

Ensaaios Clínicos

Introdução ao planeamento e
análise





Estudos Interventivos

- Experiência feita com um grupo de pacientes com características totalmente controladas pelo investigador.



- ## Estudos Comunitários



- tratamentos aplicados a grupos

- ## Ensaio Clínicos (*Clinical trials*)



- tratamentos aplicados individualmente



- Conotado com testes de drogas pela indústria farmacêutica

Atribuição de tratamentos aos indivíduos é totalmente planeada, em geral seguindo critérios de aleatoriedade

Ensaio Clínicos



Investigador distribui totalmente os indivíduos pelos factores de exposição (tratamentos) e controlos

1. Toma-se uma amostra de indivíduos e distribui-se pelos “tratamentos” e controlos
2. Investiga-se expostos e controlos quanto à doença

Exemplos

Teste da eficácia da droga A , comparativamente a B, C, etc

Teste da eficácia da vacina X, comparativamente a não vacinados

Teste de novo método para diagnosticar clinicamente uma doença,
comparativamente ao método tradicional

Teste de tratamento por radioterapia, comparativamente a cirurgia

Etc.



Exemplo 2 (Planeamento)

Toma de suplementos vitamínicos melhora o raciocínio em crianças de idade escolar ?

<i>Indivíduo</i>	Grupo de Placebo		<i>Indivíduo</i>	Grupo tratado	
	Antes	Depois		Antes	Depois
1	89	83	1	70	87
2	82	97	2	91	91
3	107	107	3	106	104
4	95	101	4	92	87
5	110	100	5	103	114
...
etc..	etc..	etc..	etc..	etc..	etc..

Crianças distribuídas **aleatoriamente** entre os dois grupos

Número idêntico de crianças em cada grupo

Variáveis de confundimento (idade, origem sócio-económica) bem distribuídas

Existem **controles**: placebos

Exemplo 2 (Análise)

Grupo de Placebo			Grupo tratado		
Resultado dos testes			Resultado dos testes		
Indivíduo	Antes	Depois	Indivíduo	Antes	Depois
1	89	83	1	70	87
2	82	97	2	91	91
3	107	107	3	106	104
4	95	101	4	92	87
5	110	100	5	103	114
...
etc..	etc..	etc..	etc..	etc..	etc..
X_m média das diferenças			X_m média das diferenças		

Comparação de duas médias (*teste t-student*)

H_0 : as duas médias são iguais

H_1 : as duas médias são diferentes (2 “caudas”) ou

H_1 : a média dos tratados é maior (1 “cauda”)



Ensaaios clínicos: vantagens

- Apropriados para investigar causalidade. A “causa” antecede o “efeito”
- Controlo de variáveis de confundimento: podemos decidir quais as características dos indivíduos que recebem cada tipo de tratamento.
- Pode-se garantir máxima potência (controle de n)
- É possível estudar o efeito de combinações de tratamentos



... e desvantagens

- ❑ Estudos demorados (custos, abandonos...)
Em geral menos que os de coortes, mais que os caso-controlo.
- ❑ Envolvem muitas vezes problemas éticos. Podem torna-los impraticáveis em Epidemiologia de DTs.



Considerações éticas

Requisitos éticos dos ensaios clínicos

Declaração de Helsínquia, 1964 e actualizações
(*World Medical Association*)

Regime jurídico de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano
Lei 46/2004 de 19 Agosto

- necessidade de consentimento informado
- necessidade de Protocolo → a enviar para comité ético sectorial e/ou nacional
- necessidade de ponderar benefícios e riscos
- prioridade na protecção da saúde dos voluntários

Fases dos ensaios clínicos



Produtos farmacêuticos para utilização em humanos estão sujeitos a fases de ensaio,

Fase I Testa-se segurança básica (toxicidade, efeitos secundários...) e não eficácia. Em geral com algumas dezenas de voluntários saudáveis.

Se passar...

Fase II Determinação da melhor formulação, coadjuvantes, etc. Estudos dose-resposta. Em geral com 1 a 2 centenas de doentes.

Se passar...

Fase III Ensaio clínico propriamente dito. Destina-se a avaliar a eficácia. Envolve número muito elevado de indivíduos. Produto fica pronto para licenciamento.

Se passar...

Fase IV Produto já no mercado. Estuda-se Efeito a longo prazo do produto (eficácia e efeitos secundários)

O Protocolo

- Requisito de todos os ensaios clínicos
- Justifica o ensaio
- Documento a apresentar a comités éticos, agências de financiamento...
- Guia de referência para todos os participantes

Justificação	Estado da arte do tratamento. O que traz o tratamento de novo ?
Objectivos	O que é que o ensaio pretende esclarecer? (eficácia? dosagem? efeitos secundários ?)
Plano de estudo	Descrição do planeamento experimental (aleatorização, paralelo/cruzado, cego)
Seleccção indivíduos	Tamanho das amostras e critérios de inclusão e exclusão de indivíduos.
Drogas e dosagens	Lista dos produtos (e/ou tratamentos) a serem tomados pelos indivíduos. Dosagens, administração, etc.
Medições	Que variáveis-resposta serão medidas durante o ensaio?
Procedimentos	A parte longa do protocolo. Tarefas a fazer e quem as faz, especificadas por fase do EC.
Análise	Métodos estatísticos que se planeia usar para análise dos dados
Confidencialidade	Declaração sobre confidencialidade



Boas práticas de planeamento

- Controlos
- Aleatorização
- Cegueira (= ocultação)

- Tipo de estudo (paralelo/cruzado)

Planeamento: controlos

Estudos devem ser comparativos,

entre tratamento e ausência de tratamento (usar placebo)

entre novo tratamento e tratamento tradicional

entre novos tratamentos alternativos



Planeamento: cegos



Ensaio diz-se,

Cego / com ocultação (*single-blind*)

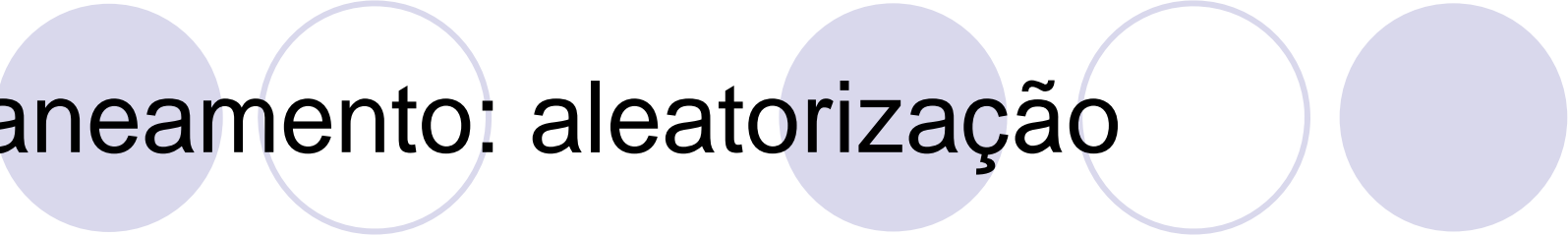
Se cada indivíduo a tratar não sabe que tratamento recebeu

Duplamente cego / dupla ocultação (*double-blind*)

Se o médico, investigador ou quem está a medir os resultados do tratamento também não sabe quem recebeu tratamento e/ou que tratamento.

Triplamente cego / tripla ocultação (*triple-blind*)

Quem analisa os resultados, por exemplo um epidemiologista, também é ignorante sobre o tratamento tomado por cada indivíduo.



Planeamento: aleatorização

A distribuição dos indivíduos pelos tratamentos deve ser ALEATÓRIA
i.e., impossível saber ao certo para que tratamento vai o próximo indivíduo

Aleatorização global

- aleatorização completa, aleatorização enviesada, alternância
utilizar tabelas de números aleatórios ou geradores computacionais

Aleatorização estratificada

Aleatorização global



Completa

Atribuem-se os tratamentos através de um mecanismo de geração de números aleatórios (moeda ao ar, gerador de máquina de calcular...)

Possíveis inconvenientes (amostras pequenas):

Número desigual por tratamento, distribuição desigual das variáveis de confundimento

Alternação

Ordena-se aleatoriamente os indivíduos e atribui-se os tratamentos alternadamente: A, B, C, A, B, C...

Possíveis inconvenientes (amostras pequenas):

Distribuição desigual das variáveis de confundimento

Aleatorização estratificada

Há variáveis de confundimento ? (VCs)

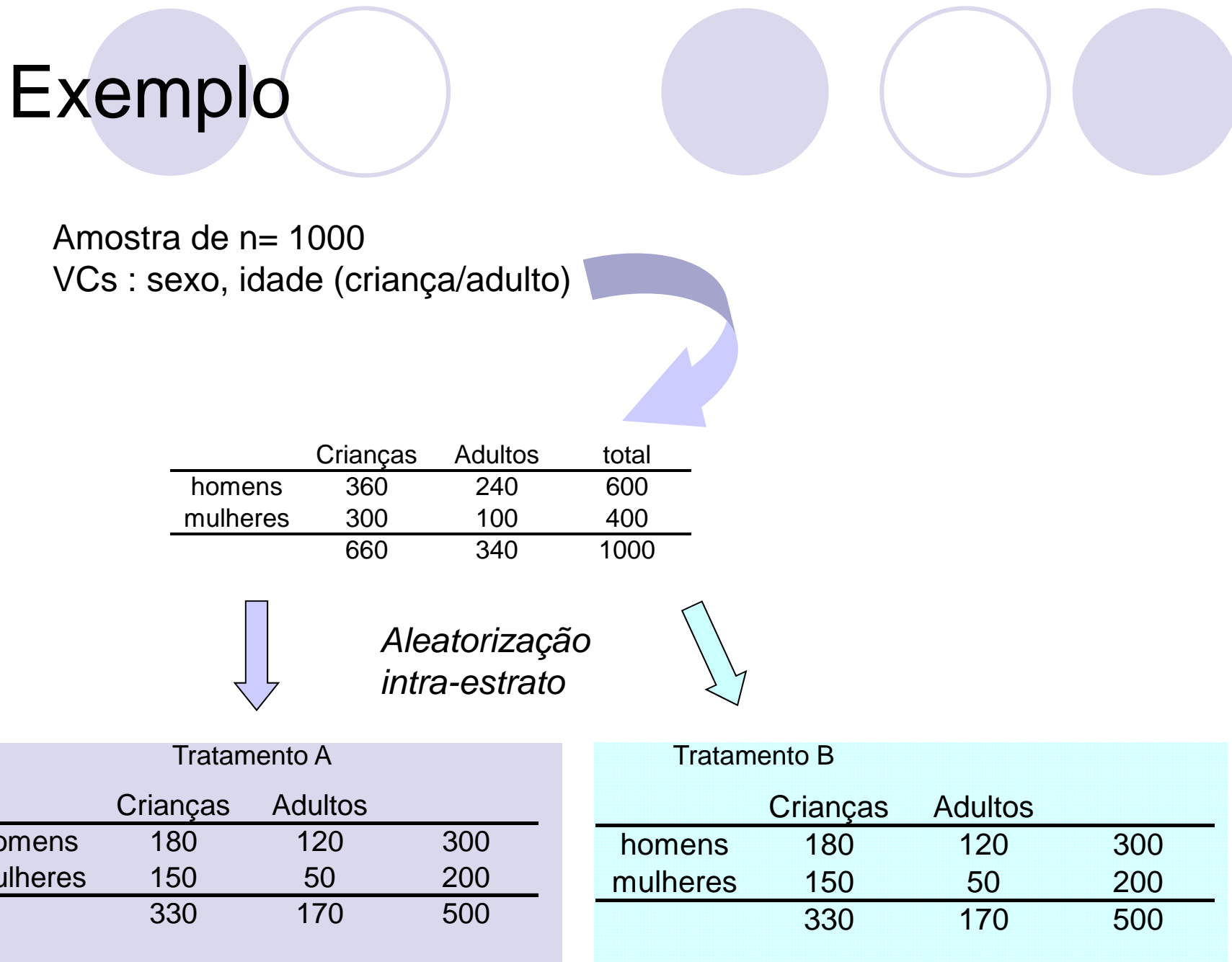
Sim !

Estas variáveis devem estar equitativamente distribuídas pelos tratamentos para evitar o confundimento

- 1º Subdividir a amostra por *estratos* formados com base nas VC's
Estrato = um grupo onde as VCs são homogêneas
Explo: homens com >65 anos que vivem em meio rural
- 2º Aleatorizar os tratamentos *dentro* de cada estrato

Exemplo

Amostra de n= 1000
VCs : sexo, idade (criança/adulto)



	Crianças	Adultos	total
homens	360	240	600
mulheres	300	100	400
	660	340	1000

*Aleatorização
intra-estrato*

Tratamento A			
	Crianças	Adultos	
homens	180	120	300
mulheres	150	50	200
	330	170	500

Tratamento B			
	Crianças	Adultos	
homens	180	120	300
mulheres	150	50	200
	330	170	500

Estudos paralelos

Subdividem-se os indivíduos aleatoriamente por tratamentos.
Um indivíduo só recebe o tratamento atribuído ao seu grupo

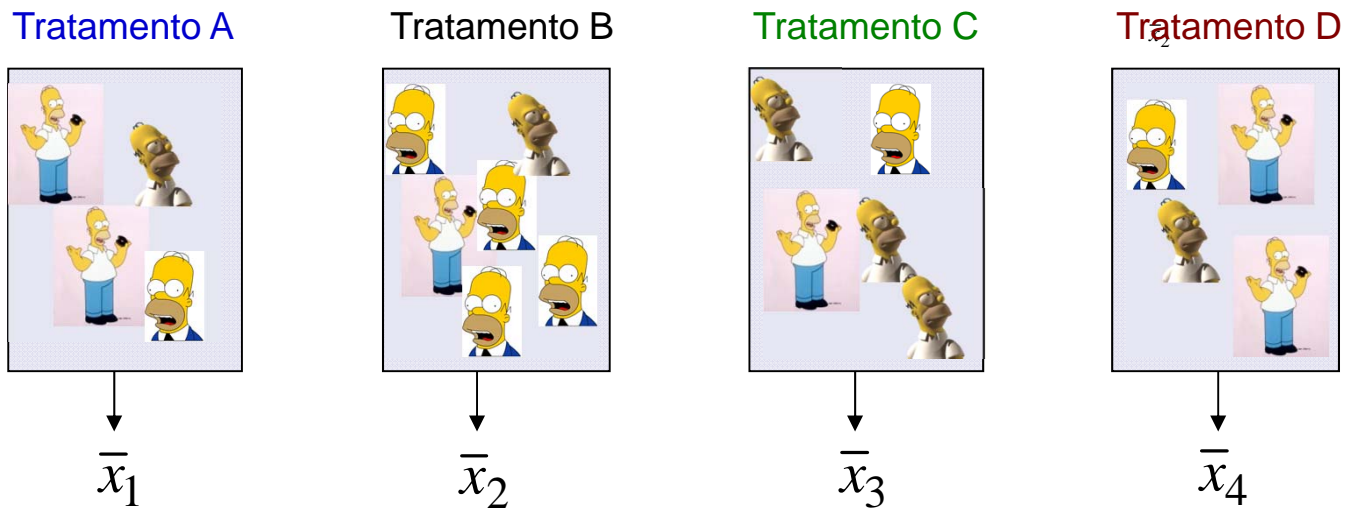


Número indivíduos por grupo pode ser diferente, ...
... embora seja desejável que seja pouco diferente

Inconveniente: variabilidade inter-indivíduos na reacção ao mesmo tratamento
provoca variabilidade intra-grupo

Estudos paralelos, análise...

- Análise de variância (ANOVA)



H_0 : Os efeitos médios dos tratamentos são todos iguais

H_1 : Há pelo menos um tratamento que origina um efeito médio diferente

Não-adesão ao protocolo: o problema

Abandonos as falhas de adesão em ECs *raramente são aleatórios*



Não aderem porque:

- tratamento não faz efeito
- já se sentem curados
- maus efeitos secundários
- ...

Há associação entre:

Eficácia/Segurança do
tratamento

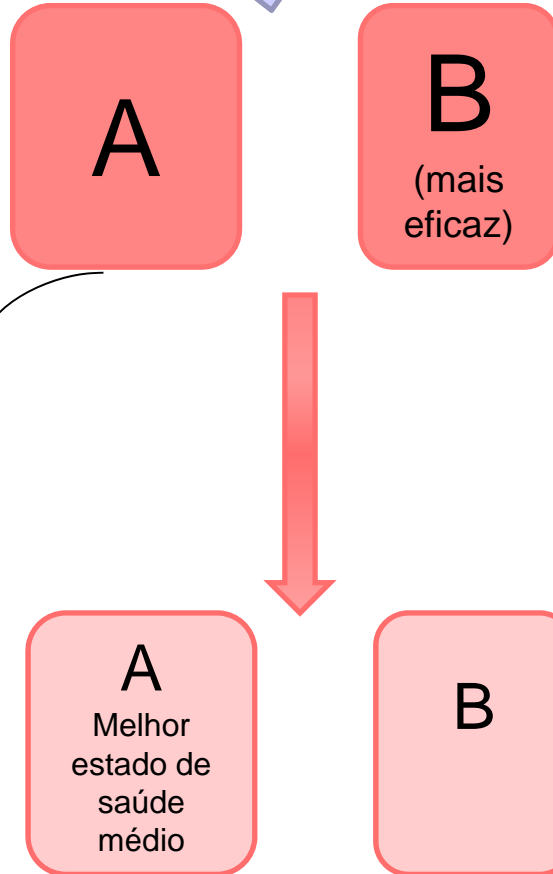


Adesão ao
protocolo

A não-adesão modifica a aleatorização inicial

Aleatorização
garante comparabilidade

- Menos adesão ao protocolo
- Mais abandono





Duas análises em ECs: APP e ITT

Analysis Per-Protocol , APP

Analisados os resultados apenas dos indivíduos que aderiram ao protocolo.

EXPERIÊNCIA LABORATORIAL CONTROLADA – MEDE EFICÁCIA

Intention-To-Treat, ITT

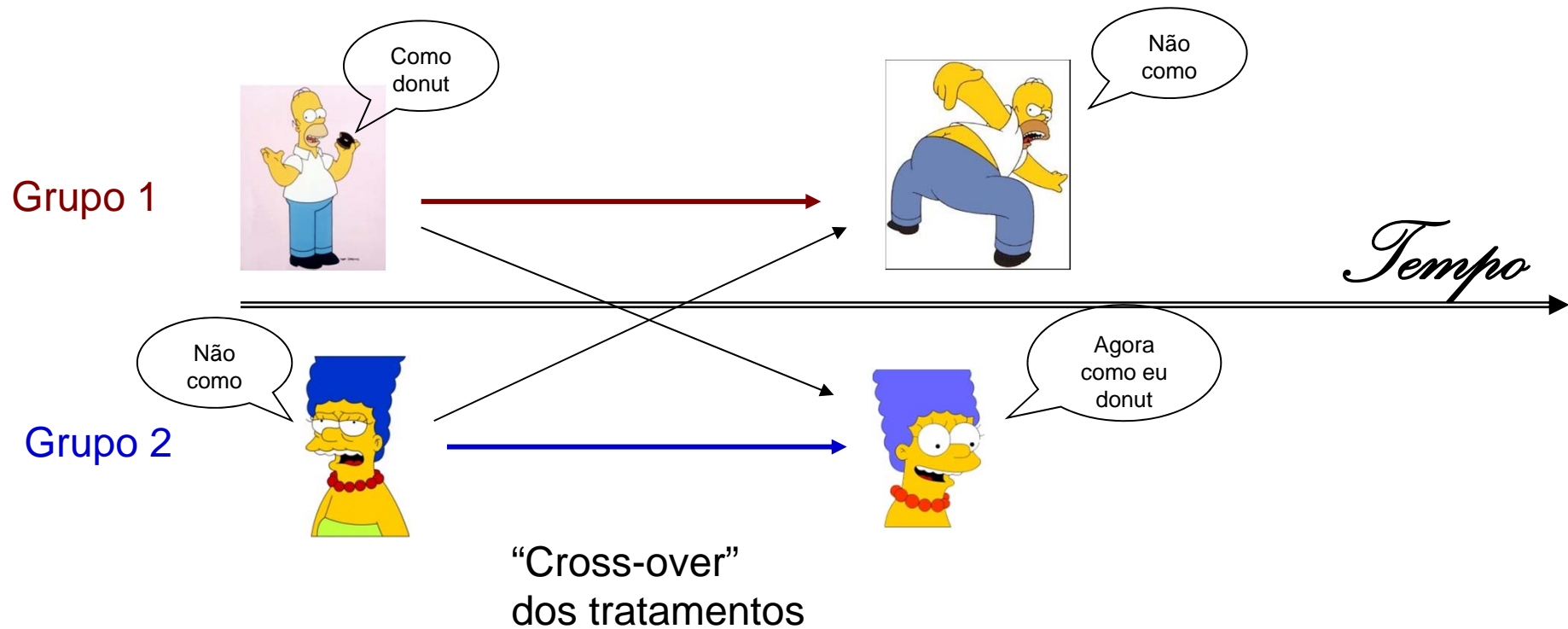
FDA, EMEA

Analisados os resultados de todos os indivíduos com base na *intenção inicial* de tratamento

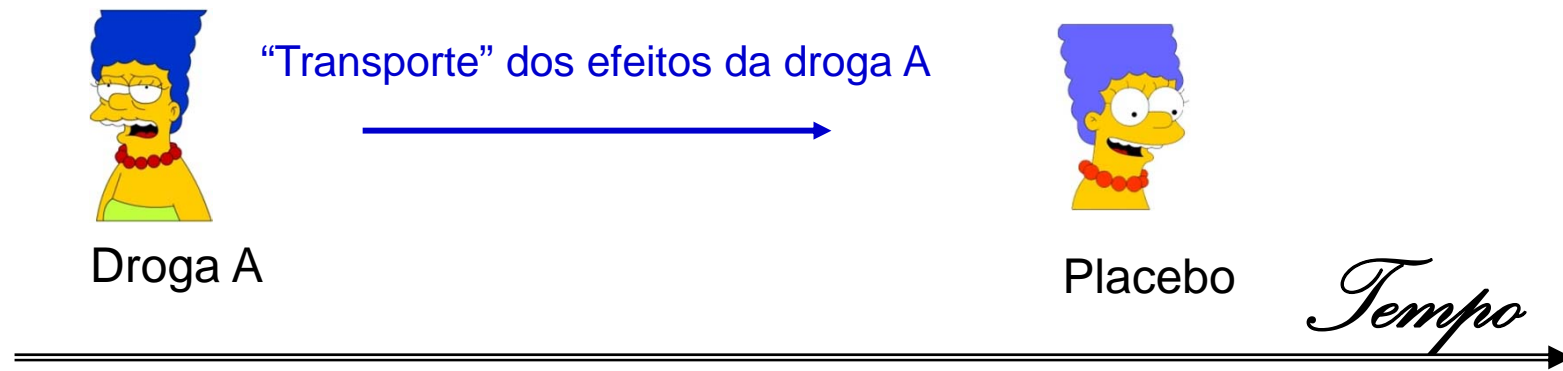
EXPERIÊNCIA 'PRAGMÁTICA' – MEDE EFECTIVIDADE NO MUNDO REAL

Estudos cruzados (*cross-over studies*)

Subdividem-se os indivíduos aleatoriamente por grupos.
Cada indivíduo recebe todos os tratamentos espaçados no tempo
A ordem dos tratamentos difere entre grupos



Efeito de “transporte”, “lavagem”, cegueira



Período de “lavagem” necessário para os efeitos da droga A desaparecerem

O estudo pode ser cego.

Paciente pode receber (A+Placebo), (B+Placebo), (Placebo+Placebo)...

Estudos cruzados: vantagens

- ❑ Evitam a variabilidade *inter*-indivíduos (benéfico, assumindo que é maior que a variabilidade *intra*-indivíduos)

- ❑ Permite uma amostra maior. Cada indivíduo permite uma comparação entre tratamentos. São feitas comparações *intra*-indivíduo.

(Nos ensaios paralelos cada comparação requer tantos indivíduos quantos os tratamentos)

Estudos cruzados: desvantagens

- ❑ Só utilizáveis para doenças de longa duração para as quais tratamento provoca efeitos temporários (e nunca a cura)

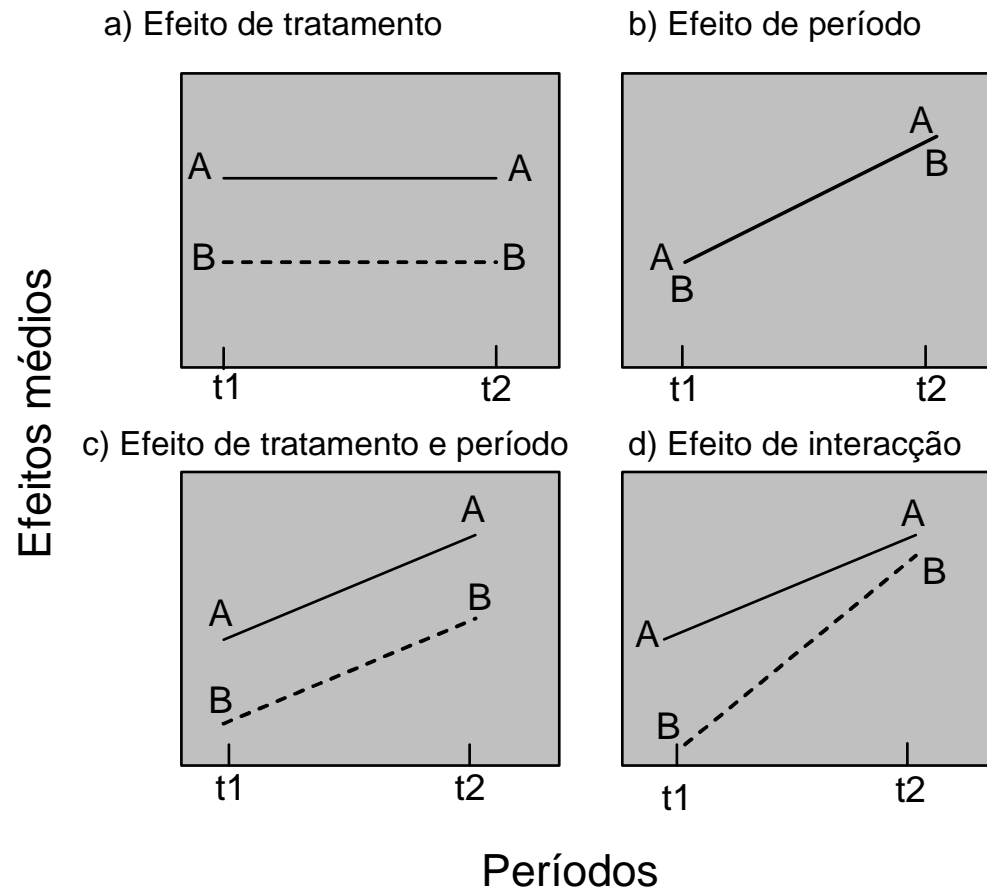
Ex: asma, herpes labial, bronquite, enxaquecas, micose recorrente.

- ❑ Indivíduos permanecem no estudo muito tempo, originando muitos abandonos, custos altos, evolução da própria doença.

- ❑ O efeito de “transporte” pode não desaparecer

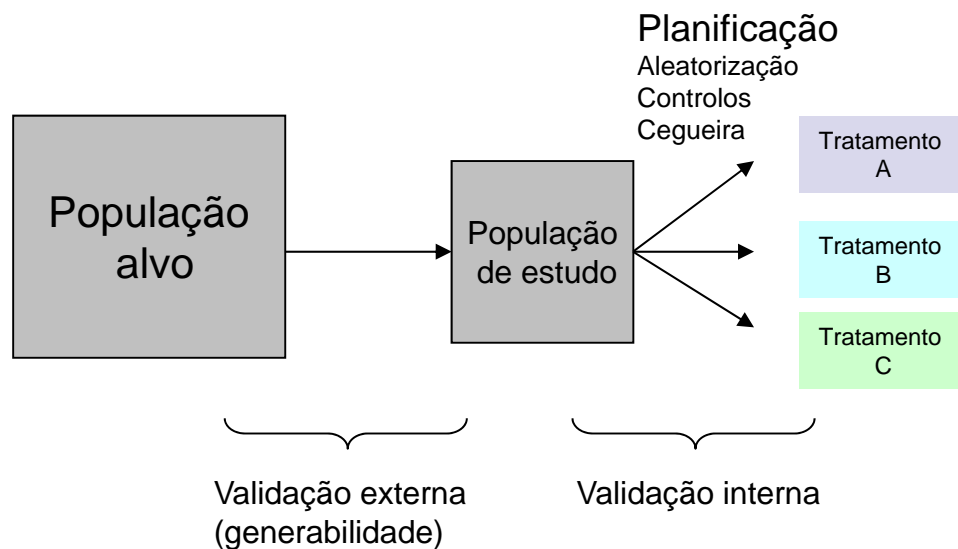
Ensaio cruzados: análise gráfica

- a) Tratamento A provoca efeito mais alto que B, independentemente da ordem
- b) Efeito médio de A e B é o mesmo, mas o efeito de ambos é mais alto qdo dado em 2º lugar
- c) Simultaneamente a) e b)
- d) Simultaneamente a) e b), mas o efeito do tempo em B é mais forte



As linhas unem o *resultado médio do mesmo tratamento* nos 2 tempos

Validade e generalização



Validação interna

O estudo foi bem planeado ?

Validação externa

A amostra é representativa ?