

COMPARAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS: BAYESIANOS VERSUS CLÁSSICOS

Lurdes Yoshiko Tani Inoue

Orientador: Sergio Wechsler

1. Introdução

Uma vez que a estatística clássica lida com probabilidades de conjuntos de dados dadas as hipóteses, as análises dependem da regra de parada especificada; ou seja, um projeto deve ser especificado completamente de antemão, e mudanças são formalmente inconcebíveis.

Na visão bayesiana não ocorrem tais restrições. O foco de análise é a distribuição de probabilidades corrente para os parâmetros, dadas as informações disponíveis. Tendo os dados disponíveis, a análise prossegue independente dos aspectos do projeto, regras de parada, etc.; sendo mais flexível, pois admite mudanças.

Diferenças entre análise clássica e bayesiana são bem delineadas em situações sequenciais. Verificaremos a seguir importantes impactos em situações práticas de ensaios clínicos.

2. Descrição e Análise de um Experimento

Um experimento é conduzido para comparar duas drogas para o tratamento de leucemia aguda. A : droga 6-mercaptopurina e B : placebo (controle); tomando-se pacientes tratados aos pares (o tratamento é aleatorizado a cada paciente do par). O ensaio modelou as observações como sendo de Bernoulli: o tratamento que é mais efetivo para cada par. Supõe-se que empates são impossíveis.

Seja θ = probabilidade de que a droga A é melhor do que a "droga" B . Estamos interessados em testar: $H_0 : \theta = 1/2$ contra $H_1 : \theta \neq 1/2$.

Considera-se um projeto que é sequencial; pois os dados acumulados são analisados continuamente até que o número de preferências por A (n_A) menos as preferências por B (n_B) se torne significativo, ou até que fique evidenciado que não há base para rejeição de H_0 . Deste modo, o número de pares utilizado é aleatório.

Freireich et. al. (1963) usou o projeto seqüencial sugerido por Armitage (1961) ("planejamento seqüencial restrito") e os resultados são ilustrados a seguir.

A figura ilustra os limites para decisão. O ensaio pára e H_0 é rejeitada quando o experimento alcança ou o limite inferior, ou o limite superior. Se a trajetória do experimento se estende ao limite mais à direita, o ensaio atinge a região não conclusiva e não é estabelecida preferência entre as drogas.

A característica do plano é que a probabilidade de atingir tanto o limite superior quanto o limite inferior quando $\theta = 1/2$ é 0.025 ($\alpha = 0.05$). Deste modo, o nível de significância é $2 \times 0.025 = 0.05$.

Para os dados tabelados, verifica-se que o ensaio parava no 18º par ($n_A = 15$, e $n_B = 3$). Nesse experimento, tivemos 3 pares adicionais após a parada do ensaio. Na análise clássica, esses pares não podem ser usados numa inferência estatística formal, isto é, eles precisam ser ignorados.

O efeito de "olhadas" repetidas no experimento é bem pronunciado, pois o projeto é alterado e portanto o P -valor também fica alterado. Veja na tabela os níveis descritivos de significância (P -valor) em cada ponto da coleção de dados, quando a distribuição binomial com $\theta = 1/2$ e $n = 1, 2, \dots, 21$ é usada. Tomemos $n = 18$ pares: o nível descritivo de significância para a regra de parada binomial é 0.0075, que apresenta muito mais evidência contra H_0 do que no plano seqüencial onde a probabilidade de erro é 0.05.

Observe-se, então, a violação do Princípio de Verossimilhança. Para um mesmo conjunto de dados a decisão de rejeitar ou não H_0 pode ser diferente e depende do projeto. Isto pode ser mais evidente, por exemplo, quando tomamos o 12º par. Neste caso, o nível descritivo de significância bilateral se o tamanho $n = 12$ fosse fixado de antemão é 0.039 e rejeitamos a hipótese H_0 , ao parar o ensaio. Pelo projeto seqüencial, nem poderíamos encerrar o ensaio.

Uma análise bayesiana deste ensaio clínico envolve cálculo de probabilidades posteriores e a parada ocorre quando a evidência dos dados parece ser conclusiva, sem interferência

da regra de parada.

Na tabela são apresentadas probabilidades posteriores de que B seja melhor, assumindo uma distribuição Uniforme em $(0,1)$ *a priori* para θ . Conforme podemos constatar na tabela, alcançamos uma decisão na 10a. observação, onde a probabilidade de que B seja melhor é 0.033, e tomando como "nível de conclusão" probabilidades correntes menores ou iguais a 0.05. Observe-se então que atingimos uma decisão antes do procedimento clássico.

Numa análise bayesiana jamais encontramos violações do Princípio de Verossimilhança, uma vez que a análise dos dados independe do projeto.

3. Conclusões

Em ensaios clínicos as diferenças entre as análises clássica e bayesiana têm importantes impactos práticos.

Um desses aspectos é a questão ética desenvolvida. Um médico que acredita que um tratamento é mais efetivo que o outro não pode submeter pacientes ao cuidado de tratamentos inferiores. Tem-se a obrigação de usar os tratamentos superiores assim que se adquire informações conclusivas sobre méritos e eficácia. Dessa forma é natural que em um ensaio seqüencial deva-se parar o experimento assim que alguma diferença significativa seja detectada.

Para uma análise clássica formal não temos a possibilidade de mudar o projeto, parar o ensaio; apesar das evidências fornecidas pelo conjunto de dados. Já na análise bayesiana temos bastante flexibilidade relacionada a essa consideração.

Um outro aspecto a ser mencionado é a violação do Princípio de Verossimilhança. De acordo com este princípio, as inferências dependem apenas dos dados realmente observados. Em particular, dados não observados e experimentos não realizados são irrelevantes. Entretanto, em inferências clássicas depende-se desses aspectos.

Apresentamos neste trabalho resultados de uma análise bayesiana envolvendo uma

Uniforme $(0, 1)$ *a priori*. O procedimento bayesiano pode ser vantajoso mesmo que a opinião inicial do médico não seja Uniforme em $(0, 1)$. Ou seja, consegue-se encerrar o ensaio antes (de modo conclusivo e conforme desejado pelos médicos pelas questões éticas envolvidas) e também com outras opiniões *a priori*.

Referências

- Berry, D.A. (1987). "Interim Analysis in Clinical Trials - The Role of the Likelihood Principle". *The American Statistician*, 41, Nº 2, 117-122.
- Berry, D.A. (1987). "Statistical Inference, designing clinical trials, and pharmaceutical company decisions". *The Statistician*, 36, 181-189.