



INSTITUTO DE SAÚDE
COLETIVA DA UFF

MIEB Departamento de
Epidemiologia e
Bioestatística



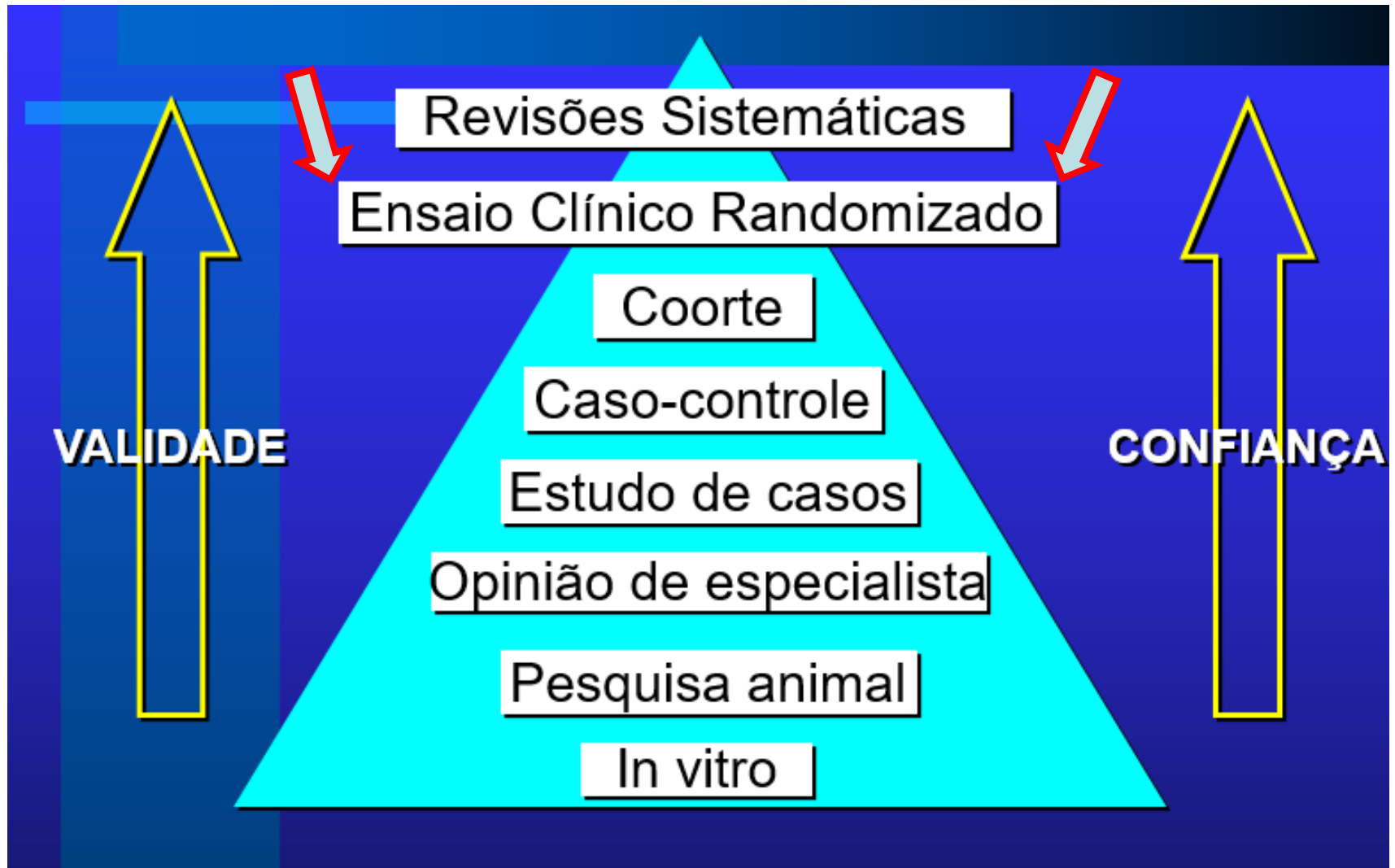
Estudos de Intervenção - I

2019

Tipos de estudo epidemiológico (adaptado de Almeida Filho, 2003)

<u>Investigador</u>	<u>Temporalidade</u>	<u>População</u>	<u>Tipo de estudo</u>
Observacional	Transversal	Individual	Estudo transversal
		Agregado	Estudo ecológico
	Longitudinal	Individual	Estudo de coorte Estudo caso-control
		Agregado	Série temporal (ecológico)
Experimental (ou Intervenção)	Longitudinal	Individual	Ensaio clínico
		Agregado	Ensaio comunitário

Hierarquia da Evidência



Estudos de Intervenção (Experimentais) Ensaio (trial) Clínicos Randomizados

- ★ O investigador manipula o fator de exposição
- ★ Os indivíduos são alocados de forma aleatória:
 - ★ grupo exposto
(a um fator de proteção ou tratamento)
 - ★ grupo controle
(placebo ou tratamento convencional)

Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh



Melissa A. Rolfes^{a,b,*}, Doli Goswami^c, Amina Tahia Sharmeen^c, Sultana Yeasmin^c, Nasrin Parvin^c, Kamrun Nahar^c, Mustafizur Rahman^c, Marion Barends^c, Dilruba Ahmed^c, Mohammed Ziaur Rahman^c, Joseph Bresee^b, Stephen Luby^d, Lawrence H. Moulton^e, Mathuram Santosham^e, Alicia M. Fry^b, W. Abdullah Brooks^{c,e,**}

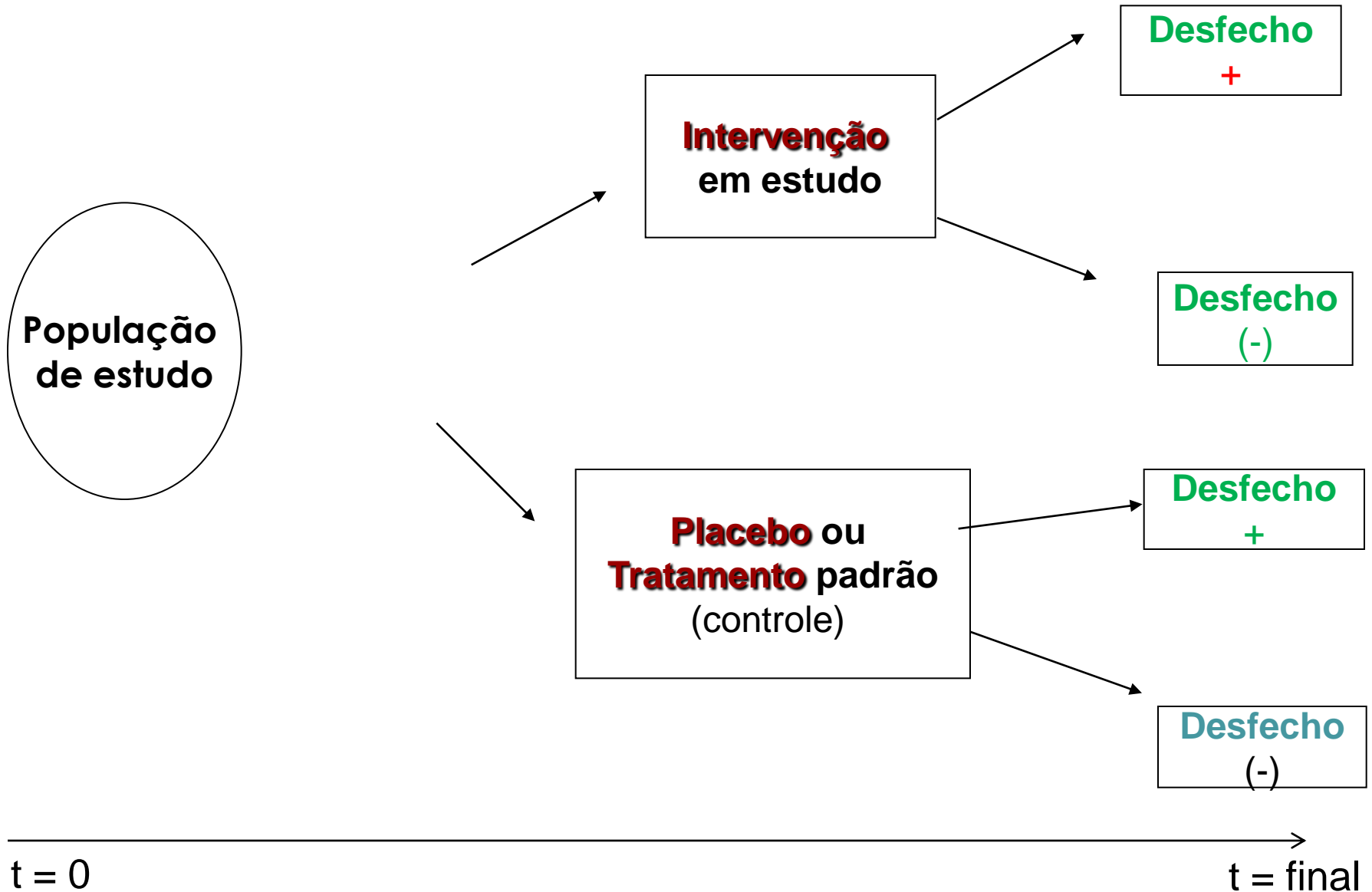
- **Objetivo:**

Estimar a **eficácia da vacina** IIV3 em crianças de 6-23 meses de idade vivendo em Dhaka, Bangladesh.

Justificativa

- ★ Crianças <2 anos têm maior risco de complicações severas da influenza, que podem resultar em altas taxas de hospitalização e de mortalidade
- ★ O “Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization” da OMS identificou crianças <2 anos como grupo prioritário para receber a vacina de influenza sazonal
- ★ A vacina trivalente inativada de influenza (IIV3) é préqualificada pela OMS e é indicada para crianças a partir dos 6 meses de idade
- ★ No entanto, a eficácia da IIV3 em casos de influenza confirmados laboratorialmente nesse grupo etário foi inconsistente (3 ECRs – EUA, Finlândia e África do Sul)
- ★ Apenas um ECR incluiu crianças de ambientes menos desenvolvidos (África do Sul)
- ★ Nenhum ECR de IIV3 foi publicado em local tropical ou subtropical onde a influenza tende a ser sazonal, mas também pode ser irregular ou ocorrer durante o ano todo

Ensaio clínico: diagrama



População de estudo

População
de estudo

- **Eligibilidade** – aplicação dos critérios de **inclusão e exclusão**
- Critérios de inclusão:
 - Restritos: alta validade interna
 - Amplos: alta validade externa



Método - Participantes

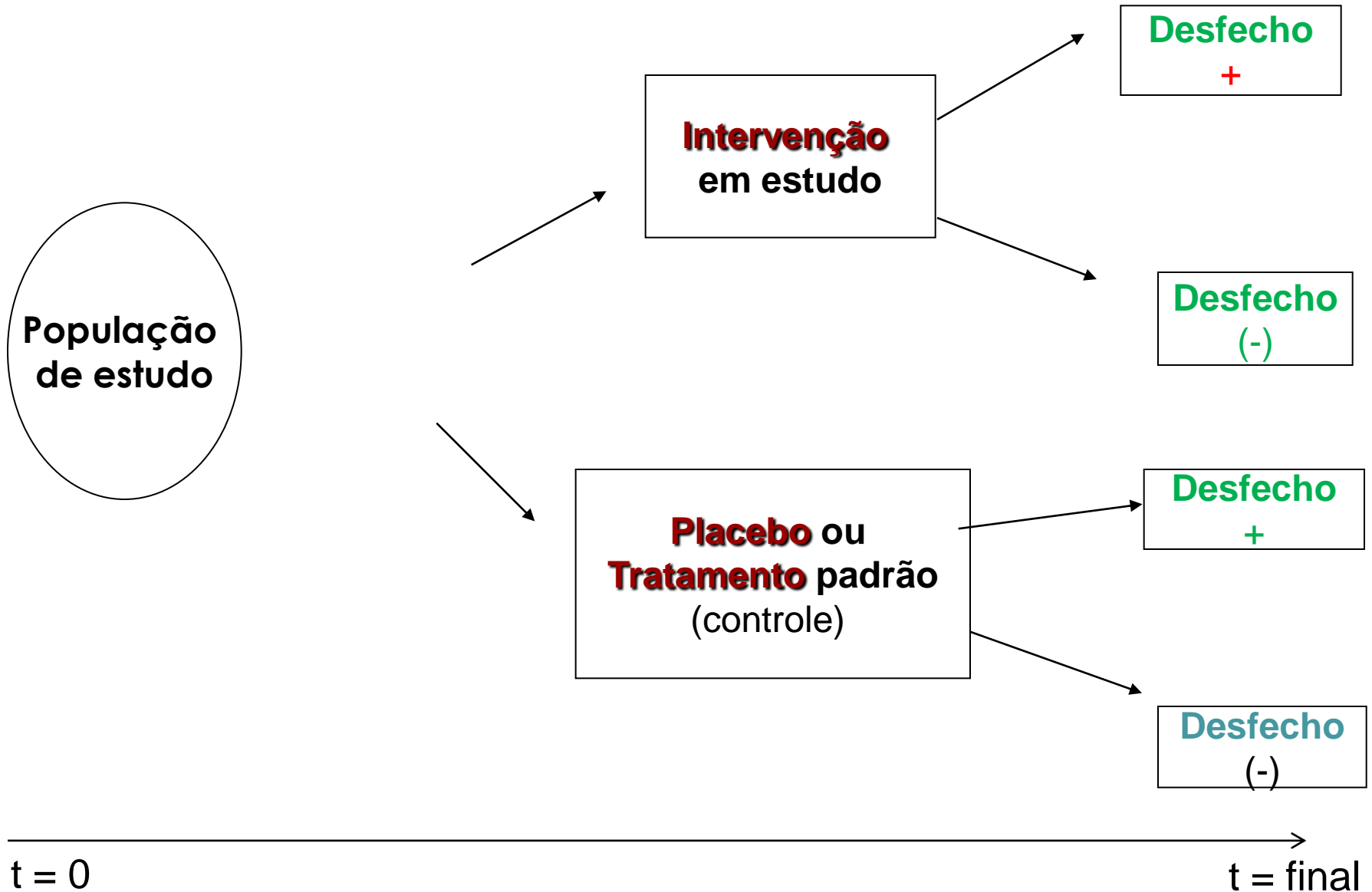
4081 children were enrolled

We recruited **healthy children, aged 6–23 months**, from the Kamalapur community, Bangladesh, to participate in a multiyear, parallel, double-blind randomized controlled vaccination trial (NCT01319955, www.clinicaltrials.gov).

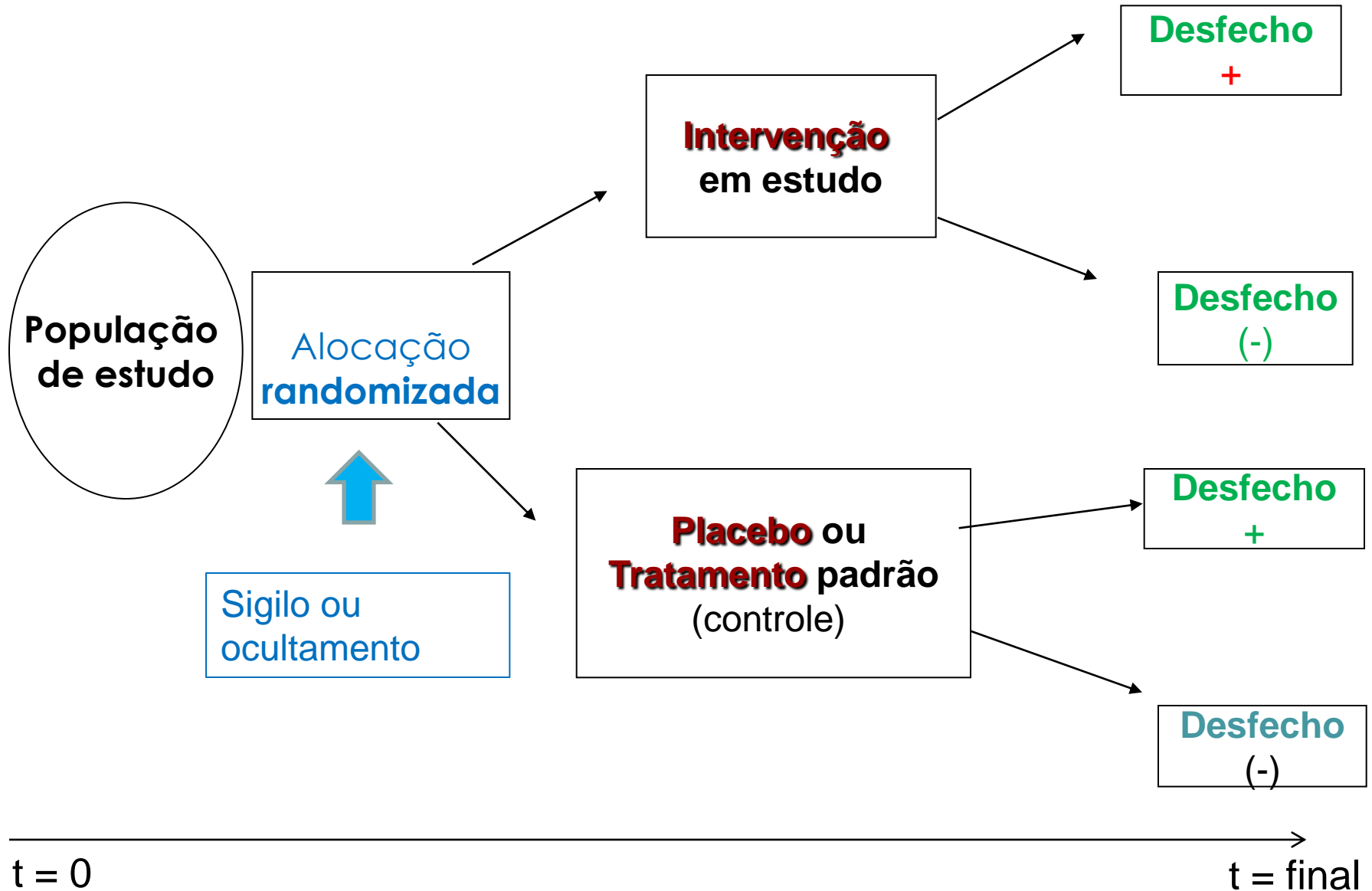
Critérios de
elegibilidade

To recruit children into the trial, field research assistants visited households enrolled in the ongoing surveillance activities [7–9] and described the trial to parents. Children, aged 6–23 months, were brought to the study clinic in Kamalapur for eligibility screening. Children were excluded if they had chronic disease (cardiac, respiratory, or neurologic), had a family history of confirmed or suspected tuberculosis, had severe malnutrition requiring hospitalization, had an egg allergy, required hospitalization for any reason, or were currently enrolled in another clinical trial. Clinic staff sought informed consent from parents/guardians for eligible children after describing the nature and consequences of the trial, and, then afterwards, enrolled, randomized, and vaccinated consented children at the same visit. Children with a current acute illness were asked to return seven days later for re-evaluation and vaccination. Only one child per household was enrolled. Children were eligible to enroll in more than one season if they continued to meet eligibility criteria at the time of vaccination for subsequent seasons.

Ensaio clínico: diagrama



Ensaio clínico: diagrama



Randomização

- É a alocação aleatória dos indivíduos aos grupos de comparação, geralmente realizada através de uma tabela de números aleatórios.
- Garante a comparabilidade dos grupos – todos os indivíduos têm a mesma probabilidade de estar no grupo exposto ao fator profilático ou terapêutico em teste ou ao grupo controle.
- Garante a seleção não enviesada dos participantes – não há auto-seleção nem interferência do investigador

Randomização

- O sucesso depende de:
 - ***Geração adequada de uma sequência imprevisível*** (porém reprodutível)
 - ***Alocação oculta*** - participantes e equipe não devem saber a que tratamento a próxima pessoa será alocada
 - ***Tamanho da amostra*** - caso o tamanho da amostra seja insuficiente, os grupos podem não ficar comparáveis, sendo necessário controlar fatores de confundimento

Randomização – geração de sequência imprevisível

Children were randomized 1:1 to receive trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) or inactivated polio vaccine (IPV) using permuted random blocks of size two to eight. Vaccine allocations were assigned to sequential numbers using random number tables. The sequential numbers were printed on opaque labels that were placed on pre-filled vaccine syringes by the study data management team who were not directly involved in vaccination and post-vaccine evaluation process. Labels concealed the volume of vaccine in each syringe. The vaccinators were not involved in any level of participant follow-up or clinical care. Randomization occurred during a child's first season of enrollment and vaccine assignment remained the same for all subsequent seasons of enrollment.

Randomização - Alocação oculta

- O ocultamento do processo de randomização é importante para evitar manipulações da alocação que podem comprometer a comparabilidade dos grupos.
- Num ensaio clínico bem conduzido, a decisão de incluir ou não um paciente no estudo deve anteceder a sua randomização.

Consequências da *ausência* de *alocação oculta*

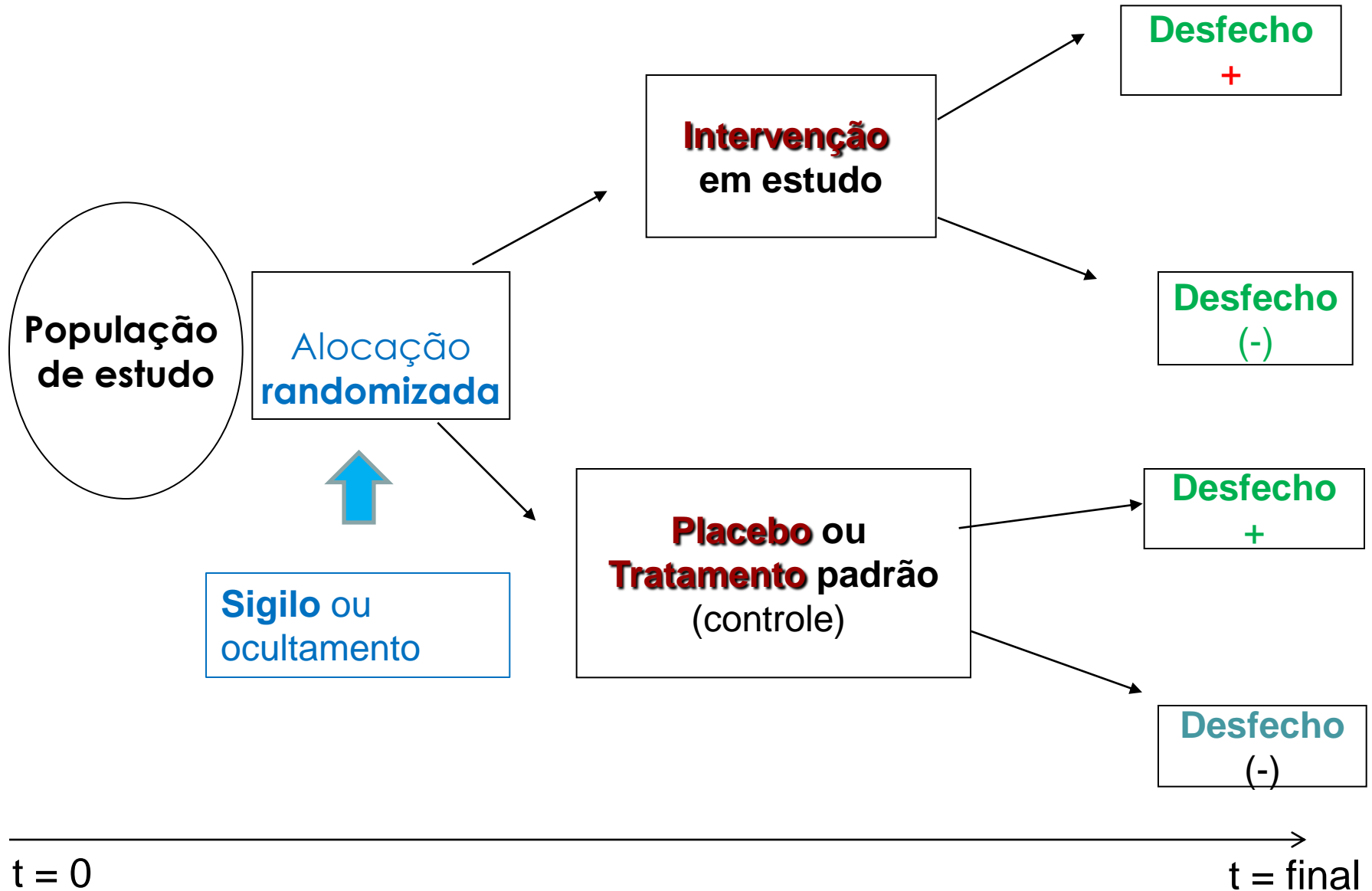


Estudos com proteção inadequada contra desvendamento apresentaram resultados favoráveis 30% a 40% maiores do que ensaios com esquemas adequados

Houve sigilo na randomização (alocação oculta)?

The sequential numbers were printed on opaque labels that were placed on pre-filled vaccine syringes by the study data **management team who were not directly involved** in vaccination and post-vaccine evaluation process.

Ensaio clínico: diagrama



Tamanho da amostra

The trial was designed to randomize 3410 children and was powered to detect a 10% VE against clinical pneumonia (to be presented elsewhere) and was based on the assumptions of 5% type I error, 20% type II error, and 15% participant attrition. This sample size was determined to be sufficient for >80% statistical power to detect a VE against laboratory-confirmed influenza of 34%, assuming a 10% attack rate.



Conferindo a randomização nos resultados

Selected baseline characteristics were similar between the vaccine arms

Table 1

Baseline characteristics of children participating in a trial of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) in Dhaka, Bangladesh, 2010–2014.

	IIV3 N = 2,576	IPV N = 2,593
Year, n (column %)		
2010	635 (25)	635 (24)
2011	713 (28)	712 (27)
2012	625 (24)	642 (25)
2013	603 (23)	604 (23)
Age, n (column %)		
6–11 months	767 (30)	786 (30)
12–17 months	870 (34)	847 (33)
18–23 months	939 (36)	960 (37)
Males, n (column %)	1,273 (49)	1,280 (49)
Weight-for-age z-scores		
Median z-score [IQR]	–1.4 [–2.1, –0.6]	–1.4 [–2.1, –0.7]
Normal (z-scores > –2), n (column %)	1,867 (72)	1,861 (72)
Moderate undernutrition (–3 < z-scores < –2)	547 (21)	570 (22)
Severe undernutrition (z-scores < –3)	162 (6)	162 (6)
Non-influenza childhood vaccines, n (column %) ^a		
Fully vaccinated	63 (2)	71 (3)
Partially vaccinated	2,484 (97)	2,498 (96)
Not vaccinated	22 (1)	21 (1)

IIV3: Trivalent Inactivated Influenza Vaccine; IPV: Inactivated Polio Vaccine; IQR: interquartile range.

Exposição → Intervenção / Controle

- O investigador “manipula” o fator de exposição, mas.... os indivíduos são alocados de forma aleatória
- Grupo exposto (grupo tratamento)
 - Tratamento em estudo* – medicamento, cirurgia, psicoterapia, nova dosagem, etc
 - Profilaxia* – vacina, atividade física
- Grupo não-exposto (ou grupo controle)
 - Tratamento padrão, conservador, placebo

Intervenção

- Trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3)

Children received two pediatric doses of vaccine, one month apart, and were followed for one year for febrile and respiratory illness.

Controle

- Inactivated polio vaccine (IPV)

Children received two pediatric doses of vaccine, one month apart, and were followed for one year for febrile and respiratory illness.

Desfecho

- **Desfecho primário** – evento mais importante sobre o qual o investigador quer intervir
- Desfechos secundários – outros eventos que podem ser modificados pela intervenção
- Efeitos adversos – eventos desfavoráveis causados pelos tratamentos em comparação
- Importante: os desfechos devem ser definidos *a priori*

Desfecho

The primary outcome of the influenza component of the trial was laboratory-confirmed influenza. Influenza, including influenza subtypes A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and B, was detected in nasopharyngeal wash specimens, using RT-PCR assays conducted in the Virology Laboratory at icddr,b in Dhaka. Clinical pneumonia, with or without wheeze, was defined as age-specific tachypnea (≥ 50 breaths/min for children 6–11 months and ≥ 40 breaths/min for children 12–23 months) and crepitations on auscultation, as assessed by the trained medical doctor.

Adverse events were solicited during home visits and at any visit to the study clinic within seven days following a vaccine dose. Solicited symptoms that included one major or two minor signs of illness were referred to the clinic for further evaluation. The frequency of clinic referrals and any clinic visit that occurred within seven days post-vaccination were compared by vaccine arm. Serious adverse events, defined as any clinical event that resulted in death, hospitalization, recovery with a disability, or was associated with convulsions, were assessed during the seven days post-vaccination and throughout follow-up.

Mascaramento / Cegamento (blinding)

- A *verificação do defecho* deve ser cegada (ou mascarada), para não influenciar o indivíduo, os profissionais examinadores, o avaliador:
 - Procedimento simples (só o paciente)
 - Procedimento duplo cego (paciente e equipe de campo)
 - Procedimento triplo cego (paciente, equipe de campo e responsável pela análise dos dados)

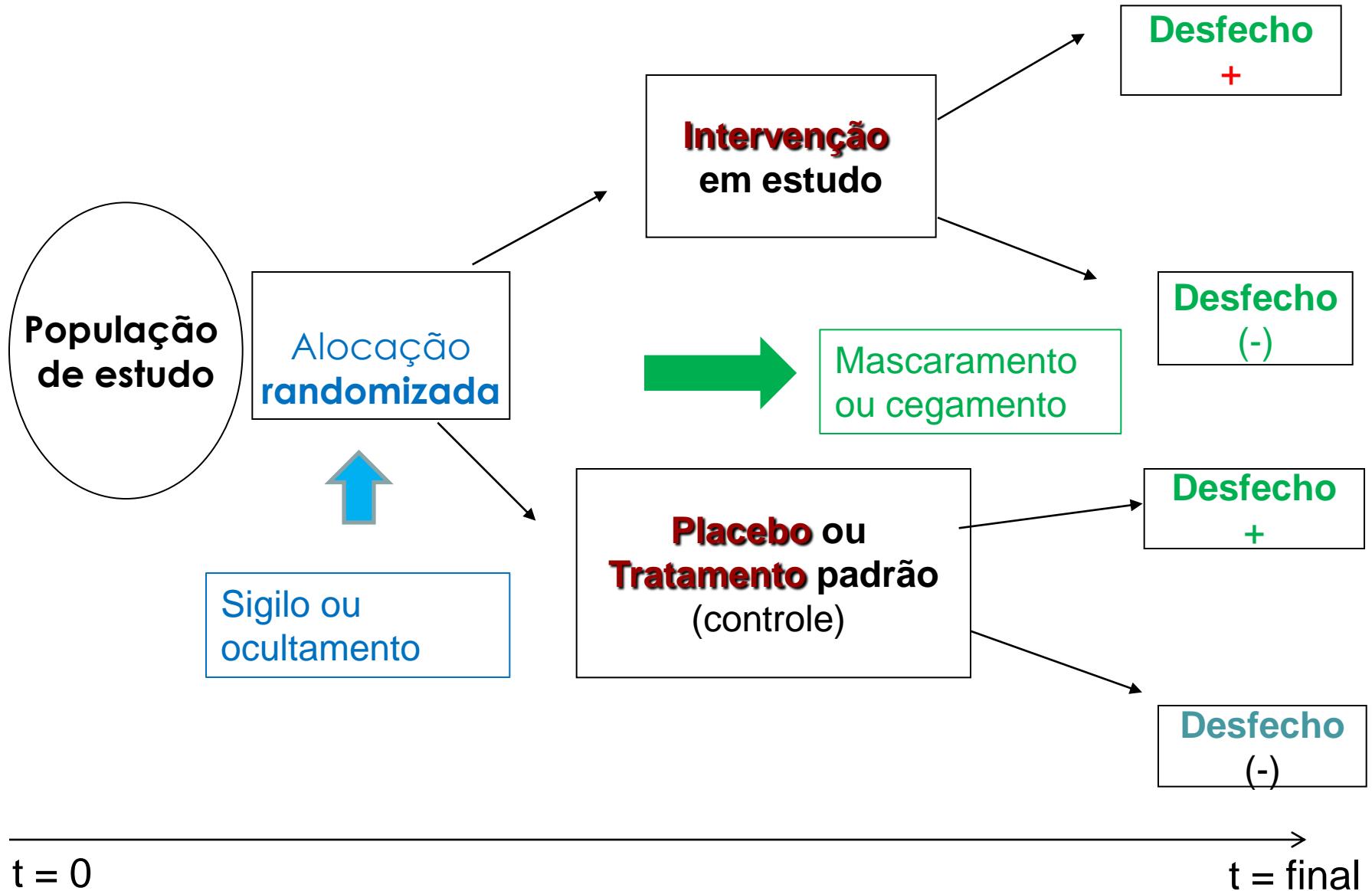
Houve cegamento?

- Os rótulos mascararam o volume da vacina em cada seringa (*Labels concealed the volume of vaccine in each syringe*)
- Vacinadores não estavam envolvidos no acompanhamento dos participantes nem em seu tratamento clínico (*The vaccinators were not involved in any level of participant follow-up or clinical care*)



Double-blind, randomized controlled trial of trivalent inactivated influenza vaccine (IIV3) versus inactivated polio vaccine (IPV)

Ensaio clínico: diagrama



PLACEBO

- Técnica especial de mascaramento (cegamento)
- Os pacientes do grupo controle recebem um tratamento similar em formato, gosto, doses, via de administração porém sem função farmacológica ou terapêutica.
- Os pacientes ficam “cegados” em relação à exposição (não sabem se é a intervenção em teste ou uma intervenção inócua biologicamente)
- O placebo permite melhor definição do efeito da intervenção teste, mas nem sempre pode ser usado.
- Retira a subjetividade do paciente (por também estar sendo “tratado” – efeito placebo) e do investigador

Ameaças à validade interna

Confundimento

Com grupos comparáveis, os fatores de confundimento estão equitativamente distribuídos

Viés de seleção

Escolha aleatória dos participantes e sigilo da randomização (alocação oculta) evita o viés de seleção

Mas pode ocorrer perda seletiva

Viés de informação

Erro na coleta dos dados do estudo

Pode ocorrer quando o desfecho é aferido diferentemente nos 2 grupos de comparação, mas é minimizado se houver mascaramento