

## ENSAIOS CLÍNICOS: QUAL A SUA IMPORTÂNCIA NA PANDEMIA PELO NOVO CORONAVÍRUS?

### INTRODUÇÃO

Com o advento da pandemia do novo coronavírus pelo mundo, muitos acabam se perguntando o porquê de tanta demora na aprovação de um medicamento ou vacina contra esse vírus. Um importante motivo para essa situação é a necessidade de uma comprovação científica da eficácia e segurança do medicamento ou vacina testada. Os ensaios clínicos são fundamentais quando se deseja aprovar um fármaco e quando ele sofre repocicionamento, ou seja, passa a ser usado para uma indicação diferente da sua.

### ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Ensaio clínico pode ser entendido como uma forma de avaliar a eficácia e segurança de intervenções (vacinas, medicamentos) ou procedimentos realizados em humanos. Essa denominação engloba estudos que tenham ou não um grupo controle, randomização (ou aleatorização) e avaliação cega. Geralmente um ensaio clínico pode ser dividido em 4 fases, tal divisão visa a busca de evidências que possam comprovar que o produto analisado é eficiente e seguro. É importante salientar que, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável por regulamentar esses estudos.

Os estudos clínicos apresentam critérios rígidos e são feitos sob circunstâncias controladas, tendo como objetivo a condução de um tratamento para modificar um processo de doença. Esse tratamento pode ser clínico, cirúrgico ou algo menos direto. Nesses estudos o grupo experimental é exposto a uma intervenção que se acredita ser melhor do que o tratamento disponível enquanto que o controle é exposto a um tratamento diferenciado (tratamento convencional ou placebo, quando não há nenhum tratamento definido para a situação em questão), levando a uma comparação entre os dois grupos ao final do estudo.

**Intervenções, Tratamentos e Desfechos:** O estudo se inicia com o detalhamento sobre as intervenções e tratamentos já estabelecidos, para os grupos participantes do ensaio, o que é feito de uma forma simples e que permite um melhor entendimento por parte dos participantes. No projeto do ensaio clínico deve haver um detalhamento sobre os desfechos esperados, onde esse desfecho pode ser clínico (evento de ocorrência mais importante do ensaio) ou substituto (medidas clínicas e/ ou laboratoriais usadas para predizer o evento clínico).

**Critérios de Escolha dos Pacientes:** Outro ponto importante é a escolha de quem vai participar desse estudo, com a criação de critérios de inclusão e exclusão. Esses critérios são baseados geralmente de acordo com o objetivo do estudo, com suporte na literatura ou devidamente justificados. Além disso, esses critérios auxiliam na definição da população na qual a intervenção será estudada. Os critérios de inclusão incluem tipicamente o grupo etário dos doentes, sexo, o diagnóstico clínico e a presença de comorbidades. Os critérios de exclusão definem características dos doentes que impedem, por questões de segurança, a sua inclusão no estudo (por exemplo existência de insuficiência renal, idade superior a 75 anos, alergias conhecidas, etc.).

**Grupo Controle:** Ele tem que ser comparável ao grupo experimental em todos os aspectos sendo a distribuição aleatória dos sujeitos a melhor forma de promover isso. Seu tratamento deve ser semelhante ao tratamento do grupo experimental mesmo que essa semelhança seja artificial, ou então na inexistência de um tratamento atual disponível, esse grupo pode ser tratado por placebo.

**Consentimento dos Participantes:** Também é necessário que os participantes assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no qual o paciente deixa bem claro o seu desejo e permissão para participar do estudo. Nesse documento há informações sobre o experimento abordando desde os benefícios e possíveis riscos do experimento até como ocorrerão todos os procedimentos que serão realizados. Também deve deixar bem claro que a participação não é obrigatória e sua desistência

logo após o início do estudo não acarretará em prejuízo para o participante. Esses termos devem ter uma linguagem acessível e clara, permitindo assim o total entendimento acerca do estudo.

## ESTUDOS CEGOS

Os ensaios clínicos, sempre que possível, devem ser realizados “as cegas” ou com cegamento, que é quando o participante e/ou pesquisador não sabem para qual grupo o participante foi alocado. O cegamento protege os estudos de efeitos subconscientes que podem gerar alterações nas percepções de sintomas pelos pacientes, bem como na avaliação dos pacientes pelo médico que o acompanha, o que acaba gerando erros de conclusão do estudo. Porém esse cegamento se torna impossível em alguns processos, como por exemplo em cirurgias, e o profissional acaba tendo o conhecimento sobre o procedimento que cada paciente foi submetido, o que pode gerar problemas no desfecho do estudo como foi dito acima.

## RANDOMIZAÇÃO

Os estudos randomizados são aqueles onde há uma alocação aleatória dos participantes do estudo, ou seja, os pacientes são distribuídos de forma aleatória entre os grupos de estudo. Outro ponto importante é que os estudos randomizados são considerados padrão-ouro isso porque possibilita avaliar a diferença entre os tratamentos de forma imparcial, facilita o cegamento do tipo de tratamento alocado e possibilita o uso de testes estatísticos. A randomização também ajuda na redução das fontes de viés em comparação aos estudos não randomizados, o que significa dizer que a randomização ajuda a diminuir possíveis problemas na hora de comparar os tratamentos

A randomização pode ser obtida de diversas maneiras sendo assim dividida em: randomização em blocos, randomização em estratos e minimização, entre outras. Cada uma dessas possuem características próprias e diferentes de proporcionar a randomização ao estudo.

## ADESÃO AO PROTOCOLO

A adesão do paciente ao protocolo é outro ponto importante para que haja bons resultados, essa adesão pode ser melhorada com medidas simples como por exemplo a simplificação da intervenção, o que diminui o incômodo que aquela intervenção pode causar no paciente. Além disso, períodos de pré-ensaio podem também ser realizados a fim de proporcionar uma maior adesão.

## CLASSIFICAÇÃO DOS ENSAIOS

Cada um desses estudos pode ser caracterizado como ensaio epidemiológico e são classificados como sendo ensaios clínicos, de campo ou comunitário.

- **Ensaio clínico:** são aqueles com pacientes que possuem uma determinada doença, e visam na grande maioria das vezes ver a eficácia de determinados tratamentos através da cura potencial da doença ou de uma melhora clínica do paciente.
- **Ensaio de campo:** são aqueles onde os pacientes não possuem a doença, mas estão sob risco de desenvolvê-la, sendo o seu foco o estágio inicial ou a prevenção da doença, são estudos mais caros devido ao grande número de pacientes necessários, um exemplo desse tipo de ensaio

foi o realizado para testar a vacina salk, para prevenção da poliomielite.

- Ensaio de intervenção comunitária pode ser entendido como uma extensão do ensaio de campo, a diferença é que agora a comunidade receberá o tratamento, sendo assim é interessante que um número considerável de comunidades participe do estudo.

## FASES DO ENSAIO CLÍNICO

O objetivo de realizar um estudo clínico é fazer uma avaliação dos efeitos adversos, para saber se eles são toleráveis e se os benefícios que o medicamento vai trazer superam os danos que esse pode causar no organismo, uma vez que se os danos forem maiores que os benefícios, é necessário repensar a liberação desse medicamento. Além disso, na ocorrência de efeitos adversos graves o ensaio clínico pode vir a ser interrompido.

O estudo é dividido em clínico e pré-clínico, em que no primeiro é realizada uma avaliação toxicológica usando modelos animais de pelo menos três espécies distintas, sendo uma não roedora e envolvendo machos e fêmeas. A parte clínica é realizada com seres humanos e é subdividida em 4 fases (I, II, III e IV) que são sucessivas e escalonadas.

**Fase I:** É a primeira fase que envolve teste de um novo princípio ativo ou formulação de uma substância nos seres humanos. Essa fase tem como objetivo determinar as atividades farmacológica e metabólica da nova substância em humanos e estabelecer uma evolução preliminar da segurança e tolerabilidade. Para isso é utilizado um pequeno grupo de participantes sadios. Importante enfatizar que é necessário que a dose máxima a ser administrada seja 1/10 da dose considerada segura e que um participante

não receba mais de três doses do fármaco. Dependendo do objetivo do estudo, essa fase pode ser feita com grupos específicos como pacientes oncológicos, psiquiátricos e outros.

**Fase II:** Nessa fase participarão voluntários que tem a doença ou condição para qual o procedimento está sendo estudado. É nela que vão ser determinados os intervalos de dosagem e doses que vão ser avaliados na fase III, podendo começar, também, a observar a ocorrência de efeitos adversos. Essa fase é subdividida em 2a e 2b. Os testes realizados na 2a são com um pequeno número de pessoas, em que se utilizam doses já testadas como seguras no estudo de Fase I. Já os da fase 2b, são conduzidos com amostras maiores de pacientes, com critérios de inclusão definidos, quando comparados aos estudos de fase I, visando estabelecer as doses que poderão ser usadas na fase III.

**Fase III:** Essa fase tem como função comprovar a eficácia do medicamento e monitorar as reações adversas. Como uma fase depende da outra para ser feita, para que essa fase seja realizada com êxito, é imprescindível que nas fases I e II tenha sido evidenciado de forma clara, quais são os riscos associados ao novo fármaco e o seu efeito potencial. Essa fase pode ainda ser subdividida em 3a e 3b, na qual a primeira vai realizar testes que avaliem a eficácia da dose já testada nas fases anteriores, já a segunda tem como objetivo inserir mais pessoas no estudo ou ampliar o tempo de observação dos efeitos adversos da substância teste. Essa fase é feita com centenas a milhares de pessoas, que são divididas em dois grupos, que são comparados entre si. Em um dos grupos os voluntários irão receber o tratamento com a nova substância e no outro grupo, que é chamado de controle, os voluntários irão receber o tratamento que é

reconhecido como padrão. No caso de não existir um tratamento padrão, vai ser utilizado um grupo placebo, como controle.

**Fase IV:** Essa fase acontece depois que o medicamento é liberado no mercado. Ensaio de Fase IV buscam confirmar o valor terapêutico do medicamento em grandes grupos de pacientes que utilizam este produto, em situações bem menos controladas que aquela encontrada na fase III. Um grande número de pessoas é acompanhado para detectar a incidência de reações adversas que são conhecidas ou não, sendo conhecida como fase da farmacovigilância. É também avaliada a toxicidade e as estratégias de tratamento, incluindo as interações medicamentosas e a segurança de uso.

## TIPOS DE DELINEAMENTO

Outra característica importante desses estudos experimentais é que estes podem seguir diferentes delineamentos, os quais possuem características e metodologia própria. Um desses delineamentos e o mais comum, é o de grupos paralelos onde cada paciente recebe apenas um tratamento durante todo o estudo e então os grupos, experimental e controle, são comparados simultaneamente. Uma das vantagens desse tipo de estudo é que não são suscetíveis ao efeito do tempo. Já no ensaio crossover (grupos cruzados) todos os tratamentos são dados ao paciente de maneira aleatória, entretanto é necessário um período de transição (wash-out), entre um tratamento (experimental ou controle) e o outro a fim de se evitar os efeitos de um tratamento sobre o outro

(carry-over). Nessa situação o paciente então passa a ser o seu próprio controle, ou seja temos uma comparação intra-sujeito que é a principal vantagem desse estudo, porém esse tipo de estudo é passível de tendências sazonais que podem interferir no resultado. No delineamento pareado ocorre a escolha de pares de pacientes que apresentam características semelhantes, esse tipo de delineamento é semelhante ao que ocorre no paralelo, pois os tratamentos são estudados simultaneamente. No delineamento sequencial o que temos é o acompanhamento dos grupos até que haja um grupo com claros benefícios ou até que os dois grupos não apresentem diferenças, é geralmente usado quando se tem a necessidade de resultados rápidos, há uma considerável semelhança entre esse delineamento e o paralelo. No fatorial várias condições são comparadas ao mesmo tempo e cada sujeito é submetido a uma combinação delas. Esse é o tipo de delineamento mais apropriado quando se deseja investigar a interação entre essas diferentes condições.

## ANÁLISE DAS ESTATÍSTICAS

Ao final de todo o estudo devem ocorrer as análises estatísticas para poder gerar uma maior compreensão dos dados obtidos durante o estudo. A escolha de como será feita a análise dos dados de um determinado estudo é feito de forma minuciosa e intimamente relacionado com as características próprias que cada estudo possui. Um desses modelos estatísticos é MLG (modelos lineares generalizados), em inglês abreviado por GLM, que consegue abranger uma série de análises que modelam diferentes tipos de desfechos. Entretanto o que se nota é que os ensaios clínicos randomizados apresentam mais de uma maneira de analisar os seus dados, em alguns casos se faz necessário a utilização de modelos

como o EEG

(equações de estimativas generalizadas), abreviado em inglês como GEE, que é um dos modelos do GLM.

## TAMANHO DAS AMOSTRAS

O tamanho amostral, ou seja, o número de pessoas que participarão do estudo é um fator determinante na hora de aprovar ou não um estudo. A escolha da quantidade de pessoas necessárias para um estudo depende de algumas fatores dentre eles os principais são três: a menor diferença esperada no desfecho de interesse entre os tratamentos, o nível de significância, que é a probabilidade de detectar uma diferença que na verdade não existe e do poder do estudo. Sendo assim o número de voluntários para um estudo deve ser decidido de acordo com a necessidade de conferir uma capacidade estatística de detectar uma diferença clinicamente relevante entre os grupos.

## CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos são de extrema importância, visto que um medicamento apenas pode ser lançado no mercado se esse passar pelos ensaios clínicos. Para se fazer uma análise de estudos, é necessário que o mesmo apresente informações claras e completas. Entretanto, alguns ensaios clínicos realizados acabam perdendo sua qualidade e consequente confiabilidade, uma vez que os autores, infelizmente, deixam de relatar algumas informações importantes para a compreensão do estudo. Em situações como essa, pode se recorrer a CONSORT (Consolidated Standards Of Reporting Trials).

Esse é um acrônimo para os padrões que abrangem várias iniciativas desenvolvidas pelo Grupo CONSORT para aliviar os problemas decorrentes de relatórios inadequados de ensaios clínicos randomizados. A recomendação do CONSORT é que o estudo tenha um conjunto mínimo de evidências a serem relatadas.

Para que o estudo esteja com qualidade e de forma adequada, faz-se necessário o pesquisador descrever a fase que está sendo estudada, o delineamento adotado, o tamanho da amostra usada, a preparação e análise dos dados, além de relatar informações pertinentes para o estudo. Isso tudo deve ser feito visando deixar o estudo de uma forma mais detalhada e transparente.

Esses estudos são importantíssimos, uma vez que os medicamentos que tenham sido submetidos a todas as exigências decorrentes do processo de avaliação através de ensaios clínicos podem ter sua eficácia e segurança estabelecidas para serem usados em humanos, conforme a finalidade terapêutica para a qual foram estudados. Desta forma, mesmo em tempos de pandemia de covid-19 todas essas etapas e detalhes que envolvem a realização de um ensaio clínico devem ser rigorosamente seguidas.

## REFERÊNCIAS

MANCUSO, Aline Castello Branco et al. Os principais delineamentos na Epidemiologia: ensaios clínicos (parte I). Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 33, no. 3-4 (2013), p. 286-294, 2013.

GUIMARÃES, Luciano Santos Pinto et al. Os principais delineamentos na Epidemiologia–Ensaio Clínicos (Parte II). Clinical & Biomedical Research, v. 33, n. 3/4, 2013.

SCARIOT, Márcia; PEREIRA, MAURÍCIO GOMES. Ensaio clínicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília Méd, v. 48, n. 3, p. 239-45, 2001.

## EQUIPE

Alberto de Macedo Freire Neto e Ana Caroline Moreno de Oliveira – Estagiários CIM/UFC

Farm. Msc. Ana Cláudia de Brito Passos

Profa. Dra. Mirian Parente Monteiro