

Iniciativa COMET. Escolhendo desfechos em ensaios clínicos randomizados

Rafael Leite Pacheco^I, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca^{II},
Ricardo de Ávila Oliveira^{III}, Vanessa Serra Carmo^{IV}, Rachel Riera^V

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

RESUMO

Introdução: A escolha dos desfechos de um ensaio clínico é complexa e, muitas vezes, subjetiva. Muitas variáveis podem interferir no processo de escolha, aumentando a heterogeneidade clínica entre os ensaios clínicos que se propõem a avaliar uma mesma questão clínica, além de aumentar o risco de viés de relato e levar a custos desnecessários com desfechos de pouca relevância. **Objetivos:** Apresentar a iniciativa COMET (Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials, ou, em português, Medidas de Desfechos Principais em Ensaios Clínicos de Efetividade) e discutir a importância desta base de dados de desfechos para a avaliação da efetividade de intervenções em saúde. **Métodos:** Estudo descritivo realizado na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). **Resultados:** A iniciativa COMET tem como objetivo identificar os desfechos mais relevantes para cada situação clínica e promover a sua disseminação. Por meio de uma base de dados, a iniciativa COMET disponibiliza os vários conjuntos de desfechos relevantes identificados. Esta base está disponível gratuitamente (<http://www.comet-initiative.org/resources>), ainda apenas na língua inglesa, para ser acessada por pesquisadores, gestores, profissionais da saúde e pacientes, e com o objetivo de orientar o processo de escolha dos desfechos de um ensaio clínico. **Conclusão:** A iniciativa COMET, por meio de sua base de dados, se apresenta como uma ferramenta útil para a definição dos desfechos mais relevantes em saúde, auxiliando o planejamento adequado de um ensaio clínico. Com a disseminação do uso desta base de dados, espera-se aumentar a homogeneidade entre os ensaios clínicos que avaliam uma mesma pergunta clínica, minimizar o risco de viés de relato seletivo dos desfechos e otimizar o uso de recursos no desenvolvimento de ensaios clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Avaliação de resultados (cuidados de saúde), resultado do tratamento, metodologia, medicina baseada em evidências, ensaios clínicos controlados aleatórios como assunto

^IMédico, aluno do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo, assistente de pesquisa do Cochrane Brazil.

^{II}Psicóloga, aluna do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo, assistente de pesquisa do Cochrane Brazil.

^{III}Cirurgião Vascular. Professor Adjunto da Disciplina da Universidade Federal de Uberlândia.

^{IV}Aluna do Curso de Graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo.

^VReumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pesquisadora voluntária do Cochrane Brazil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Carolina de Oliveira Cruz Latorraca.

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina (EPM)

Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: rleitepacheco@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 16 de outubro de 2018. Última modificação: 16 de outubro de 2018. Aceite: 2 de dezembro de 2018.

INTRODUÇÃO

A escolha dos desfechos a serem avaliados em um ensaio clínico é parte essencial no seu planejamento. Escolher desfechos relevantes para a prática clínica é importante para a tomada de decisão e pode otimizar os custos inerentes de uma pesquisa clínica. Em um ensaio clínico, múltiplas medidas para desfechos são comuns e os desfechos primários precisam ser os mais relevantes para os tomadores de decisões.

Entretanto, escolher os desfechos mais relevantes nem sempre é fácil. Existem múltiplas formas de se avaliar o mesmo desfecho. Por exemplo, o desfecho “dor” pode ser avaliado por diferentes escalas. Além disso, o mesmo desfecho pode ser avaliado em múltiplos momentos (*time points*) e pode ser relatado de diferentes formas: categorizado de forma ordenada (exemplo: “muita dor”, “pouca dor”, “nenhuma dor”) ou apresentado de forma numérica contínua (exemplo: utilizando uma escala de 0 a 10, na qual, quanto maior o valor, maior a dor).¹ Existem ainda outras variáveis importantes na escolha dos desfechos como a unidade de medida (por exemplo, mudança do baseline ou diferença de valores finais), a população elegível para ser analisada (utilização de análises por intenção de tratar ou *per protocol*) e diferentes métodos para lidar com dados faltantes (diferentes técnicas de imputação de dados).^{1,2}

Com todas essas variáveis, em qualquer ensaio clínico sempre existirão muitas formas de se avaliar, analisar e relatar o mesmo desfecho. Esta situação aumenta a diversidade entre ensaios clínicos que foram desenhados para responder a uma mesma pergunta clínica. Em uma revisão sistemática, a grande heterogeneidade dos desfechos pode dificultar a síntese dos resultados e pode levar a conclusões equivocadas. Considerando a importância dos desfechos na tomada de decisão em saúde e a necessidade de diminuir o risco de viés relacionado à escolha subjetiva dos mesmos, é fundamental identificar os desfechos mais relevantes e disseminar seu uso nos ensaios clínicos.²

OBJETIVOS

Descrever a iniciativa COMET e discutir a importância da sua base de dados de desfechos para a formulação de perguntas relevantes à pesquisa clínica.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Estudo descritivo realizado na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

RESULTADOS

O que é um desfecho?

No contexto de um ensaio clínico, um desfecho pode ser definido como uma medida (observação) dos efeitos de um tratamento. Os efeitos de um tratamento podem ser tanto de benefício (efetividade/eficácia) quanto de riscos (eventos adversos).

Em um ensaio clínico bem planejado, há definição clara de desfechos primários e secundários. Os desfechos primários, em teoria, deveriam ser os mais relevantes clinicamente, ou seja, aqueles que são decisivos no momento de se recomendar o uso de uma intervenção. O desfecho primário é aquele que é considerado para o cálculo do tamanho amostral do ensaio clínico. Os desfechos secundários avaliam outros efeitos de importância menor, devendo também ser considerados na tomada de decisão ou em análises exploratórias sobre uma intervenção.

Outro conceito importante é de desfecho intermediário (*surrogate endpoint*), que geralmente são medidas laboratoriais, exames de imagem ou testes genéticos. Um ensaio clínico com o objetivo de avaliar os efeitos de um tipo de bisfosfonato para o tratamento da osteoporose deve incluir, entre seus desfechos primários, a ocorrência de fratura, e não o valor da densidade mineral óssea, que estaria mais adequado como desfecho secundário. Um bisfosfonato deveria ser prescrito pelo fato de reduzir o risco de fratura, e não por apenas aumentar a densidade mineral óssea, sem apresentar efeitos que sejam relevantes para o paciente. Assim, apesar de importantes para gerar hipóteses e auxiliar a prática clínica, o uso de desfechos intermediários como o centro da tomada de decisão não é recomendado.³ Importantes decisões precisam ser tomadas durante o planejamento do estudo e a escolha do melhor desfecho para ser avaliado é uma delas (**Figura 1**).

O que é a iniciativa COMET?

A iniciativa COMET (Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials, ou Medidas de Desfechos Principais em Ensaios Clínicos de Efetividade, em português) teve seu início em 2010, reunindo pesquisadores interessados em desenvolver e estimular o uso de desfechos relevantes em ensaios clínicos.⁴ Os objetivos específicos do COMET são:⁵

- Ressaltar o problema relacionado à escolha dos desfechos em ensaios clínicos randomizados;
- Encorajar o desenvolvimento e o uso de um conjunto padronizado de desfechos principais;
- Promover o envolvimento de pacientes na identificação de desfechos principais;
- Evitar ambiguidades em pesquisa e duplicidade de trabalho;
- Encorajar a identificação de desfechos principais com base nas melhores evidências.

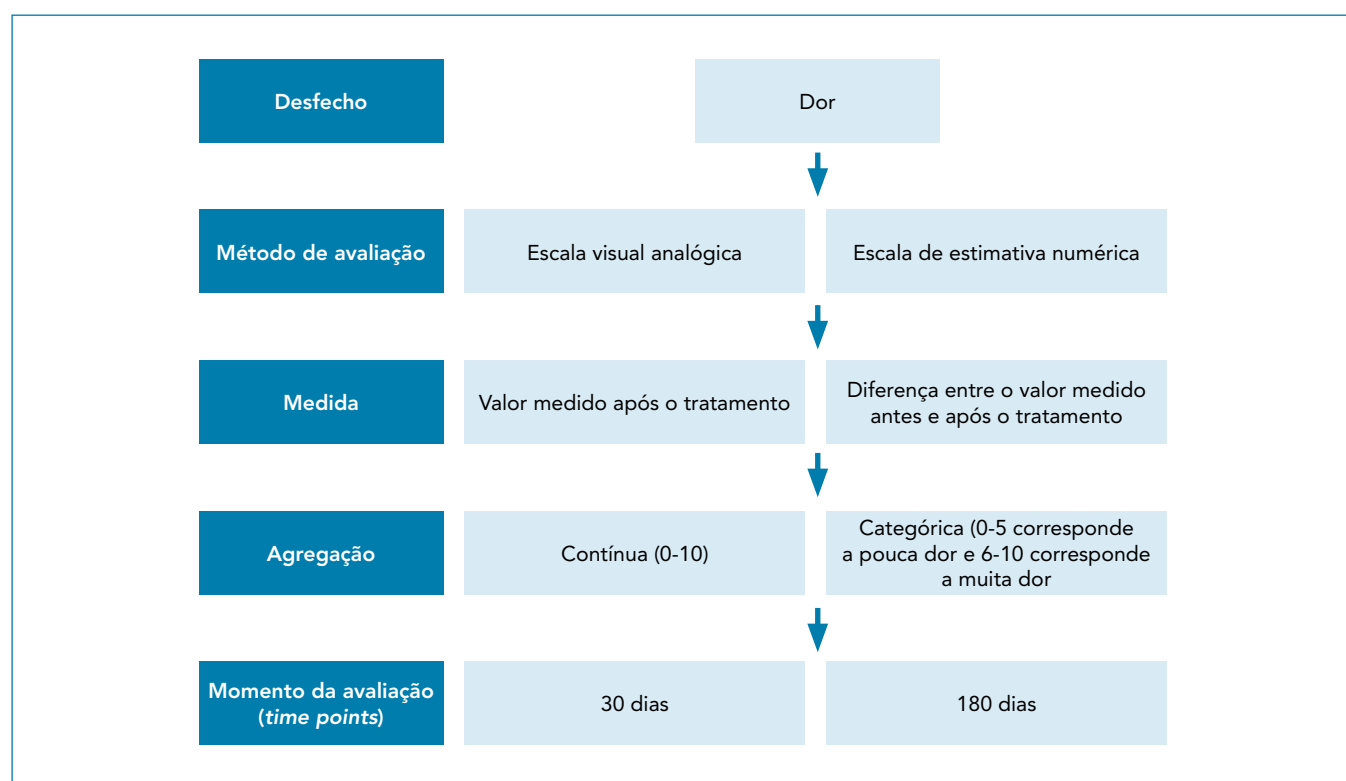


Figura 1. Desfecho dor.

O que é a base de dados COMET?

A iniciativa COMET mantém uma base de dados com projetos em andamento ou completos sobre a identificação dos principais desfechos em saúde. A base de dados pode ser acessada gratuitamente no *website* da iniciativa (<http://www.comet-initiative.org/>) e, em 27 de setembro de 2018, apresentava 1.073 estudos relacionados com a escolha dos principais desfechos em saúde.

Como desenvolver um conjunto de desfechos principais padronizados?

A iniciativa COMET também propõe uma série de recomendações para orientar estudos que identificam e avaliam desfechos principais em saúde. Durante o desenvolvimento de pesquisas para identificar os desfechos principais e padronizá-los, alguns passos são cruciais:⁵

- Definir o escopo do conjunto padronizado de desfechos;
- Justificar a necessidade de se identificar os principais desfechos para uma situação clínica;
- Confirmar se existem ou não estudos de padronização dos desfechos para essa situação clínica (realizar busca na base de dados COMET);
- Desenhar e publicar, prospectivamente, o protocolo do estudo de desenvolvimento, garantindo o envolvimento de tomadores de decisões na área e de pacientes.

O processo de decisão poderá ser realizado por uma busca sistematizada dos desfechos da área e por estratégias validadas de consenso (como por exemplo, o método Delphi).⁶

Como implementar o uso de um conjunto de desfechos principais e padronizados?

Além do processo de desenvolvimento de conjuntos de desfechos padronizados, é necessária uma estratégia para se implementar o seu uso na prática científica. A iniciativa COMET e sua base de dados têm o papel fundamental de divulgar e tornar acessível o conhecimento na área. Um outro passo importante é envolver as bases de dados de registro de ensaios clínicos, periódicos científicos e outras iniciativas como a Cochrane e o GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) no processo de recomendação de desfechos padronizados durante a avaliação da evidência e no planejamento de pesquisas científicas.⁵

DISCUSSÃO

O objetivo de um ensaio clínico é avaliar a efetividade e a segurança de intervenções em saúde. Definir os desfechos principais para cada situação clínica deve ser uma prioridade, a fim de evitar gasto de tempo e recursos desnecessários.

Usar as recomendações da iniciativa COMET e utilizar a sua base de dados é o primeiro passo para tentar garantir uma padronização dos desfechos nos ensaios clínicos.⁵

As bases de dados de registro de ensaios clínicos podem atuar diretamente no uso de desfechos principais padronizados. Plataformas de registro como ClinicalTrials.gov e a base de registros da Organização Mundial da Saúde (International Clinical Trials Register Platform, ICTRP) poderão recomendar os desfechos principais padronizados durante o momento do registro do ensaio clínico.

A implementação de desfechos principais padronizados facilitaria o processo de síntese, auxiliando autores de revisões sistemáticas a acessarem dados planejados prospectivamente, reduzindo o risco de viés relacionado à publicação e, por consequência, aumentando a confiabilidade e reduzindo a incerteza da evidência.⁵

A iniciativa COMET, suas recomendações e sua base de dados auxiliam no planejamento e desenvolvimento de pesquisas clínicas com menor risco de viés, mais transparentes, mais reprodutíveis e com resultados mais úteis, minimizando também o desperdício de recursos no processo científico.

CONCLUSÃO

A iniciativa COMET, suas recomendações e a sua base de dados possuem como objetivo principal a identificação e a disseminação de conjuntos de desfechos principais padronizados. A iniciativa é uma importante ferramenta para auxiliar pesquisadores a definir desfechos primários para ensaios clínicos randomizados, minimizando o risco de viés e otimizando o uso de recursos.

REFERÊNCIAS

1. Mayo-Wilson E, Fusco N, Li T, et al. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. *J Clin Epidemiol.* 2017;86:39-50. PMID: 28529187; doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.007.
2. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials.* 2012;13:132. PMID: 22867278; doi: 10.1186/1745-6215-13-132.
3. O'Connor D, Green S, Higgins JPT. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated September 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_5/5_defining_the_review_question_and_developing_criteria_for.htm. Acessado em 2018 (25 out).
4. COMET Initiative. Disponível em: <http://www.comet-initiative.org>. Acessado em 2018 (25 out).
5. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials.* 2017;18(Suppl 3):280. PMID: 28681707; doi: 10.1186/s13063-017-1978-4.
6. RAND Corporation. Delphi Method. Disponível em: <http://www.rand.org/topics/delphi-method.html>. Acessado em 2018 (25 mai).