

# Capítulo 1

## Conceitos Introdutórios

### 1.1 Introdução

Muitos analistas freqüentemente se deparam com experimentos em que as respostas de interesse são categóricas, refletindo, assim, categorias de informação em vez da usual escala intervalar. Exemplos de variáveis resposta categóricas são, dentre outros, melhora do paciente (sim ou não), sintomas de uma doença (sim ou não), desempenho do candidato (bom, regular ou péssimo) e horas de alívio de dor de cabeça (0, 1, 2, 3 ou 4).

A análise de experimentos em que a variável resposta é por natureza categórica é denominada *análise de dados categóricos* ou, também, *análise de dados discretos*, isto porque distribuições discretas de probabilidade encontram-se associadas às variáveis resposta. As demais variáveis envolvidas nestes experimentos, as quais, em geral, se tem interesse em verificar se estariam associadas com a variável resposta, podem ser tanto categóricas quanto contínuas. Em alguns casos, variáveis contínuas são categorizadas por interesse do pesquisador. A idade, por exemplo, pode ser categorizada em faixas etárias, bem como o resultado de um exame médico, categorizado em normal ou anormal. O peso, por sua vez, pode ser categorizado

em obeso e não-obeso ou, ainda, em intervalos tais como  $< 60$ , [60, 100), [100, 150) e  $\geq 150\text{kg}$ . As variáveis, que não a resposta, são denominadas, entre outros, de fatores, variáveis explanatórias ou covariáveis.

Dados em que a variável resposta e as covariáveis são categóricas, ou foram categorizadas, são, em geral, apresentados nas, assim denominadas, tabelas de contingência. Essas tabelas são apresentadas no decorrer deste e dos demais capítulos.

Note, dos exemplos de variáveis resposta e covariáveis citados, que há algumas diferenciações entre elas. Por exemplo, algumas apresentam somente duas categorias, outras três ou mais, bem como algumas apresentam uma ordenação natural das categorias e outras não. Formalmente, essas covariáveis podem ser classificadas de acordo com sua respectiva escala de mensuração. Por exemplo, as com somente duas categorias são denominadas dicotômicas, as com mais de duas categorias que apresentam uma ordenação natural são ditas ordinais e, assim por diante. Na Seção 1.2, são descritas e ilustradas as escalas de mensuração de variáveis categóricas.

## 1.2 Escalas de Mensuração

A escala de mensuração de uma variável resposta categórica é um elemento importante para a escolha de uma estratégia de análise. Não considerá-la pode, portanto, implicar na escolha inapropriada de uma estratégia que pode levar a conclusões errôneas. De modo geral, variáveis resposta categóricas podem ser classificadas em: dicotômicas, ordinais, nominais ou contagens discretas.

As **dicotômicas** são aquelas que apresentam duas possibilidades de resposta. O objetivo, por exemplo, de um ensaio clínico realizado para se testar um novo medicamento é saber se o paciente obteve, ou não, uma melhora. Nesses casos, é comum a representação dos dados em uma tabela

de contingência  $2 \times 2$ , como mostrado na Tabela 1.1. A resposta, nesse exemplo, é dicotômica e a análise investiga a relação entre a resposta e o medicamento.

Tabela 1.1: Resposta ao novo medicamento.

Medicamento	Melhora		Total
	Sim	Não	
Novo	40	20	60
Placebo	16	48	64

Variáveis categóricas com mais do que duas possibilidades de resposta, e que apresentam uma certa ordenação natural, são também freqüentes. Tais variáveis, ditas apresentarem uma escala de mensuração **ordinal**, podem, por exemplo, resultar de questões tais como: *i*) a nova grade curricular produziu pequeno, algum ou grande entusiasmo entre os estudantes? ou, ainda, *ii*) a água exibe baixo, médio ou alto grau de pureza? Observe, nesses exemplos, que há uma ordem clara das categorias de resposta, mas não existe, contudo, indícios quanto às distâncias relativas entre os níveis. Em *ii*) pode-se até pensar em uma possível distância entre os níveis. Por exemplo, médio pode significar 2 vezes mais puro do que baixo e alto 3 vezes mais puro do que baixo. Essas distâncias não estão, contudo, explícitas. Em algumas situações tais distâncias encontram-se mais claras. Um exemplo de experimento com resposta categórica ordinal é apresentado na Tabela 1.2.

Observe que variáveis resposta categóricas podem ser tratadas de diferentes modos. Pode-se, por exemplo, combinar as categorias de resposta *acentuada* e *alguma*, apresentadas na Tabela 1.2, para produzir uma resposta dicotômica: *melhora* versus *não melhora*. Grupar categorias é usual durante uma análise se, é claro, a resposta dicotômica resultante for de interesse.

Tabela 1.2: Resultados de um ensaio clínico realizado com pacientes de ambos os sexos para investigar um tratamento para artrite reumatóide.

Sexo	Tratamento	Melhora			Total
		Acentuada	Alguma	Nenhuma	
Feminino	Ativo	16	5	6	27
Feminino	Placebo	6	7	19	32
Masculino	Ativo	5	2	7	14
Masculino	Placebo	1	0	10	11

Se, no entanto, existirem mais do que duas categorias de resposta e nenhuma ordenação para estas categorias, tem-se uma escala de mensuração **nominal**. Por exemplo, *i*) preferência de local para passar as férias: praia, montanha ou fazenda; *ii*) candidato de sua preferência: A, X, Y ou Z. Observe, em ambos os exemplos, que não existe nenhuma aparente maneira de ordenar as categorias de resposta.

Variáveis resposta categóricas podem, também, apresentar **contagens discretas**. Em vez de categorias, tais como *sim* e *não* ou *baixo*, *médio* e *alto*, as respostas são números. Alguns exemplos são: *i*) tamanho da ninhada: 1, 2, 3, 4 ou 5; *ii*) número de televisores em casa: 1, 2, 3 ou 4. Em tais situações poder-se-ia pensar na usual estratégia de analisar a contagem média. No entanto, as suposições exigidas para o modelo linear usual, utilizado para dados contínuos, não são, em geral, atendidas com contagens discretas que têm: uma amplitude pequena, contagens que não são normalmente distribuídas e podem, ainda, não apresentar variância homogênea.

Além de observar a escala de mensuração das variáveis, em particular da variável resposta, é também importante identificar o delineamento amostral que produziu os dados, isto para que se possa determinar uma análise apropriada e, consequentemente, se fazer as inferências de interesse. Na

Seção 1.3, são tratados, brevemente, alguns dos delineamentos amostrais mais freqüentes, bem como as respectivas distribuições de probabilidade associadas aos mesmos.

### 1.3 Esquemas ou Delineamentos Amostrais

Considere, inicialmente, experimentos em que foram coletadas informações de somente duas variáveis dicotômicas. Utilizar uma tabela de contingência  $2 \times 2$ , como a Tabela 1.3, é uma maneira comum de resumir e representar os valores observados desses experimentos.

Tabela 1.3: Tabela de contingência  $s = 2 \times r = 2$ .

Categorias da covariável	Categorias de resposta		Totais
	$C_1$	$C_2$	
$A_1$	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{1+}$
$A_2$	$n_{21}$	$n_{22}$	$n_{2+}$
Totais	$n_{+1}$	$n_{+2}$	$n$

A partir da Tabela 1.3, pode-se observar freqüências, representadas por  $n_{11}, \dots, n_{22}, n_{1+}, \dots, n_{+2}$  e  $n$ , associadas às diversas caselas. Os totais  $n_{1+}, n_{2+}, n_{+1}$  e  $n_{+2}$  são denominados totais marginais e  $n$  total geral ou tamanho amostral. Esses totais, ao serem considerados no delineamento amostral como conhecidos ou não (fixos ou aleatórios), indicam o modelo probabilístico a ser considerado. Tais modelos são apresentados na Seção 1.3.1.

#### 1.3.1 Modelo Produto de Binomiais independentes

Suponha que um experimento seja planejado de modo que, de duas populações independentes, obtenham-se duas amostras aleatórias ( $A_1$  e  $A_2$ ), uma

de cada população, de tamanhos fixos  $n_{1+}$  e  $n_{2+}$ . Uma vez estabelecidas as amostras, o experimento é então conduzido observando-se, para os indivíduos em  $A_1$  e em  $A_2$ , quantos classificam-se na categoria  $C_1$  e quantos na categoria  $C_2$ . Para experimentos conduzidos desse modo, em que seus resultados são usualmente apresentados em uma tabela de contingência  $2 \times 2$ , tal qual a apresentada na Tabela 1.3, tem-se:

- i) uma variável aleatória  $N_{11}$  com distribuição  $\text{Bin}(n_{1+}, p_{11})$  associada à 1<sup>a</sup> linha da tabela e,
- ii) outra variável aleatória  $N_{21}$ , independente da primeira, com distribuição  $\text{Bin}(n_{2+}, p_{21})$  associada à 2<sup>a</sup> linha desta mesma tabela,

em que  $p_{11}$  é a probabilidade de qualquer indivíduo pertencente à 1<sup>a</sup> linha ser classificado na 1<sup>a</sup> coluna e, analogamente,  $p_{21}$  é a probabilidade de qualquer indivíduo pertencente à 2<sup>a</sup> linha ser classificado na 1<sup>a</sup> coluna.

Observe que  $\sum_{j=1}^2 p_{1j} = 1$  e  $\sum_{j=1}^2 p_{2j} = 1$ . Nesses casos, portanto, que a distribuição conjunta associada à Tabela 1.3 é o produto de duas binomias independentes descrita pela função de probabilidade expressa por:

$$P(N_{11} = n_{11}, N_{21} = n_{21}) = \prod_{i=1}^2 \left\{ n_{i+}! \prod_{j=1}^2 \frac{p_{ij}^{n_{ij}}}{n_{ij}!} \right\}. \quad (1.1)$$

Nos casos em que a variável resposta apresentar mais do que duas categorias ( $r > 2$ ), a distribuição associada será o produto de multinomias independentes, uma multinomial associada a cada linha da tabela.

Note, que este esquema amostral corresponde a um processo de amostragem estratificada, em que para cada estrato (nesse caso  $A_1$  e  $A_2$ ) é selecionada uma amostra aleatória simples.

### 1.3.2 Modelo Multinomial

Suponha, no entanto, que o experimento seja planejado de modo que, de uma população, se obtenha uma amostra aleatória de tamanho  $n$  fixo. Obtida esta amostra, o experimento é conduzido observando-se quantos indivíduos dessa amostra classificam-se em uma das quatro seguintes possibilidades:  $(A_1, C_1)$ ,  $(A_1, C_2)$ ,  $(A_2, C_1)$  ou  $(A_2, C_2)$ . Para experimentos conduzidos desse modo, associam-se às tabelas de contingência  $2 \times 2$  resultantes, a distribuição multinomial, cuja respectiva função de probabilidade é expressa por:

$$\begin{aligned} P(N_{11} = n_{11}, N_{12} = n_{12}, N_{21} = n_{21}, N_{22} = n_{22}) &= \\ = P(N_{ij} = n_{ij}) &= n! \prod_{i,j=1}^2 \frac{p_{ij}^{n_{ij}}}{n_{ij}!} \end{aligned} \quad (1.2)$$

sendo  $n_{ij} \geq 0$ ,  $\sum_{i,j=1}^2 n_{ij} = n$  e  $\sum_{i,j=1}^2 p_{ij} = 1$ .

De acordo com este delineamento amostral, ambas variáveis são consideradas respostas. Dependendo, contudo, dos objetivos do estudo pode-se classificar uma delas como covariável.

Note, que o delineamento amostral apresentado é equivalente a um processo de amostragem aleatória simples, em que de uma população suficientemente grande seleciona-se uma amostra aleatória de tamanho  $n$ .

### 1.3.3 Modelo Produto de Poisson

Em alguns situações, pode ser estabelecido tão somente a duração do experimento. Como consequência, tem-se tamanhos amostrais aleatórios, uma vez que os mesmos somente serão conhecidos no término do experimento. Um exemplo é o da coleta de insetos em armadilhas adesivas de duas cores, descrito em Silveira Neto et al. (1976) e Demétrio (2001), e apresentado na

Tabela 1.4. Nesse experimento, insetos de uma determinada espécie foram coletados em um certo período de tempo e, então, sexados com a finalidade de se verificar a influência da cor da armadilha sobre a atração de machos e fêmeas dessa espécie.

Tabela 1.4: Insetos coletados em armadilhas e sexados.

Armadilha	Sexo		Total
	Machos	Fêmeas	
Alaranjada	246	17	263
Amarela	458	32	490
Total	704	49	753

Note, nesse experimento, que o número de insetos que chegam às armadilhas, sejam estes machos ou fêmeas, é um número (contagem) aleatório, caracterizando, assim, a distribuição Poisson. Assumindo  $N_{ij}$  ( $i, j = 1, 2$ ) independentes (o que pode gerar alguma controvérsia) com distribuição Poisson de média  $\mu_{ij} = t \lambda_{ij}$ , sendo  $\lambda_{ij}$  a taxa média por unidade de tempo e  $t$  a duração do experimento, tem-se associado à Tabela 1.4 a distribuição produto de Poisson com função de probabilidade:

$$\begin{aligned} P(N_{11} = n_{11}, N_{12} = n_{12}, N_{21} = n_{21}, N_{22} = n_{22}) &= \\ &= P(N_{ij} = n_{ij}) = \prod_{i=1}^2 \prod_{j=1}^2 \frac{e^{-\mu_{ij}} \mu_{ij}^{n_{ij}}}{n_{ij}!}, \quad \mu_{ij} > 0. \end{aligned} \quad (1.3)$$

Resultados importantes sobre variáveis aleatórias Poisson independentes são: se  $N_{11}, \dots, N_{22}$  são independentes com  $N_{ij} \sim \text{Pois}(\mu_{ij})$ , então:

- i)  $(N_{11} + \dots + N_{22}) \sim \text{Pois}(\sum_{i,j} \mu_{ij})$  e
- ii)  $(N_{11}, \dots, N_{22} | N) \sim \text{Mult}(N, p_{11}, \dots, p_{22})$ , em que  $N = N_{11} + \dots + N_{22}$  e  $p_{ij} = \frac{\mu_{ij}}{\sum_{i,j} \mu_{ij}} = \frac{n_{ij}}{n}$ .

O resultado sobre a distribuição condicional é importante, pois para uma tabela com variáveis aleatórias independentes Poisson, pode-se sempre calcular o total geral  $n$  para esta tabela. Considerando-se a distribuição condicional descrita em ii), pode-se pensar em realizar a análise assumindo-se a distribuição multinomial.

### 1.3.4 Modelo Hipergeométrico

O modelo hipergeométrico não surge propriamente de um esquema amostral. Este modelo é considerado, por exemplo, em experimentos em que os pacientes são, inicialmente, alocados aleatoriamente a dois tratamentos considerados equivalentes, observando-se, então, para cada um deles, uma resposta binária (dicotômica). Sob a hipótese nula de que os efeitos dos dois tratamentos não diferem,  $n_{+1}$  é considerado fixo.

Situações como esta, consideram, portanto, que  $n_{1+}$ ,  $n_{2+}$  e  $n_{+1}$  são fixos. Tendo-se ambas as margens da tabela fixas, provocada pelo condicionamento em  $n_{1+}$ ,  $n_{2+}$  e  $n_{+1}$ , segue que o conhecimento de qualquer uma das 4 freqüências, por exemplo  $n_{11}$ , determina as restantes. Assim, e sob  $H_0$ ,  $N_{11}$  tem distribuição hipergeométrica com função de probabilidade expressa por:

$$P(N_{11} = n_{11}) = \frac{C_{n_{11}}^{n_{1+}} C_{n_{21}}^{n_{2+}}}{C_{n_{+1}}^n} = \frac{\prod_{i=1}^2 n_{i+}! \prod_{j=1}^2 n_{+j}!}{n! \prod_{i=1}^2 \prod_{j=1}^2 n_{ij}!}.$$

### 1.3.5 Considerações sobre os delineamentos amostrais

Os três tipos de delineamentos amostrais apresentados são, na prática, os mais usuais. Seus respectivos modelos probabilísticos são, como visto, derivados com base nas características dos esquemas de amostragem ado-

tados. Naturalmente, nem todas as tabelas de contingência são necessariamente geradas por um desses modelos, o que implica obviamente na necessidade de se considerar outros modelos probabilísticos. Nesta direção, pode-se citar os estudos em que, por exemplo, as amostras não podem ser consideradas independentes ou, então, estudos em que delineamentos amostrais mais complexos são utilizados. Há, também, os estudos em que nenhum tipo de amostragem aleatória é usado no processo de seleção das unidades amostrais, bem como aqueles em que a população nem sempre é claramente especificada. De modo geral, as conclusões, em qualquer estudo, estão claramente condicionadas à validade das suposições distribucionais.

Além da escala de mensuração e do delineamento amostral, deve-se também considerar se o tamanho amostral é suficientemente grande para assegurar a teoria assintótica exigida por muitos testes. Muitas vezes, pode-se ter um total amostral muito pequeno ou, então, um número grande de caselas com contagens zeros, ou muito pequenas, que tornam as suposições assintóticas questionáveis.

## 1.4 Estudos clínicos e modelos associados

Em medicina, os delineamentos amostrais mais freqüentes resultam de estudos que podem ser observacionais ou experimentais, assim como podem ser prospectivos ou retrospectivos. Dentre esses estudos, pode-se citar os: descritivos, caso-controle, coorte, transversal e clínico aleatorizado. Os quatro primeiros são observacionais e, o último, é experimental, pois há a intervenção do pesquisador ao alocar, de forma aleatória, tratamento ao paciente. Neste último, alguns cuidados devem ser tomados quando todas as pessoas envolvidas no estudo conhecem o tratamento que o paciente está recebendo. Avaliações cega ou duplo-cega, bem como o uso de placebos, são, desse modo, utilizados com freqüência nos estudos clínicos aleatoriza-

dos. Os estudos citados são apresentados em mais detalhes a seguir.

#### **1.4.1 Estudos Descritivos**

Estudos envolvendo somente uma amostra, usualmente de doentes, são denominados descritivos. Nesses estudos, não existe um grupo de comparação e o objetivo é, freqüentemente, a identificação de fatores de prognóstico para a doença em estudo. Estes diferem, por exemplo, dos estudos de coorte, caso-controle e clínico aleatorizado, que são comparativos, uma vez que o objetivo é a comparação de dois ou mais grupos.

Um exemplo de estudo descritivo, refere-se a associação entre rubéola e catarata congênita em que o oftalmologista N. Gregg observou, no primeiro semestre de 1941, vários recém-nascidos com catarata congênita. As características pouco usuais dos casos, o levaram a procurar uma explicação que envolvesse as mães. Verificou que todas haviam sido acometidas de rubéola em uma grande epidemia que havia atingido a Austrália no ano anterior, exatamente durante o primeiro trimestre de gestações que resultaram no nascimento das crianças com catarata congênita. Tais observações clínicas criaram condições para que várias pesquisas posteriores concluíssem haver associação entre rubéola no primeiro trimestre de gravidez e defeitos congênitos. Esta constatação e o desenvolvimento de vacinas determinaram a introdução do procedimento de vacinação das mulheres em idade fértil.

#### **1.4.2 Estudos de Coorte**

De modo geral, ao conduzir um estudo de coorte, o interesse do pesquisador é verificar se indivíduos expostos a um determinado fator apresentam, em relação aos indivíduos não expostos, uma maior propensão de desenvolver uma determinada doença. Um estudo de coorte é constituído, em seu início, de um grupo de indivíduos, denominada coorte, em que todos estão

livres da doença sob investigação. Os indivíduos dessa coorte são, então, classificados em expostos e não-expostos ao fator de interesse, obtendo-se, assim, dois grupos (ou duas coortes de comparação). Essas coortes serão, então, observadas por um período de tempo, verificando-se quais indivíduos desenvolvem a doença em questão. Os indivíduos expostos e não-expostos devem ser comparáveis, ou seja, semelhantes quanto aos demais fatores, que não o de interesse, para que os resultados e conclusões obtidas sejam confiáveis.

O termo coorte é portanto usado para descrever um grupo de indivíduos que têm algo em comum ao serem reunidos e que são observados por um determinado período para que se possa avaliar o que ocorre com eles. É importante que todos os indivíduos sejam observados por todo o período de seguimento, já que informações de uma coorte incompleta podem distorcer o verdadeiro estado das coisas. Por outro lado, o período de tempo em que os indivíduos serão observados deve ser significativo na história natural da doença em questão, para que haja tempo suficiente do risco se manifestar. Doenças com período de latência longa exigirão períodos longos de observação. Entenda-se por história natural da doença, sua evolução sem intervenção médica e, por período de latência, o tempo entre a exposição ao fator e as primeiras manifestações da doença. Outras denominações geralmente usadas para os estudos de coorte são, dentre elas:

- estudos longitudinais: enfatizando que os indivíduos são acompanhados ao longo do tempo;
- estudos prospectivos: subentendendo a direção em que os indivíduos são acompanhados;
- estudos de incidência: chamando a atenção para a medida básica de novos eventos de doença no tempo de seguimento.

Quanto à forma de coleta das informações dos indivíduos pertencentes à coorte sob investigação, pode-se, ainda, classificar os estudos de coorte em: estudos de *coorte contemporânea* e estudos de *coorte histórica*. Em um estudo de coorte contemporânea, os indivíduos são escolhidos no presente e acompanhados no futuro. Em uma coorte histórica, os indivíduos são escolhidos em registros do passado e acompanhados daquele período até o presente. Informações provenientes de coortes históricas são freqüentemente coletadas com outros objetivos que não especificamente o de interesse e podem, portanto, não ter a qualidade suficiente para uma pesquisa rigorosa. O mesmo não ocorre com um estudo de coorte contemporânea, uma vez que os dados são coletados para atender aos objetivos do estudo.

Os estudos de coorte são menos propensos aos vícios que podem ocorrer nos estudos caso-controle e são os mais indicados para o estudo de riscos, quando a experimentação não é possível. As principais dificuldades para a realização de um estudo de coorte são: (a) é um estudo mais demorado e que envolve custos elevados pelos recursos necessários para acompanhar muitos indivíduos ao longo do tempo estabelecido; (b) não disponibiliza resultados a curto prazo; (c) os indivíduos sob estudo vivem livremente e não sob controle do pesquisador e (d) não é viável para doenças raras.

Na Tabela 1.5 encontram-se os resultados de um estudo de coorte realizado para pesquisar a associação entre câncer de pulmão e tabagismo.

Tabela 1.5: Resultados de um estudo de coorte.

Câncer de Pulmão			
Fumante	Sim	Não	Totais
Sim	75	45	<b>120</b>
Não	21	56	<b>77</b>
Totais			197

Os totais marginais  $n_{1+}$  e  $n_{2+}$  são fixos e, portanto, tem-se associado à Tabela 1.5 o modelo produto de binomiais independentes, uma binomial para cada linha da tabela.

### 1.4.3 Estudos Caso-Controle

Embora o objetivo de um estudo caso-controle seja o mesmo de um estudo de coorte, ou seja, descobrir se a exposição a um determinado fator está associada ao desenvolvimento da doença sob estudo, os mesmos diferem essencialmente quanto à forma de seleção e coleta de informações dos indivíduos.

Nos estudos caso-controle, o pesquisador seleciona um grupo de indivíduos com uma determinada doença de interesse, denominados *casos*, e um outro grupo de indivíduos livres da doença, os *controles*. Fatores associados a um risco aumentado de adoecer são denominados *fatores de risco*; exposição a um fator de risco significa que uma pessoa, antes de adoecer, esteve em contato com o fator em questão ou o manifestou. A validade dos resultados desses estudos está condicionada principalmente à forma de seleção dos indivíduos. Os casos devem ser preferencialmente novos e não os já existentes e os controles devem ser comparáveis aos casos, isto é, todas as diferenças importantes, que não o fator de interesse, devem ser controladas quando da escolha desses indivíduos. Em outras palavras, casos e controles devem parecer ter tido chances iguais de terem sido expostos ao fator em questão.

Os controles são, em geral, escolhidos segundo alguma estratégia que possa minimizar os vícios de seleção. Uma dessas estratégias é a dos casos emparelhados aos controles, isto é, para cada caso, um ou mais controles com características comuns aos casos são selecionados. É comum emparelhar por características demográficas (idade, sexo, raça), porém deve-se

também emparelhar por outras reconhecidamente importantes. O emparelhamento apresenta contudo um risco, a de o pesquisador emparelhar por um fator que esteja relacionado à exposição. Outra estratégia possível é escolher mais de um grupo controle. A comparação dos resultados dos casos com cada um dos grupos controle selecionados pode trazer à tona potenciais vícios pois, se resultados diferentes forem observados na comparação dos casos com os diferentes grupos controle, há evidências de que os grupos não são comparáveis. Muita atenção e cuidado são necessários quando da seleção dos casos e controles, para que a comparabilidade entre os grupos possa ser assegurada. Atenção também deve ser dada ao número de indivíduos sob estudo. Este deve ser suficientemente grande para que o acaso não interfira em demasia nos resultados. Uma vez selecionados os casos e controles verifica-se, para cada indivíduo, sua exposição ou não ao fator sob investigação. O pesquisador, geralmente, se utiliza para este fim de informações passadas, dependendo assim da disponibilidade e qualidade dos registros (protocolos) ou da memória dos pacientes. Evidentemente, isso pode ocasionar vícios no estudo. Por utilizar-se de informações passadas, os estudos caso-controle são também denominados *retrospectivos*. As principais vantagens desses estudos são: o custo e o tempo envolvidos para a obtenção da resposta. Estes são relativamente pequenos quando comparados aos de outros estudos, como, por exemplo, o estudo de coorte. Por outro lado, tais estudos apresentam um particular problema, o de resultados propensos a vícios devido, principalmente, à possíveis manipulações dos grupos de comparação, bem como pela exposição ao fator de interesse ser medida utilizando-se de informações passadas. Se atenção apropriada for dada às possíveis fontes de vícios, os estudos caso-controle podem ser válidos e eficientes para responder a muitas questões clínicas, em particular aquelas envolvendo doenças raras.

Do ponto de vista teórico, os estudos de coorte são mais adequados do que os estudos caso-controle. Os estudos caso-controle são, contudo, mais utilizados por envolverem menor custo e menor tempo para a coleta das informações.

Na Tabela 1.6 encontram-se os resultados do mesmo estudo apresentado na Tabela 1.5 realizado, no entanto, como um estudo caso-controle. Observe que, comparativamente ao estudo de coorte, um estudo caso-controle apresenta os totais marginais  $n_{+1}$  e  $n_{+2}$  fixos em vez de  $n_{1+}$  e  $n_{2+}$ . Para a Tabela 1.6 pode-se, também, associar o modelo produto de binomiais independentes, uma binomial, contudo, para cada coluna da respectiva tabela.

Tabela 1.6: Resultados de um estudo caso-controle.

		Grupos		Totais
Fumante		Casos: com câncer	Controles: sem câncer	
Sim		75	45	
Não		21	56	
Totais		<b>96</b>	<b>101</b>	197

#### 1.4.4 Ensaios clínicos aleatorizados

Esses estudos são realizados, em geral, com o objetivo de comparar tratamentos. Inicialmente, os indivíduos são alocados aleatoriamente ao grupo controle (tratamento padrão) ou ao grupo tratamento (tratamento alternativo) e são, então, acompanhados para observação da ocorrência ou não da resposta de interesse. Observe, nesses ensaios, que o pesquisador interfere deliberadamente no curso natural dos acontecimentos, ou seja, impõe um tratamento e, daí, estes são ditos experimentais. Nos estudos de coorte e caso-controle, o pesquisador não interfere no curso natural dos acontecimentos, apenas observa. Por este fato são ditos observacionais. Um exemplo é

mostrado na Tabela 1.7.

Tabela 1.7: Resultados de um ensaio clínico realizado para comparar dois medicamentos usados no tratamento de infecções respiratórias severas.

Tratamento	Resposta		Totais
	Favorável	Não favorável	
Novo	29	16	<b>45</b>
Padrão	14	31	<b>45</b>
Totais	43	47	90

A forma com que é conduzido um ensaio clínico aleatorizado nos mostra que os mesmos, quando representados em tabelas de contingência, como a Tabela 1.7, apresenta os totais marginais  $n_{1+}$  e  $n_{2+}$  fixos. Sendo assim, a distribuição produto de binomias independentes, uma binomial para cada linha, é a distribuição associada a esses estudos.

Os ensaios clínicos com drogas são, usualmente, classificados em 4 fases:

Fase I - são ensaios de farmacologia clínica e toxicidade no homem, relacionados à segurança e não a eficácia. Geralmente são realizados em voluntários normais. O principal objetivo é determinar uma dose aceitável. Tipicamente, estudos nessa fase envolvem entre 20 a 80 indivíduos.

Fase II - são ensaios iniciais de investigação clínica do efeito do tratamento ainda em pequena escala da efetividade e segurança da droga, com monitoramento cuidadoso de cada paciente. Não mais do que 100 a 200 pacientes por droga são selecionados nesta fase.

Fase III - Avaliação em larga escala do tratamento. Após a droga ter sido considerada como razoavelmente efetiva, deve-se compará-la com o(s) tratamento(s) padrão disponível, o que é feito em um ensaio clínico envolvendo um número suficientemente grande de pacientes.

Fase IV - Fase de vigilância pós-comercialização: monitoramento de efeitos adversos, estudos de morbidade e mortalidade.

Anterior às fases citadas, deve existir um programa de pesquisa pré-clínica, incluindo a síntese de novas drogas e estudos com animais referentes ao metabolismo, eficácia e, sobretudo, a toxicidade potencial. A fase pré-clínica é responsável pela maior parte do gasto estimado com a pesquisa sobre drogas. A duração média de um programa inteiro de pesquisa relacionado a uma droga é de 7 a 10 anos. Aproximadamente metade desse tempo é gasto em ensaios clínicos, que envolvem milhões de dólares.

Ao realizar um ensaio clínico aleatorizado, há uma tendência dos participantes (pacientes, profissionais envolvidos e avaliadores) mudarem seu comportamento por serem alvos de interesse e atenção especial. Por exemplo, o fato do paciente saber que está recebendo um novo tratamento pode ter um efeito psicológico benéfico e, ao contrário, saber que está recebendo um tratamento convencional, ou nenhum tratamento, pode exercer um efeito desfavorável. Também o entusiasmo, por exemplo, do médico por algum novo tratamento, pode ser transferido para o paciente e ocasionar uma mudança de atitude. Os avaliadores, por outro lado, podem registrar respostas mais favoráveis para o tratamento que acreditam ser superior. O não conhecimento dos grupos e o uso de placebo auxiliam a evitar esses vícios. Ensaios clínicos em que os pacientes não conhecem o tratamento que estão recebendo são denominados *ensaios cegos*. O termo *duplo-cego* é usado nos casos em que, nem os pacientes, nem os responsáveis pela sua assistência e avaliação, conhecem o tratamento que está sendo administrado para cada paciente.

#### **1.4.5 Estudos tranversais ou cross-sectional**

Em estudos transversais coletam-se simultaneamente, de um grupo ou população de indivíduos, informações sobre uma variedade de características que são posteriormente cruzadas em tabelas de contingência. Esta coleta

é realizada em um único ponto no tempo e, freqüentemente, o pesquisador não sabe o que ocorreu antes desse ponto. A obtenção da prevalência da doença, ou seja, da proporção do grupo com a doença no momento em que foi realizada a coleta, é um dos objetivos desses estudos. Constitui outro interesse, em geral, a investigação de potenciais relações causais entre os fatores suspeitos serem de risco e a doença.

Os estudos transversais podem ser vistos como avaliações fotográficas de grupos ou populações de indivíduos. O termo transversal é usado para indicar que os indivíduos estão sendo estudados em um ponto no tempo (corte transversal). O interesse está em avaliar a associação entre as respostas obtidas. Nesses estudos é comum considerar algumas das variáveis como fatores.

Um exemplo é o de um estudo realizado com crianças para determinar se elas apresentavam sintomas de doenças respiratórias. Neste estudo, um total de  $n = 1080$  crianças foram examinadas anotando-se, para cada uma delas, o sexo e se apresentavam, ou não, os sintomas. Os resultados são mostrados na Tabela 1.8. Note, neste estudo, que apenas  $n$  é fixo e, desse modo, tem-se a distribuição multinomial associada à Tabela 1.8.

Tabela 1.8: Estudo transversal sobre doenças respiratórias.

Sexo	Sintomas		Totais
	Sim	Não	
Feminino	355	125	480
Masculino	410	190	600
Totais	765	315	<b>1080</b>

## 1.5 Incidência e prevalência

Nos estudos de coorte e nos ensaios clínicos, os indivíduos apresentam no início do experimento a mesma condição clínica. São, então, acompanhados por um período de tempo para observação da ocorrência de casos novos (por exemplo, de doença, de cura etc.). Em ambos os estudos citados, é possível a obtenção de uma medida denominada incidência. A incidência (seja de doença, de cura etc.) é definida como a proporção de indivíduos em um determinado grupo que desenvolve a resposta de interesse ao longo do tempo de observação, isto é:

$$\text{Incidência} = \frac{\text{indivíduos que apresentam resposta positiva no período de observação}}{\text{total de indivíduos no início do experimento}}.$$

Nos estudos transversais, a avaliação não é feita ao longo do tempo, mas somente em um único ponto (momento) no tempo. Alguns dos indivíduos neste ponto do tempo apresentarão a resposta e outros não. Não é observado, portanto, casos novos ao longo do tempo, mas somente os casos existentes naquele momento específico. A medida adequada é, desse modo, a prevalência, isto é, a proporção de indivíduos do grupo com resposta positiva naquele momento específico do tempo, ou seja:

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{indivíduos com a resposta em determinado ponto no tempo}}{\text{indivíduos pesquisados em determinado ponto no tempo}}.$$

## 1.6 Exercícios

1. Em uma pesquisa realizada com 39 pacientes diagnosticados como tendo a doença de Hodgkin, estes foram classificados por sexo, bem como se apresentavam ou não anormalidades na função pulmonar. Os resultados são mostrados na Tabela 1.9.

Tabela 1.9: Pacientes com a doença de Hodgkin.

Sexo	Anormalidade Pulmonar		
	Presente	Ausente	Total
Masculino	14	12	26
Feminino	12	01	13
Total	26	13	39

- (a) Que tipo de estudo foi realizado?
- (b) Qual o modelo probabilístico associado?
- (c) É possível obter a incidência ou prevalência de anormalidade pulmonar com os dados desse estudo? Se sim, obtenha e interprete.
2. Com o objetivo de verificar a existência de associação entre fumo e câncer de pulmão, um grupo de 2000 pessoas (800 fumantes e 1200 não fumantes), foi acompanhado por 20 anos. Os resultados foram:

Tabela 1.10: Estudo sobre fumo e câncer de pulmão.

Status	Câncer de Pulmão		
	Sim	Não	Total
Fumante	90	710	800
Não Fumante	10	1190	1200
Total	100	1900	2000

- (a) Que tipo de estudo foi realizado?
- (b) Qual o modelo probabilístico associado?
- (c) É possível obter a incidência de câncer de pulmão entre os fumantes e não fumantes? Se sim, obtenha e interprete.
- (d) Há indícios de que os fumantes sejam mais propensos ao câncer de pulmão?

- 3.** Com o objetivo de verificar se o histórico familiar constitui um fator de risco para o câncer de mama, um grupo de mulheres com a referida doença e, outro grupo, livre da doença foram comparados. A partir dos resultados, que se encontram na Tabela 1.11, responda:

Tabela 1.11: Estudo sobre histórico familiar e câncer de mama.

Histórico familiar	Câncer de Mama		Total
	Sim	Não	
Sim	17	36	53
Não	8	102	110
Total	25	138	163

- (a) Que tipo de estudo foi realizado?
  - (b) Quais cuidados devem ser tomados para a escolha dos dois grupos de mulheres?
  - (c) Qual o modelo probabilístico associado?
  - (d) Este estudo poderia ter sido conduzido de outro modo? Se sim, descreva como.
  - (e) Cite as vantagens e desvantagens do estudo ter sido realizado como foi descrito.
  - (f) É possível obter a incidência ou prevalência de câncer de mama com os dados desse estudo? Se sim, obtenha e interprete.
- 4.** Um estudo foi conduzido para investigar o efeito da vitamina C em uma determinada desordem renal genética chamada *nephropathic cystosis*. A resposta considerada foi melhora clínica (sim ou não). Os dados obtidos encontram-se na Tabela 1.12.
- (a) Qual o modo mais adequado, em sua opinião, para planejar e realizar este experimento? Justifique.

Tabela 1.12: Estudo sobre efeito da vitamina C.

Vitamina C	Melhora Clínica		
	Sim	Não	Total
Sim	24	8	32
Não	29	3	32
Total	53	11	64

Fonte: Schneider et al. (1979)

- (b) Qual o modelo probabilístico associado ao delineamento escolhido em (a)?
5. Um estudo foi realizado para verificar a existência de associação entre câncer de esôfago e consumo de álcool. Os resultados desse estudo foram os apresentados na Tabela 1.13.

Tabela 1.13: Estudo sobre câncer de esôfago.

Consumo de Álcool	Câncer de Esôfago		
	Sim	Não	Total
Sim	96	109	205
Não	104	666	770
Total	200	775	975

Fonte: Tuyns et al (1977)

- (a) Como este experimento poderia ter sido planejado e conduzido? Na sua opinião, qual o mais adequado para responder ao objetivo do pesquisador?
- (b) Identifique os modelos probabilísticos associados aos delineamentos descritos em (a).
6. Uma pesquisa foi conduzida para avaliar a opinião de homens e mulheres a respeito da legalização do aborto. Das 500 mulheres e 600

homens entrevistados, foram obtidos os resultados mostrados na Tabela 1.14.

Tabela 1.14: Estudo sobre o aborto.

Sexo	Fávorável à legalização		Total
	Sim	Não	
Mulheres	309	191	500
Homens	319	281	600
Total	628	472	1100

Fonte: Christensen (1997)

- (a) Qual o esquema amostral utilizado nesta pesquisa e o modelo probabilístico associado?
- (b) Com base somente nos valores observados, diria existir algum indício de que haja opiniões diferentes entre homens e mulheres?