



## Ficha Formativa de Estatística

### ➔ Gauss responde: O QUE É UM INTERVALO DE CONFIANÇA E QUAL A SUA IMPORTÂNCIA NUMA INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE?

Neste número irá ser dada uma maior relevância ao **intervalo de confiança para a diferença de proporções** e sua aplicação a **ensaios clínicos de não inferioridade e superioridade**

O **intervalo de confiança para a diferença de proporções** tem um especial interesse na investigação de saúde e em especial na investigação clínica, uma vez que é um dos métodos utilizados para inferir acerca do efeito de um novo tratamento. Este efeito pode ser medido, por exemplo, através da diferença de taxas de resultado (seja este positivo ou negativo para o doente) entre um novo tratamento e um tratamento activo de controlo ou um placebo. O **intervalo de confiança para a diferença de proporções** também tem interesse na determinação do efeito de um dado factor de risco para a saúde, através da diferença de riscos (proporções de eventos do resultado de saúde) entre os expostos e os não expostos ao factor de risco.

O **intervalo de confiança para a diferença de proporções** também segue os mesmos princípios do intervalo de confiança para as proporções simples, embora existam algumas particularidades. Uma delas é que terá de ser determinado o **erro padrão da diferença de proporções** para se efectuar o cálculo do intervalo de confiança.

Considere-se a título de exemplo que num estudo o novo tratamento apresentou uma taxa de eficácia de 87% em comparação com a taxa de eficácia de 90% do tratamento activo de controlo usado na prática clínica *standard*. Supondo que se pretendia com este estudo investigar se o novo tratamento era **não inferior** ao tratamento activo de controlo, partindo do pressuposto que a **margem de não inferioridade admissível** seria inferior a 5% (valor mínimo a partir do qual se aceitaria uma diferença clinicamente relevante). Ou seja, o novo tratamento só seria não inferior ao tratamento activo de controlo se na população fosse pior que o de controlo em menos que 5% de eficácia.

Supondo que o estudo envolveu 200 doentes em cada braço, ou seja, 200 doentes receberam o novo tratamento e os outros 200 receberam o tratamento activo de controlo e que se pretende determinar o intervalo de confiança para o efeito medido pela diferença das duas taxas de eficácia (novo tratamento – tratamento de controlo = -3%, ou seja, observou-se 3% de inferioridade para o novo tratamento).

Note-se que, aparentemente o novo tratamento é não inferior ao tratamento de controlo uma vez que o estudo permite estimar que o novo tratamento é 3% pior, e como tal, não ultrapassa

a margem de não inferioridade dos 5%. No entanto, só com a determinação do intervalo de confiança é que se pode saber quais os valores que a diferença pode assumir na população. Se o limite inferior do intervalo não ultrapassar os 5% então pode-se concluir que na população a diferença não ultrapassa os 5% e, como tal, o novo tratamento pode-se considerar não inferior. Se o limite inferior do intervalo ultrapassa a margem dos 5% então não se pode dar como provada a não inferioridade.

O **intervalo de confiança a 95% para a diferença de proporções** será dado por:  $IC(95\%) = (-0,03 - 1,96 * EP ; -0,03 + 1,96 * EP)$  em que o erro padrão das diferenças é dado pela seguinte fórmula:  $EP = \sqrt{P1(1-P1)/n1 + P2(1-P2)/n2}$  em que P1 e P2 são as proporções dos grupos 1 e 2 em comparação e n1 e n2 são as dimensões dos braços em comparação.

Deste modo é obtido o seguinte erro padrão:

$$EP = \sqrt{0,90(1-0,90)/200 + 0,87(1-0,87)/200} = 0,032.$$

Consequentemente pode-se determinar o IC (95%) para o efeito do novo tratamento em comparação com o tratamento activo de controlo:

$$IC(95\%) = (-0,03 - 1,96 * 0,032 ; 0,03 + 1,96 * 0,032) = (-0,09 ; 0,03).$$

Note-se que, na população e com confiança elevada (95%) pode-se concluir que o novo tratamento pode ser inferior até 9%, mas também pode introduzir um benefício face ao tratamento activo de controlo de 3%. Deste modo, e assumindo que na população o novo tratamento pode ser inferior em 9% (>5% de margem de não inferioridade), então não fica provada a **não inferioridade** do novo tratamento face ao de controlo.

Considere-se agora que, em vez de 5% de margem de não inferioridade, se considerava como 10% o limite mínimo a partir do qual se assume que o novo tratamento seria clinicamente inferior ao tratamento activo de controlo. Deste modo, como o limite na população era 9% para o cenário de maior inferioridade do novo tratamento, então concluíria-se que o novo tratamento era não inferior ao tratamento de controlo (na linguagem dos Ensaio Clínicos esta conclusão seria tirada para o nível de confiança “unilateral” de  $97,5\% = 95\% + 2,5\%$ , uma vez que, o cenário dos 2,5% em que o novo tratamento era superior ao tratamento activo de controlo não teria propriamente um interesse primário para este estudo).

Considere-se agora que se quer provar a **não inferioridade** de um novo tratamento relativo a um *endpoint* de prognóstico, de aspecto negativo para o doente, como por exemplo a progressão

da doença, recidiva ou morte. A taxa de evento foi 60% para o novo tratamento e 58% para o tratamento activo de controlo, sendo observado em 200 doentes em cada braço do estudo. Considere-se 5% a margem de não inferioridade para o novo tratamento.

Com estes dados, facilmente se estima uma diferença de 2% e um erro padrão para esta diferença de  $EP=0,049$ . Consequentemente, é obtido o intervalo de confiança:

$IC(95\%)=(0,02-1,96*0,049; 0,02+1,96*0,049)=(-0,08; 0,12)$ .

Estes resultados mostram que a taxa de evento negativo na população que recebe o novo tratamento pode ser 12% pior, e como tal, ultrapassa a margem dos 5% de não inferioridade. Note-se que, se utilizou o limite superior do intervalo para comparar com a margem de não inferioridade, dado que o evento representa um prognóstico negativo. Também neste estudo, não seria provada a não inferioridade do novo tratamento.

Assim, como estes diferentes intervalos de confiança permitem estudar a **não inferioridade** de um tratamento, também poderão servir para investigar a **superioridade** de um tratamento face a outro. Por exemplo, ao observar-se os dois intervalos de confiança calculados, verifica-se que ambos incluem o valor 0, ou seja, ambos não rejeitam a hipótese de na população não existir diferença entre os dois tratamentos em comparação. Como tal, também nunca se poderia com estes intervalos de confiança chegar à conclusão que um dos tratamentos era superior ao outro.

Assim, quando se pretende provar que um novo tratamento é superior a um outro, deve-se calcular o intervalo de confiança para a diferença e ver se inclui o valor 0. Se incluir este valor 0 então não fica provada a **superioridade** do novo tratamento. Se o intervalo de confiança não inclui o valor zero e os limites de confiança apontam para um efeito superior do novo tratamento, então conclui-se que existe uma **superioridade estatística** do novo tratamento. No entanto, deve-se verificar se essa superioridade estatística tem sentido clínico para se considerar o novo tratamento superior.

Por exemplo, num estudo com 300 doentes por braço, um novo tratamento apresentou uma taxa de eficácia de 90% em comparação com os 30% de eficácia do placebo. Considerava-se que o novo tratamento era clinicamente superior se tivesse

uma taxa de eficácia superior em 50% ao placebo, ou seja, uma taxa de eficácia de 0,80 pelo menos para o novo tratamento.

A diferença entre o novo tratamento e o placebo foi de  $0,90-0,30=0,60$  e o erro padrão determinado pelo modo usual foi  $0,032$  e, consequentemente, o intervalo de confiança a 95% é dado por:  $IC(95\%)=(0,60-1,96*0,032; 0,60+1,96*0,032)=(0,54; 0,66)$ . Como este intervalo de confiança não inclui 0, facilmente se conclui que existe uma diferença estatisticamente significativa no sentido de superioridade estatística do novo tratamento. Assumindo, de acordo com este intervalo, que na população o limite mínimo para o excesso de eficácia do novo tratamento era 54% e sendo este valor superior à margem de superioridade clínica estabelecida em 50%, então podemos concluir que de facto o novo tratamento era superior ao placebo.

#### Notas finais:

i) Estes intervalos de confiança assumem que os tamanhos amostrais são grandes, por exemplo, pelo menos 30 observações por grupo, uma vez que todos eles aplicam valores da distribuição normal ( $Z=1,96$ ).

ii) Apesar de no cálculo do intervalo de confiança para investigar a superioridade se ter utilizado a fórmula do erro padrão apresentada, o que se torna bastante prático uma vez que tanto se pode investigar a não inferioridade como a superioridade com o mesmo intervalo de confiança, de facto a fórmula de cálculo do erro padrão mais correcta sob o ponto de vista estatístico num estudo de superioridade, assume o erro padrão calculado sob hipótese nula de não existirem diferenças entre os 2 tratamentos. Ou seja, pode ser calculada uma proporção de eventos comum aos dois grupos (sob hipótese de não existirem diferenças entre proporções), isto é,  $P=(P1*n1+P2*n2)/(n1+n2)$ , que seria de 0,60 no último exemplo, e seguidamente substituir este valor em P1 e P2 no cálculo do erro padrão, ou seja,  $EP=0,04$  e consequentemente o intervalo de confiança seria de  $(0,52; 0,68)$ . Apesar deste intervalo se revelar um pouco mais largo que o anterior, em termos práticos, a conclusão é a mesma uma vez que o limite 52% continua a ser superior aos 50% de margem de superioridade clinicamente relevante. De facto, em muitas situações de análise de superioridade não existem diferenças práticas em se utilizar qualquer uma das duas fórmulas de cálculo do erro padrão.

Se precisar de mais informações sobre a pergunta:

## ➔ QUE INFORMAÇÃO SE PODE EXTRAIR DE UMA TABELA DE CRUZAMENTO ENTRE DUAS VARIÁVEIS CATEGÓRICAS?

É possível encontrar a resposta a esta pergunta também se estiver disponível para responder a perguntas que podem ser colocadas através do e-mail da Eurotrials. Não hesite!



PORTUGAL

Rua Tierno Galvan, Torre 3, Piso 16  
1070 - 274 Lisboa PORTUGAL  
Tel ☎ +351 21 382 54 40  
Fax ☎ +351 21 382 54 52

Eurotrials, Scientific Consultants

www.eurotrials.com  
office@eurotrials.pt

BRASIL

Rua Funchal, 418 15º/conj. 1501  
04551-060 - São Paulo/SP  
Tel ☎ +55 (11) 3842.6888  
Fax ☎ +55 (11) 3842.6797