

Princípios de Bioestatística

Inferência e Intervalo de Confiança

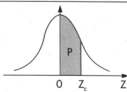
Enrico A. Colosimo/UFMG

<http://www.est.ufmg.br/~enricoc/>

Depto. Estatística - ICEX - UFMG

Tabela Normal Padrão

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

Inferência Estatística

- 1 Observe que supomos conhecidos:
 - probabilidade de nascer um menino (0,5);
 - média e desvio-padrão do teor de gordura fecal;
 - média e desvio-padrão da pressão diastólica, etc.
- 2 No mundo real, usualmente, estas quantidades não são conhecidas.
- 3 Na verdade, o nosso objetivo, é exatamente buscar informações sobre estas quantidades a partir de uma amostra da população.
- 4 Lembre: (primeiras aulas)
 - comparar cirurgia e fisioterapia para pacientes com incontinência urinária.
 - prevalência de uma certa patologia em uma cidade.
 - preferência do eleitorado por um candidato X, etc.

- 1 Utilizar Método Estatístico + Amostra para responder à pergunta de interesse.
- 2 Inferência Estatística consiste, essencialmente, em:
 - Estimativa pontual e intervalar (intervalo de confiança).
 - Teste de hipóteses.
 - Previsão.

Resultados Fundamentais

- 1 Distribuição da Média Amostral: \bar{X} .
- 2 Teorema Central do Limite.
- 3 Distribuição t Student.
- 4 Distribuição qui-quadrado.

Resultado Fundamental 1: Distribuição de \bar{X}

Suponha uma amostra aleatória de tamanho n retirada de uma **população normal** com média μ e desvio padrão σ . Então

$$\bar{X} \sim N(\mu, \sigma/\sqrt{n})$$

ou

$$\frac{\bar{X} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} \sim Z \sim N(0, 1).$$

Resultado Fundamental 2: Teorema Central do Limite

Suponha uma amostra aleatória de tamanho n retirada de uma **população qualquer** com média μ e desvio padrão σ . A média amostral \bar{X} tem a seguinte distribuição:

$$\frac{\bar{X} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} \rightarrow Z$$

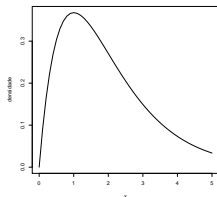
quando $n \rightarrow \infty$ e com $Z \sim N(0, 1)$.

Teorema Central do Limite

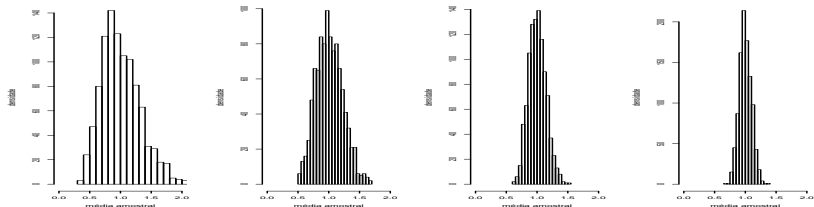
- Em palavras, o teorema garante que para amostras grandes, a distribuição da média amostral, devidamente padronizada, se comporta aproximadamente como um modelo Normal com média igual a 0 e desvio-padrão igual a 1.
- Pelo teorema temos que, quanto maior o tamanho da amostra, melhor é a aproximação.
- Estudos envolvendo simulações, mostram que, em muitos casos, amostras de tamanho em torno de 60 fornecem aproximações bastante boas para aplicações práticas.

Exemplo: Simulação

- População original: Dist. Exponencial com média 1.



- Retirando amostras desta população ($n = 10, 20, 50, 100$)



Exemplo

- Suponha que para crianças nascidas com peso abaixo de 750g, o nível de bilirrubina sérico tem distribuição Normal com média $8,5 \text{ mg/dl}$ e desvio padrão $3,5 \text{ mg/dl}$.
- Calcule a probabilidade que a média amostra \bar{X} , em uma amostra de 16 crianças:
 - Ser menor que 8 mg/dl.
 - Ser maior que 8,2 mg/dl.

Ser menor que 8 mg/dl

Temos que:

- $\bar{X} \sim N(\mu = 8,5; \sigma = 3,5/4)$
- $8 - 8,5 = -0,5$
- $3,5/4 = 0,875$
- $-0,5 / 0,875 = -0,57$

Então,

- $Pr(\bar{X} < 8) = Pr(Z < -0,57) = Pr(Z > 0,57) = 0,5 - 0,2157 = 0,28$

Seja maior que 8,2 mg/dl

Temos que:

- $8,2 - 8,5 = -0,3$
- $3,5/4 = 0,875$
- $-0,3 / 0,875 = -0,34$

Então,

- $Pr(\bar{X} > 8,2) = Pr(Z > -0,34) =$
 $P(0 < Z < 0,34) + 0,5 = 0,6330$

E se a distribuição de bilirrubina não tivesse distribuição normal?

Intervalo de Confiança para a Média μ

- Em uma certa população sabemos que a pressão diastólica de seus habitantes tem uma distribuição normal com média desconhecida μ e desvio-padrão $\sigma = 10,2$ mmHg.
- Forneça uma estimativa pontual e intervalar (95% de confiança) para μ baseado em uma amostra de tamanho 100 em que foi obtido $\bar{x} = 82,4$ mmHg.
- Estimativa pontual: $\hat{\mu} = 82,4$ mmHg.
- Estimativa intervalar:
[$\bar{x} - 1,96 \times \sigma/10$; $\bar{x} + 1,96 \times \sigma/10$]
[82,4 - 1,96 × 1,02 ; 82,4 + 1,96 × 1,02]
[80,4 ; 84,4] mmHg

Intervalo de Confiança para a Média μ

- 1 Como estimar μ se a distribuição não for Normal?

Resposta: $n = 100$ deve ser suficientemente grande para \bar{X} ter uma distribuição aproximadamente normal pelo Teorema Central do Limite. Desta forma, os resultados anteriores continuam aproximadamente válidos.

- 2 Como estimar μ se o desvio-padrão σ for desconhecido e o tamanho da amostra n não for suficientemente grande para usarmos o TCL?

Resultado Fundamental 3: Distribuição T- Student

- Estimamos a média amostral \bar{x} e o desvio-padrão amostral s ;
- E substituímos σ por s e a distribuição normal pela distribuição t-Student com $n - 1$ graus de liberdade.

- Ou seja,

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s/\sqrt{n}} \sim t_{n-1}$$

- A distribuição t inclui uma incerteza extra na análise estatística, ao estimarmos σ por s .

Distribuição Normal versus t

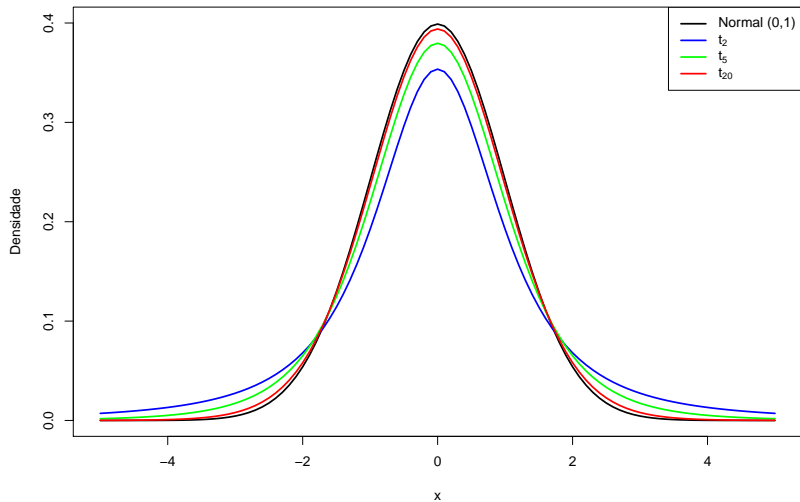


Tabela T- Student

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



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.

Intervalo de Confiança para a Média μ com σ desconhecido.

O crescimento de bebês durante o primeiro mês de vida pode ser modelado pela distribuição Normal.

Uma amostra de 10 recém nascidos na região foram sorteados e sua altura acompanhada, fornecendo as seguintes medidas de crescimento em centímetros: 5,03 ; 5,02 ; 4,95 ; 4,96 ; 5,01 ; 4,97 ; 4,9 ; 4,91 ; 4,9 ; 4,93 ($\bar{x} = 4,96$; $s = 0,049$)

Forneça uma estimativa pontual e intervalar (95% de confiança) para μ

Intervalo de Confiança para a Média μ com σ desconhecido.

- Estimativa pontual: 4,96 cm.

- Estimativa intervalar:

$$[\bar{x} - t_{9;0,975} \times s/\sqrt{10} ; \bar{x} + t_{9;0,975} \times s/\sqrt{10}]$$

$$[4,96 - 2,26 \times 0,049/3,16 ; 4,96 + 2,26 \times 0,049/3,16]$$

$$[4,96 - 2,26 \times 0,015 ; 4,96 + 2,26 \times 0,015]$$

$$[4,96 - 0,035 ; 4,96 + 0,035]$$

$$[4,92 ; 4,99] \text{ cm.}$$

Aumentamos o comprimento do Intervalo de Confiança ao usarmos a t (2,26) no lugar da normal (1,96).

Exemplo

Um estudo transversal e observacional foi conduzido em uma certa população para avaliar a pressão de seus habitantes.

- Distribuição dos valores amostrais
 - Gênero (feminino): 48%.
 - Idade: $53 \pm 4,2$ anos.
 - Bilirrubina: (0,4 a 1,1) mg/dL (primeiro e terceiro quartis).
- Resultados: Um intervalo de 95% de confiança para a média população de pressão foram os seguintes:
 - PAD: 84 (IC 95% 78; 90) mmHg;
 - PAS: 125 (IC 95% 120; 130) mmHg;

Qual é o efeito em aumentarmos o tamanho da amostra nos resultados acima?

Intervalo de Confiança para uma Proporção

Ao invés de uma média podemos estar interessado em estimar uma proporção. Ou seja, o desfecho é binário ao invés de numérico.

- Neste caso, não temos uma separação entre as duas quantidades básicas: média (proporção amostral) e desvio padrão.
- Na verdade o desvio padrão é estimado a partir da proporção amostral. Ou seja,

- proporção amostral = $\hat{p} = \frac{\text{número de casos}}{\text{tamanho da amostra}}$

- erro padrão amostral = $\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})/n}$

- Intervalo de Confiança:

$$IC(p, 95\%) : \hat{p} \pm 1,96\sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})/n}$$

Comparação de Proporções - Artigo Cirurgia vs Fisioterapia.

No artigo Labrie et al. (2013, NEJM) a principal pergunta dos pesquisadores a melhora nos grupos: cirurgia e fisioterapia no tratamento de incontinência urinária.

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

Intervalo de 95% de confiança para a proporção de melhora no grupo fisioterapia:

$$0,64 \pm 1,96 \times \sqrt{(0,64 \times 0,36)/174} \Rightarrow (0,57; 0,71)$$

Intervalo de Confiança para uma quantidade desconhecida θ

Em resumo.....

- θ pode ser qualquer quantidade desconhecida, por exemplo: prevalência, valor numérico, risco relativo, etc.
- De uma forma geral, o Intervalo de 95% Confiança para θ é calculado como:

- Desfecho numérico:

$$\hat{\theta} \pm t_{n-1;0,975} \times \widehat{EP}(\hat{\theta})$$

- Outros desfechos:

$$\hat{\theta} \pm 1,96 \times \widehat{EP}(\hat{\theta})$$

- Cabe aos estatísticos encontrar $\widehat{EP}(\hat{\theta})$. Este valor diminui com o aumento do tamanho da amostra.
- Interpretação por repetição.

ORIGINAL CONTRIBUTION

Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States

Josef Coresh, MD, PhD

Elizabeth Selvin, PhD, MPH

Lesley A. Stevens, MD, MS

Jane Manzi, PhD

John W. Kusek, PhD

Paul Eggers, PhD

Frederick Van Lente, PhD

Andrew S. Levey, MD

CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) is now recognized as a common condition that elevates the risk of cardiovascular disease as well as kidney failure and other complications.^{1,2} The number of patients with kidney failure treated by dialysis and transplantation (the end stage of CKD) has increased dramatically in the United States from 209 000 in 1991 to 472 000 in 2004.³ The age-, sex-, and race-adjusted incidence of end-stage renal disease increased by 43% during the decade following 1991.⁴ Estimation of the prevalence of earlier stages of CKD in the US population and ascertainment of trends over time is central to disease management and prevention planning, particularly given the increase in the prevalence of obesity, diabetes,^{5,6} and hypertension,^{5,8} the leading risk factors for CKD.⁹

Earlier stages of CKD are defined based on the combination of kidney damage (most often quantified using albuminuria) and decreased kidney function (quantified as glomerular filtration rate [GFR] estimated from the serum creatinine concentration).² The National Health and Nutrition Examination

Context The prevalence and incidence of kidney failure treated by dialysis and transplantation in the United States have increased from 1988 to 2004. Whether there have been changes in the prevalence of earlier stages of chronic kidney disease (CKD) during this period is uncertain.

Objective To update the estimated prevalence of CKD in the United States.

Design, Setting, and Participants Cross-sectional analysis of the most recent National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES 1988-1994 and NHANES 1999-2004), a nationally representative sample of noninstitutionalized adults aged 20 years or older in 1988-1994 (n = 15 488) and 1999-2004 (n = 13 233).

Main Outcome Measures Chronic kidney disease prevalence was determined based on persistent albuminuria and decreased estimated glomerular filtration rate (GFR). Persistence of microalbuminuria (>30 mg/g) was estimated from repeat visit data in NHANES 1988-1994. The GFR was estimated using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease Study equation reexpressed to standard serum creatinine.

Results The prevalence of both albuminuria and decreased GFR increased from 1988-1994 to 1999-2004. The prevalence of CKD stages 1 to 4 increased from 10.0% (95% confidence interval [CI], 9.2%-10.9%) in 1988-1994 to 13.1% (95% CI, 12.0%-14.1%) in 1999-2004 with a prevalence ratio of 1.3 (95% CI, 1.2-1.4). The prevalence estimates of CKD stages in 1988-1994 and 1999-2004, respectively, were 1.7% (95% CI, 1.3%-2.2%) and 1.8% (95% CI, 1.4%-2.3%) for stage 1; 2.7% (95% CI, 2.2%-3.2%) and 3.2% (95% CI, 2.6%-3.9%) for stage 2; 5.4% (95% CI, 4.9%-6.0%) and 7.7% (95% CI, 7.0%-8.4%) for stage 3; and 0.21% (95% CI, 0.15%-0.27%) and 0.35% (0.25%-0.45%) for stage 4. A higher prevalence of diagnosed diabetes and hypertension and higher body mass index explained the entire increase in prevalence of albuminuria but only part of the increase in the prevalence of decreased GFR. Estimation of GFR from serum creatinine has limited precision and a change in mean serum creatinine accounted for some of the increased prevalence of CKD.

Conclusions The prevalence of CKD in the United States in 1999-2004 is higher than it was in 1988-1994. This increase is partly explained by the increasing prevalence of diabetes and hypertension and raises concerns about future increased incidence of kidney failure and other complications of CKD.

JAMA. 2007;298(17):2038-2047

www.jama.com

ation Surveys (NHANES) have provided a rigorous basis for estimating CKD prevalence. These large nationally representative surveys conducted by the National Center of Health Statistics (NCHS) include a laboratory assessment of albuminuria and serum creatinine allowing for identification and staging of CKD regardless of the participant or their physician's awareness

Author Affiliations: Department of Epidemiology, Bloomberg School of Public Health, and Welch Center for Prevention, Epidemiology, and Clinical Research, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland (Dr Coresh, Selvin, and Manzi); Division of Nephrology, Tufts-New England Medical Center, Boston, Massachusetts (Dr Stevens and Levey); National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, Maryland (Dr Kusek and Eggers); and Department of Clinical Pathology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio (Dr Van Lente).
Corresponding Author: Josef Coresh, MD, PhD, Johns Hopkins University, 725A E. Monument, Ste 2-600, Baltimore, MD 21287 (coresh@jhmi.edu).