TESTE DE HETEROGENEIDADE DOS ESTRATOS
-MODIFICAÇÃO DE EFEITO, INTERAÇÃO-
OS OR DOS ESTRATOS PODEM SER CONSIDERADOS COMO VARIA-ÇÕES CASUAIS DO VALOR COMUM $OR_{M\text{-}H}$?

DADOS DO ESTUDO DE CÂNCER DO ESÔFAGO (SOUZA ET ALII, 1980)

D = CÂNCER DO ESÔFAGO (CASO/CONTROLE)
E = FATOR DE RISCO: FUMAR (SIM/NÃO)
C = VARIÁVEL DE CONFUSÃO: BEBER (SIM/NÃO)

	CÂNCER		
FUMAR	CASO(1)	CONTROLE(0)	TOTAL
SIM(1)	85	113	198
NÃO(0)	13	80	93
TOTAL	98	193	291

$$OR = \frac{85x80}{113x13} = 4,6 \qquad x^2 = \frac{(85-66,7)^2}{14,18} = 23,62$$

ln(4,6)=1,5261

$$= \left(85 - {98x198}/{291}\right)^2 \Big/ (198x93x98x193)/291^2 x290$$

BEBER= SIM

	CÂNCER		
FUMAR	CA	CO	TOTAL
SIM	79	70	149
NÃO	5	16	21
TOTAL	84	86	170

BEBER=NÃO

	CÂNCER		
FUMAR	CA	CO	TOTAL
SIM	6	43	49
NÃO	8	64	72
TOTAL	14	107	121

$$OR = \frac{79x16}{70x5} = 3,6$$

$$\ln 3,6 = 1,2809$$

$$x^2 = \frac{(79 - 73,6)^2}{149x21x84x86 \big/ 170^2 x169} = 6,3$$

73,6=(84x149)/170

$$OR = \frac{6x64}{43x8} = 1,1$$

$$\ln 1,1 = 0,0953$$

$$x^2 = \frac{(6 - 5,7)^2}{49x72x14x107 \big/ 121^2 x120} = 0,03$$

5,7=(14x49)/121

ESTIMADOR MANTEL & HAENSZEL

	CONDIÇÃO		
EXPOSI-ÇÂO	CASO (1)	CONTROLE (0)	TOTAL
SIM (1)	a	b	m1
NÃO (0)	c	d	m0
TOTAL	n1	n0	T

OR_{M-H} É A MÉDIA PONDERADA DOS OR DOS ESTRATOS, TENDO COMO PESO $\frac{b.c}{T}$ em cada estrato:

$$OR_{M-H} = \frac{\sum_i \left(\frac{a_i . d_i}{b_i . c_i} x \frac{b_i . c_i}{T_i} \right)}{\sum_i \frac{b_i . c_i}{T_i}}$$

$$OR_{M-H} = \frac{3{,}6 x \frac{70 x 5}{170} + 1{,}1 x \frac{43 x 8}{121}}{\frac{70 x 5}{170} + \frac{43 x 8}{121}} = \frac{10{,}54}{4{,}9} = 2{,}2$$

O ESTIMADOR PODE SER OBTIDO DE FORMA SIMPLIFICADA:

$$OR_{M-H} = \frac{\sum_i \frac{a_i \cdot d_i}{T_i}}{\sum_i \frac{b_i \cdot c_i}{T_i}}$$

$$OR_{M-H} = \frac{\frac{6 \, x \, 64}{121} + \frac{79 \, x \, 16}{170}}{\frac{43 \, x \, 8}{121} + \frac{70 \, x \, 5}{170}} = \frac{10,61}{4,90} = 2,2$$

ln 2,2= 0,7885

H0: há homogeneidade entre os estratos
(não há interação)
HA: há heterogeneidade entre os estratos
(há interação)

,

Usando logarítimo do $OR_{M\text{-}H}$

$$\chi^2_{(I-1)gl} = \sum_i \frac{[\ln(or_i) - \ln(or_{M-H})]^2}{Var[\ln(or_i)]}$$

MODIFICAÇÃO DE EFEITO, INTERAÇÃO, HETEROGENEIDADE:

SE O QUI QUADRADO FOR SIGNIFICANTE, HÁ HETEROGENEIDADE. OS OR DEVEM SER APRESENTADOS SEPARADAMENTE

ln(ORMH)=ln(2,2)= 0,7885

ln(OR1)=ln(3,6)= 1,2809 var(ln or)= 1/79+1/70+1/5+1/16=0,2894

ln(OR2)=ln(1,1)= 0,0953 var(ln or)= 1/6+1/43+1/8+1/64= 0,3305

$$\chi^2_{(2-1)gl} = {(1,2809 - 0,7885)^2}\big/{0,2894} + {(0,0953 - 0,7885)^2}\big/{0,3305} = 2,29$$

NÃO HÁ INTERAÇÃO, não há heterogeneidade, não há modificação de efeito.

CONFIRMANDO A NÃO INTERAÇÃO

REORGANIZANDO OS DADOS DO ESTUDO DE CÂNCER DO ESÔFAGO (SOUZA ET ALII, 1980)

D = CÂNCER DO ESÔFAGO (CASO/CONTROLE)
E = FATOR DE RISCO: BEBER (SIM/NÃO)
C = VARIÁVEL DE INTERAÇÃO: FUMAR (SIM/NÃO)

	CÂNCER		
BEBER	CASO(1)	CONTROLE(0)	TOTAL
SIM(1)	84	86	170
NÃO(0)	14	107	121
TOTAL	98	193	291

$$OR = \frac{84x107}{14x86} = 7,47 \qquad x^2 = \frac{(84-57,25)^2}{170*121*98*193/291/291/290} = 45,17$$

FUMAR= SIM

	CÂNCER		
BEBER	CA	CO	TOTAL
SIM	79	70	149
NÃO	6	43	49
TOTAL	85	113	198

FUMAR=NÃO

	CÂNCER		
BEBER	CA	CO	TOTAL
SIM	5	16	21
NÃO	8	64	72
TOTAL	13	80	93

$$OR = \frac{79x43}{70x6} = 8,09$$

$$\ln(8,09) = 2,0906$$

$$x^2 = \frac{(79 - 63,96)^2}{149x49x85x113 \big/ 198^2 x197} = 24,9$$

$$\mathrm{var}(\ln OR) = 1/79 + 1/70 + 1/6 + 1/43 = 0,2169$$

$$OR = \frac{5x64}{16x8} = 2,50$$

$$\ln(2,5) = 0,9163$$

$$x^2 = \frac{(5 - 2,9)^2}{21x72x13x80 \big/ 93^2 x92} = 2,91$$

$$\mathrm{var}(\ln OR) = 1/5 + 1/16 + 1/8 + 1/64 = 0,4031$$

ESTIMADOR MANTEL & HAENSZEL

EXPOSI-ÇÂO	CONDIÇÃO CASO (1)	CONDIÇÃO CONTROLE (0)	TOTAL
SIM (1)	a	b	m1
NÃO (0)	c	d	m0
TOTAL	n1	n0	T

$OR_{M\text{-}H}$ É A MÉDIA PONDERADA DOS OR DOS ESTRATOS, TENDO COMO PESO $\frac{b.c}{T}$ em cada estrato:

$$OR_{M-H} = \frac{\sum_i \left(\frac{a_i . d_i}{b_i . c_i} \, x \, \frac{b_i . c_i}{T_i} \right)}{\sum_i \frac{b_i . c_i}{T_i}}$$

O ESTIMADOR PODE SER OBTIDO DE FORMA SIMPLIFICADA:

$$OR_{\text{M-H}} = \frac{\sum_i \frac{a_i . d_i}{T_i}}{\sum_i \frac{b_i . c_i}{T_i}}$$

$$OR_{\text{M-H}} = \frac{\frac{79 * 43}{198} + \frac{5 * 64}{93}}{\frac{70 * 6}{198} + \frac{16 * 8}{93}} = \frac{20,5975}{3,4975} = 5,89$$

ln (5,89)= 1,7733

Teste de hipóteses

H0: há homogeneidade entre os estratos

HA: há heterogeneidade entre os estratos

Usando logarítimo do $OR_{M\text{-}H}$

$$\chi^2_{(I-1)gl} = \sum_i \frac{[\ln(or_i) - \ln(or_{M-H})]^2}{Var[\ln(or_i)]}$$

Repetindo MODIFICAÇÃO DE EFEITO, INTERAÇÃO, HETEROGENEIDADE

SE O QUI QUADRADO FOR SIGNIFICANTE, HÁ HETEROGENEIDADE. OS OR DEVEM SER APRESENTADOS SEPARADAMENTE

ln(5,89)= 1,7733

ln(8,09)= 2,0906 **var(ln or)= 1/79+1/70+1/6+1/13=0,2169**

ln(2,50)= 0,9163 **var(ln or)= 1/5+1/16+1/8+1/64= 0,4031**

$$\chi^2_{(2-1)gl} = \frac{(2,0906 - 1,7733)^2}{0,2169} + \frac{(0,9163 - 1,7733)^2}{0,4031} = 2,29 =$$

$$= {0,1007}\big/{0,2169} + {0,7344}\big/{0,4031} =$$

$$= 0,4643 + 1,8219 = 2,29$$

NÃO HÁ INTERAÇÃO

A seguir, verificar confusão

CONFUSÃO ESTATÍSTICA (VÍCIO DE COMPARAÇÃO)

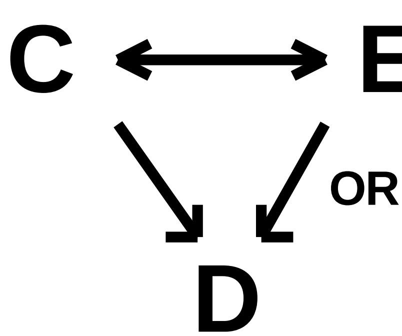
D = CONDIÇÃO, DIAGNÓSTICO, RESPOSTA (CASO/CONTROLE)

E = EXPOSIÇÃO, FATOR DE RISCO (PRESENTE/AUSENTE)

C = OUTRA VARIÁVEL DE EXPOSIÇÃO (PRESENTE/AUSENTE)

CONFUSÃO É UMA DISTORÇÃO NO RESULTADO NUMÉRICO (OR) QUE MEDE A ASSOCIAÇÃO ENTRE UMA VARIÁVEL DE ESTUDO "CAUSAL" (E) E A CONDIÇÃO (D), DISTORÇÃO CAUSADA PELA AUSÊNCIA DA VARIÁVEL (C).

C ESTÁ ASSOCIADA À VARIÁVEL E, BEM COMO À VARIÁVEL D.



CONTROLE DO EFEITO DE CONFUSÃO USANDO ANÁLISE ESTRATIFICADA, SEGUNDO PROPOSTA DE MANTEL & HAENSZEL (estudo caso-controle)

Mantel, N. & Haenszel, w. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J.Natl.Can.Inst, 22, 719-48 (1959)

DADOS DO ESTUDO DE CÂNCER DO ESÔFAGO (SOUZA ET ALII, 1980)

D = CÂNCER DO ESÔFAGO (CASO/CONTROLE)
E = FATOR DE RISCO: FUMAR (SIM/NÃO)
C = VARIÁVEL DE CONFUSÃO: BEBER (SIM/NÃO)

	CÂNCER		
FUMAR	CASO(1)	CONTROLE(0)	TOTAL
SIM(1)	85	113	198
NÃO(0)	13	80	93
TOTAL	98	193	291

$$OR = \frac{85 \, x \, 80}{113 \, x \, 13} = 4,6 \qquad x^2 = \frac{(85 - 66,7)^2}{14,18} = 23,62$$

BEBER= SIM

	CÂNCER		
FUMAR	CA	CO	TOTAL
SIM	79	70	149
NÃO	5	16	21
TOTAL	84	86	170

$$OR = \frac{79 \, x \, 16}{70 \, x \, 5} = 3,6$$

$$x^2 = \frac{(79 - 73,6)^2}{149 \, x \, 21 \, x \, 84 \, x \, 86 / 170^2 \, x \, 169} = 6,3$$

BEBER=NÃO

	CÂNCER		
FUMAR	CA	CO	TOTAL
SIM	6	43	49
NÃO	8	64	72
TOTAL	14	107	121

$$OR = \frac{6 \, x \, 64}{43 \, x \, 8} = 1,1$$

$$x^2 = \frac{(6 - 5,7)^2}{49 \, x \, 72 \, x \, 14 \, x \, 107 / 121^2 \, x \, 120} = 0,03$$

73,6=(149x84)/170 (149x...../170...)=4,63

5,7=(49x14)/121 (49x..../121...)=3,01

EXPOSI-ÇÂO	CONDIÇÃO CASO (1)	CONTROLE (0)	TOTAL
SIM (1)	a	b	m1
NÃO (0)	c	d	m0
TOTAL	n1	n0	T

ESTIMADOR DE MANTEL & HAENSZEL

$OR_{M\text{-}H}$ É A MÉDIA PONDERADA DOS OR DOS ESTRATOS, TENDO COMO PESO $\frac{b.c}{T}$ em cada estrato:

$$OR_{M-H} = \frac{\sum_i \left(\frac{a_i . d_i}{b_i . c_i} \; x \; \frac{b_i . c_i}{T_i} \right)}{\sum_i \frac{b_i . c_i}{T_i}}$$

$$OR_{M-H} = \frac{3{,}6x\frac{70x5}{170} + 1{,}1x\frac{43x8}{121}}{\frac{70x5}{170} + \frac{43x8}{121}} = \frac{10{,}54}{4{,}9} = 2{,}2$$

O ESTIMADOR PODE SER OBTIDO DE FORMA SIMPLIFICADA:

$$OR_{\text{M-H}} = \frac{\sum_i \frac{a_i \cdot d_i}{T_i}}{\sum_i \frac{b_i \cdot c_i}{T_i}}$$

$$OR_{\text{M-H}} = \frac{\frac{6 \, x \, 64}{121} + \frac{79 \, x \, 16}{170}}{\frac{43 \, x \, 8}{121} + \frac{70 \, x \, 5}{170}} = \frac{10,61}{4,90} = 2,2$$

VÊ-SE QUE O RESULTADO OBTIDO PELA TÉCNICA M-H (2,2) É DIFERENTE DO RESULTADO BRUTO INICIAL (4,6), QUE NÃO CONSIDEROU OS ESTRATOS. ISTO É INDICATIVO DE CONFUSÃO.

A VARIÁVEL BEBER É VARIÁVEL DE CONFUSÃO.

TESTE DE SIGNIFICÂNCIA

H0: OR=1 **HA: OR≠1**

EM CADA ESTRATO i OBTÉM-SE:

$$E(a_i) = \frac{n_{i1} \cdot m_{i1}}{T_i}$$

$$V(a_i) = \frac{n_{i1} \cdot n_{i0} \cdot m_{i1} \cdot m_{i0}}{T_i^2 (T_i - 1)}$$

APLICA-SE O TESTE QUI QUADRADO, COM 1 GRAU DE LIBERDADE:

$$\chi^2 = \frac{\left[\sum_i a_i - \sum_i E(a_i) \right]^2}{\sum_i V(a_i)}$$

EXEMPLO:

$$x^2 = \frac{\left[(79 + 6) - (73,6 + 5,7) \right]^2}{4,63 + 3,01} = 4,25$$

INTERVALO DE CONFIANÇA PARA O OR_{M-H}

USANDO VARIÂNCIA SEGUNDO ROBINS, GREENLAND & BRESLOW (1986)

$$R_i = \frac{a_i . d_i}{T_i} \qquad S_i = \frac{b_i . c_i}{T_i}$$

$$P_i = \frac{a_i + d_i}{T_i} \qquad Q_i = \frac{b_i + c_i}{T_i}$$

$$V[LN(OR_{\text{M-H}})] =$$

$$\frac{\sum_i P_i . R_i}{2.(\sum_i R_i)^2} + \frac{\sum_i P_i . S_i + \sum_i Q_i . R_i}{2.(\sum_i R_i).(\sum_i S_i)} + \frac{\sum_i Q_i . S_i}{2.(\sum_i S_i)^2}$$

ESTRATO	R(i)	S(i)	P(i)	Q(i)
1	7,44	2,06	0,56	0,44
2	3,17	2,84	0,58	0,42
SOMA	10,61	4,90		

$$\sum PR = 6,01 \qquad \sum QR = 4,61$$

$$\sum PS = 2,80 \qquad \sum QS = 2,10$$

$$V[LN(OR)] =$$

$$\frac{6,01}{225,14} + \frac{7,41}{103,98} + \frac{2,10}{48,02} = 0,1417$$

$$\sqrt{0,1417} = 0,38$$

$$LN\,2,2 = 0,7885$$

$$0,7885 \mp 1,96 x 0,38 = \begin{cases} 0,0437 \\ 1,5333 \end{cases}$$

$$e^{0,0437} = 1,05$$

$$e^{1,5333} = 4,63$$

1,05⇔4,63

EXERCÍCIO

SUELY GODOY AGOSTINHO GIMENO & JOSÉ MARIA PACHECO DE SOUZA- Utilização de estratificação e modelo de regressão logística na análise de dados de estudos caso-controle. ***Revista de Saúde Pública, 29*****: 283-9, 1995.**

Tabela 4- Distribuição segundo condição, sexo e consumo de bebida

SEXO	BEBIDA	CONDIÇÃO Caso (1)	Controle (0)	TOTAL	
Feminino	Bebe(1)	8	35	43	4,74
	Não bebe(0)	8	94	102	
	TOTAL	16	129	145	OR=2,7
Masculino	Bebe(1)	67	117	184	54,72
	Não bebe(0)	2	46	48	
	TOTAL	69	163	232	OR=13,2

4,74=(16x43)/145 54,72=(69x184)/232

8+67=75	*35+117= 152*	|	*227*
8+2=10	*94+46= 140*	|	*150*
85	*292*	|	*377*

ODDS RATIO bruto= (75x140)/(152x10)=6,9

Odds ratio$_{MH}$=

$$\frac{8x94/145 + 67x46/232}{35x8/145 + 117x2/232} = 6,3$$

E(a1)=(16x43)/145=4,74
E(a2)=(69x184)/232=54,72

$$Var(a_{fem}) = \frac{16x129x43x102}{145x145x144} = 2,99$$

$$Var(a_{masc}) = \frac{69x163x184x48}{232x232x231} = 7,99$$

Sexo é variável modificadora de efeito?

Fazer teste de homogeneidade

ln(6,3)= 1,84

ln(2,7)= 0,99
var(ln)= 1/8+1/35+1/8+1/94= 0,29

ln(13,2)= 2,58
var(ln)= 1/67+1/117+1/2+1/46= 0,5452

$$\chi^2_{1gl} = \frac{(0,99-1,84)^2}{0,29} + \frac{(2,58-1,84)^2}{0,5452} = 3,50$$

ACEITA-SE A HOMOGENEIDADE; SEXO NÃO É VARIÁVEL MODIFICADORA DE EFEITO. 6,3 PODE SER USADO, pro-visoriamente, COMO *ODDS RATIO* COMUM (bruto).

Constroi-se, então, o intervalo de confiança para o verdadeiro valor da relação de forças de morbidade.

INTERVALO DE CONFIANÇA

ESTRATO	R	S	P	Q
Feminino	5,19	1,93	0,70	0,30
Masculino	13,28	1,01	0,49	0,51
SOMA	18,47	2,94	1,19	0,81

$\sum PR = 10{,}14$ $\sum PS = 1{,}85$ $\sum QR = 8{,}33$ $\sum QS = 1{,}09$

$$V(\ln or) = \frac{10{,}14}{2 \times 341{,}14} + \frac{1{,}85 + 8{,}33}{2 \times 8{,}47 \times 2{,}94} + \frac{1{,}09}{2 \times 8{,}64} = 0{,}1717$$

desvio padrão $= \sqrt{0{,}1717} = 0{,}4144$

$\ln 6{,}3 = 1{,}84$

INTERVALO DE CONFIANÇA

$$1{,}84 \pm 1{,}96 \times 0{,}4144 = \begin{cases} 1{,}0278 \\ 2{,}6522 \end{cases}$$

$e^{1{,}0278} = 2{,}79$ $e^{2{,}6522} = 14{,}19$

TESTE DE HIPÓTESES

$$\chi^2 = \frac{(8 - 4{,}7 + 67 - 54{,}7)^2}{2{,}99 + 7{,}99} = 22{,}16$$

SEXO É VARIÁVEL DE CONFUSÃO?

	CASO	CON-TROLE	
BEBE	75	152	227
NÃO BEBE	10	140	150
	85	292	377

ODDS RATIO **$_{BRUTO}$= 6,9**

ODDS RATIO **$_{MH}$= 6,3**

SEXO É VARIÁVEL DE CONFUSÃO

Verificação das condições:

	CASO	CONTROLE	
FEMININO	16	129	227
MASCULINO	69	163	150
	85	292	377

***ODDS RATIO*= 0,29**

Sexo feminino é fator de proteção

Sexo masculino é fator de risco

	BEBE	NÃO BEBE	
FEMI-NINO	43	102	145
MASCU-LINO	184	48	232
	227	150	377

***ODDS RATIO*= 0,11**

Há associação positiva entre sexo feminino e não beber.

Há associação positiva entre sexo masculino e beber.

CONTINUAÇÃO DA ANÁLISE CÂNCER/CIGARRO/ÁLCOOL
FATOR DE RISCO: BEBER

	CÂNCER			
BEBIDA	Caso(1)	Controle(0)	TOTAL	
Sim(1)	84	86	170	E(a)= 57,3
Não(0)	14	107	121	
TOTAL	98	193	291	Var(a)= 15,8

$$or = \frac{84x107}{14x86} = 7,47$$

ln(7,47)= 2,01

$$\chi^2 = \frac{(84 - 57,3)^2}{15,8} = 45,12$$

FUMAR= SIM

	CÂNCER			
BEBIDA	Caso	Controle	TOTAL	
Sim	79	70	149	64,0
Não	6	43	49	
TOTAL	85	113	198	9,1

$$or = 8,09$$

FUMAR= NÃO

	CÂNCER			
BEBIDA	Caso	Controle	TOTAL	
Sim	5	16	21	2,9
Não	8	64	72	
TOTAL	13	80	93	2,0

$$or = 2,50$$

$$or_{MH} = \frac{{}^{79x43}\!/_{198} + {}^{5x64}\!/_{93}}{{}^{70x6}\!/_{198} + {}^{16x8}\!/_{93}} = 5,89$$

ES-TRATO	R	S	P	Q
Fuma	17,16	2,12	0,62	0,38
Não Fma	3,44	1,38	0,74	0,26
	20,60	3,50		

$$V(\ln or) = \frac{13{,}18}{848{,}72} + \frac{2{,}34 + 7{,}42}{144{,}20} + \frac{1{,}16}{24{,}5} = 0{,}1306$$

$$\sqrt{0{,}1306} = 0{,}36 \qquad \ln(5{,}8 = 1{,}773$$

$$1{,}7 \mp 1{,}96 x 0{,}36 = \left[\begin{array}{l} 1{,}0644 \\ 2{,}4756 \end{array}\right.$$

$$e^{1{,}0644} = 2{,}90 \leftrightarrow e^{2{,}4756} = 11{,}89$$

SUGESTÃO DE SEQUÊNCIA DE AÇÕES EM ESTUDO CASO-CONTROLE

1. **Análise bruta: tabela 2x2, caso/controle, exposto/não exposto; *odds ratio* bruto.**

2. **Estratificar de acordo com a suposta variável de confusão ou de interação: *odds ratio* em cada estrato, *odds ratio* comum Mantel Haenszel.**

3. **Teste de homogeneidade:** $\chi^2_{(n^o estratos - 1) gl}$

4. **SE rejeitar homogeneidade, há indicação de interação, de modificação de efeito: cada estrato deve voltar a ser trabalhado separadamente, pois os *odds ratios* dos estratos não podem ser considerados como variações casuais de um valor comum (o *odds ratio* Mantel Haenszel).**
   4.1. ⇒Odds ratios obtidos separadamente, intervalos de confiança correspondentes, testes χ^2_{1gl} correspondentes.

5. **SE aceitar homogeneidade, há indicação de que os *odds ratios* dos estratos são variações casuais de um *odds ratio* comum (Mantel Haenszel).**
   5.1. ⇒Odds ratio comum Mantel Haenszel, intervalo de confiança, teste χ^2_{1gl} Mantel Haenszel. Decidir se há ou não confusão, comparando o *odds ratio* bruto em 1 com o *odds ratio* comum Mantel Haenszel em 2, segundo algum critério de distância, sem teste estatístico.