Princípios de Bioestatística
Comparação de Duas Populações

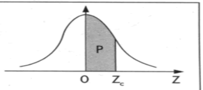
Enrico A. Colosimo/UFMG
http://www.est.ufmg.br/~enricoc/

Depto. Estatística - ICEx - UFMG

Tabela III — Distribuição Normal Padrão

$Z \sim N(0, 1)$

Corpo da tabela dá a probabilidade p, tal que $p = P(0 < Z < Z_c)$



parte inteira e primeira decimal de Z_c	Segunda decimal de Z_c										parte inteira e primeira decimal de Z_c
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
	p = 0										
0,0	00000	00399	00798	01197	01595	01994	02392	02790	03188	03586	0,0
0,1	03983	04380	04776	05172	05567	05962	06356	06749	07142	07535	0,1
0,2	07926	08317	08706	09095	09483	09871	10257	10642	11026	11409	0,2
0,3	11791	12172	12552	12930	13307	13683	14058	14431	14803	15173	0,3
0,4	15542	15910	16276	16640	17003	17364	17724	18082	18439	18793	0,4
0,5	19146	19497	19847	20194	20540	20884	21226	21566	21904	22240	0,5
0,6	22575	22907	23237	23565	23891	24215	24537	24857	25175	25490	0,6
0,7	25804	26115	26424	26730	27035	27337	27637	27935	28230	28524	0,7
0,8	28814	29103	29389	29673	29955	30234	30511	30785	31057	31327	0,8
0,9	31594	31859	32121	32381	32639	32894	33147	33398	33646	33891	0,9
1,0	34134	34375	34614	34850	35083	35314	35543	35769	35993	36214	1,0
1,1	36433	36650	36864	37076	37286	37493	37698	37900	38100	38298	1,1
1,2	38493	38686	38877	39065	39251	39435	39617	39796	39973	40147	1,2
1,3	40320	40490	40658	40824	40988	41149	41309	41466	41621	41774	1,3
1,4	41924	42073	42220	42364	42507	42647	42786	42922	43056	43189	1,4
1,5	43319	43448	43574	43699	43822	43943	44062	44179	44295	44408	1,5
1,6	44520	44630	44738	44845	44950	45053	45154	45254	45352	45449	1,6
1,7	45543	45637	45728	45818	45907	45994	46080	46164	46246	46327	1,7
1,8	46407	46485	46562	46638	46712	46784	46856	46926	46995	47062	1,8
1,9	47128	47193	47257	47320	47381	47441	47500	47558	47615	47670	1,9
2,0	47725	47778	47831	47882	47932	47982	48030	48077	48124	48169	2,0
2,1	48214	48257	48300	48341	48382	48422	48461	48500	48537	48574	2,1
2,2	48610	48645	48679	48713	48745	48778	48809	48840	48870	48899	2,2
2,3	48928	48956	48983	49010	49036	49061	49086	49111	49134	49158	2,3
2,4	49180	49202	49224	49245	49266	49286	49305	49324	49343	49361	2,4
2,5	49379	49396	49413	49430	49446	49461	49477	49492	49506	49520	2,5
2,6	49534	49547	49560	49573	49585	49598	49609	49621	49632	49643	2,6
2,7	49653	49664	49674	49683	49693	49702	49711	49720	49728	49736	2,7
2,8	49744	49752	49760	49767	49774	49781	49788	49795	49801	49807	2,8
2,9	49813	49819	49825	49831	49836	49841	49846	49851	49856	49861	2,9
3,0	49865	49869	49874	49878	49882	49886	49889	49893	49897	49900	3,0
3,1	49903	49906	49910	49913	49916	49918	49921	49924	49926	49929	3,1
3,2	49931	49934	49936	49938	49940	49942	49944	49946	49948	49950	3,2
3,3	49952	49953	49955	49957	49958	49960	49961	49962	49964	49965	3,3
3,4	49966	49968	49969	49970	49971	49972	49973	49974	49975	49976	3,4
3,5	49977	49978	49978	49979	49980	49981	49981	49982	49983	49983	3,5
3,6	49984	49985	49985	49986	49986	49987	49987	49988	49988	49989	3,6
3,7	49989	49990	49990	49990	49991	49991	49992	49992	49992	49992	3,7
3,8	49993	49993	49993	49994	49994	49994	49994	49995	49995	49995	3,8
3,9	49995	49995	49996	49996	49996	49996	49996	49996	49997	49997	3,9
4,0	49997	49997	49997	49997	49997	49997	49998	49998	49998	49998	4,0
4,5	49999	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	50000	4,5

Percentile Values (t_p)
for
Student's t Distribution
with ν Degrees of Freedom
(shaded area = p)

2 tail

ν	$t_{.995}$	$t_{.99}$	$t_{.975}$	$t_{.95}$	$t_{.90}$	$t_{.80}$	$t_{.75}$	$t_{.70}$	$t_{.60}$	$t_{.55}$
1	63.66	31.82	12.71	6.31	3.08	1.376	1.000	.727	.325	.158
2	9.92	6.96	4.30	2.92	1.89	1.061	.816	.617	.289	.142
3	5.84	4.54	3.18	2.35	1.64	.978	.765	.584	.277	.137
4	4.60	3.75	2.78	2.13	1.53	.941	.741	.569	.271	.134
5	4.03	3.36	2.57	2.02	1.48	.920	.727	.559	.267	.132
6	3.71	3.14	2.45	1.94	1.44	.906	.718	.553	.265	.131
7	3.50	3.00	2.36	1.90	1.42	.896	.711	.549	.263	.130
8	3.36	2.90	2.31	1.86	1.40	.889	.706	.546	.262	.130
9	3.25	2.82	2.26	1.83	1.38	.883	.703	.543	.261	.129
10	3.17	2.76	2.23	1.81	1.37	.879	.700	.542	.260	.129
11	3.11	2.72	2.20	1.80	1.36	.876	.697	.540	.260	.129
12	3.06	2.68	2.18	1.78	1.36	.873	.695	.539	.259	.128
13	3.01	2.65	2.16	1.77	1.35	.870	.694	.538	.259	.128
14	2.98	2.62	2.14	1.76	1.34	.868	.692	.537	.258	.128
15	2.95	2.60	2.13	1.75	1.34	.866	.691	.536	.258	.128
16	2.92	2.58	2.12	1.75	1.34	.865	.690	.535	.258	.128
17	2.90	2.57	2.11	1.74	1.33	.863	.689	.534	.257	.128
18	2.88	2.55	2.10	1.73	1.33	.862	.688	.534	.257	.127
19	2.86	2.54	2.09	1.73	1.33	.861	.688	.533	.257	.127
20	2.84	2.53	2.09	1.72	1.32	.860	.687	.533	.257	.127
21	2.83	2.52	2.08	1.72	1.32	.859	.686	.532	.257	.127
22	2.82	2.51	2.07	1.72	1.32	.858	.686	.532	.256	.127
23	2.81	2.50	2.07	1.71	1.32	.858	.685	.532	.256	.127
24	2.80	2.49	2.06	1.71	1.32	.857	.685	.531	.256	.127
25	2.79	2.48	2.06	1.71	1.32	.856	.684	.531	.256	.127
26	2.78	2.48	2.06	1.71	1.32	.856	.684	.531	.256	.127
27	2.77	2.47	2.05	1.70	1.31	.855	.684	.531	.256	.127
28	2.76	2.47	2.05	1.70	1.31	.855	.683	.530	.256	.127
29	2.76	2.46	2.04	1.70	1.31	.854	.683	.530	.256	.127
30	2.75	2.46	2.04	1.70	1.31	.854	.683	.530	.256	.127
40	2.70	2.42	2.02	1.68	1.30	.851	.681	.529	.255	.126
60	2.66	2.39	2.00	1.67	1.30	.848	.679	.527	.254	.126
120	2.62	2.36	1.98	1.66	1.29	.845	.677	.526	.254	.126
∞	2.58	2.33	1.96	1.645	1.28	.842	.674	.524	.253	.126

Source: R. A. Fisher and F. Yates, *Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research* (5th edition), Table III, Oliver and Boyd Ltd., Edinburgh, by permission of the authors and publishers.

Comparação de Duas Populações

- Resposta/Desfecho numérico: Comparação de Duas Médias.

- Resposta/Desfecho Binária: Comparação de Duas Proporções.

Comparação de Duas Populações

Situações Clínicas:

- Estudo Experimental - Resultado/Conclusão final.
- Estudo Observacional - Verificar comparabilidade dos grupos, usualmente na linha de base (estudos longitudinais).

Estudo Experimental - Artigo Cirurgia vs Fisioterapia.

No artigo Labrie et al. (2013, NEJM) a principal pergunta dos pesquisadores era: existe diferença entre cirurgia e fisioterapia no tratamento de incontinência urinária?

	Grupo		
Melhora	Cirurgia	Fisioterapia	Total
Sim	177 (91%)	112 (64%)	289
Não	18	62	80
Total	195	174	369

Estudo Observacional - ”Effect of remote ischemic conditioning on infarct size in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction”(Heart, 2017)

1

Variables	PCI (n=55)	RIperpostC+PCI (n=60)	p Value
Age, years	63 (57-69)	62 (53-68)	0.28
Men	52 (95)	54 (90)	0.49
Symptom to balloon time, min	158 (115-252)	145 (122-203)	0.39
Current smoker	16 (29)	30 (50)	0.02
Current treatment for hypertension	15 (27)	12 (20)	0.39
Current treatment for dyslipidemia	3 (5)	4 (7)	1.00
Previously known diabetes mellitus	6 (11)	6 (10)	1.00
Killip class 1	52 (95)	54 (90)	0.49

Comparação de Duas Médias Populacionais (μ_1, μ_2)

- A hipótese nula (H_0) de que as médias populacionais são iguais pode ser escrita da seguinte forma:

  - $H_0 : \mu_1 = \mu_2$
  - $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$

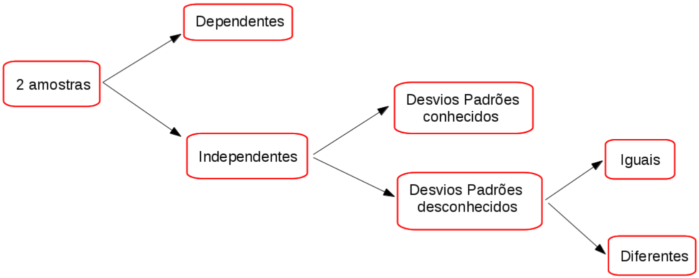
  - $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$
  - $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

  Tomando $\mu_D = \mu_1 - \mu_2$:

  - $H_0 : \mu_D = 0$
  - $H_1 : \mu_D \neq 0$

Desenhos Amostrais: Comparação de duas médias

- Amostras: **independentes** ou **pareadas/dependentes.**
- Cada caso norteia a formulação do teste.



Obs. O caso de desvios padrões conhecidos é improvável na prática.

Noções de Dependência e Independência de Amostras

- **Amostras Independentes:** Quando os elementos das amostras provêm de indivíduos distintos.

- **Amostras Pareadas/Dependentes:** Quando os elementos das amostras provêm dos mesmos indivíduos ou de indivíduos pareados.

Amostras Pareadas

- Para se avaliar o nível de tensão ocasionado por exames escolares, doze alunos foram escolhidos e sua pulsação medida antes e depois do exame.
- Faça um teste, com nível de significância de 5% para verificar se existe maior tensão (i.é, maior pulsação) antes da realização dos exames. Indique as suposições necessárias.

	Estudante													
Instante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Média	Desvio
Antes	87	78	85	93	76	80	82	77	91	74	76	79	81,5	6,2
Depois	83	84	79	88	75	81	74	71	78	73	76	71	77,75	5,41
A-D	4	-6	6	5	1	-1	8	6	13	1	0	8	3,75	5,05

Teste t-pareado

- Amostras Pareadas
- Medidas tomadas antes (X) e após (Y) ou em indivíduos pareados.
- Teste reduz ao de uma única amostra, a da diferença entre observações.
- Hipóteses: $H_0 : \mu_D = 0$ vs $H_1 : \mu_D \neq 0$
- Diferença entre Observações: $d_i = Y_i - X_i,\ i = 1, \ldots, n$, tal que:
  $d_i \sim N(\mu_D, \sigma_D^2)$
  $s_D^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(d_i - \bar{d})^2}{n-1}$
  E a estatística teste e sua respectiva distribuição sob H_0:

$$t = \frac{\bar{d}}{\frac{S_D}{\sqrt{n}}} \sim t_{n-1}$$

Resultados teste-t

- $$t_{11} = \frac{3,75}{5,05/\sqrt{12}} = 2,57$$

- valor-p = 2 $\times P(t_{11} > 2,57) = 0,025$

- Olhando a tabela temos que $0,02 <$ valor-p $< 0,05$

- Conclusão: Existe, em média, uma redução de 4 pulsos/min após o exame.

Exemplo teste t-pareado

- $\bar{d} = 3,75$

- Intervalo de 95% de Confiança para a Diferença de Médias:

$$I.C(\mu_D, 95\%) = \bar{d} \pm t_{11;0,975} \cdot \frac{s_d}{\sqrt{n}}$$

$$3,75 \pm 2,2 \cdot \frac{5,05}{\sqrt{12}} \rightarrow (0,5;7) \text{ pulsações/min}$$

Exemplo 2: Amostras pareadas

- Num programa de diminuição da poluição sonora em cidades grandes, realizou-se uma campanha educativa durante 2 meses.
- Verifique se a campanha surtiu efeito ao nível de significância de 5%.

	Pontos da Cidade											
Instante	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média	Desvio
Antes	23	44	56	34	25	67	21	23	73	58	42,4	19,9
Depois	21	30	45	35	26	50	23	22	57	46	35,5	13,1
A-D	2	14	11	-1	-1	17	-2	1	16	12	6,9	7,8

(valor-p $\approx 0,02$)

Amostras Independentes, desvios padrões iguais e desconhecidos

- $H_0 : \mu_1 = \mu_2$ ou $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$ ou $H_0 : \mu_D = 0$
- $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$ ou $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$ ou $H_1 : \mu_D \neq 0$

Diferença entre Amostras: $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ tal que:
$\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \sim N\left(\mu_1 - \mu_2, \frac{\sigma^2}{n_1} + \frac{\sigma^2}{n_2}\right)$

E a estatística teste e sua respectiva distribuição sob H_0:

$$t = \frac{(\bar{x_1} - \bar{x_2})}{\sqrt{s_c^2\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = \frac{\bar{d}}{\sqrt{s_c^2(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})}} \sim t_{n_1+n_2-2}$$

em que,

$$s_c^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1}(x_{i1} - \bar{x_1})^2 + \sum_{j=1}^{n_2}(x_{j2} - \bar{x_2})^2}{n_1 + n_2 - 2}$$
$$= \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

É uma média ponderada das variâncias amostrais.

Exemplo: Amostras Independentes

- O desempenho dos alunos de duas classes de Estatística está sendo comparado através do resultado dos dez melhores alunos de cada turma.

- A partir dos dados é possível dizer que as duas classes têm o mesmo desempenho? Utilize $\alpha = 5\%$.

	Notas											
Classe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média	Desvio
I	8,5	7,5	7	6,5	8,5	9,5	9	9	8,5	10	8,4	1,101
II	7	7,5	8,5	9,5	9	8,5	8	8,5	9,5	9,5	8,55	0,864

Exemplo: Amostras Independentes

1) $H_0 : \mu_I = \mu_{II}$ ou $H_0 : \mu_I - \mu_{II} = 0$
2) Estatística de Teste observada:

$$\begin{aligned}
\bar{x}_I =& 8,4 \\
\bar{x}_{II} =& 8,55 \\
n_I =& n_{II} = 10 \\
s_c^2 =& \frac{(9 \cdot (1,1)^2) + (9 \cdot (0,86)^2)}{18} = 0,99^2 \\
t_{18} =& \frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{s_c\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = \frac{-0,15}{0,99\sqrt{2/10}} = -0,34
\end{aligned}$$

3) Valor-p:

$$\text{valor-p} = 2 \times P(t_{18} < -0,34) = 0,74$$
$$\rightarrow 0,60 < \text{valor-p} < 0,80 \;\; \text{(usando a tabela)}$$

4) Intervalo de (95%) Confiança :

$$
\begin{aligned}
IC(\mu_1 - \mu_2, 95\%) &= -\,0,15 \ \pm t_{18;0,975}\ s_c\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \\
&= -\,0,15 \pm (2,101)(0,99)\sqrt{\frac{2}{10}} \\
&= -\,0,15 \pm (0,929)
\end{aligned}
$$

$$= (-1,08; 0,78)$$

Suposições do Teste t

1. Homocesdasticidade (mesmo desvio-padrão)
    - Como testar? Teste F ou do tipo Bartlett.
    - Qual teste utilizar sob a violação da suposição?
        - Corrigir os graus de liberdade da estatística t (teste de Welch).
        - Teste não-paramétrico: Mann-Whitney.
2. Normalidade das populações.
    - Como testar? Shapiro-Wilks, Anderson-Darling, etc.
    - Qual teste utilizar sob a violação da suposição?
        - Amostra grande, teste-t continua válido.
        - Teste não-paramétrico: Mann-Whitney.

Amostras Independentes, desvios padrões desconhecidos e diferentes

- $H_0 : \mu_1 = \mu_2$ ou $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$
- $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$ ou $H_1 : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

Diferença entre médias amostrais: $\bar{d} = \bar{x}_1 - \bar{x}_2$ tal que: $\hat{\sigma}^2_{\bar{d}} = \frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}$

E a estatística teste e sua respectiva distribuição sob H_0:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \sim t_\nu$$

Amostras Independentes, desvios padrões desconhecidos e Diferentes

- $H_0 : \mu_1 = \mu_2$ ou $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = 0$
- $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$ ou $H_a : \mu_1 - \mu_2 \neq 0$

em que o número ν de graus de liberdade é dado por:

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

E a Intervalo de Confiança para a diferença de médias ($\mu_1 \neq \mu_2$)

$$IC(\mu_D; 100(1-\alpha)\%) = \bar{d} \pm t_{1-\alpha/2;\nu} \cdot \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

Exemplo 2: Amostras Independentes

Desejamos comparar as médias de duas populações Normais.

Sabe-se que os desvios padrões populacionais são diferentes e desconhecidos.

Baseado na amostra abaixo das duas populações, o que podemos concluir a respeito da diferença de médias das populações utilizando α = 0,05?

Amostra I	7	9	3	8	11	5	9
Amostra II	2	7	5	15	9	16	8

Resultados R

```
> x1< −c(7,9,3,8,11,5,9)
> x2< −c(2,7,5,15,9,16,8)
> summary(x1)
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max.
3.000 6.000 8.000 7.429 9.000 11.000
> sd(x1)
[1] 2.699206
> summary(x2)
Min. 1st Qu. Median Mean 3rd Qu. Max.
2.000 6.000 8.000 8.857 12.000 16.000
> sd(x2)
[1] 5.080307
> help(t.test)
t.test(x, y = NULL,
alternative = c(”two.sided”, ”less”, ”greater”),
mu = 0, paired = FALSE, var.equal = FALSE,
conf.level = 0.95, ...)
```

t.test R

$>$ t.test(x1,x2)

Welch Two Sample t-test

data: x1 and x2

t = -0.657, df = 9.137, p-value = 0.5274

alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0

95 percent confidence interval:

-6.336086 3.478943

sample estimates:

mean of x mean of y

7.428571 8.857143

Exemplo 3: Amostras Independentes

Dezenove crianças com diagnóstico de AIDS foram separadas em dois grupos de acordo com a susceptibilidade à droga.
Considera-se susceptível quando o vírus HIV é inibido por concetração de AZT menor que 0,1$\mu g/L$ e resistente quando a inibição exige nível acima de 10$\mu g/L$.
A duração em meses da terapia com AZT relatada por Ogino(1993) é mostrada a seguir:

Susceptíveis (n=10)	Resistentes (n=9)
9	12
7	14
12	5
18	14
10	15
10	17
10	13
13	13
13	12
9	

Existe diferença significativa entre os dois grupos no que diz respeito ao tempo de terapia com AZT?
(Use $\alpha = 0.05$, encontre o valor-p, intervalo de confiança e sua interpretção)
valor-p$= 0,11$

Resumo dos testes para duas médias

Amostras	Estatística de teste e dist sob $H_0 : \mu_D = 0$		
Pareadas	$\bar{D} = \frac{\sum_{i=1}^{n} D_i}{n}$	$\frac{\bar{D}}{\sqrt{\frac{S_D^2}{n}}} \sim t_{n-1}$	$S_D^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (D_i - \bar{D})^2$
Ind.Var.conhec.	$\bar{D} = \bar{X} - \bar{Y}$	$\frac{\bar{D}}{\sqrt{\frac{\sigma_X^2}{n_1} + \frac{\sigma_Y^2}{n_2}}} \sim N(0, 1)$	
Ind.Var.desc.iguais	$\bar{D} = \bar{X} - \bar{Y}$	$\frac{\bar{D}}{\sqrt{S_c^2(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})}} \sim t_{n_1+n_2-2}$	$S_c^2 = \frac{(n_1-1)S_1^2+(n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2}$
Ind.Var.desc.dif.	$\bar{D} = \bar{X} - \bar{Y}$	$\frac{\bar{D}}{\sqrt{\frac{S_X^2}{n_1} + \frac{S_Y^2}{n_2}}} \sim t_\nu$	$\nu = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1-1} + \frac{\left(\frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2-1}}$

Teste NP - Mann-Whitney

- O teste de Mann-Whitney compara medianas e não médias.
- Todo teste não-paramétrico, basicamente, não tem suposições. O teste é baseado na ordenação dos dados amostrais.
- O teste de Mann-Whitney é menos eficiente que o teste-t.
- O primeiro passo de um teste não-paramétrico é ordenar todas as observações como se elas fossem de uma única amostra.

Dados do Exemplo 2: Teste Mann-Whitney

Amostra I		Amostra II	
Posto	Valor	Posto	Valor
2	3	1	2
3,5	5	3,5	5
5,5	7	5,5	7
7,5	8	7,5	8
10	9	10	9
10	9	13	15
12	11	14	16
T_1(soma)=50,5		T_2(soma)=54,5	

Exemplo: Teste Mann-Whitney

Estatística de Mann-Whitney é:

$$W = min(W_1, W_2)$$

em que,

$$W_1 = n_1 n_2 + 0,5 n_1(n_1 + 1) - T_1$$

e

$$W_2 = n_1 n_2 + 0,5 n_2(n_2 + 1) - T_2$$

Então temos que $W = min(26,5; 22,5) = 22,5$. Para encontrar o valor-p necessitamos de uma tabela especifica para este teste.

valor-p = 0,847. O valor-p do teste t foi $0,527$.

Comparação dos Colírios A e B

- Pacientes com pressão intra-ocular elevada irão participar do estudo.
- A pressão será medida após dois meses de uso do colírio.
- O objetivo é comparar a redução média dos dois colírios.

Então, queremos o seguinte:

$$\delta = \mu_A - \mu_B.$$

O interesse é então testar a hipótese:

$$H_0 : \delta = 0$$

Comparação de duas Médias

- Existem algumas formas de conduzir o estudo:
  - 50 pacientes são submetidos ao colírio A e ao colírio B (pareamento). Considera-se um período de descanso de dois meses entre a aplicação dos colírios. É indicado aleatorizar a ordem de aplicação de A e B.
  - Cem pacientes são selecionados e 50 são sorteados para receber o colírio A e os demais recebem o B.
  - Utilizar o colírio A em um olho e o B, no outro.
- Qual forma você utilizaria?

Amostras Pareada ou Independente?

1. Vantagens de Parear as Amostras
   - Controlar por possíveis fatores de confusão.
   - Menos pacientes.
   - Teste mais preciso com menos suposições.
2. Vantagens de Amostras Independentes
   - dados são obtidos mais rápido.

Quando devemos parear?

SEMPRE (que for possível).

- Caso típico: antes e depois.

Comparação de Proporções - Artigo Cirurgia vs Fisioterapia.

No artigo Labrie et al. (2013, NEJM) a principal pergunta dos pesquisadores era: existe diferença entre cirurgia e fisioterapia no tratamento de incontinência urinŕia?

	Grupo		
Melhora	Cirurgia	Fisioterapia	Total
Sim	177 (91%)	112 (64%)	289
Não	18	62	80
Total	195	174	369

Comparação de Proporções

- $H_0 : p_1 = p_2$
- $H_1 : p_1 \neq p_2$

Sob H_0:

$$\hat{p}_c = \frac{n_1\hat{p}_1 + n_2\hat{p}_2}{n_1 + n_2} = \frac{289}{369} = 0,78$$

E a estatística de Teste $(\hat{p}_1 - \hat{p}_2)$ e sua respectiva distribuição sob H_0:

$$Z = \frac{\hat{p}_1 - \hat{p}_2}{\sqrt{\hat{p}_c(1 - \hat{p}_c)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \sim N(0,1)$$

Comparação de Proporções

- $H_0 : p_1 = p_2$ ou $H_0 : p_1 - p_2 = 0$
- $H_a : p_1 \neq p_2$ ou $H_a : p_1 - p_2 \neq 0$

Estatística Teste: diferença das Proporções:

$$\hat{p}_D = \hat{p}_1 - \hat{p}_2$$

Intervalo de Confiança:

$$IC(p_1 - p_2, 100(1-\alpha)\%) : \hat{p}_D \pm Z_{\alpha/2}\sqrt{\hat{p}_c(1-\hat{p}_c)\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}$$

em que

$$\hat{p}_c = \frac{n_1\hat{p}_1 + n_2\hat{p}_2}{n_1 + n_2}$$

Artigo et al. 2013: Cirurgia vs Fisioterapia

Melhora	Grupo	
Sim	177 (91%)	112 (64%)
Não	18	62
Total	195	174

- $H_0 : p_{cir} = p_{fio}$ vs $H_1 : p_{cir} \neq p_{fio}$
- Estatística Teste

$$\hat{p}_D = \frac{177}{195} - \frac{112}{174} = 0,26$$

$$Z = \frac{0,91 - 0,64}{\sqrt{0,78(1-0,78)\left(\frac{1}{195} + \frac{1}{174}\right)}} = 6,14$$

- valor-p = $2P(z > 6,14) < 0,001$.
- Intervalo de 95% de Confiança para a diferença de proporções: $0,264 \pm 1,96 \times 0,043 \rightarrow$ (0,18; 0,35).

Teste alternativo: Teste Qui-quadrado

- Sob a hipótese H_0 de homogeneidade (iguldade de proporções) quanto ESPERAMOS para cada casela?
- Valor esperado para a casela (1,1): $x/289 = 195/369$!!!
- Ou seja, produto de marginais dividido pelo total.
- Tabela da Frequências Esperadas

	Grupo	
Melhora	Cirurgia	Fisioterapia
Sim	152,7	136,3
Não	42,3	37,7

- Estatística qui-quadrado: compara valores observados e esperados.

Teste Qui-quadrado

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

- Sob H_0, a frequência esperada é:

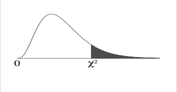
$$e_{ij} = \frac{\text{(total da linha i)}x\text{(total da coluna j)}}{\text{(total geral)}}$$

- A estatística de teste é:

$$X^2 = \sum_{i=1}^{2}\sum_{j=1}^{2}\frac{(o_{ij}-e_{ij})^2}{e_{ij}} \sim \chi^2_{1\text{gl}}$$

- Validade: $e_{ij} \geq 5$
- Vantagem do qui-quadrado: vale para qualquer desenho amostral.

Chi-Square Distribution Table



The shaded area is equal to α for $\chi^2 = \chi^2_\alpha$.

df	$\chi^2_{.995}$	$\chi^2_{.990}$	$\chi^2_{.975}$	$\chi^2_{.950}$	$\chi^2_{.900}$	$\chi^2_{.100}$	$\chi^2_{.050}$	$\chi^2_{.025}$	$\chi^2_{.010}$	$\chi^2_{.005}$
1	0.000	0.000	0.001	0.004	0.016	2.706	3.841	5.024	6.635	7.879
2	0.010	0.020	0.051	0.103	0.211	4.605	5.991	7.378	9.210	10.597
3	0.072	0.115	0.216	0.352	0.584	6.251	7.815	9.348	11.345	12.838
4	0.207	0.297	0.484	0.711	1.064	7.779	9.488	11.143	13.277	14.860
5	0.412	0.554	0.831	1.145	1.610	9.236	11.070	12.833	15.086	16.750
6	0.676	0.872	1.237	1.635	2.204	10.645	12.592	14.449	16.812	18.548
7	0.989	1.239	1.690	2.167	2.833	12.017	14.067	16.013	18.475	20.278
8	1.344	1.646	2.180	2.733	3.490	13.362	15.507	17.535	20.090	21.955
9	1.735	2.088	2.700	3.325	4.168	14.684	16.919	19.023	21.666	23.589
10	2.156	2.558	3.247	3.940	4.865	15.987	18.307	20.483	23.209	25.188
11	2.603	3.053	3.816	4.575	5.578	17.275	19.675	21.920	24.725	26.757
12	3.074	3.571	4.404	5.226	6.304	18.549	21.026	23.337	26.217	28.300
13	3.565	4.107	5.009	5.892	7.042	19.812	22.362	24.736	27.688	29.819
14	4.075	4.660	5.629	6.571	7.790	21.064	23.685	26.119	29.141	31.319
15	4.601	5.229	6.262	7.261	8.547	22.307	24.996	27.488	30.578	32.801
16	5.142	5.812	6.908	7.962	9.312	23.542	26.296	28.845	32.000	34.267
17	5.697	6.408	7.564	8.672	10.085	24.769	27.587	30.191	33.409	35.718
18	6.265	7.015	8.231	9.390	10.865	25.989	28.869	31.526	34.805	37.156
19	6.844	7.633	8.907	10.117	11.651	27.204	30.144	32.852	36.191	38.582
20	7.434	8.260	9.591	10.851	12.443	28.412	31.410	34.170	37.566	39.997
21	8.034	8.897	10.283	11.591	13.240	29.615	32.671	35.479	38.932	41.401
22	8.643	9.542	10.982	12.338	14.041	30.813	33.924	36.781	40.289	42.796
23	9.260	10.196	11.689	13.091	14.848	32.007	35.172	38.076	41.638	44.181
24	9.886	10.856	12.401	13.848	15.659	33.196	36.415	39.364	42.980	45.559
25	10.520	11.524	13.120	14.611	16.473	34.382	37.652	40.646	44.314	46.928
26	11.160	12.198	13.844	15.379	17.292	35.563	38.885	41.923	45.642	48.290
27	11.808	12.879	14.573	16.151	18.114	36.741	40.113	43.195	46.963	49.645
28	12.461	13.565	15.308	16.928	18.939	37.916	41.337	44.461	48.278	50.993
29	13.121	14.256	16.047	17.708	19.768	39.087	42.557	45.722	49.588	52.336
30	13.787	14.953	16.791	18.493	20.599	40.256	43.773	46.979	50.892	53.672
40	20.707	22.164	24.433	26.509	29.051	51.805	55.758	59.342	63.691	66.766
50	27.991	29.707	32.357	34.764	37.689	63.167	67.505	71.420	76.154	79.490
60	35.534	37.485	40.482	43.188	46.459	74.397	79.082	83.298	88.379	91.952
70	43.275	45.442	48.758	51.739	55.329	85.527	90.531	95.023	100.425	104.215
80	51.172	53.540	57.153	60.391	64.278	96.578	101.879	106.629	112.329	116.321
90	59.196	61.754	65.647	69.126	73.291	107.565	113.145	118.136	124.116	128.299
100	67.328	70.065	74.222	77.929	82.358	118.498	124.342	129.561	135.807	140.169

Teste Qui-quadrado

- $X^2 = \frac{(177-152{,}7)^2}{152{,}7} + \frac{(112-136{,}3)^2}{136{,}2} + \frac{(18-42{,}3)^2}{42{,}3} + \frac{(62-37{,}7)^2}{37{,}7} = 37,75$
- Valor-p $< 0{,}005$
- $>$ dados$< -$matrix(c(177,18,112,62),nc=2)
  $>$ chisq.test(dados,correct=F)
  Pearson's Chi-squared test
  X-squared = 37.7465, df = 1, p-value = 8.056e-10

Outro 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.

Os dados centrais do trabalho estão na Tabela a seguir:

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

Existe evidência da eficácia de AZT?

Teste Qui-quadrado

1. Hipóteses a serem testadas:

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

    - $H_0 : p_p = p_{azt}$ vs $H_1 : p_p \neq p_{azt}$

2. Exemplo: Teste de igualdade de proporções:

    - AZT: uma morte em 145 casos;
    - Placebo: 16 mortes em 137 casos

Sob a hipótese de independência quanto ESPERAMOS para cada casela?

- $x/145 = 17/282$!!!
- Ou seja, produto de marginais dividido pelo total.
- Tabela da Frequências Esperadas

	Situação	
Grupo	Vivo	Morto
AZT	136,26	8,74
Placebo	128,74	8,26

- $Q^2 = \frac{(144-136{,}26)^2}{136{,}26} + \frac{(1-8{,}74)^2}{8{,}74} + \frac{(121-128{,}74)^2}{128{,}74} + \frac{(16-8{,}26)^2}{8{,}26}$
- Valor-p $< 0{,}005$
- $(16/137) - (1/145) \pm 1,96\sqrt{(17/282)(1-(17/282))((1/145)+(1/137))}$
  $\Longrightarrow 0,1 \pm 1,960,02 \Longrightarrow (0,05; 0,17)$

Teste Qui-quadrado

1. Validade do Teste Qui-quadrado:

   Todas as **frequências esperadas** devem ser maiores que 5.

2. Teste Alternativo: Exato de Fisher.

Dados Pareados

Pareamento é frequentemente utilizado quando deseja-se evitar possíveis vícios nos resultados.

Observações pareadas são correlacionadas e, portanto, devem receber tratamento diferenciado.

Duas situações:

1. Mudança (antes e depois) ou pareamento, propriamente dito.
2. Concordância entre observadores.

Caso 1: Exemplos

- Efeito de propaganda eleitoral (antes e depois) para um candidato A.
- Efeito de um filme educativo sobre aborto na opinião (antes e depois) das pessoas.
- Resposta dicotômica (diabete: sim e não) com pareamento por idade e sexo entre fumantes e não fumantes.

Caso 1: Eleitores do candidato A

Efeito de propaganda eleitoral para o candidato A.
Duas pesquisas eleitorais foram realizadas em um período de um mês com os mesmos eleitores para avaliar o efeito da propaganda eleitoral para o candidato A.

	Segunda Pesquisa		
Primeira Pesquisa	A	$\bar{A}$	Totais
A	380	70	450
$\bar{A}$	150	400	550
Totais	530	470	1000

A proporção de eleitores do candidato A se alterou?
Primeira pesquisa: $\widehat{p}_1 = \frac{450}{1000}$
Segunda pesquisa: $\widehat{p}_2 = \frac{530}{1000}$

Teste de McNemar

$$H_0 : p_1 = p_2$$
$$H_1 : p1 \neq p_2$$

Sob H_0: As caselas discordantes devem ser iguais

$$\chi^2_M = \frac{(o_{12} - \hat{e}_{12})^2}{\hat{e}_{12}} + \frac{(o_{21} - \hat{e}_{21})^2}{\hat{e}_{21}}, \text{ em que } \hat{e}_{12} = \hat{e}_{21} = \frac{o_{12} + o_{21}}{2}$$

$$\chi^2_M = \frac{\left(o_{12} - \frac{o_{12}+o_{21}}{2}\right)^2}{\frac{o_{12}+o_{21}}{2}} + \frac{\left(o_{21} - \frac{o_{12}+o_{21}}{2}\right)^2}{\frac{n_{12}+n_{21}}{2}}$$

$$\chi^2_M = \frac{(o_{12} - o_{21})^2}{o_{12} + o_{21}} \sim \chi^2_1 \text{ (sob } H_0\text{)}$$

Exemplo

$$\chi^2_M = \frac{(150 - 70)^2}{150 + 70} = \frac{6400}{220} = 29,1$$

$$\text{valor-p} = 6,9 \cdot 10^{-8}$$

Caso 2: Kappa - Concordância entre observadores

Na presença de erro de medida, observadores analisando o mesmo exame podem obter classificações diferentes.
Exemplo: Dois patologistas analisam biópsias de 149 mulheres com o objetivo de classifica-las com relação a presença ou não de câncer.

	Patologista 1		
Patologista 2	-	+	
-	71	6	77
+	13	59	72
	84	65	149

Qual é a força de concordância entre os patologistas?

Soluções Extremas

- Caso 01 - Perfeita

Patologista 2	Patologista 1 -	+	
-		0	
+	0		

- Caso 02 - Nula

Patologista 2	Patologista 1 -	+	
-	$\frac{n}{4}$	$\frac{n}{4}$	
+	$\frac{n}{4}$	$\frac{n}{4}$	
			n

Kappa (Colen(1960)): Coeficiente de Concordância k

$$k = \frac{\pi_0 - \pi_e}{1 - \pi_e} \text{ ,em que } \pi_0 = (o_{11} + o_{22}/n \text{ e } \pi_e = (n_{1-}n_{2-} + n_{1+}n_{2+})/n^2$$

O Kappa varia de 0 (tabela nula) a 1 (tabela perfeita).

Para o exemplo dos patologistas:

$$\begin{aligned} \hat{k} &= \frac{\frac{71+59}{149} - \frac{(77 \cdot 84)(72 \cdot 65)}{149^2}}{1 - \frac{(77 \cdot 84)(72 \cdot 65)}{149^2}} \\ &= 0,74 \end{aligned}$$

Caso 2: Desfecho: numérico. Variabilidade entre Observadores

- No caso anterior, o desfecho era dicotômico. Usamos o coeficiente kappa para medir a concordância entre observadores.
- Para desfecho numérico necessitamos de outra medida de concordância. Desfecho: numérico: a variabilidade total dos dados é composta de dois componentes: intra-observador e extra-observador.
- A variabilidade intra-observadores deve ser bem menor que a extra-observadores. O coeficiente de correlação intra-classe mede a fração dessa variabilidade.
- O gráfico de Bland-Altman é útil para descrever esta variabilidade.
- Incluir um exemplo: Heart (2016): Effect of remote ischemic conditioning on infarct size..... RCT com 93 pacientes.