

## Mudança do Desfecho Primário na Reta Final do Estudo ISCHEMIA: o Elefante na Sala

*Downstream Change of the Primary Endpoint in the ISCHEMIA Trial: the Elephant in the Room*

Luis Cláudio Lemos Correia<sup>1</sup> e Anis Rassi Junior<sup>2</sup>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor,<sup>1</sup> Salvador, BA - Brasil

Hospital do Coração - Anis Rassi,<sup>2</sup> Goiânia, GO - Brasil

O estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*, NCT01471522),<sup>1,2</sup> tem como objetivo superar as limitações de estudos anteriores na identificação da melhor estratégia de tratamento de pacientes com doença coronária estável. A intervenção coronária percutânea, e a *cirurgia* de revascularização miocárdica têm sido utilizados com sucesso para melhorar os sintomas de angina e a qualidade de vida dos pacientes com obstruções graves das artérias coronárias.

Resultados de estudos prévios, tais como o COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), o BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*), e o FAME 2 (*Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation*) não demonstraram qualquer diferença na mortalidade ou ocorrência de infarto do miocárdio entre pacientes com doença coronária estável tratados com procedimentos invasivos e pacientes que receberam tratamento medicamentoso. Contudo, esses estudos tinham uma proporção considerável de pacientes sem isquemia miocárdica importante, o que pode ter subestimado os efeitos positivos da revascularização. Assim, o estudo ISCHEMIA foi planejado para resolver essa questão, incluindo somente pacientes com isquemia moderada ou grave.

O principal objetivo do estudo ISCHEMIA<sup>1,2</sup> é testar a hipótese de que o uso de uma estratégia invasiva de rotina com cateterismo cardíaco seguido de revascularização (intervenção coronária percutânea ou a *cirurgia* de revascularização miocárdica) mais tratamento clínico é superior à estratégia conservadora do tratamento clínico. O ISCHEMIA é um estudo financiado pelo *National Institutes of Health* e consiste no maior ensaio clínico que compara estratégias alternativas de tratamentos em pacientes com doença coronária estável. Com um tempo médio de acompanhamento de aproximadamente 3,5 anos (mínimo de 12 meses), o estudo foi delineado para detectar (com poder

de 83% e alfa bicaudal de 5%) uma redução relativa de 18% (de 20% para 16,4%) no desfecho primário composto com a estratégia invasiva em comparação à estratégia conservadora. A inclusão dos pacientes iniciou-se em meados de 2012 e terminou recentemente (31 de janeiro de 2018), com 5179 participantes randomizados em 328 locais em 37 países.<sup>1,2</sup>

### Mudança no protocolo do estudo

Recentemente, soubemos que o protocolo do estudo ISCHEMIA publicado no ClinicalTrials.gov sofreu uma importante modificação em janeiro de 2018, apenas 11 meses antes do período estimado de conclusão do estudo (7 anos). O desfecho primário composto foi modificado de morte cardiovascular ou infarto não fatal (versão 2012) para um desfecho de 5 componentes que incluiu parada cardíaca com ressuscitação, internação por angina instável e internação por insuficiência cardíaca (versão de janeiro de 2018).<sup>1,2</sup>

Em fevereiro de 2018, a versão completa do protocolo do estudo ISCHEMIA 2012 foi publicado no ClinicalTrials.gov. Nessa versão, afirmou-se que se a incidência do desfecho primário nos grupos randomizados fosse menor que a esperada, um comitê consultivo poderia decidir prolongar o acompanhamento ou modificar o desfecho primário.

Adesão rigorosa ao protocolo é um aspecto essencial da metodologia de um ensaio clínico. Estender o período de acompanhamento melhora a precisão do efeito real e preserva a hipótese principal do estudo. No entanto, uma vez que o desfecho primário é selecionado, o ensaio deve proceder sem alterações. Apesar de os pesquisadores afirmarem que a reformulação dos desfechos poderia vir a ser necessária após o início do estudo,<sup>3</sup> tais mudanças aumentam o risco de erro tipo I.<sup>4</sup>

A decisão de mudar o desfecho primário é considerada apropriada e livre de vies quando realizada com base em informações externas, independentes dos dados do estudo, como, por exemplo, resultados de outros estudos. Por outro lado, a modificação no desfecho primário baseada em dados do próprio promove efeito negativo sobre a validade dos resultados encontrados. Uma decisão tomada com base no incidência geral de eventos permite uma predição razoável do resultado principal e induz ao vies operacional.<sup>3</sup>

### O Elefante na sala

A decisão de modificar o desfecho primário do estudo ISCHEMIA abandona a hipótese original do trabalho e ignora o elefante na sala – o fato de que a incidência de morte e infarto

### Palavras-chave

Isquemia Miocárdica/fisiopatologia; Cateterismo Cardíaco; Revascularização Miocárdica; Estudos de Avaliação; Resultado do Tratamento.

**Correspondência:** Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina, 19/402. CEP 40150-080, Graça, Salvador, BA – Brasil

E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br

Artigo recebido em 09/05/2018, revisado em 16/05/2018, aceito em 16/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180145

foi mais baixa que a esperada, sugerindo que o prognóstico de pacientes com doença coronariana estável é bom, independente da isquemia moderada-grave. Esse bom prognóstico reduz poder estatístico, mas também torna fútil a escolha por um procedimento invasivo a fim de proteger os pacientes de um desfecho pouco provável, à custa de estresse físico e emocional, consequências não intencionais, e custos financeiros. De fato, a necessidade de um poder estatístico superior ao esperado indica a intenção de detectar uma redução de risco absoluto que pode ser clinicamente irrelevante.

Os novos componentes do desfecho primário composto também têm implicações para os achados do estudo. Os desfechos originais de morte cardiovascular e infarto são objetivos, ao passo que a hospitalização por angina ou insuficiência cardíaca é mediada pela reação do médico à situação clínica. Em um estudo aberto tal como o ISCHEMIA, é possível que o conhecimento de que o paciente não tenha sido revascularizado possa influenciar na decisão (diminuindo seu “limiar”) do médico pela admissão de pacientes por sintomas.

Apesar de angina instável e infarto pertencerem ao mesmo espectro de processos fisiopatológicos coletivamente descritos como síndromes coronárias agudas, o diagnóstico de angina instável envolve importante subjetividade por parte do médico responsável, do pesquisador e de comitês de julgamento.<sup>5</sup> Além disso, a importância prognóstica da angina instável é muito menor que a do infarto e, obviamente, que a de morte cardiovascular. Assim, a inclusão de hospitalização por angina instável no desfecho primário está susceptível ao viés de aferição e pode alterar os resultados sugerindo um efeito benéfico da estratégia invasiva.

A insuficiência cardíaca é uma síndrome heterogênea relacionada não só à aterosclerose como também à hipertensão, doença renal, e outras causas geralmente não discerníveis a partir dos registros disponíveis aos investigadores. Além disso, a distinção entre insuficiência cardíaca e outras causas de dispneia aguda é geralmente difícil.

Em conclusão, é questionável se melhorar o poder estatístico à custa de prejudicar a validade e a relevância justifica a modificação do protocolo. Mudar o desfecho primário de um ensaio geralmente desperta cinismo por parte da comunidade médica, e um estudo que utiliza um desfecho menos relevante pode não fornecer respostas a questões clinicamente importantes. Só o tempo dirá se tal estratégia foi uma decisão sábia.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia LCL, Rassi Junior A.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. ClinicalTrials.gov. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial. [Accessed in 2018 March 4]. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>.
2. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial. [Accessed in 2018 March 4]. Available at <https://www.ischemiatrial.org/>
3. Evans S. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007;2(4):e18.
4. Ramagopalan SV, 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. *F1000Res*. 2015;4:80.
5. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, Chaitman BR, Cutlip DE, Farb A, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *Circulation*. 2015;132(4):302–61.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons