EPI13 - Seminários de Doutorado III

Inferência Causal em Experimentos Aleatorizados

Rodrigo Citton P. dos Reis
citton.padilha@ufrgs.br

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Matemática e Estatística
Departamento de Estatística e Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

Vitória da Conquista, 2019

Ausência efeito é plausível?

Os protocolos agressivo e menos agressivo são equivalentes?

- Estudo **ProCESS**: suponha que você está inicialmente inclinado a acreditar que o protocolo agressivo não impediu e não causou mortes entre os $I = 885$ pacientes quando contrastado com o protocolo menos agressivo.
- Os resultados do estudo forçam você a revisar essa crença?
  - $m = 439$ pacientes tratados $\rightsquigarrow$ taxa de mortalidade intra-hospitalar de 21,0%.
  - $I - m = 446$ pacientes controles $\rightsquigarrow$ taxa de mortalidade intra-hospitalar de 18,2%.
- As duas taxas de mortalidade acima se referem a **pacientes diferentes**, e talvez pacientes diferentes tenham taxas de mortalidade diferentes simplesmente porque são pacientes diferentes, com infecções diferentes e diferentes estados de saúde.

Os protocolos agressivo e menos agressivo são equivalentes?

- Este é um estudo aleatorizado.
  - Os dois grupos são amostras aleatórias da população de de $I = 885$ pacientes.
  - Os dois grupos são similares (aleatorização garante balanceamento das covariáveis).
- A diferença entre uma taxa de mortalidade de 21,0% e uma taxa de mortalidade de 18,2% pode ser devida **ao acaso**, ao lançamento de uma moeda que atribuiu um paciente ao protocolo agressivo e o próximo ao protocolo menos agressivo?

Os protocolos agressivo e menos agressivo são equivalentes?

```
# Ausência de efeito de tratamento
r_T <- r_C <- c(rep(1, 30), rep(0, 70))

# Atribuição de tratamento
set.seed(2306)
Z <- rbinom(n = 100, size = 1, prob = 0.5)

# Desfecho observado
R <- ifelse(Z == 1, r_T, r_C)
round(prop.table(table(Z, R), margin = 1) * 100, 2)
```

```
##    R
## Z       0     1
##   0 67.39 32.61
##   1 72.22 27.78
```

Os protocolos agressivo e menos agressivo são equivalentes?

- Estamos perguntando se taxas de mortalidade de 21,0% e 18,2% poderiam facilmente surgir por acaso **se a hipótese nula** de **Fisher** de **ausência (nenhum) efeito** de tratamento fosse verdadeira.
- A hipótese H_0 de Fisher de ausência efeito afirma que $r_{T_i} = r_{C_i}$ para todo i, $i = 1, \ldots, I$, em que $I = 885$ no estudo ProCESS.
  - Isso diz que o paciente i pode morrer ou não, mas a sobrevivência do paciente i sob tratamento agressivo, r_{T_i}, é a mesma que a sobrevivência do paciente i sob o tratamento menos agressivo, r_{C_i}.
- Equivalentemente, a hipótese H_0 de Fisher de ausência efeito afirma que a diferença de efeito, $\delta_i = r_{T_i} - r_{C_i}$, é zero para cada paciente, $H_0 : \delta_i = 0, i = 1, \ldots, I$.

Os protocolos agressivo e menos agressivo são equivalentes?

- É perfeitamente concebível que a hipótese de Fisher de ausência efeito seja verdadeira, o que implica $0 = \bar{\delta} = \bar{r}_T - \bar{r}_C$, mas $\hat{r}_T - \hat{r}_C = 2,8\%$ porque $\hat{r}_T$ foi estimado em pacientes no grupo de tratamento agressivo, enquanto $\hat{r}_C$ foi estimado em diferentes pacientes no grupo de tratamento menos agressivo.
- Se H_0 fosse verdade, a moeda lançada que designou um paciente para tratamento e outro para controle produziu facilmente taxas de mortalidade de 21,0% e 18,2% nos dois grupos de tratamento?

Notação tabular

Table 3.1. In-hospital mortality in the ProCESS Trial with general notation

	In-hospital mortality			
Treatment group	*Death* $R_i = 1$	*Other* $R_i = 0$	*Total*	*Death rate (%)*
Aggressive, $Z_i = 1$	$T = 92$	347	$m = 439$	$\hat{r}_T = 21.0$
Less aggressive, $Z_i = 0$	81	365	$I - m = 446$	$\hat{r}_C = 18.2$
Total	173	712	$I = 885$	

- Fisher usou T como a **estatística de teste**.
  - $T = \sum_{i=1}^{I} Z_i R_i = \sum_{i=1}^{I} Z_i r_{T_i} = m \times \hat{r}_T$.
- Existem duas diferenças entre a primeira e a segunda linha da Tabela:
  1. (grupo de) pessoas diferentes; similares por aleatorização, mas ainda assim, diferentes;
  2. as pessoas da primeira linha receberam o protocolo agressivo e as pessoas da segunda linha receberam o tratamento menos agressivo.

Notação tabular

- Repetindo, $\hat{r}_T = 21,0\%$ e $\hat{r}_C = 18,2\%$ podem diferir por dois motivos: **(i)** são calculados a partir de pessoas diferentes e **(ii)** é possível que o tratamento agressivo tenha efeitos diferentes do tratamento menos agressivo, $r_{T_i} \neq r_{C_i}$ para algum paciente i.
- A hipótese nula de Fisher de ausência de efeito, H_0, é uma negação da segunda explicação: diz que $r_{T_i} = r_{C_i}$ para cada paciente i, então $\hat{r}_T = 21,0\%$ e $\hat{r}_C = 18,2\%$ diferem apenas devido à maneira como as moedas escolhem as pessoas para os dois grupos.
- **Se a hipótese nula** de Fisher de ausência efeito, H_0, **fosse verdadeira**, qual a chance de que o lançamento de uma moeda iria, por puro acaso, colocar $T = 92$ ou mais mortes no grupo tratamento agressivo?
  - Essa chance, essa probabilidade, é chamada de **valor-**P ou **nível de significância**.

O ensaio de uniformidade

O que é um ensaio de uniformidade

- Em um ensaio de uniformidade, a distinção entre parcelas tratadas e controle foi mantida, mas todas as parcelas foram tratadas da mesma maneira, com o mesmo fertilizante e o mesmo inseticida.
- Usando ensaios de uniformidade, os pesquisadores aprenderam empiricamente quanto os grupos tratado e controle poderiam diferir quando não havia efeito do tratamento, porque todas as parcelas foram tratadas da mesma maneira.
  - Como todos os participantes de um ensaio de uniformidade recebem o mesmo tratamento, por exemplo, o controle, as duas linhas da tabela análoga à Tabela 3.1 registram o tratamento Z_i atribuído e a resposta ao controle r_{C_i}.
  - No ensaio de uniformidade, **as duas linhas** da tabela análoga à Tabela 3.1 **diferem** apenas porque se referem a **pessoas diferentes**, porque os dois grupos de pessoas receberam o mesmo tratamento.

O ensaio de uniformidade e a hipótese de Fisher

- Se o estudo ProCESS fosse um ensaio de uniformidade, em que todos os indivíduos recebesse o protocolo menos agressivo, então $R_i = r_{C_i}$ e $T^* = \sum_{i=1}^{I} Z_i R_i = \sum_{i=1}^{I} Z_i r_{C_i}$.
  - **Não vemos** T^* porque é o número de mortes que teria ocorrido entre as pessoas do grupo de tratamento agressivo se elas fossem tratadas usando o protocolo menos agressivo..
- Se a hipótese de Fisher de ausência de efeito, H_0, fosse verdadeira, então $r_{T_i} = r_{C_i}$ para todo i, $i = 1, \ldots, I = 885$, e assim $T = T^*$.
  - Portanto, testar a hipótese de nenhum efeito consiste em perguntar se T exibe o tipo de comportamento que esperaríamos de T^* em um teste de uniformidade, um teste sem efeito de tratamento, ou se precisamos acreditar em $r_{T_i} \neq r_{C_i}$ para algum paciente i se quisermos entender o comportamento de T.

O ensaio de uniformidade e a hipótese de Fisher

- A quantidade $A = \sum_{i=1}^{I} Z_i \delta_i = T - T^*$ é chamada de **efeito atribuível**: é o aumento líquido de mortes no grupo tratado causado pelo recebimento de tratamento e não de controle.
  - **Não vemos** A, pois não vemos T^*.
  - Se a hipótese de nenhum efeito de Fisher fosse verdadeira, $r_{T_i} = r_{C_i}$ para cada paciente i, $i = 1, \ldots, I = 885$ e $A = 0$.
- Se a hipótese de Fisher de ausência de tratamento é verdadeira, então vemos o efeito causal (r_{T_i}, r_{C_i}) para todo i, pois $r_{T_i} = r_{C_i}$.
  - Neste caso, a Tabela 3.1 seria o resultado de um ensaio de uniformidade, pois $r_{T_i} = r_{C_i}$.
- Se a Tabela 3.1 tivesse vindo de um estudo de uniformidade **(ausência de efeito)**, qual é a chance de haver 92 ou mais mortes no grupo de tratamento agressivo?

Testando nenhum efeito: um exemplo pequeno

Possíveis atribuições de tratamento e suas probabilidades

- Imagine um ensaio clínico aleatorizado com $I = 8$ pacientes dos quais $m = 4$ são escolhidos aleatoriamente para o protocolo agressivo no estudo ProCESS, e os demais $I - m = 4$ pacientes recebem o protocolo menos agressivo (controle).
- O paciente i tem $Z_i = 1$ se atribuído ao protocolo agressivo e $Z_i = 0$ se atribuído ao protocolo menos agressivo e $4 = m = Z_1 + \ldots + Z_8$.

Possíveis atribuições de tratamento e suas probabilidades

- Existem 70 maneiras de escolher $m = 4$ pacientes para tratamento de $I = 8$ pacientes ($70 = \binom{8}{4}$).
- Sempre que você escolhe quatro dos oito pacientes para tratamento, define quatro dos Z_i igual a 1 e os quatro restantes como 0.
  - Se você selecionou os pacientes 1, 2, 3 e 5 para tratamento, define $Z_1 = Z_2 = Z_3 = 1$, $Z_4 = 0$, $Z_5 = 1$, $Z_6 = Z_7 = Z_8 = 0$.
- Portanto, existem 70 maneiras de definir quatro dos Z_i igual a 1 e os quatro restantes Z_i iguais a 0.

Possíveis atribuições de tratamento e suas probabilidades

Table 3.2. Abbreviated table of 70 possible treatment assignments

			Treatment indicators							
Assignment	*Probability*	*Treated*	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	Z_5	Z_6	Z_7	Z_8
1	1/70	1, 2, 3, 4	1	1	1	1	0	0	0	0
2	1/70	1, 2, 3, 5	1	1	1	0	1	0	0	0
			⋮							
44	1/70	2, 3, 6, 8	0	1	1	0	0	1	0	1
			⋮							
70	1/70	5, 6, 7, 8	0	0	0	0	1	1	1	1

Os resultados do ensaio

- Com probabilidade $1/70$ escolhemos (por sorteio) a configuração 44 da Tabela 3.2 ($Z_1 = 0$, $Z_2 = 1$, $Z_3 = 1$, $Z_4 = 0$, $Z_5 = 0$, $Z_6 = 1$, $Z_7 = 0$, $Z_8 = 1$).
  - Não há nada de especial com esta atribuição de tratamento; escolhemos por sorte!
- Os pacientes foram então tratados da maneira ditada pelos números aleatórios e a mortalidade intra-hospitalar, R_i, foi registrada.
- Para cada paciente i, registramos $R_i = 1$ se o paciente morreu ou $R_i = 0$ se o paciente sobreviveu.
- Imagina-se que o ensaio tenha resultados extremos para a sobrevivência; especificamente, $R_1 = 0$, $R_2 = 1$, $R_3 = 1$, $R_4 = 0$, $R_5 = 0$, $R_6 = 1$, $R_7 = 0$, $R_8 = 1$, produzindo a Tabela a seguir.

Os resultados do ensaio

Table 3.3. In-hospital mortality in the small hypothetical experiment

	In-hospital mortality			
Treatment group	*Death* $R_i = 1$	*Other* $R_i = 0$	*Total*	*Death rate (%)*
Treated, $Z_i = 1$	$T = 4$	0	$m = 4$	$\hat{r}_T = 100$
Control, $Z_i = 0$	0	4	$I - m = 4$	$\hat{r}_C = 0$
Total	4	4	$I = 8$	

- A Tabela 3.3 pode ser devido ao acaso?
  - É uma diferença dramática, mas há apenas $I = 8$ pacientes.
  - O padrão da Tabela 3.3 poderia surgir facilmente apenas por acaso, se o tratamento não tivesse efeito?

A lógica dos testes de hipóteses

- Para testar a hipótese nula de ausência de efeito tratamento, supomos, provisoriamente, apenas por uma questão de argumento, que isso é verdade.
- Supor que a hipótese nula seja verdadeira ao testar essa hipótese não tem nada a ver com acreditar que a hipótese nula é verdadeira.
  - Hipóteses nulas não são o tipo de coisa em que você acredita ou não, e, em qualquer caso, a **crença não tem papel aqui**.
  - Testar uma hipótese nula pergunta se os dados que vimos - aqui, a Tabela 3.3 - **fornecem fortes evidências** de que a hipótese nula é falsa ou, alternativamente, se os dados que vimos fornecem pouca orientação sobre se a hipótese nula é verdadeira ou falsa.

A lógica dos testes de hipóteses

- A lógica dos testes de hipóteses pergunta: se a hipótese nula fosse verdadeira, veríamos uma tabela como a Tabela 3.3?
  - Obviamente, poderíamos ver uma tabela como a Tabela 3.3 (é uma possibilidade lógica), mas é altamente improvável?
- Se a hipótese nula de nenhum efeito do tratamento fosse verdadeira em um experimento aleatorizado com $m = 4$ pessoas escolhidas aleatoriamente de $I = 8$ pessoas, qual é a chance de vermos $T = 4$ ou mais mortes no grupo tratado na Tabela 3.3?

A distribuição da estatística de teste T quando a hipótese nula é verdadeira

- Se a hipótese nula de nenhum efeito for verdadeira, então $r_{T_i} = r_{C_i}$, então para todos os $I = 8$ pacientes, $R_i = r_{C_i}$.
- Se a hipótese fosse verdadeira, saberíamos pelos **dados observados** que $r_{C_1} = 0$, $r_{C_2} = 1$, $r_{C_3} = 1$, $r_{C_4} = 0$, $r_{C_5} = 0$, $r_{C_6} = 1$, $r_{C_7} = 0$, $r_{C_8} = 1$.
- Além disso, se a hipótese fosse verdadeira, saberíamos que alterar os tratamentos que os pacientes receberam não alteraria suas respostas.
- Em geral, se a hipótese nula fosse verdadeira, então $T = \sum_{i=1}^{8} Z_i r_{C_i}$, portanto, sabemos o que T teria sido em cada uma das 70 situações da Tabela 3.2.

A distribuição da estatística de teste T quando a hipótese nula é verdadeira

Table 3.4. Abbreviated null distribution of T in the small hypothetical randomized experiment

			Responses under the hypothesis of no effect							
			$R_1 = 0 = r_{C1}$	$R_2 = 1 = r_{C2}$	$R_3 = 1 = r_{C3}$	$R_4 = 0 = r_{C4}$	$R_5 = 0 = r_{C5}$	$R_6 = 1 = r_{C6}$	$R_7 = 0 = r_{C7}$	$R_8 = 1 = r_{C8}$
			Treatment indicators							
Assignment	*Probability*	T	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	Z_5	Z_6	Z_7	Z_8
1	1/70	2	1	1	1	1	0	0	0	0
2	1/70	2	1	1	1	0	1	0	0	0
			⋮							
44	1/70	4	0	1	1	0	0	1	0	1
			⋮							
70	1/70	2	0	0	0	0	1	1	1	1

A distribuição da estatística de teste T quando a hipótese nula é verdadeira

- A Tabela 3.5 é a distribuição da estatística de teste T quando a hipótese nula de nenhum efeito é verdadeira e desempenha um papel importante no teste da hipótese nula.
  - É a distribuição de T sob a hipótese nula em um experimento aleatorizado no qual $m = 4$ de $I = 8$ pacientes foram escolhidos aleatoriamente para tratamento, com respostas observadas $R_1 = 0$, $R_2 = 1$, $R_3 = 1$, $R_4 = 0$, $R_5 = 0$, $R_6 = 1$, $R_7 = 0$, $R_8 = 1$.
- A Tabela 3.5 é construída a partir de duas premissas e uma atividade.
  1. A primeira premissa é que atribuímos tratamentos usando números verdadeiramente aleatórios; essa premissa produz probabilidades, $1/70$.
  2. A segunda premissa é que a hipótese de nenhum efeito de tratamento é verdadeira, para que possamos deduzir o valor de T em todas as atribuições de tratamento possíveis a partir das **respostas que observamos**.
  3. A atividade é contar em uma tabela com 70 linhas, em nosso caso, a Tabela 3.4.

A distribuição da estatística de teste T quando a hipótese nula é verdadeira

Table 3.5. The distribution of T when the null hypothesis is true

	Possible values t of T					
t	*0*	*1*	*2*	*3*	*4*	*Total*
Number of rows with $T = t$	1	16	36	16	1	70
$\Pr(T = t)$	1/70	16/70	36/70	16/70	1/70	1
$\Pr(T \geq t)$	70/70	69/70	53/70	17/70	1/70	

- $T \geq 4$ é morte demais para ser "devido ao acaso".
- Como observamos $T \geq 4$ e $T \geq 4$ é improvável quando a hipótese nula de nenhum efeito for verdadeira, dizemos que a Tabela 3.3 constitui evidência bastante forte contra a hipótese nula em nosso pequeno experimento aleatório.

Valor-P

- A quantidade calculada, $\Pr(T \geq t) = 1/70$, é conhecida como o valor-P unilateral ao testar a hipótese nula de ausência de efeito.
- Se o valor-P é **pequeno**, então o valor da estatística de teste T tão grande ou mais que o valor observado, aqui 4, **seria improvável** se a hipótese nula fosse verdadeira.
  - Valor-P pequeno conta como evidência contra a hipótese nula.
- Por uma convenção arbitrária e bem entranhada, o valor-P de 0,05 ou menos é julgado pequeno, e valor-P acima de 0,05 é julgado não pequeno.

Rejeitando ou aceitando a hipótese nula

- Diz-se às vezes que uma hipótese nula é "rejeitada" se o valor-P está abaixo de algum ponto de corte α, convencionalmente $\alpha = 0,05$, e "aceita" de outra forma.
  - Diríamos que a Tabela 3.3 nos levou a rejeitar a hipótese de nenhum efeito no nível $\alpha = 0,05$.
- Essa maneira de falar tem um papel útil, mas também é fonte de mais do que um pouco de confusão.
  - O papel útil decorre da necessidade de falar de cometer um erro no teste de hipóteses, da necessidade de manter a frequência dos erros sob controle.
  - Por exemplo, um erro é descrito como "rejeitar falsamente uma hipótese nula verdadeira".
  - A confusão deriva dos termos "aceitar" e "rejeitar".

Rejeitando ou aceitando a hipótese nula

- "Rejeitar falsamente uma verdadeira hipótese nula" é uma maneira admiravelmente concisa, mas imprecisa, de dizer "alegar ter fornecido evidências relativamente fortes contra uma hipótese nula quando a hipótese é de fato verdadeira".
  - Isso costuma ser chamado de "erro tipo 1" e mais sugestivamente chamado de "falsa rejeição" ou, às vezes, "falsa descoberta".
- Paralelamente, "aceitar falsamente uma hipótese nula falsa" é uma maneira concisa, mas bastante enganosa, de dizer "não fornecer muitas evidências de uma maneira ou de outra sobre se uma hipótese nula é verdadeira".
  - Isso geralmente é chamado de "erro tipo 2" e pode ser mais sugestivamente chamado de "falha em fornecer muitas evidências".

Rejeitando ou aceitando a hipótese nula

- É um erro enorme e imperdoável interpretar "aceitar uma hipótese nula" como evidência de que a hipótese nula é verdadeira.
  - "Aceitar uma hipótese nula" significa deixar de fornecer muita evidência sobre se é verdadeira ou falsa.
- Se você quisesse fornecer fortes evidências de que o tratamento agressivo e o tratamento menos agressivo diferiam desprezivelmente em seus efeitos, então você não faria isso "aceitando a hipótese nula".

Teste exato de Fisher: a “base racional para inferência”

- O teste na Tabela 3.5 é geralmente chamado de “teste exato de Fisher” para uma tabela 2×2 e foi introduzido no capítulo 2 do livro de Fisher de 1935, **Design of Experiments**.
- O nome popular, “teste exato de Fisher”, não transmite os aspectos do teste que interessaram a Fisher.
- A palavra “exato” significa que a distribuição na Tabela 3.5 é exatamente a distribuição da estatística de teste T em um experimento completamente aleatorizado quando a hipótese nula de Fisher é verdadeira.
  - Ou seja, a Tabela 3.5 é exatamente a distribuição nula de T, e não uma aproximação à sua distribuição nula.
- As aproximações são amplamente usadas em inferência estatística e, em geral, quando essas aproximações são bem projetadas, elas funcionam bem.
  - (Voltaremos a este tópico nas próximas aulas).

Teste exato de Fisher: a "base racional para inferência"

- No capítulo 2 de seu **Design of Experiments**, Fisher falou da aleatorização em experimentos como a **"base racional da inferência"** nos experimentos.
  - Ele estava tentando transmitir duas coisas, uma sobre sua hipótese nula de nenhum efeito e a outra sobre a origem das distribuições de probabilidade.

Teste exato de Fisher: a "base racional para inferência"

- A hipótese de Fisher de nenhum efeito de tratamento é uma hipótese nula que **fala diretamente** sobre os **efeitos causados** pelos tratamentos.
  - Especificamente, a hipótese nega que exista algum efeito, portanto, alterar o tratamento que uma pessoa recebe não altera a resposta da pessoa.
- Diferentemente das hipóteses sobre parâmetros nos modelos estatísticos, a hipótese nula de Fisher está falando direta e claramente sobre o aspecto mais básico da questão científica que motivou o experimento: o tratamento causou algum efeito?
  - Existe alguma evidência convincente de que o tratamento seja ativo para produzir algum efeito?

Teste exato de Fisher: a "base racional para inferência"

- De onde vêm as distribuições de probabilidade?
  - Como sabemos que o modelo de probabilidade usado em uma análise estatística específica é o modelo correto, ou um modelo razoável?
- A distribuição nula na Tabela 3.5 foi derivada dos lançamentos de moedas que designavam os pacientes para tratamento ou controle - não há nada especulativo sobre isso.
- Você pode negar a correção da distribuição da aleatorização apenas acusando os investigadores de mentirem sobre a maneira como eles conduziram seu experimento e realizaram sua análise: se eles não estavam mentindo, se eles realmente utilizaram aleatorização, então a **distribuição da aleatorização** é a distribuição nula correta para T na Tabela 3.5.
- De onde veio a distribuição nula de Fisher?
  - Da moeda na mão de Fisher.

Comparando tratamentos no estudo ProCESS

Testando a hipótese de ausência de efeito de tratamento

```r
ProCESS <- matrix(c(92, 81, 347, 365), 2, 2)
fisher.test(ProCESS, alternative = "greater")
```

```
##
##  Fisher's Exact Test for Count Data
##
## data:  ProCESS
## p-value = 0.1676
## alternative hypothesis: true odds ratio is greater than 1
## 95 percent confidence interval:
##  0.8911298       Inf
## sample estimates:
## odds ratio
##   1.194477
```

Testando a hipótese de ausência de efeito de tratamento

- Para o estudo ProCESS, descobrimos que a Tabela 3.1 não seria digna de nota se a hipótese de Fisher fosse verdadeira.
- Nesse sentido, a hipótese de Fisher não é contradita pelos resultados do estudo ProCESS.
- Descobrir que a Tabela 3.1 não seria digna de nota se a hipótese fosse verdadeira é descobrir que **há uma ausência de evidência contra a hipótese**;
  - No entanto, uma ausência de evidência contra a hipótese não é, por si só, evidência de que a hipótese é verdadeira.

Testando a hipótese de ausência de efeito de tratamento

- De fato, nunca podemos ter evidências de que a hipótese de Fisher seja verdadeira, mas poderíamos ter fortes evidências de que ela é falsa.
- Afirmar que a hipótese de Fisher é verdadeira é dizer que nenhum paciente foi beneficiado e nenhum foi prejudicado pelo protocolo agressivo e, em particular, que o paciente $i = 17$, Harry, não sobreviveu porque recebeu o protocolo agressivo;
  - No entanto, como vimos várias vezes, não estamos e não podemos estar em posição de fazer tais alegações sobre pacientes individuais.

Por hoje é só!