# Ensaio Clínico

Fernando Ferreira[1]

[1]Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal
Universidade de São Paulo

2018

# Resumo

1. Estudos de Intervenção
2. Fases da Pesquisa Clínica
3. Ensaio Clínico

# Estudos de Intervenção

- São os estudos epidemiológicos que mais se assemelham aos experimentos conduzidos em laboratório
- Principal característica é o controle total sobre a alocação dos indivíduos nos grupos de estudo
- Produzem os melhores dados para que sejam testadas hipóteses
- Não são os tipos de estudo mais comuns por questões éticas
- Exitem dois tipos de estudos de intervenção:
  - Estudos de coorte - buscam prevenir doenças
  - Ensaios clínicos - buscam tratar doenças estabelecidas

# Estudos de coorte

- Trabalham com indivíduos sadios (livres de doença)
- Busca determinar se a presença de um determinado fator aumenta ou reduz o risco de uma doença
- São mais difíceis de serem executados por envolverem indivíduos sadios
- Podem trabalhar com indivíduos ou grupos de indivíduos, neste último caso a alocação em cada um dos grupos será realizada por grupo (comunidade, escola etc)
- Intervenções que envolvam educação normalmente trabalham com alocação de grupos

# Ensaio Clínico

Definição: estudo prospectivo que compara os efeitos e o valor de uma intervenção com grupo controle. Idealmente, deve ser randomizado e duplo cego.

- Objetivo é avaliar o efeito de um ou mais tratamentos em indivíduos doentes
- São normalmente conduzidos em clínicas ou hospitais
- Procuram avaliar a ocorrência de recidivas, aumento da expectativa de vida ou melhora da qualidade de vida
- Um ensaio clínico bem planejado é a melhor técnica experimental para avaliar a efetividade de uma intervenção

# Fases da Pesquisa Clínica

**Fase I:** Normalmente tem por objetivo estimar a tolerância e a farmacocinética e farmacodinâmica de drogas. Focam em questões relacionadas a biodisponibilidade e distribuição da droga e de seus metabólitos.

**Fase II:** Estudos de fase II procuram avaliar a atividade biológica ou efeito da droga, envolvendo grupo controle.

**Fase III:** Estudos de fase III e IV são ensaios clínicos. Normalmente tem período de avaliação pós-intervenção, relativamente curto. São focados na avaliação de eficácia e efetividade. Necessários para a submissão de Autorização de Introdução no Mercado.

**Fase IV:** Monitorar efeitos de longo prazo de intervenções aprovadas em estudos de fase III, realizados com base em grandes amostras.

# Formulação dos objetivos do estudo

- O objetivo precisa ser claramente estabelecido antes do início da intervenção
- Precisa conter:
  - Descrição detalhada da intervenção a ser realizada
  - Descrição dos resultados de interesse a serem avaliados
  - Definição clara da população em que o estudo será realizado

Objetivos do tipo “Avaliar se a utilização de determinada droga previne o desenvolvimento de câncer de mama” não são suficientes! É preciso definir qual a população de fêmeas? Todas ou as de maior risco? Qual o grupo etário? Qual a dose e frequência de admnistração? Por quanto tempo?

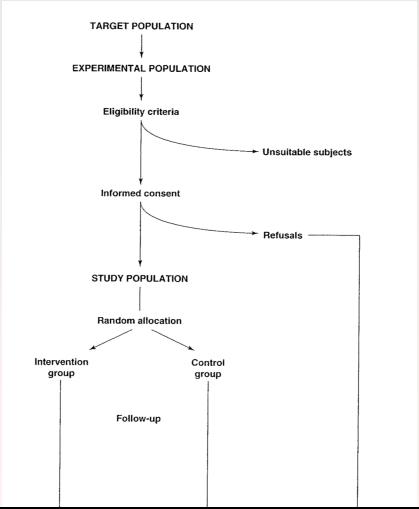
# Objetivo científico ou pragmático?

- Objetivo científico: deve ser desenvolvido em condições ideais de modo a avaliar qual o máximo benefício potencialmente obtido com a intervenção. A utilização de voluntários pode aumentar a adesão ao tratamento (avalia a EFICÁCIA).
- Objetivo pragmático: procura avaliar o impacto da intervenção em condições em condições de saúde pública ou de clínica. O efeito está sujeito a diluição, por exemplo, em decorrência da adesão ao tratamento (avalia a EFETIVIDADE).

# Aspectos éticos

- O veterinário deve garantir o sigilo das informações coletadas
- Garantir que os procedimentos utilizados para avaliar a exposição e os resultados não envolvam níveis inaceitáveis de desconforto, stress ou risco ao paciente
- Os ensaios clínicos só são eticamente justificáveis em situação de incerteza onde haja dúvida clara sobre o valor da intervenção em termos de benefícios e riscos. Deve haver algum tipo de evidência de que a tratamento seja benéfico oriunda de estudos observacionais ou experimentos laboratoriais.

# População alvo e população experimental



# Critérios de elegibilidade

- Devem definir exatamente quem poderá ser incluído no estudo
- Devem excluir indivíduos para os quais a intervenção represente risco
- Ou que tenham condições que interfiram com a aferição do resultado
- Gestantes devem ser excluídas se houver qualquer evidência de que a intervenção possa prejudicar o feto

# Termo de consentimento livre e esclarecido

- Os participantes devem ser informados, em linguagem simples, em relação aos seguintes aspectos:
  - Objetivos do estudo
  - Procedimentos adotados
  - O que se espera deles
  - Possíveis riscos e benefícios da intervenção
  - De que serão alocados no grupo de intervenção ou controle e que poderão tomar conhecimento, sobre qual grupo foram incluídos, apenas após o fim do estudo
  - Sigilo e privacidade dos dados
  - Os dados não serão utilizados contra eles
  - Deve ser dado tempo suficiente para tomada de decisão de participar ou não do estudo
  - De que é consentido a não participação ou a retirada a qualquer tempo sem que haja qualquer consequência negativa para eles.

# População em Estudo

- Corresponde a fração da população experimental que consentiu em participar do estudo
  - A validade interna está garantida
  - A validade externa pode não estar garantida
- Grupo de comparação
  - Deve haver pelo menos um grupo de comparação
  - Utilização de placebo só é admitida quando não existe tratamento com resutado comprovado
  - Há situações em que o placebo não é possivel (cirurgia, intervenção educacional)

# Alocação dos indivíduos nos grupos

- A alocação só deve ocorrer após a seleção de todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo
- Método aleatório:
  - Elimina viés de seleção por parte dos pesquisadores ou participantes
  - Torna os grupos comparáveis em termos de fatores conhecidos e desconhecidos que possam afetar os resultados
    - Simples
    - Estratificada
    - Pareamento

# Monitoramento da adesão e efeitos colaterais

- Deve ser realizado o monitoramento da adesão (devolução de comprimidos não consumidos, relato do próprio proprietário etc)
- Deve ser monitorado a contaminação (p.e. indivíduos que adotam outros tratamentos por iniciativa própria)
- Haverá sempre um percentual de não adesão
- O monitoramento de efeitos colaterais tem por função conhece-los e reduzir riscos para pacientes

# Avaliação dos resultados

- Deve-se evitar o viés de aferição
  - Estudo cego: o placebo deve ser semelhante ao produto utilizado
  - Duplo cego: Pesquisador e paciente não conhecem o grupo a que cada paciente está alocado
- Cálculo dos riscos em cada grupo e do risco relativo
- Se tratar-se de estudo de prevenção de casos, calcula-se a fração prevenível $= 100 \times \frac{\texttt{diferença dos riscos}}{\texttt{risco nos não expostos}}$
- Se for estudo de vacina, calcula-se a eficácia ou efetividade da vacina $= 100 \times \frac{\texttt{diferença dos riscos}}{\texttt{risco nos não expostos}}$

# Bibliografia


- *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*, Edited by I. Dos Santos Silva, World Health Organization, International Agency For Research on Cancer, 1999
  Capítulo 7
- *Fundamentals of clinical trials*. Lawrence M. Friedman,Curt D. Furberg, David L. DeMets, David M. Reboussin, Christopher B. Granger. Springer, Switzerland, 2015
  Capítulo 1
- http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/cancerepi/CancerEpi.pdf