

PUBLICAÇÃO SELECTIVA DE ENSAIOS CLÍNICOS E O SEU IMPACTO NA MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008 Jan 17; 358 (3): 252-60. Disponível em: URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/3/252> [accedido a 05/02/2008].

Introdução: A utilidade da medicina baseada na evidência assenta na fiabilidade da informação que lhe serve de suporte. Se esta informação for enviesada, as decisões tomadas com base nela poderão não ser as mais adequadas. Um dos aspectos que pode comprometer a fiabilidade da informação é a publicação selectiva de ensaios clínicos e dos seus resultados.

O estudo deste tema é dificultado por não estarem disponíveis os dados não publicados. No entanto, nos Estados Unidos, as companhias farmacêuticas são obrigadas a registar na *Food and Drug Administration* (FDA) todos os ensaios que pretendam usar para aprovar ou alterar as indicações de um fármaco.

Objectivo: Determinar com que fiabilidade transmite a literatura publicada os dados sobre eficácia de fármacos à comunidade médica.

Métodos: Foram escolhidos 12 anti-depressivos aprovados pela FDA entre 1987 e 2004 (bupropiom SR, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, mirtazapina, nefazodona, paroxetine, paroxetine CR, sertralina, venlafaxina e venlafaxina XR) e identificados os respectivos ensaios clínicos de fases 2 e 3. Extraíram-se os dados sobre a eficácia dos fármacos de todos os ensaios aleatorizados, duplamente cegos e controlados por placebo. Obtiveram-se as decisões da FDA acerca do estudo relativamente aos *outcomes* primários previamente especificados –

considerados positivos ou negativos. Foram ainda classificados como questionáveis os estudos que a FDA julgou não serem positivos nem claramente negativos e os estudos falhados.

A publicação dos estudos foi verificada pesquisando na *PubMed*, na lista de referências de artigos de revisão, no registo central de ensaios controlados da Cochrane e por contacto com o departamento de informação médica do laboratório patrocinador. Se todos estes passos falhassem considerava-se que os resultados do estudo não tinham sido publicados. Foram excluídos artigos em que eram relatados vários estudos. Em cada artigo foi identificado o *outcome* primário aparente ou o resultado destacado com maior proeminência.

Resultados: Foram registados na FDA 74 ensaios, tendo esta agência considerado 38 (51%) como positivos, 24 negativos e 12 questionáveis. Apenas um dos ensaios positivos não foi publicado. Dos ensaios com resultados negativos ou questionáveis, 3 foram publicados como não sendo positivos, 22 não foram publicados e 11 foram publicados, na opinião dos autores, como sendo positivos (9 artigos omitiram a existência de resultados não significativos relativamente ao *outcome* primário e 2 subordinaram-nos a resultados positivos em *outcomes* secundários). Globalmente os resultados positivos tinham uma probabilidade 12 vezes superior de serem publicados. Dos 51 estudos publicados, 48 (94%) reportaram resultados positivos, enquanto que, na opinião da FDA, apenas 38 dos 74 ensaios tiveram resultados positivos.

O efeito médio dos fármacos foi maior nos estudos publicados (0,37) do que nos não publicados (0,15). Quando comparados com todos os

estudos registados na FDA, os resultados publicados mostraram efeitos 11 a 69% superiores (média 32%).

Discussão: Os autores encontraram um viés de publicação de resultados positivos. Não só os estudos com resultados positivos tinham maior probabilidade de serem publicados, como os estudos com resultados negativos ou questionáveis foram muitas vezes publicados de uma forma que transmite um resultado positivo. Assim, a eficácia encontrada é inferior àquela que seria esperada se fossem analisados apenas os estudos publicados. De acordo com a literatura, quase todos os ensaios clínicos de anti-depressivos tiveram resultados positivos, enquanto o registo da FDA mostra que isso só aconteceu em metade. É importante salientar que, quando sujeitos a meta-análise, todos os fármacos mostraram ser superiores ao placebo. Porém, a verdadeira magnitude dessa superioridade foi inferior ao que seria revelado pela literatura.

Este estudo apresenta algumas limitações: restringe-se aos anti-depressivos, a ensaios patrocinados pela indústria e registados na FDA e analisa apenas a eficácia (e não a efectividade). Além disso, não foram identificadas as razões para a não publicação: não envio dos manuscritos pelos autores e patrocinadores, não aceitação dos artigos pelos editores ou revisores das revistas ou ambos.

Por respeito às pessoas que se colocaram em risco ao aceitar participar nos estudos, deveria ser dada uma justificação pública para a sua não publicação. A publicação selectiva altera a relação aparente de risco-benefício e poderá levar a decisões clínicas inapropriadas.

Comentário

O viés de publicação de resultados

positivos passa despercebido à maioria dos médicos. Não se espera que estes conheçam todos os estudos publicados sobre uma dada matéria, muito menos aqueles cujos resultados não foram divulgados. Porém, este é um importante factor que condiciona alguns dos instrumentos que suportam a actuação dos médicos como meta-análises, normas de orientação clínica e artigos de revisão, que poderão ser elaborados com base em informação incompleta. Recentemente foi aprovada nos Estados Unidos legislação que obrigará, a partir de Setembro de 2008, a que todos os ensaios clínicos (excepto os de fase 1), mesmo que não sejam patrocinados pela indústria ou nem sequer venham a ser realizados, sejam registados em *clinicaltrials.gov* e os seus resultados enviados para o mesmo registo.

Daniel Pinto

USF S. Julião – C. S. Oeiras

SUPLEMENTOS DE CÁLCIO NA PÓS-MENOPAUSA E EVENTOS CARDIOVASCULARES

Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horn A, Ames R, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008 Feb 2; 336 (7638): 262-6. Disponível em: URL: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/336/7638/262> [acedido a 10/02/2008].

Introdução: Estudos sugerem que o consumo de cálcio em doses elevadas pode exercer um efeito protector em relação às doenças cardiovasculares. A suplementação com cálcio demonstrou ser responsável por um aumento da razão entre lipoproteínas de colesterol de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de colesterol de baixa densidade (LDL) em cerca de 20% em mulheres pós-menopáusicas saudáveis. Estima-se que este facto conduziria a uma redução

de eventos cardiovasculares de cerca de 20 a 30%. A evidência sugere também que a suplementação com cálcio está na origem de pequenas e transitórias reduções da pressão arterial, sendo que a sua associação com perda ponderal é inconsistente. Devido à elevada incidência de doenças cardiovasculares nas mulheres pós-menopáusicas, o impacto da suplementação com cálcio na saúde vascular poderá ser tão importante quanto o seu efeito a nível ósseo.

Objectivo: Determinar o efeito da suplementação com cálcio no enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e morte súbita (MS) em mulheres pós-menopáusicas saudáveis.

Métodos: Foi efectuada uma análise secundária de um ensaio aleatorizado e controlado de suplementação com cálcio em mulheres pós-menopáusicas saudáveis primariamente desenhado para avaliar os efeitos do cálcio na densidade mineral óssea (DMO) e incidência de fracturas ao longo de 5 anos. As participantes foram mulheres pós-menopáusicas de um centro urbano da Nova Zelândia aleatorizadas para o grupo de suplementação com cálcio e para o grupo placebo.

Foram analisadas as variáveis: eventos cardiovasculares adversos ao longo de 5 anos [morte, MS, EAM, angina, outra precordialgia, AVC, acidente isquémico transitório (AIT)], e um grupo composto por EAM, AVC ou morte súbita. Estes foram identificados através dos registos ao longo das consultas de *follow-up*, registos hospitalares, certidões de óbito e base de dados nacional de admissões hospitalares por eventos cardiovasculares.

Resultados: 1.471 participantes (média de idades de 74 anos), sendo que 732 foram aleatorizadas para o grupo de suplementação com cálcio

e 739 receberam placebo.

O EAM foi auto-reportado mais vezes no grupo de suplementação com cálcio (45 eventos em 31 mulheres vs 19 eventos em 14 mulheres, $p = 0,01$). O «grupo composto» (EAM, AVC ou morte súbita) foi também mais frequente no grupo de suplementação com cálcio (101 eventos em 69 mulheres vs 54 eventos em 42 mulheres, $p = 0,008$). Após verificação do cumprimento dos critérios usados no estudo para cada um dos eventos, o EAM permaneceu mais frequente no grupo de suplementação com cálcio, com 24 eventos em 21 mulheres vs 10 eventos em 10 mulheres, risco relativo 2,12 (IC 95% 1,01-4,47). No «grupo composto» foram descritos 61 eventos em 51 mulheres no grupo de suplementação com cálcio e 36 eventos em 35 mulheres no grupo placebo, risco relativo 1,47 (IC 95% 0,97-2,23). Quando os eventos não descritos foram adicionados a partir da base de dados nacional de admissões hospitalares na Nova Zelândia, o risco relativo de EAM foi de 1,49 (IC 95% 0,86-2,57) e o do «grupo composto» foi de 1,21 (IC 95% 0,84-1,74). A taxa de eventos no grupo placebo foi de 16,3 por 1.000 pessoas/ano e no grupo de suplementação com cálcio foi de 23,3 por 1.000 pessoas/ano. Para o AVC (incluindo eventos não declarados) o risco relativo foi de 1,37 (IC 95% 0,83-2,28) e a *rate ratio* foi de 1,45 (0,88-2,49).

Discussão: Não existe evidência de que o cálcio possa diminuir a incidência de eventos cardiovasculares em mulheres pós-menopáusicas, apesar de este estudo demonstrar uma melhoria da razão HDL/LDL. Este estudo revela a existência de um aumento significativo de eventos cardiovasculares nas mulheres que fazem suplementos com cálcio. Este efeito é mais marcado nas mulheres