

Estudos Experimentais (de intervenção) Ensaio clínico

Prof. Dra Marisa M. Mussi-Pinhata

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

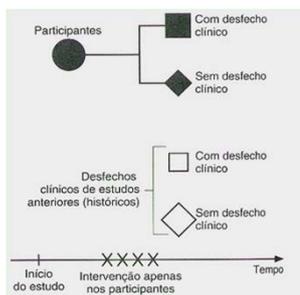
Ensaio clínico "Clinical trials"

Investigação prospectiva do efeito
relativo de uma intervenção
terapêutica ou profilática em
humanos.

Prof. Dra Marisa M. Mussi-Pinhata

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Ensaio clínico com controles externos



Ensaio clínico sem controles

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Tratamento do RN c/ Toxo congênita

Seqüelas severas	Eichenwald, 1960	McAuley, 1994
	101 crianças ≥4 anos	44 crianças 3,4 anos
Deficiência visual	60%	63%
Microcefalia	33%	22%
Convulsões	81%	11%
RDNPM	93%	36%
Deficiência auditiva	15%	0

USO DE
SULFADIAZINA + PIRIMETAMINA

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

POR 1 ANO

Ensaio clínico sem alocação casual (não randomizados)

Sujeitos a várias fontes de vieses (principalmente de seleção e pelas intervenções não serem concomitantes no tempo)

Table 7-1. Results of a Trial of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination: I

	No. of Children	Tuberculosis Deaths	
		No.	%
Vaccinated	445	3	0.67
Controls	545	18	3.30

Data from Levine MI, Sackett MF. Results of BCG immunization in New York City. Am Rev Tuberculosis 53:517-532, 1946.

Table 7-2. Results of a Trial of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination: II

	No. of Children	Tuberculosis Deaths	
		No.	%
Vaccinated	556	8	1.44
Controls	528	8	1.52

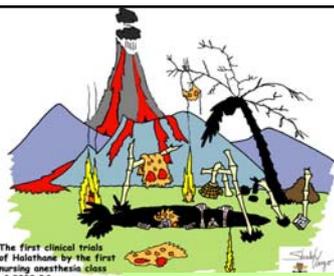
Data from Levine MI, Sackett MF. Results of BCG immunization in New York City. Am Rev Tuberculosis 53:517-532, 1946.

PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Como verificar se o efeito da intervenção foi devido à intervenção ou a uma variedade de condições como simples coincidência, comparações falsas, mudanças espontâneas do curso ou outras causas?



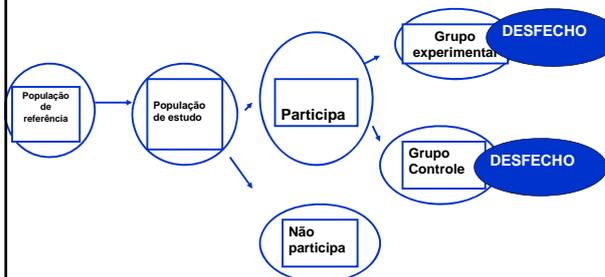
PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP



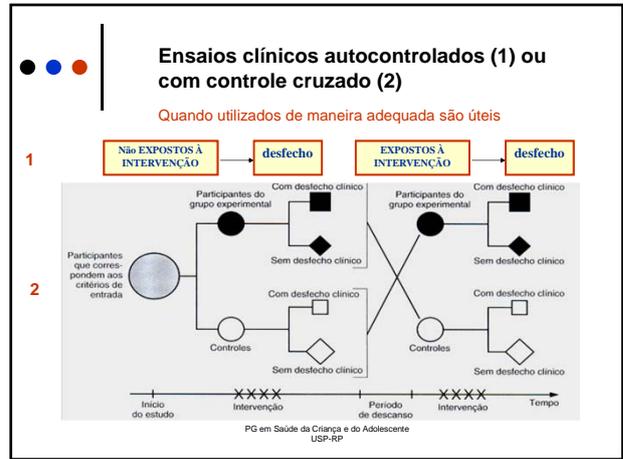
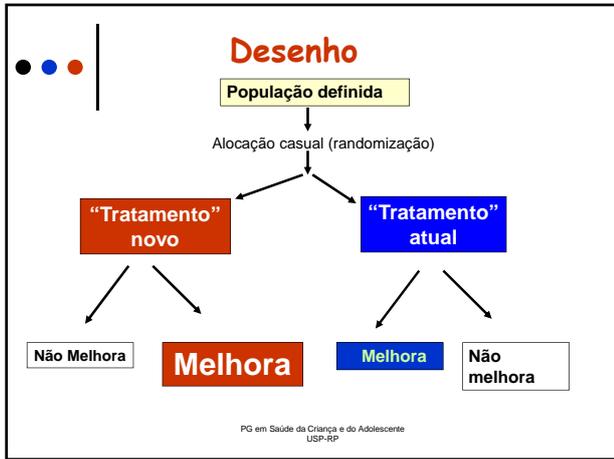
The first clinical trials of Halothane by the first nursing anesthesia class of 3000 BC.

Um ensaio clínico controlado é um estudo de intervenção no qual uma intervenção é aplicada em um grupo de pessoas e o resultado é comparado com um grupo similar, sem a intervenção.

Estudos analíticos experimentais (de intervenção)



PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP



- ## Tipos de estratégias para desenhos de estudos clínicos controlados
- Paralelo
 - Cruzado
 - Fatorial
 - Grupos (cluster)
- PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

- ## Ensaio ideal - Pré-requisitos
- A- Critérios de seleção e inclusão precisos e claros**
 - B- Comparações simultâneas e prospectivas de dois ou mais grupos**
 - C- Intervenção deliberada em um dos grupos**
- PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Ensaio ideal - Pré-requisitos -

D- Os grupos são recrutados a partir de uma combinação de indivíduos HOMOGÊNEOS

E- A alocação para o grupo de estudo ou controle deve ser feita de forma aleatória e probabilística

PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Ensaio ideal - Pré-requisitos - Alocação – Randomização.

O elemento principal é a impossibilidade de predição da próxima alocação



Todos os participantes tem a mesma chance de pertencer a um grupo ou a outro.

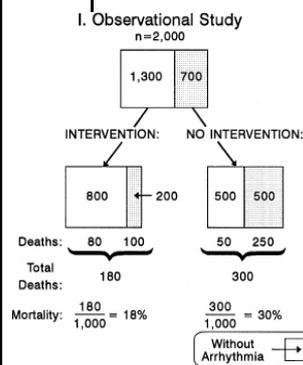
PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Vantagens da alocação casual

- Evita vieses conscientes ou inconscientes dos pesquisadores
- Permite o equilíbrio de fatores prognósticos importantes
- Aumenta a probabilidade de que os grupos sejam comparáveis quanto a características conhecidas ou desconhecidas que também possam influenciar o desfecho em estudo

PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Vantagens da alocação casual



Tipos de randomização

- 1- Simples
- 2- Estratificada
- 3- Por blocos
- 4- Adaptativa

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

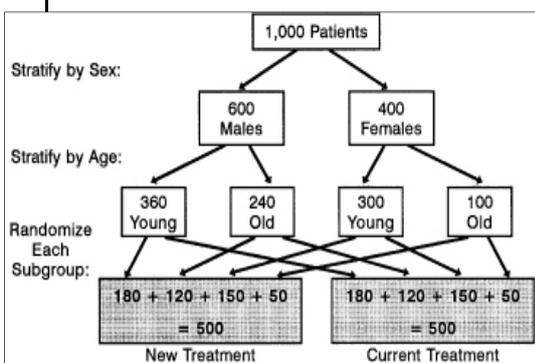
Table 7-3. A Table of Random Numbers

	00-04	05-09	10-14	15-19
00	56348	01458	36236	07253
01	09372	27651	30103	37004
02	44782	54023	61355	71692
03	04383	90952	57204	57810
04	98190	89997	98839	76129
05	16263	35632	88105	59090
06	62032	90741	13468	02647
07	48457	78538	22759	12188
08	36782	06157	73084	48094
09	63302	55103	19703	74741

COMPUTADOR CENTRAL

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Randomização estratificada



PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Ensaio ideal - Pré-requisitos -

F- Mensuração das variáveis da linha de base e do desfecho com a mesma qualidade em ambos os grupos.

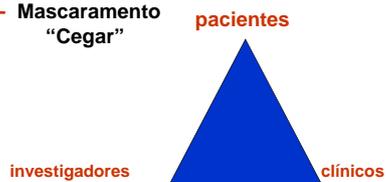
PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Ensaio ideal - Pré-requisitos

G- Intervenção

Os controles recebem a mesma intervenção sob o ponto de vista de aparência, cor, sabor, etc. (evitar efeito Hawthorne)

H- Mascaramento "Cegar"



PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Efeito Hawthorne

Indivíduos participando de um estudo pode melhorar o seu comportamento/desempenho somente por estarem no estudo e não pela intervenção.



PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Ensaio ideal - Mascaramento

Table 7-4. A Randomized Trial of Vitamin C and Placebo for the Common Cold: Results of a Questionnaire Study to Determine Whether Subjects Suspected Which Agent They Had Been Given

Actual Drug	Suspected Drug		Total
	Vitamin C	Placebo	
Vitamin C	40	12	52
Placebo	11	39	50
Total	51	51	102

$P < .001$.
From Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, et al: *Ascorbic acid*[®], for the common cold. JAMA 231(10):1038, 1975. Copyright 1975, American Medical Association.

PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Ensaio ideal - Pré-requisitos -

Seguimento dos participantes



PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

Ensaio ideal - Pré-requisitos -

Como medir aderência?

- Observação direta
- Medidas químicas de níveis de drogas e metabólitos
- Monitores mecânicos ou eletrônicos
- Contagem de drágeas
- Diários do participante

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Quantos participantes são necessários para o meu estudo?



Quantos tijolos são necessários para se construir uma parede?

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Tamanho da amostra

I- O tamanho amostra é suficiente para superar a influência de qualquer chance de erro?

Quatro possibilidades na verificação se os modos de intervenção diferem

- 1- Os tratamentos não diferem e nós concluímos *corretamente* que eles não diferem
- 2- Os tratamentos não diferem *mas* nós concluímos que eles diferem
- 3- Os tratamentos diferem e nós concluímos *corretamente* que eles diferem.
- 4- Os tratamentos diferem *mas* nós concluímos que eles não diferem

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Tamanho da amostra

I- O tamanho amostra é suficiente para superar a influência de qualquer chance de erro?

Duas maneiras de estar errado

- 1- Eu digo *sim* quando deveria dizer *não*
- 2- Eu digo *não* quando deveria dizer *sim*

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Sumário das possibilidades de desfecho de um estudo clínico controlado

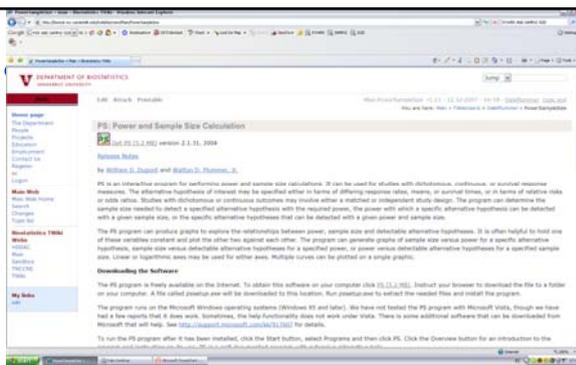
CONCLUSÃO DO ESTUDO	REALIDADE	
	TRATAMENTOS NÃO DIFEREM (H0=verdadeira)	TRATAMENTOS DIFEREM (H0=falsa)
TRATAMENTOS NÃO DIFEREM (não rejeito H0)	Decisão correta	Erro tipo II Prob= β
TRATAMENTOS DIFEREM (rejeito H0)	Erro tipo I Prob= α	Decisão correta (prob= 1- β =poder)

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

O que deve ser especificado para estimarmos o tamanho amostral?

- 1- A diferença de proporção de resposta a ser detectada
- 2- Uma estimativa de resposta em um dos grupos
- 3- O nível de significância (α)
- 4- O valor do poder desejado (1- β)
- 5- Se o teste deve ser uni ou bicaudal
- 6- Conhecer como será analisado o desfecho principal do estudo

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP



<http://biostat.mc.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/PowerSampleSize>

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

J- Ética

- É ético alocar casualmente pacientes?
- É ético deixar um grupo sem tratamento?
- É ético não alocar casualmente os pacientes?
- É ético alocar os pacientes logo após o diagnóstico?

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Ensaio ideal - Pré-requisitos

K- Segurança

Todos os desfechos serão medidos e não somente os de interesse

Monitoramento externo

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Cinco pontos críticos principais da metodologia

1. Os Critérios de seleção
2. A Intervenção
3. A alocação dos indivíduos
4. Acuidade dos indicadores que avaliarão os desfechos principais e todos os demais desfechos
5. Os aspectos éticos

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Modos de analisar/ expressar resultados de estudos clínicos controlados

Risco = incidência / pessoas-ano sob observação

Razão de Riscos = risco relativo

Comparação de curvas de sobrevivência

Número de ptes a tratar para prevenir um desfecho adverso =
 $NNT = 1/(\text{razão no grupo não tratado}) - (\text{razão no grupo tratado})$

Número de ptes a tratar para causar um desfecho adverso =
 $NNH = 1/(\text{razão no grupo tratado}) - (\text{razão no grupo não tratado})$

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

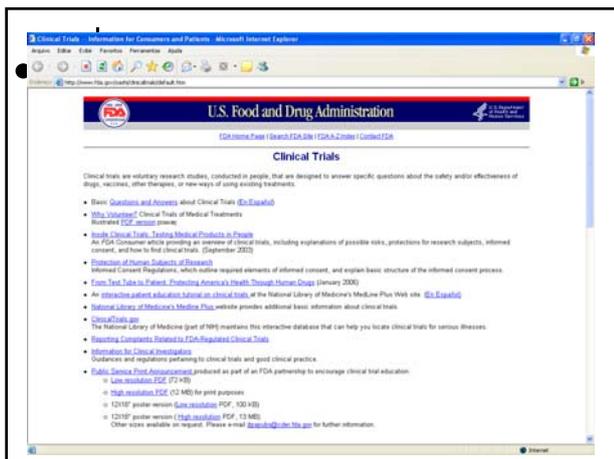
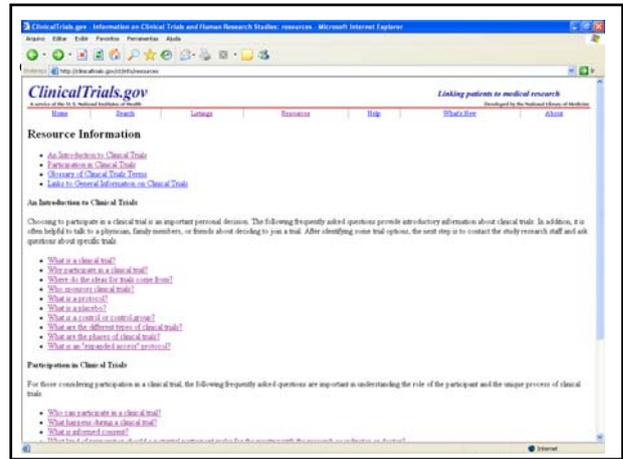
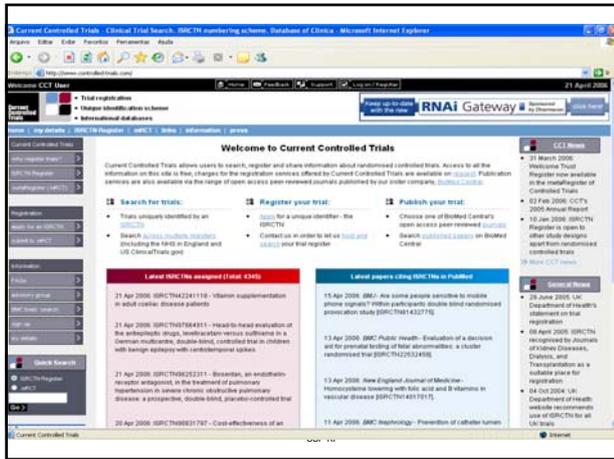
Modos de analisar/ expressar resultados de estudos clínicos controlados

Variáveis contínuas

- Média
- Diferença entre médias

Variáveis dicotômicas

- Risco relativo (RR)
- Odds ratio (OR)



Exercícios

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study

Tinetti, A Karvonen, P Pym, V Scholes, J C Tapia, R Cohen, F Morice, H H Han, S Demissie, A Blackmore
www.Pednet.com Vol 27(1) November 24, 2007

Hipótese em teste ?

Desenho do estudo?

Tamanho amostral?

Selecionados?

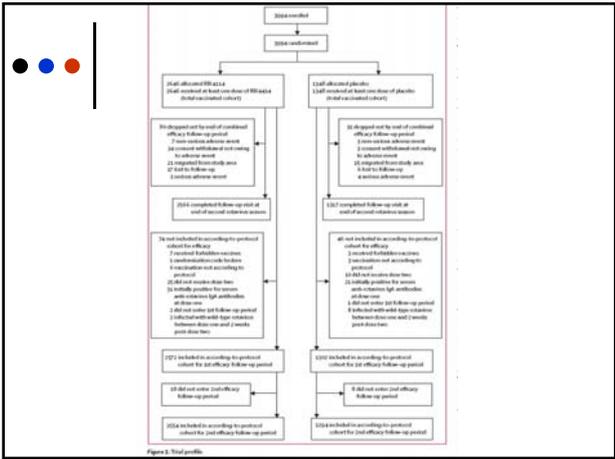
Selecionados semelhantes aos da prática diária?

Selecionados homogêneos?

Houve excluídos? Critérios?

Houve vieses na alocação dos participantes nos grupos?

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP



RESULTADOS

	Rotavirus (n=1248)	Placebo (n=1248)	Total (n=2496)
Age (mean [SD], weeks)	11.5 (3.77)	11.5 (3.77)	11.5 (3.77)
Sex (n [%])	597 (47.9)	597 (47.9)	1194 (47.9)
Female	597 (47.9)	597 (47.9)	1194 (47.9)
Male	651 (52.1)	651 (52.1)	1302 (52.1)
Ethnic origin (n [%])			
African	6 (0.5)	5 (0.4)	11 (0.4)
White	2233 (178)	2278 (182)	4511 (180)
Asian and south Asian	9 (0.7)	10 (0.8)	19 (0.8)
East and southeast Asian	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
South Asian	4 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.2)
Hispanic/Latino	32 (2.6)	5 (0.4)	37 (1.5)
Japanese	0	0	0
Other	9 (0.7)	9 (0.7)	18 (0.7)
Weight (kg)			
Mean (SD)	6.0 (0.86)	6.0 (0.85)	6.0 (0.85)
Unknown (n)	0	1	1
Country (n [%])			
Canada	133 (10.7)	127 (10.2)	260 (10.4)
Finland	183 (14.7)	195 (15.6)	378 (15.1)
France	95 (7.6)	92 (7.4)	187 (7.5)
Germany	129 (10.3)	142 (11.4)	271 (10.8)
Italy	15 (1.2)	10 (0.8)	25 (1.0)
Spain	127 (10.2)	125 (10.0)	252 (10.1)

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

RESULTADOS

Análise dos desfechos

Densidade de incidência de infecção
Nº casos incidentes / 1000 pessoas-ano

Risco Relativo
Incidência vacinados / incidência não vacinados

Eficácia vacina : 1-RR

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

RD4414		Placebo	Vacine efficacy	p
n	Incidence rate/1000 children per year	n	Incidence rate/1000 children per year	(95% CI)
First efficacy follow-up period (RD4414, n=3272, placebo, n=3202)				
Any severity	24	107	123.8	87.1% (75.4-92.1) <0.0001
Severe	5	41	95.6	95.8% (89.6-98.7) <0.0001
Admission	0	0	19.3	100% (81.8-100) <0.0001
Medical attention	10	82	79.9	87.1% (82.9-90.1) <0.0001
Second efficacy follow-up period (RD4414, n=2514, placebo, n=2394)				
Any severity	61	244	110	71.9% (61.2-79.6) <0.0001
Severe	19	74	67	85.4% (75.8-90.9) <0.0001
Admission	3	0	10.3	100% (95.6-100) <0.0001
Medical attention	31	124	66	79.2% (63.8-85.0) <0.0001
Combined efficacy follow-up period (RD4414, n=3022, placebo, n=3102)				
Any severity	85	351	141.1	78.9% (73.8-83.1) <0.0001
Severe	24	65	127.3	90.4% (85.5-94.1) <0.0001
Admission	3	0	13.2	100% (93.9-100) <0.0001
Medical attention	41	136	127.8	81.9% (78.8-84.9) <0.0001

RD4414		Placebo	Vaccine efficacy	p
n	Incidence rate/1000 children per year	n	Incidence rate/1000 children per year	(95% CI)
First efficacy follow-up period (RD4414, n=3272, placebo, n=3202)				
Severe gastroenteritis	133 (4%)	123 (4%)	52.2% (38.0-63.3)	<0.0001
Admission	11 (0.3%)	23 (0.7%)	78.7% (45.5-89.0)	0.0001
Second efficacy follow-up period (RD4414, n=2514, placebo, n=2394)				
Severe gastroenteritis	149 (6%)	153 (6%)	50.7% (37.8-60.3)	<0.0001
Admission	13 (0.5%)	26 (1.1%)	64.9% (31.5-81.3)	0.0006
Combined efficacy follow-up period (RD4414, n=3022, placebo, n=3102)				
Severe gastroenteritis	256 (8%)	257 (8%)	49.6% (33.8-65.7)	<0.0001
Admission	27 (0.9%)	49 (1.6%)	71.5% (53.8-82.0)	<0.0001

Table 2 Vaccine efficacy against any and severe rotavirus gastroenteritis, admission, and medical attention (according to protocol subset)

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

A randomized controlled trial of the effect of zinc as adjuvant therapy in children 2–35 mo of age with severe or nonsevere pneumonia in Bhaktapur, Nepal^{1–4}

Palle Valentiner-Branth, Prakash S Shrestha, Ram K Chandyo, Maria Mathisen, Sudha Basnet, Nita Bhandari, Ramesh K Adhikari, Halvor Sommerfelt, and Tor A Strand

Am J Clin Nutr doi: 10.3945/ajcn.2009.28907. Printed in USA. © 2010 American Society for Nutrition

PG em Saúde da Criança e do Adolescente
USP-RP

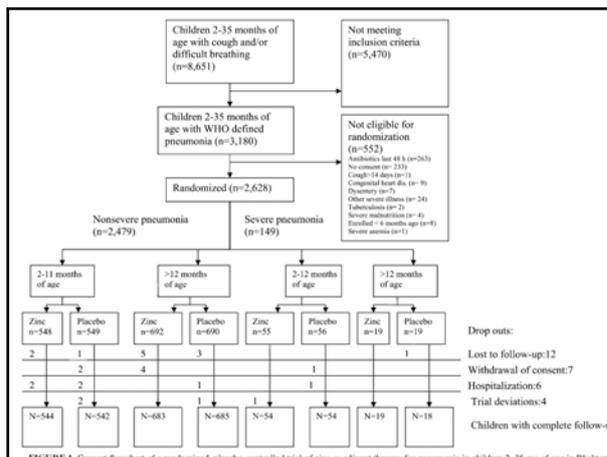


TABLE 1
Enrollment characteristics of children 2-35 mo of age with nonsevere or severe pneumonia in a trial evaluating the effect of zinc in Bhaktapur, Nepal^a

Variable	Nonsevere pneumonia				Severe pneumonia			
	2-11 mo of age		≥12 mo of age		2-11 mo of age		≥12 mo of age	
	Zinc (n = 548)	Placebo (n = 549)	Zinc (n = 692)	Placebo (n = 690)	Zinc (n = 55)	Placebo (n = 56)	Zinc (n = 19)	Placebo (n = 19)
Age (mo)	6 (4-8) ^b	6 (4-8)	18 (14-24)	18 (14-24)	4 (3-6)	4 (3-6)	16 (14-26)	16 (13-22)
Boys (n (%))	309 (56)	312 (57)	387 (56)	377 (55)	32 (58)	36 (64)	8 (42)	13 (68)
Breastfed (n (%))	539 (98)	540 (98)	544 (79)	525 (76)	52 (95)	53 (95)	15 (79)	16 (84)
Duration of cough before enrollment (d)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-3)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-3)	2 (2-3)
Wheezing at first examination (n (%))	237 (43)	212 (39)	254 (37)	266 (39)	49 (89)	49 (88)	16 (84)	16 (84)
Wheezing persisted after nebulizer (n (%))	162 (30)	150 (27)	154 (22)	170 (25)	41 (75)	43 (77)	16 (84)	14 (74)
Crepitations (n (%))	118 (22)	120 (22)	218 (32)	227 (33)	30 (55)	38 (68)	17 (89)	9 (47) ^c
CRP concentration (mg/L)	13 (<8-26)	14 (<8-26)	18 (8-32)	15 (8-29)	27 (<8-46)	21 (10-33)	17 (8-50)	14 (8-33)
Oxygen saturation (%)	94 (92-96)	94 (92-97)	94 (92-96)	94 (92-96)	92 (86-95)	92 (86-95)	92 (87-93)	91 (88-94)
Virus detected (n (%))	181 (39)	165 (30)	251 (43)	232 (40)	19 (39)	24 (51)	8 (44)	8 (44)
Length-for-age less than -2Z (n (%))	54 (10)	50 (9.1)	240 (35)	259 (38)	9 (16)	4 (7.1)	7 (37)	12 (63)
Weight-for-length less than -2Z (n (%))	14 (2.6)	21 (3.8)	42 (6.1)	32 (4.6)	2 (3.6)	4 (7.1)	2 (11)	2 (11)
Illiterate father (n (%))	33 (6.0)	20 (3.6)	40 (5.8)	49 (7.1)	2 (3.6)	4 (7.0)	1 (5.3)	3 (16)
Illiterate mother (n (%))	132 (24)	136 (25)	203 (29)	197 (29)	17 (31)	12 (21)	4 (21)	11 (58) ^d
Serum zinc (µmol/L)	8.8 ± 2.1 ^e	8.9 ± 2.4	9.0 ± 2.4	8.8 ± 2.4	8.1 ± 2.9	8.9 ± 2.2	13 ± 13	7.9 ± 1.5

^a CRP, C-reactive protein (CRP range: <8, 8-160, and >160 mg/L); -2Z, -2 scores; Mann-Whitney Wilcoxon's rank-sum test was used to compare median (and mean); Chi-square or Fisher's test was used to compare proportions.
^b Median; interquartile range in parentheses (all such values).
^c Significantly different between groups, P < 0.05.
^d Mean ± SD (all such values).

PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP

TABLE 3
Main outcomes in a trial evaluating the effect of zinc as adjunct treatment of severe pneumonia in children 2-35 mo of age in Bhaktapur, Nepal

Variable	Severe pneumonia			
	2-11 mo of age		≥12 mo of age	
	Zinc n = 54	Placebo n = 54	Zinc n = 19	Placebo n = 18
Time to recovery from severe pneumonia (d)	2 (1-3) ^a	2 (1-3)	1 (1-1)	1 (1-2)
Hazard ratio for recovery from severe pneumonia (95% CI) ^b	1.1 (0.75, 1.7)		0.99 (0.52, 1.9)	
Hazard ratio for recovery from severe pneumonia (95% CI), pooled age, strat ^c	1.1 (0.77, 1.5)		1.1 (0.77, 1.5)	
Time to recovery (d)	4 (2-7)	3 (2-6)	5 (2-6)	4 (2-6)
Hazard ratio for time to recovery (95% CI) ^b	1.1 (0.75, 1.6)		0.95 (0.49, 1.8)	
Hazard ratio for time to recovery (95% CI), pooled age, strat ^c	1.1 (0.77, 1.2)		1.1 (0.77, 1.2)	
Time to discharge from hospital (d)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (3-4)
Hazard ratio for time to discharge from hospital (95% CI) ^b	1.1 (0.72, 1.5)		1.2 (0.63, 2.3)	
Hazard ratio for time to discharge from hospital (95% CI), pooled age, strat ^c	1.1 (0.77, 1.5)		1.1 (0.77, 1.5)	
Treatment failure (n (%))	12 (22)	14 (26)	2 (10)	0 (0)
Odds ratio for treatment failure (95% CI) ^b	0.86 (0.35, 2.1)		Not calculated	
Odds ratio for treatment failure (95% CI), pooled age, strat ^c	0.97 (0.42, 2.2)		Not calculated	

^a Median; interquartile range in parentheses (all such values).
^b Derived by using a Cox proportional hazards model.
^c Derived by using a logistic regression model.

PG em Saúde da Criança e do Adolescente USP-RP