

sexta-feira, 2 de abril de 2021

## **Manual de Desfechos: O Elo Perdido das Evidências**



*Este texto foi escrito a partir do conteúdo que gravei para o episódio do [MBE Podcast](#) dedicado a “Desfechos”. A densidade daquele episódio tornou evidente a necessidade de que as ideias fossem colocadas no papel para organizar o pensamento e ser fonte de consulta. Ao final, percebi que o texto se tornou um tratado de várias postagens. Assim, para tornar o processo de leitura mais leve e prazeroso, publicaremos os diferentes tópicos na sequência dos próximos dias.*

A escolha dos desfechos em estudos clínicos possui implicações importantes na interpretação do significado de um trabalho científico. A crescente preocupação com critérios tradicionais de *risco de viés* não tem sido acompanhada por um aprimoramento na utilização do desfecho adequado para a pergunta do trabalho. Este descolamento é um dos “elos perdidos da medicina baseada em evidências”.

Trabalhos classificados como baixo risco de viés ou de erros aleatórios podem ter confiabilidade ou utilidade comprometida a depender do desfecho escolhido. E não me refiro à escala de importância clínica do desfecho, refiro-me à confiabilidade das conclusões.

Este texto constitui um *manual de interpretação*, no intuito de estreitar a lacuna entre a escolha e o real significado dos desfechos.

### **O Significado Conceitual dos Desfechos**

A função primordial da ciência é descrever as leis da natureza. Portanto, o pensamento científico em essência é conceitual, se refere mais a propriedades do que a ações. É mais a respeito da floresta do que das árvores caracterizadas pelos desfechos.

O paradigma dos ensaios clínicos randomizados, que testa um conceito ao comparar ação *versus* inação, envia a mente do consumidor de ciência para a confusão entre ciência e "política". Ciência não determina "política", serve de norte para a escolha da "política", que depende de outros fatores. Aqui me refiro a "política" em um sentido maior, que pode ser traduzida em decisões clínicas individuais ou condutas em saúde coletiva.

Na prática clínica (política), desfechos são o fim. Mas em um estudo científico, desfechos são apenas um meio para explorar conceitos. A confusão entre pensamento clínico e científico promove a equivocada interpretação da finalidade científica dos desfechos.

Diferente do senso comum, o significado de desfechos em estudos clínicos é mais conceitual do que pragmático. Na verdade, desfechos são fundamentalmente ferramentas científicas para testes de conceitos. Por exemplo, ao avaliar se um tratamento para COVID-19 reduz o desfecho primário de tempo de internamento, o objetivo primordial da escolha deste desfecho não está sem saber primariamente o impacto da conduta no tempo, mas em usar essa variável para testar se o tratamento tem um efeito benéfico no curso da doença.

Costumamos falar que há desfechos *substitutos* e desfechos *clínicos*. Na verdade, os desfechos clínicos também são substitutos de um conceito maior: controle ou prevenção da doença. Na medida em que, por exemplo, um tratamento melhora o tempo de internamento, o significado conceitual está na melhora do curso da doença (eficácia).

Desfechos não são entidades isoladas, com vida própria, são apenas um reflexo do *status* do paciente. É justamente a interpretação dos desfechos como entidades que causa equívocos de interpretação.

## O Significado Interconectado dos Desfechos

Vamos continuar no exemplo do tempo de internamento. Guardando as precauções de risco de viés (*tempo de internamento é um desfecho manipulável de forma não intencional pelo médico, portanto é obrigatório que seja avaliado em estudo cego*), se uma intervenção promover verdadeira redução no tempo de internamento, o conceito é de melhora clínica.

Se há prova conceitual de melhora no curso da doença, outros desfechos relacionados ao curso da doença também terão resultados mais favoráveis. Assim, desfechos diferentes não são descolados de significado. Este é o ***princípio da interconexão*** entre desfechos clínicos.

Um dos exemplos claros da equivocada percepção de descolamentos entre desfechos é quando se utiliza a ótima ferramenta GRADE para avaliar diferentes desfechos em sequência, como se cada um tivesse uma vida independente, gerando significados diferentes.

Outro exemplo recente: a droga de repóposito remdesivir teve a eficácia originalmente testada para COVID-19 em um ensaio clínico ([NEJM 2020, ACTT-1 Study](#)) de tamanho moderado, características adaptativas e que sofreu modificação de desfecho primário em seu curso. Este estudo concluiu por eficácia com base na redução de tempo de sintomas. Meses depois o estudo [SOLIDARITY \(NEJM 2020\)](#), cujo tamanho amostral foi dimensionado para mortalidade como desfecho primário, não detectou qualquer benefício da droga.

Uma equivocada interpretação, derivada da ilusão de descolamento dos desfechos, tem sido a que concilia os resultados dos estudos, como se estivessem avaliando fenômenos diferentes: a

droga reduz tempo de sintomas, porém não tem impacto em mortalidade. Na realidade, a interpretação mais provável é a de que um dos estudos está errado. Como sabemos, por vários motivos, a maioria das evidências da literatura falham em veracidade. Em uma análise científica bayesiana, o primeiro estudo aumentou probabilidade de eficácia, porém o segundo estudo (que seria confirmatório) reduziu essa probabilidade para o baixo nível original.

Precisamos de uma visão mais ampla (conceitual, propriedade): simplesmente, **há benefício?**

Esse benefício é testado pelo desfecho principal de cada estudo. Os desfechos secundários tendem a acompanhar o primário, ajudando na compreensão.

A falta de percepção do caráter interconectado dos desfechos é responsável por equívocos não apenas quando se compara estudos, mas também erros de interpretação interna dos estudos:

- *“O tratamento não promoveu melhora no desfecho primário, mas beneficia um desfecho secundário”.*

Em um estudo bem desenhado, desfechos primários e secundários são interconectados. O desfecho primário é o melhor marcador do conceito, enquanto secundários sofrem mais de erros aleatórios e sistemáticos. Portanto, ao ver resultados opostos entre desfechos (primário e secundário), não devemos atribuir diferentes significados a diferentes desfechos. Pelo contrário, eles falam do mesmo fenômeno, e se houver uma diferença de resultado resulta mais provavelmente de diferença em veracidade.

- *“Vacina reduz risco de COVID-19, mas não está provado que reduz risco de morte.”*

- *“Estatina reduz infarto, mas não está provado que reduz mortalidade em prevenção primária.”*

Se COVID-19 mata, um tratamento que melhora o curso da COVID-19 promoverá redução de morte. Se infarto mata, reduzir infarto reduzirá morte. O primeiro exemplo é bastante atual ([vide BMJ](#)), enquanto o segundo é tradicional questionamento dos ativistas contra a terapia redutora do colesterol.

Nestes casos, a dúvida não está na existência do efeito em um desfecho hierarquicamente superior (morte). A dúvida pode estar no tamanho do efeito, principalmente o absoluto, que depende da incidência do desfecho. Caso morte seja pouco frequente, o efeito absoluto em morte será muito menor, às vezes indetectável. Porém isso não quer dizer que não existe esse efeito.

Como podemos demonstrar redução de mortalidade em um tipo de paciente que quase não morre (assintomáticos em prevenção primária de doença aterosclerótica)? Por outro lado, sabemos que, mesmo minimamente, haverá impacto em morte. A questão maior está na racionalidade: se o paciente quase não morre, o objetivo do meu tratamento não estará na morte. Não importa procurar essa evidência.

O princípio da interconexão evita equívocos de interpretação de desfechos em estudos diferentes e desfechos diferentes do mesmo estudo.

## ***Próximas Postagens:***

**Uso Inapropriado do Desfecho Óbito**

**Óbito Geral é um Desfecho Composto (pragmático, não conceitual)**

---

terça-feira, 6 de abril de 2021

## **Uso Inapropriado do Desfecho Óbito**



Este é o segundo *post* da série Manual de Análise de Desfechos, que teve [ontem](#) o texto introdutório.

Do ponto de vista do paciente, o desfecho primordial é o QALY (quality-adjusted life-year): vida com qualidade. Sendo sobrevivida é um dos componentes do QALY, o desfecho óbito é um dos mais importantes desfechos clínicos e tem sido definido como desfecho primário em muitos grandes estudos. Isto é adequado em boa parte das vezes.

No entanto, a percepção de que óbito é um desfecho primordial promove o “culto ao óbito” como desfecho primário: uso inapropriado do desfecho óbito ou críticas inapropriadas a estudos que não avaliaram óbito primariamente. O uso inapropriado ocorre quando óbito é um desfecho insensível à intervenção, seja porque os pacientes não morrem, seja porque o benefício do tratamento não está na melhora do curso da doença propriamente, mas na prevenção de eventos periféricos indesejados.

Principalmente quando se trata de pacientes críticos (aqueles tendem a morrer), se considera que o desfecho primário deve sempre ser óbito. Nem sempre isto é adequado.

O estudo SUP-ICU ([NEJM, 2018](#)) avaliou o uso de pantoprazol em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo e de risco alto para hemorragia digestiva. Óbito foi definido como desfecho primário, tendo sido semelhante nos grupos pantoprazol e placebo (31% vs 30%). Portanto, o estudo foi negativo, conotando ausência de eficácia. Isto provavelmente ocorreu porque sangramento digestivo em paciente crítico, embora seja um ótimo marcador de quem vai morrer, usualmente não é causa de morte, fazendo com que óbito se torne um desfecho insensível ao tratamento. No entanto, a preferência pelo tratamento não depende da comprovação de redução de mortalidade e um estudo negativo no desfecho óbito ofusca o verdadeiro propósito do tratamento.

Neste estudo, sangramento digestivo deveria ser o desfecho primário, pois este é sensível ao tratamento voltado para prevenir sangramento (*frase propositalmente redundante*) e basta para definir o valor da utilização da droga. A propósito, neste estudo pantoprazol promoveu 42% de redução relativa de risco do desfecho secundário definido por sangramento clinicamente importante.

A escolha equivocada de morte possivelmente é causada pela percepção de que criticidade pode levar a morte e da interpretação de que o estudo seria mais impactante se o desfecho fosse morte. Mas temos que ter cuidado com uso inapropriado deste pensamento.

Outro equívoco de uso do desfecho morte ocorre quando se propõe este desfecho para testar intervenções voltadas para prevenção do desenvolvimento da doença. Como estes estudos são feitos em pessoas saudáveis, óbito é um desfecho de segunda ou terceira ordem, ou seja, decorrente de uma longa cascata que começa com o surgimento da doença. Assim, este desfecho é pouco sensível ao benefício do tratamento. Portanto, a crítica ao uso de estatina em prevenção primária baseado no argumento de que “não há comprovação de redução de mortalidade” não tem boa racionalidade.

Importante não confundir prevenção primária com prevenção secundária. Rastreamento de câncer é prevenção secundária, definido pela intenção de diagnosticar uma doença que já presente. Neste caso, o objetivo não é prevenir a doença, mas evitar que esta leve o paciente a morte. Portanto, estudos de rastreamento de câncer devem ser focados em mortalidade, até porque o tratamento pode ter consequências não intencionais ligadas a morte. A propósito, a maioria das estratégias de rastreamento de câncer não conseguem provar redução de mortalidade.

*Próximas Postagens:*

Óbito Geral é um Desfecho Composto (pragmático, não conceitual)

quarta-feira, 7 de abril de 2021

## **Óbito Geral é um Desfecho Composto (pragmático, não conceitual)**



*'Cause of death: Just one of those things.'*

Este é o segundo *terceiro post* da série Manual de Análise de Desfechos.

Importante notar que óbito não é um desfecho individual, na verdade este é um desfecho **composto de diversas formas de morte**. Portanto, quando há redução de mortalidade geral, isso é resultado da redução da morte específica para a qual o tratamento serve, que suplanta as mortes por outras causas que podem ocorrer em paralelo ou até mesmo decorrer do próprio tratamento. Da mesma forma, quando não há redução de mortalidade, isto pode decorrer da combinação da redução da morte específica com o aumento da morte por complicação do tratamento.

O estudo [STICH](#) (NEJM) testou o benefício da cirurgia de revascularização miocárdica em pacientes com miocardiopatia isquêmica e não mostrou eficácia convincentes no desfecho primário de óbito geral. No entanto, essa ausência de benefício decorreu da combinação da redução de morte cardiovascular e do aumento de morte por complicação cirúrgica. Não que tenha sido errado definir o desfecho morte geral como primário. Mas observem que o significado do desfecho morte geral é pragmático, não conceitual. Este resultado não é capaz de avaliar se a revascularização (redução de isquemia) tem propriedade intrínseca de benefício, apenas avalia: no final das contas, devo revascularizar?

Quando estamos lidando com tratamento cuja complicação pode levar a óbito (tipo cirurgia cardíaca) é interessante que o desfecho primário seja óbito geral, pois a questão tem forte cunho pragmático de consequências não intencionais. Mas devemos também observar os componentes do desfecho morte a fim de extrair secundariamente os aspectos conceituais.

Outro bom exemplo são estudos de rastreamento de câncer de mama, que devem ter morte geral como desfecho primário, pois um diagnóstico de câncer pode levar a tratamentos que previnem morte por câncer, mas também causam morte por complicações de cirurgias, quimioterapias e radioterapias.

Por outro lado, quando falamos de tratamento cuja eventual complicação não é fatal, devemos preferir o desfecho de morte específica, pois este ganha um valor conceitual, mais próximo da função da ciência de entender as leis da natureza. Por exemplo, se um estudo testar o benefício do uso de vitamina C no tratamento da sepse grave, é melhor escolher morte por sepse, pois é pouco provável que vitamina cause a morte. Assim a escolha do desfecho específico torna o estudo mais sensível ao conceito, à propriedade.

Posted by [Luis Cláudio Correia](#) at [13:07](#)