

Estatística Aplicada à Medicina II

Lupércio F. Bessegato

UFJF – Departamento de Estatística
2013



Medida do Efeito de uma Intervenção ou Exposição

Roteiro

1. Conceitos Fundamentais
2. Medida do Efeito: Resposta Contínua
3. Medida do Efeito: Resposta Dicotômica
4. Aplicação
5. Considerações Finais

Conceitos Fundamentais

Introdução

- Objetivo de estudos tipo caso-controle:
 - √ Verificar se grupo de pacientes com patologia de interesse foi mais (ou menos) exposto ao fator de risco em análise
 - √ Teste de hipóteses verifica **existência** do efeito
 - √ Como **medir** o efeito da exposição?
 - Abordagem, em muitos aspectos, mais completa e útil do que a vista anteriormente

Parâmetro

- É uma característica populacional
 - √ Relaciona-se com a distribuição de probabilidades que modela a resposta de interesse
 - √ Raramente é conhecido
 - √ Tomada de decisão baseia-se no valor do parâmetro
- Em análise estatística de dados, deve-se inicialmente identificar os parâmetros de interesse

Exemplo 7.1

- Níveis plasmáticos de vitamina A
 - √ Moura (1990) avaliou níveis plasmáticos de vitamina A em grupo de 47 crianças diabéticas com idade até 12 anos.
 - √ Objetivo do estudos:
 - Conhecer nível sanguíneo médio de vitamina A neste grupo
 - √ Estudo:
 - Qual a resposta?
 - Qual o parâmetro de interesse?

Teoria da Estimação

- Perguntas essenciais:
 - √ Como obter, a partir dos dados amostrais, valores que se aproximam do verdadeiro valor do parâmetro?
 - √ Como essas aproximações devem ser construídas de maneira a estarem próximas do valor do parâmetro?

Estimadores

- É uma função das observações usada para estimar um parâmetro populacional
 - √ O valor do estimador em uma particular amostra chama-se estimativa.

- Exemplo 7.1 – Nível de vitamina A
 - √ Se for razoável admitir que o nível sanguíneo de vitamina A tem distribuição gaussiana
 - √ Como encontrar estimativas de μ e σ^2 a partir dos dados da amostra?
- A Teoria Estatística tem várias soluções para este problema
 - √ Método da máxima verossimilhança é o mais comum

Método da Máxima Verossimilhança

- Princípio:
 - √ Entre todas as amostras possíveis, aquela observada é a que tem maior probabilidade.
- Para uma amostra X_1, X_2, \dots, X_n de população modelada pela distribuição gaussiana:
 - √ Estimador de máxima verossimilhança da média:

$$\hat{\mu} = \bar{X}$$

- √ Estimador de máxima verossimilhança da variância:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n}$$

- Recomenda-se também como estimador de σ^2 :

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}$$

- Esses estimadores são denominados **pontuais**.
 - √ Fornecem apenas o valor da estimativa da
 - √ São variáveis aleatórias
 - √ Sua variabilidade é utilizada na construção de intervalos de confiança

Intervalos de Confiança

- Estimação intervalar do parâmetro
 - √ Agrega à estimação pontual informação sobre a variabilidade da estimação
 - √ São determinados limites (inferior e superior) para a estimativa

Distribuição t

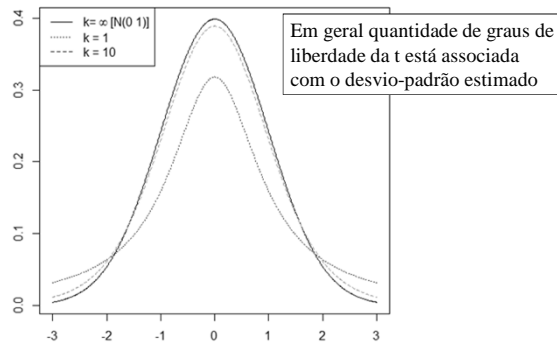
- Seja X_1, X_2, \dots, X_n uma amostra aleatória proveniente de uma população normal, com média μ e variância σ^2 desconhecidas.

√ A variável aleatória

$$T = \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{S}{\sqrt{n}}} \sim t_{(n-1)}$$

tem uma distribuição t com $n-1$ graus de liberdade.

√ S é o desvio-padrão amostral $S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$

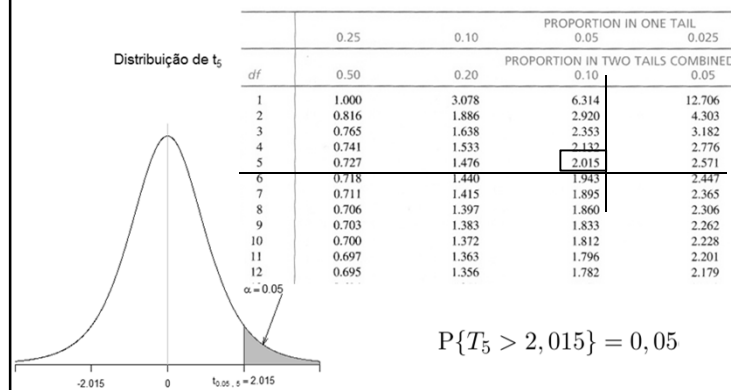


- √ Distribuições simétricas em torno de zero e unimodais
- √ Distribuição t : tem caudas mais pesadas que a normal
- √ Forma limite da t = normal padrão quando $k \rightarrow \infty$

- $t_{\alpha, k}$: Percentis da t $P\{T_k > t_{\alpha, k}\} = \alpha$

- Exemplo – Unilateral

√ $\alpha = 0,05$ e $k = 5$



$$P\{T_5 > 2,015\} = 0,05$$

• Exemplo – Bilateral:

√ $\alpha = 0,05$ e $k = 5$

Distribuição de t_5

df	PROPORTION IN ONE TAIL			
	0.25	0.10	0.05	0.025
	PROPORTION IN TWO TAILS COMBINE			
	0.50	0.20	0.10	0.05
1	1.000	3.078	6.314	12.706
2	0.816	1.886	2.920	4.303
3	0.765	1.638	2.353	3.182
4	0.741	1.533	2.132	2.776
5	0.727	1.476	2.015	2.571
6	0.718	1.440	1.943	2.447
7	0.711	1.415	1.895	2.365
8	0.706	1.397	1.860	2.306
9	0.703	1.383	1.833	2.262
10	0.700	1.372	1.812	2.228
11	0.697	1.363	1.796	2.201
12	0.695	1.356	1.782	2.179

A distribuição t é simétrica!

$P\{T_5 > 2,57\} = 0,025$
 $P\{T_5 < -2,57\} = 0,025$
 $P\{-2,57 \leq T_5 \leq 2,57\} = 0,95$

Intervalo de Confiança t para μ

√ População normal e variância desconhecida

$$T = \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{S}{\sqrt{n}}} \sim t_{n-1}$$

• Não depende dos parâmetros desconhecidos μ e σ !

Então

$$\Pr \left\{ -t_{\alpha/2, n-1} \leq \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{S}{\sqrt{n}}} \leq t_{\alpha/2, n-1} \right\} = 1 - \alpha$$

sendo $t_{\alpha/2, (n-1)}$ o percentil superior com $\alpha/2(100)\%$ da t com $n-1$ graus de liberdade

logo

$$\Pr \left\{ \bar{X} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{X} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}} \right\} = 1 - \alpha$$

Intervalo de Confiança para a Média

- Seja \bar{x} a média de amostra aleatória, de tamanho n , oriunda de população normal com variância σ^2 desconhecida

√ Intervalo com $100(1 - \alpha)\%$ de confiança para μ :

$$\bar{x} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

√ IC é centrado na estimativa do efeito

√ Varia uma quantidade $t_{\alpha/2, n-1}$ desvios-padrão para baixo e para cima

Exemplo 7.2

- Níveis plasmáticos de vitamina S
 - √ Amostra com 47 crianças diabéticas com idade até 12 anos.
 - √ Dados amostra: $\bar{x} = 25,5$ mcg/dL
 $s = 8,5$ mcg/dL

✓ Nível de confiança de 95% (5% bilateral)

✓ $t_{0,025; 47-1} = 2,0129$

$$\bar{x} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{x} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$
$$25,5 - 2,0129 \frac{8,5}{47} \leq \mu \leq 25,5 + 2,0129 \frac{8,5}{47}$$
$$23 \text{ mcg/dL} \leq \mu \leq 2823 \text{ mcg/dL}$$

✓ Podemos afirmar, com 95% de confiança, que o nível plasmático de vitamina A em crianças diabéticas com idade até 12 anos varia entre 23mcg/dL e 28 mcg/dL

Intervalo de Confiança – Interpretação

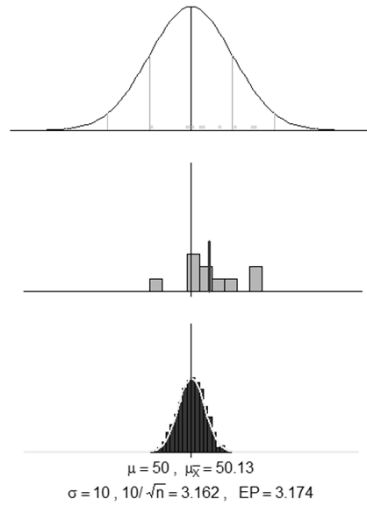
- O valor de μ é desconhecido:
 - ✓ A afirmação $23 \leq \mu \leq 28$ é tanto correta quanto falsa
- Interpretação correta:
 - ✓ Um IC é um intervalo aleatório (os extremos são variáveis aleatórias)
 - ✓ São construídos os intervalos com $(1 - \alpha)$ 100% de confiança de um número infinito de amostras
 - ✓ $(1 - \alpha)$ 100% desses intervalos conterão o valor verdadeiro de μ .

Teorema Central do Limite – Simulação

Exemplo 1

- Simulação
 - ✓ Amostra de tamanho $n=10$ de população gaussiana de média $m = 50$ e desvio-padrão $s=10$
 - ✓ Cálculo média amostral
 - ✓ 1000 rodadas
 - ✓ Histograma, média e desvio-padrão das 1000 médias amostrais

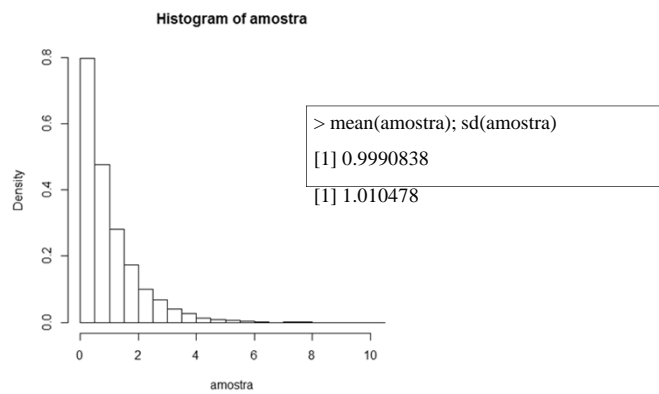
- Resultado final:



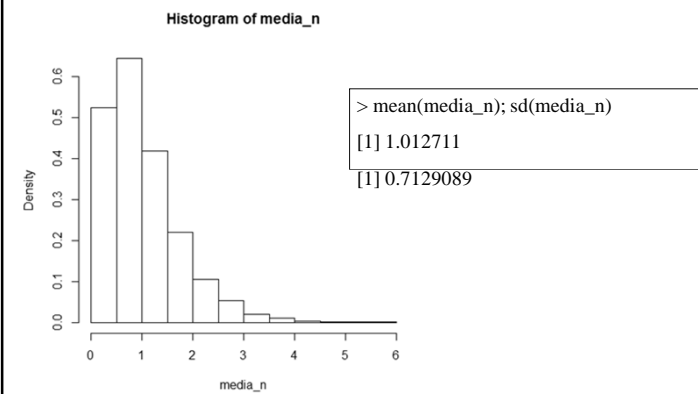
Exemplo – Simulação

- População exponencial com média 1:
 - ✓ $\lambda = 1$
 - ✓ Geração de 10.000 valores dessa população
 - ✓ Amostra de tamanho 1 ($n = 1$)

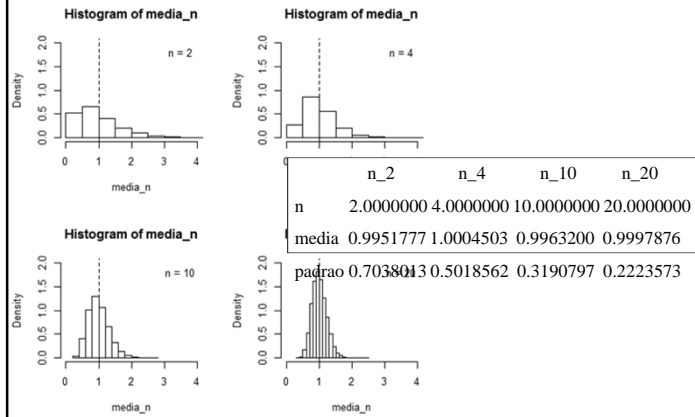
- Amostra $n = 1$



- Amostra $n = 2$



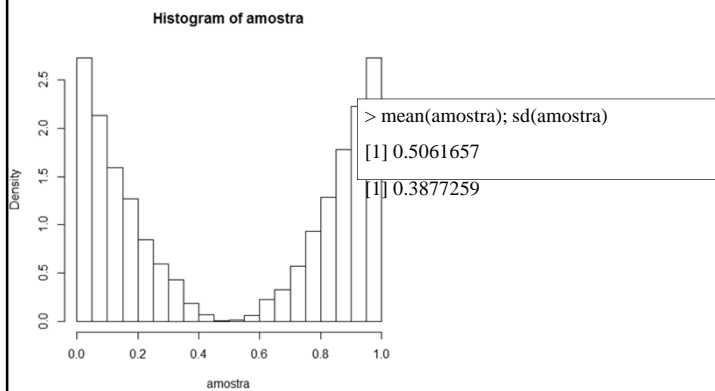
- Amostras de tamanhos 2, 4, 10 e 20



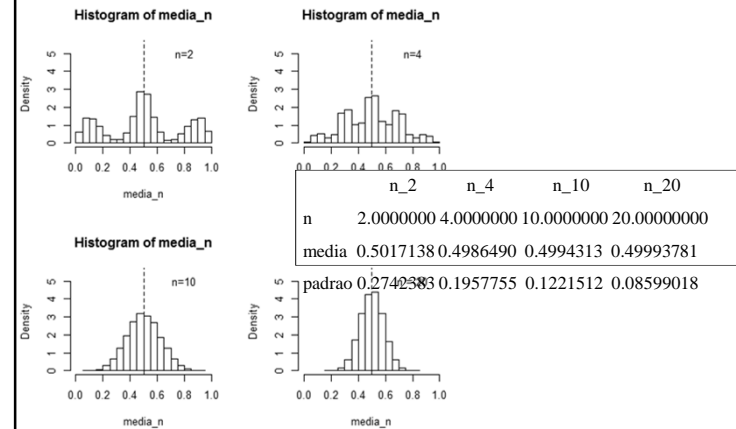
Exemplo – Simulação

- População com densidade em U:
 $\sqrt{f(x) = 12(x - 0,5)^2}$
 $\sqrt{\text{Geração de 10.000 valores dessa população}}$
 $\sqrt{\text{Amostra de tamanho 1 (n = 1)}}$

- Amostra n=1



- Amostras de tamanhos 2, 4, 10 e 20



Média Amostral

- Resultados teóricos:
 - √ Desvio-padrão da média amostral
 - √ Distribuição da média amostral
 - √ Distribuição da média amostral padronizada pelo desvio-padrão

Parâmetros da Média Amostral

- Seja uma amostra aleatória X_1, X_2, \dots, X_n de uma população qualquer
 - √ A média amostral é uma variável aleatória
 - √ Parâmetros da média amostral:
 - Valor esperado: $E[\bar{X}] = \mu$
 - Variância: $\text{Var}[\bar{X}] = \frac{\sigma^2}{n}$
 - Erro padrão da média amostral:
$$\sigma_{\bar{X}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Teorema Central do Limite

- Seja X_1, X_2, \dots, X_n uma amostra aleatória de tamanho n de uma população (finita ou infinita), com média μ e variância finita σ^2 . Então

$$Z = \frac{\bar{X}_n - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \sim N(0, 1)$$

quando $n \rightarrow \infty$.

- Comentários:
 - √ A aproximação normal para a média amostral depende do tamanho da amostra
 - √ Com população contínua, unimodal e simétrica, na maioria dos casos, o TCL trabalha bem para pequenas amostras ($n = 4, 5$).
 - √ Em muitos casos de interesse prático, a aproximação normal será satisfatória para $n \geq 30$
 - √ Se $n < 30$, o TCL funcionará se a distribuição da população não for muito diferente da normal

Média e Desvio-Padrão Amostral

- Supondo amostra de população normal

$$T = \frac{\bar{X} - \mu}{\frac{S}{\sqrt{n}}} \sim t_{n-1}$$

- √ Não depende dos parâmetros desconhecidos μ e σ !
- √ Valores de probabilidade da distribuição t são obtidos em tabelas e pacotes computacionais

Medida do Efeito: Resposta Contínua

Estimação do Efeito

- Objetivo:
 - √ Estimar o efeito de intervenção ou exposição
 - √ Variabilidade para os tipos de coleta
 - Amostras emparelhadas e independentes
- Tipos de resposta:
 - √ Contínua
 - √ Dicotômica

Efeito – Resposta Contínua

- Circunstância:
 - √ Resposta contínua
 - √ Pacientes divididos em dois grupos
 - √ Amostragem:
 - Grupos emparelhados ou independentes
- Síntese do comportamento em cada grupo:
 - √ Média aritmética dos valores da variável resposta
- Efeito da intervenção:
 - √ Diferença das médias das respostas dos grupos

Amostras Pareadas

- Resposta:
 - √ X_1 : variável resposta no grupo 1
 - √ X_2 : variável resposta no grupo 2
- Dados amostrais:
 - √ Pares de observações:
 $(x_{11}, x_{12}), (x_{21}, x_{22}), \dots, (x_{n1}, x_{n2})$.

- Efeito da intervenção na população:

$$\mu_d = \mu_1 - \mu_2.$$

- Efeito da intervenção (em cada par):

$$d_1 = x_{11} - x_{12}$$

$$d_2 = x_{21} - x_{22}$$

⋮

$$d_n = x_{n1} - x_{n2}$$

- Estimativa do efeito da intervenção na população:

$$\bar{d} = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$$

- Desvio-padrão das diferenças:

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n - 1}}$$

- Intervalo de $(1 - \alpha) \times 100\%$ de confiança do efeito médio populacional

$$\left[\bar{d} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}, \bar{d} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

- √ $t_{\alpha/2, (n-1)}$: percentil superior de ordem $100(\alpha/2)\%$ da distribuição t com $(n - 1)$ graus de liberdade
- √ Intervalo de confiança bilateral

Exemplo 7.3

- Avaliação de redução de pressão intraocular
 - √ Cronenberg e Calixto (1991) Estudo da capacidade de redução de pressão intraoculares das drogas:
 - Timolol
 - Betaxolol
 - Levobunolol
 - √ Amostra com 10 pacientes
 - √ Pacientes medicados com drogas, comparados com resultados obtidos por meio de placebo

- Pressão ocular de pacientes com placebo e timolol
 √ Medidas de pressão intraocular às 6:00 (mmHg)

Grupo	Escore									
Placebo	22	25	23	18	24	24	17	23	22	23
Timolol	18	20	20	17	16	20	20	20	20	24
Efeito	-4	-5	-3	-1	-8	-4	3	-3	-2	1

√ Estimativa do efeito hipotensor médio do timolol

$$\bar{d} = -2,6 \text{ mmHg}$$

√ Desvio padrão das diferenças

$$s_d = 3,098 \text{ mmHg}$$

- Intervalo com 95% de confiança para o efeito hipotensor médio populacional do timolol

$$\sqrt{n} = 10$$

$$\sqrt{t_{0,025;9} = 2,262 \text{ (5% bilateral)}}$$

$$\left[\bar{d} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}, \bar{d} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

$$\left[-2,6 - (2,262) \frac{3,098}{\sqrt{10}}, -2,6 + (2,262) \frac{3,098}{\sqrt{10}} \right]$$

$$[-4,8, -0,4]$$

- Podemos afirmar com 95% de confiança que o timolol reduz a pressão ocular por uma quantidade que varia de 0,4 mmHg a 4,8mmHg

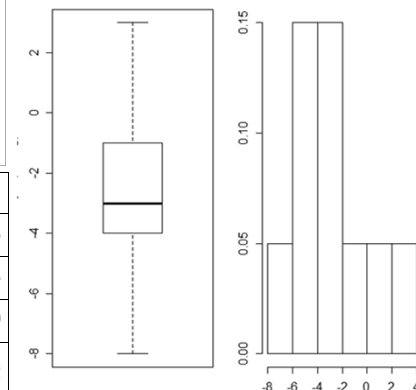
$$-4,8 \leq \mu_T - \mu_P \leq -0,4$$

√ O IC obtido é equivalente a um teste de hipóteses t para dados pareados.

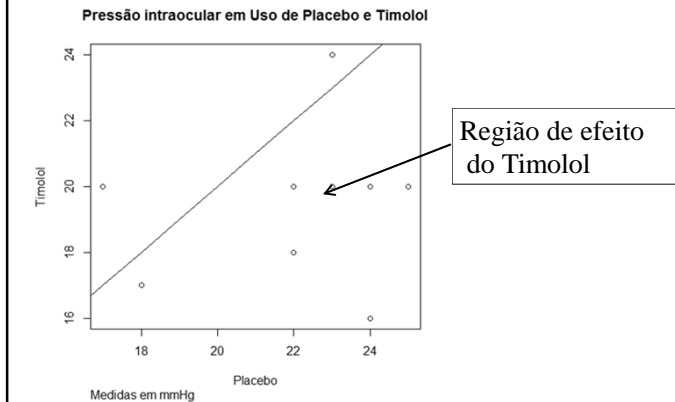
- Análise descritiva das diferenças:

```
> mean(placebo)
[1] 22.1
> mean(timolol)
[1] 19.5
> mean(intraocular.dif)
[1] -2.6
> sd(intraocular.dif)
[1] 3.098387
> qt(0.975, 9)
[1] 2.262157
```

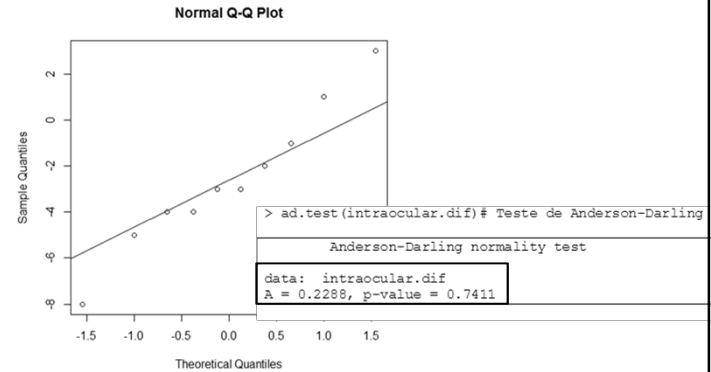
Diferenças	
Média	- 2,6
Desvio-padrão	3,098
Tamanho (n)	10
$t_{0,025,9}$ (bilateral)	2,262



- Visualização efeito Timolol



- Verificação normalidade:



✓ Não há evidências amostrais para se rejeitar a hipótese de normalidade dos dados (H_0)

- Teste t emparelhado:

```

> t.test(timolol, placebo, paired=T, alternative="two.sided")

Paired t-test

data: timolol and placebo
t = -2.6536, df = 9, p-value = 0.02632
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 -4.8164523 -0.3835477
sample estimates:
mean of the differences
                -2.6
    
```

- ✓ Rejeita-se a hipótese de igualdade das médias
 - O efeito do Timolol é estatisticamente significativo
- ✓ Pode-se afirmar, com confiança de 95%, que o Timolol reduz a pressão ocular por uma quantidade que varia de 0,4 a 4,8 mmHg
 - Rejeita-se H_0 pois o zero não está incluído no IC

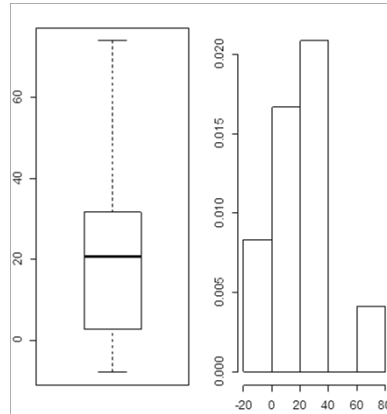
Exemplo 6.12 (Continuação)

- Programa para redução do nível de colesterol:
 - ✓ Estudo com objetivo de avaliar efetividade de dieta combinada com programa de exercícios
 - ✓ Amostra com 12 indivíduos
 - Nível colesterol medido no início e no final do programa

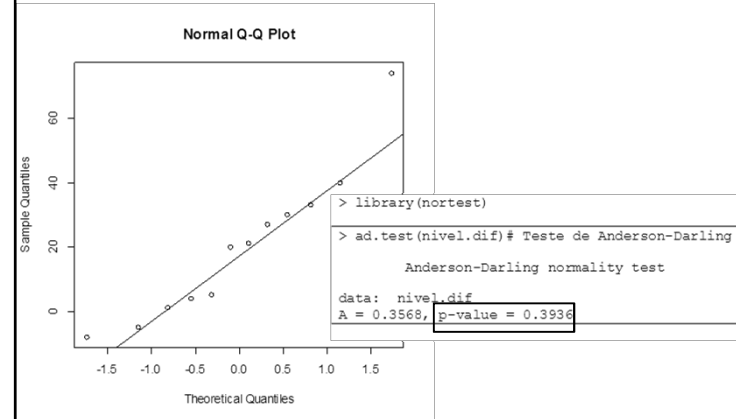
• Análise descritiva das diferenças:

```
> mean(inicio)
[1] 244.25
> mean(final)
[1] 224.0833
> mean(nivel.dif)
[1] 20.16667
> sd(nivel.dif)
[1] 23.13138
> qt(0.975, 11)
[1] 2.200985
```

Diferenças	
Média	20,17
Desvio-padrão	23,13
Tamanho (n)	12
$t_{0,025, 11}$ (bilateral)	2,201



• Verificação de normalidade:



✓ Não há evidências amostrais para se rejeitar a hipótese de normalidade dos dados (H_0)

• Intervalo com 95% de confiança para o efeito do para redução do nível de colesterol

$$\sqrt{n} = 12$$

$$\sqrt{t_{0,025; 11}} = 2,201 \text{ (5\% bilateral)}$$

$$\left[\bar{d} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}, \bar{d} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

$$\left[-20,17 - (2,201) \frac{23,13}{\sqrt{12}}, -20,17 + (2,201) \frac{23,13}{\sqrt{12}} \right]$$

$$[5,47, 34,87]$$

✓ Com 95% de confiança, diz-se que o programa tem o efeito de reduzir o colesterol em cerca de 5 a quase 35 mg/dL.

• Teste t emparelhado:

```
> t.test(inicio, final, paired=T, alternative="two.sided")

Paired t-test

data: inicio and final
t = 3.0201, df = 11, p-value = 0.01165
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 5.469691 34.863642
sample estimates:
mean of the differences
 20.16667
```

✓ Rejeita-se a hipótese de igualdade das médias

- O programa têm efeito estatisticamente significativo sobre o nível de colesterol

✓ Pode-se afirmar, com confiança de 95%, que o programa o efeito de reduzir o colesterol em cerca de 5 a quase 35 mg/dL.

- Rejeita-se H_0 pois o zero não está incluído no IC

Exemplo

- (Miller *et al.*) Pressão sistólica de pacientes com doença arterial coronariana
 - √ Amostra com 35 pacientes, com idades entre 35 e 75 anos
 - √ Paciente submetidos a teste ergométrico, com exercícios continuando até angina ou fadiga
 - √ Tempo médio de duração do exercício: 716 s
 - √ Medição de pressão em repouso e no pico do exercício (mmHg)

• Análise descritiva dos dados

- √ Pressão sistólica (mmHg) em repouso e no pico do exercício

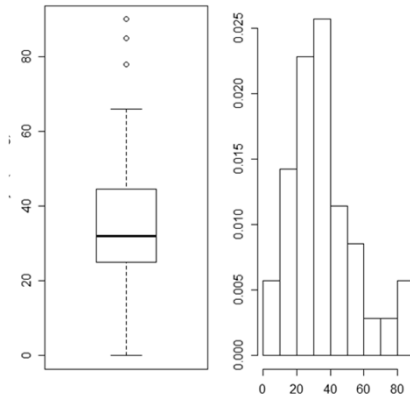
Pressão sistólica (mmHg)			
	N	Média	D.Padrão
Exercício	35	186,91	25,04
Repouso	35	150,26	18,66
Diferença	35	36,66	20,50
$t_{0,025, 11}$ (bilateral)	2,032		

• Estatísticas Descritivas – Saída do R:

```

> mean(exercicio)
[1] 186.9143
> sd(exercicio)
[1] 25.03688
> mean(repouso)
[1] 150.2571
> sd(repouso)
[1] 18.6616
> mean(ergometrico.dif)
[1] 36.65714
> sd(ergometrico.dif)
[1] 20.49669
> qt(0.975,tamanho-1)
[1] 2.032245

```



√ Dados apresentam assimetria à direita

• Intervalo com 95% de confiança para o efeito do exercício sobre a pressão sistólica

$$\sqrt{n} = 35$$

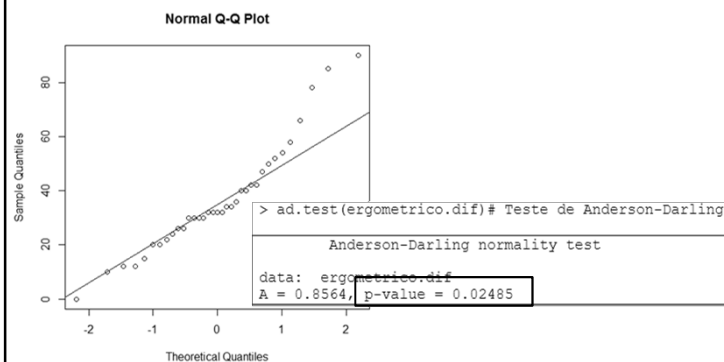
$$\sqrt{t_{0,025; 9} = 2,032 \text{ (5\% bilateral)}}$$

$$\left[\bar{d} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}, \bar{d} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

$$\left[-36,66 - (2,032) \frac{20,50}{\sqrt{35}}, 36,66 + (2,032) \frac{20,50}{\sqrt{35}} \right]$$

$$[29,62, 43,70]$$

- Verificação de normalidade



✓ Rejeita-se a hipótese de normalidade dos dados a um nível de significância de 5%

- Teste t emparelhado:
✓ (boa aproximação devido a n)

```
> t.test(exercicio, repouso, paired=T, alternative="two.sided")

Paired t-test

data: exercicio and repouso
t = 10.5806, df = 34, p-value = 2.696e-12
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 29.61628 43.69800
sample estimates:
mean of the differences
 36.65714
```

✓ Rejeita-se a hipótese de igualdade das médias

- O exercício produz efeito sobre a pressão sistólica

✓ Pode-se quantificar o efeito do exercício sobre a pressão

- Com 95% de confiança, conclui-se que houve elevação estatisticamente significativa, que pode variar de cerca de 30 a 44 mmHg

Exemplo

- Estudo sobre uso de hipertensivo pelo período de seis meses
 - ✓ Amostra: 15 animais
 - ✓ Dados amostrais: $\bar{d} = 8,80$
 $s_d = 10,98$
 - ✓ Qual o efeito do coeficiente de confiança no comprimento do intervalo de confiança?

- Comparação médias – Teste t emparelhado

- Cálculo estatística T_{obs} :

$$t_{p_{obs}} = \frac{8,80}{\frac{10,98}{\sqrt{15}}} = 3,10$$

- Determinação p-valor:

$$p = 2 \times \Pr \{T_{14} > |3,10|\} = 0.008$$

- Há evidências amostrais que sustentam a rejeição de H_0 , indicando a efetividade do hipertensivo

- Intervalo com 90% de confiança para o efeito do hipertensivo sobre a pressão arterial

$$\sqrt{n} = 15$$

$$\sqrt{t_{0,05;14}} = 1,761 \text{ (10\% bilateral)}$$

$$\left[\bar{d} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}, \bar{d} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

$$\left[8,80 - (1,761) \frac{10,98}{\sqrt{15}}, 8,80 + (1,761) \frac{10,98}{\sqrt{15}} \right]$$

$$[3,81, 13,79]$$

- Intervalo com 95% de confiança para o efeito do hipertensivo sobre a pressão arterial

$$\sqrt{n} = 15$$

$$\sqrt{t_{0,025;14}} = 2,145 \text{ (5\% bilateral)}$$

$$\left[\bar{d} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}, \bar{d} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

$$\left[8,80 - (2,145) \frac{10,98}{\sqrt{15}}, 8,80 + (2,145) \frac{10,98}{\sqrt{15}} \right]$$

$$[2,72, 14,88]$$

- Intervalo com 99% de confiança para o efeito do hipertensivo sobre a pressão arterial

$$\sqrt{n} = 15$$

$$\sqrt{t_{0,005;14}} = 2,719 \text{ (1\% bilateral)}$$

$$\left[\bar{d} - t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}, \bar{d} + t_{\alpha/2, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$$

$$\left[8,80 - (2,719) \frac{10,98}{\sqrt{15}}, 8,80 + (2,719) \frac{10,98}{\sqrt{15}} \right]$$

$$[0,36, 17,24]$$

- Resumo dos resultados:

Coefficiente de confiança	$t_{\alpha/2,14}$	IC para $(\mu_a - \mu_d)$	Amplitude do IC
90%	1,761	(3,81; 13,79)	9,98
95%	2,719	(2,72; 14,88)	12,16
99%	2,977	(0,36; 17,24)	16,88

- √ À medida que o nível de confiança aumenta, a amplitude do IC também aumenta
 - Precisão diminui
- √ Tamanho amostral maior implica aumento de confiança e de precisão

Amostras independentes

- Resposta:
 - √ X_1 : variável resposta no grupo 1
 - √ X_2 : variável resposta no grupo 2
- Dados amostrais:
 - √ Amostra do grupo 1:
($x_{11}, x_{21}, \dots, x_{n1,1}$)
 - √ Amostra do grupo 2:
($x_{12}, x_{22}, \dots, x_{n2,2}$)

- Efeito da intervenção na população:

$$\mu_d = \mu_1 - \mu_2.$$

- Estimativa do efeito da intervenção:

$$\hat{\mu}_d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$$

- Estimativa variância populacional:

√ Modelo supõe homocedasticidade

$$s_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

- Intervalo de $(1 - \alpha) \times 100\%$ de confiança do efeito médio populacional

$$\left[(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - t^* s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}; (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) + t^* s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \right]$$

- √ $t^* = t_{\alpha/2, (n_1 + n_2 - 2)}$: percentil superior de ordem $100(\alpha/2)\%$ da distribuição t com $(n_1 + n_2 - 2)$ graus de liberdade
- √ Intervalo de confiança bilateral

Exemplo 7.4

- Comparação de tianeptina com placebo
- (continuação Exemplo 6.9)
 - √ Ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego
 - √ Pacientes de Belo Horizonte, Rio e Campinas
 - √ Quantificação depressão:
 - escala de Montgomery-Asberg (MADRS)
 - √ Escores obtidos para cada paciente:
 - 7, 14, 21, 28 e 42 dias após início do ensaio

- Classificação da escala MADRS:

Score	Classificação
Zero a 6	Ausência de depressão
7 a 19	Depressão leve
20 a 34	Depressão moderada
35 a 60	Depressão grave

- √ Um escore não tem teoricamente a distribuição normal, pois, **não** é uma variável contínua
- √ Recomenda-se teste de normalidade para verificar a razoabilidade desse pressuposto

- Escore final na escala MADRS

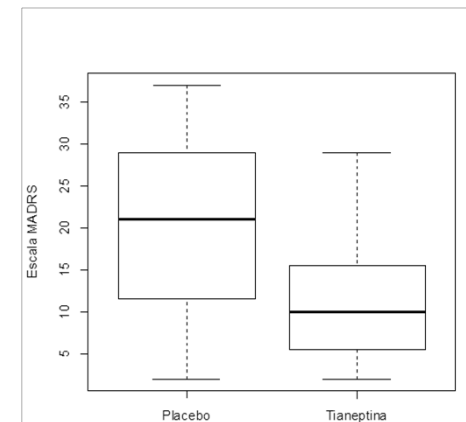
√ Pacientes dos dois grupos, admitidos em BH

Grupo	Escore							
	Placebo	6	33	21	26	10	29	33
	37	15	2	21	7	26	13	
Tianeptina	10	8	17	4	17	14	9	4
	21	3	7	10	29	13	14	2

- Valores observados na amostra

Placebo			Tianeptina		
n_1	\bar{x}_1	s_1	n_2	\bar{x}_2	s_2
15	20,53	11,09	16	11,37	7,26

- Box-plot dos grupos



- Estimativa do efeito da droga:

$$\hat{\mu}_d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 20,53 - 11,37 = 9,16$$

- Estimativa da variância populacional

√ Supostas iguais entre os grupos

$$s_p^2 = \frac{(15-1)(11,09)^2 + (16-1)(7,26)^2}{15+16-2} = (9,31)^2$$

- $t^* = t_{0,05/2, (15+16-2)} = t_{0,025; 29} = 2,0452$

- Intervalo com 95% de confiança para o efeito populacional $\mu_1 - \mu_2$:

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm t^* s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} =$$

$$(20,53 - 11,37) \pm (2,0452)(9,31) \sqrt{\frac{1}{15} + \frac{1}{16}} =$$

$$9,16 \pm 6,84$$

√ IC = [2,32; 16,00]

√ O zero não está incluído no intervalo.

- Qual conclusão?

√ A amplitude tem sentido?

- Teste t – amostras independentes:

√ Supondo variâncias iguais

```
Two Sample t-test
data: scores by grupos
t = 2.7383, df = 29, p-value = 0.01045
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 2.317903 15.998764
sample estimates:
mean in group Placebo mean in group Tianeptina
 20.53333                11.37500
```

√ Ao nível de significância de 5% rejeita-se a hipótese de igualdade dos grupos

- Em média, há diferença entre os grupos

- Conclusões:

√ Há evidência sobre a eficácia da tianeptina como antidepressivo

- Redução de 2 a 16 unidades da escala MADRS

√ Medidas com grande variabilidade

Exemplo

- Comparação de nível sérico de ferro ($\mu\text{mol/L}$)

√ Grupos:

- Controle: 9 crianças saudáveis
- Caso: 13 crianças com fibrose cística

- Valores observados na amostra:

Controle			Fibrose cística		
n_1	\bar{x}_1	s_1	n_2	\bar{x}_2	s_2
9	17,751	5,044	13	9,175	6,377

- Estimativa do efeito da droga:

$$\hat{\mu}_d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 18,9 - 11,9 = 7,0$$

√ Estimativa pontual da redução de nível sérico de ferro em crianças com fibrose cística

- Estimativa da variância populacional

√ Supostas iguais entre os grupos

$$s_p^2 = \frac{(9-1)(5,044)^2 + (13-1)(6,377)^2}{9+13-2} = (5,880)^2$$

- $t^* = t_{0,05/2, (9+13-2)} = t_{0,025; 20} = 2,086$

- Intervalo com 95% de confiança para o efeito populacional $\mu_1 - \mu_2$:

$$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm t^* s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} =$$

$$(18,751 - 9,175) \pm (2,086)(5,880) \sqrt{\frac{1}{9} + \frac{1}{13}} =$$

$$8,576 \pm 5,319$$

√ IC = [3,257; 13,895]

√ O zero não está incluído no intervalo.

- Qual conclusão?

- Saída R:

√ Homogeneidade das variâncias:

```
> var.test(Fe-grupo)

      F test to compare two variances

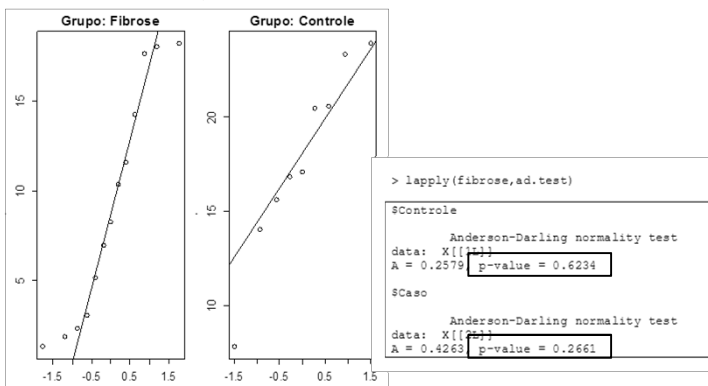
data:  Fe by grupo
F = 0.6255, num df = 8, denom df = 12, p-value = 0.5147
alternative hypothesis: true ratio of variances is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.1781086 2.6267986
sample estimates:
ratio of variances
 0.6254778

> leveneTest(Fe-grupo)

Levene's Test for Homogeneity of Variance (center = median)
Df F value Pr(>F)
group 1 1.268 0.2735
      20
```

√ Não há evidências amostrais para se rejeitar a hipótese de homocedasticidade.

✓ Avaliação de normalidade:



✓ Não há evidência que suporte a rejeição da hipótese de normalidade dos dados

• Teste t e intervalo com 95% de confiança:

```
> t.test(Fe~grupo, alternative="two.sided", var.equal = T)

Two Sample t-test

data: Fe by grupo
t = 3.3633, df = 20, p-value = 0.003092
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 3.256947 13.894506
sample estimates:
mean in group Controle    mean in group Caso
    17.751111             9.175385
```

✓ Ao nível de significância de 5% rejeita-se a hipótese de igualdade dos grupos

- Em média, há diferença entre os grupos

• Conclusões:

✓ A diferença entre o nível sérico de crianças saudáveis e o de crianças com fibrose cística é significativa.

✓ Com 95% de confiança, pode-se afirmar que, em relação a crianças saudáveis, a redução média do nível sérico de ferro em crianças com fibrose cística varia de 3,26 a 13,90 $\mu\text{mol/L}$.

Medida do Efeito – Amostras Grandes

Intervalo de Confiança para a Diferença de Médias – Amostras Grandes

- Nem sempre a suposição de homocedasticidade é válida

√ Para o caso em que as **amostras são grandes**, pode-se **aproximar** o intervalo de $(1 - \alpha)100\%$ de confiança para a diferença de médias $\mu_1 - \mu_2$ por:

$$\left[(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - z^* \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}; (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) + z^* \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}} \right]$$

√ $z^* = z_{\alpha/2}$: percentil superior de ordem $100(\alpha/2)\%$ da distribuição normal padrão

$$\Pr\{-z^* \leq Z \leq z^*\} = 1 - \alpha$$

Exemplo 6.11

- Efeito do halotano em cirurgias cardíacas: (continuação Exemplo 6.11)
 - √ Tratamentos:
 - Morfina: pequeno efeito sobre atividade cardíaca
 - Halotano: gás anestésico de inalação
 - √ Possíveis efeitos colaterais:
 - Depressão do sistema respiratório e cardiovascular, sensibilização a arritmias, lesões hepáticas
 - √ Estudo comparativos destes agentes anestésicos
 - Pacientes alocados aleatoriamente a cada grupo
 - Efeitos dos dois tratamentos na pressão sanguínea são iguais?

- Resultados amostrais:

Halotano			Morfina		
n_1	\bar{x}_1	s_1	n_2	\bar{x}_2	s_2
61	66,9	12,2	61	73,2	14,4

- Estimativa do efeito do halotano em comparação com a morfina:

$$\hat{\mu}_d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 66,9 - 73,2 = -6,3$$

√ Estimativa pontual da redução da pressão arterial de pacientes que utilizaram o halotano como anestésico, em comparação com aqueles que utilizaram a morfina

- $z^* = z_{0,05/2} = 1,96$
- Intervalo com 95% de confiança para o efeito populacional $\mu_1 - \mu_2$:

$$\begin{aligned} & (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) \pm z^* \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}} = \\ & (66,9 - 73,2) \pm 1,96 \sqrt{\frac{(12,2)^2}{61} + \frac{(14,4)^2}{61}} = \\ & \quad \quad \quad 6,30 \pm 4,74 \end{aligned}$$

√ IC = [1,56; 11,04]

√ O zero não está incluído no intervalo.

- Qual conclusão?

- Conclusões:

- √ Existe diferença significativa em relação à pressão arterial entre os dois tipos de anestésicos
 - Média do grupo halotano ficou mais baixa
- √ Com 95% de confiança, estima-se que a diferença das médias dos dois grupos varia de cerca de 2 a 11 mmHg

Intervalo de Confiança para a Diferença de Proporções – Amostras Grandes

- É comum comparar dois grupos em termos da diferença de duas proporções (p_1 e p_2)
 - √ Para o caso em que as **amostras são grandes**, pode-se **aproximar** o intervalo de $(1 - \alpha)100\%$ de confiança para a diferença de médias $p_1 - p_2$ por:

$$(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) \pm z^* \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}}$$

- √ Se o intervalo contiver o zero, não há evidência de diferença significativa entre os grupos comparados

Exemplo 7.5

- Efeito preventivo da aspirina

- √ Ensaio clínico aleatorizado duplo-cego
- √ 325 mg de aspirina em dias alternados
- √ Amostra:
 - 22.071 médicos americanos com idades de 40 a 84 anos
 - Sem histórico de infarto do miocárdio, AVC ou ataque isquêmico transitório
 - Não usavam regularmente aspirina
 - Não apresentavam contra-indicações ao seu uso
- √ Tempo médio de seguimento: 57 meses

- Frequências observadas no estudos de coortes:

Infartos	Fator de exposição		Total
	Aspirina	Placebo	
Presente	139	239	378
Ausente	10.898	10.795	21.693
Total	11.037	11.034	22.071

- Estimativas pontuais das proporções

$$\hat{p}_P = \frac{239}{11.034} = 0,0217$$

$$\hat{p}_A = \frac{139}{11.937} = 0,0126$$

$$\hat{p}_P - \hat{p}_A = 0,0091$$

- Estimativa do erro-padrão da diferença entre as proporções

$$\begin{aligned}\widehat{EP}_{\hat{p}_P - \hat{p}_A} &= \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}} \\ &= \sqrt{\frac{0,0217(1 - 0,0217)}{11.034} + \frac{0,0126(1 - 0,0126)}{11.037}} \\ &= 0,0017\end{aligned}$$

- Intervalo de 95% de confiança para ln(RR):

$$\begin{aligned}(\hat{p}_1 - \hat{p}_2) \pm z^* \sqrt{\frac{\hat{p}_1(1 - \hat{p}_1)}{n_1} + \frac{\hat{p}_2(1 - \hat{p}_2)}{n_2}} \\ (\hat{p}_P - \hat{p}_A) \pm \widehat{EP}_{\hat{p}_P - \hat{p}_A}\end{aligned}$$

$$0,0123 \pm 1,96(0,0017);$$

$$0,0123 \pm 0,0033$$

$$[0,0090; 0,0156] = [0,90\%; 1,56\%]$$

- Intervalo não contém o zero
√ Há evidência de diferença entre os dois grupos

- Saída R – Teste exato:

```
> prop.test(amostra.aspirina[,1],total.aspirina,correct=F)

2-sample test for equality of proportions without continuity
correction

data: amostra.aspirina[,1] out of total.aspirina
X-squared = 26.9437, df = 1, p-value = 2.095e-07
alternative hypothesis: two.sided
95 percent confidence interval:
 0.005644944 0.012487697
sample estimates:
 prop 1      prop 2 
0.02166032 0.01259400
```

Organização Pesquisa Médica

Tipos de Estudos

- Estudo Descritivo
- Estudo Caso–controle
- Estudo Tipo Coorte
- Ensaio Clínico Aleatorizado

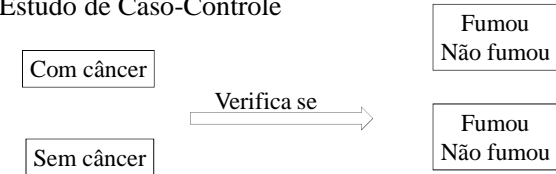
Estudos Observacionais

- O fumo é fator de risco para câncer de pulmão?

√ Estudo de Coorte



√ Estudo de Caso-Controle



Estudos Caso – Controle

- Grupo Caso:
 - √ Indivíduos selecionados por serem doentes
- Grupo Controle:
 - √ Indivíduos selecionados por serem saudáveis
- Objetivo:
 - √ Comparar diferenças significativas entre os grupos, em relação a um dado fator de risco (terapia, etc.)

Estudos de Caso-Controle



- O pesquisador conclui que há **associação** entre a doença e o fator de risco (ou de proteção), se houver incidência **significativa** de que o fator está presente (ausente) mais frequentemente entre os casos de que entre os controles

Características

- Levantamento da história clínica dos indivíduos
- Se o fator de risco é mais freqüente (ou em nível mais elevado) entre os casos que entre os controles:
 - √ Determinar associação entre o fator de risco e a doença

- Ideal que os casos tenham ocorrido período de tempo bem determinado e em uma população bem definida

Grupos de Casos e Controles

- Grupos emparelhados:
 - √ Para cada caso, são escolhidos um ou mais controles semelhantes
- Grupos independentes:
 - √ Os controles não são associados a um caso específico
 - √ Garante-se apenas que o grupo de casos seja parecido, como um todo com o grupo de controle

Características

- São muito utilizados
- São forma simples e eficiente de pesquisa
 - √ Tempo e custos envolvidos são geralmente baixos (dados pré-existent)
 - √ Não há dificuldades éticas para sua implementação
 - √ São usados dados de seres humanos

Limitações

- Vícios de seleção:
 - √ Erros no processo de identificação da população
 - √ Preferência na seleção de indivíduos em função de caso ou controle, ou por estar ou não exposto aos fatores de risco
 - √ Vícios de participação

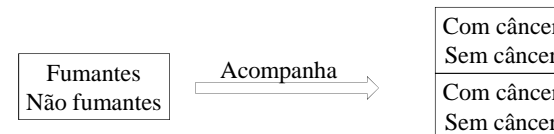
Limitações

- Vícios de informação:
 - √ Erros de mensuração de informações
 - √ Diferenças de precisão das informações para diferentes grupos

Estudos de Coorte

- Coorte:
 - √ Grupo de pessoas com algumas características em comum
- Objetivo:
 - √ Verificar o desenvolvimento de doença
 - √ Comparação entre grupo de indivíduos expostos e não expostos a fator de risco
- Avança no tempo (estudo longitudinal)
- Enfatiza o fator de risco

Estudos de Coorte



- Se as taxas de incidência de doença são significativamente diferentes entre os dois grupos, o pesquisador conclui que há **associação** entre a doença e o fator

Procedimento

- Identificam-se o grupo exposto ao fator de risco e o grupo controle
- Acompanham-se os dois grupos ao longo do tempo
- Calculam-se a taxa de incidência da doença
- Se as taxas forem significativamente diferentes, há evidências de associação entre a doença e o fator

Vantagens

- Pode-se adotar critérios uniformes
 - √ Para identificação de presença do fator de risco
 - √ Verificação da ocorrência da doença nos exames de acompanhamento
- Maior liberdade sobre o que medir e como medir
 - √ Estudo não se limita a dados já coletados

Outras Características

- Normalmente são estudos grandes, longos e caros
- Quanto mais rara a doença estudada, maior a amostra
- São menos comuns que os estudos caso-controle

Medida do Efeito: Resposta Dicotômica – Amostras Independentes

Resposta Dicotômica

- Variável resposta pode ser dicotômica em qualquer tipo de estudo clínico
 - √ Tipo padrão de resposta em estudos caso-controle
 - √ Usado em muitos estudos de coorte

- Comparações de respostas:
 - √ Médias: diferenças
 - √ Proporções diferenças ou razão entre elas
- Para tamanho amostrais fixos, a diferença entre proporções tem impactos distintos quando estão próximas de zero ou de 0,5
 - √ Diferença entre 0,010 e 0,001 = 0,009
 - √ Diferença entre 0,410 e 0,401 = 0,009
 - √ Razão entre 0,010 e 0,001 = 10
 - √ Razão entre 0,410 e 0,401 = 1,02
 - √ No primeiro caso a diferença é pouco informativa

- Proporções em estudos caso-controle e coorte

Doença	Fator de Exposição		Total
	Presente	Ausente	
Presente	pP_1	qP_0	$pP_1 + qP_0$
Ausente	pQ_1	qQ_0	$pQ_1 + qQ_0$
Total	p	q	1

- Em um estudo de coortes, as proporções p e $q=1 - q$ indicam simplesmente o tamanho relativo das coortes de estudo
- Proporção dos que desenvolveram a doença:
 - P_1 : entre os pacientes expostos
 - P_0 : entre os pacientes não expostos

- Exemplo:

√ $P_1 = 0,20$; $P_0 = 0,10$ e $p = 0,4$

Doença	Fator de Exposição		Total
	Presente	Ausente	
Presente	$pP_1 = 0,08$	$qP_0 = 0,06$	$0,14$
Ausente	$pQ_1 = 0,32$	$qQ_0 = 0,54$	$0,86$
Total	$p = 0,4$	$q = 0,6$	1

Risco

- Medida do efeito de exposição ao fator:
 - √ No estudo de coorte é bastante natural pensar na razão de P_1 e P_0 .
- Risco:
 - √ Probabilidade que tem um indivíduo (ou grupo de indivíduos) de apresentar no futuro um dano em sua saúde

Risco Relativo

- Definição:
 - √ Razão entre a probabilidade de ocorrência de doença no grupo exposto ao fator de risco (P_1) e a probabilidade de ocorrência da doença no grupo não-exposto (P_0)

$$RR = \frac{P_1}{P_0}$$

- Frequências em estudos caso-controle e coorte

Doença	Fator de exposição		Total
	Presente	Ausente	
Presente	a	b	$a + b$
Ausente	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	$n_1 + n_2$

- Estimação pontual do risco relativo

$$\hat{RR} = \frac{\hat{P}_1}{\hat{P}_0} = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}}$$

Intervalo de Confiança para o Risco Relativo (RR)

- A variância do estimador de RR é mais facilmente calculada na escala logarítmica
 - √ $\ln(\hat{RR}) \sim \text{Normal}$

- Intervalo de $(1-\alpha)100\%$ de confiança para $\ln(RR)$

$$\left[\ln \hat{RR} - z^* \sqrt{\frac{1 - \hat{P}_1}{n_1 \hat{P}_1} + \frac{1 - \hat{P}_0}{n_0 \hat{P}_0}}; \ln \hat{RR} + z^* \sqrt{\frac{1 - \hat{P}_1}{n_1 \hat{P}_1} + \frac{1 - \hat{P}_0}{n_0 \hat{P}_0}} \right]$$

- √ $z^* = z_{\alpha/2}$: percentil superior de ordem $100(\alpha/2)\%$ da distribuição normal padrão

$$\Pr\{-z^* \leq Z \leq z^*\} = 1 - \alpha$$

Exemplo 7.5 – Outra Abordagem

- Efeito preventivo da aspirina
 - √ Ensaio clínico aleatorizado duplo-cego
 - √ 325 mg de aspirina em dias alternados
 - √ Amostra:
 - 22.071 médicos americanos com idades de 40 a 84 anos
 - Sem histórico de infarto do miocárdio, AVC ou ataque isquêmico transitório
 - Não usavam regularmente aspirina
 - Não apresentavam contra-indicações ao seu uso
 - √ Tempo médio de seguimento: 57 meses

- Conclusão:
 - √ O risco dos que tomavam aspirina regularmente é 59% do risco dos que não tomavam
 - √ O risco de quem não toma a droga é 1,72 vezes maior que o dos usuários

- Frequências observadas no estudos de coortes:

Infartos	Fator de exposição		Total
	Aspirina	Placebo	
Presente	139	239	378
Ausente	10.898	10.795	21.693
Total	11.037	11.034	22.071

- Estimação pontual do risco relativo

$$\hat{P}_1 = \frac{139}{11.937} = 0,0126$$

$$\hat{P}_0 = \frac{239}{11.034} = 0,0217$$

$$\hat{RR} = \frac{\hat{P}_1}{\hat{P}_0} = \frac{0,0126}{0,0217} = 0,581$$

$$\Rightarrow \frac{1}{\hat{RR}} = \frac{0,022}{0,013} = 1,72$$

- Intervalo de 95% de confiança para ln(RR):

$$\left[\ln \hat{RR} - z^* \sqrt{\frac{1 - \hat{P}_1}{n_1 \hat{P}_1} + \frac{1 - \hat{P}_0}{n_0 \hat{P}_0}}; \ln \hat{RR} + z^* \sqrt{\frac{1 - \hat{P}_1}{n_1 \hat{P}_1} + \frac{1 - \hat{P}_0}{n_0 \hat{P}_0}} \right]$$

$$\ln(1,72) \pm 1,96 \sqrt{\frac{1 - 0,0126}{11937(0,0126)} + \frac{1 - 0,0217}{11034(0,0217)}};$$

$$0,5423 \pm 0,2023$$

$$[0,340; 0,746]$$

- Intervalo de 95% de confiança para RR

$$[e^{0,340}; e^{0,746}]$$

$$[1,405; 2,109]$$

- Saída R:

√ Função desenvolvida por Avril Coghlan

```
> print(aspirina)
      Infarto Controle
Aspirina  239   10795
Placebo   139   10898

> calcRelativeRisk(aspirina,alpha=0.05)
[1] "category = Aspirina , relative_risk = 1.7199"
[1] "category = Aspirina , 95 % confidence interval = [ 1.3978 , 2.1163 ]"
```

Risco Relativo – Interpretação

- RR = 1 (Ausência de risco)
 - √ Não há associação
 - Probabilidade de ocorrência da doença é a mesma nos dois grupos
- RR > 1 (Fator de risco)
 - √ Probabilidade de ocorrência da doença é maior para o grupo exposto
- RR < 1 (Fator de proteção)
 - √ Probabilidade de ocorrência da doença é menor para o grupo exposto

- RR é usado em estudos de coorte

√ Compara quem desenvolve a doença nos grupos expostos e não-expostos ao fator de risco

- RR não pode ser estimada em estudos do tipo caso-controle:

√ São a forma mais frequente de estudo

√ As incidências observadas não são aleatórias

- São consequência do número escolhido de casos e controles

√ Compara proporção de expostos a fator de risco entre grupos caso (com dano/doença) e controle (sem dano/doença)

Chances

- A **chance contra** a ocorrência do evento A é a razão $P(A) / P(A^c)$, comumente expressa na forma a:b (ou 'a para b'), com *a* e *b* inteiros.
- A **chance a favor** do evento A é o inverso da chance contra aquele evento, b:a (ou 'b para a')

Chances			
p	1 - p	odds	Interpretação
0,50	0,50	$\frac{0,50}{0,50} = 1$	A probabilidade de ocorrência do evento é igual à da não ocorrência
0,75	0,25	$\frac{0,75}{0,25} = 3$	A probabilidade de ocorrência do evento é o triplo à de não ocorrência
0,80	0,20	$\frac{0,80}{0,20} = 4$	A probabilidade de ocorrência do evento é o quádruplo à de não ocorrência
0,20	0,80	$\frac{0,20}{0,80} = 0,25$	A probabilidade de ocorrência do evento é ¼ à de não ocorrência

odds = $\frac{p}{1-p} = 1$

√ p: probabilidade de um evento ocorrer

Chances

- Chance de desenvolver a doença entre expostos: $\frac{P_1}{Q_1}$
- Chance de desenvolver a doença entre não expostos: $\frac{P_0}{Q_0}$

Razão das Chances

- Razão entre a chance de ocorrência de doença em indivíduos expostos ao fator de risco e a chance de ocorrência da doença em indivíduos não-expostos

$$\psi = \frac{\frac{P_1}{Q_1}}{\frac{P_0}{Q_0}} = \frac{P_1 Q_0}{P_0 Q_1}$$

√ Ψ também é denotada por OR (odds ratio)

- Frequências em estudos caso-controle e coorte

Doença	Fator de exposição		Total
	Presente	Ausente	
Presente	a	b	a + b
Ausente	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	n ₁ + n ₂

- Ψ é o parâmetro de interesse para análise de tabelas 2x2
- Estimativa pontual de Ψ : $\hat{\psi} = \frac{\frac{a/(a+c)}{c/(a+c)}}{\frac{b/(b+d)}{d/(b+d)}} = \frac{ad}{bc}$

Interpretação

- $\psi = 1$
 - √ Exposição ao fator de risco não tem efeito na probabilidade de ocorrência da doença
- O valor de ψ se aproxima do RR quando $P(D+|F+)$ e $P(D+|F-)$ são pequenas
 - √ taxas de incidência da doença nos grupos expostos e não-expostos são pequenas (doenças raras)

- $\psi > 1$
 - √ Chance de ocorrência do evento é maior no grupo 1
 - √ Caracteriza um fator de risco
- $0 < \psi < 1$
 - √ Chance de ocorrência do evento é menor no grupo 1

Interpretação	
$\psi = 1$	Não há associação entre o desfecho e o fator
$\psi > 1$	Fator de risco
$0 < \psi < 1$	Fator de proteção

- A variação de $\hat{\Psi}$ é mais facilmente calculada na escala logarítmica

$$\text{Var}[\ln \hat{\psi}] = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

- $\ln \hat{\Psi}$ tem distribuição aproximadamente normal!
- Intervalo de $(1 - \alpha)100\%$ de confiança para $\ln \Psi$

$$\left[\ln \hat{\psi} - z^* \sqrt{\text{Var}[\ln \hat{\psi}]}; \ln \hat{\psi} + z^* \sqrt{\text{Var}[\ln \hat{\psi}]} \right]$$

- √ $z^* = z_{\alpha/2}$: percentil superior de ordem $100(\alpha/2)\%$ da distribuição normal padrão

$$\Pr\{-z^* \leq Z \leq z^*\} = 1 - \alpha$$

- Interpretação do IC:

- √ Se este intervalo contém o zero ($\psi=1$) então a associação entre a doença e o fator de risco não é significativa

- Intervalo de confiança para ψ :

- √ Exponencia-se os limites inferior (L_i) e superior (L_s) do intervalo para $\ln \psi$:

$$[e^{L_i}; e^{L_s}]$$

Motivação para Uso de ψ

- Adoção da razão das chances como medida de associação entre fator de risco e doença:
 - √ Usualmente as doenças são raras
 - P_1 e P_0 pequenas, logo $Q_1 \approx Q_0 \approx 1$ $\psi \approx \frac{P_1}{P_0} = RR$
 - A razão das chances é próxima do risco relativo, podendo ser interpretada da mesma maneira
- √ ψ pode ser estimado com dados de qualquer tipo de estudo (Cornfield, 1956)
 - É possível estimar razão de chances em estudos pareados com resposta dicotômica (Fleiss, 1981)

Exemplo 7.6

- (Fraudenheim *et al.*, 1994) Amamentação na infância e câncer de mama
 - √ Estudo caso-controle
 - √ Objetivo:
 - verificar se o fato de ter sido amamentada pela mãe é fator de proteção contra câncer de mama
 - √ Pacientes do grupo controle escolhidas na região (sem emparelhamento)

Doença	Fator de Exposição		Total
	Presente	Ausente	
Presente	pP_1	qP_0	$pP_1 + qP_0$
Ausente	pQ_1	qQ_0	$pQ_1 + qQ_0$
Total	p	q	1

- Suponha a tabela proveniente de caso-controle

$$p_1 = \Pr(\text{exposição}|\text{caso}) = \frac{pP_1}{pP_1 + qP_0} \quad p_0 = \Pr(\text{exposição}|\text{controle}) = \frac{pQ_1}{pQ_1 + qQ_0}$$

√ verifica-se que:

$$\psi_{\text{caso-controle}} = \frac{\frac{p_1}{q_1}}{\frac{p_0}{q_0}} = \frac{p_1 q_0}{p_0 q_1} = \frac{P_1 Q_0}{P_0 Q_1} = \psi_{\text{coorte}}$$

√ RR aproximado por ψ , pode ser estimado diretamente de um estudo caso-controle

- Ψ não fornece nenhuma informação sobre P_0 e P_1 !

- Dados obtidos no estudo:

Grupo	Amamentação		Total
	Sim	Não	
Casos	353	175	528
Controles	449	153	602
Total	802	328	

- Estimativa pontual de Ψ : $\hat{\psi} = \frac{(353)(153)}{(175)(449)} = 0,69$

√ Risco do grupo amamentado é aproximadamente 69% do risco do grupo não amamentado (Ψ aproxima o RR!)

- $\ln \hat{\Psi} = \ln(0,69) = -0,37$

$$\text{Var}[\ln \hat{\psi}] = \frac{1}{353} + \frac{1}{175} + \frac{1}{449} + \frac{1}{153} = 0,02$$

- Intervalo de 95% de confiança para $\ln \Psi$

$$\left[\ln \hat{\psi} - z^* \sqrt{\text{Var}[\ln \hat{\psi}]}; \ln \hat{\psi} + z^* \sqrt{\text{Var}[\ln \hat{\psi}]} \right]$$

$$\left[\ln(0,69) - 1,96\sqrt{0,02}; \ln(0,69) + 1,96\sqrt{0,02} \right]$$

$$[-0,64; -0,10]$$

- Intervalo de 95% de confiança para Ψ

$$[e^{-0,64}; e^{-0,10}]$$

$$[0,53; 0,90]$$

- Conclusão:

- √ Há indicação de uma associação significativa entre ter sido amamentada e câncer de mama
- √ Resultado dever ser interpretado com cuidado
 - Não foram considerados fatores importantes como: história familiar e idade na primeira gestação
 - Modelo multivariado que incorporou essas variáveis mostrou que a associação não era significativa

- Saída R:

√ Arquivo de dados: AmamentaCaMama.txt

```
> print(amamentaTab)
      Amamenta
Grupo   Não Sim
Controle 153 449
Caso    175 353

> fisher.test(amamentaTab)

      Fisher's Exact Test for Count Data

data:  amamentaTab
p-value = 0.004726
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.5266227 0.8970443
sample estimates:
 odds ratio
 0.6875997
```

Exemplo

- Hemorragia peri-intraventricular (HPIV)
 - √ Averiguação de alguns fatores de risco para HPIV
 - √ Número de diagnósticos de HPIV, segundo faixa de peso

- Dados obtidos no estudo:

HPIV	Peso (g)		Total
	< 1.500	1.500 – 2.000	
Presente	24	15	39
Ausente	32	49	81
Total	56	64	120

- Estimativa pontual de Ψ : $\hat{\psi} = \frac{(24)(49)}{(15)(32)} = 2,45$

√ A chance de HPIV de recém-nascidos com menos de 1.500 g é de quase 2,5 vezes a chance dos que nascem com peso de 1.500 a 2.000 gramas

- $\ln \hat{\Psi} = \ln(2,45) = 0,896$

$$\text{Var}[\ln \hat{\psi}] = \frac{1}{24} + \frac{1}{15} + \frac{1}{32} + \frac{1}{49} = 0,160$$

- Intervalo de 95% de confiança para $\ln \Psi$

$$\left[\ln \hat{\psi} - z^* \sqrt{\text{Var}[\ln \hat{\psi}]}; \ln \hat{\psi} + z^* \sqrt{\text{Var}[\ln \hat{\psi}]} \right]$$

$$\left[\ln(2,45) - 1,96\sqrt{0,160}; \ln(2,45) + 1,96\sqrt{0,160} \right]$$

$$[0,112; 1,680]$$

- Intervalo de 95% de confiança para Ψ

$$[e^{0,112}; e^{1,680}]$$

$$[1,119; 5,366]$$

√ A chance varia aproximadamente de 1 a 5

- Saída R – Teste exato de Fisher:

√ Arquivo de dados: HPIV.txt

```
> print(hpivTab)
      Peso
HPIV  >= 1.500 < 1.500
Ausente    49      32
Presente   15      24
>
> fisher.test(hpivTab)

Fisher's Exact Test for Count Data

data: hpivTab
p-value = 0.03154
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 1.044638 5.214436
sample estimates:
odds ratio
 2.431197
```

Exemplo 7.7

- Efeito preventivo da aspirina
 - √ Resultados de ensaio clínico
 - √ Estimativa de risco relativo e intervalo de confiança obtidos por outra metodologia
 - Considerado tempo de acompanhamento por indivíduo

√ Frequência e riscos relativos referentes a infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC)

	Grupo		Risco relativo		IC para RR
	Aspirina	Placebo		\hat{RR}	
IM					
Fatal	10	26	0,34		0,15 – 0,75
Não fatal	129	213	0,59		0,47 – 0,74
Total	139	239	0,56		0,45 – 0,70
AVC					
Fatal	9	6	1,51		0,54 – 4,28
Não fatal	110	92	1,20		0,91 – 1,59
Total	119	98	1,22		0,92 – 1,60

• **Conclusões:**

√ Quem tomou aspirina teve redução de 44% na chance de IM (fatal e não fatal)

- Resultado é estatisticamente significativo (IC não contém o valor 1)

√ Quem tomou aspirina teve aumento de 22% na chance de AVC

- Resultado não é estatisticamente significativo (IC contém o valor 1)

Medida do Efeito: Resposta Dicotômica – Amostras Pareadas

Teste de McNemar

- Forma apropriada para comparação de proporções nos estudos em que os dados são coletados de forma pareada

√ Resultados de classificação de dados pareados

Controle	Tratamento		Total
	Sucesso	Fracasso	
Sucesso	k	r	n ₁
Fracasso	s	l	n ₂
Total	M ₁	m ₂	N

√ Estimativa para a razão de chances (ψ_{McN})

$$\hat{\psi}_{McN} = \frac{r}{s}$$

- A variação de $\hat{\Psi}_{McN}$ é mais facilmente calculada na escala logarítmica

$$\text{Var}[\ln \hat{\psi}_{McN}] = \frac{1}{r} + \frac{1}{s}$$

- $\ln \hat{\Psi}_{McN}$ é aproximadamente normal
- Intervalo de $(1-\alpha)100\%$ de confiança para $\ln \Psi_{McN}$

$$\left[\ln \left(\frac{r}{s} \right) - z^* \sqrt{\frac{r+s}{rs}}; \ln \left(\frac{r}{s} \right) + z^* \sqrt{\frac{r+s}{rs}} \right]$$

√ $z^* = z_{\alpha/2}$: percentil superior de ordem $100(\alpha/2)\%$ da distribuição normal padrão

$$\Pr\{-z^* \leq Z \leq z^*\} = 1 - \alpha$$

- Interpretação do IC:

√ Se este intervalo contém o zero ($\Psi_{McN}=1$) então a associação entre a doença e o fator de risco não é significativa

- Intervalo de confiança para Ψ_{McN} :

√ Exponencia-se os limites inferior (L_i) e superior (L_s) do intervalo para $\ln \Psi_{McN}$:

$$[e^{L_i}; e^{L_s}]$$

- Há formas alternativas para se calcular o IC para a razão de chances para os dados pareados

Exemplo

- Estudo caso-controlado pareado

√ Distribuição de pacientes em estudo caso-controlado pareado (com e sem fator de exposição):

Casos com fator	Controle com fator		Total
	Presente	Ausente	
Presente	15	20	35
Ausente	5	60	65
Total	20	80	100

√ Estimativa pontual de Ψ_{McN} :

$$\hat{\psi}_{McN} = \frac{r}{s} = \frac{20}{5} = 4,0$$

- Teste de McNemar:

√ Saída R:

```
> mcnemar.test(amostra.exemplo)
McNemar's Chi-squared test with continuity correction

data: amostra.exemplo
McNemar's chi-squared = 7.84, df = 1, p-value = 0.00511
```

- Conclusão:

√ Os casos e controles diferem na presença do fator de exposição

√ Presença do fator quadruplica a chance de doença.

- $\ln \hat{\Psi}_{McN} = \ln(4,0) = 1,386$

$$\text{Var}[\ln \hat{\psi}_{McN}] = \frac{1}{20} + \frac{1}{5} = 0,25$$

- Intervalo de 95% de confiança para $\ln \Psi$

$$\left[\ln \hat{\psi}_{McN} - z^* \sqrt{\frac{1}{r} + \frac{1}{s}}; \ln \hat{\psi}_{McN} + z^* \sqrt{\frac{1}{r} + \frac{1}{s}} \right]$$

$$\left[\ln(4,0) - 1,96\sqrt{0,25}; \ln(4,0) + 1,96\sqrt{0,25} \right]$$

$$[0,406; 2,366]$$

- Intervalo de 95% de confiança para Ψ

$$[e^{0,406}; e^{2,366}]$$

$$[1,50; 10,66]$$

√ A chance varia aproximadamente de 1,5 a 10,5

- Teste de McNemar:

√ Saída R – Teste exato:

```
> library(exact2x2)
> mcnemar.exact(amostra.exemplo, conf.level=.95)

Exact McNemar test (with central confidence intervals)

data: amostra.exemplo
b = 20, c = 5, p-value = 0.004077
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 1.456777 13.638831
sample estimates:
odds ratio
         4
```

- Conclusão:

√ Os casos e controles diferem na presença do fator de exposição

√ Presença do fator quadruplica a chance de doença.

Exemplo de Aplicação

Desnutrição Hospitalar

- Desnutrição em pacientes internados:

√ Tem alta prevalência

√ Pacientes cirúrgicos desnutridos têm alta incidência de complicações e índices superiores de mortalidade

- Inquérito Brasileiro de Nutrição: estudo observacional de pacientes do SUS:

√ Idade superior a 18 anos

√ Paciente de 25 hospitais da rede pública, conveniados, filantrópicos e universitários

√ Período: maio a novembro de 1996

√ 4.000 casos (2.072 clínicos e 1.928 cirúrgicos)

Desnutrição Hospitalar

- Abordagens para avaliação do estado nutricional:
 - √ Avaliação subjetiva global (história clínica completa)
 - √ Medidas de dados antropométricos (peso, altura, IMC, medidas de pregas cutâneas)
 - √ Análises bioquímicas (contagem linfócitos e albumina)
 - √ Resposta a testes de sensibilidade cutânea

- Distribuição do estado nutricional
 - √ Destaque para cirurgias do aparelho digestivo e hérnias da parede abdominal

√ Distribuição para algumas características dos pacientes submetidos a CAD + HPA

	Pacientes		Razão de Chances		IC para ψ
	Desnutridos	Nutridos		$\hat{\psi}$	
Idade					
> 60 anos	85 (64,4%)	47 (35,6%)	1,81		1,14 - 2,87
≤ 60 anos	121 (50,0%)	121 (50,0%)			
Câncer					
Sim	116 (85,5%)	23 (16,6%)	8,13		4,70 - 14,4
Não	90 (38,3%)	145 (61,7%)			
Infecção					
Sim	92 (61,7%)	57 (31,1%)	1,57		1,01 - 2,45
Não	114 (50,7%)	111 (49,3%)			
Internação					
≥ 8 dias	114 (69,9%)	49 (30,1%)	3,01		1,91 - 4,75
< 8 dias	92 (43,6%)	119 (56,4%)			

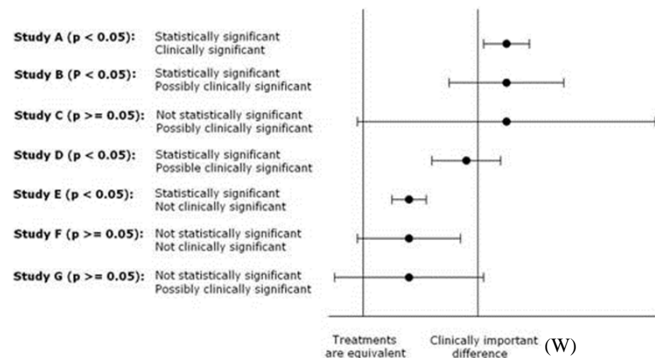
- Conclusões:
 - √ Pacientes com neoplasias malignas têm chance de desnutrição em torno de 8 vezes mais alta do que os demais
 - √ Pacientes internados por período superior a 7 dias apresentam chance de desnutrição 2,73 vezes mais alta do que os internados há menos tempo

Considerações Finais

Significância Estatística e Significância Clínica

- Resultado estatisticamente significativo:
 - ✓ Valor-p é menor que um ponto de corte (geralmente 0,05)
 - ✓ IC não inclui o zero
 - ✓ Probabilidade do resultado não ocorrer por acaso
- Resultado clinicamente importante:
 - ✓ Quantidade considerada clinicamente importante ou grande (W)

• Significância Estatística vs. Significância Clínica Diagrama



Teste de Hipóteses e Intervalo de Confiança

- Testes de Hipóteses bilaterais e Intervalos de Confiança são equivalentes
- IC engloba os valores plausíveis do parâmetro de interesse para um determinado coeficiente de confiança
 - ✓ Se o IC contém o valor especificado em H_0 , essa hipótese não é rejeitada

Tempos de Seguimento Diferentes

- Estudo de coorte:
 - √ Assumimos que pacientes dos grupos exposto e não-exposto foram acompanhados durante o mesmo período de tempo
 - √ Descrição de Risco Relativo em estudos de coorte
 - Em geral, é usada a razão de taxas de incidência da doença
$$\frac{\text{quantidade de doentes}}{\text{tempo total de acompanhamento}}$$
 - Podem ser usados modelos estatísticos de tempos de sobrevivência (acompanhamento)

Odds-Ratio

- Não há consenso em sua tradução
- Há críticas ao nome “razão de chances”
 - √ Palavra chance está relacionada mais com probabilidade

Referências

Bibliografia

- Soares, F., Siqueira, A. (Coopmed)
Introdução à Estatística Médica
- Siqueira, A. e Tibúrcio, J. D. (Coopmed)
Estatística na Área da Saúde
- Riffenburgh, R. H. (Academic Press)
Statistics in Medicine
- Coghlan, A. *A Little Book of R For Biomedical Statistics* (Notas de Aula)