

www.gatportugal.org
www .i-Base.info

Ensaio clínico: Guia comunitário para a investigação do VIH



**Manual de Formação sobre Tratamentos para
pessoas seropositivas**

Julho 2009

Índice	páginas
Introdução à fonte	3
8.1. Introdução	4
8.2. Objectivos da secção	5
8.3 A importância dos ensaios clínicos	5
8.4 Desenvolvimento de um novo medicamento: Estudos de Fase I, II, III e IV	6
8.5 Hipóteses e parâmetros	7
8.6 Principais tipos de desenho de um ensaio	8
8.7 Ensaio randomizado, duplamente cego, controlado por placebo	10
8.8 Outros tipos de estudos	14
8.9 Escala de recomendações e níveis de prova	17
8.10 Como os estudos são apresentados e divulgados	17
8.11 Envolvimento dos doentes em estudos clínicos e investigação	19
8.12 Confidencialidade para os activistas envolvidos na investigação	21
8.13 Resumo dos diferentes papéis dos activistas	22
8.14 Glossário	23
8.15 Perguntas de escolha múltipla e respostas	24
8.16 Avaliação da secção 8	30

Esta brochura faz parte da secção do Manual de Formação sobre Tratamentos para pessoas seropositivas, disponível em inglês e português através do site www.i-base.info e www.gatportugal.org. Nas outras secções do manual, poderá encontrar informações sobre o sistema imunitário e contagem das células CD4; virologia, carga viral e VIH; Introdução à terapêutica anti-retroviral; efeitos secundários da TARV; infecções oportunistas e co-infecções; VIH e gravidez; Utilizadores de droga, TARV e fontes de aprendizagem: módulos científicos de apoio.

O conteúdo da brochura insere-se num projecto de distribuição gratuita disponível através do site da organização i-Base para *download*, como outras informações sobre tratamentos produzidas pela i-Base.

Escrito e editado por: Simon Collins, Polly Clayden, Mauro Guarinieri, Svilen Konov, Roman Dudnik, Ben Cheng and Sipho Mthathi. Os nossos agradecimentos a Caroline Sabin and Nick Paton pelos seus comentários, ao NEAT e Monument Trust pelo financiamento e petworld.co.uk pela capa da nossa brochura (porco da Índia).

Em Portugal, esta brochura foi traduzida por Rosa Freitas, revista e adaptada por João Paulo Casquilho, Luís Mendão e Wim Vandevelde; Revisão do conteúdo ético por Pedro Silvério Marques.

Introdução à fonte

Esta brochura é um capítulo do Manual de Formação, disponível gratuitamente através do site:

www.i-Base.info e

www.gatportugal.org

O seu formato é muito simples.

Foi escrito por e para as pessoas que não têm formação científica ou formação médica.

Mesmo para quem não é profissional, este manual pode ser complexo mas pode, no entanto, constituir uma ferramenta essencial no trabalho de advocacia.

Este manual ajudará a compreender melhor os passos a seguir num tratamento.

Este material para formação foi escrito de forma a facilitar a compreensão do tema e ajudar a passar a informação a outras pessoas.

Tanto como activistas da comunidade ou como formadores, é importante compreender e explicar temas para os quais as pessoas podem não ter grande interesse à partida e transmitir a informação de forma a interessar as pessoas para que tenham um melhor entendimento e cuidado com a sua saúde.

A maioria das pessoas não se interessa por ciência – apenas que seguir com as suas vidas.

Por isso torna-se necessário explicar, a nível científico, como tudo funciona. Isto requer que as pessoas compreendam fenómenos que não são visíveis.

Não podemos ver o vírus, ou as células CD4, ou qualquer outro elemento no teste ao sangue. Não conseguimos ver se um comprimido é melhor do que outro.

Mas compreender melhor como o tratamento actua, dá às pessoas um maior controlo nas suas opções de tratamento.

Esta formação é escrita por activistas dos tratamentos, sem formação médica, e que na sua maioria vivem com o VIH. Por vezes são as surpresas que nos permitem aprender – porque mostram como a realidade pode ser diferente do que imaginamos.

Provavelmente, alguns destes pontos podem ajudar a desenvolver o conhecimento sobre os tratamentos e a percepção de que há sempre mais para aprender.

8.1 Introdução

A secção 8 disponibiliza informações sobre ensaios clínicos e investigação.

- Disponibiliza informações chave para os activistas interessados no tema.
- Inclui também informações sobre como a investigação é apresentada publicamente e como analisar e interpretar os resultados dos ensaios clínicos.

A participação da comunidade na investigação do VIH é muito importante. Os activistas sempre defenderam uma participação activa dos doentes e dos representantes das comunidades, um envolvimento em todas as fases da sua saúde, cuidados de saúde, incluindo a área da investigação.

Isto inclui estarem envolvidos na investigação e na concepção dos ensaios. Tal permite certificar que:

- Os ensaios se desenrolam de forma correcta e ética
- Todos os doentes recebem os melhores cuidados de saúde disponíveis no momento

- É possível fazer o acompanhamento e a forma como o ensaio é executado
- É possível monitorizar e acompanhar os primeiros resultados dos ensaios

Os doentes e activistas terão mais informação sobre como os tratamentos mais recentes podem afectar o padrão dos cuidados de saúde no futuro.

Este conhecimento permite planear ensaios que serão relevantes na sequência dos resultados.

Mesmo após o desenho do estudo estar concluído, por vezes, demora um ou mais anos antes de qualquer doente ser recrutado e depois, vários anos para o decorrer do ensaio.

Para que os activistas da comunidade possam estar envolvidos de uma forma participativa e não apenas incluídos para que se tente demonstrar uma boa prática clínica, ou para os investigadores terem acesso a financiamento, a maioria dos activistas precisam de formação e de apoio.

8.2 Objectivos da secção

- Como os ensaios se destinam a produzir informações fiáveis e exactas
- O porquê de a investigação ser necessária para apoiar diferentes opções de tratamento, com base no conhecimento adquirido
- Os conceitos básicos utilizados nos ensaios
- Os principais tipos de ensaios e a qualidade dos diferentes tipos de estudos
- Vantagens e desvantagens dos diferentes estudos
- Características comuns a todos os estudos
- Consentimento informado e cuidados de saúde do doente
- Interpretar resultados
- Os diferentes papéis dos activistas

8.3 A importância dos ensaios clínicos

A medicina moderna é frequentemente designada por “ciência baseada em evidências”. Isto porque se baseia em tratamentos ou estratégias que demonstram uma vantagem quando comparadas com outras abordagens.

Estudos bem desenhados podem produzir resultados que poderão ser cuidadosamente interpretados e, muitas vezes, repetidos em estudos semelhantes.

Sem os resultados dos ensaios, os tratamentos teriam por base uma mistura de:

- Pressupostos hipotéticos,
- Esperança do tratamento ser adequado
- Resultados incomuns ou
- Marketing comercial

Uma forte evidência é necessária para saber como melhorar os cuidados de saúde.

Os ensaios demonstram porque uns medicamentos são melhores do que outros. Por exemplo, o risco de desenvolver efeitos secundários quando comparado o uso de d4T com tenofovir em regimes de primeira linha.

Os ensaios demonstram quais são as melhores estratégias - por exemplo, a combinação que inclui três medicamentos é melhor do que a combinação com apenas dois medicamentos.

8.4 Desenvolvimento de um medicamento: Estudos de Fase I, II, III e IV

Quando um novo medicamento está a ser desenvolvido, a investigação clínica é constituída por quatro “Fases” principais. Os estudos são desenvolvidos por ordem – iniciando-se na Fase I, II, III e seguintes.

A investigação pré-clínica é o termo utilizado para descrever todo um conjunto de estudos, incluindo a fase laboratorial e os estudos em animais, que são realizados antes da substância ser testado em humanos.

Estudos Fase I

Os estudos de Fase I são os primeiros estudos em seres humanos.

Os estudos de uma dose única são, muitas vezes, designados por ensaios de Fase I. Um pequeno grupo de participantes (5-10) toma uma dose e é monitorizado cuidadosamente. Cerca de um a dois recebem, normalmente, placebo (um produto que parece igual ao medicamento em estudo, mas sem a substância activa).

Estudos a curto prazo com várias doses, durante cerca de uma a duas semanas, são designados por Fase Ib. Agora o grupo de participantes é ligeiramente maior (cerca de 10- 20) e toma doses múltiplas, cuidadosamente monitorizadas.

Estes estudos são normalmente aplicados em “voluntários saudáveis” – e, nos casos de um fármaco para o VIH, as primeiras pessoas a tomá-lo são seronegativas para a infecção.

Estudos de Fase II

Os estudos de Fase II correspondem, regra geral, ao primeiro estudo em que se observa se o composto em investigação é na realidade activo.

São, normalmente, estudos de curta duração e em pessoas seropositivas para o VIH. Nos estudos de Fase IIa, são recrutados cerca de 20 – 50 participantes seropositivos para a infecção.

Os estudos de Fase IIb aplicam também diferentes doses de medicamento que está a ser estudado – designada por estudos para “encontrar a dose certa”. Neste caso, poderão participar cerca de 200 - 300 pessoas.

Estudos de Fase III

Os estudos de Fase III correspondem aos maiores ensaios clínicos que são utilizados pelas agências reguladoras para decidir se um medicamento vai ser aprovado.

Para um medicamento para o VIH, normalmente serão necessários 1,000–2,000 doentes.

8.5 Hipóteses e Parâmetro

Se as mesmas pessoas do estudo de Fase II continuam a ser seguidas no estudo de Fase III, o estudo é, por vezes, designado de Fase II/III.

Se um estudo conduz a um outro estudo, é designado por estudo roll-over.

Estudos de Fase IV

Os estudos de Fase IV são geralmente referidos por “ estudos pós-comercialização”.

Envolvem mais tempo no seguimento dos doentes e observam os efeitos secundários, adversos e outros aspectos de segurança. É pouco provável que um efeito secundário raro, ou um efeito secundário que demora anos para se desenvolver, seja observado nos estudos de fase III.

Os estudos de Fase IV são, geralmente, recomendados pelas agências reguladoras. Apesar de, no passado, a Agência Europeia de Regulação do Medicamento (EMA) ter tido muito pouco poder para se certificar se as companhias cumpriam os compromissos, a legislação recente reforçou o seu poder. Os estudos de Fase IV são agora obrigatórios e a EMA pode, hoje em dia, retirar um medicamento se os compromissos de segurança da farmacêutica não forem seguidos.

Vários conceitos chave são importantes na investigação.

Pergunta do ensaio - a hipótese

Esta é a teoria que o ensaio quer provar ou refutar.

Qualquer ensaio ou estudo parte de uma pergunta. Por exemplo:

- Fumar ou fazer exercício tem efeito sobre a saúde?
- Alguma coisa pode ser feita para melhorar a saúde?
- Um tratamento é melhor (ou tão bom) como o outro?

Parâmetro primário

Esta é uma das principais formas de avaliação dos resultados de um ensaio. Deverá ser decidido antes de qualquer doente ser recrutado.

O parâmetro primário decide qual é o nível de evidência ou de resultados que serão aceites para provar ou refutar a pergunta do estudo. A escolha dos parâmetros pode determinar a utilidade dos resultados finais.

Por exemplo, com um novo medicamento, o parâmetro primário é, muitas vezes, a percentagem da carga viral indetectável num determinado momento. Tal pode acontecer 8 semanas, como efeito de

8.6 Principais tipos de desenho de um ensaio

curto prazo, ou 48 semanas, como efeito de longo prazo.

Mas pode também corresponder à média de descida da carga viral ou ao aumento médio na contagem das células CD4.

Para além dos parâmetros biológicos, há também a avaliação dos parâmetros clínicos

Parâmetros secundários

Os parâmetros secundários podem verificar:

- A segurança de um medicamento, os efeitos secundários e adversos
- O impacto na contagem das células CD4
- O impacto na qualidade de vida
- O custo-eficácia do tratamento e muitos outros factores.

O envolvimento da comunidade no desenho e planeamento pode permitir garantir que os parâmetros secundários sejam incluídos quando o estudo é inicialmente planeado.

Existem três categorias principais que abrangem todos os ensaios. Cada tipo de estudo tem vantagens e desvantagens específicas. Todos oferecem diferentes tipos de informação.

Observacional versus experimental (ou intervencional)

Um estudo observacional procura tanto a evidência científica de que alguma coisa aconteceu, como acompanha as pessoas para observar se de facto alguma coisa acontece. O ensaio não envolve uma intervenção específica que não esteja inserida no normal padrão dos cuidados de saúde.

Os exemplos de um estudo observacional incluem:

- Observar um grupo de doentes para ver quantas pessoas desenvolvem lipodistrofia num determinado período de tempo
- Observar um grupo de doentes para ver quantas pessoas desenvolvem lipodistrofia ao longo do tempo

Um estudo experimental implica que algo de específico é feito no estudo - ou seja, utilizar um tratamento, uma estratégia, ou outra intervenção que é registada e analisada.

Exemplos de um estudo experimental incluem:

- Comparar se mudar de um medicamento para outro melhora a

diarreia ou outro efeito secundário

- Observar se uma dieta ou exercício reduz a acumulação de gordura

Transversal versus longitudinal

Um estudo transversal recolhe informação num determinado momento.

Exemplos de um estudo transversal incluem:

- Analisar um grupo de doentes para verificar quantas pessoas têm osteoporose (doença óssea) num determinado momento .
- Descobrir qual a percentagem de doentes seropositivos para o VIH que fumam.

Um estudo longitudinal acompanha as pessoas para observar alterações ao longo do tempo.

Exemplos de um estudo longitudinal incluem:

- Acompanhamentos de um grupo de doentes para observar quantos desenvolvem lipodistrofia
- Acompanhamento um grupo de doentes para verificar se deixar de fumar pode reduzir a percentagem de risco cardíaco

Retrospectivo versus prospectivo

Um estudo retrospectivo olha para trás no tempo.

Exemplos de um estudo retrospectivo incluem:

- Analisar uma base de dados para saber qual a percentagem de doentes cuja primeira combinação terapêutica falhou
- Analisar a ficha clínica dos doentes para verificar se algum efeito secundário recentemente relatado aconteceu em outros doentes

Um estudo prospectivo decide sobre o que irá ser estudado e, em seguida, acompanha as pessoas ao longo do tempo para ver o que acontece.

Exemplos de um estudo prospectivo incluem:

- Comparar um novo medicamento para o VIH a um medicamento já existente, ou
- Acompanhar um grupo de doentes com doença cardíaca para comprovar se esta está associada ao tratamento para o VIH.

Ao descrever um estudo, cada um destes três termos deverá ser incluído:

- Estudo observacional, longitudinal, prospectivo
- Estudo intervencional, longitudinal, prospectivo

Etc....

8.7 Ensaio randomizado, duplamente cego, controlado por placebo

A evidência de maior credibilidade - muitas vezes referida como o “padrão de ouro” - é um “estudo prospectivo aleatório, duplamente cego e controlado por placebo”.

Randomizado

Está provado que a randomização de participantes num estudo (escolhidos aleatoriamente) é a melhor forma de permitir de algumas coisas aconteçam num ensaio clínico – assim como na vida - por acaso.

Os participantes de um estudo são, muitas vezes, escolhidos aleatoriamente quando dois ou mais grupos são estudados.

Os participantes randomizados foram recrutados para equilibrar os factores de cada grupo que possam afectar os resultados. Isto inclui ter conhecimento de factores como o género, estatuto de fumador ou diferenças sociais, factores desconhecidos como diferenças genéticas de que podemos não ter conhecimento.

A randomização das pessoas, quando feita correctamente e em especial nos grupos maiores, deve normalmente resultar de um balanço aproximado de todos estes factores.

Este é um conceito muito complexo, contudo um dos mais importantes.

Também evita resultados enviesados.

Por exemplo, impede um médico de colocar um doente que precisa de tratamento no grupo que recebe um fármaco activo, em vez de placebo (pílula simulada). Se isto acontece, embora possa parecer mais “justo”, os dois grupos seriam diferentes no início, não sendo possível comparar os resultados com precisão no final.

A investigação clínica, por definição, envolve diferentes pessoas a receber diferentes tratamentos. Muitas vezes, as pessoas que têm acesso ao primeiro tratamento num ensaio, não obtêm melhores resultados quando comparadas com as pessoas que o receberam após a sua aprovação.

Este é o balanço das vantagens e desvantagens. As desvantagens para as pessoas que utilizam um medicamento pela primeira vez e cuja dose nem sempre tenha sido a melhor, ou o risco de desenvolverem resistência, caso outro medicamento não sejam disponibilizados num curto espaço de tempo. As vantagens são que, apesar destes problemas, os medicamentos salvam a vida e muitas pessoas continuam vivas para beneficiar de novos medicamentos em desenvolvimento.

A randomização deve ser feita para que não se escolha um determinado grupo em detrimento de outro.

O exemplo mais comum para

randomizar um doente para um dos grupos é o de atirar uma moeda para cada doente - caras juntam-se a um grupo e coroas juntam-se a outro grupo.

Isto porque jogar uma moeda constitui um método aleatório e imprevisível.

Ao longo do tempo, cada vez que é lançada a moeda, o mais provável é que aproximadamente 50% correspondam à cara e 50% à coroa.

Um exemplo de má randomização seria atribuir aos doentes que chegam aos hospitais/clínicas a uma segunda-feira para um grupo e aos doentes que chegam ao hospital/clínicas a uma terça-feira, para outro grupo. Neste exemplo, as pessoas que vão às consultas à segunda-feira podem ser diferentes das pessoas que vêm à terça-feira, por razões sociais. Podem ser pessoas mais organizadas, ou com menor probabilidades de terem uma ressaca no fim-de-semana. Isto poderia representar importantes diferenças entre os dois grupos – ou seja, a ingestão de álcool, drogas recreativas - e poderia afectar os resultados do estudo.

Os resultados de um estudo devem incluir as características da população que foi estudada. Por vezes, mesmo com o processo de

randomização, é possível acontecer que um grupo tenha características diferentes.

Quando isto, por vezes, acontece, pode ter de ser ajustado numa análise final.

Estudos cegos e duplamente cegos

A ocultação (algumas vezes designado por “máscara”) é o termo para descrever quando um médico, um doente ou um investigador não sabe em que grupo do estudo foi inserido.

Um estudo cego é quando o doente não sabe em que grupo está, ou que tratamento está a receber.

Um estudo duplamente cego é quando nem o médico nem o doente sabem a que grupo pertence.

Ocultar impede que diferentes cuidados ou tratamento sejam disponibilizados de acordo com o que o médico acredita.

Um exemplo do porquê ser importante não saber, prende-se com o facto de nem o médico, nem o doente saberem estar a receber uma substância activa, pois ambos teriam maior probabilidade de reportar efeitos secundários.

Poderia também afectar a probabilidade de um doente aderir ao tratamento.

Placebo

O termo placebo corresponde a um comprimido inactivo, ou seja, um comprimido que parece, cheira e sabe da mesma forma que o medicamento que está a ser estudado, mas que não tem nenhum componente activo.

Utilizar o efeito de placebo ajuda a descobrir se o medicamento é realmente activo. Ajuda também a interpretar os efeitos secundários.

Se 10% das pessoas de um grupo reportam ter dor de cabeça e 2% das pessoas de outro grupo de placebo reportam dor de cabeça, é razoável então pensar que o medicamento possa causar dor de cabeça.

Se 10% de um grupo placebo relatam também uma dor de cabeça, então é razoável pensar que o componente activo do medicamento não causa dor de cabeça.

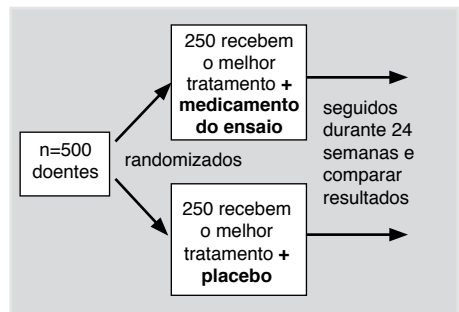
Um exemplo da contínua importância dos ensaios placebo foi demonstrado no desenvolvimento de um ITRNN (inibidor da transcriptase reversa não nucleósido) designado por capravirina. Numa fase do estudo IIb, as pessoas que utilizavam capravirina em conjunto com um regime de base, não melhoraram os seus resultados em comparação com as pessoas que utilizavam o mesmo esquema, mais um comprimido de placebo.

Isto interrompeu o estudo do fármaco, sem colocar em risco outros doentes ao utilizarem um tratamento ineficaz em ensaios posteriores.

Grupo de controlo

Um grupo de controlo é um grupo de doentes que num estudo é comparado com o grupo intervencionado. Isto ajuda a demonstrar os efeitos da intervenção, o que foi previsto e a demonstrar que os resultados não se devem a qualquer outro factor.

Um exemplo de grupo de controlo comum que utiliza o placebo:

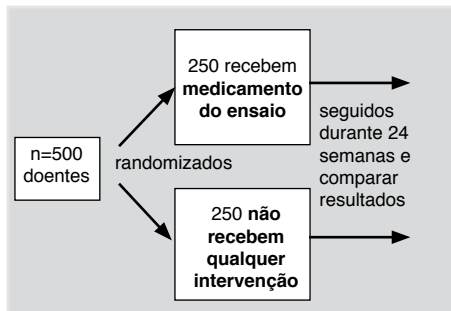


No exemplo acima, todos os doentes recebem o melhor tratamento disponível, com ou sem o novo fármaco.

Por exemplo, se este é um novo medicamento para o VIH e o melhor tratamento já inclui 3 medicamentos activos, então seria difícil poder

observar uma diferença entre o novo fármaco e o placebo - porque ambos os grupos já estarão muito bem.

Outro tipo de grupo de controlo é um grupo em que nenhuma intervenção ocorre.

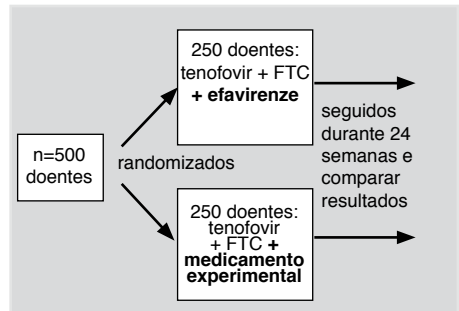


Este exemplo poderá ser utilizado quando, por alguma razão, o uso do placebo é difícil - talvez por este ser administrado via injectada.

A dificuldade de não randomizar o grupo de controlo que recebe placebo é que nunca há a certeza se alguns dos efeitos (bons e maus) que acontecem com os doentes no braço do composto activo não serão devidos a outros factores.

Ainda mais importante, as pessoas em cada um dos braços do estudo poderão comportar-se de forma diferente por saberem que estão a tomar um fármaco activo, como por exemplo, relatar mais efeitos secundários.

Outro tipo de grupo de controlo corresponde à utilização de um medicamento ou de uma combinação que já foi estudada.



Este continua a ser o tipo de desenho de ensaios geralmente utilizados para estudar um novo medicamento para o VIH, em doentes não experimentados. Normalmente é adequado, desde que o novo medicamento revele ser melhor do que o anterior, ou pelo menos, apresentar resultados iguais de acordo com a disponibilização dos melhores cuidados de saúde disponíveis. Por esta razão, actualmente este tipo de ensaios não deve recrutar pessoas em estado avançado da doença (por exemplo, com uma contagem de células CD4 abaixo das 100 células/mm³, visto que estas poderão depender de um já tratamento aprovado e comprovado).

8.8 Outros tipos de estudos

A randomização dos doentes deve significar que os factores mais importantes – conhecidos e desconhecidos – serão distribuídos por cada grupo. Por exemplo, ter o mesmo número de participantes femininos, caucasianos, fumadores, contagem de células CD4, entre outros.

Referimo-nos a randomizados, duplamente cego e estudos de controlo com placebo como o melhor tratamento disponível, mas outros tipos de estudos são também muito comuns e, muitas vezes, são necessários numa primeira fase para justificar o financiamento de um estudo de controlo randomizado.

Ensaio randomizado controlado (RCT) (Randomised controlled trial)

São geralmente experimentais e prospectivos, e comparam dois ou mais grupos.

A randomização é o factor mais importante, e deve certificar que o grupo é semelhante no início. O grupo de controlo ajuda a confirmar se um efeito observado é real e não casual ou devido a factores externos.

Todos os potenciais novos medicamentos foram estudados em RCT antes da aprovação

Estudos cohorte

Os estudos cohorte são geralmente observacionais e longitudinais.

Podem tanto acompanhar um grupo de pessoas prospectivamente para observar a incidência do que se está a querer estudar, ou observar o passado (retrospectivamente) para descobrir um efeito.

Os estudos cohorte podem incluir todos os doentes de um hospital ou

de vários (como os coortes nos E.U.A. ACS ou WIHS), ou doentes de outros países (como o estudo coorte UK-CHIC), ou ainda incluir colaborações internacionais de coortes nacionais, como o EuroSIDA ou estudos D:A:D, na Europa.

Os estudos coorte podem fornecer diferentes resultados para o RCT. Podem reportar sobre o que acontece numa clínica num determinado local, num grupo grande de doentes que são geralmente escolhidos para participar em ensaios clínicos.

As pessoas podem ser seguidas por períodos longos e várias hipóteses podem ser estudadas.

Contudo, porque os doentes que não são randomizados para diferentes tratamentos e têm conhecimento do tratamento que estão a fazer, os resultados têm de ser interpretados cuidadosamente de forma a tentar excluir outros factores que possam explicar esses mesmos resultados (designados por “confounding factors”).

Estudo de caso - controlo (case-control study)

Estes estudos são normalmente observacionais e retrospectivos.

Um grupo de doentes com um sintoma (casos) são comparados a um grupo semelhante (controlos) com

o objectivo de tentar identificar quais os factores que causam os sintomas e os factores de protecção.

Um estudo de caso - controlo observou um grupo de pessoas com lipodistrofia e comparou-o com outro grupo semelhante (idade semelhante, género, tempo de infecção pelo VIH, estatuto de fumador, entre outros) e procurou saber se havia um padrão diferente na utilização dos medicamentos para o VIH; ou se os factores genéticos deveriam ser identificados.

Estudos transversais (Cross-sectional study)

Estes estudos são normalmente de curta duração para medir a dimensão do problema: qual a percentagem da população seropositiva para o VIH; qual a percentagem de pessoas com lipodistrofia, etc.

Pode identificar a prevalência de uma doença (quantas pessoas têm uma doença num determinado momento) mas não a incidência da doença (quantas pessoas irão desenvolver a doença).

Os resultados dos estudos transversais são limitados por não serem seguidos posteriormente. Podem analisar o que é visto e estudar quais os factores relacionados ou associados com a observação.

Mas não se pode provar que uma coisa é a causa de outra ou que um tipo de intervenção é a mais correcta.

Estudo de caso e revisão de apontamentos de caso (Case study and case-note review)

Este não é um método baseado em forte evidência, mas pode ser utilizado para recolher dados que poderão levar a outro tipo de estudos.

Um estudo de caso é quando o relatório de um doente é incluído como prova.

Apesar de toda a espécie de outros factores poderem causar o que foi observado, os estudos de caso podem alertar os investigadores, médicos e doentes para algum ponto novo.

A revisão de apontamentos dos casos ocorre quando as notas de um grupo de doentes são revistas retrospectivamente e são limitadas pela qualidade das observações recolhidas.

Revisão de bibliografia e revisão de bibliografia sistemática

A revisão de bibliografia pode relatar resultados colectivos de estudos.

A revisão sistemática deverá incluir todos os estudos relevantes na área.

Meta análise

Refere-se à análise e à comparação colectiva dos resultados de vários estudos.

Estes resultados devem ser cuidadosamente interpretados, pois tal como diferentes estudos envolvem diferentes tipos de doentes, não é correcto comparar apenas os resultados finais.

Tanto a revisão de literatura, como a meta análise são fiáveis no tipo de estudos que são publicados.

Para que o resultado seja fiável, é necessário observar o leque de estudos incluídos na análise.

O problema é que os estudos que não encontram um efeito positivo muitas vezes não são publicados. Este é um exemplo do enviesamento possível nas análises de literatura.

8.9 Escalas de recomendação e nível de prova

Diferentes tipos de ensaios têm diferente credibilidade quando fazem recomendações para as orientações terapêuticas.

No Reino Unido, as orientações para os tratamentos utilizam o sistema seguinte, na tabela 1, para classificar a importância dos diferentes tipos de prova.

Por exemplo, a classificação das recomendações A1 devem ser seguidas como o melhor tratamento disponível e podem ser apoiadas por diversas investigações clínicas.

8.10 Como os estudos são apresentados

A maioria dos estudos é apresentada através de um formato ou de uma estrutura semelhante.

Envolve cinco secções principais:

Antecedentes - o contexto para o estudo - o que já é conhecido sobre esta área de investigação e o porquê de estar a ser efectuado.

Método - o desenho de estudo - o que foi estudado e como foi elaborado.

Resultados - o que foi observado ou demonstrado.

Discussão - pode incluir discussão sobre os pontos fortes e fracos do estudo: adverte acerca da interpretação, o que poderia ter sido feito melhor e as implicações para a prática clínica, orientações de terapêuticas ou para futuras investigações.

Quadro: Graduação de recomendações e nível de prova

Recomendações	Qualidade de evidência para as recomendações
A: Requeridas, devem ser sempre cumpridas	(I) Pelo menos um ensaio clínico randomizados com parâmetros
B: Recomendada, deve ser, normalmente, seguida	(II) Pelo menos um ensaio clínico randomizado com <i>surrogate markers</i>
C: Opcional	(III) dados observacionais de <i>cohorte</i>
	(IV) Opinião de especialistas baseada em outras provas

Ref: www.bhiva.org

Conclusão - resultado final - o que foi demonstrado e como e o que implica nos cuidados de saúde. Por vezes, os investigadores passam dos seus resultados para conclusões que não são baseadas nas evidências do estudo.

Abstract - resumo reduzido sobre os principais pontos de um estudo e é, geralmente, limitado em cerca de 500 palavras. Normalmente a informação não é suficiente para poder discutir a qualidade e importância das conclusões.

Poster - a apresentação de um poster numa conferência médica deverá incluir mais detalhes e é o formato utilizado para dar mais informações quando o estudo é apresentado.

Publicação revista por pares - corresponde ao modelo mais detalhado de apresentação de um estudo, onde outros especialistas na área (referees) analisam os métodos, resultados e conclusões - a fim de verificar se o que foi estudado foi conduzido correctamente e se os resultados têm qualidade suficiente para publicação.

As publicações revistas por pares demoram mais tempo. Muitos estudos apresentados em

conferências nunca são objecto de publicação.

Resultados dos ensaios vs vida real - os resultados observados nos ensaios são, muitas vezes, diferentes dos resultados que seriam de esperar após o ensaio - por exemplo, depois de um medicamento ter sido aprovado.

Os resultados nos ensaios são muitas vezes melhores, porque as pessoas que participam nos estudos podem ser mais organizadas e com melhor adesão à terapêutica, e também porque recebem um melhor cuidado e são recebidos com mais tempo e atenção nos hospitais.

Conflito de interesse - quando se observa um estudo, é importante verificar os autores, onde trabalham e se estes se encontram numa situação de conflito de interesse.

8.11 Participação dos doentes em estudos clínicos e investigação

É obvio que os estudos precisam de doentes. Mas os doentes são pessoas reais e não apenas sujeitos de uma investigação.

Qualquer estudo clínico deve seguir orientações de forma a garantir que o ensaio seja ético:

Os doentes estão dispostos a fazer parte da investigação e a fazê-lo com consentimento informado.

Esta é a razão pela qual informações que não sejam técnicas sobre qualquer estudo devam estar disponíveis para discussão com os médicos e investigadores, bem como a disponibilização de material informativo escrito na língua materna do doente. A comunidade deve ser envolvida no processo de redacção e aprovação do material informativo.

Os doentes devem compreender os riscos e benefícios de um estudo.

Os doentes têm de assinar uma declaração de “consentimento informado” antes de entrar num estudo. Em teoria, isto deve significar que cada doente compreende os riscos e benefícios potenciais do estudo e concorda participar voluntariamente na investigação.

Na prática, os formulários sobre consentimento informado podem ser difíceis de compreender, e muitos

dos doentes assinam, de bom grado, qualquer opção que médico recomende.

A declaração do consentimento informado pode ser revogada por um doente em qualquer momento do estudo, e esta medida não pode afectar, de forma alguma, os seus cuidados de saúde no futuro.

Os doentes não podem ser prejudicados durante a investigação.

- Este processo envolve, pelo menos, todos os cuidados de saúde disponíveis quando o ensaio é desenhado, quando o ensaio é modificado para reflectir qualquer mudança no atendimento dos cuidados de saúde, para reflectir as alterações no padrão de atendimento ao longo da duração do estudo.
- Significa que um ensaio é interrompido numa fase inicial se num braço é observada uma maior melhoria do que no outro.
- Significa que o desenho de um estudo é modificado ou alterado se os resultados de outras investigações têm um impacto sobre o estudo em decurso.
- Os estudos devem ter revisões pré-planeadas sobre os resultados (quer sejam cegos ou não), de

preferência por especialistas independentes, que não estejam relacionados com a execução do estudo. Este grupo é designado por DSMB (Data and Safety Monitoring Board).

Estas são razões pelas quais os activistas de tratamentos precisam de estar incluídos na monitorização das condutas seguidas e nos resultados iniciais de um ensaio, estarem incluídos na comissão científica e nas reuniões com os investigadores.

Os doentes que fazem parte de um estudo devem poder beneficiar dos resultados deste.

Por exemplo, uma companhia não pode conduzir um estudo barato num país pobre, sem assegurar que irá disponibilizar o medicamento nesse país, posteriormente, a custos suportáveis.

Um estudo deve responder a uma pergunta médica pertinente.

- Inclui a garantia de que novos estudos não serão concebidos em áreas para as quais já exista uma resposta.
- No caso dos estudos randomizados, envolve ter a certeza, no início, de que cada grupo do estudo tem o potencial para ser a melhor opção. O estudo

deve ser aprovado por uma comissão de ética ligada ao centro de investigação.

As pessoas que integram a Comissão de Ética devem compreender e estar a par sobre os melhores cuidados de saúde disponíveis no momento.

8.12 Confidencialidade para os activistas envolvidos na investigação

Para que os activistas possam participar activamente na investigação, torna-se necessário compreender a importância do termo de confidencialidade em relação aos resultados dos estudos e, em especial, no acesso aos resultados do ensaio em fase inicial, antes de estes serem publicados.

Por vezes envolve assinar um contrato de confidencialidade.

A maioria dos estudos tem como resultado um grupo ter melhor resposta do que o outro. Como activista, poderá ter acesso a esta informação em primeira mão.

Muitas vezes, os primeiros resultados não correspondem aos resultados observados no final do estudo.

Desde que o estudo continue a ser conduzido de forma ética, enquanto a pergunta do estudo não tiver resposta, é importante que os primeiros resultados permaneçam confidenciais para o grupo de investigação.

Publicar os primeiros resultados poderá fazer com que um estudo importante não chegue à fase final dos resultados.

Por exemplo, os participantes podem desistir de um estudo ou mudar de tratamento baseados em resultados preliminares, ou em rumores, o que não é adequado.

Investigações sobre o AZT representaram um importante momento onde os primeiros resultados, a curto prazo, conduziram à interrupção do ensaio e, depois, foi amplamente prescrito. Só com os resultados do estudo a dois anos é que este demonstrou não haver benefícios para os doentes, a longo prazo.

Este cenário não impede de levantar quaisquer preocupações sobre a segurança de um estudo acerca de:

- os investigadores envolvidos ou
- outros colegas da comunidade que concordaram com o sigilo.

Apenas em circunstâncias especiais e como último recurso a confidencialidade pode ser quebrada e divulgada para a comunidade.

8.13 Resumo dos diferentes papéis dos activistas

Os activistas podem estar envolvidos em diversos papéis.

Estes incluem:

- Conceção do ensaio antes de estar finalizada.
- Formulação da informação para o doente e formulários de consentimento informado.
- Divulgação sobre boa investigação para ajudar no desenvolvimento do estudo.
- Denunciar investigações medíocres ou inadequadas.
- Papel educativo para explicar os benefícios e os riscos de um estudo.
- Assumir o papel de consultor independente para determinar se um ensaio é adequado a nível individual para um doente.
- Comissão Científica do ensaio – acompanhamento no desenvolvimento, práticas e resultados primários do ensaio.
- Data and Safety Monitoring Board (DSMB).
- Artigos e comentários críticos sobre os resultados quando são apresentados publicamente, em reuniões médicas ou quando os resultados finais são publicadas.
- Propor análises adicionais dos resultados dos estudos.
- Garantir que os resultados são apresentados e publicados a tempo, quando são relevantes.
- Garantir que os participantes do estudo são informados sobre os resultados da investigação em que estiveram envolvidos.

8.14 Glossário

Aberto (open label) - no caso de um doente num ensaio saber o tratamento que está a tomar

Combinação da amostra - ou seja, em cada grupo estão presentes participantes com a mesma idade, género, etnia, saúde, etc.

Estudos “roll-over” - quando os doentes de um estudo passam para um segundo estudo “roll-over”. Por exemplo, isto poderá ser após um período fixo ou após um acontecimento (por exemplo, quando não há resposta terapêutica).

Hipótese nula - por vezes, refere apenas à hipótese num estudo, mais especificamente, refere-se à ideia de que qualquer diferença entre os 2 grupos do estudo apenas ocorreu por acaso.

Intenção de tratar (IT) vs Observação/ em tratamento (OT) - estes são dois aspectos importantes em que os resultados dos ensaios sobre medicamentos são analisados. A análise IT inclui todos os doentes para o cálculo das taxas de resposta. O OT calcula apenas as taxas de resposta para as pessoas que continuaram no tratamento randomizado. Por exemplo:

- 100 pessoas utilizam um medicamento num ensaio, num braço de um estudo

- 25 interrompem o tratamento antes do final do estudo, por diversas razões
- 50 têm uma carga viral indetectável após 48 semanas
- 25 pessoas têm uma carga viral detectável após as 48 semanas

Numa análise IT, 50% das pessoas alcançaram uma carga viral indetectável utilizando o medicamento do estudo (50 em cada 100 doentes).

Numa análise OT, 66% das pessoas alcançaram uma carga viral indetectável usando o medicamento do estudo (50 dos 75 doentes).

As análises IT são mais conservadoras mas são, sem dúvida, as mais importantes quando se analisa a eficácia global e segurança do medicamento. As análises OT procuram sempre provar a eficácia de um medicamento, sendo necessário verificar que tipo de análise que está a ser apresentada.

In-vitro - Um estudo realizado num tubo de ensaio.

In-vivo - Um estudo em seres humanos.

População do estudo - grupo de pessoas que participam num estudo. O que acontece à população global num estudo não é garantia que aconteça a cada um dos indivíduos.

8.15 Perguntas de escolha múltipla e repostas

Publicação enviesada - refere a tendência para publicar os resultados, diferentes de outros ensaios. Por exemplo, os estudos que mostram um efeito positivo são mais susceptíveis de serem notificados e publicados do que os ensaios que não encontram nenhum efeito.

Qualitativa - quando o que está a ser medido insere-se numa das várias categorias, ou que inclui resultados descritivos.

Quantitativa - quando o que está a ser medido tem um valor numérico ou insere-se numa escala pré-definida ou num leque de respostas.

Para cada pergunta, poderá escolher mais do que uma resposta. Assinale todas as opções que ache que são adequadas.

1. Os activistas da comunidade deveriam ser envolvidos na investigação porque...

- A Podem ajudar a obter financiamento.
- B Os activistas também precisam de trabalho.
- C Os activistas podem ajudar a desenhar um estudo que disponibilizará um bom tratamento no futuro.
- D Os activistas podem, de forma independente, representar os interesses do doente, caso um estudo não esteja a correr bem.
- E Se os activistas compreendem a investigação, podem dar informação independente sobre os riscos e benefícios aos doentes que possam estar interessados em participar no estudo.

2. Porque é que a investigação é importante para os activistas?

- A Porque se bem planeada, poderá proporcionar informação viável em comum tratamento pode ser eficaz ou perigoso.
- B Porque pode ajudar uma companhia a vender mais medicamentos.
- C Porque pode provar se um novo medicamento é melhor do que um antigo.
- D Porque sem evidência, apenas se pode adivinhar se alguma coisa resulta.
- E Porque sem evidência, as pessoas são vulneráveis às falsas crenças sobre medicamentos milagrosos.

3. Qual destas opções sobre diferentes ensaios no desenvolvimento de medicamentos é verdadeira?

- A Estudos de Fase IV têm por objectivo a aprovação de um medicamento.
- B Estudos de Fase II desenrolam-se antes dos estudos de Fase I.
- C Estudos de Fase I decorrem em animais.

- D Estudos de Fase III correspondem aos maiores estudos dirigidos por companhias, de forma a obter a aprovação de um medicamento.
- E Estudos de Fase II observam doses diferentes de um medicamento, de forma a encontrar a dosagem adequada.

4. Qual destas opções sobre a hipótese de um ensaio é verdadeira?

- A Todos os ensaios precisam ter como início uma pergunta que se designa por “hipótese”.
- B A hipótese corresponde a uma pergunta em que o estudo é desenhado para provar ou não.
- C A hipótese tem de ser verdadeira desde o início do estudo.
- D A hipótese tem de provar que uma coisa é melhor do que outra.
- E Alguns ensaios não precisam de uma resposta.

5. Qual destas opções sobre o desenho de um ensaio é verdadeira?

- A O parâmetro primário do estudo é sempre observado no grupo com melhores resultados.
- B O parâmetro primário é decidido antes do início do estudo.
- C O parâmetro secundário é apenas utilizado em estudos com crianças mais velhas.
- D O parâmetro primário decide qual o nível da evidência ou resultado que será aceitável para provar, ou não, a pergunta do estudo.
- E O parâmetro secundário observa um vasto leque, por exemplo, efeitos secundários e qualidade de vida.

6. Qual destas opções sobre tratamentos é verdadeira?

- A Um estudo prospetivo estuda o passado para observar o que aconteceu.
- B Um novo medicamento é testado num estudo intervencional.
- C Um estudo retrospectivo observa o passado.
- D Um estudo transversal estuda um determinado acontecimento num momento.

- E Um estudo longitudinal estuda o porquê das pessoas serem altas.

7. Qual das seguintes opções descreve um estudo que randomiza doentes para receberem um novo medicamento ou placebo e que os acompanha ao longo do tempo?

- A Um estudo prospetivo, observacional.
- B Um estudo intervencional prospetivo.
- C Um estudo retrospectivo, transversal.
- D Um estudo prospetivo, longitudinal.
- E Um estudo transversal, longitudinal.

8. Qual das seguintes opções descreve um estudo transversal, retrospectivo?

- A Um estudo que dá um medicamento novo para analisar se se desenvolvem menos efeitos secundários.
- B Um estudo que decide analisar quantas pessoas têm lipodistrofia na próxima consulta.
- C Um estudo que analisa, num hospital, quantos doentes fumam.

D Um estudo que analisa as fichas clínicas dos doentes para ver quantos destes tiveram uma crise cardíaca no ano passado.

E Um estudo que analisa se uma combinação terapêutica com 4 medicamentos, em crianças, é melhor do que iniciar uma com 3 medicamentos.

9. Qual das seguintes opções sobre randomização é verdadeira?

A A randomização ajuda a ter a certeza que as pessoas que estão mais doentes têm uma melhor oportunidade de ter um novo componente activo.

B A randomização ajuda a ter a certeza que cada braço do estudo tem a mesma proporção de mulheres, com idades aproximadas e contagem das células CD4.

C A randomização ajuda a ter a certeza que a mesma proporção de pessoas com os signos gémeos, peixes e balança estão em cada braço.

D É provável que a randomização seja efectiva se as pessoas forem escolhidas quando se atira uma moeda.

E É provável que a randomização seja efectiva se as pessoas forem escolhidas pelos dias que vão aos hospitais/clínicas.

10. Qual das seguintes opções sobre termos utilizados em ensaios é verdadeira?

A Placebo é um medicamento que funciona bem, mas não tem sabor.

B Placebo não tem um componente activo e é utilizado para comparar resultados na investigação de um medicamento.

C Estudos cegos asseguram que um doente sabe qual o medicamento que está a tomar.

D Estudos duplamente cegos significam que nem o médico, nem o doente sabem em que braço do estudo estão inseridos.

E Um grupo de controlo é o nome para um braço do estudo e utilizado para comparar os resultados de uma nova intervenção.

11. Qual das opções sobre os diferentes tipos de ensaios é verdadeira?

- A Um estudo cohorte é normalmente um estudo observacional que segue um grupo de pessoas ao longo do tempo.
- B Um estudo cohorte é a melhor forma para observar se um novo medicamento funciona.
- C Estudos prospectivos, randomizados, controlados por placebo constituem o “padrão de qualidade” para alcançar os resultados mais fiáveis numa intervenção.
- D Um estudo transversal pode dar uma nova resposta rápida sobre se um novo efeito secundário está a ser observado numa clínica.
- E A análise de resultados compara os resultados de diferentes estudos.

12. Quais dos seguintes cinco termos se relacionam com as seguintes descrições?

- 1 - resultados;
- 2 - métodos;
- 3 - discussão;
- 4 - passado;
- 5 - conclusões

- A Resumo dos resultados finais – o que foi demonstrado e como pode afectar os cuidados de saúde.
- B Vantagens e desvantagens do estudo: cuidados sobre a interpretação, o que poderia ter sido melhor, e as implicações na prática clínica, orientações terapêuticas ou investigações futuras.
- C O que foi especificamente estudado e como foi executado.
- D O que já se sabia sobre o tema da investigação e o porquê de estar a decorrer o estudo.
- E O que foi observado ou demonstrado.

13. Qual destas opções sobre a declaração de consentimento informado é verdadeira?

- A A razão “principal” para a declaração de consentimento informado é a de proteger o investigador de futuras queixas legais.
- B A razão “principal” para a declaração de consentimento informado é a de assegurar o risco potencial e os benefícios de um estudo antes de as pessoas aceitarem participar.

- C A declaração de consentimento informado deve ser escrita numa linguagem simples e que explique todos os termos técnicos.
- D A declaração de consentimento informado deve ser escrita de forma a que o doente perceba.
- E Mesmo após uma pessoa assinar uma declaração de consentimento informado, pode desistir do estudo a qualquer momento.

14. Os activistas podem ser envolvidos numa investigação através dos seguintes papéis...

- A Acompanhar o estudo de recrutamento dos participantes e ter acesso aos primeiros resultados com os investigadores.
- B Sugerir análises complementares dos resultados do estudo
- C Serem conselheiros independente para quando um ensaio é apropriado a uma pessoa.
- D Ajudar a desenhar o ensaio antes do estudo estar finalizado
- E Alertar para informações medíocres ou inapropriadas da investigação.

Respostas

Pergunta 1: C, D, E

Pergunta 2: A, C, D, E

Pergunta 3: D, E

Pergunta 4: A, B

Pergunta 5: B, D, E

Pergunta 6: B, C, D

Pergunta 7: B, D

Pergunta 8: C, D

Pergunta 9: B, C, D

Pergunta 10: B, D, E

Pergunta 11: A, C, D, E

Pergunta 12: 1-E, 2-C, 3-B, 4-D, 5-A

Pergunta 13: B, C, D, E

Pergunta 14: A, B, C, D,

Caso tenha algumas questões sobre as respostas, poderá enviar as suas dúvidas por e-mail para:

questions@i-Base.org.uk

ou

gatcontactos@gmail.com

8.16 Avaliação da Secção 8

Por favor faça a avaliação desta secção, demorará apenas alguns minutos. Agradecemos o envio dos seus comentários e da avaliação, visto estarmos a desenvolver esta informação on-line.

1. Tinha conhecimento sobre a informação desta secção?

Nenhuma 1 2 3 4 5 Toda

2. A informação foi útil?

Muito 1 2 3 4 5 Nem por isso

3. A brochura ajudou-o a compreender os novos conceitos sobre investigação?

Muito 1 2 3 4 5 Nem por isso

4. A brochura aumentou o seu interesse na área da investigação?

Muito 1 2 3 4 5 Nem por isso

5. A informação contida na brochura respondeu a algumas das questões que já tinha sobre esta área?

A muitas 1 2 3 4 5 Nem por isso

6. Qual foi a sua classificação? ____ / 14 ou ____ / 70

Avaliação: Um ponto por cada resposta completa

Avaliação máxima/total = 14

Detalhes na avaliação: Atribua um ponto por cada parágrafo assinalado correctamente, menos um ponto por cada parágrafo que não respondeu ou que errou.

Avaliação máxima/total = 14 x 5 = 70

7. Faça novamente o teste no espaço de uma semana e compare os resultados.

8. Melhorou os resultados? SIM NÃO

Caso tenha dúvidas sobre as respostas, poderá entrar em contacto através do e-mail:

questions@i-Base.org.uk ou gatcontactos@gmail.com

Notes

Ensaaios clínicos: Guia comunitário para a investigação do VIH

Julho 2009

www.gatportugal.org

**GAT - Grupo Português de Activistas sobre Tratamentos
de VIH/SIDA - Pedro Santos
Avenida Gomes Pereira,
98 - 4º andar
1500-332 Lisboa
Portugal
Tel: +351 309 712 825**

[www .i-Base.info](http://www.i-base.info)

**HIV i-Base, 3rd Floor East Thrale House,
44-46 Southwark Street, London SE1 1UN
Te:; +44 20 7407 8488**