

Estatística aplicada a ensaios clínicos

Luís Vicente Garcia
Disciplina de Anestesiologia



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo



Aula 17

Luís Vicente Garcia
lvgarcia@fmrp.usp.br



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo



> 2 grupos

independentes

anova

Kruskal Wallis

dependentes

anova medidas repetidas

Friedman

> 2 grupos

independentes

anova

Kruskal Wallis

dependentes

anova medidas repetidas

Friedman

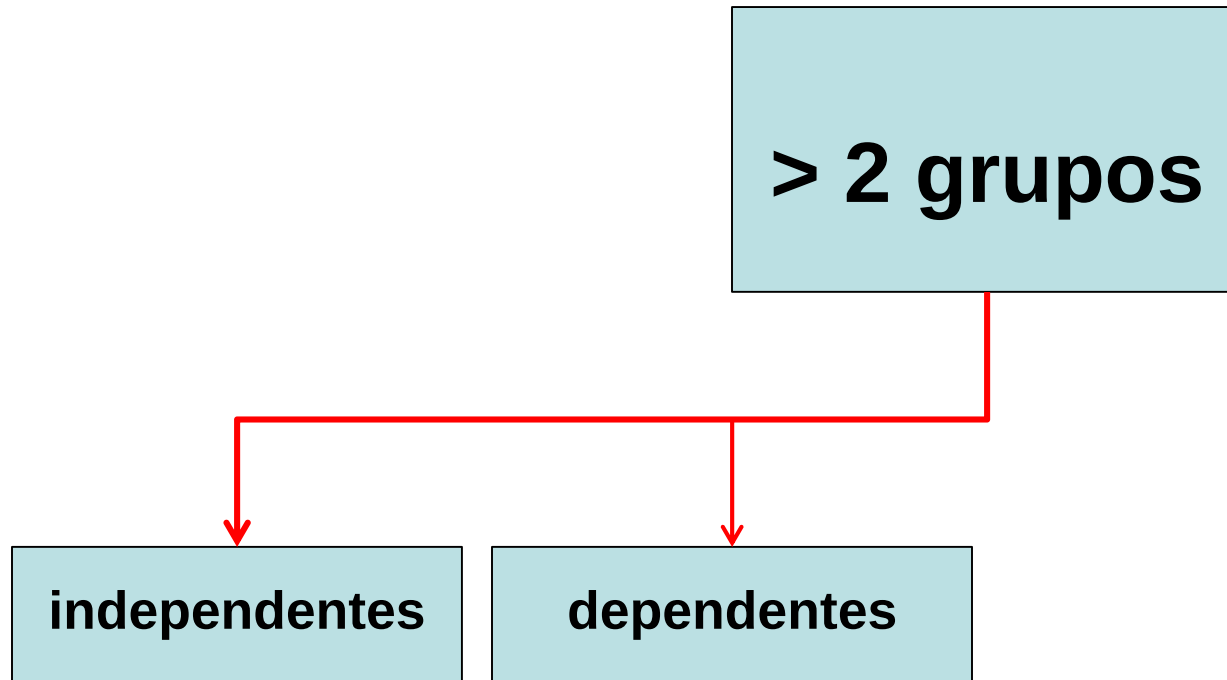
> 2 grupos

```
graph TD; A[> 2 grupos] --> B[independentes]; A --> C[dependentes];
```

A flowchart with a light blue rectangular box at the top containing the text "> 2 grupos". A red line descends from the bottom center of this box, then turns left to become a horizontal line. From the left end of this horizontal line, a red arrow points down to a light blue rectangular box containing the text "independentes". From the right end of the horizontal line, a red arrow points down to a light blue rectangular box containing the text "dependentes".

independentes

dependentes



amostras pequenas?

amostras independentes?

distribuição conhecida?

**Renda anual nas quatro regiões de Ribeirão Preto
em mil Reais por ano**

**Amostra aleatória em quatro regiões da cidade.
As médias de ganho são diferentes? $\alpha = 1\%$**

Norte	Sul	Leste	Oeste
308	246	103	223
58	169	143	184
141	246	164	221
109	158	119	269
220	167	99	199
144	76	214	171
316		108	204

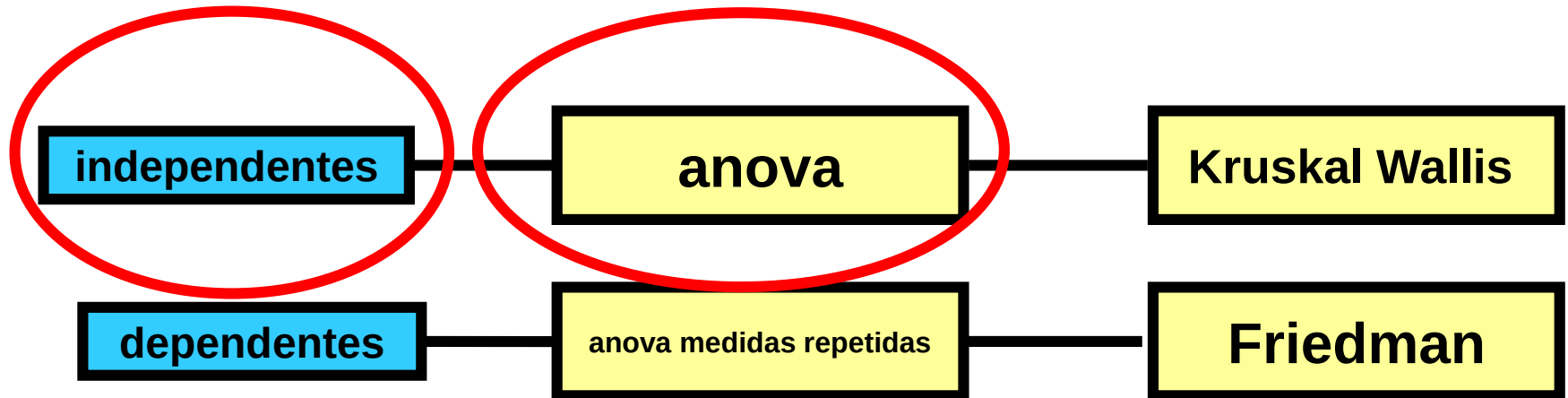
Norte	Sul	Leste	Oeste
308	246	103	223
58	169	143	184
141	246	164	221
109	158	119	269
220	167	99	199
144	76	214	171
316		108	204

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$$

Todas as médias populacionais são iguais

H1: Ao menos uma das médias difere das demais.

> 2 grupos



Supondo que distribuição seja normal

análise de variância

anova

A **análise de variância de um fator** (ANOVA) é uma técnica de teste de hipóteses usada para comparar as médias de três ou mais populações.

$$\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_k$$

anova

H_0 : Todas as médias populacionais são iguais

H_1 : Ao menos uma das médias é diferente das outras

A variância é calculada de dois jeitos diferentes; os dois valores resultantes formam uma razão.

$$F = \frac{MS_B}{MS_W}$$

1. O MS_B , **quadrado médio entre**, que consiste na variância entre as amostras, mede as diferenças relacionadas ao tratamento dado a cada amostra.
2. O MS_W , **quadrado médio dentro**, que consiste na variância dentro das amostras, mede as diferenças relacionadas às entradas dentro da mesma amostra. A variância dentro das amostras deve-se a erro amostral.

nível de significância

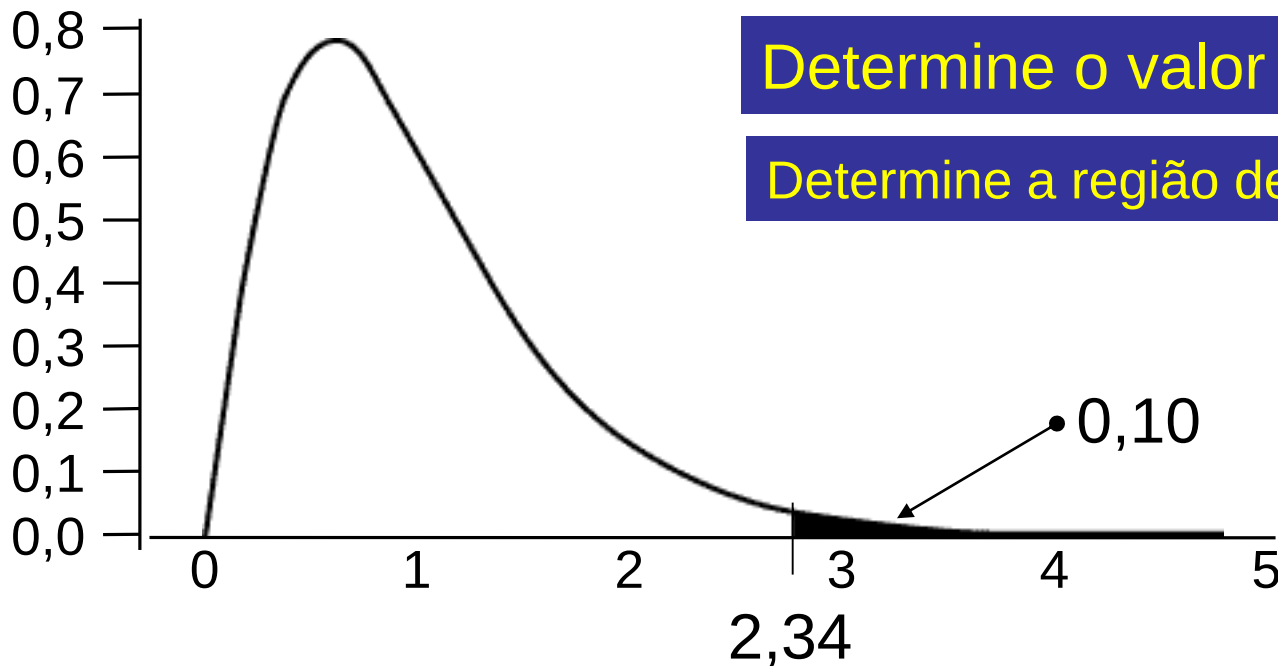
$$\alpha = 1\%$$

distribuição amostral

$$k - 1 = 3$$

$$N - K = 23$$

Uma distribuição F com g.l._N = 3, g.l._D = 23



Determine o valor crítico

Determine a região de rejeição

estatística teste

$$F = \frac{MS_B}{MS_W}$$

soma dos quadrados entre grupos
soma dos quadrados dentro dos grupos

Norte	Sul	Leste	Oeste
308	246	103	223
58	169	143	184
141	246	164	221
109	158	119	269
220	167	99	199
144	76	214	171
316		108	204
			
$\bar{X} = 185,14$	177,00	135,71	210,14
$S^2 = 9.838,66$	4.050,05	1.741,39	1.020,80

$\bar{\bar{X}}$ = média de todos os valores

$$\bar{\bar{X}} = \frac{4.779}{27} = 177$$

Quadrado médio entre

média global = 177

$$SS_B = \sum n_i (\bar{X}_i - \bar{\bar{X}})^2$$

	Média	n	$(\bar{X}_i - \bar{\bar{X}})^2$	$n_i(\bar{X}_i - \bar{\bar{X}})^2$
N	185,14	7	66,26	463,8
S	177,00	6	0,00	0,0
L	135,71	7	1.704,86	11.934,0
O	210,14	7	1.098,26	7.687,8

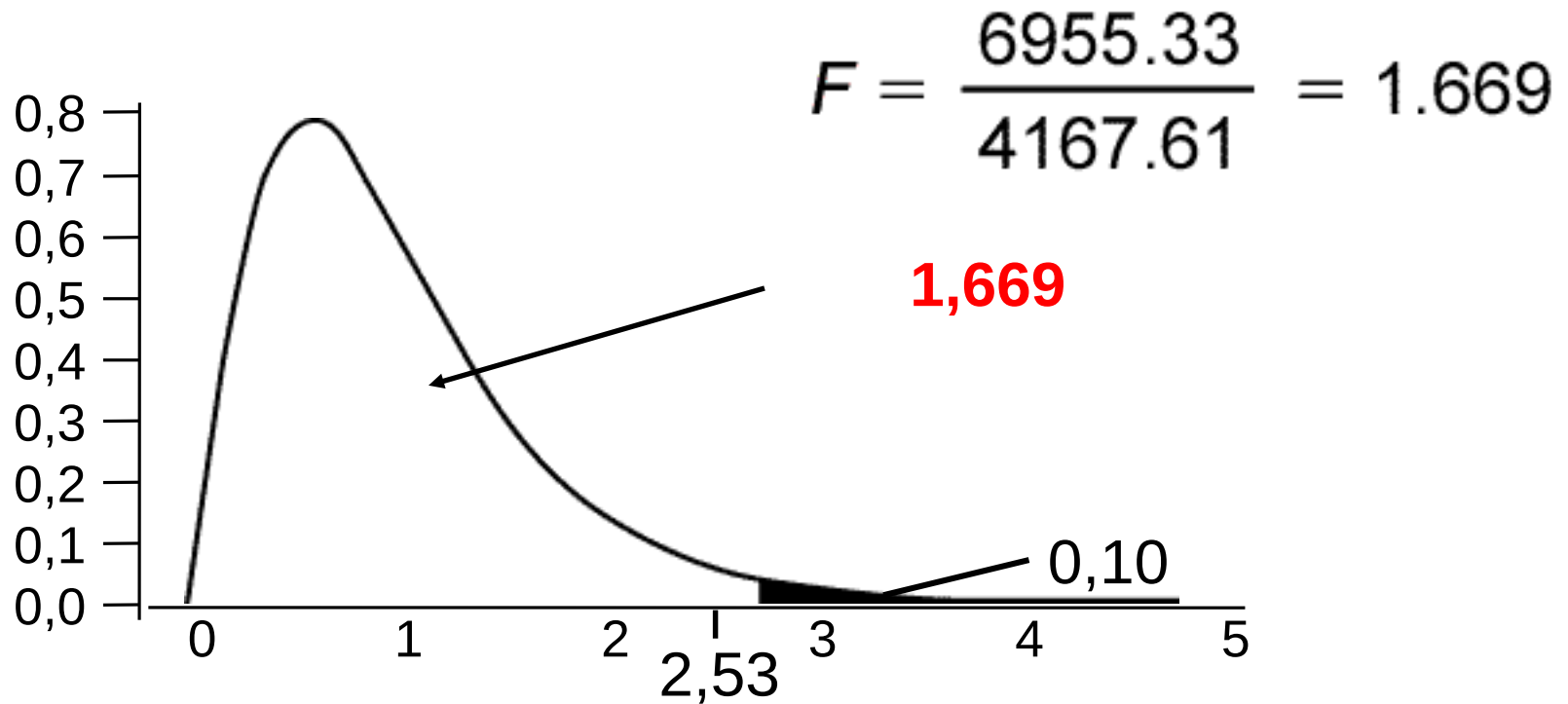
$$MS_B = \frac{SS_B}{k-1} = \frac{20.086}{3} = 6.695,33$$

Quadrado médio dentro

$$SS_W = \sum (n_i - 1)s_i^2$$

	n	s^2	$(n_i - 1)s_i^2$
N	7	9.838,66	59.031,9
S	6	4.050,05	20.250,2
L	7	1.741,39	10.448,4
O	7	1.020,80	6.124,8

$$MS_W = \frac{95.855}{23} = 4.167,61 \quad F = \frac{6.955,33}{4.167,61} = 1,669$$

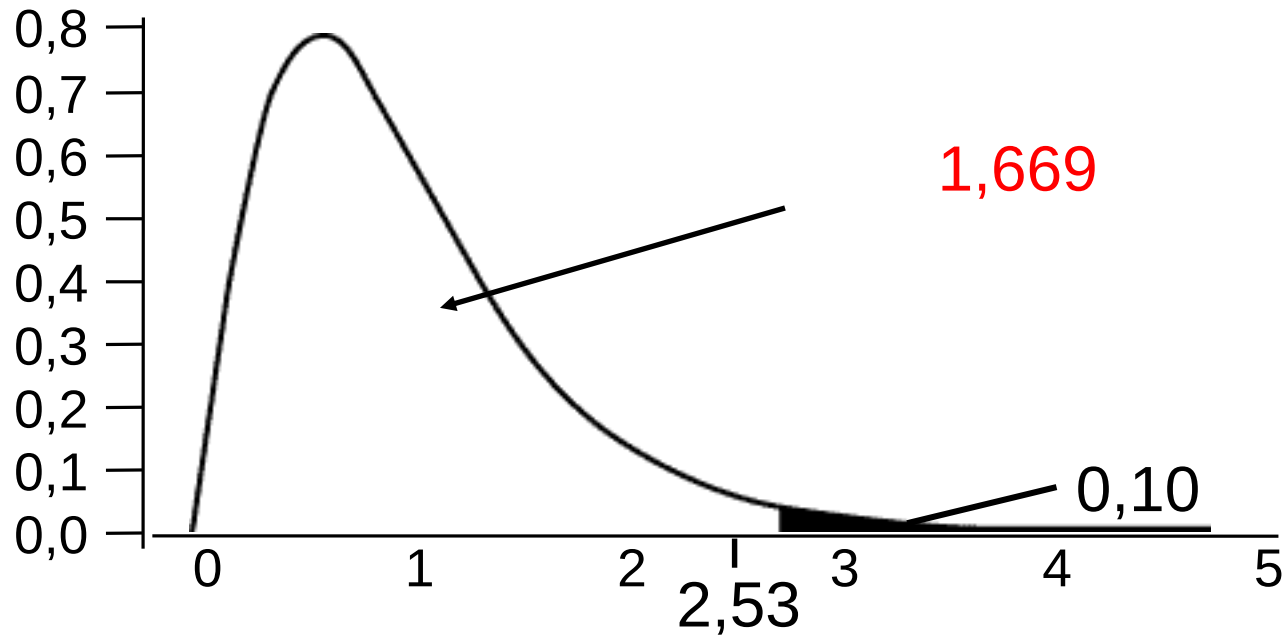


decisão

Como $F = 1,669$ não cai na região de rejeição, não é possível rejeitar a hipótese nula.

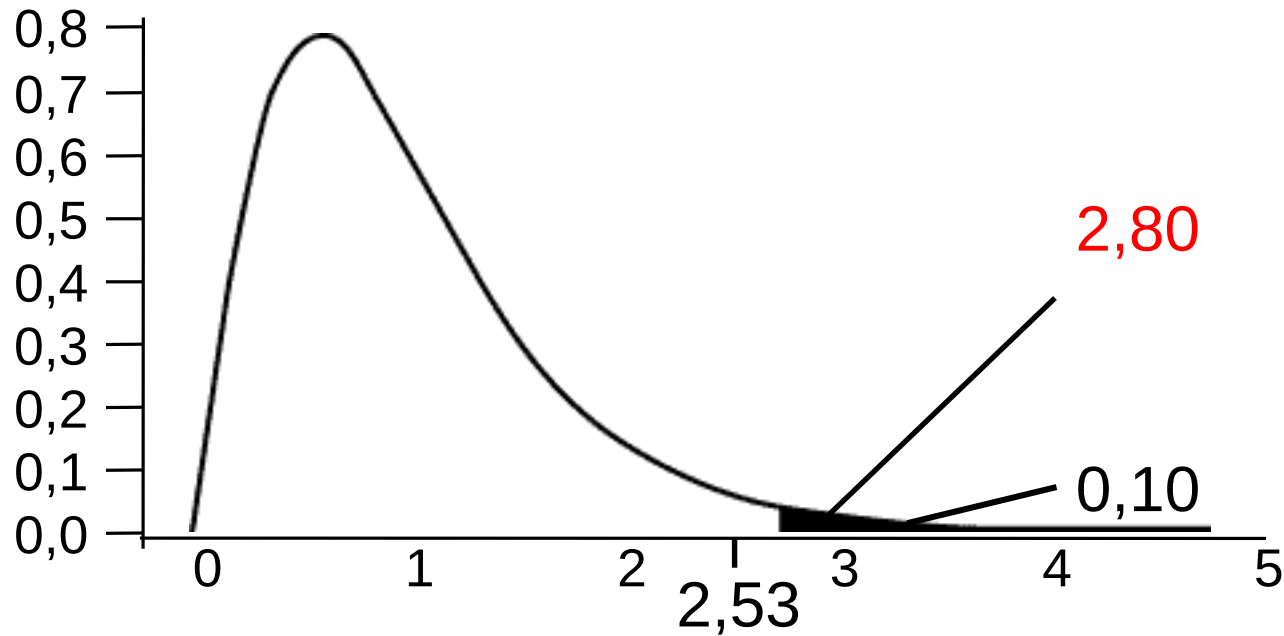
Interpretação

Não há evidência suficiente para aceitar a alegação de que as médias não são iguais. Os ganhos são os mesmos nas quatro regiões.



norte sul leste e oeste são iguais

norte = sul = leste = oeste



norte sul leste e oeste **não** são iguais

quem é diferente de quem?

Três ou mais grupos

A

A X B

B

A X C

C

B X C

pós-teste para identificar quem é diferente
ou fator de correção de Bonferroni

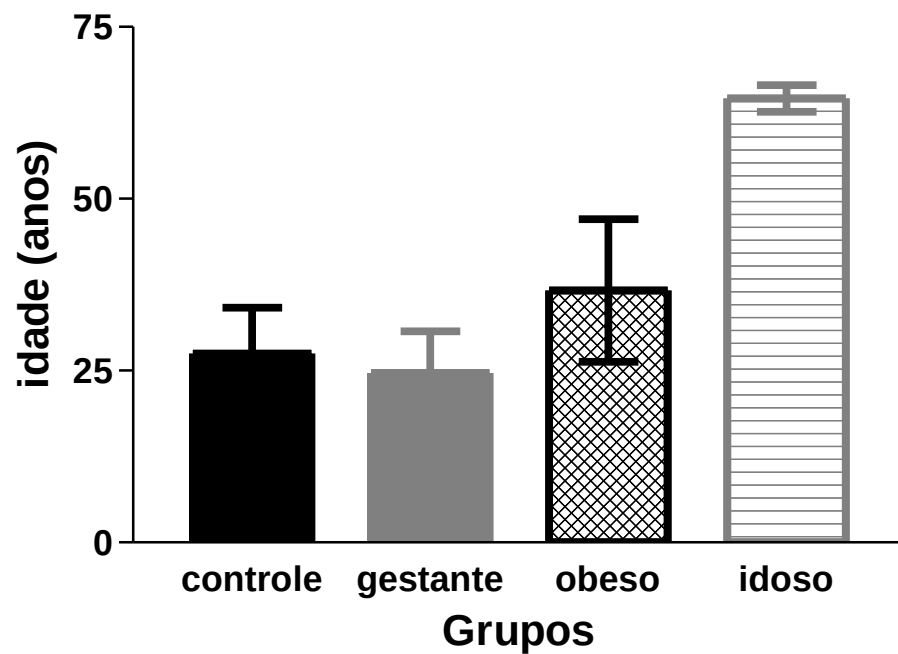


Gráfico 4.1 - Média das idades (anos) e respectivos desvios-padrões nos grupos Controle, Gestante, Obeso e Idoso.

Teste estatístico: análise de variância

$p < 0,05^*$

Comparações múltiplas: Teste Student-Newman-Keuls

Controle vs Gestante	p	$>$	0,05	ns
Controle vs Obeso	p	$<$	0,05	*
Controle vs Idoso	p	$<$	0,05	*
Gestante vs Obeso	p	$<$	0,05	*
Gestante vs Idoso	p	$<$	0,05	*
Obeso vs Idoso	p	$<$	0,05	*

Você deseja comparar os salários recebidos por hora pelos médicos de SP, RJ e Porto Alegre. Para isso, você seleciona ao acaso dez médicos em cada cidade. Sendo 0,01, é possível concluir que as distribuições dos salários dos médicos nessas três cidades são diferentes?

SP	RJ	PA
14,24	21,18	17,020
14,06	20,94	20,630
14,85	16,26	17,470
17,47	21,03	15,540
14,83	19,95	15,380
19,01	17,54	14,900
13,08	14,89	20,480
15,94	18,88	18,500
13,48	20,06	12,800
16,94	21,81	15,570

SP	RJ	PA
14,24	21,18	17,020
14,06	20,94	20,630
14,85	16,26	17,470
17,47	21,03	15,540
14,83	19,95	15,380
19,01	17,54	14,900
13,08	14,89	20,480
15,94	18,88	18,500
13,48	20,06	12,800
16,94	21,81	15,570

> 2 grupos

independentes

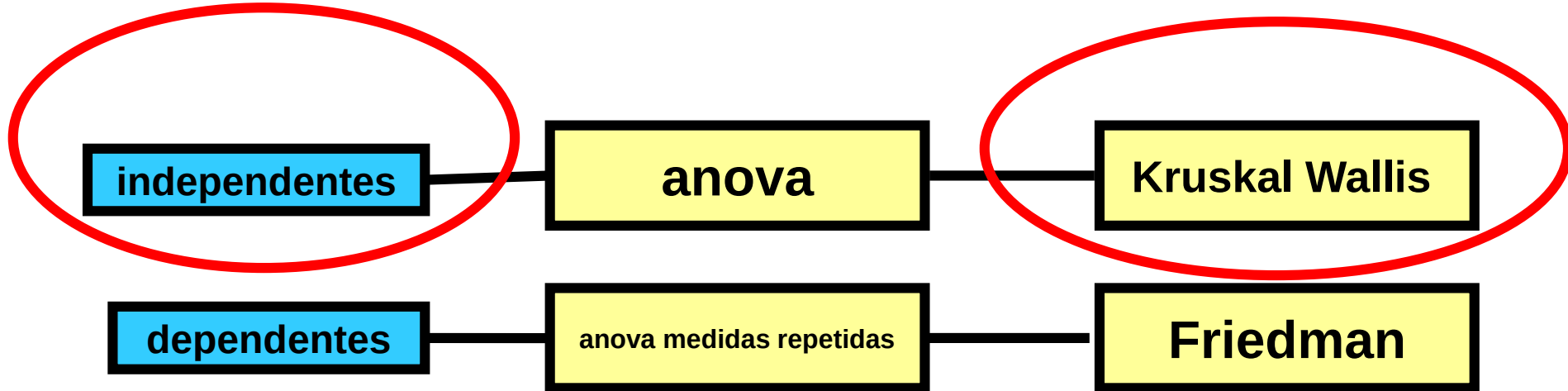
anova

Kruskal Wallis

dependentes

anova medidas repetidas

Friedman



O teste de Kruskal-Wallis

Kruskal-Wallis

O teste de Kruskal-Wallis é um teste não-paramétrico que pode ser usado para determinar se três ou mais amostras independentes foram selecionadas a partir de populações com a mesma distribuição.

H_0 : não há diferença nas distribuições das populações.

H_a : há diferença nas distribuições das populações.

Kruskal-Wallis

Combine os dados e ordene os valores. Em seguida, separe os dados de acordo com a amostra e some os postos de cada amostra.

R_i = a soma dos postos da i -ésima amostra.

Kruskal-Wallis

Sendo dadas três ou mais amostras independentes, a estatística teste H para o teste de Kruskal-Wallis é:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \left(\frac{R_1^2}{n_1} + \frac{R_2^2}{n_2} + \dots + \frac{R_k^2}{n_k} \right) - 3(N+1)$$

onde k representa o número de amostras, n_i é o tamanho da i -ésima amostra, N é a soma dos tamanhos das amostras e R_i é a soma dos postos da i -ésima amostra.

A distribuição amostral é uma distribuição qui-quadrado com $k - 1$ graus de liberdade (onde k = o número de amostras).

Rejeite a hipótese nula se H for maior que o número crítico.
(Sempre use o teste monocaudal direito.)

Kruskal-Wallis

hipóteses nula e alternativa

H_0 : não há diferença nas taxas de pagamento nas três cidades

H_a : há diferença nas taxas de pagamento por hora

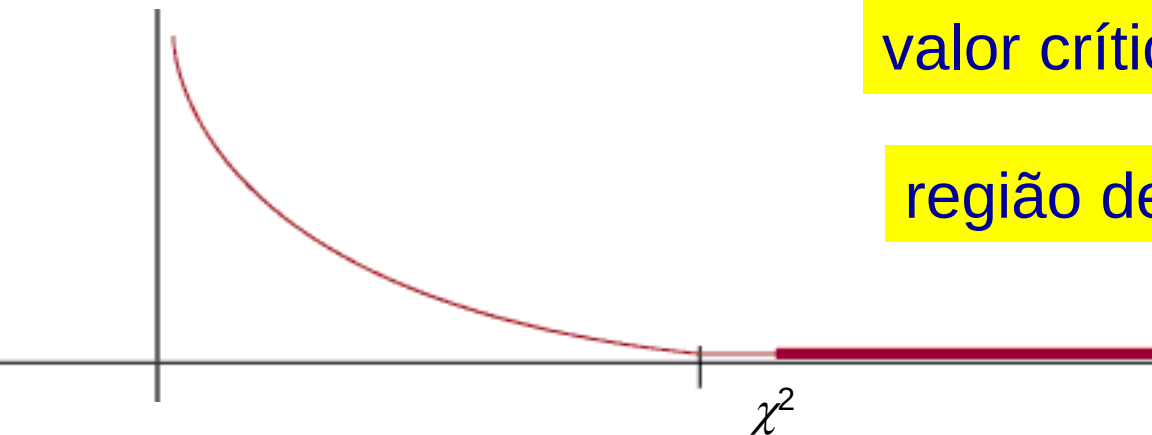
nível de significância

$\alpha = 0,01$

distribuição amostral

valor crítico.

região de rejeição



A distribuição amostral é qui-quadrado com g.l. = $3 - 1 = 2$.

De acordo com a Tabela, o valor crítico é 9,210.

13,480	SP	3
14,060	SP	4
14,240	SP	5
14,830	SP	6
14,850	SP	7
14,890	RJ	8
14,900	PA	9
15,380	PA	10
15,540	PA	11
15,570	PA	12
15,940	SP	13
16,260	RJ	14
16,940	SP	15
17,020	PA	16
17,470	SP	17,5
17,470	PA	17,5
17,540	RJ	19
18,500	PA	20
18,880	RJ	21
19,010	SP	22
19,950	RJ	23
20,060	RJ	24
20,480	PA	25
20,630	PA	26
20,940	RJ	27
21,030	RJ	28
21,180	RJ	29
21,810	RJ	30

Os honorários praticados em São Paulo, em postos, são:
2, 3, 4, 5, 6, 7, 13, 15, 17,5, 22
A soma dá 94,5.

Os honorários praticados no RJ, em postos, são:
8, 14, 19, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 30
A soma dá 223.

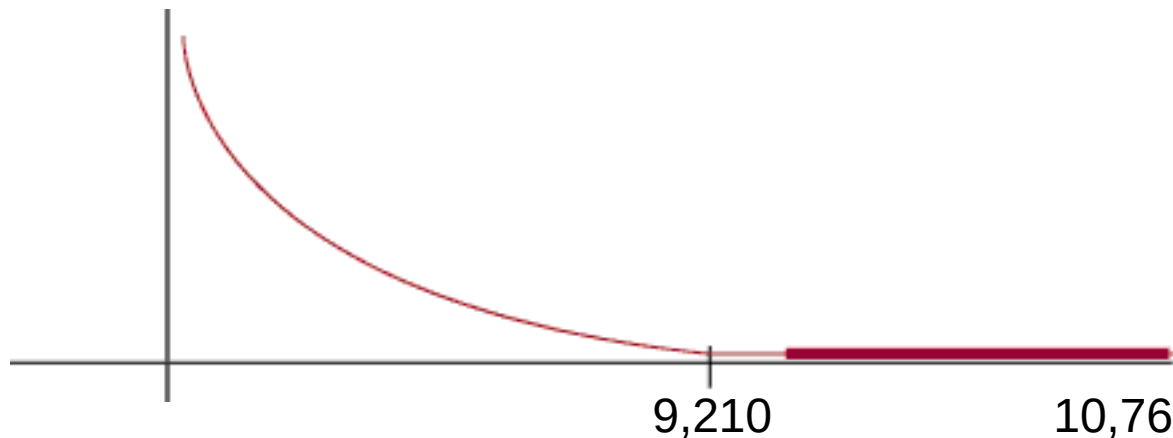
Os honorários praticados em Porto Alegre em postos, são:
1, 9, 10, 11, 12, 16, 17,5, 20, 25, 26
A soma dá 147,5.

$$R_1 = 94,5, R_2 = 223, R_3 = 147,5$$

$$n_1 = 10, n_2 = 10 \text{ e } n_3 = 10, \text{ logo } N = 30$$

estatística teste

$$H = \frac{12}{30(30 + 1)} \left(\frac{94,5^2}{10} + \frac{223^2}{10} + \frac{147,5^2}{10} \right) - 3(30 + 1) = 10,76$$



decisão

A estatística teste, 10,76, cai na região de rejeição, portanto a hipótese nula deve ser rejeitada

Interpretação

Há diferença entre os salários nas três cidades

Table 23-12. Application of Repeated-Measures Analysis of Variance to Hypothetical Data for Heart Rate Before and After Simultaneous Administration of Neostigmine and Atropine

Subject	Drug Administration			
	Before (beats/min)	1 Minute After (beats/min)	5 Minutes After (beats/min)	15 Minutes After (beats/min)
1	67	92	87	68
2	92	112	94	90
3	58	71	69	62
4	61	90	83	66
5	72	85	72	69
Mean	70	90	81	71
N	5	5	5	5

Mean of individual subjects:

Subject 1 = 78.5

Subject 2 = 97.0

Subject 3 = 65.0

Subject 4 = 75.0

Subject 5 = 74.5

Sum of squares for individual subjects:

Subject 1 = $[(67-78.5)^2 + (92-78.5)^2 + (87-78.5)^2 + (68-78.5)^2] = 497$

Subject 2 = $[(92-97)^2 + (112-97)^2 + (94-97)^2 + (90-97)^2] = 308$

Subject 3 = $[(58-65)^2 + (71-65)^2 + (69-65)^2 + (62-65)^2] = 110$

> 2 grupos

independentes

anova

Kruskal Wallis

dependentes

anova medidas repetidas

Friedman

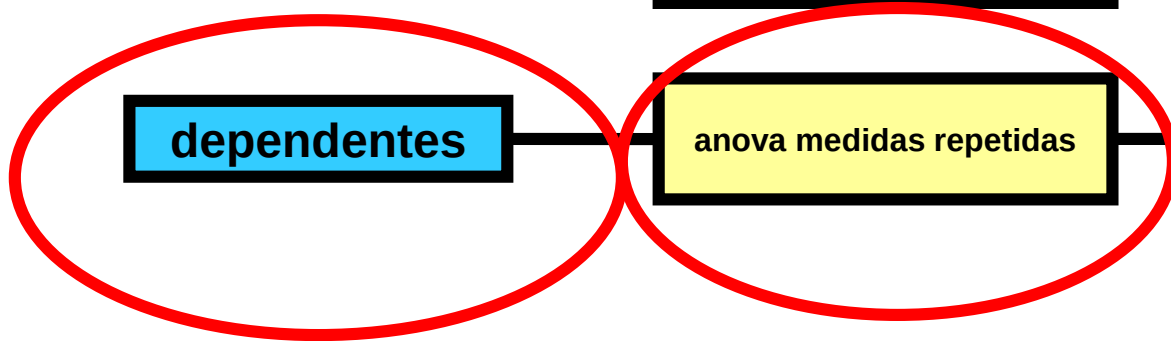


Table 23-10. Application of the Student-Newman-Keuls Test for Multiple Comparisons
With the Hypothetical Data from Table 23-9

	Infants	Children	Adults			
Mean	397	263	243			
N	5	5	5			
Error mean square =	2,732.83					
SE = $\left(\frac{2732.83}{5}\right)^{1/2}$	= 23.4					
Comparison	Difference	SE	<i>q</i>	<i>p</i> ^a	<i>q</i> _{0.05(2),12} ^b	Conclusion
Infants vs. adults	154	23.4	6.58	3	3.77	<i>P</i> < 0.05
Infants vs. children	134	23.4	5.73	2	3.08	<i>P</i> < 0.05
Children vs. adults	20	23.4	0.85	2	3.08	<i>P</i> > 0.05

Therefore, the mean value for infants differs from that for children and adults; no difference exists between the mean values for children and adults.

2 grupos

normal

não normal

independentes

Teste t ou **z**

Mann Whitney

dependentes

Teste t pareado

Wilcoxon

> 2 grupos

independentes

anova

Kruskal Wallis

dependentes

anova medidas repetidas

Friedman

JOHNNY DEPP

Disney

A FILM BY TIM BURTON

A FILM BY TIM BURTON
ALICE IN WONDERLAND

IN AMAZING 3D 3/5/10

[illegible]

IN DISNEY DIGITAL 3D, REAL D 3D AND IMAX 3D

AT WOND

IN AMAZIN

E LAND

3/5/10

Alice no País das Maravilhas



Alice:

“Seu Gato, o senhor poderia me dizer, por favor, qual o caminho?”

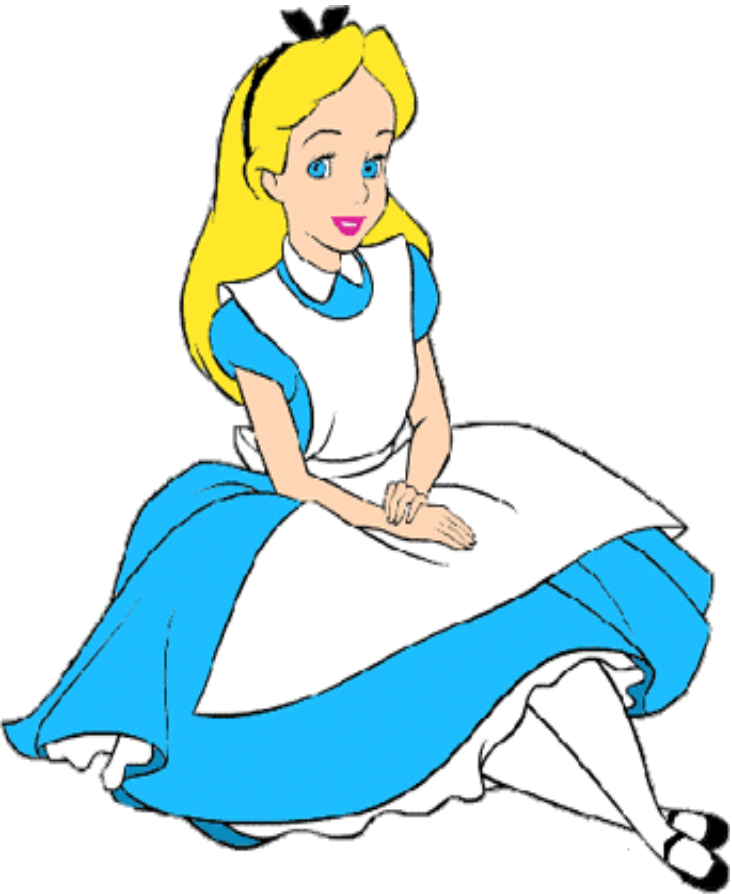
Alice no País das Maravilhas



Gato:

“Isso depende muito
do lugar para onde
você
quer ir.”

Alice no País das Maravilhas



Alice:

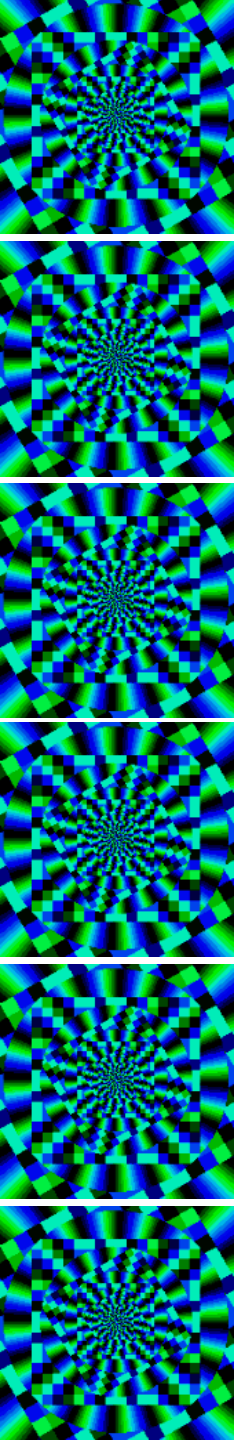
“Não me importa
para qual local.”

Alice no País das Maravilhas



Gato:

“Nesse caso,
não importa
muito qual o
caminho”



Estatística Aplicada a ensaios clínicos

RAL - 5838

Luís Vicente Garcia
lvgarcia@fmrp.usp.br

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Disciplina de Anestesiologia

