

Estudos experimentais ou de intervenção: ensaios clínicos (*clinical trials*)

Fabio Carmona

DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Classificação dos tipos de estudo

Intervenção
Coorte/prospectivo
Caso controle/retrospectivo
Relato de caso ou série de casos

Credibilidade e impacto ↑ ↑ Complexidade e custo

Estudos observacionais vs. controlados

• **Associação não é igual a Causalidade!**

Uso de estrogênio previne a morte

Sullivan (2002) Arch Intern Med

Uso de estrogênio causa a morte

Manson (2002) JAMA

Ops... Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Desenvolvimento de medicamentos

Fase I	<ul style="list-style-type: none"> Voluntários saudáveis Segurança, Farmacocinética, Efeito
Fase II	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes Evidência de efeito, Dose ideal
Fase III	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes Estudos clínicos de intervenção
Fase IV	<ul style="list-style-type: none"> Vigilância pós-comercialização Novas indicações

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção não são perfeitos

Estudo ideal	Estudo clínico
<ul style="list-style-type: none"> Unidades idênticas, controladas e substituíveis Tratamentos idênticos Poucos confundidores 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes são diferentes, podem desistir ou não concordar Tratamentos não idênticos Muitos confundidores, às vezes desconhecidos

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Classificação dos estudos

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Ensaio clínico de alocação não aleatória

- Sujeitos a várias fontes de viés (principalmente de seleção e pelas intervenções não serem concomitantes no tempo).

Table 7-1. Results of a Trial of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination: I

	Tuberculosis Deaths		
	No. of Children	No.	%
Vaccinated	445		3/0.67
Controls	545		18/3.30

Médico

Table 7-2. Results of a Trial of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination: II

	Tuberculosis Deaths		
	No. of Children	No.	%
Vaccinated	558	8	1.44
Controls	528	8	1.52

Acaso

Data from Levine M, Sackett MF. Results of BCG immunization in New York City. Am Rev Tubercosiss 53:517-532, 1946.

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Tipos de grupo controle

Ausente ou não controlado

- Não há grupo de comparação

Externo

- Dados ou resultados de outros estudos

Histórico

- Pacientes tratados anteriormente
- Pacientes, doença ou tratamentos podem mudar com o tempo

Concorrente ou concomitante

- São estudados simultaneamente
- Maior poder de comparação

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Exemplos de grupo controle

Participants split into 'Com desfecho clínico' and 'Sem desfecho clínico'. Historical controls are shown as 'Desfechos clínicos de estudos anteriores (históricos)'. A timeline shows 'Intervenção apenas nos participantes' starting at 'Início do estudo'.

- Controle concorrente
- Controle histórico
- Não controlado

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Tratamento do RN com toxoplasmose congênita

Seqüelas severas	Eichenwald, 1960	McAuley, 1994
	101 crianças	44 crianças
	≥4 anos	3,4 anos
Deficiência visual	60%	63%
Microcefalia	33%	22%
Convulsões	81%	11%
RDNPM	93%	36%
Deficiência auditiva	15%	0

USO DE SULFADIAZINA+PIRIMETAMINA POR 1 ANO

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Como verificar se o efeito da intervenção foi devido à intervenção ou a uma variedade de condições como simples coincidência, comparações falsas, mudanças espontâneas do curso ou outras causas?

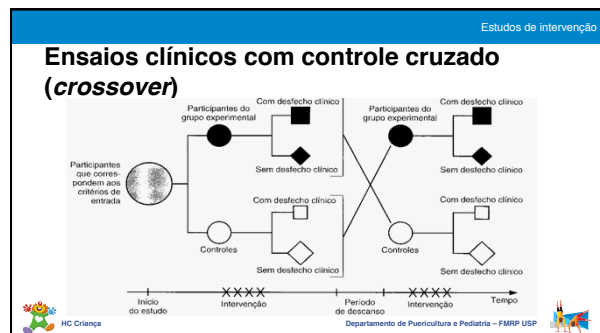
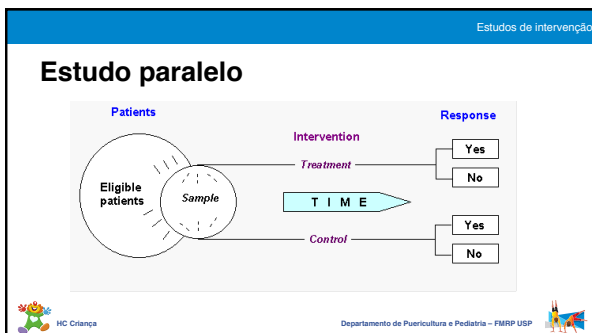
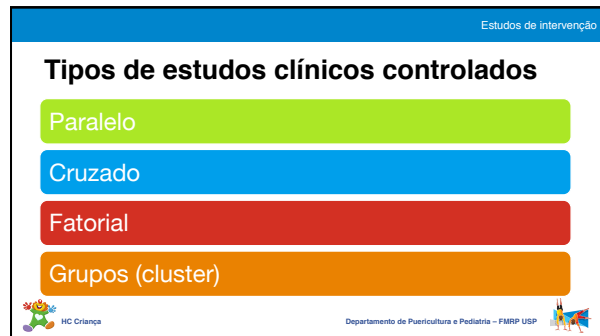
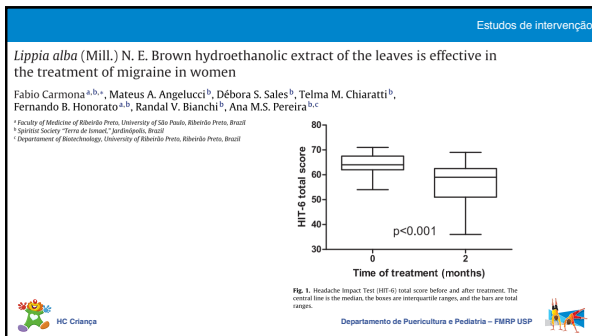
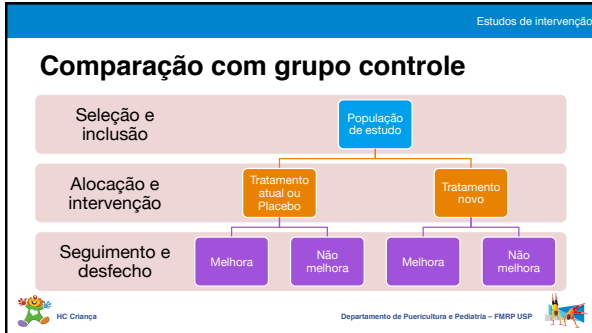
Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Definição

- Um ensaio clínico controlado é um estudo de intervenção no qual uma intervenção é aplicada em um grupo de pessoas e o resultado é **comparado** com um grupo similar, sem a intervenção.
- Investigação prospectiva do efeito **relativo** de uma intervenção terapêutica ou profilática em humanos.

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP



Estudos de intervenção

Estudo fatorial

	Tratamento A	Placebo A
Tratamento B	A+B	PA+B
Placebo B	A+PB	PA+PB

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Pré-requisitos para o ensaio ideal

- Critérios de seleção e inclusão precisos e claros
- Comparações simultâneas e prospectivas de dois ou mais grupos
- Intervenção deliberada em um dos grupos
- Os grupos são recrutados a partir de uma combinação de indivíduos HOMOGENEOS
- A alocação para o grupo de estudo ou controle deve ser feita de forma aleatória ou probabilística

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

População

População alvo
Ex: Mulheres inférteis

População acessível
Ex: Pacientes do sexo feminino em sua clínica de infertilidade

População de estudo
Ex: Pacientes do sexo feminino em sua clínica de infertilidade que consentiram em participar

HC Criança Adapted from Portney, Leslie Gross and Mary P. Watkins. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice* (2nd ed.). Plurison Therapeutic, 2004. Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Alocação casual ou aleatória

- O elemento principal é a impossibilidade de predição da próxima alocação.
- Todos os participantes tem a mesma chance de pertencer a um grupo ou a outro.

© Elsevier Ltd. Gordis: Epidemiology 3E www.studentconsult.com Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Vantagens da alocação casual

- Evita vieses conscientes ou inconscientes dos pesquisadores
- Permite o equilíbrio de fatores prognósticos importantes
- Aumenta a probabilidade de que os grupos sejam comparáveis quanto a características conhecidas ou desconhecidas que também possam influenciar o desfecho em estudo

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

AMI

I. Observational Study
n=2,000

INTERVENTION:	NO INTERVENTION:
1,300	700
800	500
100	250
Deaths: 180	Deaths: 250
Total Deaths: 180	Total Deaths: 250
Mortality: 180 / 1,000 = 18%	Mortality: 250 / 1,000 = 25%

II. Experimental Study
n=2,000

INTERVENTION:	NO INTERVENTION:
1,300	700
650	350
65	175
Deaths: 130	Deaths: 175
Total Deaths: 240	Total Deaths: 240
Mortality: 240 / 1,000 = 24%	Mortality: 240 / 1,000 = 24%

Without Arrhythmia → With Arrhythmia

© Elsevier Ltd. Gordis: Epidemiology 3E www.studentconsult.com USP

Estudos de intervenção

Tipos de alocação casual

Simples

Estratificada

Por blocos

Adaptativa

HC Criança | Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Table 7-3. A Table of Random Numbers

	00-04	05-09	10-14	15-19
00	56348	01458	36236	07253
01	09372	27651	30103	37004
02	44782	54023	61355	71692
03	04383	90952	57204	57810
04	98190	89997	98839	76129
05	16263	35632	88105	59090
06	62032	90741	13468	02647
07	48457	78538	22759	12188
08	36782	06157	73084	48094
09	63302	55103	19703	74741

COMPUTADOR CENTRAL
Par = tratamento A
Ímpar = tratamento B

HC Criança | Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Randomização estratificada

© Elsevier Ltd. Gordis: Epidemiology 3E www.studentconsult.com

Estudos de intervenção

Onde fazer uma lista?

www.sealedenvelope.com

www.random.org

www.randomizer.org

HC Criança | Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Pré-requisitos para o ensaio ideal

F. Mensuração das variáveis da linha de base e do desfecho com a mesma qualidade em ambos os grupos.

G. Intervenção

- Os controles recebem a mesma intervenção sob o ponto de vista de aparência, cor, sabor, etc. (evitar efeitos Placebo e Hawthorne)

HC Criança | Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Efeito Hawthorne x Placebo

Efeito Hawthorne

- Efeito da **observação** sobre o sujeito de pesquisa.

Efeito Placebo

- Efeito de uma **intervenção** sobre o sujeito de pesquisa.

HC Criança | Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Pré-requisitos para o ensaio ideal

H. Mascaramento ("cegamento")

- Ninguém → *open-label*
- Só o paciente → *single-blind*
- Paciente e investigador → *double-blind*
- Paciente, investigador e um terceiro* → *triple-blind*

* *Patrocinador, estatístico, avaliador do desfecho*

HC Criança
Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Avaliação do mascaramento

Table 7-4. A Randomized Trial of Vitamin C and Placebo for the Common Cold: Results of a Questionnaire Study to Determine Whether Subjects Suspected Which Agent They Had Been Given

Actual Drug	Suspected Drug		Total
	Vitamin C	Placebo	
Vitamin C	40	12	52
Placebo	11	39	50
Total	51	51	102

P < .001.
From Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, et al: *Ascorbic acid*¹, for the common cold. JAMA 231(10):1038, 1975. Copyright 1975, American Medical Association.

HC Criança
Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Seguimento

Quanto tempo é adequado?

O seguimento foi semelhante entre grupos?

Por que alguns foram perdidos?

A perda poderia alterar dos resultados?

HC Criança
Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Aderência – como medir?

- Observação direta
- Medidas químicas de níveis de drogas e metabólitos
- Monitores mecânicos ou eletrônicos
- Contagem de drágeas
- Devolução de frascos usados
- Diários do participante
- Telefonemas

HC Criança
Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Quantos participantes são necessários para o meu estudo?

Quantos tijolos são necessários para se construir uma parede?

HC Criança
Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Tamanho amostral

- O tamanho amostra é suficiente para superar a influência de qualquer chance de erro?

HC Criança
Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Duas maneiras de estar errado

<p>Erro tipo I</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eu digo SIM quando deveria dizer NÃO 	<p>Erro tipo II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eu digo NÃO quando deveria dizer SIM
--	---

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Possibilidade de desfecho de um estudo clínico controlado

CONCLUSÃO DO ESTUDO	REALIDADE	
	TRATAMENTOS NÃO DIFEREM ($H_0=V$)	TRATAMENTOS DIFEREM ($H_0=F$)
TRATAMENTOS NÃO DIFEREM (não rejeito H_0)	Decisão correta	Erro tipo II Prob= β
TRATAMENTOS DIFEREM (rejeito H_0)	Erro tipo I Prob= α	Decisão correta (prob= $1-\beta$ =poder)

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

O que deve ser especificado para estimarmos o tamanho amostral?

1. A diferença de proporção de resposta a ser detectada
2. Uma estimativa de resposta em um dos grupos
3. O nível de significância (*alfa*, em geral 5%)
4. O valor do poder desejado (*1-beta*, em geral 80%)
5. Se o teste deve ser uni ou bicaudal
6. Conhecer como será analisado o desfecho principal do estudo

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Pré-requisitos para o ensaio ideal

J. Ética

- É ético alocar casualmente pacientes?
- É ético deixar um grupo sem tratamento?
- É ético não alocar casualmente os pacientes?
- É ético alocar os pacientes logo após o diagnóstico?

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

Pré-requisitos para o ensaio ideal

K. Segurança

- Todos os desfechos serão medidos e não somente os de interesse
- Monitoramento externo
- Análise interina

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Estudos de intervenção

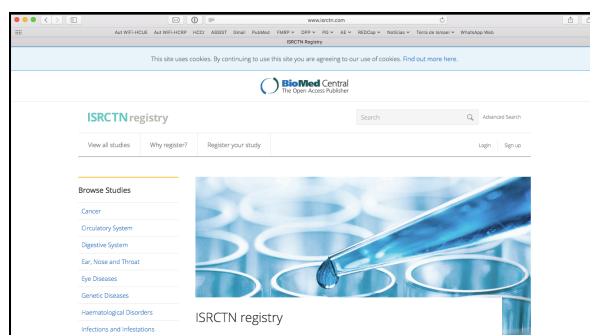
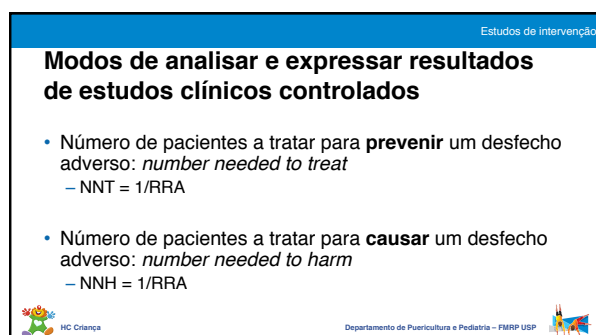
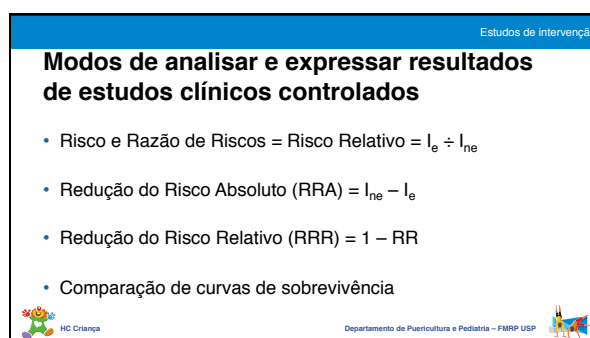
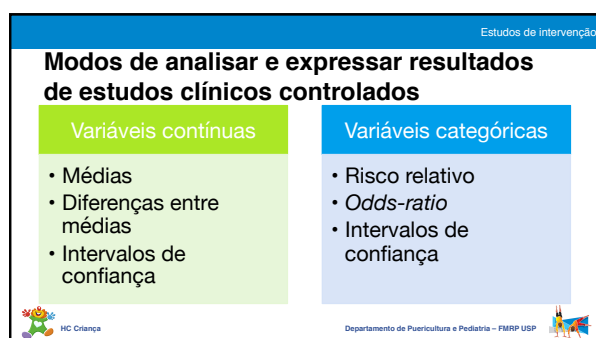
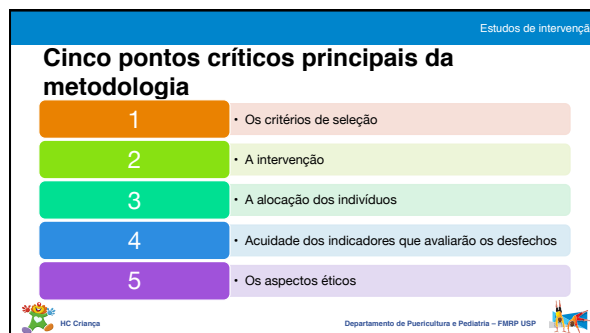
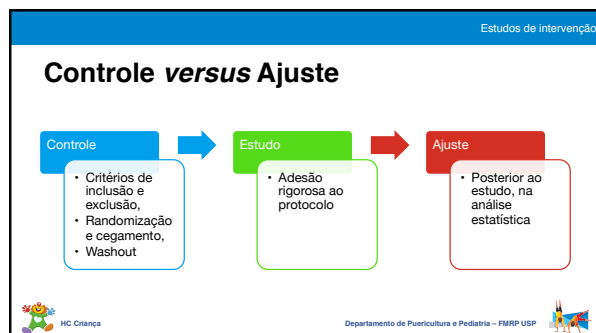
Confundimento deve ser antecipado

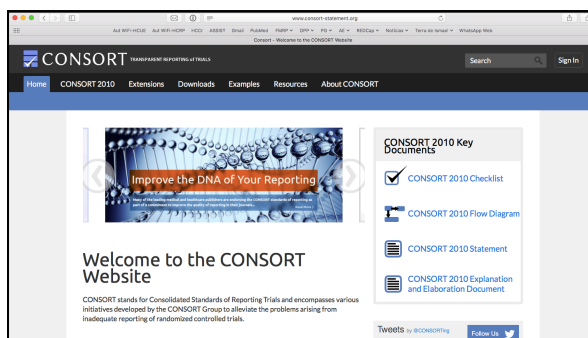
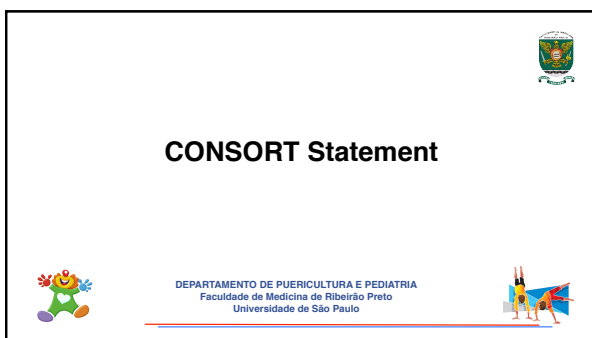
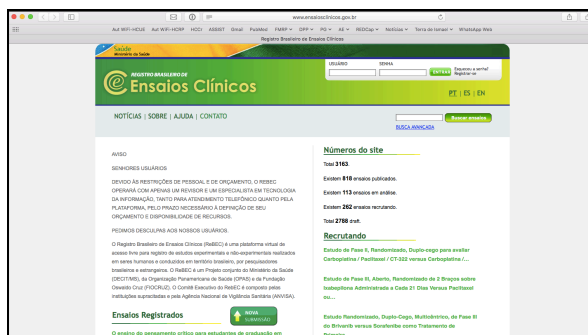
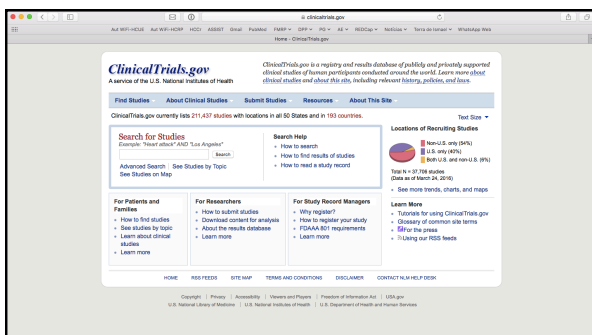
- O ajuste para variáveis de confusão é essencial para a credibilidade de um estudo.

```

    graph LR
      Exposição --> Desfecho
      Confundidor --> Exposição
      Confundidor --> Desfecho
  
```

HC Criança Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP





Section/Topic	Item No.	Checklist Item	Reported on page No.
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for search guidance see CONSORT for abstracts)	
Introduction	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
Background and objectives	3a	Description of trial design (such as parallel, factors) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Methods	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Participants	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
Interventions	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
	7a	How sample size was determined	
Outcomes	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
Sample size	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Randomisation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	

Statistical methods	11b	assessing outcomes) and how	
	11c	If relevant, description of the similarity of interventions	
Results	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Numbers analysed	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Outcomes and estimation	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
	19	All important harms or unintended effects in each group (for adverse outcomes see CONSORT for harms)	
Ancillary analyses	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Discussion	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
	23	Registration number and name of trial registry	
Other information	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), roles of funders	

Hazardous journeys

Estudos de intervenção

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell

Abstract
Objectives To determine whether parachutes are effective in preventing major trauma related to gravitational challenge.
Design Systematic review of randomised controlled trials.
Data sources Medline, Web of Science, Embase, and the Cochrane Library databases; appropriate internet sites and citation lists.
Study selection Studies showing the effects of using a parachute during free fall.
Main outcome measure Death or major trauma, defined as an injury severity score > 15.
Results We were unable to identify any randomised controlled trials of parachute intervention.
Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical proponents of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.

accepted intervention was a fabric device, secured by straps to a harness worn by the participant and released either automatically or manually during free fall with the purpose of limiting the rate of descent. We excluded studies that had no control group.

Definition of outcomes
 The major outcomes studied were death or major trauma, defined as an injury severity score greater than 15.

Meta-analysis
 Our statistical approach was to assess outcomes in parallel and control groups by odds ratios and quantify the precision of estimates by 95% confidence intervals. We chose the Mantel-Haenszel test for assessing heterogeneity, and sensitivity and subgroup analyses, and fixed effects weighted regression techniques to adjust for confounding. We selected a forest plot to assess publication bias visually and Egger's and Begg's tests to test it quantitatively. Stata software version 7A was the tool for all statistical analyses.

Results
 Our search strategy did not find any randomised controlled trials of the parachute.

Department of Obstetrics and Gynaecology, Cambridge University Hospitals, Cambridge, UK
 Gordon C S Smith, jill.pell@cam.ac.uk
 Department of Public Health, University of Cambridge, 14B South Road, Cambridge CB2 3RQ, UK
 Jill P Pell, jpell@cam.ac.uk
 Correspondence to: GCS Smith, Department of Obstetrics and Gynaecology, Cambridge University Hospitals, Cambridge CB2 3RQ, UK (g.c.smith@cam.ac.uk)

ra e Pediatría - FMRP USP

Estudos de intervenção

"Yeah, but good luck getting it peer-reviewed."

HC Crisna
 Departamento de Puericultura e Pediatría - FMRP USP

Estudos de intervenção

Exercícios

DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA
 Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
 Universidade de São Paulo

HC Crisna
 Departamento de Puericultura e Pediatría - FMRP USP

Estudos de intervenção

Morrison et al. BMC Public Health 2013, 13:1096
<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/1096>

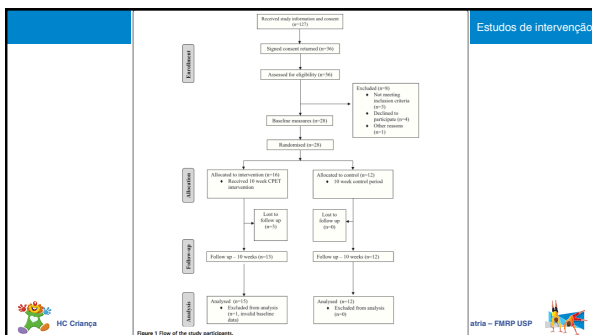
BMC Public Health

RESEARCH ARTICLE **Open Access**

Children, parents and pets exercising together (CPET): exploratory randomised controlled trial

Ryan Morrison¹, John J Reilly², Victoria Penpraze³, Carri Westgarth⁴, Dianne S Ward⁵, Nanette Mutrie⁶, Pippa Hutchison¹, David Young⁷, Lindsay McNicol⁸, Michael Calvert² and Philippa S Yam¹

HC Crisna
 Departamento de Puericultura e Pediatría - FMRP USP



Estudos de intervenção

Table 1 Objectively measured family dog walking behaviour for intervention and control groups

	Baseline		Follow-up		p value†	Effect size (Cohen's d)
	Intervention mean (SD)	Control mean (SD)	Intervention mean (SD)	Control mean (SD)		
	N = 15	N = 12	N = 15	N = 12		
Number of walks per week	2.7 (2.1)	2.6 (2.6)	2.6 (1.2)	2 (1.7)	0.5 (-0.4, 1.4)	0.19
Total duration of dog walking (mins/week)	53 (58)	25 (29)	47 (37)	23 (23)	-4 (-25, 17)	0.12
Child mean accelerometer cpm* during dog walking	2117 (1289)	1953 (1136)	2794 (1279)	2490 (1724)	130 (-539, 799)	0.41
% time child spent walk in MVPAt	22.1 (21.4)	18.9 (18.6)	26.1 (21.7)	15.2 (21.7)	7.7 (-1.7, 17.1)	0.12
Parent mean accelerometer cpm* during dog walking	1996 (1673)	1518 (1205)	2216 (1237)	1601 (976)	137 (-486, 760)	0.39
% time parent spent walk in MVPAs	45.3 (41.2)	31.7 (34.5)	42.0 (30.8)	20.3 (23.8)	8.1 (-6.4, 22.6)	0.11
Dog mean accelerometer cpm* during dog walking	3595 (2031)	3549 (2572)	4558 (1746)	3766 (2155)	746 (-345, 1837)	0.39
% time dog spent in light-mod PA#	60.4 (34.5)	69.4 (39.3)	55.2 (32.4)	37.6 (40.1)	26.6 (6.8, 46.4)	0.06
% time dog spent in vigorous PA**	19.6 (17.7)	13.9 (23.2)	24.7 (17.3)	12.7 (19.6)	6.3 (-4.2, 16.8)	0.03

*cpm = counts per minute.
 †3200 accelerometer cpm.
 ‡1952 accelerometer cpm.
 §1320-5955 accelerometer cpm.
 **3596 accelerometer cpm.

Intervention and control groups were compared using analysis of covariance. Of the 28 families recruited, 1 parent and 1 dog (from the same family) returned invalid accelerometry data at baseline and were excluded from analysis.

HC Crisna
 Departamento de Puericultura e Pediatría - FMRP USP

Table 2 Objectively measured habitual PA and sedentary behaviour for intervention and control groups

	Baseline		Follow-up		Statistical differences		
	Intervention mean (SD)	Control mean (SD)	Intervention mean (SD)	Control mean (SD)	Difference in change between intervention and control (95% CI)	P value**	Effect size (Cohen's d)
Children							
Total volume (mean count)*	321 (11.0)	324 (14.6)	348 (17.6)	321 (14.7)	30 (-12.6)	0.62	0.31
% time being sedentary†	80.9 (3.4)	80.2 (4.3)	80.7 (5.0)	80.1 (5.3)	-0.1 (-1.8, 2.0)	0.90	0.02
% time in light PA‡	16.0 (2.8)	16.3 (3.8)	15.9 (3.8)	16.3 (4.3)	0.1 (-1.5, 1.7)	0.84	0.02
% time in moderate PA§	3.1 (1.8)	3.1 (1.8)	3.3 (2.7)	3.0 (2.3)	0.3 (-0.3, 0.9)	0.60	0.20
% time sitting¶	36.5 (5.4)	37.2 (7.0)	37.3 (7.7)	36.5 (9.1)	1.3 (-1.6, 4.8)	0.70	0.17
Length of sitting bouts (minutes)	5 (3.5)	6 (1.4)	6 (4.8)	6 (2.1)	1.0 (-0.2, 2.2)	0.56	0.30
Breaks per sitting hour	12.5 (1.4)	12.1 (3.3)	12.0 (2.8)	12.5 (2.6)	-0.1 (-1.3, 1.1)	0.80	0.03
% of wear time in bouts > 30 minutes	12.3 (4.8)	13.8 (9.8)	15.2 (15.7)	17.4 (9.7)	1.3 (-3.3, 3.7)	0.90	0.11
Parents							
Total volume (mean count)*	401 (15.8)	389 (12.8)	442 (15.4)	394 (11.8)	-47 (-42, -1.8)	0.30	0.80
% time being sedentary†	59.9 (7.7)	58.7 (8.8)	61.0 (12.2)	58.1 (8.7)	2.2 (0.4, 4.0)	0.18	0.42
% time in light PA‡	33.7 (6.8)	36.3 (7.3)	32.2 (8.3)	36.5 (5.3)	-1.9 (-4.0, 0.2)	0.10	0.35
% time in moderate PA§	6.9 (3.0)	5.0 (2.8)	6.8 (3.2)	5.3 (3.4)	-0.3 (-1.0, 0.4)	0.68	0.19
Length of sedentary bouts (minutes)	6 (3.2)	6 (2.8)	7 (3.1)	6 (3.6)	1.0 (0.3, 1.7)	0.11	0.60
Breaks per sedentary hour	10.3 (1.8)	10.8 (2.6)	10.0 (1.9)	11.2 (2.2)	0.6 (-0.1, 1.3)	0.20	0.33
% of wear time in bouts > 30 minutes	16.2 (6.0)	17.8 (9.7)	19.3 (8.8)	16.3 (6.7)	4.4 (1.3, 7.5)	0.18	0.56
Days							
Total volume (mean count)*	606 (16.8)	636 (20.8)	631 (21.7)	582 (14.7)	-79 (0.5, 128)	0.59	0.71
% time being sedentary†	69.8 (3.6)	69.5 (4.3)	69.9 (3.2)	69.9 (3.6)	-1.2 (-2.3, -0.1)	0.31	0.45
% time in light/moderate PA‡/§	12.8 (3.2)	12.7 (3.7)	13.4 (4.8)	12.8 (3.1)	0.6 (-0.2, 1.8)	0.47	0.34
% time in vigorous PA¶	1.4 (1.0)	1.7 (1.0)	1.8 (1.3)	1.4 (0.8)	0.4 (0.2, 0.6)	0.08	0.70

*count per minute
†per cent per minute

Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adsorbed enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

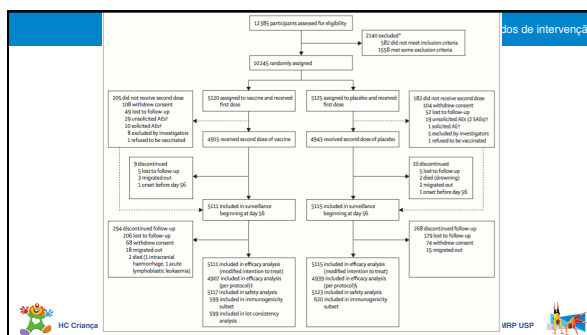
Feng Cai Zhu, Fan-Yue Meng, Jing-Xin Li, Xia-Ling Li, Qun-Ying Mao, Hong Tao, Yan-Tao Zhang, Xin Yao, Kai Chu, Qing-Hua Chen, Yue-Mei Hu, Xing-Wu, Pei-Liu, Lin-Yong Zhu, Gen-Guo, Hai-Jin, Yi-Juan Chen, Yu-Ying Dong, Yong-Chun Liang, Niem-Min Shi, Heng-Ming Ge, Lin-Liu, Shang-Gen Chen, Xing-Ai, Zhen-Yu Zhang, Yu-Guoji, Feng-Ji Luo, Xiao-Qin Chen, Yu Zhang, Li-Wen Zhu, Zheng-Lun Liang, Xin-Liang Shen

Departamento de Puericultura e Pediatria - FMRP USP

Panel 1: Primary endpoint definitions

Enterovirus 71 (EV71)-associated hand, foot, and mouth disease (HFMD) is characterised by febrile illness with papulovesicular rash (can occasionally be maculopapular without vesicular lesion) on palms and soles, with or without vesicles or ulcers in the mouth, buttocks, knees or elbows,⁶ which is caused by EV71 virus (positive either for EV71 isolation or at least two consecutive EV71-specific RNA tests).

EV71-associated disease is defined as clinical symptoms including HFMD, herpangina, neurological signs (aseptic meningitis or encephalitis) with or without serious sequelae, and nonspecific illnesses—eg, febrile illness, viral exanthema, respiratory infection—which are caused by EV71 virus (positive either for EV71 isolation or at least two consecutive EV71-specific RNA tests).

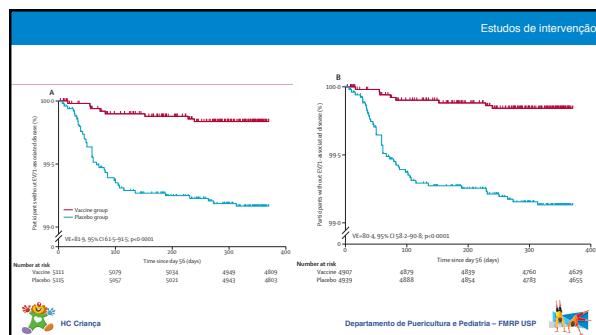


Resultados

- Densidade de incidência de infecção
 - Nº casos incidentes / 1000 pessoas-ano
- Risco Relativo
 - Incidência vacinados / incidência não vacinados
- Eficácia da vacina: 1-RR

	Vaccine group			Placebo group			Vaccine efficacy	p value*
	Person-years at risk	Cases (n)	Incidence density rate (cases/1000 person-years)	Person-years at risk	Cases (n)	Incidence density rate (cases/1000 person-years)		
Per-protocol population†								
EV71-associated disease	4725.4	8	1.7	4742.9	41	8.6	80.4% (58.2 to 90.8)	<0.0001
EV71-associated HFMD	4725.4	3	0.6	4742.9	30	6.3	90.0% (67.1 to 95.9)	0.0001
EV71-associated other cases	4725.4	5	1.1	4742.9	11	2.3	54.3% (-31.4 to 84.1)	0.15
Modified intention-to-treat population								
EV71-associated disease	4915.5	8	1.6	4903.5	44	9.0	81.9% (61.5 to 91.5)	<0.0001
EV71-associated HFMD	4915.5	3	0.6	4903.5	33	6.7	90.9% (70.4 to 97.2)	0.0001
EV71-associated other cases	4915.5	5	1.0	4903.5	11	2.2	54.6% (-30.6 to 84.2)	0.14
Participants in per-protocol population with baseline titre <1:8								
EV71-associated disease	3347.5	8	2.4	3345.4	40	12.0	80.0% (57.2 to 90.6)	<0.0001
EV71-associated HFMD	3347.5	3	0.9	3345.4	29	8.7	89.6% (66.0 to 95.9)	0.0002
EV71-associated other cases	3347.5	5	1.5	3345.4	11	3.3	54.5% (-31.1 to 84.2)	0.14

EV71-associated other cases are EV71-associated disease with non-specific symptoms, including 14 cases of upper respiratory tract infection and two cases of diarrhoea caused by EV71 infection. EV71-enterovirus 71, HFMD=hand, foot, and mouth disease. *For comparison of incidence density rates between groups. †Three patients with EV71-associated disease were included in the modified intention-to-treat population but excluded from the per-protocol population because they did not receive the second dose.



Obrigado.

carmona@usp.br

DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo