



17

**Princípios básicos
de pesquisa clínica:
como interpretamos
os estudos clínicos?**



1. INTRODUÇÃO

A pesquisa clínica pode ser definida como qualquer investigação que tem como participante os seres humanos e tem como objetivo descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos e clínicos, além de outros efeitos, dos produtos investigados, como, por exemplo, identificar possíveis reações adversas ou estudar a farmacocinética do produto em investigação, com o intuito de averiguar sua segurança e sua eficácia¹. Portanto, a partir dessa definição, se entende que a pesquisa visa à produção, ao avanço do conhecimento e à obtenção de respostas², contribuindo de maneira direta na promoção de saúde e no entendimento, na prevenção e no tratamento de doenças.

Para contextualizar a evolução da pesquisa clínica no mundo, é importante citar dois grandes marcos históricos: o Código de Nuremberg, de 1947, que trouxe o conceito do consentimento livre em resposta aos experimentos criminosos realizados durante a Segunda Guerra Mundial³; e a Declaração de Helsinque, de 1967, que norteia os princípios éticos a serem seguidos pelos envolvidos em pesquisas com seres humanos, trazendo a obrigatoriedade de aprovação prévia por um Comitê de Ética em Pesquisa, reforçando a prioridade do bem-estar do paciente ante os interesses da Ciência ou da sociedade⁴.

No Brasil, toda pesquisa que envolve seres humanos deve ser submetida para avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), visando a garantir a proteção dos participantes, e também pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), nas situações definidas pela legislação nacional. Podemos dividir o processo de desenvolvimento dos produtos investigacionais da seguinte forma^{5,6}:

Fase pré-clínica: composta por testes em laboratório *in vitro* e em animais (*in vivo*), com o objetivo de checar se a molécula estudada é segura e tem potencial terapêutico para seguir com a fase clínica em humanos;

Fase I: o produto investigacional é testado em um grupo pequeno de voluntários, com o intuito de avaliar a toxicidade (toxicidade dose-limitante e dose máxima tolerada), a farmacocinética e a farmacodinâmica;

Fase II: visa a demonstrar a atividade com uma estimativa preliminar da eficácia, além de estabelecer a segurança em curto prazo do produto investigacional em pacientes afetados por uma doença;

Fase III: estudos maiores com o objetivo de trazer evidências definitivas em relação ao tratamento estudado;

Fase IV: é definida como a vigilância pós-comercialização.

Neste capítulo, mais do que trazer detalhes de cada uma das fases da pesquisa clínica, resumidos na tabela 1, o objetivo é dissertar a respeito dos cuidados básicos que se deve ter ao interpretar os dados provenientes dos estudos clínicos para a implementação crítica desse conhecimento na prática médica.

Tabela 1. Aspectos-chave dos ensaios clínicos oncológicos

Fase	Tamanho amostral	Desenho	Objetivos principais
I	Tradicionalmente, menos de 50 participantes	Pode ser <i>first-in-human</i> . Geralmente, pelo menos uma coorte de pacientes. Aberto	• Avaliar toxicidade dose-limitante e dose máxima tolerada • Estabelecer a dose para os estudos de fase II (medicamento ou radioterapia)
II	30 a 100 participantes	Pode ser braço único ou ter vários braços, incluindo um comparador (controle)	• Obter uma estimativa preliminar de eficácia • Avaliar ainda mais a toxicidade • Trazer informações que serão usadas no desenho do estudo de fase III
III	Várias centenas ou milhares de participantes	Deve ser randomizado e incluir um grupo comparador	Fornecer evidências definitivas se um novo tratamento é melhor que o controle (superioridade), similarmente eficaz (equivalência) ou não materialmente pior, mas com outras vantagens (não inferioridade)



Fase	Tamanho amostral	Desenho	Objetivos principais
IV	Várias centenas ou milhares de participantes	Pacientes da prática do mundo real. Geralmente, não randomizado	• Monitorar a eficácia e a segurança na população, uma vez que o novo tratamento é utilizado na prática rotineira • Pode identificar eventos adversos incomuns não observados em estudos de fase I, II ou III • Também referido como estudos de vigilância ou farmacovigilância pós-comercialização

2. ESTUDOS INICIAIS – FASE I E FASE II

Os estudos de fase I representam a transição de um produto investigacional do desenvolvimento pré-clínico ao clínico. São os primeiros estudos em humanos a avaliar a farmacocinética, a farmacodinâmica e a segurança de um novo produto investigacional ou de combinações. Com desenhos de doses escalonadas, seu objetivo principal é avaliar o perfil de segurança e identificar uma dose ou esquema tolerável a ser empregada nos estudos subsequentes. São, em geral, estudos pequenos, de braço único e abertos e, em Oncologia, os participantes habitualmente têm neoplasias avançadas que já falharam a terapias-padrão⁶.

No modelo tradicional de desenvolvimento de novos fármacos em Oncologia, os resultados de estudos de fase II levam à seleção de tratamentos promissores, que terão a eficácia confirmada em estudos de fase III. Os estudos de fase II têm desenhos variados, com desfechos relacionados principalmente à eficácia em curto prazo, como taxa de resposta e sobrevida livre de progressão (SLP), e, geralmente, a experiência histórica é empregada na avaliação do resultado e na decisão de seguir o desenvolvimento na fase III⁷.

Entre as diferentes fases do desenvolvimento clínico, os estudos de fase II apresentam o maior potencial de viés. Resultados falso-positivos são frequentes e, em Oncologia, aproximadamente 60% dos estudos de fase II com resultados positivos não demonstram superioridade quando avaliados em fase III. Os vieses de informação, de seleção, de análise de dados, de amostra e de identificação acontecem com frequência nos estudos de fase II⁷. É preciso ter essa informação em mente, especialmente para doenças raras ou populações

de difícil recrutamento. Em algumas situações clínicas, não existem dados de estudos de fase III para guiar as decisões de tratamento e, muitas vezes, na prática clínica, escolhas terapêuticas são baseadas em estudos de fase II.

3. ESTUDOS DE FASE III

No cenário geral da Oncologia, os estudos clínicos de fase III devem permitir a avaliação definitiva de uma nova intervenção, proporcionando mudanças importantes da prática clínica de modo a guiar diretrizes e orientar a tomada de decisão das unidades regulatórias. Contando com uma amostra maior (geralmente, centenas ou até milhares de participantes), a avaliação de eficácia e de segurança foca, respectivamente, em desfechos de sobrevida e na monitorização rígida de efeitos colaterais, sempre comparando com tratamentos tradicionalmente usados. Em geral, são estudos multicêntricos e internacionais executados a partir de um protocolo previamente aprovado, cadastrado e facilmente acessível pela plataforma <www.clinicaltrials.gov>^{8,9}.

O tratamento experimental deve ser comparado com um controle (comparador placebo ou não), cuja escolha deve sempre considerar desafios, como: diretrizes regionais distintas quanto ao padrão de abordagem e diferentes determinações de agências reguladoras locais. A escolha inadequada de um comparador (por exemplo, tratamentos desatualizados ou em dose menor do que a recomendada) pode levar à superestimação dos benefícios de um novo tratamento e a uma avaliação de custo-efetividade excessivamente favorável^{10,11}.

Recomenda-se, sempre que possível e eticamente, que os estudos de fase III sejam duplo-cegos (usando placebo), de modo que nem o paciente nem

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

