



# Ensaio Clínico

Prof. **Fredy Galvis Ovallos**

Departamento de Epidemiologia  
FSP/USP

E-mail: [fgalvis@usp.br](mailto: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

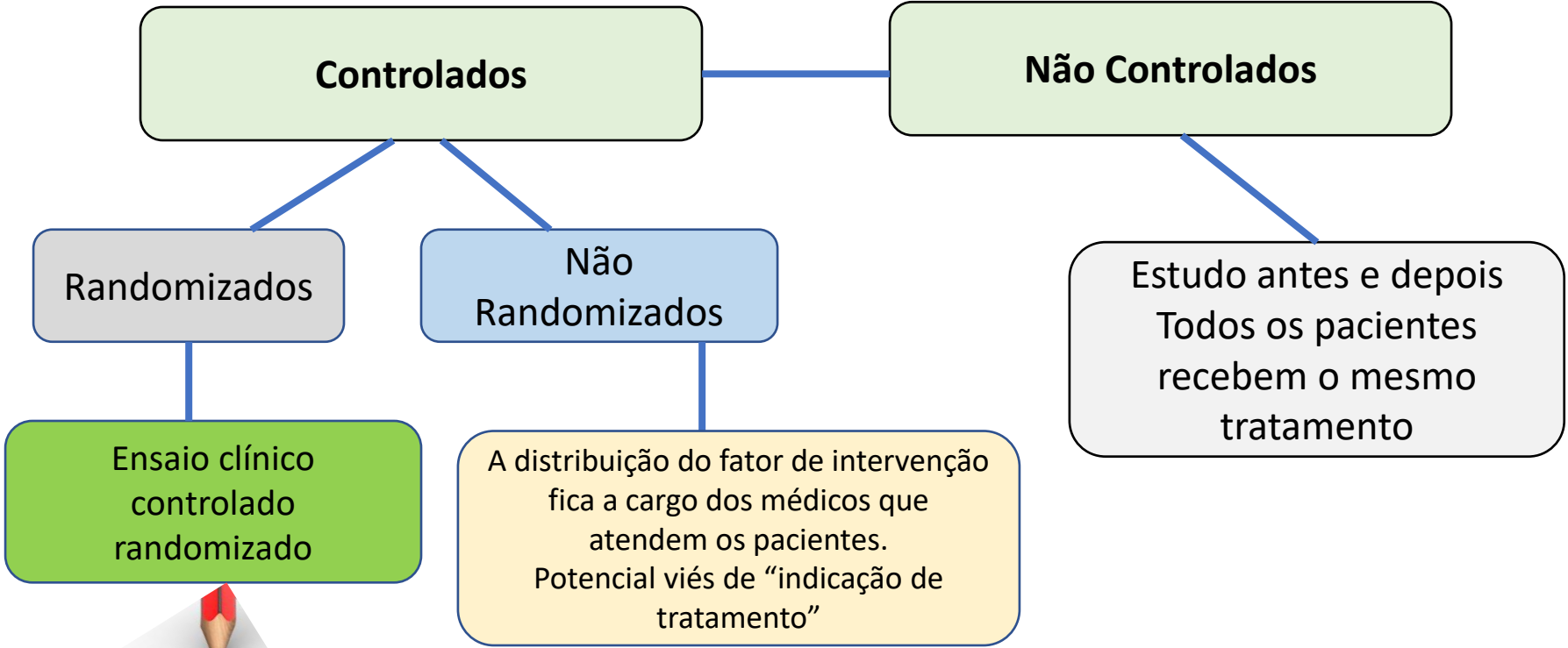
A unidade de alocação a receber a medida preventiva ou terapêutica é uma comunidade inteira (Ex. cidade).

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)

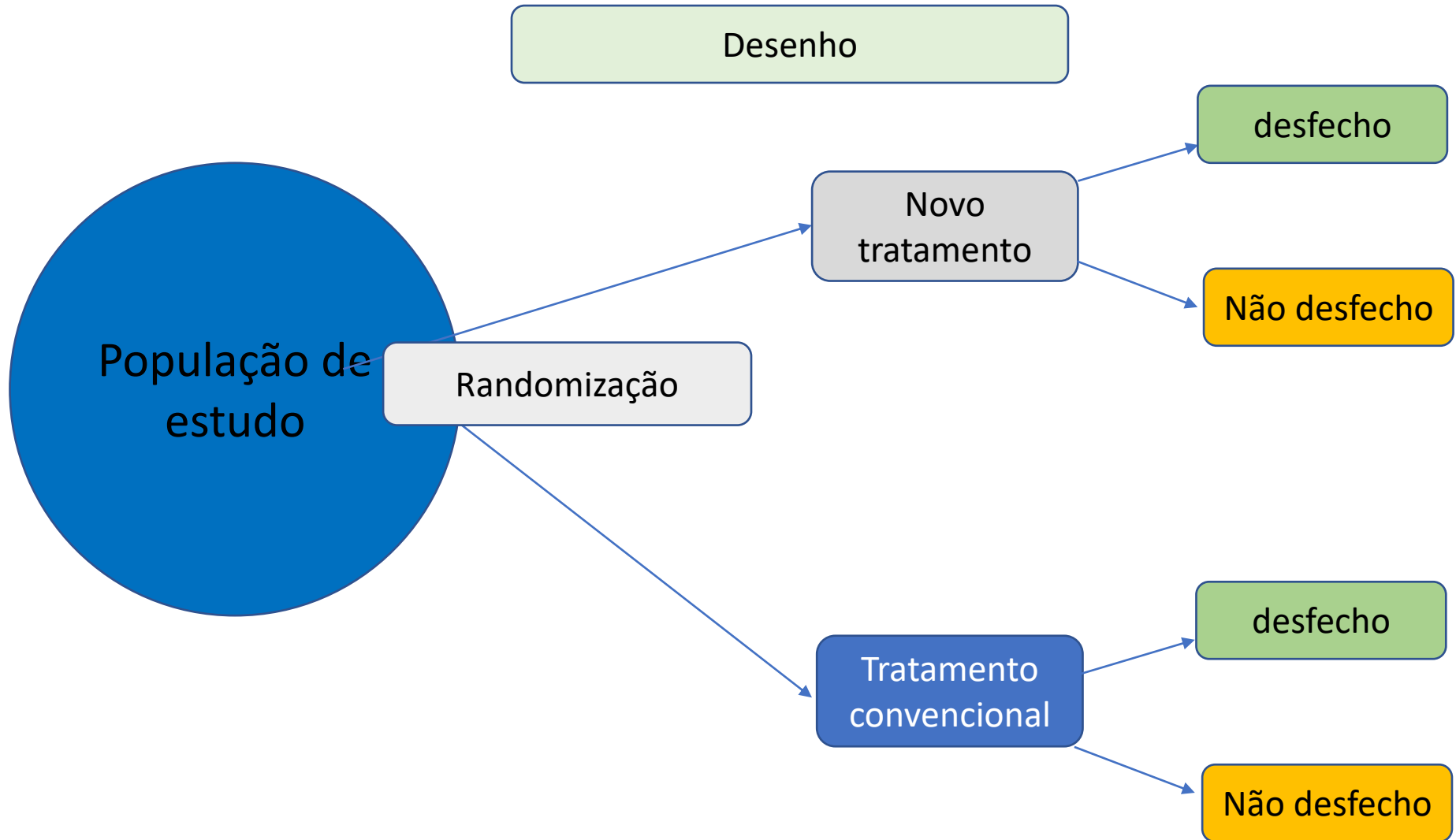
## Ensaio clínico controlado randomizado

### Características

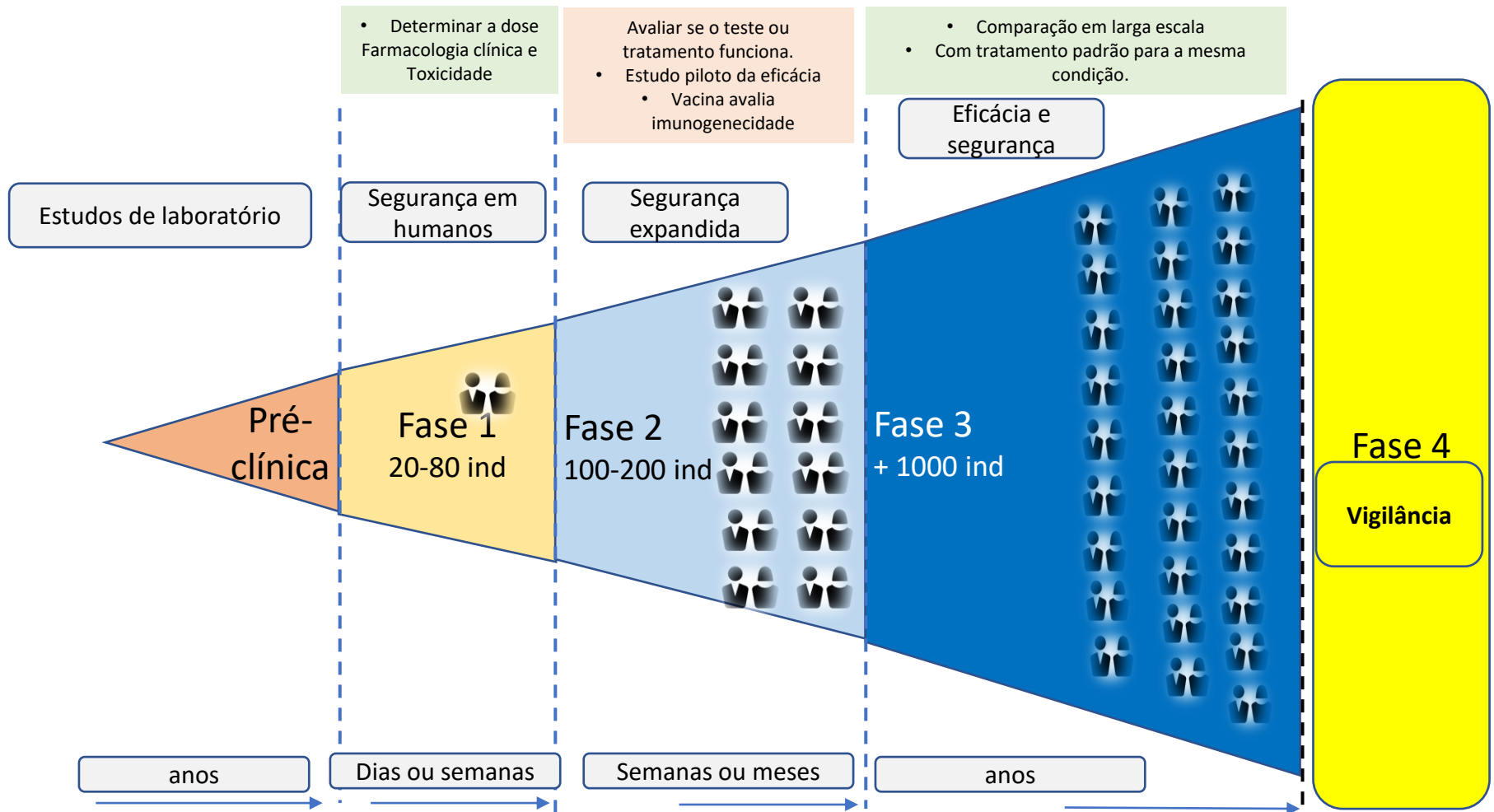
- São estudos experimentais.
- São prospectivos (semelhante a uma coorte)
- São controlados (Comparação com grupo recebendo tratamento convencional ou na sua ausência pode ser usado um grupo não tratado).
- Alocação aleatória.



# 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

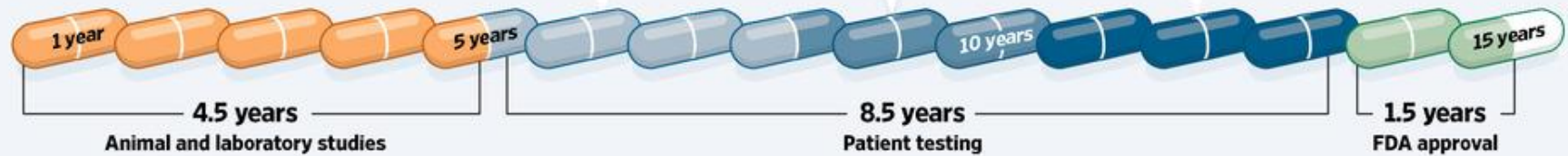
20-80 patients tested  
Tests the experimental drug in a small group of people to evaluate its safety and identify side effects

### Phase II

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

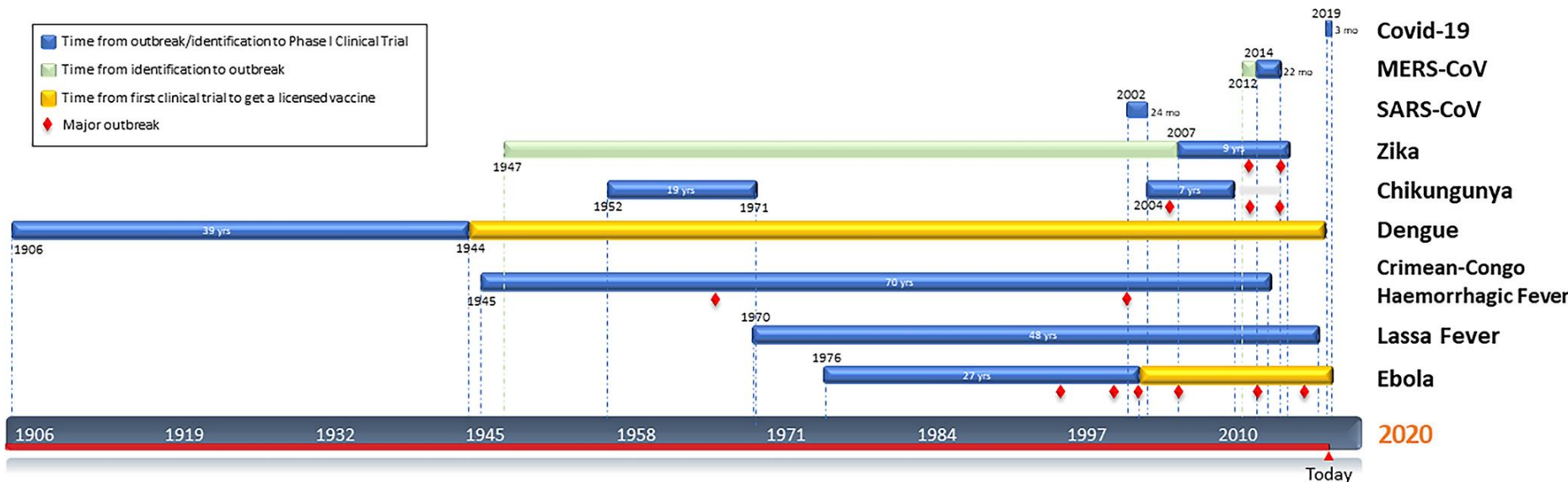
### Phase III

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

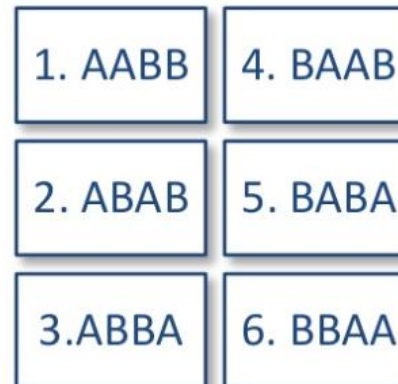
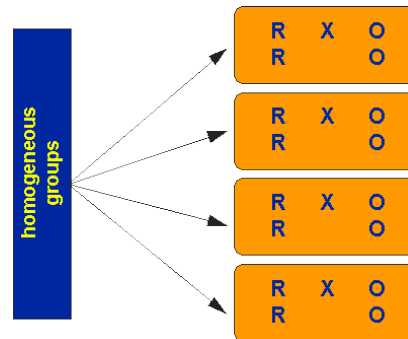
Qual é o objetivo da randomização?

Reduz o viés de seleção e de confundimento.

Distribuição semelhante das determinantes conhecidas e desconhecidas do desfecho

## Simple

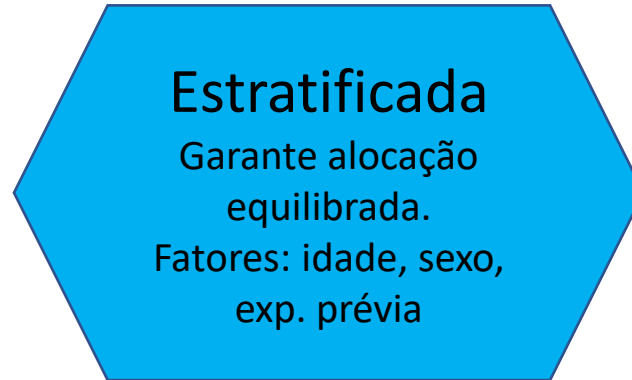
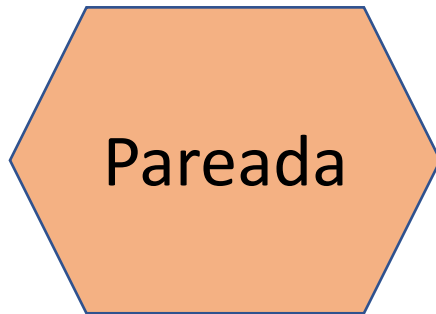
Sorteio de números aleatórios.  
Impar vs Par



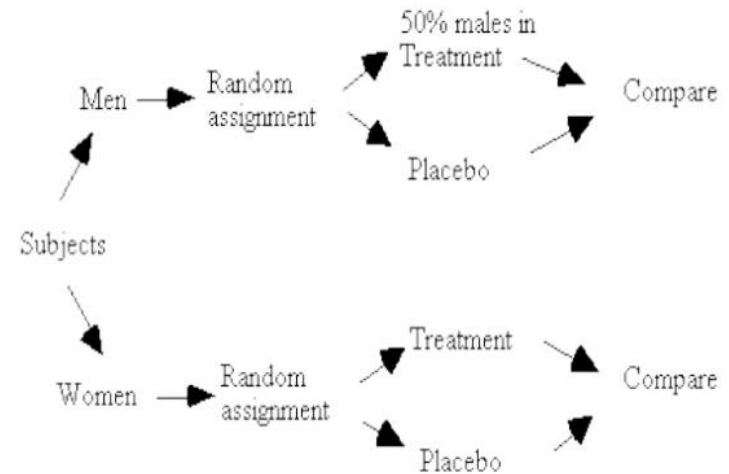
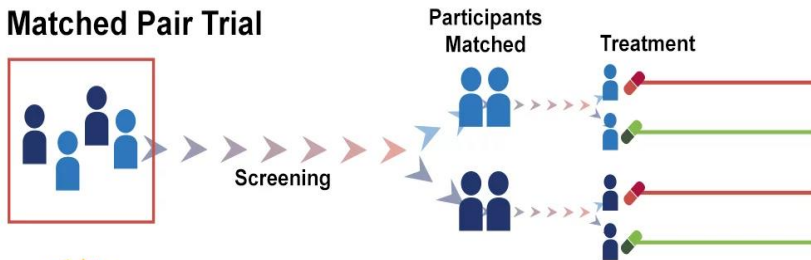
## Em blocos

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,  $\alpha$  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.

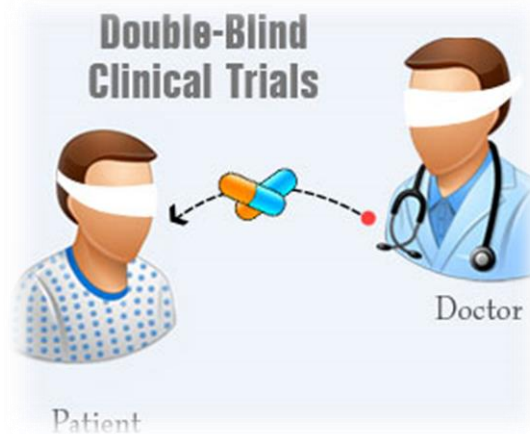
Viés de aferição (principalmente quando desfecho requer de julgamento clínico).



## 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
  3. Realização da intervenção  
Perdas de seguimento e não-cooperação.
  4. Aferição de resultados = (*Informação, observação ou medida*)
  5. Viés de publicação
- } Reduzidos pela randomização

# 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

$RRR = (1 - R_t/R_c) \times 100\%$   
 $= (1 - RR) \times 100\%$   
 $= [(R_c - R_t) / R_c] \times 100\%$   
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

$NNT = 1/RAR$   
 $NNT = 1/(R_c - R_t)$   
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)