



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz

Escola Nacional de Saúde Pública

**Departamento de Epidemiologia e Métodos
Quantitativos em Saúde**

Ensaio Clínicos com vacinas: fases I, II e III e pós-comercialização

Luiz A. B. Camacho

2013

Estudos com delineamento experimental

Aplicação de uma ou mais intervenções pelo investigador

para modificar o curso natural de um problema (de saúde);

acompanham os sujeitos no tempo para

documentar modificações desejáveis e indesejáveis, previstas e não intencionais

comparam desfechos em grupos que se diferenciam pela exposição à intervenção;

permitem medir a eficácia / efetividade da intervenção.

Vacina de polio inativada (1955)

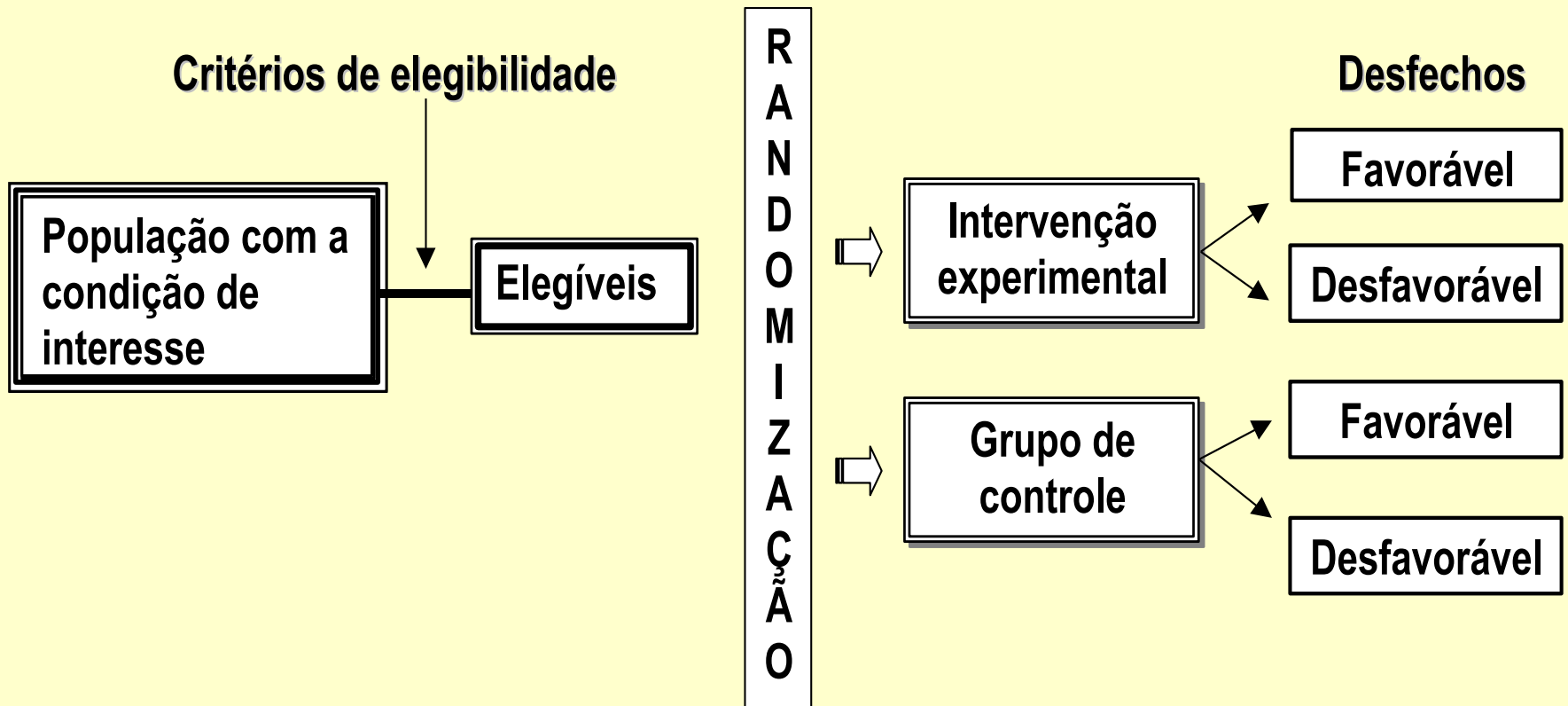
Casos de polio paralítica

~400.000 escolares acompanhados

Vacina ou placebo

Eficácia de 80-90%

Estrutura dos estudos com delineamento experimental



Ensaio Clínicos

Nos últimos 50 anos, ensaios clínicos se consolidaram como método de escolha para avaliação de intervenções, motivada pela ...

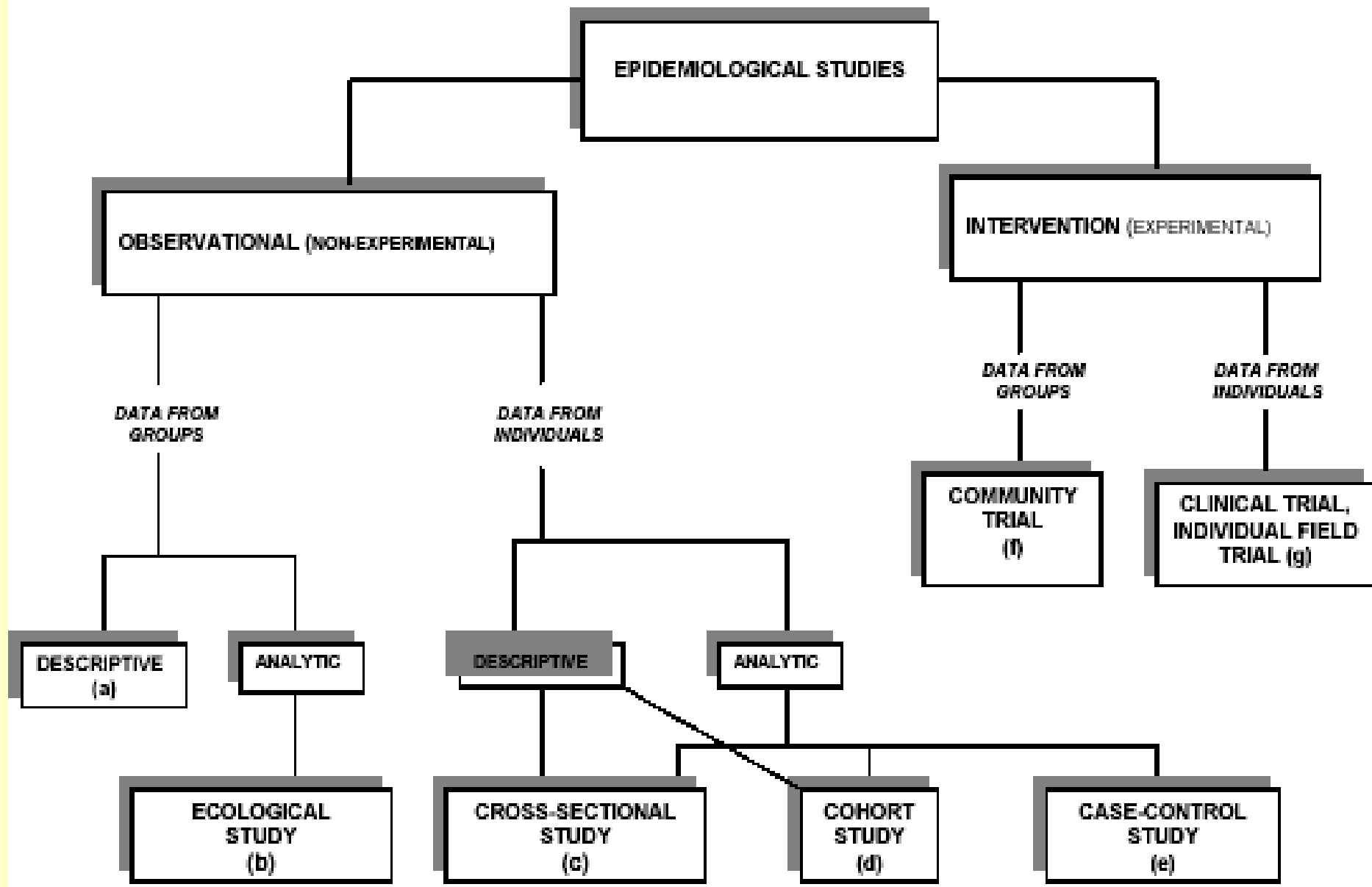
- ... multiplicação de formas de intervenção médica; e**
- ... pela necessidade de proteção contra procedimentos ineficazes ou nocivos.**

Ensaio Clínicos

Status dos experimentos na investigação em saúde:

requisito para licenciamento de fármacos, imunobiológicos, dispositivos, métodos invasivos, mas não de outras intervenções preventivas.

FDA. Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. May 1998. [Www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm)



Hierarquização dos estudos primários farmacológico-clínicos

I Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados comparáveis (homogeneidade), com validade interna e mínima possibilidade de erro alfa.

Ensaio clínico randomizado com desfecho e magnitude de efeito clinicamente relevantes, correspondentes à hipótese principal em teste, com adequado poder e mínima possibilidade de erro alfa.

II Revisões sistemáticas de estudos de casos e controles e de coortes

Ensaio clínico randomizado de menor qualidade metodológica

Estudos de intervenção não-randomizados

Coortes e estudos de casos e controles bem conduzidos, com baixo risco de vieses e acaso

III Estudos não-analíticos: séries e relatos de casos

IV Opinião de especialistas

[Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001; 323: 334-36.]

Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. Vasconcelos et al., 2001. The Lancet, 2001; [358\(9276\)](#): 91 – 97.

We obtained epidemiological, serological, virological, pathological, immunocytochemical, and molecular biological data on the two cases to determine the cause of the illnesses.

These serious and hitherto unknown complications of yellow fever vaccination are extremely rare, but the safety of yellow fever 17DD vaccine needs to be reviewed. Host factors, probably idiosyncratic reactions, might have had a substantial contributed to the unexpected outcome.

Necessidade e oportunidade dos estudos experimentais em seres humanos

- **Estudos clínicos constituem pré-requisito para licenciamento de fármacos e imunobiológicos pelas agências reguladoras de muitos países**
- **[ANVISA: Portaria nº 107, de 20 de setembro de 1994.]**

Necessidade e oportunidade do experimento **(explicitado em protocolo de estudo)**

- **Vacina deve ser dirigida a problema relevante de saúde pública**

Ex.: sarampo, febre amarela, doença meningocócica, dengue, ancilostomose.

- **Deve representar uma estratégia lógica considerando a natureza do problema e a existência de outras abordagens**

**Ex.: controle de vetores da febre amarela não é efetivo
saneamento é efetivo contra ancilostomose, esquistossomose**

Necessidade e oportunidade do experimento (cont.)

- Bases científicas da imunização com antígeno proposto devem ser sólidas

1. Vacinas contra *Haemophilus influenzae* protege contra sorotipo b, o mais frequentemente envolvido nas formas invasivas da doença; proteção contra estado de portador em nasofaringe

2. Chen et al. JID, 1990 – anticorpos para sarampo pré-exposição

título (PRNT)	<120	>120
doença clínica	8/9	0/71

Necessidade e oportunidade do experimento (cont.)

- **Evidências de segurança e imunogenicidade e eficácia contra desafios com o agente patogênico em modelos animais**

Estudos de toxicidade da vacina contra rotavírus em camundongos

Necessidade e oportunidade do experimento (cont.)

Vacinas já existentes como referência para comparação

- **Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccines in children 15 to 24 months of age.** [Berkowitz et al. J Pediatr. 1987 Apr;110\(4\):509-14.](#)
- **PRP-D conjugate vaccine appears to be as safe and significantly more immunogenic than PRP vaccine for children vaccinated at 15 to 24 months of age.**

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

A. *Estudos pré-licenciamento*

i. Estudos pré-clínicos

- **laboratório:** propriedades químicas, físicas e biológicas e processo de produção; outras observações que sirvam de base à intervenção proposta.
- **modelos animais:** indicativos de eficácia potencial e de limites de segurança para uso em humanos.

Correlação entre fases de desenvolvimento em humanos e tipos de estudo

Objetivos =>	Avaliar tolerância farmacocinética/ farmacodinâmica e interação medicamentosa	Explorar uso na doença de interesse; estimar dose; dar as bases para estudos confirmatórios (desfechos)	Demonstrar eficácia; estabelecer perfil de segurança; estabelecer dose-resposta	Refinar entendimento da relação risco benefício; identificar reações adversas menos comuns; refinar recomendações de dose
Fases do desenvolvimento	Farmacologia humana	Terapêutico exploratório	Terapêutico confirmatório	Uso terapêutico
I	③ ③ ④ ③	④		
II	④	③ ③ ③	④	
III	④	④	③ ③ ③	
IV	④	④	④	③ ③ ③

③ estudo típico; ④ estudo menos frequentes

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

ii. Estudos clínicos: Fase I

- primeiros estudos em seres humanos (ênfase em segurança);
- pequeno número (20-100) de voluntários sadios ou em fase avançada da doença;
- orientação farmacológica: absorção, distribuição, metabolismo e excreção;

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

ii. Estudos clínicos: Fase I

- monitoramento intensivo de efeitos e relação com dose;
- podem ser randomizados, cegos e controlados com placebo;
- vacinas: dosagem; tolerância; hipersensibilidade; indicações preliminares de imunogenicidade
- Vacinas pediátricas são testadas em adultos e crianças mais velhas com progressão gradual dos testes até os lactentes

Live-attenuated Tetravalent Dengue Vaccine in Dengue-naïve Children, Adolescents, and Adults in Mexico City: Randomized Controlled Phase 1 Trial of Safety and Immunogenicity. [Poo J et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Oct 29](#)

Multicenter, randomized, controlled, observer-blinded study in the city of Mexico,

children aged 2 to 5, 6 to 11, and 12 to 17 years (36 children per age group), and adults (n = 18) aged <45 years received the following:

3 injections of TDV at months 0, 3.5, and 12 (TDV-TDV-TDV), or 1 injection of yellow fever vaccine (YF) at month 0, and 2 injections of TDV at months 3.5 and 12 (YF-TDV-TDV).

Live-attenuated Tetravalent Dengue Vaccine in Dengue-naïve Children, Adolescents, and Adults in Mexico City: Randomized Controlled Phase 1 Trial of Safety and Immunogenicity. [Poo J](#) et al. [Pediatr Infect Dis J.](#) 2010 Oct 29

Adverse events and biologic safety (biochemistry and hematology) were documented.

Plaque reduction neutralization test (PRNT50) antibody titers against the TDV parental viruses were measured 28 days after vaccination.

A 3-dose TDV regimen had a favorable safety profile in children and adults and elicited neutralizing antibody responses against all 4 serotypes.

These findings support the continued development of this vaccine.

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

ii. Estudos clínicos: Fase II

- avaliação de eficácia e segurança;
- viabilidade da intervenção (tolerância; logística e custo);
- múltiplos estudos para determinação de dose e esquema de administração;
- formulação final e potência da vacina e desfechos de interesse para fase III;

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

ii. Estudos clínicos: Fase II

- 25 - 100 voluntários da população-alvo para intervenção;
- podem ser randomizados, cegos e controlados com placebo, mas de curta duração.
- Identificar indivíduos que podem se beneficiar do fármaco/imunobiológico.

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

ii. Estudos clínicos: Fase II

- administração simultânea de outras vacinas já em uso no grupo-alvo;
- vacinas combinadas: interferência nas resposta a diferentes antígenos
- Transmissão interpessoal de agentes vacinais

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 years.

[Yee Sin Leo et al. Hum Vaccin Immunother. 2012; 8\(9\): 1259–1271](#)

Phase II randomized controlled trial in Singapore

Participants were randomized 3:1 to receive three doses of CYD-TDV or a control vaccine at 0, 6 and 12 mo.

317 children, 187 adolescents and 696 adults were enrolled

Post-dose 3, 66.5% of all participants were seropositive to all four serotypes, and 87.2% were seropositive to ≥ 3 serotypes

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Sabchareon *et al.*

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-673.6\(12\)61428-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-673.6(12)61428-7)

Observer-masked, randomised, controlled, monocentre, phase 2b, proof-of-concept trial, healthy Thai schoolchildren aged 4–11 years were randomly assigned (2:1) to receive three injections of dengue vaccine or control (rabies vaccine or placebo) at months 0, 6, and 12.

Active follow-up until month 25. All acute febrile illnesses were investigated. Dengue viraemia was confirmed by serotype-specific RT-PCR and non-structural protein 1 ELISA. The primary objective was to assess protective efficacy against virologically confirmed, symptomatic dengue, irrespective of severity or serotype, occurring 1 month or longer after the third injection (per-protocol analysis).

Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Sabchareon *et al.* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-673.6\(12\)61428-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-673.6(12)61428-7)

Findings 4002 participants were assigned to vaccine (n=2669) or control (n=1333). 134 cases of virologically confirmed dengue occurred during the study.

Efficacy was 30·2% (95% CI –13·4 to 56·6), and differed by serotype. Dengue vaccine was well tolerated, with no safety signals after 2 years of follow-up after the first dose.

These data show for the first time that a safe vaccine against dengue is possible. Ongoing large-scale phase 3 studies in various epidemiological settings will provide pivotal data for the CYD dengue vaccine candidate.

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

ii. Estudos clínicos: Fase III

- eficácia comparada entre intervenções;
- indicações para comercialização;
- interações farmacológicas; eventos adversos;
- grande número de participantes (centenas/milhares);
acompanhamento mais prolongado que fases anteriores;
- necessariamente randomizados;
- preferencialmente duplo-cego.

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. Ruiz-Palacios et al. N Engl J Med 2006; 354:11-22

The safety and efficacy of an attenuated G1P[8] human rotavirus (HRV) vaccine were tested in a randomized, double-blind, phase 3 trial.

63,225 healthy infants from 11 Latin American countries and Finland

two oral doses of either the HRV vaccine (31,673 infants) or placebo (31,552 infants) at approximately two months and four months of age.

Severe gastroenteritis episodes identified by active surveillance.

Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. Ruiz-Palacios et al. N Engl J Med 2006; 354:11-22

Severity of disease was graded with the 20-point Vesikari scale.

Vaccine efficacy evaluated in subgroup of 20,169 infants (10,159 vaccinees and 10,010 placebo recipients).

Efficacy against severe rotavirus gastroenteritis and against rotavirus-associated hospitalization was 85% ($P < 0.001$ for the comparison with placebo) and 100 % against more severe rotavirus gastroenteritis.

Fases de experimentação de novos fármacos e imunobiológicos

B. *Estudos pós-comercialização* (Fase IV)

- **eventos adversos raros;**
- **novas indicações (outros grupos);**
- **duração da proteção**
- **podem ser condição para licenciamento;**
- **desenho observacional ou experimental.**

Estudo de soroconversão com formulações da vacina Biken CAM-70 contra sarampo. Camacho LAB, Freire MS, Yamamura AMY, Leal MLF, Mann, G. Rev Saúde Pública 2000;34(4):358-366.

Intervenção: vacina contra sarampo com 5.000 , 1.000 e 200 TCID₅₀

Desfechos de interesse (contexto de baixa incidência):

- soroconversão (quadruplicação dos títulos de anticorpos contra sarampo pré-vacinais);**
- soropositividade (títulos > 200 mUI/ml);**
- títulos médio geométrico de anticorpos pós-vacinação contra sarampo.**

Necessidade e oportunidade dos experimentos (cont.)

Exemplo com justificativa programática em estudos de pós-comercialização

- **Design of the Brazilian BCG-REVAC trial against tuberculosis: a large, simple randomized community trial to evaluate the impact on tuberculosis of BCG revaccination at school age**
- **Barreto, M.L.; Rodrigues, L.C.; Cunha, S.S. *et al.* Clinical Controlled Trials 2002; [23\(5\)](#):540-553**

Eficácia e efetividade

Ensaio de eficácia: medida de efeitos biológicos diretos da vacina em condições ótimas (controladas)

Ensaio de efetividade: medidas de efeitos diretos e indiretos das vacinas aplicadas em condições reais (“sub-ótimas”)

Efetividade vacinal depende de:

Eficácia vacinal

Condições de armazenamento

Técnicas de aplicação

Indicações e contra-indicações nos vacinados

Interferencia na imunogenicidade (outras vacinas etc.)

Cobertura vacinal

Vacinação indireta (circulação do agente vacinal no ambiente)

Imunidade de grupo (altas % de imunes reduzem transmissão inter-humana)

Componentes do efeito protetor das vacinas

- **Efeito direto: imunidade do indivíduo vacinado**
- **Efeito indireto: redução no risco de infecção em grupos com menos fontes de infecção**

Estudos com alocação individual privilegiam efeito direto

Estudos com alocação de grupos medem efeitos diretos e indiretos

Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. Rodrigues et al. *Lancet* 2005; 366: 1290–95

Estudo de eficácia da revacinação com BCG em escolares de 7-14 anos de Manaus-AM e Salvador-BA.

Randomização de grupo: 767 escolas

Casos de tuberculose identificados nos registros do programa de controle da tuberculose.

A eficácia da revacinação BCG foi 9% (–16 to 29%).

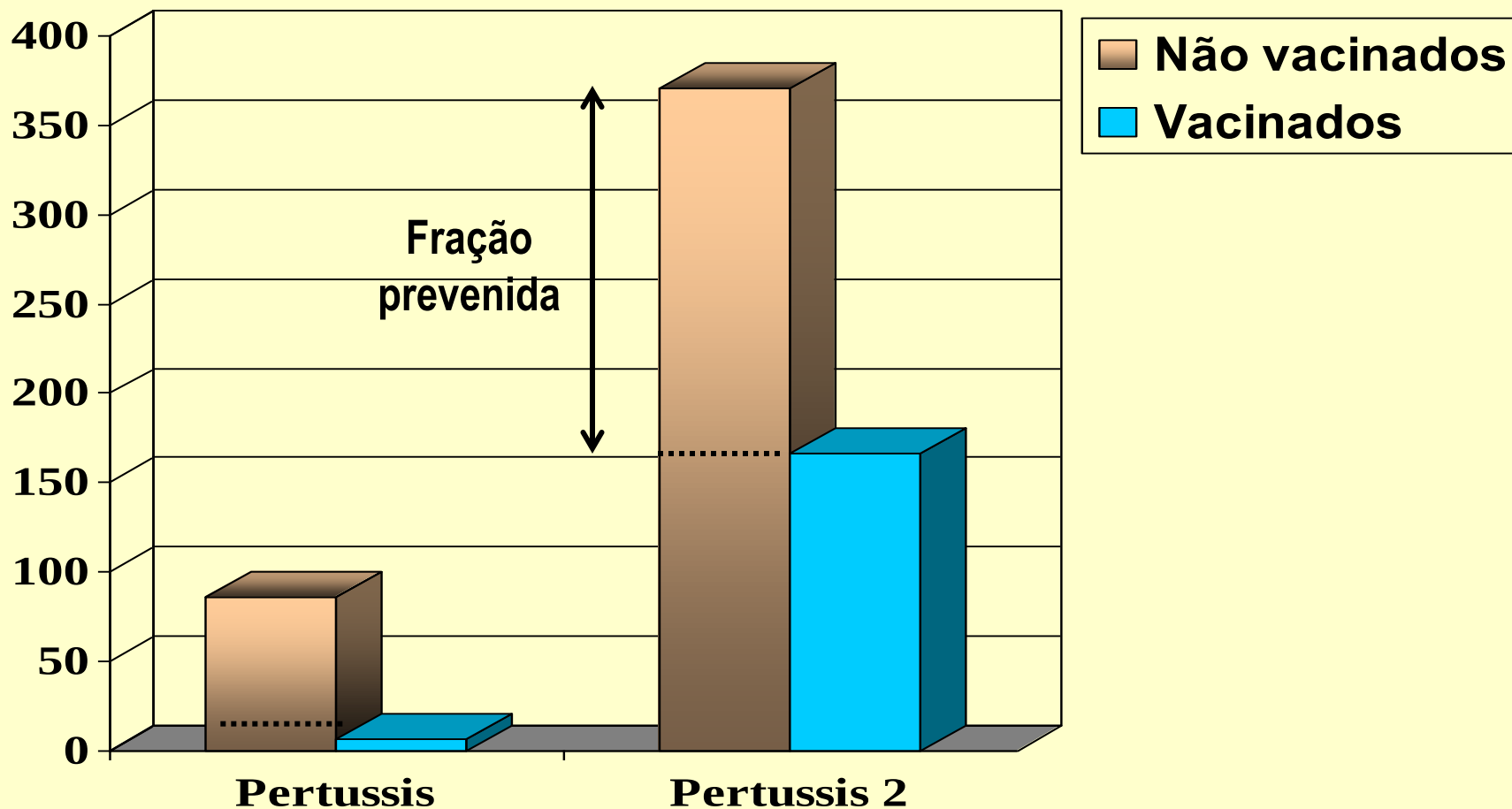
Acompanhamento foi mantido para avaliar efeito de co-fatores na eficácia (tempo desde a vacinação; prevalência de micobacterias do meio ambiente

Eficácia vacinal

Redução percentual na incidência da doença entre vacinados, atribuível à vacinação

Diferença entre incidências em vacinados e não vacinados representa fração dos casos evitados pela vacina

Taxa por 100.000



Medidas de eficacia e efetividade

**FPE: fração prevenida nos
expostos à vacinação**

I_1 : incidência em vacinados

I_0 : incidência em não vacinados

I_T : incidência na população

RR : risco relativo

**FPP: fração prevenida na
população**

p : cobertura vacinal

$$RR = \frac{I_1}{I_0}$$

$$FPE = \frac{I_0 - I_1}{I_0} = 1 - RR$$

$$FPP = \frac{I_0 - I_T}{I_0} = p(1 - RR)$$

Ensaio com vacina pneumocócica conjugada

	Casos de doença invasiva por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Lactentes sob risco
Vacinados	1	18927
Não vacinados	39	18941

$$I_1 : \frac{\text{Casos}}{\text{Vacinados}} = \frac{1}{18927} = 5,3 \times 10^{-5}$$

$$I_0 : \frac{\text{Casos}}{\text{NÃO_Vacinados}} = \frac{39}{18941} = 205,9 \times 10^{-5}$$

$$\text{Eficácia} : \frac{205,9 - 5,3}{205,9} \times 100 = 97,4\%$$

Pressupostos

Outros fatores que influenciam ocorrência da doença foram controlados

Exemplo: vacinados em campanha de imunização de idosos contra influenza podem ter menor idade média, menos comorbidade e serem menos predispostos a formas graves e complicações da doença

Redução aparente na incidência da influenza poderia ser explicada pelo perfil dos vacinados

Controle de variáveis de confusão:

1. No delineamento do estudo

- **Randomização**
- **Pareamento**
- **Restrição**

2. Na análise do estudo

- **Estratificação**
- **Modelagem estatística**

Estratégia de controle de variáveis intervenientes (p.ex., idade, estado nutricional, comorbidade etc.)

Nos ensaios clínicos grupos de vacinados e não vacinados são definidos por “sorteio”

- **Randomização: processo formal baseado no acaso, com probabilidade de alocação nos grupos, conhecida e controlada pelo investigador**

Propósito da randomização (cont.):

1. controle de de variáveis de confusão

Efeito de variáveis prognósticas pode se confundir com efeito da intervenção

P.ex., se entre os idosos vacinados contra influenza predominassem os de menor idade, a eficácia da vacina em prevenir formas graves da doença poderia parecer maior

Propósito da randomização

2. controle de viés de seleção

Preferências do profissional de saúde ou do participante podem favorecer um dos grupos

Randomização “neutraliza” tendenciosidade

P.ex., estudos clínicos com vacina contra hepatite B em grupos de risco

Randomização

Processo formal com métodos explicitados

**Grupos de randomização não podem ser revelados
antecipadamente**

Exemplo:

**Estudo com vacina contra hepatite B alocação segundo
dia da semana do recrutamento suscetível à
manipulação**

H1N1pdm09 Adjuvanted Vaccination in HIV-Infected Adults: A Randomized Trial of Two Single versus Two Double Doses. Santini-Oliveira et al., 2012 (Plos One, v. 7, p. e39310, 2012)

Característica	HIV-positivo		HIV-negativo
	2 doses únicas	2 doses duplas	
Número de participantes	129	127	71
Idade em anos - Média (SD)	42.2 (8.5)	42.0 (9.2)	37.3 (10.5)
≤ 40 anos, N (%)	60 (46.5)	52 (40.9)	46 (64.8)
> 40 anos, N (%)	69 (53.5)	75 (59.1)	25 (35.2)
Sexo - Masculino, N (%)	90 (69.8)	79 (62.2)	25 (35.2)
Tabagismo no presente – Sim, N (%)	37 (28.7)	27 (21.3)	9 (12.7)
IMC ≥ 25 Kg/m ² , N (%)	58 (45.0)	62 (48.8)	42 (59.2)
Anos desde o diagnostico do HIV - Média (SD)	8.0 (5.7)	8.0 (6.6)	-
Doença definidora de AIDS prévia - N (%)	56 (43.4)	51 (40.1)	-
Contagem de CD4 (cells/mm ³) - Média (SD)	583.5 (327.3)	584.5 (310.8)	-
Nadir de CD4 (cells/mm ³) - Média (SD)	222.3 (221.2)	226.8 (202.6)	-
Carga viral do HIV RNA < 50 cp/ml, N (%)	84 (68.3)	78 (63.4)	-
Dados faltantes, N (%)	6 (4.7)	4 (3.1)	-
HAART - Uso atual, N (%)	103 (79.8)	101 (79.5)	-
Anos em HAART - Média (SD)	6.1 (4.8)	6.4 (5.5)	-

~ 50% com nadir de CD4 < 200 cels/mm³



Mulheres mais jovens

“Cegamento” ou Mascaramento

Na alocação da intervenção (vacina A, B ou placebo)

Níveis (componente "cego")

1. Simples: participante
2. Duplo: participante e equipe de campo
3. Triplo: participante, equipe de campo
e analista dos dados

Nas medições: observador ignora grupo de alocação

“Cegamento” ou Mascaramento (exemplo)

Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Rev. Saúde Pública 2004; 38(5):671-8.

Tipo de vacina ocultado dos participantes e da equipe, com códigos nos rótulos dos frascos.

Vacinas idênticas no aspecto, volume, forma de manuseio e administração, em frascos idênticos rotulados com códigos distribuídos aleatoriamente por estatístico. Cada frasco de vacina será utilizado em apenas um participante.

Número do frasco da vacina identificava o participante na pesquisa.

Listas de randomização com códigos foram lacradas e mantidas no centro coordenador do estudo (Bio-Manguinhos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro).....

Tipo de vacina revelado apenas em caso de solicitação médica por evento adverso para cujo tratamento o conhecimento do tipo de vacina seja considerado essencial.

Códigos foram abertos após conclusão das análises estatísticas.

Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomized trial. Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Rev. Saúde Pública 2004; 38(5):671-8.

Formulação das vacinas a serem empregadas no estudo

Composição por dose de vacina (0,5 ml):

Vírus de febre amarela 17DD ou 17D-213/77 $\geq$ 1000 DL₅₀

Sacarose0,8 mg

Glutamato de sódio.....0,8 mg

Água qualidade injetável q.s.p.....0,5 ml

Diluyente: (concentração por dose)

Cloreto de Sódio..... 4,25mg

Água qualidade injetável.....0,5 ml

***₁ Na composição do **placebo** é mantida a mesma formulação das demais vacinas inclusive o suco de embriões de galinha S.P.F., porém não inoculados com o vírus da febre amarela.**

“Cegamento” ou Mascaramento

Propósito:

**proteção contra subjetividade na informação,
na observação e na análise dos dados.**

Pré-requisito:

intervenções devem parecer idênticas

Rótulo da vacina contra febre amarela para a

pesquisa. Nascimento Silva JR, et al. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. Vaccine (2011), doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.019



Rótulo da vacina contra febre amarela para a pesquisa



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02737



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02741



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02745



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02738



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02742



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02746



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02739



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02743



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02747



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02740



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02744



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Bio-Manguinhos
Av. Brasil, 4365 - RJ
Tel: (21) 3882.9300

VACINA CONTRA FEBRE AMARELA
Estudo Clínico

Manter a -20°C ou entre 2° e 8°C
e ao abrigo da luz.
PARA USO EXCLUSIVO EM ESTUDO DE CAMPO Resp. Téc.:
Maria da Luz F. Leal CRF-RJ nº 3726

Validade: 12/2006

5 DOSES POR FRASCO

02748

Problemas do “cegamento”:

- **questões éticas**
- **complexidade logística do estudo**
- **“cegamento” dificulta manejo clínico do paciente**

Tamanho de amostra (tamanho do experimento)

- **número mínimo de participantes para detectar diferença relevante ou**
- **demonstrar equivalência entre intervenções;**
- **são aproximações convenientes como referência para o planejamento do estudo.**

Especificações do estudo para o tamanho da amostra

- parâmetro de interesse para comparações;
- amplitude da diferença entre intervenções;
- poder estatístico ($1 - \beta$): probabilidade de detectar a diferença especificada
- erro α : probabilidade de considerar estatisticamente significativas, diferenças devidas ao acaso;

Especificações para o tamanho da amostra (cont.):

- **variabilidade do desfecho (desvio padrão);**
- **número de grupos de comparação;**
- **razão de alocação entre grupos de comparação;**
- **duração do acompanhamento;**

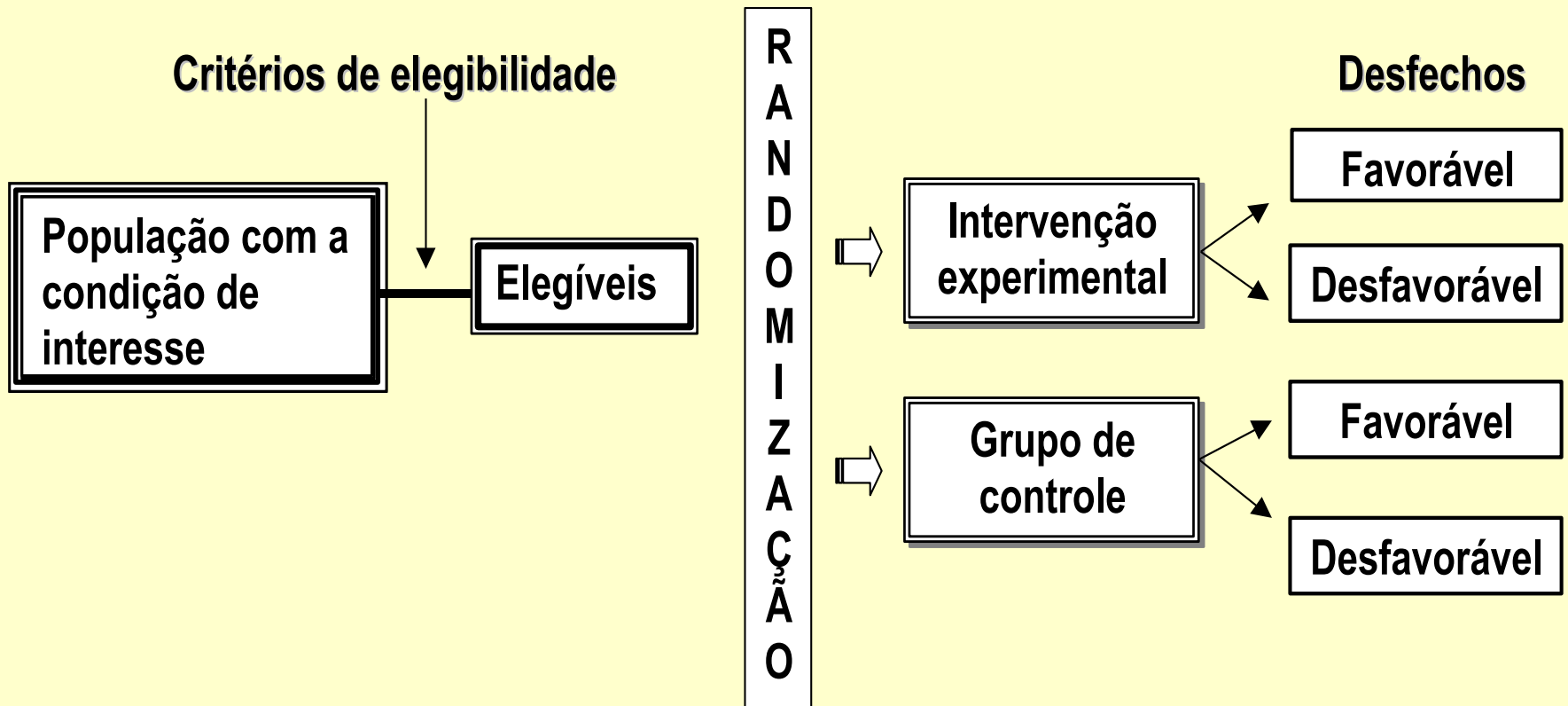
Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. Ruiz-Palacios et al. N Engl J Med 2006; 354:11-22

Assuming an attack rate of 1.5 percent for severe rotavirus gastroenteritis in the placebo group, a true vaccine efficacy of 70%, and a 10% withdrawal rate, we calculated that a sample of 20,000 infants would provide at least 80% power to detect a lower limit of the 95% confidence interval for vaccine efficacy of greater than 50%.

Considerações sobre análise dos dados

- **Propósito: comparação das coortes segundo suas experiências de exposição e desfechos de interesse para obter**
 - (1) evidências de eficácia e segurança, e**
 - (2) medidas de efeito da intervenção**

Estrutura dos estudos com delineamento experimental



$$\text{Risco relativo} = (A / \text{Int.}) / (B / \text{Cont.})$$

<u>Grupos de comparação</u>			
Desfechos	Intervenção	Controle	Total
Favorável	A	B	Fav.
Desfavorável	C	D	Des.
Total	Int.	Cont.	Tot

Critérios de seleção da população de estudo

subgrupo da população geral, com potencial para se beneficiar da intervenção.

Indicação para a intervenção que se está avaliando (portadores de uma condição, grupo suscetível à condição que se quer evitar);

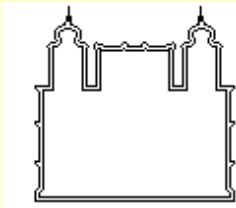


Table 2: Proportion of post-vaccine seropositivity to yellow fever, seroconversion¹ , and geometric mean titer (GMT) by intervention group, in the intention-to-treat analysis. Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Rev. Saúde Pública 2004; 38(5):671-8.

Endpoint	Intervention (n)			
	17DD-013Z	17DD-102/84	17D-213/77	Placebo
	n = 270	n = 273	n = 272	n = 272
% seropositive in the post-vaccination test	98.1	97.8	98.9	27.6
% of seroconversion	90.0	90.8	93.0	9.2
GMT in the post-vaccination test (mIU/ml)	14059	15107	17920	94

¹ Two-fold increase in pre-vaccination antibody levels.

Table 3: Proportion of post-vaccine seropositivity to yellow fever, seroconversion¹, and geometric mean titer (GMT) by intervention group, in per protocol analysis. Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Rev. Saúde Pública 2004; 38(5):671-8

Endpoint	17DD-013Z n = 205	17DD-102/84 n = 184	17D-213/77 n = 201	Placebo n= 187
% seropositive in the post-vaccination test	98.0	99.5	100	6.4
% of seroconversion	98.0	99.5	99.0	6.4
GMT in the post-vaccination test (mIU/ml)	14536	15691	18649	32

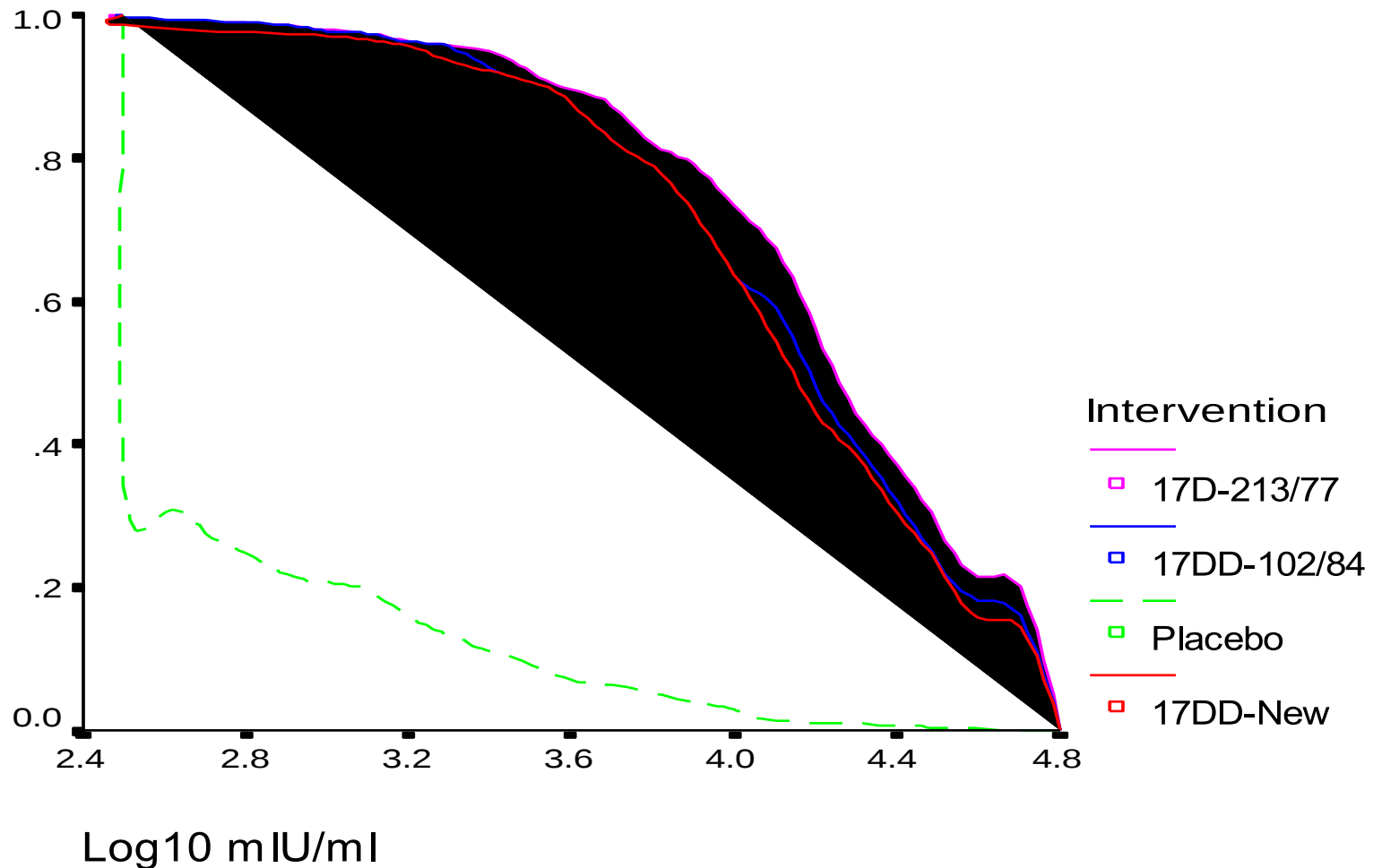
¹ Two-fold increase in pre-vaccination antibody levels.

Table 4: Proportion of post-vaccination seropositivity and seroconversion attributable to vaccination against yellow fever, by type of vaccine and analytical approach. Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Rev. Saúde Pública 2004; 38(5):671-8.

Analytical approach	17DD-013Z	17DD-102/84	17D-213/77
Seropositivity in post-vaccination test (% ¹ , 95%C.I. ²) complete cohort	71.9 65.9 – 76.8	71.8 65.8 – 76.7	72.1 66.2 – 77.0
Seroconversion ¹ (% ¹ , 95%C.I. ²) complete cohort	89.8 85.1 – 93.0	89.9 85.3 – 93.1	90.1 85.6 – 93.2
Seroconversion ¹ (% ¹ , 95%C.I. ²) subset seronegative before vaccination	93.4 88.7 – 96.2	93.5 88.8 – 96.3	93.6 88.9 – 96.3

¹ Two-fold increase in pre-vaccination antibody levels;
² 95% confidence interval.

Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Rev. Saúde Públ. 2004; 38(5):671-8.
Figure 1: Reverse cumulative distribution of antibody titers 30 days after yellow fever vaccine or placebo

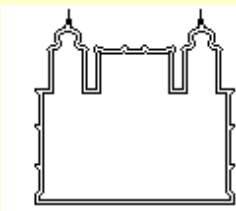


Critérios de elegibilidade

**devem estar explicitados e definidos
operacionalmente**

**Tipicamente: idade, sexo, diagnóstico clínico e
comorbidade**

**Incerteza sobre a eficácia comparativa de
intervenções**



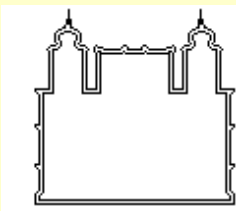
Critérios de elegibilidade

Costumam estar associados à intervenção ...

(subgrupos considerados com maior potencial de benefício do tratamento ou prevenção)

Ex.: tratamento da hipertensão para redução de acidentes vasculares cerebrais => seleção de pacientes com níveis de pressão arterial mais elevados

... e à verificação do desfecho (p.ex., testes invasivos)



Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever

vaccines: a randomized trial. Camacho *et al.* Revista de Saúde Pública, 2004; 38(5):671-678.

Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomised, placebo-controlled trial. Camacho *et al.* Revista de Saúde Pública, 2005; 39(3):413-20. 6.

Objetivos do estudo

- 1. Comparar a imunogenicidade de vacinas contra F.A. produzidas de**
 - Novo lote-semente da subcepa brasileira 17DD-013Z**
 - Lote-semente de produção da subcepa brasileira 17DD-102/84 e**
 - Lote-semente da O.M.S da subcepa 17D-213/77**

Objetivos do estudo (cont.)

2. Comparar as vacinas e um placebo em termos da

- **Imunogenicidade (proporção de soroconversão e títulos médios geométricos)**
- **Frequência de eventos adversos**
- **Níveis e alterações nas enzimas hepáticas**
- **Níveis de viremia**

Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, com duas Vacinas contra Febre Amarela das Subcepas 17DD e 17D-213/77 em Crianças (em curso)

Critérios de inclusão

- 1. Idade entre 9 meses e 9 anos, 11 meses e 29 dias;**
- 2. Ausência de problemas de saúde que contra-indicam a vacinação contra febre amarela na rotina**
- 3. Disponibilidade para coleta de amostras de sangue 30 dias após-vacinação;**
- 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos pais ou responsáveis.**

Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, com duas Vacinas contra Febre Amarela das Subcepas 17DD e 17D-213/77 em Crianças (em curso)

Critérios de exclusão:

- 1. antecedentes de vacinação contra febre amarela verificados em cartão de vacinação;**
- 2. desnutrição grave (história ou registro de diagnóstico médico);**
- 3. imunodepressão transitória ou permanente, induzida por doenças (neoplasias, AIDS etc.) ou pelo tratamento (drogas imunossupressoras, radioterapia etc.).**
- 4. Antecedentes de tratamento com imunoglobulina ou outros hemoderivados nos últimos 60 dias, ou administração planejada nos 60 dias seguintes à vacinação da pesquisa.**

Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, com duas Vacinas contra Febre Amarela das Subcepas 17DD e 17D-213/77 em Crianças (em curso)

Critérios de exclusão (cont.):

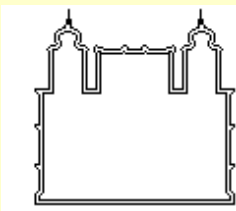
- 5. história de hipersensibilidade a ovo de galinha e seus derivados, ou à gelatina;**
- 6. administração nos últimos 60 dias ou planejada dentro dos próximos 60 dias de outra vacina experimental;**
- 7. doenças crônicas ou agudas graves segundo relato da mãe ou ficha de registro de atendimento da criança no serviço de saúde;**
- 8. febre de 37,5°C ou mais no dia da vacinação.**
- 9. crianças cujas mães ou responsáveis não puderem assegurar o retorno em 30 dias para o exame pós-vacinal.**

Sujeitos e Métodos

Crítérios de Exclusão:

1. Proteção do sujeito:

**contra-indicações conhecidas ou presumidas,
ou desconhecidas (gravidez, alergia, febre
etc.).**



Sujeitos e Métodos

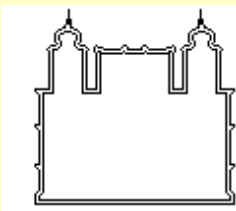
Critérios de Exclusão (*cont.*):

2. Logística do estudo:

riscos competidores

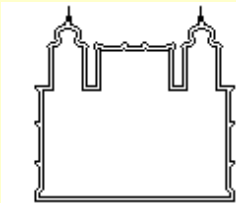
aderência ao protocolo (*run-in period*);

acesso (local de residência) etc.;



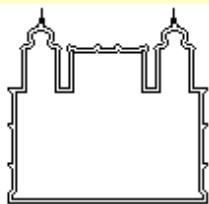
Crêterios de Exclusão

- **Homogenizam amostra do estudo**
- **Reduzem variabilidade da resposta   intervenção**
- **Aumentam poder estatístico do estudo**



Vantagens de critérios de elegibilidade mais flexíveis:

- **facilita rastreamento e recrutamento;**
- **reduz esforço e custo por participante;**
- **resultados têm maior aplicabilidade,
e maior relevância para saúde pública;**
- **maior possibilidade de análise de subgrupo;**



A randomised trial of home-versus-hospital management for patients with suspected myocardial infarction.

Hill, J.D.; Hampton, J.R. & Mitchell, J.R.A. The Lancet 22 April 1978:837-841.

Mortalidade (%) em 6 semanas dos pacientes com suspeita de Infarto Agudo do Miocárdio.

	Local de tratamento		NÃO randomizados	Total
	Residência	Hospital		
Todos os pacientes	13	11	26	15
<i>Com diagn. final de IAM confirmado ou provável</i>	20	18	37	24

Representatividade (estatística)

- **Sujeitos do estudo não constituem amostra probabilística do grupo beneficiário potencial da intervenção**
- **Voluntários são diferentes dos que se recusam a participar em termos de prognóstico e aderência aos procedimentos do estudo.**

Representatividade (estatística)

- **Validade externa e validade interna podem ser comprometidas: características socio-demográficas do grupo de estudo**
- **Resultados de estudos clínicos randomizados podem não se confirmar na utilização fora de cenários de pesquisa**

**Evidence of screening for breast cancer from a
randomized trial (S. Shapiro. Cancer (Suppl.)39:2772, 1977)**

Óbitos por 10.000 mulheres/ano					
Grupo	Câncer de mama (por faixa etária)			Todas as outras causas	Doença Cardio vascular
	40 – 49	50 – 59	60 – 69		
Controle	2,4	5,0	5,0	54	25
Experimental	2,5	2,3	3,4	54	24

Evidence of screening for breast cancer from a randomized trial (S. Shapiro. Cancer (Suppl.)39:2772, 1977)

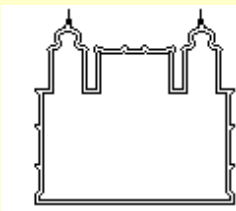
Óbitos por 10.000 mulheres/ano

		Todas as causas	Doença cardiovascular
Grupo controle		54	25
Grupo experimental	Voluntários	42	17
	Recusas	77	38

Intervenção e controle

**aplicação de fármacos e imunobiológicos deve ser
compatível com necessidades dos participantes
(exceto estudos de fase I)**

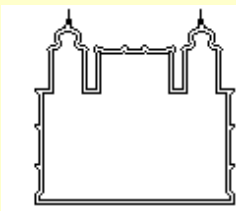
**bases científicas: estudos pré-clínicos e clínicos
(fase I e II) e estudos observacionais**



Intervenção e controle

**Método de administração, dose, frequência,
duração da intervenção são objetos do ensaio**

**Disponibilidade de fármaco ou imunobiológico
ainda não licenciado**



Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Formulação das vacinas empregadas no estudo:

Composição por dose de vacina (0,5 ml)	
Vírus de febre amarela 17DD ou 17D-213/77	$\geq 1000 \text{ DL}_{50}$
Sacarose	0,8 mg
Glutamato de sódio.....	0,8 mg
Água qualidade injetável q.s.p.....	0,5 ml
Diluyente: (concentração por dose)	
Cloreto de Sódio.....	4,25mg
Água qualidade injetável.....	0,5 ml

Immunogenicity of WHO-17D and Brazilian 17DD yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Vírus vivos atenuados cultivados em embriões em desenvolvimento de ovos de galinha S.P.F.(Specific Pathogenic Free);

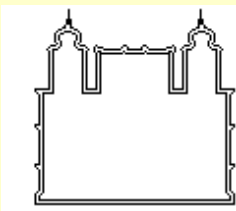
Vacina 17DD (lote 993PFBEXP03; passagem 287) produced from a new secondary seed lot (# 993FB013Z; passage 286) free from avian leucosis virus;

Vacina 17D (lote 007FBEX01; passagem 239) produzido do lote-semente secundário WHO 213/77/Br 1B/86 (passage 238), derivado do lote-semente primário WHO-17D 213/77 (passagem 237), fornecido pelo Instituto Robert Koch, Berlin (vírus de lote-semente livre de leucose aviária - WHO/BS/83-1430);

Intervenção e controle

**Homogeneidade no manejo clínico dos
participantes**

Intervenção, co-morbidades e intercorrências



Grupo-controle

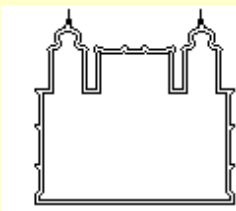
Função:

grupo de referência para observação de desfechos de interesse que ocorrem independente da intervenção sob teste

Relevância:

afeta muitos outros aspectos do estudo

<http://www.fda.gov/cder/guidance/4155fnl.pdf>



Grupo-controle

Pressupostos:

desfecho de interesse pode resultar de outros fatores;

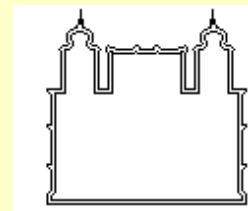
conhecimento incompleto da “história natural da doença”

limita previsão dos desfechos;

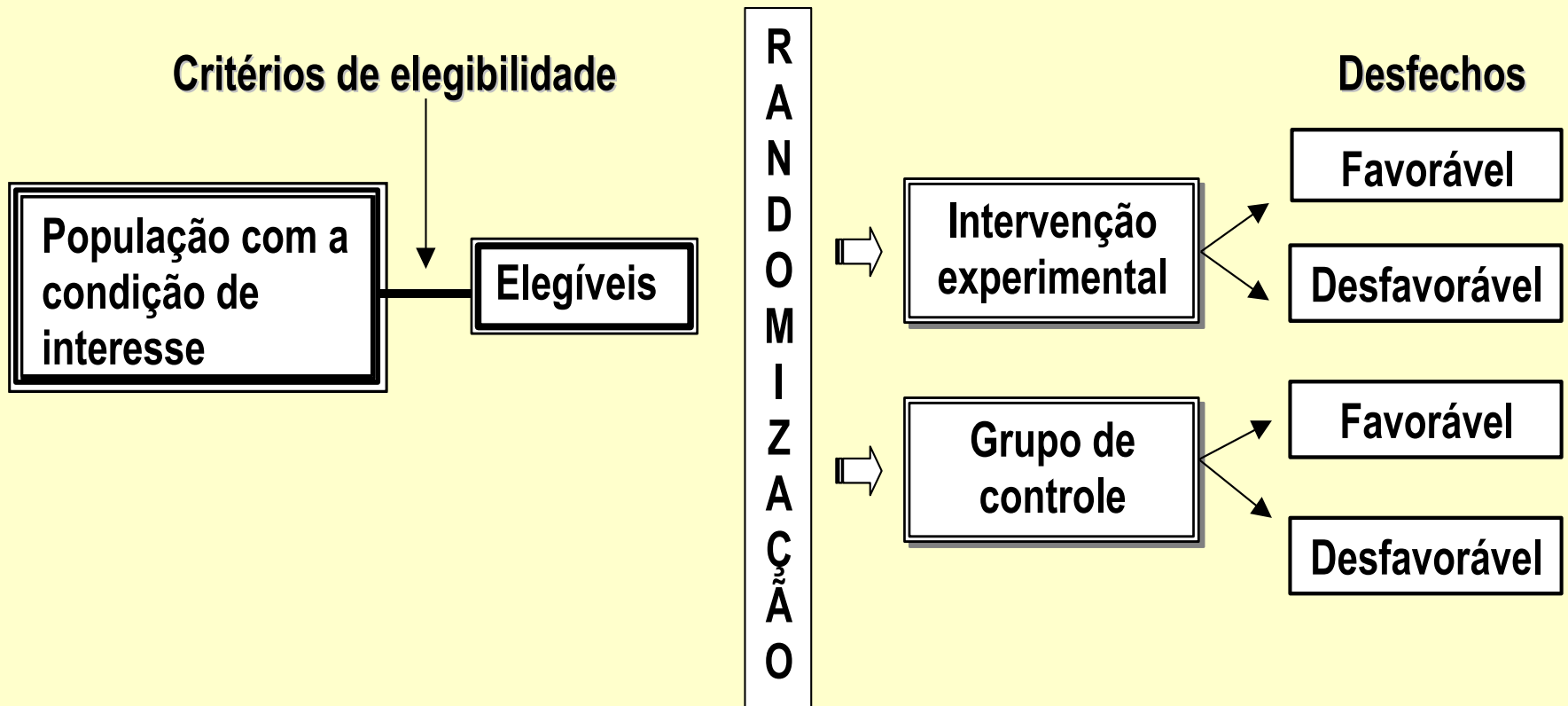
sem a intervenção ou com a intervenção alternativa, o

grupo de tratamento teria, em média, mesmo resultado

que grupo controle.



Estrutura dos estudos com delineamento experimental



Experimentos em animais versus ensaios clínicos

“desafios” em estudos com vacinas:

uso restrito em condições controladas tem

respaldo em regulamentos internacionais

Pode prover evidências de eficácia de vacinas

contra cólera melhores do que as de

populações de áreas endêmicas com

exposições repetidas

Grau de evidência para autorizar uso de intervenção

***Estudos de eficácia / efetividade* têm pesos diferentes na contribuição que apresentam em favor de evidência: multicêntricos, tamanho de amostra, perfil dos participantes, rigor metodológico (Boas Normas de Prática Clínica).**

Ensaaios Clínicos

International Committee on Harmonization (ICH):

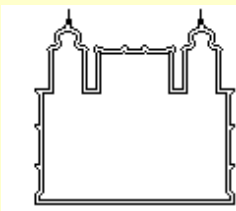
- iniciativa para unificação de procedimentos para condução e avaliação de estudos clínicos
- desenvolvida pelos EUA, Comun. Eur. , Japão, Canadá, Austrália e OMS
- é referência para autoridades nacionais reguladoras, incluindo ANVISA

Fases de desenvolvimento - casos especiais

- **Ensaio de campo de intervenções preventivas se baseiam em evidências de estudos observacionais (exemplo: MRFIT)**
- **Testes de técnicas, dispositivos e materiais cirúrgicos podem não passar por fases de avaliação de eficácia.**

Tipos de controle

- Controle externo ou “histórico”
- Placebo
- Intervenção convencional
- Outras doses ou regimes terapêuticos
- Sem intervenção
- Desenho fatorial
- Delineamento “cruzado” (*cross-over*)



[Exemplos de tipos de grupo controle em ensaios clínicos]

Randomised trial of expectant versus surgical management of spontaneous miscarriage.

Chipcase J & James D. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104:840-1, 1997

Grupos de comparação:

- curetagem ou**
- observação + analgesia.**

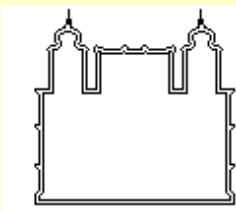
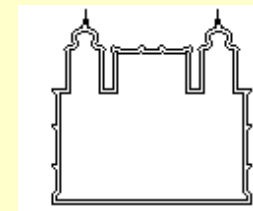


Table 3: Proportion of post-vaccine seropositivity to yellow fever, seroconversion¹ , and geometric mean titer (GMT) by intervention group, in per protocol analysis

Endpoint	17DD-013Z n = 205	17DD-102/84 n = 184	17D-213/77 n = 201	Placebo n= 187
% seropositive in the post-vaccination test	98.0	99.5	100	6.4
% of seroconversion	98.0	99.5	99.0	6.4
GMT in the post-vaccination test (mIU/ml)	14536	15691	18649	32

¹ Two-fold increase in pre-vaccination antibody levels.

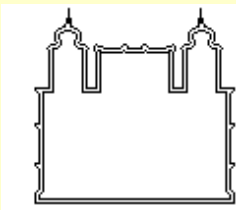


Comparison of Internal Mammary Artery Ligation and Sham Operation for Angina Pectoris. Dimond et al.

Am J Cardiol; Abr.1960:483-486.

Random allocation to: (1) bilateral internal mammary artery and vein ligation or (2) similar skin incision with exposure, but not ligation of internal mammary vessels.

Neither cardiologists nor the patient knew which operative procedure had been performed.



RESPOSTA ANAMNÉSTICA À VACINA ANTI-MENINGOCÓCICA BC. I.

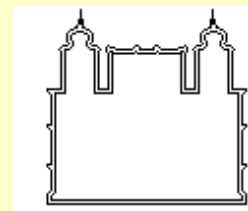
DELINEAMENTO DO ESTUDO. E.A.Costa, C.H.Klein, P.Fróes, C.M.Andrade, L.Almeyda, C.Braga e G.Sierra (FIOCRUZ - Instituto Finlay) - Comunicação

Coordenada 31, página 31. III Congresso Brasileiro de Epidemiologia, Salvador-BA, abril de 1995

..... 60 de cada idade de 5 a 13 anos, alocadas aleatoriamente: 45 para a vacina BC e 15 para o toxóide tetânico.

Duas coletas de sangue: antes da vacinação, 28 dias após 1ª dose, em subamostra, 28 dias após 2ª dose

para dosagens de anticorpos para *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos A, B e C



Elementos do protocolos de ensaios clínicos

Desfechos (resultados, *outcomes*, *endpoints*)

- **Compatíveis com objetivos de demonstrar segurança, imunogenicidade e eficácia**

Atributos desejáveis:

- **objetividade, relevância clínica (formas clínicas mais graves, sorotipos/sorogrupos dos casos)**
- **facilidade de observação, repetibilidade e especificidade (ex., sorotipos do vírus influenza entre casos de síndrome gripal)**

Elementos do protocolos de ensaios clínicos

Desfechos (resultados, *outcomes*, *endpoints*)

- definição operacional é essencial para mensuração;
- deve ser estabelecido antes da coleta de dados;
- “desfechos substitutos” (*surrogates*): eventos intermediários, específicos, para desfechos raros ou de longo tempo de latência;

Correlatos sorológicos de proteção podem não estar disponíveis

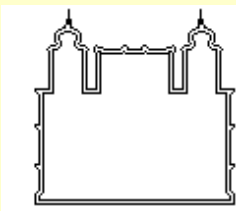
Vacina contra *Haemophilus influenzae* b: proteção presumida a partir de dados sorológicos

***Surrogate*: estado de portador de *H. influenzae* b na nasofaringe**

Eficácia/efetividade pode ser analisada em estudos observacionais (pós-licenciamento)

Eventos adversos

Fenômeno relacionado à saúde (sinal/sintoma ou alteração laboratorial),
indesejável (previsto ou não),
temporalmente associado à intervenção.
Geralmente é desfecho secundário

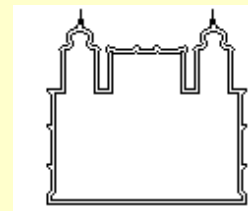


Eventos adversos: definição operacional

**Conhecimento incompleto dos efeitos da intervenção
geralmente indica registro de todo e qualquer evento
relevante**

(ex., invaginação intestinal e vacina contra Rotavírus)

**Categorias de eventos plausíveis de associação com
intervenção são definidas no protocolo para guiar
coleta de dados**

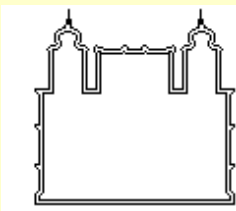


Eventos adversos: apuração

Relato espontâneo: menos freqüentes, mais graves

induzidos: maior reprodutibilidade; mais fácil análise

investigados: voluntários que interromperam participação no estudo; qualquer evento grave



Eventos adversos: intensidade/relevância

Grave: resultou em óbito ou risco de morte,
seqüela, hospitalização

Moderado: levou a procurar atendimento médico;
usou medicação; faltou trabalho/escola; ficou
acamado; interrompeu rotina

Leve: nenhuma das anteriores (desconforto leve)

Eventos adversos: tempo de surgimento

Período de observação geralmente limitado em estudos de fase III

Eventos de longo tempo de latência podem ser evidenciados na Fase IV (pós-licenciamento)

Ex.: mortalidade elevada no terceiro ano de vida de crianças que haviam recebido aos 6 meses vacina contra sarampo em formulação de alta dosagem

Impedimentos e desvantagens dos experimentos epidemiológicos:

- **éticos: exposições que não podem ser manipuladas;**
- **complexidade logística e alto custo;**
- **validade externa limitada pela seleção dos participantes;**
- **longa duração limita aplicabilidade dos resultados.**

Questões éticas dos estudo experimentais

- Estudos (observacionais e experimentais) com seres humanos costumam envolver procedimentos de coleta de dados que podem gerar desconforto ou lidar com informações confidenciais.

Questões éticas dos estudo experimentais

- Intervenção é subordinada aos interesses do estudo
- Randomização da intervenção
- Dúvidas sobre eficácia (ou vantagem)

Questões éticas dos estudo experimentais

- **Justificativa ética para o experimento:**
**antiético é tomar decisões em bases frágeis,
dogmas ou opiniões.**

Referenciais básicos da bioética

- **autonomia**
- **não maleficência**
- **beneficência**
- **justiça**

Revisão sistemática e síntese de evidência

Análise de subgrupos pode indicar cenários de melhor desempenho de uma intervenção ou áreas em que evidência não é conclusiva e é preciso investigação adicional

