

Análise dos resultados dos ensaios clínicos

Introdução

Quando as empresas farmacêuticas realizam ensaios clínicos, os dados médicos dos doentes que participam (mas não os seus dados pessoais) são recolhidos numa base de dados juntamente com os resultados das medições realizadas. Em seguida, são realizadas análises estatísticas para avaliar formalmente os resultados dos ensaios.

As análises dos resultados dos ensaios clínicos incluem três áreas de interesse:

- Informação demográfica e de referência
- Eficácia
- Segurança

Estas áreas são descritas a seguir. O tipo e o desenho do ensaio clínico são fatores importantes para a interpretação das análises estatísticas.

Informação demográfica e de referência

Quem participou no ensaio? Os efeitos de um medicamento podem variar consideravelmente entre diferentes grupos de doentes. Como tal, é importante conhecer os dados de todos os doentes do ensaio, tais como:

- Idade
- Sexo
- Origem étnica
- Gravidade da doença

De um modo geral, quanto maior for a correspondência entre um grupo do ensaio e uma população de interesse, maior será a relevância dos resultados.

Eficácia

Em que medida o medicamento do ensaio foi eficaz? Esta parte da análise baseia-se em “parâmetros de avaliação” predefinidos. Existem medições específicas relacionadas com a doença em questão. Os parâmetros de avaliação são especificados antecipadamente no protocolo do ensaio (documento no qual se descreve em detalhe como o ensaio será realizado).

De um modo geral, os parâmetros de avaliação podem ser classificados como:

- Parâmetros “objetivos” de avaliação – os que assumem a forma de dados numéricos com importância clínica intrínseca. Por exemplo, durante quanto tempo o doente sobreviveu ou a proporção de doentes que recuperaram de uma infeção.
- Parâmetros “subjetivos” de avaliação – os que podem ser potencialmente influenciados pelo processo de medição ou cuja reprodutibilidade é questionável. Por exemplo, um questionário sobre a qualidade de vida ou a descrição do estado de espírito do doente num determinado momento. De modo a se poder realizar uma análise estatística, os parâmetros subjetivos de avaliação devem ser convertidos num formato numérico. Este processo pode ser controverso, uma vez que normalmente se baseia em dados subjetivos e podem dar origem a incoerências.
- Parâmetros “indiretos” de avaliação – os que não fazem parte diretamente da perceção que o doente tem da doença, mas que podem estar estreitamente relacionados. Por exemplo, os resultados das análises laboratoriais.

De um modo geral, os parâmetros objetivos de avaliação são

preferíveis aos parâmetros subjetivos e indiretos de avaliação. Os parâmetros subjetivos e indiretos de avaliação devem ser avaliados minuciosamente para determinar em que medida representam a doença em estudo.

A seleção dos parâmetros de avaliação depende em grande medida da natureza da doença em estudo. Por exemplo, no caso do cancro, podem aplicar-se parâmetros objetivos de avaliação óbvios na forma de sobrevivência, enquanto que para avaliar a depressão é necessário aplicar parâmetros subjetivos de avaliação. Outras doenças, como a diabetes, estão associadas a parâmetros indiretos de avaliação bem estabelecidos como, por exemplo, a glicémia.

Segurança

Que efeitos secundários provocou o medicamento? Sempre que o médico que realiza um ensaio clínico vê um doente, pergunta-lhe se sofreu alguma reação adversa. A informação sobre estes “acontecimentos adversos” é recolhida e analisada posteriormente para estabelecer uma possível relação causal com o medicamento do estudo. Se esta relação causal for estabelecida, o acontecimento adverso converte-se numa “reação adversa” ou efeito secundário. Deve-se prestar especial atenção às reações adversas “graves” – reações potencialmente fatais ou associadas a morte, hospitalização ou anomalias congénitas.

Tipo de ensaio clínico

Os ensaios clínicos podem variar consideravelmente em termos de dimensão, duração e desenho. Estes fatores são essenciais para a interpretação dos resultados dos ensaios.

O desenho de ensaio clínico mais informativo é a “comparação aleatorizada com dupla-ocultação, ou duplo-cego”. Neste caso, alguns doentes recebem o novo medicamento e outros doentes

recebem um tratamento alternativo. O tratamento alternativo, por vezes denominado de “controlo”, pode ser:

- Um **placebo** – um tratamento “simulado” inativo
- Um **comparador ativo** – normalmente um tratamento bem conhecido para a doença em estudo.

Os participantes são atribuídos a cada grupo do estudo ao acaso. O ensaio é preparado de modo a que enquanto o estudo estiver em curso nenhum médico ou doente saiba quem recebe qual tratamento. Um ensaio desenhado deste modo, denomina-se em “dupla-ocultação” ou duplo-cego. A dupla-ocultação reduz a possibilidade de viés nos resultados.

Nestes ensaios, os resultados são apresentados tendo em consideração a diferença entre o grupo que recebe o novo medicamento e o grupo que recebe o tratamento controlo:

- Se a comparação for realizada com um placebo, esta diferença é uma medição do efeito real do novo medicamento.
- Se a comparação for realizada com um comparador ativo, a diferença proporciona informação para comparar o novo medicamento com os tratamentos utilizados na prática clínica atual.

Em ambos casos, é provável que se descrevam dois aspetos relacionados com esta diferença:

- **Dimensão:** Costuma ser reportada como a diferença real registada num ensaio em particular com um “intervalo de confiança de 95%”. Este intervalo no qual se pode ter uma certeza de 95% de que a diferença real é aplicável à população. Embora se possa detetar uma significância estatística, é possível que não seja clinicamente relevante. Em termos gerais, quanto maior for a diferença, maior a probabilidade de ser clinicamente relevante (aumentar a sobrevivência um ano tem maior relevância clínica do que aumentá-la um dia).

- **Significância estatística:** Uma vez que algumas pessoas respondem melhor do que outras ao tratamento, existe sempre o risco de que a diferença entre os grupos observada num ensaio clínico seja devida à casualidade. Por exemplo, se todos os doentes que responderam bem ao tratamento tiverem sido atribuídos aleatoriamente a um grupo e os doentes que respondem mal ao tratamento tiverem sido atribuídos ao outro grupo. Os estatísticos podem calcular a probabilidade de isto ter ocorrido num ensaio clínico em particular e, em seguida, expressam o resultado como um “valor de p”.

Um valor de p de 0,05 significa que existe uma probabilidade de 5% ou de 1 em cada 20 de a diferença se deva a à casualidade. É considerado, de forma convencional, o limite para aceitar os resultados como “estatisticamente significativos”. É importante ter em consideração que o termo “significativo» neste contexto não está, de forma alguma relacionado, com a importância médica dos resultados. Apenas é uma confirmação de que é improvável que o resultado seja casual. Por exemplo, um aumento de um metro numa caminhada de seis minutos, num ensaio bastante grande, pode ser estatisticamente significativo (ou seja, não é provável que se deva à casualidade), mas não teria nenhum valor clínico para um doente com insuficiência cardíaca ou para o seu médico.

Um segundo grupo importante de ensaios clínicos, realizados frequentemente para investigar a segurança a longo prazo, são os ensaios “abertos”. Nestes ensaios não existe nenhum grupo controlo. Todos os participantes recebem o novo medicamento registando-se a sua experiência. Uma vez que não irão surgir diferenças entre os grupos (por casualidade ou devido aos efeitos terapêuticos reais), não é necessário realizar nenhum teste de significância estatística. Apesar destas desvantagens, os ensaios abertos costumam ser realizados com um grande número de doentes (até vários milhares), os quais são acompanhados durante largos períodos de tempo (vários anos

em alguns casos). Como tal, estes ensaios facilitam a detecção de efeitos secundários raros ou que demoram muito tempo a aparecer.

Os resultados destes ensaios são apresentados em tabelas simples nas quais se indicam os diferentes acontecimentos adversos e a sua frequência.