

ENSAIO

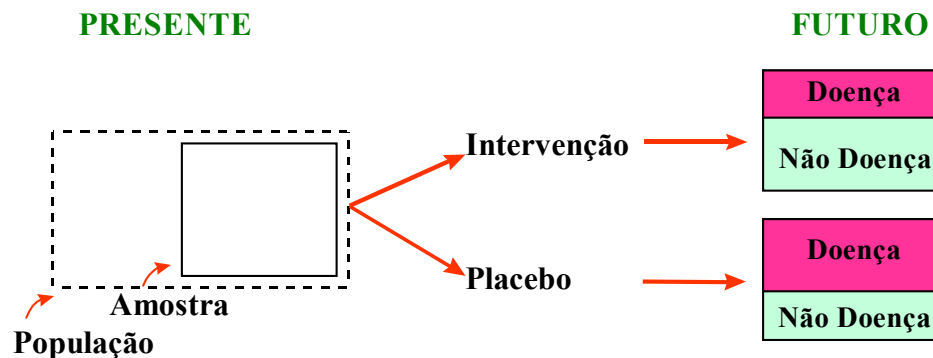
DEFINIÇÃO	92
ASPECTOS ÉTICOS	92
OBJETIVO DE UM ENSAIO CLÍNICO	93
GUIA DE QUALIDADE PARA ENSAIOS CLÍNICOS	94
CLASSIFICAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS	
Fase I	94
Fase II	94
Fase III	94
Fase IV	95
DELINEAMENTO DO ENSAIO CLÍNICO	95
SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	
Critérios de elegibilidade	95
Critérios de exclusão	95
ALOCAÇÃO DA INTERVENÇÃO	
Aleatorização	96
Mascaramento	96
MANUAL DE OPERAÇÃO	96
TAMANHO DO ESTUDO	97
DOCUMENTAÇÃO	
Informação sobre o produto	98
Protocolo do estudo	98
Manual de operação	98
Registros do monitor	98
Formulário de registro de caso	98
ANÁLISE ESTATÍSTICA	
Comparação de proporções	99
Pessoas-tempo de seguimento	99
Análise Interina	100
Intenção de tratamento	100
COMITÊ INDEPENDENTE DE SEGUIMENTO	101
ROTEIRO PARA DELINEAR UM ENSAIO CLÍNICO	102
REFERÊNCIAS PARA LEITURA	104
EXERCÍCIOS	105
DICIONÁRIO DE BANCO DE DADOS	114

DEFINIÇÃO

Os ensaios clínicos são indicados para avaliar a segurança e eficácia de: (i) um novo produto; (ii) uma nova formulação de um mesmo produto ou associação de produtos já em uso e (iii) uma nova indicação clínica de um produto já aprovado. Os ensaios podem avaliar o efeito terapêutico (drogas) ou profilático (vacinas).

Toda substância para uso médico deve ter uma indicação específica, em função de seu efeito biológico desejado para o qual se elabora um ensaio clínico. O desenho do protocolo e documentação clínica dos estudos devem seguir as recomendações dos órgãos normativos e de vigilância de medicamentos do país, para que os resultados possam ser considerados válidos para aprovação do produto. Um novo produto só é levado à experimentação em seres humanos depois de conhecido seus aspectos químicos, farmacológicos, mecanismos de ação e toxicidade em provas pré-clínicas, *in vitro* ou em modelos experimentais quando disponíveis.

Como modelo de desenho epidemiológico os ensaios clínicos são sempre de natureza prospectiva. A figura abaixo mostra o fluxograma básico de um estudo de intervenção. O investigador define segundo os critérios de interesse dois ou mais grupos de comparação e administra uma intervenção-teste e uma intervenção de comparação. O seguimento é realizado baseado em parâmetros clínicos e laboratoriais previamente definidos. Os grupos de comparação devem ser similares em todos os aspectos, com exceção do tipo de intervenção recebida - as características biológicas e clínicas dos indivíduos selecionados e alocados a cada grupo, assim como as observações clínicas de seguimento, devem ser independentes dos produtos administrados.



Passos:

1. Selecionar amostra da população de referência
2. Medir as variáveis antes do início do estudo
3. Proceder a aleatorização dos participantes
4. Aplicar as intervenções de comparação
5. Acompanhar os efeitos terapêuticos ou profiláticos em ambos os grupos
6. Medir as variáveis de efeito

Adaptado de Hulley & Cummings, 1988

ASPECTOS ÉTICOS

A experimentação em seres humanos envolve aspectos de natureza ética que requerem uma avaliação cuidadosa em cada caso específico. A avaliação dos riscos da intervenção ou da não intervenção no grupo placebo, e os benefícios potenciais do estudo devem ser considerados. Os princípios da voluntariedade e confidencialidade da informação são fundamentais. Os participantes devem estar informados da natureza da investigação, da metodologia, dos exames que serão

realizados, do aspecto voluntário e da possibilidade de interromper e sair do estudo quando quiserem. Estas informações e o consentimento em participar devem ser documentados por escrito.

Sempre que possível uma intervenção de efeito conhecido deve ser utilizada como grupo de comparação. Usualmente, utiliza-se o tratamento convencional ou uma vacina nos casos onde não exista imunizante para a doença em estudo. Em situações nas quais se comprove a superioridade de uma intervenção sobre outra, todos os indivíduos não curados ou não imunizados devem ter a oportunidade de receber a medicação mais eficaz.

Os protocolos dos ensaios clínicos devem ser revisados e aprovados por um Comitê de Ética Institucional que tem por objetivo avaliar a justificativa científica para a realização do estudo, a qualificação dos investigadores, a adequação dos protocolos e documentação, os critérios de recrutamento e segurança dos participantes. Os princípios éticos estão indicados na Declaração de Helsinki, adotada originalmente em 1964, por ocasião da 18ª Assembléia Médica Mundial, e posteriormente atualizada. Estes princípios encontram-se revisados no documento “*International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*” de 1993, editado pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS).

OBJETIVO DE UM ENSAIO CLÍNICO

O objetivo do ensaio clínico deve ser claramente determinado a priori, especificando o produto, dose, forma de administração, tipo de paciente a que se destina, efeito esperado, parâmetros a serem medidos (toxicidade, alteração de provas bioquímicas, resposta imunológica, efeito terapêutico ou preventivo). O delineamento da investigação, o cálculo do tamanho da amostra, procedimentos de monitoramento dos participantes e a interpretação dos resultados finais do estudo dependem de uma definição precisa do objetivo do estudo. Em alguns casos é possível definir um objetivo principal (baseado em um efeito principal a ser avaliado) e objetivos secundários (baseado em um efeito secundário a ser estudado).

Exemplos de objetivos :

Ensaio para avaliação de drogas - Determinar se a administração da droga A na dose de 20mg/kg/dia x 7 dias via IM em pacientes adultos não tratados previamente, com lesão única por leishmaniose cutânea apresenta um percentual de cura (definido como 100% de reepitelização e negatificação parasitológica de lesões) pelo menos 30% superior ao tratamento convencional com droga B na dose de 50mg/kg/dia x 20 dias via IM, durante um período de observação clínica de 4 meses.

Ensaio para avaliação de vacina - Determinar se o produto QT01-97, administrado por via subcutânea em duas doses com intervalo de 30 dias em crianças de 1-5 anos, residentes em áreas endêmicas de malária, é capaz de reduzir em pelo menos 50% o número de episódios clínicos de malária diagnosticados através de vigilância ativa e passiva durante um período de 12 meses de seguimento após a vacinação.

Note que nos ensaios clínicos é sempre necessário estabelecer uma **definição de caso** e **definição do efeito final** a observar. A padronização do critério diagnóstico de caso é utilizada no recrutamento de pacientes para ensaios terapêuticos e na vigilância de casos incidentes em estudos profiláticos. A definição de caso tem implicações na validade externa dos resultados possibilitando a extrapolação das conclusões.

GUIA DE QUALIDADE PARA ENSAIOS CLÍNICOS

A Organização Mundial da Saúde tomando como referência a experiência de vários países publicou o documento “*Guideline for good clinical practice for trials on pharmaceutical products - GCP (WHO Technical Report Series no.859, 1995, pgs 97-137)*” que constitui um guia de delineamento, condução e relatório de estudos clínicos. Este documento apresenta normas para a condução de ensaios clínicos que permitem que os resultados sejam reconhecidos internacionalmente e adequados para o registro do produto. O guia inclui recomendações relacionadas aos aspectos éticos e proteção dos participantes, responsabilidades do investigador em todo o processo de condução e análise da investigação, responsabilidades do patrocinador, responsabilidades do monitor, seguimento clínico de toxicidade, manutenção de registros, plano de análise e papel das autoridades de regulamentação de medicamentos.

CLASSIFICAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos são classificados em quatro fases I-IV segundo seu nível de complexidade, estágio de desenvolvimento do produto a ser testado e objetivo da avaliação.

Fase I

Constitui a primeira etapa de avaliação de um produto químico/biológico em seres humanos. Os ensaios de Fase I são geralmente precedidos de provas em modelos experimentais em animais para avaliar toxicidade e eficácia. Quando estes não são disponíveis ou os resultados não podem ser extrapolados para seres humanos é necessário iniciar experimentação clínica sem conhecimento da eficácia dos produtos. Os estudos de Fase I devem ser conduzidos no país de produção da droga ou vacina (mesmo quando o produto não se destina à esta população). São realizados sob rigorosa supervisão médica, usualmente em hospitais, e envolvem um número limitado de voluntários adultos sadios geralmente do sexo masculino. O objetivo principal nesta fase é avaliar toxicidade e farmacocinética do produto.

Fase II

São ensaios clínicos pilotos limitado à um pequeno número de participantes ou pacientes com o objetivo de demonstrar atividade terapêutica (droga) ou atividade imunogênica (vacina). Os ensaios de Fase II requerem um grupo de comparação. Avalia-se também a toxicidade do produto nos indivíduos (ou pacientes) para os quais o produto está sendo desenvolvido. Nesta fase se realizam os estudos de dose-resposta com o propósito de encontrar a dose e esquema ótimo de administração do produto. Na avaliação de antígenos candidatos a vacinas se estuda a produção e cinética de anticorpos e resposta imunológica celular. Na avaliação de vacinas se reconhece uma Fase IIa onde se realizam inóculos padronizados do agente infeccioso (desafio artificial) após imunização para se verificar o efeito protetor da vacina candidata. Estes estudos permitem otimizar em tempo e custo a avaliação de eficácia de vacinas. A Fase IIb se refere à avaliação de eficácia em situação de desafio natural, ou seja, pela exposição natural à infecção em áreas onde há transmissão.

Fase III

Ensaio de Fase III são considerados críticos para o registro e aprovação de um produto farmacêutico. Envolvem um grande número de participantes, eventualmente em estudos multicêntricos, quando se inclui vários grupos de pacientes tratados em serviços distintos - sempre utilizando o mesmo protocolo de investigação. O objetivo principal é demonstrar eficácia e inocuidade a curto e longo prazo. Na avaliação da eficácia de vacinas estes estudos devem ser conduzidos na população em geral, selecionando aqueles indivíduos que serão alvo de vacinação futura (por exemplo, crianças durante o primeiro ano de vida). Estes ensaios devem ser realizados em condições semelhantes ao uso rotineiro futuro da intervenção. É fundamental que sejam delineados como estudos aleatorizados, duplo cego, controlados.

Fase IV

Esta Fase refere-se a ensaios clínicos realizados após aprovação, registro e comercialização do produto farmacêutico. Estes estudos se destinam principalmente a avaliar a ocorrência de efeitos adversos raros ou desconhecidos. Em intervenções em saúde pública, como no caso de vacinas, os estudos de Fase IV permitem: (i) avaliar estratégias operacionais alternativas para administrar a intervenção; (ii) conhecer a duração do efeito (imunidade); (iii) avaliar o efeito da intervenção em situações epidemiológicas distintas; e (iv) avaliar o impacto epidemiológico da intervenção na transmissão da doença. Após o produto estar disponível no mercado, os ensaios clínicos delineados com o objetivo de explorar uma nova indicação, novas combinações de drogas ou vias alternativas de administração devem ser considerados como um ensaio de um produto farmacêutico novo.

DELINEAMENTO DO ENSAIO CLÍNICO

Os ensaios clínicos em geral, e especialmente aqueles para avaliação de eficácia, devem ser delineados como estudos de intervenção comparativa incluindo pelo menos dois grupos de estudo - Grupo de Intervenção e Grupo Controle. No delineamento clássico em paralelo os participantes são alocados aos dois grupos de estudo de forma aleatória e às cegas, para assegurar que os participantes apresentem características semelhantes e que os resultados sejam analisados de forma comparativa e imparcial. O grupo controle usualmente recebe uma substância sem atividade farmacológica (placebo) ou outro produto farmacológico com atividade terapêutica ou profilática conhecida. Este tipo de desenho de investigação é descrito como ensaio clínico controlado, duplo-cego, aleatorizado. A denominação duplo-cego se refere ao mascaramento que se realiza na aplicação das intervenções e seguimento dos participantes - os profissionais responsáveis pelo seguimento clínico-epidemiológico e laboratorial e os próprios participantes voluntários desconhecem qual dos produtos em avaliação foi administrado (substância ativa ou placebo). Outros tipos de delineamento para ensaio clínico como estudo sequencial e "**cross-over**" podem ser usados em situações especiais. Maiores informações podem ser obtidas em publicações especializadas.

SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Critérios de elegibilidade - Os critérios para seleção dos participantes do ensaio dependem fundamentalmente do objetivo do estudo. Estes critérios devem estar claramente enunciados no protocolo. De modo geral os participantes devem representar o grupo de indivíduos/população para os quais o produto foi desenvolvido e aqueles que mais poderiam se beneficiar da intervenção. Em ensaios terapêuticos se incluem pacientes utilizando um critério diagnóstico definido. Com a finalidade de reduzir o número de fatores que possam dificultar a realização do estudo, modificar o efeito da intervenção ou confundir a interpretação dos resultados é comum restringir o estudo a indivíduos segundo algumas características gerais, por exemplo, idade, local de residência, possibilidade de comparecer aos exames de seguimento, ausência de tratamento anterior.

Em estudos que dependem do recrutamento de casos incidentes, por exemplo, ensaios de vacinas, é necessário selecionar áreas de maior transmissão onde o número esperado de casos é suficiente para a realização do estudo e interpretação dos resultados. Populações estáveis, com baixas taxas de migração devem ser escolhidas para estudos que requerem seguimento epidemiológico de longa duração com avaliações sucessivas.

Critérios de exclusão - São características especiais que colocam os indivíduos em uma situação de risco se incluídos nos estudos. Por exemplo, gestantes, crianças desnutridas, indivíduos em uso de outros medicamentos com potencial de interação química e doenças crônicas. Estes critérios devem estar definidos no protocolo e fazer parte da rotina e do guia de operação do ensaio clínico.

Em caso de se observar manifestações clínicas graves decorrentes ou não das intervenções, os pacientes devem ser retirados do estudo. O código de tratamento deve ser aberto para investigar causas. Assistência médica deve ser oferecida e o caso documentado e incluído no relatório final.

ALOCAÇÃO DA INTERVENÇÃO

Dois princípios gerais estão envolvidos na alocação dos participantes aos grupos de estudo - aleatorização e mascaramento.

Aleatorização

Aleatorização é o processo de distribuição ao acaso de pacientes ou voluntários sadios às diferentes intervenções em comparação. A aleatorização constitui um dos elementos fundamentais do desenho do ensaio clínico. Seu objetivo é garantir uma distribuição balanceada de participantes aos grupos de comparação reduzindo ou eliminando o viés de alocação de pacientes a uma determinada intervenção e a avaliação tendenciosa dos efeitos da intervenção. A unidade de aleatorização pode ser o indivíduo ou um grupo de indivíduos por ocasião do recrutamento (utilizando-se, por exemplo, envelopes selados com códigos dos tratamentos); ou pode ser aplicada à própria intervenção (codificando adequadamente vidros de comprimidos ou seringas) e alocando os participantes em seqüência.

Aleatorização em bloco – (por exemplo, a cada grupo de 10 indivíduos) utiliza-se para assegurar uma distribuição balanceada de participantes quando o número de participantes do estudo é pequeno. A aleatorização pode ser também **estratificada**, por exemplo, por local de recrutamento quando existe interesse em realizar análises por centro de recrutamento ou quando existem razões para considerar uma resposta diferente de acordo com o local de tratamento ou recrutamento.

Em ensaios populacionais, se recomenda preparar previamente uma lista de voluntários que atendam os critérios de inclusão e aleatorizar os indivíduos por número de identificação. Este procedimento tem a vantagem de permitir a repetição do processo de aleatorização várias vezes até se conseguir um balanceamento das variáveis críticas na avaliação do efeito da intervenção entre os dois grupos, por exemplo: idade, distância do serviço de saúde, etc.

Mascaramento

Mascaramento é o processo utilizado para que o paciente e o investigador não tenham conhecimento sobre a alocação individual dos participantes aos grupos de tratamento. O mascaramento em um ensaio clínico é necessário para evitar viés de observação, durante o seguimento clínico-laboratorial, mantendo-se assim completa imparcialidade na avaliação dos efeitos. Para garantir um mascaramento perfeito deve haver completa independência entre os investigadores que aplicam a intervenção (droga ou vacina) e aqueles responsáveis pelo seguimento clínico. Os produtos utilizados nos grupos intervenção e controle devem, na medida do possível, ter aspecto externo semelhante (cor, tamanho e forma) e esquema posológico idêntico (número de comprimidos, freqüência) para que não seja possível identificar diferenças entre os indivíduos que recebem um ou outro medicamento. É necessário estabelecer um sistema de codificação específico utilizando-se letras ou números, que deve ser guardado pelo monitor ou comitê supervisor.

MANUAL DE OPERAÇÃO (SOPs)

São instruções precisas, escritas em forma de um manual, para a realização de todos os procedimentos previstos no ensaio clínico, incluindo recrutamento de participantes, alocação aos

grupos de estudo, administração da intervenção, sistemas de registros, critérios para interrupção da intervenção, etc. Todas as atividades a serem realizadas devem estar previamente estabelecidas em forma de um roteiro de tarefas distribuídas à equipe de investigação. Este guia permitirá ao monitor externo supervisionar a qualidade e aderência do estudo ao protocolo.

TAMANHO DO ESTUDO

Nos ensaios clínicos clássicos nos quais se compara em paralelo o efeito de duas drogas/vacinas, a análise de dados baseia-se usualmente na comparação de duas proporções/taxas de cura/proteção: grupo-intervenção vs. grupo controle. O cálculo do tamanho da amostra nesta situação é relativamente simples e requer as seguintes informações:

- (i) valor mínimo da diferença a ser detectada entre os grupos
- (ii) razão entre o número de participantes no grupo 1 e 2
- (iii) nível de significância; geralmente é especificado o valor $\alpha = 5\%$
- (iv) poder do teste ($1-\beta$); geralmente é especificado o valor $1-\beta = 80\%$

Por exemplo, em um estudo para avaliar a eficácia da combinação atovaquone-proguanil no tratamento da malária em comparação com amodiaquina como grupo controle, um tamanho da amostra foi calculado para se estimar uma diferença entre uma possível taxa de parasitemia negativa de 90% no grupo experimental versus 65% no grupo amodiaquina ao final de 28 dias. Nesta situação, seriam necessários cerca de 65 pacientes em cada um dos grupos de tratamento, para que o estudo tivesse um poder estatístico de 90% para detectar esta diferença de 25% de cura entre os grupos de tratamento. Para se obter o tamanho da amostra total de 130 pacientes, utilizou-se as seguintes informações (ver Epiinfo-Epi-table-sample opção-duas proporções):

- (i) razão entre o número de participantes no grupo 1 e 2 = 1
- (ii) proporção de cura esperada no grupo 2 = 90%
- (iii) proporção de cura esperada no grupo 1 = 65%
- (iv) valor $\alpha = 5\%$
- (v) poder do teste = 90%

Total de participantes por grupo = 65

Entretanto, este cálculo pode se tornar mais complicado quando é necessário ajustar para outros fatores como, por exemplo, um número desigual de participantes em cada grupo, interesse em fazer análises estratificadas por subgrupos de pacientes, interesse em fazer análise interina antes de terminar o estudo. Cálculos especiais são necessários para desenhos mais complicados e quando se comparam múltiplos efeitos.

Para estudos de avaliação de vacinas nos quais se comparam taxas de incidência baseadas em pessoas-tempo de exposição, o cálculo de tamanho de amostra é semelhante ao de estudos de coorte.

Para estimativas mais elaboradas, como por exemplo, aquelas necessárias para cálculo de amostras para obter uma determinada precisão ou para pré-estabelecer o poder de detecção de uma diferença sugerimos consultar Smith & Morrow (1996). A assessoria de um estatístico é importante nesta etapa de delineamento do projeto para analisar os requerimentos de tamanho de amostra em relação à proposta de análise dos dados.

DOCUMENTAÇÃO

Um ensaio clínico bem organizado, e especialmente aqueles que preparam documentação para registro de drogas, devem ter um conjunto de documentos e sistema de registro que permitam uma análise exaustiva da qualidade do estudo.

Informação sobre o produto - usualmente fornecida pelo laboratório produtor, deve incluir a descrição do produto, características de produção, controle de qualidade, resultados de estudos pré-clínicos, e em desenvolvimento.

Protocolo do estudo - descrição detalhada dos fundamentos, desenho, operação e plano de análise do estudo.

Manual de operação - descrição detalhada de todos os procedimentos utilizados no ensaio clínico.

Registros do monitor - formulários de observação/supervisão das visitas inicial/viabilidade, de iniciação, de seguimento periódico e de término do estudo.

Formulário de registro de caso - registro individual dos participantes (ficha clínica) contendo todos os dados clínicos, laboratoriais e de seguimento, que permitirão a supervisão oportuna da execução do estudo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os procedimentos analíticos de um ensaio clínico vão depender da natureza do estudo, dos parâmetros estimados, e dos efeitos que foram medidos. O plano de análise do ensaio clínico deve estar incluído no protocolo. Neste plano se identificam os efeitos principal e secundários que se quer avaliar e a forma de comparação. Critérios para definição de variáveis de análise, definição de variáveis de confusão e subgrupos de comparação devem estar definidos segundo uma lógica científica. O estabelecimento *a priori* do plano de análise evita a análise estatística exploratória, com múltiplas comparações, que eventualmente levarão a encontrar uma diferença significativa sem fundamentação científica.

O relatório final conclusivo do estudo deve estar limitado às comparações propostas no plano de análise pré-estabelecido. A manipulação exaustiva dos dados, buscando comparações/diferenças não previstas no delineamento do estudo é motivo para perda de credibilidade no resultado final.

Comparação das características básicas entre os grupos de intervenção - Como regra geral, a análise de dados deve inicialmente verificar a comparabilidade (decorrente da aleatorização) dos grupos incluídos no estudo em relação às características eventualmente associadas à resposta ao tratamento ou risco de infecção. Em estudos terapêuticos são usualmente a idade, sexo, tempo de doença, gravidade do quadro clínico. Nos estudos de avaliação de vacinas pode-se incluir ainda a avaliação de níveis de anticorpos prévios à vacinação, local de residência, condições sócio-econômicas, etc.

Comparação de proporções - Para comparação de proporções utiliza-se o teste qui-quadrado, e estima-se intervalos de 95% de confiança para a diferença encontrada entre os tratamentos. Este intervalo indica que, tomando em conta o número de participantes no estudo, o benefício adicional real da intervenção estaria situado dentro daqueles limites calculados.

A **EFICÁCIA** de uma INTERVENÇÃO é calculada pela fórmula:

$$\frac{\% \text{ falha terapêutica no grupo controle} - \% \text{ falha terapêutica no grupo intervenção}}{\% \text{ falha terapêutica no grupo controle}}$$

Exemplo – A tabela abaixo mostra o resultado de um ensaio clínico que recrutou 50 pacientes em cada um dos grupos. O tratamento experimental não curou 5/50 (10%) dos indivíduos e o tratamento placebo falhou em 37/50 (74%) dos indivíduos, resultando uma eficácia terapêutica de 86,5% do tratamento experimental.

GRUPO	FALHA	SUCESSO	TOTAL
Experimental	5	45	50
Placebo	37	13	50
TOTAL	42	58	100

$$EF = \frac{(37/50) - (5/50)}{37/50} = 86,5\%$$

Este mesmo resultado pode ser obtido utilizando-se a fórmula:

$$\text{Eficácia} = 1 - RR \quad \text{Onde:}$$

RR = 0,14

Eficácia = 1 - 0,14 = 86,5% (IC 95% 68,5% - 94,2%)

Para estudos tipo caso-controle pode-se utilizar 1-OR.

Pessoas-tempo de seguimento - Nos estudos que envolvem observação de grupos de participantes por um tempo prolongado, deve-se tomar em conta a possibilidade de perdas de seguimento. Neste

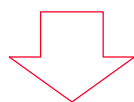
caso a estimativa mais adequada seria a densidade de incidência, que considera pessoas-tempo de seguimento para estimar taxas. Vários métodos estatísticos podem ser usados para este tipo de análise. A construção de tábuas de vida com estimativa do teste log-rank compara o tempo de ocorrência dos eventos de interesse do estudo. Curvas de sobrevivência permitem analisar a velocidade ou ritmo de ocorrência dos eventos. O cálculo de risco relativo e limites de confiança comparando taxas de incidência ou de cura podem ser obtidos através de regressões logísticas multivariadas (Poisson), permitindo o cálculo de eficácia terapêutica ou preventiva.

Análise “Interina” - A realização de uma análise interina/intermediária de dados é recomendada em alguns estudos de longa duração nos quais um nível pré-estabelecido de eficácia ou de suscetibilidade/intensificação da doença pode ser testado antes de se concluir o seguimento do estudo. O monitor independente do estudo fornece os códigos para um estatístico independente que analisa os dados em função de critérios definidos no protocolo. Por exemplo, uma análise interina em um estudo de avaliação de vacinas com 2 anos de duração poderia investigar se existe uma evidência significativa de proteção ou aumento de suscetibilidade à infecção ao final do primeiro ano de seguimento. Em qualquer das duas situações (proteção ou aumento de suscetibilidade) o estudo deveria ser interrompido por razões éticas.

Intenção de tratamento - Uma análise de dados mais rigorosa é chamada de intenção de tratamento e inclui todos os indivíduos que iniciaram o ensaio clínico, independente se eles concluíram a intervenção e período de seguimento. Considera-se como falha terapêutica todos os casos que foram retirados do estudo por razões de efeitos colaterais e aqueles nos quais não foi possível completar o seguimento de avaliação.

Por exemplo, a Tabela a seguir apresenta os resultados de um estudo que comparou a eficácia da combinação artemisina/mefloquina versus mefloquina no tratamento da malária por *P. falciparum*. A eficácia calculada incluindo somente os participantes que concluíram o seguimento seria 71,1%.

Tratamento	Falha	Cura	Perdas	TOTAL avaliados	TOTAL randomizados
Artemisina + mefloquina	26	194	20	220	240
mefloquina	94	136	10	230	240
TOTAL	120	330	30	450	480

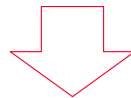


Eficácia considerando somente os pacientes que completaram o seguimento

$$= \frac{(94/230)-(26/220)}{(94/230)} = 71,1\% \text{ (IC95\% 57,2-80,5)}$$

No entanto, o cálculo da eficácia por intenção de tratamento, considerando todas as perdas de seguimento como falha terapêutica (Tabela abaixo), produziria um resultado de eficácia mais conservador:

Tratamento	Falha	Cura
Artemisina + mefloquina	46 (26+20)	194
Mefloquina	104 (94+10)	136
TOTAL	150	330



$$\text{Eficácia intenção de tratamento} = \frac{(104/240)-(46/240)}{(104/240)} = 55,8\% \text{ (IC95\% 40,5-67,1)}$$

Observe que os resultados da eficácia devem ser apresentados com os respectivos intervalos de 95% de confiança. No exemplo acima, embora as taxas de eficácia sejam diferentes, não houve diferença estatisticamente significativa entre a eficácia calculada por intenção de tratamento ou considerando somente os pacientes que concluíram o seguimento clínico, pois os IC95% apresentam sobreposição.

COMITÊ INDEPENDENTE DE SEGUIMENTO

Em alguns estudos, além de um monitor clínico independente, usualmente contratado pela companhia farmacêutica que supervisiona todas as etapas do ensaio clínico e a aderência ao protocolo, estabelece-se um comitê técnico de revisão independente, responsável por aprovar o desenho da investigação, proceder à análise dos aspectos éticos, e seguir as operações e registros do estudo dando um aval de qualidade à investigação. Este comitê deve ter a autoridade de terminar o ensaio clínico em função de eventos inesperados que prejudiquem a conclusão satisfatória do estudo ou pela ocorrência de efeitos colaterais importantes.

ROTEIRO PARA DELINEAR UM ENSAIO CLÍNICO

① *Formule com clareza a pergunta a ser respondida pelo estudo*

- especifique nos objetivos o tipo de intervenção (dose, via de administração, duração), as características dos indivíduos que receberão a intervenção (doença de base), tempo e método de seguimento, a variável que será utilizada para avaliar o efeito da intervenção, o tamanho da diferença que o estudo pretende detectar entre os grupos de intervenção e o poder estatístico do estudo

② *Esclareça as questões éticas*

- descreva os procedimentos para obtenção do consentimento informado
- defina quando serão tratados os indivíduos do grupo controle nos casos em que a intervenção se mostrar eficaz
- estabeleça as regras de decisão para retirada dos participantes do estudo e para interromper o estudo
- esclareça os riscos e benefícios da intervenção e o tipo de assistência médica que será garantida aos participantes
- informe a instância que o protocolo será submetido para aprovação ética

③ *Defina os critérios de elegibilidade e a definição de caso*

- características demográficas (sexo, idade, etc)
- testes laboratoriais, exame clínico
- interpretação e categorização dos parâmetros a serem avaliados

④ *Descreva as intervenções que serão aplicadas nos grupos de estudo (intervenção/controle)*

- produto químico, procedência
- via de administração, dose, tempo
- procedimentos para avaliar a aderência ao protocolo - intervenção sob supervisão, dosagens laboratoriais da droga

⑤ *Descreva os métodos para recrutamento e alocação dos participantes à intervenção*

- fonte de seleção dos participantes
- alocação dos participantes à intervenção: aleatorização simples, estratificada, em bloco
- mascaramento: duplo-cego, triplo-cego

⑥ *Descreva os métodos para avaliar o efeito da intervenção*

- métodos laboratoriais, parâmetros a serem avaliados, interpretação, exame clínico
- efeitos adversos da intervenção e como serão avaliados – testes laboratoriais, exames clínicos, periodicidade e interpretação

ROTEIRO PARA DELINEAR UM ENSAIO CLÍNICO

⑦ *Descreva a metodologia para seguimento dos participantes*

- . estratégias que serão utilizadas para minimizar as perdas de seguimento durante o estudo
- . guarda de códigos, critérios para quebra de códigos

⑧ *Calcule o tamanho da amostra*

- . especifique o tamanho mínimo da diferença que se espera detectar entre os grupos de intervenção
- . defina o poder estatístico do estudo para detectar a diferença entre os grupos e o nível de significância estatística (alpha)
- . certifique-se da factibilidade do estudo em termos logísticos e de tempo de recrutamento dos participantes
- . estime o tempo de follow-up versus “ponto final” do estudo

⑨ *Descreva as etapas para análise de dados*

- . indique os parâmetros (proporções, médias), métodos estatísticos e sub-grupos para avaliação das características básicas dos grupos de estudo e do efeito da intervenção
- . esclareça o tipo de análise que será adotada - “intenção de tratamento”, pessoas/tempo, análise de sobrevida, análise intermediária

REFERÊNCIAS PARA LEITURA

BERQUÓ, E.S., SOUZA, J.M.P. & GOTLIEB, S.L.D. *Bioestatística*, São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda., 1981.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília, 1997, 20 pg.

CLAYTON, D. & HILLS, M. *Statistical Models in Epidemiology*, New York:Oxford University Press, 1993.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva, CIOMS, 1993, Annex 1.

HULLEY, S.B. & CUMMINGS, S.R. *Designing clinical research*. Williams & Wilkins Baltimore, 1988.

INFORME EPIDEMIOLÓGICO DO SUS. Diretrizes Nacionais e Internacionais para pesquisas em seres humanos. Fundação Nacional de Saúde, ano IV, 1995.

MEINERT, C. *Clinical trials*. New York, Oxford University Press, 1986.

PEREIRA, M.G. *Epidemiologia Teoria e Prática*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 1995.

POCOCK, S.J. *Clinical trials - a practical approach*. A Wiley Medical Publication, 1983.

SMITH, P.G. & MORROW, R.H. A "tool-box" for field trials of intervention against tropical diseases. *UNDP/World bank/ WHO Special Programme for research and training in tropical diseases(TDR)*. Geneva, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO Technical Report Series, No 850. *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products*. Geneva, 1995, pgs 97-13

EXERCÍCIOS

Arquivos: 1. ensaioml.rec
2. ensaio.rec
3. bam.rec

1. **Eficácia da cloroquina na malária por *P. falciparum*.** Um ensaio clínico duplo-cego foi delineado para comparar a eficácia do tratamento da malária por *Plasmodium falciparum* com cloroquina oral nas doses de 50 mg/kg e 25 mg/kg. Os níveis de parasitemia foram avaliados diariamente até o 7º dia e no 14º, 21º e 30º dias. O arquivo **ensaioml.rec** contém informações de 124 pacientes alocados aleatoriamente a ambos os grupos e atendidos em ambulatório da Fundação Nacional de Saúde na cidade de Goiânia (área não endêmica para malária). Detalhes da metodologia estão na referência **Andrade et al, 1992**. Para este exercício, a estratégia de análise foi elaborada com os seguintes objetivos: (1) comparar as características básicas dos participantes no início do ensaio; (2) avaliar os níveis de parasitemia nos dias 7 e 30 após o tratamento.

Questão 1. Qual o número de pacientes alocados ao tratamento de 50 mg/kg e 25 mg/kg?

Notas 1: READ ENSAIOML.REC (para abrir o arquivo)
FREQ GP

Questão 2. Construa uma tabela com a linha de base dos participantes comparando a idade (“AGE”), sexo (“SEX”), ocupação (“OCUP”), medicação utilizada no último episódio de malária (“MED”), e parasitemia (“PARD0”) entre os grupos. Para comparar o número de episódios de malária nos últimos 5 anos (“XMAL”) entre os grupos, criar nova variável (“GRXMAL”) e agrupar de 1-3; 4-6 e ≥ 7 episódios. Faça o mesmo para o tempo de início dos sintomas (“SIND”), criando uma nova variável (“GRSIND”) agrupando de 1-5; 5-10 e ≥ 11 dias. O que pode ser concluído em relação à comparabilidade entre os grupos?

Notas 2:

MEANS AGE GP /N

para comparar utilizando percentuais (%) utilize o comando

SET PERCENTS=ON

TABLES SEX GP

TABLES OCUP GP

TABLES MED GP

SET PERCENTS=OFF (para desativar a %)

para comparar a parasitemia utilize a média geométrica da densidade de parasitemia criando nova variável (“LPARD0”)

DEFINE LPARD0 ##.### (média geométrica da densidade de parasitas)

LET LPARD0=LOG(PARD0) (logaritmo da parasitemia antes do tratamento)

MEANS LPARD0 GP /N

anote as médias, desvios padrões e tamanho de cada grupo

tecle F9 para ir ao DOS

digite EPITABLE para cálculo do IC (95%) (comando DESCRIBE / MEANS)

utilize os valores anotados

anote IC calculados

para transformar as medias e IC 95% obtidos com o logaritmo das parasitemias

utilize a base 10 com o auxílio de uma calculadora

Exemplo: $10^{2,993}$ ($10^{\text{média}}$; média = 2,993); $10^{\text{limite inferior do IC 95\%}}$; limite inferior do IC 95% = 2,89); $10^{3,10}$ ($10^{\text{limite superior do IC 95\%}}$; limite superior do IC 95% = 3,10)

Faça a transformação para os 2 grupos de tratamento

pressione F10 para sair do EPITABLE

digite EXIT para voltar ao ANALYSIS

LET GRXMAL=XMAL (criando agrupamento dos episódios de malária)

RECODE GRXMAL 1-3=1 4-6=2 7-20=3

SET PERCENTS=ON

TABLES GRXMAL GP

LET GRSIND=SIND (para criar agrupamento do tempo do início dos sintomas)

RECODE GRSIND 1-5=1 6-10=2 11-40=3

TABLES GRSIND GP

Questão 3. Utilize a estratégia de “intenção de tratamento” e calcule a taxa de “cura” da cloroquina no 7º e 30º dias, em relação ao “clearance” da parasitemia, para as doses de 50 mg/kg e 25 mg/kg. O que pode ser concluído em relação à “eficácia” da cloroquina para tratamento da malária por *P. falciparum* na área de estudo?

Notas 3: para o cálculo da taxa de “cura” da cloroquina por “intenção de tratamento” considere como falha terapêutica todas as perdas de seguimento.
 RECODE SITD7 3=2 (para recodificar a perda de seguimento como parasitemia positiva no Dia 7)
 TABLES SITD7 GP
 RECODE SITD30 3=2 (para recodificar a perda de seguimento como parasitemia positiva no Dia 30)
 TABLES SITD30 GP
 SET PERCENTS=OFF
 CLOSE (para fechar o arquivo)

2. Eficácia do benzonidazol em crianças com infecção pelo *T. cruzi*. Um ensaio de campo aleatório, duplo cego, foi conduzido para avaliar a eficácia e toxicidade do benzonidazol (7,5 mg/kg/dia; 2 x dia/ 2 meses) nas formas crônicas recentes da infecção pelo *T. cruzi*. A seleção de participantes foi por triagem sorológica de 1990 escolares de 7-12 anos residentes em área rural. 129 crianças soropositivas por 3 testes (ELISA, HAI, IFI) e pela técnica de ELISA quimioluminescente (CL-ELISA, antígeno A&T) foram alocadas aleatoriamente para receber benzonidazol (n=64) e placebo (n=65). Testes sorológicos foram realizados após 2 meses do tratamento e com 3, 6, 12 e 36 meses. Efeitos colaterais foram monitorados clínica e laboratorialmente durante a fase de intervenção. A estratégia de análise foi planejada levando em conta a “intenção de tratamento” e teve como objetivos: (1) avaliar a comparabilidade entre os grupos benzonidazol e placebo no início do ensaio; (2) comparar a média geométrica de títulos de anticorpos entre os grupos antes do tratamento e após os 3 anos de seguimento; (3) comparar a incidência de crianças soronegativas pela técnica CL-ELISA entre os grupos, ao final do ensaio; (4) avaliar diferenças entre a queda de títulos entre os grupos e (5) comparar a frequência de efeitos colaterais entre o grupo benzonidazol e placebo. Detalhes da metodologia estão na referência **Andrade et al, 1996**. O arquivo **ensaio.rec** contém informações sobre as 129 crianças participantes do ensaio e uma coleção de 24 variáveis selecionadas para responder as questões abaixo; a lista das variáveis e códigos encontram-se em anexo.

Questão 4. Considerando que o ensaio foi delineado para detectar uma incidência de 20% de soronegatividade no grupo benzonidazol, com erro alpha de 5% e poder estatístico de 80%, você considera suficiente o número de participantes incluídos no estudo? Quais as possíveis explicações para a diferença entre o número de participantes necessário e o número de crianças incluídas no ensaio?

Notas 4: READ ENSAIO.REC (para abrir o arquivo)
 tecla F9 para ir ao DOS
 digite EPITABLE para cálculo do tamanho da amostra (comando SAMPLE / SAMPLE SIZE/ TWO PROPORTION)
 pressione F10 para sair do EPITABLE
 digite EXIT para voltar ao ANALYSIS

Questão 5. Construa uma Tabela com a linha de base do grupo benzonidazol e placebo incluindo sexo ("SEX"), idade ("GRAGE"), município de residência ("MUN"), e eletrocardiograma ("ECG"). Você considera que o processo de aleatorização foi eficiente? Por que?

Notas 5: TABLES SEX DROGA
repetir o comando para GRAGE, MUN e ECG

Questão 6. Calcule a média geométrica de títulos (MGT) e intervalo de 95% de confiança (IC 95%) das técnicas HAI e IFI para o grupo benzonidazol e placebo na linha de base ("HAT" e "IFT") e ao final do ensaio ("HA6" e "IF6"). Calcule a média e IC 95% de ELISA ("ELT" e "EL6") e CL-ELISA ("ATTITULO_T" e "ATTITULO_F"). O que pode ser concluído em relação à comparabilidade das MGT e médias de ELISA e CL_ELISA na linha de base? Os valores obtidos para o grupo benzonidazol e placebo, ao final do ensaio, podem ser considerados estatisticamente diferentes? Justifique?

Notas 6: para calcular a MGT de cada técnica criar variável correspondente ao logaritmo na base 2 do título. Sugestão: para o cálculo da MGT crie as seguintes variáveis - "LOGHAT", "LOGIFT", "LOGHA6", "LOGIF6" correspondendo respectivamente à "HAT", "IFT", "HA6" e "IF6".
Exemplo utilizando HAT:
DEFINE LOGHAT ###.### (logaritmo da hemaglutinação antes do tratamento)
LET LOGHAT=LN (HAT)/LN (2)
MEANS LOGHAT DROGA /N
anote a média, desvio padrão e tamanho dos grupos benzonidazol e placebo
tecle F9 para ir ao DOS
digite EPITABLE para cálculo do IC 95% para benzonidazol e placebo (comando DESCRIBE / MEAN)
utilize os valores anotados
anote o IC calculado
pressione F10 para sair do EPITABLE
digite EXIT para voltar ao ANALYSIS
para transformar as médias e IC 95% obtidos em Média Geométrica de Títulos (MGT) utilize a base 2 com o auxílio de uma calculadora.
Exemplo: $2^{7,656}$ ($2^{\text{média}}$; média=7,656); $2^{7,19}$ ($2^{\text{limite inferior do IC95\%}}$; limite inferior do IC95%=7,19); $2^{8,12}$ ($2^{\text{limite superior do IC95\%}}$; limite superior do IC95%=8,12)
siga os mesmos comandos para a MGT da IFT
para HA6 e IF6 utilize o comando SELECT para excluir códigos <-1 e o comando SELECT (para desativar a seleção)
para a média e IC 95% das técnicas de ELISA (ELT e ATTITULO_T) utilize o comando MEANS. Exemplo para ELT:
MEANS ELT DROGA /N
para o cálculo do IC 95% siga os mesmos comandos utilizados para LOGHAT
para a média de EL6 e ATTITULO_F comando SELECT <EL6> ou <ATTITULO_F> <-1 (para excluir códigos sem informação) utilize o comando SELECT para desativar a seleção ao final.

Questão 7. Defina 2 novas variáveis para avaliar a queda de 3 títulos de anticorpos para IFI (“QUEDAIF”) e HAI (“QUEDAHA”) ao final do ensaio. Levando em conta a “intenção de tratamento”, construa uma tabela para cada variável comparando a proporção de queda de títulos entre os grupos. Analise a consistência do resultado obtido com a resposta da questão anterior; o que pode ser concluído em relação ao efeito do benzonidazol sobre os níveis de anticorpos em crianças com infecção pelo *T.cruzi*?

Notas 7:

```

DEFINE QUEDAIF # (queda de 3 títulos da imunofluorescência – IF6 <= IFT/8)
IF IF6 <=IFT/8 THEN QUEDAIF = 2 ELSE QUEDAIF= 1
TABLES QUEDAIF DROGA
DEFINE QUEDAHA # (queda de 3 títulos da hemaglutinação – HA6 <= HAT/8)
IF HA6 <=HAT/8 THEN QUEDAHA = 2 ELSE QUEDAHA=1
TABLES QUEDAHA DROGA

```

Questão 8. Considere a negatividade à CL-ELISA ao final do ensaio como indicador de “cura” da infecção. Utilizando a estratégia de “intenção de tratamento” construa uma tabela para avaliar a “incidência” de soronegatividade à CL-ELISA (“ATFIM_F”) nos grupos benzonidazol e placebo. As diferenças de resultado entre os grupos poderiam ser explicadas pelo acaso? Qual o risco relativo e IC 95% do benzonidazol para soropositividade à CL-ELISA? Qual a eficácia e respectivo IC 95% do benzonidazol?

Notas 8:

```

para a análise tipo “intenção de tratamento “ considere como falha
terapêutica todas as perdas de seguimento ao final do ensaio
RECODE ATFIM_F -1=2 1=3 (para recodificar as perdas/ -1 como
sorologia positiva).
SET PERCENTS = ON
TABLES DROGA ATFIM_F
SET PERCENTS = OFF
anote os resultados da tabela
tecle F9 para ir ao DOS
digite EPITABLE para cálculo da eficácia (comando STUDY
/VACCINE EFFICACY/ COHORT STUDY)
utilize os dados da tabela anterior
pressione F10 para sair do EPITABLE
digite EXIT para voltar ao ANALYSIS

```

Questão 9. Avalie a toxicidade do benzonidazol. Compare a média e desvio padrão dos leucócitos e os valores do hematócrito entre os grupos, na linha de base (“HT1” e “LEUC1”) e durante o tratamento (“HT3” e “LEUC2”). Construa uma tabela comparando a incidência de lesões cutâneas (“LESAO”) no grupo benzonidazol e no grupo placebo durante o tratamento. O que pode ser concluído em relação à toxicidade do benzonidazol em crianças?

Notas 9:

```

MEANS HT1 DROGA /N
MEANS LEUC1 DROGA /N
SELECT HT3 <> -1
MEANS HT3 DROGA /N
SELECT (para desativar a seleção)
SELECT LEUC2 <> -1
MEANS LEUC2 DROGA /N
SELECT
TABLES LESAO DROGA
CLOSE (para fechar o arquivo)

```

Questão 10. De acordo com os resultados das questões 8 e 9 você recomendaria o uso do benzonidazol em escolares como estratégia para implementação do Programa de Controle da Doença de Chagas?

3. Ensaio randomizado para dose única de *L. major* morta associada com BCG contra leishmaniose cutânea em Bam, Iram. Sharifi et al, 1998. Um ensaio randomizado, controlado, duplo-cego foi conduzido em Bam, Iram, para avaliar a segurança e eficácia de dose única de vacina de promastigota de *L. major* autoclavada (ALM) combinada com BCG versus BCG como grupo de comparação contra leishmaniose cutânea (LC). Foram recrutadas 3633 crianças de 6 a 15 anos de idade de 49 escolas primárias. As crianças foram examinadas nos dias 1, 7, 30 e 80 depois da vacinação para avaliar a presença de efeitos colaterais locais e sistêmicos. O teste cutâneo de leishmanina (TCL) foi realizado no dia 80. Incidência de LC foi avaliada por vigilância passiva e por visitas de seguimento nas escolas a cada 2 meses num período de 2 anos. O arquivo **bam.rec** contém os registros de 3633 participantes, e a lista de variáveis e códigos encontra-se em anexo.

Questão 11. O estudo foi desenhado para detectar uma redução de 50% na incidência de LC, com nível de significância de 5%, poder estatístico de 80%, assumindo uma incidência anual de LC de 2% e perda de seguimento de 10% num período de 2 anos de acompanhamento. O número de participantes recrutados foi suficiente?

Notas 11: READ BAM.REC (para abrir o arquivo)
Tecla F9 para ir ao DOS
Digite EPITABLE para calcular o tamanho da amostra
Selecione SAMPLE, SAMPLE SIZE e TWO PROPORTIONS
Tecla F10 para fechar EPITABLE
Digite EXIT para retornar ao ANALYSIS

Questão 12. Compare os 2 grupos com relação a efeitos colaterais aos 7 e 30 dias após a vacinação. Calcule a frequência de eritema (RED7, RED30), ulceração (ULCER7, ULCER30), linfadenoma (LYMPH7, LYMPH30), prurido (ITCH7, ITCH30) dor (PAIN7, PAIN30) e induração (INDUR7, INDUR30). Recodifique as variáveis: 0 = sem efeito colateral e 1 = efeito colateral em qualquer grau. Existe diferença na frequência de reações adversas ao comparar os dois grupos?

Notas 12: SET PERCENTS = ON

RECODE RED7 2-3=1
RECODE RED30 2-3=1
TABLES RED7 GROUP
TABLES RED30 GROUP

RECODE ULCER7 2-3=1
RECODE ULCER30 2-3=1
TABLES ULCER7 GROUP
TABLES ULCER30 GROUP

RECODE LYMPH7 2-3=1
RECODE LYMPH30 2-3=1
TABLES LYMPH7 GROUP
TABLES LYMPH30 GROUP

RECODE ITCH7 2-3=1
RECODE ITCH30 2-3=1
TABLES ITCH7 GROUP
TABLES ITCH30 GROUP

RECODE PAIN7 2-3=1
RECODE PAIN30 2-3=1
TABLES PAIN7 GROUP
TABLES PAIN30 GROUP

RECODE INDUR7 2-3=1
RECODE INDUR30 2-3=1
TABLES INDUR7 GROUP
TABLES INDUR30 GROUP

Questão 13. Compare as taxas de conversão do teste cutâneo de leishmanina (TCL \geq 5 mm) entre os 2 grupos. Recodifique LST80 como uma variável dicotômica (LST80GR), conversão = 1, ausência de conversão = 2. Existe diferença significativa na resposta do teste cutâneo ao se comparar os 2 grupos?

Notas 13: Crie nova variável LST80GR
 DEFINE LST80GR #
 IF LST80 \geq 5 THEN LST80GR=1
 IF LST80 \geq 0 AND LST80 $<$ 5 THEN LST80GR=2
 TABLES LST80GR GROUP

Questão 14. Calcule a incidência acumulada de LC para 2 anos nos 2 grupos. Qual foi a eficácia da vacina ALM+BCG? Calcule a eficácia da vacina estratificada por sexo. Calcule a eficácia da vacina considerando apenas os casos diagnosticados depois de 9 meses (270 dias) de vacinação.

Notas 14: TABLES GROUP LEISH

Tecla F9 para ir ao DOS
 Digite EPITABLE para calcular a eficácia da vacina
 Selecione STUDY, VACCINE EFFICAY e COHORT STUDY
 Tecla F10 para fechar EPITABLE
 Digite EXIT para retornar ao ANALYSIS

Para análise estratificada por sexo
 TABLES GROUP LEISH SEX

Tecla F9 para ir ao DOS
 Digite EPITABLE para calcular a eficácia da vacina
 Selecione STUDY, VACCINE EFFICAY e COHORT STUDY
 Tecla F10 para fechar EPITABLE
 Digite EXIT para retornar ao ANALYSIS

Crie nova variável DAYS
 LET DAYS = DATEINF-VACDATE

Defina nova variável LEISH9M considerando casos apenas os casos incidentes de leishmaniose que ocorreram depois de 9 meses de vacinação

DEFINE LEISH9M #
 IF LEISH=1 AND DAYS \geq 270 THEN LEISH9M=1
 IF LEISH=1 AND DAYS $<$ 270 THEN LEISH9M=2
 IF LEISH=2 THEN LEISH9M=2
 TABLES GROUP LEISH9M

Tecla F9 para ir ao DOS
Digite EPITABLE para calcular a eficácia da vacina
Selecione STUDY, VACCINE EFFICAY e COHORT STUDY
Tecla F10 para fechar EPITABLE
Digite EXIT para retornar ao ANALYSIS

SET PERCENTS=OFF
CLOSE [para fechar o arquivo]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, A.L.S.S.; ZICKER, F.; OLIVEIRA, R.M.; SILVA, S.A.; LUQUETTI, A.O.; ANDRADE, J.G.; ANDRADE, S.G.; ALMEIDA I.C.; TRAVASSOS, L.R.; MARTELLI, C.M.T. A randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. **Lancet**, **348**:1407-1413, 1996.

ANDRADE JG; ANDRADE ALSS; ARAUJO ESO; OLIVEIRA RM; SILVA SA; MARTELLI CMT & ZICKER F. A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **34(5)**:467-473, 1992.

SHARIFI I., FEKRI A.R., AFLATONIAN M., KHAMESIPUOUR A, NADIM A. MOUSAVI M.A., MOMENI A.Z., DOWLATI Y., GODAL T., ZICKER F. & SMITH P.G. Randomised vaccine trial of single dose killed *Leishmania major* plus BCG against anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Bam, Iran. **The Lancet**, **351**:1540-1543, 1998.

Arquivo: ensaioml.rec

Variável	Descrição	Código	Descrição do Código
NO	Número de identificação		
GP	Grupo de tratamento	1 2	50 mg/Kg 25 mg /Kg
AGE	Idade em anos completos	15 a 62	
SEX	Sexo	1 2	Masculino Feminino
OCUP	Ocupação	1 2 3 4 5	Garimpo Pesca Lavoura Comércio Outros
XMAL	Número de episódios de malária nos últimos 5 anos	1 a 20	
MED	Medicamento utilizado no último episódio de malária	1 2 3 4	cloroquina quinino mais de 1 medicamento outro
SIND	Dias decorridos desde o início dos sintomas	1 a 40	
SITD7	Parasitemia com 7 dias de seguimento	1 2 3	Sem parasitemia Com parasitemia Perda de seguimento
SITD30	Parasitemia com 30 dias de seguimento	1 2 3	Sem parasitemia Com parasitemia Perda de seguimento
PARD0	Parasitemia antes do início do tratamento	10 a 37800	trofozoítas / campo

Arquivo: **ensaio.rec**

Variável	Descrição	Código	Descrição do Código
NOEC	Número de identificação		
SEX	Sexo	1 2	Masculino Feminino
GRAGE	Faixa Etária	1 2	7-9 anos 10-12 anos
MUN	Município de residência	1 2 3	Guarani Posse Simolândia
ECG	Eletrocardiograma antes da intervenção	0 1	Normal Com alteração codificável
HAT	Reverso do título da hemaglutinação antes da intervenção	16 a 8192	
IFT	Reverso do título da Imunofluorescência antes da intervenção	320 a 5120	
ELT	Índice de ELISA antes da intervenção	1,2 a 4,3	
HA6	Reverso da hemaglutinação após 3 anos	-1 4 a 4096	Sem informação
IF6	Reverso do título da imunofluorescência após 3 anos	-1 20 a 2560	Sem informação
EL6	Índice de ELISA após 3 anos	-1 0,2 a 3,8	Sem informação
ATFIM_F	CL-ELISA após 3 anos	-1 1 2	Sem informação Negativo Positivo
ATTITULO_T	Título CL-ELISA antes da intervenção	1,001 a 22,363	
ATTITULO_F	Título CL-ELISA após 3 anos	-1 0 a 22,380	Sem informação
DROGA	Grupo de tratamento	0 1	Benzonidazol Placebo
HT1	Hematócrito antes da intervenção	30 a 48	
LEUC1	Leucócitos antes da intervenção	3200 a 39400	
HT3	Hematócrito durante o tratamento	-1 28-44	Sem informação
LEUC2	Lecucócitos durante o tratamento	2900 a 16800	
LESAO	Lesão cutânea durante o tratamento	1 2	Não Sim

File: bam.rec

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
NUMBER	Número de identificação		
SEX	Sexo	F M	Feminino Masculino
RESPPD	Resposta ao PPD	0-10.0	
VACDATE	Data de vacinação		
RED7	Eritema no dia 7	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
ULCER7	Ulceração no dia 7	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
LYMPH7	Linfoadenopatia no dia 7	0 1	Ausente Fraco
ITCH7	Prurido no dia 7	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
PAIN7	Dor local no dia 7	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
INDUR7	Induração no dia 7	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
RED30	Eritema no dia 30	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
ULCER30	Ulceração no dia 30	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
LYMPH30	Linfoadenopatia no dia 30	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
ITCH30	Prurido no dia 30	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
PAIN30	Dor local no dia 30	0 1 2	Ausente Fraco Moderado
INDUR30	Induração no dia 30	0 1 2 3	Ausente Fraco Moderado Severo
LST80	Teste cutâneo de leishmania no dia 80	0.0-15.0	

Variável	Descrição	Código	Descrição do código
DATEINF	Data de aparecimento da primeira lesão		
LEISH	Definição de caso	1 2	Sim Não
GROUP	Grupo de alocação	1 2	ALM+BCG BCG