognóstico diferente dos pacientes identificados de base de dados clínicos. A participação dos pacientes em estudos prospectivos não-aleatórios,

entretanto, pode estar limitada devido à necessidade de se obter consentimento informado dos pacientes. Por exemplo, imagine que os participantes do estudo são mais jovens que os não participantes; se a idade influenciar na efetividade do tratamento, os resultados podem estar enviesados e não totalmente aplicados na população alvo de pacientes. Apesar disso os pesquisadores são encorajados a manter uma “lista clínica” de pacientes elegíveis para se entender as razões para não participação em estudos cirúrgicos comparativos. Isso pode ajudar a descrever melhor a validade externa do estudo e também desenvolver estratégias para melhorar o recrutamento de pacientes. A taxa de participação de pacientes elegíveis deve ser considerada em estudos prospectivos assim como um período de arrolamento é determinado em um plano de estudo.

### **Diferenças nos fatores prognósticos devem ser registradas**

Viés de alocação ocorre quando a alocação de pacientes para grupos de intervenção está relacionada a fatores prognósticos para os resultados do estudo. Viés de alocação é uma forma de viés de seleção, a situação na qual o tratamento aparentemente é efetivo devido à maneira que os pacientes são selecionados nos grupos ao invés do verdadeiro efeito do tratamento. Esse viés ocorre em estudos controlados aleatórios quando o processo da seqüência de aleatoriedade não passa por cegamento antes da inclusão dos pacientes. Em um estudo não-aleatório, alocação do tratamento não é escondida, mas decidida pelo cirurgião, e os resultados prováveis resultam em um grupo desequilibrado em consideração aos fatores de base e prognósticos por causa da sua influência sobre a escolha do tratamento. Conseqüentemente, estudos não-aleatórios são sujeitos a viés de seleção. Em estudos observacionais, os fatores associados com a escolha do tratamento podem ser pouco ou numerosos, objetivos ou subjetivos, consistentes ou inconsistentes, mas os pesquisadores devem estar atentos para documentar eles e entender o processo de decisão. Devendo um ou vários desses fatores serem prognósticos para os resultados do estudo, os diferentes resultados observados entre os grupos irão ser confundidos. Conseqüentemente, no plano de estudo, os pesquisadores devem desenvolver uma lista de fatores prognósticos relevantes após profunda revisão de literatura e discussão com clínicos experientes, incluindo esses envolvidos no estudo. A informação sobre essas características prognósticas devem ser registradas

antes e após os exames para ajustar os achados para o efeito de confundimento.

**A intervenção desejada deve ser distinguida de mudanças de tratamento não planejadas**

Nos estudos controlados aleatórios (randomizados), a aplicação dos princípios de intenção de tratar implica que os pacientes sejam analisados no grupo que eles foram alocados. Esse conceito é facilmente entendido no contexto de um estudo controlado aleatório, pois os tratamentos “pretendidos” são definidos no protocolo da pesquisa pela alocação aleatória. Em estudos não-aleatórios, a “intenção” de tratar é mais difícil de definir. Planejamento dos tratamentos, por exemplo: o tipo de material de osteossíntese empregado, a abordagem cirúrgica, deve ser considerado como “intenção” de tratamento. O plano de tratamento (não somente o tratamento inicial) que é determinado depois do diagnóstico deve ser documentado. Qualquer mudança nesse plano causado por circunstâncias infortuitas, tais como problemas técnicos durante a cirurgia, falha na redução da fratura ou ocorrência de complicação, devem ser registrados como “não-intencional”. Isso é comum em estudos de intervenções cirúrgicas. Quando conduzidos a análise de acordo para os princípios de intenção de tratar, grupos de tratamento devem ser formados com base nos tratamentos planejados e não nos realmente executados. Mas geralmente grupos não-aleatórios são formados pelo pesquisador baseados no tratamento que efetivamente recebeu sendo ele planejado ou não, esse tipo de análise é baseada em como o paciente foi tratado. É o que acontece nos estudos retrospectivos observacionais que têm apenas dados históricos documentados somente do tratamento que os pacientes receberam, pois falta a informação do que estava planejado para o tratamento.

**Todos os pacientes e grupos de tratamento devem ser seguidos similarmente e examinados em tempos chaves clinicamente relevantes e definidos.**

Viés de registro ocorre quando o registro dos resultados não é padronizado entre os pacientes e os grupos de intervenção. Viés de registro faz parte do grande grupo de viés de informação. Por exemplo: se o grupo controle é examinado antes (5 meses) que o grupo de intervenção (6 meses), é esperado que o padrão de cura ou resultados

funcionais irão erroneamente favorecer o grupo da intervenção. Estudos prospectivos geralmente não sofrem viés de registro, entretanto, vieses de registro estão presentes em estudos retrospectivos. Em cada situação, é recomendável que os pesquisadores definam um aceitável “tempo de seguimento” para cada resultado e analisem os dados de acordo. Em estudos prospectivos, um desvio tolerável no tempo de seguimento pré-determinado deve ser selecionado e monitorado.

Viés de perda do seguimento ocorre quando os pacientes são perdidos durante o seguimento por razões que são diretamente ou indiretamente ligadas a intervenção recebida e é um dos resultados do ensaio. Um exemplo é o paciente que se cura de uma fratura pode não sentir a necessidade de voltar para exame final. Isso é importante tópico para todas as investigações clínicas, incluindo estudos controlados e aleatórios. Esforços devem ser feitos para minimizar a “perda de seguimento”. O protocolo de estudo deve descrever os passos tomados para limitar o risco de perda de pacientes, e o estudo deve documentar as razões para perda de pacientes. A extensão de perda de seguimento do paciente pode causar erros na interpretação dos resultados e devem ser considerados em cada estudo.

### **Desequilíbrios entre os grupos de tratamento nas características básicas devem ser controlados para a análise de dados**

Viés de confundimento ocorre quando grupos de intervenção diferem em um fator prognóstico que não está sendo levado em consideração na análise. Um fator prognóstico para os resultados do estudo é o fator de confundimento somente se isso diferir entre os grupos de tratamento. Em estudos controlados aleatórios, as diferenças básicas ocorrem devido à natureza do estudo. Estudos não-aleatórios devem controlar os fatores de confundimento e aplicar métodos estatísticos avançados apropriados em ordem para ajustar as diferenças nos fatores prognósticos de linha de base. Entretanto, é importante ter em mente que nem todas as diferenças podem ser adequadamente ajustadas devido à falta de dados ou limitações nos métodos estatísticos. Por essa razão, confundimento residual sempre permanece uma explicação alternativa para esses efeitos vistos em um estudo observacional. Essa é uma limitação dos estudos observacionais que eles não possibilitam superar satisfatoriamente e, além disso, irá sempre ser menos confiável nos

achados de estudos observacionais comparados com aqueles provenientes de estudos aleatórios controlados bem conduzidos.

### **Revistas específicas para área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial classificação QUALIS – CAPES - 2007**

As opções para divulgação dos trabalhos em revistas específicas da área de cirurgia bucomaxilofacial é mostrado na tabela 3

ISSN	Titulo	Estrato
1079-6061	The Journal of Trauma, Injury, Infection, and Critical Care	A1
1528-395X	Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics (Online)	A2
1079-2104	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics	A2
0266-4356	British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery	B1
0901-5027	International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	B1
1010-5182	Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery	B1
1049-2275	Journal of Craniofacial Surgery	B1
0278-2391	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	B1
1698-4447	Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal	B3
1698-6946	Medicina oral, patología oral y cirugía bucal (Internet)	B3
1130-0558	Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial	B3
0035-1768	Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale	B3
1679-5458	Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial	B4
1414-784X	BCI . Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia	B5
0972-8279	Journal of Maxillofacial & Oral Surgery	B5
1806-8677	RBC. Revista Internacional de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial	B5
1677-6445	Revista Brasileira de Cirurgia e Periodontia	B5
1807-8443	Revista brasileira de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial	B5
0035-0397	Revista Portuguesa de Estomatologia e Cirurgia Maxilofacial	B5

Tabela 3 – Revista específicas para Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Descrevemos algumas estratégias importantes no planejamento e execução de estudos não-aleatórios em cirurgia bucomaxilofacial. A seleção de desenhos de estudos corretos depende do tipo de questão clínica e outros fatores como: a frequência esperada dos resultados, volumes de pacientes, e disposição do paciente participar da pesquisa, etc.

Os métodos de pesquisas clínicas atuais são aplicados para assegurar a validade dos resultados ambos externamente (em relação ao mais amplo da população de pacientes) e internamente (em relação a validade entre os grupos de comparação). Existem muitas outras importantes matérias no desenho e execução de uma pesquisa clínica<sup>11</sup> que não foram abordadas nesse texto. Encorajamos os leitores a consultar literatura adicional do tópico. Além dos tópicos considerados nesse texto, é sempre recomendável discutir o protocolo de estudo com colegas e profissionais metodologistas. Somente com cuidadoso esforço pode se alcançar o melhor desenho possível para encontrar uma questão específica de pesquisa e configuração. Pesquisadores não devem ser desencorajados se o desenho de estudo ideal não é factível, mas fazer o melhor compromisso metodológico e avaliar como esses compromissos podem influenciar a validade dos resultados.

## REFERÊNCIAS

- GOLDSTEIN GR. What is evidence based dentistry? **Dent Clin North Am** v. 46, n.1, p. 1-9, 2002.
- BHANDARI M, SWIONTKOWSKI M, EINHORN T, ET AL. Inter-observer agreement in the application of the levels of evidence to scientific papers in the Journal of Bone and Joint Surgery. **J Bone Joint Surg Am** v.86, p.1717-20, 2004.
- LAU SJ, SAMMAN N. Levels of evidence and journal impact factor in oral and maxillofacial surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg** v. 36, p. 1-5, 2007.
- YOON HJ, REBELLATO J, KELLER EE. Stability of the Le Fort I osteotomy with anterior internal fixation alone: a case series. **J Oral Maxillofac Surg** v. 63, n. 5, p. 629-34, may, 2005.
- BUYUKKURT MC, ARAS MH, CAGLAROGLU M, GUNGORMUS M. Transmigrant mandibular canines. **J Oral Maxillofac Surg** v. 65, n. 10, p. 2025-9, oct., 2007.
- SMETS LMH, VAN DAMME PA, STOELING PJW. Non-surgical treatment of condylar fractures in adults: a retrospective analysis. **J Cranio Maxillofac Surg** v. 31, p. 162-7, 2003.
- WU XG, HONG M, SUN KH. Severe Osteoarthritis after fracture of the mandibular condyle: a clinical and histologic study of seven patients. **J Oral Maxillofac Surg** v. 52, p. 1138-42, 1994.

LUIZ RR, MAGNANINNI MMF. O tamanho amostral na pesquisa odontológica. **Rev Brasileira de Odontol e Saúde coletiva** v. 2, n.1, p.55-65, 2001.

ELLIS III E, MCFADDEN D, SIMON P, THROCKMORTON G. Surgical complications with open treatment of mandibular condylar process fractures. **J Oral Maxillofac Surg** v. 58, p. 950-8, 2000.

AUDIGE' L, HANSON B, BHANDARI M, SCHEMITSCH E. Interpretation of data and analysis of surgical trials. **Techn Orthop** v. 19, p. 1-8, 2004.

HULLEY, S. B. et al. **Delineando a Pesquisa Clínica. Uma abordagem epidemiológica**. Porto Alegre: Artmed, 2006. 374p.

Enviado em: março de 2010.

Revisado e Aceito: agosto de 2010.

