



Conselho Federal de Farmácia  
Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos - CEBRIM/CFF

# FARMACOTERAPÊUTICA

ISSN 1413-9626

Ano XV • Números 03 e 04 • mai-ago/2010

## Análise crítica de artigos científicos: foco nos ensaios clínicos controlados aleatórios

Rogério Hoefler

*A medicina é a ciência da incerteza e a arte da probabilidade.*

E. Mumford

### Introdução

Os farmacêuticos podem recorrer a diversas fontes de informação sobre medicamentos como suporte no desempenho de atividades cotidianas como responder a questionamentos, prover cuidados aos pacientes, tomar decisões e resolver problemas. Assim, é essencial que esses profissionais reconheçam as vantagens e limitações dessas fontes para melhor empregá-las e sustentar suas condutas nas melhores provas científicas<sup>1</sup>.

Uma interpretação equivocada da informação pode levar a um cuidado impróprio do paciente. Por isso, os farmacêuticos devem ser capazes de realizar análise crítica da literatura, ao invés de aceitarem passivamente as conclusões dos autores. Muitos estudos que apresentam conclusões positivas incluem limitações e erros metodológicos que prejudicam a aplicação dos resultados na clínica. Além disso, cursos e palestras de aprendizado permanente na área médica e farmacêutica, sobretudo os patrocinados por fabricantes de medicamentos, habitualmente apresentam vieses e/ou imprecisões; livros e artigos de revisão narrativa podem conter informações tendenciosas ou com interpretações equivocadas<sup>1</sup>.

Nesta edição do boletim, são apresentados e discutidos alguns dos conceitos mais relevantes para subsidiar a análise crítica de artigos científicos, especialmente os ensaios clínicos controlados aleatórios<sup>2</sup>. Contudo, para o leitor alcançar maior domínio sobre este tema, faz-se necessária a leitura complementar de textos de epidemiologia clínica e bioestatística, tais como os empregados neste artigo.

### Epidemiologia clínica e estudos epidemiológicos

Epidemiologia clínica é a ciência que faz previsões sobre pacientes individuais utilizando a contagem de eventos clínicos

em grupos de pacientes semelhantes e valendo-se de métodos científicos consolidados para garantir que as previsões sejam corretas. Os objetivos da epidemiologia clínica são desenvolver e aplicar métodos de observação clínica que conduzam a conclusões válidas, evitando o engano por erros sistemáticos (vieses) e erros aleatórios (acaso). Esta abordagem permite a obtenção do tipo de informação de que os clínicos necessitam para tomar boas decisões no cuidado com o paciente<sup>2</sup>.

Em epidemiologia clínica, dois métodos gerais são utilizados para estabelecer os efeitos das intervenções: *estudos observacionais* e *estudos experimentais*. Os dois se diferem no que tange a força científica<sup>b</sup> e a factibilidade (ou exequibilidade)<sup>2</sup>.

Nos *estudos observacionais* sobre intervenções, o pesquisador “simplesmente” observa o que ocorre com os pacientes que, por diversas razões, são expostos ou não a uma intervenção; ou seja, o pesquisador colhe dados de um ou mais grupos de pacientes sem influenciar nos eventos. A principal vantagem desses estudos é sua factibilidade ou exequibilidade. A principal desvantagem é a possibilidade de que existam diferenças sistemáticas nos grupos comparados, além do próprio tratamento, que possam levar a conclusões enganosas sobre os efeitos do mesmo<sup>2,3</sup>. Os principais tipos de estudos observacionais são: estudos de coorte, estudos de casos e

### NESTE NÚMERO

- **Análise crítica de artigos científicos:** foco nos ensaios clínicos controlados aleatórios.
- **Farmacovigilância:** Bevacizumabe – hipersensibilidade e reações durante a infusão.
- **Dia-a-dia:** uso de gentamicina por via oral; uso de insulina por infusão intravenosa.
- **Nova Publicação:** Radiofarmácia.

<sup>a</sup> A partir desta edição, substituiremos o termo “ensaio clínico randomizado” por “ensaio clínico controlado aleatório”. Embora ambos sejam empregados com o mesmo significado, segundo especialistas, “ensaio clínico controlado aleatório” é uma tradução mais adequada para “randomized controlled trials”. Além disso, o novo termo adotado é o que consta no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), elaborado pela Bireme (OPAS/OMS).

<sup>b</sup> Ver artigo publicado na edição anterior deste boletim: Hoefler R, Salgues EJM. Condutas fundamentadas em evidências e a atuação do farmacêutico. Boletim Farmacoterapêutica 2010; Ano XV, Nº 02, mar-abr/2010.



controles, seguimentos e estudos transversais (ver breve descrição destes estudos no Quadro 1).

Os estudos observacionais podem ser *prospectivos* ou *retrospectivos* e, muitas vezes, incluem a aplicação de questionários. Nos estudos *retrospectivos*, são colhidos dados históricos (referentes a eventos passados) de arquivos de pacientes (ex.: prontuários) ou por meio de entrevistas. Nos estudos *prospectivos*, os dados são colhidos no decorrer do tempo, a partir do início do estudo<sup>3</sup>.

#### Quadro 1. Principais tipos de estudos epidemiológicos observacionais.

- *Estudos de coorte* (geralmente prospectivos): consistem em observar e comparar as *incidências* (ver definição adiante) de desfechos clínicos em dois ou mais grupos de indivíduos com certas características ou fatores de risco (ex.: incidência de enfarte do miocárdio entre fumantes *versus* não-fumantes)<sup>3</sup>.
- *Estudos de casos e controles* (retrospectivos): consistem em observar e comparar as *prevalências* (ver definição adiante) de fatores de risco para determinada doença ou desfecho clínico, em dois grupos (ex.: prevalência de uso de dipirona entre indivíduos internados em hospital com agranulocitose *versus* sem agranulocitose)<sup>3</sup>.
- *Estudos transversais* (prospectivos): também chamados de estudos de prevalência no ponto, são conduzidos durante um curto período de tempo. Permitem apenas estabelecer uma associação entre dois fatores, mas não qual dos fatores é a causa do outro<sup>3</sup>.
- *Estudos de seguimento*: uma série de pessoas (coorte) é observada ao longo de determinado tempo e observa-se a prevalência de certos eventos.

Nos estudos *experimentais*, sempre prospectivos, o pesquisador realiza uma intervenção, ou seja, aplica um tratamento experimental e avalia seus efeitos ao longo de um tempo estabelecido. Quando avaliam tratamentos em humanos são chamados ensaios clínicos<sup>3</sup>. Nos ensaios clínicos controlados, o tratamento experimental é comparado a tratamento convencional, a placebo ou a não-tratamento.

Enfim, a busca por resposta a uma questão deve partir de estudos de maior confiabilidade; para cada questão clínica há um tipo de estudo mais adequado para se obter a melhor resposta. Decisões sobre terapia levam necessariamente a buscar ensaios clínicos controlados; eventos raros podem ser melhor estudados em estudos de casos e controles; questões sobre prognóstico são apropriadamente respondidas por estudos de coorte; e se o problema for diagnóstico, estudos transversais podem fornecer a melhor prova científica<sup>4</sup>.

## Conceitos importantes em epidemiologia clínica

### Incidência e prevalência

A incidência de uma doença ou evento clínico refere-se aos casos novos e a prevalência aos casos existentes<sup>5</sup>.

A *incidência* reflete a dinâmica com que os casos aparecem no grupo. Por exemplo, ela informa quantos, entre os sadios, se tornam doentes em um dado período do tempo; ou então quantos, entre os doentes, apresentam uma dada complicação ou morrem, decorrido algum tempo. A incidência

é considerada a medida mais importante da epidemiologia. Em muitas situações, no entanto, o conhecimento da incidência, embora desejável, não é de obtenção simples, como no caso de doenças crônicas. Na impossibilidade de medir diretamente a incidência, usa-se a prevalência, cuidadosamente, como substituta da incidência, ou estima-se a incidência a partir de dados de prevalência<sup>5</sup>.

A *prevalência* é muito útil em planejamento e administração de serviços e programas. Quando se trata de prever necessidade de serviços, tais como número de leitos, consultas e pessoal, o conhecimento da prevalência é, na maioria das vezes, suficiente. A incidência é um dos fatores determinantes do nível de prevalência. Esta última representa o “estoque” de casos, isto é, a proporção da população que apresenta uma dada doença. Ela aumenta com os casos novos e decresce com o número de curas e de óbitos<sup>5</sup>.

Comparativamente, a incidência é como se fosse um “filme” sobre a ocorrência da doença, enquanto a prevalência produz um “retrato” dela na coletividade. Uma é dinâmica e outra, estática<sup>5</sup>.

### Eficácia, efetividade e eficiência

A epidemiologia clínica coloca os estudos anteriormente descritos dentro dos conceitos de *eficácia*, *efetividade* e *eficiência*. *Eficácia* significa que uma intervenção qualquer, por exemplo, o uso de um medicamento, funciona no contexto ideal de um ensaio clínico controlado aleatório, onde há rígido controle dos procedimentos do tratamento, da observância ao protocolo e do monitoramento das funções orgânicas dos participantes da pesquisa. Diferentemente da artificialidade que cerca os estudos de eficácia, a *efetividade* indica que uma intervenção funciona no mundo real, ou seja, o paciente é acompanhado no seu dia-a-dia, em ambiente livre da rigidez de um ensaio clínico controlado. Por último, o conceito de *eficiência* indica que determinado procedimento, além de efetivo, é economicamente vantajoso<sup>6</sup>.

### Desfecho clínico, fator em estudo e desfecho substituto

A pesquisa clínica busca desenvolver meios diagnósticos e terapêuticos, medindo associações ou relações de causa/efeito entre um *fator em estudo* e um *desfecho clínico*. *Fator em estudo* pode ser, por exemplo, um teste laboratorial, um exame de imagem ou um tratamento; *desfecho clínico* é o reconhecimento da doença, cura, morte, limitação funcional, complicação evolutiva, ou qualquer outra interferência sobre o tempo ou a qualidade de vida. A definição da doença pressupõe, obrigatoriamente, a presença de outras manifestações além de marcadores intermediários (*desfechos substitutos*), da mesma forma que as doenças podem acontecer na ausência deles<sup>6</sup>.

Um *desfecho substituto* pode enganar o raciocínio médico. A redução endoscópica de ulceração gástrica, observada com os anti-inflamatórios inibidores da COX-2, por exemplo, não é acompanhada por redução de perfurações e sangramentos. O uso equivocado de desfechos substitutos pode permitir a ocorrência de mortes evitáveis, como, por exemplo, o uso profilático de lidocaína após infarto do miocárdio, que reduz o risco de arritmia ventricular mas aumenta a mortalidade. Como ilustração, seguem outros exemplos: a presença do fator reumatóide não significa presença da doença reumatóide; a elevação do colesterol sérico não representa a doença coronária; a contagem de CD4 não significa infecção oportunista no portador do HIV; a hemoglobina glicosilada não representa a evolução da diabetes; e o abaulamento do disco intervertebral não quer dizer que existe uma hérnia discal<sup>6</sup>.



Um erro básico na interpretação de pesquisa clínica é tomar os *desfechos substitutos* como parâmetro de eficácia de um tratamento, quando deveriam ser considerados, apenas, como fatores preditivos auxiliares na tomada de decisão clínica<sup>6</sup>. Os estudos devem avaliar desfechos que sejam clinicamente relevantes, ou seja, que demonstrem real benefício ao paciente. Em ensaio clínico cujo objetivo seja demonstrar a eficácia de um novo anti-hipertensivo, por exemplo, um desfecho clínico relevante seria a redução de eventos cardiovasculares (fatais e/ou não-fatais), como enfarte do miocárdio e acidente cerebrovascular, em cinco anos de tratamento.

### Viés, acaso e variação aleatória

Viés é um processo em qualquer estágio da inferência, com tendência a produzir resultados que se afastem sistematicamente dos valores verdadeiros. É qualquer tendência na coleta, análise, interpretação, publicação ou revisão de dados que possa levar a conclusões que sejam sistematicamente diferentes da verdade<sup>2</sup>.

Embora dezenas de vieses sejam descritos na literatura, a maioria se enquadra em uma de três categorias:

- **Viés de seleção:** ocorre quando são feitas comparações entre grupos de pacientes que diferem em outros determinantes de desfecho, além do que está sendo estudado.
- **Viés de aferição:** ocorre quando os métodos de aferição são diferentes entre grupos de pacientes.
- **Viés de confusão:** ocorre quando dois fatores estão associados (“andam” juntos) e o efeito de um se confunde com ou é distorcido pelo efeito do outro.

**Caso 1:** Um estudo foi conduzido para determinar se os exercícios físicos regulares reduzem o risco de doença coronariana. Para isso, um programa de exercícios foi oferecido aos empregados de uma fábrica e os índices de eventos coronarianos subsequentes foram comparados entre empregados que aderiram ao programa versus aqueles que não aderiram. Os eventos coronarianos foram determinados por meio de exames regulares, incluindo eletrocardiograma e revisão dos registros de saúde de rotina. O grupo que aderiu aos exercícios apresentou índices mais baixos de doença coronariana. Entretanto, um número menor deles era tabagista.

No Caso 1, o viés de seleção poderia estar presente se os funcionários que aderiram ao programa de exercícios apresentassem menor risco para doença coronariana mesmo antes de o programa começar – por exemplo, porque eles apresentavam teores mais baixos de lipídios séricos ou menos história

familiar de doença coronariana. O viés de aferição poderia ter ocorrido se o grupo do exercício apresentasse uma maior probabilidade de detecção de um evento coronariano porque os pacientes desse grupo eram rotineiramente examinados. Finalmente, a conclusão de que o exercício físico diminui o risco de doença coronariana poderia ser resultado de um viés de confusão se a associação entre o exercício e os eventos coronarianos nesse estudo específico resultasse do fato de que o tabagismo é um fator de risco para doença coronariana e estivesse associado com menos exercício<sup>2</sup>.

Uma forma comum de viés de seleção ocorre quando se submete os indivíduos pré-selecionados para um ensaio clínico, antes de entrarem oficialmente no estudo, a uma intervenção padrão chamada de fase *run-in*. Neste procedimento, normalmente de curta duração (duas a quatro semanas), os indivíduos podem tomar placebo ou o tratamento sob investigação; caso ocorra algum problema, como intolerância ao medicamento, o paciente não entrará no estudo. As razões típicas para a realização da fase *run-in* incluem: i. identificar indivíduos capazes de cumprir o regime de tratamento para melhorar a adesão durante o estudo; ii. identificar pacientes com maior predisposição a efeitos adversos ao tratamento; iii. identificar pessoas que não cumprem os critérios específicos de inclusão<sup>1</sup>. A execução do *run-in* pode fazer com que o perfil dos indivíduos, efetivamente incluídos no ensaio clínico, seja significativamente diferente do perfil dos pacientes atendidos na prática clínica real, comprometendo a validade externa do estudo. Na publicação dos resultados de estudo que tenham essa característica, os autores devem informar qual foi a intenção do procedimento para possibilitar análise crítica do leitor.

As observações sobre as doenças são normalmente feitas sobre uma amostra de pacientes, uma vez que não é possível estudar todos os pacientes que sofrem da doença em questão. Essas amostras, mesmo se selecionadas sem viés, podem deturpar a situação na população como um todo devido ao acaso. Entretanto, os resultados de uma amostra sem viés tendem a se aproximar do valor verdadeiro. Se as observações fossem feitas em mais amostras de pacientes, os resultados iriam se aglomerar em torno do valor verdadeiro. A divergência entre a observação em uma amostra e o valor verdadeiro na população, devida exclusivamente ao acaso, chama-se *variação aleatória*<sup>2</sup>.

Ao contrário do viés, que tende a distorcer a situação para uma direção ou outra, a variação aleatória tem tanta probabilidade de resultar em observações acima do valor verdadeiro quanto abaixo. Consequentemente, a média de muitas observações sem viés em amostras tende a se aproximar do valor verdadeiro na população, embora isso possa não ocorrer com os resultados de amostras pequenas<sup>2</sup>.



CFF – Conselho Federal de Farmácia  
Cebrim – Centro Brasileiro de  
Informação sobre Medicamentos

**Coordenador:**  
Radif Domingos

**Farmacêuticos:**  
Emília Vitória da Silva / Rogério Hoefler

**Secretária:**  
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

**Elaboração:**  
Rogério Hoefler

**Revisão**  
Emília Vitória da Silva

**FARMACOTERAPÊUTICA**

**Informativo do  
Centro Brasileiro de Informação  
sobre Medicamentos – Cebrim**

SBS Quadra 01 – Bloco K  
Ed. Seguradoras – 8º andar  
Fone: (61) 3255-6550  
Fax: (61) 3321-0819  
CEP 70093-900 – Brasília-DF

e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br>



## Ensaio clínico controlado aleatórios

O desenho metodológico de um *ensaio clínico controlado aleatório* é parecido com o de um estudo de coorte no que tange à existência de grupo controle e de avaliação prospectiva da influência de um fator sobre a incidência de desfechos clínicos. Porém, os ensaios clínicos são submetidos a um controle e a um gerenciamento mais intensivos do que os estudos de coorte. Nos ensaios clínicos, o pesquisador determina a seleção dos grupos de tratamento, a natureza das intervenções, as condutas durante o seguimento e a aferição dos desfechos. Os pesquisadores conduzem um experimento, análogo aos feitos em laboratório, assumindo a tarefa (com a permissão dos pacientes) de isolar para estudo a contribuição singular de um fator, mantendo constantes, sempre que possível, todos os outros determinantes do desfecho clínico<sup>2</sup>. Enquanto no estudo de coorte as informações são provenientes da observação evolutiva, no ensaio clínico elas decorrem de uma intervenção terapêutica dos pesquisadores<sup>7</sup>. Os ensaios clínicos controlados aleatórios são o padrão de excelência para estudos científicos sobre o efeito de tratamentos<sup>2</sup>.

Nos ensaios clínicos controlados aleatórios, os indivíduos a serem estudados são primeiro selecionados a partir de um grande número de pacientes com a condição clínica de interesse. Então, eles são distribuídos de forma aleatória, em dois grupos (ou mais) de pessoas com prognóstico comparável. Um grupo, denominado grupo experimental, é exposto a uma intervenção que se acredita ser melhor do que os tratamentos disponíveis. O outro grupo, chamado de grupo controle (ou grupo de comparação), é tratado da mesma forma, exceto que seus membros não são expostos à intervenção experimental. Os pacientes do grupo controle podem receber um tratamento convencional, o melhor tratamento disponível na ocasião, ou placebo. Pode haver mais de um grupo controle. O curso da doença é, então, registrado em ambos os grupos, e as diferenças no desfecho são atribuídas à intervenção<sup>2</sup>.

A razão principal para se estruturar os ensaios clínicos dessa forma é evitar o viés quando se comparam os efeitos de duas ou mais formas de tratamento. A validade dos ensaios clínicos depende da semelhança entre os pacientes do grupo experimental e os do grupo controle, na distribuição de todos os determinantes do prognóstico, com exceção daquele que está sendo testado<sup>2</sup>. A comparação das incidências de desfechos clínicos entre os grupos do ensaio clínico permite ao pesquisador avaliar os efeitos relativos dos tratamentos estudados<sup>3</sup>.

A estrutura de um ensaio clínico controlado aleatório é mostrada na Figura 1. Todos os elementos são iguais aos de um estudo de coorte, com exceção do tratamento, que é determinado por distribuição aleatória, e não pela escolha do médico ou do paciente<sup>2</sup>.

Quando há o cegamento (mascaramento), os pacientes não sabem qual tratamento receberão; em um estudo *duplo-cego*, nem os pacientes nem os pesquisadores o sabem<sup>3</sup>.

Se o ensaio clínico for do tipo *paralelo*, os pacientes são submetidos a uma só intervenção, dependendo do grupo de alocação (experimental ou controle), do início ao fim do estudo; se for *cruzado*, os participantes servem como seus próprios controles, de modo que eles são expostos a ambas as intervenções testadas, em momentos diferentes. Em geral, os estudos cruzados fornecem provas científicas menos robustas do que os paralelos, e só podem ser usados para tratamentos que não apresentam efeitos permanentes<sup>3</sup>.

## Avaliando provas provenientes de ensaios clínicos controlados aleatórios

A avaliação de estudos individuais de terapêutica, identificando a presença dos elementos que os caracterizam como consistentes, não define esses estudos como a melhor prova, uma vez que meta-análises<sup>c</sup> e revisões sistemáticas<sup>d</sup> desses estudos individuais fornecem resultados de melhor consistên-

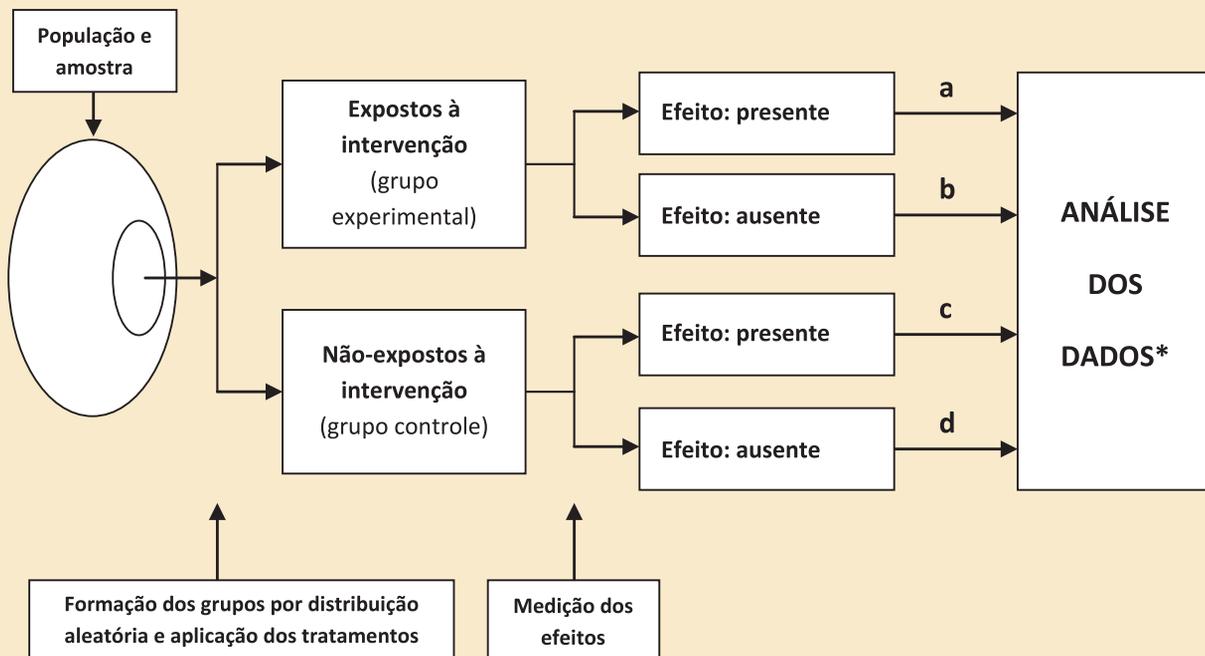


Figura 1. Estrutura de um ensaio clínico controlado aleatório.

Adaptado de Pereira MG. Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

\* Comparação da incidência dos efeitos: grupo experimental versus grupo controle.



cia. No entanto, ao buscarmos a resposta para uma dúvida clínica de tratamento, com base em um estudo individual, devemos levar em consideração os seguintes aspectos<sup>6</sup>:

### **Características dos indivíduos de um estudo (dados demográficos)**

O primeiro tipo de informação apresentada na seção “resultados” de um ensaio clínico é a descrição dos indivíduos realmente incluídos e aleatoriamente distribuídos nos grupos. Descreve-se uma visão geral da média dos indivíduos, usualmente apresentada em uma tabela. Tipicamente, a tabela inclui idade média, proporção de gênero, estado da doença e/ou tratamento farmacológico entre os participantes no momento da entrada no estudo. Adicionalmente, podem ser descritos quaisquer fatores complicadores que possam afetar os desfechos ou o resultado do estudo, tais como a proporção de indivíduos fumantes e de alcoolistas, hábitos alimentícios, etc<sup>1</sup>.

As características demográficas dos pacientes devem ser comparadas entre os grupos experimental e controle, no início do estudo, para garantir que os grupos estejam tão similares quanto possível. Os grupos não devem apresentar diferenças significantes se as técnicas de distribuição aleatória empregadas forem adequadas; mas pequenas diferenças podem ocorrer devido ao acaso. Diferenças significantes entre os grupos que possam contribuir para diferenças no desfecho precisam ser rigorosamente escrutinizadas. Se as diferenças dos pacientes no início do estudo forem substanciais, uma variável confundidora estará presente e os pesquisadores devem analisar os resultados para determinar se estas diferenças afetaram o resultado do estudo. De outra forma, os resultados podem não ser aplicáveis para a prática<sup>1</sup>.

### **Poder estatístico do estudo e tamanho da amostra**

O *poder estatístico* de um ensaio clínico pode ser definido como a probabilidade de se identificar uma diferença de efeito entre os grupos experimental e controle, quando ela realmente existe. O poder estatístico é influenciado por quatro fatores: a natureza do teste estatístico, o nível de significância estatística adotado, o tamanho da amostra e a diferença esperada no efeito dos dois tratamentos<sup>8</sup>.

O *tamanho da amostra* refere-se ao número de indivíduos distribuídos aleatoriamente nos grupos de um estudo e é de importância considerável para a validade dos resultados. Uma amostra pequena pode impossibilitar a demonstração de uma diferença de efeito entre os grupos. Por outro lado, se for utilizado um número excessivo de indivíduos, algumas pessoas poderão ser expostas a um tratamento desnecessário ou nocivo<sup>1</sup>. O número de indivíduos ideal para um ensaio clínico é dependente da magnitude esperada da diferença, para o desfecho de interesse, entre os grupos experimental e controle. A magnitude esperada desta diferença é estimada com base nos resultados de estudos prévios ou outros resultados de pesquisas que tenham avaliado a intervenção. Em geral, existe uma relação inversa entre o tamanho da amostra e a magnitude da diferença de efeito. Uma amostra grande é necessária para detectar uma pequena diferença de efeito entre o grupo experimental e o controle, enquanto uma amostra pequena pode ser suficiente para detectar diferenças grandes entre eles<sup>1</sup>.

Levando em conta o conceito de poder, fica mais claro porque um estudo com resultado sem significância estatística não pode ser interpretado como prova de ausência de efeito. Pode ser apenas um caso de falta de poder estatístico para demonstrar este efeito<sup>8</sup>. Usualmente, adota-se um poder estatístico a partir de 80% como referência, ou seja, uma probabilidade de 80% de se detectar uma diferença real entre os grupos intervenção e controle.

Por esta razão, é de extrema importância para os ensaios clínicos que<sup>8</sup>:

- O tamanho da amostra propicie um poder estatístico elevado (mínimo de 80%).
- O artigo publicado informe o poder estatístico, sobretudo quando seus resultados não alcançarem diferença estatisticamente significativa. Se o poder for baixo, nada se pode concluir. Se o poder for alto, pode-se considerar, com um pouco mais de segurança, que os tratamentos tenham efeitos semelhantes.

Portanto, o tamanho da amostra não deve ser determinado com base em conveniência, arbitrariedade, ou pelo número de indivíduos facilmente recrutados, mas pela necessidade de conferir poder estatístico adequado ao estudo<sup>1</sup>.

### **Distribuição aleatória e cegamento (mascaramento) da distribuição dos pacientes nos grupos comparados**

A alocação dos pacientes nos grupos a serem comparados, de forma aleatória (ou randômica), faz com que esses grupos, o de intervenção experimental e o controle, tenham a mesma chance de ocorrência do evento que se espera prevenir com o tratamento. Além disso, promove um equilíbrio nos preditores de bom e mau prognóstico, evitando exagerar, reduzir ou contrariar os efeitos da terapia<sup>6</sup>.

O cegamento da sequência de alocação busca impedir que o pesquisador saiba qual o tratamento que o próximo paciente receberá, e, assim, evitar a influência consciente ou inconsciente na resposta dos grupos comparados<sup>6</sup>.

O objetivo principal da distribuição aleatória e do cegamento é obter o maior número possível de verdadeiros positivos e verdadeiros negativos na resposta terapêutica<sup>6</sup>.

Para garantir cegamento ao processo de distribuição aleatória em um ensaio clínico, a comunicação sobre a alocação de cada paciente em um dos grupos do estudo deve ser codificada e remota, por meio de sistemas informatizados e mensagens telefônicas gravadas; os tratamentos que receberão devem ser entregues dentro de envelopes opacos lacrados.

Outros recursos, como a análise por intenção de tratamento, o cegamento de outros elementos do estudo, como o paciente, profissionais de saúde, analisador, e do próprio sorteio, têm como objetivo garantir a distribuição aleatória inicial<sup>6</sup>.

### **Seguimento dos pacientes e análise por intenção de tratamento**

Em um ensaio clínico, os efeitos do tratamento devem ser avaliados por um período adequado de tempo de seguimento, na dependência da história natural da doença. Esse período, quando encurtado pelo uso de desfechos substitutos, pode levar a conclusões inadequadas, que exageram ou reduzem os efeitos do tratamento<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Meta-análise<sup>2</sup>: é a combinação dos resultados de estudos (ou dos pacientes desses estudos), desde que sejam suficientemente semelhantes. Quando conduzidas da forma correta, as meta-análises fornecem estimativas mais precisas das magnitudes de efeito do que as disponíveis em qualquer um dos estudos isolados.

<sup>8</sup> Revisão sistemática<sup>2</sup>: é a revisão rigorosa de uma questão clínica específica. É “sistemática” porque resume a pesquisa original, relevante à questão de pesquisa, seguindo um plano com base científica que foi decidido a priori e tornado explícito passo a passo. Como resultado, o leitor pode ver a força das provas para quaisquer conclusões e, em princípio, verificar a validade por si próprio. Algumas vezes, é possível combinar os estudos, por meio de meta-análise, fornecendo uma estimativa mais precisa da magnitude do efeito.



Porém, nem todos os indivíduos incluídos em um ensaio clínico chegam ao fim do estudo. São várias as possíveis razões que levam um paciente a abandonar ou a ser excluído de um estudo, entre elas, incluem-se: falta de interesse, mudança de residência para outra cidade, violação do protocolo de estudo, não observância ao tratamento, efeitos adversos e morte<sup>1</sup>. Perdas de seguimento dos pacientes, durante o estudo, podem afetar as conclusões, uma vez que a resposta desconhecida desses pacientes, ao tratamento, poderia mudar os resultados da comparação<sup>6</sup>.

O impacto da perda de seguimento sobre os resultados de um estudo depende da quantidade de indivíduos que abandonam ou são excluídos. Embora não haja um limite estabelecido, a partir do qual haveria significativo comprometimento dos resultados<sup>1</sup>, sugere-se que estudos com perda de pacientes acima de 20% não deveriam ser aceitos<sup>6</sup>. Chalmers *et al.*, 1981, sugerem um limite de 15% para perdas em estudos de longo prazo e 10% para estudos com duração inferior a 3 meses<sup>9</sup>.

**Caso 2:** *Um ensaio clínico controlado aleatório, hipotético, testou um novo antimicrobiano em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade; duzentos pacientes foram selecionados e distribuídos em dois grupos, intervenção (n=100) e controle (n=100). Ao fim do estudo, os autores concluíram que os pacientes do grupo intervenção tiveram maior índice de cura da infecção em relação ao grupo controle, 30/40 (75%) versus 36/90 (40%), respectivamente, considerando apenas os pacientes que chegaram ao fim do estudo. Em uma nova análise dos dados, atribuindo falha do tratamento aos abandonos por efeitos adversos (60 pacientes do grupo intervenção e 10 do grupo controle), concluímos que o índice de cura foi mais baixo no grupo intervenção em relação ao grupo controle, 30/100 (30%) versus 36/100 (36%), respectivamente.*

O Caso 2 ilustra a importância de considerar todos os indivíduos inscritos no ensaio clínico, e não apenas aqueles que completaram todo o período de seguimento, na análise dos resultados<sup>1</sup>.

Frequentemente, os resultados de um estudo são analisados usando os dados colhidos de todos os indivíduos incluídos, independentemente se eles completaram o estudo, ou seja, as perdas de seguimento não são descartadas, mas são consideradas como falha de tratamento. Esta técnica é referida como *análise por intenção de tratamento*. Mesmo em casos onde o indivíduo possa ter tomado apenas uma dose do medicamento sob investigação, estes resultados ainda são incluídos na análise por intenção de tratamento. A vantagem deste procedimento é possibilitar uma melhor aproximação da aplicação de uma intervenção no contexto da prática clínica real, pois assim como no estudo, os pacientes também podem abandonar o uso de determinado tratamento prescrito na clínica<sup>1</sup>.

A análise por intenção de tratamento deve ser utilizada para preservar a distribuição aleatória. Dessa forma, todos os pacientes que completam o estudo são analisados nos grupos em que foram inicialmente alocados, independentemente do tipo de tratamento que tenham recebido<sup>6</sup>.

### Nível de significância estatística – valor de p

Ao lermos os ensaios clínicos, é frequente nos depararmos com expressões do tipo “a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa” ou “ $p < 0,05$ ”<sup>8</sup>.

O que se deseja com essas expressões é discutir o papel do acaso nos resultados obtidos em um ensaio clínico. Em outras palavras, ainda que um estudo estime uma eficácia de 30%, esta diferença entre os grupos pode ser casual<sup>8</sup>.

Em estatística, uma das maneiras de abordar essa questão é avaliando a prova contra o que se denomina hipótese nula, segundo a qual não existe diferença entre os efeitos das intervenções comparadas. A força da prova contra a hipótese nula é avaliada por meio do valor de p, que representa a probabilidade de se observar uma diferença entre os grupos como a que foi encontrada no estudo, quando, na verdade, esta diferença não existe. O valor de p também é chamado de nível de significância e, quanto menor ele for, maior a prova contra a hipótese nula. Por se tratar de uma probabilidade, o valor de p varia entre 0 e 1<sup>8</sup>.

Para efeito de tomada de decisão, muitos ensaios clínicos consideram a probabilidade menor do que 5% ( $p < 0,05$ ) como o valor limite para definir que um efeito observado no estudo é real, não sendo decorrente do acaso. Isto é, a hipótese nula será rejeitada caso o valor de p seja inferior a 0,05. Em outras palavras, será menor que 5% a probabilidade de concluirmos, equivocadamente, que uma intervenção é superior à outra. Esse erro é denominado erro tipo I ou erro alfa<sup>8</sup>.

Embora esse limite de 5% para aceitar ou rejeitar a hipótese nula seja habitual em ensaios clínicos, não existe nenhuma obrigação de que o valor de p seja fixado nesse nível. Dependendo dos riscos em se assumir uma conclusão falso-positiva, esse valor pode ser reduzido<sup>8</sup>.

Os resultados dos testes de significância estatística, por meio de seus valores de p, costumam ser interpretados, equivocadamente, como medidas da magnitude do efeito de uma intervenção. Quem mede a magnitude do efeito de uma intervenção é a eficácia, a redução absoluta de risco, o número necessário para tratar. O valor de p apenas informa a probabilidade de que uma associação, identificada no estudo, seja um achado falso-positivo decorrente do acaso<sup>8</sup>.

É importante ressaltar que o fato de um resultado não ser estatisticamente significativo não deve ser interpretado como prova de ausência de efeito da intervenção, mas sim de que as provas contra a hipótese nula são fracas. De outra forma, resultados com diferenças estatísticas significantes podem não apresentar relevância clínica.

### Intervalo de Confiança (IC)

A cada dois anos somos expostos aos resultados das pesquisas eleitorais sobre as preferências dos eleitores. O percentual de votos de cada candidato é apresentado sempre seguido da informação: “a margem de erro da pesquisa é de 2% ou de 3%”. Isso significa que sempre que fazemos uma pesquisa, seja ela eleitoral ou um ensaio clínico, utilizando uma fração da população, existe certo grau de incerteza sobre o real valor da estimativa que fazemos<sup>8</sup>.

O intervalo de confiança define os limites inferior e superior de um conjunto de valores, que tem certa probabilidade de conter no seu interior o valor verdadeiro do efeito da intervenção em estudo. Desse modo, o processo pelo qual um intervalo de confiança de 95% é calculado é tal que ele tem 95% de probabilidade de incluir o valor real da eficácia da intervenção em estudo<sup>8</sup>.

O uso do intervalo de confiança permite conhecermos a precisão com que o estudo estima certo efeito e possibilita dizermos se o achado é estatisticamente significativo para um dado nível de significância. Quando o intervalo de confiança contiver o valor nulo de efeito, o estudo será inconclusivo (sem significância estatística)<sup>8</sup>.



## Considerações finais

O desenvolvimento de habilidades para a análise crítica de artigos científicos é essencial para os farmacêuticos, sobretudo aqueles envolvidos com atividades clínicas e seleção de medicamentos.

A análise da qualidade dos ensaios clínicos controlados aleatórios inclui a verificação da consistência da informação, da presença de elementos básicos que devem compor o estudo e da relevância dos resultados, ou seja, se foram avaliados desfechos importantes para os pacientes e se as diferenças encontradas foram estatisticamente significantes.

Na próxima edição, serão abordadas as medidas de efeito, tais como risco relativo (RR), redução absoluta de risco (RRA) e número necessário para tratar (NNT), e, a título de ilustração, será avaliado um ensaio clínico controlado aleatório, considerando todos os conceitos já apresentados neste Boletim.

## Referências bibliográficas:

1. Kendrach MG, Freeman MK. Controlled Clinical Trial Evaluation. "In": Malone PM, Kier KL, Stanovich JE. Drug Information a guide for pharmacists. 3ª edição. Nova York: McGraw-Hill; 2006. p. 139-211.
2. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: Elementos essenciais. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2006.
3. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice: A focus on patient care. Geneva: World Health Organization and International Pharmaceutical Federation; 2006. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO\\_PSM\\_PAR\\_2006.5.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.5.pdf)
4. de Lima MS, Soares BGO, Bacaltchuk J. Psiquiatria baseada em evidências. Revista Brasileira de Psiquiatria 2000; 22(3): 142-146. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v22n3/v22n3at.pdf>.
5. Pereira MG. Epidemiologia: Teoria e Prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
6. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte III – Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. Revista da Associação Médica Brasileira 2004; 50(2): 221-8. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v50n2/20787.pdf>.
7. Wannmacher L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. Revista da Associação Médica Brasileira 2000; 46(3): 237-241. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v46n3/3083.pdf>.
8. Coutinho ESF, da Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. Revista Brasileira de Psiquiatria 2005; 27(2): 146-151. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27n2/a15v27n2.pdf>.
9. Spilker B. Guide to Clinical Trials. New York: Raven Press; 1991.

# Farmacovigilância

## Bevacizumabe: hipersensibilidade e reações durante a infusão

O bevacizumabe (Avastin®; Roche) é um anticorpo monoclonal que inibe o fator de crescimento do endotélio vascular, empregado no tratamento de vários tipos de câncer metastático.

Os profissionais da saúde devem estar atentos para a ocorrência de reações durante a infusão do bevacizumabe, incluindo reações de hipersensibilidade. Estas são comumente relatadas em 1% a 10% dos pacientes durante tratamento com bevacizumabe. Em ensaios clínicos, a incidência de tais reações foi estimada em até 5%.

Os sintomas relatados incluem dispnéia, rubor, rash, hipotensão ou hipertensão, dessaturação de oxigênio, dor to-

rácica, rigidez, náusea e vômito. Normalmente, tais reações cessam rapidamente após imediata interrupção da infusão. Tratamento com corticosteroides, anti-histamínicos, oxigênio e fluidos intravenosos também pode ser requerido.

Traduzido e adaptado de: MHRA. Stop press: Bevacizumab (Avastin): hypersensitivity and infusion reactions. Drug Safety Update. Volume 3, Issue 11 June 2010. Disponível em: <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON084655>. Acesso em: 22.06.2010.

## Dia-a-Dia

### Solicitação de informação nº 212/2010

#### PERGUNTA

Um médico prescreveu uma ampola de gentamicina (80 mg/2 mL), diluída em meio copo de água, para tomar de 12/12 horas, por 5 dias. Esta prática é recomendável/possível? Tem eficácia terapêutica? Caso não, o que devo fazer?

#### RESPOSTA

A gentamicina é um antibacteriano aminoglicosídeo com ação bactericida contra muitas bactérias Gram-negativas aeróbias e contra algumas cepas de estafilococos. A gentamicina inibe a síntese protéica e gera erros de transcrição do código genético bacteriano<sup>1-3</sup>.

Após administração oral, a gentamicina é muito pouco absorvida pelo trato gastrointestinal<sup>2,3</sup>. Seu uso por esta via, para ação na luz intestinal, foi testado na prevenção de



colestase, em lactentes de muito baixo peso submetidos a hiperalimentação, e no tratamento de diarreia infantil (associada à colestiramina). Contudo, os estudos apresentam limitações metodológicas importantes e tais indicações ainda não estão estabelecidas<sup>2,3</sup>. Além da questionável eficácia, o uso de gentamicina oral pode induzir resistência bacteriana a este importante antibacteriano sistêmico<sup>4</sup>.

Recomenda-se analisar o caso, considerando a história clínica do paciente e a indicação para a qual está sendo prescrito e, se necessário, recomendar o uso de tratamento mais adequado.

Respondido em: 19.05.2010

## Solicitação de informação nº 214/2010

### PERGUNTA

A insulina pode ser administrada por bomba de infusão, diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%?

### RESPOSTA

Entre as insulinas disponíveis no mercado, teoricamente, as solúveis poderiam ser administradas pela via intravenosa<sup>1</sup>. Contudo, por falta de estudos de eficácia e segurança para uso intravenoso, os fabricantes das insulinas asparte e lispro não recomendam tal conduta. Dessa forma, as insulinas asparte e lispro devem ser administradas apenas pela via subcutânea<sup>2</sup>.

A insulina humana regular (ação rápida) e a insulina glulisina (ação ultra-rápida) podem ser administradas pela via intravenosa<sup>1,2</sup>.

### Referências

1. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. 2010. Disponível em: [www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br). Acessado em 18.05.2010.
2. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICRO-MEDEX, Inc., Greenwood Village; 2010. Disponível em <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acessado em 18.05.2010.
3. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2009. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
4. Bhatnagar S, Bhan MK, Sazawal S, Gupta U, George C, Arora NK, et al. Efficacy of Massive Dose Oral Gentamicin Therapy in Non-bloody Persistent Diarrhea with Associated Malnutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1992; 12: 117-124.

Para administração intravenosa, a insulina humana regular deve ser previamente diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%, em concentração de 0,05 a 1 unidade/mL, ou em solução de glicose 5% ou 10%<sup>2</sup>.

A administração intravenosa de insulina glulisina requer prévia diluição em solução de cloreto de sódio a 0,9%, em concentração de 1 unidade/mL. Esta insulina não é compatível com soluções de glicose<sup>2</sup>.

Respondido em: 14.05.2010.

### Referências

1. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. 2010. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br>. Acessado em: 13.05.2010
2. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2009. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2009.

## Nova Publicação

### Radiofarmácia

Santos-Oliveira R. *Radiofarmácia*. São Paulo: Atheneu, 2010; 158 páginas. ISBN – 978853880128-3.

Radiofarmácia é um livro para todos envolvidos com a utilização dos radiofármacos, no campo de imagem, diagnóstico e tratamento médico, particularmente oncológico.

Além de abordar teorias e aspectos gerais da radiofarmácia, traz no seu conteúdo as monografias dos principais ra-

diofármacos em uso. Este livro é fruto de laboriosa cooperação com a Organização Mundial de Saúde, culminando com a permissão da publicação das monografias dos radiofármacos que constam na Farmacopeia Internacional.

Isso dota o livro de duplo ineditismo, tanto por ser a única fonte de consulta em língua portuguesa oficialmente publicada, como por ser o único material atualmente disponível com monografias oficiais de radiofármacos também em português, dando ao livro um aspecto oficial.

O livro pode ser adquirido diretamente na editora Atheneu (<http://www.atheneu.com.br/>) ou em livrarias técnicas.