

Medicina Farmacêutica

QUAL O TAMANHO DA AMOSTRA IDEAL PARA SE REALIZAR UM ENSAIO CLÍNICO?

Para responder a esta pergunta, deve-se considerar alguns aspectos do desenho do estudo (ensaio clínico), com a ressalva de que não existe uma resposta apenas a esta questão.

Primeiro, é necessário identificar as variáveis de interesse e classificá-las de acordo com o seguinte critério: variáveis quantitativas (contínuas ou discretas) ou variáveis qualitativas (nominais ou ordinais). É a partir desta definição inicial que será estabelecida a estratégia de análise e a opção pelos testes estatísticos (paramétricos ou não-paramétricos) e a consequente formulação do cálculo amostral.

O segundo ponto a ser considerado é a expectativa de diferença a ser observada entre as medidas destas variáveis nos grupos constituídos, por exemplo o efeito terapêutico de um novo medicamento comparado ao tratamento habitual. Esta diferença pode ser entre as médias de cada grupo ou a diferença na proporção de melhora de um grupo em relação ao outro. Esta diferença também vai compor o cálculo amostral.

Finalmente, devem ser integrados a estimativa do tamanho da amostra duas probabilidades de erro ao se analisar os resultados do estudo, denominados erro tipo I (α) e erro tipo II (β), cujos valores derivam da distribuição de Gauss padronizada (tabela **z** da curva normal)¹.

Também conhecido como nível de significância, α é a probabilidade de tomar como significativa uma diferença entre os grupos quando na verdade os tratamentos têm o mesmo efeito (falso-positivo).

De outro modo, β é a probabilidade de não detectar a partir dos resultados do estudo uma diferença significativa entre os grupos quando ela de fato existe, julgando erroneamente como iguais os tratamentos (falso-negativo). Costuma-se usar o complemento de β no cálculo de uma amostra, e denominar $(1-\beta)$ como o poder do estudo, e portanto interpretar o poder do estudo como a probabilidade de detectar acertadamente uma diferença significativa entre os grupos.

É do uso corrente tomar valores de α menores do que 0,05 e de β menores do que 0,20 (ou 5% e 20%, respectivamente), a depender das consequências que cada um destes erros terá nas decisões resultantes do estudo².

Uma vez anotados estes quatro parâmetros, há duas fórmulas gerais que podemos lançar mão para calcular a amostra necessária para constituir cada grupo do futuro ensaio clínico, a saber:

Diferença entre médias de dois grupos

$$n = \frac{(\alpha + \beta)^2 \sigma^2}{d^2}$$

onde σ^2 corresponde à variância esperada e d^2 é a diferença esperada entre as médias da variável quantitativa estudada;

Diferença entre proporções de dois grupos

$$n = \frac{(\alpha + \beta)^2 \left[\left(\frac{p_1}{p_2} + 1 \right) - p_2 \left(\left(\frac{p_1}{p_2} \right)^2 + 1 \right) \right]}{p_2 \left(1 - \frac{p_1}{p_2} \right)^2}$$

onde p_1 e p_2 são as proporções do evento nos grupos 1 e 2, respectivamente.

Estas duas formulações para o cálculo do tamanho da amostra em cada grupo a ser estudado, apesar de simples, nos permitem antever o peso de nossas decisões quanto à escolha de α , β e das expectativas de diferença entre os grupos.

Tomando-se $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$, temos respectivamente os valores 1,64 e 0,84 na tabela **z** da distribuição normal padronizada, o que resulta em um fator de multiplicação da amostra de aproximadamente seis vezes. Se aumentarmos o poder do estudo para 90%, diminuindo, portanto, o β para 0,10, teremos que recrutar quase duas vezes mais pacientes para compor cada grupo.

De modo inverso, quanto menor a diferença a ser testada no ensaio clínico, maior será a amostra necessária para tentar demonstrar esta diferença.

Não se pretende esgotar o assunto neste breve comentário, mesmo porque um bom desenho de estudo não depende apenas do cálculo do tamanho da amostra. Mas a partir dos parâmetros mencionados acima tem-se uma base para desenhar novos ensaios clínicos e, mais importante, interpretar e discutir resultados publicados na literatura especializada.

RAYMUNDO SOARES AZEVEDO

Referências

1. Massad E, de Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS. Métodos quantitativos em medicina. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2004.
2. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. Lancet. 2005;365:1348-53.