

Abordagens para estudos clínicos em homeopatia: o uso do indivíduo como seu próprio controle

Vanessa M. Valente Guimarães*

Resumo

O problema fundamental da inferência causal é a impossibilidade de avaliar o efeito da exposição e da não-exposição, simultaneamente, no mesmo indivíduo. Há, então, duas opções: avaliar diversos indivíduos ao mesmo tempo, analisando a exposição e a não-exposição em indivíduos diferentes (casos e controles); ou avaliar o mesmo indivíduo em situações temporais diversas. A análise de grupos casos e controles num mesmo momento tem sido a situação hegemônica em estudos clínicos e epidemiológicos para o modelo alopatóico de investigação. Nesta revisão, discutimos a questão do uso dos controles em homeopatia e a proposta do uso do indivíduo como seu próprio controle, analisando alguns aspectos de três desenhos que já utilizam esta abordagem, alicerçados no paradigma baseado no caso ('*case-base paradigm*'): os ensaios clínicos '*self-controlled*', os estudos '*case-crossover*' e '*case-time-control*'. Avaliamos, ainda, seu potencial para utilização em estudos clínicos homeopáticos e propostas de inferência e análise estatística.

Palavras-chave

Homeopatia. Crossover. Epidemiologia.

Abstract

The causal inference basic problem is the impossibility of comparing the effect of the exposure and the nonexposure, simultaneously, at the same individual. Hence, there are two options: examining several individuals at the same time, with analyses of the exposure and the nonexposure in different individuals (cases and controls); or evaluating the same individual at two or more points in time. The analysis of cases and controls at the same moment is the predominant situation in clinical and epidemiologic conventional research. In this study, we discuss the use of controls in homeopathy and propose the use of the subjects as their own controls, presenting some aspects of three designs that already use this approach, following the case-base paradigm: the self-controlled clinical trials and the case-crossover and case-time-control studies. We also discuss their potential for homeopathic clinical research and review proposals of statistical inference and analysis.

Key words

Homeopathy. Crossover. Epidemiology.

* Médica especialista em Cardiologia e Clínica Médica. Mestre em Saúde Pública, Epidemiologia, FSP-USP. Doutoranda em Saúde Pública, Epidemiologia, FSP-USP. Aluna do 3º ano da EPH.

Introdução

Na última década, a biomedicina experimentou uma nova forma de operacionalização de sua práxis: a utilização dos resultados de ensaios clínicos com análises freqüentistas sobre as decisões e intervenções médicas. Entretanto, os métodos usuais de inferência estatística não são baseados em 'evidências', mas sim baseados no 'erro'. A idéia equivocada de que ensaios clínicos aleatorizados, preferencialmente duplo-cegos e placebo-controlados, fornecem resultados objetivos, reais, científicos, é tão amplamente aceita, sem questionamento, que transformou o modo de pensar o processo da ciência e a natureza das validades científicas. A difusão da 'falácia do valor de p' (GOODMAN, 1999) converteu um método com suas devidas limitações numa panacéia que praticamente eliminou a capacidade de muitos de discernir entre resultados estatísticos e conclusões científicas.

As fraquezas das metodologias tidas como padrão, bem como sua incapacidade de traduzir a realidade em sua lógica binária ($p < 0,05$ significa que minha associação é real, por exemplo), têm proporcionado o desenvolvimento de uma série de metodologias alternativas, que influenciam desde a própria definição de probabilidade até a concepção dos desenhos de estudos epidemiológicos (STRUCHINER, 2004). Nesta revisão, discutiremos a questão do uso dos controles em homeopatia e a proposta do uso do indivíduo como seu próprio controle, analisando alguns aspectos de três desenhos que já utilizam esta abordagem, avaliando seu potencial para utilização em estudos clínicos homeopáticos e formas possíveis de análise estatística.

A utilização do indivíduo como seu próprio controle

O problema fundamental da inferência causal é a impossibilidade de avaliar o efeito da exposição e da não-exposição, simultaneamente, no mesmo indivíduo. Ou seja, não podemos determinar, ao mesmo tempo, qual o efeito de um medicamento ou de um placebo sobre uma mesma pessoa, uma vez que é impossível administrar-lhe, simultaneamente, as duas intervenções. Há, então, duas opções: avaliar diversos indivíduos ao mesmo tempo, analisando a exposição e a não-exposição em indivíduos diferentes (casos e controles); ou avaliar o mesmo indivíduo em situações temporais diversas. A análise de grupos casos e controles num mesmo momento tem sido a situação hegemônica em estudos clínicos e epidemiológicos para o modelo alopatóico de investigação. Analisamos três alternativas a este modelo, alicerçadas no paradigma baseado no caso ('*case-base*

paradigm'): os estudos '*case-crossover*' e '*case-time-control*', e os ensaios clínicos '*self-controlled*'. Nestes desenhos, cada caso é o seu próprio controle, avaliado em momentos diferentes.

A boa apreciação dos casos sempre foi essencial em investigações epidemiológicas. A série de casos em geral inicia os questionamentos e fundamenta os estudos futuros (GREENLAND, 1999). O uso do indivíduo como seu próprio controle foi utilizado desde o início da história dos ensaios clínicos, embora com parcimônia. Recentemente, a análise dos mesmos indivíduos em momentos diferentes foi resgatada por MacLure (1991), ao propor uma derivação do clássico estudo caso-controle para avaliação de efeitos transitórios ('*case-crossover*') e por SUISSA (1995), numa variação para estudo de exposições crônicas ('*case-time-control*'). Em homeopatia, cada indivíduo é considerado único, com dinâmica e respostas peculiares. A escolha de outras pessoas como controles coloca vieses substanciais nas análises, uma vez que as variáveis usualmente utilizadas para pareamento são insuficientes para apreender a suposta semelhança entre os indivíduos. Sexo, idade, tabagismo e sedentarismo, por exemplo, não correspondem às medidas utilizadas para a prescrição de um medicamento homeopático. As variáveis realmente utilizadas, individuais e características, transformam os casos em pessoas tão distintas de seus potenciais controles que a busca por um indivíduo que pudesse ser um controle apropriado seria extraordinária, quicá impossível. Deste modo, caracteriza-se a chamada confusão por indicação, em que a condição que determinou aquela terapêutica é tão particular que se transforma num importante preditor do efeito sob estudo e, assim, praticamente inviabiliza o uso de outros indivíduos como controles. Os desenhos aqui descritos pretendem ser alternativas compatíveis com o paradigma da totalidade do indivíduo, e propostas de um modelo mais ajustado para estudos clínicos em homeopatia.

Os estudos que utilizam os casos como seus próprios controles apresentam a vantagem de remover a confusão pelas características fixas, ou seja, propriedades incontroláveis e intrínsecas de cada sujeito, como genética, inteligência, suscetibilidade individual etc. Além disso, as análises com pareamento próprio são mais poderosas sob o ponto de vista estatístico e mais econômicas quanto ao tamanho amostral. O desenho '*case-crossover*' foi introduzido em 1991 para examinar efeitos transitórios de exposições curtas sobre a instalação de eventos agudos. Essas análises são rápidas, de baixo custo e com poucas implicações éticas. Eventos comuns e raros podem ser

avaliados, e as significâncias estatística e clínica determinadas. São ideais para processos que flutuam rapidamente, como atividades diversas, emoções e dores (Redelmeier & Tibshirani, 1997). Cada sujeito corresponde a um estrato e contribui com uma janela de tempo caso e uma ou mais janelas controle. A janela caso é definida como o período de risco durante ou imediatamente antes do evento em questão. As janelas controle são períodos de tempo de mesma duração, não coincidentes com a janela caso, as quais proporcionam uma estimativa de qual seria a frequência esperada de exposição para cada caso. A janela caso e as janelas controle derivam do mesmo indivíduo em diferentes momentos (MacLure, 1991; Hernández-Dias et al., 2003). Em 1995 foi proposto o desenho 'case-time-control', muito semelhante ao 'case-crossover', utilizado, entretanto, para estudo de exposições crônicas. Em estudos de exposições prolongadas existe a limitação da tendência temporal sobre os resultados em questão. O desenho 'case-time-control', portanto, inclui um ajuste de tendência temporal a partir dos controles.

Estes desenhos apresentam algumas limitações. Na verdade, o uso do indivíduo como seu próprio controle já promove ajustes para variáveis fixas, intrínsecas, porém não abrange as variações que ocorrem no decorrer do tempo. O ajuste para tendência temporal nos estudos 'case-time-control' é restrito a co-variáveis efetivamente mensuradas, na análise freqüentista. Esse ajuste pode ser incorreto para tendências temporais que variam através de co-variáveis não-medidas ou imensuráveis. Em geral, existe uma tendência para superestimar as exposições na janela caso e subestimar nas janelas controle, em parte pelo viés de memória. O modelo se baseia na suposição de que as exposições do indivíduo durante a janela caso e a janela controle são independentes, e de que não existem efeitos residuais de um período para o outro. Há, ainda, o viés de seleção e o viés de informação, como em qualquer estudo caso-controle.

Quanto aos ensaios clínicos, a utilização do indivíduo como seu próprio controle tem sido restrita por diversas razões. Dentre elas, as questões éticas envolvidas em deixar os indivíduos apenas com placebo durante o período de referência (janela controle), o que nem sempre é possível em grande parte das questões em estudo (Louis et al., 1984; Suissa, 1998; Greenland, 1996; Greenland, 1999; MacLure & Mittleman, 2000). Deste modo, os estudos bidirecionais (janela controle retrospectiva e janela caso prospectiva) podem ser uma alternativa para esta limitação.

Abordagens estatísticas

Na abordagem estatística freqüentista, para tornar

os ensaios clínicos auto-controlados mais difundidos, é essencial o desenvolvimento de estimadores livres de vieses causados por tendências temporais. Em 1991, MacLure propõe a estimativa do risco relativo a partir de uma adaptação do método Mantel-Haenszel para análise estratificada, com intervalo de confiança para eventos raros. Desde então, têm sido utilizados, também, a máxima verossimilhança (Marshall & Jackson, 1993) e modelos de regressão logística (Suissa, 1995). Recentemente, Navidi & Weinhandl (2002) fizeram comparações entre quatro esquemas de amostragem em estudos 'case-crossover', com objetivo de avaliar aquele que melhor cobria a confusão e a tendência temporal com variância previsível. O melhor esquema, segundo este estudo, foi o semi-simétrico bidirecional. Novos métodos para atingir o controle de confusão das variáveis imensuráveis têm sido estudados, desde extensões mais elaboradas da regressão de Poisson até modelos hierárquicos. É importante, também, como desafios futuros, o desenvolvimento de técnicas que permitam a análise de exposições concomitantes e não-independentes.

É possível, ainda, a utilização de abordagens estatísticas menos ortodoxas. O bayesianismo permite trabalhar com fontes de heterogeneidade desconhecidas, ou pelo menos não atribuíveis de forma clara a co-variáveis específicas (Struchiner, 2004), lidando com o problema da incerteza em relação a diversas variáveis sob estudo. A proposta do uso do indivíduo como seu próprio controle também permite revisitar a construção das variáveis, indo além da simples quantificação dicotômica dos eventos, buscando um estudo profundo também da evolução do indivíduo como ser humano, uma vez que ele só será comparado a si próprio.

A lógica 'fuzzy' permite lidar com esta imprecisão, tanto na análise como na construção das variáveis e tem sido desenvolvida para trabalhar com o conceito de verdade parcial, em que a transição entre os conjuntos é suave, e não abrupta (Shaw & Simões, 1999). A teoria dos conjuntos 'fuzzy' é uma ferramenta muito valiosa à disposição da homeopatia, pois permite uma expressão muito mais realista dos eventos sob estudo, e possibilita trabalhar com as incertezas e os limites pouco precisos, explorando variáveis lingüísticas e representando melhor raciocínios mais próximos do humano. Segundo Ortega (2004): "...podemos agrupar as incertezas em duas classes: a variabilidade, originada da heterogeneidade da população ou da estocacidade; e a ignorância parcial, que resulta de erros sistemáticos de medida (imprecisão) ou do desconhecimento de parte do processo considerado (subjetividade)." Assim, incerteza

associada com a ocorrência futura de algum evento está ligada ao tratamento probabilístico. Imprecisão devido ao desconhecimento que possuímos a respeito da estrutura interna do objeto em estudo leva ao tratamento difuso (Oliveira Jr., 1999).

Conclusões

As pesquisas em homeopatia clínica em geral são criticadas pela qualidade de suas análises (Jonas et al., 2001), o que não as torna menos importantes, e principalmente pela utilização de modelos claramente incompatíveis com as premissas básicas da avaliação e tratamento homeopáticos. Todo método implica algum nível de redução da realidade em estudo. Para algumas situações, provavelmente as pessoas que melhor representam a população base que produziu os casos são os próprios casos. A proposta da utilização do indivíduo como seu próprio controle em pesquisa clínica homeopática parece exequível do ponto de vista

teórico, tanto a partir dos modelos já existentes como para produção de novos modelos a partir deste padrão, e permite o uso tanto de análise freqüentista como bayesiana. Entretanto, apenas o uso pode afirmar sua viabilidade. Hoje, existe a necessidade de uma epidemiologia clínica que vá além das dicotomias. E não é apenas uma questão homeopática. A razão, de fato, é científica: nosso objeto de estudo requer isso. É mister buscarmos estratégias e metodologias capazes de expressar o paradigma da homeopatia, e as indagações são inúmeras, desde o modo de abordar o paciente aos métodos de inferência estatística. É essencial, também, reconhecermos que existem inúmeras possibilidades além dos ensaios clínicos aleatorizados placebo controlados com análise estatística freqüentista. Portanto, a homeopatia e o paradigma baseado no caso representam ocasião para investigações e discussões, a partir de abordagens que preservem a identidade e os fundamentos da homeopatia em busca de sua própria episteme.

Referências bibliográficas

- GOODMAN SN. Toward evidence-based medical statistics: 1. The P value fallacy. *Ann Intern Med* 1999; 130: 995-1004.
- GREENLAND S. A unified approach to the analysis of case-distribution (case-only) studies. *Statist Med* 1999; 18: 1-15.
- GREENLAND S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology* 1996; 7: 231-9.
- HERNANDEZ-DIAS S, Hernán MA, Meyer K, Werler MM, Mitchell AA. Case-crossover and case-time-control designs in birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 385-91.
- JONAS WB, Anderson RL, Crawford CC, Lyons JS. A systematic review of the quality of homeopathic clinical trials. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2001; 1:1-10.
- LOUIS TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M. Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 1984; 310: 24-31.
- MACLURE M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 144-53.
- MACLURE M & MITTLEMAN MA. Should we use a case-crossover design? *Ann Rev Public Health* 2000; 21: 193-221.
- MARSHALL RJ & JACKSON RT. Analysis of case-crossover designs. *Statist Med* 1993; 12: 2333-41.
- NAVIDI W & WEINHANDL E. Risk set sampling for case-crossover designs. *Epidemiology* 2002; 13: 100-5.
- OLIVEIRA JR HA. Lógica difusa: aspectos práticos e aplicações. Rio de Janeiro: Interciência; 1999. 192 p.
- ORTEGA NRS. Lógica fuzzy. In: Massad E. et al, organizadores. Métodos quantitativos em medicina. São Paulo: Manole; 2004.p. 469-92.
- REDELMEIER DA & TIBSHIRANI RJ. Interpretation and bias in case-crossover studies. *J Clin Epidemiol* 1997; 11: 1281-7.
- SHAW IS & SIMÕES MG. Controle e modelagem fuzzy. São Paulo: Edgard Blücher; 1999. 165 p.
- STRUCHINER C. Inferência bayesiana. In: Massad E. et al, organizadores. Métodos quantitativos em medicina. São Paulo: Manole; 2004. p. 425-39.
- SUISSA S. The case-time-control design. *Epidemiology* 1995; 6: 248-253.
- SUISSA S. The case-time-control design: further assumptions and conditions. *Epidemiology* 1998; 9: 441-5.