



UNIVERSIDADE CEUMA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE EPIDEMIOLOGIA E POLÍTICAS DE SAÚDE

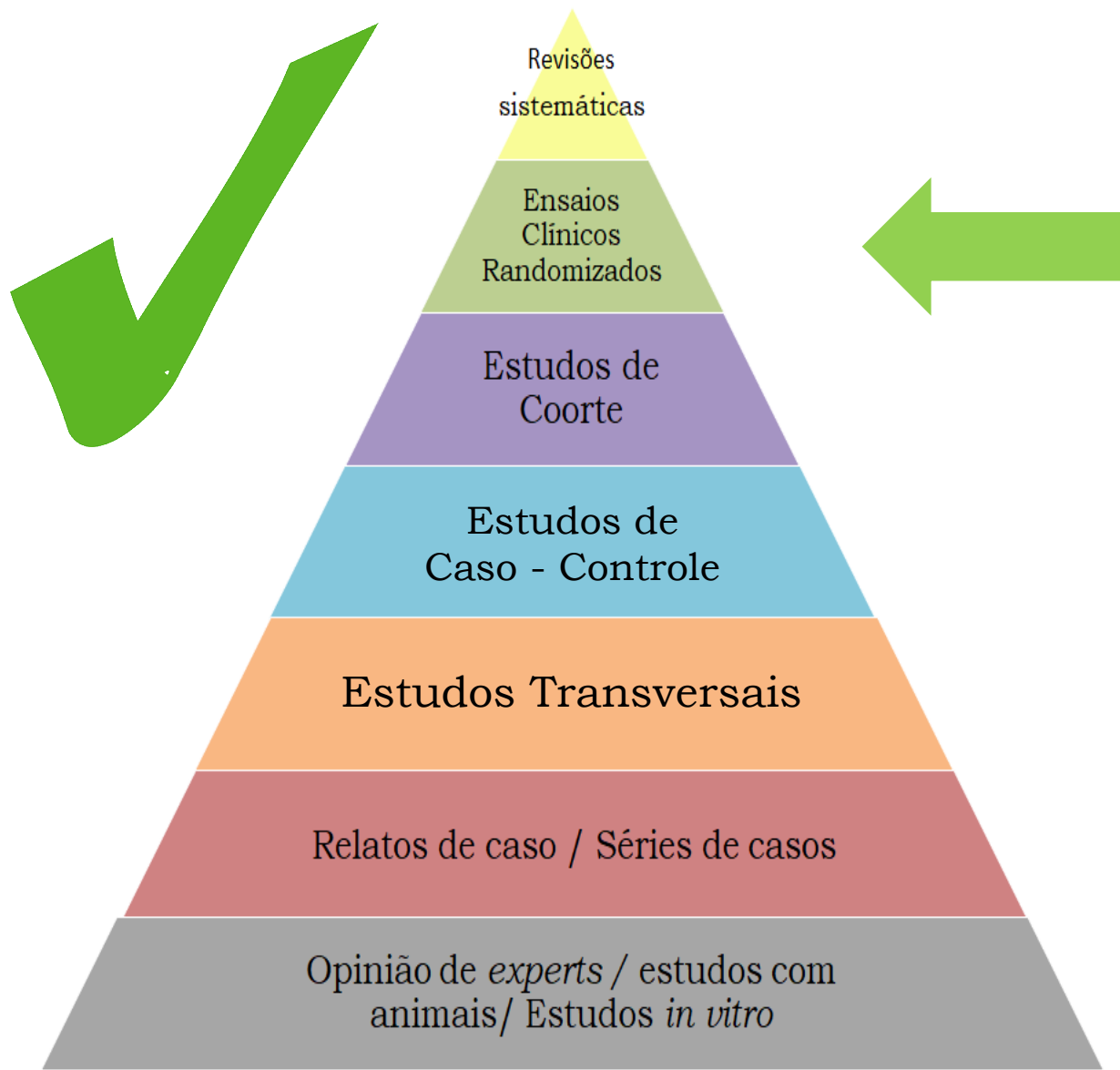
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E NÃO-RANDOMIZADOS

- George Bonates
- José Bazán
- Luenny Pinheiro
- Marília Nogueira

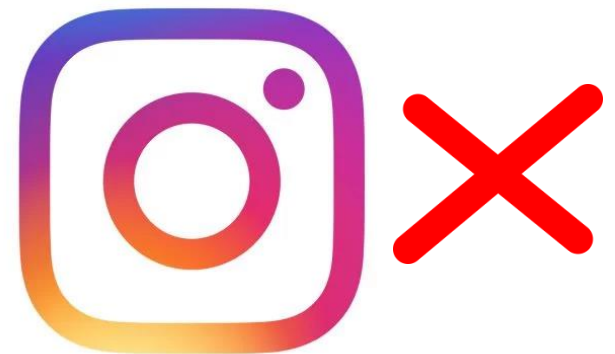
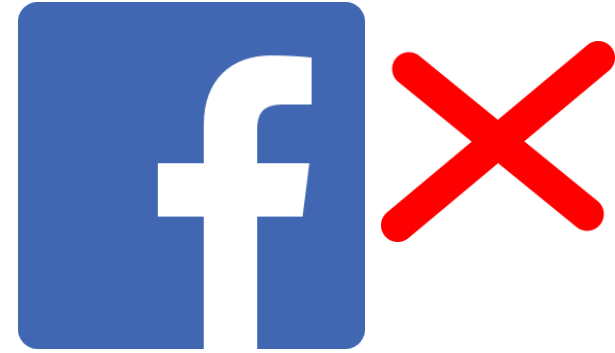
Prof. Dra. Meire Coelho Ferreira
Prof. Dra. Fabiana Suelen F. de Siqueira

2021

PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS



Nível de evidência ↑



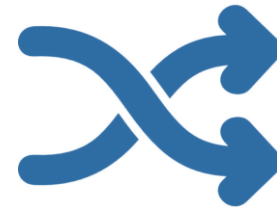
Introdução



PESQUISA



Seleção dos indivíduos



ALEATÓRIA

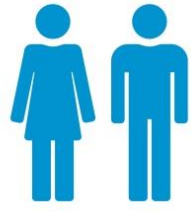


NÃO ALEATÓRIA

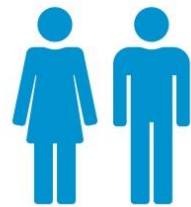
Utilizado em qualquer experimento com pacientes com o

intuito de avaliar a eficácia dos tratamentos.

OLIVEIRA et al. (2015)



www.google.com



Ensaio Clínico Randomizado

É um estudo experimental com seres humanos que visa avaliar o efeito de intervenções em saúde. Os participantes do estudo são distribuídos aleatoriamente aos grupos de estudo.

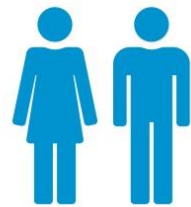
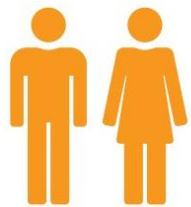
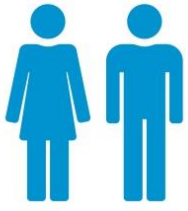


OLIVEIRA et al. (2015)

Ensaio Clínico Randomizado

É sempre prospectivo - Eles não precisam ser todos seguidos em uma data de calendário idêntica. Cada participante, no entanto, deve ser seguido de um ponto zero ou linha de base.

www.google.com



Ensaaios Clínicos Randomizados

- Deve empregar uma ou mais técnicas de intervenção.
- A intervenção deve ser aplicada aos participantes de uma forma padrão em um esforço para mudar algum aspecto.
 - O controle deve ser semelhante em aspectos de base ao grupo de intervenção no início do estudo (tempo zero) – isto é essencial para que as diferenças no resultado sejam atribuídas à ação da intervenção.

PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO



Baseia-se no princípio de que os indivíduos que participarão de um estudo possuam igual probabilidade de receber a nova intervenção ou a intervenção tradicional



RANDOMIZAÇÃO

- É a forma mais adequada de realizar a distribuição dos tratamentos (**experimental** e **tratamento tradicional**) aos grupos.



RANDOMIZAÇÃO



Amostra



Aleatorização

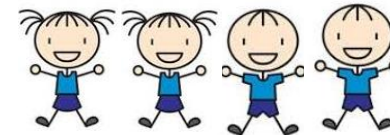
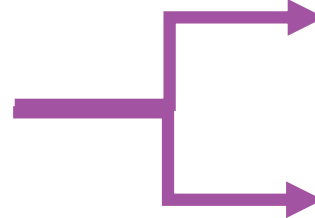
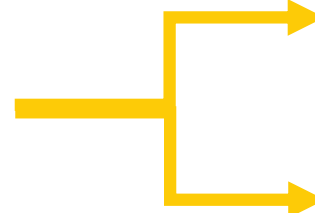


Tratado



Controle

(tratamento tradicional
ou placebo)



melhorou



não melhorou



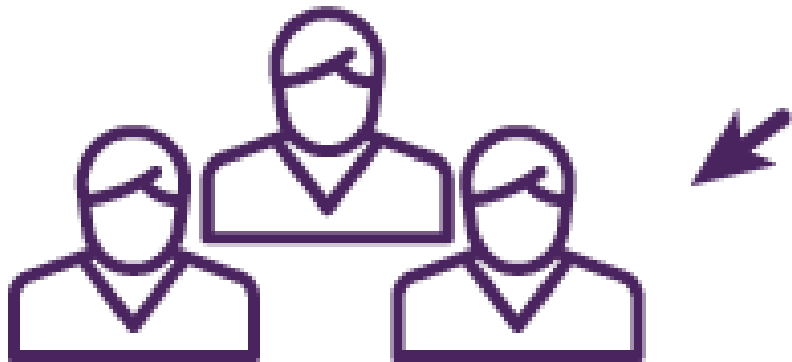
melhorou



não melhorou

IMPORTÂNCIA DA RANDOMIZAÇÃO

A randomização irá diminuir a probabilidade de erros sistemáticos (viéses), evitando assim: viés de seleção e viés de confundimento.



Intervenção Experimental



Intervenção Tradicional

GRUPO EXPERIMENTAL

Trata-se do grupo em que os participantes receberão o tratamento em questão a ser analisado (tratamento NOVO).



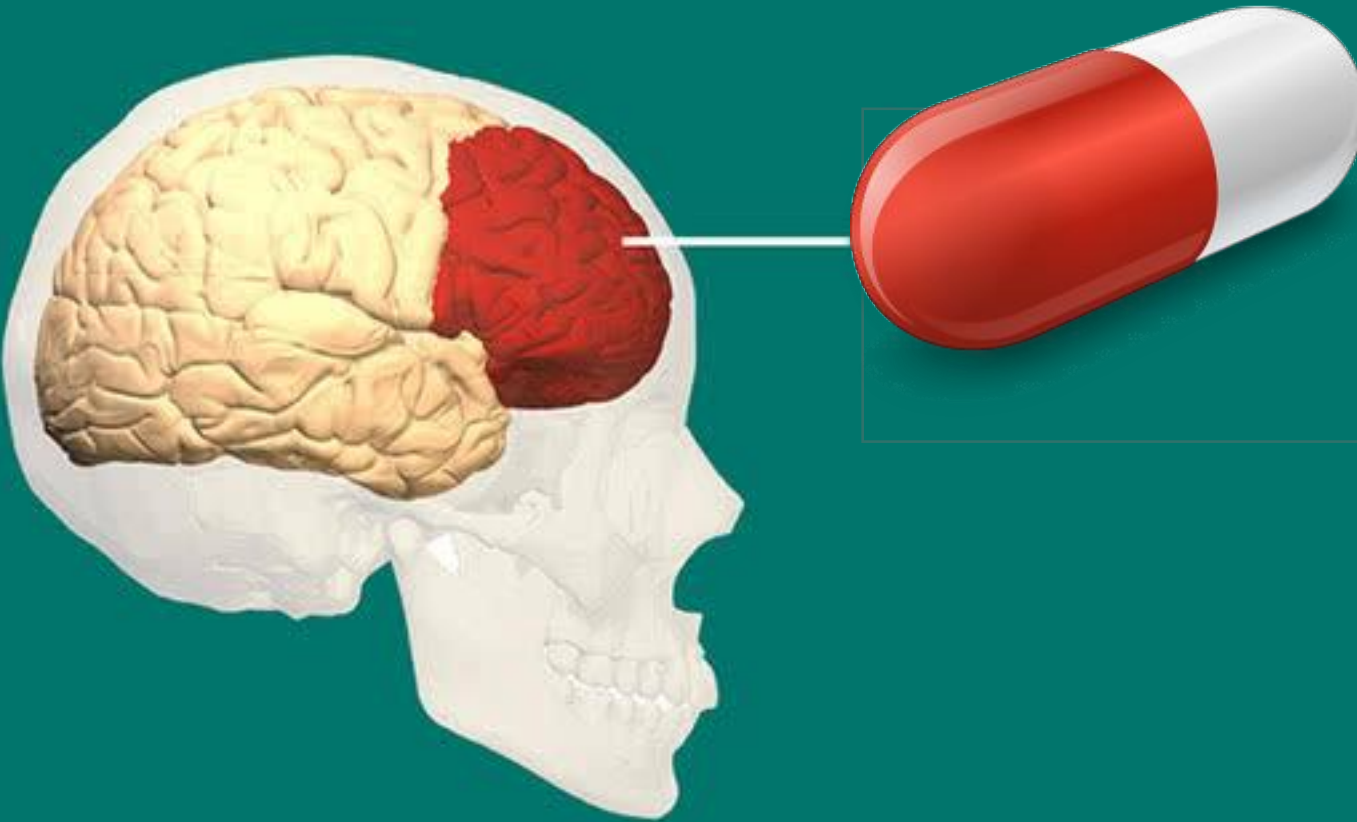
GRUPO CONTROLE

- Trata-se do grupo em que os participantes receberão o tratamento habitual (ou tradicional) ou receberão placebo (caso não haja um tratamento habitual).



USO DE PLACEBO

www.google.com



O placebo constitui uma substância de aparência, forma e administração semelhante ao tratamento que está sendo avaliado, porém sem ter o princípio ativo do mesmo.

TAMANHO AMOSTRAL

- O planejamento amostral adequado depende do conhecimento do problema investigado e do conhecimento básico da futura estatística do estudo, a fim de que se possa unir a significância estatística dos testes ao significado clínico dos resultados.



GORDIS (2010)

MONITORAMENTO DO PROCESSO DO ENSAIO

- É necessário monitorar a adesão ao protocolo, os efeitos adversos, o processamento dos dados e as análises interinas da comparação entre os tratamentos.
- Possíveis violações e desvios do protocolo devem ser cuidadosamente analisados, tais como:

Não Adesão
ao
Tratamento

Perda de
Pacientes

Avaliação
Incompleta e
entre outros



Características de um Ensaio Clínico Randomizado



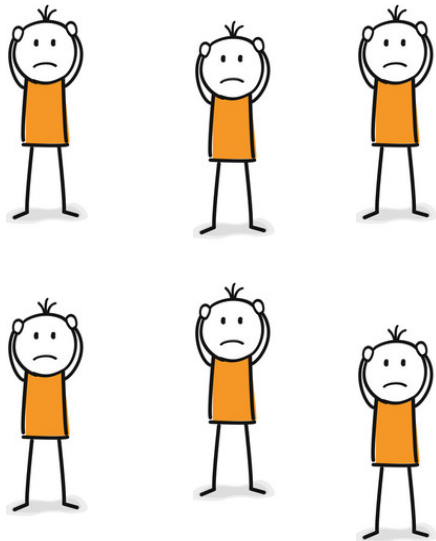
Arquitetura Prospectiva

Possuem a arquitetura de um estudo de coorte (prospectivos)



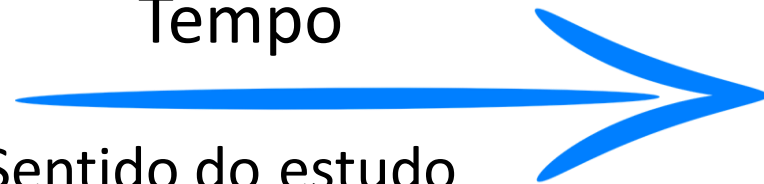
Presente

Doentes



Tempo

Sentido do estudo



Futuro

Curados



Não Curados



ORGANIZAÇÃO E PLANEJAMENTO DOS ENSAIOS RANDOMIZADOS

É fundamental definir com precisão:

Como a resposta de cada paciente será verificada;

Quais são os pacientes elegíveis, através de critérios de inclusão e exclusão bem definidos;

Qual tratamento está sendo avaliado;

Quais são os resultados (outcomes/endpoints) de interesse a serem analisados

TIPOS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Paralelo

Cruzado

Boca
dividida

Fatorial



Ensaio clínico Randomizado PARALELO



É aquele na qual cada grupo de participantes é exposto a apenas uma das intervenções estudadas.

É o tipo de ensaio mais comumente utilizado.

Ensaio clínico randomizado CRUZADO

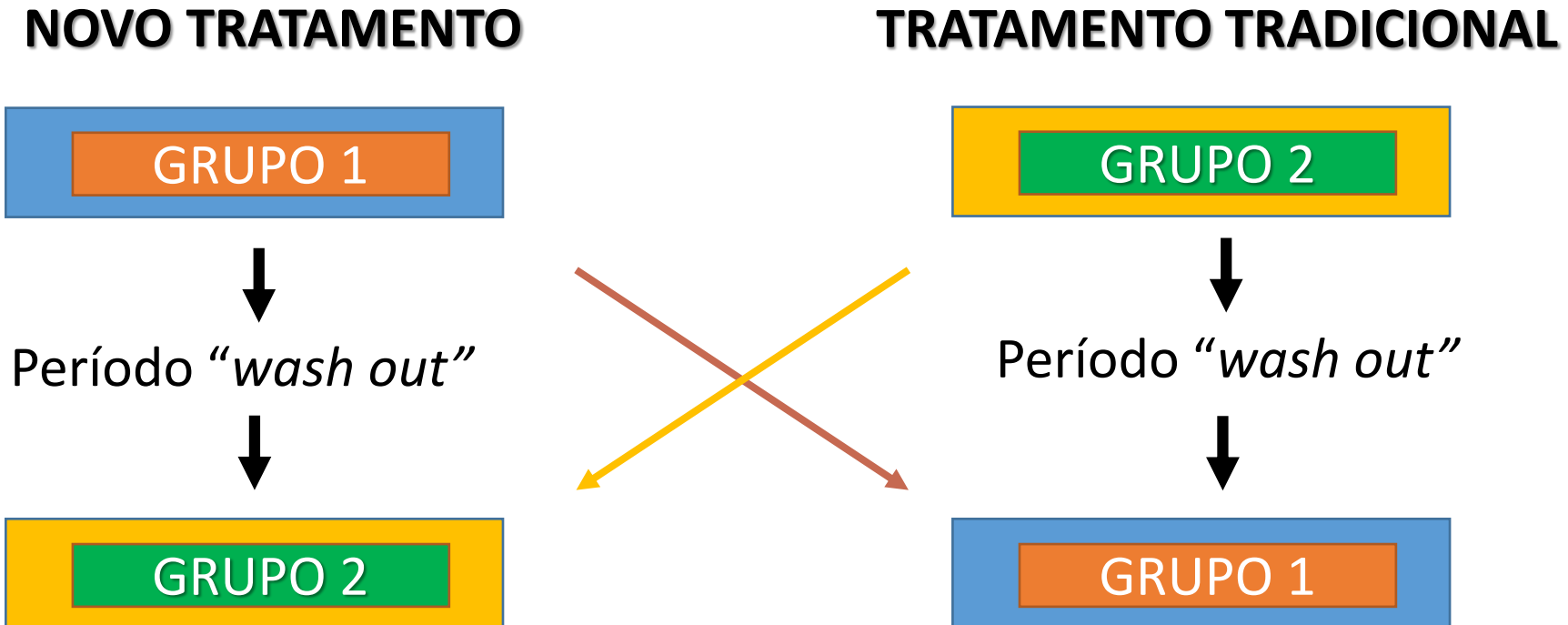
Neste tipo de ensaio os participantes são submetidos aos tratamentos (teste e tradicional) em momentos distintos.

Menos usado, principalmente por levar o dobro do tempo em relação a ensaios paralelos, já que os participantes recebem tanto o tratamento teste quanto o tratamento tradicional (grupo controle), em momentos diferentes.

Ensaio clínico randomizado CRUZADO

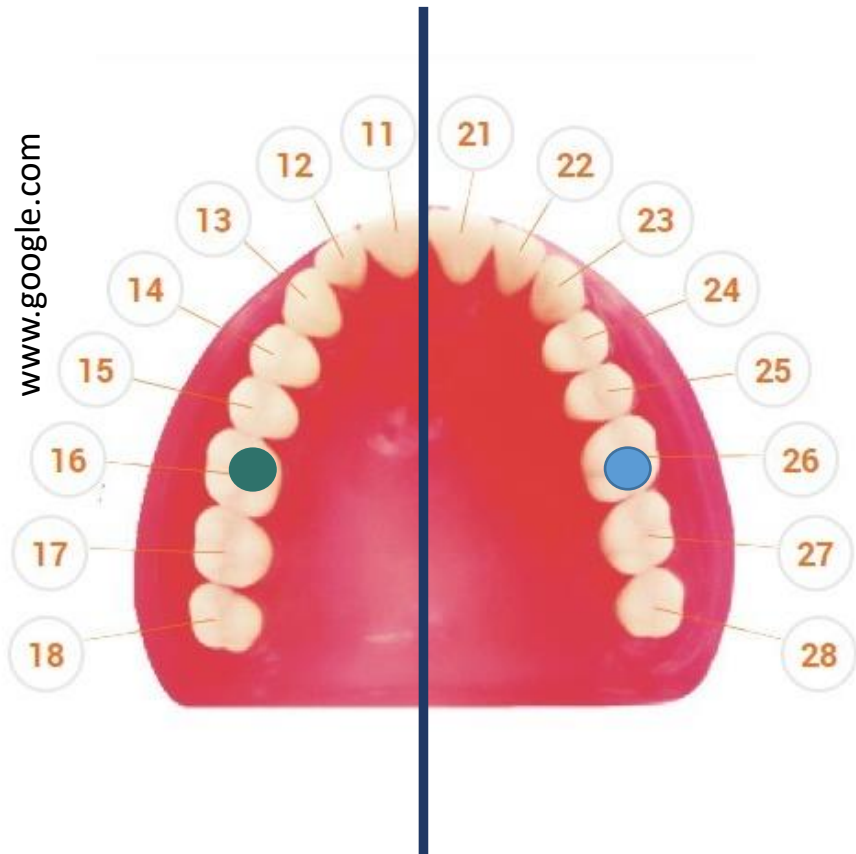
- Os indivíduos são alocados em um dos grupos de intervenção (teste ou tradicional). Após o término dessa fase, aguarda-se um período de tempo (*wash-out*) e, em seguida, os indivíduos que receberam o tratamento teste passam a receber o tratamento tradicional (controle) e vice-versa.

Ensaio clínico randomizado CRUZADO



O período de "wash out" impede que a primeira intervenção interfira na segunda (efeito conhecido como "carry-over").

Ensaio clínico randomizado do tipo BOCA DIVIDIDA



Tipo de ensaio onde partes distintas da boca do participante recebem tratamentos distintos, simultaneamente.

Ensaio clínico randomizado FATORIAL

Tipo de ensaio em que tratamentos distintos são dados a grupos de participantes distintos e, além disso, os tratamentos são dados simultaneamente a um terceiro grupo.

TRATAMENTO A e B	TRATAMENTO B
TRATAMENTO A	SEM TRATAMENTO

GORDIS (2010)

Mecanismo de ocultação

www.google.com



São mecanismos utilizados para implementar a sequência de alocação randomizada.

TIPOS DE RANDOMIZAÇÃO

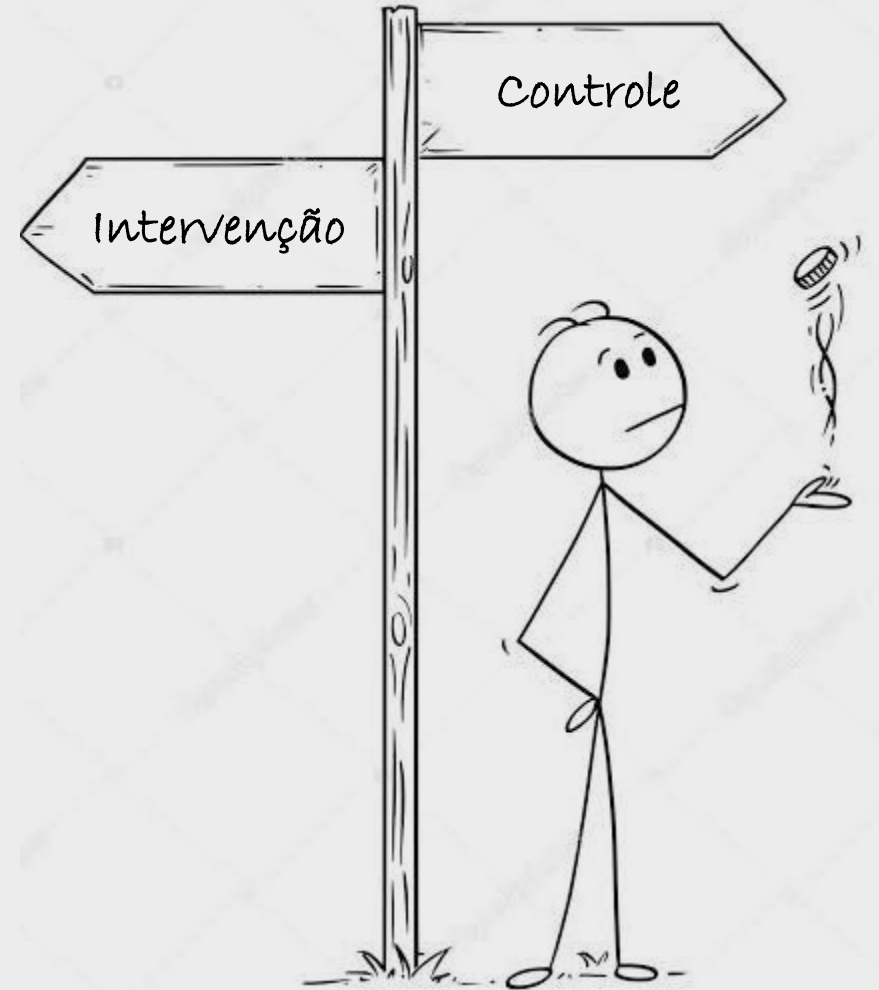
1. Randomização simples
2. Randomização em bloco
3. Randomização pareada
4. Randomização estratificada
5. Randomização por minimização

FREIRE e DA CUNHA (2005)



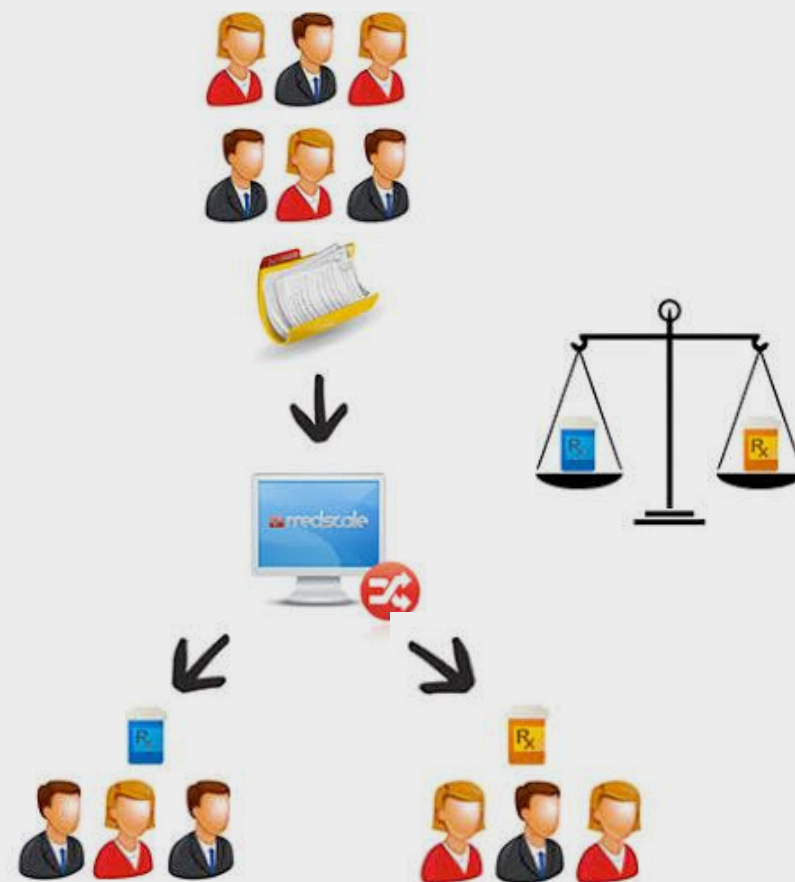
1. Randomização simples

A randomização simples é equivalente ao lançamento de uma moeda: um novo participante tem **igual chance** de ser alocado para grupo intervenção ou grupo controle, independentemente de alocações anteriores.



1. Randomização simples

Em vez de lançar uma moeda, entretanto, uma lista de randomização é gerada por computador e utilizada para preparar envelopes selados e sequencialmente numerados, ou, preferencialmente, essa lista é administrada por uma central telefônica ou site na internet.



FREIRE e DA CUNHA (2005)



1. Randomização simples

- As **vantagens** da randomização simples são o baixo custo e a facilidade de implementação.
- As **desvantagens** incluem o risco de gerar desequilíbrios no número de participantes nos grupos, assim como na distribuição de fatores de risco basais, em estudos com amostras pequenas ($n < 100$).

FREIRE e DA CUNHA (2005)

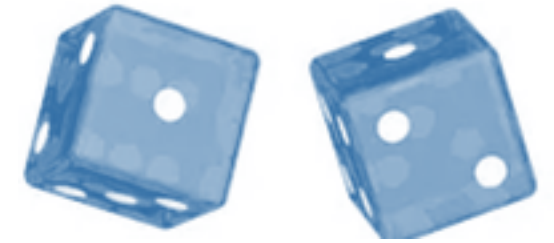
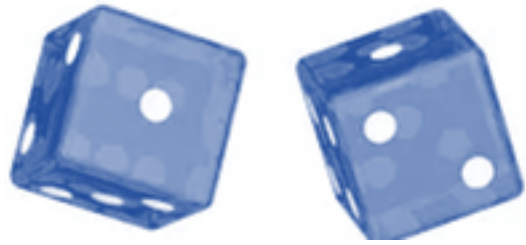




2. Randomização em bloco

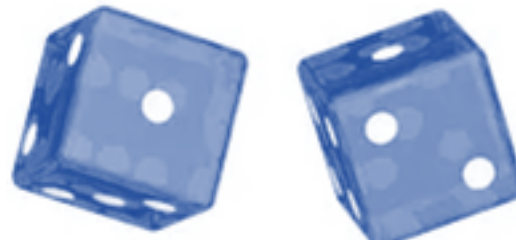
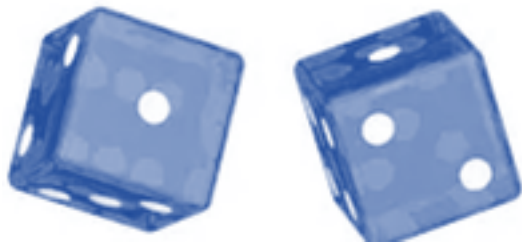
- A lista de randomização é uma sequência aleatória de blocos de participantes em vez de participantes individuais.
- Essa estratégia garante que grupo intervenção e grupo controle sejam equilibrados quanto ao número de participantes.

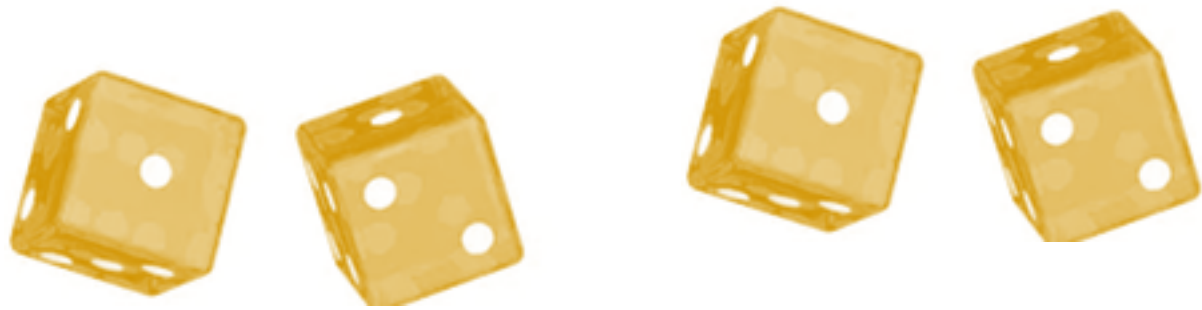




3. Randomização pareada

Formadas por duplas de participantes e a escolha aleatória é realizada no interior da dupla, sendo assim, um indivíduo recebe o tratamento em teste e o outro participante recebe o tratamento tradicional.

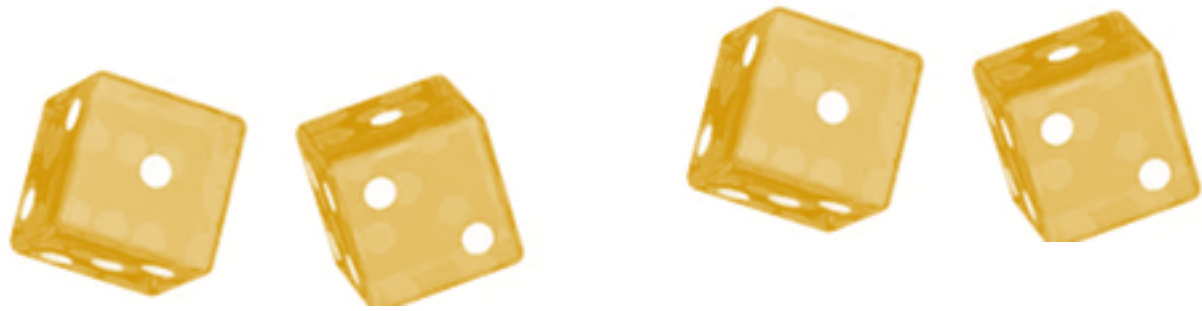




4. Randomização estratificada

- É uma alternativa quando se deseja equilíbrio para fatores de risco chave basais
- Cada novo participante é primeiramente classificado em estratos de acordo com características basais (por ex., idade ou gravidade da doença), e cada estrato tem uma lista separada de randomização.





4. Randomização estratificada

Depois disso, uma vez categorizados em seus estratos, os participantes são aleatorizados para grupo intervenção ou grupo controle.





5. Randomização por minimização

- Inicia-se com a randomização simples. Após alguns indivíduos terem sido alocados, as características dos grupos são analisadas e os cálculos são refeitos à medida que novos participantes são recrutados, os quais serão colocados em um dos grupos de modo a diminuir as diferenças porventura detectadas ou para manter o equilíbrio já alcançado.



FERREIRA E PATINO (2016)

Ensaio Clínicos

Fases

Os ensaios clínicos com drogas comumente são classificados em fase pré-clínica + quatro fases principais da experimentação.

Fases pré-clínica

- Composta por **testes em laboratório** (em situações artificiais e em animais de experimentação) e sua conclusão pode durar anos.
- O objetivo desta fase é verificar se o medicamento em questão tem potencial para tratar.



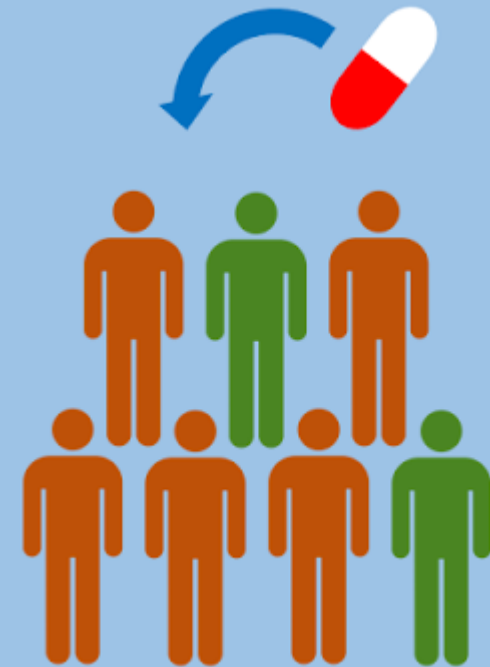
Estudos de fase I

- Primeira etapa **de testes em seres humanos** de uma medicação cuja eficácia foi comprovada na fase pré-clínica, será testado em pequenos grupos (de 20 a 100 pessoas) de voluntários saudáveis.
- Assim, será avaliado se o medicamento é seguro e como se distribui pelo corpo, seguido da busca pela sua melhor forma de utilização.



Estudos de fase II

- O número de pacientes que participará nessa fase será maior (de 100 a 200).
- Nesta fase os voluntários já têm a doença a ser tratada.
- Os estudos desta fase são realizados para obtenção de informações mais detalhadas sobre a segurança e avaliação da eficácia do medicamento.
- Busca-se também a dose mais efetiva.



FLETCHER et al. (2006)

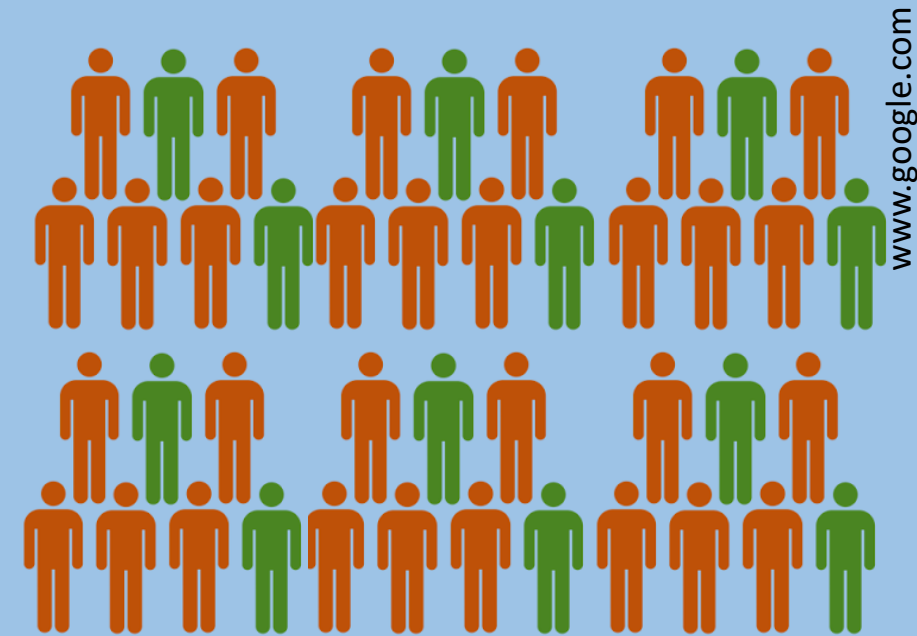
Estudos de fase III

- São utilizados para avaliar a eficácia de todo o experimento;
- Verificar eficácia, via de administração e associações com outros medicamentos;
- As avaliações de segurança ocorrerão durante um longo período.



Estudos de fase IV

- Realizados para confirmar que os resultados obtidos na fase anterior (fase III). São aplicáveis em uma grande parte da população com a doença.
- Será realizada após a aprovação do medicamento, quando ele já é comercializado.
- São estudos de **vigilância pós-comercialização**.



O que é um viés?



ERROR.

Qualquer erro sistemático no delineamento, na condução, ou análise de um estudo que resulta numa estimativa equivocada do efeito de uma exposição/terapia sobre o risco de doença ou sobre a doença.

1. Viés de Seleção: relacionado a forma como os sujeitos foram selecionados
2. Viés de Informação: relacionado a forma como a informação foi coletada.

Viés de Seleção

- Erro sistemático relacionado à metodologia de seleção dos sujeitos de pesquisa ou a fatores que influenciam sua participação.
- Limita a validade do estudo.

Viés de Seleção

- Estratégias para evitar o viés de seleção:
 - Seleção aleatória dos participantes aos grupos.
 - Tentar minimizar as perdas de seguimento.
 - Padronizar os procedimentos de seguimento;
 - Obter contatos múltiplos dos sujeitos de pesquisa;
 - Registros oficiais de óbitos.

Viés de Informação

- Erro sistemático relacionado a coleta errônea das informações em um estudo clínico.
- Presente em algum grau em todos os estudos.

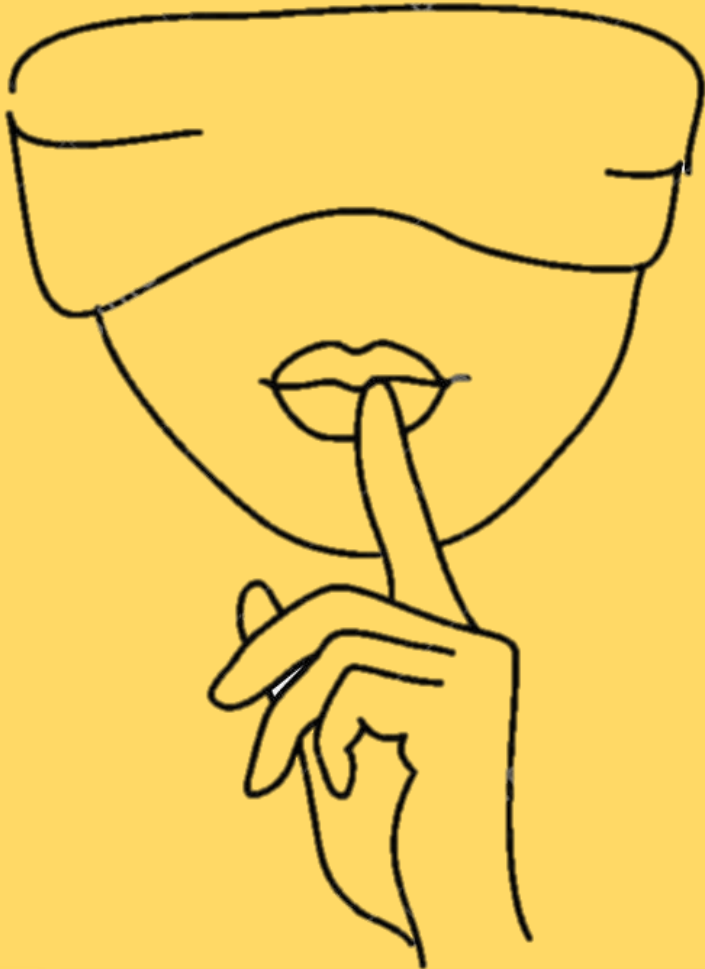
Viés de Informação

➤ Estratégias

- Usar instrumentos de alta qualidade e validação;
- Valorizar o que está registrado em prontuário;
- Usar mascaramento dos pesquisadores quando possível;
- Garantir um seguimento padronizado.

Mascaramento

www.google.com



Consiste no desconhecimento intencional do tratamento que cada indivíduo será submetido e estará sendo avaliado, evitando subjetividades, tendenciosidades e preconceitos, que poderiam introduzir vieses.

Mascaramento

O “mascaramento” impede o viés de aferição

Evita o chamado “efeito *HAWTHORNE*”, que diz respeito à tendência dos indivíduos mudarem seu comportamento, porque são alvos de interesse e atenção especial.


Quem pode ser mascarado?

Paciente, profissional que aplica o tratamento, profissional que avalia o tratamento e aquele que executa as análises estatísticas do estudo.

Questões éticas

Um dos pontos centrais é a privação do grupo controle de um novo tratamento para o qual haja evidências de ser nitidamente superior ao tratamento habitual.

O consentimento informado do paciente deve estar sempre presente.



ENSAIOS
CLÍNICOS NÃO
RANDOMIZADOS

ENSAIOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS

- Em algumas situações, não é viável ou ético randomizar pacientes para receber um tratamento.
- São mais adequados para avaliar a incidência de eventos adversos de intervenções, pois seus critérios de inclusão e exclusão são menos rigorosos do que os estudos randomizados, o que permite a inclusão de um espectro mais amplo da população-alvo.

ENSAIOS CLÍNICOS NÃO RANDOMIZADOS

- São frequentemente usados para estudar a efetividade da vacinação para proteger contra doenças infecciosas, pois as características que influenciam a decisão de se vacinar não são os principais determinantes do risco de ser infectado.
- O risco de viés de seleção é alto.

Vantagens:

- Geralmente menos caro que os Ensaiois clínicos randomizados (ECR).
- Não apresentam os obstáculos éticos dos ECR relacionados à randomização dos participantes em grupos teste ou controle.
- Raramente envolvem o uso de placebos.

Efeitos NÃO Específicos

Não há como separar os efeitos de *Hawthorne* e placebo dos efeitos do tratamento.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ensaio clínico randomizado é padrão-ouro para a avaliação da eficácia de medidas terapêuticas e preventivas.

Tem como vantagem principal o fato de que a alocação aleatória neutraliza as prováveis influências dos vieses e fatores de confundimento, podendo assim se obter informações de riscos e benefícios.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Almeida FN, Barreto LM, Epidemiologia e Saúde: Fundamentos, métodos e aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- Aurélio M, De Oliveira P, Câmara R, Parente M. Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. Bras J Video-Sur. 2010;4(3):176–80.
- Escosteguy CC. Tópicos metodológicos e estatísticos em ensaios clínicos controlados randomizados. 1999;72(2):139–43.
- Ferreira JC, Patino CM. Escolhendo sabiamente entre ensaios clínicos randomizados e desenhos observacionais em estudos sobre intervenções. 2016;42(3):165.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, Epidemiologia clínica: elementos essenciais, 4ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2006. p.154-56.
- Freire Coutinho ES, Da Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(2):146–51.
- Gordis M. Epidemiologia. 4ª ed. Rio Janeiro: Revinter, 2010.
- Medronho R, Bloch VK, Luiz RR, Werneck L Epidemiologia. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2009.
- Oliveira MAP, Velarde LGC, Sá RAM. Ensaios clínicos randomizados: série entendendo a pesquisa clínica 2. Femina. 2015;43(1):7–11.
- Rouquayrol MZ, Gurgel M. Epidemiologia e saúde. 7ª ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.