

Modelos de Análise de Risco

Emprego dos Testes Estatísticos na Pesquisa em Medicina

- **Avaliar a Existência de Diferenças entre Variáveis**
- **Analisar a Ocorrência de Associações entre Variáveis**
- **Estimar a Prevalência ou a Incidência de Eventos**
- **Identificar Fatores que Alteram ou Sejam Preditores de Respostas / Eventos**

Emprego dos Testes Estatísticos na Pesquisa em Medicina

- **Avaliar a Existência de Diferenças entre Variáveis**
- **Analisar a Ocorrência de Associações entre Variáveis**
- **Estimar a Prevalência ou a Incidência de Eventos**
- **Identificar Fatores que Alteram ou Sejam Preditores de Respostas / Eventos**

Modelos de Análise de Risco

- **Relacionados à Incidência de um Evento em um Período Definido**
- **Relacionados à Estimativa de Incidência de um Evento**
 - **Curvas de Sobrevivência**
 - **Curvas de Eventos (Livre de Eventos)**

Modelos de Análise de Risco

➤ Análise Univariada

- Identificação de Variáveis Associadas ao Risco de um Evento**

➤ Análise Multivariada

- Identificação de Determinantes Independentes de Risco de um Evento**

Modelos de Análise de Risco

➤ Análise Univariada

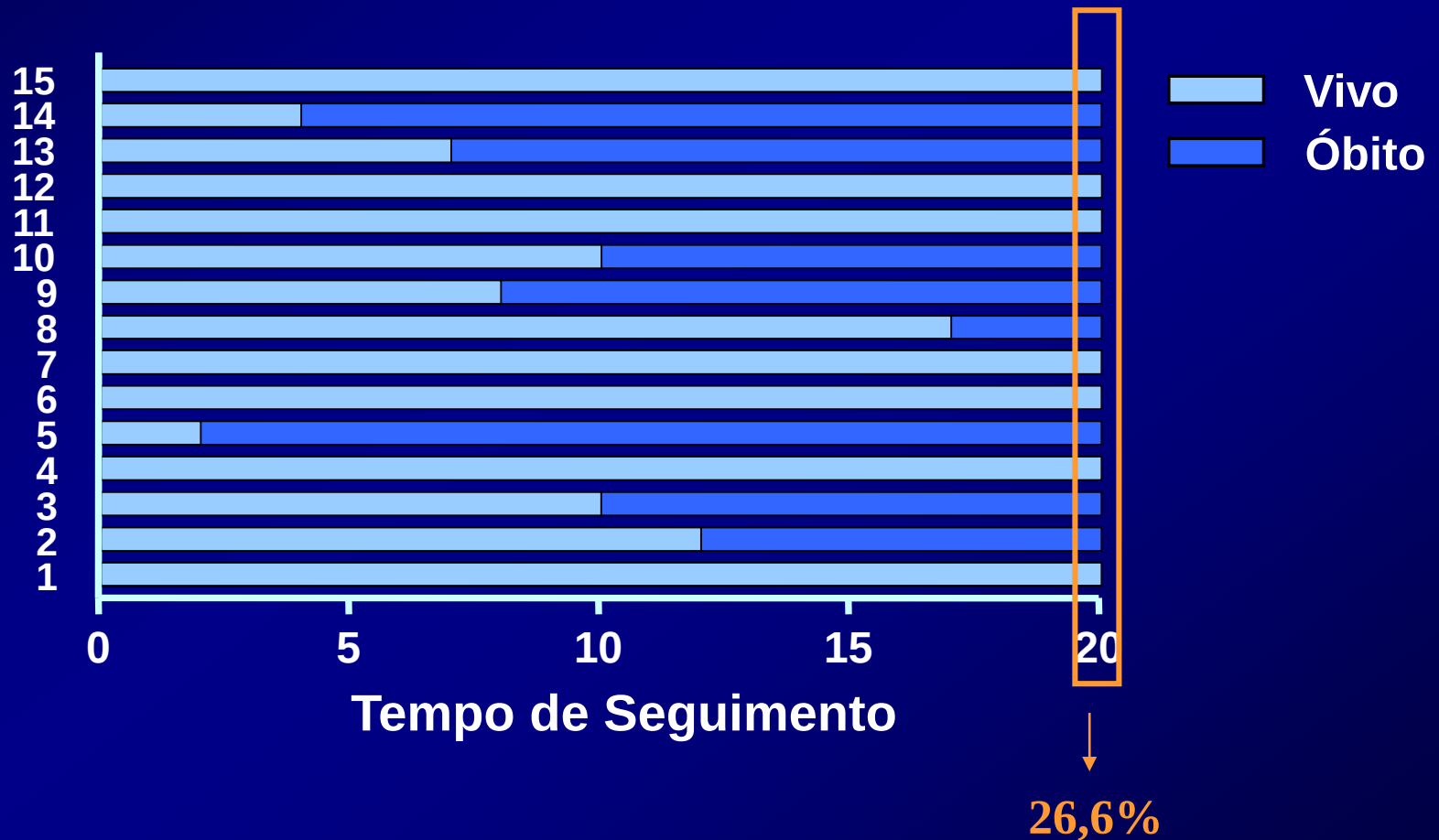
- **Comparação entre Variáveis**
- **Correlação entre Variáveis**
- **Modelos de Regressão**

➤ Análise Multivariada

- **Modelos de Regressão Múltipla
(Variáveis Identificadas por Análise Univariada)**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

Tabela de Sobrevivência



Modelos de Análise de Risco

- **Incidência de Eventos em Períodos Definidos**
 - **Seguimento Completo da Amostra**
 - **Número Suficiente de Eventos (>5) Relacionados a cada Variável Investigada**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

➤ Análise Univariada

- Comparação entre Variáveis**

➤ Análise Multivariada

- Regressão Logística (Análise Logit)**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

➤ Análise Univariada

- Comparação entre Proporções nos Grupos Evento / Não Evento**
- Comparação entre Variáveis Numéricas dos Grupos Evento / Não Evento**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

Right Ventricular Dysfunction and Inferior Myocardial Infarction

Mortalidade Observada

	IAM c/ DVD	IAM s/ DVD	
(n)	41	58	
1 mês	10 (24,4%)	4 (6,9%)	*
12 meses	16 (39%)	6 (10,3%)	*

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

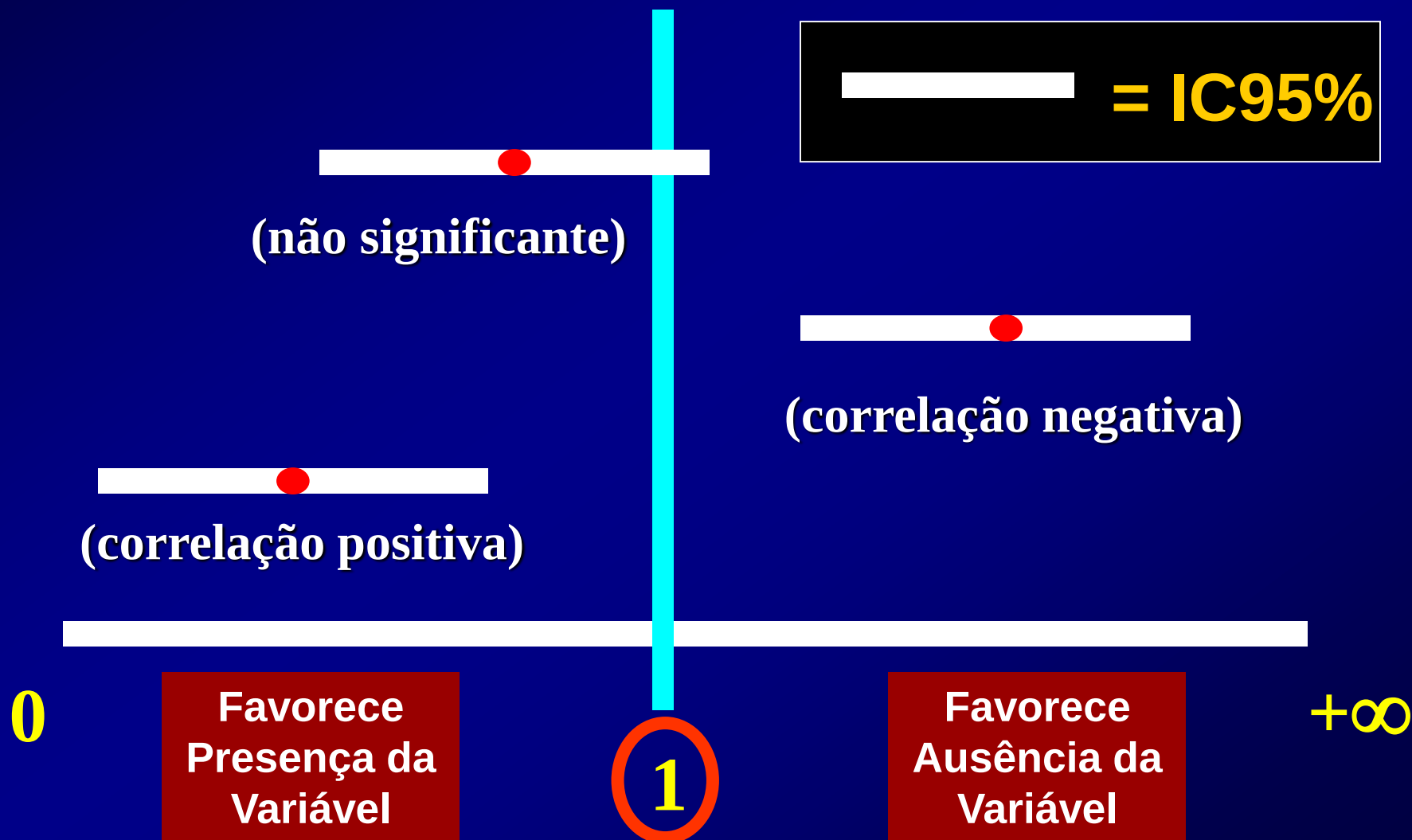
Right Ventricular Dysfunction and Inferior Myocardial Infarction

Risco Relativo

- **1 mês - 1,95 (1,27 – 3,02)**
- **12 meses - 2,24 (1,48 – 3,39)**

Comparação entre Variáveis

Risco Relativo / Razão de Chances



Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

➤ Comparação entre Duas Proporções Não Pareadas

- **Teste Exato de Fisher**
- **Teste de Qui-quadrado (χ^2)**

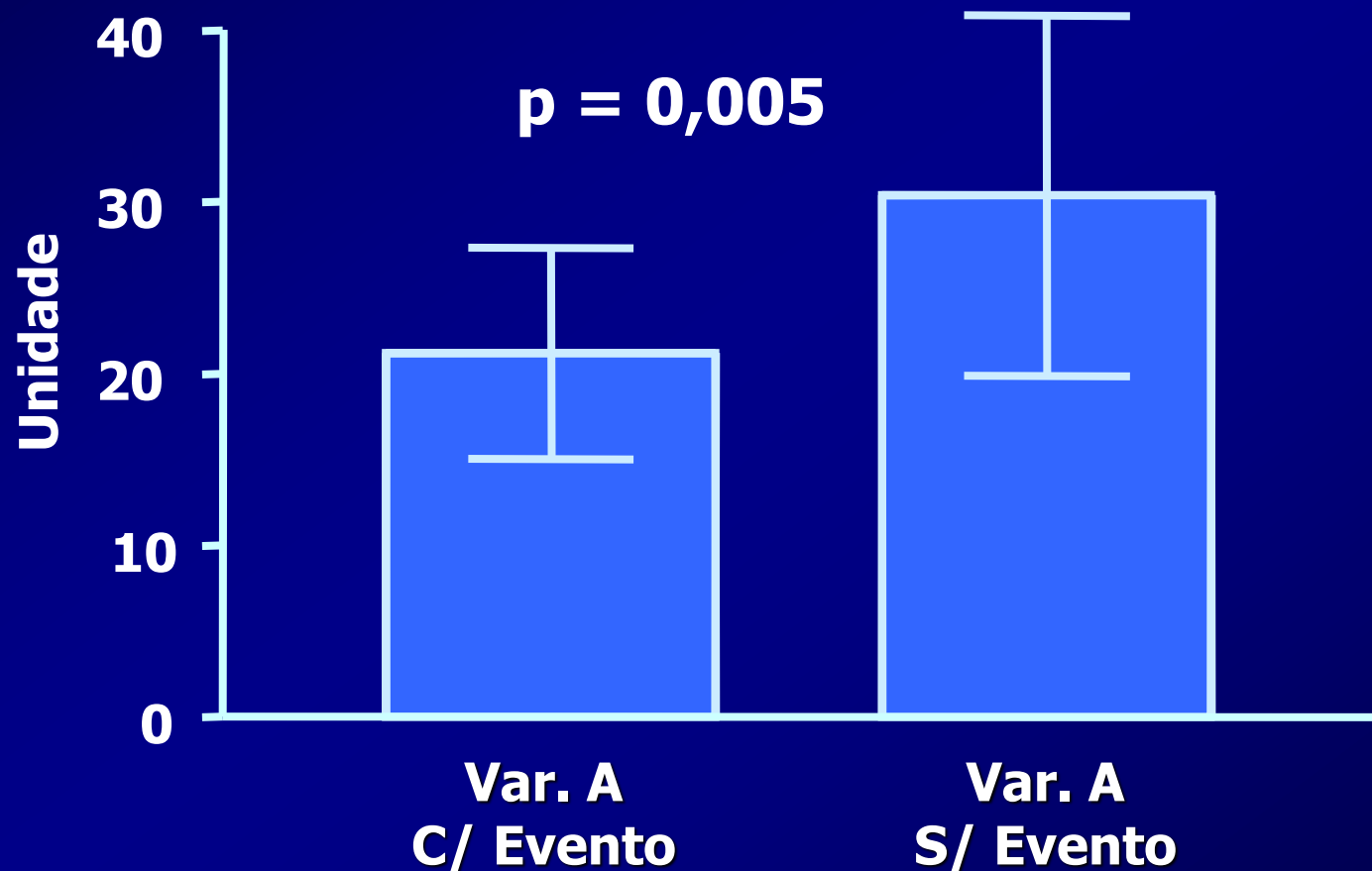
Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

Right Ventricular Dysfunction and Inferior Myocardial Infarction

Comparação de Proporções

- **1 mês - $\chi^2 = 6,05$ GL= 1 p=0,007**
- **12 meses - $\chi^2 = 11,43$ GL= 1 p=0,0004**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos



Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

Insuficiência Cardíaca – (6 meses)

	Sobreviventes	Óbitos	
Diâmetro miócitos (μ)	21,5$\pm$ 2,7	23,4 $\pm$ 2,8	p = 0,041
Nor-epinefr. plasmática	549 $\pm$ 201	696 $\pm$ 268	p = 0,046
Fr. ejeção ventr. esq. (%)	17,7 $\pm$ 4,9	15,1 $\pm$ 4,2	p = 0,061
Diam. diast. ventr. esq.(mm)	81,2 $\pm$ 6,9	85,9 $\pm$ 10,4	p = 0,086

Modelo de Regressão Logística

- **Definir uma Equação para Predizer o Resultado de uma Variável Binária (Doença ou Não Doença) a Partir de Várias Variáveis X.**
- **Explorar a relação entre Múltiplas Variáveis para Definir quais Variáveis X Influenciam a Variável Binária de Maneira Independente**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

➤ Análise Multivariada

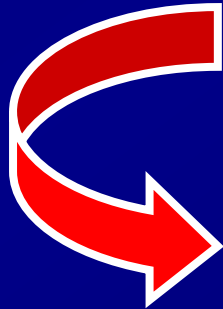
(Regressão Logística)

- Seguimento Completo da Amostra**
- Número Suficiente de Eventos (>5) Relacionados a cada Variável Investigada**
- Cada Variável Contribui de Maneira Independente para o Resultado**

Modelo de Regressão Logística

➤ Relação entre Variáveis Nominais

- Cálculo da Razão de Chances (Odds Ratio)



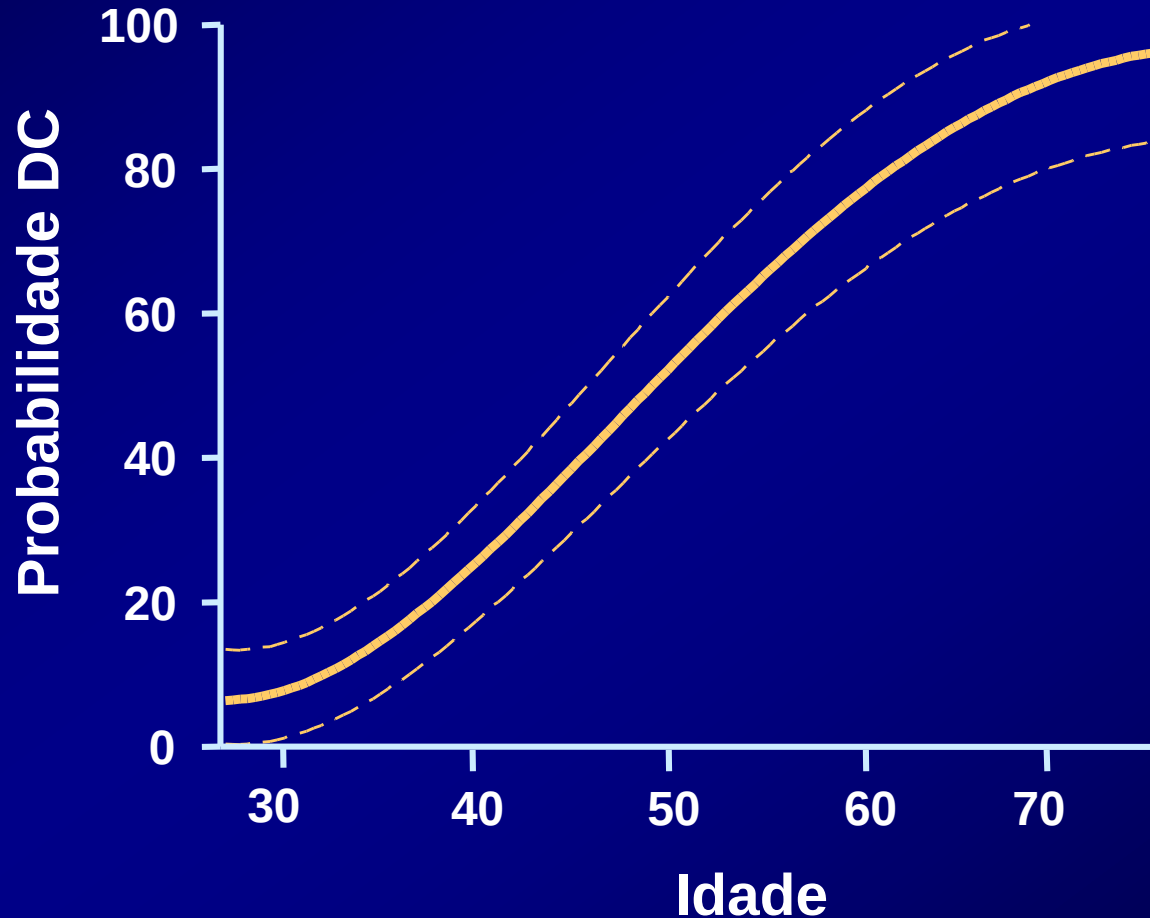
$$\frac{\text{ser}}{\text{não ser}}$$

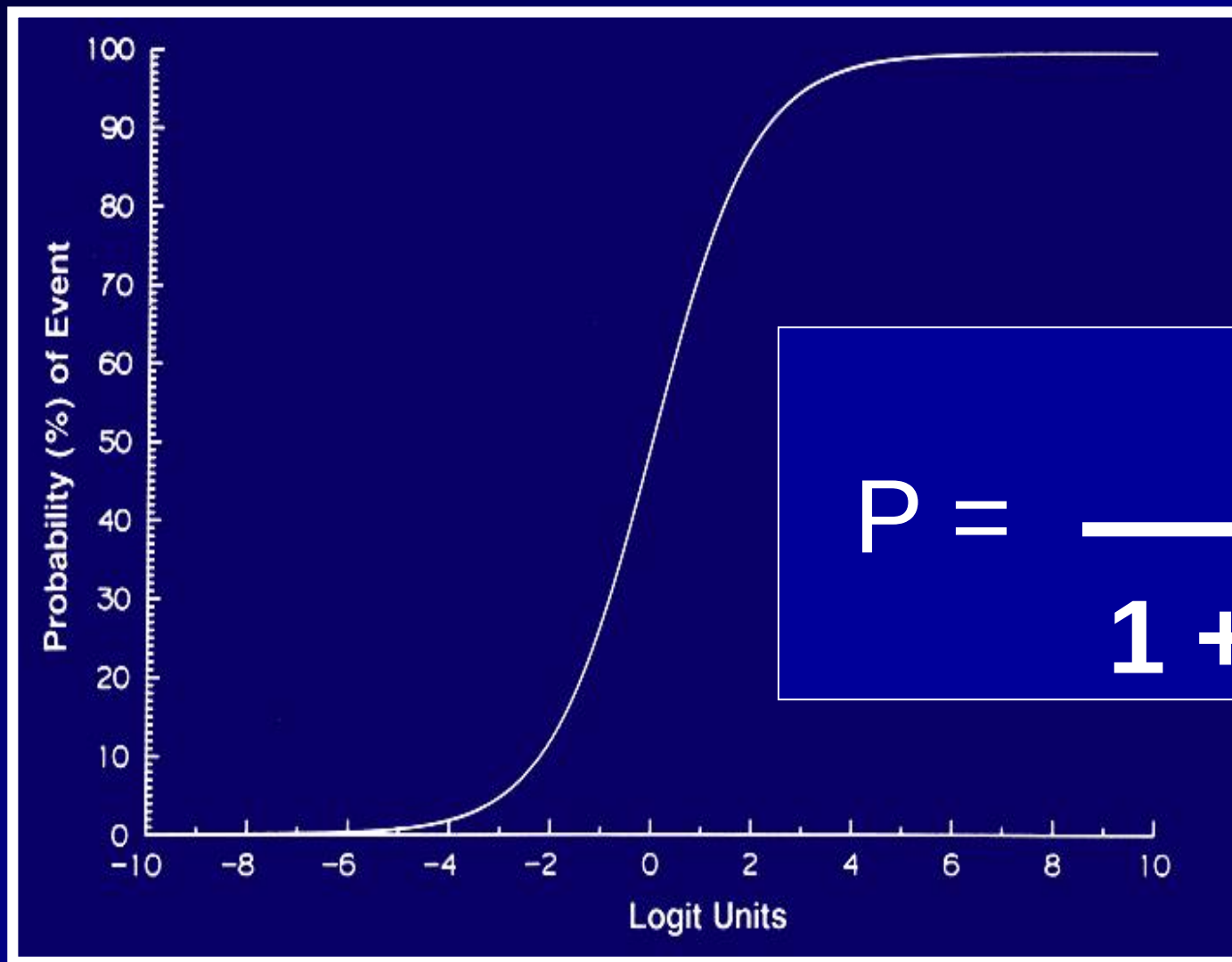
Modelo de Regressão Logística

Relação entre Variáveis Numéricas e
Variável Binária

		Doença Coronária		
Grupo Etário	n	Ausência	Presença	Proporção
30-34	15	13	2	0,13
35-39	12	9	3	0,25
40-44	15	10	5	0,33
45-49	13	7	6	0,46
50-54	8	3	5	0,63
55-59	17	4	13	0,76
60-69	10	2	8	0,80

Modelo de Regressão Logística





$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}}$$

Z = logit units

$$Z = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + \dots + A_n X_n$$

A_1 a A_n são os coeficientes

X_1 a X_n são os valores numéricos das variáveis independentes

Modelos de Análise de Risco

- **Regressão Logística**
 - **Curva Sigmóide (em S)**

$$p_x = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 x_1)]}$$

Modelos de Análise de Risco

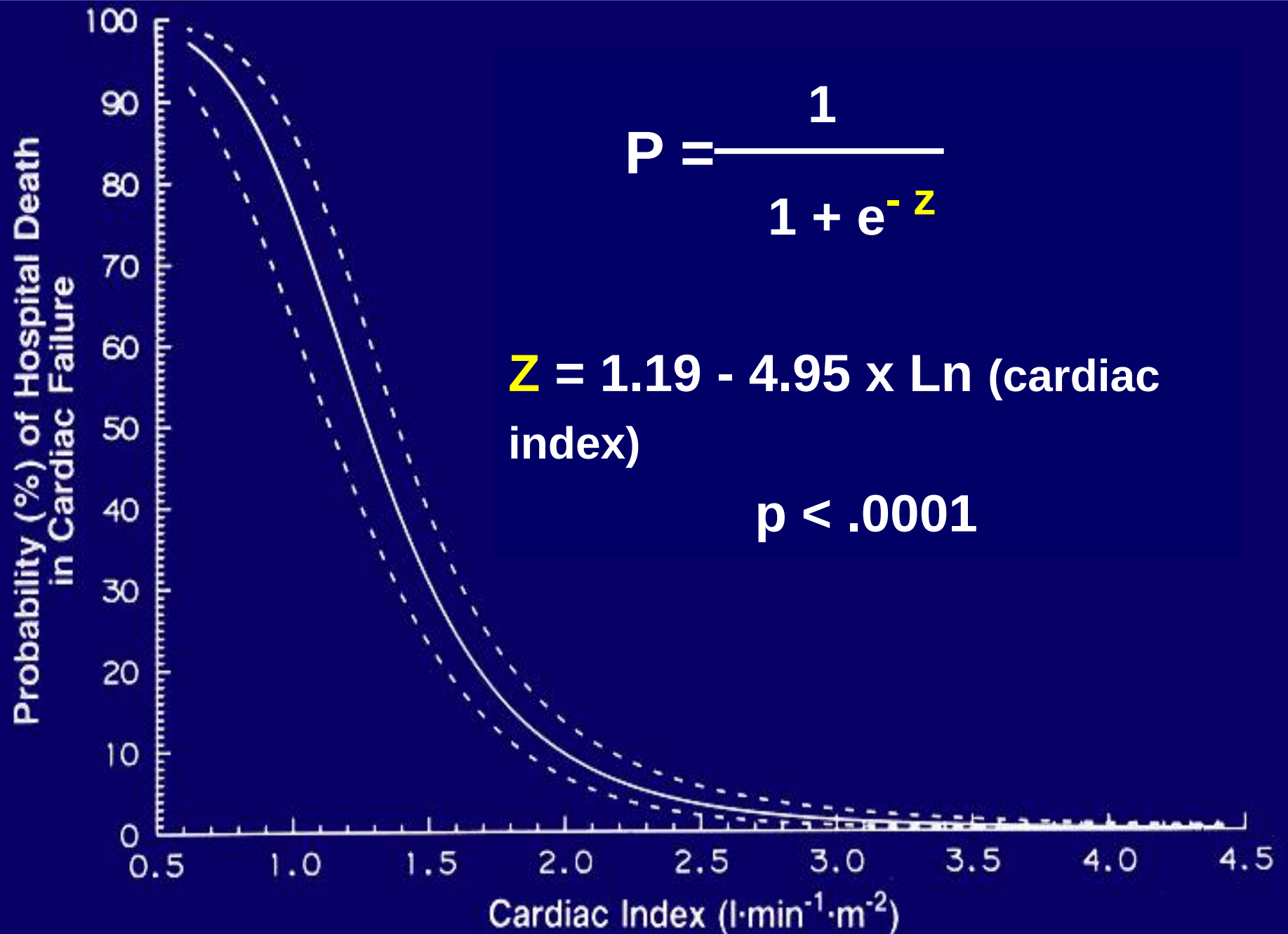
- **Regressão Logística**
 - **Curva Sigmóide (em S)**

$$\text{OR1} = \exp(\beta_1)$$

Modelos de Análise de Risco

- **Regressão Logística**
 - **Curva Sigmóide (em S)**

$$p_x = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \text{LnOR1} \cdot x_1)]}$$



Modelos de Análise de Risco

- **Regressão Logística**
 - **Curva Sigmóide (em S)**

$$p_x = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1.x_1 + \beta_2.x_2)]}$$

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

➤ Análise Multivariada

(Regressão Logística)

- Método de Escolha de Variáveis Independentes que Participam do Modelo:**
 - Análise de Todos os Modelos Possíveis**
 - Análise dos Modelos em Degraus**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

Insuficiência Cardíaca– (6 meses)

	Sobreviventes	Óbitos	
Diâmetro miócitos (μ)	21,5$\pm$ 2,7	23,4 $\pm$ 2,8	p = 0,041
Nor-epinefr. plasmática	549 $\pm$ 201	696 $\pm$ 268	p = 0,046
Fr. ejeção ventr. esq. (%)	17,7 $\pm$ 4,9	15,1 $\pm$ 4,2	p = 0,061
Diam. diast. ventr. esq.(mm)	81,2 $\pm$ 6,9	85,9 $\pm$ 10,4	p = 0,086

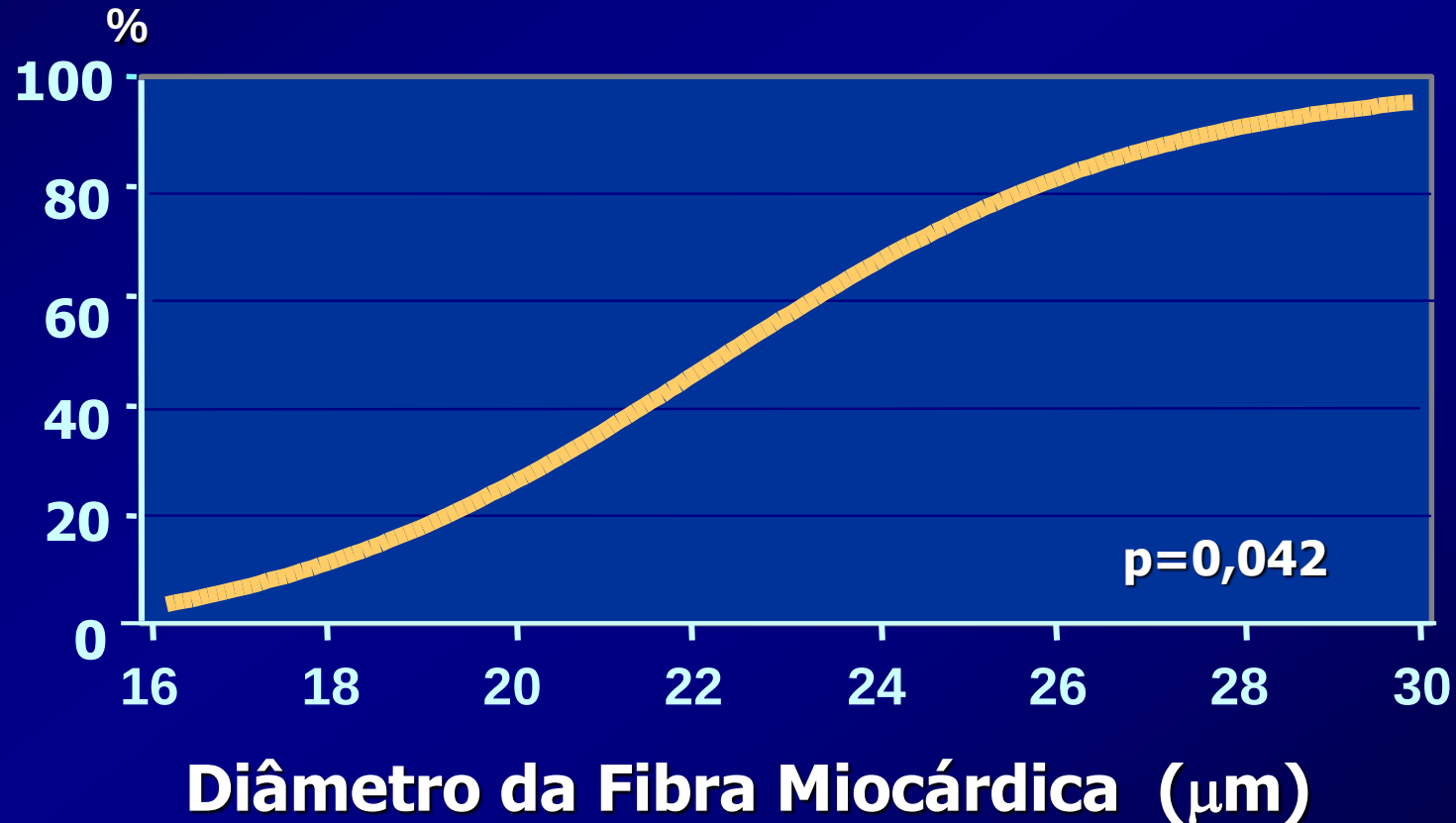
Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

**Insuficiência Cardíaca
(6 meses)**

- Coeficiente β_0 : $-7,842 \pm 3,688$
 $p = 0,033$**
- Diâmetro cardiomiócitos**
 - Coeficiente β_1 : $0,346 \pm 0,165$
 $p = 0,036$**

Modelos de Análise de Risco em Períodos Definidos

Risco de Mortalidade em 6 Meses



Aneurismas da Aorta Descendente e Tóraco-Abdominal

Preditores de Mortalidade Imediata (854 pc.) Análise Univariada

Doença Coronária	OR = 1,49	p = 0,05
RM Prévia	OR = 1,77	p = 0,02
Disfunção Renal	OR = 2,9	p = 0,0001
Emergência	OR = 3,06	p = 0,0001
Fr. Ejeção < 50%	OR = 2,14	p = 0,005

Aneurismas da Aorta Descendente e Tóraco-Abdominal

Preditores de Mortalidade Imediata (854 pc.)
Fatores Independentes (Regr. Logística)

Fr. Ejeção < 50%	Adj. OR = 1,85 (1,09 – 3,15)	p = 0,03
Disfunção Renal	Adj. OR = 2,56 (1,55 – 4,22)	p = 0,0002
Emergência	Adj. OR = 3,04 (1,69 – 5,47)	p = 0,0002

Modelo de Regressão Logística

➤ Limitação do Modelo de Regressão Múltipla

- Pessoas Diferentes Analisando os Mesmos Dados Podem Gerar Equações Constituídas por Fatores Diferentes**

Modelo de Regressão Logística

- **Diferentes Modelos de Risco**
 - Modelos Estatísticos Diferentes
 - Abordagem Diversa em Relação a Dados Perdidos
 - Manejo de Variáveis com Pouca Informação
 - Tratamento de Dados Correlatos
 - Critérios diferentes na Seleção de Variáveis

Modelo de Regressão Logística

- **Coeficiente de Determinação (r^2)**
 - Cox e Snell
 - Nagelkerke
- **Grau de Significância do Modelo (p)**
- **Grau de Confiabilidade do Modelo**
(Goodness of fit)
 - Hosmer and Lemeshow Test

Modelo de Regressão Logística

Aferição da Qualidade

➤ Calibração

- **Resultados Estimados x Observados**

➤ Discriminação

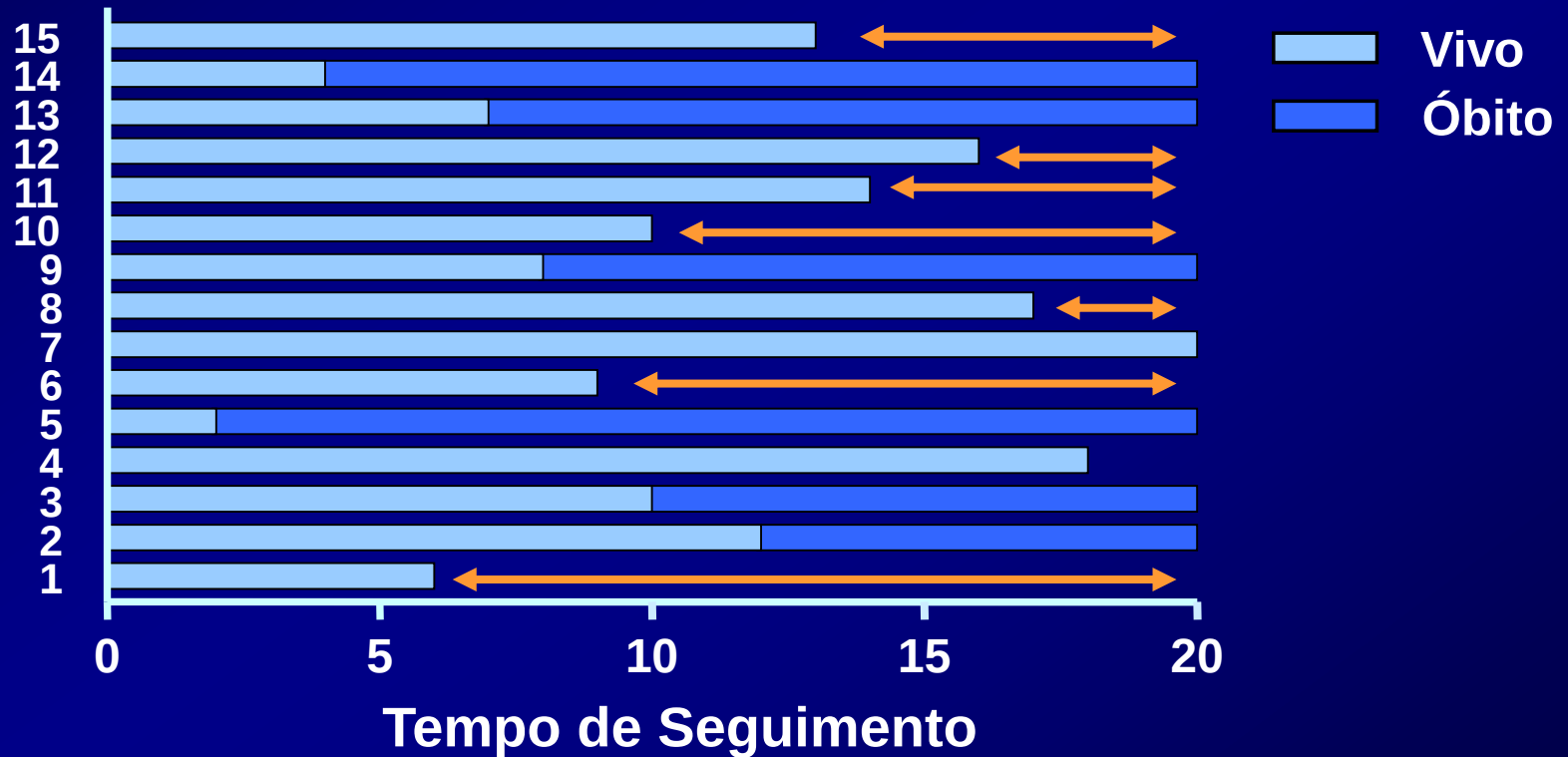
- **Habilidade de Identificar Corretamente Pacientes em Risco (Curva ROC)**

➤ Validação

- **Confirmação da Acurácia do Modelo em Grupo Diferente de Pacientes**

Modelos de Análise de Risco em Estimativas de Eventos

Tabela de Sobrevivência

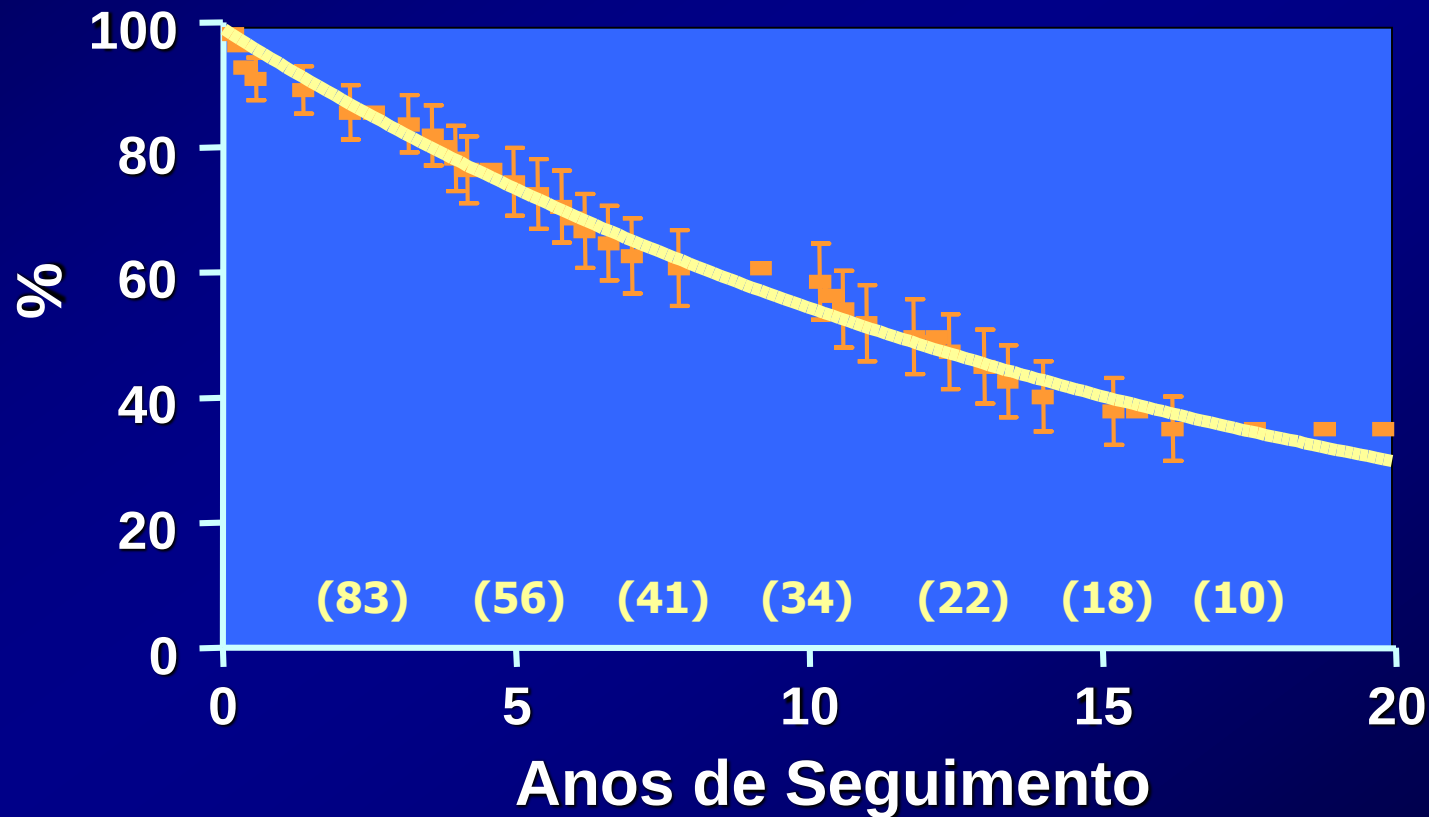


Modelos de Análise de Risco

- **Relac. à Estimativa da Incidência de um Evento**
 - **Regressão Proporcional de Cox**
Permite Avaliar a Influência de Covariáveis que Podem se Modificar em Função do Tempo

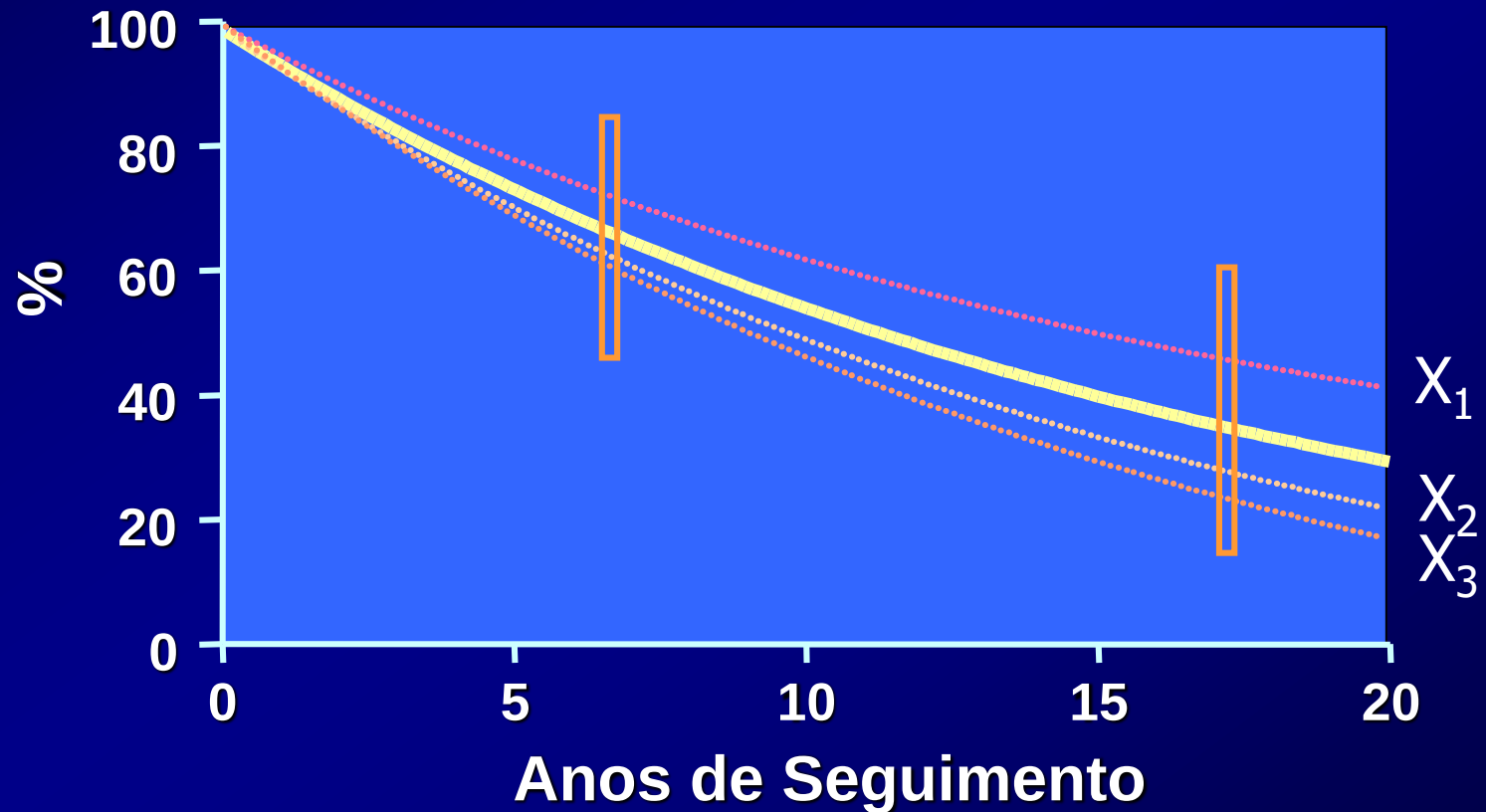
Modelos de Análise de Risco

Modelo Proporcional de Cox



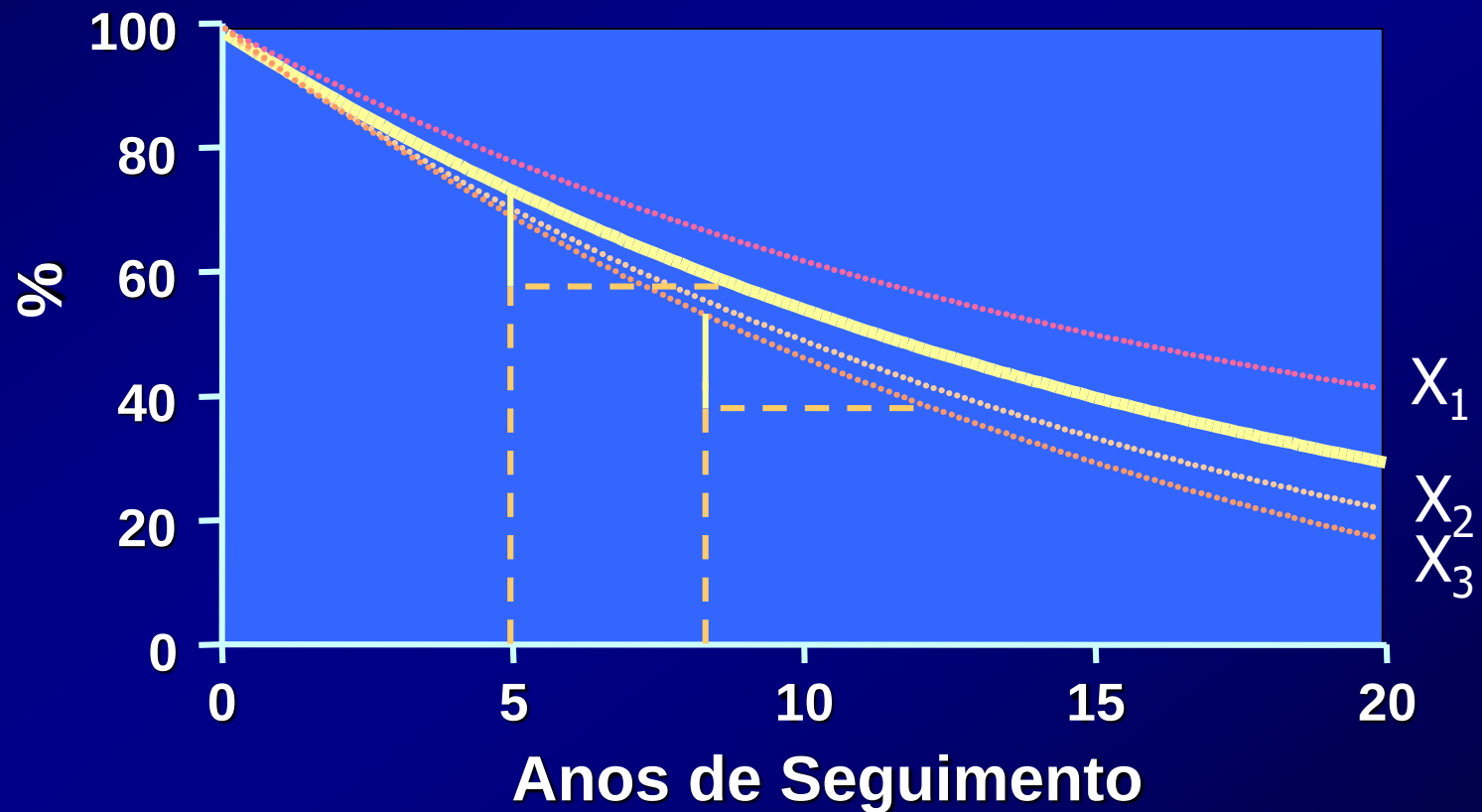
Modelos de Análise de Risco

Modelo Proporcional de Cox



Modelos de Análise de Risco

Modelo Proporcional de Cox



Modelos de Análise de Risco

- **Regressão Proporcional de Cox**
 - **Curva Exponencial (Logarítmica)**

$$\ln(RR) = \alpha + X_1 \cdot \ln(RR_1) + X_2 \cdot \ln(RR_2)$$

$$RR = \alpha + X_1 \cdot \beta_1 + X_2 \cdot \beta_2$$

Modelos de Análise de Risco

- **Regressão Proporcional de Cox**
 - **Incidência do Evento Constante ao Longo de toda a Curva (Exponencial)**
 - **Número Suficiente de Eventos (>5) Relacionados a cada Variável Investigada**
 - **Cada Variável Contribui de Maneira Independente para o Resultado**
 - **Estudo Mais Adequado para Gerar Hipóteses do que para Comprová-las**

Modelos de Análise de Risco

Regressão Proporcional de Cox

➤ Análise Univariada

- Seleção de Possíveis Variáveis ($p < 0,1$)**

➤ Análise Multivariada

- Escolha de Variáveis Independentes que Participam do Modelo**

Modelos de Análise de Risco

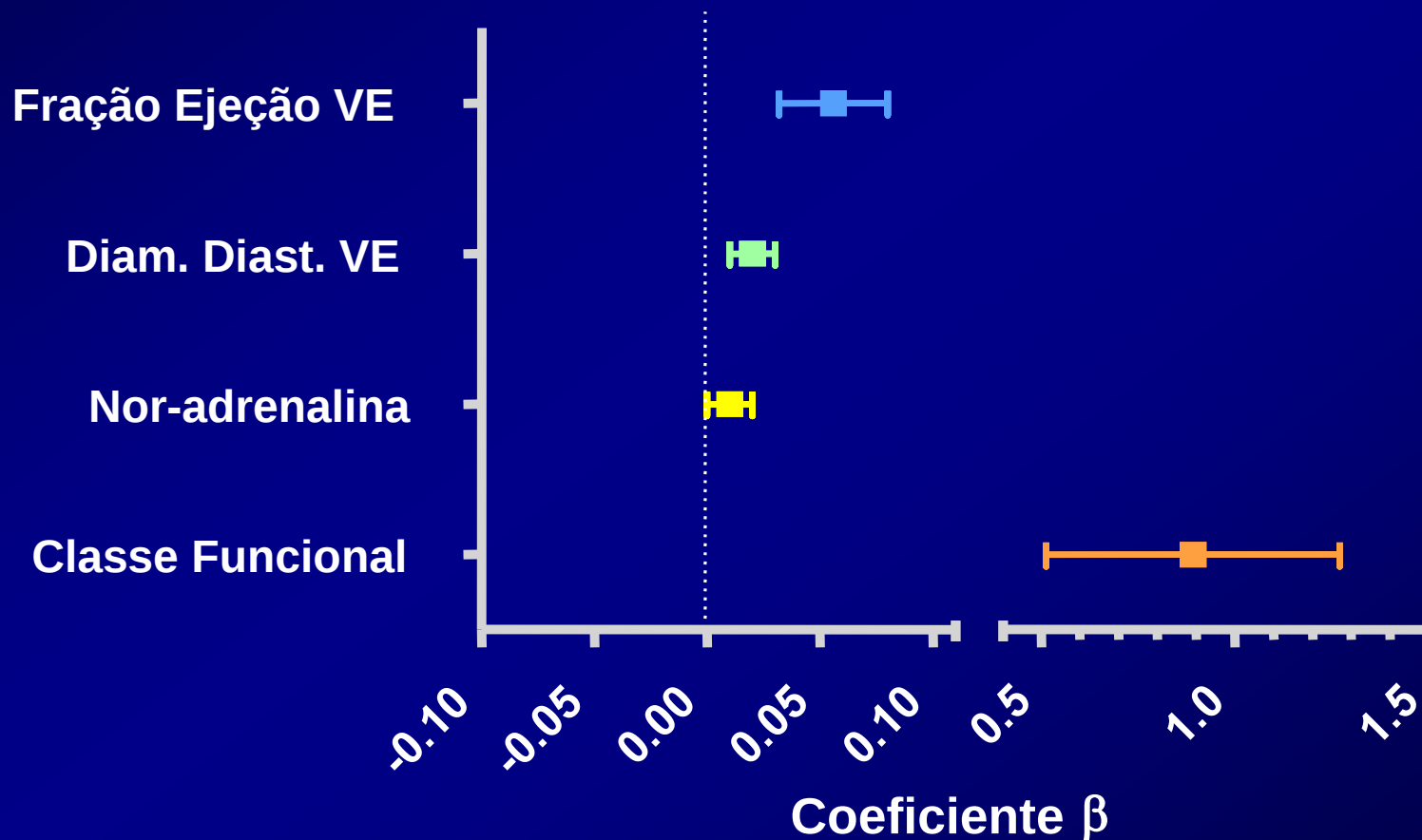
Regressão Proporcional de Cox

- **Método de Escolha de Variáveis Independentes que Participam do Modelo:**
 - **Análise de Todos os Modelos Possíveis**
 - **Análise dos Modelos em Degraus**

Modelos de Análise de Risco

Regressão Proporcional de Cox

Determinantes de Mortalidade na ICC (An. Univariada)



Modelos de Análise de Risco

Regressão Proporcional de Cox

Determinantes de Mortalidade na ICC

		Coef. β	EP	Valor p
1º Degrau	CF IV	1,064	0,435	0,015
2º Degrau	CF IV	1,231	0,45	0,006
	Nor-adr. plasma	0,002	0,001	0,028

Modelos de Análise de Risco

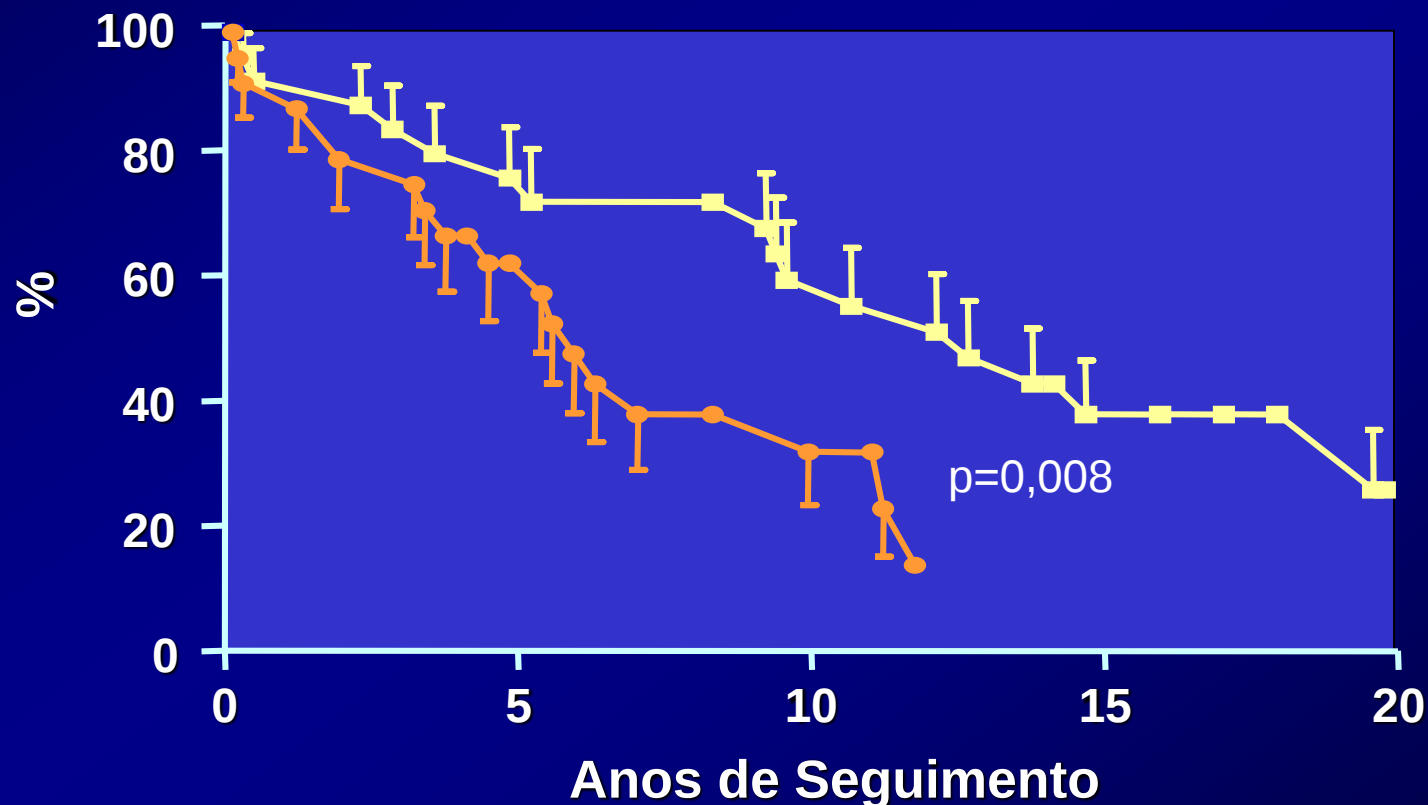
Regressão Proporcional de Cox

Determinantes de Mortalidade na ICC

		RR	EP	Valor p
1º Degrau	CF IV	2,89	1,62	0,015
2º Degrau	CF IV	3,42	1,56	0,006
	Nor-adr. plasma	1,002	1,001	0,028

Modelos de Análise de Risco

Comparação entre Curvas de Eventos de Variáveis Independentes (Log-Rank)



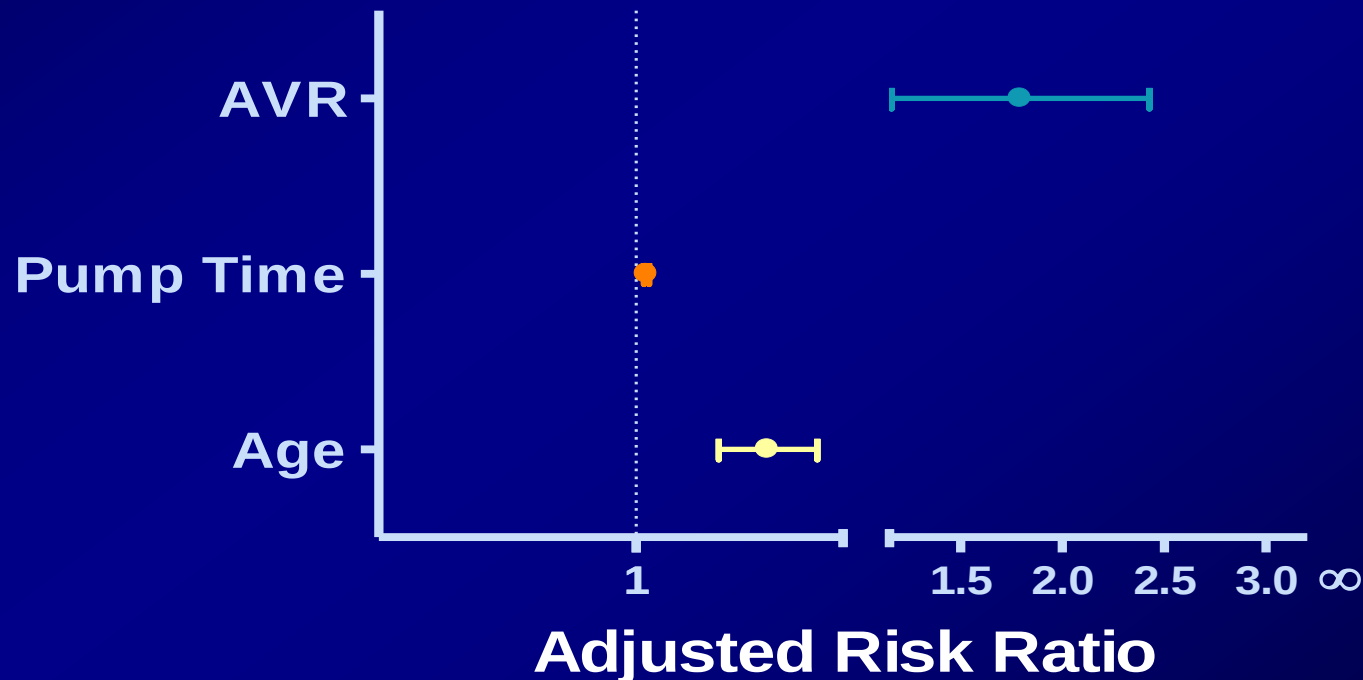
Substituição Aorta Ascendente e Arco Aórtico

Preditores de Mortalidade - 5 a (423 pc.) Análise Univariada

Idade	p = 0,0001
DPOC	p = 0,014
Presença Outro Aneurisma	p = 0,005
Substituição Valva Aórtica	p = 0,009
Envolv. Arco Aórtico	p = 0,042
Tempo de Perfusão	p = 0,004
AVC Pós-operatório	p = 0,08
IRA Pós-Operatório	p = 0,0002

Substituição Aorta Ascendente e Arco Aórtico

Preditores Independentes de Mortalidade (5 a)
Regressão Proporcional de Cox



Banco de Dados

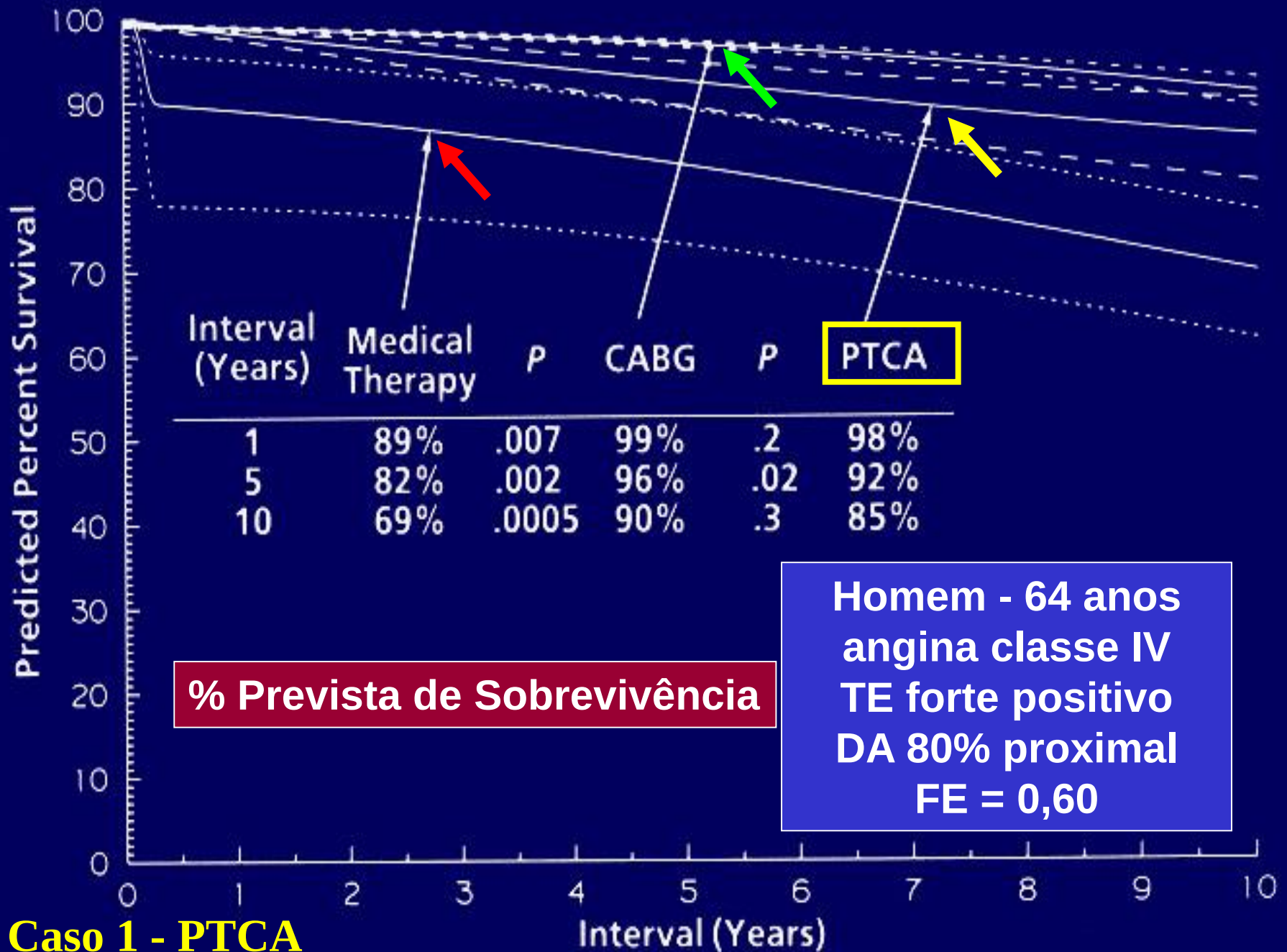
KUL

(Katholieke Universiteit in Leuven)
Bélgica

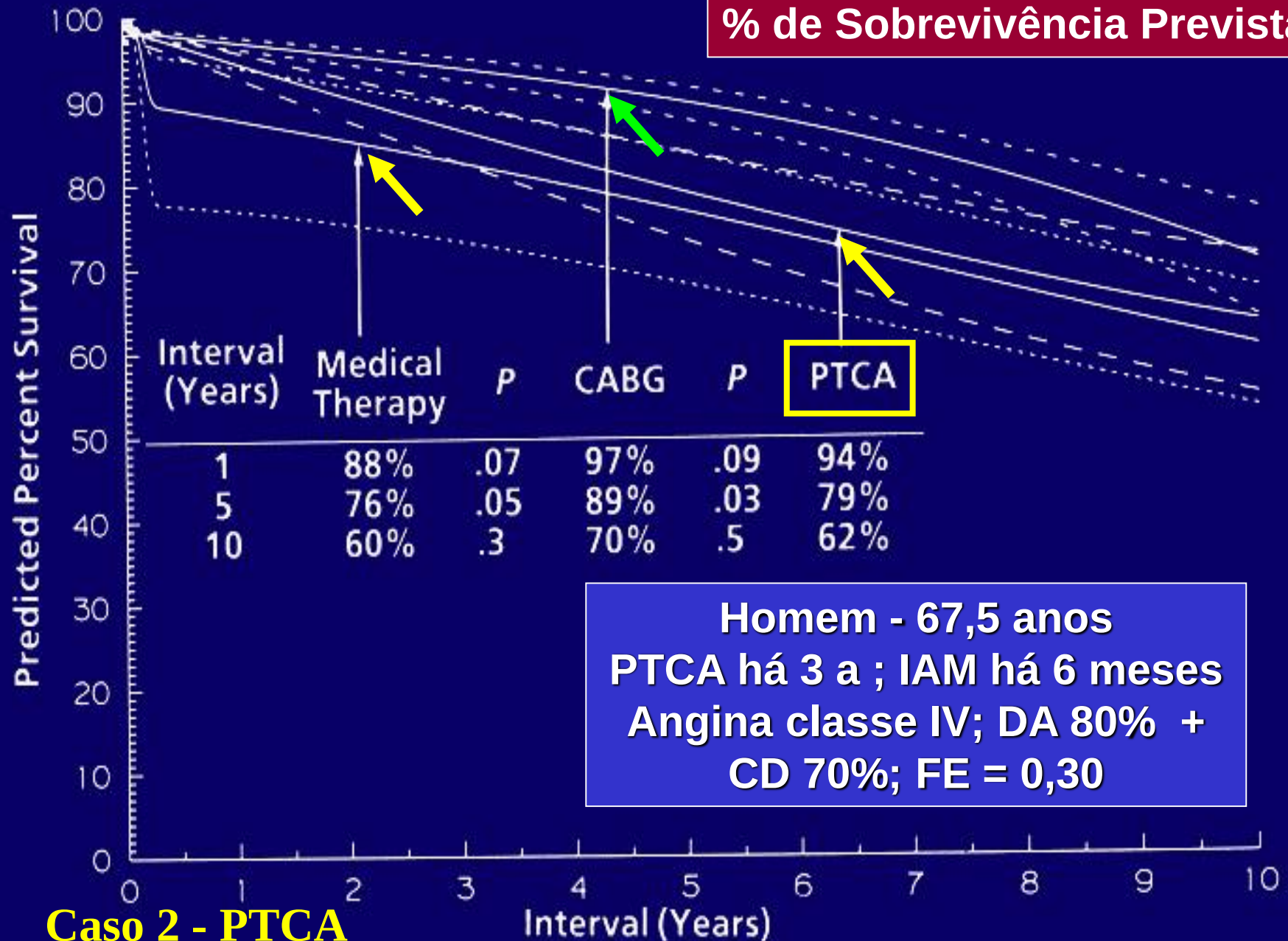
Casuística: 10.000 pacientes

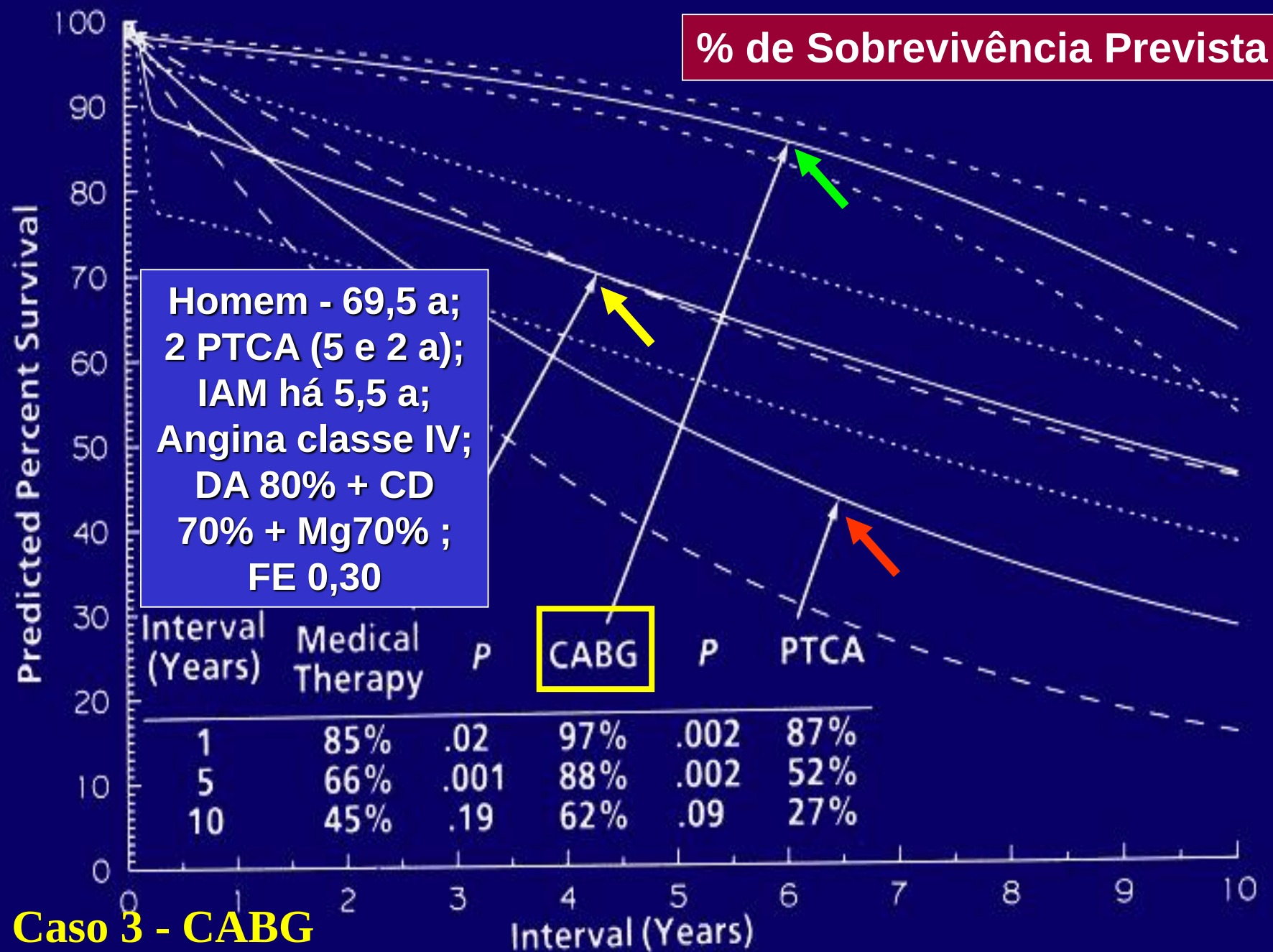
Fonte: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac Surgery.
2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993. v.1

Revised 1991
Copyright 1991 Truman Brown
All Rights Reserved



% de Sobrevivência Prevista





Caso 3 - CABG

Modelos de Análise de Risco

Regressão Proporcional de Cox

➤ Limitação do Modelo de Regressão Múltipla

- Pessoas Diferentes Analisando os Mesmos Dados Podem Gerar Equações Constituídas por Fatores Diferentes**

Modelos de Análise de Risco

Regressão Proporcional de Cox

- **Diferentes Modelos de Risco**
 - **Modelos Estatísticos Diferentes**
 - **Abordagem Diversa em Relação a Dados Perdidos**
 - **Manejo de Variáveis com Pouca Informação**
 - **Tratamento de Dados Correlatos**
 - **Critérios diferentes na Seleção de Variáveis**

Conceitos de Redução de Risco

- **Redução do Risco Relativo (RRR)**
- **Redução do Risco Absoluto (RRA)**
- **Número Necessário para Tratar (NNT)**

Conceitos de Redução de Risco

- **Redução de Risco Relativo (RRR)**

Inc. Ev. Controle – Inc. Ev. Tratam.

Inc. Ev. Controle

- **Redução de Risco Absoluto (RRA)**

Inc. Ev. Controle – Inc. Ev. Tratam.

Conceitos de Redução de Risco

➤ Número Necessário para Tratar (NNT)

$$\text{NNT} = 1 / \text{RRA}$$

Conceitos de Redução de Risco

	IEC	IET	RRR	RRA	NNT
Trat. 1	70%	35%	50%	35%	~ 3
Trat. 2	7%	3,5%	50%	3,5%	~ 29
Trat. 3	0,7%	0,35%	50%	0,35%	~ 286

Conceitos de Redução de Risco

Número Necessário para Tratar

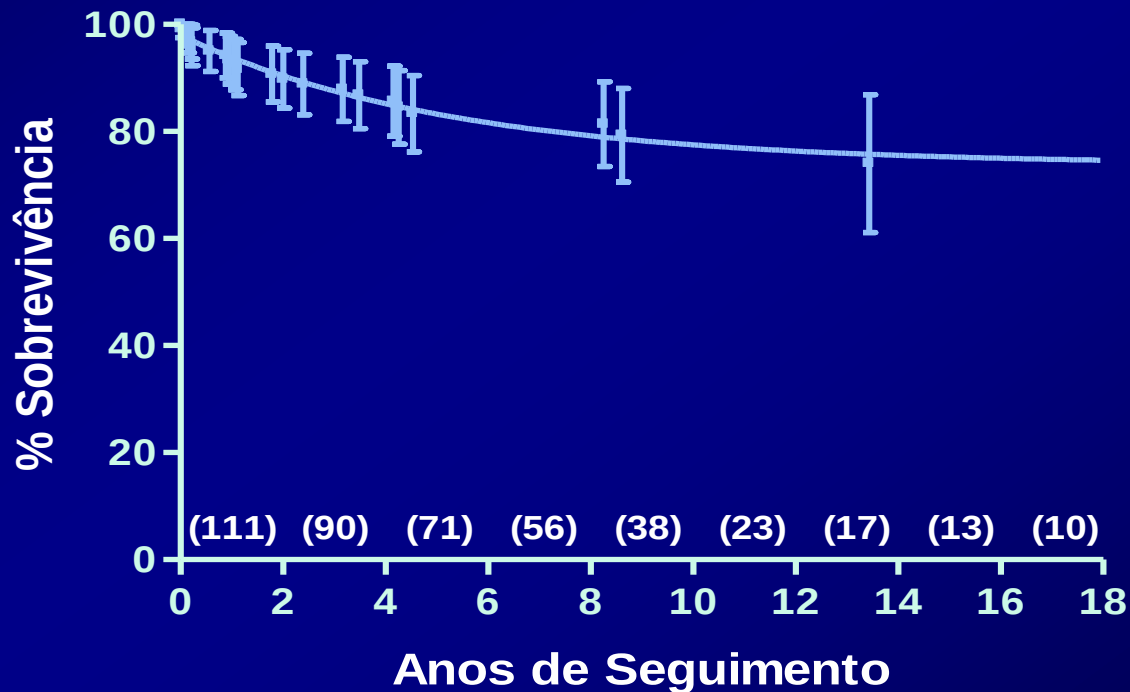
Intervenção	Prevenção	NNT
Enalapril (ICC)	1 / 1 ano	6
Estreptokinase (IAM)	1 / 30 dias	36
Aspirina (IAM)	1 / 30 dias	42
Desfibrilador (IAM c/DVE)	1 / 2 anos	18

Modelos de Análise de Risco

- **Determinação dos Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.**
 - **Estudadas 121 crianças operadas com idade de 0 a 13 anos, seguidos por período médio de $7 \pm 5,5$ anos (variando de 6 meses a 22 anos).**

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.



Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.

➤ **Análise Univariada**

- **Regressão Proporcional de Cox**

Idade	p = 0,04
Presença Bloqueio AV Total	p = 0,796
Etiologia Cirúrgica	p = 0,166
Sintomas ICC	p = 0,012
Área Cardíaca Aumentada (RX)	p = 0,013
Defeito Cardíaco não Corrigido	p < 0,0001

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.

➤ Análise Univariada

- Regressão Proporcional de Cox

Idade	p = 0,04
Presença Bloqueio AV Total	p = 0,796
Etiologia Cirúrgica	p = 0,166
Sintomas ICC	p = 0,012
Área Cardíaca Aumentada (RX)	p = 0,013
Defeito Cardíaco não Corrigido	p < 0,0001

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.

➤ **Análise Multivariada**

- **Regressão Proporcional de Cox (Em degraus)**

Idade	p = 0,04
Sintomas ICC	p = 0,012
Área Cardíaca Aumentada (RX)	p = 0,013
Defeito Cardíaco não Corrigido	p < 0,0001

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.

➤ Análise Multivariada

- **Regressão Proporcional de Cox (Em degraus)**

Modelo	
Defeito Cardíaco não Corrigido	p < 0,0001

Variáveis Fora da Equação	
Idade	p = 0,028
Sintomas ICC	p = 0,15
Área Cardíaca Aumentada (RX)	p = 0,016

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.

➤ **Análise Multivariada**

- **Regressão Proporcional de Cox (Em degraus)**

Modelo	
Defeito Cardíaco não Corrigido	p < 0,0001
Área Cardíaca Aumentada (RX)	p = 0,029

Variáveis Fora da Equação	
Idade	p = 0,026
Sintomas ICC	p = 0,154

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.

➤ **Análise Multivariada**

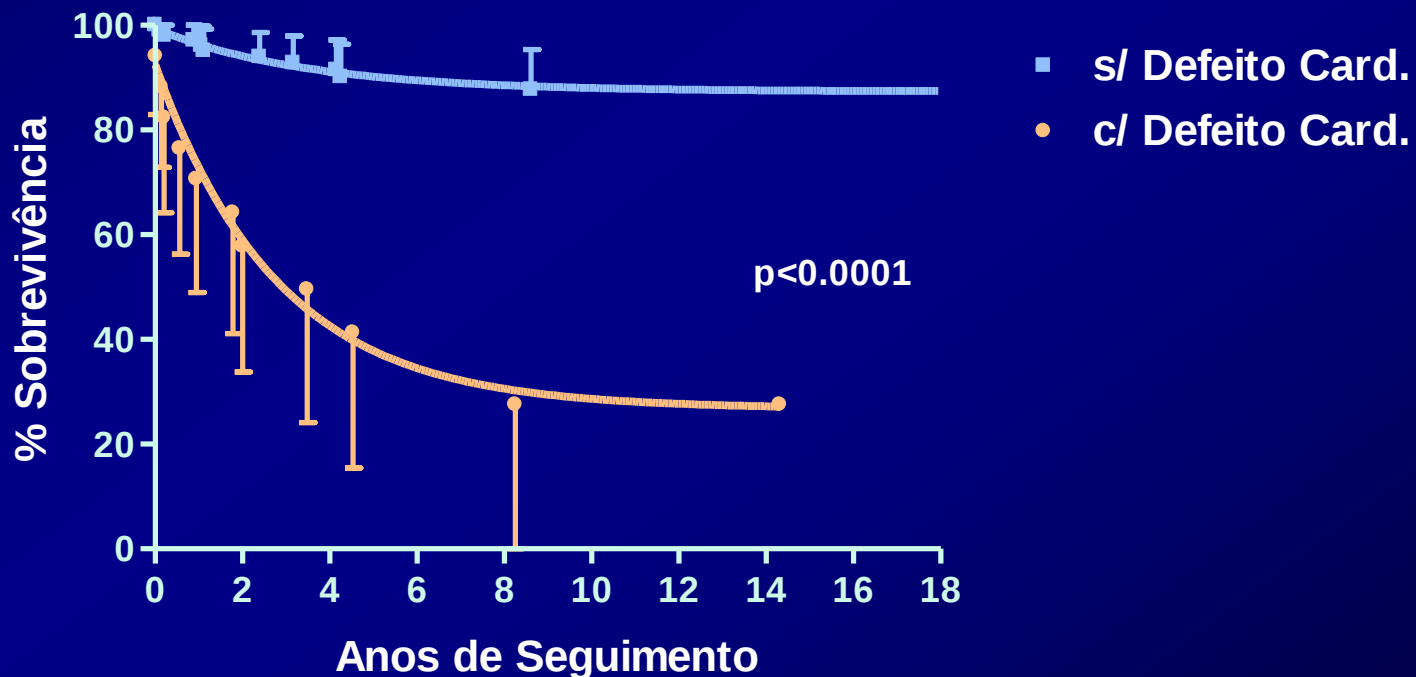
- **Regressão Proporcional de Cox (Em degraus)**

Modelo	
Defeito Cardíaco não Corrigido	p < 0,0001
Área Cardíaca Aumentada (RX)	p = 0,028
Idade	p = 0,033

Variáveis Fora da Equação	
Sintomas ICC	p = 0,29

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Mortalidade Tardia de Crianças submetidas a Implante de Marcapasso.



Modelos de Análise de Risco

- **Determinação dos Fatores de Risco de Eventos Cardíacos Tardios em Pacientes em Seguimento de Transplante Cardíaco.**
 - **Estudados 39 pacientes, com média de 7 anos de seguimento pós Transplante. Foram submetidos a avaliação clínica e laboratorial e todos foram seguidos por um período de mais 4 anos.**

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Eventos Cardíacos Tardios em Pacientes em Seguimento de Transplante Cardíaco.

➤ Análise Univariada

- Teste de Qui-quadrado (Exato de Fisher)
- Teste t de Student para Valores Não Pareados

	Eventos CV	Sem Eventos	Valor de p
Tempo Transpl.	7,6 ± 2,3	6,8 ± 2,2	0,678
Índ. Massa Corp.	29,5 ± 1,4	24,6 ± 0,7	0,003
Eco de Estresse	5 (+) 3(-)	4(+) 22(-)	0,017
Talium	4(+) 6(-)	3(+) 26(-)	0,056

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Eventos Cardíacos Tardios em Pacientes em Seguimento de Transplante Cardíaco.

➤ Análise Univariada

- Teste de Qui-quadrado (Exato de Fisher)
- Teste t de Student para Valores Não Pareados

	Eventos CV	Sem Eventos	Valor de p
Tempo Transpl.	7,6 ± 2,3	6,8 ± 2,2	0,678
Índ. Massa Corp.	29,5 ± 1,4	24,6 ± 0,7	0,009
Eco de Estresse	5 (+) 3(-)	4(+) 22(-)	0,017
Talium	4(+) 6(-)	3(+) 26(-)	0,056

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Eventos Cardíacos Tardios em Pacientes em Seguimento de Transplante Cardíaco.

- **Análise Multivariada**
 - **Regressão Logística (Em degraus)**

Índ. Massa Corp.	p = 0,022
Eco de Estresse	p = 0,013
Talium	p = 0,062

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Eventos Cardíacos Tardios em Pacientes em Seguimento de Transplante Cardíaco.

➤ **Análise Multivariada**

- **Regressão Logística (Em degraus)**

Modelo	
Eco de Estresse	p = 0,015

Variáveis Fora da Equação	
Índ. Massa Corp.	p = 0,037
Talium	p = 0,415

Modelos de Análise de Risco

Fatores de Risco de Eventos Cardíacos Tardios em Pacientes em Seguimento de Transplante Cardíaco.

➤ **Análise Multivariada**

- **Regressão Logística (Em degraus)**

Modelo	
Eco de Estresse	p = 0,042
Índ. Massa Corp.	p = 0,048

Variáveis Fora da Equação	
Talium	p = 0,466