

## Validade externa ou até onde posso generalizar os resultados de um estudo clínico para a prática clínica ?

Mário Coutinho<sup>1</sup>, Álvaro Avezum<sup>2</sup>, Anis Rassi Júnior<sup>3</sup>, Evandro Tinoco Mesquita<sup>4</sup>, José Antonio Marin Neto<sup>5</sup>

Universidade Federal de Santa Catarina, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (SP),  
Anis Rassi Hospital (GO), Pró-Cardíaco (RJ), Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto)

*“O ensaio clínico randomizado é a melhor forma de avaliar se uma intervenção funciona e, talvez, a pior maneira de avaliar quem se beneficiará dela.”*

*Mant, 1999<sup>1</sup>*

**Palavras-chave:** Epidemiologia, Medicina baseada em evidências, Pesquisa clínica

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) são a melhor forma de avaliar novas intervenções em Medicina. Eles correspondem a um experimento científico com seres humanos. Sua importância tem crescido rapidamente desde o pioneiro ECR, realizado em 1931 no Reino Unido, para testar a eficácia de uma droga (sanocrisina) no tratamento da tuberculose<sup>2</sup>. Sua virtude principal é apresentar resultados com um mínimo de vieses e, portanto, com maior aproximação da verdade ou validade interna. Entretanto, muitos médicos têm expressado sua preocupação quanto à aplicação pura e simples dos resultados dos ECR na prática clínica. Além disso, para alguns, a Medicina baseada em evidências se tornou uma nova “divindade na medicina” e a acusam de afastar o médico das peculiaridades do paciente que podem influir na tomada de decisões clínicas cotidianas.

O ECR nos dá uma estimativa estatística do efeito de uma intervenção, baseado no desfecho “médio” da totalidade dos pacientes participantes. Esta

estimativa é expressa, em termos clínicos, pelo número de pacientes que é necessário tratar (NNT) para se obter uma unidade de benefício, seja ela prevenir um óbito, um infarto do miocárdio ou outro evento clínico relevante. Para eventos adversos temos o NNP (número necessário prejudicar) que expressa o número de pacientes que seriam expostos à intervenção para que surgisse um evento adverso. Por exemplo, sangramento após a administração de um fibrinolítico no contexto do IAM com supra-desnível do segmento ST. Por ser uma estimativa, não há garantia de que o paciente individual irá se comportar exatamente como o participante “médio” do ECR.

Por outro lado, sendo o ECR a melhor estratégia disponível para avaliar intervenções, o uso desta estimativa torna-se a melhor informação para a tomada de decisão clínica, desde que ele tenha suficiente poder estatístico (tamanho de amostra) e tenha sido planejado e conduzido de maneira adequada.

Generalizar os resultados de um ECR significa assumir que o paciente individual responderá à intervenção de forma similar aos participantes do

<sup>1</sup> Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal de Santa Catarina

<sup>2</sup> Coordenador do Centro de Estudos Clínicos do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Coordenador da Unidade de Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (SP)

<sup>3</sup> Doutor em Cardiologia pela USP

<sup>4</sup> Professor Adjunto de Cardiologia da Universidade Federal Fluminense e Coordenador Científico do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)

<sup>5</sup> Professor Titular de Cardiologia da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto)

ECR. "São os participantes de ECR representativos da população geral?" Nem sempre. Pesquisas mostram que os voluntários de ECR diferem em muitas características daqueles que não aceitam participar. Entre estas características estão: idade mais baixa, menos comorbidades, nível socioeconômico mais alto e maior consciência quanto à manutenção da saúde. Além disso, quando se usam critérios de inclusão e exclusão excessivamente restritivos, as amostras resultantes são tão "especiais" que raramente se encontrará um paciente na prática clínica semelhante aos do ECR. Esta "superseleção" de participantes torna, muitas vezes, os resultados de alguns ECR não-generalizáveis.

Outros problemas imputados aos ECR e que tornam a sua generalização problemática são: seguimento ostensivo, aderência máxima, contatos freqüentes, pacientes mais motivados e exclusão de potenciais não-aderentes (em geral, pessoas de maior risco).

Mesmo com estas ressalvas, o ECR continua sendo para médicos, sociedade e pacientes uma efetiva arma contra as formas mais diversas de curandeirismo existentes na atualidade. Uma das formas de tornar a generalização dos resultados do ECR mais ampla é desenhar estudos com critérios de inclusão e exclusão menos restritivos, os chamados *large simple trials*<sup>3</sup>. Estes ECR abordam questões clínicas importantes e com grande impacto social e econômico. Doenças mais prevalentes e de pior prognóstico têm sido o alvo de vários ECR em Cardiologia nas últimas décadas. Estes estudos foram fundamentais para mudar o panorama terapêutico das doenças cardiovasculares e contribuíram para importantes avanços na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.

Para que a intervenção avaliada no ECR possa ser transferida para a prática, além de eficaz (funcionar), deve ser efetiva (aplicável na prática), ou seja, a intervenção deve estar disponível, ser de aplicação simples e de custo acessível.

Seus resultados, se comprovadamente benéficos, podem, assim, ser extrapolados para o maior número possível de pacientes com características semelhantes aos pacientes participantes de estudos.

Quais são as semelhanças e as diferenças que nos permitem aplicar os resultados de uma amostra diversa nos aspectos geográficos, culturais e

comportamentais do grupo ao qual pertence o nosso paciente? A Ciência avança em pequenos passos, com erros e correções de rota. Os resultados de um experimento clínico são, a rigor, aplicáveis apenas para a amostra estudada; entretanto, ninguém faria Ciência apenas com o objetivo de obter informações sobre um pequeno número de indivíduos. O potencial de generalizar os resultados para grupos maiores de indivíduos é o que motiva a realização dos grandes ensaios clínicos da atualidade. Sabemos que o indivíduo tem suas particularidades e, a não ser em casos de gêmeos idênticos, seu material genético mostra diferenças com outros indivíduos, além das diferenças ambientais e comportamentais que podem influenciar na resposta a uma intervenção. Por outro lado, como membros da espécie humana, temos mais semelhanças do que diferenças. Quando comparados com outras espécies, os seres humanos se assemelham em 99,9% do seu material genético.

Características gerais semelhantes, tais como idade, sexo, comorbidades e uso de medicações são usualmente empregadas para delimitar um grupo de indivíduos semelhantes àqueles com os quais nos defrontamos no cotidiano clínico. Estas características podem ser comparadas com aquelas do paciente individual, observando-se a tabela que mostra o resultado da randomização no ECR (usualmente a primeira tabela que é apresentada na sessão de resultados nos artigos). Este exercício de comparar as características dos participantes do ECR com as características do paciente é essencial no processo de generalização dos resultados. Neste momento o julgamento clínico é importante. A pergunta básica a ser respondida é: "os indivíduos ECR são tão diferentes do meu paciente a ponto de ele não se beneficiar da terapia testada?". Se o ECR for amplo e com critérios de inclusão pouco restritivos, é possível que a resposta seja que, embora existam diferenças, elas não evitam que os resultados sejam extrapolados.

Também é necessário considerar a aplicação da intervenção do estudo sob a ótica do paciente, ou seja, considerar: a) a eficácia da intervenção, b) os riscos da intervenção, c) os custos da intervenção, d) as comorbidades e e) o contexto socioeconômico.

Pacientes não-participantes de ECR têm características diferentes dos participantes. Entre elas: maior prevalência de comportamentos de risco (tabagismo, alcoolismo, "drogadição"), maior chance de não-aderência, nível socioeconômico e escolaridade mais baixos

configurando, assim, uma população de risco mais elevado. Desta forma, é possível que os resultados dos ECR subestimem o real efeito da intervenção em termos populacionais<sup>4</sup>.

Nos ECR que mostraram benefícios nas intervenções em doenças com alta morbimortalidade, a aplicabilidade dos resultados em pacientes de alto risco pode ser mais liberal, isto é, tolerando mais diferenças entre o indivíduo e a amostra do ECR, objetivando aproveitar ao máximo o potencial de redução de eventos no grupo que geralmente mais se beneficia: os indivíduos de alto risco<sup>5</sup>.

Concluindo, a validade externa de um ECR depende dos critérios de inclusão e exclusão. Os ECR com critérios amplos de inclusão são uma tendência salutar na atualidade. Grandes amostras, maior poder estatístico e maior generalização dos resultados tornam os ECR modernos mais úteis por testar hipóteses de maneira definitiva, economizando recursos e estendendo os benefícios da ciência médica a um maior número de pessoas. Entretanto, o julgamento clínico e a análise crítica dos ECR são essenciais para a tomada de decisão quanto à aplicação de novas intervenções.

### Referências bibliográficas:

1. Mant, D. Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients? *Lancet* 1999;353:743-746.
2. Amberson JB, McMahon BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1931;24:401-435.
3. Peto R, Collins R, Gray R. Large-scale randomized evidence: Large simple trials and overviews of trials. *J Clin Epidemiol* 1995;48:23-40.
4. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, for the CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) Study Group. Generalizing the Results of Clinical Trials to Actual Practice: The Example of Clopidogrel Therapy for the Prevention of Vascular Events. *Am J Med* 1999;107:568-572.
5. Dans AL, Sand LF, Guyatt GH, Richardson WS for the Evidence Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. *JAMA* 1998;279:545-549.