

Métodos Quantitativos em Pesquisa Clínica



Raymundo Soares de Azevedo Neto

Testes de Hipóteses de Ensaaios Clínicos de Equivalência

A decisão sobre o teste envolve riscos e erros

Erro Tipo I (α): Rejeitar a hipótese nula quando na realidade ela é verdadeira.

Erro Tipo II (β): Não rejeitar a hipótese nula quando na realidade ela é falsa.

Procedimento

- 1) Formular a hipótese de interesse.
- 2) Fixar um nível de significância α (critério).
- 3) Escolher um **teste estatístico** apropriado.
- 4) Concluir pelo teste, se rejeita ou não H_0 .

Se a probabilidade de que a diferença seja observada ao acaso for “grande” (maior que α), não se rejeita H_0 .

Se a probabilidade de que a diferença seja observada ao acaso for “pequena” (menor que α), rejeita-se H_0 .

O Teste de Hipóteses nunca prova que H_0 é verdadeira ou falsa.

Regra Geral

- 1) **Rejeitar** a hipótese nula, H_0 (em favor da hipótese alternativa considerada);
- 2) **Não Rejeitar** a hipótese nula, H_0 (em favor da hipótese alternativa).

● Bicaudal:

$$H_0: \mu = \mu_0$$

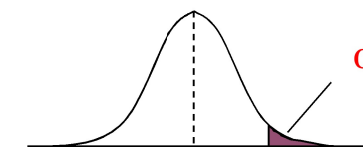
$$H_A: \mu \neq \mu_0$$



● Monocaudal:

$$H_0: \mu \leq \mu_0$$

$$H_A: \mu > \mu_0$$

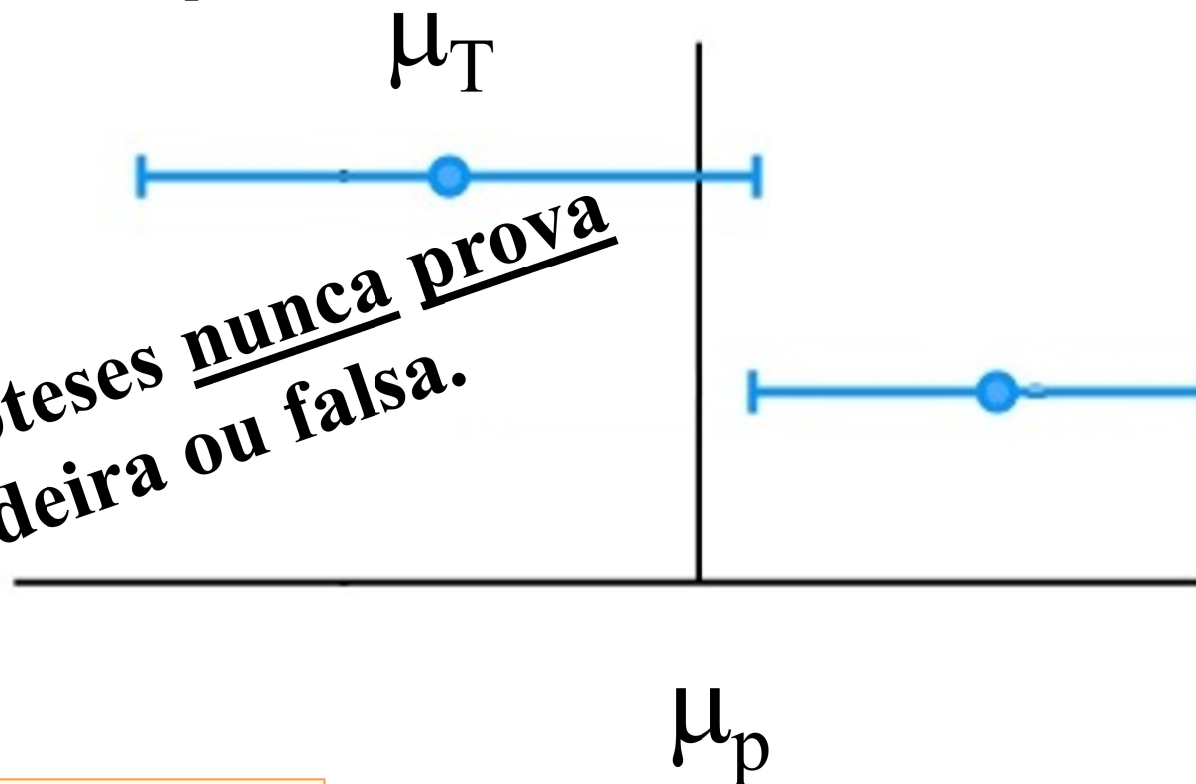


Teste de Hipóteses

Ensaio Clínico de Superioridade

$$H_0: \mu_T \leq \mu_p$$

$$H_A: \mu_T > \mu_p$$



O Teste de Hipóteses nunca prova que H_0 é verdadeira ou falsa.

Decisão: Aceita-se H_0 e $\mu_T \leq \mu_p$
(¿tratamento T é igual ao Padrão?
OU ¿T é pior que P?)

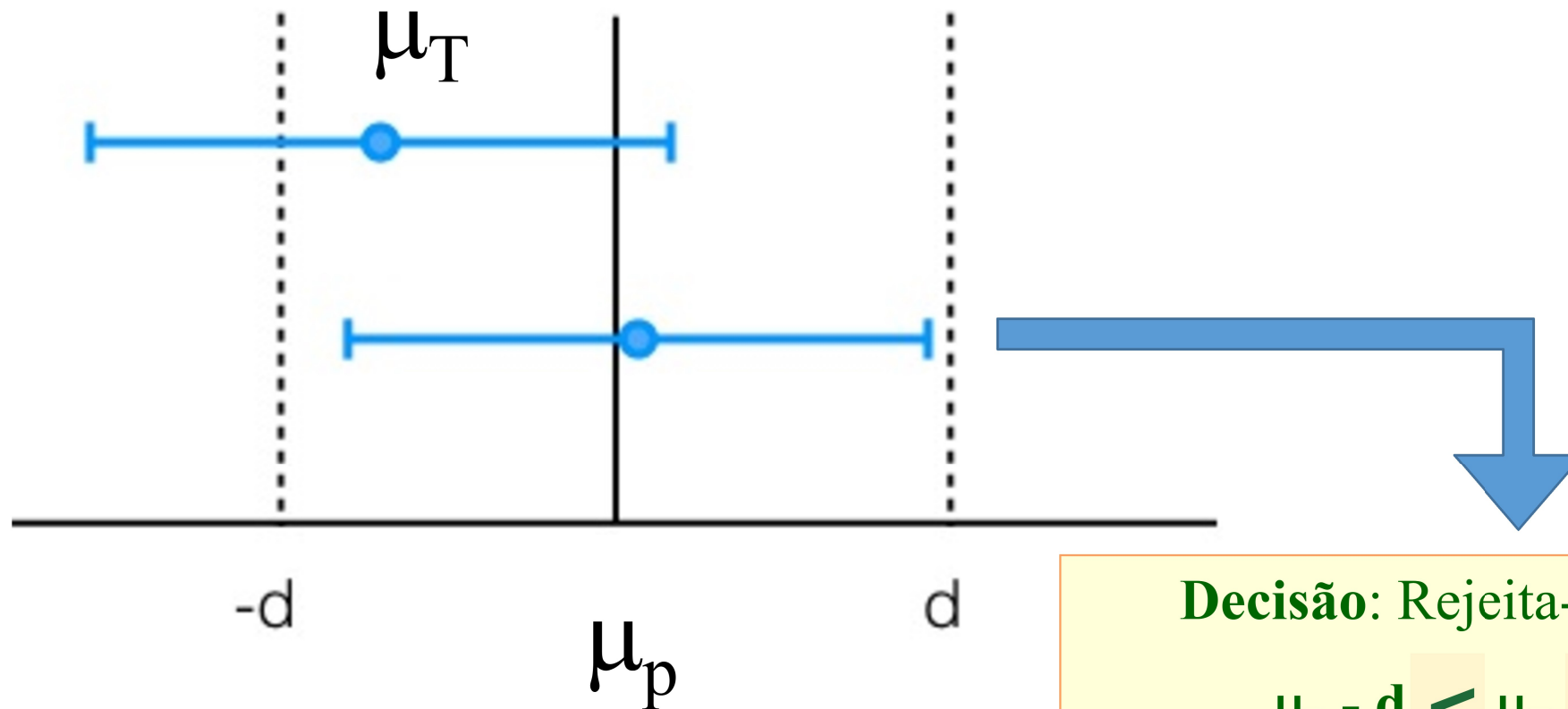
Decisão: Rejeita-se H_0 e $\mu_T > \mu_p$
(tratamento T é superior ao Padrão)

Teste de Hipóteses

Ensaio Clínico de Equivalência

$$H_0: \mu_p + d \leq \mu_T \text{ ou } \mu_T \leq \mu_p - d$$

$$H_A: \mu_p - d < \mu_T < \mu_p + d$$



Decisão: Rejeita-se H_0 , então

$$\mu_p - d < \mu_T < \mu_p + d$$

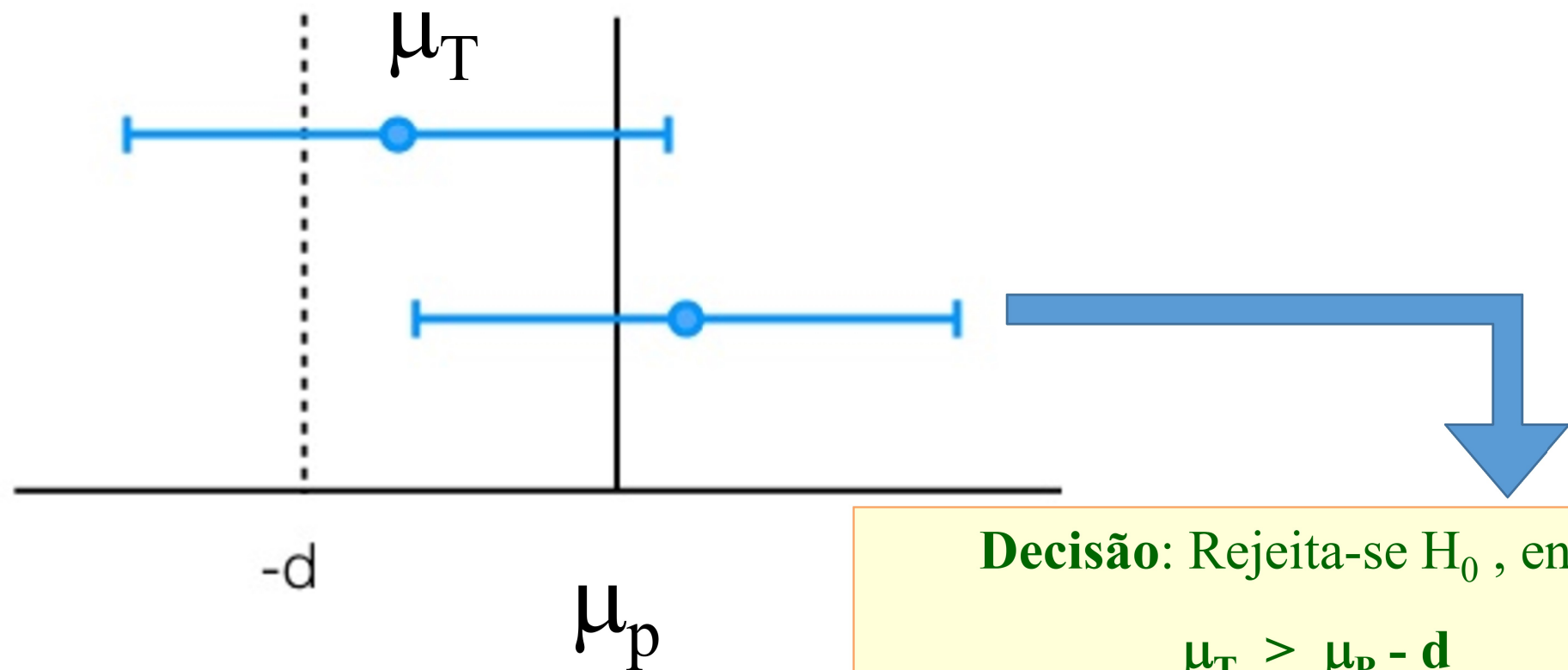
(tratamento T é equivalente ao Padrão)

Teste de Hipóteses

Ensaio Clínico de Não Inferioridade

$$H_0: \mu_T \leq \mu_p - d$$

$$H_A: \mu_T > \mu_p - d$$



Decisão: Rejeita-se H_0 , então

$$\mu_T > \mu_p - d$$

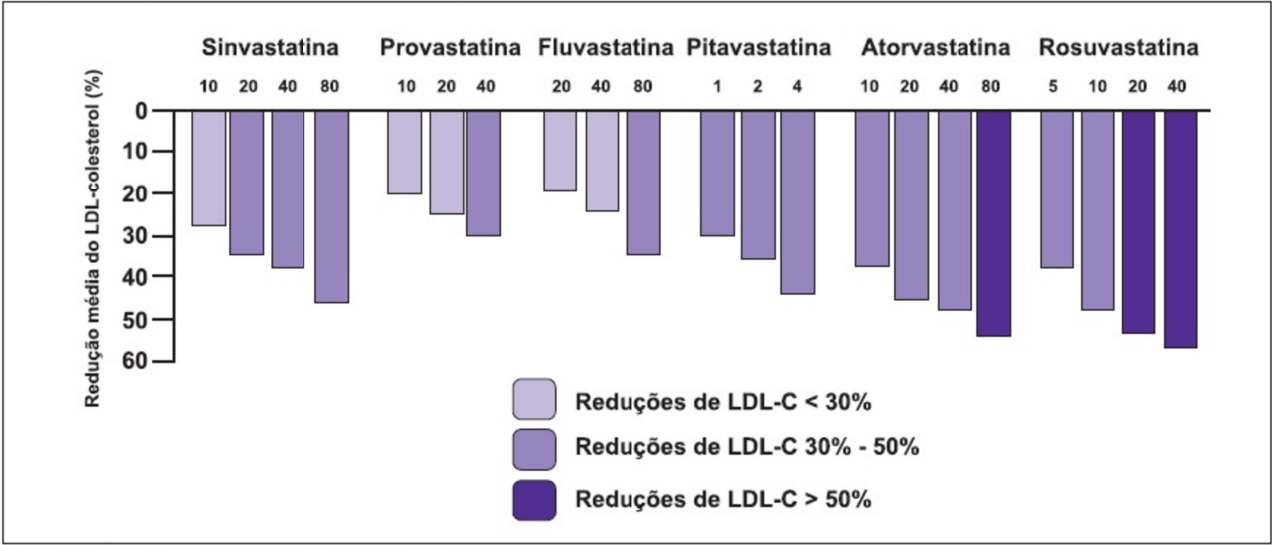
(tratamento T é Não Inferior ao Padrão)

Tabela 1 – Classificação

Classificação	Conceito
Hipercolesterolemia Isolada	Aumento isolado do LDL- c $\geq$ 160 mg/dl
Hipertrigliceridemia Isolada	Aumento isolado dos TG $\geq$ 160 mg/dl ou $\geq$ 175 mg/dl, se amostra obtida sem jejum
Hiperlipidemia Mista	Aumento do LDL- c $\geq$ 160 mg/dl e dos TG $>$ 150 mg/dl ou $\geq$ 175 mg/dl, se amostra obtida sem jejum. Se TG $\geq$ 400 mg/dl, considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL $\geq$ 190 mg/dl
Hipoalfalipoproteinemia	Redução do HDL-c (homens $<$ 40 mg/dl e mulheres $<$ 50 mg/dl) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG

HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérido.

Figura 1 – Redução do LDL-c com as estatinas, relacionada à dose inicial.

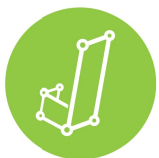


LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 2 – Valores referenciais e de alvo terapêutico,* conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante do perfil lipídico para adultos com mais de 20 anos

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum	Categoria referencial
Colesterol total*	$<$ 190	$<$ 190	Desejável
HDL-c	$>$ 40	$>$ 40	Desejável
Triglicérides*	$<$ 150	$<$ 175	Desejável
LDL-c	$<$ 130	$<$ 130	Baixo
	$<$ 100	$<$ 100	Intermediário
	$<$ 70	$<$ 70	Alto
	$<$ 50	$<$ 50	Muito alto
	$<$ 40	$<$ 40	Muito muito alto
Não HDL-c	$<$ 160	$<$ 160	Baixo
	$<$ 130	$<$ 130	Intermediário
	$<$ 100	$<$ 100	Alto
	$<$ 80	$<$ 80	Muito alto

HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade. Conforme avaliação de risco cardiovascular estimado pelo médico solicitante; *colesterol total $>$ 310 mg/dL = há possibilidade de hipercolesterolemia familiar; * quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum), o médico solicitante faz outra prescrição para avaliação de triglicérides com jejum de 12 horas e será considerado um novo exame de triglicérides pelo laboratório médico. O LDL-colesterol pode ser dosado por método direto, ou calculado. Utilizamos nessa atualização a fórmula de Martin para cálculo do VLDL-colesterol, levando em conta os valores de triglicérides e não-HDL-colesterol (Tabela 2).



Group Descriptives

	Group	N	Mean	SD	SE
LDL-colesterol	Atorvastatina	1023	82.072	30.837	0.964
	Simvastatina	1644	88.297	26.997	0.666

Ensaio de Superioridade

$$H_0: \mu_{\text{LDL_Atorv}} \geq \mu_{\text{LDL_Simv}}$$

$$H_A: \mu_{\text{LDL_Atorv}} < \mu_{\text{LDL_Simv}}$$

Independent Samples T-Test

	t	df	p	Cohen's d
LDL-colesterol	-5.48	2665	2.33e -8	-0.218

Note. alternative hypothesis: group *Atorvastatina* is less than group *Simvastatina* .

Note. Student's t-test.

Ensaio de Equivalência

$$H_0: \mu_{\text{LDL_Atorv}} + d \leq \mu_{\text{LDL_Simv}} \text{ ou } \mu_{\text{LDL_Simv}} \leq \mu_{\text{LDL_Atorv}} - d$$

$$H_A: \mu_{\text{LDL_Atorv}} - d < \mu_{\text{LDL_Simv}} < \mu_{\text{LDL_Atorv}} + d$$

Equivalence Independent Samples T-Test

	Statistic	t	df	p
LDL-colesterol	T-Test	-5.48	2665	4.66e -8
	Upper bound	-13.01	2665	7.02e -38
	Lower bound	2.05	2665	0.020

Ensaio de
Equivalência

$H_0: \mu_{LDL_Atorv} + d \leq \mu_{LDL_Simv} \text{ ou } \mu_{LDL_Simv} \leq \mu_{LDL_Atorv} - d$

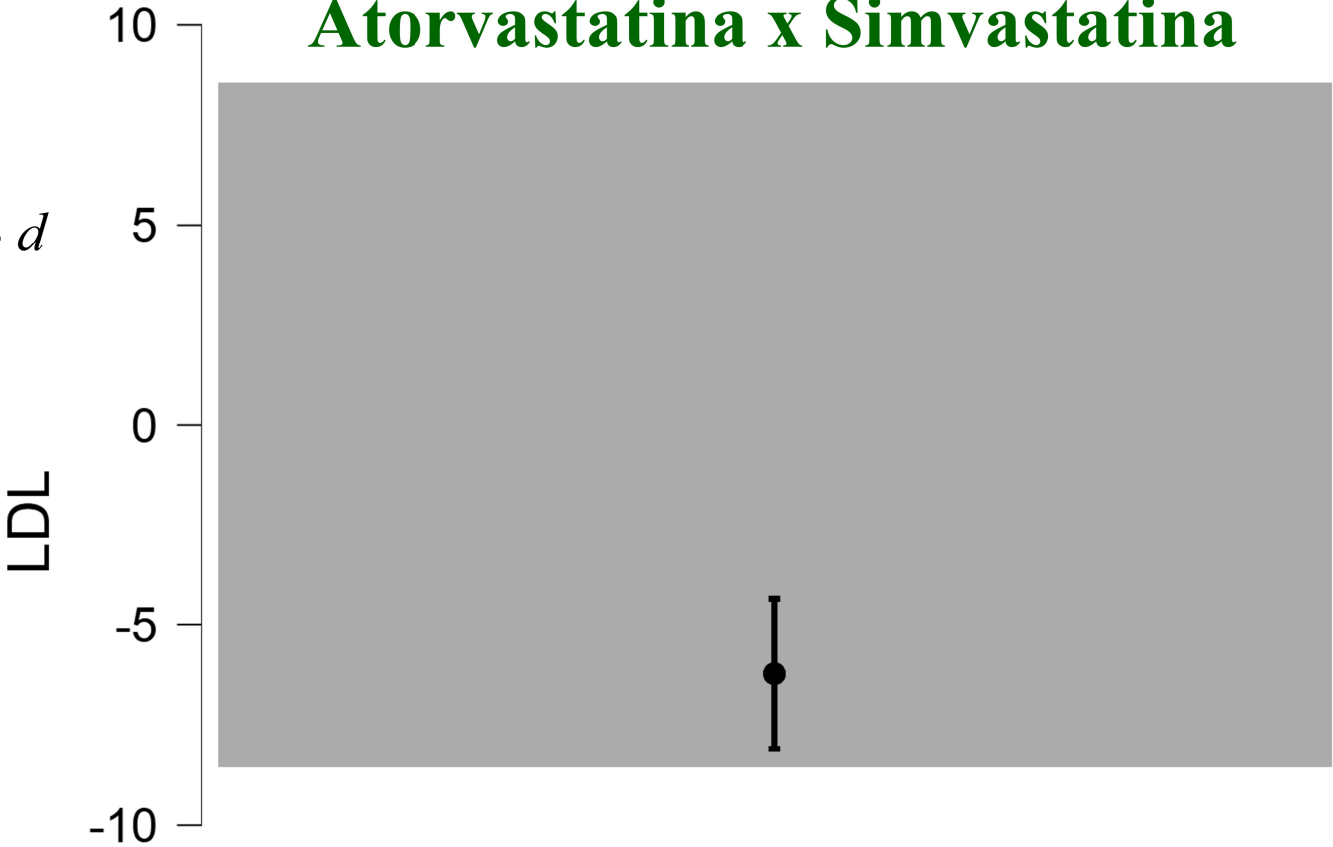
$H_A: \mu_{LDL_Atorv} - d < \mu_{LDL_Simv} < \mu_{LDL_Atorv} + d$

Equivalence Independent Samples T-Test

Statistic		p
LDL-colesterol	T-Test	4.66e -8
	Upper bound	7.02e -38
	Lower bound	0.020

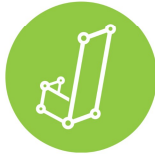
Rejeita-se Ho,
concluindo-se que há
equivalência entre os
tratamentos

Atorvastatina x Simvastatina



Equivalence Bounds

				90% Confidence Interval	
		Low	High	Lower	Upper
LDL-colesterol	Cohen's d	-0.30	0.30	-0.284	-0.153
	Raw	-8.56	8.56	-8.095	-4.356



Descriptives

T-Tests

ANOVA

Mixed Models

Regression

Frequencies

Factor

Equivalence T-Tests (Beta)

R (Beta)

Equivalence Independent Samples T-Test

Identificação

IDADE_ATUAL

PESO

ALTURA

PA_sistólica

PA_diastólica

Hipertensão

IMC

Obesidade

Classificação IMC

Variables

LDL_2_pós

Grouping Variable

Estatina

Tests

Student

Welch

Additional Statistics

Descriptives

Equivalence bounds plot

Missing Values

Exclude cases per dependent variable

Exclude cases listwise

Equivalence Region

from -0.3 to 0.3

from $-\infty$ to 0.5

from 0.5 to ∞

Bounds specification in

Cohen's d

Alpha level

0.05

Equivalence Independent Samples T-Test

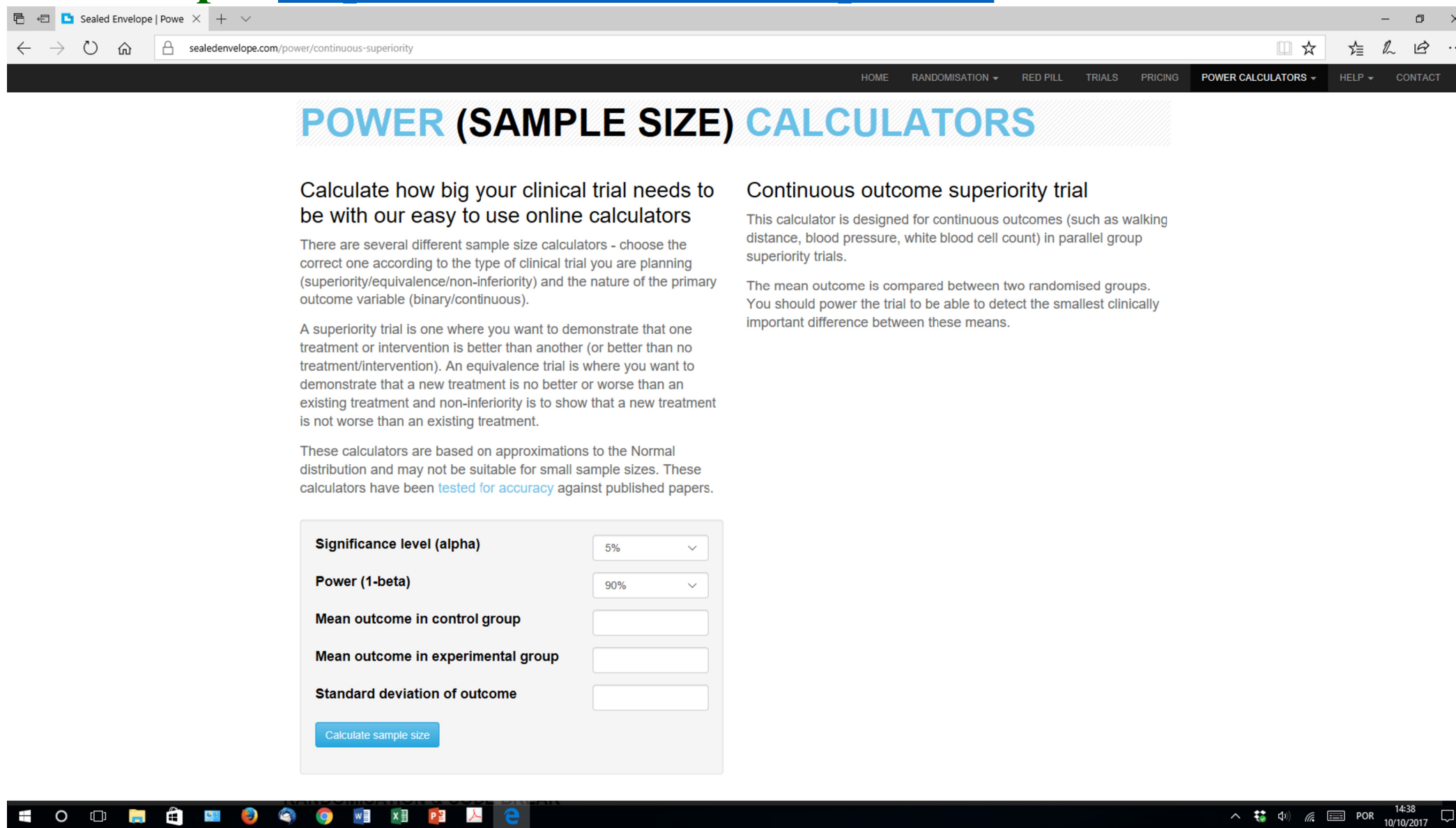
Equivalence Independent Samples T-Test

	Statistic	t	df	p
LDL_2_pós	T-Test	-5.480	2665.000	4.663e -8
	Upper bound	-13.013	2665.000	7.024e -38
	Lower bound	2.054	2665.000	0.020

Equivalence Bounds

	Bounds type	Low	High	90% Confidence Interval	
				Lower	Upper
LDL_2_pós	Cohen's d	-0.300	0.300	-0.284	-0.153
	Raw	-8.559	8.559	-8.095	-4.356

Sealed Envelope: <https://www.sealedenvelope.com>



The screenshot shows a web browser window with the URL [sealedenvelope.com/power/continuous-superiority](https://www.sealedenvelope.com/power/continuous-superiority). The website has a dark navigation bar with links: HOME, RANDOMISATION, RED PILL, TRIALS, PRICING, POWER CALCULATORS (selected), HELP, and CONTACT. The main heading is "POWER (SAMPLE SIZE) CALCULATORS".

Calculate how big your clinical trial needs to be with our easy to use online calculators

There are several different sample size calculators - choose the correct one according to the type of clinical trial you are planning (superiority/equivalence/non-inferiority) and the nature of the primary outcome variable (binary/continuous).

A superiority trial is one where you want to demonstrate that one treatment or intervention is better than another (or better than no treatment/intervention). An equivalence trial is where you want to demonstrate that a new treatment is no better or worse than an existing treatment and non-inferiority is to show that a new treatment is not worse than an existing treatment.

These calculators are based on approximations to the Normal distribution and may not be suitable for small sample sizes. These calculators have been [tested for accuracy](#) against published papers.

Continuous outcome superiority trial

This calculator is designed for continuous outcomes (such as walking distance, blood pressure, white blood cell count) in parallel group superiority trials.

The mean outcome is compared between two randomised groups. You should power the trial to be able to detect the smallest clinically important difference between these means.

Significance level (alpha) 5%

Power (1-beta) 90%

Mean outcome in control group

Mean outcome in experimental group

Standard deviation of outcome

[Calculate sample size](#)

The Windows taskbar at the bottom shows the date and time as 10/10/2017, 14:38.

Métodos Quantitativos



SMOOTHING Robust Estimation
Nonparametric Methods
Resampling
Parametric Change Point Analysis
Change Point Analysis
Bayesian Change Point Detection
Bayesian Inference
Network Meta Analysis
Functional Data Analysis
CLINICAL TRIAL DESIGN
Correlated Time Series Processes
Biostatistics
Biomarker Data Analysis
LATENT VARIABLE MODELING
EPIGENETICS
Translational Research
Messy Data Analysis
SURVIVAL ANALYSIS
Clinical Trial Designs
MULTIVARIATE METHODS
Generalized Linear Models
Mixed Effect Models
CLUSTER ANALYSIS
Longitudinal Data
DATA MINING
BIG DATA
Computational Genomics
Population Genetics
Association and Linkages