

Diferentes Eficácias em Colírios Comercializados no Mercado: Um estudo Longitudinal

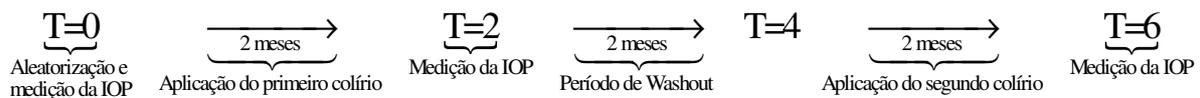
Andrei Salem Gonçalves

Procurou-se avaliar, através de um estudo longitudinal, a eficácia de dois colírios comercializados no mercado, o Betoptic e o Timoptol, no que diz respeito à redução da pressão intra ocular. Como os colírios apresentam diferentes preços de mercado há um fator motivacional para o estudo do ponto de vista financeiro. Foram analisados trinta e dois pacientes selecionados de forma aleatória e os resultados indicam que, apesar de ambos os colírios serem eficazes na redução da pressão intra ocular, o Timoptol apresenta maior poder de redução quando comparado ao Betoptic e os resultados se mostraram estatisticamente significantes ao nível de significância de 1%.

1. Características do Estudo

O estudo em questão envolve pacientes com hipertensão ocular que nunca fizeram uso de colírios. O objetivo do estudo é comparar o efeito de dois colírios disponíveis no mercado: Betoptic e Timoptol. O estudo foi conduzido de forma longitudinal e as variáveis Sexo e Idade (em anos) foram medidas ao nível do paciente enquanto a variável IOP - Pressão Intra Ocular (mm Hg) – foi medida ao nível do episódio.

O estudo foi conduzido da seguinte forma para cada paciente: inicialmente a variável IOP é medida, a seguir um colírio é escolhido de forma aleatória e submetido ao paciente pelo período de dois meses. Novamente a variável IOP é medida no paciente. Dois meses são concedidos ao paciente para limpar o efeito do primeiro colírio (intervalo conhecido como “período de washout”) e em seguida é aplicado o outro colírio pelo mesmo período. Novamente ao final de dois meses a IOP é medida. Pode-se representar o estudo graficamente da seguinte forma:



Trinta e dois pacientes foram utilizados no estudo. A aleatorização se refere à ordem de aplicação dos colírios e para propósito de demonstração dos resultados é definida da seguinte forma:

$$\begin{cases} 0, & \text{se a sequência for Betoptic} \rightarrow \text{Timotoptol} \\ 1, & \text{se a sequência for Timoptol} \rightarrow \text{Betoptic} \end{cases}$$

2. Modelo Teórico

Como o interesse do estudo é o de mensurar os efeitos dos colírios foi desenvolvido um modelo teórico simples para representar todos os efeitos presentes na análise. A apresentação do modelo teórico é resumida no Quadro abaixo.

Ordem dos Colírios	Mensuração da Pressão Ocular		
	T=0	Betoptic	Timotoptol
0	IOP_0	$IOP_0 - \lambda_B + \psi_1$	$IOP_0 - \lambda_T + \Theta_0 + \psi_2$
1	IOP_1	$IOP_1 - \lambda_B + \Theta_1 + \psi_2$	$IOP_1 - \lambda_T + \psi_1$

As seguintes definições se aplicam ao Quadro 1:

$$\left\{ \begin{array}{l} IOP_0: \text{variável aleatória que define a IOP dos pacientes sorteados com ordem 1} \\ IOP_1: \text{variável aleatória que define a IOP dos pacientes sorteados com ordem 0} \\ \lambda_B: \text{efeito do Medicamento Betoptic} \\ \lambda_T: \text{efeito do Medicamento Timoptol} \\ \Theta_0: \text{efeito da ordem 0} \\ \Theta_1: \text{efeito da ordem 1} \\ \psi_1: \text{efeito do tempo no instante T=2: medição do IOP após aplicação do primeiro medicamento} \\ \psi_2: \text{efeito do tempo no instante T=6: medição do IOP após aplicação do segundo medicamento} \end{array} \right.$$

Acrescenta-se ao modelo três pressupostos chave para a realização dos testes estatísticos:

- I) A aleatorização dos pacientes foi realizada de forma correta, assim IOP_0 e IOP_1 representam variáveis aleatórias com mesma distribuição, pois ambas são originadas da variável aleatória IOP sem nenhum viés de seleção;
- II) Como o estudo apresenta o “período de washout” o efeito da ordem é igual a zero para ambas as ordens presentes.
- III) Os efeitos do tempo são iguais e, portanto, caso haja algum efeito, eles se anulam.

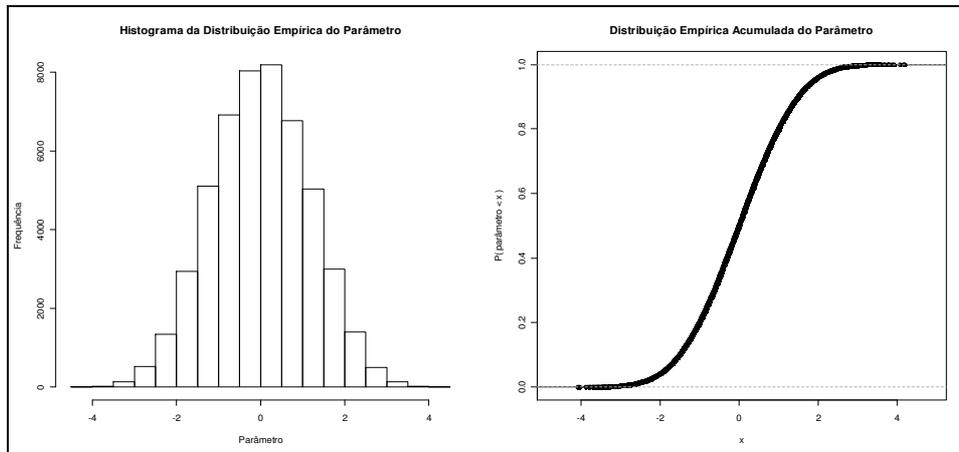
3. Validação dos Pressupostos do Modelo

3.1. Validação do Pressuposto I

O pressuposto I se refere à validade na aleatorização do estudo. Para testar esse pressuposto é necessário verificar se a diferença entre as variáveis IOP_0 e IOP_1 é verossímil com a distribuição real sob a hipótese de aleatorização correta.

Inicialmente foi calculada a diferença entre as médias de IOP_0 e IOP_1 . O resultado foi de aproximadamente 1,5. Caso a aleatorização tenha sido devidamente realizada esse valor deve ser estatisticamente verossímil quando comparado a distribuição para esse parâmetro em sob a hipótese de aleatorização. Como essa distribuição não é observável, foi conduzido um processo numérico conhecido como Simulação de Monte Carlo (SMC) para estimar a distribuição para tal parâmetro.

O processo consiste na repetição do processo de aleatorização um número N de vezes até que se tenha uma distribuição empírica suficiente para realizar as inferências necessárias. Para o estudo específico, o N escolhido foi de 50.000. A Figura abaixo apresenta o histograma da distribuição empírica bem como a distribuição empírica acumulada para o parâmetro em teste (diferença entre as médias de IOP_0 e IOP_1).



Observa-se uma semelhança da distribuição empírica com a distribuição Normal. Dessa forma, foi realizada uma aproximação pela Normal e um teste para verificação do parâmetro observado (diferença entre as médias de IOP_0 e IOP_1). De acordo com o teste existe uma probabilidade de 19,42% de que o parâmetro observado tenha vindo da distribuição real sob a hipótese de aleatorização, ou seja, há uma probabilidade de 19,42% de que a aleatorização tenha sido realizada de forma correta e, portanto, não se pode rejeitar a hipótese de que foi de fato realizada tal aleatorização. Dessa forma, o pressuposto I do modelo teórico para o teste é estatisticamente válido.

3.2. Validação do Pressuposto II

Para realizar o teste para verificar se há ou não efeito da ordem no estudo em questão, foi considerado a validade do pressuposto III, ou seja, a ordem é testada na suposição de que o efeito do tempo se anula. Dessa forma, o modelo teórico para o teste é representado no quadro a seguir:

Ordem dos Colírios	Mensuração da Pressão Ocular		
	T=0	Betoptic	Timoptol
0	IOP_0	$IOP_0 - \lambda_B$	$IOP_0 - \lambda_T + \Theta_0$
1	IOP_1	$IOP_1 - \lambda_B + \Theta_1$	$IOP_1 - \lambda_T$

O teste se baseia na divisão dos dados por ordem, assim, obtém-se duas bases de dados, uma para ordem 0 e uma para ordem 1. Para cada base foi extraída a diferença entre a pressão ocular pré e pós aplicação de cada um dos medicamentos. Dessa forma, as novas variáveis são definidas:

$$\begin{cases} \text{DIF}_0^B = (\text{IOP}_0 - \lambda_B) - (\text{IOP}_0) = -\lambda_B \\ \text{DIF}_0^T = (\text{IOP}_0 - \lambda_T + \Theta_0) - (\text{IOP}_0) = -\lambda_T + \Theta_0 \\ \text{DIF}_1^B = (\text{IOP}_1 - \lambda_B + \Theta_1) - (\text{IOP}_1) = -\lambda_B + \Theta_1 \\ \text{DIF}_1^T = (\text{IOP}_1 - \lambda_T) - (\text{IOP}_1) = -\lambda_T \end{cases}$$

Dois testes são realizados e suas hipóteses são descritas abaixo:

$$\text{Teste 1} \begin{cases} \text{H}_0: -\lambda_B = -\lambda_B + \Theta_1 \equiv \Theta_1 = 0 \\ \text{H}_1: -\lambda_B \neq -\lambda_B + \Theta_1 \equiv \Theta_1 \neq 0 \end{cases} \quad \text{e} \quad \text{Teste 2} \begin{cases} \text{H}_0: -\lambda_T = -\lambda_T + \Theta_0 \equiv \Theta_0 = 0 \\ \text{H}_1: -\lambda_T \neq -\lambda_T + \Theta_0 \equiv \Theta_0 \neq 0 \end{cases}$$

Os testes t não pareados 1 e 2 apresentam p-valores de 0,75 e 0,88 respectivamente, portanto para ambos os testes a hipótese nula não pode ser rejeitada, indicando que o efeito da ordem pode ser considerado nulo para ambas as ordens propostas.

3.3. Validação do Pressuposto III

Inicialmente a realização do teste para o pressuposto III (não influência do tempo) exige a mensuração da diferença entre a IOP em T=0 com as IOPs em T=2 e T=6. O modelo teórico após a mensuração da diferença e sob a suposição de que não há influência da ordem pode ser encontrado no Quadro abaixo:

Ordem dos Colírios	Mensuração da Pressão Ocular	
	IOP(Betoptic) - IOP(T=0)	IOP(Timoptol)-IOP(T=0)
0	$-\lambda_B + \psi_1$	$-\lambda_T + \psi_2$
1	$-\lambda_B + \psi_2$	$-\lambda_T + \psi_1$

Em seqüência, os colírios são reagrupados por ordem de aplicação e não por medicamento, assim, os medicamentos se dividem em dois grupos, o medicamento que foi aplicado primeiro e o que foi aplicado segundo, como representado no Quadro seguinte:

Ordem dos Colírios	Mensuração da Pressão Ocular	
	Primeiro Colírio	Segundo Colírio
0	$-\lambda_B + \psi_1$	$-\lambda_T + \psi_2$
1	$-\lambda_T + \psi_1$	$-\lambda_B + \psi_2$

Para retirar o efeito dos colírios e testar a existência do efeito da ordem é extraída a diferença entre o primeiro e o segundo colírios aplicados. O resultado pode ser encontrado no Quadro a seguir:

Ordem dos Colírios	Mensuração da Pressão Ocular
	Primeiro Colírio - Segundo Colírio
0	$(-\lambda_B + \psi_1) - (-\lambda_T + \psi_2) = (\lambda_T - \lambda_B) + (\psi_1 - \psi_2)$
1	$(-\lambda_T + \psi_1) - (-\lambda_B + \psi_2) = (\lambda_B - \lambda_T) + (\psi_1 - \psi_2)$

O teste t não pareado é realizado sob as seguintes hipóteses:

$$\text{Teste} \begin{cases} H_0: (\lambda_T - \lambda_B) + (\psi_1 - \psi_2) = -1 \cdot [(\lambda_B - \lambda_T) + (\psi_1 - \psi_2)] \equiv 2 \cdot \psi_1 - 2 \cdot \psi_2 = 0 \equiv \psi_1 = \psi_2 \\ H_1: (\lambda_T - \lambda_B) + (\psi_1 - \psi_2) \neq -1 \cdot [(\lambda_B - \lambda_T) + (\psi_1 - \psi_2)] \equiv 2 \cdot \psi_1 - 2 \cdot \psi_2 \neq 0 \equiv \psi_1 \neq \psi_2 \end{cases}$$

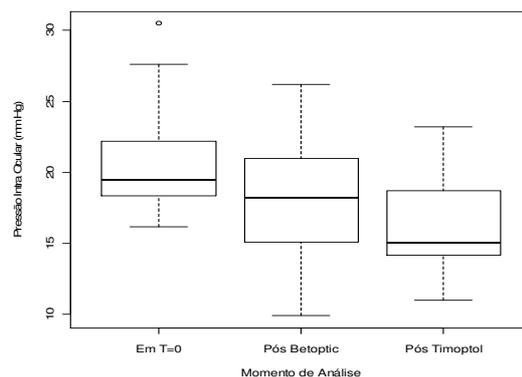
O p-valor do teste foi de 0,8908, indicando a não rejeição da hipótese nula do teste, ou seja, apresentando indícios de que o efeito do tempo é igual nos instantes T=2 e T=6, e que, portanto, o pressuposto III é válido e o tempo não representa influência para os testes das eficácias dos colírios.

4. Testes Estatísticos para Eficácia dos Colírios

De posse da validação dos dois pressupostos base para o modelo teórico, o quadro seguinte resume a definição do modelo:

Ordem dos Colírios	Mensuração da Pressão Ocular		
	T=0	Betoptic	Timoptol
0	IOP_0	$IOP_0 - \lambda_B$	$IOP_0 - \lambda_T$
1	IOP_1	$IOP_1 - \lambda_B$	$IOP_1 - \lambda_T$

O gráfico a seguir apresenta os Box-Plots para os valores da IOP nos diferentes momentos da análise de forma não condicional a ordem de aplicação dos colírios.



A análise visual do gráfico indica uma clara diminuição da IOP após utilização de qualquer um dos colírios. De forma ainda mais importante, o gráfico apresenta uma diferença entre as distribuições da IOP após o uso de diferentes colírios, com o Timoptol apresentando uma aparente maior eficácia.

Para realizar os testes estatísticos adequados os dados foi obtida a diferença entre a IOP em T=0 e a IOP com cada um dos colírios e os dados foram agrupados desconsiderando a ordem de aplicação dos colírios. Dessa forma, duas novas variáveis são definidas:

$$\begin{cases} DIF_B = (IOP - \lambda_B) - (IOP) = -\lambda_B \\ DIF_T = (IOP - \lambda_T) - (IOP) = -\lambda_T \end{cases}$$

Finalmente, são realizados os testes t para a eficácia dos colírios. Três testes são desenvolvidos e suas hipóteses podem ser encontradas a seguir:

$$\text{Teste 1} \begin{cases} H_0: -\lambda_B > 0 \\ H_1: -\lambda_B \leq 0 \end{cases} ; \quad \text{Teste 2} \begin{cases} H_0: -\lambda_T > 0 \\ H_1: -\lambda_T \leq 0 \end{cases} \quad \text{e} \quad \text{Teste 3} \begin{cases} H_0: -\lambda_B = -\lambda_T \\ H_1: -\lambda_B \neq -\lambda_T \end{cases}$$

O teste 3 é um teste t pareado uni caudal, enquanto os outros dois são testes t bicaudais. Os dois primeiros testam respectivamente a eficácia dos colírios Betoptic e Timoptol, enquanto o terceiro teste verifica se há diferença na eficácia dos colírios. Os valores-p dos testes são respectivamente 0, 0 e 0,0054, ou seja, para todos os testes a hipótese nula é rejeitada a um nível de significância menor que 1%. Dessa forma, há evidências de que ambos os colírios são eficazes, porém o Timoptol apresenta uma eficácia estatisticamente mais significativa que a do Betoptic.

5. Conclusões

Foi estudada e testada a eficácia de dois colírios, comumente comercializados no mercado, o Betoptic e o Timoptol. Dada a diferença de preço entre eles, uma questão de relevância financeira é saber se há diferença entre seus efeitos em relação à redução da pressão intra ocular (IOP). Foi criado um modelo de teste para os efeitos dos colírios sobre três suposições básicas, a de que a aleatorização de pacientes foi corretamente aplicada, a de não influência na ordem de aplicação dos medicamentos e a de que não há diferença nos efeitos do tempo sobre a mensuração da IOP para o primeiro e segundo colírios aplicados.

Antes de iniciar os testes de eficácia, as premissas do modelo foram testadas e se mostraram estatisticamente verossímeis. Posteriormente as eficácias dos colírios foram testadas e os resultados indicam que ambos os colírios apresentam efeitos estatisticamente significantes, mas que o Timoptol é estatisticamente mais eficaz que o Betoptic no que se refere a redução da IOP.