

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ensaio Clínicos

Prof. Fredi Alexander Diaz Quijano
Departamento Epidemiologia – FSP
E-mail: frediazq@msn.com

Ensaio clínico

Um ensaio clínico é um experimento controlado em voluntários humanos utilizados para:

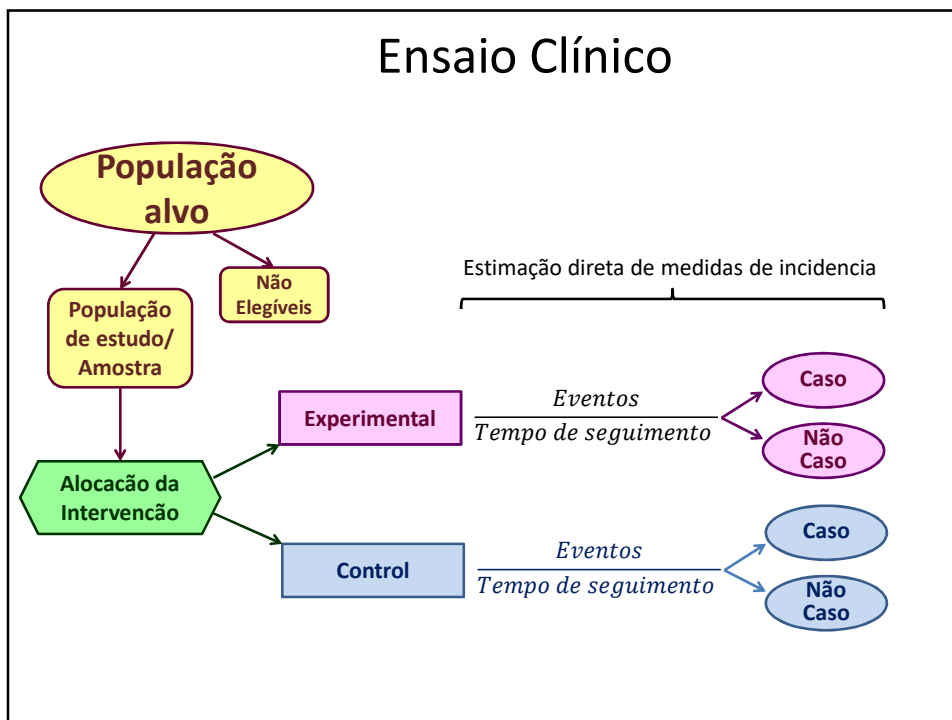
- Avaliar a segurança e eficácia de tratamentos ou intervenções contra as doenças e problemas de saúde de qualquer natureza;
- Determinar os efeitos farmacológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos, de novas terapias.
- Inclui o estudo de reações adversas.

Experimentos ou Ensaio Clínicos (ECs):

São uma classe especial de **estudos de coorte** em que **as condições** do estudo - a seleção dos grupos de tratamento, a natureza das intervenções, seguimento, etc - são especificados pelo **pesquisador**, a fim de fazer comparações imparciais (sem vieses).

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. 1989.

Ensaio Clíncio



Características dos ECs:

Característica principal: o pesquisador pode atribuir a exposição de forma aleatória.

Temporalidade: Prospectivos

Pelo número de observações sucessivas: longitudinais.

Os ECs não tem como critério de seleção baseados no resultado ou na exposição.

Pretende-se isolar a contribuição de um fator (intervenção) mantendo constante todos os outros determinantes do resultado.

Intervenção ou tratamento tem um significado amplo:

- Medicamentos
- Procedimento Cirúrgico
- uma medida preventiva (ou profilática)
- um programa educacional,
- Regime dietético, etc.

Grupo control:

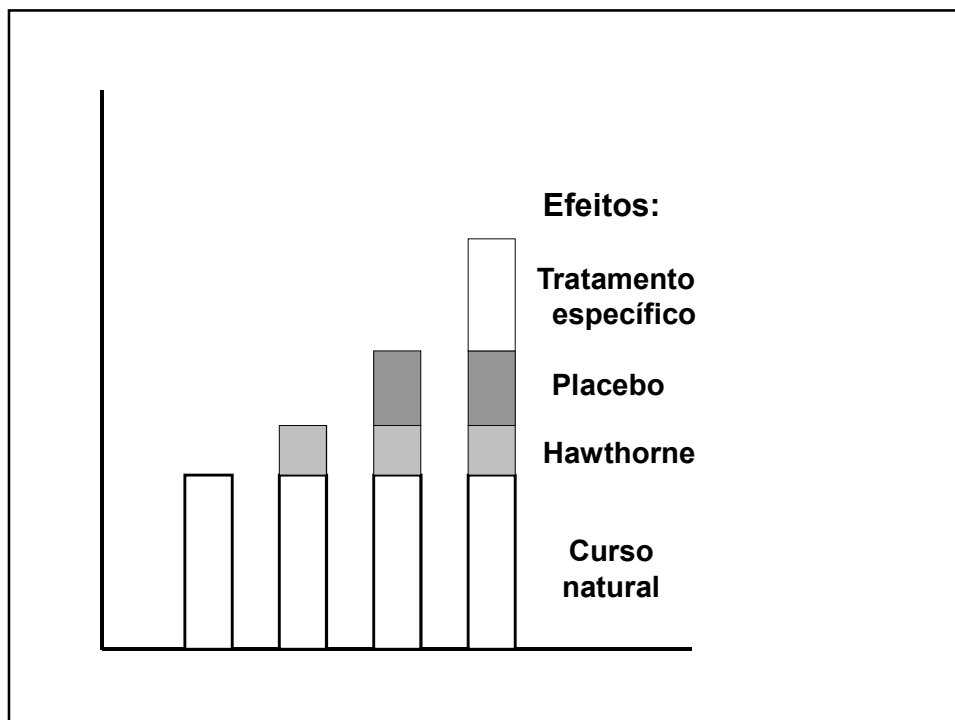
- Grupo de indivíduos que recebem uma intervenção que serve como um contraste para avaliar a utilidade relativa da terapia experimental.
- Devem receber o tratamento padrão, ou seja, a melhor alternativa terapêutica vigente no momento da concepção do ensaio clínico.
- Se não houver um tratamento padrão, placebo pode ser o mais adequado

Evento ou **desfecho** pode se referir a uma grande variedade de resultados:

- Determinações bioquímicas, fisiológicas ou microbiológicas
- Eventos clínicos
- Escalas de atividade da doença
- Medidas de bem-estar ou a funcionalidade (escala de Karnofsky).
- Tempo de sobrevivência.

Intervenção	Efeito
Nenhuma	Curso natural
Observação	Hawthorne
Intervenção sem efeito biológico	Placebo
Intervenção com efeito biológico	Tratamento específico

- Os efeitos totais do tratamento são a soma:
 - Da melhora espontânea,
 - Das respostas inespecíficas e
 - Dos efeitos específicos



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**

Validade de um EC

Permite garantir que o efeito observado é devido à diferença na intervenção e não a outros fatores.

Validade interna

Aspectos básicos:

- Alocação aleatória
- Seguimento completo dos pacientes
- Princípio de análise por intenção de tratar

Aspectos secundários:

- Estudo cego
- Grupos semelhantes no início do estudo
- Fora do experimento, tratamento igual para todos os grupos.
- Se for o caso, desfecho intermédio válido

Alocação aleatória

- Aleatoriedade tende a assegurar uma distribuição equilibrada de todas as variáveis.
- Variáveis de confusão tanto conhecidas como não conhecidas ou difíceis de medir.

Aleatorização: Vantagens

- Elimina o viés de seleção
- Diminuem a probabilidade de que os grupos difiram significativamente entre si com respeito a alguma variável não controlada, ou alguma característica que possa influir no resultado

Seguimento completo

- Todos devem ser monitorados e tidos em conta na finalização do estudo.
- Se não for feito, os sujeitos que concluírem o estudo pode formar grupos que não são semelhantes.
- São necessárias as Informações sobre desistências ou retiradas (#, causas).

Análise por intenção de tratar

Pesquisadores podem ser tentados a excluir indivíduos por:

- Não receber a intervenção alocada.
- baixa adesão
- Outras falhas ao protocolo.

Os motivos podem estar relacionados com o prognóstico.

Análise por intenção de tratar

Consiste em incluir e analisar os sujeitos no grupo ao qual foram alocados independentemente de se receberam ou não a intervenção.

Princípio da intenção de tratar

- “uma vez randomizado, sempre analisado como tal”
 - Previne viés decorrente de exclusão de participantes após randomização
 - Dá melhor idéia da efetividade de uma intervenção

Mascaramiento (Cegamento):

- Cegamento: tentativa de evitar que se saiba quem está recebendo a intervenção e evitar que isto interfira nos resultados
- As expectativas podem influenciar a avaliação da resposta.
- A melhor técnica é o duplo-cego.

Estudos “Cegos”: Vantagens

- Diminuem os riscos de diferenças sutis e não reconhecidas na qualidade e estilo de tratamento, na resposta dos pacientes ou na avaliação do pesquisador
- São importantes quando o resultado do experimento requer avaliações subjetivas

Estudos “Cegos”: Desvantagens

- São inviáveis quando a intervenção não pode ser escondida do paciente e/ou médico (tipos de tratamento diferentes, efeitos colaterais)

Comparabilidade dos grupos:

Comparável em todos os aspectos iniciais, exceto no tratamento experimental.

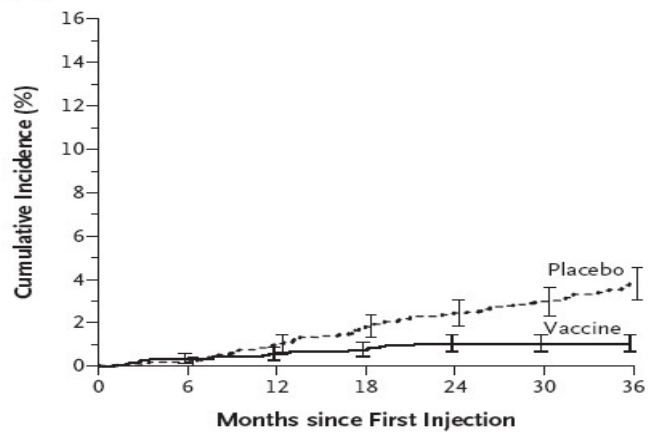
A comparabilidade dos grupos deve ser mantida durante todo o seguimento para:

- Métodos para avaliar o resultado.
- Outras intervenções.

Variáveis intermediárias

- Devem refletir o resultado final de forma convincente.
- Devem estar relacionadas de forma consistente, forte e independente com o desfecho clínico

A External Anogenital and Vaginal Lesions Associated with Vaccine-Type HPV



No. at Risk

Vaccine group	2723	2602	2556	2505	2468	2414	1259
Placebo group	2732	2604	2537	2482	2430	2368	1225

Cumulative No. of Subjects with an End Point

Vaccine group	0	10	15	20	27	27	27
Placebo group	0	6	27	47	63	76	94

N Engl J Med 2007;356:1928-43.

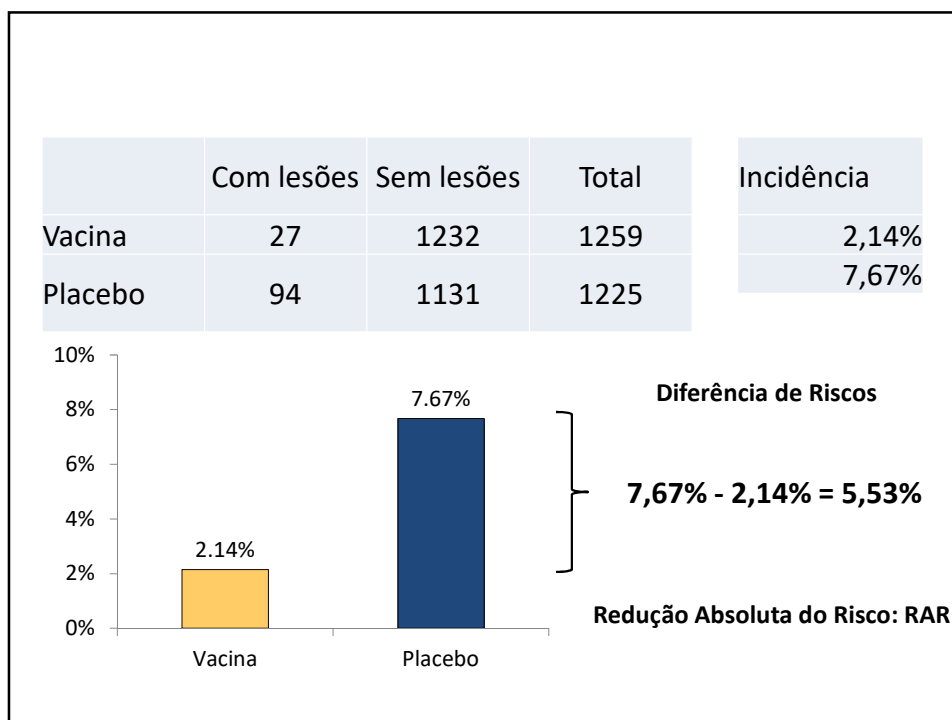
Validade externa

Capacidade de generalização dos achados a toda população passível de receber a intervenção estudada.

Envolvem vários aspectos, como variações de paciente, variações etnoculturais, gravidade, considerações de custo-benefício, risco, infra-estrutura, entre outras.

Está relacionada com a efetividade.

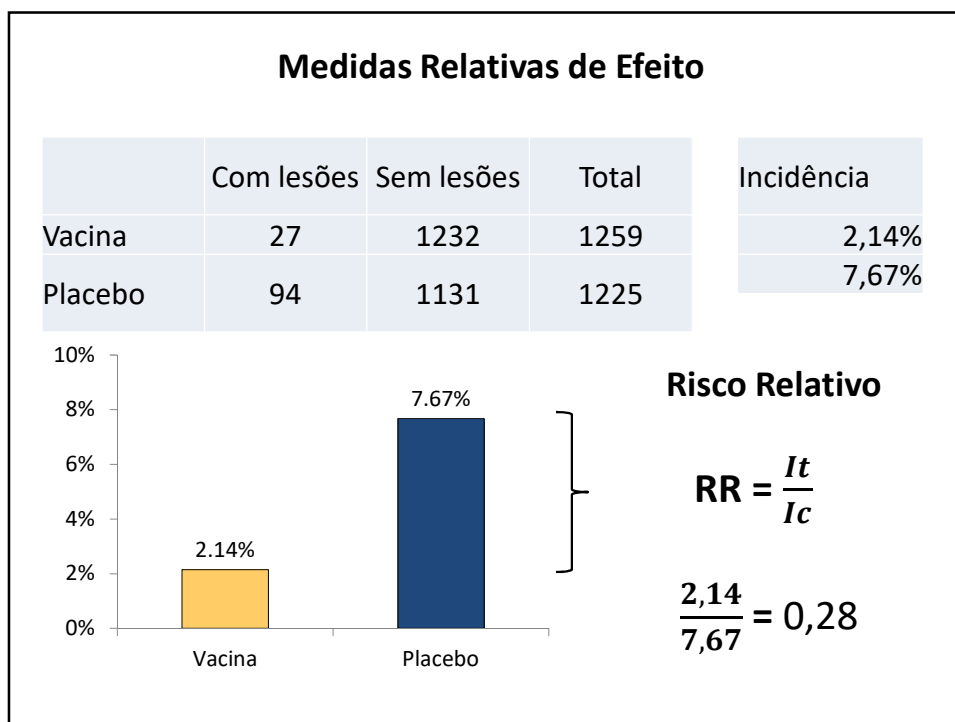
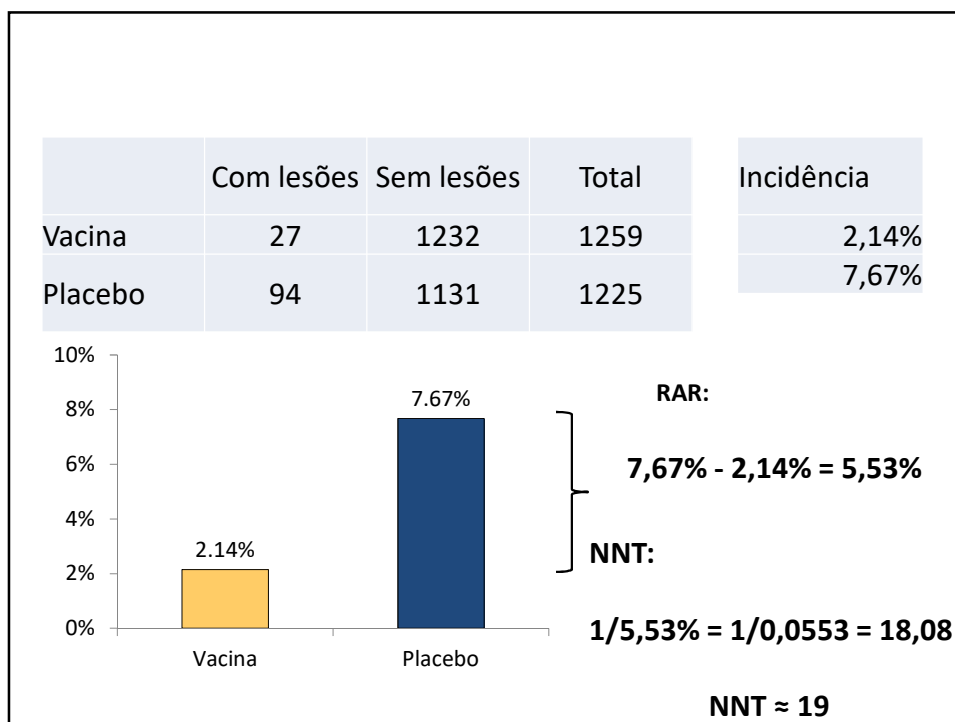
Medidas de efeito



Medidas de efeito

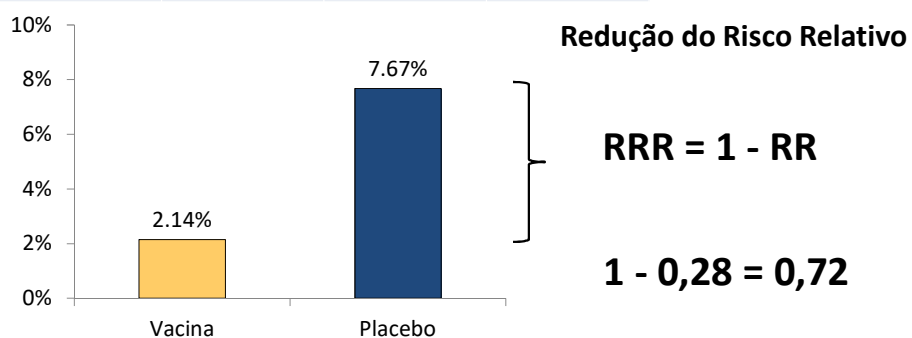
Absolutas:

- **RAR:** Proporção da população que se beneficiaria com o tratamento.
- **Número Necessário a Tratar (NNT):** $1 / \text{RAR}$
 # de pessoas que precisaria tratar para beneficiar a uma.



Medidas Relativas de Efeito

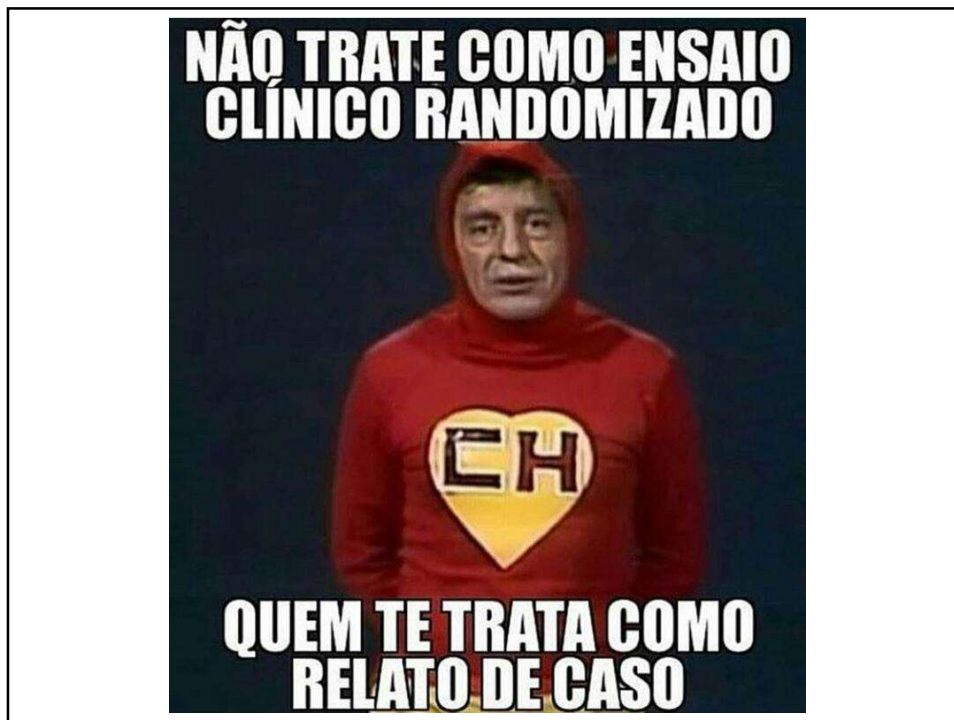
	Com lesões	Sem lesões	Total	Incidência
Vacina	27	1232	1259	2,14%
Placebo	94	1131	1225	7,67%



ENSAIO CLÍNICO

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



ENSAIO CLÍNICO

Desvantagens:

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

QUESTÕES ÉTICAS

Estudos de intervenção devem ser conduzidos somente quando foi formulada uma hipótese clara e outros dados indicam que a intervenção proposta é segura.

Considerações éticas são importantes:

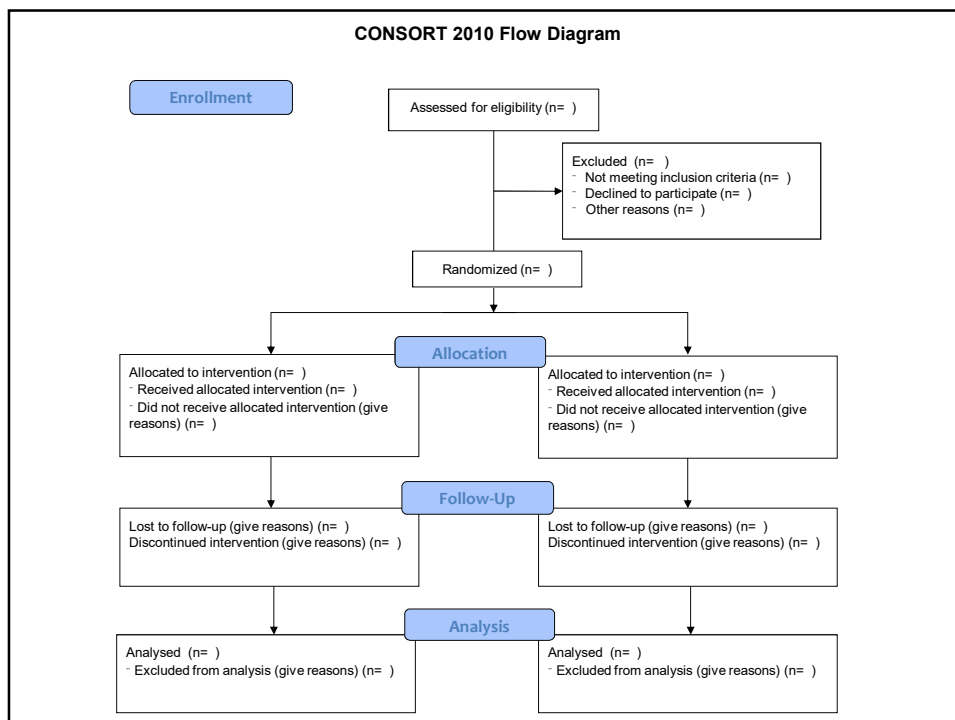
- A questão já foi respondida?
- Consentimento informado
- Coerção
- Confidencialidade
- Placebo vs Intervenção tradicional
- Continuação do estudo quando uma diferença mensurável foi detectada.

AValiação CRÍTICA DA LITERATURA

- Pergunta
- Busca da evidencia
- Verificação da qualidade do reporte
- Avaliação da validade do estudo
- Interpretação dos resultados
- Aplicabilidade do resultados

"CONSORT" (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)

- Estudos clínicos devem ser registrados
- Emprego de uma lista de checagem (*check list*) e de um fluxograma
- <http://www.consort-statement.org/>



FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

✓ Fase 1 - avalia segurança

Pequeno número de indivíduos (20-80), em geral voluntários saudáveis:

- Identifica os níveis da droga que são bem tolerados e sem efeitos colaterais graves
- Metabolismo e biodisponibilidade da droga

Farmacocinética e Farmacodinâmica

FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

✓ Fase 2 - avalia eficácia e toxicidade

Pequeno grupo de indivíduos (100-200) :

- Avalia a relação dose-efeito, procurando informações sobre a eficácia da droga e ainda sobre a toxicidade.

Dose terapêutica apropriada

FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

✓ Fase 3 - tolerância e efetividade

Grande número de pacientes:

- Avalia, além da eficácia, a efetividade
- Avalia a presença de efeitos colaterais comuns

Para alguns autores esta parte é sinônimo de ensaio clínico

FASES DO ESTUDO DE UMA NOVA DROGA

✓ Fase 4 - pós-comercialização

O uso generalizado possibilita número suficiente de indivíduos para detectar efeitos colaterais incomuns

Algumas drogas (raras) que passam bem pelas fases anteriores podem não se mostrarem adequadas nesta fase.