



EDITORIAL

Desfecho Primário e Secundário: Importância na Pesquisa Clínica

Primary and Secondary Outcomes: Importance in Clinical Research

Gilson Feitosa^{1*}

¹Editor-Chefe da Revista Científica Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil



Pesquisa clínica é um processo autêntico de procura de solução para problemas de saúde no ser humano. Procura desvendar o processo da doença e descobrir os melhores caminhos para o seu diagnóstico, tratamento e prevenção.

No delineamento inicial de um projeto de intervenção, deve-se submetê-lo ao questionário FINER (*Feasible, Interesting, Novel, Ethical, Relevant*). Após o que se o submete ao questionário SMART (*Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Time-Defined*). Vencidas essas barreiras, procede-se com o PICOT (*Population, Intervention, Comparison group, Outcomes, Time of the study*).

Em todos os estudos, experimentais ou observacionais analíticos, tem que haver uma definição de desfechos a serem observados.

Desfechos têm uma medida quantitativa que podem ser dicotomizadas, escalas contínuas, escalas ordinais, categóricas, tempo até o evento ou escalas de sobrevida.

Em ensaios clínicos, esses desfechos possuem várias naturezas: substitutos de evolução clínica ou, supostamente, intermediários de desfechos clínicos ou os desfechos clínicos propriamente ditos. Sempre que a mortalidade está em jogo, a mortalidade por todas as causas é o mais forte. Além de outras condições específicas, como por exemplo a mortalidade cardiovascular ou evento relacionado a subsequente qualidade de vida na área cardiovascular: impacto de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, parada cardiorrespiratória reversível, hospitalização por qualquer causa, ou por insuficiência cardíaca, necessidade de revascularização, entre outros.

Correspondence addresses:

Dr. Gilson Feitosa
gilson-feitosa@uol.com.br

Copyright

© 2024 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Desfechos substitutos sem desfechos clínicos comprovados não se constituem via de regra em base para implementação nas recomendações regulamentadoras de saúde pública.

Todos os desfechos devem ser anunciados claramente assim como o seu método de verificação deve ser bem explicitado.

De maneira geral, levando-se em conta a presumida ocorrência de um desfecho, com base em estudos prévios no assunto e, na ausência destes, com base em observações históricas que sirvam de controle para comparação, é feita uma estimativa da diferença a ser esperada, o tempo necessário de observação e uma estimativa do número de casos ou eventos para atender o poder estatístico da amostra, baseando-se no erro beta, igual ou acima de 80%, considerado como aceitável.

Os desfechos primários únicos devem conter algo bastante relevante para o assunto estudado. Atualmente, porém, em certas áreas do conhecimento, como em cardiologia, os desfechos são comumente combinados,¹ i.e., são transformados em desfecho único, de modo que quando um dos seus componentes é atingido, considera-se como aplicado a toda a variável, preservando a eficácia e segurança prevista na hipótese, se encontrada.¹

Assim, um desfecho primário único é o mais desejável. Único ou combinado, ele serve de base para a verificação da hipótese nula, que é o princípio de que o que já está estabelecido no controle é a verdade aparente a ser refutada pela nova intervenção.

A afirmação de que repetidos ensaios, nas mesmas condições, mostrarão o mesmo resultado baseia-se no tamanho da diferença do efeito, levando em consideração o volume amostral atingido e necessário, e garantindo, no mínimo, um poder de 80% de segurança dentro de um intervalo de confiança de 95% de probabilidade.²

É importante que o tamanho do efeito atinja proporções pré-estimadas de significado clínico, tanto para estudos de superioridade quanto de não-inferioridade em intervenções. Desfechos primários combinados atendem à necessidade logística de desenvolvimento de um ensaio clínico quando um desfecho isolado tem ocorrência presumivelmente rara em um período razoável de observação.

A adição de desfechos combinados como desfecho primário viabiliza a realização do projeto, mas dificilmente atinge a situação ideal em que cada desfecho adicionado tenha a mesma relevância que os demais.

Por exemplo, em estudos na área cardiovascular, critica-se a coexistência de desfechos como mortalidade total, mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio, surgimento de angina instável ou a necessidade de nova revascularização. Admite-se que a subjetividade na aferição e na decisão de revascularizar em alguns casos pode não ser corrigida pela randomização.

Por outro lado, a escolha inadequada de desfechos não relacionados à área de interesse pode tornar um estudo negativo devido à baixa ocorrência desses desfechos e à contaminação do resultado final.

Modernamente, incluem-se desfechos de eficácia e segurança, com análises individualizadas e em conjunto, quando necessário. Recomenda-se também a análise individual dos componentes para

identificar heterogeneidade dos resultados. Em certas condições, exige-se a consideração de dois desfechos co-primários de grande importância para a condição estudada, e, nesses casos, ambos devem ser significantes para se considerar que há uma diferença.

Um dos problemas reconhecidos em desfechos combinados é a adição de desfechos substitutos à lista de desfechos clínicos relevantes. Diversos métodos recentes tentam estabelecer uma ponderação de valores para os desfechos incluídos na combinação. Um método recente para melhor definir o resultado de um desfecho combinado é a hierarquização de efeitos.³ Por exemplo, em insuficiência cardíaca, admite-se a sequência de:

- I. Mortalidade cardiovascular;
- II. Número de hospitalizações;
- III. Visitas à sala de emergência; e
- IV. Escore de qualidade de vida, utilizando uma técnica computacional de win ratio que prioriza os desfechos nessa ordem.

Agências reguladoras de implementação de novas medicações (EMEA, FDA, ANVISA) costumam ser muito rigorosas na aceitação de evidências determinadas por intervenções com desfechos combinados, geralmente exigindo que tenham igual importância, igual prevalência e iguais resultados.

Os desfechos secundários têm uma natureza mais exploratória, com presumível efeito da intervenção de pequena monta e levantadora de hipóteses. Eles dão suporte aos achados do desfecho primário e apontam para outras possibilidades de exploração.

Referências

1. Baracaldo-Santamaría D, Feliciano-Alfonso JE, Ramirez-Grueso R, Rojas-Rodríguez LC, Dominguez-Dominguez CA, Calderon-Ospina CA. Making sense of composite endpoints in clinical research. *J Clin Med*. 2023 Jun 29;12(13):4371.
2. Redfors B, Gregson J, Crowley A, Mcandrew T, Ben-Yehuda O, Stone GW, Pocock SJ. The win ratio approach for composite endpoints: Practical Guidance Based on Previous Experience. *Eur. Heart J*. 2020;41:4391–4399.
3. Gasparyan SB. HCE: Design and Analysis of Hierarchical Composite Endpoints. CRAN: The Comprehensive R Archive Network, R Package, Version 0.6.0. 2024. <https://CRAN.R-project.org/package=hce>.