
Análise de associação bivariada para variável resposta categorizada provenientes dos principais delineamentos amostrais

Natália S. Martins^{1†}, Rosângela G. Santana²

¹ *Doutoranda em Estatística e Experimentação Agronômica, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz (ESALQ/USP).*

² *Professora do Departamento de Estatística da Universidade Estadual de Maringá (UEM).*

Resumo: *O objetivo desta pesquisa é avaliar por meio de estudos e simulações via Monte Carlo como o delineamento amostral interfere nas inferências realizadas. Para tanto simulou-se para cada tipo de estudo (coorte, caso-controle e transversal) tabelas de dupla entrada a fim de avaliar estatísticas e testes adotados na identificação de fatores associados a uma variável resposta categórica. A partir das tabelas obtidas foram calculadas as medidas de associação: o risco relativo, que é o risco de um grupo exposto e o risco do grupo não exposto a um fator em estudos de coorte e a razão de chances que é uma medida para estudos de caso-controle e transversal, conhecida como razão da chance. E quanto aos testes, χ^2 de homogeneidade e o χ^2 de independência, a escolha destes deve considerar o objetivo e o delineamento da pesquisa em estudo. A análise e teste das 30000 tabelas simuladas evidenciou que não há diferença nas inferências dos estudos de coorte, caso-controle e transversal.*

Palavras-chave: Dados categorizados; tabelas de dupla entrada; inferência; simulação; teste qui-quadrado.

Abstract: *The main goal of this research is to assess by means of studies and Monte Carlo simulations how the experimental design interferes in the statistical inferences. In order to do that, to each type of study (cohort, case-control and transversal), contingency tables were simulated to assess statistics and tests used to identify associated factors to a categorical response variable. From these tables, association measurements were calculated: relative risk, which is the risk of an exposed group and the risk of the non-exposed group to a factor in a cohort study and the odds-ratio, which is a measurement for case-control and transversal studies. As for the tests, homogeneity and independency χ^2 , the choice must consider the objective and design of the research. The analysis and tests of the 30000 simulated tables showed no evidence of difference between the inferences in the cohort, case-control and transversal studies.*

Keywords: Categorical data; contingency tables; inference; simulation; chi-square test.

Introdução

A análise quantitativa dos dados é uma ferramenta essencial em qualquer área, em especial na epidemiologia. Neste trabalho, o enfoque é para dados provenientes de experimentos cuja variável resposta e as variáveis explanatórias, são de natureza categórica e o interesse é apresentar os tipos de estudo, medidas de ocorrência das doenças como taxas de riscos e quais medidas de associação entre um fator de risco e a ocorrência da doença podem ser utilizadas, dependendo do estudo.

[†] Autor correspondente: nsmbarreto@gmail.com

A análise de dados categóricos permite identificar fatores determinantes ou associados à variável resposta, para tanto, os dados são dispostos em tabelas de dupla entrada em que é apresentado o número de eventos de cada atributo. Essas tabelas de dupla entrada também são chamadas de tabelas de contingência, correspondendo à forma mais usual de síntese dos resultados observados para cada evento investigado.

O termo *contingency* significa *the quality or state of having a close connection or relationship* (qualidade ou estado de ter uma estreita ligação ou relacionamento), o termo *contingency table* se refere ao fato de que as tabelas construídas são usadas para testar a existência de relação entre duas variáveis, enquanto o termo em português não tem o mesmo significado. Segundo o dicionário Aurélio contingência significa qualidade do que é contingente incerteza se uma coisa vai acontecer ou não, portanto quando o termo contingência for utilizado neste trabalho o seu significado terá como referência o termo em inglês (AGRESTI, 1999).

A disposição dos dados na tabela de contingência permite avaliar a distribuição conjunta (do fator com a variável resposta), as distribuições marginais (fator e resposta), as diferenças em cada categoria da resposta no fator, que constitui uma medida de associação entre duas variáveis categóricas.

Segundo Everitt (1977) dentre as medidas de associação, que utilizam as tabelas de dupla entrada, destacam-se o risco relativo (RR) de um evento quando exposto a um fator, que pode ser expresso como a razão da probabilidade do evento entre expostos e não expostos e são adotados em estudos de coorte, equação 3. A razão de chances (OR), que é uma medida empregada em estudos de caso-controle e transversal e pode ser expressa pela chance entre expostos no grupo doente pela chance de exposição no grupo não-doente, equação 5.

Quanto aos testes, χ^2 de homogeneidade e independência são um dos mais utilizados para analisar a relação entre as variáveis doença e exposição e para cada delineamento amostral há um teste adequado. O teste χ^2 de homogeneidade é baseado num delineamento amostral em que as amostras de subpopulações definidas pelas categorias de fator de interesse são classificadas quanto às categorias da variável resposta. O teste χ^2 de independência é baseado num delineamento amostral em que uma amostra de uma população é classificada simultaneamente com respeito a duas variáveis (CALVA-MERCADO, 2000).

Em geral, em um estudo epidemiológico o pesquisador busca verificar quais fatores podem estar relacionados com o aparecimento de uma doença. De acordo com Soares e Siqueira (2002) as variáveis que são relacionadas a um maior risco de desenvolvimento da doença são normalmente denominadas fatores de risco para a doença e as variáveis que são eventuais fatores de risco são denominadas como variáveis explicativas ou independentes.

Lima-Costa e Barreto (2003) salientam que nos estudos observacionais as variáveis não estão sob controle do pesquisador, isto é, são experimentos em que o pesquisador não impõe um tratamento. Deste modo não há interferência na resposta obtida, tendo em vista que os dados utilizados foram produzidos pela história do indivíduo, no passado. Estes estudos podem ser classificados como caso-controle, coorte e transversal de acordo com o período em que os dados foram coletados.

O estudo caso-controle, segundo Paulino e Singer (2006), é um tipo de estudo observacional que procura identificar indivíduos portadores de doenças, os chamados casos. Os casos se diferem de modo significativa em relação à exposição a um determinado fator de outro grupo de pessoas, os quais não são portadores da doença, os chamados controles. Sendo seu objetivo avaliar se a exposição a um determinado fator está ou não associada ao desenvolvimento da doença, isto é, identificar exposições que ocorreram em maior (ou menor) frequência entre os casos do que entre os controles.

De acordo com Dachs e Paula (1988) os estudos de caso-controle tem por vantagens a facilidade de execução, a curta duração, o baixo custo, a facilidade de repetição, além de permitir o acompanhamento de doenças raras. As desvantagens inerentes a este estudo são as dificuldades na formação de um grupo controle aceitável, em casos de enfermidades raras, não se pode

escolher os indivíduos aleatoriamente, escolhendo-se os existentes, a documentação fonte da pesquisa (prontuários, exames) frequentemente está incompleta (informação disponível limitada), não apresentando os detalhes quanto à presença das variáveis independentes e estuda-se apenas uma doença (uma vez que o critério de escolha das amostras é precisamente a presença ou não da doença), embora se possa estudar sua relação com várias exposições.

Para o estudo de coorte, Costa e Barreto (2003) salientam que é necessário identificar um grupo de indivíduos, denominado coorte, no qual todos estão livres da doença. Os indivíduos são divididos em dois coortes, em que um é definido como expostos e o outro como não exposto, segundo o fator de interesse. Esses dois coortes serão observados por um determinado período de tempo, observando-se o desenvolvimento da doença. A garantia da confiabilidade dos resultados é mantida ao passo que todos os indivíduos sejam semelhantes quanto aos fatores, mas não quanto à exposição. O objetivo desse tipo de estudo é verificar se os indivíduos expostos ao fator de risco desenvolveram a doença em questão, em maior ou menor proporção do que os indivíduos não expostos ao fator de risco. Se essas taxas forem significativamente diferentes nos dois grupos, o pesquisador conclui que há associação entre a doença e o fator.

As vantagens inerentes ao estudo de coorte são dadas uma vez que este pode ser planejado com exatidão, o risco de chegar a conclusões falsas é menor, os indivíduos expostos e não expostos são conhecidos previamente, antes de saber os resultados, a medição do risco não é influenciada pela presença da enfermidade, especialmente úteis para estudar doenças potencialmente fatais. As desvantagens são relacionadas às dificuldades de ser reproduzido, custo elevado, dificuldades de manter a uniformidade do trabalho, tempo de duração, abandonos por parte dos indivíduos estudados, sujeitos a um maior número de vieses, segundo Vorcaro, Lima e Barreto (2001).

No estudo transversal, também chamado de *cross-section*, não há acompanhamento das informações durante um período de tempo, podendo, desta forma, serem usadas informações passadas, desde que, sejam referentes a um só instante no tempo. O objetivo é avaliar associações entre as respostas obtidas e a obtenção da prevalência da doença, ou seja, da proporção do grupo com a doença no momento em que foi realizada a coleta. As vantagens deste estudo são a rapidez, o baixo custo com que se pode realizá-lo e são boas fontes de hipóteses. Porém, como os outros estudos também possui desvantagens, sendo elas, não permitir a influência causal, não estabelecer relação temporal, não permitir cálculos de risco e não possibilitam o teste das hipóteses (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003).

Devido a importância do conhecimento das taxas de risco e a associação entre fatores de risco e a ocorrência de doenças diversos estudos vem sendo desenvolvidos. Carvalho et al. (2007), por exemplo, analisaram os fatores de risco associados à mortalidade neonatal hospitalar e por meio de uma análise bivariada e multivariada concluíram que os efeitos das variáveis - índice de Apgar no quinto minuto abaixo de três ou entre quatro e sete; baixa escolaridade da mãe; idade gestacional até 36 semanas; número de consultas de pré-natal abaixo de três; baixo peso ao nascer; e raça preta ou parda - foram significativos para a mortalidade.

Francisco et al. (2008) aplicam as medidas de razão de chances e razão de prevalências em dados obtidos de estudo transversal, com o objetivo de apresentar e discutir a utilização das medidas de associação e assim verificar os fatores associados à vacinação contra influenza e doença pulmonar em uma amostra de idosos no estado de São Paulo. Com o estudo os autores concluíram que houve grandes diferenças entre as estimações das razões de chances e razões de prevalência obtidos por uma ou outra técnica.

Palazzo et al. (2008) estimaram a prevalência de violência física e sua associação com aspectos sociodemográficos, eventos estressantes e utilização de serviços de saúde por problemas emocionais, por meio da análise de associação bivariada. Com o estudo os autores observaram que a prevalência da violência física na população foi significativa, com consequências emocionais e impacto nos serviços de saúde, requerendo profissionais mais capacitados na área.

Visto a gama de aplicações de estudos considerando os delineamentos amostrais (caso-controle, coorte e transversal) este estudo objetiva descrever-los, especificando a função densidade

de probabilidade da variável resposta; Identificar estatísticas e fazer inferências; Avaliar por meio de estudos de simulações via Monte Carlo como o delineamento amostral interfere nas inferências realizadas e deste modo, contribuir na análise de experimentos enfatizando inferências e testes adequados para cada tipo de delineamento.

Metodologia

A metodologia aplicada neste estudo foi à simulação via Monte Carlo, a qual é uma ferramenta indispensável quando o propósito é avaliar as propriedades de um estimador, uma vez que, pela lei dos grandes números, é possível, na análise de amostras simuladas, se forem tomadas amostras suficientes, em média, a estimativa está próxima do verdadeiro valor do parâmetro e, além disso, pelo teorema central do limite a distribuição da média do estimador nas amostras simuladas, é normal.

Considerando uma tabela de dupla entrada (Tabela 1) para os estudos de caso-controle e coorte as marginais das linhas e das colunas das tabelas são fixadas, respectivamente, caracterizando a distribuição da variável resposta como um modelo binomial, apresentado na equação (1), em que se tem n tentativas independentes de um mesmo experimento aleatório. Cada tentativa possui dois resultados, sendo eles sucesso ou fracasso com probabilidades p e $(1 - p)$, respectivamente. As probabilidades de sucesso ou fracasso são as mesmas em todas as tentativas.

$$P(X = k) = \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k} \quad (1)$$

em que n é o número de repetições e k o número de sucessos.

Em estudos transversais fixa-se o número total de eventos ($a+b+c+d$) de uma amostra aleatória simples na tabela de dupla entrada, sendo esta a que representa a população, caracterizando um modelo multinomial (amostras independentes), expresso na equação (2).

$$P(X = k) = \frac{n!}{n_1! \dots n_k!} p_1^{n_1} \dots p_k^{n_k} \quad (2)$$

em que n_i é o número de repetições em cada evento e k o número de sucesso em cada evento.

Tabela 1: Exemplo de uma tabela de dupla entrada

Doença	Exposição ao fator		Total
	Sim	Não	
Doente	a	b	a+b
Não doente	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

A simulação via Monte Carlo será utilizada para gerar 10000 tabelas de dupla entrada para cada delineamento amostral, uma vez que considerando um modelo binomial, ao se fixar as marginais de exposto e não exposto tem-se um delineamento do tipo coorte e ao fixar as marginais doente e não doente tem-se o delineamento caso-controle. Na simulação do estudo transversal será considerado o modelo multinomial, fixando-se o total da amostra.

Para o estudo de caso-controle e transversal será calculada a razão de chances e o intervalo de confiança, pela metodologia apresentada em Soares e Siqueira (1999). Para o estudo de coorte o risco relativo e o intervalo de confiança será calculado por meio da metodologia apresentada por Hightower, Orenstein e Martin (1988).

Serão calculadas as estatísticas descritivas para o risco relativo no estudo de coorte, assim como a razão de chances para o estudo de caso-controle e transversal, em que as medidas razão de chances e o risco relativo representam a força de associação entre o fator e a doença e são apresentadas na equação (3) e (5), respectivamente.

$$OR = \frac{ad}{bc} \quad (3)$$

$$IC = \log(OR) \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (4)$$

$$RR = \frac{a(b+d)}{b(a+c)} \quad (5)$$

$$IC = \exp \left[\log(RR) \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{1 - \frac{a}{a+b}}{a} + \frac{1 - \frac{c}{c+d}}{c}} \right] \quad (6)$$

Na interpretação do resultado para os três tipos de delineamentos têm-se que se o limite superior e o limite inferior são menores que 1 tem-se um fator de proteção, se 1 estiver entre o limite inferior e o limite superior não há risco e se o limite inferior é maior que 1 tem-se um fator de risco.

Para Soares e Siqueira (2002) o risco relativo não pode ser estimado diretamente em estudos de caso-controle porque, neste tipo de estudo, não se conhece o número de pessoas expostas ao fator. Deste modo, a solução é usar a medida de associação chamada de razão de chances (*odds ratio* - OR). A razão de chances é calculada por meio do quociente da chance de se estar doente dado que foi exposto pela chance de não estar doente dado que foi exposto, ou seja, nesse caso o objetivo é avaliar se a chance de desenvolver a doença no grupo exposto é maior ou menor do que a do não exposto.

Para verificar se há associação entre a exposição e as doenças, testes como o de qui-quadrado e Exato de Fisher podem ser aplicados. Segundo Jekel (2005) o teste de qui-quadrado (χ^2) é um teste não paramétrico que não depende de parâmetros populacionais, como a média e a variância, e permite comparar possíveis divergências entre as frequências observadas e esperadas em um evento. Sendo possível dizer que duas variáveis se comportam de maneira semelhante se as diferenças entre as frequências observadas e esperadas forem pequenas, próximas de zero. Este teste é usado para verificar se a frequência de um acontecimento observado em uma amostra se difere significativamente ou não da frequência com que ele é esperado.

A interpretação do resultado, apresentada por Everitt (1977) é realizada de maneira que se χ^2 calculado for maior χ^2 tabelado rejeita-se a hipótese de que não há associação entre as variáveis e se χ^2 calculado for menor ou igual ao χ^2 tabelado não se rejeita a hipótese de que não há associação entre as variáveis.

Na aplicação do teste χ^2 supõe-se que o tamanho da amostra seja grande (n maior que 40), mas em diversas situações utiliza-se amostras de tamanho finito, por isso ao obter um valor de χ^2 significativo e notar que a amostra ou que a frequência esperada é pequena a fórmula do cálculo do χ^2 pode fornecer um valor maior que o real. Portanto, quando 20% dos valores esperados em uma tabela de dupla entrada são menores ou iguais a cinco não se deve usar este teste. Assim, uma alternativa proposta para contornar tal situação e tornar possível o cálculo da probabilidade de associação das variáveis que estão em análise é o uso do teste Exato de Fisher, o qual tem o mesmo objetivo que o teste χ^2 . Foram também obtidas as estatísticas descritivas para o risco relativo no estudo de corte, assim como a razão de chances para o estudo de caso-controle e transversal.

As simulações via Monte Carlo serão realizadas no aplicativo estatístico SAS versão 9.3, utilizando-se as funções *data set*, *procedure freq* e as estatísticas descritivas no aplicativo *Statistica* versão 8.1.

Resultados e discussão

Considerando experimentos dos estudos caso-controle, coorte e transversal foram simuladas via Monte Carlo, no aplicativo estatístico SAS, 10000 tabelas, para cada estudo. Foram avaliadas as estimativas para RR e OR no aplicativo estatístico *Statistica* na versão 8.1 e após a análise descritiva aplicou-se o teste χ^2 para verificar se as proporções das variáveis exposição e doença são iguais ou diferentes. As estatísticas descritivas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Estatística descritiva para os dados do estudo caso-controle, coorte e transversal

Variável	N	Média	Desvio padrão
OR-caso controle	10000	4.123	1.267
RR - coorte	10000	1.722	0.1455
OR - transversal	10000	0.169	0.0477

Com as estatísticas descritivas apresentadas na Tabela 2 calculou-se o coeficiente de variação e por meio deste verificou-se que nos estudos caso-controle e transversal a variabilidade é semelhante e para o estudo coorte essa variabilidade se apresentou relativamente inferior aos demais. Os resultados dos coeficientes de variação para o caso-controle, transversal e coorte foram respectivamente 30%, 28% e 8%, deste modo, é possível observar homogeneidade nos valores simulados, isto é, os dados das amostras possuem baixa variabilidade, fazendo a média uma medida interpretável.

Para verificar a associação entre as variáveis proporção de exposição e doença foi realizado o teste χ^2 , em que foi testada a hipótese nula, H_0 : a proporção de doentes e não doentes são iguais, para o estudo de caso-controle. No estudo de coorte, a hipótese H_0 foi definida como sendo a igualdade das proporções de exposição não exposição. E para o estudo transversal H_0 foi definida como associação entre as variáveis doenças e proporção de exposição. Por meio dos resultados obtidos para os três casos, dispostos na Tabela 3, rejeitou-se a hipótese nula, H_0 .

Tabela 3: Teste do Qui-quadrado para associação entre as variáveis doenças/exposição

Decisão	caso-controle		Coorte		Transversal	
	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem
Não rejeita	4	0,04	4	0,04	0	0
Rejeita	9996	99,96	9996	99,96	10000	100,00

Para os três tipos de estudo foi verificada a associação entre a variável doença e exposição, com um nível de significância de 5%, conforme pode ser observado na Tabela 3, que para os três casos rejeitaram-se as hipóteses iniciais, H_0 . O fator de risco para os três tipos de estudos foi calculado e estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Fator de risco para os estudos do tipo caso-controle, coorte e transversal das 10000 tabelas 2×2 simuladas via Monte Carlo

Fator de risco	caso-controle		Coorte		Transversal	
	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem	Frequência	Porcentagem
Sem risco	4	0,04	1562	15,62	0	0
Risco	9996	99,96	8438	84,38	10000	100,00
Total	10000	100,00	100,00	100,00	10000	100,00

Na verificação do fator de risco para os três tipos de estudos, calculou-se o risco relativo para o estudo de coorte, e a razão de chances para o caso-controle e transversal, conforme apresentado na Tabela 4. O resultado no caso-controle é que 0,04% não é fator risco e 99,96% é risco. No estudo de coorte 15,62% não é fator de risco e 84,38% é risco e para o transversal tem se 100% risco.

A Figura 1 apresenta os histogramas e gráfico da probabilidade normal para os estudos de caso-controle, coorte e transversal, e por meio destes observa-se que há normalidade para as

razões de chances e risco relativo das amostras.

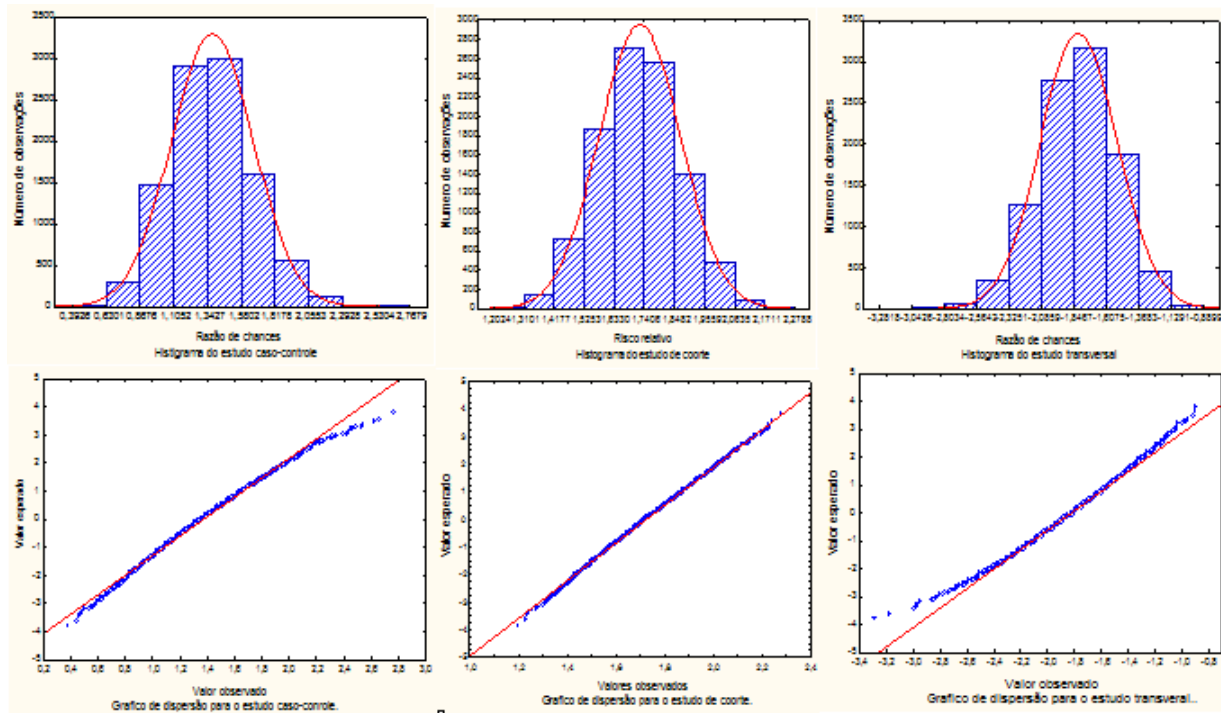


Figura 1: Gráficos de normalidade

Conclusão

Com este estudo verifica-se que as medidas de associação baseadas em razões (RR e OR) fornecem medidas da força de associação entre os fatores de risco e a ocorrência de doenças.

Com os estudos e as análises dos dados simulados foi possível observar para os estudos caso-control, coorte e transversal que todos os resultados são equivalentes, tanto para o teste do Qui-quadrado quanto para o fator de risco. Evidenciando, deste modo, que não há diferença entre os três estudos no que se refere ao teste e as medidas.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro concebido.

References

AGRESTI, A. *Categorical Data Analysis*. Nova Iorque: John Wiley and Sons. 1999. 734 p.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. *Estatística Básica*. São Paulo: Saraiva. 2004. 526 p.

CALVA-MERCADO, J. J. Estudios clínicos experimentales. *Salud pública de México*, México, v. 42, n. 4, p. 349-358, 2000.

- CARVALHO, P. I.; PEREIRA, P. M. H.; FRIAS, P. G.; VIDA, S. A.; FIGUEIROA, J. N. Fatores de risco para mortalidade neonatal em coorte hospitalar de nascidos vivos. *Epidemiologia Serv. Saúde*, São Paulo, vol. 16, n. 3, p. 185-194, 2007.
- COSTA, M. F. L.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Belo Horizonte, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.
- DACHS, J. N. W.; PAULA, G. A. Testing for ordered ratio rates in follow-up studies with incidence density data. *Brazilian Journal of Probability and Statistics* v.2, p. 125-137, 1988.
- EVERITT, B. S. *The Analysis of Contingency Tables*. London: Chapman and Hall. 1977. 164p.
- FRANCISCO, P. M. S. B.; DONALISIO, M. R.; BARROS, M. B. A.; CESAR, C. L. G.; CARANDINA, L.; GOLDBAUM, M. Medidas de associação em estudo transversal com delineamento complexo: razão de chances e razão de prevalência. *Revista brasileira de epidemiologia*, São Paulo, vol.11, n.3, p.347-355, 2008.
- HIGHTOWER, A. W.; ORENSTEIN, W. A.; MARTIN, S. M. Recommendations for the use of Taylor series confidence intervals for estimates of vaccine efficacy. *Bulletin of the World Health Organization*, New York, v.6, n.1, p. 99-105, 1988.
- JEKEL, J. F. *Epidemiologia, bioestatística e medicina preventiva*. Porto Alegre: Artmed. 2005. 432p.
- LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia Serviços de Saúde*, Brasília, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.
- PAULINO, C. D.; SINGER, J. M. *Análise de Dados Categorizados*. São Paulo: Edgard Blucher. 2006. 648p.
- PALAZZO, L. S., KELLING, A.; BÉRIA, J. U.; FIGUEIREDO, A. C. Leal; GIGANTE, L. P.; RAYMANN, B.; BASSANI, D. G. Violência física e fatores associados: estudo de base populacional no sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 42, n. 4, 2008.
- SAS Institute. SAS/STAT: User's Guide; Version 9.3. SAS Institute, Cary: SAS Institute, 2002.
- SOARES, J.F.; SIQUEIRA, A. L. *Introdução à estatística médica*. Ribeirão Preto: COOPMED. 2002. 300p.
- StatSoft Inc. STATISTICA for Windows. Version 8.1, 2012.
- VORCARO, C. M. R.; LIMA, M. F. L.; BARRETO, S. M. Unexpected high prevalence of 1-month depression in a small Brazilian community: the Bambui Study. *Acta Psychiatrica, Scandinavica*, v.104, p.257-263, 2001.