Estatística aplicada a ensaios clínicos

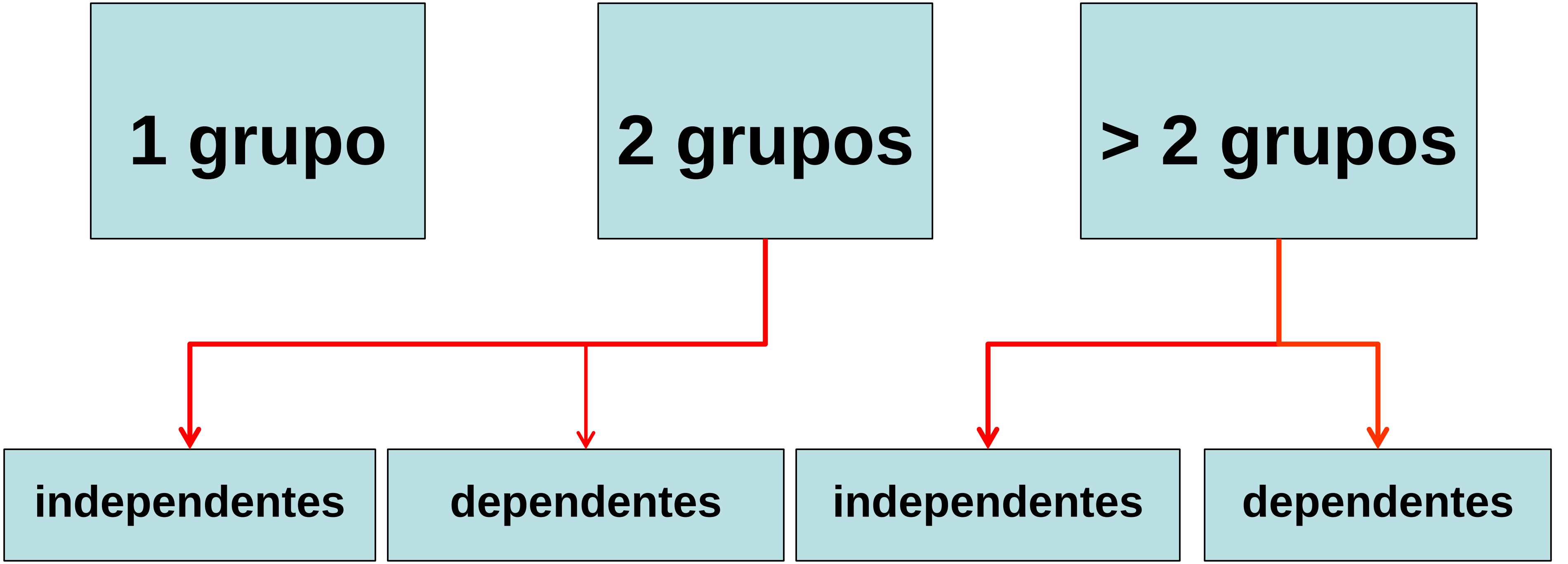
Luís Vicente Garcia
Disciplina de Anestesiologia

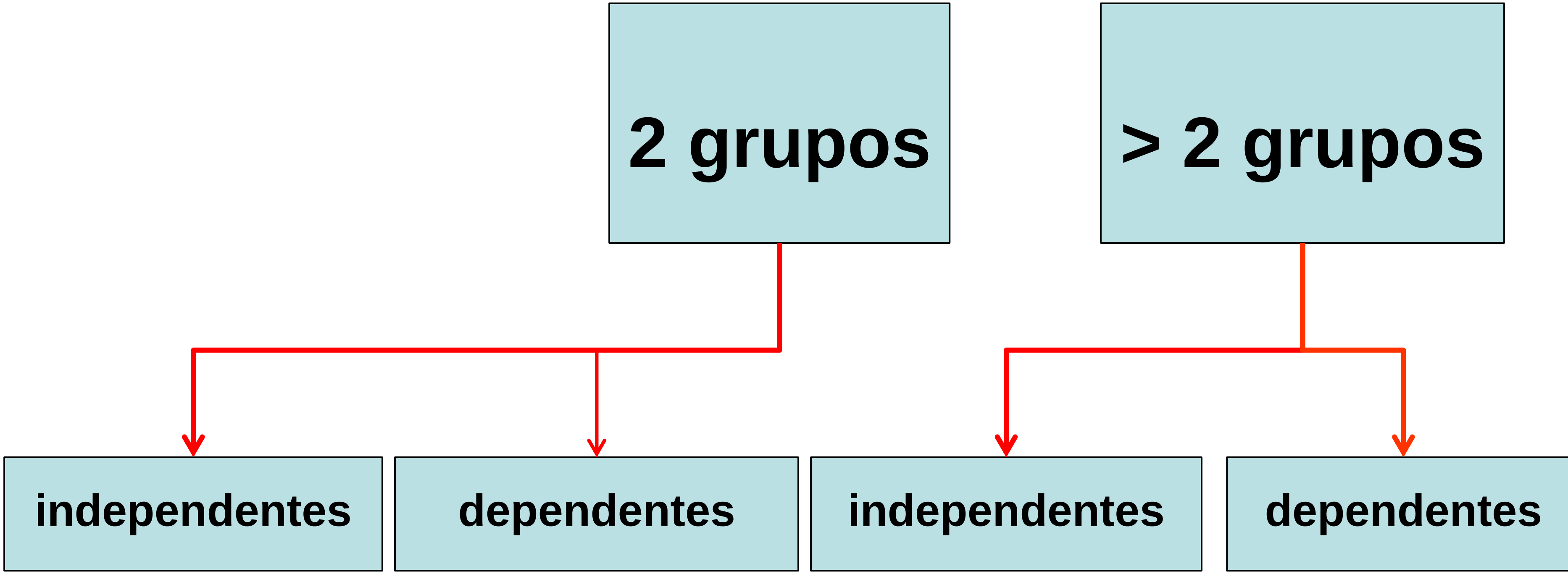
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

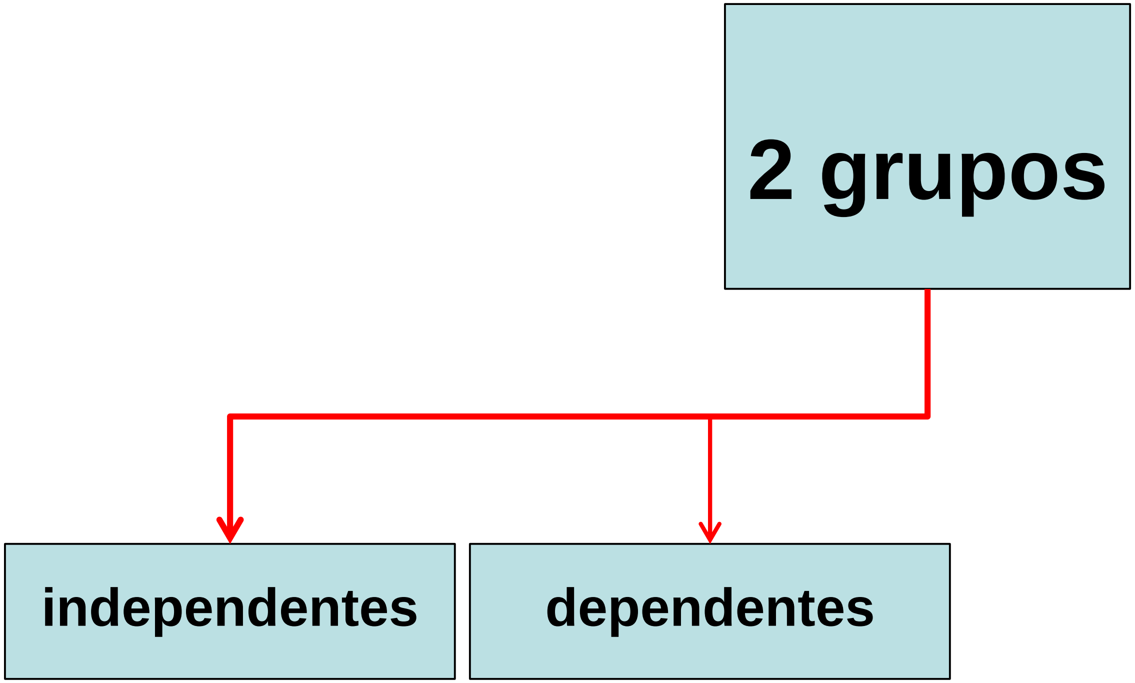
Aula 16

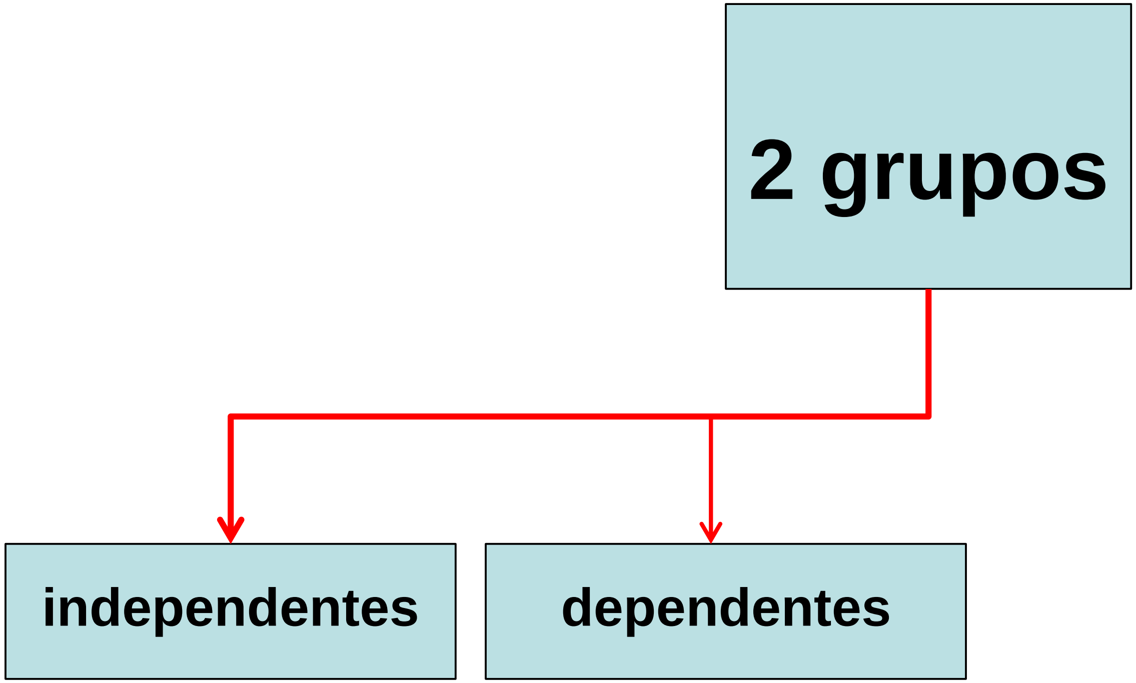
Luís Vicente Garcia
lvgarcia@fmrp.usp.br

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo


1 grupo
2 grupos
> 2 grupos
independentes
dependentes
independentes
dependentes


2 grupos
> 2 grupos
independentes
dependentes
independentes
dependentes

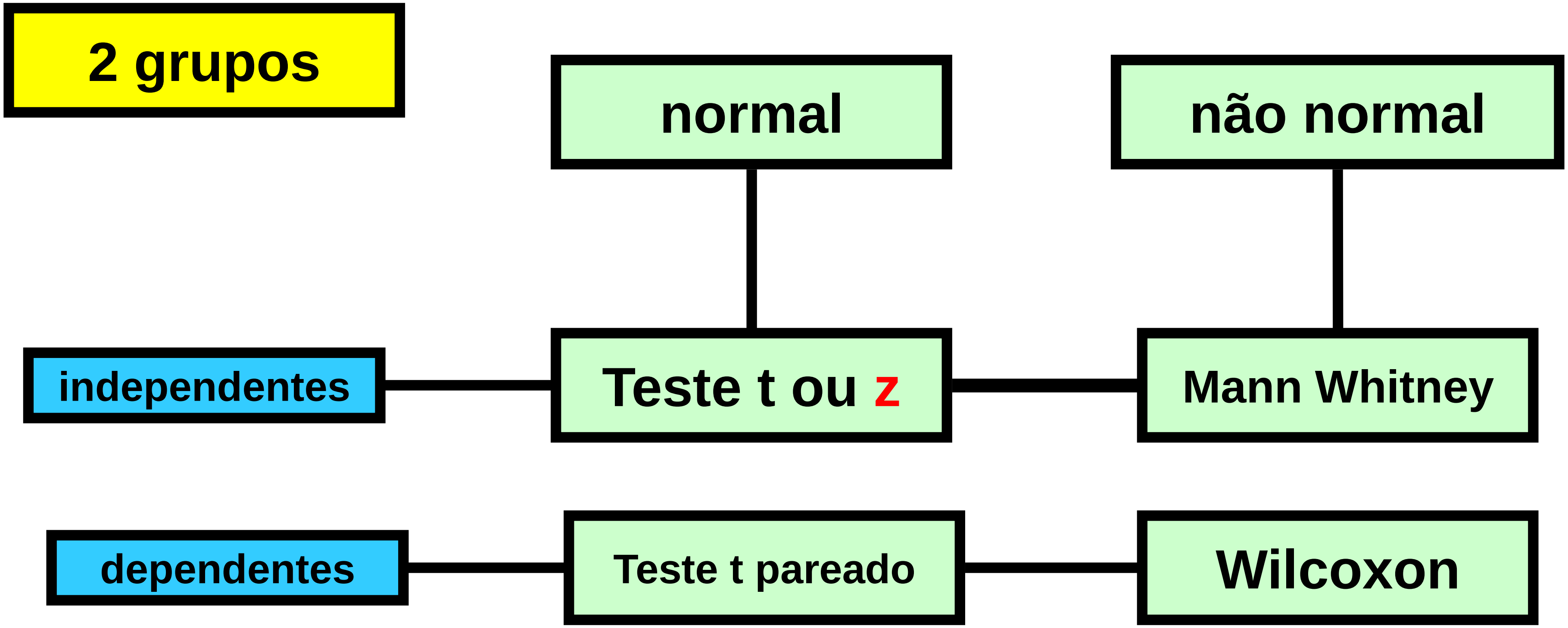

2 grupos
independentes
dependentes



amostras pequenas?

amostras independentes?

distribuição conhecida?

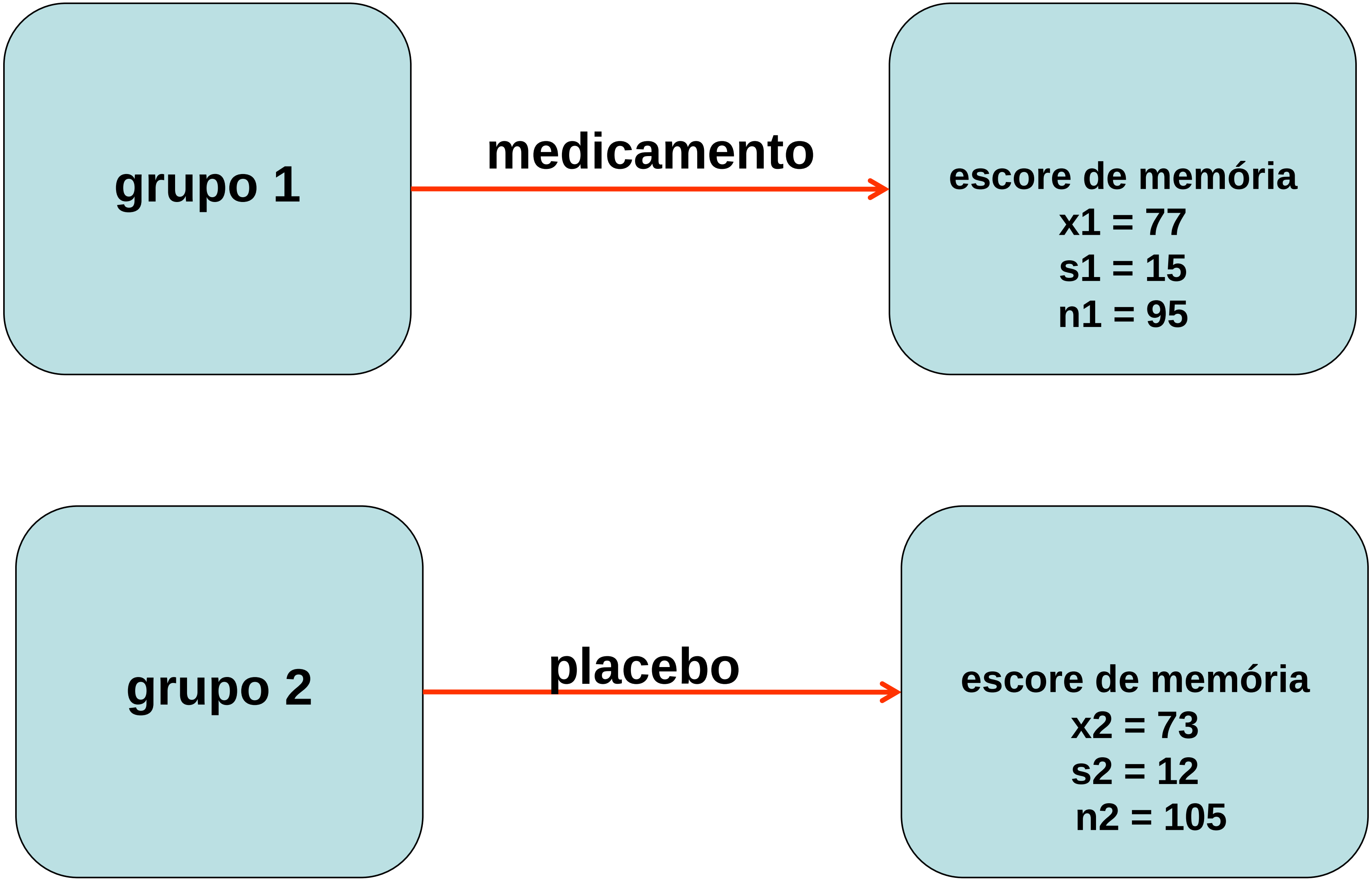

2 grupos
normal
não normal
independentes
Teste t ou z
Mann Whitney
dependentes
Teste t pareado
Wilcoxon

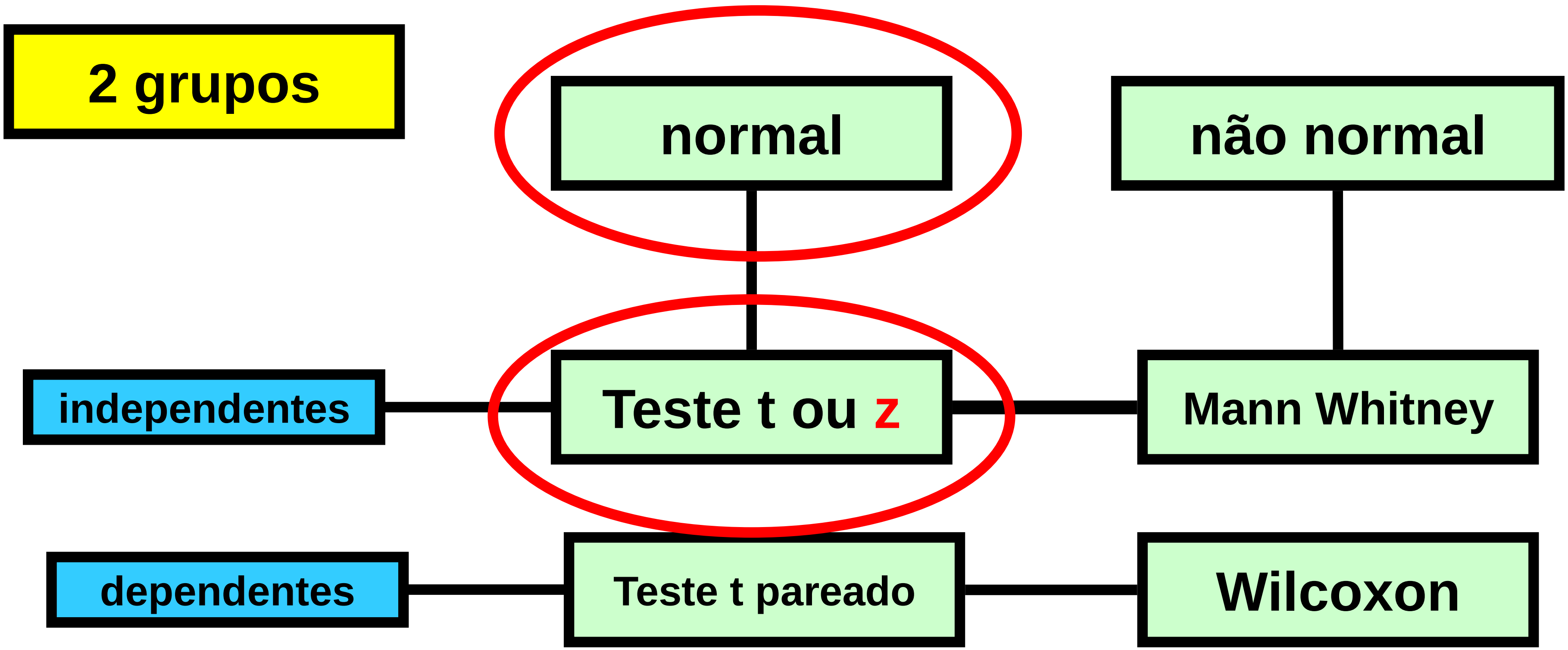
Para testar o efeito de um medicamento fitoterápico sobre a memória, você seleciona aleatoriamente uma amostra de 95 pessoas, as quais receberão o tratamento, e uma amostra de 105 pessoas que tomarão um placebo. Um mês depois, ambos os grupos submetem-se a um teste. A nota média do grupo experimental é de 77, com um desvio padrão de 15. No grupo de controle, a média é 73 e o desvio padrão, 12. Teste a alegação de que o tratamento melhora a memória

alfa = 0,01

Para testar o efeito de um medicamento fitoterápico sobre a memória, você seleciona aleatoriamente uma amostra de 95 pessoas, as quais receberão o tratamento, e uma amostra de 105 pessoas que tomarão um placebo. Um mês depois, ambos os grupos submetem-se a um teste. A nota média do grupo experimental é de 77, com um desvio padrão de 15. No grupo de controle, a média é 73 e o desvio padrão, 12. Teste a alegação de que o tratamento melhora a memória

alfa = 0,01


grupo 1
medicamento
escore de memória
x1 = 77
s1 = 15
n1 = 95
grupo 2
placebo
escore de memória
x2 = 73
s2 = 12
n2 = 105


2 grupos
normal
não normal
independentes
Teste t ou z
Mann Whitney
dependentes
Teste t pareado
Wilcoxon

Teste de Hipótese

H_0 : Não há diferença entre os parâmetros das duas amostras

H1 : Há diferença entre os parâmetros das duas amostras

$$H_0: \mu_1 \leq \mu_2$$

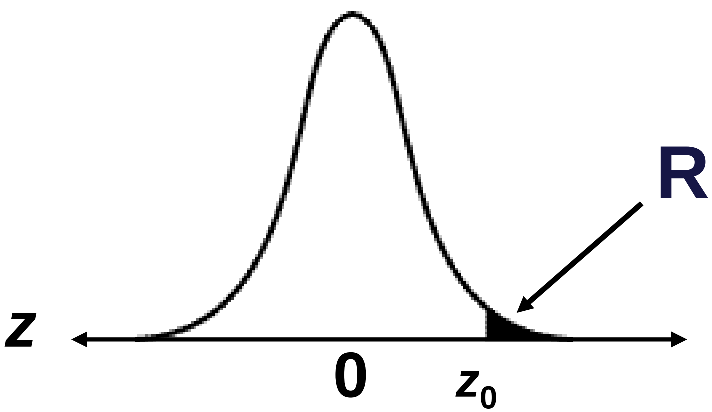
$$H_a: \mu_1 > \mu_2$$ (alegação)

nível de significância.

$\alpha = 0{,}01$

distribuição amostral.

A distribuição da estatística amostral é normal, já que as duas amostras são grandes.



Região de rejeição

2,57 ← Valor crítico z_0

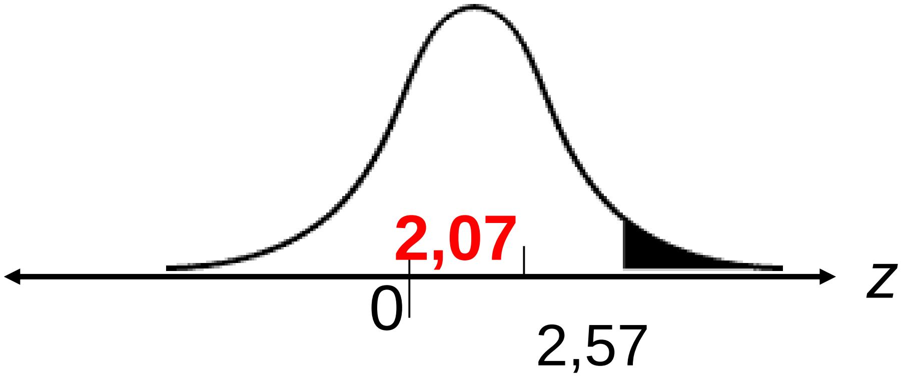
estatística teste.

Se as duas amostras são grandes, você pode usar s_1 e s_2 no lugar de σ1 e σ2

$$z = \frac{(x_1 - x_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sigma_{x_1 - x_2}}$$

$$z = \frac{4 - 0}{1{,}933} = 2{,}07$$

$$\sqrt{\frac{15^2}{95} + \frac{12^2}{105}} = \sqrt{3{,}74} = 1{,}933$$



z = 2,07 não cai na região de rejeição da hipótese nula
p = 0,019 ou p > 0,01

Não há evidência suficiente para aceitar a alegação de que o tratamento aumente a memória.

critério de decisão baseado em p

se $p \leq \alpha$ → rejeitar H0

se $p > \alpha$ → não é possível rejeitar H0

Não há evidência suficiente para aceitar a alegação de que o tratamento fitoterápico aumenta a memória.

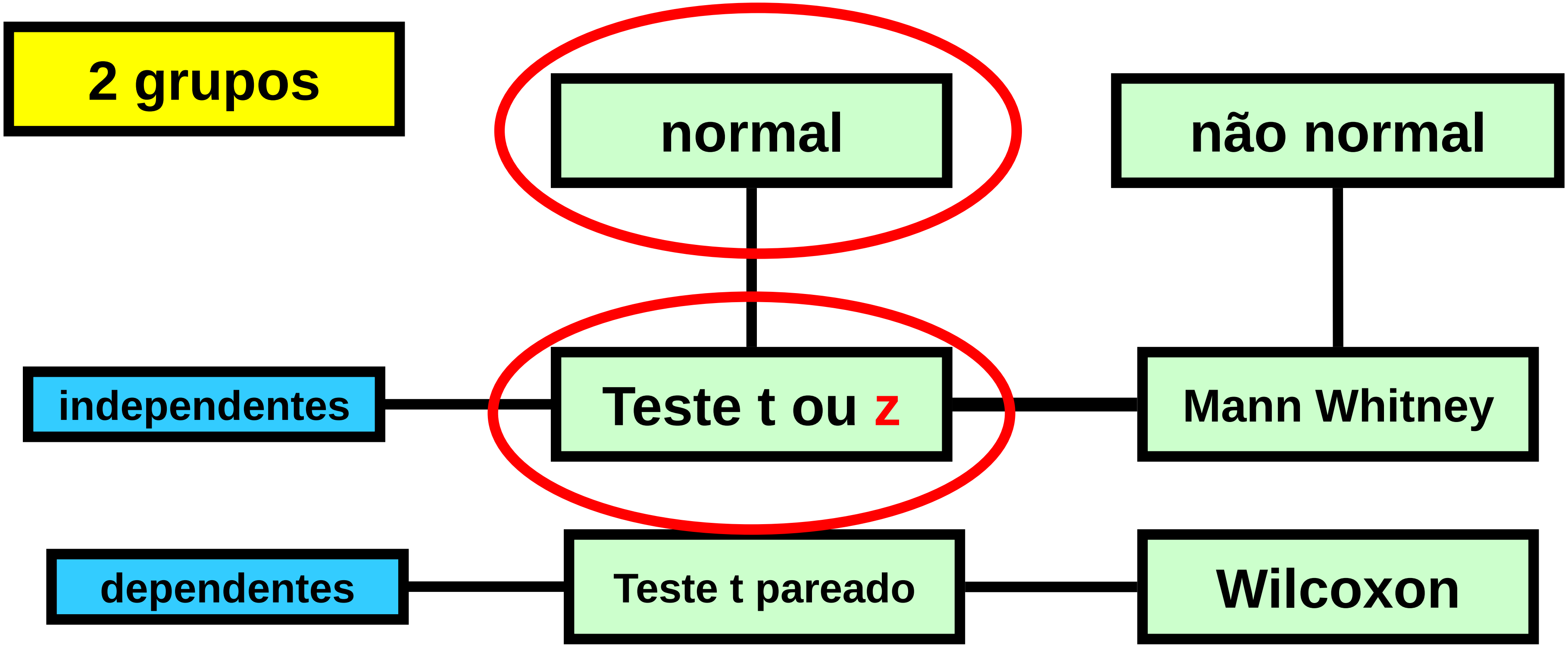
Cinco médicos e oito jogadores de futebol realizaram testes de desempenho intelectual. Os médicos atingiram, no teste aplicado, o escore médio de 1520, com desvio-padrão de 403 enquanto que os jogadores de futebol atingiram performance média de 937 com desvio-padrão de 382. Teste, para α = 0,05 a alegação de que os médicos têm melhor desempenho. Supor que as variâncias sejam iguais.

	Médico	Jogador futebol
n	5	8
$\bar{x}$	1.520	937
s	403	382

amostras pequenas?

amostras independentes?

distribuição conhecida?



2 grupos
normal
não normal
independentes
Teste t ou z
Mann Whitney
dependentes
Teste t pareado
Wilcoxon

hipóteses nula e alternativa.

H_0: $\mu_1 \leq \mu_2$

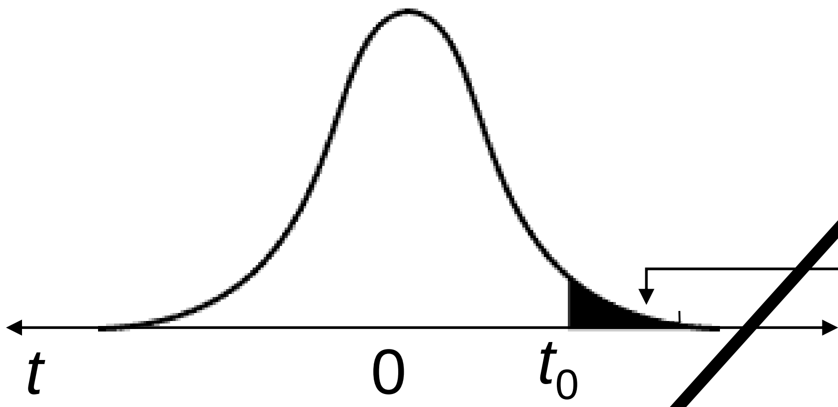
H_a: $\mu_1 > \mu_2$ (alegação)

nível de significância.

α = 0,05.

distribuição amostral

Como as variâncias são iguais, a distribuição da estatística amostral $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ é uma distribuição *t* com g.l. = 5 + 8 – 2 = 11.



1,796

Determine o valor crítico.

região de rejeição

estatística teste.

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{(5 - 1)403^2 + (8 - 1)(382)^2}{5 + 8 - 2}}$$

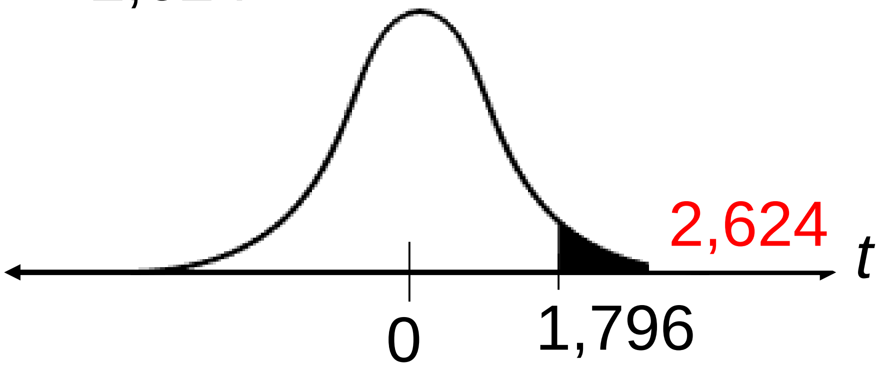
Se as variâncias forem iguais, determine o valor agrupado.

$$\sigma_{x_1 - x_2} = \hat{\sigma}\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

$$= 389{,}77\sqrt{\frac{1}{5} + \frac{1}{8}} = 389{,}77(0{,}570) = 222{,}203$$

$$t = \frac{(x_1 - x_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sigma_{x_1 - x_2}}$$

$$t = \frac{(1520 - 937) - 0}{222{,}203} = 2{,}624$$



decisão.

t = 2,624 cai na região de rejeição da hipótese nula

critério de decisão baseado em p

se $p \leq \alpha$ → rejeitar H0

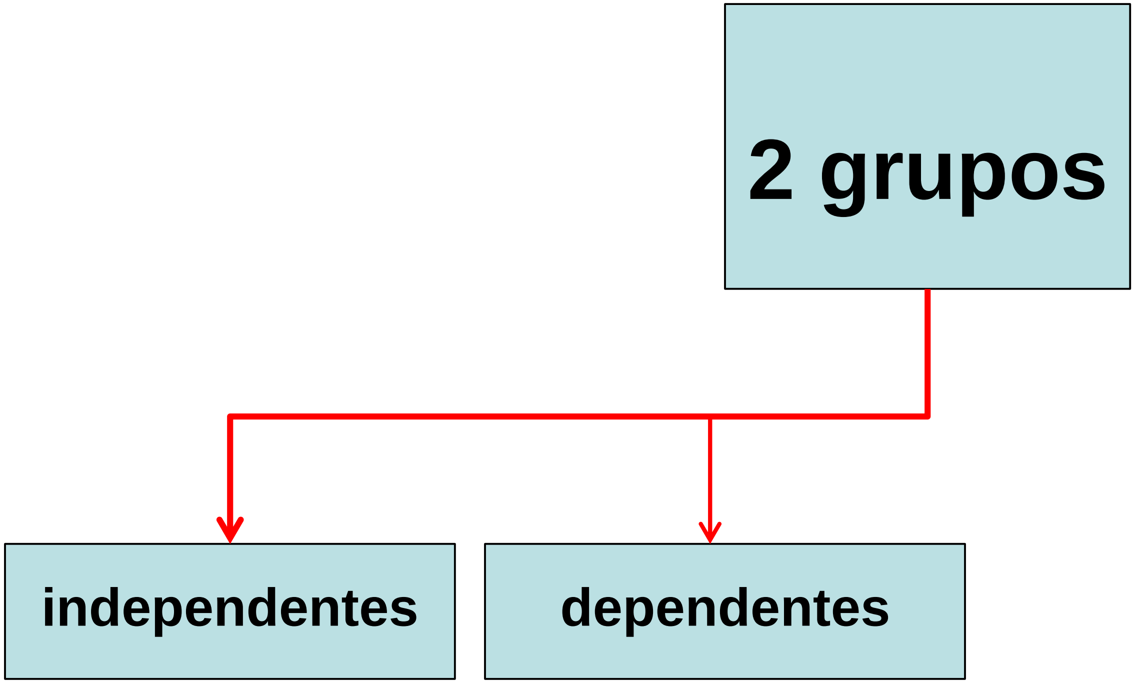
$$H_0: \mu_1 \leq \mu_2$$
$$H_a: \mu_1 > \mu_2$$

se $p > \alpha$ → não é possível rejeitar H0

Há evidência suficiente para aceitar a alegação de que o os médicos têm melhor desempenho do que os jogadoes de futebol

A tabela abaixo mostra a frequência cardíaca (bpm) de cinco pessoas antes e depois de uma sessão de exercícios físicos. Há evidência suficiente para se concluir que o exercício acelera a frequência cardíaca?

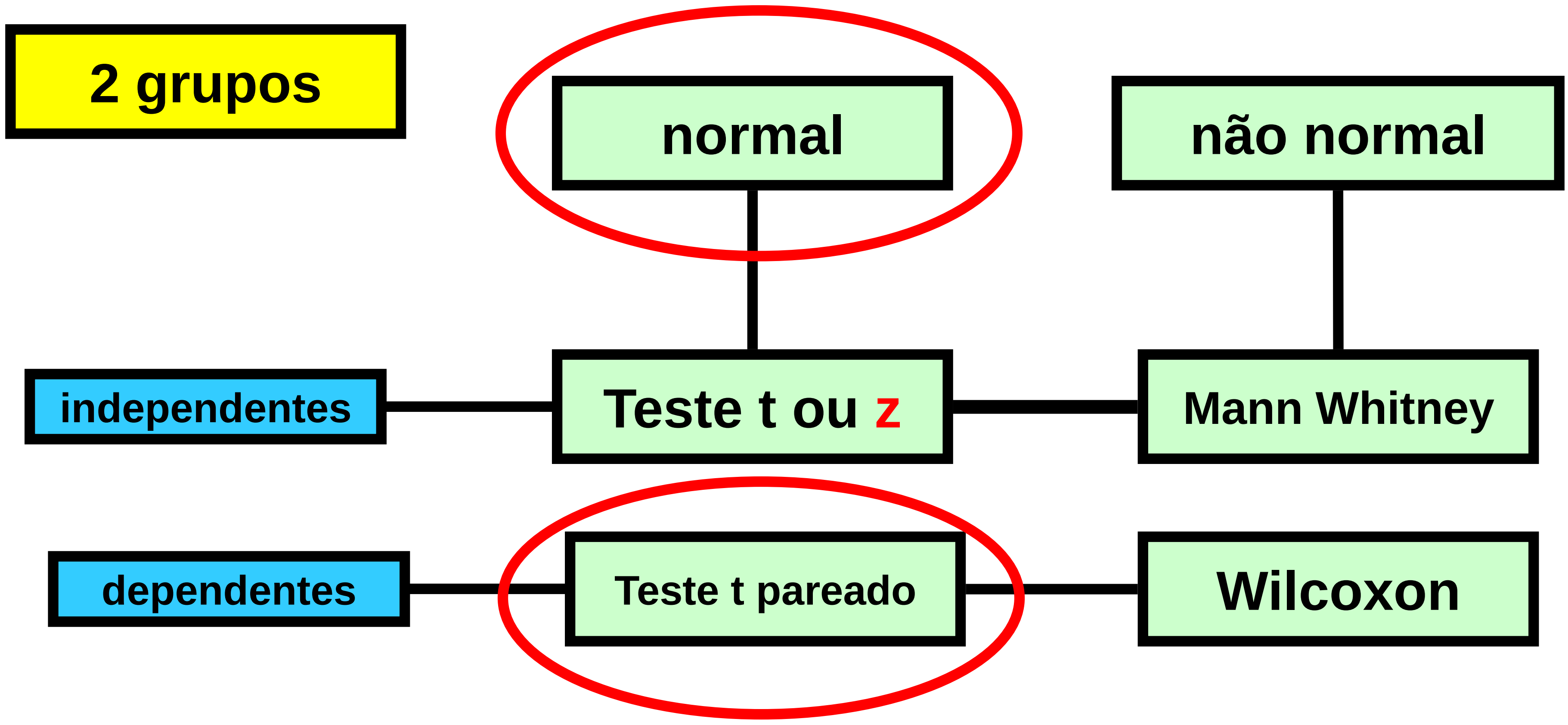
Indivíduo	Antes	Depois
1	65	127
2	72	135
3	85	140
4	78	136
5	93	150



amostras pequenas?

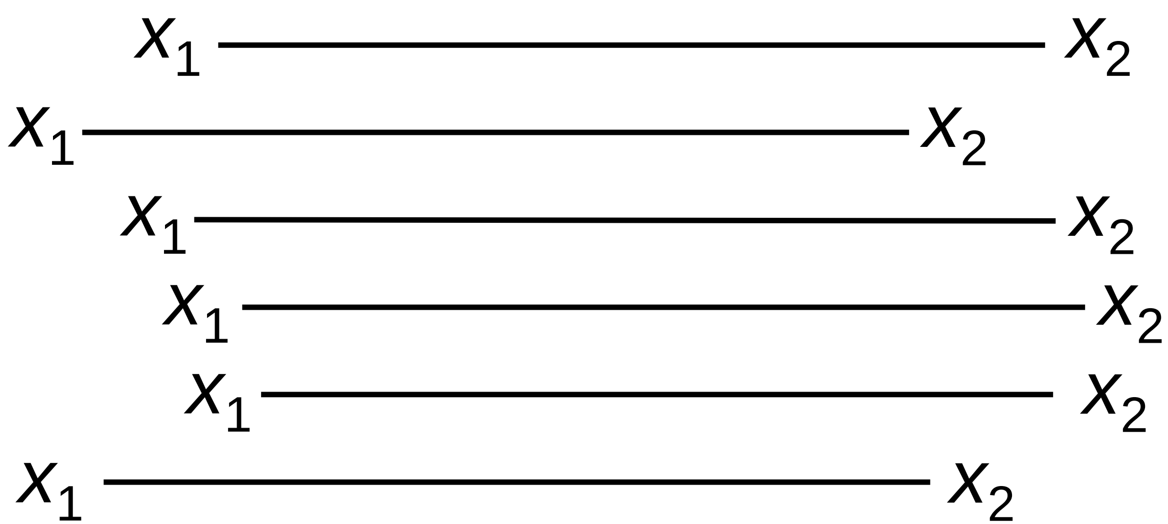
amostras independentes?

distribuição conhecida?


2 grupos
normal
não normal
independentes
Teste t ou z
Mann Whitney
dependentes
Teste t pareado
Wilcoxon

A diferença entre médias: amostrais dependentes

Se cada valor de uma amostra puder ser emparelhado com um valor da outra, as amostras serão dependentes.



Calcula-se a diferença, $d = x_1 - x_2$, para cada par de dados.

A distribuição amostral das diferenças das frequências é uma distribuição t

Indivíduo	Antes	Depois	*d*
1	65	127	62
2	72	135	63
3	85	140	55
4	78	136	58
5	93	150	57

A média das diferenças, *d*, é 59. $\bar{d} = 59$

O desvio padrão de *d* é 3,39. $s_d = 3{,}39$

hipóteses alternativa e nula

H_0: $\mu_1 \leq 0$
H_a: $\mu_1 > 0$ (alegação)

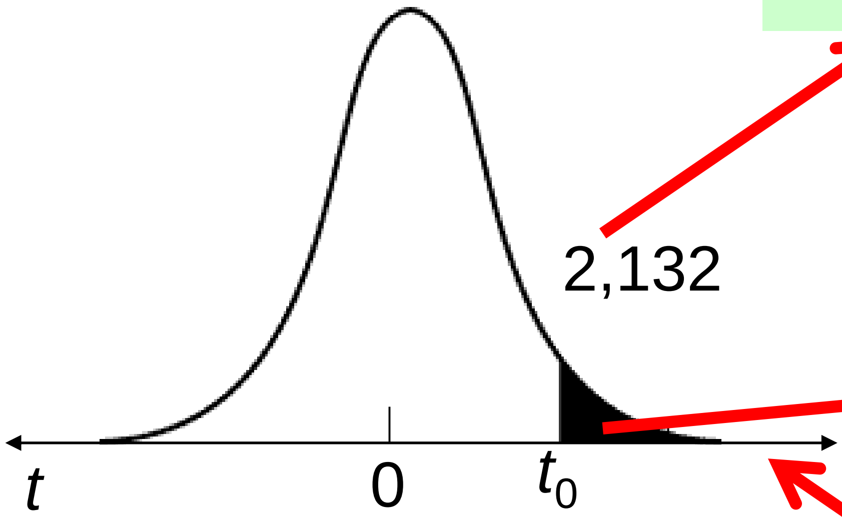
nível de significância

$\alpha =$ 0,05

distribuição amostral

A distribuição da estatística amostral $\bar{d}$ é uma distribuição *t* com g.l. = 4.

(Como há cinco pares de dados, g.l.= 5 – 1 = 4.)



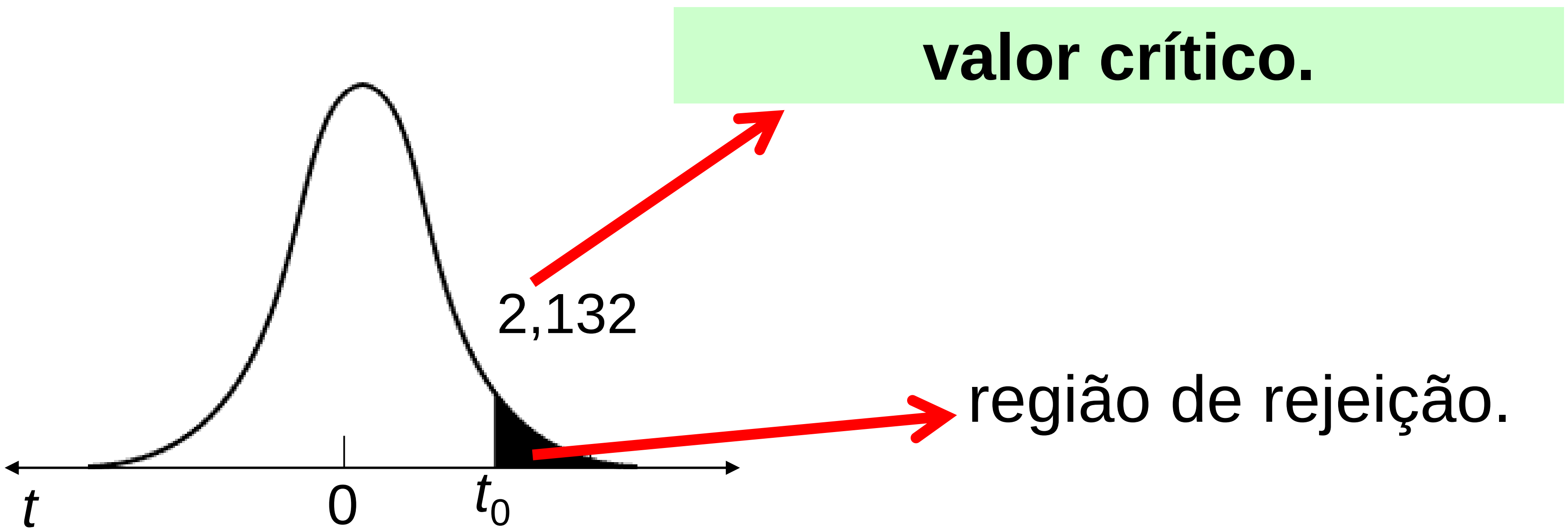
valor crítico.

região de rejeição.

estatística teste

$$t = \frac{\bar{d} - \mu_d}{\dfrac{s_d}{\sqrt{n}}}$$

$$t = \frac{59 - 0}{\dfrac{3{,}39}{\sqrt{5}}} = \mathbf{38{,}92}$$



t = 38,92 cai na região de rejeição da hipótese nula

H_0: $\mu_1 \leq 0$

H_a: $\mu_1 > 0$ (alegação)

interpretação

Há evidência suficiente para aceitar a alegação de que o exercício acelera a frequência cardíaca.

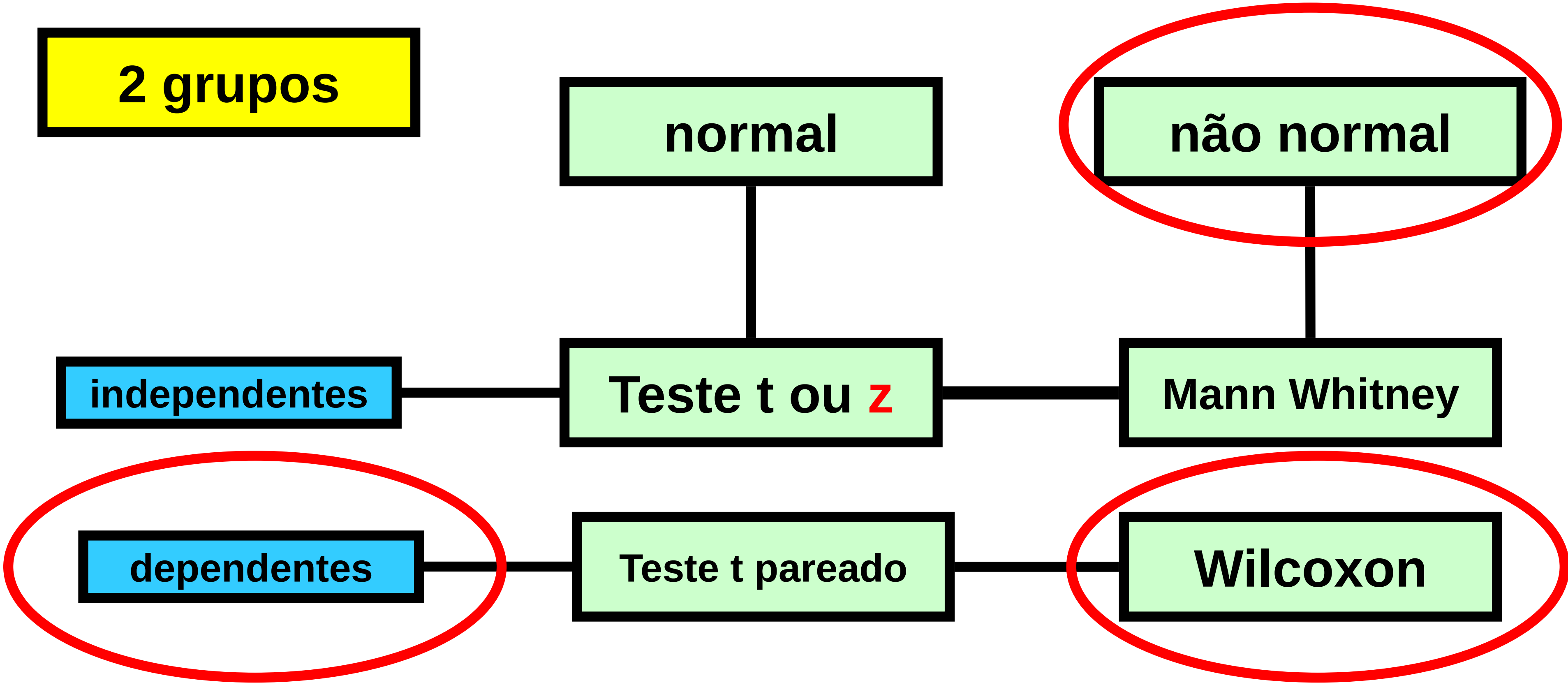
A tabela mostra as horas diárias de cefaleia que 8 pacientes enfrentaram, antes e depois de tomar por sete semanas um novo medicamento. Sendo alfa (α) = 0,01, há evidência suficiente para concluir que o novo medicamento reduziu o número de horas diárias de dor de cabeça?

A tabela mostra as horas diárias de cefaleia que 8 pacientes enfrentaram, antes e depois de tomar por sete semanas um novo medicamento. Sendo alfa (α) = 0,01, há evidência suficiente para concluir que o novo medicamento reduziu o número de horas diárias de dor de cabeça?

amostras pequenas?

amostras independentes?

distribuição conhecida?


2 grupos
normal
não normal
independentes
Teste t ou z
Mann Whitney
dependentes
Teste t pareado
Wilcoxon

teste de Wilcoxon

Aplicação

hipóteses nula e alternativa

H_0: as horas de dor de cabeça são ao menos tantas quanto eram antes de se usar o remédio.

H1: o novo remédio reduz as horas de dor de cabeça. (Alegação)

nível de significância

$\alpha = 1\%$

Teste de postos sinalizados de Wilcoxon

O teste de posto-sinal de Wilcoxon é um teste não-paramétrico que pode ser usado para determiner
se duas amostras dependentes
foram selecionadas a partir de populações com a mesma distribuição.

Teste de postos sinalizados de Wilcoxon

Para calcular a estatística teste w_s:

- **Ache a diferença entre cada par:**
  valor da amostra 1 – valor da amostra 2
- **Ache o valor absoluto da diferença.**
- **Ordene essas diferenças.**
- **Assinale cada posto com + ou –.**
- **Some os postos positivos.**
- **Some os postos negativos.**
- **Escolha o menor entre os valores absolutos das somas.**

	Antes	Depois	Dif.
1	2,1	2,2	–0,1
2	3,9	2,8	1,1
3	3,8	2,5	1,3
4	2,5	2,6	–0,1
5	2,4	1,9	0,5
6	3,6	1,8	1,8
7	3,4	2,0	1,4
8	2,4	1,6	0,8

Teste de postos sinalizados de Wilcoxon

Para calcular a estatística teste w_s:

- Ache a diferença entre cada par:
  valor da amostra 1 – valor da amostra 2
- Ache o valor absoluto da diferença.
- Ordene essas diferenças.
- Assinale cada posto com + ou –.
- Some os postos positivos.
- Some os postos negativos.
- Escolha o menor entre os valores absolutos das somas.

	Antes	Depois	Dif.	Abs.
1	2,1	2,2	–0,1	0,1
2	3,9	2,8	1,1	1,1
3	3,8	2,5	1,3	1,3
4	2,5	2,6	–0,1	0,1
5	2,4	1,9	0,5	0,5
6	3,6	1,8	1,8	1,8
7	3,4	2,0	1,4	1,4
8	2,4	1,6	0,8	0,8

Teste de postos sinalizados de Wilcoxon

Para calcular a estatística teste w_s:

- Ache a diferença entre cada par:

  valor da amostra 1 – valor da amostra 2
- Ache o valor absoluto da diferença.
- Ordene essas diferenças.
- Assinale cada posto com + ou –.
- Some os postos positivos.
- Some os postos negativos.
- Escolha o menor entre os valores absolutos das somas.

	Antes	Depois	Dif.	Abs.	Posto
1	2,1	2,2	–0,1	0,1	1,5
2	3,9	2,8	1,1	1,1	5
3	3,8	2,5	1,3	1,3	6
4	2,5	2,6	–0,1	0,1	1,5
5	2,4	1,9	0,5	0,5	3
6	3,6	1,8	1,8	1,8	8
7	3,4	2,0	1,4	1,4	7
8	2,4	1,6	0,8	0,8	4

Teste de postos sinalizados de Wilcoxon

Para calcular a estatística teste w_s:

- Ache a diferença entre cada par:

  valor da amostra 1 – valor da amostra 2
- Ache o valor absoluto da diferença.
- Ordene essas diferenças.
- Assinale cada posto com + ou –.
- Some os postos positivos.
- Some os postos negativos.
- Escolha o menor entre os valores absolutos das somas.

	Antes	Depois	Dif.	Abs.	Posto	Posto sinaliz.
1	2,1	2,2	–0,1	0,1	1,5	–1,5
2	3,9	2,8	1,1	1,1	5	5
3	3,8	2,5	1,3	1,3	6	6
4	2,5	2,6	–0,1	0,1	1,5	–1,5
5	2,4	1,9	0,5	0,5	3	3
6	3,6	1,8	1,8	1,8	8	8
7	3,4	2,0	1,4	1,4	7	7
8	2,4	1,6	0,8	0,8	4	4

Teste de postos sinalizados de Wilcoxon

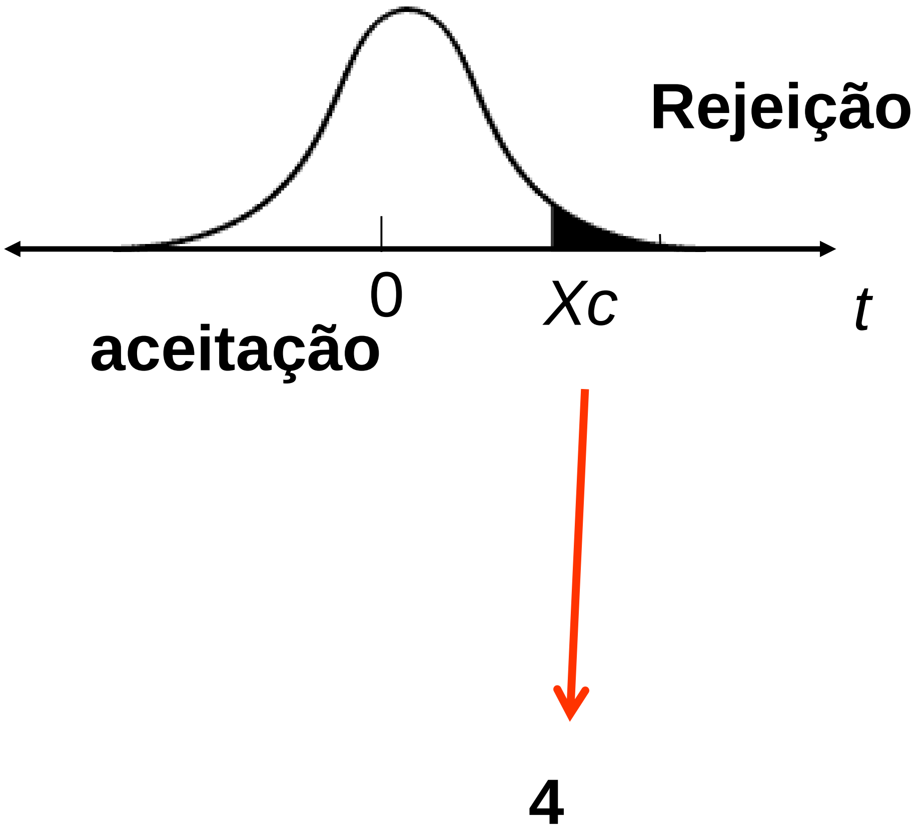
Para calcular a estatística teste w_s:

- Ache a diferença entre cada par:

  valor da amostra 1 – valor da amostra 2
- Ache o valor absoluto da diferença.
- Ordene essas diferenças.
- Assinale cada posto com + ou –.
- **Some os postos positivos.**
- **Some os postos negativos.**
- **Escolha o menor entre os valores absolutos das somas**.

	Antes	Depois	Dif.	Abs.	Posto	Posto sinaliz.
1	2,1	2,2	–0,1	0,1	1,5	–1,5
2	3,9	2,8	1,1	1,1	5	5
3	3,8	2,5	1,3	1,3	6	6
4	2,5	2,6	–0,1	0,1	1,5	–1,5
5	2,4	1,9	0,5	0,5	3	3
6	3,6	1,8	1,8	1,8	8	8
7	3,4	2,0	1,4	1,4	7	7
8	2,4	1,6	0,8	0,8	4	4

decisão



A soma dos postos positivos é 5 + 6 + 3 + 8 + 7 + 4 = 33.

A soma dos postos negativos é –1,5 + (–1,5) = –3.

A estatística teste é o menor entre os **valores absolutos** dessas somas, $w_s = 3$.

tabela

Há oito sinais + e –, logo $n = 8$. O valor crítico é 4. Uma vez que $w_s = 3$ **é menor** que o valor crítico, não se deve rejeitar a hipótese nula. Não há evidência suficiente para se concluir que o novo medicamento reduz as horas de dor de cabeça.