

DESFECHOS INTERMEDIÁRIOS E FINAIS UTILIZADOS EM DIFERENTES DESENHOS DE PESQUISA CLÍNICA

Roberto A. Rached | Maria Cristina Marino de Oliveira | Roberto Del Valhe Abi Rached
Elaine Rahal Rodas Messias | Cyrillo Cavalheiro Filho

PONTOS-CHAVE PONTOS-CHAVE PONTOS-CHAVE PONTOS-CHAVE PONTOS-CHAVE PONTOS-CHAVE PONTOS-CHAVE

- 1 Os desfechos são "variáveis-resposta" utilizados em pesquisa clínica para avaliar, principalmente, a eficácia e a segurança de um medicamento ou procedimento terapêutico em desenvolvimento.
- 2 Eles são constituídos de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais qualitativos ou quantitativos e, também, podem ser denominados de *endpoints* ou *outcomes*.
- 3 Os desfechos são estratificados em intermediários (*surrogate endpoints*) ou finais (*endpoints* principais). Neste livro, utilizaremos os termos *desfecho final*, para o de maior impacto, e *desfecho intermediário* para o intermediário.
- 4 Em concordância com a fase e os objetivos de um estudo clínico, os desfechos deverão ser selecionados e estabelecidos em cada desenho metodológico para atingir as conclusões do trabalho.

Antes de iniciar a descrição das características dos desfechos e dos recursos para selecionar o desfecho mais adequado para cada ensaio clínico, descreveremos alguns conceitos básicos em pesquisa clínica para fundamentar a escolha do desfecho/*endpoint*.

A pesquisa clínica é o mais importante instrumento para aproximar-se da verdade dos fatos, devendo obedecer aos mais rígidos critérios éticos e morais, respeitar os di-

reitos individuais e fornecer resultados válidos para determinada época, país e paciente. Ela utiliza protocolos de estudo como ferramenta para padronizar as atividades de um projeto. Em razão dos objetivos de cada projeto, o autor seleciona e estabelece um desenho metodológico mais adequado para atingi-los e responder às questões mais importantes. Entre os conceitos básicos do desenho metodológico, pode-se destacar a

tudadas em animais de experimentação. Essa fase busca informações preliminares sobre a atividade farmacológica e os aspectos de toxicidade e segurança. Mais de 90% das moléculas estudadas não demonstram atividade farmacológica ou boa segurança, tendo seu desenvolvimento muitas vezes interrompido. Somente aquelas com atividade farmacológica específica e perfil de toxicidade aceitável poderão ser avaliadas em estudos clínicos, isto é, em humanos.

- 2 **estudo clínico – fase I:** trata-se do primeiro estudo em humanos. As moléculas são estudadas em um pequeno número (20 a 50) de voluntários, geralmente saudáveis, com o objetivo de avaliar o novo princípio ativo ou a nova formulação. Esses estudos fornecem informações iniciais de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica.
- 3 **estudo clínico – fase II:** são estudados pacientes afetados com a doença para a qual o medicamento pesquisado deverá ser indicado. Trata-se de um estudo realizado em uma pequena quantidade de pacientes (100 a 200); objetiva avaliar a eficácia e a segurança de curto prazo, compara diferentes doses e formulações e define dose para futuros estudos de fase III.
- 4 **estudo clínico – fase III:** são estudos com grande população de pacientes acometidos pela doença para a qual o medicamento deverá ser indicado e, dependendo da questão em estudo, necessitam de um “n” superior a 1.000. Devido ao grande número de pacientes e à necessidade de representatividade entre os diferentes grupos étnicos e culturais, geralmente são estudos internacionais e com múltiplos centros de pesquisa. Nessa fase, os estudos objetivam avaliar

a eficácia e a segurança da dose e da forma de administração do novo medicamento para determinada doença, que serão o principal argumento para a obtenção do seu registro de comercialização em um país ou comunidade. As informações obtidas a partir desses estudos construirão o perfil do novo componente e auxiliarão no estabelecimento da indicação, da contraindicação, dos efeitos colaterais e das precauções de cada medicamento.

- 5 **estudo clínico – fase IV:** esses estudos são realizados após a aprovação do medicamento para comercialização. Eles auxiliam os setores de farmacovigilância das indústrias farmacêuticas, avaliando de forma mais controlada a incidência de reações adversas pouco frequentes ou não esperadas. Também podem dar suporte às estratégias de *marketing* das indústrias e realizar comparações com os principais produtos competidores. Os estudos de fase IV devem seguir todas as normas éticas exigidas nos estudos de fases I, II e III.⁵

UTILIZAÇÃO DE PLACEBO NA PESQUISA CLÍNICA

Na prática clínica, o placebo, apesar de não apresentar um princípio ativo, pode interferir de forma importante na evolução clínica e, eventualmente, tratar um paciente que não disponha de um tratamento estabelecido para sua condição adversa.⁷ A porcentagem de melhora subjetiva após administração de placebo pode variar entre 6 e 86%, conforme o tipo de afecção que acomete o paciente.

Em pesquisa clínica, o placebo tem a principal função de assegurar seu caráter ce-

go, dando credibilidade aos desfechos utilizados para comparar os diferentes grupos de pacientes. A primeira utilização de placebo para garantir o caráter cego de uma pesquisa clínica foi em 1926, por Amberson e colaboradores, que testaram o valor de um composto do ouro no tratamento da tuberculose. Nesse estudo, os pacientes do grupo-controle receberam uma injeção de água destilada.

Sabe-se que a manutenção do caráter cego das pesquisas de eficácia e segurança de medicamentos tem sido considerada fundamental para evitar a influência consciente ou inconsciente na avaliação da resposta dos grupos em comparação, assim como as distorções nos resultados. Em publicação sobre metodologia científica,⁸ Mário Coutinho destaca a importância do caráter cego da pesquisa. Segue trecho do referido artigo:

O viés de aferição (ou avaliação) se dá quando os métodos de medida diferem entre os grupos. Por exemplo, se o desfecho final a ser avaliado dependesse do julgamento do médico (p. ex., severidade da angina do peito), e este soubesse qual droga teria sido administrada ao paciente, fatores subjetivos poderiam levá-lo a avaliar, de forma distinta, pacientes que receberam, ou não, a droga A.

Para evitar esse viés, o autor sugere a utilização de ensaios clínicos controlados, randomizados e duplos-cegos.

O placebo pode ser utilizado, em determinado grupo de pacientes, como medicação única ou associado à terapia-padrão. Como medicação única, isto é, sem tratamento medicamentoso, pode ser aceitável quando a doença ou a fase da doença investigada não apresentam recomendação para um tratamento-padrão. No entanto, quando a doença investigada dispõe desse

tratamento ou há uma melhor opção terapêutica, a indicação de placebo como medicação única é controversa e discutível, devendo ser analisada com muito critério para preservação dos interesses do paciente.

Outro aspecto polêmico no uso do placebo é sua administração por via parenteral. A via subcutânea é uma forma de administração de placebo bastante utilizada em estudos clínicos. Em decorrência dessa via de administração, vários autores estudam as possíveis complicações causadas por administração subcutânea de substâncias. Os artigos são quase unânimes em concluir que a administração de solução fisiológica por essa via é um procedimento seguro e praticamente não apresentou complicações,⁹ apesar de poder causar um pequeno desconforto local.¹⁰ Diante dessas evidências, a utilização de placebo por via subcutânea com o objetivo de manter o caráter cego da pesquisa e aumentar a credibilidade dos desfechos tem sido aprovada na maior parte dos estudos clínicos.

DESFECHOS (ENDPOINTS/OUTCOMES)

Destacando o que foi descrito no início deste capítulo, os desfechos são variáveis-resposta (achados) que, após sua avaliação, permitem estabelecer um perfil de eficácia e/ou segurança de um medicamento. A frequência e a intensidade de cada desfecho são avaliadas entre os diferentes grupos de pacientes expostos a um tratamento pesquisado e comparadas com a frequência e a intensidade do mesmo desfecho no grupo-controle.

Em situações ideais, os estudos clínicos deveriam utilizar, principalmente, os desfechos finais, que são também os de maior impacto para o paciente ou para a sociedade,

como, por exemplo: morte, acidente vascular encefálico (AVE) ou infarto do miocárdio. Via de regra, esses achados podem levar vários anos para ocorrer, desse modo exigindo estudos com um grande número de pacientes e/ou um tempo de seguimento muito prolongado.¹¹

Visando reduzir o tempo, a complexidade e os custos dos estudos clínicos, sobretudo na fase II e em alguns tipos de fase III, tem-se optado por utilizar os desfechos intermediários (*surrogate endpoints*) de forma ampla e sistemática. Os desfechos finais acabam se restringindo aos estudos de fase III.

Teoricamente, para um desfecho intermediário ser um substituto eficaz do desfecho final, o medicamento testado deve agir e alterar o desfecho intermediário e causar uma alteração proporcional no desfecho final. Na prática, muitas vezes, isso não ocorre.¹² Um exemplo prático bastante discutido é a avaliação do risco cardiovascular de algumas classes de agentes antidiabéticos orais. Nesse caso, parte-se da premissa de que o aumento do nível de glicose no sangue elevaria o risco de eventos cardiovasculares e de morte. Portanto, pode-se deduzir que medicamentos que tenham a capacidade de reduzir o nível de glicose no sangue (desfecho intermediário) teriam, automaticamente, a capacidade de reduzir o risco cardíaco e o risco de morte (desfecho final). Porém, já foi descrito por alguns pesquisadores que certos medicamentos com capacidade de reduzir glicemia acabariam não alterando a sobrevivência ou, em determinados casos, até causariam um "paradoxal" aumento do risco de eventos cardiovasculares e ou de morte.¹³

Diante desse quadro, quando o desfecho intermediário falha na tentativa de prever um desfecho final, acredita-se que o processo da doença afete os achados clínicos por várias vias causais que não a mediada

pelo desfecho intermediário e, nesse caso, a intervenção (medicamento) que o alterou não teria a capacidade de modificar o desfecho final. A Figura 2.1 ilustra as eventuais relações entre o desfecho intermediário e o desfecho final. Na *situação A*: o desfecho intermediário apresenta relação direta com o desfecho final, situação ideal em que o desfecho é adequado e o tratamento testado (intervenção) altera o desfecho intermediário na mesma proporção em que altera o final. Na *situação B*: ocorre falha da relação, o desfecho intermediário não faz parte da via de desenvolvimento da doença. Na *situação C*: falha da relação, existem múltiplas vias de desenvolvimento da doença, e o tratamento testado afeta apenas a via relacionada ao desfecho intermediário. Na *situação D*: falha da relação, o desfecho intermediário não faz parte da via em que o tratamento testado age. Na *situação E*: falha da relação, o tratamento testado tem mecanismo de ação independente no processo da doença, isto é, pode haver uma ação direta favorável ou desfavorável do tratamento testado sobre o desfecho final. Essa situação pode causar um aparente efeito paradoxal do tratamento testado. Nesse caso, o desfecho intermediário aponta para um efeito favorável do tratamento testado, enquanto o final conclui que o tratamento testado não demonstrou um benefício consistente.^{11,14,15}

A Tabela 2.1 mostra exemplos de desfechos intermediários e finais frequentemente utilizados em pesquisa clínica para as diferentes áreas terapêuticas.¹⁵

DESFECHO INTERMEDIÁRIO (SURROGATE ENDPOINT)

Sabe-se que os desfechos intermediários podem apresentar limitações, porém, mesmo

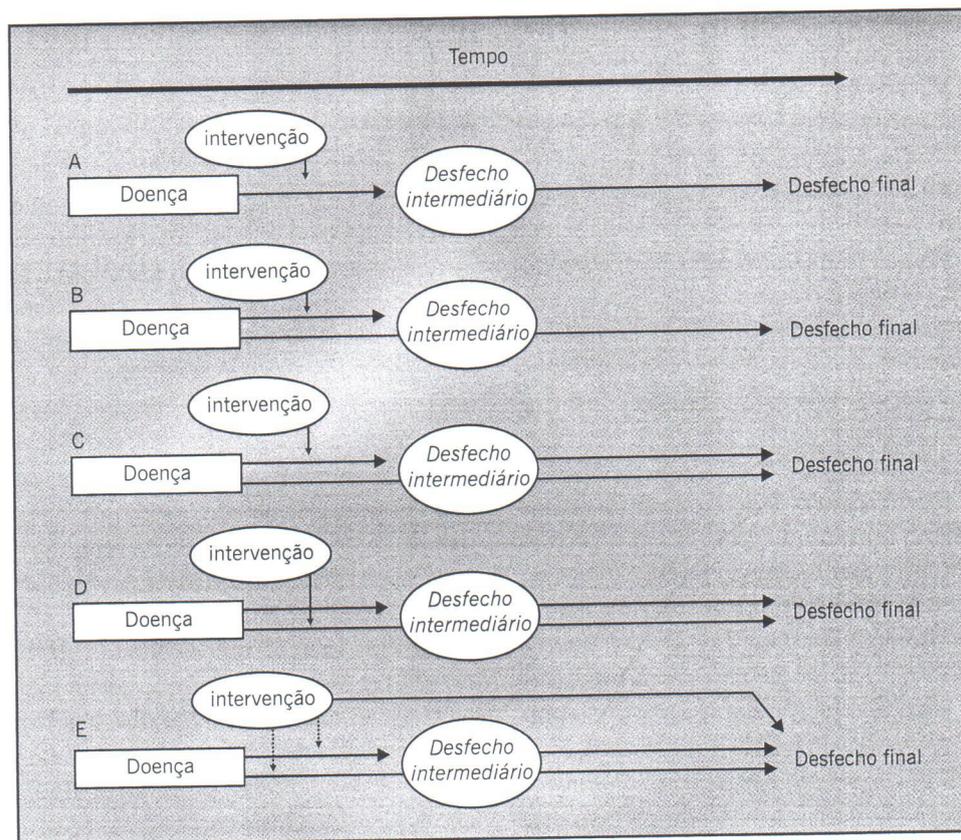


Figura 2.1

Desfecho intermediário (surrogate endpoint). Situação A: o intermediário apresenta relação direta com o desfecho final. Situação B: falha da relação, o desfecho intermediário não faz parte da via de desenvolvimento da doença. Situação C: falha da relação, existem múltiplas vias de desenvolvimento da doença, e a intervenção (tratamento testado) afeta apenas a via relacionada ao desfecho intermediário. Situação D: falha da relação, o desfecho intermediário não faz parte da via em que a intervenção agiu. Situação E: falha da relação, a intervenção tem mecanismo de ação independente no processo da doença (adaptada da referência 11).

diante destas, eles apresentam diversas vantagens e tendem a ser cada vez mais utilizados em estudos clínicos. Entre as vantagens da sua utilização na pesquisa clínica,^{14,16} destacam-se: redução no tamanho da amostra; redução na duração do estudo; avaliação menos invasiva e desconfortável para o sujeito da pesquisa; custos e complexidades menores na avaliação do desfecho, viabili-

zando nova pesquisa clínica e permitindo a inclusão de centros de pesquisa com recursos tecnológicos mais limitados; maior proximidade temporal entre a medicação estudada e a ocorrência do desfecho, sobretudo em doenças de evolução lenta.^{14,16}

O pesquisador deverá estar atento para selecionar um desfecho intermediário que apresente alta correlação com o desfecho

Tabela 2.1

EXEMPLOS DE DESFECHOS FREQUENTEMENTE UTILIZADOS EM PROTOCOLOS DE PESQUISA CLÍNICA

Doença	Desfecho intermediário	Desfecho final
Infecção por HIV	Contagem CD4+	AIDS/morte
Câncer	Redução do tumor	Mortalidade
Glaucoma	Pressão intraocular	Cegueira
Aterosclerose	Pressão arterial Colesterolemia	Infarto cerebral Infarto do miocárdio
Arritmias	Extrassístoles	Morte súbita
Insuficiência cardíaca	Disfunção ventricular	Mortalidade
Diabete	Glicemia/HbA1C	Arteriopatia
Doença óssea	Osteoporose	Fratura

Fonte: adaptada da referência 15.

final, baseando-se, fundamentalmente, nas vias de desenvolvimento da doença. O desfecho intermediário deve ser sensível à terapia avaliada, e esta pode afetar o desfecho final, apresentando uma relação próxima com a "relevância biológica" e o "papel do fator etiológico" da doença.¹⁷ Em estudos dos quais não se conheçam de forma detalhada os mecanismos fisiopatológicos da doença a ser tratada, a utilização de desfecho intermediário pode ser inconveniente.¹⁸

Uma forma mais generalista de classificar os desfechos seria em decorrência do objetivo do estudo. Nesse caso, quando o estudo analisa a influência da ingestão de cálcio na alteração de pressão arterial sistólica, a medida da pressão arterial seria o desfecho final. Esse desenho não permite conclusões consistentes sobre outras ocorrências clínicas mais graves, entre elas, o

AVE. Porém, se o objetivo for avaliar a influência da ingestão de cálcio na prevenção de AVE, o desfecho final considerado seria o próprio AVE, e a medida da pressão arterial seria um desfecho intermediário.¹⁷

DESFECHO INTERMEDIÁRIO EM ESTUDOS CLÍNICOS DE CARDIOLOGIA

A utilização do desfecho intermediário em estudos clínicos de cardiologia apresenta, em essência, as mesmas vantagens e limitações descritas na seção anterior: redução de tempo de estudo, redução do tempo de seguimento dos pacientes, são mensurados ou analisados com mais facilidade do que os desfechos finais; viabilizam estudos clínicos em doenças raras.¹⁷ A Tabela 2.2 demonstra algumas características de estudos que utilizam desfechos finais e intermediários

em cardiologia. É evidente a constatação de que o número de sujeitos incluídos e o tempo de seguimento dos pacientes são expressivamente maiores nos estudos que utilizaram desfechos finais, em relação aos que utilizaram os intermediários.

Na escolha do desfecho intermediário em cardiologia, é preciso levar em consideração que os mais importantes desfechos (infarto do miocárdio e morte) são direta e fortemente influenciados por fatores de risco, como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade, entre outros. Esses fatores de risco, quando passíveis de modificação ou controle medicamentoso, podem ser utilizados como desfechos intermediários. Dessa forma, medicamentos que modifiquem o fator de risco (desfecho intermediário) teriam, algumas vezes, a capacidade de reduzir o poder deletério desse fator de risco e, conseqüentemente, reduzir a chance de desenvolver infarto do miocárdio e/ou morte.¹⁷

Os autores que avaliam o uso de desfechos intermediários em cardiologia concluem que sua utilização deverá ser restrita aos casos com relação direta entre o desfe-

cho intermediário e o desfecho final e também quando os desfechos intermediários apresentarem vantagens consistentes em relação aos finais. Mesmo nesses casos, recomenda-se que os estudos de fase III utilizem um desfecho final como base de decisão.

DESFECHO INTERMEDIÁRIO EM ESTUDOS CLÍNICOS DE CÂNCER

Os estudos clínicos que avaliam novos medicamentos para câncer são bastante complexos, de difícil execução e apresentam situações que dificultam a interpretação dos desfechos. Os desfechos finais, via de regra, não são práticos, têm análise complexa, custosa, invasiva e desconfortável para o paciente.^{12,19}

Em casos de cânceres de evolução lenta, pode levar muitos anos para que os desfechos finais ocorram, tornando-os extremamente longos e custosos. Nesses casos, as conclusões dos estudos levarão anos para serem obtidas e disponibilizadas.

O câncer pode levar à desnutrição. Os testes mais precisos para avaliar a perda de massa muscular são complexos, necessitam de equipamentos caros e requerem longo

Tabela 2.2
ESTUDOS CARDIOVASCULARES TÍPICOS COM DESFECHOS FINAIS EM COMPARAÇÃO COM DESFECHO INTERMEDIÁRIO

Evento	Estudo com desfecho final			Estudo com desfecho intermediário		
	desfecho	"n"	seguimento	desfecho	"n"	seguimento
Infarto do miocárdio	morte	4.000	5 anos	patência coronária	200	90 min
Infarto do miocárdio	morte	4.000	5 anos	fração de ejeção	30	2-4 semanas
AVE	AVE	25.000	5 anos	pressão diastólica	200	1-2 anos

Fonte: adaptada da referência 17.

Tabela 2
TIPOS D

Fase I
Fase I
Fase I
Fase I

Fonte: ad

temp
sa av
basta
cons
(
cer p
chos.
de ris
para
pacie
do m
cons
crian
cho fi
É
ticas
chos
cânc
cânc
do cor
do da
concl
tamar
a esco
substi
a obs

tempo de imobilização do paciente. Para essa avaliação, os dados antropométricos são bastante úteis e práticos, mesmo não sendo considerados desfechos finais.¹²

O hábito de vida do paciente com câncer pode confundir a avaliação dos desfechos. O tabagismo é um importante fator de risco para o câncer de pulmão e, também, para o infarto do miocárdio. Nesse caso, o paciente pode morrer em razão de infarto do miocárdio e não, necessariamente, em consequência da progressão do câncer, criando um viés na interpretação do desfecho final.¹²

É importante ater-se a essas características no momento de selecionar os desfechos mais adequados para cada estudo de câncer. Os desfechos intermediários em câncer geralmente devem ser propostos tendo como base um racional biológico. O estudo da evolução natural de muitos cânceres conclui que eles matam por aumento do seu tamanho. Portanto, uma base biológica para a escolha do desfecho intermediário, em substituição à sobrevida do paciente, seria a observação de redução do tamanho do

câncer.¹² A Tabela 2.3 apresenta as diferentes propostas de desfechos para estudos clínicos em câncer.

DESFECHO INTERMEDIÁRIO EM ESTUDOS CLÍNICOS DE OFTALMOLOGIA

Existem poucos desfechos finais em oftalmologia, sendo que a maioria não envolve a morte do paciente. Um dos principais desfechos finais seria a perda de visão, e esta pode ocorrer por hemorragia, obstrução vascular ou aumento da pressão intraocular.

Sabe-se que a hipertensão arterial sistêmica causa alterações vasculares hipertensivas e aumenta o risco de obstrução vascular (trombose). A alteração vascular hipertensiva, por si só, não causa perda de visão, porém, a hipertensão arterial sistêmica aumenta o risco de obstrução vascular que leva a perda de visão. Portanto, pode-se encontrar uma relação direta entre alterações vasculares hipertensivas e perda de visão. Nesse caso, as alterações vasculares hipertensivas seriam utilizadas como desfecho intermediário.¹⁸

Tabela 2.3

TIPOS DE ESTUDOS CLÍNICOS EM CÂNCER

Fase do estudo	Proposta do estudo	Desfecho escolhido
Fase I	Toxicidade do medicamento; farmacocinética; estabelecer dose máxima tolerada	Intensidade dos eventos adversos; nível do medicamento no organismo
Fase II	Identificar atividade clínica do medicamento	Resposta tumoral
Fase III	Comparar o novo medicamento com o tratamento-padrão	Sobrevida do paciente

Fonte: adaptada da referência 12.

Quando ao aumento da pressão intraocular, esse é um importante fator que leva a lesão do nervo óptico e consequente perda da visão. É importante destacar que o aumento da pressão intraocular não está apenas associado ao aumento do risco de dano ao nervo óptico. Na verdade, esse aumento seria um importante causador direto de dano ao nervo óptico. Portanto, a redução dessa pressão reduziria o dano direto ao nervo óptico. No estudo de medicamento para tratamento do glaucoma e, conseqüentemente, para evitar a perda de visão (desfecho final), tem-se utilizado a medida da pressão intraocular como desfecho intermediário.¹⁸

CONCLUSÃO

Os ensaios clínicos indicados para avaliação terapêutica podem ser definidos, a partir da perspectiva metodológica, como estudos analíticos que utilizam coleta de dados prospectiva. Nesses estudos, a população estudada é selecionada por critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, os pacientes são distribuídos de forma aleatória e um ou mais grupos são expostos ao fator pesquisado, enquanto um grupo será o controle. Quando possível, essa distribuição dos grupos deve ser cega aos sujeitos da pesquisa e aos profissionais envolvidos na coleta dos dados.

Os desfechos (*endpoints*) são variáveis-resposta que possibilitam avaliar a eficácia e ou a segurança de um medicamento. Eles são constituídos de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais qualitativos ou quantitativos. A frequência e a intensidade do desfecho são avaliadas entre os diferentes grupos de pacientes expostos a um tratamento pesquisado e comparadas com o grupo-controle. Os desfechos podem ser estratificados

em intermediários (*surrogate endpoints*) ou finais (*endpoints* principais).

Em situações ideais, os estudos clínicos deveriam utilizar, principalmente, os desfechos finais, que são também os de maior impacto para o paciente ou para a sociedade. Porém, esses desfechos podem apresentar dificuldades e limitações para o pesquisador e/ou para o paciente e, em alguns casos, são substituídos pelos desfechos intermediários com certas vantagens.

No momento de selecionar o desfecho intermediário, deve-se lembrar que a escolha adequada é fundamental para a qualidade e a confiabilidade das conclusões do estudo. A seleção incorreta, sobretudo quando não faz parte da via de ação do medicamento estudado, poderá levar a conclusões de eficácia e segurança expressivamente diferentes do real efeito sobre o desfecho final. Essa ocorrência infeliz pode modificar de forma errônea o curso de desenvolvimento de um novo medicamento, isto é, interromper o estudo de um medicamento que apresenta um bom perfil de eficácia e segurança ou manter o desenvolvimento e até propor o lançamento comercial de um produto que não tem as características de eficácia e segurança necessárias para seu uso clínico.

REFERÊNCIAS

1. Hochman B, Nahas FX, Oliveira-Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. Acta Cir Bras. 2005;20(2 Suppl):10-2.
2. Sackett DL. How to read clinical journals: V: to distinguish useful from useless or even harmful therapy. Can Med Assoc J 1981 May 1;124(9):1156-62.
3. Coutinho ESF, Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(2):146-51.

4. Shuch and bene Oct 4;35'
5. Escoto in rando Cardiol.
6. Brasil I estudos c
7. Martin nica cotic
8. Coutir aplicada : 71(2):109
9. Laurser subcutane buffers. Feb;98(2)
10. Gaze Arendt-T administr: vasomoto: 2006 Oct;
11. Flemit clinical tri 1996 Oct 1