

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS: RISCOS E BENEFÍCIOS

Daniela Paes de Almeida Ferreira Braga, DVM, M.Sc., PhD



FERTILITY[®]
MEDICAL GROUP

MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Exposição

Doença

Intervenção

Indicação
terapêutica

Causa

Eficácia

Segurança

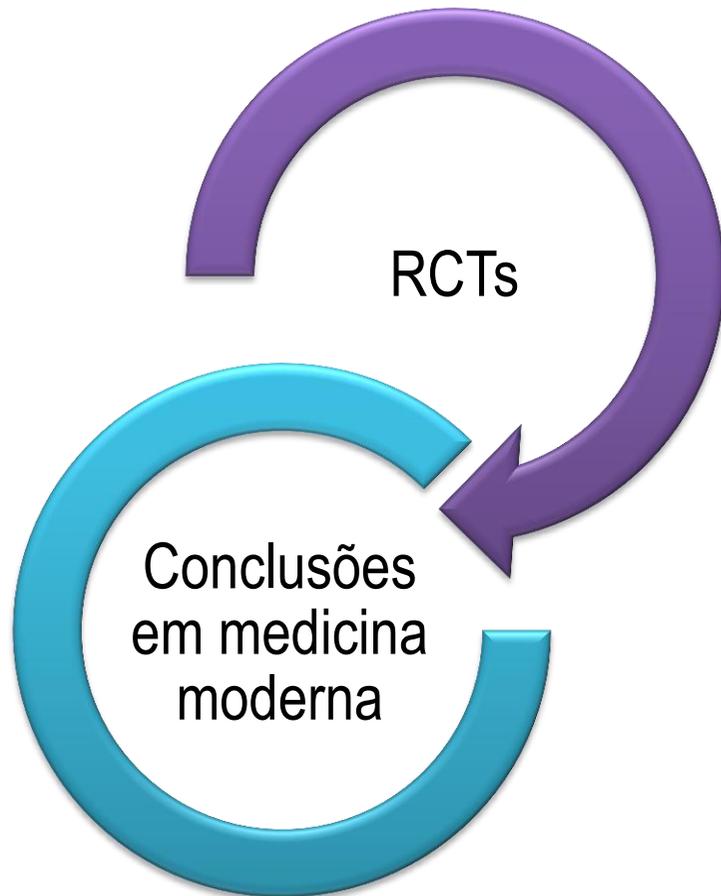
Evidências

Medicina Baseada em
Evidências



MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Esforços colocados para que pacientes sejam tratados com base em informações obtidas por estudos científicos



ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

- Método de pesquisa capaz de produzir dados com o menor viés possível
- Se não delineados adequadamente podem levar a conclusões incorretas

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Estudo epidemiológico

Sujeitos de uma população alocados em grupos de maneira aleatória

Grupo estudo

Grupo controle ou comparação

Recebe intervenção

Não recebe nada

Placebo

Intervenção diferente

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Os resultados de cada grupo são comparados entre si para se determinar o efeito da intervenção.

O que tem de tão especial ensaio clínico randomizado?

Numa randomização, os grupos devem ser iguais com exceção da intervenção

Qualquer diferença nos resultados obtidos deve ser atribuída à intervenção

RANDOMIZAÇÃO

Fatores de confusão

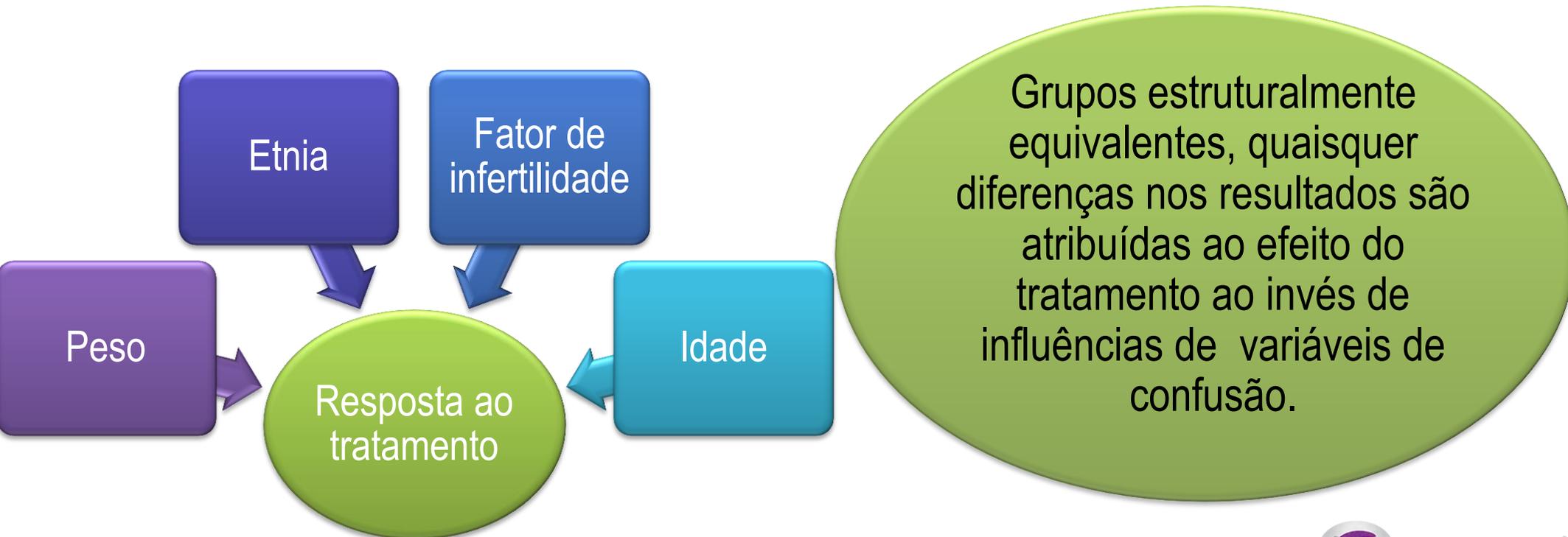


Igualmente distribuídos
entre os grupos



Equivalência estrutural

Esses fatores, são características que podem afetar a resposta do paciente ao tratamento



RANDOMIZAÇÃO

Variáveis de confusão conhecidas

Equivalência estrutural

Critérios de inclusão e
exclusão

Randomização
estratificada

RANDOMIZAÇÃO

Pacientes submetidas a EOC
(n=160)

Grupo controle, n=80

Grupo estudo, n=80

Variáveis de confusão

Fator de infertilidade

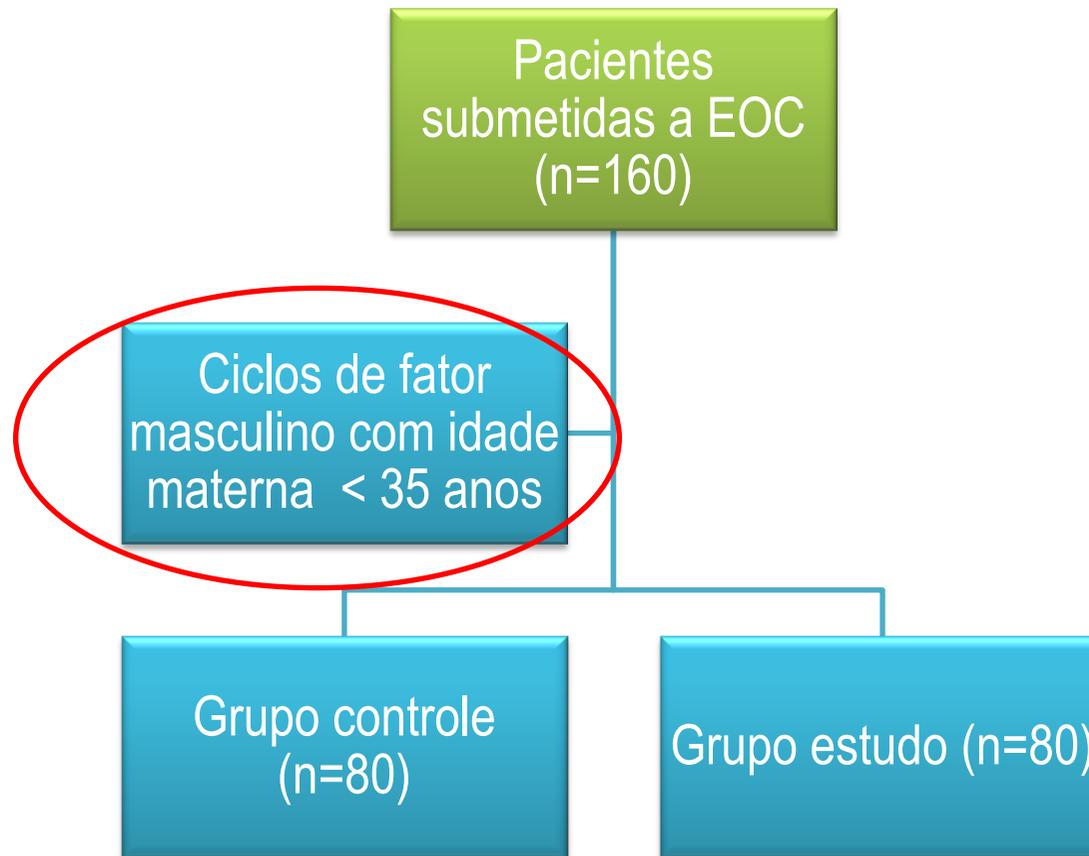
- Fator masculino
- Fator feminino

Idade

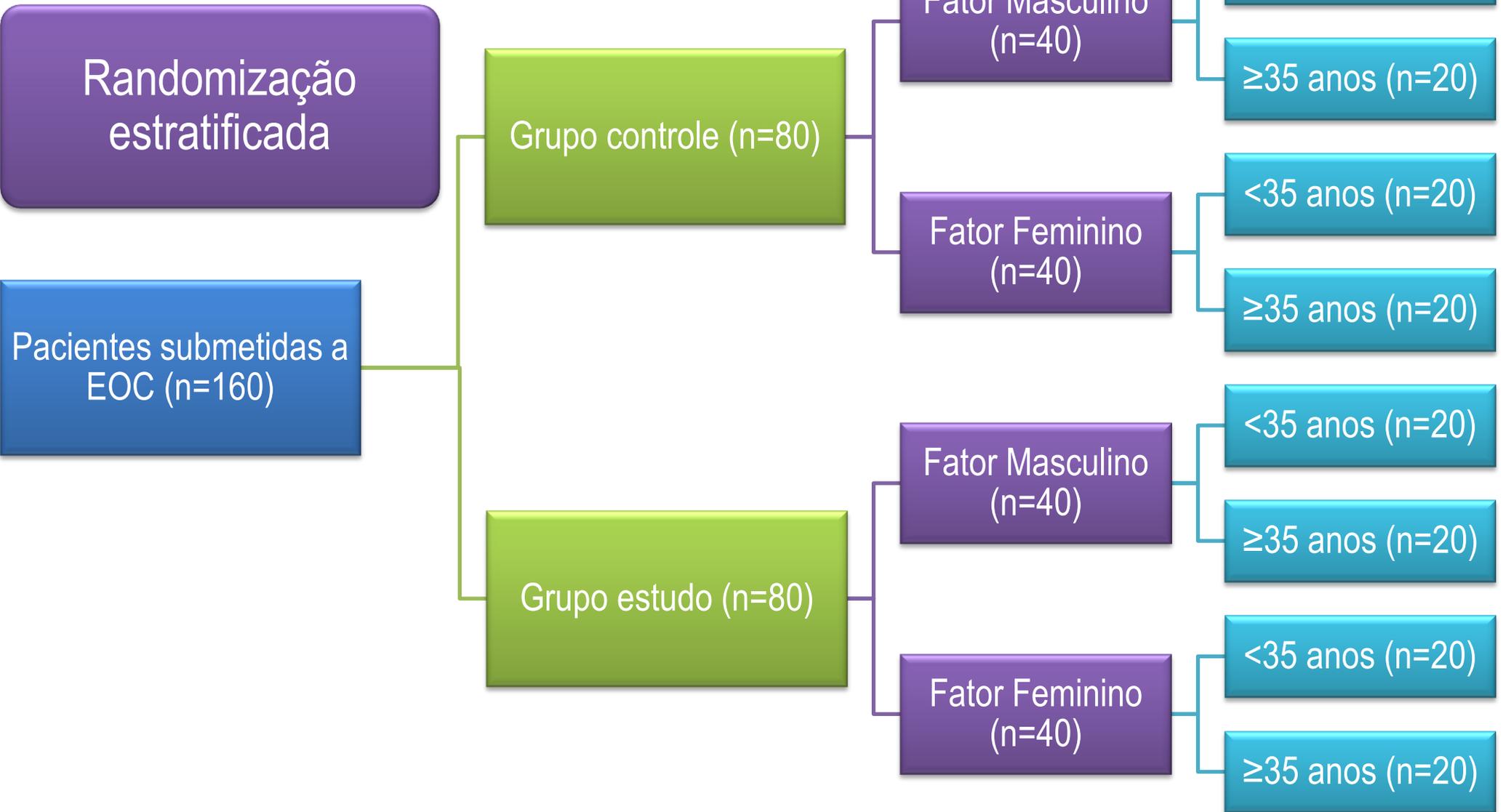
- < 35 anos
- ≥ 35 anos

RANDOMIZAÇÃO

Critérios de inclusão e exclusão



RANDOMIZAÇÃO



RANDOMIZAÇÃO

Critérios de exclusão e estratificação

Pacientes submetidas a EOC (n=160)

Excluídos ciclos de endometriose e pacientes com idade >40 anos

Grupo controle (n=80)

Fator Masculino (n=40)

<35 anos (n=20)

≥35 anos (n=20)

Fator Feminino (n=40)

<35 anos (n=20)

≥35 anos (n=20)

Grupo estudo (n=80)

Fator Masculino (n=40)

<35 anos (n=20)

≥35 anos (n=20)

Fator Feminino (n=40)

<35 anos (n=20)

≥365anos (n=20)

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Registro do estudo (ex. clinicaltrials.gov ou ReBEC)

População do estudo

Seleção de acordo com critérios de inclusão e exclusão

Potenciais participantes

Não selecionados

Convidados a participar

Participantes

Não participantes

Randomização

Tratamento

Controle

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO



ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Causa



Efeito

"Padrão ouro" em estudos epidemiológicos

RCT: Qualidade garantida?



Metanálise de RCTs

Ensaio clínico randomizado

Estudo de coorte

Estudos caso-controle

Relato de caso

Editoriais e opiniões de experts

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - QUALIDADE

Randomização

Detecção de possíveis variáveis de confusão

Possibilidade de homogeneização

RCT

Aberto

Cego

Duplo cego

Mais viés

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - QUALIDADE

Tamanho da amostra (n)

Efeito

- O quanto a nova abordagem é superior ou inferior àquelas comumente utilizadas

Tamanho da Amostra

- Com base no tamanho do efeito, calculamos o tamanho da amostra

Poder do teste

- Chance de detectar uma real diferença entre os grupos estudados, na população, se a diferença realmente existir

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - QUALIDADE

Tamanho da amostra (n)



Quanto menor o efeito maior o n

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - QUALIDADE



Randomização

- Considere todas as possíveis variáveis de confusão
- Única diferença entre os grupos: intervenção

Pós randomização

- Nenhuma diferença introduzida
- Sujeitos estudados, investigadores, coletores de dados e analistas cegos

✓ Testes repetidos muitas vezes levaria exatamente ao mesmo resultado

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - VIÉS



Nunca estamos nessa situação e nada garante que outros fatores causais sejam equilibrados entre os grupos.

ANNALS OF MEDICINE, 2018
<https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1453233>

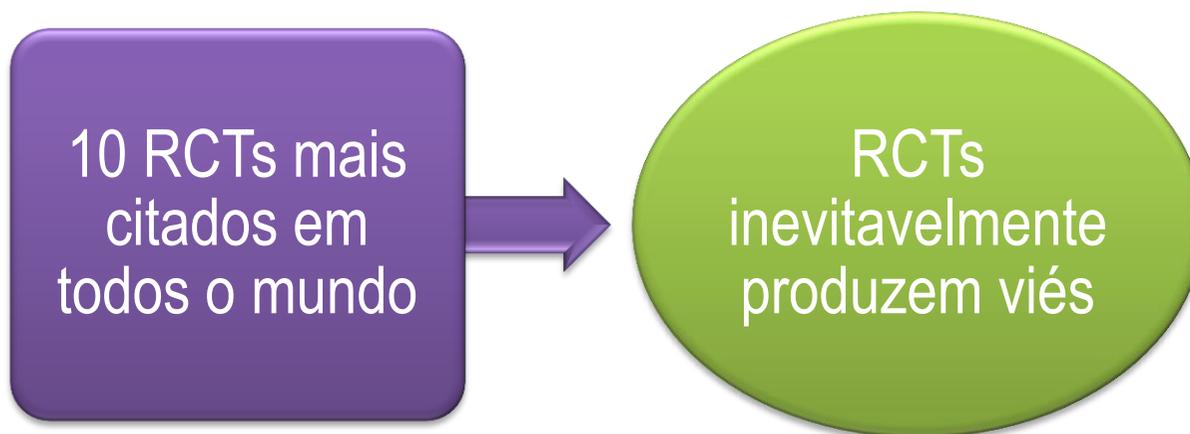


ORIGINAL ARTICLE

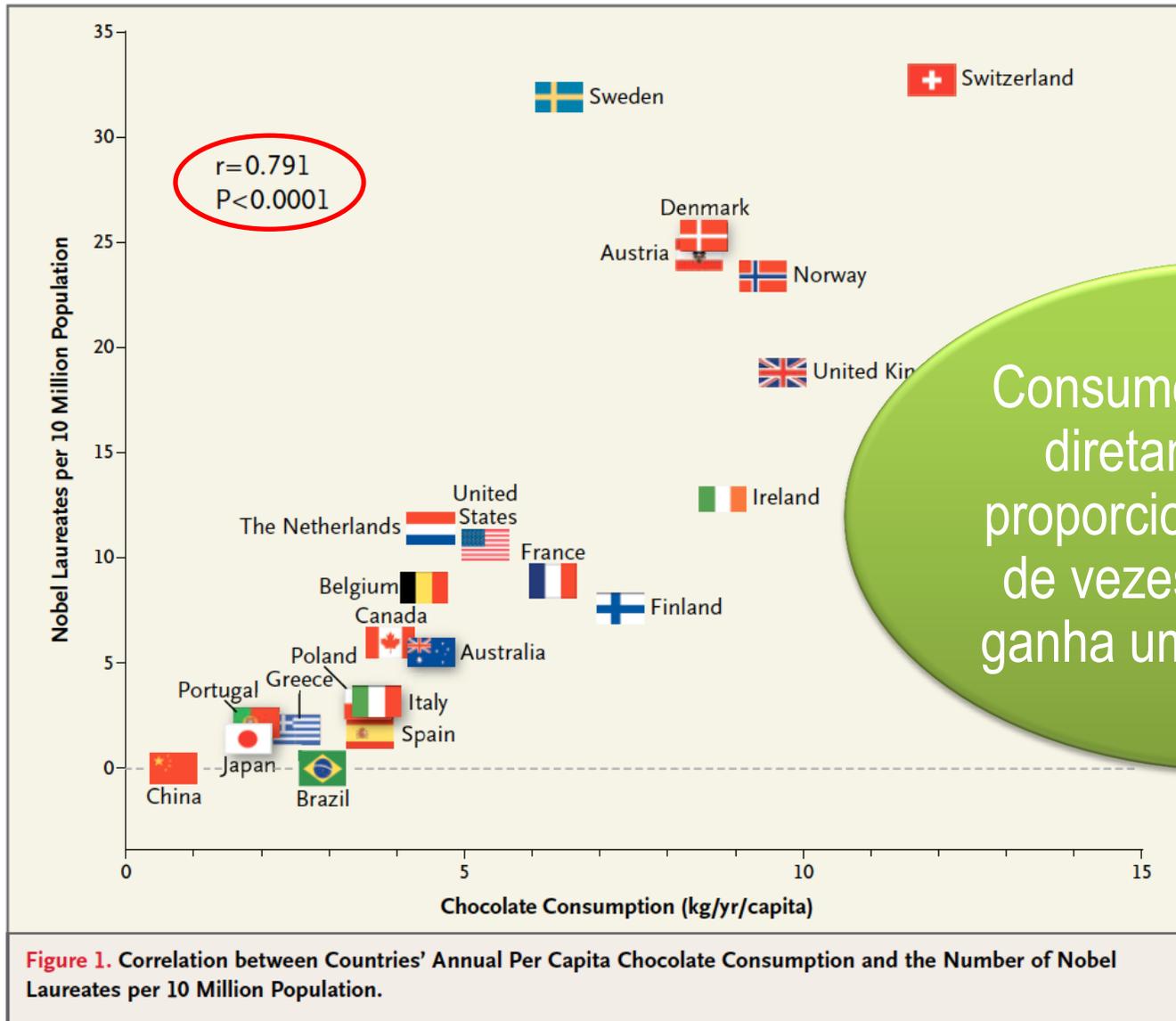
OPEN ACCESS Check for updates

Why all randomised controlled trials produce biased results

Alexander Krauss

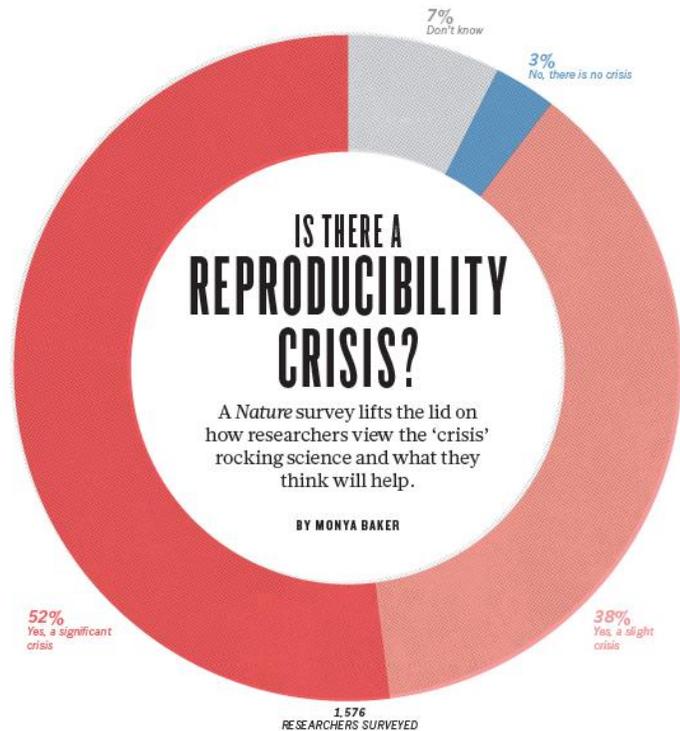


ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - VIÉS



Consumo de chocolate diretamente proporcional ao número de vezes que um país ganha um prêmio Nobel

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - REPRODUTIBILIDADE



1576 pesquisadores científicos entrevistados a respeito da reprodutibilidade dos estudos

- 70% declararam falha ao replicar experimentos de outros cientistas
- 50% falharam ao replicar seus próprios estudos

More than 70% of researchers have tried and failed to reproduce another scientist's experiments, and more than half have failed to reproduce their own experiments. Those are some of the telling figures that emerged from *Nature's* survey of 1,576 researchers who took a brief online questionnaire on reproducibility in research.

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - REPRODUTIBILIDADE

Is science really facing a reproducibility crisis, and do we need it to?

Daniele Fanelli^{a,1}

Edited by David B. Allison, Indiana University Bloomington, Bloomington, IN, and accepted by Editorial Board Member Susan T. Fiske
November 3, 2017 (received for review June 30, 2017)

Má conduta e práticas de pesquisa questionáveis são mais comuns do que se imagina.

Pesquisa anônima

- 1–2% dos cientistas admitiram terem fabricado ou falsificados dados, ao menos uma vez
- Parcela muito maior admitiu outras condutas questionáveis, como manipular dados baseando-se em seus próprios *feelings* ou mesmo deixar de publicar dados contraditórios

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - ÉTICA

- ✓ Mesmo quando os RCTs são viáveis, eles podem não fornecer as respostas que os pesquisadores estão procurando
- ✓ E se a diferença entre grupos aparecer antes do final do experimento?
- ✓ E se a resposta for indesejada?



ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - ÉTICA

- ✓ Algumas vezes, a população que participa do estudo não é a população em que estamos interessados
- ✓ Voluntários a participar de um experimento têm suas próprias razões para participar ou não
- ✓ As pessoas que tomam uma droga ou que optam por um novo tratamento podem ser aquelas que falharam em outras formas de terapia
- ✓ Diferenças nos resultados entre estudos experimentais devem-se não a diferenças na metodologia, mas em diferenças nas populações às quais se aplicam

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO - ÉTICA

- ✓ Pessoas que aceitam ou são voluntários a participar de um programa para testar abordagem são pacientes que já tentaram de tudo e estão “desesperados” por algum tipo de tratamento
- ✓ Para que o RCT seja adequado, estes sujeitos devem ser excluídos do ensaio

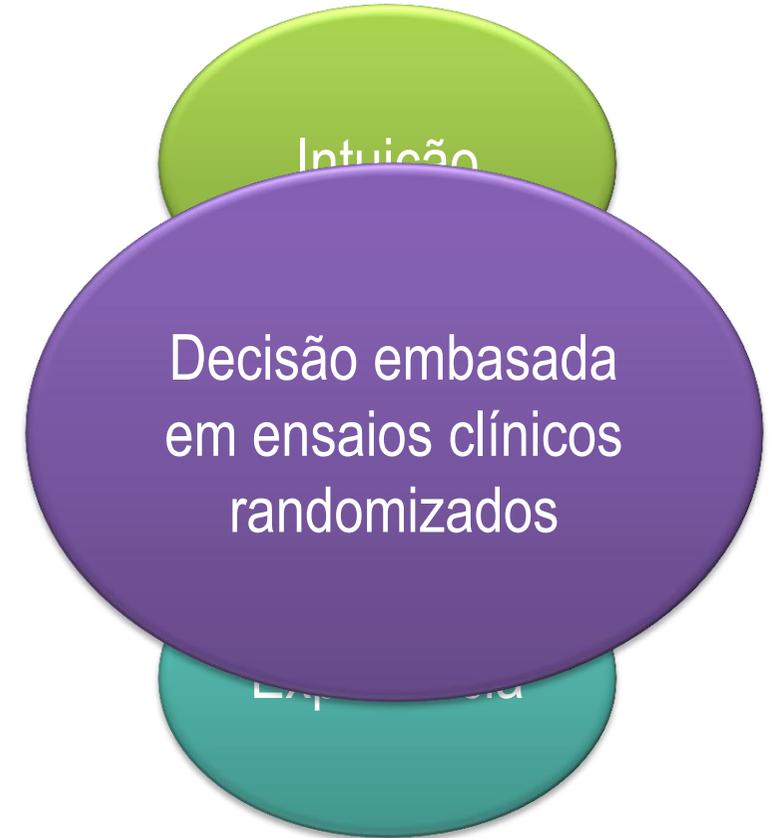


MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Situações que trazam incertezas



ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO – IMPLEMENTAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA



O quão os resultados dos estudos são confiáveis e o quanto devem ser implementados na prática clínica

ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

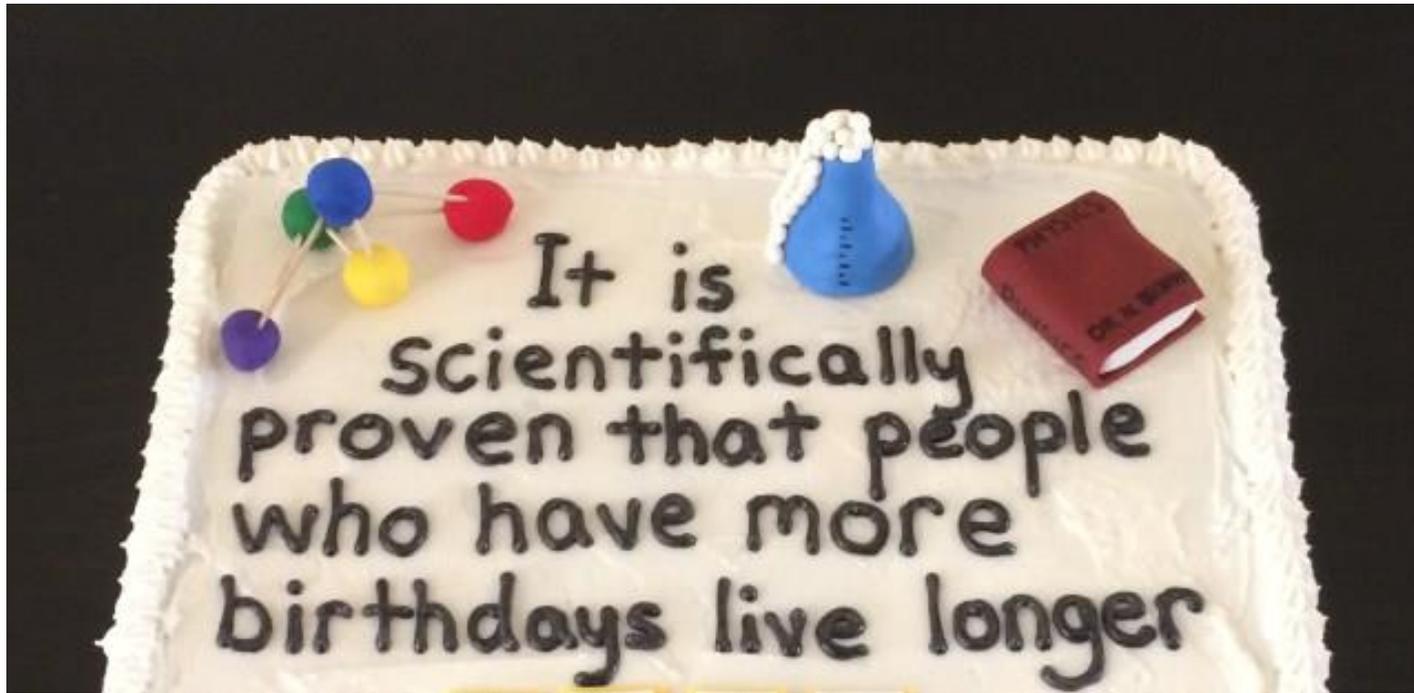


Maneira mais eficiente de se investigar um efeito

Ainda é o único desenho de estudo que nos permite avaliar novos tratamentos

KEY MESSAGES

- Em pesquisa clínica, RCTs são o padrão-ouro para demonstrar a eficácia e a segurança de um novo tratamento



dbraga@fertility.com.br



FERTILITY
MEDICAL GROUP