

# Metanálise MTC: o uso combinado de evidência direta e indireta na comparação de múltiplos tratamentos

Patrícia Klarmann Ziegelmann

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Em estudos de avaliação tecnológica em saúde (ATS), onde evidências são buscadas para decisões sobre tratamentos ótimos, é consenso a utilização de resultados provenientes de ensaios clínicos aleatorizados. Quando diferentes ensaios clínicos comparando, por exemplo, tratamento A com tratamento B são encontrados na literatura é comum combinar e sumarizar suas evidências utilizando métodos tradicionais de metanálise. Quando tais ensaios não existem a comparação de A com B pode ser realizada através de evidências indiretas oriundas de ensaios de A com Placebo e de B com Placebo. Métodos baseados na estrutura de blocos incompletos, chamados na literatura de metanálise MTC (abreviação para a expressão, em inglês, “Mixed Treatment Comparisons”) são generalizações de metanálises tradicionais que combinam evidências diretas e indiretas e são extremamente úteis na comparação de múltiplos tratamentos. Estes modelos ainda não têm sido largamente utilizados na prática. Neste trabalho revisamos o modelo hierárquico Bayesiano proposto por Lu e Ades (2004) neste contexto. Algumas características do modelo e vantagens frente à resultados oriundos de comparação de pares são apresentados. O trabalho é ilustrado através de um estudo para comparar diferentes doses de estatinas na prevenção primária de eventos cardiovasculares.

## 1. Introdução

O interesse em métodos estatísticos que adequadamente combinem informações de diferentes estudos teve um crescimento muito grande nas últimas décadas. Especialmente na área médica, onde vivemos a era da medicina baseada em evidências. Métodos de metanálise tradicionais têm sido largamente utilizados apesar de ainda deixar questões não resolvidas. A escolha da distribuição populacional a ser utilizada no modelo de efeitos aleatórios, por exemplo, ainda é pouco explorada. Outras questões como resultados extremos, estudos envolvendo amostras pequenas e inclusão de covariáveis ainda não estão completamente explorados. O problema de incluir evidências indiretas também é uma questão que gera controvérsias. A recomendação na literatura (Higgins e col., 2005) é dar preferência às evidências diretas. Porém, quando evidências diretas não existem ou são pouco conclusivas, parece não natural a não inclusão de evidências indiretas. Neste contexto Caldwell (2008) e colaboradores defendem a combinação destas duas fontes de evidências. Alguns trabalhos propondo modelos que combinem evidências diretas com evidências indiretas são encontrados na literatura. O modelo hierárquico Bayesiano proposto por Lu e Ades (2004) é um exemplo. Este modelo é uma extensão do modelo proposto por Spiegelhalter e col. (1995) e é adequado para comparar múltiplos tratamentos podendo incluir estudos que envolvem dois ou mais tratamentos. Apesar

deste modelo não ser uma proposta recente ele ainda não é muito utilizado na prática. Uma possível explicação é a sua não incorporação em pacotes tradicionais de metanálise e ainda a pouca familiarização dos profissionais da área médica com métodos Bayesianos. O objetivo deste trabalho é apresentar o modelo proposto por Lu e Ades (2004) discutindo suas características e vantagens frente a tradicional metodologia de comparação em pares. Como exemplo motivador utilizaremos dados de estudos que compararam diferentes estatinas em diferentes doses na prevenção primária de eventos cardiovasculares.

## 2. Exemplo Motivador

Para ilustrar as características do modelo apresentado na Seção 3 deste trabalho foram utilizados dados de alguns ensaios clínicos comparando tratamentos com cinco diferentes tipos de estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e sinvastatina) em diferentes doses. Os estudos incluídos foram o resultado de uma revisão sistemática de ensaios clínicos aleatorizados, feita nos portais Pubmed e Cochrane. Para a análise a ser apresentada neste trabalho um total de 4 tratamentos foram comparados: placebo, dose baixa de estatina, dose intermediária de estatina e dose alta de estatina. A classificação das diferentes estatinas e diferentes doses em um dos 4 tratamentos ativos com estatina considerados foi baseada na redução esperada de LDL. Tratamentos com doses cuja redução esperada de LDL era de até 30% foram classificados como dose baixa (por exemplo, pravastatina e fluvastatina 40mg), entre 30% e 40%, dose intermediária (por exemplo, sinvastatina 20-40mg e atorvastatina 10mg), e  $\geq 40\%$  dose alta (por exemplo, atorvastatina 40-80mg). O desfecho apresentado neste trabalho foi infarto do miocárdio não fatal (IAMnf). Um total de 33 estudos (perfazendo tamanho amostral  $n=126.707$ ) foi incluído no modelo. Destes, 12 eram comparação entre dose baixa e placebo ( $n=41.447$ ), 13 eram comparação de dose intermediária e placebo ( $n=41.658$ ), 5 eram comparação de dose alta com placebo ( $n=24.993$ ) e 3 eram comparação de dose alta com dose intermediária ( $n=18.609$ ).

## 3. O Modelo

O modelo será apresentado com as características dos dados das estatinas. Generalizações para mais tratamentos e ou mais estudos são diretas. Suponha que  $k=1, \dots, 4$  tratamentos (A,B,C,D) estão sendo comparados. Seja  $r_{jk}$  o total de mortes observado entre os  $n_{jk}$  indivíduos do estudo  $j$  ( $j=1, \dots, 33$ ) tratados com  $k$  onde  $p_{jk}$  é a probabilidade de morte (no tratamento  $k$  do estudo  $j$ ). Seja  $b$  o tratamento baseline de cada estudo. O modelo estabelece:

$$r_{jk} \sim \text{Bin}(p_{jk}, n_{jk}), \text{logit}(p_{jk}) = \begin{cases} \mu_{jb}, & k = b; b = A, B, C, D \\ \mu_{jb} + \delta_{jkb}, & k > b; b = A, B, C, D \end{cases} \quad \text{e} \quad \delta_{jkb} \sim N(d_{bk}, \sigma_{bk}^2),$$

onde  $\mu_{jb}$  é o log(odds) de mortalidade no tratamento baseline do estudo  $j$  e  $\delta_{jkb}$  é o log(odds) do tratamento  $k$  relativo ao tratamento baseline  $b$  no estudo  $j$ . Na notação acima

$k > b$  indica que o tratamento  $k$  é alfabeticamente depois do tratamento  $b$ . A notação  $bk$  indica os parâmetros básicos modelados. No caso de 4 tratamentos modela-se  $d_{AB}$ ,  $d_{AC}$  e  $d_{AD}$ . Os demais parâmetros (não modelados) são obtidos dos parâmetros básicos. Por exemplo,  $d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$ . Note que se  $\sigma_{bk}^2 = 0$  para todos os pares  $bk$  então este modelo é uma extensão do modelo de metanálise de efeitos fixos. No caso de variâncias diferentes de zero o modelo é uma extensão do modelo de metanálise de efeitos aleatórios. Aqui faremos a suposição de variâncias homogêneas (ou seja,  $\sigma_{bk}^2 = \sigma^2$ ). Para o modelo de variâncias heterogêneas e o caso envolvendo estudos com mais de dois tratamentos veja Lu e Ades (2004). As seguintes prioris completam o modelo:

$$\sigma \sim \text{Unif}(0, a), \quad \mu_{jb} \sim N(\mu_0, \sigma_0^2), \quad b=A, B, C, D \quad \text{e} \quad d_{bk} \sim N(\mu_d, \sigma_d^2), \quad b=A \text{ e } k=B, C, D$$

#### 4. Resultados

Inferência para os parâmetros desconhecidos do modelo foram obtidas utilizando MCMC e o aplicativo WinBugs. Os hiperparâmetros foram fixados de modo a obter prioris pouco informativas ( $a=2$ ,  $\mu_0=0$ ,  $\sigma_0^2 = 1000$ ,  $\mu_d=0$ ,  $\sigma_d^2 = 1000$ ). Os resultados apresentados são a média e intervalos de credibilidade de 95% das estimativas das posterioris. As posterioris foram estimadas por amostras de tamanho 2000 retiradas de cadeias de 50.000 observações (40.000 de “burn-in” e 5 de espaçamento). Convergência foi verificada através do método de Gelman e Rubin disponível no WinBugs e também através da visualização das séries históricas das cadeias.

A Tabela 1 apresenta os resultados para os dados reais (provenientes dos 33 estudos incluídos na análise) Com o objetivo de explorar o efeito da combinação de evidência direta com evidência indireta produzido pela metanálise MTC o conjunto de dados reais foi alterado em dois cenários. No primeiro cenário um estudo comparando dose baixa com dose intermediária foi incluído (estudo com odds ratio de 0,882 e  $n=459$ ). No segundo cenário a mesma inclusão foi feita só que o estudo apresentava um odds ratio de 0,882 para  $n=4590$ . A Tabela 2 apresenta os resultados para a comparação dose baixa com dose intermediária. Os resultados para as demais comparações foram análogos aos encontrados com o conjunto de dados reais e não estão apresentados. Outra característica interessante do modelo de metanálise MTC apresentado é que ele possibilita estimativas para a probabilidade de cada tratamento ser o melhor dentre os comparados. A Tabela 3 apresenta estas estimativas.

Analisando os dados da Tabela 1 é possível observar que as estimativas para as comparações que não possuem evidência indireta (àquelas que comparam dose ativa com placebo) concordam entre os modelos. As pequenas diferenças são explicadas pelo caráter de simulação das estimativas da metanálise MTC. O mesmo ocorreu, neste caso, para a única comparação que tinha evidência direta e indireta. Note que a evidência direta é proveniente de 3 estudos ( $n$  total de 18.609).

Analisando os dados Tabela 3 é possível observar que quando a observação direta é pouco informativa (cenário onde  $n=859$ ) a estimativa MTC é mais ponderada pela

evidência indireta. E, no caso de evidência direta mais informativa (cenário onde n=8590) a ponderação maior fica para a evidência direta.

Tabela 1: estimativas dos odds ratio de IAMnf das comparações entre os tratamentos placebo, dose baixa, dose intermediária e dose alta obtidas através de comparação direta (modelo de efeitos aleatórios) e metanálise MTC de efeitos aleatórios.

Tratamentos Comparados	Comparação Direta	Metanálise MTC
Dose Baixa X Placebo	0,768 (0,708 até 0,833)	0,764 (0,6827 até 0,8422)
Dose Intermediária X Placebo	0,599 (0,520 até 0,689)	0,598 (0,5386 até 0,6653)
Dose Alta X Placebo	0,475 (0,380 até 0,594)	0,476 (0,4097 até 0,5535)
Dose Intermediária X Dose Baixa		0,785 (0,6801 até 0,9255)
Dose Alta X Dose Baixa		0,625 (0,5230 até 0,7546)
Dose Alta X Dose Intermediária	0,795 (0,706 até 0,896)	0,797 (0,7010 até 0,9016)

Obs: caselas em branco indicam as comparações que não teve estudos diretos.

Tabela 2: estimativas dos odds ratio de IAMnf da comparação de dose intermediária com dose alta para três diferentes conjunto de dados obtidas através de comparação direta (modelo de efeitos aleatórios) e metanálise MTC de efeitos aleatórios.

Dose Intermediária X Dose Baixa	Comparação Direta	Comparação MTC
Dados reais		0,785 (0,6801 até 0,9255)
Dados fictícios (n=859)	0,882 (0,444 até 1,754)	0,796 (0,6877 até 0,9140)
Dados fictícios (n=8590)	0,882 (0,710 até 1,097)	0,836 (0,7143 até 0,9862)

Tabela 3: estimativa da probabilidade de que cada tratamento é o melhor (menor percentual de mortalidade por IAMnf) dentre todos os tratamentos comparados obtidas através de metanálise MTC de efeitos aleatórios.

Tratamento	Placebo	Dose Baixa	Dose Intermediária	Dose Alta
Probabilidade	0	0,0001	0,0011	0,9988

## 5. Discussão

Ensaio clínico comparando dois tratamentos ou mais ativos não é prática comum na literatura. Desta forma, evidência indireta muitas vezes é a única fonte de informação para a comparação de dois tratamentos. O modelo hierárquico Bayesiano apresentado neste trabalho é adequado quando múltiplos tratamentos estão sendo comparados e ensaios envolvendo dois ou mais tratamentos estão disponíveis. Note que, evidência indireta dos tratamentos A e B só existem se existir ensaios comparando A e B com algum outro tratamento, digamos C. O modelo é flexível de modo a estender o modelo de efeitos fixos e ou o modelo de efeitos aleatórios. Apresentamos aqui o modelo com a suposição de variâncias homogêneas (efeitos de tratamentos homogêneos dentro de cada estudo), porém esta suposição pode ser relaxada ao incluir priori normal multivariada. A suposição de normalidade imposta no modelo deve ser verificada para cada conjunto de dados a ser analisado. Por fim, é importante ressaltar que, como em todas as situações de modelagem estatística, a escolha do modelo deve ser criteriosamente procedida.

## 6. Referências

Caldwell, D.M., Ades,A.E. e Higgins,J.P.T. Simultaneous comparison of multiple treatments:combining direct and indirect evidence.

Higgins, J.P.T. e Green S. eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.2, Cochrane library, Issue 2. Chichester:Jonh Wiley, 2005.

Lu,G. e Ades,A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, Vol.23, 3105-3124, 2004.

Smith, T.C., Spiegelhalter D.J. e Thomas,A. Bayesian Approaches to Random-Effects Meta-Analysis: A Comparative Study, *Statistics in Medicine*, Vol. 14, 2685-2699, 1995.