

# DELINEAMENTO DE ESTUDOS CLÍNICOS

Dr. Carlos Isaia Filho  
Unidade de Pesquisa Clínica  
Porto Alegre – RS  
[isaia@isaia.com.br](mailto:isaia@isaia.com.br)

- O delineamento de um ensaio clínico apoia-se em cinco colunas mestras:
  - A configuração do Estudo Clínico;
  - A definição das Variáveis;
  - Os tipos de Controle;
  - A Randomização;
  - O Processo de Mascaramento.



## Configuração de Estudo Clínico

- Depende de três principais fatores:
  - **Características do tratamento;**
  - **Doença a ser tratada;**
  - **População a ser estudada.**

## 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).

## Ensaio seqüentes.

- Profissional de estatística é elemento “não-cego” no estudo.
- São feitas análises estatísticas ao longo do estudo clínico.
- Caso após um número de análises seja concluída a aceitação ou rejeição da hipótese nula, o estudo pode ser interrompido.
- Utilizada em estudos de curta duração e de natureza multicêntrica.

## 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.



- 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 ressurgue o padrão de efeitos iniciais.
  - A – B – A

- **Cruzado tipo quadrado latino:**

- Número de pacientes é igual ao múltiplo do número de tratamentos.
- Cada voluntário passa por todos tratamentos.

Voluntário/TTT	I	II	III	IV
I	A	B	C	D
II	B	C	D	A
III	C	D	A	B
IV	D	A	B	C

- **Cruzado de blocos incompletos:**

- Número maior de tratamentos nos quais a maioria dos voluntários não aceitam participar em todos.

Voluntário	1	2	3	4	5	6
Fases	A,B	C,D	B,C	D,A	A,D	B,C

- **Cruzado de planos intensivos:**

- Voluntários estimulados, cooperadores e confiáveis.
- Doença Crônica e constante.
- X – X – Y – X – Y – Y – X – Y – etc.

## Definição de Variáveis

- As perguntas devem ser respondidas a partir de desfechos (*end-points*) ocorridos no ensaio.
- Podem ser principais ou secundários.
- Desfechos secundários podem sugerir ou apoiar as conclusões associadas à ocorrência de um desfecho principal.
- Podem ser quantitativas ou qualitativas.
- Podem ser discretas ou contínuas.

## Tipos de Controle

- Controlados ou não controlados (abertos).
- Artificio metodológico utilizado para eliminar ou reduzir os efeitos de variáveis não relacionadas ao fármaco em teste.
- É difícil a caracterização honesta e isenta dos fármacos sem a participação do controle (efeito placebo).



- **Controle Ativo:** fármaco eficaz e seguro, fisicamente idêntico ao teste. Fármaco de referência.
- **Controle Placebo:** apresentação química igual ao ativo, usado apenas quando não trás risco ao sujeito de pesquisa ou em doenças sem terapêutica alternativa eficaz.

## Randomização

- Proposto a primeira vez por Ronald A. Fischer, 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).

- 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 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.

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

- **Mascaramento Duplo:**

- *Double-blind*

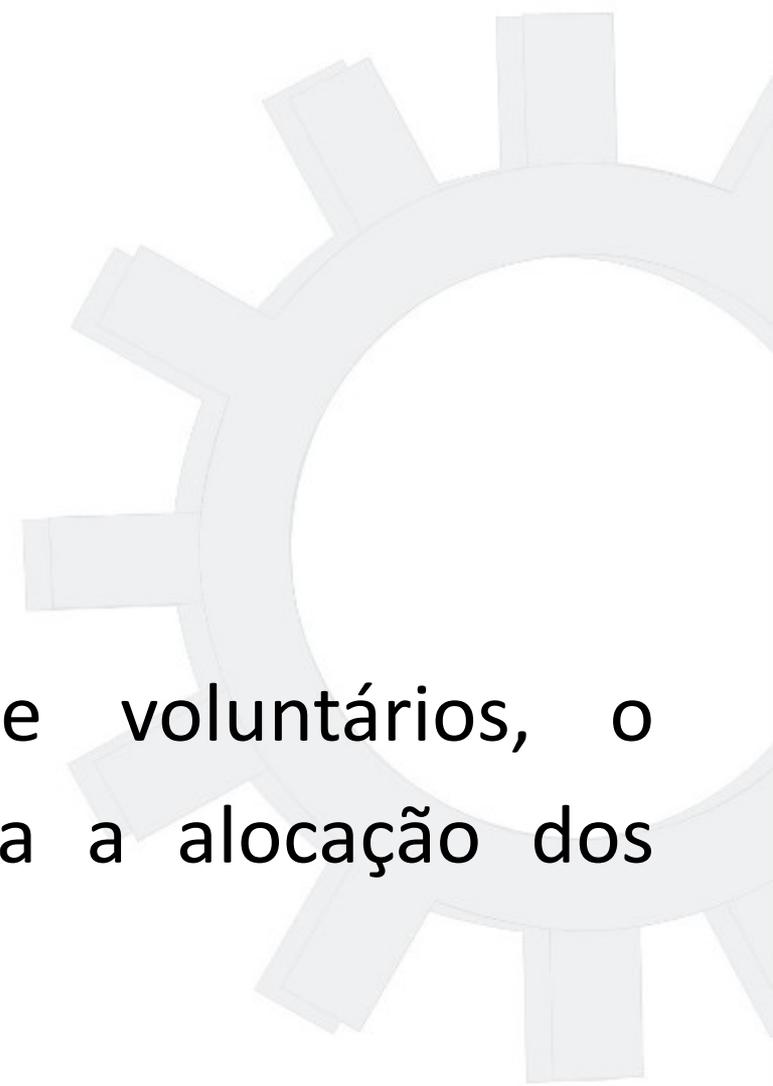
- Mais utilizado na pesquisa clínica.

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

- **Mascaramento Triplo:**

- *Triple-Blind*

- 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.
- 