

Capítulo 8

Estudos sobre Decisão Terapêutica Experimento Clínico

8.1. Princípios gerais

Um ensaio clínico ou experimento clínico é um estudo planejado em voluntários humanos desenhado para avaliar a efetividade de uma ou mais formas de tratamento, ou intervenção médica.

Esses experimentos podem ser conduzidos para avaliar qualquer intervenção que pode ser considerada um tratamento em potencial, como por exemplo: drogas, procedimentos cirúrgicos, dietas, etc.

A pesquisa clínica foi iniciada cerca de 60 anos atrás, com um ensaio para comparar estrep-tomicina associada com repouso versus somente repouso no tratamento de tuberculose pulmonar (MRC, 1948).

Quando um ensaio clínico é conduzido com um medicamento, o processo é dividido em fases com objetivos específicos e seguindo padrões de segurança ditados por convenções internacionais.

Assim que todas as etapas forem realizadas, as autoridades regulatórias avaliam os resultados e registram o fármaco, que poderá ser prescrito por médicos e dentistas, se os resultados forem satisfatórios.

8.2 Principais tipos de estudos em oncologia

A validação de uma nova droga se dá ao longo de várias etapas: pré-clínica e clínica. O momento pré-clínico é aquele em que o fármaco é testado em laboratórios e em animais de experimentação (seguindo normas de proteção a esses animais, que se não forem satisfeitas, pode levar ao cancelamento do estudo), antes de serem testados em seres humanos e tem como objetivo principal verificar como esta substância se comporta em um organismo. O momento clínico é aquele em que o fármaco é testado em seres humanos e é composto por quatro fases sucessivas.

Fase I conhecida como farmacologia clínica e toxicidade, fase II conhecida como investigação clínica inicial (investiga eficácia e segurança do fármaco), fase III conhecida como avaliação do tratamento em escala total e fase IV conhecida como vigilância pós-marketing. Após resultados satisfatórios na fase III, o medicamento pode ser aprovado pelas entidades regulatórias do país.

Segue abaixo a descrição de cada fase de um estudo clínico.

8.2.1 Fase I

O objetivo principal desta fase é avaliar a segurança do fármaco que está sendo testado pela primeira vez em seres humanos. Nesta fase, o fármaco é testado em doses crescentes, geralmente em pequenos grupos de voluntários sadios (10 a 30 pessoas). Dependendo do fármaco estudado, os pacientes não precisam necessariamente ser sadios. Em oncologia, especialmente, devido ao

grande risco de toxicidade da maioria das drogas, os indivíduos voluntários em geral têm neoplasia incurável. No entanto, devem estar necessariamente em boas condições clínicas e com funções orgânicas preservadas. Se o fármaco se mostrar seguro na fase I, pode-se prosseguir para a fase II.

8.2.2 Fase II

Os objetivos desta fase são avaliar a eficácia de um medicamento ou esquema terapêutico (às vezes denominado de estudo fase IIA) ou identificar um tratamento promissor a ser testado em estudos fase III (fase IIB).

De um modo geral, um estudo fase II inclui um número maior de pacientes do que os estudos fase I, mas bem menor do que os de fase III (geralmente 70 a 100 pacientes).

O desenho deste tipo de estudo, classicamente, inclui apenas um grupo terapêutico cujos resultados são comparados com um grupo histórico. Devido à alta probabilidade de resultados falso-positivos (de fato, em oncologia, até 60% dos esquemas considerados promissores em estudos fase II não mostraram superioridade em estudos fase III)⁽¹⁾, ao grande número de novas drogas a serem testadas e aos recursos limitados, foi proposto o desenho denominado estudo fase II randomizado.

Cannistra, em editorial do *Journal of Clinical Oncology* de julho/2009, afirma ser necessária a criação de roteiros para a publicação de estudos fase II semelhantes ao CONSORT para aqueles de fase III⁽²⁾. Neste ínterim, ele propõe algumas orientações para a submissão de artigos naquele periódico.

O referido autor classifica os estudos randomizados de fase II em três grupos principais:

1º - Desenho de seleção randomizada: neste modelo não há comparação com tratamento padrão, mas os pacientes são aleatoriamente designados para dois ou mais grupos experimentais, geralmente avaliando doses diferentes de um mesmo medicamento ou esquemas diversos de administração. O melhor subgrupo é escolhido, baseado em um critério de resposta previamente determinado e sem rigor estatístico para a definição de um resultado inegavelmente superior. O escolhido é, então, encaminhado para estudo de fase III.

2º - Desenho de comparação randomizada: neste modelo há comparação com tratamento padrão ou placebo e é um tipo de estudo que se assemelha aos de fase III. No entanto, em nome de maior agilidade na obtenção de resultados, um número menor de pacientes é incluído e a possibilidade de erro tipo I (falso positivo) é elevado, estando na casa dos 10-20% na maioria dos estudos. Devido, ainda, ao menor número de pacientes, este pequeno subgrupo pode não ser representativo da população alvo, a estimativa do tamanho do efeito pode ficar comprometida por fornecer intervalos de confiança muito amplos e uma avaliação mais aprimorada dos efeitos colaterais pode não ser possível. Por todas estas razões trata-se de estudos para a geração de hipóteses, não servindo para a validação de um novo tratamento. Seu principal objetivo é identificar drogas ou esquemas promissores, com possível alta taxa de sucesso em estudos fase III.

3º - Desenho de interrupção randomizada: neste modelo todos pacientes recebem o tratamento experimental e dependendo da resposta uma atitude é tomada:

- a) pacientes que respondem: o mesmo esquema é mantido;
- b) pacientes que não respondem: o tratamento é interrompido;
- c) pacientes com doença estável: são randomizados para prosseguir com o mesmo tratamento ou receber placebo.

A despeito de todos os cuidados têm sido relatados resultados falso-positivos, em estudos fase II, da ordem de 20% a mais de 40%⁽³⁾.

8.2.3 Fase III

O objetivo desta fase é comparar o novo fármaco com o fármaco ou tratamento padrão existente em um número maior de pacientes (100 a 1.000 pacientes). Nesta fase os estudos são randomizados, ou seja, os pacientes são divididos em dois grupos através de um sorteio. Os grupos desta fase são: controle (recebe o fármaco ou tratamento padrão) e caso ou experimental (recebe o novo fármaco). Os estudos de fase III são realizados algumas vezes para verificar se a combinação de dois fármacos é melhor do que a utilização de um fármaco somente. Estudos desta fase são freqüentemente referidos como *comparative trials* ou *controlled trials*.

Estudos de equivalência, superioridade e de não-inferioridade

Em experimentos clínicos, muitas vezes é de interesse mostrar que a droga não é inferior, é superior ou é equivalente à terapia padrão que tem demonstrado ser eficaz e segura para a indicação. Este objetivo de equivalência em ensaios clínicos não é incomum, principalmente quando o fármaco estudado é considerado menos tóxico, mais fácil de administrar, ou menos dispendioso do que a terapia padrão. No entanto, em Oncologia os estudos de equivalência não são muito utilizados.

Na maioria das vezes, ao compararmos tratamentos, queremos testar se estes são diferentes em relação a alguma variável. Assim, as hipóteses podem ser:

H_0 : Os tratamentos são iguais X H_1 : Os tratamentos são diferentes.

Rejeitar H_0 implica em evidências de que os tratamentos não são similares (aquilo que desejamos mostrar).

Em um teste de equivalência, temos as seguintes hipóteses:

H_0 : A eficácia do novo tratamento está fora do intervalo que representa similaridade clínica.

H_1 : A eficácia do novo tratamento está dentro do intervalo que representa similaridade clínica.

Rejeitar H_0 implica em evidências de que os tratamentos são similares.

Em um teste de superioridade, temos as seguintes hipóteses:

H_0 : A eficácia do novo tratamento está abaixo do limite superior do intervalo que representa similaridade clínica.

H_1 : A eficácia do novo tratamento está acima do limite superior do intervalo que representa similaridade clínica.

Rejeitar H_0 implica em evidências de que o novo tratamento é superior ao padrão.

Em um teste de não-inferioridade, temos as seguintes hipóteses:

H_0 : A eficácia do novo tratamento está abaixo do limite inferior do intervalo que representa similaridade clínica.

H_1 : A eficácia do novo tratamento está acima do limite inferior do intervalo que representa similaridade clínica.

Neste caso, rejeitar H_0 implica em evidências de que o novo tratamento é não inferior ao padrão.

Para os testes de equivalência, não-inferioridade ou superioridade, deve-se estabelecer um valor que represente uma diferença clinicamente importante, chamada de Δ .

Passo-a-passo do teste de equivalência:

1) Estabelecer a diferença clinicamente importante (Δ);

2) Estabelecer o par de hipóteses H_0 e H_1 :

$H_0: \delta \leq -\Delta$ ou $\delta \geq \Delta$ (A diferença está fora do intervalo considerado clinicamente importante)

$H_1: -\Delta < \delta < \Delta$ (A diferença está dentro do intervalo considerado clinicamente importante)

Onde δ é a diferença populacional entre os tratamentos;

3) Escolher α ;

4) Observar o valor crítico $t_{(1-\alpha)}$ na tabela apropriada;

5) Calcular a estatística:

$$t = \frac{\Delta - d}{s}$$

onde d é a diferença amostral entre os tratamentos e S é o desvio padrão;

6) Rejeitar H_0 se o valor da estatística calculada for maior do que o valor crítico da tabela.

Passo-a-passo do teste de superioridade:

1) Estabelecer a diferença clinicamente importante (Δ);

2) Estabelecer o par de hipóteses H_0 e H_1 :

$H_0: \delta \leq \Delta$ (A diferença é menor ou igual à clinicamente importante)

$H_1: \delta > \Delta$ (A diferença é maior do que a máxima clinicamente importante);

3) Escolher α ;

4) Observar o valor crítico $t_{(1-\alpha)}$ na tabela apropriada;

5) Calcular a estatística:

$$t = \frac{\Delta - d}{s}$$

6) Rejeitar H_0 se o valor da estatística calculada for maior do que o valor crítico da tabela.

Passo-a-passo do teste de não-inferioridade:

1) Estabelecer a diferença clinicamente importante (Δ);

2) Estabelecer o par de hipóteses H_0 e H_1 :

$H_0: \delta \leq -\Delta$ (A diferença é menor ou igual à mínima clinicamente importante)

$H_1: \delta > -\Delta$ (A diferença é maior do que a mínima clinicamente importante);

3) Escolher α ;

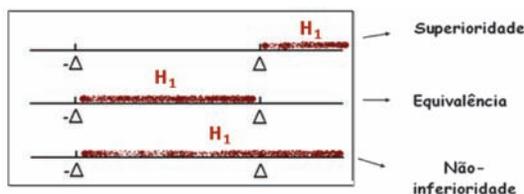
4) Observar o valor crítico $t_{(1-\alpha)}$ na tabela apropriada;

5) Calcular a estatística:

$$t = \frac{\Delta - d}{s}$$

6) Rejeitar H_0 se o valor da estatística calculada for maior do que o valor crítico da tabela.

Resumo das hipóteses alternativas dos testes de equivalência, superioridade e não-inferioridade:



Exemplo (Teste de equivalência): Um método de medição do índice cardíaco é a termo-diluição (TD), em que é colocado um cateter no coração. Uma proposta de método não invasivo é a bioimpedância (BI) em que um instrumento unido ao paciente pela pele, indica o índice cardíaco através de ligações elétricas. BI é clinicamente útil, se ficar provado que é equivalente a TD.

Para julgar que BI é equivalente a TD, foi estabelecido que sua média deve estar dentro de 20% da média de TD, que é conhecida a partir de repetidos experimentos como sendo igual a 2,75 L./min./m². Calculando 20% de 2,75, temos que $\Delta = 0,55$.

Denominando $\delta = \mu_{TD} - \mu_{BI}$ (diferença entre as médias), como BI não pode ser nem superior e nem inferior a TD, precisa-se de duas faces do teste bilateral:

$$H_0: \delta \leq -0,55 \text{ ou } \delta \geq 0,55 \quad X \quad H_1: -0,55 < \delta < 0,55.$$

Em 96 pacientes estudados, a média para BI foi de 2,68 L./min./m². Podemos, então, calcular a estimativa de Δ (d): $d = 2,75 - 2,68 \Rightarrow d = 0,07$, assim como a estatística apropriada, $t = 18,1$ (aproximação para a distribuição *t-Student*, considerando o desvio padrão de 0,0265):

$$t = (\Delta - d) / s = (0,55 - 0,07) / 0,0265 = 18,1$$

Estabelecendo $\alpha = 5\%$, temos o valor de 1,66 para $t_{0,95}$. Como $t = 18,1$ é maior do que $t_{0,95}$, rejeita-se H_0 ao nível de significância de 5%, isto é, há evidências para aceitar a equivalência entre os métodos.

8.2.4 Fase IV

Nesta fase os estudos são realizados para se confirmar que os resultados obtidos na fase III são aplicáveis em uma grande população doente, pois aqui o fármaco já foi aprovado para ser comercializado. A vantagem dos estudos desta fase é que eles permitem acompanhar os efeitos dos medicamentos em longo prazo e em grandes amostras, permitindo achados relevantes para novas indicações do fármaco.

8.3. Avaliação da qualidade do experimento clínico

De acordo com Carneiro⁽⁴⁾, para avaliar a qualidade de um experimento clínico, deve-se verificar uma série de questões com relação à validade, importância e aplicabilidade dos resultados.

Validade dos resultados:

- 1) Verificar se a quantidade de indivíduos com a característica ou doença de interesse foi bem definida, isto é, se a amostra é representativa da população em geral.
- 2) Verificar se os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros.
- 3) Verificar se o diagnóstico da doença estava bem caracterizado, pois a definição precisa do diagnóstico é de fundamental importância nos ensaios clínicos. Se existir alguma incerteza sobre o diagnóstico, esta deverá sempre ser claramente indicada.
- 4) Verificar se os indivíduos doentes foram aleatorizados, pois em um experimento clínico válido, os doentes devem ser distribuídos nos grupos de análises (experimentais e controles) com base num processo aleatório imprevisível. A principal vantagem da aleatorização é a distribuição dos fatores de confundimento desconhecidos.
- 5) Verificar se o método de aleatorização foi explicado, pois qualquer que seja o seu tipo, o método de aleatorização deve sempre ser descrito.
- 6) Verificar se a distribuição foi ocultada. Após uma aleatorização bem sucedida torna-se necessário garantir que a distribuição dos doentes nos grupos para os quais foram inicialmente aleatorizados seja feita sem erros.

7) Verificar se os indivíduos doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (análise por intenção-de-tratamento ou intention-to-treat analysis).

8) Verificar se o tamanho da amostra foi estatisticamente calculado, pois o tamanho de uma amostra de um experimento clínico não pode ser definido de qualquer maneira. Deve ser calculado com rigor, para que o estudo possa provar o que se propôs e, se o resultado final for negativo, não ter sido por um problema de insuficiência de amostragem. Os fatores levados em consideração no cálculo da amostra são: a porcentagem de resultados esperados em cada grupo, o erro tipo I (nível de significância, α), o erro tipo II e, para resultados contínuos, a média e o desvio padrão.

9) Verificar se os indivíduos doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos, pois os grupos devem ser iguais com relação às características demográficas, clínicas, laboratoriais, etc. Porém, mesmo com uma aleatorização competentemente desenhada e implementada, pode acontecer que os grupos não estejam equilibrados. Neste caso, deve-se analisar se as diferenças são suficientemente importantes para anular os resultados ou se, pelo contrário, não influenciam a alocação de causalidade dos resultados.

10) Verificar se, com exceção do tratamento em estudo, todos os indivíduos doentes foram tratados da mesma maneira.

11) Verificar se foi ocultado aos indivíduos doentes o grupo a que pertenciam, isto é, o estudo foi cego.

12) Verificar se foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo, pois os investigadores não devem saber quais tratamentos administram para cada grupo para evitar o viés de performance. Muitas vezes o conhecimento prévio de qual tratamento o doente irá receber, altera o comportamento do investigador responsável pela condução do estudo. Quando pacientes e investigadores não sabem qual o tratamento recebido por cada grupo, o estudo é chamado duplo cego.

13) Verificar se foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo, principalmente se a interpretação sobre a evolução dos resultados for subjetiva; neste caso os analisadores de resultados não poderão saber a qual grupo cada doente pertencia.

14) Verificar se o seguimento (*follow-up*) final foi superior a 80%. É inevitável que alguns doentes não terminem o estudo, especialmente se sua duração for longa. Se o número dos que saem é muito elevado, isto constitui um problema, já que se sabe que os doentes que saem têm um prognóstico diferente dos que permanecem no estudo. Se as razões de abandono não se relacionarem com o prognóstico, então estas saídas poderão não influenciar os resultados.

Importância dos resultados:

15) Verificar se a dimensão do efeito terapêutico foi importante. Na definição da importância dos resultados, existe uma distinção entre a significância estatística e a relevância clínica. Pode existir um resultado estatisticamente significativo cuja diferença absoluta seja tão pequena que não tenha relevância clínica.

16) Verificar se a estimativa do efeito é suficientemente precisa. Para determinar a precisão dos resultados é calculado o intervalo de confiança, isto é, o intervalo dentro do qual se espera que o valor real de uma medida estatística se situe, e que define o nível de confiança respectivo. Quanto menor for o intervalo de confiança, mais precisos são os resultados.

17) Verificar se esse efeito tem importância clínica.

Aplicabilidade dos resultados:

18) Verificar se os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual.

19) Verificar se foram considerados todos os resultados clínicos importantes.

20) Verificar se os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação.

Concluindo, os experimentos clínicos, como instrumentos de determinação do benefício e risco de intervenções terapêuticas (farmacológicas ou outras), constituem peças de evidência absolutamente fundamentais para a prática clínica, necessitando, portanto, de uma abordagem sistematizada da sua qualidade metodológica e prática. O esquema proposto por Carneiro⁽⁴⁾, apresentado acima, poderá ser de grande utilidade para análise e aplicação dos dados da investigação terapêutica.

Referências

1. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*. 2004 Aug;3(8):711-5.
2. Cannistra SA. Phase II trials in journal of clinical oncology. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3073-6.
3. Lee JJ, Feng L. Randomized phase II designs in cancer clinical trials: current status and future directions. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4450-7. Review.
4. Carneiro AV. Como avaliar a investigação clínica. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *J Port Gastreterol*. 2008;15(1):30-6.
5. Bussab, W. O.; Morettin, P. A., *Estatística Básica*. 5ed. São Paulo: Saraiva, 2003.
6. Fonseca JS, Martins GA. *Curso de Estatística*. 3ed. São Paulo: Atlas, 1982.
7. Pagano M. Gauvreau K. *Princípios de Bioestatística*. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004.
8. Triola MF. *Introdução à Estatística*. 10 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008.

