

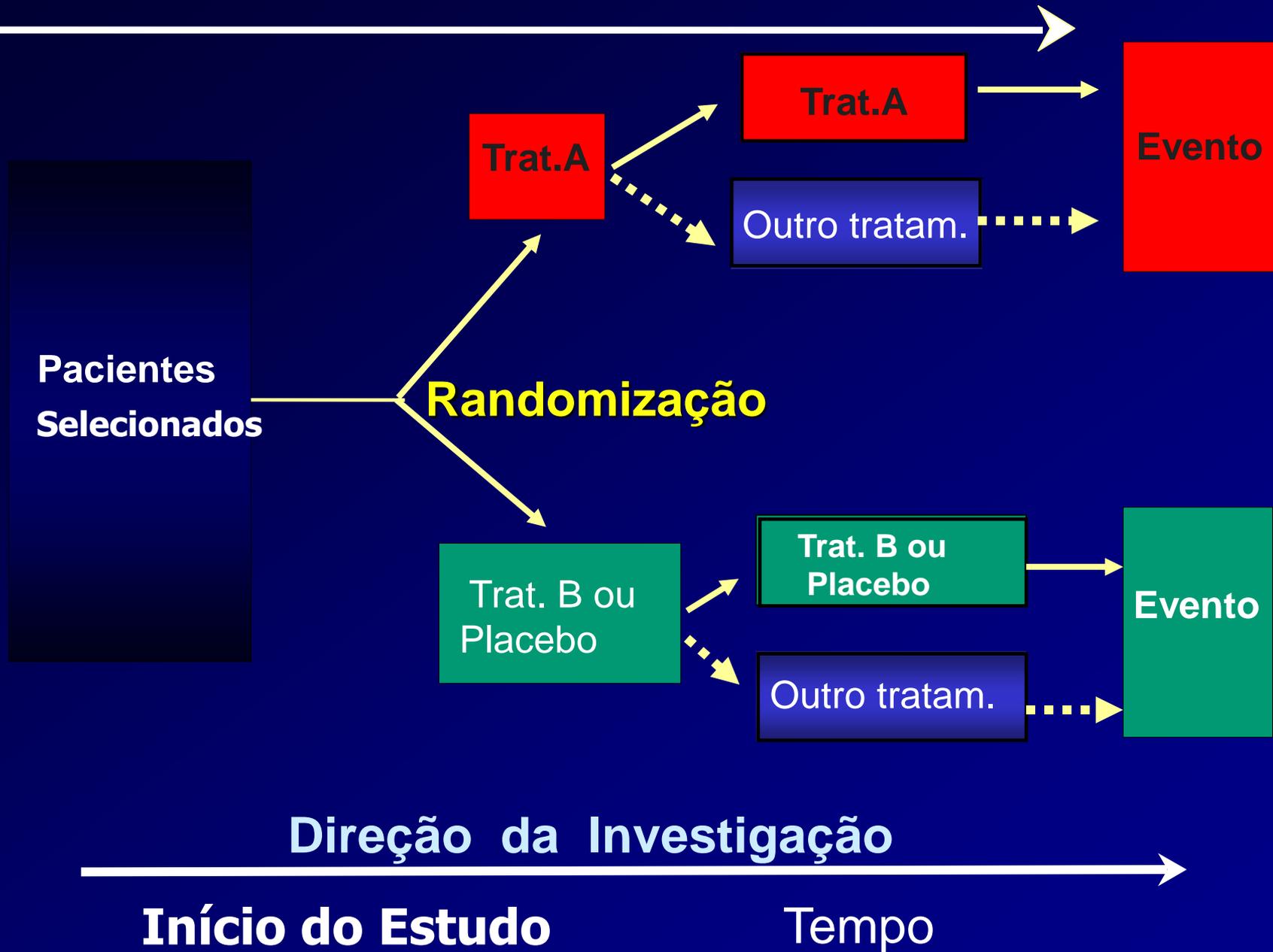
Papel dos Ensaaios Clínicos Controlados na Pesquisa Médico-Científica

Hipótese Sobre Resultados Terapêuticos

➤ Níveis de Evidência

- **Revisão Sistemática (Homogeneidade) de Ensaio Clínico Controlados**
- **Ensaio Clínico Controlado com Número Significativo de Pacientes**
- **Ensaio Clínico Controlado de Menor Qualidade**
- **Estudos de Coorte com Grupo Controle**
- **Estudos de Coorte Isolada**
- **Estudos Caso-controle**

ESTUDO TERAPÊUTICO - ENSAIO CLÍNICO



Ensaio Clínicos Controlados

Vantagens

- **Eliminação de Viéses de seleção**
- **Fatores Prognósticos Bem Balanceados Entre os grupos**
- **Maior Impacto**

Ensaio Clínicos Controlados

Desvantagens

- **Alto Custo**
- **Grande Consumo de Tempo**
- **Maior Dificuldade de Obter Validade Externa**
- **Quando Não é Bem Planejado, Leva a Informações Inadequadas**

Ensaio Clínicos Controlados

Limitações

- **Recusa de Médicos e Outros em Participar**
- **Objeções Éticas**
- **Razões políticas e Geográficas**
- **Razões legais**
- **Contaminação**
- **Componentes da Intervenção**

Ensaio Clínicos Controlados

Fatores de Distorção

- **Recusa dos Pacientes em Aceitar o Tratamento Sorteado**
- **Perdas no Seguimento**
- **Tipo de Desenho Orientado Apenas para o Objetivo Primário**
- **Pacientes Mais Bem Acompanhados do que na Realidade**

Medicina Baseada em Evidência

**Ensaio Clínico Controlado são
Geralmente Limitados a**

- **Procedimentos de Grande Aplicabilidade**
- **Procedimentos de Interesse Comercial**

Medicina Baseada em Evidência

Vieses no Grau de Evidência em Ensaio Clínico Controlado

- **Não Publicação de Ensaio Clínico com Resultados Insatisfatórios**
(Registro de Ensaio Clínico em Curso)
- **Ensaio Clínico Controlado com Baixo Poder Estatístico**

Ensaio Clínico Controlado

Características do Desenho:

- **CrITÉrios de Seleção**
 - Seleção Aleatorizada (Randomização)
- **Mascaramento**
 - Ausente
 - Experimento Cego
 - Experimento Duplo-Cego

Metodologia de Pesquisa

Definição do Material do Estudo

- **Características dos Pacientes**
 - **Características Demográficas**
 - **Critérios de Seleção**
 - **Critérios de Contra-Indicação**
 - **Aprovação de Comitê de Ética**
 - **Consentimento Pós Informação**

Metodologia de Pesquisa

Delineamento do Protocolo

- **Verificação dos Efeitos da Exposição**
(Risco Relativo e Risco Atribuível)
- **Comparação dos Efeitos da Exposição**
Entre as Amostras

Metodologia de Pesquisa

- **Estudo de Eventos**
 - **Curvas de Incidência**
 - **Análise de Fatores Relacionados ao Risco de Ocorrência do Evento (Fatores Modificadores)**
- **Estudo de Variáveis de Categoria ou Contínuas**
 - **Variação Temporal das Variáveis a Partir do Tempo Zero**

Metodologia de Pesquisa

Propriedades das Variáveis

- **Validade (Acurácia)**
- **Reprodutibilidade**
- **Grau de Especificidade**

Metodologia de Pesquisa

- **O Pesquisador deve ter Controle sobre a Natureza e Qualidade das Medidas Realizadas.**
- **Dados Coletados devem ser Completos e Comparáveis para Todos os Indivíduos.**

Metodologia de Pesquisa

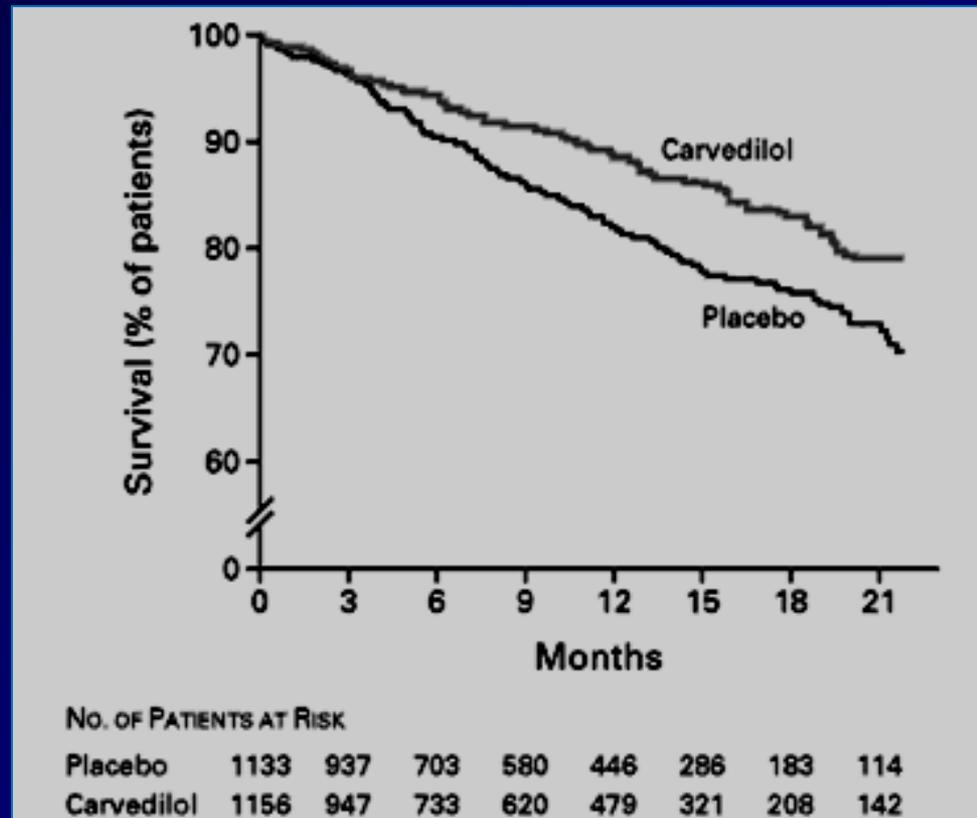
Perdas no Seguimento

- Tornam Frágil a Validade das Conclusões se Superiores a 10%.

(Em estudos comparativos, se os grupos permanecerem análogos, não haverá comprometimento, a não ser em relação ao tratamento estatístico)

Desfechos Clínicos Relevantes

Redução de Mortalidade – Estudo Copernicus



Packer M et al. NEJM 2001; 344:1651-8.

Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)

Primary End Points :

- New York Heart Association Class
- Quality-of-Life Score
- Distance Walked in Six Minutes

Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)

Seleção de Pacientes



Implante do Marcapasso



Randomização

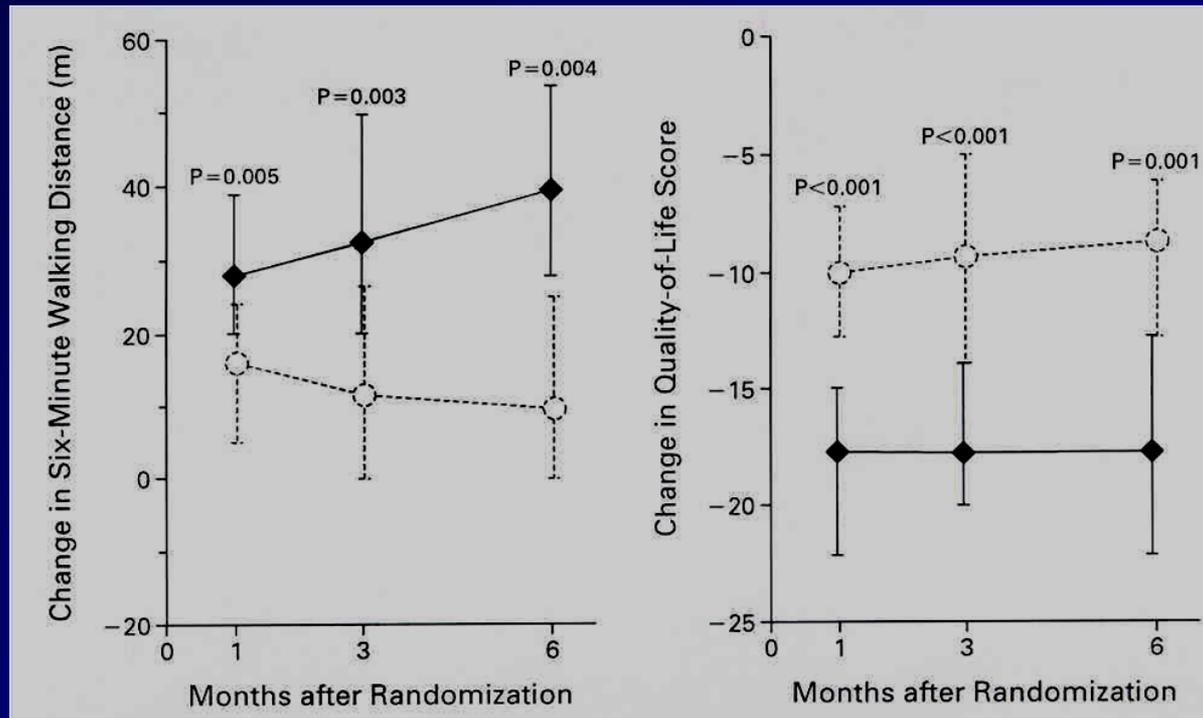


Estim. Biventr.

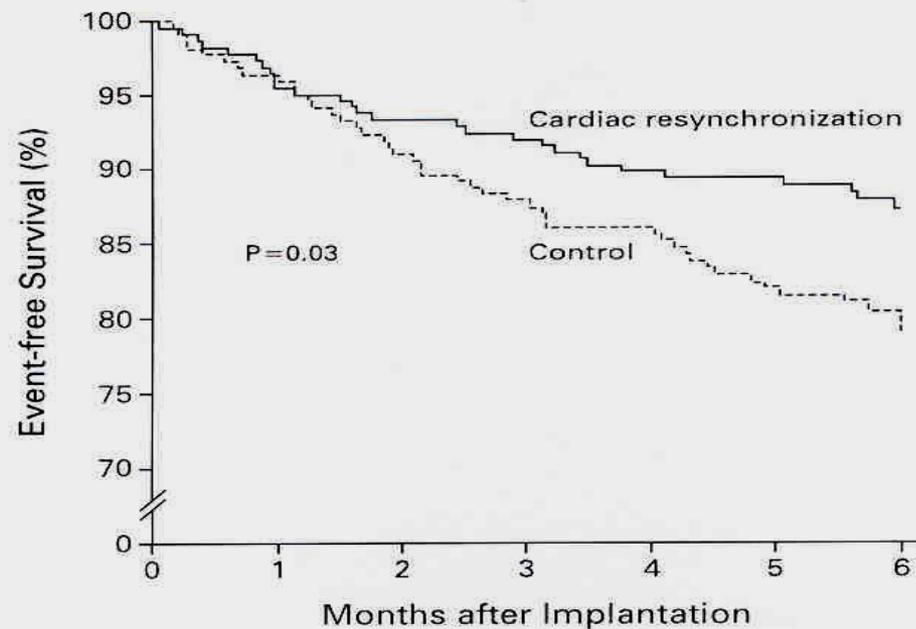


Desligado

Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)



Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)

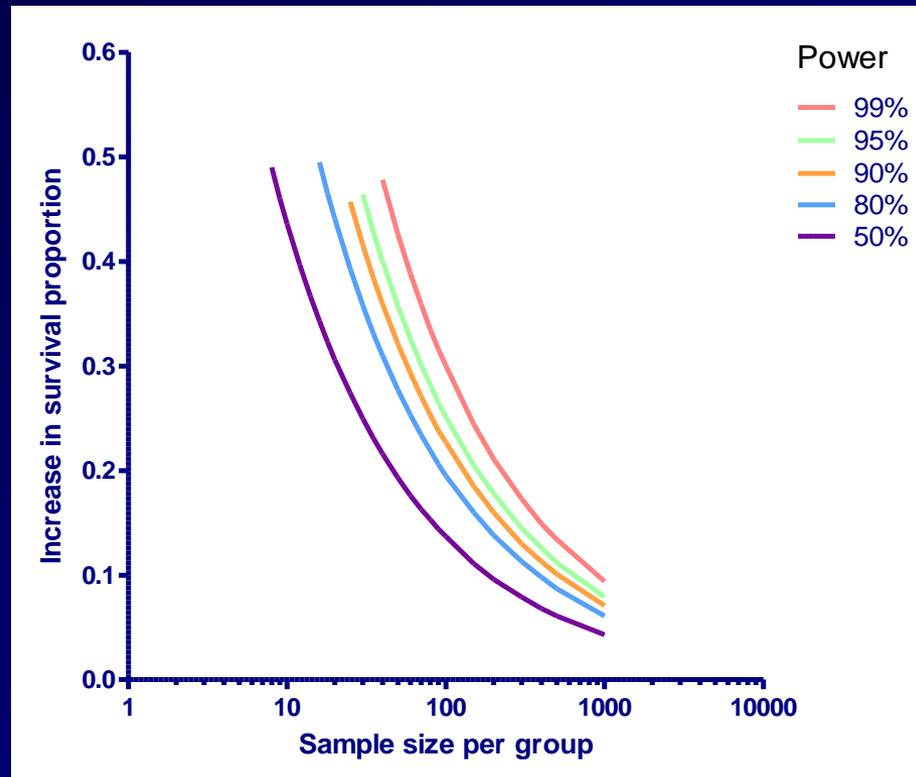


No. AT RISK

Control	225	214	204	197	191	179	70
Cardiac resynchronization	228	218	213	209	204	201	99

Desfechos Clínicos Relevantes

Redução de Mortalidade - Cálculo Amostral

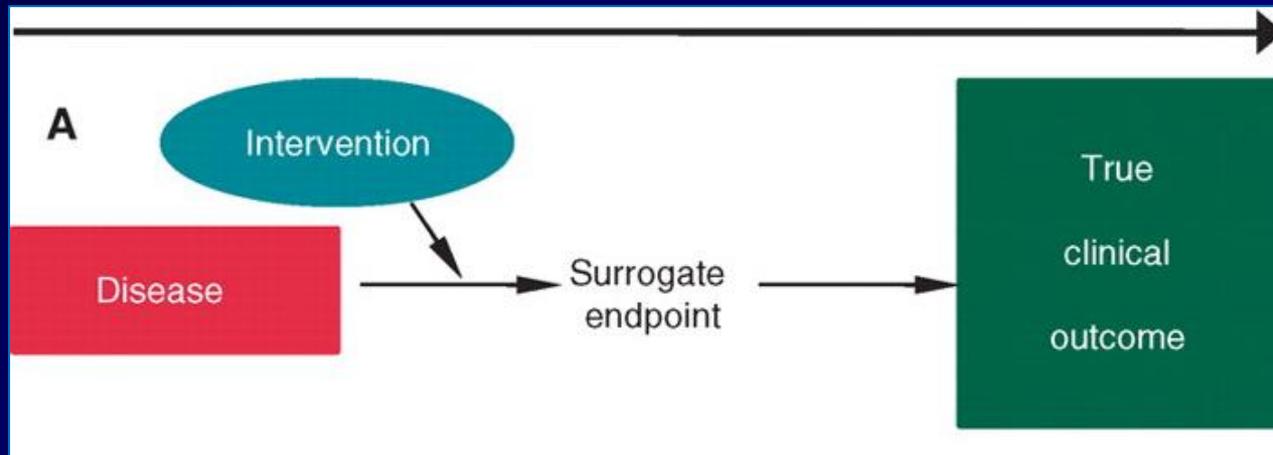


Ensaio Clínicos Controlados

- **Desfechos Intermediários**
 - **Marcadores Biológicos Relacionados à Gravidade da Afecção**
- **Desfechos Combinados**

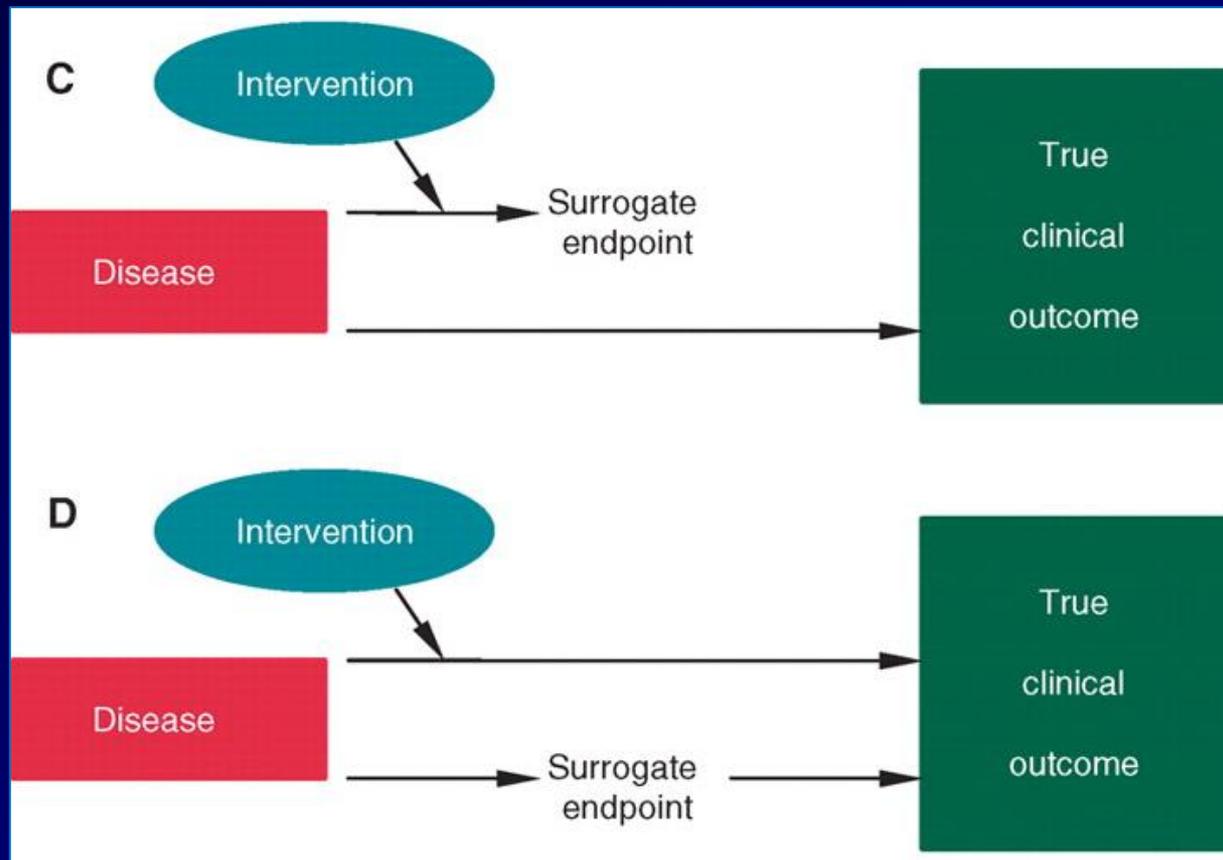
Desfechos Intermediários

Marcadores Biológicos



Desfechos Intermediários

Marcadores Biológicos



Desfechos Intermediários

Marcadores Biológicos

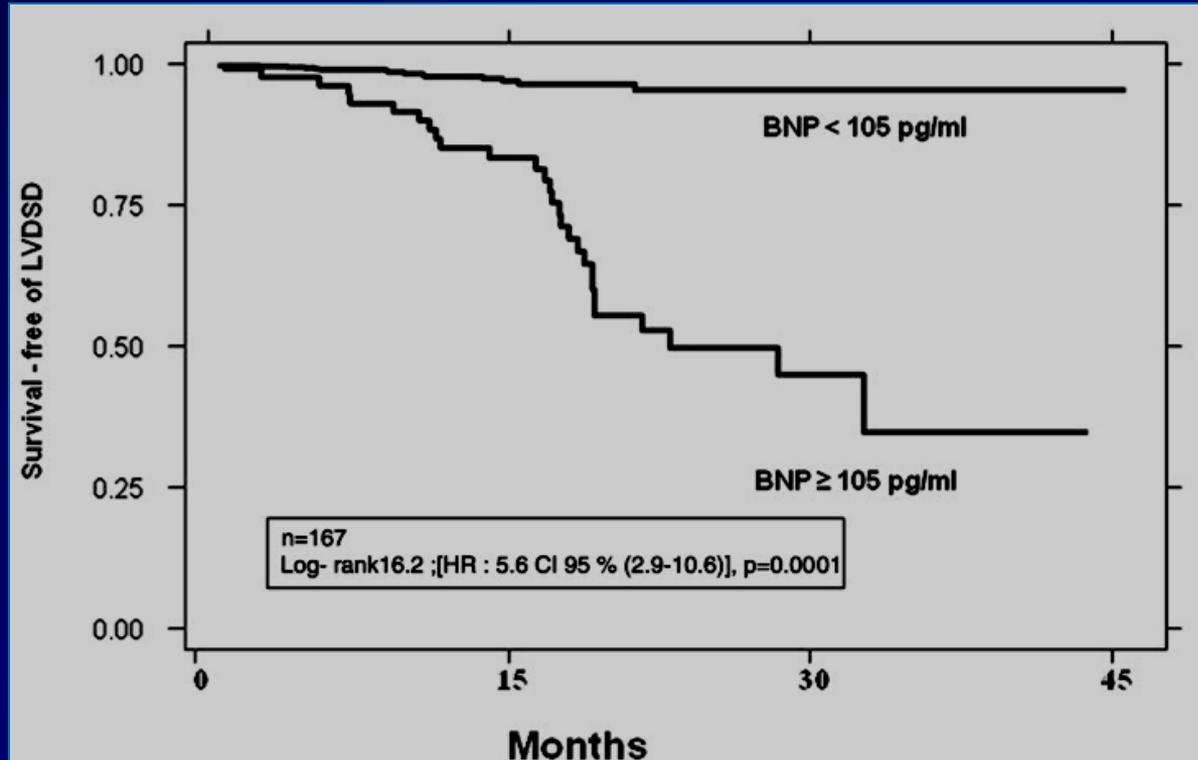
- **Preditor Significativo de Desfechos Clínicos Relevantes**
- **Correlação Consistente entre o Grau de Modificação do Marcador e o Desfecho Clínico**
- **Estudos de Validação em Populações Diferentes com Vários Tipos de Intervenções**

Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos em IC

- **Variáveis Relacionadas a Função Ventricular**
- **Alterações do Ritmo Cardíaco**
- **Marcadores do Sistema Nervoso Autônomo**
- **Capacidade Física**
- **Neurohormônios**

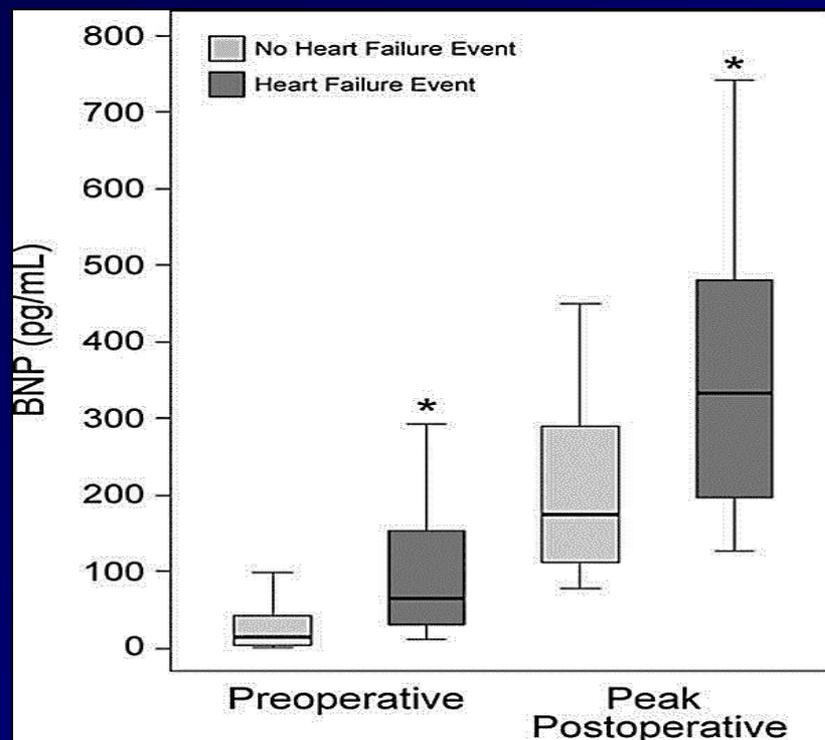
Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos

BNP x Mortalidade / Desc. de IC na Ins. Mitral



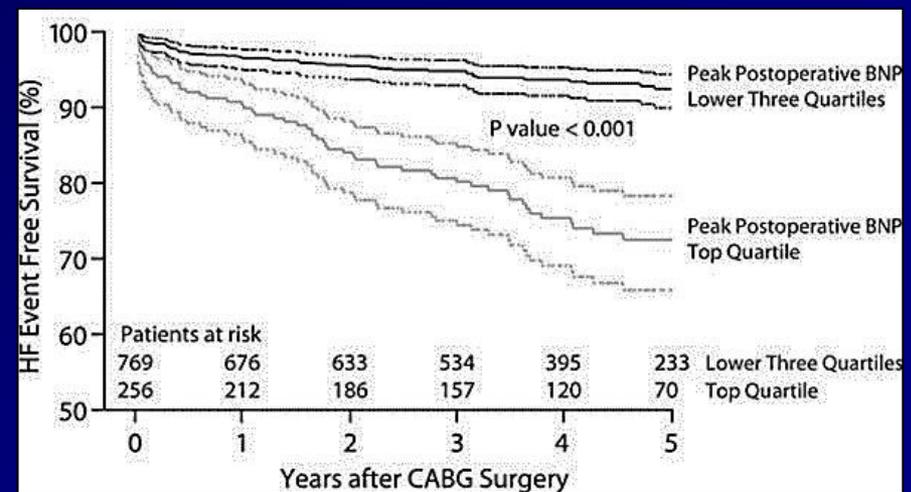
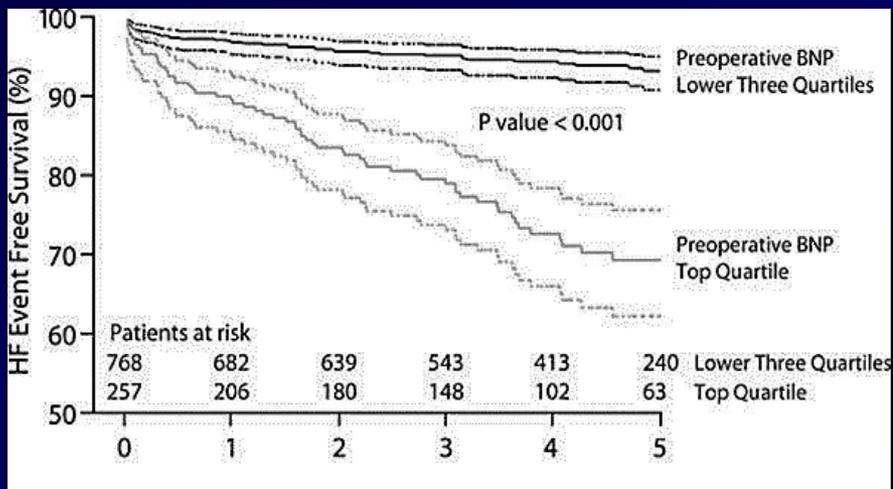
Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos

BNP x Óbito / Intern. IC pós Cirurgia Revasc. Miocárdio



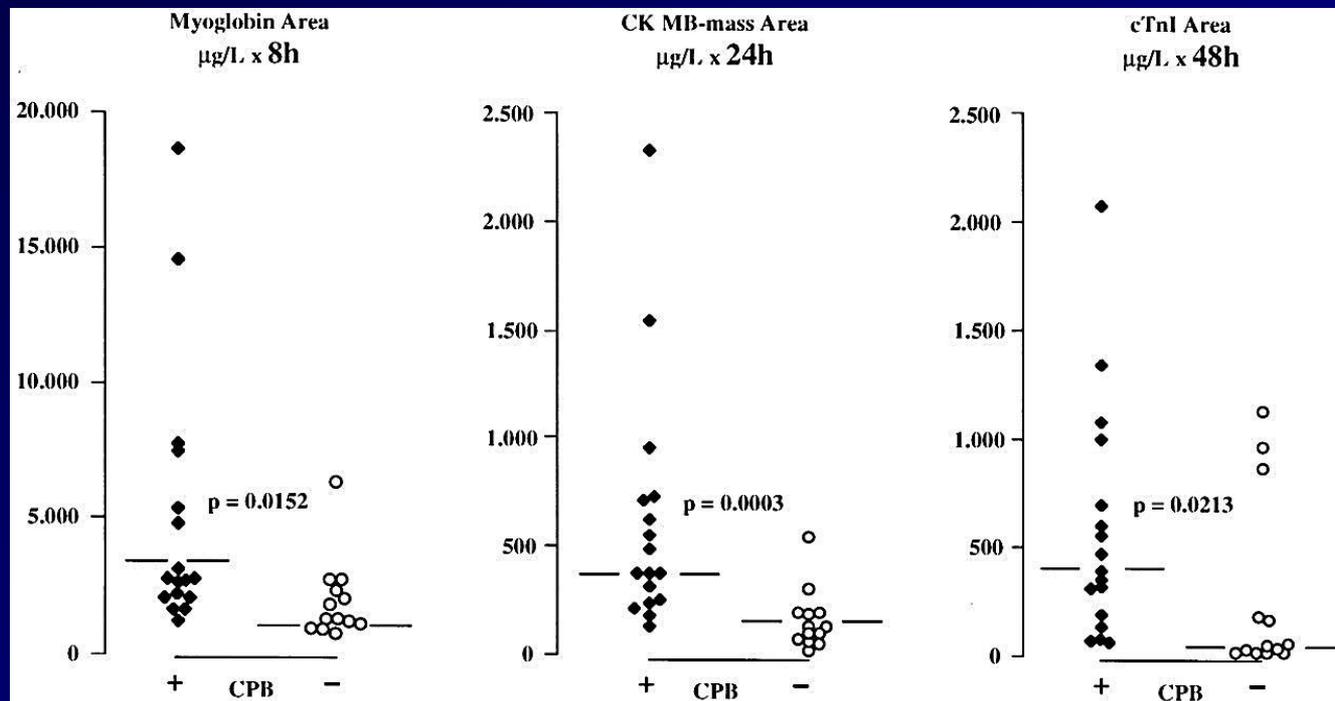
Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos

BNP x Óbito / Intern. IC pós Cirurgia Revasc. Miocárdio



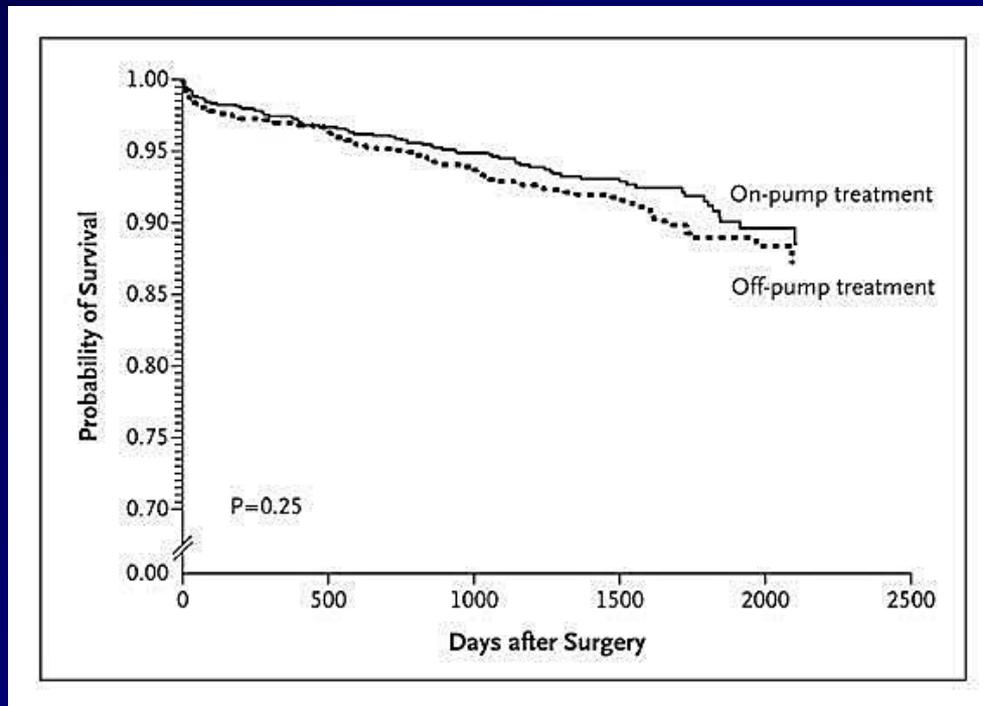
Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos

Marcadores Lesão Celular na Revasc. Miocárdio
com ou sem CEC



Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos

Sobrevivência na Revasc. Miocárdio com ou sem CEC
(ROOBY Trial)



Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos

Permeabilidade dos Enxertos na Revasc. Miocárdio com ou sem CEC (ROOBY Trial)

Table 3. Core-Laboratory Results of Angiographic Tests.*

Variable	Off-Pump Group	On-Pump Group	Absolute Percentage-Point Difference, Off-Pump vs. On-Pump (95% CI)	Relative Risk of Occlusion, Off-Pump vs. On-Pump (95% CI)	P Value
At least one occluded graft — no. of patients/total no. (%)	250/685 (36.5)	197/686 (28.7)	7.8 (2.8 to 12.7)	1.27 (1.09 to 1.48)	0.002
Graft patency — no. of grafts/total no. (%)					
Overall	1650/1998 (82.6)	1839/2095 (87.8)	-5.2 (-7.4 to -3.0)	0.94 (0.92 to 0.97)	<0.001
Saphenous vein	967/1262 (76.6)	1122/1339 (83.8)	-7.2 (-10.2 to -4.1)	0.91 (0.88 to 0.95)	<0.001
Left internal thoracic to left anterior descending artery	589/618 (95.3)	611/635 (96.2)	-0.9 (-3.1 to 1.3)	0.99 (0.97 to 1.01)	0.48
Left internal thoracic to left anterior descending artery, FitzGibbon grade A†	550/618 (89.0)	592/635 (93.2)	-4.2 (-7.4 to -1.1)	0.95 (0.92 to 0.99)	0.01

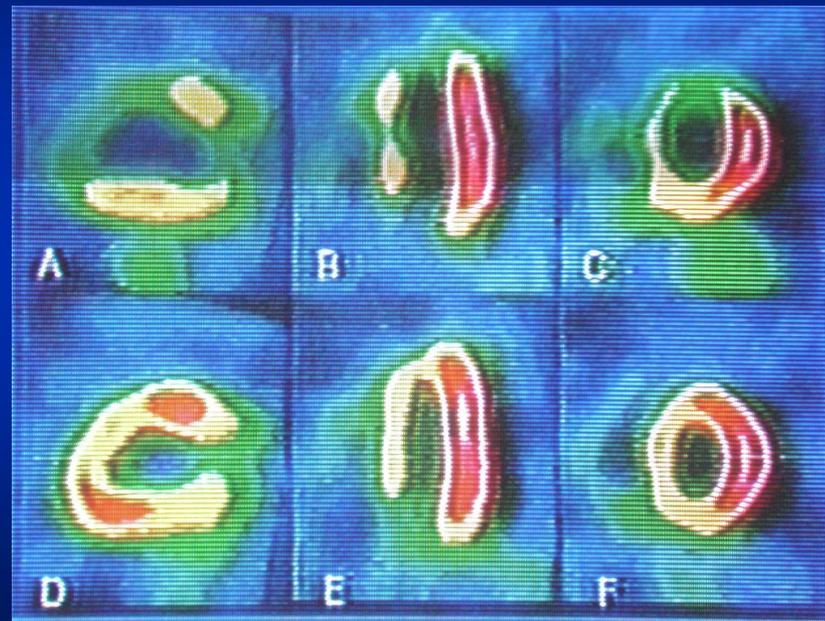
* CI denotes confidence interval.

† A FitzGibbon grade of A indicates an excellent graft.

Desfechos Intermediários Marcadores Biológicos

Terapia Celular no Miocárdio Células Mononucleares

Melhora regional da
perfusão, sem
melhora significativa
da fração de ejeção

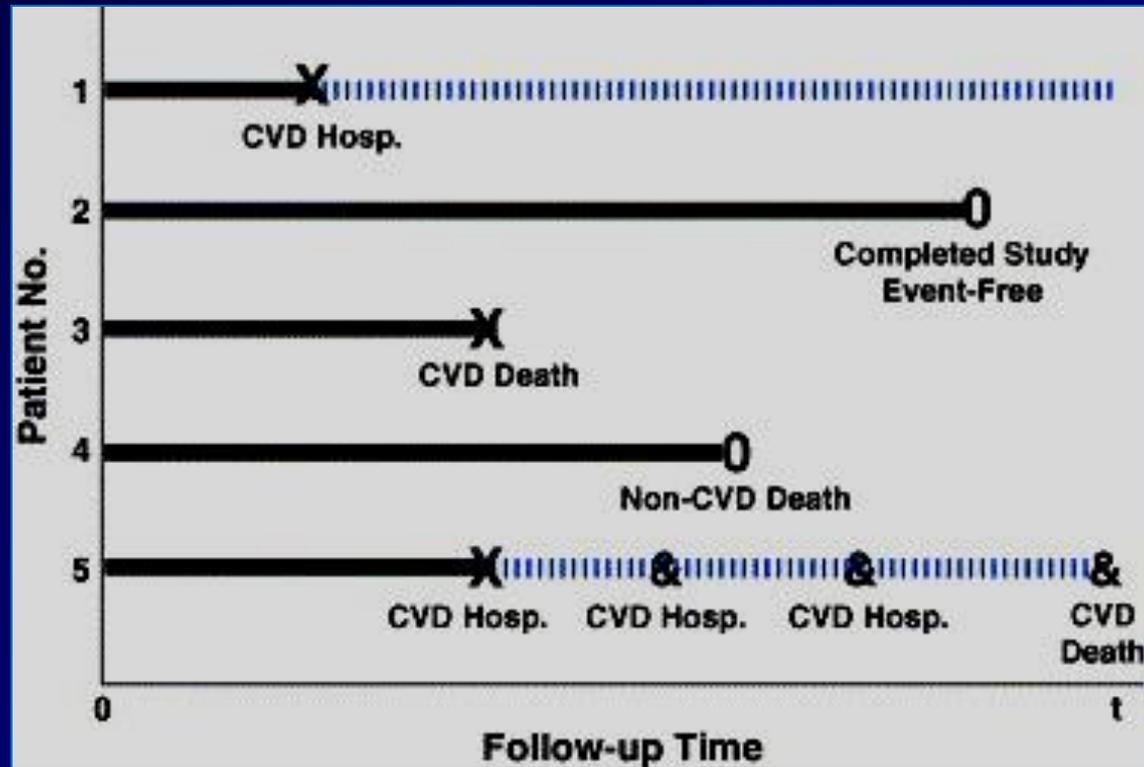


Desfechos Combinados

- **Combinação de Desfechos Clínicos, Intermediários ou Ambos.**
- **Uso Justificado pela Possibilidade de Efeito Semelhante da Intervenção em cada um dos Componentes.**
- **Aumentam a Eficiência Estatística do Estudo**

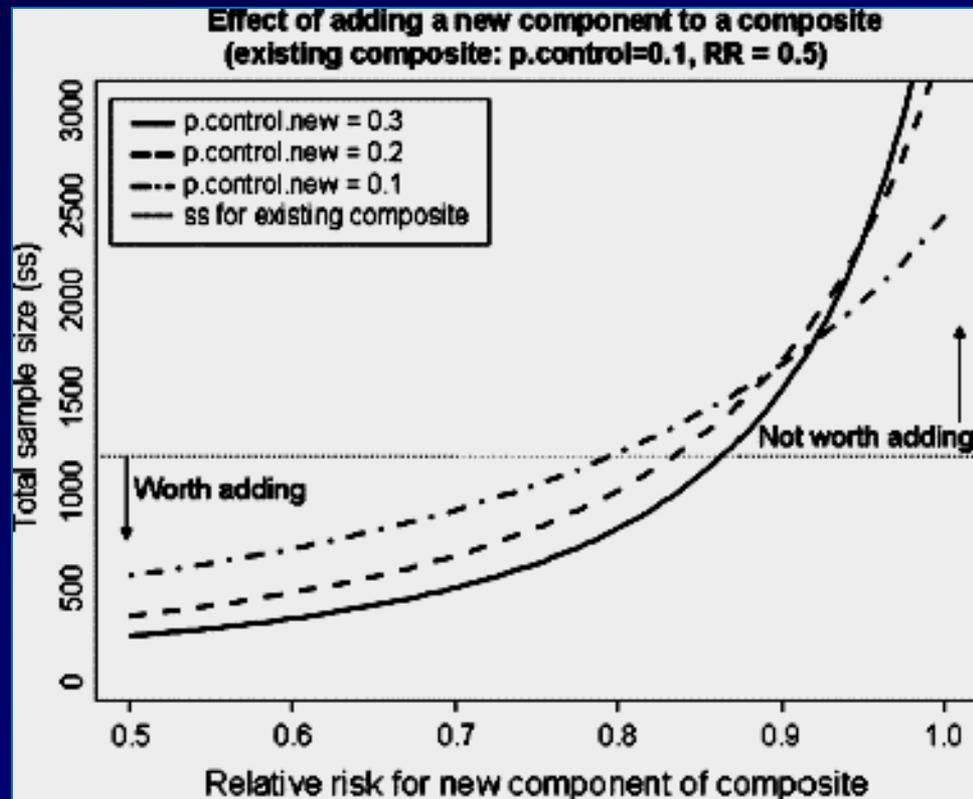
Desfechos Combinados

Tabela de Eventos para Óbito ou Hosp.
por Causa Cardiovascular



Desfechos Combinados

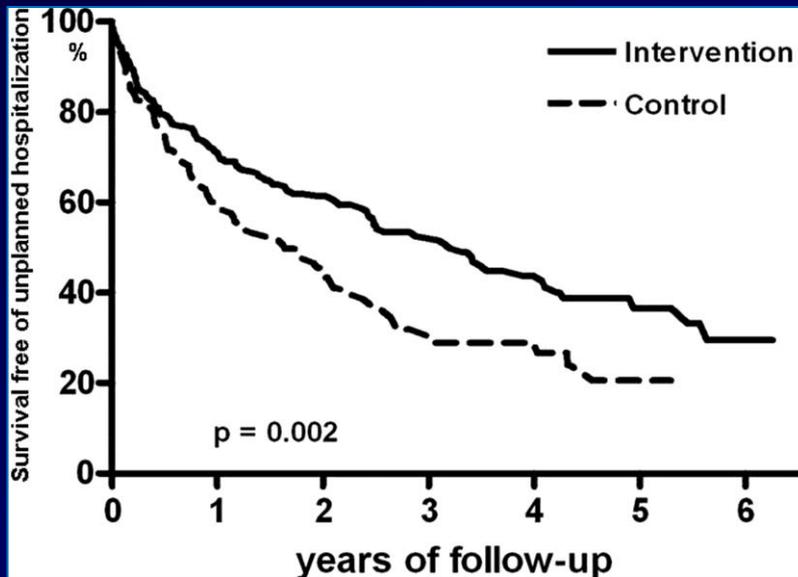
Impacto no Tamanho da Amostra



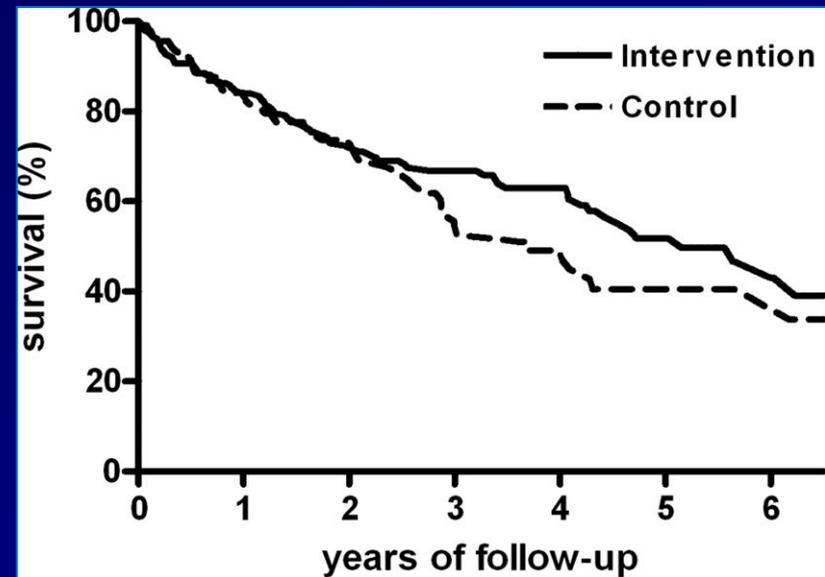
Desfechos Combinados

Monitor. Clínica em IC – Estudo REMADHE

Mort. / Hospitalização



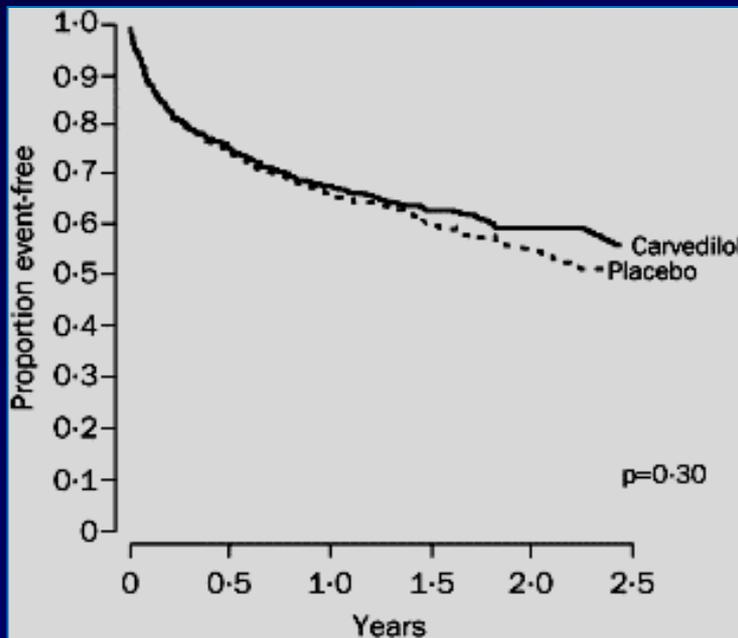
Mortalidade



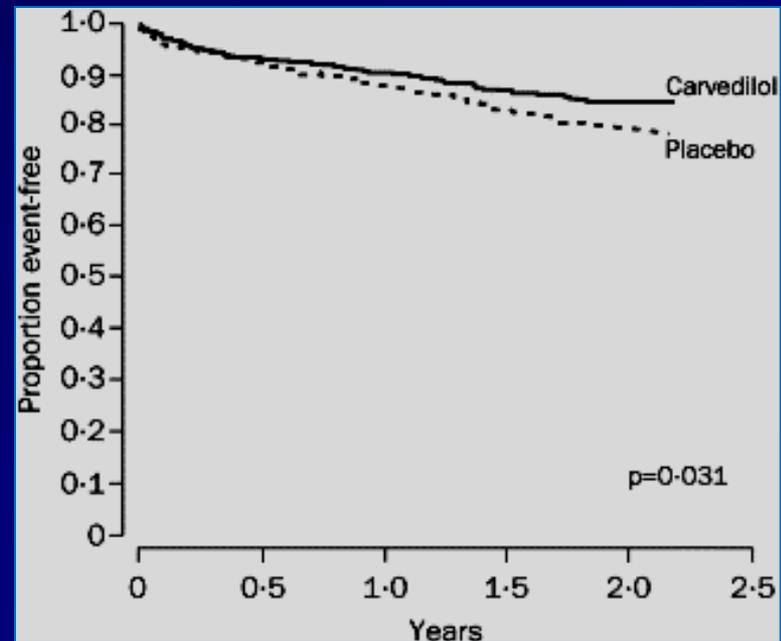
Desfechos Combinados

Carvedilol pós IAM – Estudo CAPRICORN

Mort. / Hospitalização



Mortalidade



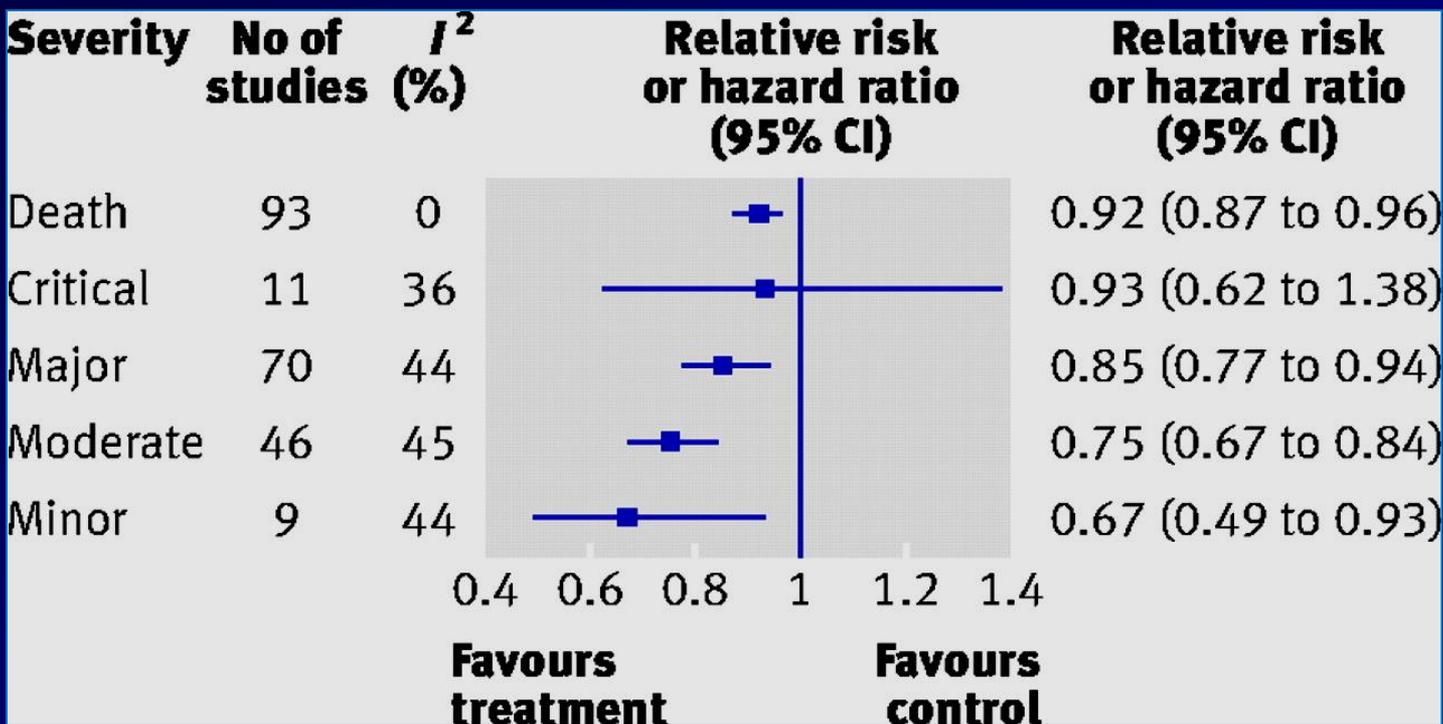
Desfechos Combinados

Limitações

- **Combinação de Desfechos de Nível de Importância Diferente para os Pacientes**
- **Freqüência de Ocorrência Muito Diferente**
- **Reduções Relativas de Risco Muito Desiguais**

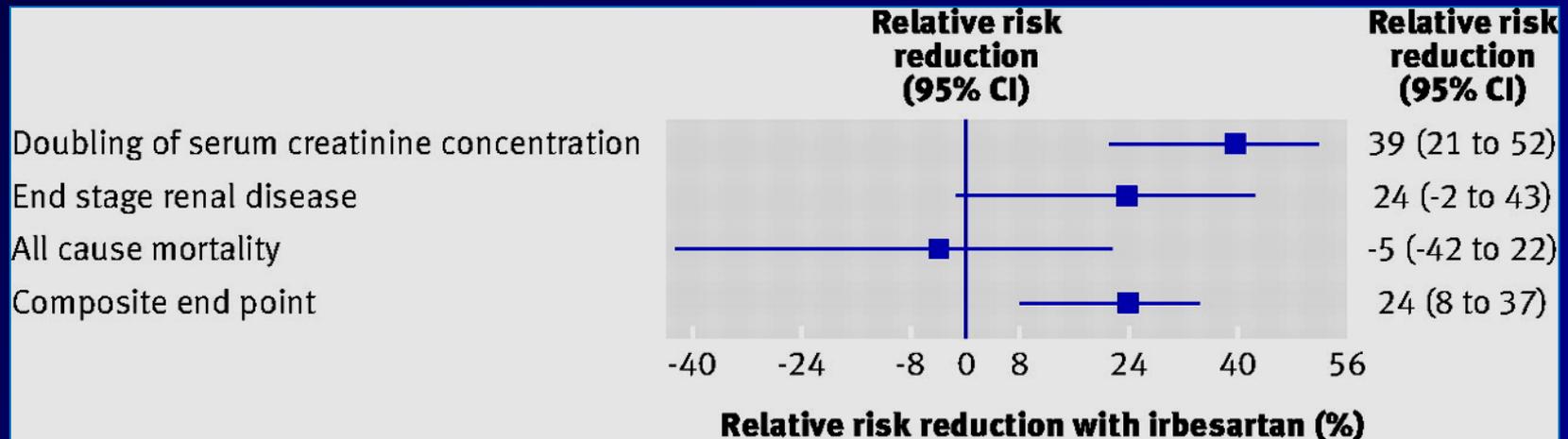
Desfechos Intermediários /Combinados

Metanálise de 114 Estudos em Cardiologia



Desfechos Intermediários /Combinados

Irbesartan x Amlodipine na Nefropatia Diabética



Publicação de Ensaaios Clínicos

- **Registro Internacional (Internet)**
 - Registro prévio à realização
- **Apresentação Transparente dos Dados**
 - Normatização Internacional (CONSORT)

Publicação de Ensaio Clínicos

- **Título e Resumo**
 - **Referência Obrigatória à Randomização (Indexação)**

No título: "Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomized clinical trials of efficacy and safety ..."

No abstract: "Design: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial"

Publicação de Ensaio Clínicos

- **Introdução**

- **Base Científica e Justificativa do Estudo (Ausência de Evidência Definitiva)**
- **Breve Definição dos Objetivos / Hipóteses do Estudo**

(A necessidade de um ensaio clínico ou de um novo estudo sobre o tema deve ser claramente definida)

Publicação de Ensaio Clínicos

- **Métodos**
 - População Estudada
 - Aprovação em Comitê de Ética
 - Tipo de Intervenção
 - Objetivos Primários e Secundários
 - Eventos Avaliados
 - Tamanho da Amostra

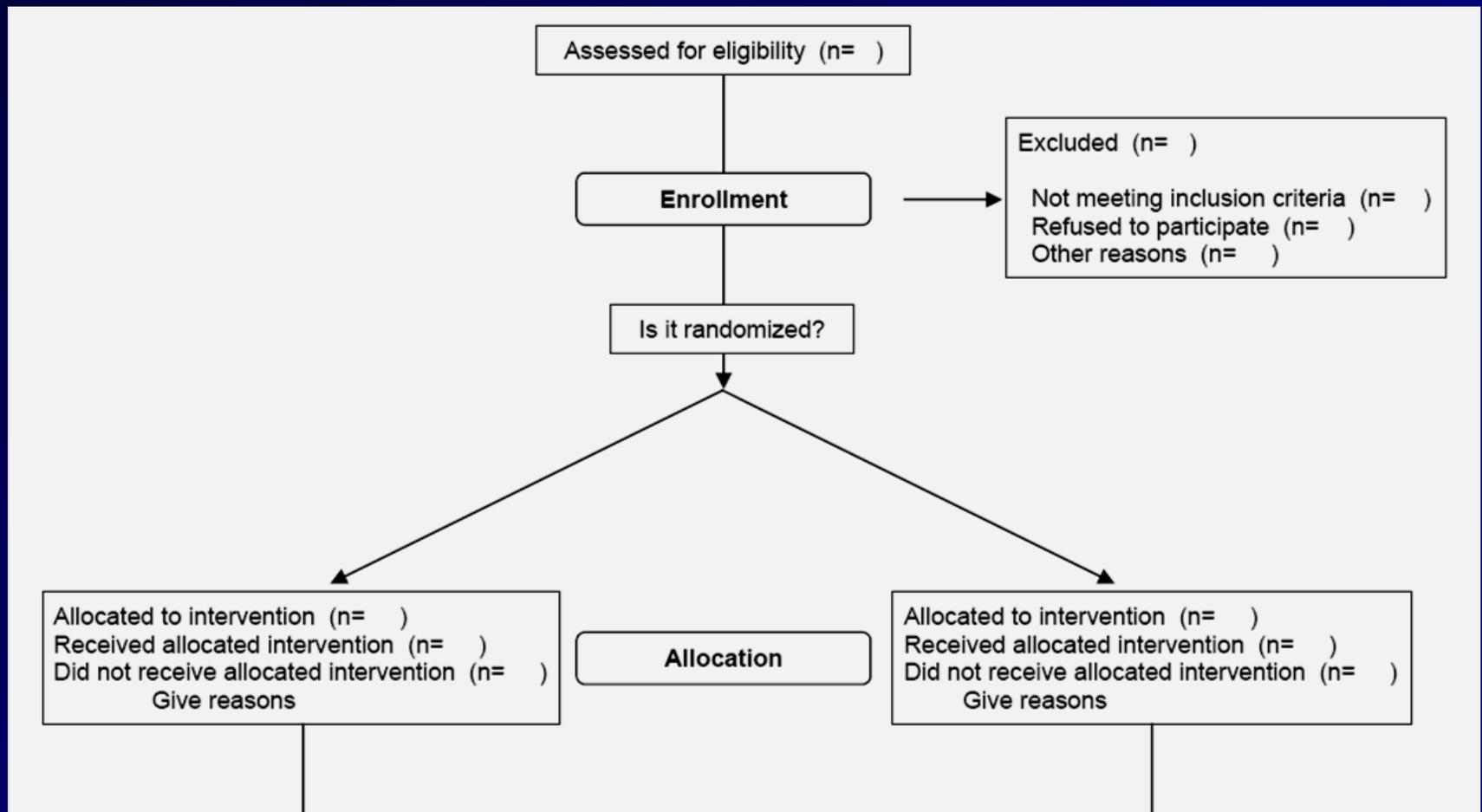
Publicação de Ensaio Clínicos

- **Métodos**
 - **Tamanho da Amostra**
 - **Método de Randomização**
 - **Seqüência de Seleção e Definição dos Grupos de Pacientes**
 - **Mascaramento**
 - **Análise Estatística**

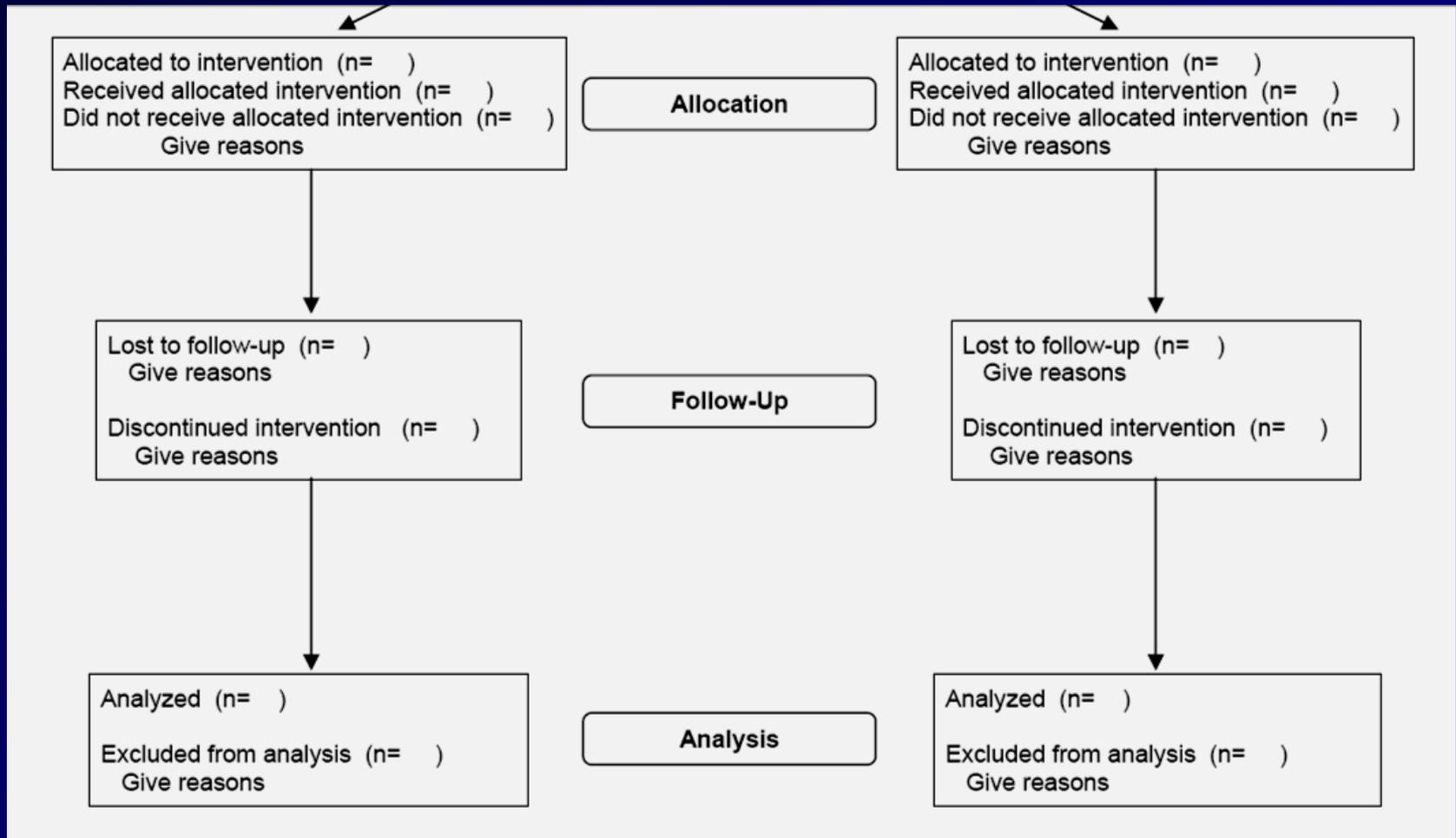
Publicação de Ensaio Clínicos

- **Resultados**
 - Fluxograma do Estudo
 - Desvios do Protocolo
 - Características Demográficas
 - Número de Participantes
 - Análise Comparativa dos Grupos de Estudo

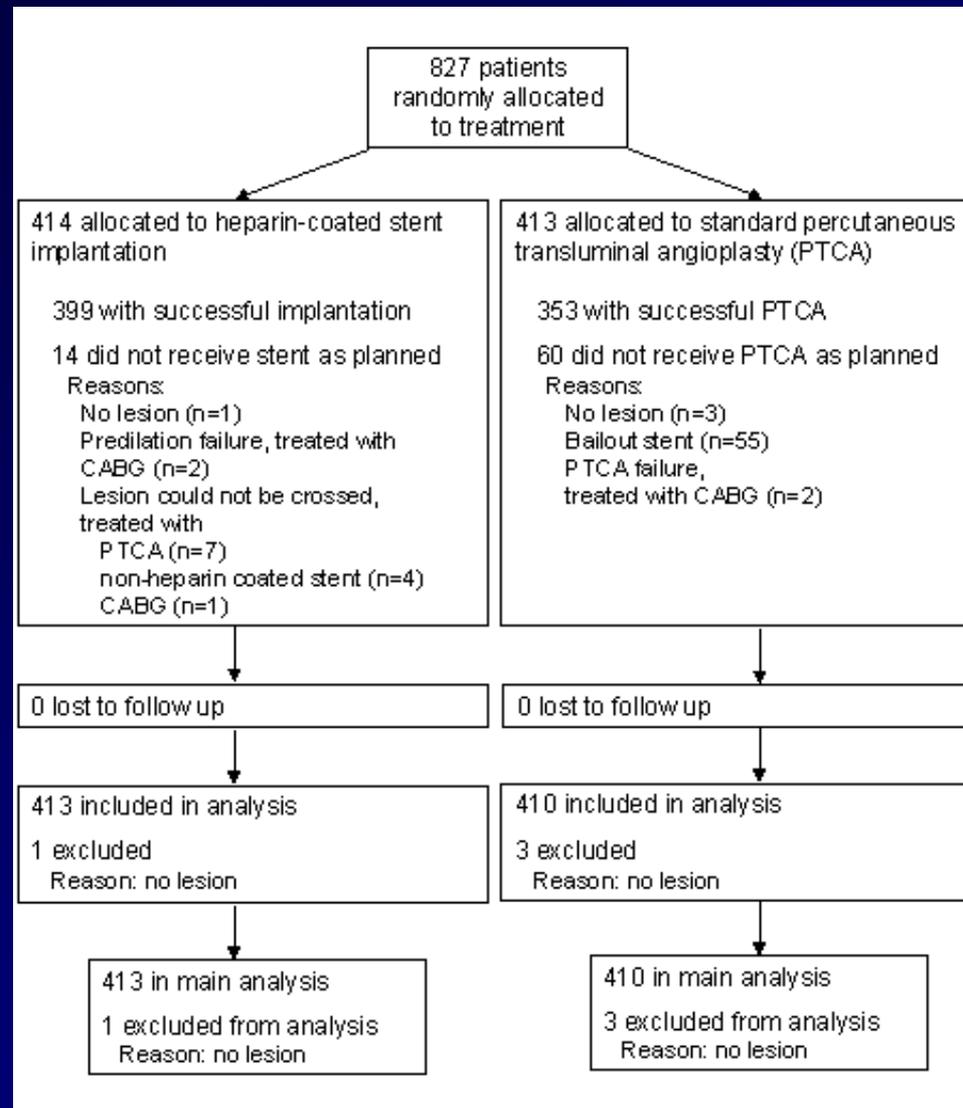
Publicação de Ensaaios Clínicos



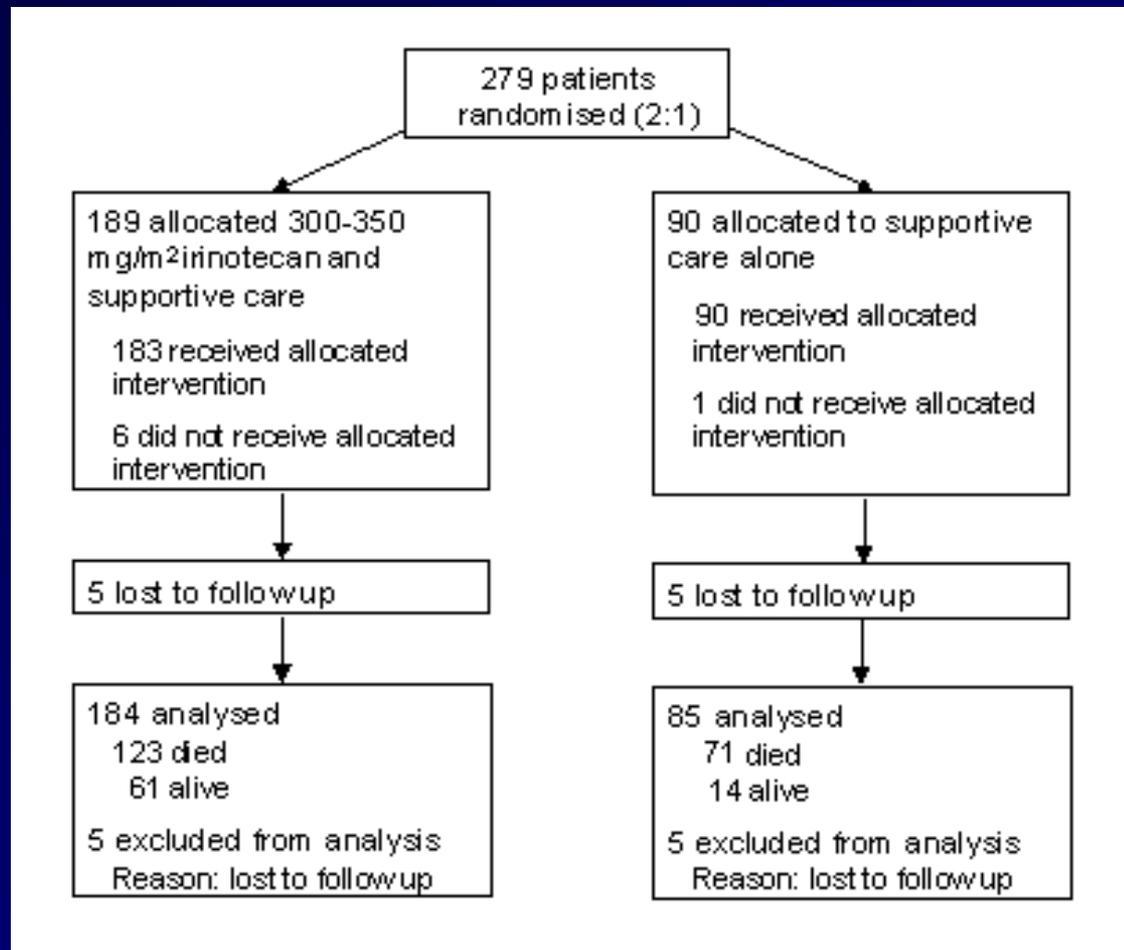
Publicação de Ensaaios Clínicos



Publicação de Ensaios Clínicos



Publicação de Ensaio Clínicos



Publicação de Ensaaios Clínicos

- **Resultados**
 - **Apresentação dos Resultados (Eventos Primários)**
 - **Descrição dos Eventos Secundários**
 - **Caracterização dos Eventos Adversos**

Publicação de Ensaaios Clínicos

- **Discussão**
 - **Interpretação dos Resultados (V. Interna)**
 - **Resumo dos Aspectos mais Importantes**
 - **Possíveis Mecanismos e Explicações**
 - **Comparação com Outros Estudos Publicados**
 - **Limitações do Estudo (Métodos de Minimização das Limitações)**
 - **Implicações Clínicas e no Campo da Pesquisa**

Publicação de Ensaaios Clínicos

- **Discussão**
 - **Generalização (Validade Externa)**
 - **Interpretação Geral**