



Tipos de desfecho em pesquisa clínica

Juliana Carvalho Ferreira^{1,2}, Cecília Maria Patino^{1,3}

CENÁRIO PRÁTICO

Em um ensaio randomizado para avaliar a eficácia de uma nova droga para hipertensão arterial pulmonar (HAP), os pacientes foram randomizados para receber a nova droga ou um placebo. O desfecho primário composto foi o tempo até o primeiro evento relacionado à HAP (piora dos sintomas, início de tratamento com prostanoides, transplante pulmonar ou septostomia atrial) ou óbito. Os desfechos secundários incluíram alterações na distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (DTC6) e eventos adversos.

DEFINIÇÕES

Desfechos (também denominados eventos) são variáveis que são monitorizadas durante um estudo para documentar o impacto que uma dada intervenção ou exposição tem na saúde de uma dada população. Exemplos típicos de desfechos são cura, piora clínica e mortalidade. O desfecho primário é a variável que é a mais relevante para responder a questão da pesquisa. Idealmente, essa deve ser centrada no paciente (por exemplo, um desfecho que seja relevante ao paciente, como qualidade de vida e sobrevida).

Desfechos secundários são desfechos adicionais monitorados para auxiliar a interpretação dos resultados do desfecho primário: em nosso exemplo, um aumento na DTC6 está inversamente associado à necessidade de transplante pulmonar. Eles também podem fornecer dados preliminares para um estudo mais abrangente. Por exemplo, um ensaio preliminar que utilize a DTC6 como desfecho primário pode incluir a mortalidade como um desfecho secundário se o poder do estudo para detectar uma diferença na mortalidade seja baixo. Embora pesquisadores possam ser tentados a monitorar vários desfechos, o esforço e o custo para monitorar vários desfechos podem ser proibitivos. Portanto, é essencial decidir qual(is) desfecho(s) serão monitorados (Tabela 1).

Desfechos substitutos são biomarcadores designados para substituir um desfecho clínico, por exemplo, a DTC6 como um marcador de gravidade da HAP. Desfechos substitutos são tipicamente variáveis contínuas e ocorrem antes do desfecho, reduzindo custos, duração e tamanho do estudo. Eles são normalmente utilizados como o desfecho primário em ensaios clínicos em fase I e II. Entretanto, podem levar a falsas interpretações da eficácia da intervenção se o substituto não for um bom preditor do desfecho clínico.

Desfechos compostos envolvem múltiplas variáveis. Em nosso cenário prático, o desfecho primário era composto por vários desfechos clínicos relacionados à progressão da doença. Os desfechos compostos têm a vantagem de aumentar o poder do estudo quando cada um dos eventos é raro e quando os eventos são competitivos (pacientes que morrem não podem receber um transplante pulmonar). Entretanto, a interpretação dos resultados pode ser enganosa: se a intervenção reduz a ocorrência do desfecho composto, isso não necessariamente significa que ela reduziu a ocorrência de todos os seus componentes.

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- Os desfechos do estudo devem ser definidos a priori (antes que o pesquisador veja os resultados), a fim de evitar o risco de se tirar conclusões falsas por testar cada variável possível até que uma seja estatisticamente significativa.
- O cálculo do tamanho da amostra deve ser realizado para detectar um efeito clinicamente relevante da intervenção no desfecho primário, embora cálculos possam também ser feitos para variáveis de desfecho secundárias, que podem aumentar o tamanho amostral mas também aumentar a validade do ensaio.
- Mais importante: a escolha do desfecho mais adequado deve ser baseada na pergunta do estudo e na hipótese correspondente.

Tabela 1. Tipos de desfecho.

Desfechos	Centrados no paciente	Compostos	Substitutos
Asma	Controle da asma (questionário)	Hospitalização ou um declínio > 20% no controle de asma	VEF ₁ , pico de fluxo, eosinófilos
HAP	Sobrevida em 2 anos	Transplante pulmonar ou óbito	DTC6, PSAP
SARA	Sobrevida hospitalar	Tempo até extubação ou traqueotomia	Relação PaO ₂ /FiO ₂ , dias livres de ventilação

HAP: hipertensão arterial pulmonar; DTC6: distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos; e PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

LEITURAS RECOMENDADAS

1. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
2. Haynes B, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. The tactics of performing therapeutic trials. In: Haynes B, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
3. Patino CM, Ferreira JC. Developing research questions that make a difference. *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):403. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562016000000354>

1. Methods in Epidemiologic, Clinical and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração - InCor - Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
3. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA.