



Índice de fragilidade e quociente de fragilidade em ensaios clínicos randomizados

Marcos Vinicius Fernandes Garcia¹, Juliana Carvalho Ferreira^{2,3,4}, Pedro Caruso^{2,3}

CENÁRIO CLÍNICO

Em um ensaio clínico randomizado (ECR) de Meyer et al.,⁽¹⁾ comparou-se tenecteplase mais heparina com placebo mais heparina em pacientes com embolia pulmonar. O desfecho primário (morte ou descompensação hemodinâmica) ocorreu em 13 dos 506 pacientes (2,6%) do grupo intervenção em comparação com 28 dos 499 pacientes (5,6%) do grupo controle (OR = 0,44; IC95%: 0,23-0,87; p = 0,02).

ROBUSTEZ DOS ECR

Os ECR são caros e demorados e geralmente possuem tamanhos de amostra limitados; portanto, os resultados podem depender de poucos eventos. No ECR mencionado acima,⁽¹⁾ apesar do grande tamanho da amostra, se apenas mais 3 pacientes do grupo intervenção tivessem apresentado o desfecho primário, o valor de p seria maior que 0,05, o que significa que se 16 pacientes, e não 13 pacientes, do grupo experimental tivessem tido tal desfecho, o estudo não seria significativo. Esse número que indica quantos eventos adicionais em um dos grupos seriam necessários para transformar um ensaio estatisticamente significativo em um ensaio estatisticamente não significativo é denominado índice de fragilidade (IF).

IF

O IF é calculado mudando o status de 1 paciente do grupo com o menor número de eventos (controle ou experimental) de "não-evento" (não apresentou o desfecho primário) para "evento" e então recalculando o teste exato de Fisher bilateral até que p se torne $\geq 0,05$.⁽²⁾ A Tabela 1 ilustra o cálculo do IF para o ECR mencionado acima.⁽¹⁾ Portanto, o IF é uma medida da robustez dos resultados dos ensaios clínicos; quanto menor o IF, menos robusto é considerado o ensaio. Embora o IF não tenha um ponto de corte formal, ele serve como um indicador adicional de quão facilmente a significância estatística de um ECR depende de um pequeno número de eventos. Além disso, como regra, se o número de pacientes com perda de seguimento for maior que o IF, o ensaio deve ser considerado menos robusto.

O quociente de fragilidade (QF) é o IF dividido pelo tamanho da amostra, e um QF baixo indica um ensaio menos robusto. O QF para o ECR mencionado acima⁽¹⁾ seria $3/1.005 = 0,003$, que é pequeno e também indica que o ensaio não é robusto. O QF proporciona uma maneira de avaliar a vulnerabilidade dos estudos em relação ao tamanho da amostra, especialmente quando os tamanhos das amostras variam amplamente entre os estudos que abordam a mesma intervenção.

Tabela 1. Exemplo de cálculo do índice de fragilidade.^a

Amostra do estudo (N = 1.005)	Morte ou descompensação hemodinâmica	Nem morte nem descompensação hemodinâmica	p
Desfecho do estudo			0,02
Grupo intervenção	13	493	
Grupo controle	28	471	
Primeira etapa do cálculo do IF			0,027*
Grupo intervenção	14	492	
Grupo controle	28	471	
Segunda etapa do cálculo do IF			0,043*
Grupo intervenção	15	491	
Grupo controle	28	471	
Terceira etapa do cálculo do IF			0,065*
Grupo intervenção	16	490	
Grupo controle	28	471	

IF: índice de fragilidade. ^aAdaptado de Meyer et al.⁽¹⁾ *As etapas do índice de fragilidade e os valores de p foram calculados por meio do "pacote R: índice de fragilidade".

1. Cleveland Clinic Foundation, Cleveland (OH) USA.

2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Unidade de Terapia Intensiva, AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP) Brasil.

4. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.

USO E LIMITAÇÕES DO IF

Um IF grande não indica necessariamente um resultado conclusivo, e um IF pequeno não indica que os resultados dos ECR sejam triviais. Não há um consenso claro sobre a definição do que é um estudo “frágil”, mas o IF e o QF podem ajudar os clínicos a tomar decisões de saúde considerando a fragilidade dos resultados dos ECR.

A principal limitação do IF é que ele se aplica apenas a ECR com desfechos dicotômicos. Outra limitação é o IF igual à zero. Enquanto os ensaios utilizam o teste do qui-quadrado para calcular os valores de p , o IF é calculado por meio do teste exato de Fisher, e, portanto, IF = 0 pode ocorrer nesses ensaios quando

a significância estatística for perdida simplesmente mudando a análise do teste do qui-quadrado para o teste exato de Fisher.

MENSAGENS-CHAVE

- O IF estima o número de eventos necessários para transformar um ensaio estatisticamente significativo em não significativo. Quanto menor for o IF, menos robusto é o ensaio.
- O IF e o QF oferecem uma alternativa à abordagem frequentista da análise de ECR e têm sido cada vez mais utilizados na avaliação crítica de ECR como uma ferramenta complementar para a interpretação desses ensaios.

REFERÊNCIAS

1. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302097>
2. Tignanelli CJ, Napolitano LM. The Fragility Index in Randomized Clinical Trials as a Means of Optimizing Patient Care. *JAMA Surg*. 2019;154(1):74-79. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.4318>