

4.06.01 - Saúde Coletiva / Epidemiologia.

PREVALÊNCIA DE VIÉS ATRIBUÍVEL A DESFECHOS COMPOSTOS EM ENSAIOS CLÍNICOS

Juliana Ferreira Souza Conceição^{1*}, José Mario Nunes da Silva², Paula C. Ramírez³, Christian Leonardo Díaz-León⁴ Fredi Alexander Díaz-Quijano⁵

1. Estudante da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP)
2. Doutorando em Epidemiologia pela FSP-USP
3. PhD da Escuela de Fisioterapia da Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia
4. Médico Cirurgião, Organización Latinoamericana para el Fomento de la Investigación en Salud (OLFIS)
5. Professor Associado da FSP-USP - Departamento de Epidemiologia.

Resumo

Os desfechos compostos estão sendo cada vez mais usados em ensaios clínicos, embora os resultados sejam frequentemente mal interpretados. Neste trabalho de revisão sistemática de literatura, identificamos ensaios clínicos publicados em 2019 ou 2020 cujo desfecho primário foi um evento composto incluindo mortalidade entre seus elementos para estabelecer a prevalência de viés atribuível a desfechos compostos mediante o cálculo do índice BACO. Identificamos o viés mencionado em 23 de 91 artigos selecionados (25,2%), entre os quais predominou a tendência de subestimação da associação entre intervenção e o prognóstico.

Palavras-chave: revisão sistemática; mortalidade; índice BACO

Apoio financeiro: PIBIC. FADQ é bolsista de produtividade em pesquisa da CNPq, processo: 312656/2019-0.

Trabalho selecionado para a JNIC: FSP USP.

Introdução

O uso de desfechos compostos é um método amplamente utilizado em ensaios randomizados para avaliar a eficácia de novas intervenções quando o desfecho mais importante (por exemplo a morte) é um evento raro ou pouco provável de ocorrer em um tempo específico (1,2). Seu uso em estudos permite aumentar o número de eventos analisados em períodos mais curtos de seguimento com possível aumento no poder do estudo, redução nos custos e fornecimento de uma resposta mais rápida a uma pergunta de pesquisa (3). No entanto, é fácil levar a conclusões enganosas quando os componentes individuais têm importância, frequência e efeitos diferentes (4,5).

Nesse sentido, o índice BACO (Bias Attributable to Composite Outcome Index) é uma ferramenta recentemente desenvolvida que auxilia na interpretação dos resultados, utilizando a razão entre os logaritmos das medidas de associação do desfecho composto e da mortalidade (6). Os valores do índice BACO diferentes da unidade, podem indicar que existe um viés que faz com que a associação entre um tratamento e o prognóstico seja: superestimada (índice BACO > 1), subestimada (índice BACO entre zero <1) ou invertida (índice BACO <0); por causa do uso do desfecho composto (6). Neste trabalho, pretendemos avaliar a prevalência de viés atribuível a desfechos compostos em ensaios clínicos publicados entre 2019 e 2020 usando o Índice BACO.

Metodologia

A revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (7). O protocolo foi registrado no PROSPERO (registro número: [CRD42021229554](https://doi.org/10.1111/CRD4.2021.1229554)). Pesquisamos no PubMed por artigos publicados na língua inglesa, portuguesa e espanhola entre janeiro de 2019 a dezembro de 2020 (updated on April 5, 2021). Utilizamos os seguintes termos: Composite AND primary AND (endpoint OR outcome OR ("end-point")) AND (mortality OR death) AND (randomized OR randomised) AND (trial).

Os títulos e resumos foram revisados em busca de ensaios clínicos randomizados cujo resultado primário fosse um desfecho composto binário que incluísse mortalidade por todas as causas entre seus componentes (6). Excluímos os *cluster randomised trials*, análises secundárias, estudos restritos a subgrupos, e trabalhos apresentaram menos de dez eventos fatais. Também houve exclusão de quatro artigos que não possuíam dados sobre a quantidade de desfecho composto ou mortalidade. Pares de 2 revisores, após treinamento, examinaram de forma independente os títulos e resumos de todas as citações recuperadas durante a busca na literatura, e leram artigos potencialmente elegíveis na íntegra para determinar se eles atendiam aos critérios de elegibilidade. As discordâncias na seleção dos estudos foram resolvidas por um terceiro pesquisador até que o consenso fosse alcançado.

Para quantificar o viés associado a desfecho composto, calculamos o índice BACO (6) definido como:

$$BACO\ index = \frac{Ln(\varphi_c)}{Ln(\varphi_d)}$$

Onde: φ_c e φ_d são os riscos relativos para o desfecho composto (RRc) e mortalidade (RRd), respectivamente.

Um índice BACO igual a um indica que não há viés atribuível ao uso do desfecho composto, tomando

como referência a medida de associação para mortalidade. De outra maneira, um índice BACO maior do que um (>1) indicaria que a associação da intervenção com o desfecho composto é mais forte do que com a morte. Um valor entre zero e <1 sugeriria que a associação está enviesada para a nulidade. Por outro lado, um valor negativo resultaria quando o viés levasse a uma inversão da associação (6).

Consideramos um nível de significância prefixado no valor de 0.005. No entanto, usamos o termo “sugestivo” para valor de p entre 0.005 e 0.05. Mais informações sobre o índice BACO, incluindo o cálculo do erro, estão disponíveis no estudo original onde foi proposta essa ferramenta (6). Realizamos todas as análises usando o Microsoft Office Excel versão 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington).

Resultados e Discussão

A estratégia de busca retornou um total de 1.076 registros, dos quais 171 foram elegíveis. Desses, 81 foram excluídos, de acordo com os critérios preestabelecidos (33 deles por terem menos de 10 eventos fatais). Ao final, 91 artigos foram selecionados para revisão. Todos os artigos foram escritos em inglês e os periódicos em que foram publicados abrangeram 13 áreas temáticas diferentes de acordo com a classificação de Scopus. As categorias mais prevalentes foram Cardiologia e Medicina Cardiovascular (40,7%) e Medicina (diversos, 36,2%). Os manuscritos foram publicados em 44 periódicos diferentes, mais frequentemente no The New England Journal of Medicine (18,7%), Circulation (13,2%) e JAMA (11%).

A maioria dos artigos incluídos possuía protocolos cadastrados em plataforma, realizaram análise de intenção de tratar (92,3%), tiveram mascaramento das intervenções (83%) e geraram uma sequência de randomização em software específico (70,3%). Seis artigos declararam discrepância entre o resultado da associação do desfecho composto e aquele de mortalidade (6,6%); e em apenas dois dos manuscritos as conclusões não foram baseadas no desfecho composto (2,2%). A presença de viés atribuível a desfecho composto, incluindo BACO sugestivos e significativos, foi identificada em 25,2% (23/91) dos estudos.

Os 23 estudos incluíram um total de 21.285 participantes no grupo experimental, com tamanho amostral variando de 46 a 5.523 pacientes, mediana de 417 (IQT: 182-1.050); desfechos compostos de 24 a 975, com mediana de 89 (IQT: 69-203); e óbitos de 2 a 119, com mediana de 15 (IQT: 7-36). Já para o grupo controle identificamos um total de 20.048 participantes, com tamanho amostral variando de 54 a 5.493, mediana de 409 (IQT:190-1.038); desfechos compostos de 19 a 924, com mediana de 88 (IQT: 60-176); e eventos fatais de 1 a 100, com mediana de 11 (IQT: 6-38).

Dos 23 estudos que tiveram viés, 12 artigos foram significativos para o índice BACO (com $p < 0,005$) e os outros 11 sugestivos (com p entre 0,005 e $< 0,05$). Observamos que 17 desses 23 estudos (73,9%) tiveram um BACO entre zero e <1 ; e seis apresentaram valores negativos, ou seja, ocorreu inversão da estimativa em relação à associação com mortalidade (Tabela 1).

Tabela 1. Risco relativo do desfecho composto (RRc), risco relativo da mortalidade (RRd) e índice BACO em ensaios clínicos.

Primeiro autor	RRc	RRd	Índice BACO (95% IC)	Valor de p
Dangas <i>et al.</i>	1,33 (1,01-1,76)	1,67 (1,13-2,46)	0,56 (0,18 – 0,95)	0,025
Yasuda <i>et al.</i>	0,74 (0,57-0,95)	0,56 (0,39-0,82)	0,53 (0,21 – 0,86)	0,004
Schuetz <i>et al.</i>	0,84 (0,72-0,98)	0,72 (0,54-0,96)	0,52 (0,07 – 0,98)	0,038
Stone <i>et al.</i>	1,16 (0,97-1,40)	1,35 (1,04-1,75)	0,51 (0,07 – 0,94)	0,025
Vardeny <i>et al.</i>	1,06 (0,98-1,13)	1,18 (0,88-1,59)	0,33 (-0,31 – 0,96)	0,038
Lanz <i>et al.</i>	1,43 (1,06-1,92)	2,96 (0,81-10,85)	0,33 (-,010 – 0,76)	0,002
Lomivorotov <i>et al.</i>	0,84 (0,66-1,06)	0,52 (0,10-2,78)	0,27 (-0,45 – 0,99)	0,045
Vermeersch <i>et al.</i>	0,84 (0,67-1,05)	0,52 (0,13-2,06)	0,27 (-0,35 – 0,88)	0,019
Frith <i>et al.</i>	1,28 (1,22-1,35)	2,56 (1,35-4,83)	0,26 (0,08 – 0,45)	0,000
Wilson <i>et al.</i>	1,07 (0,86-1,33)	1,36 (2,00-0,76)	0,22 (-0,46 – 0,90)	0,024
Koch <i>et al.</i>	0,93 (0,84-1,02)	0,65 (0,34-1,24)	0,17 (-0,14 – 0,49)	0,000
Willems <i>et al.</i>	1,21 (0,76-1,95)	3,35 (0,70-16,11)	0,16 (-0,22 – 0,55)	0,000
Futier <i>et al.</i>	1,11 (0,91-1,36)	2,00 (0,76-5,29)	0,16 (-0,17 – 0,48)	0,000
Onland <i>et al.</i>	0,95 (0,84-1,08)	0,65 (0,42-0,99)	0,11 (-0,17 – 0,39)	0,000
Thiele <i>et al.</i>	1,03 (0,76-1,41)	1,42 (0,46-4,40)	0,09 (-0,77 – 0,94)	0,036
Karaye <i>et al.</i>	0,98 (0,80-1,20)	0,39 (0,11-1,36)	0,02 (-0,20 – 0,23)	0,000
Lee <i>et al.</i>	1,00 (0,77-1,29)	0,68 (0,36-1,30)	0,01 (-0,66 – 0,67)	0,003
Araújo <i>et al.</i>	1,02 (0,76-1,36)	0,41 (0,13-1,30)	-0,02 (-0,35 – 0,32)	0,000
Zhang <i>et al.</i>	1,03 (0,60-1,78)	0,57 (0,22-1,46)	-0,06 (-1,07 – 0,96)	0,040
De Luca <i>et al.</i>	0,95 (0,72-1,26)	1,42 (0,76-2,66)	-0,14 (-1,08-0,80)	0,017
Tong <i>et al.</i>	0,64 (0,39-1,04)	8,06 (1,01-64,15)	-0,22 (-0,57 – 0,14)	0,000
Sekiziyivu <i>et al.</i>	0,91 (0,80-1,04)	1,39 (0,56-3,44)	-0,27 (-1,16 – 0,62)	0,005
Johnston <i>et al.</i>	0,83 (0,72-0,97)	1,33 (0,81-2,18)	-0,65 (-2,04 – 0,74)	0,020

Em nenhum dos estudos encontramos superestimação significativa da associação atribuível ao desfecho composto (BACO >1).

Os resultados obtidos sugerem que em aproximadamente um quarto dos ensaios clínicos que utilizam desfecho composto como primário, o índice BACO identificaria algum grau de viés. Tipicamente, nos estudos avaliados, o uso de desfecho composto subestimou a associação entre a intervenção e o prognóstico. Isso pode ocasionar uma interpretação errônea dos resultados de um ensaio clínico, quando a associação pode estar claramente diluída ou até invertida, quando comparada com o efeito sobre mortalidade. A presença desse tipo

de viés também foi relatada, recentemente em outros casos. Por exemplo, no ensaio clínico em que se compara o efeito terapêutico com o efeito profilático da heparina em pacientes com covid-19 o desfecho composto primário apresentado é formado por elementos de pesos diferentes, uma vez que inclui desde decisões médicas a mortalidade por todas as causas. Possivelmente, introduzindo viés ao estudo visto que os valores de mortalidade, individualmente, apresentam uma redução significativa no grupo do efeito terapêutico da heparina, enquanto o desfecho composto não. Essa informação é suportada pelo resultado do índice BACO = 0.21 interpretado pela subestimação do estudo (8).

Outro exemplo a ser mencionado é um ensaio clínico de comparação entre uso diário de cotrimoxazol com o descontínuo uso de cotrimoxazol no prognóstico de pacientes adultos com HIV, em que o desfecho composto primário foi formado por morte por todas as causas e eventos de estágio 3 e 4 da HIV/AIDS conforme a diretriz da Organização Mundial da Saúde. Neste caso, o índice BACO foi negativo (-0.48), sugerindo um viés por inversão da associação (9). Esses exemplos, junto com os nossos resultados, sugerem que deve haver cautela na interpretação dos desfechos compostos, pois podem incluir efeitos em direções opostas. Em situações como estas, com índices BACO significativamente diferentes da unidade, o mais indicado seria que os componentes do desfecho composto fossem avaliados e relatados individualmente.

Adicionalmente, os pesquisadores devem avaliar a necessidade e pertinência de usar desfechos compostos. Nesse sentido, podemos seguir a sequência de perguntas desenvolvidas por Montori (2005) para criar um desfecho composto primário (3): 1. Os eventos de desfecho composto primário são de igual importância para o paciente? 2. Os componentes do desfecho composto primário ocorreram com frequência semelhante? 3. O efeito do tratamento foi semelhante para cada um dos eventos analisados? Desta forma podemos aumentar a confiança nos resultados para suportar recomendações em relação às intervenções em saúde.

Conclusões

Observamos que aproximadamente um quarto dos ensaios clínicos selecionados (25,2%) apresentaram viés atribuível a desfecho composto, evidenciada através do cálculo e interpretação do Índice BACO. Na maioria dos estudos enviesados, o uso de desfechos compostos levou a subestimar a associação da intervenção com o prognóstico e em outros, o aparente viés levou a uma inversão da medida de efeito.

Referências bibliográficas

1. McCoy CE. Understanding the Use of Composite Endpoints in Clinical Trials. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2018;19(4):631.
2. Palileo-Villanueva LM, Dans AL. Composite endpoints. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020;128:157–158.
3. Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-González I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ*. 2005;330(7491):594–596.
4. Freemantle N, Calvert M, Wood J, et al. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA*. 2003;289(19):2554–2559.
5. McKenna SP, Heaney A. Composite outcome measurement in clinical research: the triumph of illusion over reality? *Journal of Medical Economics*. 2020;23(10):1196–1204.
6. Diaz-Quijano FA. Estimating and testing an index of bias attributable to composite outcomes in comparative studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021;132:1–9.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097.
8. Paula C Ramírez, Fredi Alexander Diaz-Quijano. Differentiating between effects on composite outcome and death of therapeutic heparin in COVID-19 patients. *The BMJ*. 2021;375:n2400
9. Ramírez PC, Diaz-Quijano FA. Using a Composite Outcome in Estimating the Effect of Co-trimoxazole Prophylaxis on Prognosis in African Adults Receiving Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 20;73(8):1550-1551.