



# Epidemiologia clínica

Pedro Emmanuel Brasil

Laboratório de Pesquisa em Imunização e Vigilância em Saúde

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Fundação Oswaldo Cruz

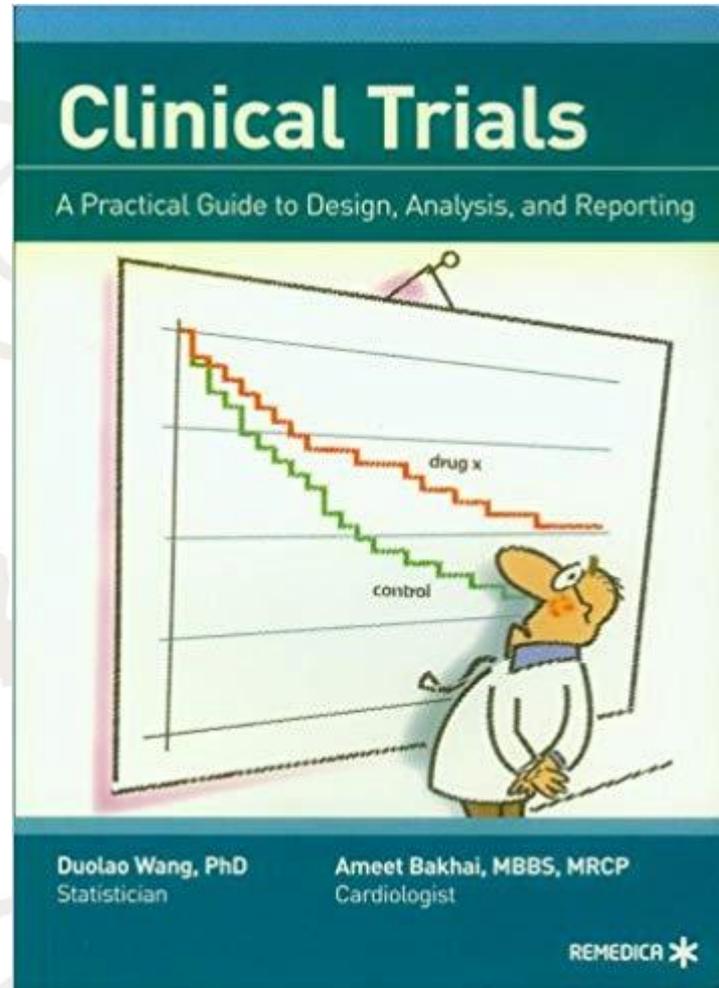
2020



# Sessão 5

## Estudos de intervenção

# Fonte adicional



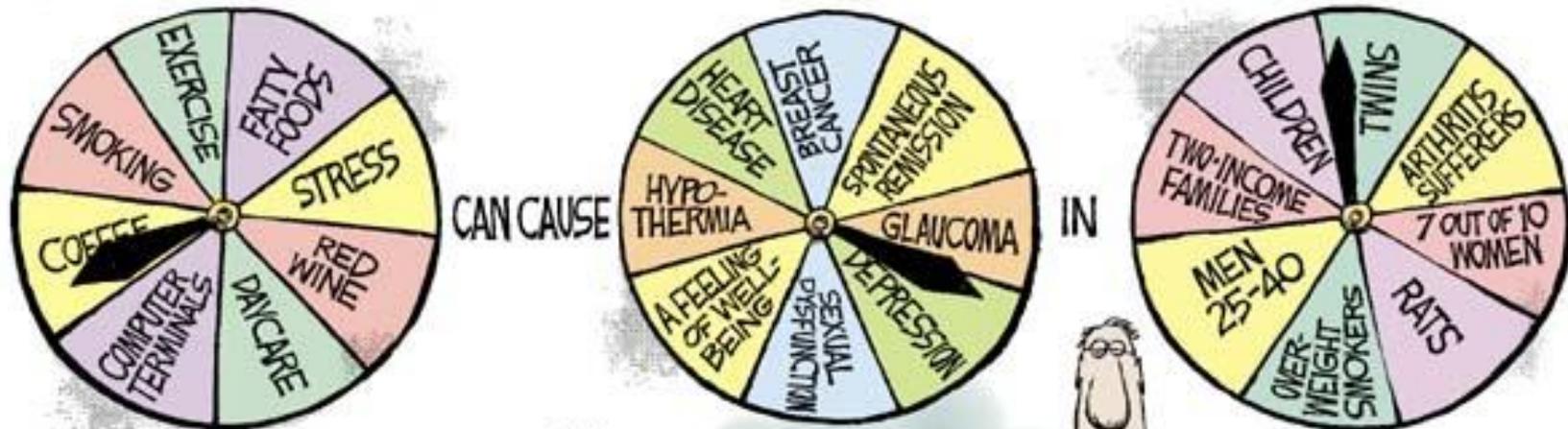
# Objetivo

- Ao final da apresentação os alunos devem ser capazes de compreender:
  - Porque os ensaios clínicos são considerados como evidência mais forte para intervenção.
  - Ensaios clínicos são complicados e de difícil condução.
  - Apesar de a estimativa de efeito da intervenção utilizar um modelo de causa relativamente simples, há diversas fontes de vieses.
  - Devem ser capazes de ler e interpretar um relatório de ensaio clínico.

# Today's Random Medical News

from the New England  
Journal of  
Panic-Inducing  
Gobbledygook

JAMES BEHMAN



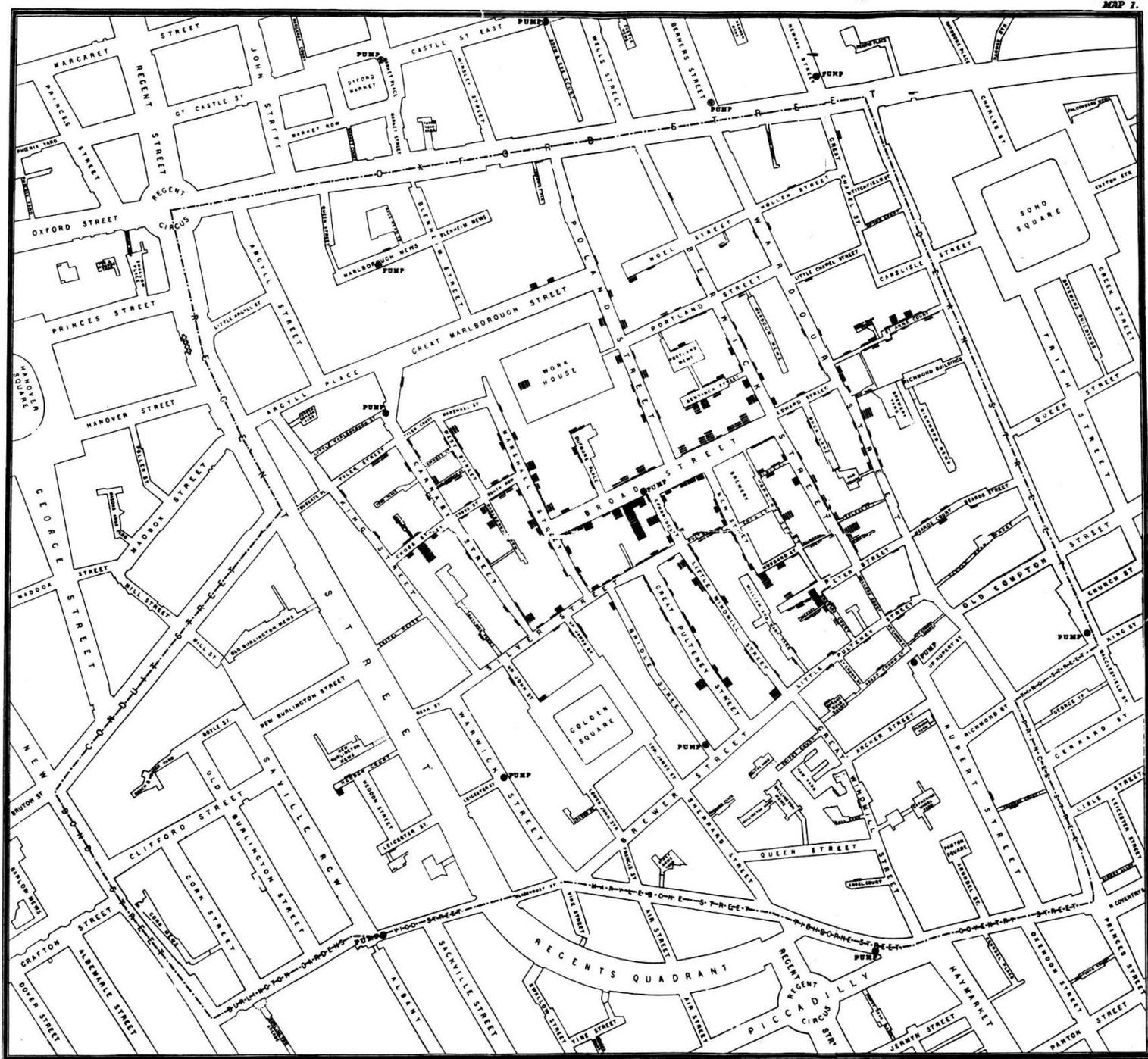
ACCORDING TO A  
REPORT RELEASED  
TODAY....

NEWS

# Pesquisa clínica em intervenção

- As duas grandes perguntas:
  - Essa intervenção trará benefício para o meu paciente?
  - Essa intervenção é segura o suficiente para o meu paciente utilizar?
- Como atribuir o efeito observado a intervenção de interesse?
  - Como ter certeza que o efeito não é devido a outro elemento que não a intervenção de interesse?

Mapa dos casos de Cólera em Londres em 1854 por John Snow

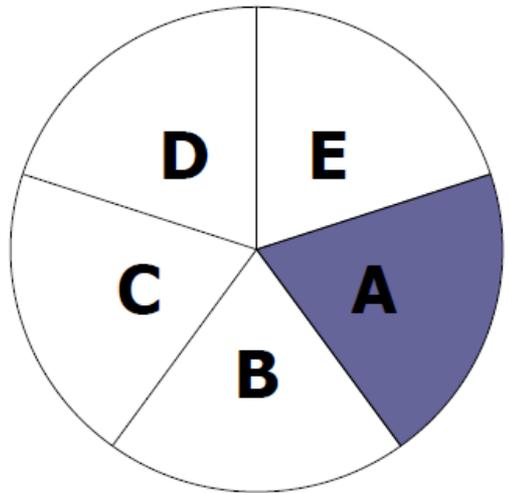


# Pesquisa clínica em intervenção

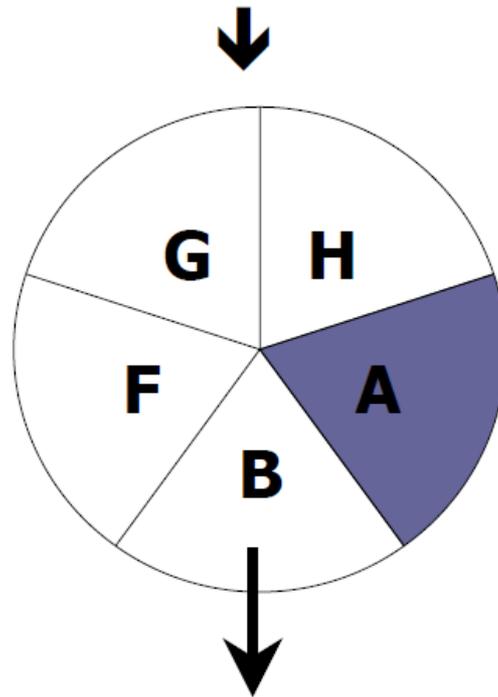
- Postulados de Henle-Koch (1882)
  - Agente presente em todos os casos (necessária)
  - O agente não deve ocorrer casualmente em outra doença (exclusividade).
  - Isolados de doentes e inoculados em suscetíveis deve causar a doença (determinismo).
- Doente → Cultura c/ agente → cobaia doente  
→ cultura c/ agente

# Pesquisa clínica em intervenção

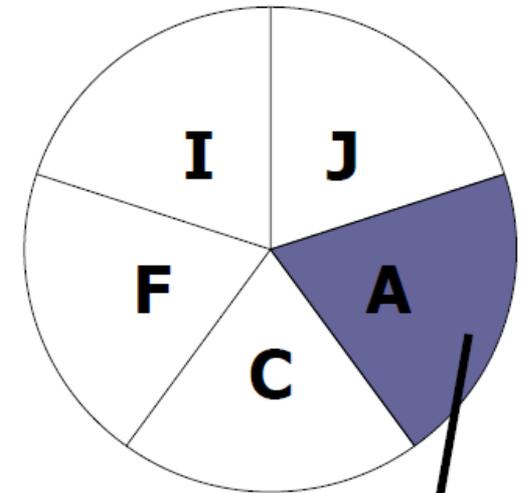
Modelo de causas suficiente e componente (Rothman)



**causa  
suficiente**



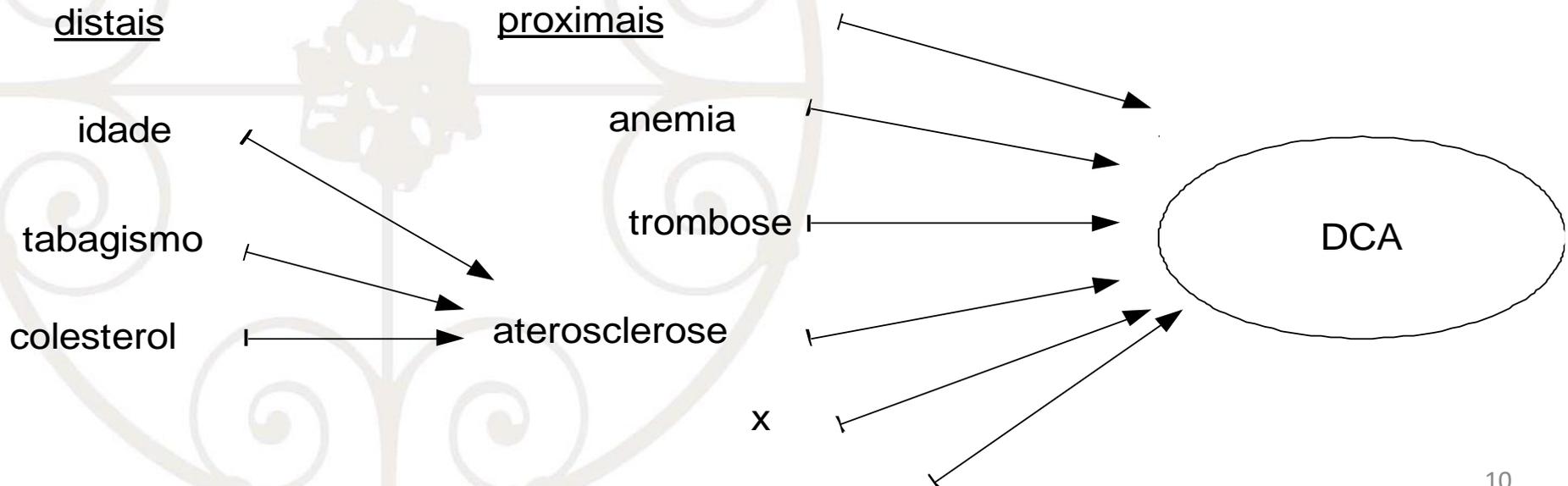
**causa  
componente**



**causa  
necessária**

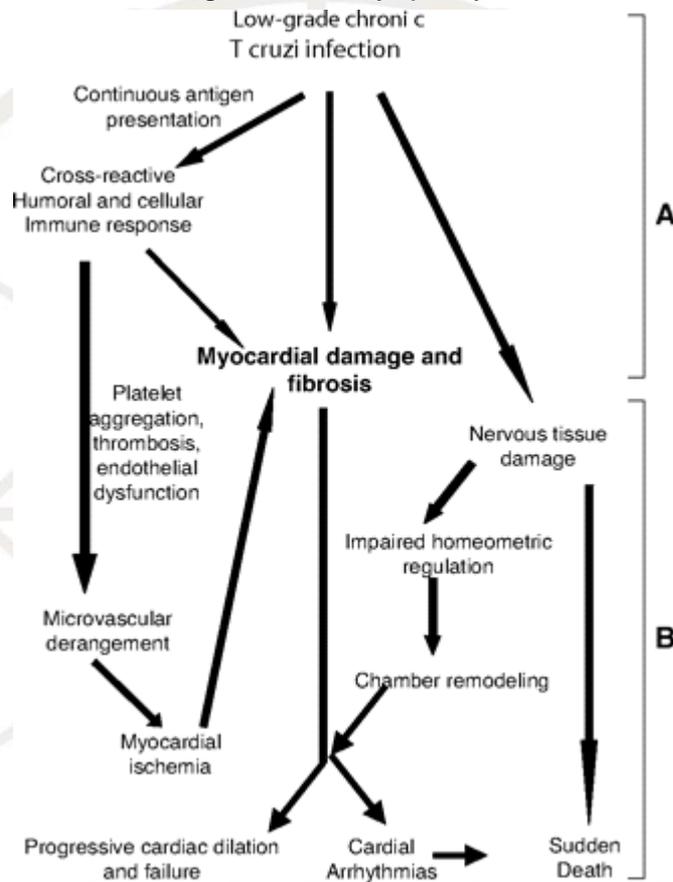
# Pesquisa clínica em intervenção

- Inferência causal
  - Como é possível atribuir uma observação de efeito a um determinado elemento causal?
  - Modelos causais são quase sempre complexos



# Pesquisa clínica em intervenção

Schematic view of main pathogenic mechanisms in chronic Chagas cardiomyopathy.



Marin-Neto. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease  
*Circulation*. 2007; 115: 1109-1123

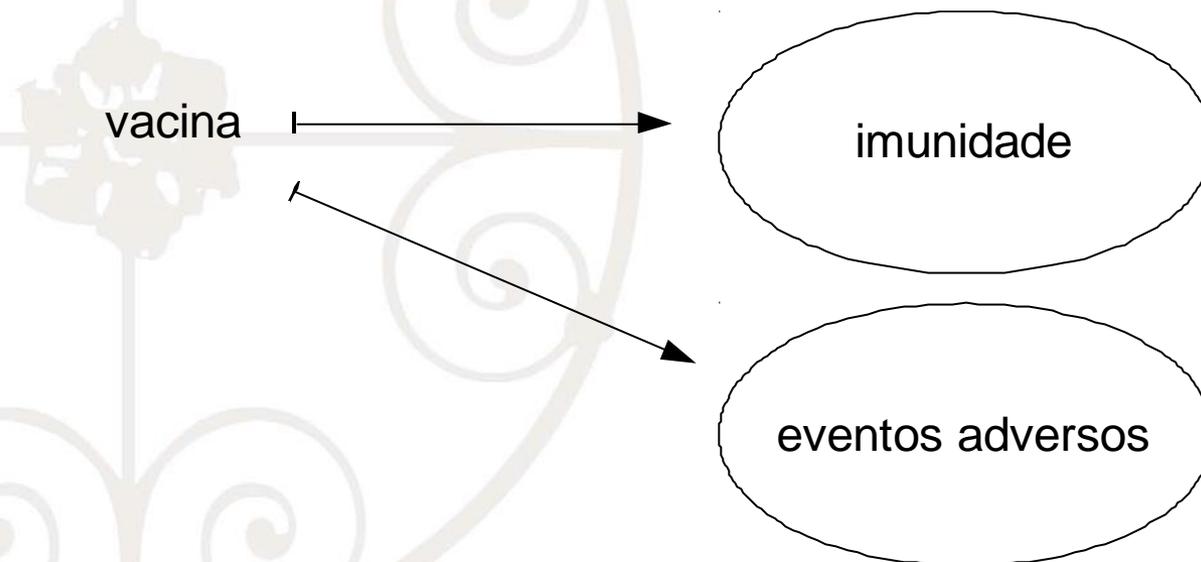
- Exemplo de modelo causal teórico:
  - O maior interesse é como as causas / determinantes entre si e com os desfechos de interesse.
  - O efeito independente de uma causa que pode sofrer intervenção geralmente é o objetivo da investigação.

# Pesquisa clínica em intervenção

- Modelo de desfecho potencial
  - “Que causa(s) tem esse efeito?” é diferentes de “que efeito(s) tem essa causa?”
  - O(s) efeito(s) de interesse pode(m) ocorrer ou não (óbvio).
  - A probabilidade de um sujeito receber ou não o tratamento independe da probabilidade de ter ou não o desfecho de interesse.
  - Assunção da unidade estável do valor do tratamento
    - O efeito será sempre o mesmo independente do mecanismo que atribui o tratamento.
  - Ausência de interferência entre as unidades
    - O efeito não é afetado pelo mecanismo que atribui o tratamento para outras unidades.

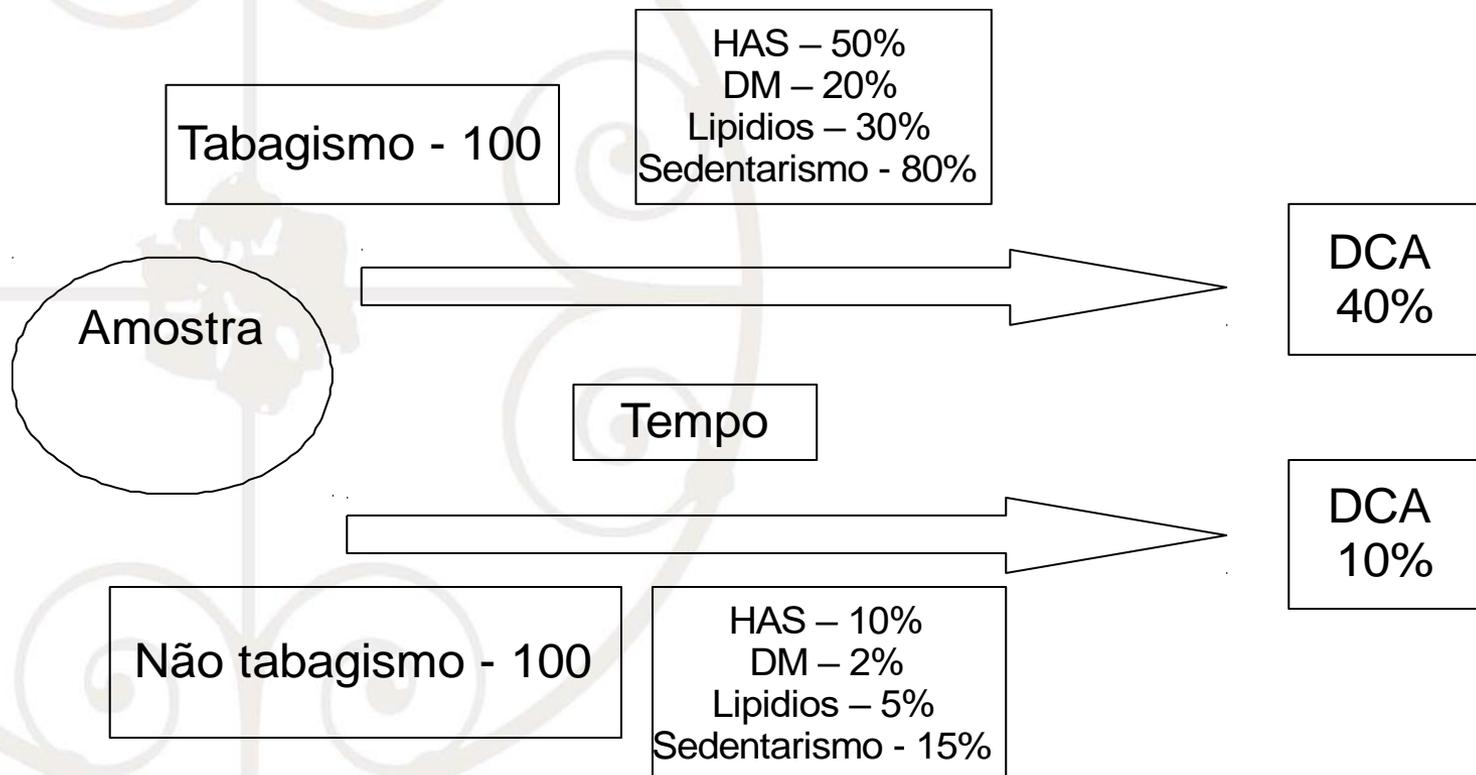
# Pesquisa clínica em intervenção

- Inferência causal
  - Modelo para intervenção (muito mais simples) –  
porque?



# Pesquisa clínica em intervenção

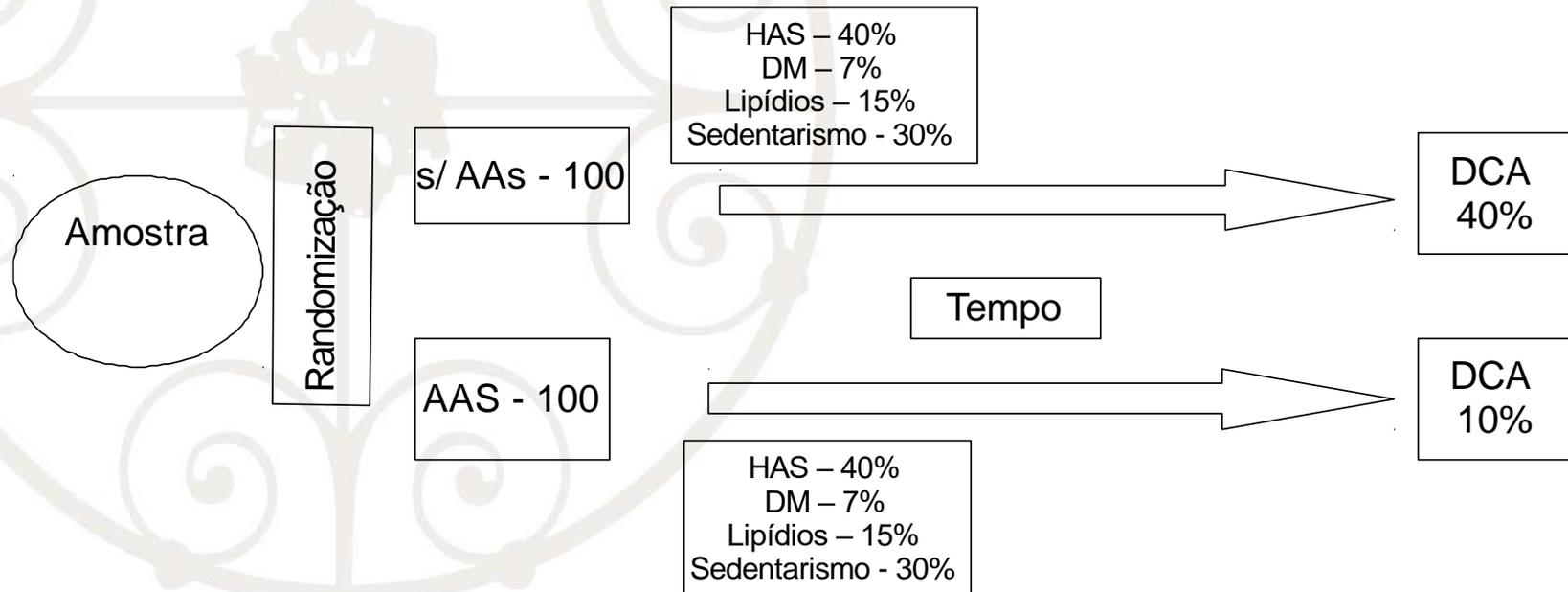
- Inferência causal
  - É possível separar o efeito do tabagismo?



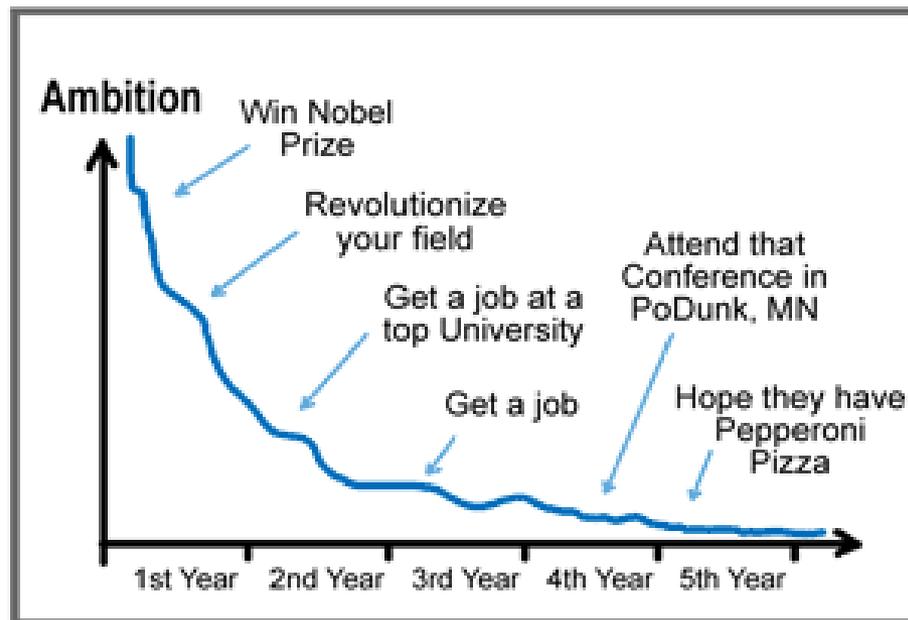
# Pesquisa clínica em intervenção

- Inferência causal

- A Randomização (se funcionar) torna os grupos comparáveis – Intercambialidade
- O que sobra de diferença entre os grupos é a intervenção a qual o efeito será atribuído



## YOUR LIFE AMBITION - What Happened??



JORGE CHAM © 2008

[WWW.PHDCOMICS.COM](http://WWW.PHDCOMICS.COM)

# Pesquisa clínica em intervenção

- Qual a diferença entre intervenção e observacional?
  - Objetivo é estudar o efeito do álcool na doença coronariana.
    - Se não for admissível o investigador administrar álcool para os voluntários, então o investigador seleciona os voluntários pelo fato de usarem ou não usarem álcool. (observacional)
  - Objetivo é comparar uma vacina nova com uma vacina já em uso.
    - Se a vacina nova já está em uso em uma cidade, e a velha ainda esta sendo usada em outra cidade, então o investigador seleciona as cidades. (quasi-experimento)

# Pesquisa clínica em intervenção

- Qual a diferença entre intervenção e observacional?
  - Objetivo é comparar uma vacina nova com uma vacina já em uso.
    - Se a vacina nova ainda não está em uso, e o pesquisador seleciona sujeitos que receberiam a vacina já em uso, então cabe ao pesquisador decidir quem irá receber a vacina nova e a vacina já em uso, depois que os sujeitos foram selecionados. (Ensaio Clínico)
  - Assim, poder-se-ia dizer que a principal diferença entre os seguimentos observacionais e os com intervenção é a alocação aleatória.

# Pesquisa clínica em intervenção

- Alocação aleatória
  - Um dos elementos chaves de todos os ensaios
  - Protege (parcialmente?) contra viéses de seleção e confusão.

# Pesquisa clínica em intervenção

- O que é alocação aleatória (randomização)?
  - A intervenção dada para um determinado paciente é escolhida ao acaso e por isso, a probabilidade é conhecida e proporcional - se houver duas possíveis intervenções a probabilidade é de 50% de receber uma intervenção e 50% sua alternativa.
- Alocação aleatória é considerada fundamental, por isso como a sequência foi gerada, como foi mascarada e como foi implementada deve ser bem descrita.

# Pesquisa clínica em intervenção

- Métodos
  - Simples
  - Blocos
  - Estratos
  - Minimização
  - Outros (não aleatórios)
    - Pareados (má ideia)
    - Sistemático
    - Conveniência

Mencione seu último  
Crescimento pessoal

A barriga

# Pesquisa clínica em intervenção

- Simples
  - Vantagem: é simples
  - Desvantagem: pode criar grupos desbalanceados se o recrutamento for interrompido ou se amostra for pequena

7 A  
5 B

13 A  
13 B

21 A  
13 B

ABAABABBA AABBBABBA ABABAAAAA ABBABABBBB ABABBBABABABAB

# Pesquisa clínica em intervenção

- Blocos
  - Vantagem: periodicamente força o balanço de número de alocações em cada braço do ensaio.
  - Desvantagem: Se os tamanhos dos blocos são conhecidos, ao final de cada bloco a alocação torna-se previsível
  - Solução e fazer com blocos de tamanhos variáveis e mascarar bem

Blocos	1				2				3				4				5				6			
Permutação	6				4				3				1				2				5			
Sujeitos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Tratamento	B	B	A	A	B	A	A	B	A	B	B	A	A	A	B	B	A	B	A	B	B	A	B	A

# Pesquisa clínica em intervenção

- Estratos

- Vantagem: balanceamento por blocos mais complexo. Tenta garantir o equilíbrio entre fatores predeterminados que poderiam influenciar o prognósticos dos voluntários
- Desvantagem: mesma da blocagem

Estrato	Atopia	Idade	Randomização
1	Positivo	<17	ABAB,BABA,AABB...
2	Positivo	>17	ABAB,BABA,AABB...
3	Negativo	<17	ABAB,BABA,AABB...
4	Negativo	>17	ABAB,BABA,AABB...

# Pesquisa clínica em intervenção

- Minimização (adaptativa)
  - Vantagem e desvantagem iguais estratificada. Mais fácil de implementar se por central telefônica ou email/portal em ensaios muito grandes.

Fator	Nível	A	B	Total
Centro	1	19	18	37
	2	20	21	41
	3	11	11	22
Atopia	Positivo	22	21	43
	Negativo	28	29	57
Idade	<17	25	26	51
	>17	25	24	49

Próximo paciente é do centro 1, atopia positivo e 15 anos

$$\text{Soma para A} = 19 + 22 + 25 = 66$$

$$\text{Soma para B} = 18 + 21 + 26 = 65$$





**Deciphering the allocation concealment scheme**

# Pesquisa clínica em intervenção

- O que é “concealment”?
  - É o mascaramento da sequência aleatória gerada para os profissionais envolvidos – principalmente para o recrutador e para o dispensador das medicações – de tal forma que a imprevisibilidade da sequência seja preservada.
  - Manter a imprevisibilidade da sequência:
    - “... espera a próxima randomização pra você receber o tratamento novo ...”

# Pesquisa clínica em intervenção

- Mascaramento (“concealment”)
  - Para manter a imprevisibilidade da sequência
    - A pessoa que gera a sequência não deve recrutar
  - Métodos descritos para mascaramento
    - Envelopes lacrados sequencialmente numerados (SNOSE)
    - Frascos sequencialmente numerados
    - Controle da farmácia.
    - Alocação aleatória central.



@QUADRINHORAMA + @DRAGOEDESGARAGEM

# Pesquisa clínica em intervenção

- Seguimento
  - Em ensaios, o seguimento é necessariamente ativo, com visitas agendadas para observações e mensurações de eventos de interesse nos tempos previamente especificados

# Pesquisa clínica em intervenção

**TABLE 11.1 STAGES IN TESTING NEW THERAPIES**

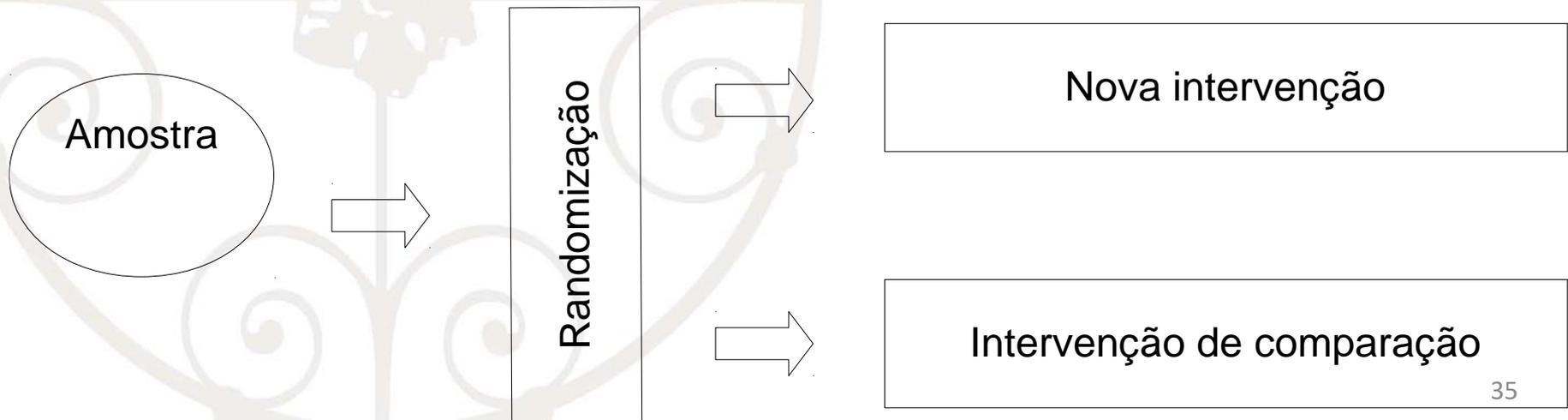
<i>Preclinical</i>	Studies in cell cultures, tissues, and animals
<i>Phase I</i>	Unblinded, uncontrolled studies in a few volunteers to test safety
<i>Phase II</i>	Relatively small randomized or time series trials to test tolerability and different intensity or dose of the intervention on biomarkers or clinical outcomes
<i>Phase III</i>	Relatively large randomized blinded trials to test conclusively the effect of the therapy on clinical outcomes and adverse events
<i>Phase IV</i>	Large trials or observational studies conducted after the therapy has been approved by the FDA to assess the rate of uncommon serious side effects and evaluate additional therapeutic uses

# Pesquisa clínica em intervenção

- Tipos de ensaios clínicos
  - **Superioridade ou paralelo**
  - Delineamentos alternativos
    - Cross-over
    - Fatorial
    - Equivalência
    - Não inferioridade
    - Conglomerado (cluster)

# Pesquisa clínica em intervenção

- Uma vacina (intervenção) concorrente será desenvolvida com a expectativa de maior eficácia
  - Delineamento de superioridade ou grupos em paralelo ou ensaio clínico randomizado
  - Dois ou mais grupos são seguidos ao longo do tempo e comparam-se os desfechos para indicar qual grupo teve uma performance superior



# Pesquisa clínica em intervenção

- Ensaio paralelo ou de superioridade
  - Maior vantagem é a simplicidade do delineamento e a estratégia de análise “straightforward”
  - A interpretação dos resultados é a mais intuitiva de todas
  - Comparando com outros delineamentos geralmente necessitam de tamanho amostral maior e conseqüentemente mais caros e trabalhosos





Cego, duplo cego e mascaramento... o que é isso?

Mascaramento (“masking”) e cegamento (“blinding”) é a mesma coisa?

# Pesquisa clínica em intervenção

- Se a intervenção for uma cirurgia no olho e os desfecho for cegueira ....
  - Pacientes estavam cegos ...
  - Médicos que avaliaram a cegueira ficaram cegos...
  - Os termos são equivalentes apesar de não apresentarem boas conotações para representar o que seria desconhecido (o grupo alocado).
- Não cego, Cego (simples), Duplo cego, Triplo Cego
- Importante é dizer quem estava cego e se o cegamento deu certo ao final (“Blinding Index”)
- O tipo e quem é cego dependerá do desfecho e das intervenções.

# Pesquisa clínica em intervenção

- Cegos ou mascaramentos (são diferentes do “concealment”)
  - Aberto ou não cego (*open label*)
  - Cego simples
    - Geralmente o cego é o voluntário (intervenção cirúrgica)
  - Duplo cego
    - Nem o paciente nem o investigador que mede o desfecho conhece a alocação
  - Triplo cego
    - Além do voluntário e do profissional que mede o desfecho, geralmente os coordenadores, ou pesquisador principal, os comitês, ou principalmente os analistas dos dados não sabem que grupo toma qual intervenção.

# Pesquisa clínica em intervenção

- Estratégias para mascaramento
  - Rotulo da pesquisa, no frasco da pesquisa, com tratamento numerado. Cada numero corresponderia a um voluntário. A lista que liga os números às intervenções está de posse apenas de uma pessoa.
  - Em ensaios muito grandes, numerar com rótulos diferentes com números únicos para cada voluntário pode não ser factível. Vacina 1 nos frascos A,B,D e G e Vacina 2 nos frascos C, E, F e H. Dando a impressão que há 8 vacinas sendo testadas
  - É necessário ter estratégias de desmascarar sem quebra todos os códigos, principalmente para segurança. (Uma das intervenções possui um antídoto para reações adversas)
  - As vezes um paciente necessita emprestar um tratamento do outro - que triste
- O mascaramento serve para minimizar o viés de informação – quando os sujeitos sabem a intervenção tendem a registrar melhores desfechos para a intervenção nova.

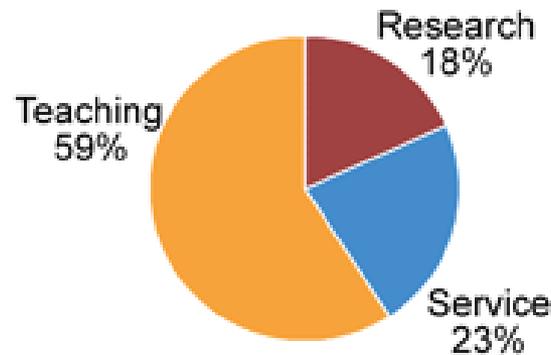
# Pesquisa clínica em intervenção

- Exemplos de mascaramento
  - “...in a double-blind, placebo-controlled manner...Neither the patients nor doctors could distinguish the placebo from sibutramine capsules. The taste of the capsules was identical provided they were swallowed whole as instructed...Results of biochemical analyses were completed before the randomisation code was broken at the end of the completed trial.”
  - “The study was double-blinded—that is, neither the women nor the study staff, including the biostatisticians at Family Health International, knew which group was using the nonoxynol 9 film. The nonoxynol 9 film contained...The placebo film contained...The films were identical in appearance, packaging, and labeling.”



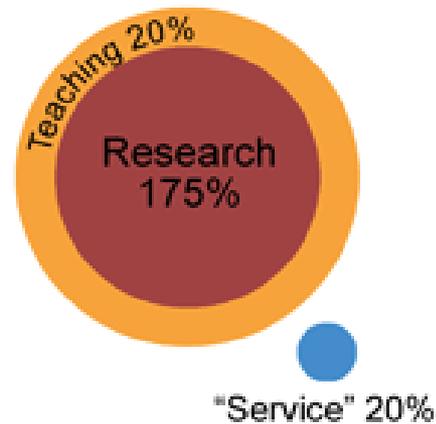
## HOW PROFESSORS SPEND THEIR TIME

How they actually spend their time:



Source: Higher Education Research Institute Survey (1999)

How departments expect them to spend their time:



How Professors would like to spend their time:

Don't tell me what to do

WWW.PHDCOMICS.COM

# Pesquisa clínica em intervenção

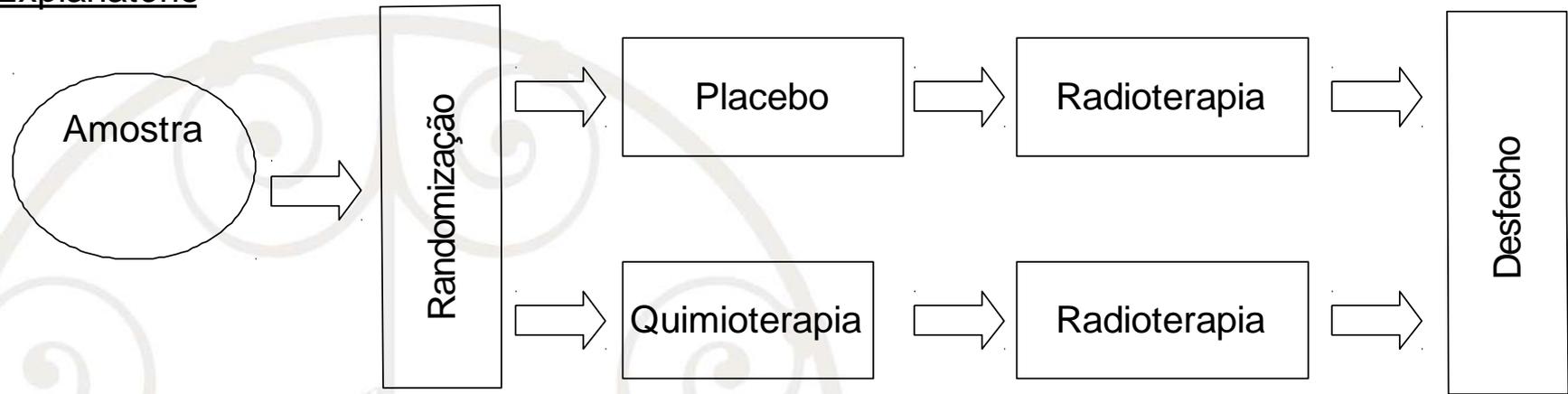
- Coronary-Artery Bypass Surgery in stable angina pectoris: survival at two years. European Coronary Surgery Study Group. Lancet 313, 8122: 889-893, 1979.
  - 768 homens < 65 anos, com angina e >50% obstrução em >1 coronária
  - 373 alocados para cirurgia: 26 não foram operados
  - 395 para tratamento clínico: 50 operados
  - Análise segundo alocação: sem diferença na sobrevida após 2 anos.

# Pesquisa clínica em intervenção

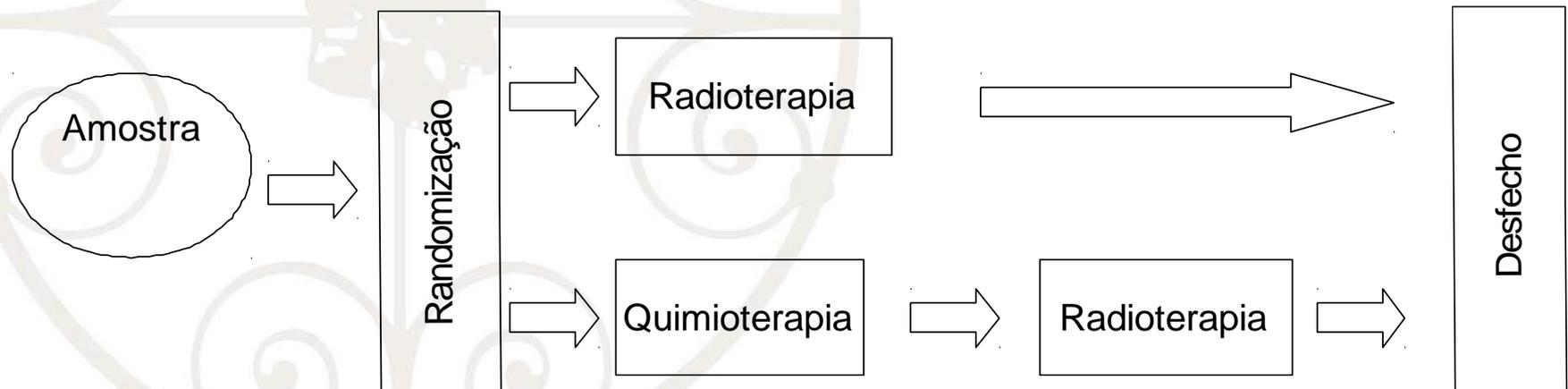
- Explanatório
  - Entender precisamente os efeitos de dois tratamentos alternativos, quando administrados sob condições ideais – uma intenção de estabelecer uma base científica rigorosa para cada intervenção terapêutica
  - Registro: um novo medicamento, as principais agências regulamentadoras exigem dos laboratórios fabricantes a prova de sua eficácia em apenas dois ensaios clínicos de modelo explanatório.
- Pragmático
  - Conduzidos em condições menos rígidas, mais próximas àquelas encontradas na prática, com o objetivo de estabelecer uma base científica adequada para tomada de decisão.

# Pesquisa clínica em intervenção

## Explanatório



## Pragmático



CIENTIRINHAS #113



ENGLISH VERSION:  
COMICORAMA.TUMBLR.COM



# Pesquisa clínica em intervenção

- Estratégias de análise
  - Todos os randomizados (não necessariamente seguidos)
    - Intenção de tratamento
    - *Intention to treat; analysis-as-randomized*
  - Por protocolo
    - Conjunto que aderiu ao protocolo, ou segundo intervenção recebida, sem desvios do protocolo
    - *Treatment received method; per protocol analysis*

# Pesquisa clínica em intervenção

- Por intenção de tratamento
  - Preserva grupos segundo randomização mesmo sem intervenção ou desfecho;
  - Considera que desistência é um dos desfechos do estudo;
  - Considera que análise que não contabiliza indivíduos segundo os grupos em que foram randomizados pode introduzir viés
  - É o método mais recomendado de modo geral
  - Imposição na abordagem pragmática

# Pesquisa clínica em intervenção

- Por intenção de tratamento
  - Análise de toda a coorte pode implicar em viés de classificação:
    - intervenção diferente da alocação. (expostos analisados como não expostos e vice-versa)
    - opção por viés de informação sobre viés de seleção e confundimento.

# Pesquisa clínica em intervenção

- Exemplos de por intenção de tratamento:
  - “.... we have calculated the estimates of risk reductions (i.e. *including non-compliers*) which will be detectable ...
  - ...These calculations are based on a constant proportional risk reduction and a Mantel-Haenszel test on an *intention-to-treat* viewpoint.....
  - “ ... we propose to include an additional 1,000 patients if feasible, to protect against unexpectedly lower event rates, *compliance* or other reasons that may reduce study power.”

# Pesquisa clínica em intervenção

- Por protocolo
  - Constitui análise complementar necessária nos ensaios explanatórios
  - Grau de adesão suficiente é pré-especificada,
  - ausência de violações graves do protocolo, principalmente elegibilidade (definição em protocolo).
  - disponibilidade de medidas das variáveis primárias;
  - Desconsidera randomização, ficando sujeito a confundimento e viés de seleção
  - Potencial para viés de seleção (seletividade): adesão ao protocolo pode estar relacionada ao desfecho ou à intervenção.

# Pesquisa clínica em intervenção

- Por intenção de tratamento vs Por protocolo
  - A intenção de tratamento é uma tentativa de ser mais pragmática, privilegia a manutenção da alocação (aleatória) inicial, assim tentando evitar a confusão, e a seletividade.
  - A análise por protocolo é mais explanatória, privilegia mais as informações disponíveis evitando os erros de informações, mas pode quebrar alocação inicial tornando-se mais suscetível à confusão e seletividade.
  - O melhor cenário é quando ambas abordagens dão resultados muito semelhantes.

# Pesquisa clínica em intervenção

**Table 1 Intention-to-Treat and Efficacy Subset Analysis of the Effect of Tacrine Versus Placebo on the ADAS-C Subscale Scores**

<u>Dose</u>	<u>Intention-to-Treat</u>				<u>Efficacy Subset</u>			
	<u>n</u>	<u>Difference</u>	<u>95%CI</u>	<u>P &lt;</u>	<u>n</u>	<u>Difference</u>	<u>95%CI</u>	<u>P &lt;</u>
Placebo	173				110			
80mg/ day	54	-1.37	-3.5, 0.7	0.20	27	-2.33	-5.1, 0.5	0.11
120mg/ day	163	-1.99	-3.5, -0.5	0.008	54	-1.77	-4.0, 0.4	0.12
160mg/ day	222	-2.18	-3.5, -0.8	0.002	62	-5.31	-7.4, -3.2	0.001
Trend	612			0.004	253			0.001

Note: The mean difference between each dose group and placebo is presented along with ANOVA *p-values* for each dose-placebo contrast and the overall test of dosage trend

# Pesquisa clínica em intervenção

- Tópicos não abordados
  - Análise interina/intermediária
  - Formas de apresentação de resultados
  - Interpretação de medidas de frequência e efeito
  - Diferenças entre erro aleatório e sistemático e fontes de imprecisão; tamanho amostral mínimo
  - Eventos adversos em ensaios e fundamentos de farmacovigilância

# CIENTIRINHAS #144



ENGLISH VERSION:  
COMICORAMA.TUMBLR.COM



@QUADRINHORAMA + @DRAGOESEDEGARAGEM



fim

