

7

Medida do Efeito de uma Intervenção ou Exposição

ESQUEMA DO CAPÍTULO

7.1 INTRODUÇÃO

7.2 CONCEITOS FUNDAMENTAIS

7.3 MEDIDA DO EFEITO: RESPOSTA CONTÍNUA

7.4 MEDIDA DO EFEITO: RESPOSTA DICOTÔMICA

7.1 Introdução

- Em estudos *caso-controle*, por exemplo, o interesse é verificar se o grupo de pacientes com a patologia foi mais (ou menos) exposto ao fator de risco em análise;
- Testes de hipóteses dão uma resposta *parcial* à questão acima;
- Uma resposta mais *completa* à questão inclui a *quantificação do efeito da exposição*;
- Utilidade da medição do efeito estende-se aos *outros* tipos de estudos clínicos, por exemplo,
 - estudos de coorte e
 - ensaios clínicos.

7.2 Conceitos fundamentais

Exemplo 7.1: Níveis plasmáticos de vitamina A

Foi avaliado o nível plasmático de vitamina A em 47 crianças diabéticas com idade até 12 anos. O interesse era conhecer o *nível* sanguíneo de vitamina A nesse grupo.

Parâmetro de interesse:

Em termos estatísticos, o objetivo é conhecer o nível médio, μ , da distribuição do nível sanguíneo de vitamina A em crianças diabéticas. Nesse caso, a *média* μ é o *parâmetro de interesse*.

7.2 Conceitos fundamentais (cont.)

Estimadores pontuais:

- A Teoria Estatística apresenta *soluções* para a estimação de parâmetros:
 - Variância (ou desvio-padrão);
 - Proporção;
- Assumindo que os n valores observados são $X_1, X_2, \dots, X_n$, tem-se os seguintes *estimadores*:

$$\hat{\mu} \equiv \bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

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

7.2 Conceitos fundamentais (cont.)

Intervalo de confiança

- Os intervalos de confiança **agregam** informação de variabilidade aos estimadores pontuais;
- Para **construir** um intervalos de confiança de $100(1-\alpha)\%$ para a média, parte-se do seguinte resultado da Teoria Estatística:

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

em que t_{n-1} representa a distribuição t , com $n-1$ graus e liberdade (ver Tabela A5), em que n é tamanho da amostra.

7.2 Conceitos fundamentais (cont.)

Intervalo de confiança (cont.)

- Da tabela da distribuição t (Tabela A5), podemos **obter** o percentil $t_{n-1;\alpha}$ da distribuição t , tal que se tenha:

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

- A expressão anterior pode ser **reescrita** como:

$$\Pr \left[\bar{X} - t_{n-1;\alpha} \frac{S}{\sqrt{n}} \leq \mu \leq \bar{X} + t_{n-1;\alpha} \frac{S}{\sqrt{n}} \right] = 1 - \alpha$$

- Assim, um **intervalos de confiança** para a média μ com nível de confiança de $100(1-\alpha)\%$ é dados por:

$$\left[\bar{X} - t_{n-1;\alpha} \frac{S}{\sqrt{n}}; \bar{X} + t_{n-1;\alpha} \frac{S}{\sqrt{n}} \right]$$

7.2 Conceitos fundamentais (cont.)

Exemplo 7.1: Níveis plasmáticos de vitamina A (cont.)

Para os dados do exemplo 7.1, foram obtidos os valores $\bar{x} = 25,5 \text{ mcg/dl}$ e $s = 8,5 \text{ mcg/dl}$. Para um **nível de confiança** de 95% (ou seja, $1-\alpha = 0,95$, o mais popular), o percentil respectivo da distribuição t , com $47-1$ graus de liberdade é aproximadamente $t_{46;0,05} \approx t_{40;0,05} = 2,021$ (veja Tabela A5).

Portanto:

Tabela A5: Distribuição t de Student : $\Pr(X \leq -x) + \Pr(X \geq x)$

Graus de liberdade	Pr($X \leq -x$) + Pr($X \geq x$)						
	0,50	0,40	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01
1	1,000	1,376	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657
2	0,817	1,061	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
30	0,683	0,854	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750
40	0,681	0,851	1,303	1,684	2,021	2,423	2,705
60	0,679	0,848	1,296	1,671	2,000	2,390	2,660

$$\left[\bar{X} - t_{n-1;\alpha} \frac{S}{\sqrt{n}}; \bar{X} + t_{n-1;\alpha} \frac{S}{\sqrt{n}} \right] =$$

$$\left[25,5 - t_{40;0,05} \frac{8,5}{\sqrt{47}}; 25,5 + t_{40;0,05} \frac{8,5}{\sqrt{47}} \right] = [23,0; 28,0]$$

7.3 Medida do efeito: resposta contínua

Intervalo de confiança para as médias de amostras pareadas

A variável resposta é denotada por X_1 e X_2 , respectivamente para os dois grupos a serem comparados. Os dados são **pareas** de observações,

$$(x_{11}, x_{12}), (x_{21}, x_{22}), \dots, (x_{n1}, x_{n2}),$$

o **efeito** da intervenção para cada par é medido pelas diferenças,

$$d_1 = x_{11} - x_{12}, d_2 = x_{21} - x_{22}, \dots, d_n = x_{n1} - x_{n2} \text{ e}$$

a **estimativa** do efeito $\mu_d = \mu_1 - \mu_2$ é dada por:

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

O **intervalo** de confiança é dado por

$$\left[\bar{d} - t_{n-1; \alpha} \frac{s_d}{\sqrt{n}}; \bar{d} + t_{n-1; \alpha} \frac{s_d}{\sqrt{n}} \right]$$

em $t_{n-1; \alpha}$ é o respectivo percentil da distribuição t , com $n-1$ graus de liberdade e s_d é o desvio-padrão das diferenças, $s_d = \sqrt{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2 / (n-1)}$

7.3 Medida do efeito: resposta contínua (cont.)

Exemplo 7.3: Avaliação de redução da pressão intraocular

Medidas da pressão intraocular, expressa em *mmHg*, obtida com os pacientes usando timolol e placebo são apresentadas na Tabela 7.2.

Tabela 7.2: Pressão ocular de pacientes em uso de placebo e timolol

											Soma
Placebo	22	25	23	18	24	24	17	23	22	23	221
Timolol	18	20	20	17	16	20	20	20	20	24	195
Desvio d_i	-4	-5	-3	-1	-8	-4	3	-3	-2	1	-26
$(d_i - \bar{d})^2$	2,0	5,8	0,2	2,6	29,2	2,0	31,4	0,2	0,4	13,0	86,4

Nesse caso, tem que $\bar{d} = -\mathbf{26}/10 = -2,6 \text{ mmHg}$ é uma estimativa do efeito hipotensor do timolol. Além disso, o $s_d^2 = \mathbf{86,4}/9 \approx 9,6$. Portanto, para um nível de confiança de 95%, tem-se que $t_{9;0,05} = 2,262$ e:

$$\left[\bar{d} - t_{n-1;\alpha} \frac{s_d}{\sqrt{n}}; \bar{d} + t_{n-1;\alpha} \frac{s_d}{\sqrt{n}} \right] = \left[-2,6 - 2,262 \frac{\sqrt{9,6}}{\sqrt{10}}; -2,6 + 2,262 \frac{\sqrt{9,6}}{\sqrt{10}} \right] =$$

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

7.3 Medida do efeito: resposta contínua (cont.)

Intervalo de confiança para as médias de amostras **independentes**

As observações do primeiro grupo, com n_1 elementos, são $x_{11}, x_{21}, \dots, x_{n_11}$ e as do segundo grupo, com n_2 elementos, são $x_{12}, x_{22}, \dots, x_{n_22}$. A estimativa do **efeito** entre grupos é dada por $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$. No Capítulo 6, quando se apresentou o teste t , foi utilizado o seguinte **resultado** da Teoria Estatística,

$$\frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \sim t_{n_1+n_2-2}$$

em que $t_{n_1+n_2-2}$ é a distribuição t com n_1+n_2-2 graus de liberdade e

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

7.3 Medida do efeito: resposta contínua (cont.)

Intervalo de confiança para as médias de amostras **independentes** (cont.)

Pode-se, então, escrever o **intervalo** de confiança de $100(1-\alpha)\%$ para o efeito $(\mu_1 - \mu_2)$, a partir do percentil $t_{n_1+n_2-2;\alpha}$ da distribuição t , com n_1+n_2-2 graus de liberdade (Tabela A5):

$$\left[(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - t_{n_1+n_2-2;\alpha} s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}; (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) + t_{n_1+n_2-2;\alpha} s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \right]$$

7.3 Medida do efeito: resposta contínua (cont.)

Exemplo 7.4: Comparação da tianeptina com placebo

Utilizando-se os dados obtidos no Exemplo 6.9 do Capítulo 6, podemos obter uma estimativa do **efeito** da tianeptina ao fim de 42 dias de uso:

$$n_1 = 15; \bar{x}_1 = 20,53; s_1 = 11,09;$$

$$n_2 = 16; \bar{x}_2 = 11,37; \text{ e } s_2 = 7,26$$

1. Estimativa do **efeito** da droga:

$$20,53 - 11,37 = 9,16$$

2. Cálculo do **desvio-padrão** ponderado, s_p :

$$s_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{(15 - 1)(11,09)^2 + (16 - 1)(7,26)^2}{15 + 16 - 2} = (9,31)^2$$

3. Intervalo de **confiança** de 95%, com $t_{n_1+n_2-2;\alpha} \approx t_{30;0,05} = 2,042$:

$$\left[9,16 \pm 2,042 \times 9,31 \sqrt{\frac{1}{15} + \frac{1}{16}} \right] = [2,32; 15,99]$$

7.4 Medida do efeito: resposta dicotômica

Variável resposta **dicotômica** (dois valores possíveis) ocorrem frequentemente em:

- Estudos clínicos;
- Estudos caso-controle e
- Estudos de coorte.

A Tabela 7.3 apresenta uma **distribuição teórica**, com proporções de pacientes segundo a ocorrência do desfecho investigado (p.e., a doença), em que P_1 é a proporção dos que apresentam a doença entre os pacientes expostos ($Q_1 = 1 - P_1$), P_0 é proporção dos que apresentam a doença entre os pacientes não expostos ($Q_0 = 1 - P_0$), e p é a proporção dos expostos ao fator de risco ($q = 1 - p$).

Tabela 7.3: Proporções em estudos caso-controle ou coorte

Doença	Fator		Total
	Exposto	Não-exposto	
Presente	pP_1	qP_0	$pP_1 + qP_0$
Ausente	pQ_1	qQ_0	$pQ_1 + qQ_0$
Total	p	q	1

7.4 Medida do efeito: resposta dicotômica

A Tabela 7.3 é exemplificada *numericamente* na Tabela 7.4, para uma proporção de doentes entre os expostos igual a $P_1 = 0,20$, uma proporção de doentes entre os não expostos igual a $P_0 = 0,10$ e uma proporção dos expostos ao fator de risco igual a $p = 0,40$. Obtemos a distribuição apresentada na Tabela 7.4.

Tabela 7.4: Um exemplo numérico da Tabela 7.3

Doença	Fator		Total
	Exposto	Não-exposto	
Presente	0,08	0,06	0,14
Ausente	0,32	0,54	0,86
Total	0,40	0,60	1,00

É *importante* dizer que um estudo de coorte, as proporções p e $q = 1 - p$ indicam simplesmente o tamanho relativo das coortes do estudo.

7.4 Medida do efeito: resposta dicotômica

Tanto em estudos tipo caso-controle quando de coorte, os dados amostrais são usualmente apresentados na *forma padrão*, como mostrado na Tabela 7.5.

Tabela 7.5: Frequências observadas em estudos caso-controle ou coorte

Doença	Fator		Total
	Exposto	Não-exposto	
Presente	a	b	$a + b$
Ausente	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	N

7.4 Medida do efeito: resposta dicotômica

Risco relativo

- Em *estudos de coorte*, é natural pensar na razão P_1 e P_0 como medida do efeito da exposição ao fator. Essa razão é denominada *risco relativo*:

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

- O risco relativo é *estimado* pela razão das duas proporções amostrais, P_1^* e P_2^* :

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

7.4 Medida do efeito: resposta dicotômica

Exemplo 7.5: Efeito preventivo da aspirina

Testou-se o efeito *protetor* de 325 mg de aspirina, ingerida em dias alternados, na mortalidade devida a doenças cardiovasculares, em um ensaio clínico aleatorizado duplo-cego, que envolveu 22.071 médicos americanos. Destes, 11.037 receberam aspirina ativa e 11.034, placebo. Foram observados 139 infartos no grupo que tomava aspirina e 239 no grupo placebo. Assim, tem-se que $P_1 = 139/11.037 \approx 0,013$ e $P_2 = 239/11.034 \approx 0,022$. Uma *estimativa* para o risco relativo é:

$$\hat{RR} = \frac{\hat{P}_1}{\hat{P}_0} = \frac{0,013}{0,022} \cong 0,59 \Rightarrow \frac{1}{\hat{RR}} = \frac{0,022}{0,013} \cong 1,69$$

7.4 Medida do efeito: resposta dicotômica

Razão das chances

- Em estudos de caso-controle *não* é possível calcular o risco relativo, pois seriam dependentes do número escolhido de casos e controles;
- Nesse caso, usa-se a *razão das chances*;
- *Define-se* P_1/Q_1 a chance de desenvolver a doença entre os expostos e P_0/Q_0 , entre os não expostos;
- Assim, a razão das chances ψ pode ser *estimada* por $\hat{\psi}$:

$$\psi = \frac{\frac{P_1}{Q_1}}{\frac{P_0}{Q_0}} = \frac{P_1 Q_0}{P_0 Q_1} \Rightarrow \hat{\psi} = \frac{\frac{a / (a + c)}{c / (a + c)}}{\frac{b / (b + d)}{d / (b + d)}} = \frac{ad}{bc}$$

7.4 Medida do efeito: resposta dicotômica

Exemplo 7.6: Amamentação na infância e câncer de mama

Para verificar se o fato de ter sido amamentado pela mãe é um fator de **proteção** para o câncer de mama, um estudo do tipo caso-controle foi realizado e os dados obtidos estão na Tabela 7.6.

Tabela 7.6: Distribuição de casos e controles segundo a amamentação

Grupo	Amamentação			
	Sim		Não	
Casos	$a =$	353	$b =$	175
Controles	$c =$	449	$d =$	153

Assim, o **risco** de desenvolver câncer de mama entre mulheres amamentadas pela mãe, aproximado pela razão das chances, é estimado a seguir:

$$\hat{\psi} = \frac{ad}{bc} \cong \frac{353 \times 153}{175 \times 449} \cong 0,69$$