



Matemática
Multimídia

Análise de dados
e probabilidade



Guia do Professor



Vídeo

Lembranças de Sofia

Série Matemática na Escola

Objetivos

1. Discutir planejamento de experimentos;
2. Apresentar o exemplo da vacina Salk.



UNICAMP

ATENÇÃO Este Guia do Professor serve apenas como apoio ao vídeo ao qual este documento se refere e não pretende esgotar o assunto do ponto de vista matemático ou pedagógico.

LICENÇA Esta obra está licenciada sob uma licença Creative Commons 

Lembranças de Sofia

Série

Matemática na Escola

Conteúdos

Estatística e Amostragem.

Duração

Aprox. 10 minutos.

Objetivos

1. Discutir planejamento de experimentos;
2. Apresentar o exemplo da vacina Salk.

Sinopse

Como testar a efetividade de um novo medicamento? Através do planejamento realizado ao testar a vacina Salk, a bióloga Sofia apresenta alguns pontos importantes que devem ser levados em consideração.

Material relacionado

Áudios: *História da Estatística*;
Experimentos: *Séries Temporais - Batimentos*;
Softwares: *Medidas do corpo - gráfico de dispersão*; *Medidas do corpo - Box Plot*.

Introdução

Sobre a série

A série Matemática na Escola aborda o conteúdo de matemática do ensino médio através de situações, ficções e contextualizações. Os programas desta série usualmente são informativos e introdutórios de um assunto a ser estudado em sala de aula pelo professor. Os programas são ricos em representações gráficas para dar suporte ao conteúdo mais matemático e pequenos documentários trazem informações interdisciplinares.

Sobre o programa

Neste vídeo é discutido um dos importantes problemas dos estudos estatísticos: como planejar um bom experimento para testar um novo medicamento?

O método básico é a **comparação**. O novo medicamento é aplicado a indivíduos em um **grupo de tratamento**, e outros indivíduos são usados como **grupo de controle** – estes não são tratados. A seguir as respostas dos dois grupos são comparadas.

A experiência mostra que os indivíduos devem ser escolhidos aleatoriamente e que o experimento deve ser duplamente cego: nem os indivíduos nem os médicos que medem as respostas devem saber quem está no grupo de tratamento e quem está no grupo de controle. Questões sobre aspectos éticos também devem ser levadas em conta.

Experimento biomédico: vacina Salk

Nos anos 50, muitas vacinas contra a poliomielite foram descobertas. Uma desenvolvida por Jonas Salk, parecia ser a mais promissora. Nos experimentos de laboratório, ela se mostrou efetiva e de fato provocou

a produção de anticorpos contra a pólio. Um experimento em larga escala era necessário para ver se a vacina protegeria crianças contra a pólio fora do laboratório.

Em 1954, o serviço público de saúde decidiu organizar um experimento, no qual foram envolvidas aproximadamente dois milhões de crianças e em torno de meio milhão foi vacinada. O experimento de campo foi feito sobre crianças nos grupos de idade mais vulneráveis – um, dois e três anos – e foi levado a cabo nas regiões onde o risco de pólio acreditava-se ser pior.

Este é um exemplo do método de comparação. O tratamento (vacinação) é aplicado a alguns indivíduos, que formam o grupo de tratamento; os outros não recebem o tratamento e são usados como controle. As respostas dos dois grupos podem então ser comparadas para ver se o tratamento faz alguma diferença. Aqui, os grupos de tratamento e de controle foram de tamanhos diferentes, mas isso não era problema já que os pesquisadores estavam interessados em conhecer a taxa em que as crianças contraíam a pólio, em número de casos por mil. Olhar as taxas em vez dos números absolutos supera em grande medida as diferenças de tamanho dos dois grupos.

Existe uma questão delicada de ética médica aqui. Não deveriam todas as crianças ter recebido a proteção da vacina? Uma resposta é que com novos medicamentos, mesmo depois de um extensivo período de teste de laboratórios, freqüentemente não é claro se os benefícios sobrepassam os riscos. Por outro lado, dar a vacina a todas as crianças do estudo, sem grupo de controle, poderia dar uma falsa evidência a favor ou contra a vacina. No exemplo, como a pólio é uma doença epidêmica, sua incidência varia de ano para ano. Em 1952, houve em torno de 60000 casos, enquanto que em 53 houve a metade disso. Sem controles, uma baixa incidência em 54 poderia significar duas coisas: ou que a vacina funcionou ou que não houve epidemia esse ano.

A única forma de saber se a vacina funcionava era deixar algumas crianças sem vacinar. Como as crianças só poderiam ser vacinadas com a aprovação dos pais, uma possível estratégia era vacinar apenas

as crianças com consentimento dos pais. As demais crianças formariam o grupo de controle.

No entanto, pais com mais alto nível sócio-econômico tendiam a aceitar a nova vacina mais rapidamente que pais de nível mais baixo. Este fato teria criado um viés contra a vacina, já que crianças de nível econômico mais alto eram mais vulneráveis à pólio que as de nível mais baixo. Isto parece um paradoxo à primeira vista, mas lembremos que pólio é uma doença relacionada às condições de higiene. Crianças que vivem em um ambiente com piores condições de higiene tendem a contrair muitos casos leves de pólio no primeiro tempo de vida, enquanto ainda estão protegidas pelos anticorpos do leite materno. Depois de serem infectadas, elas criam seus próprios anticorpos, que as protegem contra infecções mais sérias mais tarde. As crianças que vivem em um ambiente mais higiênico estão menos predispostas a pegar estas infecções leves cedo, não desenvolvem anticorpos, e são menos prováveis de estarem protegidas contra infecções mais sérias depois.

Do ponto de vista estatístico, para evitar o viés, o grupo de tratamento e o grupo de controle devem ser o mais parecido possível, exceto pelo tratamento. Isto torna possível concluir que qualquer diferença na resposta entre os dois grupos é devida ao tratamento, e não a outro fator. Se os dois grupos diferem em algum fator além do tratamento, os efeitos deste outro fator poderiam ser confundidos com os efeitos do tratamento. Estes efeitos de confusão são a maior fonte de viés.

Voltando à pesquisa de campo da vacina Salk, várias estratégias foram propostas. A Fundação Nacional para a Paralisia Infantil (NFIP) queria vacinar todas as crianças de dois anos cujos pais consentissem, deixando as crianças de um e três anos como controles. Esta proposta da NFIP foi aceita por muitos dos distritos, mas tinha dois sérios defeitos. Primeiramente, a pólio é uma doença contagiosa, se espalha por contato. Assim, se a incidência fosse muito maior na faixa etária de dois anos, que nas outras duas, isto provocaria um viés no estudo contra a vacina. Ou se a incidência fosse muito menor nesta faixa etária, em relação com as outras duas, o estudo ficaria enviesado a favor da vacina. Em segundo lugar, as crianças do grupo de tratamento (onde o consentimento dos pais era necessário) estavam limitadas a

ter um histórico familiar diferente daquelas do grupo de controle (onde a autorização não era necessária). Com esta proposta, o grupo de tratamento incluiria muito mais crianças de famílias de maior nível econômico, tornando este grupo mais vulnerável à pólio que o grupo de controle. Isto daria novamente um viés contra a vacina.

Muitos distritos perceberam estas falhas na proposta da NFIP e adotaram outra estratégia. Para fazer uma comparação justa, o grupo de controle deveria ser escolhido da mesma população que o grupo de tratamento: crianças cujos pais consentissem a vacinação. De outra forma, os efeitos dos antecedentes familiares poderiam ser confundidos com os efeitos da vacina.

A próxima questão era como escolher as crianças para o tratamento e para o controle. Deveria ser um julgamento humano muito equilibrado para formar o grupo de tratamento e o de controle o mais similar possível com relação a variáveis relevantes, como a renda dos pais, o estado geral de saúde da criança, personalidade e hábitos sociais. A experiência mostra que tais julgamentos geralmente resultam em um viés substancial. É mais adequado usar um procedimento aleatório cuidadosamente planejado. Para o experimento Salk, o procedimento usado foi equivalente a lançar uma moeda para cada criança, que então tinha um 50% de chance de estar em tratamento e um 50% de chance de estar no controle. Tal procedimento é imparcial e as leis probabilísticas garantem que, com um número suficiente de indivíduos, ambos os grupos permaneceriam muito próximos um do outro com relação a todas as variáveis importantes, estejam estas bem identificadas ou não.

Quando um procedimento aleatório imparcial é usado para determinar os indivíduos do tratamento e do controle, o experimento se diz ***controlado com aleatorização***.

Outra precaução básica foi o uso de um placebo. As crianças do grupo de controle receberam uma injeção de sal dissolvida em água, de modo que durante o tratamento os indivíduos não sabiam se estavam em tratamento ou em controle. Isto assegurou que suas respostas se devessem à vacina e não à idéia do tratamento. Parece ser pouco provável que indivíduos possam estar protegidos contra a pólio

somente pela força do pensamento, mas em inúmeros estudos feitos em pacientes que sofriam de uma forte dor pós-operatória foi dada a eles uma pílula feita de uma substância completamente neutra e descrita como um excelente analgésico contra a dor. Em torno de um terço dos pacientes obtiveram uma pronta melhora.

Há ainda outra precaução do mesmo tipo: diagnósticos tinham que decidir se as crianças contraíram pólio durante o tratamento. Muitas formas de pólio são difíceis de diagnosticar, e em casos duvidosos, o diagnóstico era facilmente afetado pelo conhecimento de se a criança tinha sido vacinada contra a pólio ou não. Assim, os médicos que realizariam o diagnóstico não deveriam ser informados se a criança estava em tratamento ou era um controle. Este tipo de experimento é chamado *duplo cego*: nem o indivíduo e nem aquele que avalia a resposta ao tratamento sabem se ele recebeu o tratamento. Esta parte do experimento da vacina Salk foi do tipo *controlado com aleatorização duplo cego*.

A seguinte tabela mostra a taxa de casos de pólio por cem mil indivíduos para os grupos de tratamento e de controle no experimento controlado com aleatorização. A taxa é muito menor para o grupo de tratamento, e esta é a prova decisiva da efetividade da vacina Salk.

Tabela 1. Os resultados do experimento da vacina Salk de 1954: tamanho dos grupos e taxas de casos de pólio por 100 000 em cada grupo (números arredondados).

O experimento controlado com aleatorização duplo cego			A proposta NFIP		
	Tamanho	Taxa		Tamanho	Taxa
Tratamento	200 000	28	Tratamento	225 000	25
Controle	200 000	71	Controle	725 000	54
Não autorizados	350 000	46	Não autorizados	125 000	44

Fonte: T. Francis Jr. (1955) Am. J. of Public Health.

A proposta do tipo controlado com aleatorização duplo cego reduz o viés ao mínimo, e é por isso que deve ser usada sempre que possível. Tem também uma importante vantagem técnica. Para percebê-la façamos o papel de advogado do diabo e assumamos que a vacina Salk não tem efeito realmente. Sob esta hipótese, a diferença entre as taxas

de pólio para os grupos de tratamento e de controle é devida somente ao acaso. Mas, quão provável é isto?

A determinação ao tratamento ou controle foi aleatorizada: cada criança tinha uma chance de 50% de ficar em tratamento ou em controle. Portanto, o número de casos de pólio em ambos os grupos deveria ser aproximadamente o mesmo, com qualquer diferença devida somente à variabilidade do lançamento de uma moeda. Esta variabilidade está bem estudada estatisticamente e é possível então calcular a chance de ter acontecido a variabilidade observada, que, neste caso, é astronômica: um em um bilhão.

Comparando os resultados dos dois planejamentos, o NFIP apresentou um viés contra a vacina. O experimento controlado aleatorizado mostrou que a vacina diminui a taxa de pólio de 71 para 28 por cem mil, uma redução da ordem de 60%. A redução aparente no modelo NFIP, de 54 a 25 por cem mil, é de apenas 54%. O impacto deste viés não parece ser muito sério; no entanto existem casos em que planejamentos mal feitos podem deixar os pesquisadores sem uma conclusão satisfatória.

Sugestões de atividades

Antes da execução

A coleção M^3 tem experimentos e softwares que abordam algumas técnicas de análise gráfica de dados e de correlação de variáveis.

Em particular, o experimento “Variáveis Antropométricas” permite coletar dados da sala de classe que podem ser analisados nos softwares “Medidas do Corpo: boxplot” e “Medidas do Corpo: gráfico de dispersão”. Ambas as atividades analisam medidas de correlação entre duas variáveis.

Uma destas atividades poderia ser realizada antes de assistir ao vídeo, para que os alunos adquiram familiaridade com a noção de planejamento de experimentos.

Uma referência bibliográfica nesta área e bastante acessível ao leitor é o livro de Costa Neto, que poderia ser utilizado como leitura complementar.

Depois da execução

Motivar nos alunos o questionamento das informações recebidas e das explicações dadas nos meios de comunicação pode ser um desafio para o professor.

Peça aos seus alunos que planejem um experimento relacionado a algum assunto de seu interesse, no âmbito de ensaios biomédicos ou não. Discutam em sala de aula quais são os possíveis problemas que poderiam aparecer no percurso da realização do mesmo.

Sugestões de leitura

P. Meyer (2000). Probabilidade: Aplicações à Estatística. Editora LTC.
P. L. Costa Neto (2002). Estatística. Editora Edgard Blücher.
Site recomendado: ALEA – Acção Local de Estatística Aplicada,
<http://alea-estp.ine.pt>

Ficha técnica

Autor: *Laura Leticia Ramos Rifo*
Revisão: *Samuel Rocha de Oliveira*
Coordenador de audiovisual *Prof. Dr. José Eduardo Ribeiro de Paiva*
Coordenador acadêmico *Prof. Dr. Samuel Rocha de Oliveira*

Universidade Estadual de Campinas

Reitor *Fernando Ferreira Costa*
Vice-reitor *Edgar Salvadori de Decca*
Pró-Reitor de Pós-Graduação *Euclides de Mesquita Neto*

Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica

Diretor *Jayme Vaz Jr.*

Vice-diretor *Edmundo Capelas de Oliveira*



Matemática Multimídia

VÍDEO

Lembranças de Sofia 10/10