7

Medida do Efeito de uma Intervenção ou Exposição

ESQUEMA DO CAPÍTULO

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***s para a estimação de parâmetros:
  - Variância (ou desvio-padrão);
  - Proporção;
- Assumindo que os n valores observados são $X_1, X_2,.., X_n$, tem-se os seguintes ***estimadores***:

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

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

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−α)% 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:

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

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

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

- Assim, um ***intervalos de confiança*** para a média μ com nível de confiança de 100(1−α)% 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 $\bar{x} = 25{,}5$ *mcg/dl* e $s = 8{,}5$ *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 ***pares*** de observações,

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

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

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

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, $s_d = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} \left(d_i - \bar{d}\right)^2 / (n-1)}$

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 $\bar{d} = -\mathbf{26}/10 = -2{,}6$ *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:

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

$$\left[-4{,}8;\ \ -0{,}4\right]$$

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 $x_{11}, x_{21},\ldots, x_{n_1 1}$ e as do segundo grupo, com n_2 elementos, são $x_{12}, x_{22},\ldots, x_{n_2 2}$. 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,

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

em que $t_{n1+n2-2}$ é a distribuição t com n_1+n_2-2 graus de liberdade e

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

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−α)% 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):

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

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		
	Exposto	Não-exposto	Total
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		
	Exposto	Não-exposto	Total
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		
	Exposto	Não-exposto	Total
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, $\hat{P}_1$ e $\hat{P}_2$:

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

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 $\hat{P}_1$ = 139/11.037 ≈ 0,013 e $\hat{P}_2$ = 239/11.034 ≈ 0,022. Uma ***estimativa*** para o risco relativo é:

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

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 verifica 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 estimador a seguir:

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