

# Carta aos editores

## O valor de publicar-se resultados negativos de ensaios clínicos randomizados: o estudo de Rosenheck

Sr. Editor

Nos últimos anos tem sido dada atenção ao problema do viés de publicação. Está bem estabelecido que artigos com resultados negativos (quando a hipótese nula não é excluída) têm menos probabilidade de serem publicados do que estudos que favorecem uma intervenção dada.<sup>1</sup>

Um artigo de Rosenheck et al.,<sup>2</sup> publicado em 23 de Novembro de 2003 no *Journal of The American Medical Association* (JAMA), relatou resultados negativos (sem diferenças) em desfechos clínicos randomizados ao comparar olanzapina com haloperidol, associados a benztropina, no tratamento da esquizofrenia. Esses achados, no entanto, não estão de acordo com a Revisão Sistemática Cochrane que incluiu 20 ensaios clínicos randomizados (ECRs).<sup>3</sup> Nessa Revisão, a olanzapina apresentou vantagens em comparação aos antipsicóticos de primeira geração em termos de melhora dos sintomas negativos.

No estudo de Rosenheck, de um total de 4.386 indivíduos avaliados, 2.141 foram elegíveis para inclusão e apenas 309 foram randomizados. Esse processo de inclusão restritivo limita a generalização dos resultados e resultou em uma amostra de pacientes com doença de maior tempo de duração e com média de idade de 45 anos (em estudos com olanzapina a média está em torno de 35 anos). Numa população mais crônica com esquizofrenia, esperam-se diferenças menores entre os dois tratamentos.<sup>3</sup> Portanto, a falta de poder estatístico poderia ser uma explicação para os resultados negativos desse estudo.

Contudo, a principal crítica a essa publicação é um princípio simples que não foi mencionado pelos autores: espera-se que, somente devido ao acaso, alguns estudos não encontrem diferenças significativas em uma ou mais medidas de desfechos. De acordo com o Teorema do Limite Central,<sup>4</sup> espera-se que 5% do conjunto dos estudos apresentem resultados extremos (mais de dois desvios-padrão da média) ou que 32% deles fiquem além de um desvio-padrão acima da média real.

É essencial que revistas de alto impacto, como o JAMA, publiquem estudos com resultados negativos para que os leitores possam ter uma noção real de como diferentes amostras de pacientes (em ECRs) produzem resultados diferentes. Se uma companhia farmacêutica financia o estudo, isso é realmente crucial.

As regras gerais das estatísticas médicas, tais como estimativas de amostras, heterogeneidade de populações e seu processo de seleção, devem sempre ser consideradas. Para a melhor atenção aos pacientes individuais, ao avaliar a informação científica, os

resultados negativos são mais do que bem-vindos tanto pelas revistas médicas como pelos seus leitores, mas suas conclusões têm que ser consideradas sob uma ótica mais abrangente, no contexto de outros estudos similares.

**Conflito de interesses:** Maurício Silva de Lima é Gerente Médico de Neurociências do Laboratório Eli Lilly do Brasil.

**Maurício Silva de Lima**

Universidade Federal de Pelotas e Universidade Católica de Pelotas, Brasil; Institute of Psychiatry, Londres, Reino Unido; e Eli Lilly Brasil

**Bernardo Garcia de Oliveira Soares**

Centro Cochrane do Brasil e Universidade Federal de São Paulo, Brasil

### Referências

1. Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *British Medical Journal* 2000;320(7249):1574-7.
2. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, et al. Effectiveness and cost of Olanzapine and Haloperidol in the treatment of schizophrenia. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2693-702.
3. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(3):239-46.
4. Kirkwood B. Confidence interval for a mean. In: Kirkwood B. *Essential of Medical Statistics*. London: Blackwell Scientific Publications; 1988.

## Considerações metodológicas sobre a comparação entre antipsicóticos de primeira e de segunda geração

Sr. Editor

Os Drs. Silva de Lima e Garcia de Oliveira Soares sugerem que, em vista dos numerosos estudos sobre antipsicóticos de segunda geração (ASGs) realizados ao longo dos anos, nosso achado de benefício limitado da olanzapina, em comparação ao haloperidol, possa ser atribuído ao acaso. Essa afirmação se ampara na hipótese de que todos os estudos sobre ASGs, incluído o nosso, utilizaram a mesma metodologia. Acreditamos que são essas diferenças metodológicas que explicam os resultados diversos. A diferença mais reveladora em termos de desfecho entre nosso estudo e o *International Collaborative Trial* (ICT)<sup>1</sup> – o grande estudo sobre a olanzapina – é que, enquanto a aderência à olanzapina foi a mesma em ambos estudos, a aderência ao haloperidol foi muito superior no nosso estudo, quase que certamente porque nós utilizamos anticolinérgicos profiláticos com haloperidol, ao passo que o ICT utilizou anticolinérgicos, “quando necessário”, em somente 50% dos pacientes.

Embora isso possa explicar claramente a falta de diferenças nos efeitos colaterais parkinsonianos, poderia também explicar a

diferença nos sintomas? Em primeiro lugar, deveria ser explicado que o ICT não encontrou diferença significativa entre a olanzapina e o haloperidol nos sintomas positivos, mas somente em sintomas negativos e de depressão.<sup>1</sup> Além disso, como dissemos em nosso artigo, esses achados de sintomas podem ter sido um artefato de duas sérias falhas metodológicas que aparecem no ICT e em muitos estudos sobre ASGs: 1) não continuidade na coleta de dados de desfecho até o final do ensaio em todos os sujeitos, incluindo aqueles que mudaram de medicação, combinado com 2) uso da análise da última observação realizada (LOCF).

Da mesma forma, existe uma extensa literatura mostrando que um sintoma extrapiramidal, a acinesia, pode ser indistinguível dos efeitos negativos da esquizofrenia e da depressão.<sup>2</sup> Esse efeito colateral extrapiramidal poderia explicar as diferenças entre nosso estudo e o ICT. Em uma metanálise recente, Leucht encontrou que os ASGs tiveram índices de recaída inferiores aos antipsicóticos de primeira geração (APGs).<sup>3</sup> No entanto, 91% dos estudos nessa metanálise utilizaram haloperidol como comparação e somente 20% destes usaram anticolinérgicos profiláticos. A reanálise desses dados mostra que somente quando o haloperidol foi utilizado *sem* anticolinérgicos profiláticos houve risco de recaída; todos causam menos fracassos e finais precoces com ASGs do que com o haloperidol. Mas, poderia essa metanálise, com somente 10 estudos, ser generalizável aos muitos outros estudos sobre ASGs? Uma metanálise muito maior, envolvendo 124 estudos, feitos por Davis et al.<sup>4</sup> mostrou que dois terços de todos os ensaios controlados com ASGs utilizaram o haloperidol *sem* anticolinérgicos profiláticos como comparação e, dessa forma, provavelmente tiveram sérios vieses, como notado acima.

Tomando de conjunto todos os mais de 130 estudos revisados nas três grandes metanálises,<sup>3-5</sup> cerca de dois terços dos estudos deram uma vantagem injusta aos ASGs, ao compará-los ao haloperidol *sem* anticolinérgicos profiláticos, ao passo que o restante, utilizando APGs de baixa potência, não encontrou uma vantagem significativamente robusta para os ASGs.

Os drs. Silva de Lima e Garcia de Oliveira Soares também sugerem que nosso estudo teve baixo poder estatístico e não foi representativo. Apresentamos uma análise do poder estatístico na seção de métodos mostrando que a primeira afirmação é improvável. Também reanalisamos os dados utilizando somente sujeitos mais jovens e encontramos os mesmos resultados.

**Robert Rosenheck**  
New Haven, CT

## Referências

1. Tollefson GD, Beasley Jr CM, Tran PV, et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997;154:457-65.
2. Van Putten T, Marder SR. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1987;48 Suppl:13-9.
3. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
4. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003 60:553-64.
5. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsy-

*chotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet* 2003;361:1581-9.

## Uso de gabapentina nos transtornos da personalidade do grupo B – DSM- IV

Sr. Editor,

Muitos profissionais são céticos quanto ao tratamento dos Transtornos de Personalidade (TP), por considerá-lo prolongado e insatisfatório.<sup>1</sup>

A refratariedade terapêutica dos TP não pode ser deduzida do rótulo diagnóstico em si, mas da avaliação do conjunto dos fatores da personalidade e do funcionamento global do indivíduo. A identificação de aspectos psicopatológicos relacionados com a excitabilidade, o padrão do humor, a labilidade emocional e a tolerância às frustrações são importantes na questão do tratamento, podendo ser acessíveis à abordagem medicamentosa, psicoterapêutica e à reabilitação psicossocial. O adequado desenvolvimento dos sentimentos sociais, como capacidade de considerar o outro e consciência ética, são fatores decisivos para tal. O ambulatório especializado em TP no Instituto de Psiquiatria HC-FMUSP (IPq) teve início em 1999, com o objetivo de tentar intervir precocemente sobre estes pacientes, buscando a prevenção do comportamento infrator, comum na história de vida de tais sujeitos. No período de junho de 2002 a junho de 2003, foram contabilizados 137 pacientes portadores de TP atendidos nos ambulatórios do IPq. Deste total de pacientes, 40 (29,19%) foram atendidos no ambulatório especializado em TP.

Observou-se que muitos deles tinham uma longa história de atendimentos e internações psiquiátricas, sem melhora do comportamento, além de representarem ônus à família e à sociedade.

As principais queixas referiam-se à agressividade, hostilidade, impulsividade, imediatismo, irresponsabilidade, sugestionabilidade, falta de prospecção, instabilidade afetiva e laborativa, tendência a mentir com frequência, uso de drogas (sem dependência), comportamento voluntarioso e insensibilidade ao outro. Alguns já haviam praticado crimes contra pessoas, como tentativa de homicídio, roubo, estupro e lesão corporal, raramente com conseqüências legais, por não terem sido delatados.

Vários estudos em neuropsicofarmacologia sugerem um substrato biológico para o TP, o que poderia ser amenizado por uma intervenção psicofarmacológica.<sup>2</sup> Fez-se opção pela gabapentina, devido ao seu provável efeito inibitório na neurotransmissão cerebral,<sup>3</sup> reduzindo a hiper-excitabilidade psíquica, distinta daquela vista no Transtorno do Humor.

O objetivo deste estudo observacional foi avaliar a melhora do comportamento em pacientes com TP do grupo B (DSM-IV) através do uso de gabapentina.

O diagnóstico foi firmado através dos critérios internacionais (CID-10; DSM-IV) e, em alguns casos, utilizando-se de instrumentos de avaliação da personalidade (Prova de Rorschach e PCL-R).<sup>4,5</sup> A intervenção foi psicoterapêutica e medicamentosa.

Foram tratados 29 pacientes (8 com TP anti-social; 13 tipo impulsivo; 7 tipo histriônica e 1 tipo narcisista), na dose máxima de 1.200 mg/dia de gabapentina, isoladamente ou em concomitância com outras drogas (neurolépticos, estabilizadores do humor e benzodiazepínicos). Em 23 (79,9%) constatou-se, através de