

Considerações Sobre a Análise de Subgrupos em Estudos Clínicos



Gilson Feitosa¹

Em um ensaio clínico, onde se testa uma hipótese de que uma intervenção seja não inferior ou superior a uma outra, delimita-se a população a ser estudada, com suas características de inclusão e de exclusão, de modo a homogeneizar o grupo, tentando reduzir sua variabilidade e potencial dispersão de resultados.

Garante-se, com isso, uma maior veracidade para os resultados e, quanto maior for o grau de restrições, menor será a validação externa, isto é, a possibilidade de aplicação dos resultados de forma mais abrangente a todos os acometidos pelo problema.

Este critério restritivo serve a vários propósitos de ordem prática, tais como seleção de população com maior expectativa de desenvolvimento de eventos, reduzindo o número de indivíduos a serem incluídos na amostragem, limitação do tempo de observação, delimitação de fatores confundíveis, entre outros.

Ao fim do estudo observa-se o comportamento do desfecho primário no grupo total da intervenção e o compara com o grupo-controle, chegando-se à conclusão sobre diferenças encontradas, significativas ou não, para o grupo como um todo.

É tentadora a possibilidade de verificar se os resultados encontrados no grupo como um todo se confirmariam em distintas qualidades dentro do grupo, mesmo selecionado como foi.

Geralmente é o caso de se perguntar se sexo, idade, raça e outras variáveis pertinentes ao estudo em tela, tais como uso prévio de determinado medicamento, ou realização prévia de procedimento, presença de comorbidades etc...

Procura-se ver a consistência dos achados, principalmente quando houve uma negação da hipótese nula, porém, às vezes, se vê a mesma tentativa em estudos em que os achados foram semelhantes nos 2 grupos.

Idealmente, os subgrupos a serem assim avaliados deveriam ser pré-especificados, para que sua obser-

vação prospectiva tenha um melhor cuidado de aferição sistematizada, evitando-se vieses ao máximo.

Ainda assim há de se ter bem claro que análise de subgrupos serve principalmente o propósito de verificar a consistência de resultados e que a introdução de muitas variáveis estabelece uma chance de divergência de resultados, por acaso, que não é desprezível.

Assim, admitindo-se 5% de chance de erro numa observação, quando se faz a mesma em 10 subgrupos, admite-se a possibilidade desta ocorrência em 40%.

Vi e achei interessante a exemplificação abaixo:

Numa observação houve um resultado positivo a favor da intervenção para o grupo como um todo. E na análise de 12 subgrupos verificou-se o seguinte comportamento entre as variáveis na figura 1, abaixo:

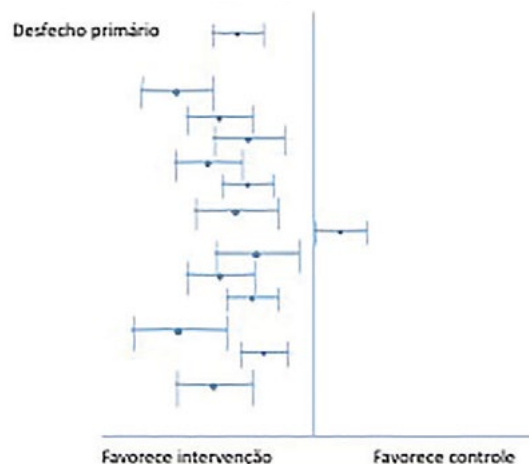


Figura 1 - Análise de subgrupo

O sétimo subgrupo apresentou resultado aparentemente distinto do grupo como um todo e em relação aos demais subgrupos.

Tratava-se da avaliação de uma forma medicamentosa de tratamento em insuficiência cardíaca na prevenção de pré-hospitalização.

Os autores, como exercício exploratório, resolveram verificar se o mês de nascimento do indivíduo do estudo teria influência neste desfecho.

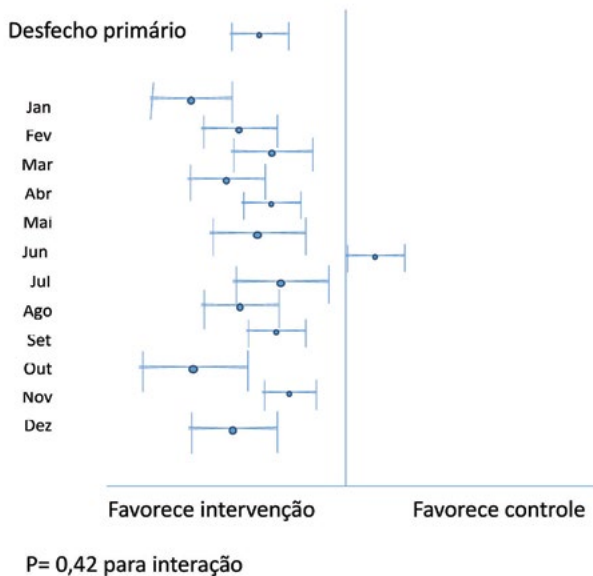


Figura 2 - Análise de subgrupo por mês de nascimento.

Obviamente, é altamente improvável que o mês de nascimento desses pacientes adultos venha razoavelmente influenciar este desfecho no tratamento de insuficiência cardíaca.

Trata-se, claramente, da chance de, por acaso, o valor de um grupo oferecer um resultado distinto do que se presta ao grupo como um todo.

Diante da falta denexo esperada da influência do tipo de subgrupo analisado, a hipótese é facilmente rejeitada, quanto mais que, por teste apropriado, se verifica sua inconsistência.

Diante da possibilidade de, de fato, haver alguma influência e, com possível interação do achado, este geraria uma hipótese a ser posteriormente explorada, se julgada de valor fátual.

Além disso, há de se considerar se a interação é qualitativa ou quantitativa, merecendo maior destaque a quantitativa, já que na primeira o que existem são tamanhos de efeitos diferentes, porém na mesma direção, enquanto que no segundo a direção dos resultados pode ser aparentemente oposta, sugerindo, por exemplo, malefícios¹.

Assim, numa análise de subgrupos, há de se escolher com cuidado as variáveis a serem exploradas preconcebidamente antes do início do estudo.²

REFERÊNCIAS

1- Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. JAMA. 1991 Jul 3;266(1):93-8

2- Xin Sun, PhD^{1,2}; John P. A. Ioannidis, MD, DSc^{3,4,5}; Thomas Agoritsas, MD²; et al How to Use a Subgroup Analysis Users' Guide to the Medical Literature JAMA. 2014;311(4):405-411

1- Editor RSHSI

Endereço para correspondência: gfeitosa@cardiol.br