

# Desenhos de estudos epidemiológicos boca-dividida e paralelo: uma revisão da literatura

*Split-mouth and parallel epidemiological studies designs: a literature review*

Joyce Figueira de Araújo

Érica Martins Valois

Doutorandas em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Centro de Ciências da Saúde Universidade Federal do Maranhão

Maria Carmen Fontoura Nogueira da Cruz

Professora do Curso de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão

## RESUMO

Os estudos clínicos boca-dividida são muito usados nas pesquisas odontológicas. Esse desenho de estudo epidemiológico tem sido preferível, principalmente por reduzir em grande parte a variabilidade interindividual, bastante presente nos ensaios clínicos do tipo paralelo e que poderia interferir negativamente nos efeitos do tratamento. No entanto, é necessário que tanto o pesquisador clínico quanto o estatístico conheçam claramente todas as características do estudo boca-dividida, incluindo suas vantagens, desvantagens, considerações sobre a análise estatística mais adequada e suas implicações clínicas, para que sua utilização seja feita de maneira correta.

Palavras-Chave: ensaio clínico controlado aleatório; estudos epidemiológicos; metodologia; desenho boca-dividida; estudo em paralelo; pesquisa em saúde bucal.

## ABSTRACT

*The split-mouth trials are widely used in dental research. This epidemiological study design has been preferred, mainly because it greatly reduces the inter-individual variability, very present in parallel clinical trials and that could negatively interfere in the treatment effects. However, it is necessary that both clinical researchers and statisticians clearly know all the features of split-mouth trials, include its advantages, disadvantages, considerations on the most appropriate statistical analysis and its clinical implications for their use to be made so correct.*

*Keywords: randomized controlled trial; epidemiologic studies; methodology; split-mouth design; parallel-trial; oral health research.*

## Introdução

A definição do tipo de estudo epidemiológico a ser desenvolvido em um trabalho científico e o seu delineamento correto e cuidadoso são etapas fundamentais para a realização de uma pesquisa de qualidade. Dentre os estudos experimentais, aquele que apresenta maior nível de evidências é o ensaio clínico randomizado. Nesse tipo de estudo sempre há a presença de um grupo controle e um grupo de intervenção, onde a intervenção (exposição) é alocada de forma aleatória (randomizada) entre os grupos (1, 2).

Apesar de mais da metade dos ensaios clínicos randomizados publicados serem do tipo paralelo, existem outros tipos de delineamento para um estudo, que podem muitas vezes otimizar a pesquisa clínica, como por exemplo os desenhos do tipo cruzado (*crossover*), boca dividida (*split-mouth*), por agrupamento (*clusters*) ou fatorial (3).

O tipo do desenho experimental dos ensaios clínicos vai depender do modo como os participantes serão expostos à intervenção (4). De acordo com PANNUTI *et al.* (2), nos ensaios clínicos aleatórios os controles podem ser tanto em pacientes diferentes, como nos desenhos em paralelo, ou o próprio sujeito da pesquisa sendo o controle e o experimento ao mesmo tempo, como observado em estudos do tipo boca-dividida.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão crítica detalhada sobre o desenho de estudo clínico boca-dividida, analisando e comparando-o com o modelo de estudo clínico do tipo paralelo, com o intuito de ajudar o pesquisador clínico a escolher o delineamento de estudo mais adequado para sua pesquisa.

## Material e Métodos

A revisão da literatura foi realizada por meio de consulta a livros técnicos e busca eletrônica à base bibliográfica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), via PubMed e Bireme. A estratégia de busca foi desenvolvida pela incorporação de termos MeSH (*Medical Subject Headings*) e DeCS (Descritores e Ciências da Saúde), bem como termos livres, selecionados após diferentes tentativas de busca.

## Resultados

Após a seleção dos artigos, as informações relevantes foram extraídas e discutidas nessa revisão, de modo a elucidar as características de cada desenho de estudo epidemiológico e suas principais diferenças.

### Ensaio Clínicos Randomizados do Tipo Paralelo

Os estudos do tipo paralelo são ensaios clínicos longitudinais, prospectivos, aleatorizados e com mascaramento, sendo considerados como padrão ouro para evidenciar a eficácia da intervenção em investigações na área médica (3, 5). Esse tipo de desenho experimental é o mais comumente utilizado nos ensaios clínicos. É aquele na qual cada grupo de participantes é exposto a apenas uma das intervenções estudadas (2, 4, 6).

Da mesma forma, PEREIRA (7) relata que, em investigações comparativas, onde há formação de pelo menos dois grupos, são caracterizados como estudos paralelos aqueles onde os indivíduos participantes permanecem no grupo a que foram alocados até o final do estudo, sendo essa a maneira mais

comum de avaliar um tratamento.

Devido à falta de rigor metodológico que levava a algumas falhas na pesquisa clínica, foi criado o CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*). Atualizado em 2010, consta de um check-list de vinte e cinco itens necessários para uma pesquisa clínica randomizada. Apesar de ser direcionado para todos os tipos de ensaios clínicos, o seu foco é no tipo mais comum de desenho experimental – estudos paralelos, com dois grupos randomizados individualmente. Dessa forma, ajuda os pesquisadores no desenvolvimento de seu estudo, evitando que estes sejam conduzidos de forma inadequada (8).

Preferencialmente, nos estudos clínicos randomizados, deve ser feito o mascaramento ou cegamento, com intuito de reduzir o viés da pesquisa (1). No entanto, quando o mascaramento é duplo-cego, é necessário observar as implicações éticas. A principal problemática neste caso é quando se pretende aplicar um tratamento considerado menos eficaz ou um placebo, pois o paciente tem o direito de saber qual o melhor tratamento para seu caso (5).

Vários artigos científicos têm sido publicados utilizando esse tipo de desenho experimental. Um exemplo é o estudo clínico do tipo paralelo, duplo-cego, desenvolvido por BRESSANI *et al.* (9), onde compararam o efeito de dois materiais para capeamento indireto em molares com remoção parcial do tecido cariado. Trinta crianças foram randomizadas em dois grupos diferentes de acordo com o capeador indireto: o grupo controle com hidróxido de cálcio, e o experimental com um material inerte.

Esse tipo de desenho experimental apresenta algumas desvantagens, dentre elas: necessidade de um tamanho amostral maior, quando comparado aos estudos cruzado e boca-dividida (10); o grupo investigado pode ser altamente selecionado, não representativo, devido a múltiplas exigências quanto às características de inclusão e exclusão dos participantes no estudo (7); os experimentos são geralmente caros, exigem mais tempo e infraestrutura (11); têm maior validade interna no estudo do que externa (1) e algumas questões de pesquisa não são apropriadas para esse desenho experimental, devido às barreiras éticas ou efeitos muito raros (11).

Como vantagens, podem ser destacadas: alta credibilidade na produção de evidências científicas (7, 11); facilidade na formação do grupo-controle (7); possibilidade de comparar dois grupos teste a um único controle quando utilizado o modelo “multi-arm” (3).

Nesse modelo os grupos experimentais não devem ser comparados entre si ao fim do experimento (10). Assim, se dois tratamentos são testados no ensaio em paralelo tradicional, serão necessários quatro grupos; porém se é realizado o modelo “multi-arm”, o tamanho da amostra será reduzido em 25%, necessitando apenas de três grupos (3).

## Ensaios Clínicos Randomizados do Tipo Boca-Dividida

O ensaio clínico randomizado com desenho experimental boca dividida é aquele onde o objetivo é avaliar um tipo de intervenção sobre um dente ou área da boca (3). Esse tipo de delineamento é bastante observado na Odontologia, pois é desenvolvido na cavidade bucal (11). Aqui são feitos tratamentos diferentes no mesmo indivíduo, dividindo-se a boca em partes: hemiarcadas, quadrantes ou sextantes (12, 13).

A diferença entre os ensaios clínicos em paralelo e os ensaios clínicos boca dividida é que no primeiro a unidade de randomização é o paciente, enquanto que no segundo estudo as unidades de randomização são as áreas da boca do mesmo paciente (3).

PANNUTI *et al.* (2) explicam que, nesse modelo de estudo, cada participante recebe todas as modalidades de tratamento, devendo, dessa forma, haver a mesma quantidade de modalidades de tratamento e número de unidades experimentais intrasujeito.

O primeiro relato de ensaio clínico utilizando esse modelo de estudo foi em 1968, realizado por RAMFJORD *et al.* (14), na área da periodontia, onde compararam dois grupos dispostos um na metade superior da maxila e outro na metade inferior da mandíbula e, desde então, vem sendo utilizado com frequência na Odontologia.

Nesse tipo de estudo clínico, podem ser destacadas algumas vantagens quando comparado aos estudos do tipo paralelo, dentre elas, a necessidade de um tamanho amostral menor (15, 16). Além disso, nesse formato de estudo, é possível minimizar as variáveis interindividuais, uma vez que os sujeitos participantes servem como seus próprios controles e, quando presentes, interferem de igual forma nos tratamentos (3, 6, 11, 12). Segundo LESAFFRE *et al.* (6) e SMAÏL-FAUGERON *et al.* (13), essa diminuição na variabilidade interindividual aumenta o poder do estudo.

A principal desvantagem desse desenho experimental é quando há riscos de um tratamento interferir na ação do outro, conhecido como efeito “carry-across” (1, 16). PANNUTI *et al.* (2) confirmam o risco quando descrevem que esse modelo de estudo não é indicado para avaliar a eficácia de drogas com efeitos sistêmicos, devido à possibilidade de ocorrer interferência à distância no outro grupo testado.

Outras desvantagens ainda podem ser apontadas, como a dificuldade de captação da amostra, devido à necessidade de cada indivíduo possuir padrões simétricos da doença em todos os segmentos da boca necessários para o desenvolvimento da pesquisa, limitando, dessa forma, a validade externa do estudo (6).

Na Odontologia, esse tipo de desenho é muito usado na Periodontia, na Ortodontia e na Dentística, com maior frequência nos dois primeiros (17). Alguns exemplos podem ser citados: TORRES *et al.* (18) realizaram um ensaio clínico boca-dividida utilizando 3 quadrantes da boca dos pacientes para avaliar a ação de três agentes dessensibilizantes na

hipersensibilidade dentinária. Já MONINI *et al.* (19) avaliaram a velocidade de retração dos caninos utilizando dois tipos de bráquetes ortodônticos, trabalhando com hemiar-cadas direita e esquerda.

Na Ortodontia esse desenho de estudo é bastante utilizado, pois as dificuldades em obter similaridade de sítios, o efeito “carry-across” e os efeitos de período não representam um problema, não afetando o desenvolvimento da pesquisa (16).

Quatro questões devem ser consideradas nesse tipo de estudo para evitar desfechos errôneos: viés de resultados, recrutamento, eficiência e análise estatística. O viés de resultados está relacionado com o risco de contaminação de uma área para outra quando da aplicação dos tratamentos. O recrutamento é considerado uma dificuldade, já que é necessário que o indivíduo apresente o mesmo padrão de doença nos quadrantes ou sextantes a serem avaliados. A eficiência nesse estudo é maior porque não há a variabilidade entre indivíduos (3).

Em relação à análise estatística, é importante destacar que nesses tipos de estudos ela deve ser realizada considerando os dados como dependentes (3, 16, 20). No entanto, muitos artigos publicados utilizando esse delineamento demonstram não observar esse aspecto importante do desenho de estudo, resultando em erros no teste estatístico escolhido para a análise (6).

PANDIS *et al.* (16) relatam que a análise estatística pareada deveria ser executada levando em consideração a questão de pesquisa e os resultados primários e secundários. Logo o teste estatístico aplicado vai depender da natureza dos resultados, por exemplo, se são dados categóricos ou quantitativos. Tratar observações agrupadas como independentes, muitas vezes resulta em erros padrão menores e consequentemente p valores menores, o que pode levar a inferências incorretas para o efeito de uma intervenção.

## Discussão

Estudos clínicos utilizando tratamentos em dentes do mesmo paciente são muito comuns nas pesquisas odontológicas, principalmente para avaliar o comportamento dos materiais restauradores, bem como nas áreas de Periodontia e Ortodontia (3, 16, 20).

Observa-se um menor padrão de erro quando estudos do tipo boca-dividida são aplicados em comparação aos desenhos tradicionais do tipo paralelo, onde somente uma modalidade de tratamento por paciente é realizada (20). Quando o paciente serve como seu próprio controle, aumenta a eficiência estatística e diminui a quantidade de pacientes necessários para o estudo (17, 21).

No entanto, é de fundamental importância que o pesquisador reflita se o desenho boca-dividida é apropriado para lidar com a sua questão de pesquisa, ou seja, ele tem que garantir que não há riscos de um efeito “carry-across”, baseando-se somente em argumentos biológicos, além de observar se o estudo não terá uma validade externa limitada

devido às restrições de recrutamento dos pacientes (6).

Quanto à metodologia do estudo boca-dividida, pode-se perceber uma falta de padronização nesse modelo, existindo um grande número de variações metodológicas possíveis. Na pesquisa de levantamento das metodologias aplicadas nesse tipo de estudo, desenvolvida por LESAFFRE *et al.* (17), foi detectada a variação contralateral como a metodologia mais popular utilizada nas pesquisas clínicas.

Em relação ao efeito “carry-across”, SMAÏL-FAUGERON *et al.* (13) relatam que não existe um método que consiga testar ou avaliar a sua extensão durante a intervenção. Por essa razão, a possibilidade da interferência de um tratamento no outro deve ser considerado antes de decidir qual o desenho de estudo será utilizado e, na evidência de sua presença, o estudo boca-dividida deve ser descartado.

Outra dificuldade que requer bastante atenção dos pesquisadores nos estudos do tipo boca-dividida está relacionada à análise estatística. HONG ZHU *et al.* (11) descrevem uma fórmula para o cálculo amostral em desenhos boca-dividida. No entanto, têm sido detectadas muitas publicações que não usam os métodos estatísticos mais apropriados para esse tipo de estudo (1, 6).

TOBI *et al.* (20), ao investigarem a sobrevivência de restaurações em estudos clínicos boca-dividida, observaram que os dados devem ser analisados de forma dependente para que se obtenha uma análise estatística mais adequada.


Importante destacar que o desenho de estudo escolhido influenciará desde o cálculo amostral até a análise estatística final. Na fórmula para calcular o tamanho da amostra para dados independentes, multiplica-se o desvio-padrão por 2, o que não acontece quando se faz o cálculo para dados pareados ou dependentes. Por essa razão, o tamanho amostral é reduzido em estudos boca-dividida (21).

Essa grande falha estatística e as dificuldades no estabelecimento de um desenho experimental boca-dividida bem delineado reforçam a necessidade de integração entre epidemiologistas, estatísticos e pesquisadores para que se obtenha um desenho de estudo corretamente empregado e analisado estatisticamente (17).

## Conclusão

O desenho experimental em paralelo é considerado o padrão ouro dos ensaios clínicos, quando fornecem grupos randomizados aleatoriamente, mas nem sempre é o delineamento ideal para um estudo. No entanto, na Odontologia existem outros modelos de estudos para realizar ensaios clínicos, como o boca-dividida, mas cada delineamento tem uma indicação na dependência do objetivo da pesquisa.

Os ensaios clínicos do tipo boca-dividida permitem o uso de uma amostra bem menor, sem perder o nível de evidência clínica, devendo ser levados em consideração durante a escolha do desenho experimental.

Assim, é fundamental que o pesquisador tenha conhecimento profundo do modelo de estudo escolhido para não cometer erros graves como a descrição incorreta do próprio desenho experimental ou aplicação de teste estatístico inadequados, o que pode levar à interpretação incorreta dos dados, comprometendo os resultados da pesquisa. Para isso, uma boa interação entre pesquisador e estatístico é recomendada. 

## Referências ::

1. Pihlstrom BL, Barnett ML. Design, operation, and interpretation of Clinical Trials. *J Dent Res*. 2010;89(8):759-72.
2. Pannuti CM, Rosa EF, Guglielmetti MR, Moreira RTB. Avaliação crítica de ensaios clínicos. *Rev Odontol Bras Central*. 2011;20(52):2-6.
3. Foz AM, Ferreira Jr SB, Ponchios J, Gonçalves RP, Pannuti CM, Lima LAPA. Delineamentos de ensaios clínicos em pesquisas odontológicas. *Braz J Periodontol*. 2011;21(4):46-54.
4. Medronho RA, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. 2. Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2009.
5. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. *Desenhos de pesquisa*. *Acta Cir Bras*. 2005;20(2):2-9.
6. Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H. The design and analysis of split-mouth studies: What statisticians and clinicians should know. *Statist Med*. 2009;28:3470-82.
7. Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. 12. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*. 2011;9:672-7.
9. Bressani AE, Mariath AA, Haas NA, Garcia-Godoy F, Araujo FB. Incomplete caries removal and indirect pulp capping in primary molars: a randomized controlled trial. *Am J Dent*. 2013;26(4):196-200.
10. Friedlin B, Korn EL, Gray R, Martin A. Multi-Arm Clinical Trials of New Agents: Some Design Considerations. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4368-72.
11. Hong Zhu, Song Zhang, Chul Ahn. Sample size considerations for split-mouth design. *Stat Methods Med Res*. 2015;1-12.
12. Estrela C. *Metodologia Científica – Ciência, Ensino, Pesquisa*. 2. Ed. São Paulo: Artes Médicas; 2005.
13. Smaïl-Faugeron V, Fron-Chabouis H, Courson F, Durieux P. Comparison of intervention effects in split-mouth and parallel-arm randomized controlled trials: a meta-epidemiological study. *BMC Medical Research Methodology*. 2014;14:64.
14. Ramfjord S, Nissle R, Shick R, Cooper H. Subgingival curettage versus surgical elimination of periodontal pockets. *Journal of Periodontology*. 1968;39:167-75.
15. Donner A, Zou GY. Methods for the statistical analysis of binary data in split-mouth designs with baseline measurements. *Statist Med*. 2007;26:3476-86.
16. Pandis N, Walsh T, Polychronopoulou A, Katsaros C, Eliades T. Split-mouth designs in orthodontics: an overview with applications to orthodontic clinical trials. *European Journal of Orthodontics*. 2013;35:783-9.
17. Lesaffre E, Zattera MJG, Redmond C, Huber H, Needleman I. Reported methodological quality of split-mouth studies. *J Clin Periodontol*. 2007;34:756-61.
18. Torres CRG, Silva TM, Fonseca BM, Sales ALLS, Holleben P, Di Nicolò R, et al. The Effect of three desensitizing agents on dentin hypersensitivity: a randomized, split-mouth clinical trial. *Oper Dent*. 2014.
19. Monini AC, Gandini Jr LG, Martins RP, Vianna AP. Canine retraction and anchorage loss self-ligating versus conventional brackets in a randomized split-mouth study. *Angle Orthod* 2014; Online first, Mar 4.
20. Tobi H, Kreulen CM, Gruythuysen RJM, Van Amerongen WE. The analysis of restoration survival data in split-mouth designs. *Journal of Dentistry*. 1998;26(4):293-8.
21. Pandis N. Sample calculation for split-mouth designs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012;141(6):818-9.

Recebido em: 12/10/2015 / Aprovado em: 16/11/2015

**Joyce Figueira de Araújo**

Rua Santa Rosa, 100 - Condomínio Onda Mar Residence, Bloco 1/202 – Turu

São Luís/MA, Brasil – CEP: 65066-454

E-mail: joycefa1@hotmail.com