



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



Andreia Cristina de Melo

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



Jessé Lopes da Silva

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Niterói (RJ)



Lais Fernandes Rodrigues Baltar

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

A pesquisa clínica constitui em uma investigação científica imprescindível que envolve seres humanos como participantes, em consonância com rigorosos protocolos éticos e metodológicos. Seu objetivo central é descobrir ou confirmar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e outros aspectos relativos a produtos em desenvolvimento. Esse tipo de pesquisa não se limita à avaliação da eficácia terapêutica, mas também se dedica à identificação de reações adversas e ao estudo da farmacocinética dos produtos investigados¹.

Por meio de metodologias robustas e sistemáticas, a pesquisa clínica permite a determinação da segurança e da eficácia de novos tratamentos, medicamentos e dispositivos médicos, assegurando que ofereçam benefícios concretos aos pacientes e sejam seguros para seu uso. Nesse contexto, a pesquisa clínica desempenha um papel vital e insubstituível no avanço do conhecimento científico, na inovação terapêutica e na melhoria da saúde pública, promovendo diretamente a prevenção e o tratamento de doenças, bem como a promoção da saúde em um panorama global².

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 na 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 para a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e para a 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 de 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 investigado.

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. 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). 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 de centenas ou até milhares de participantes, a avaliação de eficácia e segurança foca, respectivamente, em desfechos de sobrevida e na monitorização rígida de efeitos colaterais, sempre comparando com tratamentos tradicionalmente usados. Geralmente, são estudos multicêntricos e internacionais executados a partir de um protocolo previamente aprovado e cadastrado em plataformas de livre acesso, como o <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, e tratamentos desatualizados ou em dose menor do que a recomendada podem 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 ético, que os estudos de fase III sejam duplo-cegos, usando placebo, de modo que nem o paciente nem a equipe de pesquisa estejam cientes das intervenções atribuídas até o final do estudo. Esse procedimento de cegamento ajuda a evitar a influência do comportamento do paciente nos processos, o que pode afetar o resultado (efeito placebo). Também pode evitar a influência da equipe de pesquisa ao avaliar os desfechos (viés de avaliação) ou ao diagnosticar recorrência ou progressão (viés de mensuração)¹².

O processo de randomização (alocação aleatória) é essencial no desenho dos ensaios de fase III. Esse processo se tornou muito eficaz por meio de algoritmos computacionais que usam métodos complexos de blocos permutados aleatórios, assim como estratificação e minimização. Esses dois últimos métodos permitem incluir fatores de estratificação pré-especificados no processo de alocação. Isso garante homogeneização entre os braços do estudo, tanto para esses fatores específicos pré-estabelecidos quanto para fatores ocultos, evitando um desequilíbrio de chance que pode enviesar os resultados¹³.

Os fatores de estratificação podem ser as características do paciente ou do tumor (por exemplo, idade e estágio do tumor), centro de tratamento ou localização geográfica, se o manejo do paciente variar significativamente entre hospitais ou países. A proporção de alocação de 1:1 é a mais comumente usada, na qual



metade dos pacientes recebe o tratamento experimental e a outra metade, o tratamento de controle. Uma alocação 2:1, na qual dois terços dos pacientes recebem o tratamento experimental, pode ser preferida para produzir dados mais confiáveis sobre o novo tratamento, particularmente quanto à toxicidade e à segurança¹⁴.

Os desenhos de estudo clínico de fase III comumente usados são¹⁵:

Estudos de superioridade: comparação direta usada quando o grupo intervenção e o comparador são da mesma natureza ou classe.

Estudos de não inferioridade: aceita-se certo grau de redução de eficácia em prol de protocolos menos tóxicos ou com esquemas posológicos mais cómodos, sendo a margem de não inferioridade pré-definida um fator essencial no desenho e na interpretação desse tipo de estudo.

Estudos de equivalência: muito usados nas avaliações de bioequivalência com o objetivo de garantir similaridade de cuidados, devendo ser a margem de equivalência pré-especificada no protocolo do estudo.

Os desfechos primários na maioria dos estudos de fase III em Oncologia são relacionados a tempo para eventos. Sobrevida global (SG) é definida como tempo da randomização até o evento de óbito de qualquer causa, sendo considerado um desfecho mais duro e tardio. Portanto, desfechos substitutos estão constantemente sendo validados. Nesse sentido, os desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida livre de doença (SLD) geralmente ocorrem mais precocemente, pois incluem também eventos de progressão ou recidiva.

Estudos que mostram melhora substancial na SLP ou SLD, mas pouco ou nenhum impacto no SG, representam um desafio para os tomadores de decisão na determinação do valor de um tratamento. Desfechos relatados por questionários de qualidade de vida relacionada à saúde bem validados, que incluem sintomas individuais e as medidas da experiência do paciente, contribuem para um melhor entendimento da eficácia clínica. Espera-se que um novo tratamento ajude, pelo menos, a manter a qualidade de vida, estabilizando ou reduzindo os sintomas relacionados ao câncer sem deteriorar a rotina de vida do paciente com o aumento de toxicidade¹⁶.

A medida de efeito é um número único gerado pela análise comparativa entre os dois braços do estudo, fornecendo uma maneira de interpretar e comunicar os resultados de eficácia de um novo tratamento quanto à

sobrevida ou resposta. Entretanto, também podem ser usados para taxas de resposta, toxicidade, adesão e qualidade de vida. Vários recursos precisam ser considerados ao examinar as medidas de efeito. *Hazard ratio* (HR) é apropriado quando a suposição de riscos proporcionais é atendida. Mas, quando as curvas de Kaplan-Meier se cruzam claramente ou têm formas incomuns (por exemplo, grande benefício no início e pequeno ou nenhum benefício mais tarde, ou vice-versa), um único HR não pode refletir isso com precisão. É melhor comparar as taxas de eventos em pontos de tempo específicos (análise de marcos) ou as medianas. A interpretação de um teste de não inferioridade é focada no intervalo de confiança da medida de efeito, em vez da estimativa pontual em si^{17,18}.

Um valor-p aborda essencialmente a questão de significância: o tamanho do efeito observado poderia ser um achado aleatório (espúrio), assumindo que o novo tratamento realmente não é melhor que o comparador. Os valores de p são uma forma de quantificar isso. Todos os valores de p estão entre 1 (definitivamente nenhum efeito) e 0 (definitivamente um efeito). Grandes efeitos de tratamento movem os valores de p para 0, perfazendo um gradiente inversamente proporcional com o tamanho da amostra e com a quantidade de eventos acumulados. Rotineiramente, um ponto de corte de 5% (0,05) de p-valor é usado para tomar decisões: $p < 0,05$ indica que o tamanho do efeito é estatisticamente significativo (provavelmente representa um efeito real, embora isso não seja garantido), enquanto $p \geq 0,05$ indica que uma diferença não é estatisticamente significativa. Esse corte não tem base científica, mas se tornou arraigado na prática. A significância estatística deve ser distinguida da importância clínica, para evitar uma interpretação errônea comum dos valores de p¹⁹.

A análise por intenção de tratar (ITT) é o padrão porque mantém o equilíbrio nas características do paciente alcançadas pela randomização. A análise ITT é sempre usada para estudos de superioridade. Na análise *per protocol*, apenas os pacientes que iniciaram e aderiram ao tratamento do estudo alocado (conforme especificado no protocolo) são incluídos na análise. Ambas as análises ITT e *per protocol* devem ser realizadas para estudos de não inferioridade, embora a última seja frequentemente preferida porque é menos afetada pela não adesão às intervenções do estudo. As análises de efeitos adversos incluem apenas pacientes que iniciaram os tratamentos do estudo, geralmente denominada população de segurança²⁰.



4. Algumas perguntas práticas para se interpretar estudos clínicos

A questão de pesquisa especifica a população, a intervenção e os desfechos esperados?

Bons estudos fornecem de forma sucinta e clara a questão da pesquisa que é fundamental para interpretar os resultados. As características dos participantes da pesquisa, como estágio da doença, sexo, idade e etnia, alterações moleculares do tumor, assim como a escolha dos objetivos, devem ser claramente indicadas.

A pergunta é clinicamente relevante? Há uma necessidade médica não atendida?

Bons estudos abordam questões que são importantes o suficiente para envolver seres humanos.

Foi um estudo randomizado?

A alocação aleatória é a pedra angular de estudos clínicos confirmatórios de fase III, para que não ocorra má distribuição de fatores de confusão importantes entre os grupos. O número de participantes e a distribuição de fatores sabidamente prognósticos devem ser semelhantes entre os grupos.

Foi um estudo cego?

O cegamento é essencial para evitar vieses conscientes e inconscientes.

O acompanhamento dos participantes foi adequado? Houve perda de seguimento?

A perda de seguimento de um número grande de participantes provavelmente prejudicará a validade dos resultados.

Todos os participantes foram analisados nos grupos aos quais foram alocados?

Os indivíduos randomizados para uma intervenção ou controle são incluídos em uma análise de intenção de tratar. Os indivíduos que não completam o tratamento e podem, portanto, ter uma resposta abaixo do ideal e aqueles que mudam para um tratamento alternativo são mantidos em seu grupo alocado para análise. Essa análise se assemelha à prática clínica em que os pacientes frequentemente decidem interromper ou trocar de tratamento.

O protocolo foi fielmente seguido?

É importante verificar violação ou desvios de protocolo.

Os resultados são clinicamente importantes?

Os resultados são estatisticamente significativos?

O estudo teve poder adequado?

Qual foi o tamanho do efeito do tratamento?

Todos os resultados presentes no protocolo e na metodologia do manuscrito foram apresentados nos textos ou nas tabelas e figuras?

As conclusões são baseadas na questão apresentada e nos resultados obtidos? A questão principal foi respondida?

Confira se os autores focam no objetivo primário ou nos secundários ao apresentar os resultados.

5. Conclusões

A interpretação dos estudos clínicos é uma competência imprescindível para os profissionais de Saúde, já que a prática médica contemporânea deve ser fundamentada na melhor evidência científica disponível. A efetividade da tomada



de decisão clínica depende da integração rigorosa entre a evidência científica, as preferências dos pacientes, suas circunstâncias individuais e a experiência clínica dos profissionais.

A interpretação criteriosa de estudos clínicos requer um entendimento aprofundado das diversas fases e dos delineamentos específicos dos estudos, cada um com objetivos particulares e metodologias distintas. Para assegurar uma interpretação robusta, é imperativo avaliar de forma crítica a validade interna e externa dos estudos, bem como a aplicabilidade prática e a relevância clínica dos achados para a coorte de pacientes específica.

A capacidade de realizar essas avaliações minuciosas permite a implementação de intervenções que são tanto seguras quanto eficazes, aprimorando a qualidade do cuidado proporcionado e os resultados em saúde dos pacientes. Portanto, a interpretação dos estudos clínicos é fundamental para o progresso contínuo da Medicina baseada em evidências e para a promoção de melhores desfechos clínicos.

FICA A DICA!

Como interpretar estudos clínicos:

- Determinar a validade interna e externa do estudo;
- Verificar se o estudo foi randomizado e cego;
- Analisar o acompanhamento dos participantes;
- Avaliar se o protocolo foi seguido corretamente;
- Verificar se os resultados são clinicamente relevantes;
- Integrar a evidência científica, as preferências dos pacientes e a experiência clínica para uma tomada de decisão clínica eficaz e segura.

Referências

1. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº. 39, de 5 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0039_05_06_2008.html>.
2. Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>.
3. Shuster E. The Nuremberg Code: hippocratic ethics and human rights. Lancet. 1998;351(9107):974-7.
4. World Medical Association (WMA). WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 6 set 2022. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.

5. Ministério da Saúde; Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251 de 7 de agosto de 1997. [Internet] Acesso em: 10 ago 2024. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>.
6. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. 2009;101(10):708–20.
7. Seymour L, Ivy SP, Sargent D et al. The design of phase II clinical trials testing cancer therapeutics: consensus recommendations from the clinical trial design task force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Clin Cancer Res. 2010;16(6):1764–9.
8. Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR et al. The future of clinical trial design in Oncology. Cancer Discov. 2021;11(4):822–37.
9. Kim ES, Bruinooge SS, Roberts S et al. Broadening eligibility criteria to make clinical trials more representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement. J Clin Oncol. 2017;35(33):3737–44.
10. Hackshaw AK. A concise guide to clinical trials. Chichester: BMJ Books; 2009.
11. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. N Engl J Med. 2016;375(1):65–74.
12. Karanickolas PJ, Farrokhyar F, Bhandari M. Blinding: who, what, when, why, how? Can J Surg. 2010;53(5):345–8.
13. Lim CY, In J. Randomization in clinical studies. Korean J Anesthesiol. 2019;72(3):221–32.
14. Lin Y, Zhu M, Su Z. The pursuit of balance: an overview of covariate-adaptive randomization techniques in clinical trials. Contemp Clin Trials. 2015;45(pt.A):21–5.
15. Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66(2):150–4.
16. Korn EL, Freidlin B. Surrogate and intermediate endpoints in randomized trials: what's the goal? Clin Cancer Res. 2018;24(10):2239–40.
17. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome is positive: is that good enough? N Engl J Med. 2016;375(10):971–9.
18. Pocock SJ, Stone GW. The primary outcome fails: what next? N Engl J Med. 2016;375(9):861–70.
19. Panagiotakos DB. The value of p-value in biomedical research. Open Cardiovasc Med J. 2008;2:97–9.
20. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW et al. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. Nephrology (Carlton). 2020;25(7):513–7.