



CURSO DE MEDICINA

JOSADAQUE DE JESUS SILVA

**FREQUÊNCIA DA MUDANÇA DE DESFECHO PRIMÁRIO EM ENSAIOS
CLÍNICOS DE EFICÁCIA NO CAMPO DA CARDIOLOGIA.**

Salvador - BA

2022

JOSADAQUE DE JESUS SILVA

**FREQUÊNCIA DA MUDANÇA DE DESFECHO PRIMÁRIO EM ENSAIOS
CLÍNICOS DE EFICÁCIA NO CAMPO DA CARDIOLOGIA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito parcial para aprovação no 4º ano
do curso de medicina da Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Luís Cláudio L Correia

Coorientador: André Luiz Freitas de Oliveira
Júnior

**Salvador - BA
2022**

AGRADECIMENTOS

A medicina, começou como um sonho, que mesmo em meio a tantas incertezas, foi almejado com amor e perseverança. Sou grato, primeiramente a Deus por te me conduzido durante toda a minha trajetória. Agradeço a Elizângela e Josafá, meus pais que sonharam comigo durante toda minha existência. Mãe e Pai, a vocês todo meu amor e admiração, por tudo que faço e sou, vocês são meu exemplo. Obrigado Erenilce, Maria Ferreira e Moisés (in memoriam) meus avós, e aos demais familiares por terem sido um suporte e refúgio tão presente em toda minha caminhada.

Aos meus amigos, muito obrigado permitirem um ambiente de descontração e auxílio mesmo diante das adversidades da graduação, vocês foram essenciais. Tenham a certeza de que levarei a gratidão por toda a vida. Ao projeto Medtequero, obrigado por compartilharem o sonho comigo. Vocês me ensinam, a cada dia, e a rotina lado a lado me permite ser cada vez melhor, sem vocês nada disso seria realidade. Aos meus antigos professores, minha gratidão por todos os ensinamentos transmitidos, em especial a Gerson Júnior, que me ensinou além da teoria, mas me apresentou a humanidade, amizade, amor e determinação, a Tércio Carvalho, que me tanto inspirou em inúmeras formas de pensar e me expressar, que foram aplicadas a este trabalho, e a Mary Gomes por todo carinho, disponibilidade e auxílio.

Por fim, agradeço ao grupo meu de pesquisa RESCA, por me permitir imergir no mundo da ciência e proporcionar os primeiros passos em metodologia científica, com valor e integridade. Singularmente, sou grato ao Professor Luís Cláudio, por ter sido sempre um referencial em que pude me espelhar, um mestre sempre pronto a ensinar, carrego comigo minha eterna admiração. Ao colega e amigo, André Luís, agradeço por toda atenção e cuidado, sua amizade e dedicação foram primordiais.

“A medicina é a mais humana das ciências e a mais científica das humanidades.”

Edmund Pellegrino

RESUMO

Silva, J, J. Frequência da mudança de desfecho primário em ensaios clínicos de eficácia no campo da cardiologia. 2022. 26 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso – Medicina. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador – Bahia.

Introdução: No processo de criação de um protocolo designa-se o desfecho primário, o principal resultado do estudo, com intuito de testar a hipótese principal. Nas revistas cardiológicas de alto impacto, a modificação do desfecho primário pode comprometer a integridade científica caso não seja devidamente avaliada. **Objetivos:** Descrever a frequência de alterações no desfecho primário em ensaios clínicos de eficácia no campo da cardiologia, a frequência da mudança de desfecho primário pré-definidas e os fatores predisponentes. **Métodos:** Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (ECR) relacionados a temas cardiológicos, que foram publicados entre os anos de 2019 e 2020, em cinco revistas de alto impacto de medicina geral e de cardiologia, sendo elas: New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Association (JAMA), Circulation, Journal of the American College of Cardiology (JACC) and European Heart Journal (EHJ). Definido como mudança de desfecho primário, alterações no artigo do estudo e modificações desde o início até o final do estudo no registro do Clinical Trials em publicações prévias. Como preditores da mudança de desfecho primário, foram avaliados 6 domínios: financiamento da indústria, estudo multicêntrico, tipo de análise, alcance da amostra planejada, positividade do estudo em relação ao desfecho primário e grau de inovação do estudo. Inicialmente, foi realizada uma análise univariada com os possíveis preditores de mudança de desfecho primário. Dessa forma, foi utilizado o teste do Qui Quadrado para variáveis categóricas e o teste paramétrico T de Student para variáveis numéricas. Posteriormente, essas variáveis foram submetidas à análise multivariada, através do método de regressão logística, para predição de mudança de desfecho primário. **Resultados:** Do total de 231 estudos, em 14 (6,0%) não se conseguiu definir se houve mudança do desfecho primário devido à ausência de dados disponíveis. Dos 217 restantes, 50 (22% IC 95% 17-28) apresentaram mudança de desfecho primário. Dentre os artigos com mudança de desfecho primário, 88% não tiveram a mudança de desfecho pré-determinado, 75% tiveram a mudança de desfecho relacionada à análise interina, sendo 72% durante a coleta e 8% depois da coleta. Em uma análise exploratória, 37 (76%) desses estudos foram estudos de superioridade, 16 (32%) foram conduzidos pela indústria, 42 (96%) foram multicêntricos, 7 (15%) foram inovadores, 34 (71%) foram positivos para o desfecho primário e 32 (68%) atingiram o cálculo do tamanho da amostra. No entanto, nenhum desses preditores apresentou associação estatística na análise univariada e multivariada em relação à mudança no desfecho primário. **Conclusão:** De acordo com uma amostra intencional de cinco grandes revistas, mudanças no desfecho primário em ensaios clínicos de eficácia no campo da cardiologia são frequentes, geralmente não pré-definidos e desencadeados por análise interina.

Palavras-chave: Desfecho primário. Frequência. Análise exploratória.

ABSTRACT

Silva, J, J. Frequency of primary outcome change in efficacy clinical trials in the cardiology field. 2022. 26 pages. Course Conclusion Paper - Medicine. Bahiana School of Medicine and Public Health. Salvador - Bahia.

Introduction: In the process creating a protocol, the primary outcome is designated, which is the main result of the study, in order to test the main hypothesis. In high-impact cardiology journals, modifications in the primary endpoint may compromise scientific fairness if it is not adequately evaluated. **Objective:** To describe the frequency of primary change in efficacy trials in the field of cardiology, describe frequency of predefinition status and predisposing factors. **Methods:** Studies were selected according to the following criteria: randomized clinical trials (RCTs) regarding cardiology topics that were published from January of 2019 to December of 2020 in the five highest impact factor journals in general medicine and cardiology, namely New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Association (JAMA), Circulation, Journal of the American College of Cardiology (JACC) and European Heart Journal (EHJ), were included. Two independent investigators extracted the characteristics of each study. Primary endpoint change was defined as modifications to the study's primary outcome, throughout the study in the Clinical Trials registry, according to previous protocol publications. As predictors of primary endpoint change, 6 domains were assessed: industry funding, multicenter study, type of analysis, reaching of planned sample size, the positivity of the study concerning the primary endpoint, and innovation. Initially, a univariate analysis was performed to assess possible predictors of change in the primary outcome. Chi-Squared test was used for categorical variables and Student's parametric T-test was used for numerical variables. Subsequently, these variables underwent into a logistic regression multivariate analysis for the prediction of change in the primary outcome. From a total of 231 studies, 14 (6%) of them it could not be defined whether there was a change in the primary outcome due to a lack of available data. Out of the remaining 217 studies, 50 (23% CI 95% 17-28) showed differences in the primary endpoint. Among the articles that show a change in the primary outcome, 88% did not have a change in a predetermined outcome, 75% had a change in the outcome related to the interim analysis, 72% during collection and 8% after collection. Regarding an exploratory analysis, 37 (76%) of these studies were superiority studies, 16 (32%) were industry-conducted, 42 (96%) were multicenter, 7 (15%) were innovative, 34 (71%) were positive for the primary outcome and 32 (68%) reached the sample size calculation. However, none of these predictors showed a statistical association in univariate and multivariate analysis regarding to a change in the primary outcome. **Conclusion:** According to a purposive sample of five major journals, changes in the primary outcome of cardiovascular clinical trials are frequent, usually not predefined and triggered by interim analysis.

Keywords: Primary outcome. Frequency. Exploratory analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	9
2.1. Objetivo Geral	9
2.2. Objetivo Específico	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1. Desfecho primário	10
3.2. Raízes do problema	11
3.3. Consequências	12
4. METODOLOGIA	13
4.1. Desenho do Estudo	13
4.2. Amostra estudada	13
4.3. Estratégia de busca	13
4.3.1. Critério de Inclusão	14
4.3.2. Critério de Exclusão	14
4.4. Tamanho Amostral	14
4.5. Variáveis Independentes	14
4.6. Variável Dependente	15
4.7. Análise Estatística	15
4.8. Aspectos Éticos	16
5. RESULTADOS	17
5.1. Amostra Estudada	17
5.2. Características da Amostra	17
6. DISCUSSÃO	21
6.1. Mudança de Desfecho Primário	21

6.2. Perfis da Mudança de Desfecho Primário	21
6.3. Limitações do Estudo	22
6.4. Futuros Horizontes	23
7. CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS.....	25

1. INTRODUÇÃO

Na criação de um protocolo designa-se o desfecho primário, o principal resultado do estudo, com intuito de testar a hipótese principal, o qual conduzirá o delineamento de factibilidade, custo, prioridades, amostra e é o principal resultado dentre as inúmeras avaliações realizadas em um trabalho. Nesse contexto, é essencial que o desfecho primário seja definido a priori, uma vez que hipóteses provenientes de descobertas posteriores podem indicar uma elucidação casual que não representa o conjunto. Dessa forma, o desfecho primário ao ser definido, inicialmente, no momento de desenho de estudo, pode minimizar a probabilidade de erros falsos-positivos e falsos-negativos^{1,2}.

A alteração do desfecho primário pode comprometer lisura científica, caso não seja devidamente avaliada. Por esse panorama, ao modificar o desfecho do primeiro protocolo, pode-se comprometer o julgamento do pesquisador e o atendimento ao paciente³. Entretanto, apesar dos prejuízos da alteração de desfechos primários, um estudo realizado por Ramagopalan *et al* (2014) identificou que 31,7% de 89.204 artigos analisados, tiveram seu desfecho primário alterado, o que revela que essa ação é comum em ensaios clínicos publicados e essas mudanças podem acarretar *overdiagnosis* e *overtreatments*⁴⁻⁶.

Paralelamente, a constante alteração de desfecho primário está intimamente relacionada com o financiamento de indústrias farmacêuticas e esse elo pode indicar que essas mudanças têm vínculos com os interesses da fonte financiadora⁶. Quando ocorre uma mudança de desfecho primário em pesquisas financiadas por uma indústria farmacêutica há maiores chances de um resultado com relato estatístico significativo e a ocorrência do viés de publicação. Essa associação representa que estudos publicados que não refletem em integridade os projetos realizados e superestimam a publicação de resultados positivos em detrimento dos resultados negativos^{1,7}. Assim sendo, análises adicionais não incluídas previamente no protocolo de ensaio estudo, devem ser estudadas com atenção, já que a motivação pode ser proveniente de um conhecimento dos dados analisados, desviando o foco principal do estudo, o que pode alterar significativamente o efeito de uma intervenção^{4,8}.

Portanto, o objetivo desse estudo é investigar a frequência da mudança de desfecho primário em ensaios clínicos de eficácia no campo da cardiologia, considerando a vulnerabilidade a vieses de publicação e conflitos de interesse no cenário clínico. Isto posto, é fundamental refletir a atual conjuntura científica e apurar os prejuízos e consequências que a alteração de desfecho primário pode trazer à conduta médica, já que esse procedimento pode alterar a prática clínica e os procedimentos designados ao paciente.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Primário

Descrever a frequência da mudança de desfecho primário em ensaios clínicos de eficácia no campo da cardiologia.

2.2. Objetivo Secundário

Descrever e a frequência de mudança de desfecho primário definidas a priori e os fatores predisponentes da mudança de desfecho primário em ensaios clínicos de eficácia no campo da cardiologia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Desfecho Primário

O desfecho primário é definido na criação de um protocolo de pesquisa. Ele é designado com o intuito de planejar o estudo e estabelecer parâmetros de pesquisa, utilizados para realizar a abordagem dos objetivos do ensaio clínico. Desse modo, fica possível compreender as características do estudo e evita-se a realização de múltiplas interpretações da hipótese principal^{1,7}.

Em primeira análise, os ensaios clínicos randomizados são referências mais eficazes para investigações de inovações da saúde. Assim, a especificação prévia dos resultados, na criação do protocolo de estudo, é de vital importância para assegurar a proteção de dados contra as modificações clínicas do desfecho^{9,10}. Dessa forma, os desfechos primários devem ser definidos antecipadamente, de forma minuciosa, clara e objetiva, com o propósito de assegurar a equidade e veracidade do estudo aplicado⁹. Nessa conjuntura, o desfecho primário, previne a ocorrência de erros falso-positivos e falso-negativos no estudo. O erro falso-positivo acontece quando se nega uma hipótese nula que era verdadeira no estudo, já o erro falso-negativo acontece quando se confirma uma hipótese nula que é falsa.¹ Desta forma, ao definir-se o desfecho primário é substancial delinear a temporalidade, a análise métrica, o método de agregação e o método de avaliação.⁹ Assim, ao estabelecer um desfecho primário pré-especificado e compreensível, ele torna-se substancial para a relevância clínica do estudo¹¹.

Além disso, o desfecho primário pode ser classificado em “hard” e “soft” em relação a sua natureza constitutiva. Classifica-se um desfecho “soft” quando ele é subjetivo e mais propenso à ocorrência de vieses, como por exemplo, escalas intensidade de angina, escores de dor e qualidade de vida. Outra classificação de desfecho é “hard” que é objetivo, não sendo sujeito a variadas interpretações que possam comprometer o estudo, como por exemplo morte e AVC, independentemente da causa¹². Desse modo a escolha de um desfecho primário é essencial para o sucesso do estudo, a fim de definir um desfecho clinicamente significativo e obter uma amostra apropriada¹³.

3.2. Raízes do Problema

Os resultados dos estudos publicados nem sempre representam em totalidade os estudos realizados¹³. Isso ocorre por causa do viés de publicação, no enaltecimento de estudos positivos em detrimento dos negativos, que superestimam os efeitos dos resultados a fim de valorizar o desfecho. Desse modo, o viés de publicação se torna uma ameaça à aplicabilidade e validade dos estudos e pode culminar na mudança de desfecho primário e propagação de decisões baseadas em evidências sem confiabilidade.¹

Outrossim, a mudança de desfecho primário, pode ocorrer quando um desfecho primário não é pré-especificado e sua definição não é clara, permitindo inúmeras observações e versões do desfecho estudado, o que compromete a transparência do estudo.^{9,11} A definição do desfecho primário nem sempre é realizada na criação do protocolo de pesquisa e isso abre portas para a modificação do desfecho primário. Em estudo, realizado por Mathieu *et al* (2009), verificou-se que das 323 pesquisas incluídas, 45,5% foram registradas adequadamente, com um desfecho primário claramente especificado, 27,6% faltavam o registro de ensaio, 13,9% faltavam o registro de ensaio, 12% foram registradas sem nenhuma ou pouco clara descrição de desfecho primário e 0,9% foram publicados após finalização do estudo com resultados pouco claro.¹⁰

Outra causa da mudança de desfecho primário é quando se estabelece uma relação entre o estudo e a fonte financiadora há uma probabilidade maior de que os resultados sejam positivos, do que estudos sem vínculos financeiros.¹⁵ Os investigadores podem realizar decisões com intuito de favorecer a intervenção e são menos predispostos a relatar resultados negativos, ratificando o viés de publicação. Nesse panorama, o interesse na maior proporção de resultados positivos pode ocorrer, pois frequentemente, existem interesses na aprovação de medicamentos em busca de um consequente retorno financeiro.^{15,16} Dessa forma, o pesquisador fica induzido à alteração de desfecho primário com o fito de superestimar resultados estatisticamente significativos que sejam favoráveis aos próprios interesses^{17,18,19}. Em vista disso, em estudo de literatura publicado por Bhandari *et al* (2004), com 1572 ensaios randomizados, revela que há uma probabilidade maior que 2 vezes de um resultado

de estudo positivo em ensaios patrocinados pela indústria em comparação com ensaios não patrocinados pela indústria²⁰.

3.3. Consequências

Torna-se evidente portanto, que na ocorrência de mudança de desfecho primário as análises, resultados, e conceitos extraídos dos estudos podem ser difundir conclusões errôneas, seletivas, imprecisas e incoerentes¹⁴. Visto que o olhar clínico e a criticidade ao analisar estudos publicados, estão suscetíveis a ocorrência de erros falso-positivos e falso-negativos e a conclusões precipitadas, tendenciosas e inverídicas²⁰. Essas incoerências, portanto, podem comprometer o estabelecimento da conduta médica e a qualidade de atendimento do paciente²².

Nesse contexto, múltiplas definições podem ser deferidas, abrindo brechas para a priorização do resultado de interesse mais favorável ao pesquisador^{9,23}. Assim, caso o desfecho primário esteja vulnerável, o cientista pode alterar a definição, método de avaliação, tempo de avaliação, culminando em disparidade de resultados e um relato seletivo. Conforme descreveu Jones *et al* (2017), em uma revisão sistemática de 27 estudos, foi identificado uma disparidade de relato seletivo de 31% em estudos com disparidades entre o registro e publicação de desfecho primário²³. Por conta disso, resultados sem significância, ocasionados por viés de publicação podem ser superestimados apenas para validação conveniente ao pesquisador. Desse modo, incoerências entre o planejado e o resultado compromete a validade do estudo e crescem a possibilidade de resultados tendenciosos selecionados^{4,9}.

Ademais, mudança de desfecho primário pode culminar na realização de *overdiagnosis* e *overtreatments*, uma vez que a aplicabilidade da melhor evidência científica está vulnerável. Em virtude disso, ainda hoje, muitas condutas médicas são utilizadas e estabelecidas, de forma excessiva e inadequada, por se basear em estudos, com mudança de desfecho primário, que negligenciam a avaliação real de benefício e do potencial dano. Dessa forma, essa conduta, gera impactos diretos na práxis médica e no atendimento ao paciente^{24,25}.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do Estudo

Estudo descritivo de caráter Metacientífico.

4.2. Amostra Estudada

Este estudo teve como base estudos publicados, durante os anos de 2019 e 2020, nas cinco revistas de medicina geral e de cardiologia, sendo elas: New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Association (JAMA), Circulation, Journal of the American College of Cardiology (JACC) and European Heart Journal (EHJ). Essas revistas foram selecionadas em detrimento das demais, por serem consideradas de maior impacto em nossa sociedade, uma vez que seus estudos publicados tendem a ser mais bem planejados, conduzidos, elaborados e denotam maior confiabilidade, tornando-se capaz de fortalecer os resultados da pesquisa em estudo.

4.3. Estratégia de Busca

A coleta de dados foi dividida em duas etapas: a primeira foi realizada visando a identificar diretamente nos websites de cada respectiva revista por dois avaliadores de forma independente. Inicialmente foram identificados todos os artigos originais publicados em cada revista de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. Esta seleção foi realizada mediante leitura de título e abstract de cada estudo publicado no período pré-definido. Os dados foram armazenados em planilhas independentes no programa Microsoft Excel 2016. Uma vez realizada a coleta por dois avaliadores independentemente, essas planilhas foram comparadas e foi calculada a concordância entre os avaliadores. Em caso de divergência entre os avaliadores, um terceiro avaliador foi consultado.

Na segunda etapa, uma vez já tendo sido selecionados os artigos que compoam a amostra, foram coletadas as variáveis de desfecho nos protocolos dos estudos

publicados no site <http://clinicaltrials.gov> ou em outra plataforma de registros que esteja indicada no corpo do artigo. Analogamente, essa coleta foi realizada por pares de avaliadores independentes e, em caso de divergência, um terceiro avaliador foi consultado.

4.3.1. Critério de Inclusão

Foram selecionados para amostra ensaios clínicos randomizados (ECR) que abordem tratamentos cardiológicos.

4.3.2. Critério de Exclusão

Foram excluídos estudos que não fossem ensaios clínicos e que possuísem mais de um artigo referente ao mesmo estudo.

4.4. Tamanho Amostral

O tamanho de amostra alvo foi de 139. Utilizou-se o programa de software WinPepi® (versão 11.65) para realizar uma análise de potência. O objetivo foi estimar uma proporção de 10%, com uma diferença aceitável de 5% e um intervalo de confiança de 95%.

4.5. Variáveis Independentes

Os preditores de mudança de desfecho primário foram analisados a partir da disposição do local, classificado em unicêntrico ou multicêntrico, relacionada à quantidade de instituições nas quais foram coletados os desfechos. Analisou-se a positividade do estudo em relação ao desfecho primário. A partir da presença de financiamento de indústrias, definiu-se em: não obteve apoio, obteve apoio da indústria, ou se foi conduzido pela indústria. Outra variável categórica analisada foi o tipo de ensaio, classificado em superioridade, não-inferioridade ou ambos. Além disso, a inovação em estudo considerou-se o ensaio clínico, como a investigação de um produto novo com estudo com a pré-aprovação no mercado. Na análise do alcance do tamanho amostral planejado, variável categórica, identificou se o estudo alcançou o número de participantes que planejado.

Outras variáveis independentes categóricas foram utilizadas para descrever as características da amostra estudada. Para as características da amostra foi analisada se a mudança de desfecho primário foi pré-determinada, se foi relacionada a análise interina e quando foi realizada a mudança, sendo, durante ou depois da coleta de dados.

4.6. Variável Dependente

Definido como mudança de desfecho primário, alterações desde o início até o final do estudo, no registro do Clinical Trials em publicações prévias.

4.7. Análise Estatística

As variáveis independentes categóricas foram descritas utilizando proporção (%), já as numéricas foram expressas utilizando, se apresentarem uma distribuição normal, médias e desvios padrões e, em apresentando distribuição anormal, medianas e intervalos interquartis. A normalidade das variáveis foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Inicialmente, foi realizada uma análise univariada das variáveis descritas no tópico anterior. Dessa forma, foram utilizados o teste paramétrico T de Student para variáveis numéricas com distribuição normal, o teste de Mann-Whitney para variáveis numéricas livres de distribuição e o teste do Qui Quadrado para variáveis categóricas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Posteriormente, essas variáveis foram submetidas a uma análise multivariada, através do método de regressão logística, para predição de mudança de desfecho primário. As análises foram realizadas a partir do programa SPSS (Versão 25, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) e os dados foram armazenados no programa Microsoft Excel 2016.

4.8. Aspectos Éticos

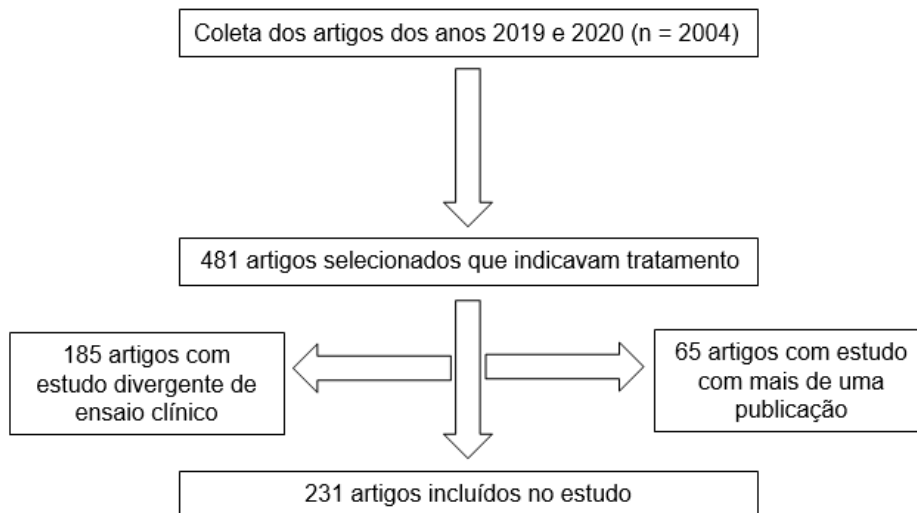
Pela resolução nº 466/12, de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, pesquisas que utilizam dados de domínio público não necessitam ser registradas ou avaliadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa. Assim, não foi necessária a submissão do presente estudo ao CEP.

5. RESULTADOS

5.1. Amostra Estudada

No total, dos 2004 artigos publicados durante os anos de 2019 e 2020 em revistas de alto impacto, foram selecionados 481 estudos que indicavam tratamento. Contudo, foram excluídos da amostra 185 artigos que não eram ensaios clínicos randomizados e 65 artigos com mais de uma publicação referente ao mesmo estudo. Assim, a amostra final deste estudo foi de 231 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Seleção para amostra de estudo de pacientes em revistas de alto impacto, nos anos de 2019 e 2020.



5.2. Características da Amostra

Do total de 231 estudos constatou-se, pela análise exploratória de dados, que em 14 (6,0%) não se conseguiu definir se houve mudança do desfecho primário devido à ausência de dados disponíveis. Dos 217 restantes, 167 (77%) não apresentaram mudança do desfecho primário e 50 (23% IC 95% 17-28) apresentaram (Gráfico 1). Dentre os artigos com mudança de desfecho primário, 88% não tiveram a mudança de desfecho pré-determinado, 75% tiveram a mudança de desfecho relacionada à análise interina, sendo 72% durante a coleta e 8% depois da coleta (Tabela 1). Além

disso, no que tange a relação entre o status de predeterminação e presença de análise interina, 74% a mudança não era pré-determinada e estava relacionada à análise interina, 21% mudança não era pré-determinada e não estava relacionada à análise interina, 2% a mudança era pré-determinada e não relacionada a análise interina e 2% Mudança pré-determinada e relacionada a análise interina (Tabela 2).

Gráfico 1 - Frequência da mudança de desfecho primário da mudança de desfecho. Jan-Fev, 2022. Salvador, Bahia.

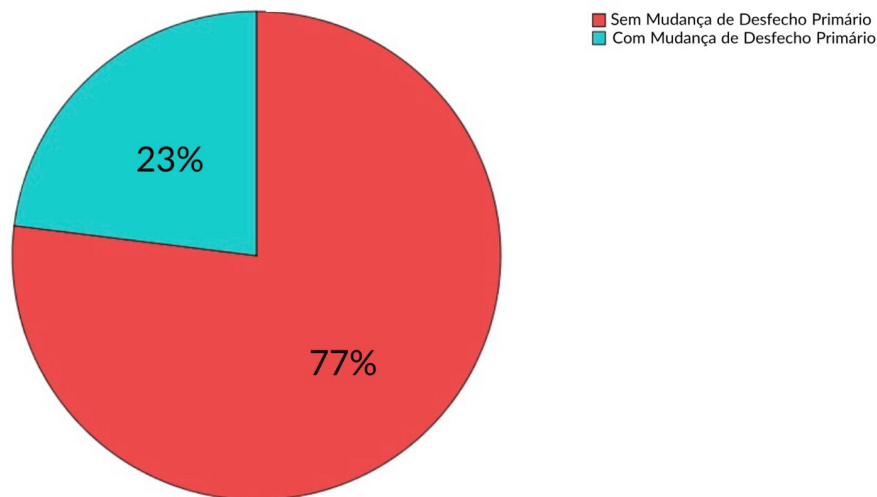


Tabela 1 – Distribuição proporcional dos estudos conforme a característica da mudança de desfecho. Jan-Fev, 2022. Salvador, Bahia.

Característica	Frequência
Mudança não pré-determinada	44 (88%)
Mudança relacionada a análise interina	33 (75%)
Mudança durante da coleta de dados	36 (72%)
Mudança depois da coleta de dados	4 (8%)

Tabela 2 – Status de predeterminação e presença de análise interina. Jan-Fev, 2022. Salvador, Bahia.

Características	Frequência
Mudança não pré-determinada e não relacionada a análise interina	9/43 (21%)
Mudança não pré-determinada e relacionada a análise interina	32/43 (74%)
Mudança pré-determinada e não relacionada a análise interina	1/43 (2%)
Mudança pré-determinada e relacionada a análise interina	1/43 (2%)

No que concerne os fatores associados a mudança de fatores primários, na análise exploratória de dados, identificamos que dos estudos que mudaram desfecho primário 37 (76%) desses foram estudos de superioridade, 16 (32%) foram conduzidos pela indústria, 42 (96%) foram multicêntricos, 7 (15%) foram inovadores, 34 (71%) foram positivos para o desfecho primário e 30 (71%) atingiram o cálculo do tamanho da amostra. Na análise univariada, nenhum desses preditores mostrou associação estatística. Financiamento da indústria (P=0,42), quantidade de locais (P=0,60), tipo de ensaio (P=0,81), alcance da amostra planejada (P = 0,41), positividade em relação ao desfecho primário (P=0,23) e inovação em estudo (P=0,58) (Tabela 3).

Tabela 3. Fatores associados na relação da mudança do desfecho primário (n=217). Jan-Fev, 2022. Salvador, Bahia.

Variáveis	Sem mudança de desfecho primário (N = 167)	Com mudança de desfecho primário (N = 50)	Valor de p
Tipo de Ensaio			0,81
Não inferioridade	22 (14%)	7 (14%)	
Superioridade	127 (79%)	37 (76%)	
Ambos	12 (7,5%)	5 (10%)	
Financiamento da Indústria			0,42
Não	47 (28%)	11 (22%)	

Tabela 3. Fatores associados na relação da mudança do desfecho primário (n=217). Jan-Fev, 2022. Salvador, Bahia.

Variáveis	Sem mudança de desfecho primário (N = 167)	Com mudança de desfecho primário (N = 50)	Valor de p
Apoio da indústria	81 (49%)	23 (46%)	
Conduzido pela indústria	39 (23%)	16 (32%)	
Inovador	15 (20%)	7 (15%)	0,44
Quantidade de locais	147 (88%)	46 (92%)	0,60
Positividade em relação ao desfecho primário	102 (61%)	34 (71%)	0,23
Alcance	104 (62%)	30 (71%)	0,41

Na análise multivariada, nenhum desses preditores mostrou associação estatística. Financiamento da indústria (P=0,38), quantidade de locais (P=0,62), tipo de ensaio (P=0,13), alcance da amostra planejada (P = 0,81), positividade em relação ao desfecho primário (P=0,11) e inovação em estudo (P=0,38) (Tabela 4).

Tabela 4. Modelo de entrada da regressão logística (n=217). Jan-Fev, 2022. Salvador, Bahia.

Modelo de entrada	OR (IC 95%)	Valor de p
Tipo de ensaio	1,98 (0,81-4,85)	0,134
Financiamento da Indústria	1,32 (0,35-2,48)	0,388
Quantidade de Locais	1,42 (0,42-5,81)	0,621
Inovador	0,61 (0,20-1,84)	0,385
Positividade em relação ao desfecho primário	2,08 (0,83-5,20)	0,114
Alcance	1,11 (0,43-2,89)	0,818

6. DISCUSSÃO

6.1. Mudança de Desfecho Primário

O presente estudo demonstrou uma alta frequência de mudança de desfecho primário em ensaios clínicos cardiológicos em revistas de cardiologia de alto impacto. Esse cenário representa um contexto científico de análise exploratória de dados que merece discussão, já que pode comprometer a imparcialidade científica^{4,7,8}. Foram selecionados originalmente para este estudo, revistas de alto impacto, em detrimento das demais, uma vez que elas possuem um peer-review mais rigoroso, são mais bem planejadas, estruturadas e evidenciam maior confiabilidade, capaz de fortalecer os resultados, o que gera uma possível maior qualidade na evidência e consistência do estudo.

Nesse contexto, deve-se verificar qual a interpretação da alta frequência da mudança de desfecho primário. Essa tendência está alinhada com a pesquisa realizada por Chan *et al* (2013), que constatou, ao comparar artigos publicados com o protocolo que, 62% dos ensaios tiveram o resultado modificado, adicionado ou descartado, e que 86% ocultaram a presença de resultados alterados, apesar da evidência nítida contraditória²⁶. Além disso, conforme Hannink *et al* (2013), 49% (75 de 152) revelam disparidades entre os desfechos primários registrados e os resultados publicados. Isto oportuniza a existência de resultados significativos, encontrados em 28% da amostra deste estudo^{27,28}. Em trabalho publicado por Chen *et al* (2019), comparou os estudos sem mudança de desfecho primário com os ensaios com mudança de resultado primário e revelou que ocorreu uma supervalorização em 16% maior tamanho do efeito de intervenção relatado⁴.

6.2. Perfis da Mudança de Desfecho Primário

Consoante Ramaglopalan *et al* (2014), na análise de 87.384 estudos em que 30,3% tiveram seu desfecho alterado após início da coleta dados⁷. Em concordância, neste trabalho originalmente foi aprofundando a temática e analisado detalhadamente a

relação da mudança do desfecho primário com a coleta de dados, se foi pré-especificada e quando ocorreu a mudança se durante ou depois da coleta de dados. Desse modo, como resultado foi identificado que em grande parte da amostra, cerca 88%, a mudança de desfecho primário não é pré-determinada, cerca de 75% da amostra estava relacionada com a análise interina, sendo em sua maioria modificado durante da coleta de dados e cerca de 74% dos não pré-determinados estão relacionados à análise interina. Assim, isto abre portas para vieses nos resultados, com caráter seletivo, alterados em busca de conclusões convenientes. Desse modo, uma vez que ensaios clínicos, asseguram análise científica e conduzem a concretização de políticas clínicas, o relato seletivo, compromete a efetivação de decisões médicas^{4,23,29}.

Segundo Hannink *et al* (2013) quatro estudos demonstraram que 47-74% o desfecho primário era o mesmo, em 13-32% os desfechos primários foram omitidos e em 10-18% não foi especificado²⁷. Em concordância Chan *et al* (2004) verificou que é frequente desfechos primários declarados de forma incompleta, sem resultado relatados²⁶. Este contexto impede o acesso à dados primordiais e a interpretação fidedigna de estudos individuais³⁰. Isso revela que análises em práticas de registro devem realizadas e inspecionadas. Assim, pesquisadores devem ser criteriosos ao interpretar resultados de estudos com mudança de desfecho primário, cientes da supervalorização do efeito de intervenção e priorizar ações mais adequadas cientificamente, definições claras e avaliadores independentes a fim de aprimorar a integridade do estudo^{9,31}.

6.3. Limitações do Estudo

É imprescindível reconhecer as limitações do estudo presente. Primeiramente o este estudo é uma análise exploratória de dados, sendo uma exploração inicial de potencial variáveis associadas a mudança de desfecho primário, não sendo definitivo para teste estatístico. Assim, a temática deve ser aprofundada e investigada por pesquisadores em futuros estudos, a fim de preencher a lacuna na ciência. Além disso, na amostra analisada existem estudos em que o protocolo não foi registrado anteriormente à data de início do estudo, indicada no projeto do artigo, e isso pode omitir informações.

Portanto, a interpretação do resultado pode não ser plena, os dados podem ser subestimados e dificulta a análise realizada.

6.4. Futuros Horizontes

Uma vez elucidados a alta frequência da mudança de desfecho primário, deve-se analisar as aplicações práticas dessa conduta. O presente estudo provido de uma considerável originalidade, faz parte da linha de estudo metacientífica, e ratifica a predominância de estudos que demonstram alteração de resultados de desfecho primário também em revistas cardiológicas de alto impacto⁶.

Os resultados encontrados neste estudo foram promitentes e abrem espaço para mais pesquisas na área. Ao investigar os fatores associados à mudança de desfecho primário, não foi possível identificar modelo preditor, e isso torna o discernimento dessa ação ainda mais instigante. Em estudos futuros, espera-se que o pesquisador se aproprie dos dados de alta frequência de mudança de desfecho primário em revista de alto impacto e investigue os fatores que se relacionam à essa conduta. Afinal, assegurar a fidedignidade do desfecho primário deve ser vislumbrado como uma ferramenta importante e essencial à integridade científica.

7. CONCLUSÃO

De acordo com uma amostra intencional de cinco grandes revistas, mudanças no resultado primário em ensaios clínicos de eficácia no campo da cardiologia são frequentes, geralmente não pré-definidos e desencadeados por análise interina.

REFERÊNCIAS

1. Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady TBN. *Delineando a pesquisa clínica - 4.ed. 4th ed.* Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady TBN, editor. 2015.
2. Andrade C. The primary outcome measure and its importance in clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(10):e1320–3.
3. Evans S. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials.* 2007;2(4):1–3.
4. Chen T, Li C, Qin R, Wang Y, Yu D, Dodd J, et al. Comparison of Clinical Trial Changes in Primary Outcome and Reported Intervention Effect Size between Trial Registration and Publication. *JAMA Netw Open.* 2019;2(7):1–12.
5. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D. 2019 Update on Medical Overuse: A Review. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1568–74.
6. Ramagopalan S, Skingsley AP, Handunnetthi L, Klingel M, Magnus D, Pakpoor J, et al. Prevalence of primary outcome changes in clinical trials registered on ClinicalTrials.gov: A cross-sectional study. *F1000Research.* 2014;3:1–10.
7. Ramagopalan S V., Skingsley AP, Handunnetthi L, Magnus D, Klingel M, Pakpoor J, et al. Funding source and primary outcome changes in clinical trials registered on ClinicalTrials.gov are associated with the reporting of a statistically significant primary outcome: A cross-sectional study. *F1000Research.* 2015;4:1–7.
8. Hopewell S, Witt CM, Linde K, Icke K, Adedire O, Kirtley S, et al. Influence of peer review on the reporting of primary outcome(s) and statistical analyses of randomised trials. *Trials.* 2018;19(1):1–9.
9. Kahan BC, Jairath V. Outcome pre-specification requires sufficient detail to guard against outcome switching in clinical trials: A case study. *Trials.* 2018;19(1):1–5.
10. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;302(9):977–84
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340.
12. Asmar R, Hosseini H. Endpoints in clinical trials: Does evidence only originate from hard' or mortality endpoints? *J Hypertens.* 2009;27(SUPPL. 2):45–50.
13. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. Fundamentals of clinical trials. *Fundamentals of Clinical Trials.* 2015. 1–550 p.
14. Liu JP, Han M, Li XX, Mu YJ, Lewith G, Wang YY, et al. Prospective registration, bias risk and outcome-reporting bias in randomised clinical trials of traditional Chinese medicine: An empirical methodological study. *BMJ Open.* 2013;3(7):1–7.

15. Ahn R, Woodbridge A, Abraham A, Saba S, Korenstein D, Madden E, et al. Financial ties of principal investigators and randomized controlled trial outcomes: Cross sectional study. *BMJ*. 2017;356.
16. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190(9):583–92.
17. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüller YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials*. 2010;11:1–15.
18. Tepper SJ. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy: Commentary. *Headache*. 2008;48(6):982.
19. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome Reporting in Industry-Sponsored Trials of Gabapentin for Off-Label Use. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1963–71.
20. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schünemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *Cmaj*. 2004;170(4):477–80.
22. Newman DH, Shreves AE. Correspondence Treatment of Acute Otitis Media in Children. *Pediatr Res*. 2011;1775–9.
23. Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: A systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0520-3>
24. Ewart R, Lausen H, Millian N. Undisclosed changes in outcomes in randomized controlled trials: An observational study. *Ann Fam Med*. 2009;7(6):542–6.
25. Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D. 2018 Update on Medical Overuse. *JAMA Intern Med*. 2019;179(2):240–6.
26. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. *J Am Med Assoc*. 2004;291(20):2457–65.
27. Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Ann Surg*. 2013;257(5):818–23.
28. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. 2010;340(7747):637–40.
29. Smyth RMD, Kirkham JJ, Jacoby A, Altman DG, Gamble C, Williamson PR. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: Interviews with trialists. *Bmj*. 2011;342(7789):155.
30. Pocock SJ, Stone GW. The Primary Outcome Fails — What Next? *N Engl J Med*. 2016;375(9):861–70.
31. Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials*. 2009;10:1–12.