

Métodos Estatísticos Avançados em Epidemiologia

Testes Qui-quadrado e Mantel-Haenszel

Enrico A. Colosimo

Departamento de Estatística
Universidade Federal de Minas Gerais
<http://www.est.ufmg.br/~enricoc>

Tipos de Resposta/Desfecho

- Resposta/Desfecho: Quantitativo
 - ANOVA
 - Regressão Linear Múltipla.
- Resposta/Desfecho: Binário
 - Estudos Transversais: prevalências (razão de prevalências ou chances).
 - Estudos Longitudinais: incidências (risco relativo ou razão de chances).
 - Teste qui-quadrado e Regressão Logística.

Teste Qui-quadrado

Exemplo: Fischl et al. (1987) publicaram o primeiro relato de um ensaio clínico que comprovou a eficácia de zidovudina (AZT) para prolongar a vida de pacientes com AIDS. O resultado central do ensaio clínico, com acompanhamento de 8 semanas, é apresentado na tabela abaixo.

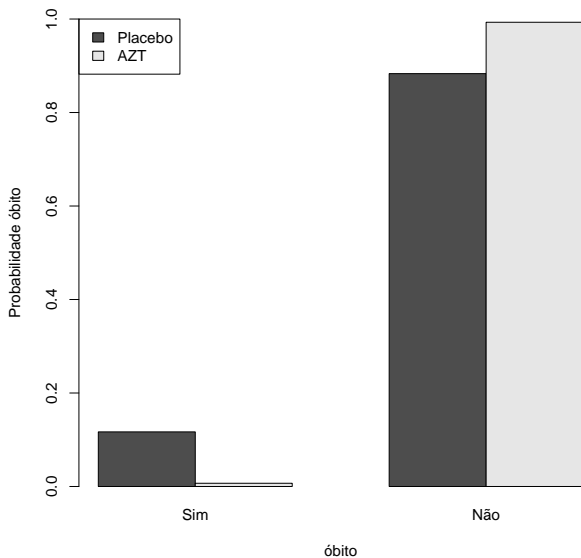
Grupo	Condição		Total
	Morto	Vivo	
Placebo	16	121	137
AZT	1	144	145
Total	17	265	282

Tabela 2 × 2: Exemplo AZT

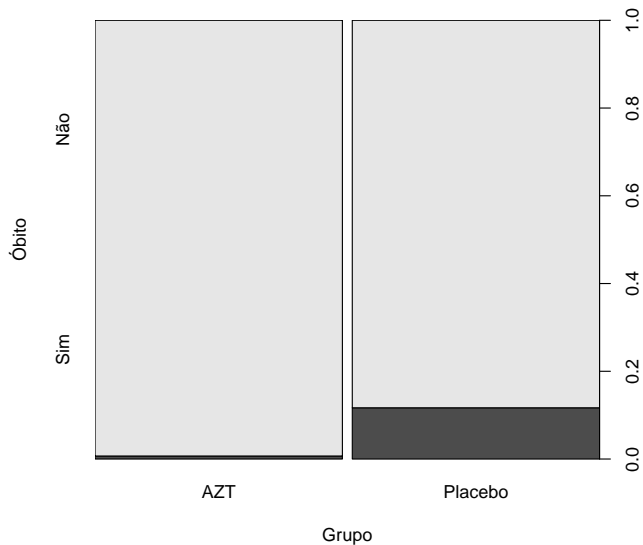
- Proporção por grupos

Grupo	Óbito		Total
	Sim	Não	
AZT	0,7	99,3	100%
Placebo	11,7	88,3	100%

Exemplo AZT: Gráfico de Barras



Exemplo AZT: Gráfico de Espinha



Teste Qui-quadrado

Hipótese de Independência

1 Hipóteses a serem testadas:

- H_0 : Não existe associação entre as variáveis (são independentes);
- H_1 : Existe Associação (são dependentes)

2 Exemplo: Teste de igualdade de proporções:

- $H_0: p_{azt} = p_{plac}$.
- Ou seja, a proporção de óbitos é a mesma nos dois grupos.

Teste Qui-quadrado

O que significa dizer que duas variáveis são associadas?

1 Associação Perfeita

Tabela: Exemplo de Associação Perfeita.

Variável B	Variável A		Totais
	1	2	
1	50	0	50
2	0	50	50

2 Independência

Tabela: Exemplo de Independência.

Variável B	Variável A		Totais
	1	2	
1	25	25	50
2	25	25	50

Sob a hipótese de independência, quanto ESPERAMOS para cada casela?

- Suponha que x é o número esperado de óbitos para o grupo AZT.
- Qual é este valor esperado, sob a hipótese de independência?

$$x/145 = 17/282!!!$$

- Ou seja, produto de marginais dividido pelo total.

Teste Qui-quadrado

1 Hipóteses a serem testadas:

- H_0 : Não existe associação entre as variáveis (são independentes);
- H_1 : Existe Associação (são dependentes)

2 Sob H_0 , a frequência esperada é:

$$e_{ij} = \frac{(\text{total da } i\text{-ésima linha}) \times (\text{total da } j\text{-ésima coluna})}{(\text{total geral})}$$

3

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

em que n_{ij} é o valor observado para a (i-ésima linha e j-ésima coluna). χ^2 tem, sob H_0 , uma distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade.

Exemplo: Teste qui-quadrado

- `dados <- matrix(c(144, 121, 1, 16),nc=2)`
- `Qp <- chisq.test(dados,correct=F)`
- `Qp`
Pearson's Chi-squared test
data: dados X-squared = 15.0167, df = 1, p-value = 0.0001066

Teste qui-quadrado

- Robusto - tipo não-paramétrico.
- Mesmo teste para todos os possíveis desenhos amostrais.
- Possíveis desenhos de estudo: transversal, coorte, caso-controle, etc.

Teste qui-quadrado

Observações

- Existe uma correção de continuidade para a estatística qui-quadrado. O uso dela não é unanimidade entre os pesquisadores da área.
- A aproximação é válida para a distribuição qui-quadrado se todas as **frequências esperadas** forem maior que 5.
- O teste exato de Fisher ou computacionalmente intensivo (Monte Carlo) deve ser utilizado na presença de alguma frequência esperada menor que 5.
- Utilize o teste de McNemar para dados pareados.

Medidas de Efeitos na Presença de Associação

- Estudos Transversais: razão de prevalências ou razão de chances e os respectivos intervalos de confiança.
- Estudos Longitudinais: usualmente risco relativo ou razão de chances e os respectivos intervalos de confiança.
- Diferença de proporções (menos utilizado).

Risco Relativo

- O **risco relativo** (RR) é a probabilidade que um indivíduo do grupo exposto desenvolver a doença relativa à probabilidade de que um indivíduo do grupo não-exposto desenvolver a mesma doença.

Risco Relativo

$$RR = \frac{P(\text{doença}|\text{exposto})}{P(\text{doença}|\text{n\~{a}o-exposto})}$$

- Medida assimétrica.

Razão de Chances

- Se um evento ocorre com probabilidade p , a *chance* em favor deste evento é $\frac{p}{1-p}$ para 1.
- Desta forma, se $p = 1/2$, a *odds* é 1 para 1; $p = 2/3$, a *chance* é 2 para 1.
- A **razão de chances (odds ratio) (RC)** é a *chance* de doença (do evento “desenvolver a doença”) entre indivíduos expostos dividido pela *chance* da doença entre não-expostos.

Razão de Chances

$$RC = \frac{P(\text{doença}|\text{exposto})/(1 - P(\text{doença}|\text{exposto}))}{P(\text{doença}|\text{não-exposto})/(1 - P(\text{doença}|\text{não-exposto}))}$$

Risco Relativo e *Razão de Chances*

- $RR \approx 1 \Rightarrow$ associação entre exposição e doença improvável de existir.
- $RR \gg 1 \Rightarrow$ **aumenta** o risco de doença entre aqueles que foram expostos.
- $RR \ll 1 \Rightarrow$ **diminue** o risco de doença entre aqueles que foram expostos.

Risco Relativo e *Razão de Chances*

Retomando o Exemplo do AZT

Exemplo: Fischl et al. (1987) publicaram o primeiro relato de um ensaio clínico que comprovou a eficácia de zidovudina (AZT) para prolongar a vida de pacientes com AIDS. A tabela mostra o resultado central do ensaio clínico com acompanhamento de 8 semanas.

Grupo	Condição		Total
	Morto	Vivo	
Placebo	16	121	137
AZT	1	144	145
Total	17	265	282

Risco Relativo

- **Exemplo:**

$$\begin{aligned} RR &= \frac{P(\text{doença}|\text{exposto})}{P(\text{doença}|\text{n\~{a}o-exposto})} \\ \widehat{RR} &= \frac{16/137}{1/144} \\ &\approx 17 \end{aligned}$$

- O risco de morte para os pacientes com AIDS do grupo placebo é cerca de 17 vezes o risco daqueles do grupo AZT.
- Observe que o RR não é simétrico. Ou seja,

$$\widehat{RR}(\text{sobreviv\~{e}ncia}) = \frac{144/145}{121/137} = 1,12$$

O risco de sobrevivência entre os pacientes do grupo AZT é 1,12 vezes o risco daqueles do grupo placebo.

Razão de Chances

- **Exemplo:**

$$RC = \frac{P(\text{doença}|\text{exposto})/(1 - P(\text{doença}|\text{exposto}))}{P(\text{doença}|\text{não-exposto})/(1 - P(\text{doença}|\text{não-exposto}))}$$
$$\widehat{RC} = \frac{144 \times 16}{1 \times 121}$$
$$= 19,04$$

- A chance de morte para os pacientes com AIDS do grupo placebo é cerca de 19 vezes a chance daqueles do grupo AZT.
- A RC é uma medida de associação simétrica.
- Ou seja, RC é invariante a mudança de linhas ou colunas.

Risco Relativo e Razão de Chances

- O risco relativo e a *razão de chances* são duas medidas de associação diferentes que se propõem a quantificar associação entre duas variáveis qualitativas.
- O risco relativo é mais intuitivo, a razão de chances tem outras propriedades desejáveis.
- A razão de chances pode ser estimada a partir de estudos de coorte, ensaios clínicos, estudos transversais e tipo caso-controle (neste último o risco relativo não é válido).
- Para doenças raras (eventos raros), a razão de chances é uma boa aproximação para o risco relativo. Ou seja, quando a probabilidade de doença é baixa ($< 10\%$), $RC \approx RR$.

Tabela de duas entradas

Exposição	Doença		Total
	+	-	
+	A	B	A+B
-	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	n

IC para RR em Coorte (Totais da exposição fixos)

- Precisamos de uma medida de dispersão (desvio-padrão) do estimador \hat{RR} para construir intervalo de confiança para RR. Por razões teóricas, é indicado trabalhar com $\log [\hat{RR}]$. Vale o seguinte resultado:

$$\hat{Var}(\log [\hat{RR}]) = \frac{1}{A} - \frac{1}{A+B} + \frac{1}{C} - \frac{1}{C+D}$$

e um intervalo de confiança de 95% para a RR é obtido por

$$\exp \left(\log [\hat{RR}] \pm 1,96 \times \sqrt{\hat{Var}(\log [\hat{RR}])} \right).$$

IC para o Risco Relativo

- No **exemplo** do AZT, temos $\hat{RR} \approx 17$, logo

$$\log [\hat{RR}] = \log [17] = 2,83$$

e

$$\hat{Var}(\log [\hat{RR}]) = \frac{1}{16} - \frac{1}{137} + \frac{1}{1} - \frac{1}{145} = 1,048.$$

Um intervalo de confiança de 95% para RR é obtido por

$$\exp \left(2,83 - 1,96 \times \sqrt{1,048}; 2,83 + 1,96 \times \sqrt{1,048} \right).$$

$$IC(RR, 95\%) = (2,3; 126).$$

IC para a RC

- Para construirmos um intervalo de confiança precisamos da variância de nosso estimador \hat{RC} . Vale o mesmo ponto com relação a utilizarmos o $\ln[\hat{RC}]$. Isto é,

$$\hat{Var}(\log[\hat{RC}]) = \frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}$$

e um intervalo de confiança de 95% para a RC é obtido por

$$\exp\left(\log[\hat{RC}] \pm 1,96 \times \sqrt{\hat{Var}(\log[\hat{RC}])}\right).$$

Risco Relativo e Razão de Chances

- No **exemplo** do AZT, temos $\hat{RC} \approx 19$, logo

$$\log [\hat{RC}] = \log [19] = 2,94$$

e

$$\hat{Var}(\log [\hat{RC}]) = \frac{1}{144} + \frac{1}{1} + \frac{1}{121} + \frac{1}{16} = 1,078.$$

Um intervalo de confiança de 95% para $\ln [OR]$ é obtido por

$$\exp \left(2,94 - 1,96 \times \sqrt{1,078}; 2,94 + 1,96 \times \sqrt{1,078} \right).$$

$$IC(RC, 95\%) = (2,5; 146).$$

Odds Ratio: Observações Finais

- Em estudos caso-controle somente podemos utilizar a razão de chances.
- A estimativa da Razão de Chance é fácil de calcular mas não é definida na presença de uma ou mais caselas nulas.
- Estimadores alternativos para RC são propostos neste caso. Alguns deles incluem:
 - estimador baseado na verossimilhança condicional (fixando as marginais);
 - estimador não viciado da mediana.

Odds Ratio: Observações Finais

- O comando `oddsratio` do R no pacote `epitools` produz estas estimativas alternativas.
- No nosso exemplo:
 - Usual: 19,04;
 - Fisher (verossimilhança condicional): 18,9;
 - Mediana: 16,7
- Estes valores devem diferir muito pouco quando todas as caselas não apresentarem valores observados baixos.

Teste qui-quadrado: tabela de maiores dimensões

Tabelas $r \times c$

- Extensão natural para tabelas $r \times c$. A forma da estatística é igual somando $r \times c$ termos e, sob H_0 , X^2 tem uma distribuição qui-quadrado com $(r - 1) \times (c - 1)$ graus de liberdade.
- Os resíduos padronizados podem ser utilizados para identificar as caselas que estão gerando a dependência, quando rejeitamos H_0 .

scientific correspondence

bladder preparations were similar in *R. sylvatica* and the closely related, but freeze-intolerant, common frog (*R. temporaria*) of Europe and the leopard frog (*R. pipiens*) of North America. We also noted bladder permeability to glucose in the taxonomically distant bufonid, *Bufo marinus*, and the neotenic urodele, *Necturus maculosus*.

The taxonomic diversity of species exhibiting glucose permeability of the bladder indicates that the organ is fundamental for energy balance in amphibians whose carnivorous diet contains little carbohydrate¹⁰. The urinary bladder has long been used in studies of solute and water permeability, and may prove to be an ideal model for investigating transepithelial glucose flux.

Jon P. Costanzo, Phyllis A. Callahan
Richard E. Lee Jr, Michael F. Wright
Department of Geology, Miami University,
Oxford, Ohio 45056, USA
e-mail: costanj@miohio.edu

1. Bentley, P. J. *Science* **182**, 619–623 (1966).
2. Bouillon, B. G., Saito, O. T. & Yano, D. P. In *Environmental Physiology of the Amphibians* (eds Foster, M. E. & Burggren, W. W.), pp. 81–124 (Clarendon Press, Chicago, Illinois, 1972).
3. Shoenberger, V. H. & Nigg, K. A. *Ann. Rev. Physiol.* **39**, 439–471 (1977).
4. Costanzo, J. P., Lee, R. E. Jr, DeVries, A. L., Wang, T. & Layton, J. R. *J. PNAS* **9**, 331–337 (1998).
5. Stoney, E. B. & Stoney, J. M. *Ann. Rev. Physiol.* **27**, 303–308 (1965).
6. Stoney, E. B. & Stoney, J. M. *J. Comp. Physiol.* **158**, 29–36 (1984).
7. Costanzo, J. P., Lee, R. E. Jr & Curtis, P. H. *J. Exp. Biol.* **191**, 243–250 (1998).
8. Costanzo, J. P., Lee, R. E. Jr & Curtis, P. H. *Herpetol.* **30**, 83–97 (1998).
9. Pough, F. H. In *Behavioral Energetics: The Cost of Survival in Vertebrates* (eds Aspery, W. P. & Louick, S. I.), 143–188 (Ohio State Univ. Press, Columbus, Ohio, 1983).

Parental age gap skews child sex ratio

The proportion of male to female births increases during and shortly after periods of war^{1,2}. We show that the age difference between parents (age of husband – age of wife) predicts the sex of the first child. We also find that in England and Wales, the mean spouse age difference increased during and immediately after the two World Wars and was strongly correlated with the sex ratio during the period 1911–52.

We obtained the age and sex of children from 301 families who attended secondary schools that recruited from a wide range of socioeconomic groups. The mean age difference (D_x) of husband – age of wife) was 2.48 years \pm 0.23 (s.e.m.) and there were 301 first-born and 260 second-born children. Among first-borns there was an excess of daughters from couples with low D_x , and an excess of sons from those with high D_x ($D_x = -9$ to -1 years: 14 sons and 29 daughters; $D_x = 0$ to 5 years: 17 sons

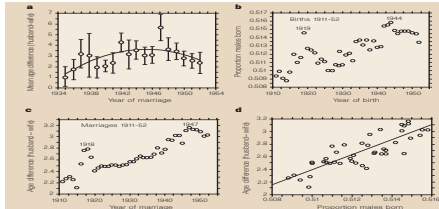


Figure 1 Parental age differences and sex-ratio statistics, 1911–52. **a**, The relationship between the mean (\pm s.e.m.) of the difference in age between husbands and wives (D_x) and year of marriage (1935–52) in the Westons area of Liverpool. There is a significant curvilinear relationship with a peak value of D_x in 1947 (second order polynomial, $y = -42.15 + 2.024x - 0.022x^2$, $F = 5.88$, $P = 0.013$, $n = 469$ marriages). **b**, Sex ratios of births registered in England and Wales from 1911–52; and **c**, D_x for marriages in the same period. **d**, Linear regression of sex ratio of births in England and Wales against D_x , 1911–52 ($r^2 = 0.68$, $F = 85.46$, $P = 0.0001$).

and 84 daughters; $D_x = 5$ to 15 years: 37 sons and 20 daughters; $\chi^2 = 11.86$, $P = 0.0027$). Among second-borns there was the opposite but non-significant tendency ($D_x = -9$ to -1 years: 22 sons and 11 daughters; $D_x = 0$ to 4 years: 93 sons and 89 daughters; $D_x = 5$ to 17 years: 20 sons and 25 daughters; $\chi^2 = 3.93$, $P = 0.14$).

The age of parents at the birth of the child has a weak effect on the child's sex³. However, multiple regression analyses with sex of child as the dependent variable and D_x and age of mother or father at birth as independent variables showed that D_x remained significantly associated with sex of child (D_x age of mother – D_x : standardized partial regression coefficient $b_1 = -0.14$, $t = 2.35$, $P = 0.02$; age of mother: $b_2 = 0.13$, $t = 0.22$, $P = 0.83$; D_x age of father – D_x : $b_3 = 0.14$, $t = 2.34$, $P = 0.02$; age of father: $b_4 = 0.13$, $t = 0.21$, $P = 0.83$).

Local and national patterns of D_x during the period 1911–52 (ref. 4) are shown in Fig. 1a, c. If couples do not delay the birth of their first child, D_x and sex ratio should be correlated and changes in the sex ratio should be preceded by changes in D_x . This is seen in 1914–18 but not during the Second World War (Fig. 1b, c). Registration of second and subsequent births will weaken the relationship between D_x and sex ratio so that an exact correlation is unlikely. Nevertheless a regression of sex ratio on D_x shows that the latter explains 68% of the variance of the former (Fig. 1d). Age of woman at

marriage was negatively related to the sex ratio ($b = -0.003$, $r^2 = 0.23$, $F = 12.19$, $P = 0.001$). However a multiple regression analysis with sex ratio as dependent variable and D_x and bride's age as independent variables left D_x as the only significant correlate of sex ratio (D_x : $b = 0.78$, $t = 8.26$, $P = 0.0001$; age of bride: $b_2 = -0.14$, $t = 1.51$, $P = 0.14$).

Rank in many animals is related to the sex of their offspring⁵. In humans, the elite often forms partnerships with high D_x and have more sons than daughters⁶. It may be that during wartime women prefer to marry older men with high resources and this leads to an increase in D_x . We do not know how the sex of first-borns is adjusted in relation to D_x . Women could influence the motility of sperm bearing either X or Y chromosomes or they may invest differentially in males and females *in utero* leading to higher miscarriage rates of one or the other sex.

J. T. Manning, R. H. Anderton, M. Shutt
Population Biology Research Group,
School of Biological Sciences,
University of Liverpool, Liverpool L69 3BX, UK
e-mail: jtmann@liver.ac.uk

1. Martin, W. J. *Lancet* **1**, 807 (1943).
2. MacMahon, B. & Pugh, T. F. *J. Hum. Evol.* **8**, 288–292 (1964).
3. Busschmied, P. *Prog. Child Biol. Psychol.* **7**, 217–231 (1969).
4. *The Registrar General's Statistical Review of England and Wales, Part II Civil* (H.M.S.O., London, 1921–1952).
5. Clutton-Brock, T. H. & Iason, G. R. *Q. Rev. Biol.* **61**, 339–374 (1986).
6. Kenrick, D. T. & Koelle, K. C. *Behav. Brain Sci.* **18**, 779–133 (1992).
7. Muelser, U. *Nature* **368**, 490 (1993).

Teste Qui-quadrado: Tabelas $r \times c$

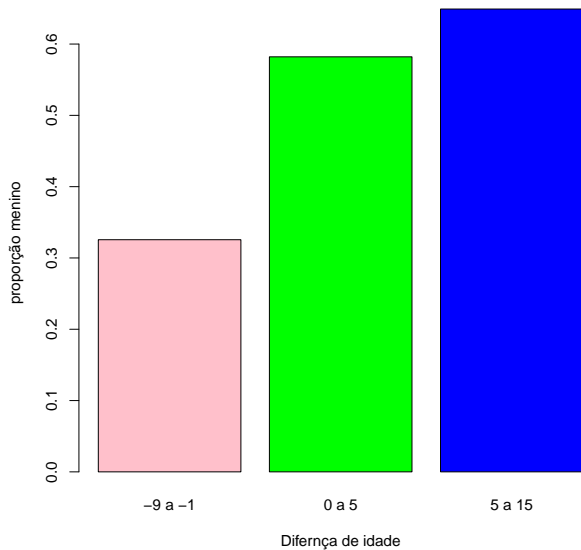
Exemplo

Exemplo: Diferença de idade entre os pais e sexo do primeiro filho na Inglaterra e País de Gales (Nature, set/97).

Sexo	Dif Idade: Pai - Mãe			Total
	-9 a -1	0 a 5	5 a 15	
Recém-nascido				
Menino	14	117	37	168
Menina	29	84	20	133
Total	43	201	57	301

$\chi^2 = 11.81$, $gl = 2$, $p\text{-value} = 0,0023$.

Exemplo Diferença de idade: Gráfico de Barras



Teste Qui-quadrado: Tabelas $r \times c$

Exemplo: Diferença de idade entre os pais e sexo do recém-nascido (Nature, set/97).

- Resíduos

Sexo Recém-nascido	Dif Idade: Pai - Mãe		
	-9 a -1	0 a 5	5 a 15
Menino	-2,04	0,45	0,92
Menina	2,29	-0,51	-1,03

- Os resíduos indicam que existem mais meninas em casais com diferença de idade entre -9 e -1 anos do que a hipótese de independência prediz.

Teste Qui-quadrado: Tabelas $r \times c$: RC

- Razão de Chances:
 - $\widehat{RC}_{21} = 2,9$ (IC95% 1,4; 5,8), a chance de ocorrer uma menina para pais com diferença de idade entre -9 e -1 anos é cerca de 3 vezes a chance daqueles entre 0 e 5 anos.
 - $\widehat{RC}_{31} = 3,8$ (IC95% 1,7; 8,9), a chance de ocorrer uma menina para pais com diferença de idade entre -9 e -1 anos é cerca de 3,8 vezes a chance daqueles entre 5 e 15 anos.

Teste de Tendência Linear: Tabelas $2 \times c$ ($c > 2$)

- Níveis ordenados da variável coluna.
- Teste para detectar aumento linear nos níveis da variável linha.
- Necessário atribuir escores aos níveis da variável coluna. Em variáveis categorizadas, os escores surgem naturalmente. Em outros casos, usamos usualmente, 1,2,3,...
- Por exemplo: (1) no exemplo anterior podemos usar os pontos médios de classe: -5; 2,5 e 10; (2) para gravidade: baixa (1), média (2) e alta (3).

Teste de Tendência Linear: Tabelas $2 \times c$ ($c > 2$): Exemplo

Exemplo: Variáveis X vs Y1 e X vs Y2 .

X	Y1			Y2		
	1	2	3	1	2	3
1	10	20	40	10	40	20
2	90	80	60	90	60	80

- As duas tabelas são equivalentes somente trocando as colunas 2 e 3 da primeira na segunda tabela.
- Isto significa que o teste qui-quadrado para a associação entre X e Y é EXATAMENTE o mesmo nas duas tabelas apresentando o valor 26,09 (valor- $p < 0,01$).
- No entanto, na primeira tabela existe uma tendência linear para os níveis de X (10, 20 e 40%) enquanto que na segunda este efeito não está presente.

Teste de Tendência Linear: Tabelas $2 \times c (> 2)$

- Definir escores s_1, \dots, s_c .
- Notação para a tabela ordenada.

X	Y		
	1	2	3
1	a	b	c
2	d	e	f
Total	$t_1=a+d$	$t_2=b+e$	$t_3=c+f$

- Escore médio estimado para cada linha de X:

$$em = s_1(a/t_1) + s_2(b/t_2) + s_3(c/t_3)$$

- Encontramos a média (μ) e a variância (σ^2) desta estatística sob a hipótese nula de não haver tendência linear.
- Estatística teste é dada por $(em - \mu)^2 / \sigma^2$ que tem sob a hipótese nula uma distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade.

Teste de Tendência Linear: Tabelas $2 \times c > 2$: Exemplos

Exemplo: Variáveis X vs Y1 e X vs Y2 .

X	Y1			Y2		
	1	2	3	1	2	3
1	10	20	40	10	40	20
2	90	80	60	90	60	80

- O teste para tendência linear na tabela 1 apresenta um valor-p $< 0,01$ e não é significativo para a segunda (valor-p = $0,095$).
- No caso do nosso exemplo obtemos um valor-p = 0.002192347 , confirmando a tendência linear da proporção de meninos como primeiro filho com o aumento da diferença de idade entre o pai e a mãe.

O que fazer se queremos controlar por uma variável?

Teste de Mantel-Haenszel

- Testar associação entre exposição e doença controlando por uma terceira variável.
- Exemplo: controlar por idade em três faixas etárias.
- A terceira variável define os estratos e o teste de Mantel-Haenszel os combina em um único teste e um valor estimado de RC

Exemplo: Campanha Publicitária em duas cidades (Paradoxo de Simpson).

Teste de Mantel-Haenszel

Exemplo: Campanha Publicitária para um determinado produto em duas cidades (A e B). Preferência de 2000 consumidores pelo produto X após a campanha publicitária.

- Cidade A

	Preferência		
	Sim	Não	Total
Semana 1	60	140	200
Semana 2	320	480	800

- $X^2 = 6.79$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.0092$
- $RC = 0,64$ (0,46; 0,90): a chance de venda na semana 1 é 0,64 vezes a chance da semana 2.

Exemplo: Campanha Publicitária em duas cidades (Paradoxo de Simpson).

Teste de Mantel-Haenszel

- Cidade B

	Preferência		Total
	Sim	Não	
Semana 1	640	160	800
Semana 2	180	20	200

- $X^2 = 10.84$, $df = 1$, $p\text{-value} = < 0.001$
- $RC = 0,44$ (0,27; 0,73)

Exemplo: Campanha Publicitária em duas cidades: Combinando Cidades A e B.

- Cidades A + B (Associação Marginal)

	Preferência		Total
	Sim	Não	
Semana 1	700	300	1000
Semana 2	500	500	1000

- X-squared = 83.33, df = 1, p-value = < 0.001
- RC = 2,33 (1,94; 2,80)

O que está acontecendo?

Tratamento Geral

- Condições das Cidades:
 - Cidade A obteve menos vendas e foi mais amostrada na semana 2.
 - Cidade B obteve mais vendas e foi mais amostrada na semana 1.
- Realidade: existe um aumento das vendas.
- Razão do Problema: a variável Z (cidade) está relacionada tanto com X (vendas) quanto com Y (semana).
- Solução: Testar a associação de X e Y controlando por Z .
- Teste de Independência Condicional: X indep. de Y , dado Z .
- Teste de Mantel-Haenszel

Teste de Mantel-Haenszel

Notação: i -ésima Tabela

- Existem k tabelas.
- Uma tabela para cada nível da variável que queremos controlar.
- A i -ésima tabela tem a seguinte forma:

Exposição	Doença		Total
	+	-	
+	A_i	B_i	n_{+i}
-	C_i	D_i	n_{-i}
Total	n_{i+}	n_{i-}	n_i

Teste de Mantel-Haenszel (1958)

A estatística de MH para k tabelas é dada por:

$$MH = \frac{(|\sum_{i=1}^k (A_i - \hat{E}(A_i))| - 0,5)^2}{\sum_{i=1}^k \widehat{Var}(A_i)}$$

em que

$$\hat{E}(A_i) = \frac{n_{+i}n_{i+}}{n_i}$$

e

$$\widehat{Var}(A_i) = \frac{n_{+i}n_{-i}n_{i+}n_{i-}}{n_i^2(n_i - 1)}$$

sob H_0 , MH tem uma distribuição qui-quadrado com 1 gl.

Obs. Esta é a versão do MH com correção de continuidade. Basta retirarmos o termo $-0,5$ do numerador para termos a versão usual.

Teste de Mantel-Haenszel (1958)

Razão de Chances combinado

$$\widehat{RC}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{A_i D_i}{n_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{B_i C_i}{n_i}}$$

- \widehat{RC}_{MH} é chamado de razão de chances combinado para a associação entre X e Y , ou simplesmente, de razão de chances de Mantel-Haenszel.
- Da mesma forma anterior obtemos uma $\widehat{Var}(\log(\widehat{RC}_{MH}))$ e o intervalo de 95% de confiança para RC é dado por

$$\exp(\log(\widehat{RC}_{MH}) \pm 1,96 \sqrt{\widehat{Var}(\log(\widehat{RC}_{MH}))})$$

Resultos do Exemplo: Campanha Publicitária em duas cidades (Paradoxo de Simpson).

Teste de Mantel-Haenszel

- MH = 16,17, df = 1, p-value = 5.798e-05
- RC = 0,57 (0,43; 0,74): a chance de venda na semana 1 é 0,57 vezes a chance da semana 2.

Exemplo: Teste de Mantel-Haenszel

Giolo, p. 71

Exemplo: Ensaio clínico para comparar duas drogas para o tratamento de infecções respiratórias em dois diferentes centros.

Centro	Tratamento	Resposta		Total
		Favorável	Não favorável	
1	Novo	29	16	45
1	Padrão	14	31	45
Total		43	47	90
2	Novo	37	8	45
2	Padrão	24	21	45
Total		61	29	90

Exemplo: Teste de Mantel-Haenszel

Exemplo: Ensaio clínico para comparar duas drogas para o tratamento de infecções respiratórias em dois diferentes centros.

Centro	Tratamento	Resposta		Total	\widehat{RC}
		Favorável	Não favorável		
1	Novo	29 (64%)	16	45	4,0
1	Padrão	14 (31%)	31	45	
Total		43	47	90	
2	Novo	37 (82%)	8	45	4,0
2	Padrão	24 (53%)	21	45	
Total		61	29	90	

A estimativa da RC para a tabela combinada é 3,76.

Exemplo: Teste de Mantel-Haenszel

Análise Descritiva

Exemplo: Ensaio clínico para comparar duas drogas para o tratamento de infecções respiratórias em dois diferentes centros.

- MH = 18,41, GL = 1, p-value = 1,78e-05.
- Razão de Chances

$$\widehat{RC} = 4,0 \quad (IC, 95\%; 2, 1; 7, 7)$$

Observações Finais

Teste de Mantel-Haenszel

- O teste de MH é adequado para situações em que queremos verificar a associação entre duas variáveis binárias controlando pelas demais.
- Este teste é chamado de independência condicional.
- O teste é inapropriado quando a associação varia muito entre as tabelas parciais.
- o teste fica muito limitado na presença de muitas tabelas, com pequeno tamanho amostral.

O que fazer se queremos controlar por mais variáveis?

Tratamento Geral

- Estratificação
 - Controlar por uma ou mais variáveis.
 - Teste de Mantel-Haenszel.
 - Limitação: tamanho de amostra.
- Modelos Estatísticos.
 - ****Regressão Logística (desfecho: binário/categórico).****
 - Regressão Linear (desfecho: quantitativo).
 - Análise de Sobrevida (desfecho: tempo até evento).
 - Regressão de Poisson (desfecho: contagem).