

# Tabelas de Contingência 2x2

## O método de Mantel-Haenszel

---

19 de Setembro de 2016

**RICARDO PUZIOL DE OLIVEIRA**

rpuziol.oliveira@gmail.com

**Professora: Dr<sup>a</sup>. Isolde Previdelli**

DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ – UEM

---



O método de Mantel-Haenszel foi desenvolvido por N. Mantel e W. Haenszel no ano de 1959. Tal método é uma técnica que gera uma estimativa de uma associação entre uma doença e um fator de risco após o ajuste ou tendo em conta a confusão. Além disso, o método é usado com uma variável de saída dicotômica e um fator de risco dicotômico.

Então, os dados a serem analisados consistem de várias tabelas de contingência  $2 \times 2$ , em vez de apenas uma. Se for apropriado, o método fornecerá um meio de calcularmos uma estimativa por ponto ou um intervalo de confiança para o odds ratio da população global. E, além disso, ele nos permitirá testar a hipótese nula da não-associação entre a exposição e a doença.



Seja a  $i$ -ésima tabela de contingência  $2 \times 2$  a seguinte tabela:

	Ocorrência do evento		
Fator de Risco	Sim	Não	Total
Presente	$a_i$	$b_i$	$a_i + b_i$
Ausente	$c_i$	$d_i$	$c_i + d_i$
<b>Total</b>	$a_i + c_i$	$b_i + d_i$	$n_i$

TABELA: 1 -  $i$ -ésima tabela  $2 \times 2$  de contingência de dados genéricos de uma situação envolvendo a comparação de dois grupos e que a resposta de interesse é dicotômica: a ocorrência ou não de um evento. [8]



Dois pressupostos devem ser considerados quando se utiliza o método de Mantel-Haenszel:

- As observações são independentes uma da outra.
- Todas as observações devem ser identicamente distribuídas.

Assumidos esses pressupostos, o método de Mantel-Haenszel se divide em duas etapas: *odds ratio combinados* e o *teste de associação*.

# O Método de Mantel-Haenszel

## Odds Ratio Combinado



Entre as numerosas medidas de associação disponível para tabelas de contingência (razão da taxa, risco relativo, razão de prevalência, etc.), o método de Mantel-Haenszel emprega a medida *odds ratio combinado*.

A primeira etapa do método de Mantel-Haenszel é calcular o estimador de *odds ratio combinado* que é dado por:

$$\widehat{OR}_{MH} = \frac{\sum_{i=1}^k \frac{a_i d_i}{n_i}}{\sum_{i=1}^k \frac{b_i c_i}{n_i}}$$

A partir disso, podemos definir um intervalo de  $100(1 - \alpha)\%$  confiança, em torno de  $\widehat{OR}$ , para o método de Mantel-Haenszel.

# O Método de Mantel-Haenszel

## Odds Ratio Combinado



Para estimar o intervalo de confiança, precisamos de um estimador da variância em torno de  $\widehat{OR}$ . Por Robins, Breslow e Greenland [4], temos que tal estimador é dado por:

$$\widehat{Var}(\widehat{OR}_{MH}) = \frac{\sum_{i=1}^k F}{2\sum_{i=1}^k R^2} + \frac{\sum_{i=1}^k G}{2\sum_{i=1}^k R \sum_{i=1}^k S} + \frac{\sum_{i=1}^k H}{2\sum_{i=1}^k S^2}$$

onde,

$$F = a_i d_i \left( \frac{a_i + d_i}{n_i^2} \right)$$

$$H = \frac{b_i c_i (b_i + c_i)}{n_i^2}$$

# O Método de Mantel-Haenszel

## Odds Ratio Combinado



$$G = \frac{[a_i d_i (b_i + c_i)] + [b_i c_i (a_i + d_i)]}{n_i^2}$$

$$R = \frac{a_i d_i}{n_i}, S = \frac{b_i c_i}{n_i}$$

Para construir os intervalos, precisamos do ajuste:

$$\widehat{Var}(\ln(\widehat{OR}_{MH})) = \frac{\widehat{Var}(\widehat{OR}_{MH})}{(\widehat{OR}_{MH})^2}$$

Assim, o intervalo de  $100(1 - 0.05)\%$  confiança, em torno de  $\widehat{OR}$ , é igual a  $\exp(\ln(\widehat{OR}_{MH}) \pm 1.96 \sqrt{\widehat{Var}[\ln(\widehat{OR}_{MH})]})$

# O Método de Mantel-Haenszel

## Teste de Associação



A segunda etapa do método de Mantel-Haenszel de combinar a informação de duas ou mais tabelas de contingências 2x2 é testar se o odds ratio é combinado é igual a 1. O odds ratio combinado ser igual a 1 significa que não há associação entre a doença e o fator de risco. Sendo a **Tabela 1** a *i*-ésima tabela de contingência 2x2, seguimos os seguintes passos para verificar a associação do método de Mantel-Haenszel:

Definimos a hipótese nula como:

$$H_0 : \widehat{OR} = 1$$

Para cada combinação da *Tabela 2*, calculamos o estimador da esperança  $\hat{E}_i$ , da célula superior esquerda da seguinte forma:

$$\hat{E}_i = \frac{(a_i + b_i)(a_i + c_i)}{n_i}$$



# O Método de Mantel-Haenszel

## Teste de Associação



É o estimador da variância como:

$$\widehat{Var}_i = \frac{(a_i + b_i)(c_i + d_i)(a_i + c_i)(b_i + d_i)}{n_i^2(n_i - 1)}$$

Dessa forma, a estatística de Mantel-Haenszel,  $\chi_{MH}^2$ , é dada por:

$$\chi_{MH}^2 = \frac{(\sum_{i=1}^k a_i - \sum_{i=1}^k \hat{E}_i)^2}{\sum_{i=1}^k \widehat{Var}_i}$$

Rejeitamos a hipótese nula se o valor de  $\chi_{MH}^2$  for igual ou maior do que o valor crítico da estatística do teste, que é o valor do qui-quadrado tabelado para 1 grau de liberdade e o nível de significância escolhido.

# O Método de Mantel-Haenszel

## Teste de Associação



Se os números nas células da **Tabela 1** forem muito pequenos, então a estatística de Mantel-Haenszel sofre uma correção de continuidade. Assim, a estatística será:

$$\chi_{MH}^2 = \frac{(|\sum_{i=1}^k a_i - \sum_{i=1}^k \hat{E}_i| - 0.5)^2}{\sum_{i=1}^k \widehat{Var}_i}$$

que, sob  $H_0$ , tem uma distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade.



Os dados a seguir vêm de um estudo que investiga a relação entre o consumo de café cafeinado e o infarto do miocárdio não-fatal entre homens até 55 anos. O estudo fornece a informação de exposição para duas amostras de homens: um grupo de 1559 fumantes e um grupo de 937 não-fumantes [6].

	Café		Total
	Sim	Não	
<b>Infarto do Miocárdio</b>			
<b>Fumantes</b>			
<i>Presente</i>	1011	81	1092
<i>Ausente</i>	390	77	467
<b>Não-fumantes</b>			
<i>Presente</i>	383	66	449
<i>Ausente</i>	365	123	488
<b>Total</b>	2149	347	2496

TABELA: 2 - *Homens fumantes e não-fumantes classificados pelo fator de risco (Infarto do miocárdio) e a variável de ocorrência (Café).*



Solução: Inicialmente, estratificamos os dados da **Tabela 2** em dois estratos como a  $i$ -ésima tabela de contingência dada pela **Tabela 1**, isto é:

	Café		
<b>Infarto do Miocárdio</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Total</b>
Presente	1011	81	1092
Ausente	390	77	467
<b>Total</b>	<b>1401</b>	<b>158</b>	<b>1559</b>

TABELA: 3 - *Fumantes*

	Café		
<b>Infarto do Miocárdio</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Total</b>
Presente	383	66	449
Ausente	365	123	488
<b>Total</b>	<b>748</b>	<b>189</b>	<b>937</b>

TABELA: 4 - *Não-fumantes*



Agora que os dados estão divididos em tabelas 2x2, prosseguimos com o método de Mantel-Haenszel. Temos que:

$$a_3d_3/n_3 + a_4d_4/n_4 = 49.94 + 50.27 = 100.21$$

$$b_3c_3/n_3 + b_4c_4/n_4 = 20.26 + 25.71 = 45.97$$

Logo, o estimador do odds ratio combinado  $\widehat{OR}_{MH}$  é dado por:

$$\widehat{OR}_{MH} = 2.18$$

Como as diferenças de *status* de fumo foram levadas em consideração, os homens de até 55 anos que bebem café cafeinado têm chance de sofrer infarto do miocárdio não-fatal que é 2.18 vezes a chance dos homens que não o bebem. Além de calcularmos uma estimativa por ponto para o odds ratio combinado, podemos construir um intervalo de confiança que represente um conjunto de valores razoáveis para essa quantidade.



Note que,

$$\widehat{\text{Var}}(\widehat{OR}_{MH}) = 0.120$$

Assim, o intervalo de 95% confiança, em torno de  $\widehat{OR}$ , é igual a  $\exp(\ln(\widehat{OR}_{MH}) \pm 1.96\sqrt{\widehat{\text{Var}}[\ln(\widehat{OR}_{MH})]}) = (1.73, 2.78)$

Logo, estamos 95% confiantes de que os homens que bebem café cafeinado têm chance de sofrer infarto do miocárdio não-fatal entre 1.73 a 2.78 vezes a chance para os homens que não o bebem.



Para finalizar, vamos testar a hipótese:

$$H_0 : \widehat{OR} = 1$$

Temos que, a estatística de Mantel-Haenszel é dada por:

$$\chi_{MH}^2 = \frac{[(1011 + 383) - (981.3 + 358.4)]^2}{29.81 + 37.69} = 43.58$$

*Obs: Como os números das células das Tabelas 3 e 4 tinham um valor alto, não foi necessário calcular o  $\chi_{MH}^2$  com correção de continuidade.*

## Exemplo Conclusão

15



23

Consultando a tabela do qui-quadrado para 1 grau de liberdade, observamos que o correspondente  $p$ -valor é menor que 0.001. De acordo com esse valor, rejeitamos a hipótese nula de não-associação entre a exposição e concluímos que o odds ratio combinado não é igual a 1. Isto é, depois de ajustar as diferenças no *status* de fumo, verificamos que os homens adultos até 55 anos que bebem café cafeinado enfrentam um risco significativamente maior de sofrerem infarto do miocárdio não-fatal do que os de mesma idade que não o bebem.

Esses dados representam os resultados de um único estudo que examina os efeitos do consumo de café na saúde humana.





Considerando o exemplo anterior, para realizar o método de Mantel-Haneszel no R, seguiremos os seguintes passos:

#Definir os dados:

```
> matrizMH <- array(c(1011, 390, 81, 77, 383, 365, 66, 123), dim = c(2, 2, 2),  
dimnames = list(Infarto_do_Miocardio = c("Presente", "Ausente"),  
Cafe = c("Sim", "Nao"), Homens = c("Fumantes", "Nao_Fumantes")))
```

# Com os dados definidos, vamos ao teste.



# Execute o teste

```
> mantelhaen.test(matrizMH, correct = FALSE)
```

Mantel-Haenszel chi-squared test without continuity correction

```
data: matrizMH  
Mantel-Haenszel X-squared = 43.578, df = 1, p-value = 4.074e-11  
alternative hypothesis: true common odds ratio is not equal to 1  
95 percent confidence interval:  
1.721225 2.760499  
sample estimates:  
common odds ratio  
2.179779
```



Considerando o exemplo anterior, para realizar o método de Mantel-Haneszel no SAS, seguiremos os seguintes passos:

```
/* Definir os dados: */
```

```
data homens;  
input Homens $ Infarto $ Cafe $ Count @@;  
datalines;  
Fumante Presente Sim 1011 Fumante Presente Nao 81  
Fumante Ausente Sim 390 Fumante Ausente Nao 77  
Nao_Fumante Presente Sim 383 Nao_Fumante Presente Nao 66  
Nao_Fumante Ausente Sim 365 Nao_Fumante Ausente Nao 123  
;
```



/\* Com os dados definidos, executar a PROC: \*/

```
ods html;  
proc freq data=homens;  
weight Count;  
tables Homens*Infarto*Cafe/CMH;  
run;  
ods html close;
```



The SAS System

The FREQ Procedure

Summary Statistics for Infarto by Cafe  
Controlling for Homens

**Cochran-Mantel-Haenszel Statistics (Based on Table Scores)**

<b>Statistic</b>	<b>Alternative Hypothesis</b>	<b>DF</b>	<b>Value</b>	<b>Prob</b>
<b>1 Nonzero Correlation</b>		1	43.5778	<.0001
<b>2 Row Mean Scores Differ</b>		1	43.5778	<.0001
<b>3 General Association</b>		1	43.5778	<.0001

**Estimates of the Common Relative Risk (Row1/Row2)**

Type of Study	Method	Value	95% Confidence	Limits
Case-Control	Mantel-Haenszel	2.1798	1.7212	2.7605
(Odds Ratio)	Logit	2.1941	1.7346	2.7754
Cohort	Mantel-Haenszel	1.9250	1.5789	2.3468
(Coll Risk)	Logit	1.9323	1.5845	2.3566
Cohort	Mantel-Haenszel	0.8920	0.8600	0.9253
(Col2 Risk)	Logit	0.8940	0.8623	0.9269



1. PAGANO, M.. Princípios de Bioestatística. 2ª Edição.
2. DANIEL, W.. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. 9<sup>th</sup> Edition.
3. PRESNELL, B.. An Introduction to Categorical Data Analysis Using R.
4. ROBINS, J., BRESLOW, N. & GREENLAND, S. (1986). Estimators of the Mantel-Haenszel variance consistent in both sparse data and large-strata limiting models, Biometrics 42, 311 – 324.
5. SAS, Base SAS(R) 9.2 Procedures Guide: Statistical Procedures, Third Edition. Disponível em: < [http://support.sas.com/documentation/cdl/en/procstat/63104/HTML/default/viewer.htm#procstat\\_freq\\_sect031.htm](http://support.sas.com/documentation/cdl/en/procstat/63104/HTML/default/viewer.htm#procstat_freq_sect031.htm) >. Acesso em: 20 de junho de 2015.



6. ROSENBERG, L., PALMER, J. R., KELLY, J. P., KAUFMAN, D. W. e SHAPIRO, S. "Coffee Drinking and Nonfatal Myocardial Infarction in Men Under 55 Years of Age". American Journal of Epidemiology, v. 128, set. 1988, p. 570-578.
7. ÁNGEL M. Fidalgo. Mantel-Haenszel Methods - Encyclopedia Of Statistics In Behavioral Science.
8. PETITTI, D.. Meta-Analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. 2<sup>nd</sup> Edition.
9. SIQUEIRA, A. L.. Introdução à Estatística Médica. 1<sup>a</sup> Ed. - Belo Horizonte: Departamento de Estatística - UFMG, 1999.





Obrigado!