

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA.

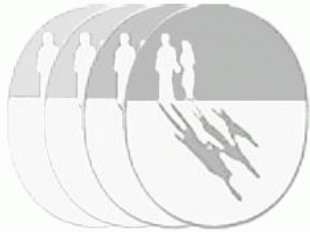
---

# OS CONCEITOS E AS TÉCNICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS

Apresentação: Dr. Anamaria Feijó

Com base na apresentação de  
Dr. Carlos Isaia Filho e Biól. Andréia  
Ribeiro da Rocha.

Oliveira GG. *Ensaio clínicos: princípios e prática. ANVISA /  
Brasília. 2006.*

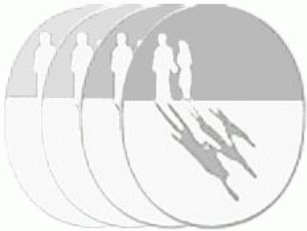


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA.

---

# INTRODUÇÃO

**A cura de doença sempre foi finalidade transcendental do homem pois doenças representavam sofrimento, aniquilação, morte.**



## Um pouco de história...

1º ensaio clínico mais elaborado –  
Rei Mitridates no século II a.C.



A preocupação com envenenamentos por rivais o levou a  
experimentar antídotos nos escravos



Daí surgiu o “antídoto universal” (+ de 60 componentes)  
**mitridaticum**

Sua fórmula foi produzida por 17 séculos (até início do século  
XVIII ) com o nome de **teriaga**



## Um pouco de história...

**1º ensaio clínico pioneiro com característica de comparação foi no século XVIII pelo cirurgião James Lind no navio *Salisbury*.**



Médico usou 12 marinheiros com escorbuto, dois a dois, a seis tratamentos distintos usando variados substâncias (cidra, elixir de vitríolo, vinagre com água do mar, laranja, limão, mostarda, etc)



Os 2 marinheiros tratados com laranja e limão melhoraram em 6 dias.

**1º viés da PC registrado pois apesar da óbvia superioridade do tratamento com as frutas cítricas, Lind concluiu que o melhor tratamento para escorbuto seria “ar puro e seco”.**

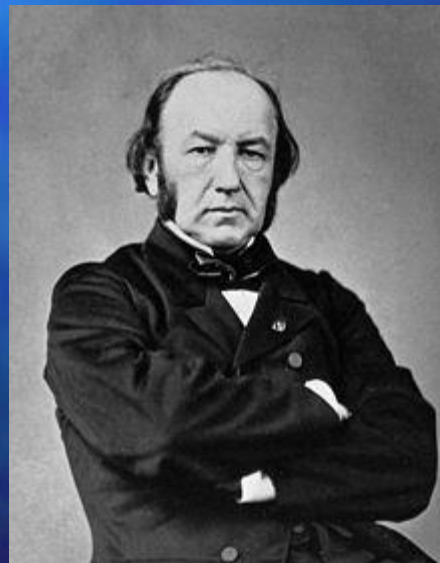


## Um pouco de história...

**Claude Bernard (1813-1878) foi o pai da Metodologia do Experimento na Medicina .**



Adaptou o método de experimentação às Ciências Biológicas e à Medicina.





## Um pouco de história...

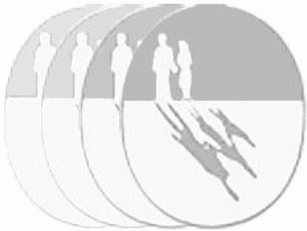
**1º ensaio clínico moderno utilizando randomização (controle ao acaso) em 1931 por Amberson, Mac Mahon e Pinner usando técnica proposta pelo estatístico e geneticista Ronald Fischer.**



Selecionaram 12 pares de pacientes com tuberculose: metade recebeu água destilada e metade sanocrisina – composto de ouro. Os pacientes não sabiam o que estavam tomando, princípio ativo ou placebo.



Introduzindo assim a técnica do mascaramento. (*blindness*)



## Algumas definições...

**Ensaio clínico (OMS)** – um experimento planejado ética e cuidadosamente com o propósito de responder a algumas perguntas precisas e bem delineadas.



Os ensaios clínicos detêm o grau mais elevado de crédito filosófico-científico entre os outros métodos

\*Estudos observacionais retrospectivos (descrição de casos, estudos transversais e caso-controle)

\*Estudos prospectivos (coortes)



## Alguns cuidados...

Nos ensaios clínicos iniciais de produtos farmacêuticos, as preocupações com o **perfil de segurança** devem preceder em importância os **aspectos de eficácia**.



Exceção feita a doenças muito graves para as quais não há tratamento, ou cujo tratamento é pouco eficaz ou quando há eficiente tratamento de recuperação.





- **O delineamento de um ensaio clínico apoia-se em cinco colunas mestras:**

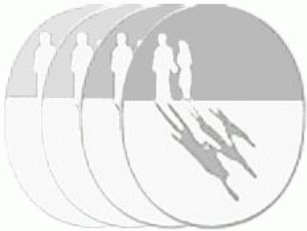
- 1– A configuração do Estudo Clínico;
- 2– A definição das Variáveis;
- 3– Os tipos de Controle;
- 4– A Randomização;
- 5– O Processo de Mascaramento.





## 1. Configuração de Estudo Clínico

- Depende de três principais fatores:
  - **O que?**
  - **Quem?**
  - **Como?**
- Depende de três principais fatores:
  - **Doença a ser tratada**
  - **Características do tratamento;;**
  - **População a ser estudada.**



## 1.1. Configuração em paralelo

- Podem ser organizados tantos grupos de experimento quantos sejam os tratamentos planejados.
- Usado em tratamentos que suprimem ou alteram definitivamente os sintomas ou características de uma doença.
- Exige um número significativo de voluntários, levando a um maior custo.
- Grupos menos homogêneos, com maior dispersão (desvio padrão).



**PROBLEMA: maior variabilidade**



## 1.2. Configuração Cruzada (*crossover*)

- O próprio sujeito de pesquisa é seu melhor controle.
- Modelo útil em fármacos de tratamento sintomático, de controle transitório ou de longa duração.
- Uma vez suspenso o produto em teste, os sintomas voltarão nas mesmas características anteriores.





# UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA.

---

- Prevê o uso de fármaco ativo, placebo e fármaco de recuperação.
- Entre cada tratamento deve haver um período de depuração dos efeitos farmacológicos (*wash-out*), no qual só é permitido usar o fármaco de recuperação.
  - É utilizado para evitar o prolongamento de efeitos residuais do tratamento anterior (efeito *carry-over*).
- Possui altos índices de desistência (*drop-outs*).

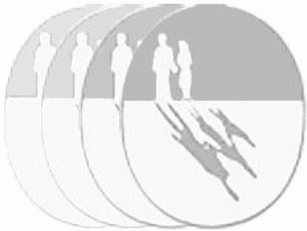


- **Cruzado Típico (*crossover*):**

- Tratamentos são instituídos numa seqüência casual, sempre associada a intervalos de depuração.
- A – B

- **Cruzado com retorno (*crossover* com *switch-back*):**

- Retorna-se ao primeiro tratamento para ver se ressurgem o padrão de efeitos iniciais.
- A – B – A



## 2. Definição de Variáveis



- As respostas às questões de um estudo estão ligadas à definição das variáveis e devem ser respondidas a partir de desfechos (*end-points*) ocorridos no ensaio.
- Os desfechos podem ser principais ou secundários.
- Desfechos secundários podem sugerir ou apoiar as conclusões associadas à ocorrência de um desfecho principal.
- Ex: desfecho primário: morte após um ano

desfecho secundário: presença de 1 ou 2 metástases



## 2. Definição de Variáveis



- Podem ser quantitativas ou qualitativas:

Quantitativas – há possibilidade de ser medida

Qualitativa – relacionam-se a aspectos de atribuições como, por exemplo, quantificação subjetiva de dor

- Podem ser discretas ou contínuas:

- **Discretas:** tipo sim/não, são/doente ou sob pequenos limites como pressão arterial sistêmica entre 120mmHg e 140mmHg.

- **Contínuas:** quando a margem de variedade não é restrita.





### 3. Tipos de Controle



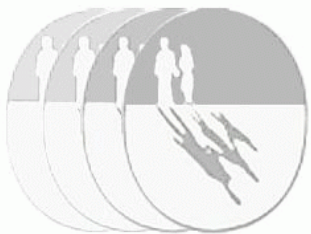
- Controlados ou não controlados (abertos).

Controlados: seguem a metodologia científica onde comparação com controle é indispensável.

➔ Artifício metodológico utilizado para eliminar ou reduzir os efeitos de variáveis não relacionadas ao fármaco em teste.

Não controlado: conclusões não confiáveis, só aceitável em fase inicial de verificação do perfil de segurança de um fármaco.

➔ É difícil a caracterização honesta e isenta dos fármacos sem a participação do controle (efeito placebo).



## Tipos de Controle

– **Controle Ativo:** fármaco eficaz e seguro, fisicamente idêntico ao teste. Fármaco de referência.

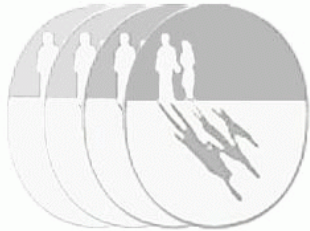


– **Controle Placebo:** fármaco inerte, fisicamente idêntico ao teste. Usado apenas em doenças sem terapêutica alternativa eficaz e quando não traz risco ao participante de pesquisa.



## 4. Randomização

- Proposto pela primeira vez por Ronald A. Fisher, em 1924, para estudos em agricultura.
- Processo de distribuição ao acaso de alocações utilizado para reduzir os possíveis vieses na comparação de dois tratamentos.
- Atualmente é gerada por computador (Microsoft Excel, SPSS, etc).



# UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA.

---

- Relação de números é controlada, geralmente, pelo farmacêutico do ensaio, que a utiliza para fazer a identificação dos kits a serem distribuídos.
- No ocorrência de algum evento adverso significativo, o farmacêutico poderá quebrar o sigilo (no caso de estudos com cegamento) com a intenção de saber qual fármaco associou-se a tal ocorrência.
- Ao final do estudo é aberta a randomização para ser feita a análise estatística.



## 5. O Mascaramento (*blinding*)

- Seres humanos introduzem variáveis psicológicas que alteram a avaliação dos efeitos induzidos por fármacos.
- Participantes têm a expectativa de estarem no grupo do tratamento ativo.
- Médicos também querem acreditar no funcionamento do novo medicamento.



- **Ensaio Aberto:**

- *Open-Label* ou *unblinded*;

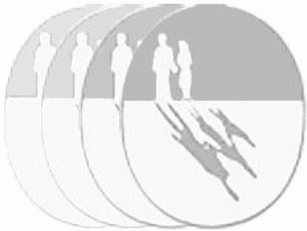
- Voluntário e pesquisador sabem qual o tratamento está sendo administrado.

- **Mascaramento Único:**

- *Single-blind*; (*simples cego*)

- Muito comum;

- Voluntários ignoram qual o tratamento que é administrado ou somente o investigador não conhece o tratamento em realização.



- **Mascaramento Duplo:**

- *Double-blind; (duplo-cego)*

- Mais utilizado na pesquisa clínica;

- Tanto o investigador como o voluntário não sabem qual tratamento está sendo administrado.

- **Mascaramento Triplo:**

- *Triple-Blind; (triplo-cego)*

- Além do investigador e voluntários, o estatístico também ignora a alocação dos tratamentos.



- **Dupla Simulação:**

- *Double dummy;*

- Utilizado quando não se consegue possuir similaridade entre o tratamento teste e o controle;

- Ambas apresentações serão administradas contendo o princípio ativo e o placebo.





- **Análise por Intenção de Tratar:**

- *Intention-to-treat;*

- Mede a efetividade de um tratamento em teste, extrapolando dados existentes que se tornam aplicáveis;

- Análise pode ficar prejudicada pela parcialidade dos resultados obtidos.



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho LTDA.

---

## **REFERÊNCIAS**

Oliveira GG. *Ensaio clínico: princípios e prática*.  
ANVISA / Brasília. 2006.