

# Desenhos de estudo no tratamento de feridas

## SUMÁRIO

Uma questão comum em todos os tipos de investigação, incluindo estudos que envolvam cuidados com feridas, consiste em decidir sobre a concepção mais apropriada e eficaz do estudo, a fim de facilitar a recolha de níveis óptimos de provas e, por conseguinte, promover as melhores práticas de investigação. Os dois principais tipos de concepção de estudo - experimental e não experimental - são aqui delineados e os exemplos das suas diferentes metodologias são discutidos com mais detalhe, com particular referência à investigação sobre cuidados com feridas.

**Palavras-chave** Desenho de estudo experimental, desenho de estudo não experimental, variáveis, amostragem, análise

**Como referência** Stephenson J. Study designs in wound care. WCET® Journal 2022;42(1):12-15

**DOI** <https://doi.org/10.33235/wcet.42.1.12-15>

*Submetido em Fevereiro de 2022, Aceite em Março de 2022*

## INTRODUÇÃO

A investigação clínica no tratamento de feridas tem uma história mais curta do que outras disciplinas médicas e enfrenta desafios específicos. Os pacientes apresentarão frequentemente feridas múltiplas e complexas que podem exigir intervenções altamente visíveis, tratadas por diferentes membros do pessoal durante longos períodos de tempo. Uma questão que muitos investigadores enfrentam no tratamento de feridas reside na concepção adequada de um estudo quantitativo para responder a uma questão de investigação específica de interesse. As decisões relacionadas com a concepção têm de ser tomadas numa fase inicial do processo; contudo, demasiadas vezes, a concepção da investigação torna-se um pensamento posterior, tomado após a recolha de dados e possivelmente determinado unicamente pelo estatístico encarregado de analisar os dados, sem qualquer contributo clínico. Neste editorial, serão abordados os principais tipos de concepção de investigação disponíveis para os investigadores de cuidados com feridas, juntamente com algumas das questões-chave que precisam de ser consideradas na concepção de um estudo eficaz sobre cuidados com feridas.

## DESENHOS DE ESTUDOS EXPERIMENTAIS

### Ensaio paralelo

A primeira decisão que pode ter de ser tomada é se se deve adoptar um desenho experimental ou um desenho não experimental. Um desenho experimental é aquele em que os investigadores manipulam os participantes atribuindo-os a grupos, quer a um ou mais grupos de intervenção, quer a um tratamento de controlo, normalmente de cuidados padrão. O estudo experimental clássico consiste num ensaio aleatório controlado paralelo (RCT) no qual a atribuição a grupos de tratamento é feita com base em algum método aleatório, através do qual cada

participante recebe um (e apenas um) dos tratamentos que estão a ser comparados. Os resultados são comparados entre grupos utilizando um método estatístico baseado em considerações como o número de grupos a serem comparados, distribuição e tipo de dados, tamanho da amostra e assim por diante.

Esta forma de concepção do estudo é conhecida por fornecer níveis elevados de provas, mas é relativamente rara no tratamento de feridas, possivelmente devido à complexidade dos tratamentos típicos. Taheri et al.<sup>1</sup> conduziram um RCT paralelo para avaliar o efeito do creme de azeitona na gravidade da dor e cicatrização de feridas de secção C, detectando que a gravidade da dor e a cicatrização de feridas foram ambas reduzidas pela utilização de creme de azeitona em comparação tanto com um grupo placebo como com um grupo de controlo que recebe cuidados padrão ( $p < 0,05$  em ambos os casos).

Os principais resultados do estudo de Taheri foram avaliados num ponto temporal específico. Uma variante deste desenho é o RCT paralelo de seguimento, no qual são feitas medições em grupos na linha de base e em algum ponto do pós-implementação, com pontuações de mudança calculadas para todos os participantes e comparadas entre grupos. Esta concepção é frequentemente adoptada quando se prevê uma componente temporal significativa e existe alguma razão para esperar que possam ocorrer alterações relacionadas com o tempo nos participantes que recebem cuidados padrão no grupo de controlo, bem como nos participantes que recebem a intervenção. Esta abordagem foi adoptada por Gould et al.<sup>2</sup> os quais avaliaram o impacto de um aloenxerto de tecido microvascular processado (PMVT) no encerramento e cicatrização de uma TCR de pacientes com ulcerações crónicas do pé diabético. Os resultados incluíram alterações na área da ferida da linha de base para 12 semanas - os investigadores encontraram reduções significativamente mais amplas no grupo PVMT do que num grupo de controlo ( $p < 0,001$ ).

### Ensaio Cruzados

Embora a maioria dos RCT, quer comparando resultados pós-tratamento quer alterações em relação à linha de base sejam paralelos, em algumas circunstâncias pode ser utilizado um

### John Stephenson

PHD, FRSS(GradStat), CMath(MIMA) Palestrante Sénior em Estatística Biomédica

Universidade de Huddersfield, Reino Unido

Email [J.Stephenson@hud.ac.uk](mailto:J.Stephenson@hud.ac.uk)

desenho cruzado. Nestes ensaios, todos os participantes recebem ambos os tratamentos (numa ordem aleatória) e as análises são efectuadas com base em comparações entre os participantes. Khadra et al.<sup>3</sup> utilizaram um desenho cruzado para examinar o efeito com base num projector compatível com água em um ambiente de cúpula de realidade virtual híbrida (VR), combinado com tratamento farmacológico padrão sobre a dor em crianças pequenas submetidas a tratamento de feridas de queimaduras em hidroterapia. Neste ensaio, todas as crianças receberam ambos os tratamentos (VR híbrido e cuidados padrão) numa ordem aleatória. Os investigadores descobriram que a VR híbrida reduziu significativamente os níveis de dor do procedimento ( $p=0,026$ ) e que aumentou significativamente os níveis de conforto dos pacientes ( $p=0,002$ ). Os ensaios cruzados são contudo geralmente apenas adequados para tratamentos que aliviam temporariamente os sintomas e nos quais o tempo de resposta não é prolongado. Também requerem um período de interregno entre a administração de cada tratamento para permitir que quaisquer efeitos residuais do primeiro tratamento se dissipem antes de o segundo tratamento ser aplicado. Estas e outras restrições significam que os ensaios cruzados constituem apenas uma pequena proporção de todos os RCTs no tratamento de feridas e de outros campos clínicos.

### Ensaio de grupo

Alguns investigadores no tratamento de feridas recolhem dados de múltiplas clínicas ou hospitais. Em muitas ocasiões, não é prático atribuir tratamentos diferentes a pacientes diferentes dentro da mesma instituição, por exemplo, devido a restrições de pessoal ou se for percebido um risco de contaminação dos tratamentos (isto é, quando a interacção entre os participantes do ensaio faz com que alguns participantes recebam características de um tratamento ao qual não foram atribuídos). Nestes casos, é apropriado um desenho aleatório de grupo, em que todos os participantes numa única instituição são aleatorizados para receber o mesmo tratamento. Carville et al.<sup>4</sup> conduziram um RCT de grupo para avaliar a eficácia de um regime de hidratação aplicado duas vezes por dia em comparação com os cuidados de pele "habituais" para reduzir a incidência de lágrimas na pele em que 980 participantes foram seleccionados a partir de 14 instalações, mas onde a aleatorização ocorreu a nível da instalação e não a um nível individual. Este estudo encontrou uma redução na incidência de cerca de 50% sob o regime de hidratação.

Um problema comum com a aleatorização de grupos reside no enviesamento do recrutamento, a tendência dos pacientes recrutados num grupo para serem diferentes dos pacientes recrutados num outro grupo. Carville et al.<sup>4</sup> mitigaram este efeito no seu estudo criando sete pares de instituições de entre as 14 incluídas no estudo, combinados em tamanho e tipo de cuidados prestados. Uma instituição em cada par foi atribuída ao tratamento de controlo e a outra ao novo regime.

## DESENHOS DE ESTUDOS NÃO EXPERIMENTAIS

### Estudos quase experimentais

Embora os RCTs sejam reconhecidos como fornecendo níveis muito elevados de provas, o seu aparecimento no campo dos cuidados com feridas é relativamente raro. Outros projectos de investigação comuns no tratamento de feridas são o estudo quase experimental e o estudo observacional. Ousey et al.<sup>5</sup> realizaram um estudo quase experimental para comparar a qualidade de vida (QoL) experimentada por pacientes submetidos

a terapia de feridas por pressão negativa (NPWT) como parte do seu tratamento de feridas em comparação com pacientes que recebem tratamento padrão de feridas, não encontrando nenhum efeito significativo da terapia na QoL ( $p=0,317$ ). Neste estudo, os pacientes foram atribuídos a grupos dependendo de já estarem ou não a receber o NPWT, em vez de por atribuição aleatória como seria o caso de um RCT. Os quase-experimentais são geralmente mais baratos e menos demorados do que os RCT e a realização de um estudo como quase-experimental pode permitir um melhor teste de eficiência (em vez de eficácia) daquele que seria obtido a partir de um RCT correspondente. Assim, os quase-experimentais podem mostrar uma boa validade externa. Contudo, o desenho não aleatório do quase-experimental pode levar a uma sobreavaliação de quaisquer dimensões de efeito que possam ser determinada, e o desenho carece do nível de validade interna que pode ser obtido a partir de um RCT.

### Estudos de coorte

Provavelmente mais comuns do que os RCT no tratamento de feridas são estudos observacionais nos quais os investigadores simplesmente observam os participantes em grupos auto-seleccionados, sem tentar afectá-los a tratamentos. Os estudos observacionais são geralmente considerados como fornecendo níveis mais baixos de evidência do que os estudos experimentais ou quase experimentais devido a um possível enviesamento desordenado; contudo, um estudo observacional bem construído pode fornecer níveis elevados de evidência de investigação. O estudo de coorte é provavelmente o tipo de estudo observacional mais familiar. Isto pode tomar a forma de uma análise agrupada onde os efeitos de, por exemplo, o género ou a presença de uma determinada comorbilidade em algum resultado podem ser avaliados; não é possível aleatorizar os pacientes para seleccionar o género masculino ou feminino, assim como ter ou não ter uma certa comorbilidade. Et al.<sup>6</sup> avaliaram resultados clínicos de 6 meses, incluindo a cicatrização de feridas, num estudo de coorte comparando pacientes com úlceras venosas das pernas tratados com uma ligadura de compressão coesiva de duas camadas (TLCCB) ou sistemas de compressão de duas ou quatro camadas, encontrando taxas mais elevadas de cicatrização no grupo TLCCB ( $p=0,006$ ). No entanto, muitos estudos de coorte em tratamento de feridas não se preocupam principalmente com comparações entre grupos e podem simplesmente relatar, por exemplo, valores de prevalência num único grupo. Num estudo de coorte de úlceras de pressão atípicas (APU), Jaul<sup>7</sup> calculou a prevalência de APU em pacientes com lesões por pressão pré-existentes, encontrando uma prevalência de 21% durante aproximadamente um período de 3 anos.

### Estudos de controle de caso

Outro estudo comum de observação é o estudo de controle de caso. Trata-se de uma concepção retrospectiva em que os factores de exposição são comparados em casos (aqueles com a condição de interesse) e em controlos. A concepção do estudo de controle de caso é uma boa escolha quando a condição de interesse é rara, ou quando o investigador tem pouco tempo disponível para recolher dados, uma vez que geralmente são utilizados como fonte de dados os registos de dados de pacientes existentes. Isto pode ajudar a controlar os efeitos indesejáveis que podem ser introduzidos por desequilíbrios nas características dos casos e dos controlos. Lewin et al.<sup>8</sup> utilizaram um desenho de caso-controlo para identificar factores de risco associados ao desenvolvimento de lacerações cutâneas em 453 pacientes, analisando

dois controlos para cada caso e identificando vários factores de risco. Tal concepção envolve uma cuidadosa consideração da elegibilidade dos casos para evitar distorcer a relação caso-controlo se, como é frequentemente o caso, houver mais registos de casos potenciais disponíveis do que os que podem ser incluídos de forma útil. Quanto a certos outros tipos de concepção de estudos, muitos estudos de controle de caso utilizam um processo de correspondência em que cada caso é combinado com um ou mais controlos com base na demografia chave, tipicamente idade e sexo e possivelmente outros factores relacionados com a saúde.

### Estudos de amostra única

Um dos estudos mais simples e possivelmente o mais comum no tratamento de feridas, é o estudo de amostra única em que são analisadas as alterações nos resultados dos pacientes entre dois pontos temporais - normalmente linha de base e alguma medida de seguimento tomada no pós-intervenção. Isto pode ser considerado como um tipo específico de estudo de coorte, mas é mais comumente referido como um desenho de estudo 'pré-pós' ou 'emparelhado' embora, apesar do seu nome, envolva apenas um único grupo de pacientes - a palavra 'emparelhado' surge do facto de cada participante fornecer tipicamente um par de valores para análise. Num estudo pré-pós, os participantes actuam como seus próprios controlos. Isto torna esta concepção uma opção atractiva para os investigadores que podem ter dificuldades em recrutar um número suficiente de pacientes para um RCT ou estudo de coorte agrupado, no qual para a análise são necessários no mínimo dois grupos distintos de participantes. Outra vantagem do desenho pré-pós resulta do facto de que ao ter participantes a agir como seus próprios controlos geralmente reduzem-se as diferenças entre grupos, uma vez que os grupos de base e pós-intervenção são fisicamente as mesmas pessoas, levando geralmente a um maior poder estatístico. Utilizando a variante pré-pós do desenho emparelhado, Gethin et al.<sup>9</sup> analisaram alterações no pH da superfície e tamanho de 20 úlceras não cicatrizantes depois da aplicação do penso de mel de Manuka e após 2 semanas, descobrindo que a utilização dos pensos de mel estava associada a uma diminuição estatisticamente significativa do pH da ferida ( $p < 0,001$ ) e redução do tamanho da ferida a partir da linha de base ( $p = 0,012$ ).

A concepção pré-pós pode, em princípio, ser também alargada para incluir múltiplos pontos de avaliação, tais como sejam medidas de seguimento tomadas algum tempo após o término do tratamento ativo de forma a avaliar os efeitos a longo prazo. Em tais estudos, por vezes referidos como estudos longitudinais, pode revelar-se necessário especificar o momento em que a comparação primária de interesse deve ser efectuada - por exemplo, a mudança da linha de base para o fim do tratamento ativo - com outras comparações consideradas como medidas secundárias. Qualquer estudo longitudinal está sujeito a desgaste e a perda excessiva pode potencialmente comprometer a validade interna e externa. É necessário reflectir cuidadosamente sobre o tratamento dos dados em falta resultantes de estudos longitudinais, existindo a probabilidade de que o problema se torne cada vez mais profundo com cada ponto temporal subsequente.

Desenhos pré-pós simples são populares entre os investigadores de tratamento de feridas, mas o desenho não está isento de problemas. Em certos contextos, podem esperar-se algumas mudanças pré-pós para além da introdução da intervenção, particularmente em estudos com longos períodos de seguimento. Os participantes podem mudar os seus hábitos durante o

tratamento - podem fazer exercício, começar ou parar de fumar, desenvolver uma comorbilidade, ou ainda experimentar um luto ou algum outro evento que possa ter alguma influência na sua resposta à intervenção. Esta falta de validade interna pode ser problemática; não é geralmente possível saber quanto (caso exista) do resultado das alterações pré-pós registadas pode ser atribuído ao tratamento dado e não a estes factores, muitas vezes desconhecidos. Outra questão é o efeito da regressão à média. Este é um fenómeno estatístico que pode fazer com que a variação natural dos dados repetidos se pareça com uma mudança real. Como as pessoas que se inscrevem em estudos clínicos raramente são típicas da população que pretendem representar - estão geralmente mais doentes - qualquer melhoria observada entre observações pré-tratamento e pós-tratamento poderia ter acontecido de qualquer forma sem tratamento.

A razão pela qual estas questões podem ser um problema no desenho pré-pós surge da falta neste desenho de um grupo de controlo. Num RCT, embora os efeitos ainda possam existir, não há normalmente razão para esperar que se manifestem num grupo de estudo mais do que num outro grupo, se o processo de aleatorização tiver efectuado o seu trabalho correctamente; por conseguinte, os factores devem ser cancelados.

## QUESTÕES GERAIS DE DESIGN

### Atribuição aleatória

Qualquer tipo de estudo aleatório requer um método apropriado de atribuição aleatória. A simples aleatorização (por exemplo, através de um lançamento de moeda ao ar ou por numeração aleatória gerada por um computador) maximiza a ocultação da atribuição (o efeito indesejável pelo qual a atribuição de alguns participantes é conhecida antecipadamente) mas pode levar por casualidade a grandes desequilíbrios no tamanho do grupo, diminuindo o poder do estudo. Uma alternativa comum é a aleatorização em bloco, tal como foi utilizada no estudo de Taheri et al.<sup>1</sup>. Este método é normalmente realizado através do mecanismo de envelope opaco fechado e envolve a atribuição de participantes a grupos em pequenos 'blocos' com números iguais atribuídos a cada grupo em cada bloco. Isto facilita o recrutamento para grupos a taxas aproximadamente iguais e é uma boa opção se existir a preocupação de que o recrutamento possa ter de ser interrompido mais cedo. A aleatorização em bloco pode ser combinada com a aleatorização em grupo - como foi o caso no estudo de Carville et al.<sup>4</sup> - ou com algum outro método, como a aleatorização estratificada, na qual os esquemas de aleatorização são conduzidos simultaneamente em subgrupos definidos por alguma característica chave, se for considerado necessário assegurar que os grupos são bem equilibrados por essa característica.

### Grupo Cego

Se os participantes e/ou avaliadores de um ensaio clínico estiverem conscientes da alocação do tratamento, isto poderá introduzir um enviesamento de avaliação. Esta situação está particularmente associada a respostas subjectivas relatadas pelos pacientes, tais como a dor ou a qualidade de vida. Deste modo e sempre que possível, os investigadores devem considerar tratar o mascaramento introduzido pelos participantes. No entanto, os investigadores de cuidados com feridas têm um problema particular com os grupos cegos. A maioria dos estudos de tratamento de feridas são de rótulo aberto - a natureza do campo é tal que normalmente não é possível "cegar" os participantes

relativamente ao tratamento que recebem, por exemplo, através da realização de um procedimento falso. Mas mesmo que o mascaramento do tratamento de pacientes ou avaliadores não possa ser realizado, os investigadores podem considerar a realização de estudos cegos únicos em que as afecções de grupo são mascaradas logo a partir do analista de dados.

### Unidades de análise

Na maioria dos estudos médicos, experimentais ou observacionais, os investigadores normalmente recolhem dados e estão interessados no resultado ao nível do paciente individual. No entanto, alguns contextos no tratamento de feridas permitem diferentes unidades de observação. Barakat-Johnson et al.<sup>10</sup> avaliaram a eficácia de uma bota de descarga do calcanhar na redução de lesões por pressão de calcanhar em pacientes de cuidados intensivos, em que a unidade de análise era o calcanhar e não o paciente. Embora esta abordagem, que poderia igualmente ser aplicada a outros sítios anatómicos, tais como a canela, braço, etc., conduza a uma duplicação do tamanho da amostra sem mais recrutamento de pacientes, é necessário ter cuidado na análise para ter em conta os prováveis pontos comuns que surgirão da análise de múltiplos locais anatómicos dentro do mesmo paciente.

### Variáveis

O ponto final primário, ou resultado, de um estudo deve ser aquele que apresente potencial para demonstrar com maior precisão qualquer benefício de um novo tratamento. Resultados adicionais, designados como resultados secundários, podem também ser definidos. Os pontos finais típicos nos estudos de tratamento de feridas são o encerramento completo da ferida, a redução percentual do seu tamanho, o tempo para a sua cicatrização, o vazamento da ferida, a redução do tecido viscoso, a dor, a qualidade de vida e a relação custo-eficácia do tratamento. A variável prognóstica chave na maioria dos estudos é geralmente o estado do tratamento; variáveis de controlo adicionais tais como idade, sexo, co-morbilidades, medicamentos e duração, tipo e duração de feridas pré-existentes podem também ser registadas. O registo de tais variáveis é crítico em particular para estudos não experimentais; num RCT bem conduzido, o processo de aleatorização é geralmente eficaz para eliminar desequilíbrios de grupo na linha de base, deixando o estado do tratamento como a única diferença sistemática entre grupos. Para um desenho quantitativo, todas as variáveis devem ser medidas à escala numérica, ou incluir categorias ordenadas ou não ordenadas; podem ser utilizados métodos estatísticos apropriados para analisar todas as diferentes combinações de tipos de variáveis.

### Amostragem

A maioria dos estudos de cuidados com feridas, de forma comum com outros estudos clínicos, utilizam amostras de conveniência (não aleatórias) uma vez que os métodos de amostragem aleatória raramente são práticos. No entanto, deve ter-se o cuidado de assegurar que as características da amostra representam a população-mãe em termos de indicadores-chave de prognóstico, possivelmente com a utilização de quotas. A escolha de um tamanho de amostra, com base nas unidades de análise apropriadas, é fundamental para todos os desenhos de estudo, particularmente aqueles que envolvem a participação directa do paciente e geralmente vão envolver um cálculo formal do tamanho da amostra a ser realizada. Tais cálculos requerem estimativas de efeito que nem sempre são fáceis de determinar, particularmente no ensaio de novos tratamentos e pode vir a

ser necessário um estudo-piloto para fornecer as estimativas necessárias. Não é ético recrutar pacientes para um estudo que provavelmente não permitirá responder à sua própria questão de investigação em virtude de a amostra do estudo ser demasiado pequena. Relativamente a todos os estudos clínicos, os estudos de tratamento de feridas requerem aprovações éticas adequadas que devem ser cumpridas.

### RESUMO

Uma investigação eficaz no tratamento de feridas requer uma selecção cuidadosa de um desenho apropriado. Opções de desenho rigorosas, tais como o RCT, requerem que sejam adicionalmente consideradas questões como a atribuição aleatória e os grupos cegos; desenhos mais simples, tais como o desenho pré-pós de amostra única, também podem ser eficazmente utilizados para fornecer bons níveis de provas. Todos os desenhos requerem que sejam consideradas a unidade de análise, as variáveis a serem medidas e as questões de amostragem e ética.

### REFERÊNCIAS

1. Taheri M, Amiri-Farahani L, Haghani S, Shokrpour M, Shojaii A. The effect of olive cream on pain and healing of Caesarean section wounds: a randomised controlled clinical trial. *Journal of Wound Care* 2022;31(3). doi:10.12968/jowc.2022.31.3.244
2. Gould LJ, Orgill DP, Armstrong DG, Galiano RD, Glat PM, Zelen CM, DiDomenico LA, Carter MJ, Li WW. Improved healing of chronic diabetic foot wounds in a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial with a microvascular tissue allograft. *International Wound Journal* 2021;1–15.
3. Khadra C, Ballard A, Paquin D, Cotes-Turpin C, Hoffman HG, Perreault I, Fortin JF, Theroux J, Le May S. Effects of a projector-based hybrid virtual reality on pain in young children with burn injuries during hydrotherapy sessions: a within-subject randomized crossover trial. *Burns* 2020;46(7):1571–1584.
4. Carville K, Leslie G, Osseiran-Moisson R, Newall N, Lewin G. The effectiveness of a twice-daily skin-moisturising regimen for reducing the incidence of skin tears. *International Wound Journal* 2014; ISSN 1742-4801.
5. Ousey KJ, Milne J, Cook L, Stephenson J, Gillibrand, W. A pilot study exploring quality of life experienced by patients undergoing negative-pressure wound therapy as part of their wound care treatment compared to patients receiving standard wound care. *International Wound Journal* 2014;11(4):357–365.
6. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Clinical outcomes and cost-effectiveness of three different compression systems in newly-diagnosed venous leg ulcers in the UK. *Journal of Wound Care* 2017;26(5).
7. Jaul E. Cohort study of atypical pressure ulcers development. *International Wound Journal* 201;1742–4801. doi:10.1111/iwj.12033
8. Lewin GF, Newall N, Alan JJ, Carville KJ, Santamaria NM, Roberts PA. Identification of risk factors associated with the development of skin tears in hospitalised older persons: a case-control study. *International Wound Journal* 2015;13(6):146–1251. doi:10.1111/iwj.12490
9. Gethin GT, Cowman S, Conroy RM. The impact of Manuka honey dressings on the surface pH of chronic wounds. *International Wound Journal* 2008;5(2):185–194.
10. Barakat-Johnson M, Lai M, Stephenson J, Buhr H, Campbell J, Dolton A, Jones S, Leong T, Reddy N, Coyer F. Efficacy of a heel offloading boot in reducing heel pressure injuries in intensive care patients: a single-blinded randomised controlled trial in Australia. *Intensive and Critical Care Nursing* 2022; doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103205