

Desfechos clínicos substitutos e relevantes. O que são e como interpretá-los?

Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho

Resumo

Ensaio randomizados são a forma mais confiável de se avaliar novas intervenções em medicina. Os desfechos a serem aferidos em um ensaio clínico devem ter relevância do ponto de vista do paciente. Assim, desfechos definitivos como infarto do miocárdio, infarto cerebral, hospitalizações por insuficiência cardíaca (morbidade) e óbito (mortalidade) são relevantes clinicamente e devem ser aferidos nos ensaios clínicos que avaliam terapias

com potencial de ampla aplicação prática. Desfechos substitutos ou intermediários são, em geral, variáveis contínuas de testes laboratoriais e funcionais. Mesmo que haja uma base fisiopatológica sólida, eles não devem, a princípio, servir de base para a tomada de decisão na prática clínica. Há vários exemplos na medicina cardiovascular que confirmam estas afirmativas e deveriam nos alertar para sermos cuidadosos ao tomar decisões terapêuticas baseadas em estudos que utilizam desfechos substitutos.

Palavras-chave: Desfechos substitutos; Ensaio clínico randomizado; Epidemiologia clínica.

Recebido: 10/12/01 – Aceito: 04/02/02

Rev Bras Hipertens 9: 24-28, 2002

Ensaio clínicos randomizados são a forma mais confiável de se obter respostas sobre a eficácia e a segurança de intervenções na prática clínica. Idealmente, os desfechos analisados em um ensaio clínico devem ser importantes do ponto de vista do paciente: qualidade de vida relacionada à saúde, e desfechos definitivos como infarto do miocárdio, infarto cerebral e morte.

Os desfechos (*endpoints*) são medidas quantitativas que estão

implícitas ou verbalizadas quando da enunciação dos objetivos. Por exemplo, se o objetivo de um estudo é verificar se um fármaco A é superior, em eficácia, ao fármaco B, os desfechos – previamente definidos no protocolo do estudo – são aferidos nos dois grupos e depois comparados. Se o desfecho em pauta for, por exemplo, mortalidade, então, se o grupo A tiver menos óbitos do que o grupo B, dizemos que existe superioridade do

fármaco A sobre o fármaco B. Portanto, os desfechos são determinados em uma base individual, ou seja, cada indivíduo, no exemplo mencionado, pode desenvolver apenas um dos desfechos mutuamente excludentes: continua vivo ou morre. Por outro lado, os resultados são apresentados numa base de grupo, ou seja, mais ou menos desfechos no grupo A ou B. Os desfechos dependem dos objetivos do estudo. Exemplificando, se o objetivo

Correspondência:

Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho
Departamento de Clínica Médica da UFSC
Hospital Universitário – 3º andar
CEP 88040-900 – Florianópolis, SC

do ensaio clínico é determinar o impacto de um novo antiplaquetário sobre a mortalidade por infarto agudo do miocárdio, logicamente, o desfecho a ser avaliado e contado será o número de mortes por infarto do miocárdio no grupo que recebeu o novo antiplaquetário, comparado ao grupo que recebeu o antiplaquetário convencional. Numa situação como esta, a avaliação do desfecho “mortalidade” não é difícil e depende da observação clínica e, eventualmente, de exames complementares simples. Porém, se o desfecho for dependente de uma avaliação menos objetiva, como, por exemplo, presença ou não de angina do peito, há o risco de erro na aferição dos desfechos. Sabe-se que nem toda dor torácica tem origem coronariana e que existe uma variabilidade inter e intra-indivíduo na manifestação desse sintoma. Esse “desfecho frouxo” (*soft endpoint*) sofre do mal primordial da subjetividade, que prepara o terreno para o viés de aferição. Um mesmo indivíduo pode ser avaliado de maneiras diferentes por dois observadores. Um deles relata que o desfecho foi alcançado, ao passo que o outro discorda e declara que não foram preenchidos os critérios para o desfecho.

Definir rigorosamente os desfechos e os métodos a serem usados para aferi-los são características importantes que distinguem os desenhos experimentais de outros tipos de estudos. A robustez de um estudo e sua validade interna dependem desses aspectos. As características mais importantes de um desfecho escolhido em um estudo são: a) ele deve corresponder ao objetivo científico do ensaio clínico; b) o método de avaliação e aferição do desfecho deve ser acurado e isento de vieses.

O viés de aferição pode estar presente na avaliação dos desfechos quando: a) o investigador conhece a intervenção designada para o paciente; b) o paciente conhece os efeitos da intervenção que está sendo admi-

nistrada; c) o desfecho é definido de forma pouco objetiva, dando margem a interpretações quando da sua avaliação.

Os chamados “desfechos duros” (*hard endpoints*) ou definitivos são, portanto, eventos clínicos bem definidos no protocolo do estudo, relacionados ao processo mórbido em estudo e que não requerem subjetividade.

Os desfechos são medidas que podem ser apresentadas quantitativamente de várias formas: como dicotomias (vivo ou morto), escalas contínuas (concentração de colesterol), escalas ordinais (classe funcional I-IV), categorias (sexo) e tempo até o evento (curvas de sobrevida). Independentemente do tipo de desfecho a ser aferido, é de fundamental importância que este processo de aferição esteja claramente definido no protocolo.

A implementação de ensaios clínicos com desfechos chamados definitivos (*hard endpoints*) – como morte, infarto do miocárdio, infarto cerebral – demanda custos, tempo e organização complexa, além de um grande tamanho de amostra e longo tempo de seguimento. Assim, os pesquisadores e a indústria procuram alternativas. Entre elas, destaca-se o uso de desfechos substitutos.

Desfechos substitutos (DS) ou subrogados (*surrogate endpoints*) são medidas laboratoriais ou fisiológicas utilizadas em estudos clínicos como substitutos para desfechos clinicamen-

te relevantes (morbimortalidade), com o intuito de tentar prever os efeitos clínicos da terapia. Como exemplos, podemos citar: pressão arterial como substituto para infarto cerebral, dosagem da glicose em lugar das complicações vasculares do diabetes ou medidas de doença subclínica como grau de estenose coronária em lugar do infarto agudo do miocárdio. Outros exemplos de desfechos substitutos são apresentados na tabela 1.

A utilização de desfechos substitutos permite que o estudo seja mais breve e tenha tamanhos de amostra menores, diminuindo, assim, os custos e sua duração.

O uso de desfechos substitutos é necessário e fundamental nas fases iniciais da pesquisa clínica (fases I e II), quando se está estabelecendo potenciais benefícios e a segurança de uma nova intervenção. Porém, ele é inadequado quando se trata de tomar decisões que tenham impacto sobre a saúde da população. As agências reguladoras de saúde, responsáveis pela liberação de novas intervenções para o mercado, têm a tarefa de analisar os dados de pesquisa clínica que suportem a indicação rotineira dessas intervenções em seres humanos. Pesquisas que utilizam desfechos de importância clínica (redução de morbidade e mortalidade) têm supremacia sobre aquelas cujos desfechos são medidas fisiológicas, como

Tabela 1 – Exemplos de desfechos substitutos frequentemente usados em ensaios clínicos

Doença	Desfecho definitivo	Desfecho substituto
Infecção pelo HIV	Aids (morte)	Contagem de CD4+
Câncer	Mortalidade	Redução do tumor
Glaucoma	Perda da visão	Pressão intra-ocular
Aterosclerose	Infarto cerebral	Pressão arterial
	Infarto do miocárdio	Colesterol
Arritmias	Morte súbita	Extra-sístoles ventriculares
Insuficiência cardíaca	Mortalidade	Disfunção ventricular
Diabetes	Arteriopatia periférica	Glicose
Doença óssea	Fraturas	Osteoporose

Modificado da ref.⁸.

resultados de exames laboratoriais e medidas obtidas com procedimentos diagnósticos complementares.

A tomada de decisões baseada em desfechos substitutos pode ser benéfica ou não. O exemplo dos fármacos anti-retrovirais no tratamento da Aids é ilustrativo. No início da epidemia da doença, não havia ensaios randomizados que usassem desfechos clinicamente relevantes como mortalidade, mesmo assim a agência de saúde norte-americana (Food and Drug Administration) aprovou o uso dos primeiros anti-retrovirais com base em estudos que usaram dados laboratoriais (contagem de linfócitos CD4+), devido à falta total de opção terapêutica, na época, e ao péssimo prognóstico da doença. Posteriormente, os ensaios randomizados com os novos anti-retrovirais passaram a utilizar desfechos clinicamente relevantes. A outra face da moeda é dada pela medicina cardiovascular. Nesta existem vários exemplos de como a confiança em desfechos substitutos pode levar a conclusões enganadoras e, até mesmo, excesso de morbidade e mortalidade.

Os desfechos considerados relevantes em medicina cardiovascular dependem da doença em estudo, por exemplo, para estudos de hipertensão arterial, não basta que se demonstre o efeito hipotensor de um fármaco, mas sim que este seja capaz de reduzir a morbimortalidade associada à hipertensão arterial, a saber, infarto cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e mortalidade. Na insuficiência cardíaca, a função ventricular esquerda é um desfecho substituto, e a mortalidade e o número de hospitalizações são desfechos definitivos e clinicamente relevantes. Da mesma forma, a supressão de arritmias ventriculares tem sido usada como substituta da morte súbita. Muitos desfechos substitutos são propostos porque eles parecem representar o estado biológico da doença, e dados obser-

vacionais sugerem que eles estão associados aos desfechos definitivos. O problema em ensaios clínicos com desfechos substitutos é que o efeito do tratamento sobre os desfechos definitivos pode não ser predito acuradamente pelos efeitos do tratamento sobre os desfechos substitutos. Este problema ocorre de duas maneiras. Primeiro, a associação entre substituto e definitivo é imperfeita, o que pode não refletir os efeitos do tratamento. Segundo, é que existe a possibilidade de que o tratamento afete o desfecho definitivo por um mecanismo que não envolva o desfecho substituto. Como orientação para análise de estudos que usam desfechos substitutos, ver a tabela 2.

Exemplos da medicina cardiovascular

Antiarrítmicos no pós-infarto agudo do miocárdio

O período pós-infarto agudo do miocárdio está associado com uma maior densidade de extra-sístoles

ventriculares (ESV) que podem desencadear arritmias ventriculares mais graves e, eventualmente, a morte súbita. Com base nessa observação, levantou-se a hipótese de que a supressão dessas arritmias teria como resultado a redução da mortalidade. Estudos preliminares com eletrocardiografia dinâmica mostraram que alguns fármacos tinham uma importante ação supressiva das ESV isoladas ou em salvas². Assim, foram desenhados dois ensaios randomizados (*CAST-I* e *CAST-II*)³ para testar esta hipótese usando três daqueles fármacos pertencentes à classe I, segundo Vaughan Williams. O desfecho principal foi a sobrevivência após um ano de seguimento comparando grupos tomando um dos fármacos ou placebo. Um total de 3.549 pacientes foi randomizado para encainida, flecainida, moricizina ou placebo. Após um ano, 95% dos pacientes do grupo-placebo estavam vivos comparados a 90% do grupo que usou antiarrítmicos ($p = 0,0006$). Esses resultados obrigaram à suspensão precoce do estudo e chamaram a atenção para o efeito pró-arrítmico dos fármacos

Tabela 2 – Guia para análise de um estudo que usa desfechos substitutos

Os resultados do estudo são válidos?

- Necessário, mas não suficiente: existe uma associação forte, independente, entre o desfecho substituto e o desfecho clínico?
- Há evidência de ensaios randomizados em outras classes de fármacos nos quais uma melhora do desfecho substituto tenha, consistentemente, levado a uma melhora do desfecho clínico?*
- Há evidência de ensaios randomizados na mesma classe de fármacos que uma melhora do desfecho substituto tenha, consistentemente, levado a uma melhora do desfecho clínico?*

Quais são os resultados?

- Qual a magnitude, precisão e duração do efeito do tratamento? O efeito deve ser importante, preciso e duradouro para considerar o ensaio com desfecho substituto como possível base para oferecer a intervenção a pacientes.

Estes resultados me ajudarão no cuidados dos meus pacientes?

- Os benefícios do tratamento superam os efeitos adversos e os custos?
- Ofereça o tratamento com base em desfechos substitutos somente se o risco do paciente em desenvolver o desfecho clínico for alto, se o paciente está disposto a tentar evitar este desfecho e se não há outras alternativas satisfatórias.

*As respostas a uma ou às duas questões devem ser "sim" para ensaios com desfechos substitutos serem considerados adequados. Modificado da ref.¹.

antiarrítmicos do grupo I. Além disso, e mais importante, mostraram que o efeito do tratamento sobre um desfecho substituto, como a supressão das ESV, mesmo que tenha uma base fisiopatológica, não reflete obrigatoriamente o efeito sobre o desfecho definitivo e clinicamente relevante.

Inotrópicos positivos não-digitálicos na insuficiência cardíaca

Na síndrome da insuficiência cardíaca, o distúrbio fisiopatológico básico é a diminuição do débito cardíaco, causado por diferentes mecanismos que reduzem a contratilidade miocárdica. Portanto, o uso de drogas que aumentassem o inotropismo resultasse em benefício clínico detectável parecia lógico. De fato, alguns estudos usaram índices de desempenho ventricular para avaliar o efeito de fármacos com atividade inotrópica positiva e demonstraram esse efeito. Porém, ensaios randomizados⁴⁻⁶ com desfechos definitivos (mortalidade) mostraram que inotrópicos positivos de várias classes aumentavam a mortalidade quando comparados ao placebo ou à terapia

convencional. A morte nesses pacientes estava associada ao aumento dos eventos arrítmicos e à deterioração da insuficiência cardíaca. Muitos desses fármacos foram comercializados antes que ensaios clínicos randomizados definitivos fossem publicados.

Anti-hipertensivos

Recentemente, um grande ensaio randomizado em hipertensão arterial reportou resultados parciais de um de seus braços que foi suspenso por orientação do comitê de monitoramento e segurança do estudo, devido aos sérios efeitos adversos observados. O estudo *ALLHAT*⁷ foi desenhado para comparar quatro anti-hipertensivos (lisinopril, clortalidona, amlodipina e doxazosina) quanto ao efeito combinado sobre a incidência de infarto do miocárdio fatal e não-fatal. Foram randomizados mais de 42 mil pacientes hipertensos de alto risco para um dos quatro grupos. O grupo do bloqueador alfa-adrenérgico doxazosina apresentou uma maior incidência de infarto cerebral (RR = 1,19; p = 0,04) e eventos cardiovasculares combinados (RR = 1,25; p < 0,001) comparado ao grupo da clortalidona; além disso, a

incidência de insuficiência cardíaca dobrou (RR = 2,04; p < 0,001). Esses resultados motivaram a suspensão do braço doxazosina. Interessantemente, quando foram comparadas as médias de pressão arterial atingidas pela doxazosina e pela clortalidona, ao final de quatro anos de seguimento, elas se mostraram essencialmente as mesmas (pressão sistólica 137 *versus* 135 mmHg e pressão diastólica 76 *versus* 76 mmHg, respectivamente). Isso mostra que ambos os fármacos foram capazes de controlar a pressão arterial, entretanto, esse desfecho substituto, caso fosse o único abordado, deixaria de detectar um aumento de efeitos adversos clinicamente importantes, como a insuficiência cardíaca e o infarto do miocárdio.

Portanto, os exemplos apresentados servem para reforçar o conceito de que, para a tomada de decisão terapêutica na prática clínica, deve-se buscar evidências de ensaios randomizados que usaram desfechos definitivos, de relevância clínica e importância sob o ponto de vista do paciente (morbidade e mortalidade). Recomenda-se evitar decisões baseadas em ensaios clínicos que utilizaram desfechos substitutos ou intermediários baseados em resultados de provas laboratoriais e funcionais.

Abstract

Surrogate and relevant clinical endpoints. What are they and how to interpret them?

Randomized clinical trials are the most reliable way to evaluate new interventions in medicine. Endpoints in randomized trials should have relevance from patient's point of view. Therefore, definitive endpoints like myocardial infarction, cerebral infarct, hospitalizations for heart failure (morbidity) and death (mortality) are clinically relevant and

should be measured in randomized trials that evaluate therapies with a potential of broad practical application. Surrogate or intermediate endpoints are, in general, continuous variables of laboratory and functional tests. Even if there are a solid physiopathological basis for its use, they should not, on first hand, be the basis of decision-making in clinical practice. There are many examples in cardiovascular medicine that confirm these statements and should alert us to be careful when making decisions based on surrogate endpoints.

Keywords: Surrogate endpoints; Randomized clinical trial; Clinical epidemiology.

Referências

1. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA and the Evidence-Based-Medicine Working Group. User's Guide to the Medical Literature. XIX. Applying clinical trials results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate endpoints. *JAMA* 1999; 282: 771-8.
2. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) investigators. Effects of encainide, flecainide, imipramine, and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 704-13.
3. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
4. Packer M, Carver J, Rodenheffer RJ et al., for the PROMISE Study Research Group. Effect of Milrinone on Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
5. Massie BM, Berk MR, Brozena SC et al. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin, and angiotensin enzyme inhibitor? Results of the flosequinan-ACE inhibitor trial (FACET). *Circulation* 1993; 88: 492-501.
6. Hampton JR et al., for the PRIME II Investigators. Randomised Study of Effect of Ibopamine on Survival in Patients with Advanced Severe Heart Failure. *Lancet* 1997; 349: 971-7.
7. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
8. Piantadosi S. *Clinical Trials: A methodologic perspective*. New York: John Wiley & Sons, 1997.