



Ensaio Clínico

Prof. **Fredy Galvis Ovallos**

Departamento de Epidemiologia
FSP/USP

E-mail: fgalvis@usp.br

Ensaio Clínico

Objetivos

1. Identificar as características principais dos ensaios clínicos
2. Descrever as fases do ensaio clínico e questões éticas relacionadas.
3. Descrever a importância do processo de randomização e cegamento.
4. Descrever as medidas de efeito assim como vantagens e desvantagens do EC.

Estudos Experimentais

Ensaio clínico

Unidade de observação é o individuo

Estudo de intervenção, ou seja o pesquisador manipula o fator de exposição. Pesquisador modifica de forma intencional algum aspecto do estado de saúde dos indivíduos pela introdução de esquema terapêutico ou profilático.



Ensaio Clínico

Objetivos:

- Testar uma intervenção preventiva (eficácia de vacinas, redução consumo tabaco, câmbios na dieta ou exercício) ou terapêutica (novas drogas).
- Avaliar a segurança e eficácia de tratamentos ou intervenções
- • Determinar os efeitos farmacológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos, de novas terapias.
- • Inclui o estudo de reações adversas.

Ensaio de comunidade

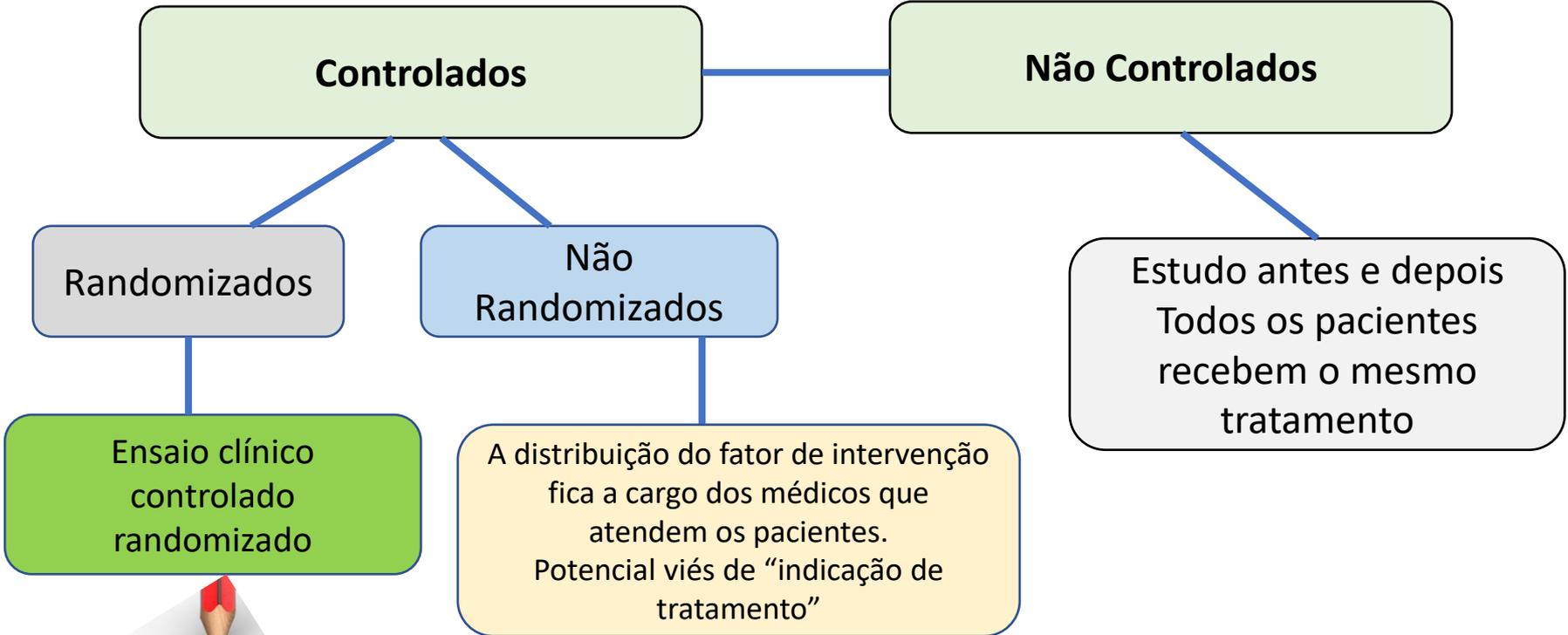
A unidade de alocação a receber a medida preventiva ou terapêutica é uma comunidade inteira (Ex. cidade).

Efeito da aplicação de flúor na água sob a incidência de cáries.



Ensaio Clínico

Classificação



Ensaio clínico controlado randomizado

- Estudo prospectivo.
- O pesquisador distribui o fator de intervenção de forma aleatória por um processo de randomização*.
- Intervenção pode ser fármacos, técnicas ou procedimentos.
- Cegamento (*blinded*). Pacientes desconhecem a que grupo pertencem.

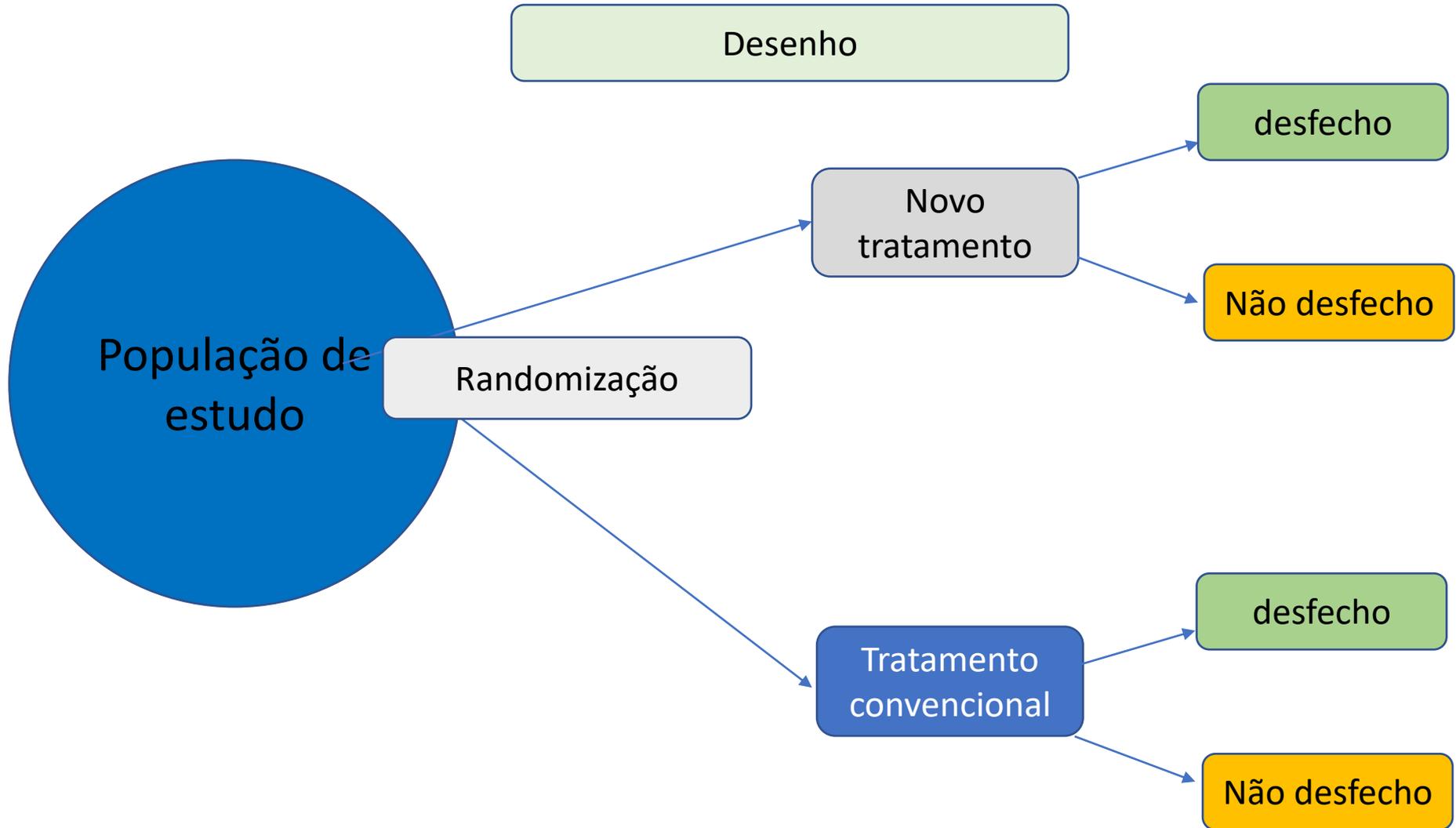
A randomização é um processo de seleção em que cada paciente tem a mesma probabilidade de ser sorteado para formar a amostra ou para ser alocado em um dos grupos de estudo. (Rev Bras Oftalmol. 2014; 73 (2): 67-8)

Ensaio clínico controlado randomizado

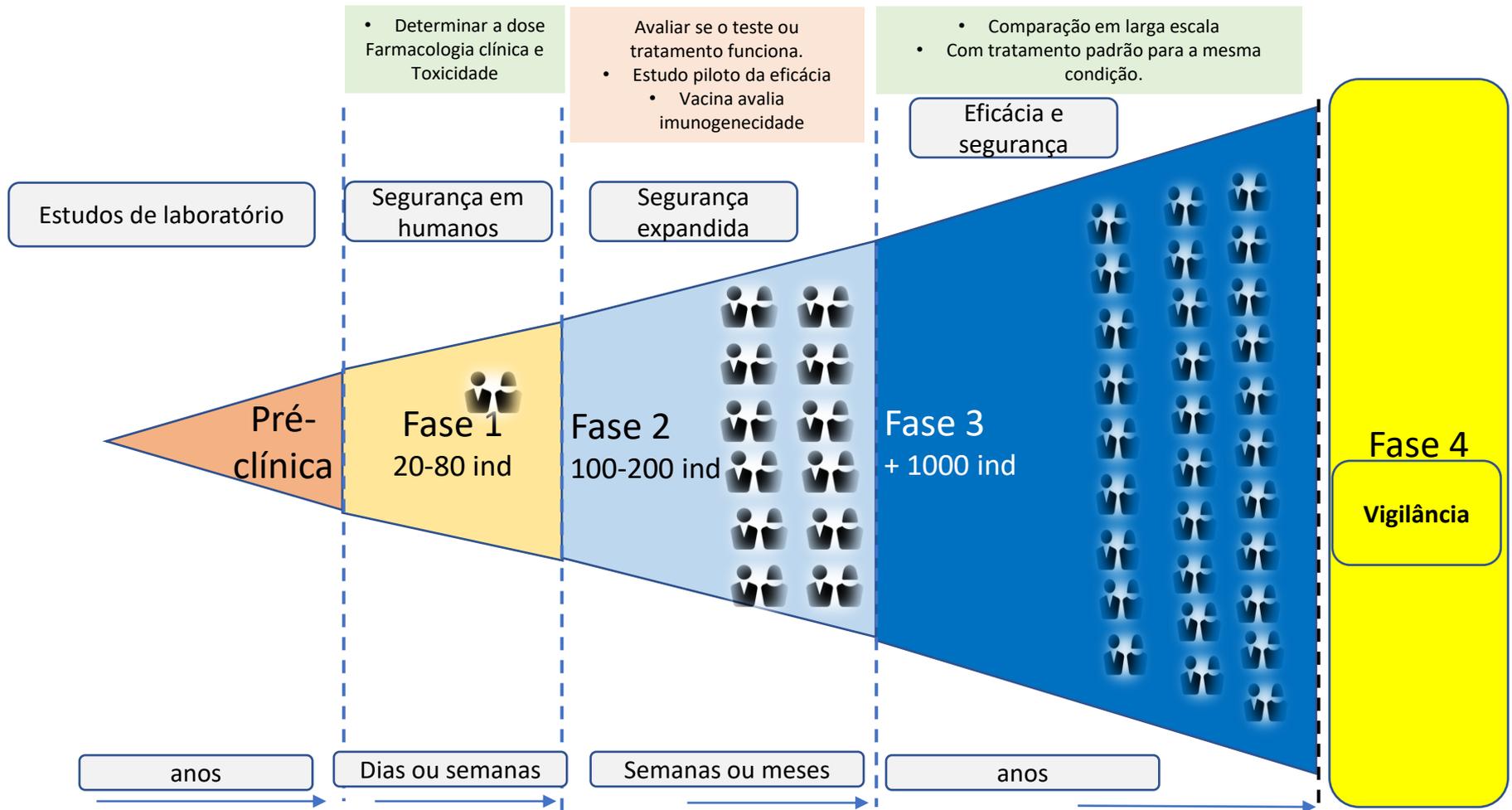
Características

- São estudos experimentais.
- São prospectivos (semelhante a uma coorte)
- São controlados (Comparação com grupo recebendo tratamento convencional ou na sua ausência pode ser usado um grupo não tratado).
- Alocação aleatória.

Ensaio clínico controlado randomizado



Etapas do Ensaio clínico



Etapas do Ensaio clínico

Road to a New Drug

Clinical trials are conducted in phases, each with its own purpose. It typically takes as many as 15 years for a drug to be approved by the FDA.

Phase I

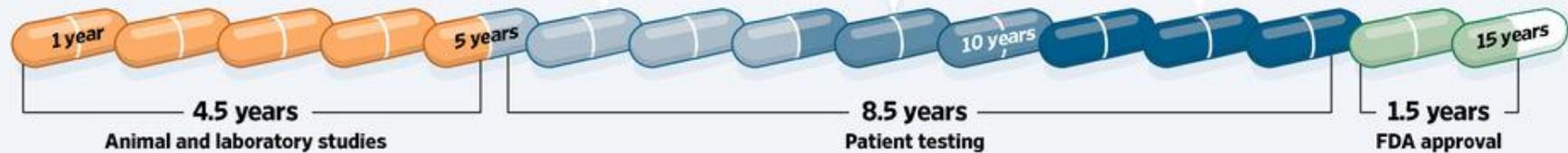
20-80 patients tested
Tests the experimental drug in a small group of people to evaluate its safety and identify side effects

Phase II

100-300 patients
Determines appropriate medication dosage and preliminary effectiveness using a larger group of people

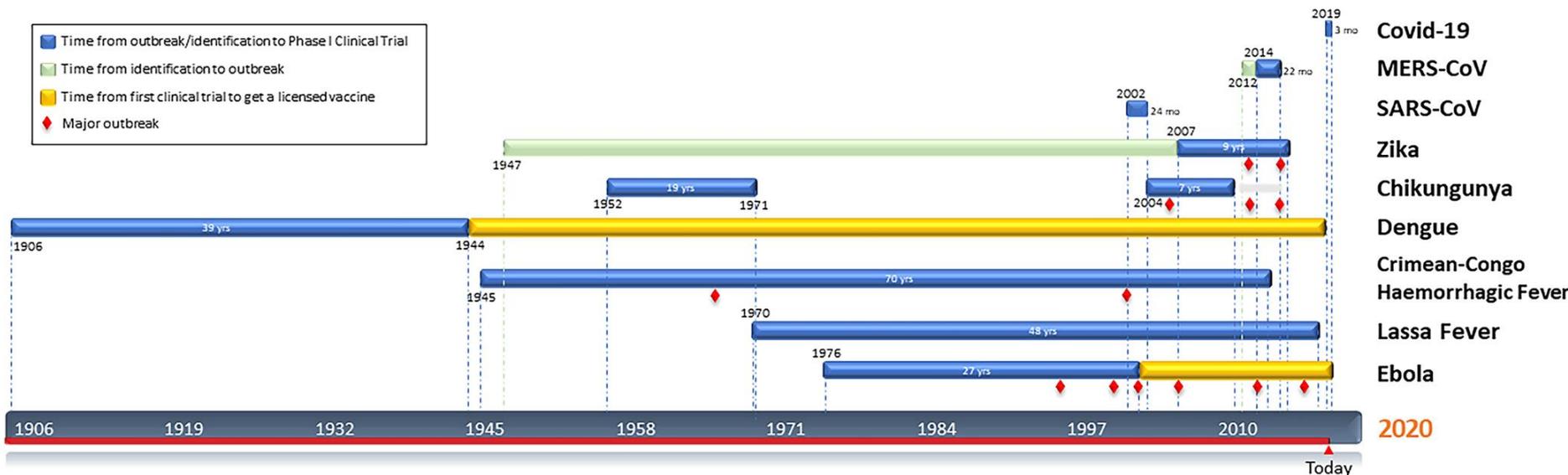
Phase III

1,000-3,000 patients
Confirms effectiveness, monitors side effects and compares the drug to other treatments or a placebo using large groups of people



Note: Years and number of patients are approximate. Sources: MD Anderson Cancer Center; National Institutes of Health

The Wall Street Journal



Kim, Y.C., Dema, B. & Reyes-Sandoval, A. COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials. npj Vaccines 5, 34 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0188-3>

QUESTÕES ÉTICAS

Declaração de Helsinki CONEP

- Privação de grupo controle de um tratamento para o qual haja evidências de ser nitidamente superior ao tratamento habitual.
- Deve ser usado o menor tamanho de amostra estimada para responder à pergunta em investigação.
- Estudo deve ser interrompido se há evidência definitiva de benefício ou ausência do tratamento.
- Consentimento informado do participante.
- Confidencialidade



Seleção dos Controles

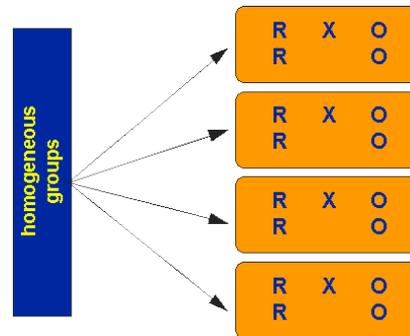
1. Controles históricos.
2. Simultâneos não randomizados. BCG em crianças em Nova Iorque
3. Randomização

Randomização

Qual é o objetivo da randomização?

Reduz o viés de seleção e de confundimento.
Distribuição semelhante das determinantes conhecidas e desconhecidas do desfecho

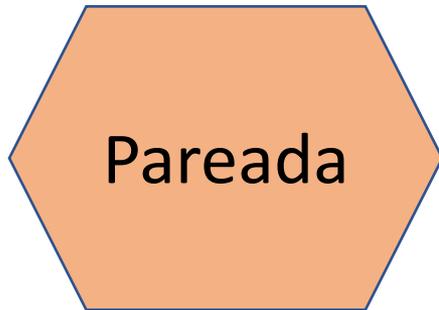
Simple
Sorteio de números aleatórios.
Impar vs Par



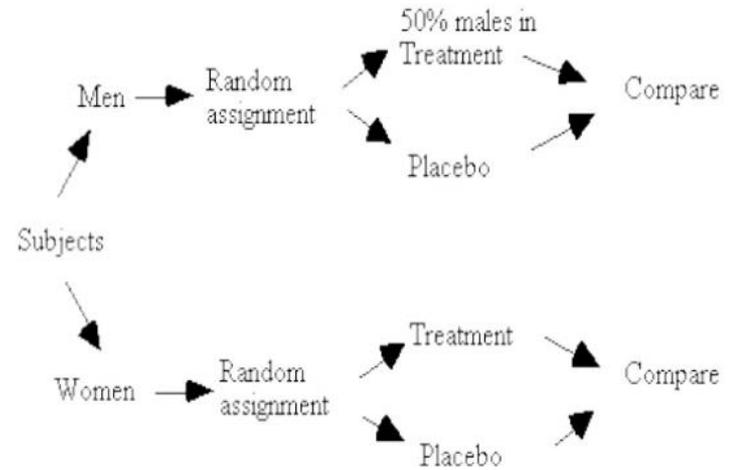
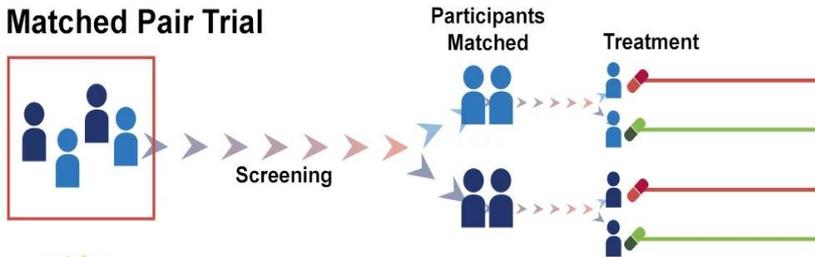
- | | |
|---------|---------|
| 1. AABB | 4. BAAB |
| 2. ABAB | 5. BABA |
| 3. ABBA | 6. BBAA |

Em blocos
Número de indivíduos igual em cada bloco

Randomização



Matched Pair Trial



Randomização

Web Page 1

Participant ID:

Gender:

Age:

Diabetic:

Ethnicity:



Variable	ID No.	Gender		Age		Diabetes		Ethnicity				Allocation	
Classes	ID No.	Male	Female	Age <65yrs	Age ≥65yrs	Non-Diabetic	Diabetic	White	Black	Asian	Chinese	Control Group	Experimental Group
Array Element	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]
Array value	119	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
Pre-allocation	119	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
Post-allocation	119	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0

TAMANHO DA AMOSTRA

Necessário para garantir o poder do estudo.

Depende de:

1. Qual o objetivo do estudo.
2. Qual a principal medida de desfecho (morte por causa total ou doença específica).
3. Forma de análise para detectar uma diferença de tratamento (chi-quadrado, α 5%).
4. Tipos de resultados são antecipados com o tratamento padrão (ex: 10% morrem no primeiro mês).
5. Qual a menor diferença de tratamento considerada importante para ser detectada e com que grau de precisão.

Tamanho de amostras grandes requer realizar o estudo em vários centros, denominado assim Ensaio Multicêntrico.

Mascaramento e Uso de Placebo

Cegamento: Tem por objetivo evitar que os participantes saibam o tratamento que é administrado.

Evitar potencial viés.

Mascaramento pode ser de:

- Paciente

Efeito HAWTHORNE (mudança de comportamento).

Efeito Placebo

- Grupo de profissionais que aplica o tratamento

Modificação de dose, entusiasmo transferido ao paciente aumentando adesão.

- Avaliador

Registro de respostas favoráveis no grupo tratado ou no tratamento que considera superior.

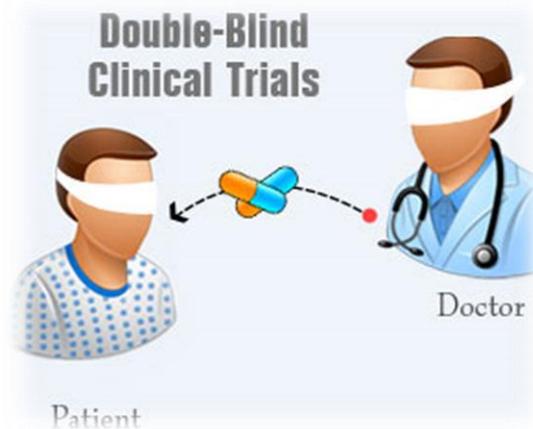
Viés de aferição (principalmente quando desfecho requer de julgamento clínico).



Ensaio clínico

Mascaramento

DUPLO CEGO



Em alguns desfechos avaliados não é possível o cegamento, sendo denominados Ensaio abertos.

Efeitos de cirurgias

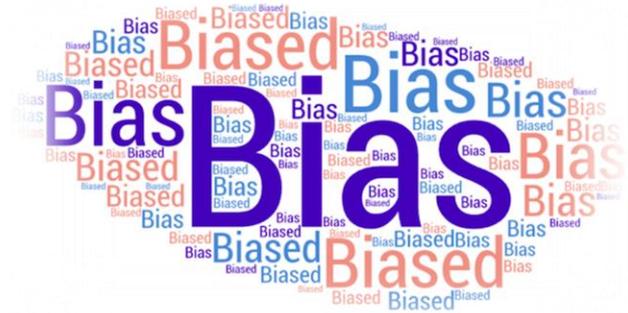
Radioterapia

Dieta



Ensaio clínico

Viés



1. Seleção dos grupos

2. Alocação do tratamento



Reduzidos pela randomização

3. Realização da intervenção

Perdas de seguimento e não-cooperação.

4. Aferição de resultados = (*Informação, observação ou medida*)

5. Viés de publicação

Ensaio clínico

Tamanho do Efeito do tratamento



Grupo	Evento de interesse		Risco do evento
	Presente	Ausente	
Tratado	a	b	$R_T = a/(a+b)$
Controle	c	d	$R_C = c/(c+d)$

R_t = Risco no grupo tratado

R_c = Risco no grupo controle

Ensaio clínico

Tamanho do Efeito do tratamento

Grupo	Evento de interesse		Risco do evento
	Presente	Ausente	
Tratado	a	b	$RT = a/(a+b)$
Control e	c	d	$Rc = c/(c+d)$

R_t = Risco no grupo tratado
 R_c = Risco no grupo controle

REDUÇÃO ABSOLUTA DE RISCO

$$RAR = R_c - R_t$$

Diferença de risco entre o grupo controle e o tratado

REDUÇÃO RELATIVA DE RISCO

$$\begin{aligned} RRR &= (1 - R_t/R_c) \times 100\% \\ &= (1 - RR) \times 100\% \\ &= [(R_c - R_t) / R_c] \times 100\% \end{aligned}$$

Redução percentual de eventos no grupo controle e o tratado

RISCO RELATIVO

$$RR = R_t/R_c$$

Razão entre o risco no grupo tratado e no grupo controle

NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR

$$\begin{aligned} NNT &= 1/RAR \\ NNT &= 1/(R_c - R_t) \end{aligned}$$

Número de pacientes que devem ser tratados a fim que um evento adverso adicional seja evitado.

RAZÃO DE CHANCES

Ensaio clínico

Exemplo

Trombólise intravenosa: dissolução de um trombo intravascular por meio de medicamento endovenoso. Infarto agudo do miocárdio.

Grupo	Evento de interesse		Total	Letalidade
	Morte	Não		
Tratado	1.352	13.086	14.438	9,4%
Controle	1.773	12.613	14.386	12,3%

$RAR = R_c - R_t$
 $RAR = 12,3 - 9,4 = 2,9\%$
Letalidade 2,9% menor

$RRR = (1-RR) \times 100\%$
 $= (1-0,76) \times 100 = 24\%$
Redução na letalidade pós IAM de 24% no grupo tratado em relação ao controle

$RR = R_t / R_c$
 $RR = 9,4 / 12,3 = 0,76$
Risco relativo de morte 0,76 em relação ao controle

$NNT = 1 / RAR$
 $NNT = 1 / 0,029 = 34$
A cada 34 pacientes tratado, uma morte é prevenida

RAZÃO DE CHANCES = 0,73

Conceitos importantes em Estudos clínicos e intervenções

Eficácia

Este tratamento pode funcionar em condições ideais?

O tratamento eficaz traz mais benefício do que prejuízo em pacientes que o recebem

Efetividade:

Este tratamento pode funcionar em condições normais? O tratamento efetivo traz mais benefício do que prejuízo quando prescrito

Protocolo

Protocolo é um documento que especifica o plano de pesquisa do ensaio clínico. É uma ferramenta de controle de qualidade de todos os aspectos do ensaio clínico.

- Relevância em ensaio multicêntricos.

SPIRIT 2013. <https://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf>.

CONSORT" (Consolidated Standards of Reporting Trials). <http://www.consort-statement.org/>.



VALIDADE

A diferença observada é real e não produto de viés, acaso ou confundimento

INTERNA

Certeza do efeito da variável independente sobre a variável Dependente

EXTERNA

Permite generalização dos resultados da amostra estudada para outras amostras da população alvo.

Questões importante para avaliar validade:

1. Os resultados são validos: Houve randomização? O Seguimento foi completo?
A análise dos pacientes foi realizada de acordo aos grupos ao que foram randomizados?
Houve cegamento?
Houve homogeneidade nos grupos no início do estudo?
2. Quais os resultados: Qual o tamanho do efeito do tratamento? Qual a precisão da estimativa do efeito de tratamento?
3. Uso dos resultados na assistência dos pacientes em Questão: Os resultados podem ser aplicados ao paciente em questão? Os eventos clinicamente importantes foram considerados? Os benefícios serão maiores do que os possíveis danos e custos?

Vantagens

- Pode produzir a evidência mais forte de causa e efeito
- • Pode ser o único delineamento possível para responder uma pergunta
- • Algumas vezes pode produzir uma resposta mais rápida e barata do que estudos observacionais

Desvantagens

- Muitas perguntas não podem ser respondidas por esse delineamento
- • Intervenção padronizada muito diferente da prática comum (reduzindo generalização)