

# Aula 17 – Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) - Padrão-Ouro - Parte 2

Olá! Seja muito bem-vindo(a) à Aula 17 do nosso Curso de Pesquisa Clínica e Medicina Baseada em Evidências. Sei que o dia pode ter sido longo, mas a sua dedicação em aprofundar seus conhecimentos é um investimento valioso que trará frutos significativos, seja para sua formação acadêmica, para aprimorar sua prática profissional ou para conquistar aquela tão sonhada vaga em um concurso público.

Nesta aula, continuaremos nossa jornada pelos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), o verdadeiro **padrão-ouro** da pesquisa clínica. Na Parte 1, exploramos os fundamentos da randomização e do cegamento, pilares que garantem a robustez desses estudos. Agora, vamos mergulhar em aspectos cruciais que definem a qualidade e a aplicabilidade dos resultados de um ECR, transformando dados brutos em informações clínicas valiosas.

Ao final desta aula, você será capaz de compreender a importância do uso de placebo e grupos controle, diferenciar as estratégias de análise por Intenção de Tratar (ITT) e por Protocolo, e, o mais importante, interpretar e aplicar as principais medidas de efeito – Redução do Risco Relativo (RRR), Redução do Risco Absoluto (RRA) e Número Necessário para Tratar (NNT) – para tomar decisões informadas e baseadas em evidências. Prepare-se para desvendar os segredos por trás dos números e entender como eles impactam a vida das pessoas.

# O Ponto de Partida: Por Que Precisamos de um Grupo de Comparação?

Imagine que você está testando uma nova dieta revolucionária que promete perda de peso rápida. Você a segue por um mês e, de fato, perde alguns quilos. Ótimo, certo? Mas como você pode ter certeza de que foi a dieta que causou a perda de peso e não outros fatores, como ter comido menos por estar doente, ou ter se exercitado mais por acaso, ou até mesmo o simples fato de estar mais consciente sobre sua alimentação? Sem um ponto de comparação, é quase impossível isolar o verdadeiro efeito da intervenção.

No universo da pesquisa clínica, essa incerteza é inaceitável. Quando avaliamos a eficácia de um novo medicamento, uma vacina ou uma terapia, precisamos ter a máxima certeza de que qualquer melhora observada é realmente devido à intervenção e não a outros fatores. É aqui que entra a necessidade fundamental de um **grupo controle** em um Ensaio Clínico Randomizado. Ele serve como um espelho, um ponto de referência que nos permite comparar o que acontece com quem recebe a intervenção em estudo versus o que acontece com quem não a recebe, ou recebe uma intervenção padrão.

A ausência de um grupo controle robusto pode levar a conclusões enganosas, atribuindo efeitos a uma intervenção que, na verdade, seriam resultado da história natural da doença, do efeito placebo, ou de outras variáveis não controladas. Por isso, a escolha e o manejo do grupo controle são decisões metodológicas e éticas de extrema importância em qualquer ECR.



# O Poder do "Nada": Entendendo o Placebo

Dentro do conceito de grupo controle, o **placebo** ocupa um lugar de destaque e, por vezes, de controvérsia. Um placebo é uma substância inerte, sem qualquer princípio ativo farmacológico, que é administrada de forma idêntica ao tratamento em estudo. Pense nele como uma pílula de açúcar ou uma injeção de soro fisiológico. O objetivo não é que ele tenha um efeito biológico, mas sim que ele simule a experiência de receber um tratamento.

A grande sacada do placebo é que ele nos ajuda a medir o **efeito placebo** – a melhora que um paciente pode experimentar simplesmente por acreditar que está recebendo um tratamento eficaz. Esse efeito é real e pode ser bastante significativo, influenciando sintomas como dor, náuseas e até mesmo a percepção de bem-estar. Ao comparar o grupo que recebe a intervenção ativa com o grupo que recebe o placebo, os pesquisadores podem isolar o efeito *específico* da intervenção, subtraindo o que seria atribuído apenas à expectativa ou ao processo de cuidado.

Imagine que você está com dor de cabeça e toma uma pílula que você *acredita* ser um analgésico potente. Mesmo que seja apenas uma vitamina, a sua dor pode diminuir. Isso é o efeito placebo em ação. Em um ECR, o placebo nos permite diferenciar o que é "crença" do que é "química" ou "biologia".



# Tipos de Grupos Controle e Considerações Éticas

Nem todo ECR utiliza um placebo como grupo controle. Existem outras abordagens, cada uma com suas justificativas e implicações. O importante é que o grupo controle seja o mais comparável possível ao grupo de intervenção em todas as características, exceto pela intervenção em si.



## Placebo

Substância inerte, idêntica ao tratamento. Avalia o efeito específico da intervenção.

*Exemplo:* Pílula de açúcar em estudo de novo analgésico.



## Controle Ativo

Recebe tratamento já estabelecido e eficaz. Usado quando seria antiético negar tratamento comprovado.

*Exemplo:* Novo antibiótico vs. antibiótico padrão.



## Tratamento Usual

Recebe o cuidado padrão da prática clínica, sem intervenção específica.

*Exemplo:* Nova terapia vs. acompanhamento médico convencional.



## Sem Tratamento

Não recebe nenhuma intervenção. Raro e aceitável apenas em condições leves ou sem tratamento conhecido.

**Ética em Pesquisa:** O uso de placebo é aceitável apenas quando não existe tratamento eficaz comprovado ou quando o risco de não tratar é mínimo e temporário. O Sistema CEP/CONEP garante a proteção dos participantes.

# O Desafio da Realidade: Nem Tudo Sai Como Planejado

Você já se matriculou em um curso online com a melhor das intenções, mas, por algum motivo, não conseguiu seguir todas as aulas ou completar todas as atividades? A vida acontece, e imprevistos surgem. No mundo dos Ensaios Clínicos Randomizados, a realidade não é diferente. Embora a randomização seja a ferramenta mais poderosa para criar grupos comparáveis no início do estudo, o que acontece *depois* da randomização pode bagunçar essa equivalência.

Pacientes podem desistir do estudo (perda de seguimento), podem não tomar a medicação conforme o protocolo (baixa adesão), podem trocar de grupo de tratamento por conta própria, ou até mesmo receber tratamentos adicionais fora do protocolo do estudo. Todas essas situações são chamadas de **desvios de protocolo**. Se os pesquisadores simplesmente removessem esses pacientes da análise ou os realocassem, a beleza da randomização – que é distribuir aleatoriamente fatores de confusão conhecidos e desconhecidos entre os grupos – seria perdida.

Essa é uma das grandes dores de cabeça para os pesquisadores: como analisar os dados de um ECR quando nem todos os participantes seguiram o protocolo à risca? Ignorar esses desvios pode levar a resultados enviesados, superestimando ou subestimando o verdadeiro efeito da intervenção. É aqui que entram duas abordagens de análise cruciais: a Análise por Intenção de Tratar (ITT) e a Análise por Protocolo.



# Análise por Intenção de Tratar (ITT): A Realidade do Mundo Real

## O que é ITT?

Todos os participantes são analisados no grupo ao qual foram randomizados, independentemente de terem seguido o tratamento à risca.

## Por que é importante?

Preserva o benefício da randomização, equilibrando características dos grupos e evitando viés de seleção.

## Exemplo prático

Jogador designado ao time A permanece no time A na análise, mesmo que mude de time ou abandone o jogo.

- ❑ A ITT reflete a eficácia da intervenção no **mundo real**, onde a adesão nem sempre é perfeita.



# Análise por Protocolo: O Cenário Idealizado

Em contraste com a ITT, a **Análise por Protocolo** inclui apenas os participantes que seguiram o protocolo do estudo de forma completa e sem desvios significativos. Ou seja, apenas aqueles que receberam a intervenção conforme planejado, não desistiram e não tiveram grandes violações do protocolo.

Voltando à analogia do time de futebol: na análise por protocolo, você só consideraria para o resultado final aqueles jogadores que jogaram a partida inteira, no time certo, sem lesões ou desvios. É uma análise do "melhor cenário possível", onde a intervenção é aplicada exatamente como concebida.

Embora a análise por protocolo possa fornecer uma estimativa da **eficácia** da intervenção em condições ideais, ela tem uma desvantagem crítica: ela **não preserva a randomização**. Ao excluir participantes que não aderiram ao protocolo, você pode estar introduzindo um viés de seleção.



⚠️ A análise por protocolo pode superestimar o efeito do tratamento devido ao viés de seleção.



# ITT vs. Análise por Protocolo: Qual Usar e Por Quê?

## ITT

Analisa todos os randomizados, reflete a efetividade no mundo real, menor risco de viés.



## Protocolo

Analisa apenas quem seguiu o protocolo, reflete eficácia máxima, maior risco de viés.

A diferença entre os dois resultados pode ser enorme e crucial para a tomada de decisão. A ITT é padrão-ouro para ECRs, enquanto a análise por protocolo é secundária.

# Quantificando o Impacto: As Medidas de Efeito

Até agora, falamos sobre como planejar e analisar a estrutura de um ECR. Mas o que acontece depois que os dados são coletados e as análises (ITT, por exemplo) são realizadas? Chegamos ao ponto crucial: como quantificar o impacto da nossa intervenção? Não basta dizer que "funcionou" ou "não funcionou". Precisamos de números que nos digam *o quanto* funcionou, de forma clara e comparável.

É nesse ponto que as **medidas de efeito** se tornam indispensáveis. Elas nos permitem expressar a magnitude da associação entre a intervenção e o desfecho de interesse. Para Ensaio Clínicos Randomizados, as medidas mais comuns e importantes são a Redução do Risco Relativo (RRR), a Redução do Risco Absoluto (RRA) e o Número Necessário para Tratar (NNT).



# Risco Absoluto (RA): A Base da Comparação

1

## Definição

Probabilidade de um evento ocorrer em um grupo durante um período.

2

## Exemplo

10 de 100 pessoas no grupo placebo desenvolveram a doença: RA = 10%.

3

## Importância

Serve como linha de base para calcular as demais medidas de efeito.

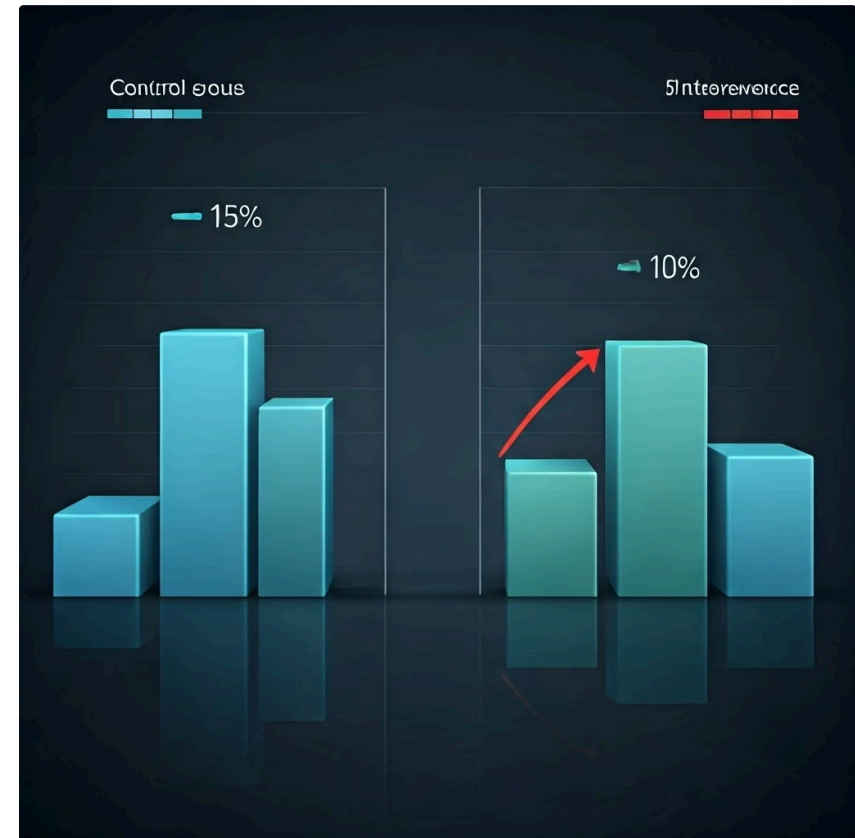
# Redução do Risco Absoluto (RRA): O Impacto Concreto

A **Redução do Risco Absoluto (RRA)** é, talvez, a medida de efeito mais intuitiva e clinicamente relevante. Ela nos diz a diferença direta na taxa de eventos entre o grupo controle e o grupo de intervenção.

**Fórmula:**  $RRA = RA_{\text{controle}} - RA_{\text{intervenção}}$

**Exemplo:** Se 15% dos pacientes no grupo controle tiveram um evento e 10% no grupo intervenção, a RRA é 5%.

**Interpretação:** Para cada 100 pacientes tratados, 5 eventos foram evitados.



# Redução do Risco Relativo (RRR): A Proporção da Mudança

## → Definição

Expressa a redução do risco no grupo de intervenção em relação ao grupo controle, em termos percentuais.

## → Exemplo

Se  $RA_{controle} = 15\%$  e  $RA_{intervenção} = 10\%$ , então  $RRR = 33,3\%$ .

## → Fórmula

$$RRR = (RA_{controle} - RA_{intervenção}) / RA_{controle}$$

## → Interpretação

O risco foi reduzido em um terço no grupo intervenção.

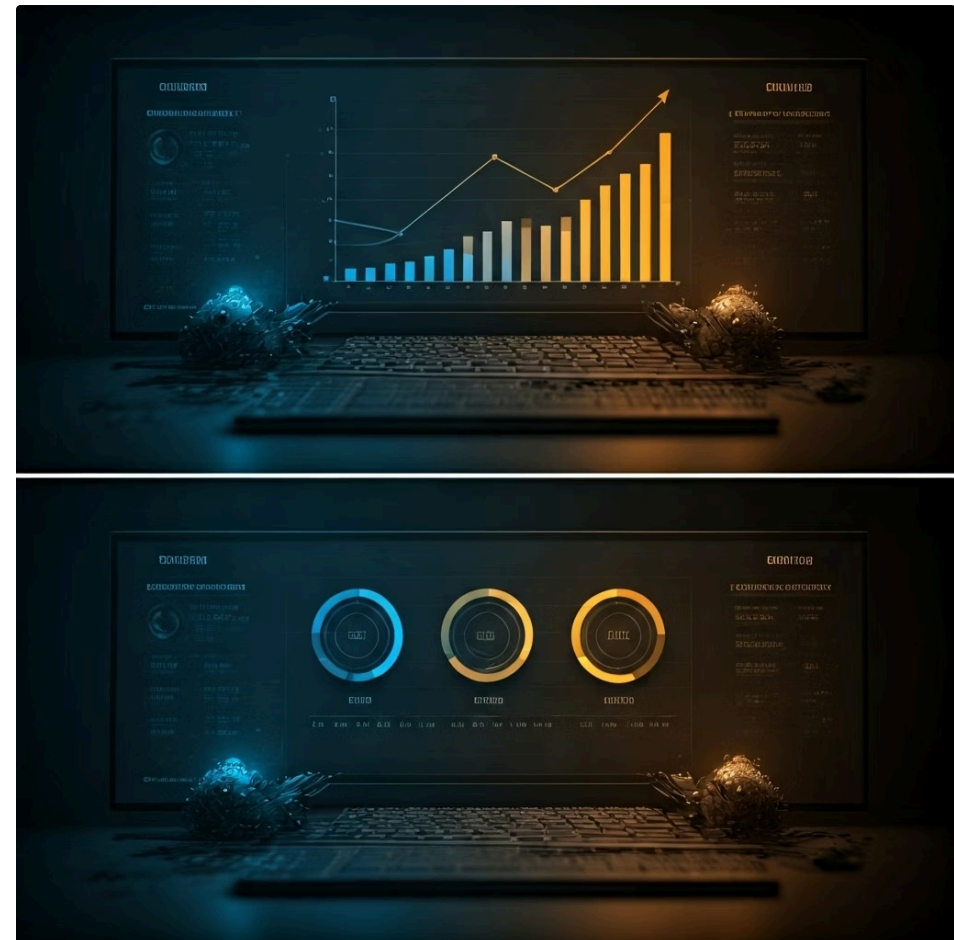
# A Armadilha da RRR: Por Que a RRA é Essencial

A **Redução do Risco Relativo (RRR)**, por si só, pode ser enganosa e levar a interpretações erradas. Ela não nos diz nada sobre o risco de base da população.

**Cenário A:** Risco controle 20%, intervenção 10%. RRA = 10%, RRR = 50%.

**Cenário B:** Risco controle 0,2%, intervenção 0,1%. RRA = 0,1%, RRR = 50%.

Em ambos, a RRR é igual, mas o benefício absoluto é muito diferente!



⊗ Sempre procure a **RRA** para contextualizar o benefício real!

# Número Necessário para Tratar (NNT): A Eficiência da Intervenção

O **Número Necessário para Tratar (NNT)** informa quantos pacientes precisam ser tratados para que um evento seja evitado. É o inverso da RRA.

**Fórmula:**  $NNT = 1 / RRA$

**Exemplo:**  $RRA = 0,05 \rightarrow NNT = 20$ . Ou seja, 20 pacientes tratados para evitar 1 evento.

Um NNT baixo indica maior eficiência clínica. É uma métrica fácil de comunicar e fundamental para decisões compartilhadas.



# NNT: O Outro Lado da Moeda – Número Necessário para Causar Dano (NND)

## O que é NND?

Número de pacientes que precisam ser tratados para causar um evento adverso adicional.

## Fórmula

$NND = 1 / \text{Aumento do Risco Absoluto (ARA)}$

## Exemplo

Se  $ARA = 0,02$ , então  $NND = 50$ . Ou seja, 1 evento adverso a cada 50 tratados.

## Importância

Comparar NNT e NND é essencial para avaliar o risco-benefício de uma intervenção.

# Resumo das Medidas de Efeito: Um Quadro Comparativo

Medida	O que mede?	Fórmula	Vantagens	Desvantagens
Risco Absoluto (RA)	Probabilidade de evento em um grupo	Eventos / Total	Simples, base para outras medidas	Não compara intervenções
RRA	Diferença direta entre grupos	$RA_{controle} - RA_{intervenção}$	Clinicamente relevante, fácil de comunicar	Pode parecer menos "impressionante"
RRR	Redução percentual do risco	$RRA / RA_{controle}$	Impactante, útil para comparar estudos	Pode ser enganosa se risco de base for baixo
NNT	Pacientes para evitar 1 evento	$1 / RRA$	Útil para decisão clínica	Pode ser alto para doenças raras

# Intervalos de Confiança: A Precisão da Estimativa

Quando calculamos a RRA, RRR ou NNT, obtemos uma **estimativa pontual** baseada em uma amostra. Os **Intervalos de Confiança (IC)** nos mostram a faixa provável do verdadeiro efeito na população.

- Se o IC **não inclui zero** (para RRA/RRR), o efeito é estatisticamente significativo.
- Se o IC **não inclui infinito** (para NNT), o efeito é significativo.

Intervalos estreitos indicam precisão; intervalos amplos, incerteza. Sempre analise os ICs junto com as estimativas pontuais!



# Da Estatística à Clínica: Interpretando e Aplicando os Resultados de um ECR

Chegamos ao ponto de convergência de todo o nosso aprendizado: como transformar todos esses números e conceitos em decisões práticas? A interpretação e aplicação dos resultados de um ECR vão muito além de simplesmente olhar para um p-valor ou uma RRR. É preciso discernir entre **significância estatística** e **significância clínica**.

Um estudo pode mostrar uma diferença estatisticamente significativa, mas essa diferença pode ser tão pequena que não tem impacto real na vida do paciente. Por outro lado, um efeito que não atinge a significância estatística em um estudo pequeno pode ser clinicamente importante.

A aplicação dos resultados de um ECR também exige considerar a **generalizabilidade** (validade externa). Os participantes do estudo são semelhantes aos seus pacientes? O contexto do estudo é aplicável à sua realidade?



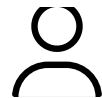


# O Papel da Regulamentação e Boas Práticas na Aplicação dos ECRs



## Regulamentação

ANVISA e CNS garantem ética, rigor científico e transparência nos ECRs.



## Diretrizes Clínicas

Resultados de ECRs de alta qualidade fundamentam protocolos e guias de tratamento.



## Informação ao Paciente

ECRs ajudam a comunicar riscos e benefícios de tratamentos de forma clara.



## Alocação de Recursos

Decisões sobre investimentos em saúde pública são baseadas em evidências de ECRs.

# Consolidação e Próximos Passos



## Analise o grupo controle

Entenda a natureza do grupo controle em cada estudo.



## Verifique a análise ITT

Prefira estudos que utilizam análise por Intenção de Tratar.



## Busque RRA e NNT

Não se deixe levar apenas pela RRR; entenda o benefício real.



## Considere os ICs

Avalie a precisão dos resultados.



## Questione a aplicabilidade

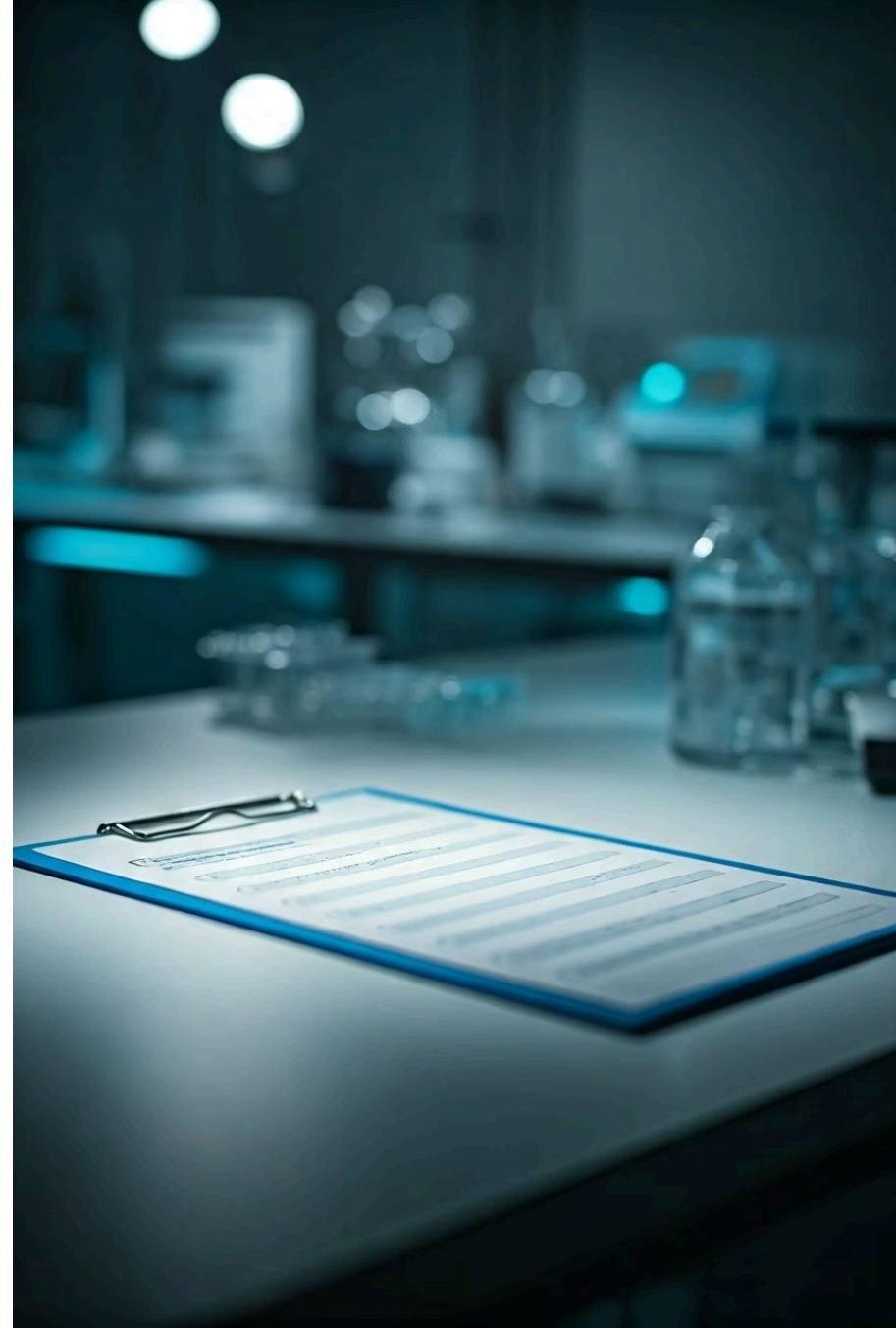
Avalie se os resultados são aplicáveis à sua realidade.

## Autoavaliação

1. Em um ECR, qual a principal razão para a preferência da Análise por Intenção de Tratar (ITT) sobre a Análise por Protocolo?
2. Um estudo mostra que um novo medicamento reduziu o risco de um evento de 10% no grupo controle para 5% no grupo de intervenção. Qual é a Redução do Risco Absoluto (RRA) e a Redução do Risco Relativo (RRR), respectivamente?
3. Continuando a questão anterior, qual seria o Número Necessário para Tratar (NNT) para este medicamento?
4. Em relação ao uso de placebo em ECRs, assinale a alternativa correta:
5. Explique a diferença entre significância estatística e significância clínica na interpretação dos resultados de um ECR. Por que ambas são importantes?

# Gabarito

1. c)
2. a)
3. c)
4. c)
5. **Significância estatística** refere-se à probabilidade de um resultado ter ocorrido por acaso. Se um resultado é estatisticamente significativo (p.ex.,  $p < 0,05$ ), significa que é improvável que a diferença observada entre os grupos seja devido ao acaso. Já a **significância clínica** refere-se à importância prática e relevância do resultado para a saúde do paciente ou para a prática médica. Um resultado pode ser estatisticamente significativo, mas ter um efeito tão pequeno que não é clinicamente relevante, ou vice-versa. Ambas são importantes porque a significância estatística valida a existência de um efeito, enquanto a significância clínica determina se esse efeito é útil e impactante na vida real.



# Próxima Aula & Recursos Adicionais



## Livro

"Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais" de Fletcher e Fletcher – Para aprofundar em medidas de efeito.



## Site

Portal da ANVISA ([www.gov.br/anvisa](http://www.gov.br/anvisa)) – Para consultar as últimas regulamentações sobre pesquisa clínica.



## Artigo

"Users' Guides to the Medical Literature" (JAMA) – Série de artigos sobre como interpretar evidências.

**ⓘ NOTA IMPORTANTE:** As informações regulatórias/legais/técnicas desta aula estão atualizadas até 2025. Consulte sempre fontes oficiais para verificar alterações.