



Trabalho de Conclusão de Curso

Análise de Sobrevivência: tamanho de amostra e poder com pacote powerSurvEpi do software R

Rodrigo Oliveira da Fontoura

17 de julho de 2018

Rodrigo Oliveira da Fontoura

**Análise de Sobrevida: tamanho de amostra e poder com
pacote powerSurvEpi do software R**

Trabalho de Conclusão apresentado à comissão de Graduação do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Estatística.

Orientador: Profa. Dra. Stela Maris de Jesus Castro

Porto Alegre
Junho de 2018

Rodrigo Oliveira da Fontoura

**Análise de Sobrevivência: tamanho de amostra e poder com
pacote powerSurvEpi do software R**

Este Trabalho foi julgado adequado para obtenção dos créditos da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso em Estatística e aprovado em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Orientador: _____
Profa. Dra. Stela Maris de Jezus Castro, UFRGS
Doutora pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Luciana Neves Nunes, UFRGS
Doutora pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, RS

Prof. Dr. Rodrigo Citton Padilha dos Reis, UFMG
Doutor pela Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, MG

Porto Alegre
Junho de 2018

Agradecimentos

Agradeço a todos que me auxiliaram ao longo desta jornada. Agradeço, em especial, a minha mãe e irmão que sempre estiveram do meu lado e me deram suporte para concluir esta etapa da vida.

Agradeço a todos os professores que tive ao longo do caminho pelos ensinamentos, mas fica meu agradecimento especial a minha orientadora Profa. Stela, que além de toda ajuda e paciência durante este trabalho, também me fez gostar de Estatística.

Por fim, obrigado aos amigos e amigas da graduação que me ajudaram e me acompanharam durante o curso, entretanto sou obrigado a fazer um agradecimento especial aos colegas Leonardo, Letícia, Luana e Matias.

Resumo

Esta monografia tem como objetivo elaborar um manual para auxiliar pesquisadores que buscam utilizar métodos para cálculo de tamanho de amostra e poder através do software R, expondo funções que realizam estes cálculos, porém com ênfase em técnicas de análise de sobrevivência.

O trabalho pretende apresentar o pacote que realiza os procedimentos referidos anteriormente, expondo cada uma de suas funções. As funções presentes no pacote *powerSurvEpi* serão relacionadas com as técnicas de análise de sobrevivência que abordam.

No pacote *powerSurvEpi* abordaremos, principalmente, funções para cálculo de tamanho de amostra e poder para: testar efeitos principais e de interação nos modelos de Cox (com variáveis binárias ou contínuas), comparar curvas de sobrevivência e estimar curvas de sobrevivência.

Palavras-Chave: Tamanho de amostra, Poder, Análise de Sobrevivência, Software R.

Abstract

This monograph aims to elaborate a manual to help researchers who seek to use methods to calculate sample size and power through software R, exposing functions that perform these calculations, but with emphasis on survival analysis techniques.

The work intends to present the package that performs the previously mentioned procedures, exposing each one of its functions. The functions present in the power-SurvEpi package will be related to the survival analysis techniques they address.

In the powerSurvEpi package, we will mainly discuss functions to calculate sample size and power to: test main and interaction effects on Cox models (with binary or continuous variables), compare survival curves and estimate survival curves.

Keywords: Sample Size, Power, Survival Analysis, R Software.

Sumário

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | Introdução | 9 |
| 2 | Desenvolvimento | 11 |
| 2.1 | Função de Sobrevivência | 13 |
| 2.2 | Regressão de Cox | 13 |
| 2.3 | Aplicações do pacote <i>powerSurvEpi</i> | 14 |
| 2.3.1 | Número de eventos - funções <i>numDEpi</i> e <i>numDEpi.default</i> | 15 |
| 2.3.2 | Teste de significância para preditores sob modelo de Cox estratificado - funções <i>power.stratify</i> e <i>ssize.stratify</i> | 18 |
| 2.3.3 | Comparação de curvas de sobrevivência - funções <i>powerCT</i> e <i>ssizeCT</i> | 21 |
| 2.3.4 | Comparação de curvas de sobrevivência - funções <i>powerCT.default</i> e <i>ssizeCT.default</i> | 24 |
| 2.3.5 | Comparação de curvas de sobrevivência - função <i>powerCT.default0</i> | 25 |
| 2.3.6 | Teste de significância para preditores binários sob modelo de Cox - funções <i>powerEpi</i> e <i>ssizeEpi</i> | 26 |
| 2.3.7 | Teste de significância para preditores binários sob modelo de Cox - funções <i>powerEpi.default</i> e <i>ssizeEpi.default</i> | 29 |
| 2.3.8 | Teste de significância para preditores não-binários sob modelo de Cox - funções <i>powerEpiCont</i> e <i>ssizeEpiCont</i> | 30 |
| 2.3.9 | Teste de significância para preditores não-binários sob modelo de Cox - funções <i>powerEpiCont.default</i> e <i>ssizeEpiCont.default</i> | 32 |
| 2.3.10 | Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções <i>powerEpiInt</i> e <i>ssizeEpiInt</i> | 34 |
| 2.3.11 | Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções <i>powerEpiInt.default0</i> e <i>ssizeEpiInt.default0</i> | 37 |
| 2.3.12 | Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções <i>powerEpiInt.default1</i> e <i>ssizeEpiInt.default1</i> | 39 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.3.13 | Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções <i>powerEpiInt2</i> e <i>ssizeEpiInt2</i> | 41 |
| 3 | Considerações Finais | 44 |
| 4 | Pacote <i>powerSurvEpi</i> | 45 |
| | Referências Bibliográficas | 45 |

1 Introdução

Métodos estatísticos estão, usualmente, presentes nas mais variadas pesquisas científicas. Dependendo do objetivo a ser atingido, temos um vasto número de técnicas para aplicar. Uma das premissas básicas para que as técnicas estatísticas nos forneçam resultados robustos é realizar um plano amostral eficaz. Assim, saberemos tanto a forma correta de coletar os dados, como a quantidade necessária.

É vital para o planejamento de uma pesquisa que mensuremos o tamanho mínimo de amostra necessário para atingir os objetivos do estudo. Esta estimativa permite avaliar a viabilidade do estudo em relação, por exemplo, a custos, logística e tempo. Vale ressaltar que os cálculos para tamanho de amostra, aqui apresentados, referem-se à amostragem probabilística (Bolfarini e Bussab, 2005).

Embora seja conhecida a relevância de um bom plano amostral, muitos estudos ainda são realizados sem esta etapa. Inúmeras vezes, pesquisadores abstêm-se deste procedimento por dificuldade na compreensão dos cálculos. Todavia, com um material de linguagem abrangente, é possível auxiliar esta tarefa e modificar a cultura da execução de estudos nos quais os pesquisadores sequer têm noção do poder estatístico contemplado e da magnitude dos erros relacionados às estimativas feitas.

Além da coleta de dados correta, é muito importante (em muitas ciências) estimar o tempo até ocorrência de um determinado evento. É o caso da epidemiologia, por exemplo, onde é extremamente relevante mensurar a probabilidade de pacientes, submetidos a um tratamento ou não, estarem vivos até um determinado instante do tempo. Para isso, podemos utilizar técnicas de análise de sobrevivência e, então, obter respostas que ajudem em eventuais tomadas de decisão.

O desenvolvimento e otimização das técnicas de análise de sobrevivência estão intimamente ligados a computadores cada vez mais capazes. O número de estudos aplicando estas metodologias, em pesquisas na área da medicina, publicados no periódico *The New England Journal of Medicine*, aumentou de 11% para 32% entre os anos de 1979 e 1989 (Colosimo e Giolo, 2006).

Visto essa grande, e crescente, utilização de análise de sobrevivência, torna-se relevante mensurar a quantidade, em suma de pessoas, que se necessita para obter uma boa resposta acerca das hipóteses da pesquisa. Para cálculos de tamanho amostral e poder voltados às técnicas estatísticas mais elementares, indica-se a leitura de (Pedrotti, 2017).

Nesta monografia iremos apresentar procedimentos para calcular tamanho de amostra, usualmente denotado por n , e poder estatístico visando aplicação de técnicas de análise de sobrevivência em estudos epidemiológicos. Baseando-se no pacote *powerSurvEpi*, serão apresentadas funções que realizam os cálculos referidos anteriormente. Este trabalho não tem o objetivo de ensinar análise de sobrevivência, isto é, supõe-se que o leitor possui conhecimento básico sobre conceitos estatísticos e aplicação das técnicas, aqui expostas, em sua pesquisa.

Excluindo-se a função *Oph* (conjunto de dados), todas as demais funções do pacote *powerSurvEpi* serão abordadas. A metodologia consistirá em: discutir e mostrar conceitos básicos sobre a técnica e, após, exemplificar no software R o cálculo de tamanho de amostra ou poder. É importante salientar que todos os exemplos são ilustrativos e possuem apenas fins didáticos.

Além do software R, existem outros, gratuitos, que possuem implementadas rotinas para tamanho de amostra e poder focados em epidemiologia. Destaca-se o *WinPepi* (Abramson e Gahlinger, 1993), a ferramenta do Laboratório de Epidemiologia e Estatística - Lee (USP, 1995), que realiza cálculos para tamanho de amostra e dispõe de ótimas referências bibliográficas. Focando em poder e tamanho de amostra para técnicas de análise de sobrevivência, existe a *HyLown Consulting* que disponibiliza em sua página, <http://powerandsamplesize.com/Calculators/Test-Time-To-Event-Data/Cox-PH-Equivalence>, uma calculadora de poder e tamanho amostral. Além disso, MEDCALC software e o software XLSTAT também oferecem rotinas para estes cálculos.

O software R, assim como todos seus pacotes disponíveis, são de uso livre e podem ser encontrados em <https://cran.r-project.org>. Existe também um tutorial de instalação do software que se encontra em (R Core Team, 2017). Informações complementares sobre o pacote *powerSurvEpi* podem ser vistas no capítulo 4.

2 Desenvolvimento

Estudos epidemiológicos se dispõem a investigar fenômenos ou comparar comportamentos de certas características em grupos distintos. Usualmente, é inviável estudar toda população de interesse, então, é necessário recorrer a processos de amostragem. Através do plano amostral, mensura-se a quantidade de unidades amostrais necessárias e a forma de coleta destas unidades para que seja possível realizar inferências confiáveis.

As inferências estatísticas, realizadas a partir da amostra, podem ser agrupadas em: estimação de parâmetros e teste de hipóteses.

Parâmetros podem ser estimados pontualmente e por intervalo. Quando estimados pontualmente, nos fornecem um único valor. Já quando estimados por intervalo, geram o chamado intervalo de confiança (IC) que se caracteriza por apresentar um conjunto de possíveis valores para o verdadeiro valor do parâmetro de interesse com uma determinada confiança de estar acertando.

Já quando se aplica um teste de hipóteses, é possível tomar duas decisões: rejeitar a hipótese nula H_0 ou aceitar (não rejeitar) H_0 . Portanto, a decisão fica sujeita a dois tipos de erros: erro tipo I, denotado por alfa (α) que representa a probabilidade de rejeitar a hipótese nula (H_0) quando esta for verdadeira e erro tipo II, denotado por beta (β) que representa a probabilidade de não rejeitar a hipótese nula quando esta for falsa. Entende-se por hipótese nula a hipótese que estabelece a ausência de diferença entre os parâmetros testados. Desta maneira, a hipótese alternativa (H_1) é a hipótese de diferença entre os parâmetros avaliados.

Relacionado com o erro tipo II (β), está o conceito de poder estatístico. Denotado por $(1-\beta)$, representa a probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando esta for falsa. Dito isto, é desejável, em qualquer pesquisa, um poder estatístico suficientemente alto. Para maior compreensão dos conceitos apresentados acima, é recomendado a leitura de [Bussab e Morettin \(2013\)](#).

Geralmente, na literatura estatística, indica-se um poder mínimo de 80% como pode ser visto em [Cohen \(1988\)](#). Porém, em estudos em que se deseja aceitar a hipótese nula, é aconselhável um poder maior. Na maioria das pesquisas, fixa-se um poder estatístico entre 80% e 90%. É importante frisar que ao aumentar o poder também estaremos aumentando a amostra necessária para realização do estudo. Então, é aconselhável que se atinja um equilíbrio para não tornar o estudo infactível.

Após determinar o tamanho amostral, n , o pesquisador deve estar ciente de que existirá um erro vinculado as suas estimativas. Este erro pode ser mensurado e é inversamente proporcional ao tamanho da amostra, ou seja, quanto maior a amostra selecionada, menor será o erro amostral. Define-se como erro amostral o desvio ligado apenas ao processo de amostragem, e não acarretado por erros de medição ou obtenção dos dados (Bolfarini e Bussab, 2005). Um bom processo de amostragem busca minimizar os erros e garantir a robustez das técnicas de análise de sobrevivência que serão abordadas nesta monografia.

Análise de sobrevivência é usualmente definida como um conjunto de técnicas para analisar dados onde a variável de interesse é o tempo até a ocorrência de um determinado evento. Este evento pode ser a morte do paciente, cura ou reincidência da doença, fim da vida útil de um eletrodoméstico entre outros. O tempo até o evento, tempo de sobrevida ou tempo até a falha (nomenclatura usada na área industrial), pode ser medido em dias, semanas ou anos (ou outra unidade de medida de tempo).

Neste caso, evento é definido como mudança qualitativa que pode ser situada no tempo. É uma transição de um estado para outro.

Os principais objetivos da análise de sobrevivência são: descrever a experiência de sobrevivência de um determinado grupo de pessoas, comparar curvas de sobrevivência entre dois ou mais grupos e modelar variáveis que causam impacto no tempo de sobrevivência.

A característica mais marcante das técnicas de análise de sobrevivência é a ocorrência de censura. Podem ocorrer três tipos de censura: censura à direita, censura à esquerda e censura intervalar. A censura à direita é o tipo mais comum, e é definida como uma observação parcial da resposta, isto é, por algum motivo o paciente deixou de ser observado antes do fim do estudo ou não teve ocorrência do evento até o fim do mesmo. Desta maneira, toda informação disponível sobre o evento de interesse é que o tempo de sobrevida é maior que o observado até o momento da censura. Além disso há também a ocorrência de truncamentos, para maior detalhamento destas terminologias indica-se a leitura de Análise de Sobrevivência aplicada, (Colosimo e Giolo, 2006).

Dentre as principais técnicas de análise de sobrevivência encontramos: função de sobrevivência e regressão de Cox. Nesta monografia iremos abordar métodos de cálculo de tamanho de amostra e poder com foco na regressão de Cox. Através do pacote *powerSurvEpi* (software R), apresentaremos como utilizar cada função disponível no pacote, descrevendo os parâmetros de entrada e fazendo uma breve interpretação dos resultados de cada uma dessas funções. É importante lembrar que o pacote *powerSurvEpi*, é focado nos cálculos que contemplam regressão de Cox com riscos proporcionais, comparação das funções de sobrevivência geradas por esta regressão e efeitos de interação das covariáveis utilizadas no modelo. Para outras técnicas, dentro do escopo de análise de sobrevivência, podem ser consultados os pacotes: *HMISC* e *Longpower* ambos disponíveis no software R.

2.1 Função de Sobrevivência

O tempo de sobrevivência (T) é uma variável aleatória contínua e não negativa. Desta forma, surge a função densidade $f(t)$ que representa a probabilidade de ocorrência do evento de interesse em um intervalo de tempo. Utilizando propriedades de probabilidade, define-se a função de sobrevivência $S(t)$ que mensura a probabilidade de não ocorrer o evento investigado até um determinado tempo t . Decorrente da função de sobrevivência, temos a função taxa de falha ou taxa de risco $\lambda(t)$ que mede a probabilidade do evento de interesse ocorrer dentro de um intervalo $[t_1, t_2)$ dado que não ocorreu antes de t_1 , ponderando pelo inverso do tamanho deste intervalo como segue:

$$\frac{S(t_1) - S(t_2)}{(t_2 - t_1)S(t_1)} = \lambda(t) \quad (2.1)$$

onde $S(t_1)$ e $S(t_2)$ representam os valores das funções de sobrevivência nos tempos t_1 e t_2 , respectivamente, e $(t_2 - t_1)$ representa o tamanho do intervalo de tempo.

As funções $S(t)$ e $\lambda(t)$ são inversamente proporcionais, isto é, quando o risco aumenta, a probabilidade de sobrevivência diminui.

Para métodos de estimação destas funções, indica-se a leitura de [Kaplan Meier \(1958\)](#).

As funções de sobrevivência e taxa de risco têm grande importância para criação do modelo de Cox. Desta maneira, é essencial que seja estimada de forma precisa.

2.2 Regressão de Cox

Dentre todas as técnicas de análise de sobrevivência, o modelo de Cox ([Cox, 1972](#)) está entre as mais utilizadas. O artigo publicado em 1972, onde o modelo é apresentado, já atingiu, em média, 600 citações por ano ([Colosimo e Giolo, 2006](#)). Este modelo é muito apropriado para análise de dados onde a resposta é o tempo decorrido até que um evento aconteça, sendo modelado por covariáveis.

Covariáveis são todas as variáveis utilizadas para auxiliar na modelagem da resposta. Em muitas situações são utilizadas como covariáveis do modelo, por exemplo, as seguintes características: indicador de grupo, idade, IMC e raça. O caso mais simples do modelo de Cox é onde a resposta (tempo até o evento de interesse) é explicada apenas pelo indicador de grupo, geralmente fazendo distinção entre dois ou mais tratamentos aplicados a pacientes.

Uma característica marcante do modelo de Cox é proporcionalidade dos riscos, isto é, se dois grupos de indivíduos são observados, grupo controle e grupo tratamento, espera-se que, ao longo de todo tempo de observação, a razão das funções de risco (*hazard ratio*) seja constante para todo tempo t . Abaixo temos a equação que descreve esta propriedade:

$$\frac{\lambda_1(t)}{\lambda_0(t)} = K \quad (2.2)$$

onde temos que K representa a razão das funções de risco e λ_0 e λ_1 representam as funções de risco para cada grupo, em cada tempo t , supondo a utilização de apenas uma covariável.

A proporcionalidade entre os riscos é a única suposição para que o modelo de Cox possa ser utilizado. Estando atendido este requisito, será possível estimar os efeitos das covariáveis sobre o tempo de sobrevivência e teremos o modelo geral representado da seguinte forma:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p) \quad (2.3)$$

onde $\lambda_0(t)$ representa a função de risco base (pois $\lambda(t) = \lambda_0(t)$ se t for igual a zero) no tempo t e \exp é a função exponencial, tal que $\exp(0) = 1$.

Neste caso, o modelo está definido para p covariáveis. Os parâmetros são representados por β_i (betas) e indicam o efeito de cada variável X_i sobre a função de risco, isto é, mede o quanto uma covariável pode acelerar ou desacelerar a função de risco.

Quando não é atendida a pressuposição de riscos proporcionais, uma solução viável é utilizar o modelo de Cox estratificado e avaliar esta suposição em cada um dos estratos gerados. Vale ressaltar que essa abordagem não altera a maneira de estimar o modelo nem a interpretação de seus coeficientes.

A presença de um componente não paramétrico (λ_0), deixa o modelo flexível e atrativo para ser aplicado, principalmente, nas pesquisas médicas. Para alternativas, apenas com componentes paramétricas do modelo de Cox, indica-se a leitura de [Hosmer e Lemeshow \(1999\)](#).

Na elaboração do modelo, é importante calcular poder e tamanho de amostra para: testar efeitos principais, testar efeitos de interação e comparar curvas de sobrevivência.

2.3 Aplicações do pacote *powerSurvEpi*

Como já mencionado anteriormente, as funções presentes no pacote *powerSurvEpi* abordam cálculos de tamanho amostral e poder com enfoque nas técnicas de análise de sobrevivência. Cada uma destas funções será apresentada a seguir com exemplos demonstrativos de seus respectivos funcionamentos.

Vale lembrar que, para algumas funções, será necessário o uso de informações provenientes de algum estudo piloto ou simulação de dados. Entende-se por estudo piloto os testes em pequena escala, dos procedimentos e métodos propostos, que serão aplicados na pesquisa principal. As informações geradas nestes testes, fornecem os chamados bancos de dados piloto.

As funções deste pacote que necessitam de variáveis decorrentes de estudo piloto são: *numDEpi*, *powerCT*, *powerEpi*, *powerEpiCont*, *powerEpiInt*, *powerEpiInt2*, *ssizeCT*, *ssizeEpi*, *ssizeEpiCont*, *ssizeEpiInt* e *ssizeEpiInt2* (totalizando 11 das 25 funções que constituem o pacote).

2.3.1 Número de eventos - funções *numDEpi* e *numDEpi.default*

Um pesquisador está interessado em calcular o número de óbitos necessários para avaliar o efeito de tabagismo sobre o desfecho óbito por câncer de pulmão em determinados pacientes, considerando o modelo de Cox com duas variáveis preditoras (X_1 e X_2). Neste caso, os valores observados das variáveis X_1 e X_2 são provenientes de um estudo piloto.

A variável preditora X_1 deve obrigatoriamente ser binária e reflete o objetivo do estudo. Neste exemplo, X_1 teria como valores: 1 para quem é fumante e 0 para quem não é fumante. A variável preditora X_2 , pode ser uma variável de qualquer tipo, isto é, pode ser categórica (com duas ou mais categorias) ou quantitativa. Para fins do exemplo, X_2 será usada como variável binária indicadora de sexo (1 para homens e 0 para mulheres).

Determinando um poder de 80%, um nível de significância de 5% e considerando uma estimativa de *hazard ratio* de 2 (o risco de ocorrência de óbito em fumantes é o dobro do risco de ocorrer o evento em não fumantes) é possível utilizar a função *numDEpi* para calcular o número de óbitos necessários para testar a significância de X_1 (tabagismo).

Neste caso, estaríamos trabalhando com um modelo de Cox da forma:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$$

Tratando-se de avaliar o efeito de tabagismo sobre óbito por câncer de pulmão, teríamos as seguintes hipóteses estatísticas (nula e alternativa):

$$H_0: \beta_1 = 0$$

$$H_1: \beta_1 \neq 0$$

O teste é focado em β_1 , pois este é o coeficiente associado a variável principal X_1 (tabagismo). Para aplicação da função *numDEpi* são necessários os seguintes argumentos:

- **X1**, vetor contendo os valores da variável, obrigatoriamente binária, de interesse para cada indivíduo. Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações utilizadas, isto é, o tamanho da amostra do estudo piloto.
- **X2**, vetor contendo os valores da segunda variável (podendo ser categórica ou quantitativa) para cada indivíduo. Este vetor também deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto.
- **poder**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

Inicialmente, declaramos os valores observados das variáveis X_1 e X_2 em forma de vetores, sem agrupá-los em um banco de dados. Desta maneira, teremos dois vetores distintos e cada posição destes vetores representa o valor de X_1 e X_2 para

determinado indivíduo (a primeira posição de cada vetor possui os valores destas variáveis para o primeiro indivíduo, por exemplo). O comando `rep`, para X_1 por exemplo, gera o número 1 (39 vezes) e o número 0 (61 vezes), indicando 39 fumantes e 61 não fumantes no estudo piloto. Já para X_2 , o comando `rep` gera, ao todo, o número 1 cinquenta vezes, gerando 20 vezes no primeiro momento e após mais 30 vezes indicando que metade da amostra é composta por mulheres e a outra metade por homens.

```
> x1 <- c(rep(1, 39), rep(0, 61)) #tabagismo
> x2 <- c(rep(1, 20), rep(0, 20), rep(1, 30), rep(0, 30)) #sexo
```

Banco de dados utilizado:

| ID | Tabagismo (X1) | Sexo (X2) |
|-----|----------------|-----------|
| 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 |
| ⋮ | ⋮ | ⋮ |
| 20 | 1 | 1 |
| 21 | 1 | 0 |
| ⋮ | ⋮ | ⋮ |
| 39 | 1 | 0 |
| 40 | 0 | 0 |
| 41 | 0 | 1 |
| ⋮ | ⋮ | ⋮ |
| 70 | 0 | 1 |
| 71 | 0 | 0 |
| ⋮ | ⋮ | ⋮ |
| 100 | 0 | 0 |

X1=0 → Mulher ; X1=1 → Homem
X2=0 → Não Fumante ; X2=1 → Fumante

Tendo os valores inseridos no software, podemos aplicar a função `numDEpi`:

```
> res <- numDEpi(x1, x2, power = 0.8, theta = 2, alpha = 0.05)
> res$D
[1] 69
```

Resultado: O número de óbitos necessários, para avaliar o efeito de tabagismo sobre o desfecho óbito por câncer de pulmão, é igual a 69.

Sabendo o número de óbitos necessários para testar a significância de X_1 , o pesquisador também necessita conhecer o tamanho de amostra necessário para execução do estudo. Então, dividindo o número de óbitos pela proporção de pacientes que faleceram no estudo piloto (45% neste caso), obtemos o tamanho amostral necessário para efetivar o estudo.

```
> ceiling(D/0.45)
[1] 154
```

Resultado: O tamanho amostral calculado é de 154 pessoas.

Obs: A função *ceiling* é utilizada para arredondar, para cima, o número calculado. Uma alternativa para calcular o número de óbitos necessários para testar o efeito de X_1 é utilizar a função *numDEpi.default*, que nos fornece a mesma resposta, porém utilizando argumentos diferentes. Para uso desta função é preciso manter cenário semelhante ao visto na função *numDEpi*, porém com X_2 sendo obrigatoriamente binária.

Para aplicação da função *numDEpi.default* são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **p**, proporção de fumantes ($X_1 = 1$).
- **rho2**, correlação entre as variáveis (X_1 e X_2) estudadas elevada ao quadrado.
- **alpha**, nível de significância.

Obs: A correlação entre as variáveis X_1 e X_2 é calculada da seguinte forma:

$$cor = (p_1 - p_0) \sqrt{\frac{q(1-q)}{p(1-p)}} \quad (2.4)$$

Onde:

- p é a proporção de fumantes.
- q é a proporção de homens.
- p0 é a proporção de mulheres fumantes.
- p1 é a proporção de homens fumantes.

O resultado desta expressão deve ser elevado ao quadrado para entrar como parâmetro na função. No estudo piloto em questão, a proporção de fumantes é de 39%, a proporção de homens é de 50%, a proporção de mulheres fumantes é de 38% e a proporção de homens fumantes é de 40%. De acordo com a expressão 2.4, a correlação entre as variáveis X_1 e X_2 é de 0.0205 e seu valor ao quadrado é 0.0004203447.

| | Não fumante (X1=0) | Fumante (X1=1) | Total |
|-----------------|--------------------|----------------|-------|
| Homens (X2=1) | 30 | 20 | 50 |
| Mulheres (X2=0) | 31 | 19 | 50 |
| Total | 61 | 39 | 100 |

Aplicação no software R:

```
> D <- numDEpi.default(power = 0.8, theta = 2,
+                       p = 0.39, rho2 = 0.0004203447, alpha = 0.05)
> D
[1] 69
```

Resultado: Assim como no resultado da função *numDEpi*, o número de óbitos necessários, para avaliar o efeito de tabagismo sobre o óbito por câncer de pulmão, é igual a 69.

Sabendo o número de óbitos necessários para testar a significância de X_1 , o pesquisador ainda necessita conhecer o tamanho de amostra necessário para execução do estudo. Então, dividindo o número de óbitos pela proporção de pacientes que faleceram no estudo piloto (45% neste caso), obtemos o tamanho amostral necessário para efetivar o estudo.

```
> ceiling(D/0.45)
[1] 154
```

Resultado: O tamanho amostral calculado, neste caso, é de 154 pessoas.

Mais referências destas funções podem ser encontradas em: *Schoenfeld DA. (1983). Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics* e *Latouche A., Porcher R. and Chevret S. (2004). Sample size formula for proportional hazards modelling of competing risks. Statistics in Medicine.*

2.3.2 Teste de significância para preditores sob modelo de Cox estratificado - funções *power.stratify* e *ssize.stratify*

Um médico está utilizando um modelo de Cox estratificado por gênero (um modelo para cada gênero) e deseja calcular o poder estatístico para testar efeito do uso de corticosteroides (utilizando único preditor binário, uso ou não de corticosteroides) no tratamento de asma, em uma amostra de 146 pessoas, cujo estudo durou 1,25 anos (15 meses) e possui razão de riscos (*hazard ratio*) de 0,5, isto é, pacientes que fizeram uso de corticosteroides tem metade do risco de óbito por asma em relação aqueles que não fizeram uso. Metade dos pacientes pertencem a um estrato (homens) e metade ao outro estrato (mulheres). Dentro de cada estrato, 50% dos pacientes foi submetido ao uso de corticosteroides e 50% não utilizaram corticosteroides. O risco de óbito por asma, para o grupo controle, é de 2,3 no estrato dos homens e 1,5 no estrato das mulheres.

Baseado nestas informações e utilizando a função *power.stratify* podemos fazer o cálculo do poder para testar o efeito do uso de corticosteroides no tratamento de asma, levando em consideração a amostra inteira.

Neste caso, estaríamos trabalhando com o seguinte modelo de Cox (estratificado por gênero):

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1)$$

Tratando-se de avaliar o efeito de tabagismo sobre óbito por câncer de pulmão, teríamos as seguintes hipóteses estatísticas (nula e alternativa):

$$H_0: \beta_1 = 0$$

$$H_1: \beta_1 \neq 0$$

É importante ressaltar que esta função utiliza métodos iterativos para calcular o poder. Desta maneira, deve-se informar nos parâmetros da função um intervalo para o poder com um valor inicial para as iterações. Para aplicação da função *power.stratify* são necessários os seguintes argumentos:

- **n**, tamanho da amostra.
- **timeUnit**, valor escalar (tempo total do estudo na unidade que foi mensurado).
- **gVec**, vetor que contém as proporções de cada estrato em relação à amostral total (proporção de cada gênero). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número de estratos.
- **PVec**, vetor que contém as proporções de indivíduos no grupo tratamento (uso de corticosteroides) para cada estrato. Este vetor deve ter tamanho igual ao número de estratos.
- **HR**, razão de riscos (*hazard ratio*) entre grupo tratamento (1=uso de corticosteroides) e grupo controle (0=sem uso de corticosteroides).
- **lambda0Vec**, vetor que contém os riscos de ocorrência do evento de interesse (óbito por asma) para o grupo controle em cada estrato. Este vetor deve ter tamanho igual ao número de estratos.
- **power.ini**, poder inicial estimado.
- **power.low**, limite inferior para o poder.
- **power.upp**, limite superior para o poder.
- **alpha**, nível de significância.
- **verbose**, valor lógico, indicando se cálculos intermediários devem ser apresentados.

Aplicação no software R:

```
> res.power <- power.stratify(
+   n = 146,
+   timeUnit = 1.25,
+   gVec = c(0.5, 0.5),
+   PVec = c(0.5, 0.5), HR = 1/2,
+   lambda0Vec = c(2.3, 1.5), power.ini = 0.75,
+   power.low = 0.05,
+   power.upp = 0.95, alpha = 0.05, verbose = FALSE)
> res.power$power
[1] 0.9440965
```

Resultado: A função retorna um poder calculado de 94,4% para testar o efeito do uso de corticosteroides no tratamento de asma, independentemente dos estratos.

Se ao invés de calcular o poder, o médico estivesse interessado em calcular o tamanho amostral para testar o efeito do uso de corticosteroides, a função *ssize.stratify* poderia ser aplicada.

Para aplicação da função *ssize.stratify* são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, poder desejado.
- **timeUnit**, valor escalar (tempo total do estudo na unidade que foi mensurado).

- **gVec**, vetor que contém as proporções de cada estrato em relação à amostral total (proporção de cada gênero). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número de estratos.
- **PVec**, vetor que contém as proporções de indivíduos no grupo tratamento (uso de corticosteroides) para cada estrato. Este vetor deve ter tamanho igual ao número de estratos.
- **HR**, razão de riscos (*hazard ratio*) entre grupo tratamento (1=uso de corticosteroides) e grupo controle (0=sem uso de corticosteroides).
- **lambda0Vec**, vetor que contém os riscos de ocorrência do evento de interesse (óbito por asma) para o grupo controle em cada estrato. Este vetor deve ter tamanho igual ao número de estratos.
- **alpha**, nível de significância.
- **verbose**, valor lógico, indicando se cálculos intermediários devem ser apresentados.

Aplicação no software R:

```
> res <- ssize.stratify(
+   power = 0.944,
+   timeUnit = 1.25,
+   gVec = c(0.5, 0.5),
+   PVec = c(0.5, 0.5),
+   HR = 1/2,
+   lambda0Vec = c(2.3, 1.5),
+   alpha = 0.05,
+   verbose = FALSE)
>
> res
[1] 146
```

Resultado: Utilizando os mesmos parâmetros da função *power.stratify*, o tamanho amostral necessário, para testar o efeito de uso de corticosteroides no tratamento de asma, é igual a 146 pessoas (que devem ser divididos entre os estratos, ou seja, 73 pessoas em cada estrato).

Mais referências destas funções podem ser encontradas em: *Palta M and Amini SB. (1985). Consideration of covariates and stratification in sample size determination for survival time studies. Journal of Chronic Diseases.*

2.3.3 Comparação de curvas de sobrevivência - funções *powerCT* e *ssizeCT*

Um pesquisador realizou um estudo oftalmológico para investigar o efeito de duas diferentes vitaminas na prevenção da perda de visão. Utilizando dados de estudo piloto já disponível no software R, ele desejava averiguar após quanto tempo a perda de visão seria reduzida (evento desfecho). Foram acompanhados dois grupos, controle (vitamina 1) e tratamento (vitamina 2). Considerando 200 pacientes em cada grupo, um nível de significância de 5% e um *hazard ratio* (RR) de 1,5, isto é, o risco de redução de perdas visuais em pacientes do grupo experimental (tratamento) é 1,5 vezes o risco de redução de perdas visuais dos pacientes do grupo controle. Os efeitos desses métodos serão comparados através das curvas de sobrevivência de cada grupo.

Tratando-se de comparar as curvas de sobrevivência de cada grupo, teríamos as seguintes hipóteses estatísticas (nula e alternativa):

$$H_0: S_1(t) = S_2(t), \forall t$$

$$H_1: S_1(t) \neq S_2(t), \forall t$$

Onde temos que $S_1(t)$ e $S_2(t)$ são as funções (curvas) de sobrevivência em cada tempo t .

Para realizar esta comparação, é desejável saber o poder envolvido na análise. A função *powerCT* permite realizar o cálculo deste poder.

Para uso das funções *powerCT* e *ssizeCT* devemos utilizar também o pacote *survival* que contém funções para criação dos modelos e curvas de sobrevivência. Será tam-

bém utilizado o conjunto de dados Oph que contém os dados do estudo oftalmológico (presente no pacote *powerSurvEpi*).

Para aplicação da função *powerCT* são necessários os seguintes argumentos:

- **formula**, especificação do modelo: $\text{Surv}(\text{time}, \text{status}) \sim x$, onde *time* é uma variável que indica o tempo de observação em cada grupo (sequência temporal), *status* é uma variável indicadora de censura em cada tempo observado (redução da perda visual ou não) e *x* é a variável indicadora de grupo (tratamento e controle).
- **dat**, banco de dados (*data frame*) que contém as variáveis definidas acima. A variável *x* deve conter valores 'C' ou 'E' indicando grupo controle e experimental/tratamento, respectivamente.
- **nE**, número de pacientes no grupo experimental.
- **nC**, número de pacientes no grupo controle.
- **RR**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> require(survival)
> data(Oph)
>
> res <- powerCT(formula = Surv(times, status) ~ group, dat = Oph,
+               nE = 200, nC = 200, RR = 1.5, alpha = 0.05)
>
> res$power
[1] 0.8531927
```

Resultado: O poder calculado para comparação das curvas é de 85,3%.

Por outro lado, se o pesquisador quisesse saber o tamanho de amostra necessário para comparar as curvas de sobrevivência, utilizando o banco de dados do estudo Oph como um piloto, e um poder mínimo de 85,3%, poderíamos aplicar a função *ssizeCT*.

Para aplicação da função *ssizeCT* são necessários os seguintes argumentos:

- **formula**, especificação do modelo: $\text{Surv}(\text{time}, \text{status}) \sim x$, onde *time* é uma variável que indica o tempo de observação em cada grupo (sequência temporal), *status* é uma variável indicadora de censura em cada tempo observado (redução da perda visual ou não) e *x* é a variável indicadora de grupo (tratamento e controle).
- **dat**, banco de dados (*data frame*) que contém as variáveis definidas acima. A variável *x* deve conter valores "C" ou "E" indicando grupo controle e experimental/tratamento, respectivamente.
- **power**, poder desejado
- **k**, razão entre o número de pessoas que fazem parte do grupo experimental e o número de pessoas presentes no grupo controle.

- **RR**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> require(survival)
> data(oph)
>
> res <- ssizeCT(formula = Surv(times, status) ~ group, dat = oph,
+               power = 0.853, k = 1, RR = 1.5, alpha = 0.05)
>
> res$ssize
  nE  nC
200 200
```

Resultado: Considerando os mesmos parâmetros do exemplo anterior, seriam necessários 200 pacientes em cada grupo (experimental e controle) para comparar as curvas com poder de 85,3%. Neste caso, o tamanho da amostra é igual para ambos os grupos, pois o argumento k é igual a 1, isto é, mesmo número de pessoas em cada grupo do estudo (conforme exemplo descrito anteriormente).

2.3.4 Comparação de curvas de sobrevivência - funções *powerCT.default* e *ssizeCT.default*

Outra maneira de calcular o poder para comparação de curvas de sobrevivência, é utilizar a função *powerCT.default*, que difere da função *powerCT* nos argumentos utilizados, sendo uma alternativa conforme informações disponíveis, porém com mesmo objetivo. Então, usaremos os dados do exemplo visto anteriormente, em 2.3.3, para realizar o cálculo do poder com a função *powerCT.default*. Assumindo agora que ainda há 200 pessoas em cada grupo de estudo e que as probabilidades de cura da miopia em cada grupo são iguais a 0,525 e 0,425 (dados do banco Oph, citado anteriormente) nos grupos experimental e controle, respectivamente.

Para aplicação da função *powerCT.default* são necessários os seguintes argumentos:

- **nE**, número de pacientes no grupo experimental (uso de colírio com nova tecnologia).
- **nC**, número de pacientes no grupo controle (uso de colírio padrão).
- **pE**, probabilidade de ocorrência do evento de interesse (cura da miopia) em indivíduos do grupo experimental ao longo do estudo.
- **pC**, probabilidade de ocorrência do evento de interesse (cura da miopia) em indivíduos do grupo controle ao longo do estudo.
- **RR**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> res <- powerCT.default(nE = 200, nC = 200, pE = 0.525, pC = 0.425,
+                       RR = 1.5, alpha = 0.05)
> res
[1] 0.7872297
```

Resultado: O poder calculado para comparação das curvas é igual a 78,7%.

Agora, se o pesquisador deseja calcular o tamanho amostral para comparação das curvas de sobrevivência entre os grupos, com um poder de 80%, pode novamente tomar como estudo piloto as informações presentes na base de dados Oph e aplicar a função `ssizeCT.default` (como alternativa à função `ssizeCT`). Para demonstração do funcionamento desta função, manteremos ainda os dados e cenário descritos em 2.3.3, onde deseja-se avaliar o efeito dos dois tipos de colírio no tratamento de miopia.

Para aplicação da função `ssizeCT.default` são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, número de pacientes no grupo experimental (uso de colírio com nova tecnologia).
- **k**, razão entre o número de pessoas que fazem parte do grupo experimental e o número de pessoas presentes no grupo controle.
- **pE**, probabilidade de ocorrência do evento de interesse (cura da miopia) em indivíduos do grupo experimental ao longo do estudo.
- **pC**, probabilidade de ocorrência do evento de interesse (cura da miopia) em indivíduos do grupo controle ao longo do estudo.
- **RR**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> res <- ssizeCT.default(power = 0.8, k = 1, pE = 0.525, pC = 0.425,
+                        RR = 1.5, alpha = 0.05)
>
> res
  nE  nC
207 207
```

Resultado: O número necessário de pessoas em cada grupo é igual a 207.

Mais referências destas funções podem ser encontradas em: *Freedman, L.S. (1982). Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. Statistics in Medicine* e *Rosner B. (2006). Fundamentals of Biostatistics. (6-th edition). Thomson Brooks/Cole*

2.3.5 Comparação de curvas de sobrevivência - função `powerCT.default0`

Seguindo com o objetivo de calcular poder para comparação de curvas de sobrevivência, há ainda a função `powerCT.default0`, uma alternativa às funções `powerCT` e `powerCT.default` (já apresentadas), que utiliza argumentos parecidos com as demais funções vistas para realizar o cálculo. Usaremos os dados descritos em 2.3.3 para este exemplo, sabendo que o número esperado de eventos (cura da miopia) é igual a 150, baseado nos dados do banco Oph (apresentado em 2.3.3), considerando ambos os grupos de estudo.

Para aplicação da função `powerCT.default0` são necessários os seguintes argumentos:

- **k**, razão entre o número de pessoas que fazem parte do grupo experimental e o número de pessoas presentes no grupo controle.
- **m**, número esperado de eventos desfecho ocorridos (cura da miopia), considerando ambos os grupos (controle e experimental).
- **RR**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> res <- powerCT.default0(k = 1, m = 150, RR = 1.5, alpha = 0.05)
>
> res
[1] 0.6877652
```

Resultado: O poder calculado para comparação das curvas é igual a 68,7%

2.3.6 Teste de significância para preditores binários sob modelo de Cox - funções *powerEpi* e *ssizeEpi*

Um pesquisador está usando um modelo de Cox para avaliar o efeito do uso de hormônio de crescimento em crianças com deficiência de desenvolvimento físico. Desta forma, o evento desfecho de interesse é o desenvolvimento físico completo da criança. São controladas duas variáveis preditoras, uma delas é a indicadora de sexo (X_2) e a outra, de principal interesse, uso ou não de hormônio para crescimento (X_1). O objetivo é calcular o poder empregado nos testes de significância da variável de interesse X_1 . É possível utilizar a função *powerEpi* para realizar o cálculo. Neste caso, os valores observados das variáveis X_1 e X_2 são provenientes de um estudo piloto.

A variável preditora X_1 deve obrigatoriamente ser binária e reflete o objetivo do estudo. Neste exemplo, X_1 teria como valores: 1 para quem utiliza hormônio de crescimento e 0 para quem não utiliza.

A variável preditora X_2 , pode ser uma variável de qualquer tipo, isto é, pode ser categórica (com duas ou mais categorias) ou quantitativa. Para fins do exemplo, X_2 será usada como variável binária indicadora de sexo (1 para meninos e 0 para meninas).

Sabendo que a amostra piloto é de 140 pessoas (destas 87 apresentaram desenvolvimento físico completo), nível de significância de 5% e considerando uma estimativa de *hazard ratio* de 2 (o risco de desenvolvimento físico completo em crianças que utilizaram o hormônio é o dobro do risco de desenvolvimento físico completo em crianças que não utilizaram o hormônio) é possível utilizar a função *powerEpi* para calcular o poder para testar a significância de X_1 (uso ou não de hormônio de crescimento).

Neste caso, estaríamos trabalhando com um modelo de Cox da forma:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$$

Tratando-se de avaliar o efeito do uso ou não de hormônio de crescimento, teríamos as seguintes hipóteses estatísticas (nula e alternativa):

$$H_0: \beta_1 = 0$$

$$H_1: \beta_1 \neq 0$$

O teste é focado em β_1 , pois este é o coeficiente associado a variável principal X_1 (uso ou não de hormônio para crescimento).

Para aplicação da função *powerEpi* são necessários os seguintes argumentos:

- **X1**, vetor contendo os valores da variável, obrigatoriamente binária, de interesse para cada indivíduo. Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações utilizadas, isto é, o tamanho da amostra do estudo piloto.
- **X2**, vetor contendo os valores da segunda variável (podendo ser categórica ou quantitativa) para cada indivíduo. Este vetor também deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto.
- **failureFlag**, vetor indicador do evento de interesse (desenvolvimento infantil). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto. Os valores possíveis são '1= Apresentou desenvolvimento físico completo' ou '0= Não completou desenvolvimento físico'.
- **n**, tamanho da amostra
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

Inicialmente, declaramos os valores observados das variáveis X_1 , X_2 e *failureflag* em forma de vetores, sem agrupá-los em um banco de dados. Desta maneira, teremos três vetores distintos e cada posição destes vetores representa o valor de X_1 , X_2 e *failureflag* para determinado indivíduo (a primeira posição de cada vetor possui os valores destas variáveis para o primeiro indivíduo, por exemplo). O comando *rep*, para X_1 por exemplo, gera o número 1 (73 vezes) e o número 0 (67 vezes), indicando que, na amostra piloto, 73 crianças utilizaram o hormônio de crescimento e 67 não utilizaram. No caso de X_2 , o comando *rep* gera o número 1 (70 vezes) e 0 (70 vezes) indicando que metade da amostra é formada por meninos e a outra metade por meninas. Analogamente, para *failureflag*, o comando *rep* gera um vetor que possui o número 1 (87 vezes) e 0 (53 vezes) sinalizando que 87 crianças apresentaram desenvolvimento físico completo e 53 não completaram o desenvolvimento físico.

```
> x1 <- c(rep(1, 73), rep(0, 67)) #uso de hormonio
> x2 <- c(rep(1, 30), rep(0, 30),rep(1,40),rep(0,40)) #sexo
> failureFlag <- c(rep(1, 87), rep(0, 53)) #desenvolvimento fisico
```

Tendo os valores inseridos no software, podemos aplicar a função *powerEpi*:

```
> res <- powerEpi(x1 = x1, x2 = x2, failureFlag = failureFlag,
+               n = 140, theta = 2, alpha = 0.05)
> res$power
[1] 0.8875118
```

Resultado: O poder para testar a significância de X_1 (uso ou não de hormônio para crescimento) é igual a 88,7%.

Entretanto, se o objetivo fosse calcular o tamanho amostral necessário para testar a significância de X_1 , poderia ser aplicada a função `ssizeEpi`. Usaremos as mesmas informações da amostra piloto acima.

Para aplicação da função `ssizeEpi` são necessários os seguintes argumentos:

- **X1**, vetor contendo os valores da variável, obrigatoriamente binária, de interesse para cada indivíduo. Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações utilizadas, isto é, o tamanho da amostra do estudo piloto.
- **X2**, vetor contendo os valores da segunda variável (podendo ser categórica ou quantitativa) para cada indivíduo. Este vetor também deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto.
- **failureFlag**, vetor indicador do evento de interesse (desenvolvimento infantil). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto. Os valores possíveis são '1= Apresentou desenvolvimento físico completo' ou '0= Não completou desenvolvimento físico'.
- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

Inicialmente, declaramos os valores observados das variáveis X_1 , X_2 e `failureflag` conforme figura abaixo (seguindo mesmo padrão visto acima na função `powerEpi`)

```
> x1 <- c(rep(1, 73), rep(0, 67)) #uso de hormonio
> x2 <- c(rep(1, 30), rep(0, 30), rep(1,40), rep(0,40)) #sexo
> failureFlag <- c(rep(1, 87), rep(0, 53)) #desenvolvimento fisico
```

Tendo os valores inseridos no software, podemos aplicar a função `ssizeEpi`:

```
> res <- ssizeEpi(x1 = x1, x2 = x2, failureFlag = failureFlag,
+               power = 0.95, theta = 2, alpha = 0.05)
>
> res$n
[1] 181
```

Resultado: Para testar a significância de X_1 com um poder de 95% serão necessárias 181 crianças.

Mais referências destas funções podem ser encontradas em: *Schoenfeld DA. (1983). Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics.* e *Latouche A., Porcher R. and Chevret S. (2004). Sample size formula for proportional hazards modelling of competing risks. Statistics in Medicine.*

2.3.7 Teste de significância para preditores binários sob modelo de Cox - funções *powerEpi.default* e *ssizeEpi.default*

Outra forma de calcular o poder para testar a significância de determinada variável é utilizar a função *powerEpi.default*, que difere da função *powerEpi* nos argumentos utilizados, sendo uma alternativa conforme informações disponíveis, porém com mesmo objetivo. Então, usaremos as informações do exemplo visto anteriormente, em 2.3.6, para realizar o cálculo do poder com a função *powerEpi.default*. Sabendo que 52% das crianças fizeram uso de hormônio para o crescimento (73 das 140), a correlação entre X_1 (uso ou não de hormônio) e X_2 (sexo) é igual a 0,186 (então, seu valor elevado ao quadrado será 0.0345) e a proporção de crianças que completaram o desenvolvimento físico foi 62,1% (87 das 140 crianças).

Para aplicação da função *powerEpi.default* são necessários os seguintes argumentos:

- **n**, tamanho da amostra piloto.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **p**, proporção de crianças que fizeram uso de hormônio para crescimento.
- **psi**, proporção de crianças que completaram o desenvolvimento físico.
- **rho2**, valor da correlação entre X_1 e X_2 elevado ao quadrado.
- **alpha**, nível de significância.

Obs: O argumento **rho2** é calculado da forma descrita na equação 2.4, mas agora temos que:

- **p** é a proporção de crianças que fizeram uso de hormônio para crescimento.
- **q** é a proporção de meninos.
- **p0** é a proporção de meninas que fizeram uso de hormônio para crescimento.
- **p1** é a proporção de meninos que fizeram uso de hormônio para crescimento.

Aplicação no software R:

```
> res <- powerEpi.default(n = 140, theta = 2, p = 0.52, psi = 0.62,
+                          rho2 = 0.186^2, alpha = 0.05)
> res
[1] 0.8868715
```

Resultado: O poder para testar a significância de X_1 (uso ou não de hormônio para crescimento) é igual a 88,7%.

Porém, se o objetivo fosse calcular o tamanho amostral necessário para testar a significância de X_1 , poderia ser aplicada a função *ssizeEpi.default*. Usaremos as mesmas informações descritas em 2.3.6.

Para aplicação da função *ssizeEpi.default* são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, poder desejado.

- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **p**, proporção de crianças que fizeram uso de hormônio para crescimento.
- **psi**, proporção de crianças que completaram o desenvolvimento físico.
- **rho2**, valor da correlação entre X_1 e X_2 elevado ao quadrado.
- **alpha**, nível de significância.

Obs: O cálculo de rho2 deve ser executado como descrito anteriormente na função *powerEpi.default*.

Aplicação no software R:

```
> res <- ssizeEpi.default(power = 0.9, theta = 2, p = 0.52 , psi = 0.62,
+                          rho2 = 0.186^2, alpha = 0.05)
> res
[1] 147
```

Resultado: Para testar a significância de X_1 com um poder de 90% serão necessárias 147 crianças, distribuídas de maneira uniforme em cada gênero.

2.3.8 Teste de significância para preditores não-binários sob modelo de Cox - funções *powerEpiCont* e *ssizeEpiCont*

Seguindo com o objetivo de calcular poder para testar a significância de determinada variável, há ainda a função *powerEpiCont*, uma alternativa às funções *powerEpi* e *powerEpi.default* (já apresentadas), que utiliza argumentos parecidos com as demais funções vistas para realizar este cálculo. O foco do estudo ainda é avaliar o efeito do uso ou não de hormônio para crescimento, porém considerando um modelo de Cox que contenha uma variável preditora de natureza quantitativa. Usaremos os dados descritos em 2.3.6 para ilustrar o uso desta função, porém considerando também a variável idade no estudo. O diferencial da função *powerEpiCont* é a possibilidade de calcular poder para testar a significância de uma variável categórica ou contínua. É válido lembrar que, além da variável idade, é necessário ao menos mais uma variável presente no modelo para utilizar as funções *powerEpiCont* e *ssizeEpiCont*, pois seus argumentos dependem da relação entre a variável idade (X_3) e as demais variáveis, que no exemplo atual são as variáveis X_1 (uso ou não de hormônio para crescimento) e X_2 (sexo). Além disso, o *hazard ratio* utilizado aqui é calculado com base na variável que representa o objetivo do estudo, ou seja, X_1 .

Neste caso, estaríamos trabalhando com um modelo de Cox da forma:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3)$$

Tratando-se de avaliar o efeito da variável idade, teríamos as seguintes hipóteses estatísticas (nula e alternativa):

$$H_0: \beta_3 = 0$$

$$H_1: \beta_3 \neq 0$$

O teste é focado em β_3 , pois este é o coeficiente associado a variável idade (X_3).

Para aplicação da função *powerEpiCont* são necessários os seguintes argumentos:

- **formula**, equação relacionando a variável de interesse com as demais variáveis observadas. Todas as variáveis devem estar no mesmo banco de dados (data frame). Neste caso, define-se a variável idade (X_3) em função de sexo (X_2) e uso de hormônio (X_1), ambas apresentadas em 2.3.6.
- **dat**, *data frame* (banco de dados) citado no argumento anterior.
- **X1**, variável de interesse a ser testada. É informada para a função como vetor (apesar de estar no objeto dat). Neste exemplo será a variável idade (X_3).
- **failureFlag**, vetor indicador do evento de interesse (desenvolvimento infantil). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto. Os valores possíveis são '1= Apresentou desenvolvimento físico completo' ou '0= Não completou desenvolvimento físico'.
- **n**, tamanho da amostra piloto.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

Inicialmente, declaramos os valores observados das variáveis X_1 , X_2 , X_3 e *failureflag* conforme figura abaixo. O comando *rnorm*, para X_3 , gera um vetor com as idades (provenientes de uma distribuição normal de média 6 anos e desvio padrão 0,5 anos) de cada criança presente no estudo. Após, é usado o comando *data.frame* para agrupar todas as variáveis em um único banco de dados (neste caso esse passo é obrigatório). Ressaltando que todas essas variáveis são, inicialmente, criadas como vetor seguindo padrão já descrito no exemplo da seção 2.3.6.

```
> x1 <- c(rep(1, 73), rep(0, 67)) #uso de hormonio
> x2 <- c(rep(1, 30), rep(0, 30),rep(1,40),rep(0,40)) #sexo
> x3 <- rnorm(140,6,0.5) #idade
> failureFlag <- c(rep(1, 87), rep(0, 53)) #desenvolvimento fisico
> dat <- data.frame(x1 = x1, x2 = x2, x3=x3, failureFlag = failureFlag)
```

Tendo os valores inseridos no software, podemos aplicar a função *powerEpiCont*:

```
> res <- powerEpiCont(formula = x3~x1+x2, dat = dat, x1 = x3,
+                   failureFlag = failureFlag,
+                   n = 140, theta = 2, alpha = 0.05)
>
> res$power
[1] 0.8600887
```

Resultado: O poder para testar a significância de X_3 (idade) é igual a 86%.

Para calcular o tamanho amostral necessário para testar a significância de X_3 (idade), poderia ser aplicada a função *ssizeEpiCont*. Usaremos as mesmas informações descritas em 2.3.6.

Para aplicação da função *ssizeEpiCont* são necessários os seguintes argumentos:

- **formula**, equação relacionando a variável de interesse com as demais variáveis observadas. Todas as variáveis devem estar no mesmo banco de dados (data frame). Neste caso, define-se a variável idade (X_3) em função de sexo (X_2) e uso de hormônio (X_1), ambas apresentadas em 2.3.6.
- **dat**, *data frame* (banco de dados) citado no argumento anterior.
- **X1**, variável de interesse a ser testada. É informada para a função como vetor (apesar de estar no objeto dat). Neste exemplo será a variável idade (X_3).
- **failureFlag**, vetor indicador do evento de interesse (desenvolvimento infantil). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto. Os valores possíveis são '1= Apresentou desenvolvimento físico completo' ou '0= Não completou desenvolvimento físico'.
- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Similar à função *powerEpiCont*, declaramos os valores das variáveis observadas X_1 (uso ou não de hormônio), X_2 (sexo) e X_3 (idade), então agrupamos em um único conjunto de dados.

Aplicação no software R:

```
> x1 <- c(rep(1, 73), rep(0, 67)) #uso de hormonio
> x2 <- c(rep(1, 30), rep(0, 30),rep(1,40),rep(0,40)) #sexo
> x3 <- rnorm(140,6,0.5) #idade
> failureFlag <- c(rep(1, 87), rep(0, 53)) #desenvolvimento fisico
> dat <- data.frame(x1 = x1, x2 = x2, x3=x3, failureFlag = failureFlag)
>
> res <- ssizeEpiCont(formula = x3~x1+x2, dat = dat, x1 = x3,
+                   failureFlag = failureFlag,
+                   power = 0.81, theta = 2, alpha = 0.05)
>
> res$n
[1] 105
```

Resultado: Para testar a significância de X_3 (idade) com um poder de 81% serão necessárias 105 crianças, buscando distribuir igualmente o número de meninos e meninas.

Mais referências destas funções podem ser encontradas em: *Hsieh F.Y. and Lavori P.W. (2000). Sample-size calculation for the Cox proportional hazards regression model with nonbinary covariates. Controlled Clinical Trials.*

2.3.9 Teste de significância para preditores não-binários sob modelo de Cox - funções *powerEpiCont.default* e *ssizeEpiCont.default*

Analogamente ao que foi apresentado na função *powerEpiCont*, a função *powerEpiCont.default* destina-se a calcular o poder para testar a significância de uma variável

categórica ou contínua sob o modelo de Cox. Retomando o exemplo descrito em 2.3.6: Um pesquisador está usando um modelo de Cox para avaliar o efeito do uso de hormônio de crescimento em crianças com deficiência de desenvolvimento físico. Desta forma, o evento desfecho de interesse é o desenvolvimento físico completo da criança. São controladas duas variáveis, uma das variáveis é a indicadora de sexo (X_2) e a outra, de principal interesse, uso ou não de hormônio para crescimento (X_1). Agora, adicionamos uma terceira variável (X_3 – idade).

A função *powerEpiCont.default* é uma alternativa à função *powerEpiCont* para calcular poder ao testar a significância de uma variável categórica ou contínua no modelo de Cox. Assim como na função *powerEpiCont*, vale lembrar que, além da variável idade, é necessário ao menos mais uma variável presente no modelo para utilizar as funções *powerEpiCont.default* e *ssizeEpiCont.default*, pois seus argumentos dependem da relação entre a variável idade e as demais variáveis, que no exemplo atual são a variável X_1 (uso ou não de hormônio para crescimento) e X_2 (sexo). Além disso, o *hazard ratio* utilizado aqui é calculado com base na variável que representa o objetivo do estudo, ou seja, X_1 .

Lembrando que usaremos informações descritas em 2.3.6, retomando: Sabe-se que 52% das crianças fizeram uso de hormônio para o crescimento (73 das 140) e a proporção de crianças que completaram o desenvolvimento físico foi 62,1% (87 das 140 crianças).

Para aplicação da função *powerEpiCont.default* são necessários os seguintes argumentos:

- **n**, tamanho da amostra piloto.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **sigma2**, variância da variável idade (X_3)
- **psi**, proporção de crianças que completaram o desenvolvimento físico.
- **rho2**, correlação múltipla entre a variável idade (X_3) e as demais variáveis do estudo.
- **alpha**, nível de significância.

Obs: rho2 é obtido da regressão linear, neste caso múltipla, de X_3 pelas outras variáveis, desta forma, calculamos a correlação múltipla necessária. Salientando que X_1 e X_2 são variáveis binárias, então devem entrar no modelo de regressão múltipla como variáveis *dummies*.

Aplicação no software R:

Inicialmente, declaramos os valores observados das variáveis X_1 , X_2 e X_3 . Através do comando *lm*, aplica-se a regressão linear múltipla. O comando *summary*, é útil para obter o valor do argumento rho2 resultante da regressão de X_3 por X_2 e X_1 . Lembrando que X_1 , X_2 e X_3 são criados como vetores (a primeira posição de cada vetor possui os valores destas variáveis para o primeiro indivíduo, por exemplo).

Tendo os valores inseridos no software, podemos aplicar a função *powerEpiCont.default*:

Resultado: O poder para testar a significância de X_3 (idade) é igual a 88,8

```

> X1 <- c(rep(1, 73), rep(0, 67)) #uso de hormonio
> X2 <- c(rep(1, 30), rep(0, 30),rep(1,40),rep(0,40)) #sexo
> X3 <- rnorm(140,6,0.5) #idade
>
> r2 <- lm(X3 ~ X1+X2)
> summary(r2)$r.squared
[1] 0.02066414

> res <- powerEpiCont.default(n = 140, theta = 2, sigma2 = 0.4969887^2,
+                             psi = 0.621, rho2 = 0.02066414, alpha = 0.05)
> res
[1] 0.8885251

```

Para realizar o cálculo do tamanho amostral necessário para testar a significância de X_3 (idade), pode ser aplicada a função *ssizeEpiCont.default*. Usaremos as mesmas informações descritas em 2.3.6 e no uso da função *powerEpiCont.default*.

Para aplicação da função *ssizeEpiCont.default* são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **sigma2**, variância da variável idade (X_3)
- **psi**, proporção de crianças que completaram o desenvolvimento físico.
- **rho2**, correlação múltipla entre a variável idade (X_3) e as demais variáveis do estudo.
- **alpha**, nível de significância.

Obs: rho2 é obtido da regressão de X_3 pelas outras variáveis, desta forma, calculamos a correlação múltipla necessária.

Aplicação no software R:

```

> res <- ssizeEpiCont.default(power = 0.93, theta = 2, sigma2 = 0.4969887^2,
+                             psi = 0.621, rho2 = 0.02066414, alpha = 0.05)
>
> res
[1] 164

```

Resultado: Para testar a significância de X_3 (idade) com um poder de 93% serão necessárias 164 crianças.

2.3.10 Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções *powerEpiInt* e *ssizeEpiInt*

Um estudo para investigar os efeitos, de diferentes tratamentos, sobre o câncer de mama foi realizado e para averiguar a eficácia de cada um destes tratamento, aplicou-se nos dados um modelo de Cox com duas variáveis preditoras (X_1 e X_2). Neste

caso, o evento os valores observados das variáveis X_1 e X_2 são provenientes de um estudo piloto. O evento de interesse é definido como óbito por câncer de mama.

O pesquisador está interessado em testar o efeito de interação entre suas variáveis tipo de tratamento (X_1) e tabagismo (X_2), desconhecendo o poder envolvido nesse teste. É importante lembrar que ambas variáveis utilizadas para o teste de interação devem ser obrigatoriamente binárias. Desta forma, no exemplo, será testado tipo de tratamento (X_1 - tratamento padrão=0 e tratamento novo=1) contra tabagismo (X_2 - fumante = 1 e não fumante = 0).

Com uma amostra de 80 pessoas, um nível de significância de 5% e considerando uma estimativa de *hazard ratio* de 0,5 (o risco de óbito em quem realiza o tratamento novo é metade do risco de óbito em quem utiliza tratamento padrão) é possível utilizar a função *powerEpiInt* para calcular o poder ao para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 , efeito que será representado no modelo por X_3 .

Neste caso, estaríamos trabalhando com um modelo de Cox da forma:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3)$$

Tratando-se de avaliar o efeito de interação entre X_1 e X_2 , teríamos as seguintes hipóteses estatísticas (nula e alternativa):

$$H_0: \beta_3 = 0$$

$$H_1: \beta_3 \neq 0$$

O teste é focado em β_3 , pois este é o coeficiente associado a interação entre X_1 e X_2 no modelo.

Para aplicação da função *powerEpiInt* são necessários os seguintes argumentos:

- **X1**, vetor contendo os valores da variável, obrigatoriamente binária, de interesse para cada indivíduo. Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações utilizadas, isto é, o tamanho da amostra do estudo piloto.
- **X2**, vetor contendo os valores da segunda variável (podendo ser categórica ou quantitativa) para cada indivíduo. Este vetor também deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto.
- **failureFlag**, vetor indicador do evento de interesse (óbito por câncer de mama). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto. Os valores possíveis são '1= Ocorreu óbito por câncer de mama' ou '0= Não ocorreu óbito'.
- **n**, tamanho da amostra piloto.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R: Inicialmente, declaramos os valores observados das variáveis X_1 , X_2 e *failureflag* conforme figura abaixo. O comando *rep*, para *failureflag* por exemplo, gera o número 1 (48 vezes) e o número 0 (32 vezes), indicando que, na amostra piloto, 48 pessoas faleceram por câncer de mama. Já para X_1 , *rep* gera

o número 1 (40 vezes) e o número 0 (40 vezes) definindo que metade das pacientes foram submetidas ao tratamento padrão e metade ao tratamento novo. Para X_2 o raciocínio é análogo.

```
> x1 <- c(rep(1, 40), rep(0, 40)) #tipo de tratamento
> x2 <- c(rep(1, 25), rep(0, 22),rep(1,22),rep(0,11)) #tabagismo
> failureFlag <- c(rep(1, 48), rep(0, 32)) #óbito por cancer de mama
```

Tendo os valores inseridos no software, podemos aplicar a função *powerEpiInt*:

```
> res <- powerEpiInt(x1 = x1, x2 = x2, failureFlag = failureFlag,
+                   n = 80, theta = 0.5, alpha = 0.05)
> res$power
[1] 0.2234156
```

Resultado: O poder para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 é de 22,3%.

Porém, se o objetivo fosse calcular o tamanho amostral necessário para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 , poderia ser aplicada a função *ssizeEpiInt*. Serão mantidas as mesmas informações vistas acima para uso da função *powerEpiInt*.

Para aplicação da função *ssizeEpiInt* são necessários os seguintes argumentos:

- **X1**, vetor contendo os valores da variável, obrigatoriamente binária, de interesse para cada indivíduo. Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações utilizadas, isto é, o tamanho da amostra do estudo piloto.
- **X2**, vetor contendo os valores da segunda variável (podendo ser categórica ou quantitativa) para cada indivíduo. Este vetor também deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto.
- **failureFlag**, vetor indicador do evento de interesse (óbito por câncer de mama). Este vetor deverá ter tamanho igual ao número total de observações da amostra piloto. Os valores possíveis são '1= Ocorreu óbito por câncer de mama' ou '0= Não ocorreu óbito'.
- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

Inicialmente, declaramos os valores observados das variáveis X_1 , X_2 e *failureflag* conforme figura abaixo. O comando *rep*, para X_1 por exemplo, gera o número 1 (40 vezes) e o número 0 (40 vezes), indicando que, na amostra piloto, 40 pessoas foram submetidas ao tratamento novo e 40 ao tratamento padrão. Para as demais variáveis, o comando *rep* tem o mesmo objetivo.

```
> x1 <- c(rep(1, 40), rep(0, 40)) #tipo de tratamento
> x2 <- c(rep(1, 25), rep(0, 22),rep(1,22),rep(0,11)) #tabagismo
> failureFlag <- c(rep(1, 48), rep(0, 32)) #óbito por cancer de mama
```

Tendo os valores inseridos no software, podemos aplicar a função *ssizeEpiInt*:

```
> res <- ssizeEpiInt(x1, x2, failureFlag, power = 0.8, theta = 0.5, alpha = 0.05)
>
> res$n
[1] 453
```

Resultado: Para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 com um poder de 80% serão necessárias 453 pacientes.

Mais referências destas funções podem ser encontradas em: *Schmoor C., Sauerbrei W., and Schumacher M. (2000). Sample size considerations for the evaluation of prognostic factors in survival analysis. Statistics in Medicine.*

2.3.11 Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções *powerEpiInt.default0* e *ssizeEpiInt.default0*

Outra forma de calcular o poder para testar a significância de um efeito de interação é utilizar a função *powerEpiInt.default0*, que difere da função *powerEpiInt* nos argumentos utilizados, sendo uma alternativa conforme informações disponíveis, contudo com mesmo objetivo.

Serão utilizadas as mesmas informações vistas em 2.3.10: Um estudo para investigar os efeitos de diferentes tratamentos sobre o câncer de mama, com desfecho de interesse sendo o óbito por câncer de mama, foi realizado e para averiguar a eficácia de cada tratamento, aplicou-se nos dados um modelo de Cox com duas variáveis preditoras (X_1 e X_2).

O pesquisador está interessado em testar o efeito de interação entre suas variáveis tipo de tratamento e tabagismo, desconhecendo o poder envolvido nesse teste. É importante lembrar que ambas variáveis utilizadas para o teste de interação devem ser obrigatoriamente binárias. Desta forma, no exemplo, será testado tipo de tratamento (X_1 - tratamento padrão=0 e tratamento novo=1) contra tabagismo (X_2 - fumante = 1 e não fumante = 0).

Com uma amostra de 80 pessoas, um nível de significância de 5% e considerando uma estimativa de *hazard ratio* de 0,5 (o risco de óbito em quem realiza o tratamento novo é metade do risco de óbito em quem utiliza tratamento padrão) é possível utilizar a função *powerEpiInt.default0* para calcular o poder ao para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 . Vale lembrar ainda que 50% das pessoas foram submetidas ao tratamento novo e 60% faleceu devido ao câncer de mama.

Para aplicação da função *powerEpiInt.default0* são necessários os seguintes argumentos:

- **n**, número total de pacientes do estudo.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **p**, proporção de pacientes que utilizaram o tratamento novo.
- **psi**, proporção de pacientes que faleceram.

- **G**, fator de ajuste para o tamanho da amostra (necessário quando se testa um efeito de interação).
- **rho2**, correlação entre as variáveis (X_1 e X_2) estudadas elevado ao quadrado.
- **alpha**, nível de significância.

Obs: Para uso das funções *powerEpiInt.default0* e *ssizeEpiInt.default0* precisaremos calcular um fator de ajuste para o tamanho amostral, definido como G:

$$G = \frac{[(1 - q)(1 - p_0)p_0 + q(1 - p_1)p_1]^2}{[(1 - q)(1 - p_0)p_0 + q(1 - p_1)p_1]} \quad (2.5)$$

Onde:

- p é a proporção de pacientes que utilizaram o tratamento novo.
- q é a proporção de pacientes fumantes.
- p0 é a proporção de pacientes que utilizaram tratamento novo e não são fumantes.
- p1 é a proporção de pacientes que utilizaram tratamento novo e são fumantes.

O resultado desta expressão deve entrar como parâmetro na função. No estudo piloto em questão, a proporção de pacientes que utilizaram tratamento novo é igual a 50%, a proporção de fumantes é igual a 58,75%, a proporção de pacientes no tratamento novo que não são fumantes é igual a 45,4% e a proporção de pacientes no tratamento novo que são fumantes é igual a 53,19%. De acordo com a expressão 2.3.11, o valor do fator de ajuste G é igual a 4,129434. Além disso, o cálculo para o parâmetro rho2 é feito como descrito em 2.4 e, neste caso, resulta numa correlação de 0,005802708 entre X_1 e X_2 .

Aplicação no software R:

```
> res <- powerEpiInt.default0(n = 80, theta = 0.5, p = 0.5, psi = 0.6,
+                             G = 4.129434, rho2 = 0.005802708, alpha = 0.05)
> res
[1] 0.2171671
```

Resultado: O poder para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 é de 21,7%.

Entretanto, se o objetivo fosse calcular o tamanho amostral necessário para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 , poderia ser aplicada a função *ssizeEpiInt.default0*. Serão mantidas as mesmas informações vistas acima para uso da função *powerEpiInt.default0*.

Para aplicação da função *ssizeEpiInt.default0* são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **p**, proporção de pacientes que utilizaram o tratamento novo.

- **psi**, proporção de pacientes que faleceram.
- **G**, fator de ajuste para o tamanho da amostra (necessário quando se testa um efeito de interação).
- **rho2**, correlação entre as variáveis (X_1 e X_2) estudadas elevado ao quadrado.
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> res <- ssizeEpiInt.default0(power = 0.95, theta = 0.5, p = 0.5, psi = 0.6,
+                             G = 4.129434, rho2 = 0.005802708, alpha = 0.05)
>
> res
[1] 749
```

Resultado: Para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 com um poder de 95% serão necessárias 749 pacientes.

2.3.12 Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções *powerEpiInt.default1* e *ssizeEpiInt.default1*

Ainda interessados em testar o efeito de interação no modelo de Cox, a função *powerEpiInt.default1* apresenta-se como uma variação das funções vistas anteriormente para calcular poder. Usaremos as mesmas informações apresentadas em 2.3.10:

Um pesquisador está interessado em testar o efeito de interação entre suas variáveis: tipo de tratamento e tabagismo. É importante lembrar que ambas variáveis utilizadas para o teste de interação devem ser obrigatoriamente binárias. Desta forma, temos tipo de tratamento (X_1 - tratamento padrão=0 e tratamento novo=1) contra tabagismo (X_2 - fumante = 1 e não fumante = 0).

Com uma amostra de 80 pessoas, um nível de significância de 5% e considerando uma estimativa de *hazard ratio* de 0,5 (o risco de óbito em quem realiza o tratamento novo é metade do risco de óbito em quem utiliza tratamento padrão) é possível utilizar a função *powerEpiInt.default1* para calcular o poder ao testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 . Vale lembrar ainda que 60% das pacientes faleceram devido ao câncer de mama, 22,5% das pacientes não fumam e realizaram tratamento padrão, 27,5% são fumantes e realizaram tratamento padrão, 31,25% não fumam e realizaram tratamento novo e 18,75% fumam e realizaram tratamento novo.

Para aplicação da função *powerEpiInt.default1* são necessários os seguintes argumentos:

- **n**, número total de participantes do estudo.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **psi**, proporção de participantes que faleceram por câncer de mama.
- **p00**, proporção de pessoas não fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=0$).

- **p01**, proporção de pessoas fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=1$).
- **p10**, proporção de pessoas não fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=0$).
- **p11**, proporção de pessoas fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=1$).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

| Tratamento | Tabagismo | | Total |
|------------|-----------|-------|-------|
| | 0 | 1 | |
| 0 | 18 | 22 | 40 |
| | 0.570 | 0.662 | |
| | 0.450 | 0.550 | 0.500 |
| | 0.419 | 0.595 | |
| | 0.225 | 0.275 | |
| 1 | 25 | 15 | 40 |
| | 0.570 | 0.662 | |
| | 0.625 | 0.375 | 0.500 |
| | 0.581 | 0.405 | |
| | 0.312 | 0.188 | |
| Total | 43 | 37 | 80 |
| | 0.538 | 0.462 | |

```
> res <- powerEpiInt.default1(n = 80, theta = 0.5, psi = 0.6,
+                             p00 = 0.225, p01 = 0.275, p10 = 0.3125, p11 = 0.1875,
+                             alpha = 0.05)
>
> res
[1] 0.2171672
```

Resultado: O poder para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 é de 21,7%.

Por outro lado, para calcular o tamanho amostral necessário para testar o efeito de interação entre X_1 e X_2 com 90% de poder, o pesquisador pode aplicar a função `ssizeEpiInt.default1` e encontrar este valor. Serão mantidas as mesmas informações vistas acima no uso da função `powerEpiInt.default1`.

Para aplicação da função `ssizeEpiInt.default1` são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **psi**, proporção de participantes que faleceram por câncer de mama.
- **p00**, proporção de pessoas não fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=0$).

- **p01**, proporção de pessoas fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=1$).
- **p10**, proporção de pessoas não fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=0$).
- **p11**, proporção de pessoas fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=1$).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> res <- ssizeEpiInt.default1(power = 0.9, theta = 0.5, psi = 0.6,
+                             p00 = 0.225, p01 = 0.275, p10 = 0.3125, p11 = 0.1875,
+                             alpha = 0.05)
>
> res
[1] 606
```

Resultado: Para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 com um poder de 90% serão necessárias 606 pacientes.

2.3.13 Teste de significância para efeito interação entre preditores binários - funções *powerEpiInt2* e *ssizeEpiInt2*

Como última opção para testar a significância de um efeito de interação no modelo de Cox, temos a função *powerEpiInt2* que calcula o poder envolvido no teste conforme as informações que dispomos. Vamos tomar como exemplo o mesmo cenário visto em 2.3.10, onde o pesquisador está interessado em testar o efeito de interação entre as variáveis tipo de tratamento e tabagismo. Lembrando que ambas variáveis utilizadas para o teste de interação devem ser obrigatoriamente binárias. Desta forma, temos tipo de tratamento (X_1 - tratamento padrão=0 e tratamento novo=1) contra tabagismo (X_2 - fumante=1 e não fumante=0).

Contando com uma amostra de 80 pessoas, um nível de significância de 5% e considerando uma estimativa de *hazard ratio* de 0,5 (o risco de óbito em quem realiza o tratamento novo é metade do risco de óbito em quem utiliza tratamento padrão) é possível utilizar a função *powerEpiInt2* para calcular o poder ao testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 . Sabendo ainda que 60% das pacientes faleceram devido ao câncer de mama. Agora, na função *powerEpiInt2*, vamos utilizar como parâmetros as quantidades absolutas ao invés de proporções como no exemplo anterior. Assim, temos que 18 pacientes não são fumantes e realizaram tratamento padrão, 22 pacientes são fumantes e realizaram tratamento padrão, 25 pacientes não são fumantes e realizaram tratamento novo e 15 pacientes são fumantes e fizeram uso do novo tratamento.

Para aplicação da função *powerEpiInt2* são necessários os seguintes argumentos:

- **n**, número total de participantes do estudo.

- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **psi**, proporção de participantes que apresentaram o evento de interesse.
- **mya**, número de pessoas não fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=0$).
- **myb**, número de pessoas fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=1$).
- **myc**, número de pessoas não fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=0$).
- **myd**, número de pessoas fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=1$).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> res <- powerEpiInt2(n = 80, theta = 0.5, psi = 0.6,
+                   mya = 18, myb = 22, myc = 25, myd = 15, alpha = 0.05)
>
> res$power
[1] 0.2171672
```

Resultado: O poder para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 é de 21,7%.

Entretanto, se desejarmos calcular o tamanho de amostra necessário para atingir um poder maior (no teste de interação entre X_1 e X_2), é possível utilizar a função *ssizeEpiInt2* para obter este número.

Para aplicação da função *ssizeEpiInt2* são necessários os seguintes argumentos:

- **power**, poder desejado.
- **theta**, razão de riscos (*hazard ratio*).
- **psi**, proporção de participantes que apresentaram o evento de interesse.
- **mya**, número de pessoas não fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=0$).
- **myb**, número de pessoas fumantes que realizaram tratamento padrão ($X_1=0$ e $X_2=1$).
- **myc**, número de pessoas não fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=0$).
- **myd**, número de pessoas fumantes que realizaram tratamento novo ($X_1=1$ e $X_2=1$).
- **alpha**, nível de significância.

Aplicação no software R:

```
> res <- ssizeEpiInt2(power=0.75, theta = 0.5, psi = 0.6,  
+                     mya = 18, myb = 22, myc = 25, myd = 15, alpha = 0.05)  
>  
> res$n  
[1] 400
```

Resultado: Para testar a significância do efeito de interação entre X_1 e X_2 com um poder de 75% serão necessárias 400 pacientes.

3 Considerações Finais

O foco desta monografia foi apresentar maneiras de realizar cálculos de tamanho amostral e poder com ênfase em técnicas de análise de sobrevivência, utilizando o software R. Foi possível demonstrar a forma de aplicação de todas as funções do pacote *powerSurvEpi* e também dar continuidade ao trabalho iniciado em [Pedrotti \(2017\)](#).

Apesar de já possuir uma documentação, muitas das funções do pacote *powerSurvEpi* têm parâmetros que podem causar confusão e muitas dúvidas para o leitor. Desta maneira, via exemplos e detalhamento destes parâmetros, esta monografia buscou criar um material prático de consulta para facilitar os cálculos de tamanho amostral e poder, buscando atingir qualquer pesquisador que utilize as técnicas de análise de sobrevivência.

O escopo dos exemplos apresentados limitou-se a área de epidemiologia, pois este também era objetivo do pacote *powerSurvEpi*. Foram expostas técnicas, principalmente, para calcular poder e tamanho amostral para Regressão de Cox e comparação de curvas de sobrevivência. Além disso, foram enunciados ao leitor outros softwares que também poderiam atender à necessidade de estimar um tamanho de amostra ou calcular o poder empregado nos testes de hipóteses realizados.

Espera-se que este trabalho auxilie pesquisadores a superar dificuldades e inseguranças quanto aos cálculos de tamanho amostral e poder quando aplicarem as técnicas de análise de sobrevivência aqui relatadas, tornando este processo cada vez mais usual entre pesquisas epidemiológicas.

É válido lembrar que em um planejamento de pesquisa, mensurar o tamanho de amostra necessário para atingir os objetivos do estudo é muito relevante. Esta estimativa fornecerá subsídios suficientes para executar ou não o estudo, principalmente quando se trata de ensaios ou testes em humanos e animais.

Por fim, destaca-se que as técnicas de análise de sobrevivência não se limitam apenas à epidemiologia e podem ser aplicadas em diversas linhas de pesquisa como na indústria, verificando a vida útil de um eletrônico, ou na demografia, estimando tamanho de populações ao longo do tempo.

Em futuros trabalhos, podem ser abordados pacotes que não foram estudados aqui, mas que também tratam de técnicas de Análise de Sobrevivência como: *HMISC* e *Longpower* ambos disponíveis no software R.

4 Pacote *powerSurvEpi*

Desenvolvido por Weiliang Qiu, com contribuição de Jorge Chavarro, Ross Lazarus e Jing Ma no ano de 2018.

Este pacote disponibiliza ao usuário funções para calcular poder e tamanho de amostra em Análise de Sobrevivência de estudos epidemiológicos.

O pacote aborda tópicos como: comparação de curvas de sobrevivência, Regressão de Cox com riscos proporcionais e estimação de funções de sobrevivência.

Link para acesso: <https://cran.r-project.org/web/packages/powerSurvEpi/powerSurvEpi.pdf>

Referências Bibliográficas

- Abramson, J. e Gahlinger, P. (1993). Winpepi: Windows programs for epidemiologists. <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html>.
- Bolfarini, H. e Bussab, W. (2005). *Elementos de Amostragem*. ABE.
- Bussab, W. e Morettin, P. (2013). *Estatística Básica*. Ed. Saraiva.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, volume 2*. Lawrence Erlbaum Associates.
- Colosimo, E. e Giolo, S. (2006). *Análise de Sobrevivência Aplciada*. ABE.
- Cox, D. (1972). Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, Vol 34. No 2.
- Hosmer, D. W. e Lemeshow, S. (1999). *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. Wiley-Interscience.
- Kaplan Meier, E. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the Royal Statistical Society, Vol 53. No 282*.
- Pedrotti, L. (2017). Tamanho de amostra e poder no software r. *LUME UFRGS*.
- R Core Team (2017). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- USP (1995). Laboratório de epidemiologia e estatística - lee. <http://www.lee.dante.br>.