



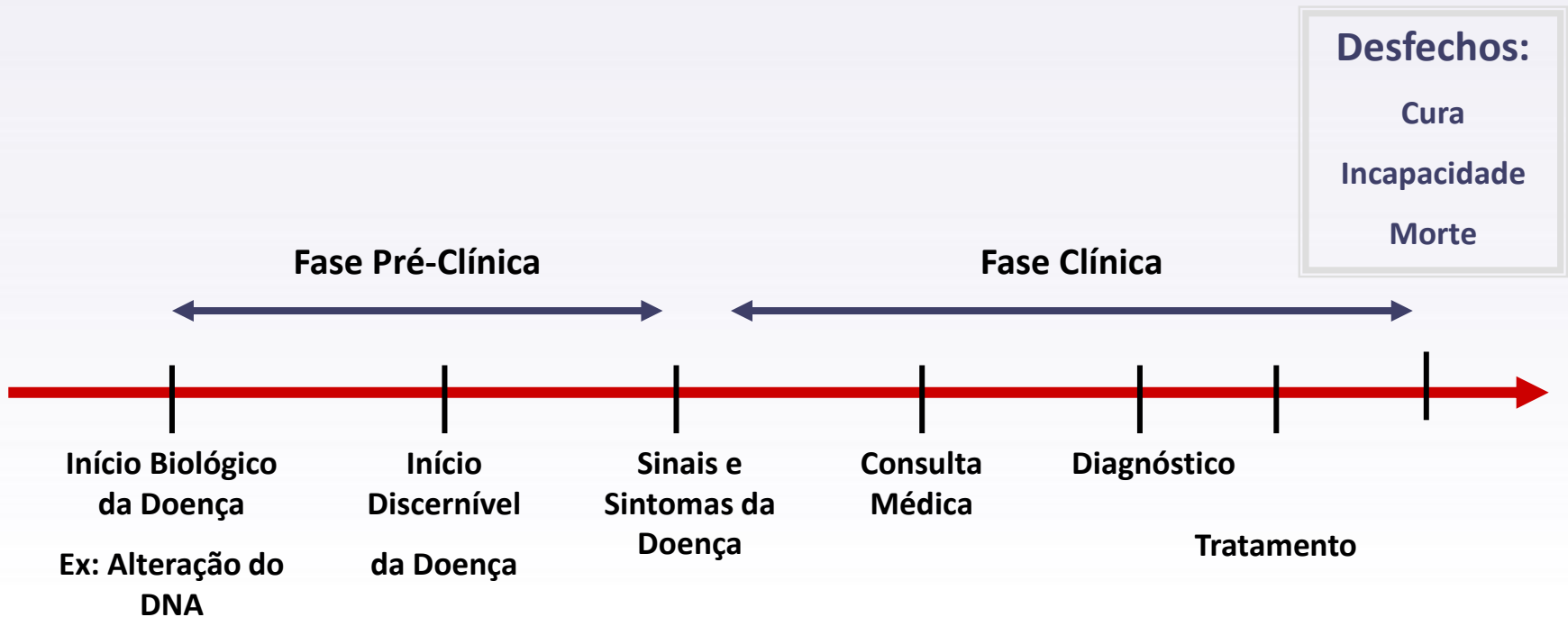
Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública  
Departamento de Epidemiologia

# Formas de expressar prognóstico

ALESSANDRA C GOULART  
ANA PAULA SAYURI SATO

# História Natural da Doença

Sequência de acontecimentos que ocorrem desde o período anterior ao início da doença até o seu desfecho.



# História Natural da Doença

**Um homem de 65 anos de idade está com diagnóstico de câncer de pulmão**

• Quando o câncer começou ?

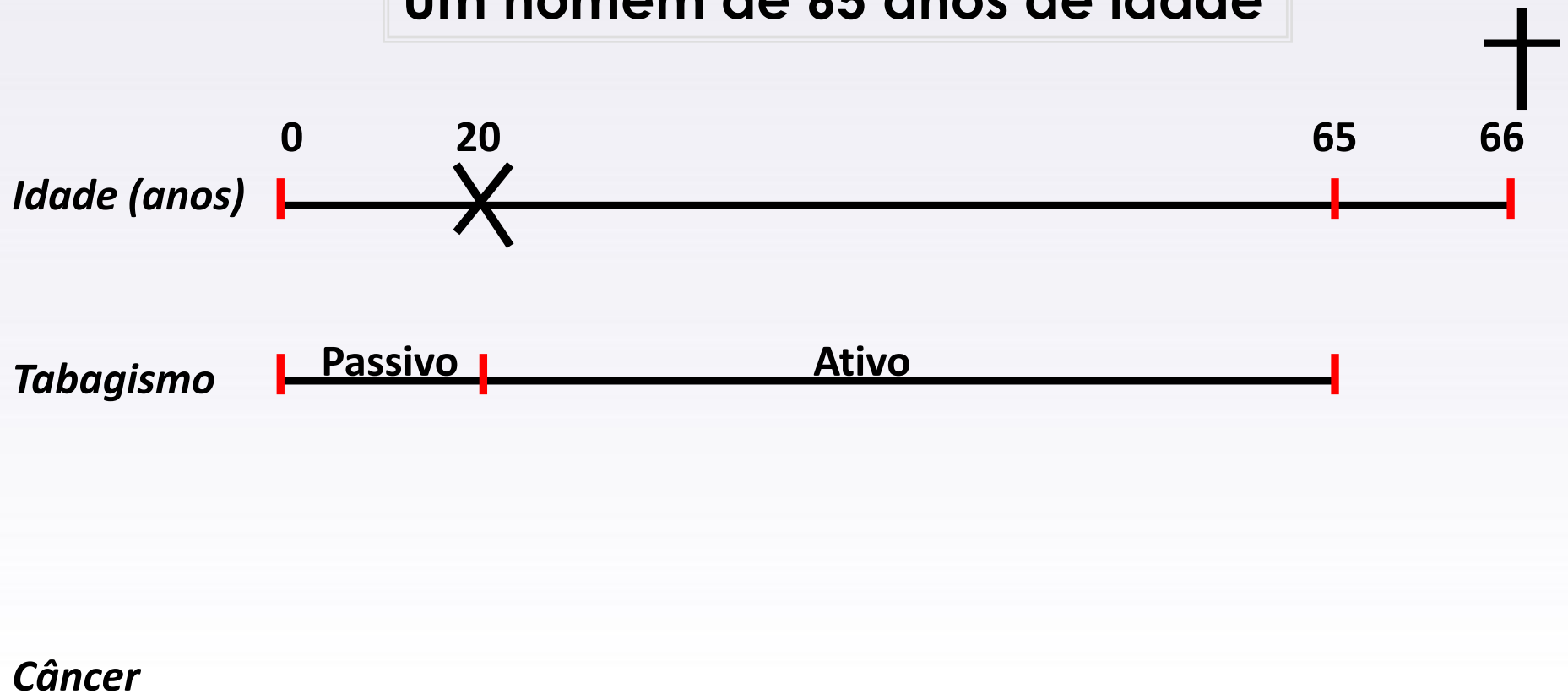
• Qual é o prognóstico?

• Em que momento o caso seria evitável ?

• Em que momento o caso seria detectável ?

# A História Natural do Câncer de Pulmão

Um homem de 65 anos de idade



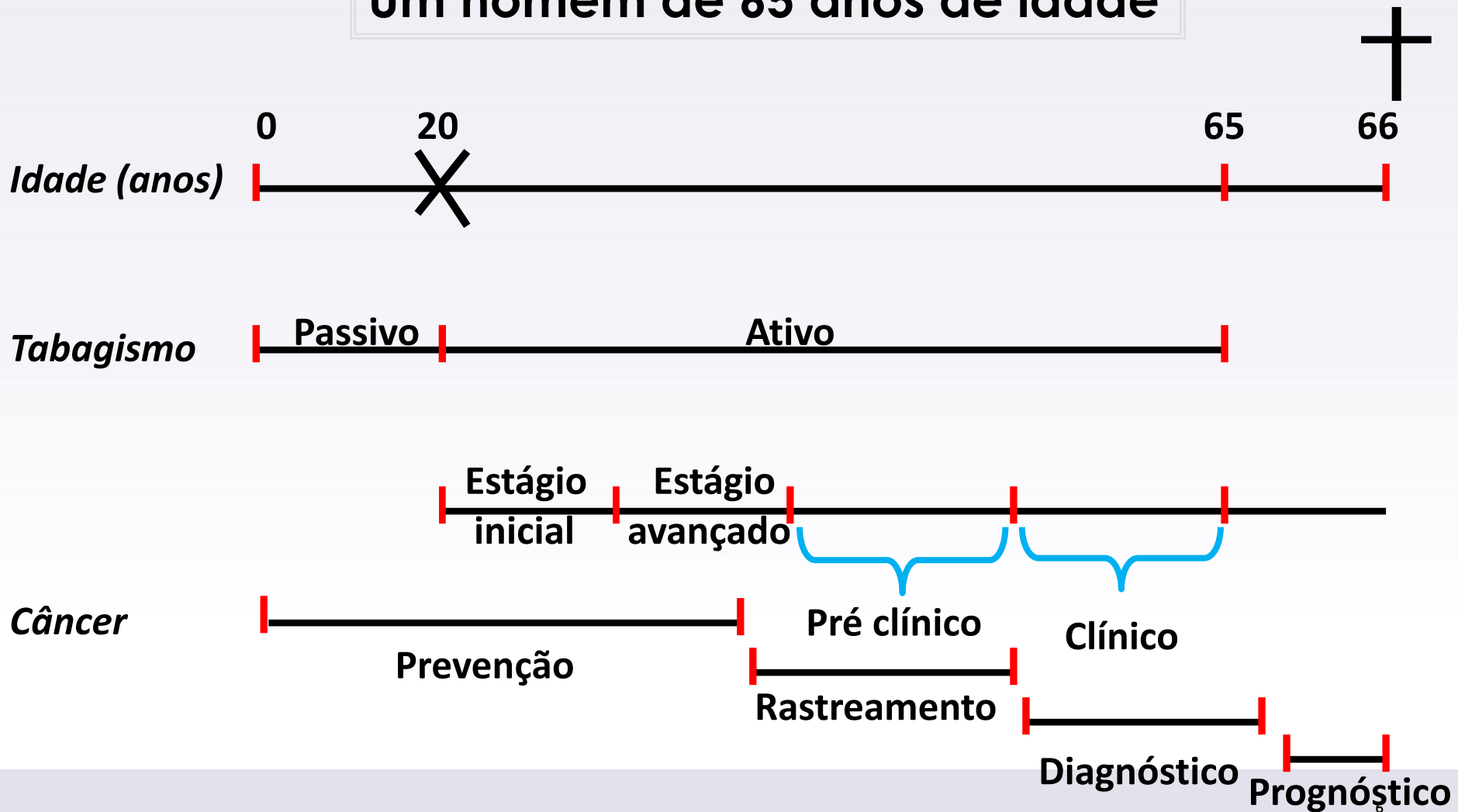
# A História Natural do Câncer de Pulmão

Um homem de 65 anos de idade



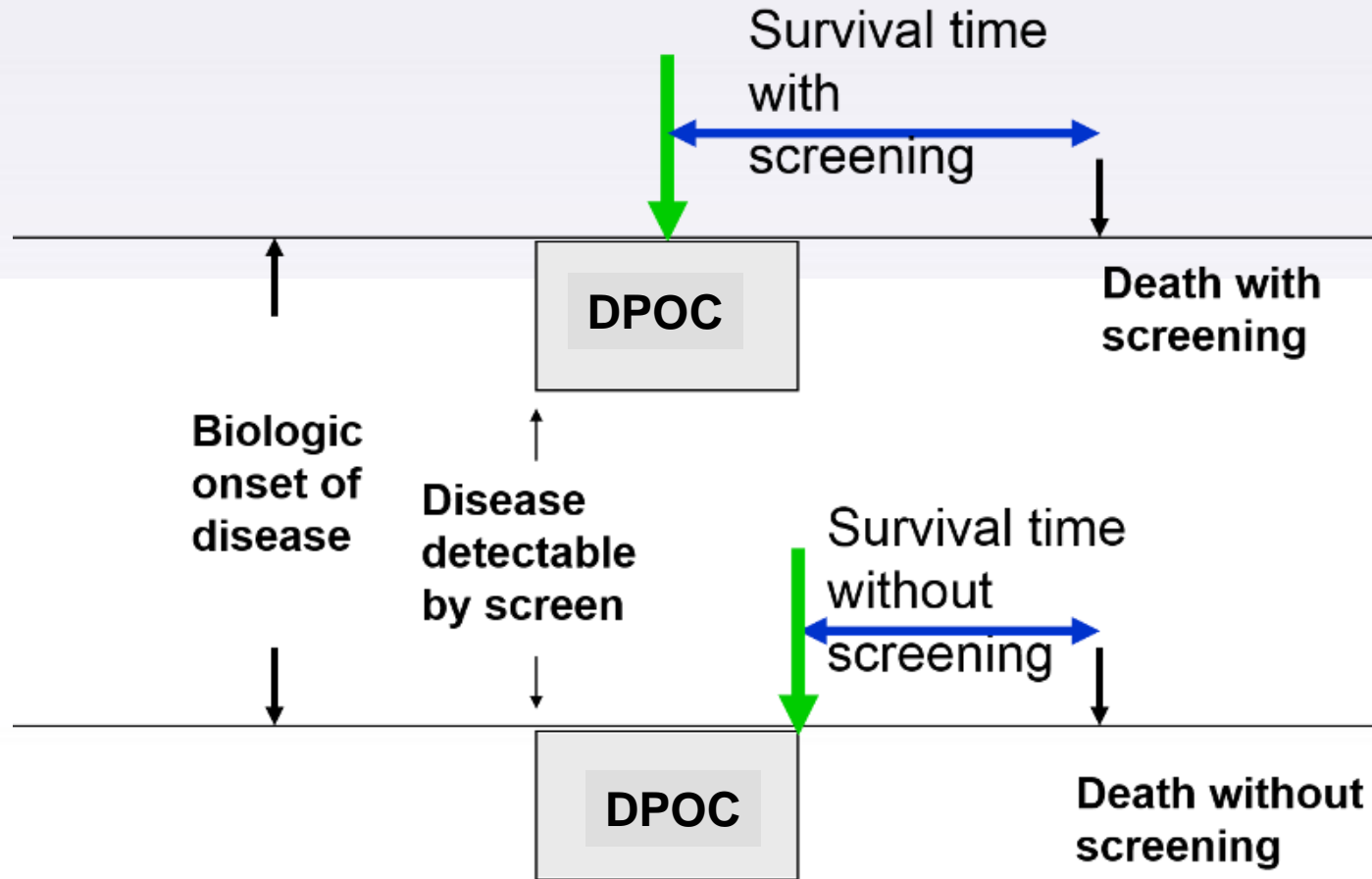
# A História Natural do Câncer de Pulmão

Um homem de 65 anos de idade



# Níveis de prevenção

## Lead Time Bias



# Níveis de prevenção

Período pré-patogênico	Período Patogênico			
Interação agente-sujeito Antes do aparecimento da enfermidade	Alterações Precoces	→ Primeiros sintomas	→ Doença avançada	→ Convalescença

**Medidas Preventivas**



# Níveis de prevenção

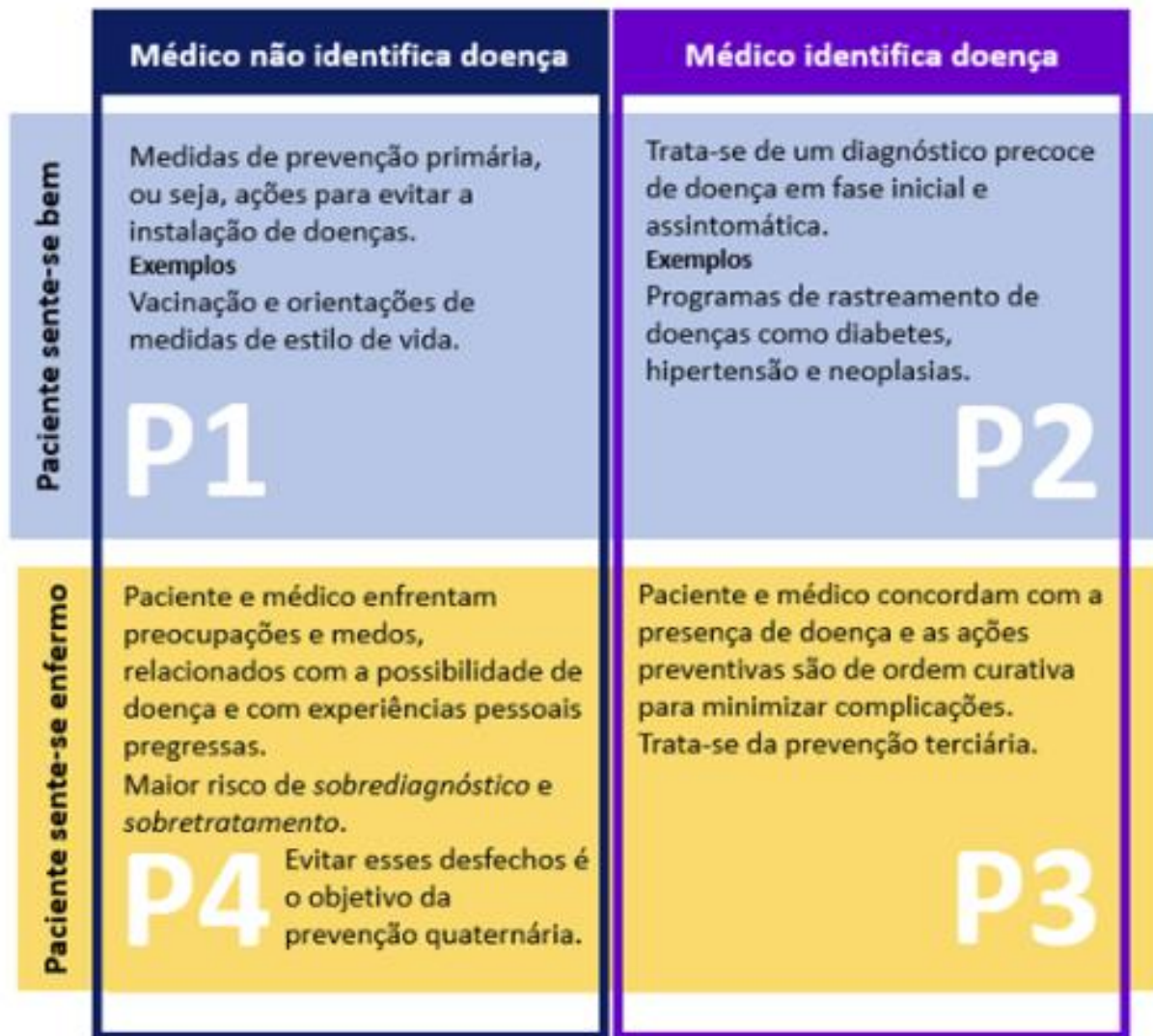
Período pré-patogênico		Período Patogênico			
Interação agente-sujeito Antes do aparecimento da enfermidade		Alterações Precoces	→ Primeiros sintomas	→ Doença avançada	→ Convalescença
Promoção da Saúde	Proteção Específica	Diagnóstico e tratamento precoce	Limitação de dano	Reabilitação	

## Medidas Preventivas

# Níveis de prevenção

Período pré-patogênico		Período Patogênico			
Interação agente-sujeito <i>Antes do aparecimento da enfermidade</i>		Alterações Precoces	→ Primeiros sintomas	→ Doença avançada	→ Convalescença
Promoção da Saúde	Proteção Específica	Diagnóstico e tratamento precoce	Limitação de dano	Reabilitação	
<b>Prevenção primária</b>		<b>Prevenção secundária</b>		<b>Prevenção terciária</b>	
<b>Medidas Preventivas</b>					

Figura 1. Categorias de prevenção no contexto do cuidado em saúde.



Jamoulle M. Int J Health Policy Manag. 2015;4(2):61-4.  
Tesser Disponível em: <https://doi.org/10.1590/interface.210101>.

# História Natural da Doença

## I - Importância de caracterizarmos a História Natural das Doenças em termos quantitativos?

- Necessidade de descrever a gravidade de uma doença para estabelecer prioridades
- Informar melhor o paciente a respeito da doença
- Obter informações que possam ser utilizadas para avaliar a eficácia/efetividade de novos tratamentos (ex: por meio de curvas de sobrevida)

## II – Em qual momento iniciamos a quantificação do tempo de sobrevida?

- A partir do início dos sintomas (limitações)
- A partir do diagnóstico (mais frequentemente usada

Limitação: óbito antes do diagnóstico)

# História Natural da Doença

## III – Como o diagnóstico é efetuado?

- Qual a validade do teste disponível

## IV – Como expressar quantitativamente o prognóstico

- Em termos de óbitos ou de sobrevida com a doença
- O desfecho costuma ser o tempo até o óbito ou entre o diagnóstico e a recorrência (ou seja, o tempo até o evento)

# Rastreamento

## DIAGNÓSTICO

Início

Precoce

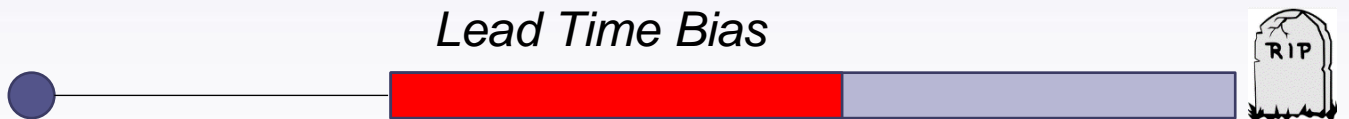
Habitual

Morte

Não rastreado



Rastreado  
(tratamento precoce **não** é eficaz)

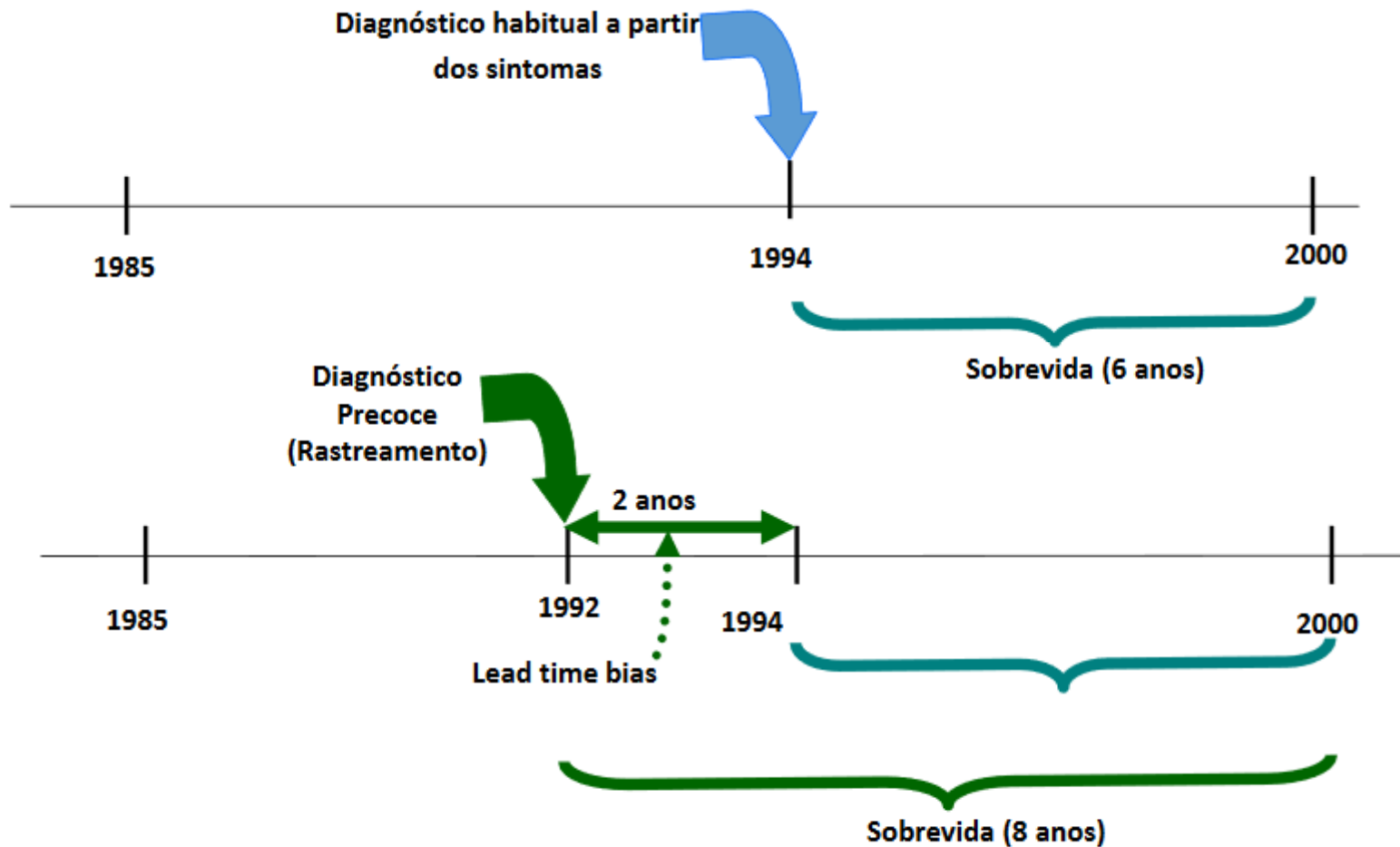


*Lead Time Bias*

Rastreado  
(tratamento precoce é eficaz)

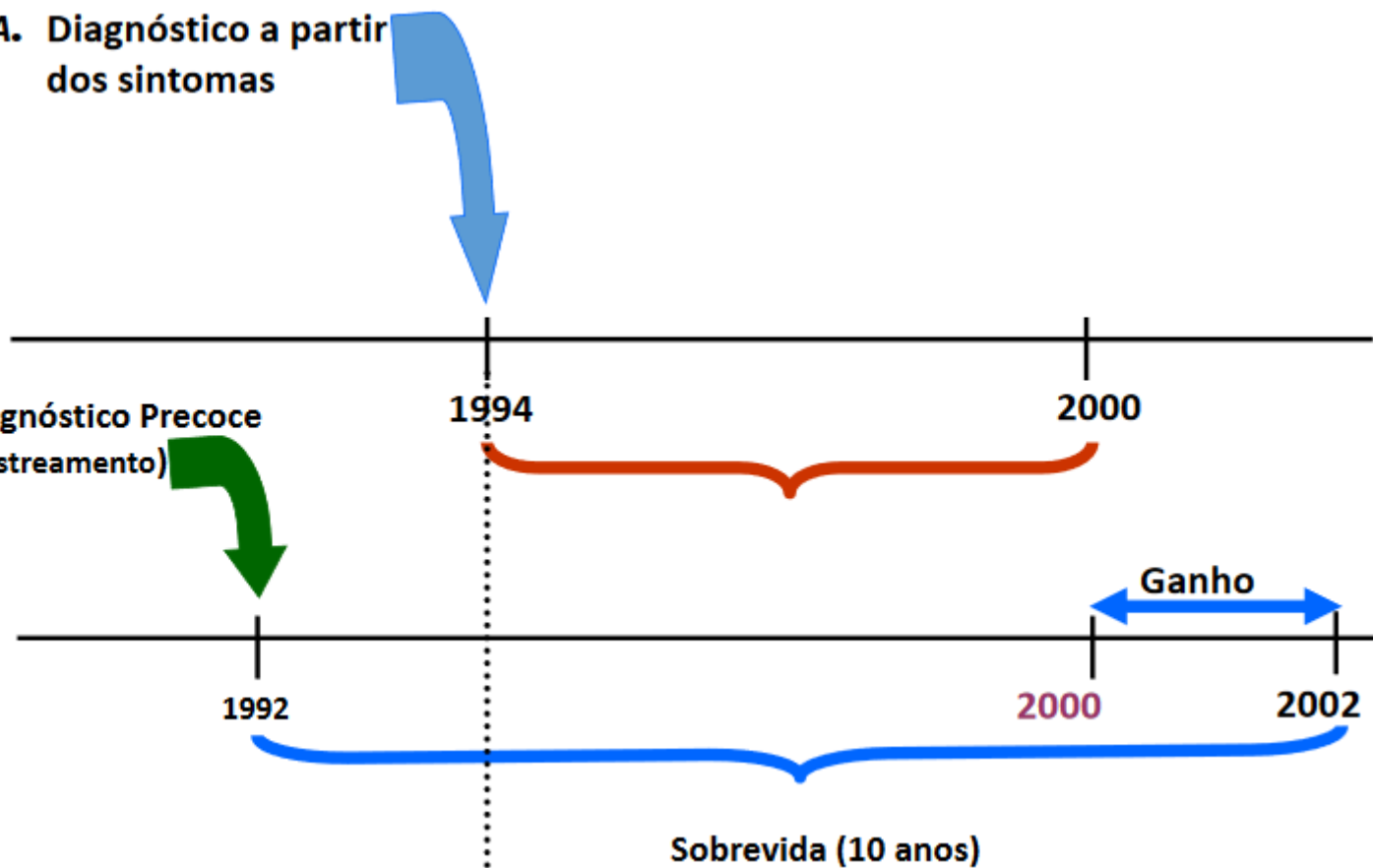


# Lead Time Bias



**A. Diagnóstico a partir dos sintomas**

**B. Diagnóstico Precoce (Rastreamento)**





# Como decidir se um diagnóstico precoce deve ser tentado?

1. O diagnóstico precoce vai de fato melhorar o resultado clínico (em termos de sobrevida, função e qualidade de vida)?
2. Existe possibilidade de atender a todas as pessoas cujo diagnóstico é feito precocemente?
- 3) O transtorno causado pela doença compensa o esforço para o diagnóstico precoce?
- 4) Os custos, a acurácia e a aceitabilidade do teste são adequados para seu propósito?

# Algumas Maneiras para Expressar o Prognóstico

## Letalidade

Sobrevida em cinco anos

Sobrevida observada

Tempo mediano de sobrevida

- Pessoas-tempo
- Tábua de Vida

# Letalidade

$$L (\%) = \frac{\text{Número de indivíduos que morreram durante um determinado intervalo de tempo depois do início da doença de interesse ou do seu diagnóstico}}{\text{Número de indivíduos com a doença de interesse}} \times 100$$

## Letalidade

- Aplica-se a doenças agudas
- No caso de doenças crônicas nas quais a possibilidade de óbito por outras causas é mais provável, aplicam-se outras abordagens para expressar o prognóstico

# Letalidade (case fatality)

## **Early stroke case-fatality rates in three hospital registries in the Northeast and Southeast of Brazil**

Taxas de letalidade precoce por acidente vascular cerebral em três registros hospitalares no nordeste e sudeste do Brasil

*Tiófrefis G. Fernandes<sup>1,7</sup>, Alessandra C. Goulart<sup>2,3</sup>, Tania F. Campos<sup>4</sup>, Neide M. G. Lucena<sup>5</sup>, Karen L. A. Freitas<sup>5</sup>, Cláudia M. Trevisan<sup>6</sup>, Isabela M. Benseñor<sup>2,7</sup>, Paulo A. Lotufo<sup>2,7</sup>*

# Letalidade (case fatality)

**Objetivo:** Avaliar as taxas de letalidade por AVC em 10 e 28 dias em três hospitais de três cidades brasileiras: São Paulo, João Pessoa e Natal.

**Amostra :** 962 primeiros eventos (idade média de 68,1 anos; 53% homens), 83,6% (804 casos) AVCI e 16,4% (158) AVCH

Table 2. 10- and 28-day case-fatality age-adjusted\* rates according to study location and stroke subtype.

10-day						
Place	Ischemic		Hemorrhagic		All	
	Death	Rate (95%CI)	Death	Rate (95%CI)	Death	Rate (95%CI)
João Pessoa	5	14.1 (2.2–26.0)	1	6.0 (-7.4–19.4)	6	13.4 (3.4–23.3)
Natal	12	4.9 (2.2–7.6)	3	8.8 (0.2–17.5)	15	5.4 (2.8–8.0)
São Paulo	40	7.5 (5.3–9.8)	15	14.4 (7.7–21.1)	55	8.7 (6.5–10.9)
Total	57	7.0 (5.3–8.8)	19	12.3 (7.2–17.4)	76	7.9 (6.2–9.7)
28-day						
Place	Ischemic		Hemorrhagic		All	
	Death	Rate (95%CI)	Death	Rate (95%CI)	Death	Rate (95%CI)
João Pessoa	7	19.8 (6.2–33.4)	4	24.9 (0.4–49.3)	11	24.3 (11.8–36.8)
Natal	20	8.2 (4.8–11.7)	3	8.8 (0.2–17.5)	23	8.4 (5.2–11.6)
São Paulo	63	11.9 (9.1–14.7)	22	22.4 (14.4–30.3)	85	13.5 (10.8–16.2)
Total	90	11.1 (8.9–13.3)	29	19.8 (13.6–26.0)	119	12.5 (10.4–14.5)

\*Age-adjusted according to the population of São Paulo.


# Algumas Maneiras para Expressar o Prognóstico

Letalidade

**Sobrevida em cinco anos**

Sobrevida observada

Tempo mediano de sobrevida

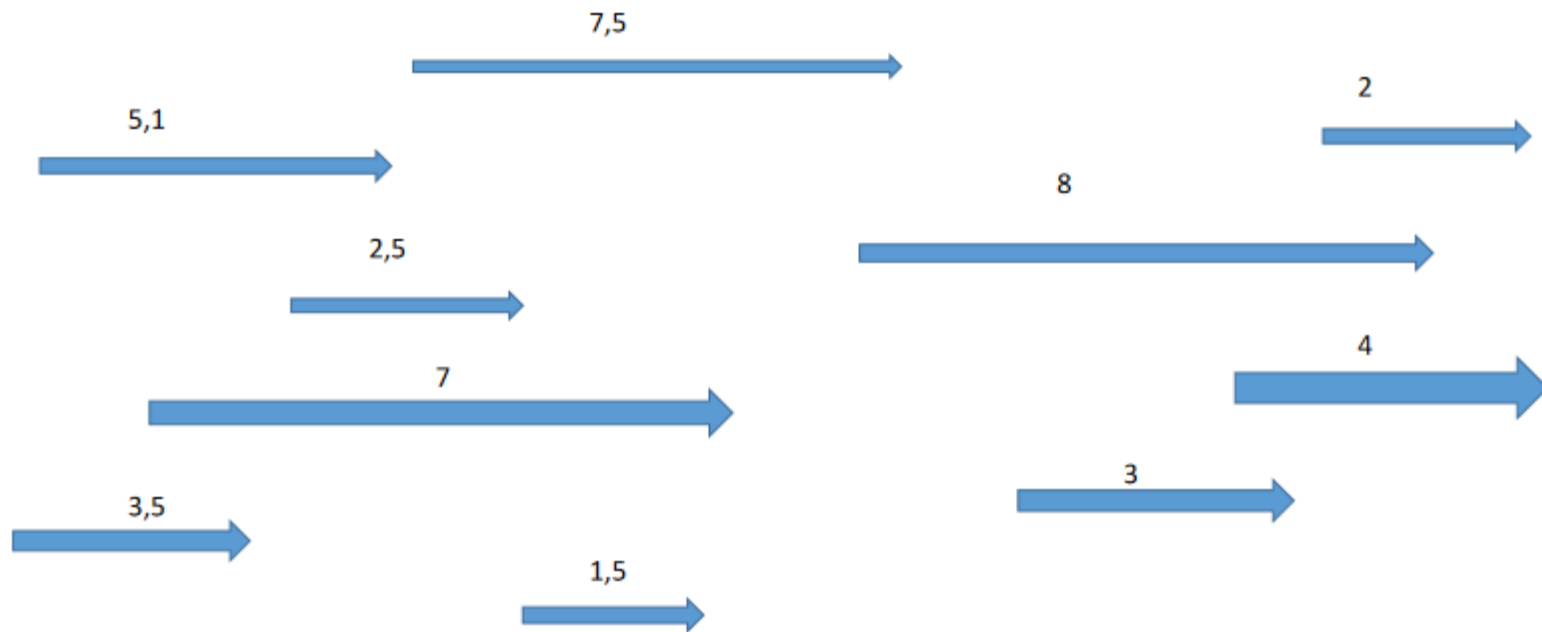
- 
- Pessoas-tempo
  - Tábua de Vida

# Sobrevida em 5 anos

- Porcentagem de doentes que estão vivos após 5 anos de diagnóstico (ou início do tratamento)
- Porque 5 anos?
  - Maior parte dos casos de câncer morre até esse período.
  - Assim, 5 anos foi usado como índice de sucesso no tratamento.
- Problemas recentes de uso dessa taxa: o advento dos programas de rastreamento
  - lead time
  - a doença deve durar 5 anos ou o tratamento deve ter sido introduzido pelo menos há 5 anos

# Lead Time Bias

- 10 pacientes com câncer e o tempo de sobrevivência de cada um

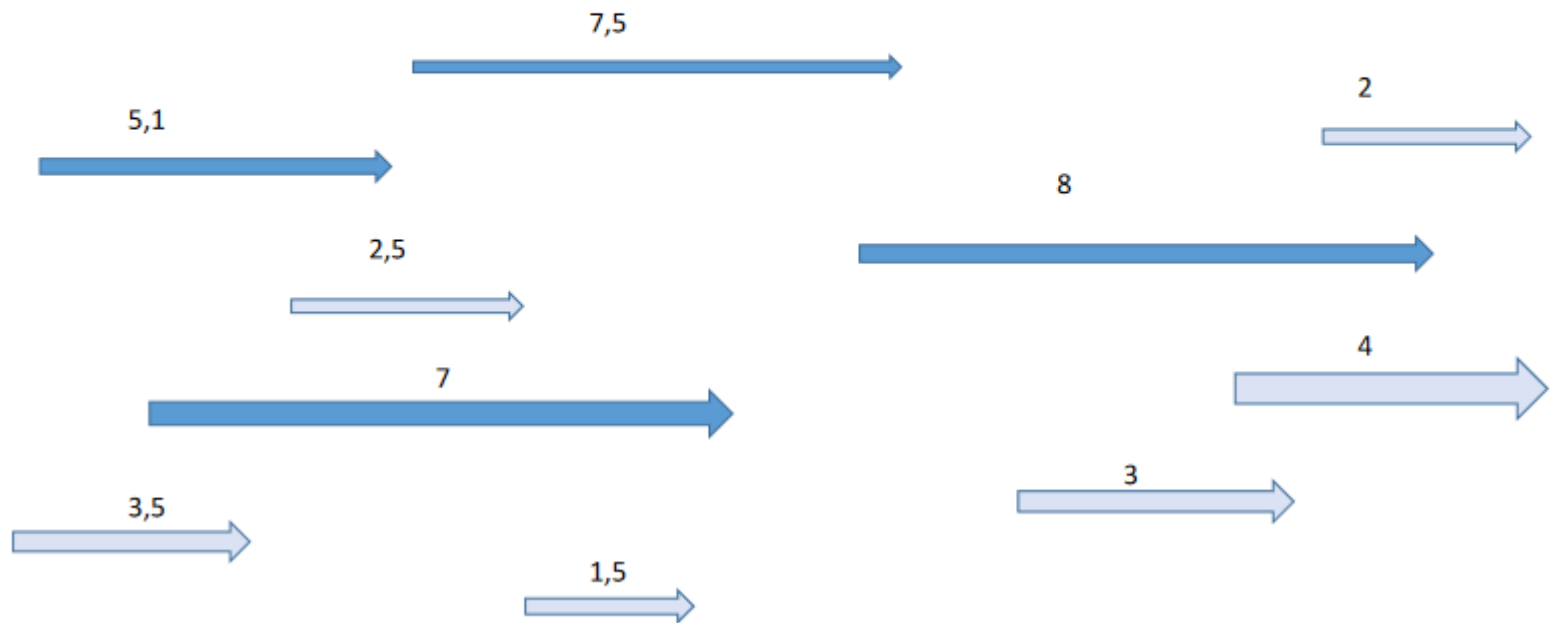




# Lead Time Bias

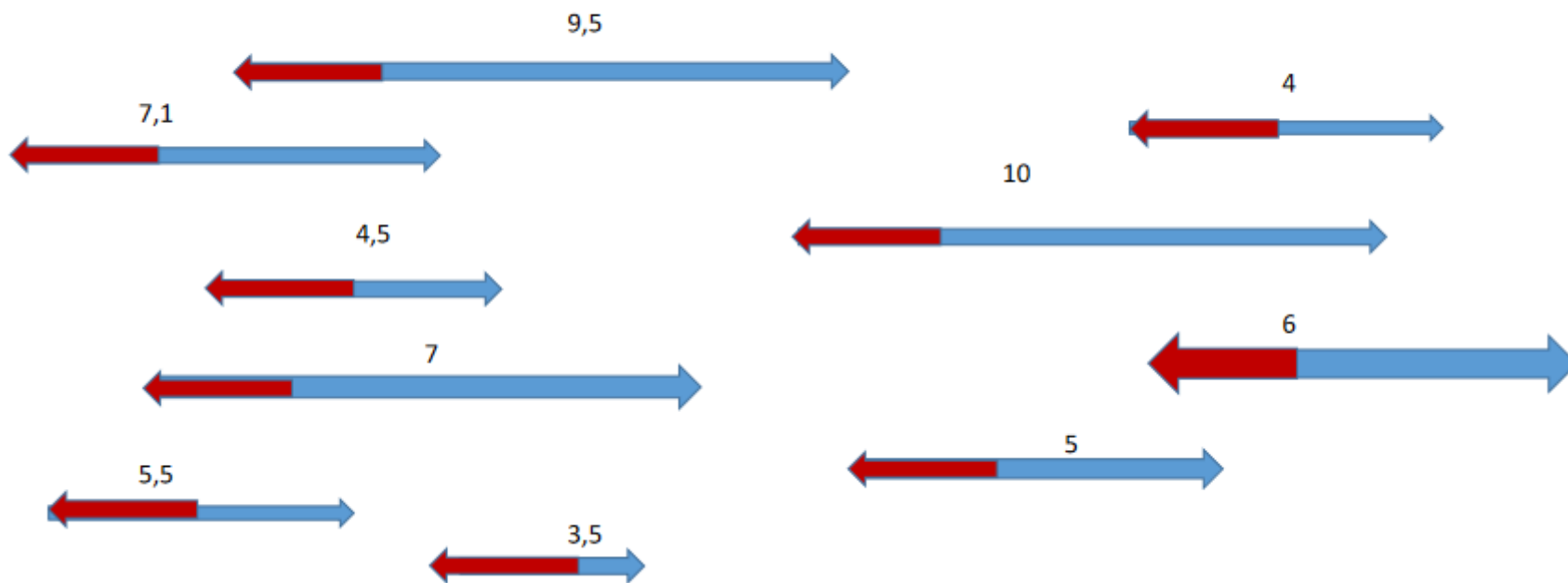
Sobrevida em 5 anos =  $4/10 = 40\%$

- 10 pacientes com câncer – sobrevida em 5 anos



# Lead Time Bias

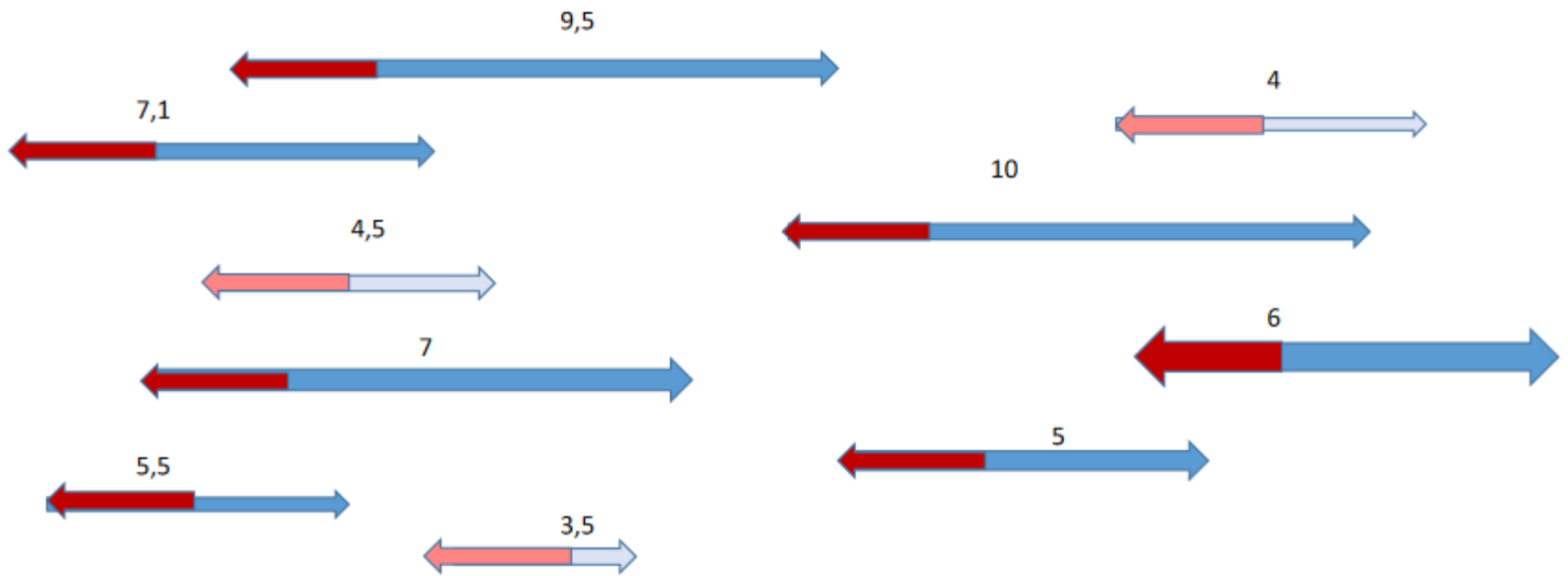
- 10 pacientes com câncer descobertos precocemente, 2 anos antes



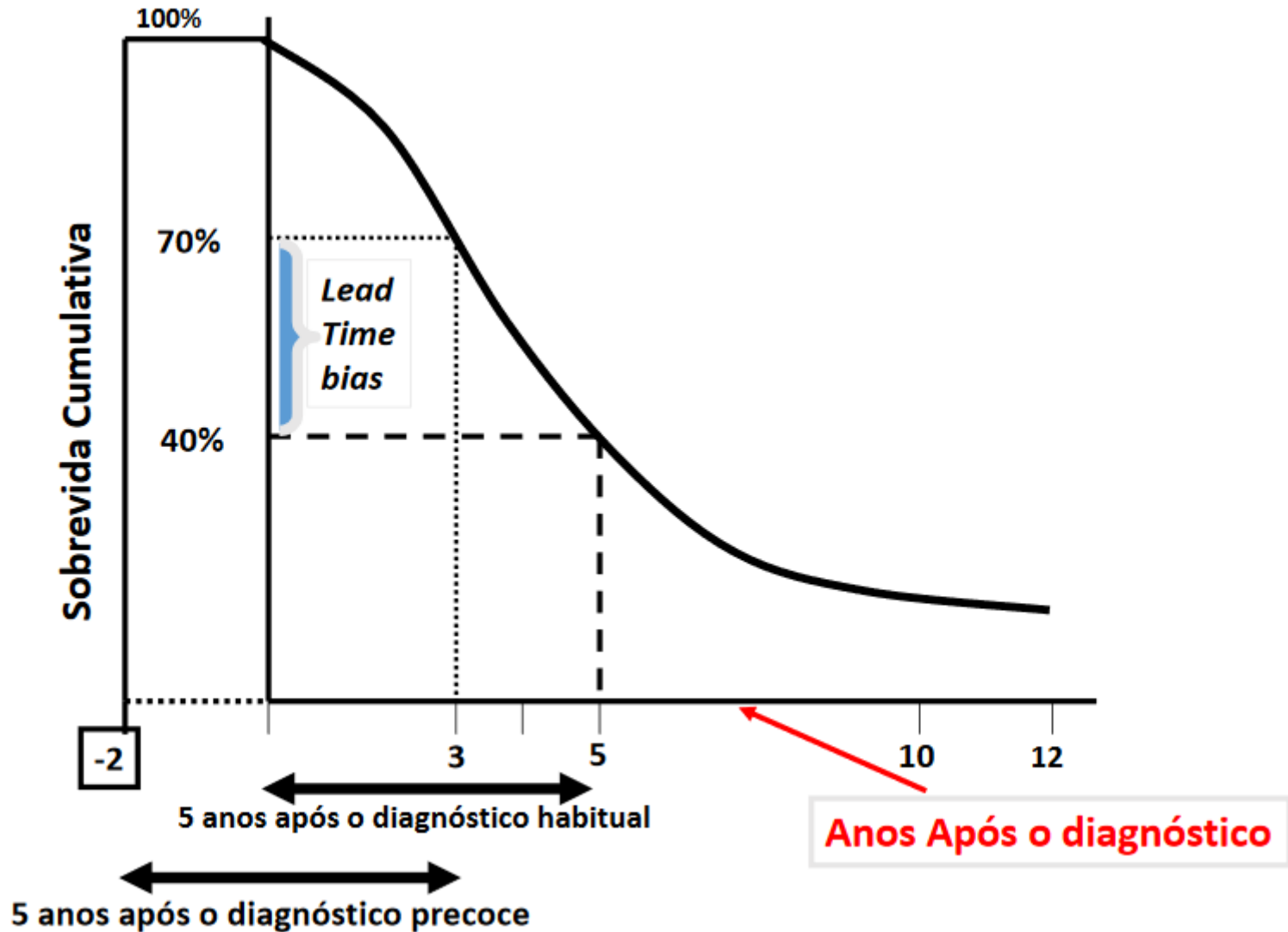
# Lead Time Bias

Sobrevida em 5 anos = 7/10 ou 70%

- 10 pacientes com câncer descobertos precocemente, 2 anos antes



# Lead Time Bias



# Sobrevida em 5 anos

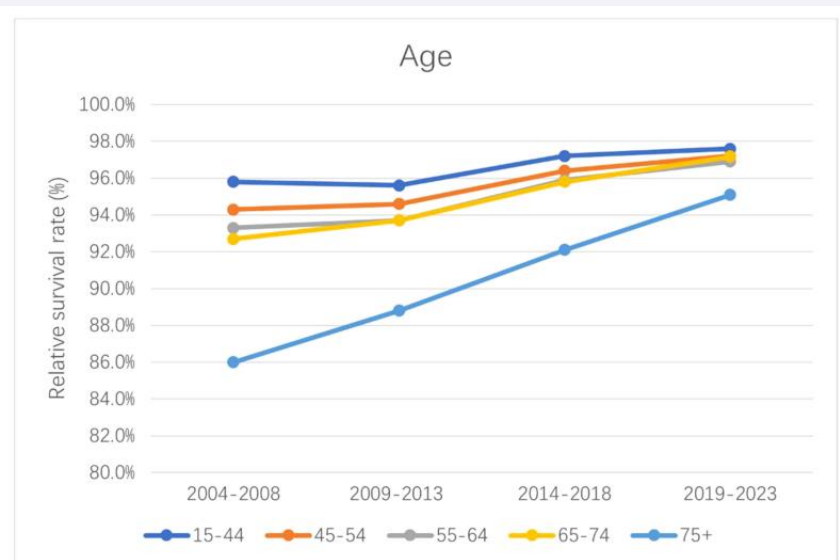
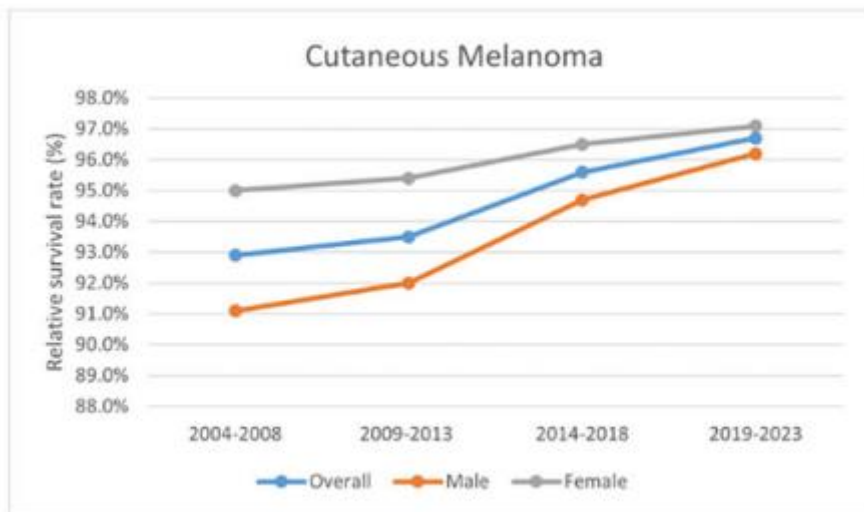
## Analysis and prediction of 5-year survival in patients with cutaneous melanoma: a model-based period analysis

Suzheng Zheng<sup>1†</sup>, Hai Yu<sup>1†</sup>, Xinkai Zheng<sup>1</sup>, U Tim Wu<sup>2</sup>,  
Wai-kit Ming<sup>3</sup>, Hui Huang<sup>1</sup>, Jiaxin Song<sup>1</sup>, Xiaoxi Zhang<sup>1</sup>,  
Jun Lyu<sup>4,5\*</sup> and Liehua Deng<sup>1,6\*</sup>

# Sobrevida em 5 anos

**Objetivo** : Examinar a taxa de sobrevivência relativa de melanoma cutâneo em 5 anos de um registro de câncer de base populacional nos EUA (Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database , 2004–2018).

**Amostra**: 104.784 indivíduos



# Referências

- ✓ Gordis L. Epidemiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2009.
- ✓ Szklo M; Javier Nieto F. Epidemiology: Beyond the basics. Fourth Edition Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2019.



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública  
Departamento de Epidemiologia

# Introdução à Análise de Sobrevida

ALESSANDRA C GOULART  
ANA PAULA SAYURI SATO



# Algumas Maneiras para Expressar o Prognóstico

Letalidade

Sobrevida em cinco anos

**Sobrevida observada**

Tempo mediano de sobrevida

•Pessoas-tempo

•Tábua de Vida

# Incidência

Número de eventos “novos” que ocorrem em uma população num período de tempo específico

---

População **sob risco** de ter o evento nesse período de tempo

- **Incidência baseada em pessoas sob risco**

- Incidência Acumulada ou Cumulativa

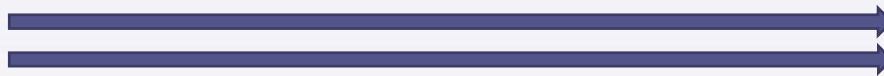
- **Incidência baseada em unidades de pessoas-tempo sob risco**

- Taxa de incidência e Densidade de incidência

## Pessoas/Ano

Dois Exemplos de 10 pessoas/ano

- 5 pessoas seguidas por 2 anos
- 2 pessoas seguidas por 5 anos

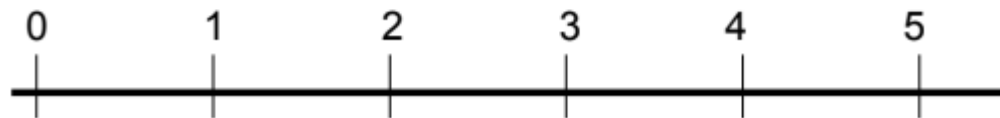
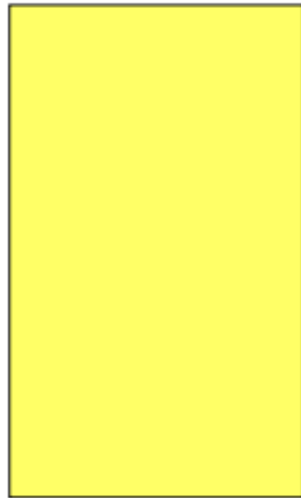


**O uso de pessoas/tempo pressupõe que cada unidade de pessoa/ano (ou pessoa/tempo) seja equivalentes às demais.**

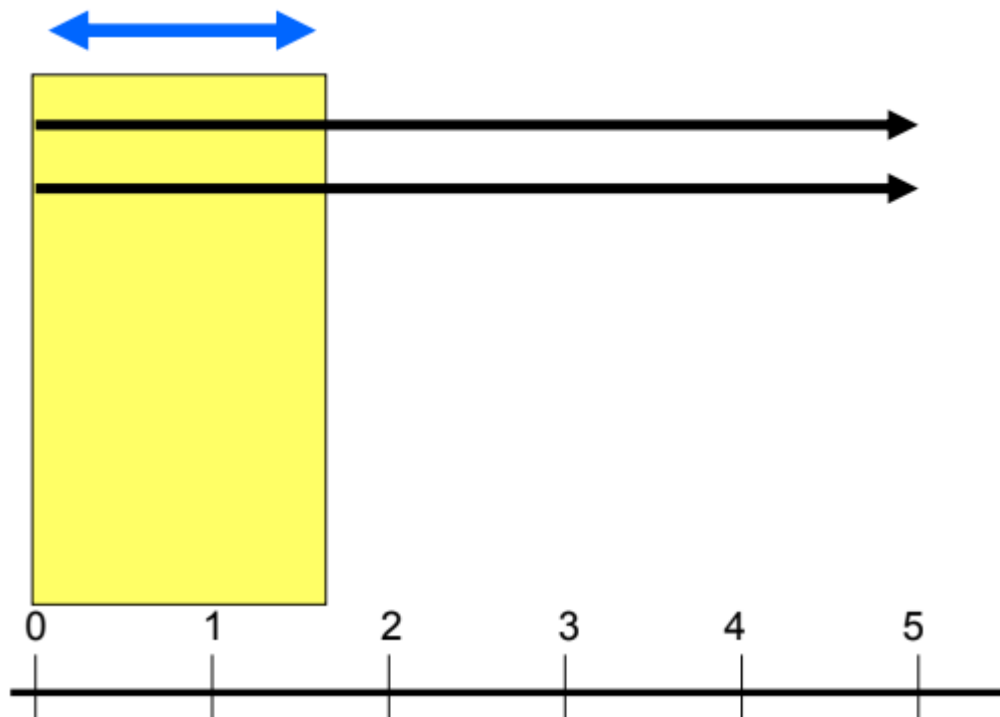
**Isso nem sempre é verdade!!!!**



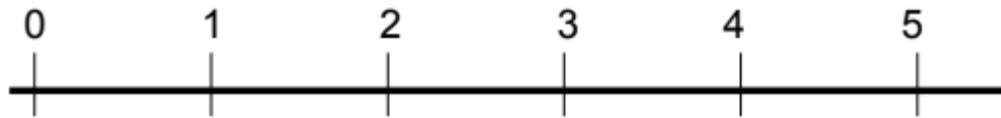
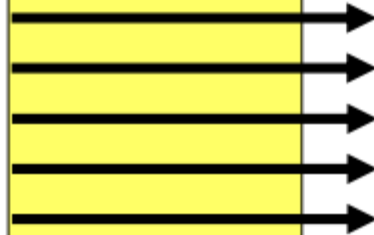
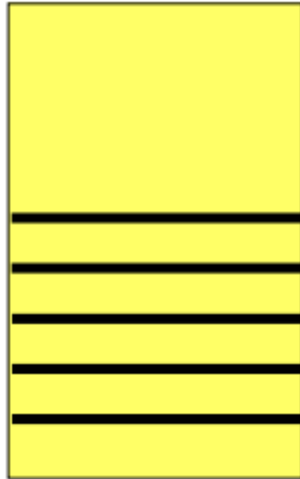
período de > risco



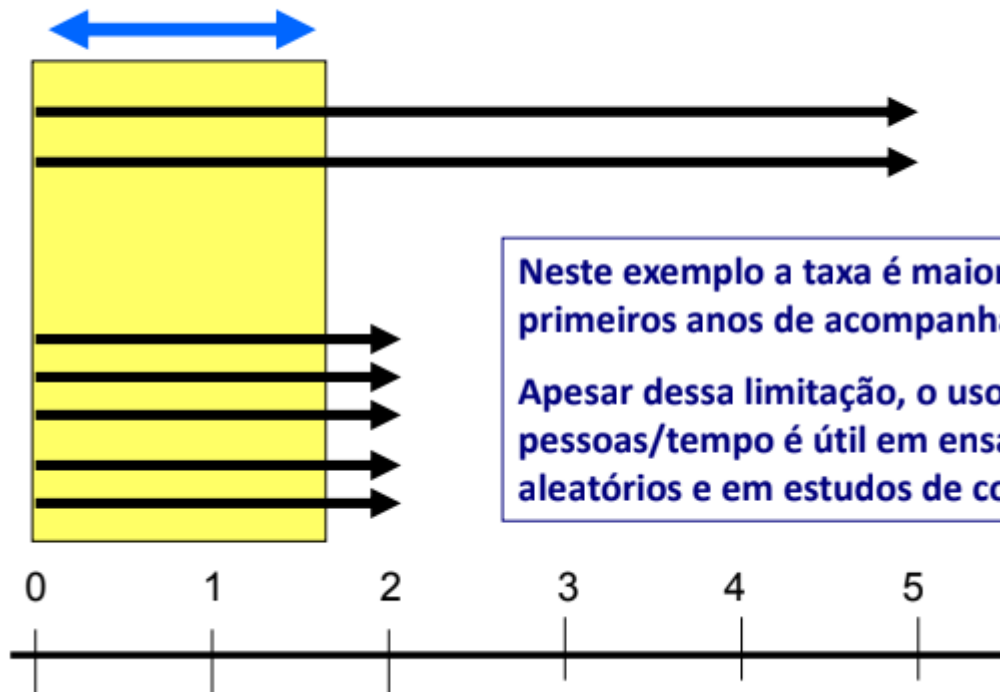
período de > risco



período de > risco



período de > risco



Neste exemplo a taxa é maior nos dois primeiros anos de acompanhamento.

Apesar dessa limitação, o uso de pessoas/tempo é útil em ensaios clínicos aleatórios e em estudos de coorte.

# Algumas Maneiras para Expressar o Prognóstico

Letalidade

Sobrevida em cinco anos

**Sobrevida observada**

Tempo médio de sobrevida

•Pessoas-ano

•Tábua de Vida



# Incidência

Número de eventos “novos” que ocorrem em uma população num período de tempo específico

---

População **sob risco** de ter o evento nesse período de tempo

- **Incidência baseada em pessoas sob risco**

→ Proporção de Incidência e **Incidência Acumulada ou Cumulativa**

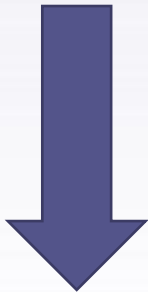
- **Incidência baseada em unidades de pessoas-tempo sob risco**

→ Taxa de incidência e Densidade de incidência

# Incidência baseada em pessoas sob risco

- Frequentemente, o **seguimento é incompleto**:
  - Perdas de seguimento
  - Morte por outras causas que o desfecho de interesse
  - Pessoas recrutadas tardiamente

Censuras



Tábuas de vida e Kaplan Meier  
Análise de sobrevida

- Para estimar a **incidência acumulada** e/ou seu complemento
- A **sobrevida cumulativa** ou **função de sobrevida** ( $1 - \text{incidência cumulativa}$ )

# Perdas de Seguimento (Censura)

## **Motivos de seguimento incompleto**

- 1) Os pacientes podem ser recrutados em diferentes pontos no tempo
- 2) Aqueles que morrem por outra causa que não o desfecho de interesse
- 3) Migração
- 4) Desistência

Quando um paciente é seguido até o final, sem apresentar o evento  
→ “censura administrativa”

Quando o tempo de seguimento é longo não se pode aceitar **o pressuposto que o risco é constante.**

Neste caso o tempo precisa ser dividido em intervalos.

Estratégias:

**-Tábua de vida**

**-Curvas de Kaplan-Meier**

# Sobrevida

Estudos Epidemiológicos

Variável dependente / resposta

Tempo decorrido até o aparecimento  
de algum evento

Variável independente / preditoras

**ANÁLISE DE SOBREVIDA**

# Sobrevida

- Definição de **Sobrevida**:

Tempo desde a entrada do indivíduo no estudo (**entrada**) até a ocorrência do evento de interesse (**falha**) ou até a perda por tempo de observação incompleta (**censura**)

# Sobrevida



## **Entrada**

- Diagnóstico
- Cirurgia
- Nascimento

## **Falha (evento de interesse)**

- Óbito
- Doença (diagnóstico, início dos sintomas, recidiva)
- Remissão da doença
- Variação de parâmetro
- Recorrência
- Desmame

Tempo até o Evento de interesse

Tempo desde o ingresso no estudo

Tempo desde o início da exposição

Tempo desde o diagnóstico (estudos de prognóstico)

Tempo desde a infecção

Tempo calendário

Idade

# Estimativas da Incidência acumulada quando há perdas de seguimento

## Aplicação:

*Análise de sobrevida ou do tempo até o evento*

## Objetivo :

Comparar a incidência acumulada de um evento ( $q$ ) ou a proporção de indivíduos livres do evento ( $1-q$ ) entre expostos e não expostos a determinado fator (exemplo: um novo tratamento)

## Dados necessários:

- Número de eventos
- Pessoas expostas ao risco
- Tempo até o evento



# Incidência acumulada quando há perdas de seguimento (Censura)

## Variável de interesse:

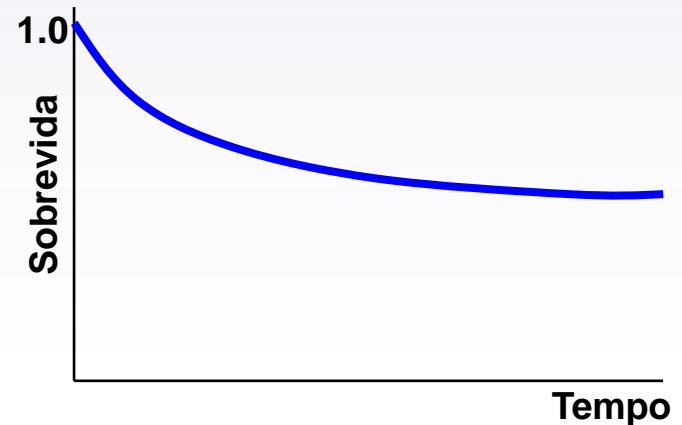
**Tempo até o evento (doença, óbito, recidiva, etc)**

Estima a incidência acumulada ( $q$ ) ou a função de sobrevida ( $1-q$ )

## Métodos:

Tábua de vida (atuarial)

Kaplan-Meier

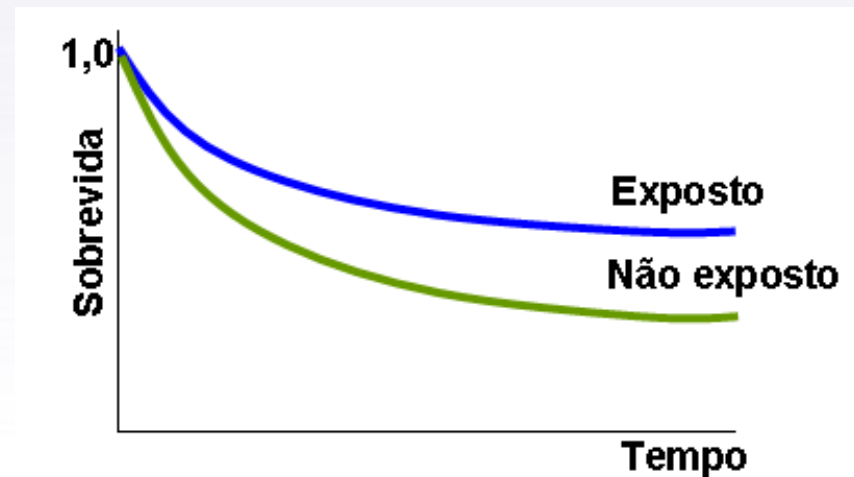


# Para Comparar Diferentes Exposições

## Métodos

- Teste de log-rank
- Riscos proporcionais de Cox

**Exemplo:** comparação da sobrevivência de pacientes vivendo com Aids, antes e após a introdução da HAART



# Métodos estatísticos

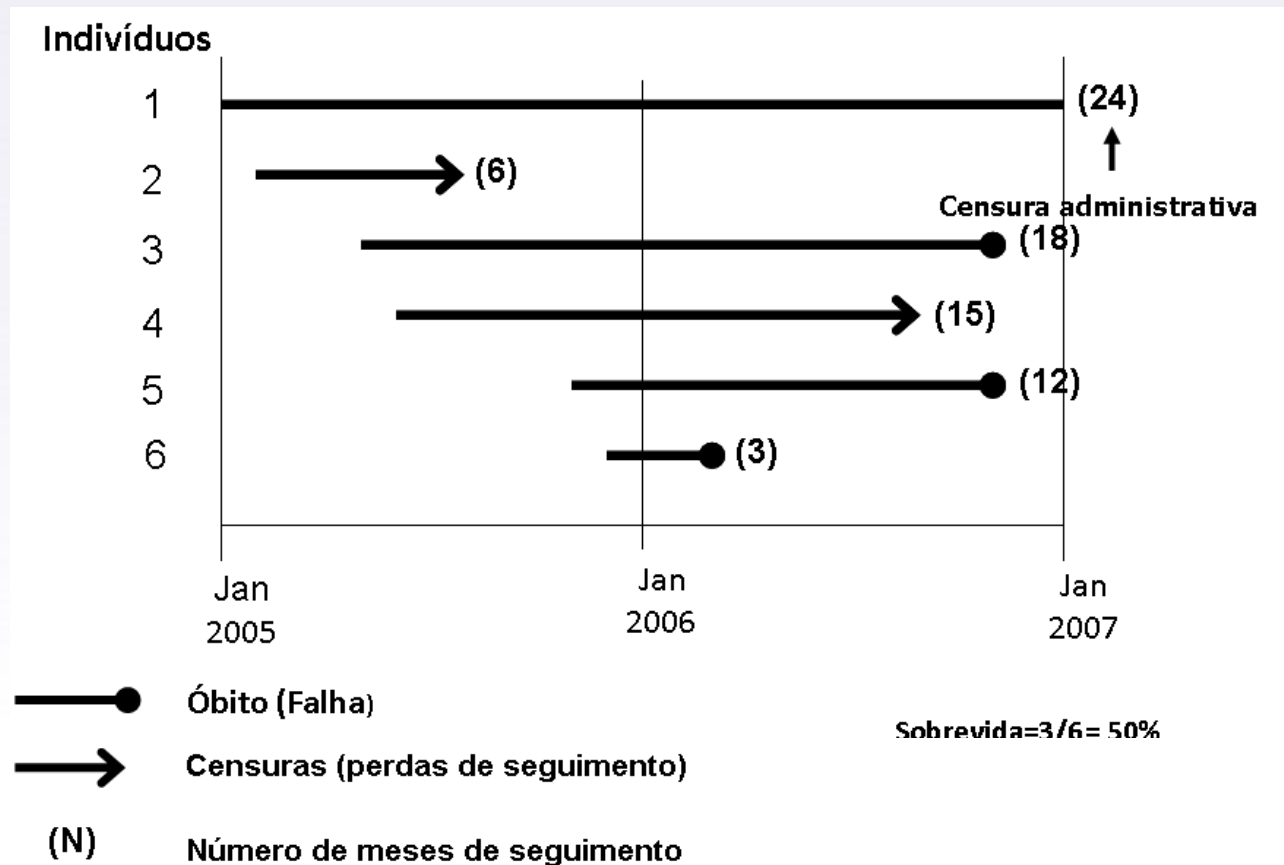
Método Atuarial / Tábua de vida

Método de Kaplan-Meier

Modelo de Cox

# Tábua de vida - Raciocínio

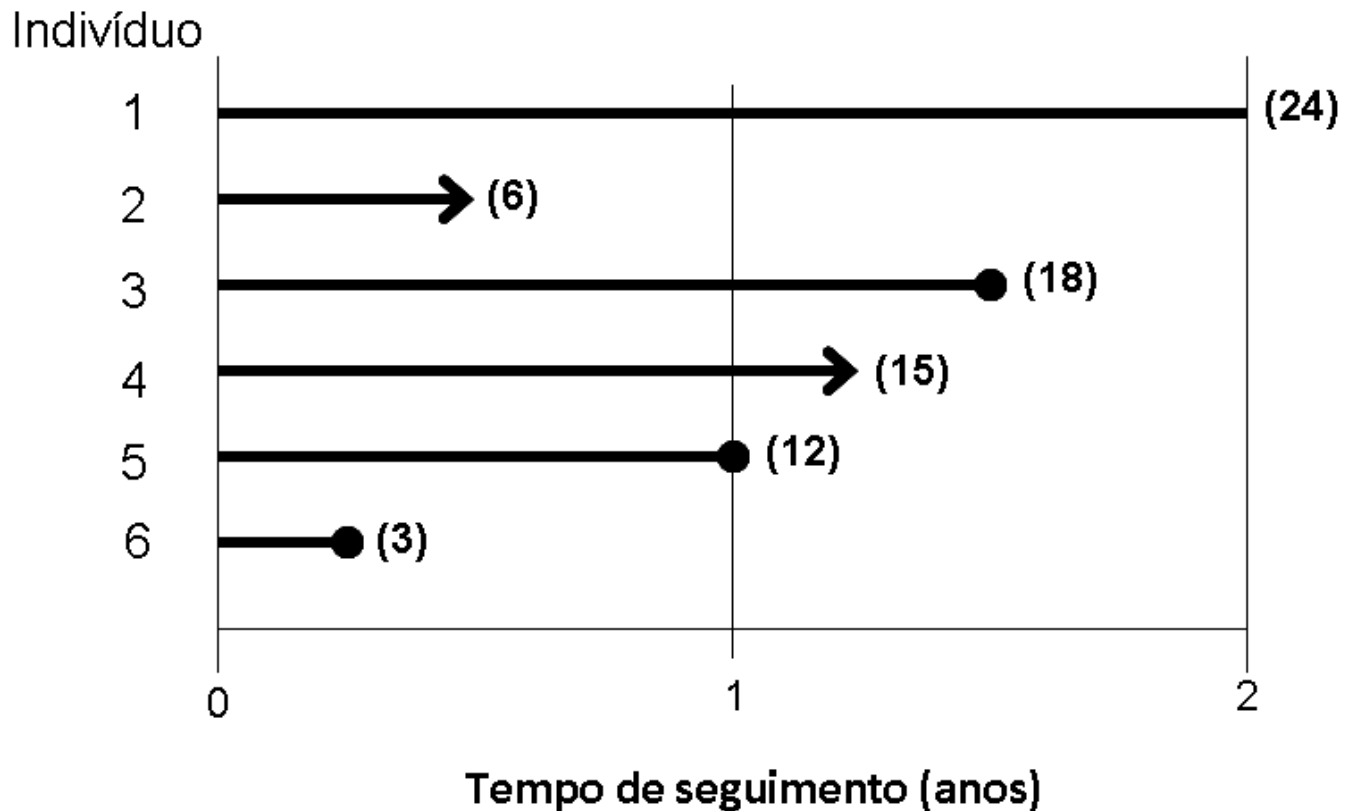
Como calcular a incidência acumulada ou sobrevida acumulada até dois anos?



# Tábua de vida - Raciocínio

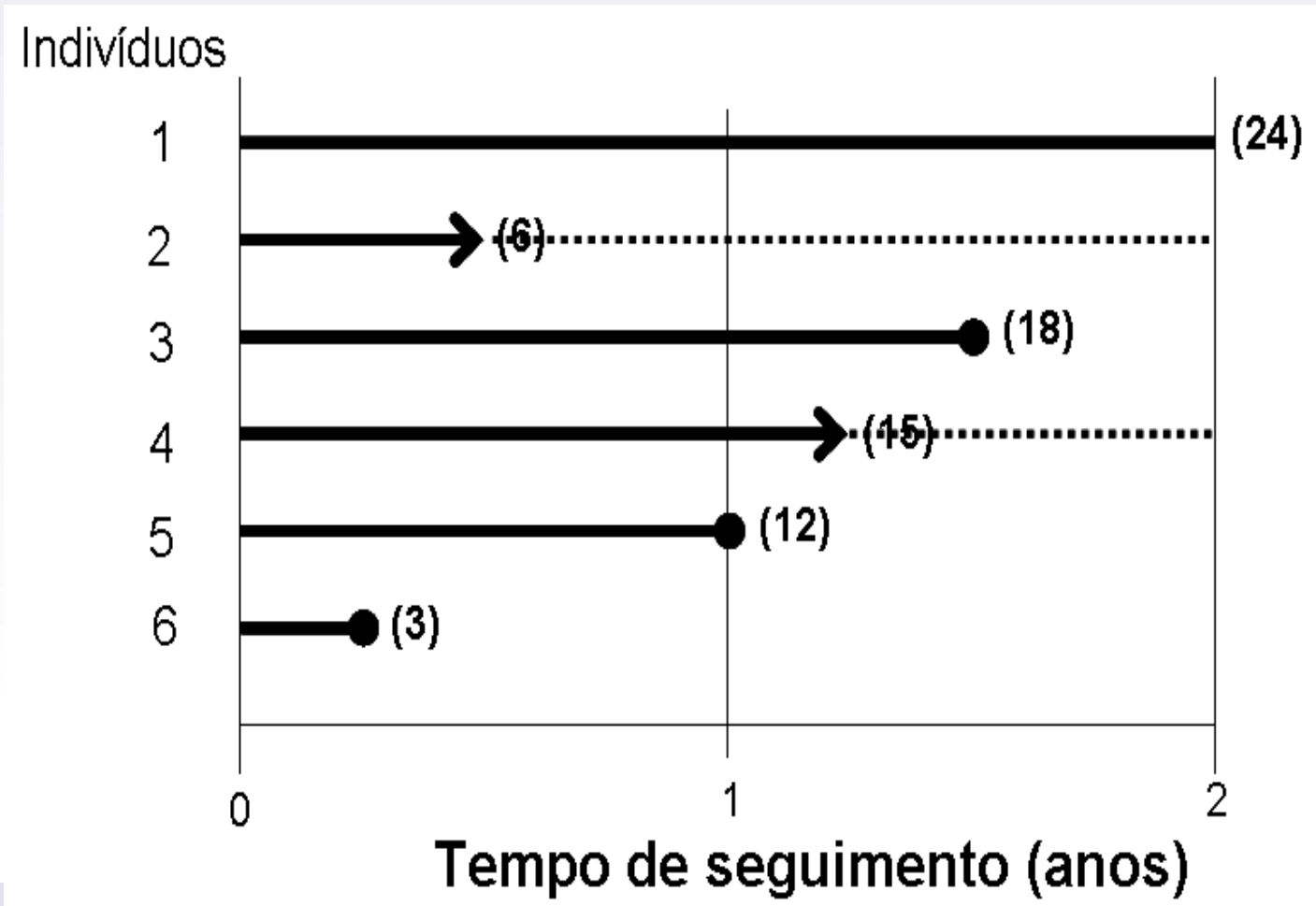
Como calcular a incidência acumulada ou sobrevida acumulada até dois anos?

Mudando a escala do tempo de seguimento



# Tábua de vida - Raciocínio

Como calcular a incidência acumulada ou sobrevida acumulada até dois anos?



# Cálculo da incidência acumulada até o tempo t

$$q_t = \frac{\text{Número de indivíduos com o evento no momento t}}{\text{Número de indivíduos sob risco}}$$

Cálculo da **sobrevida acumulada** até o tempo t:

$$S(t) = 1 - q_t = \frac{\text{Número de indivíduos livres do evento no momento t}}{\text{Número de indivíduos sob risco}}$$

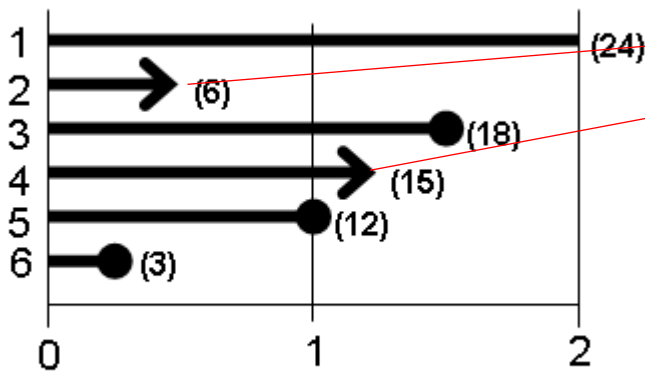
**Problema: é necessário levar em conta as perdas de seguimento**

# Tábua de vida - Raciocínio

## Pressuposto

Aceita-se que os indivíduos censurados contribuam com metade do tempo das pessoas sob risco no denominador.

Indivíduos



Tempo de seguimento (anos)

$$q_{2anos} = \frac{3}{6 - \frac{1}{2} \times 2} = \frac{3}{5} = 0,60$$

$$S(2anos) = 1 - q_{2yrs} = 0,40$$



# Raciocínio - Tábua de Vida

		Número de pessoas vivas no aniversário do tratamento				
Ano de tratamento	Número de pacientes tratados	2001	2002	2003	2004	2005
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62		31	14	10	6
2002	93			50	20	13
2003	60				29	16
2004	76					43

\* nenhuma perda no seguimento

# Raciocínio - Tábua de Vida

		Número de pessoas vivas no final do ano				
Ano de tratamento	Número de pacientes tratados	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				

Qual é a probabilidade de sobreviver por 1 ano após o início do tratamento?

# Raciocínio - Tábua de Vida

Qual é a probabilidade de sobreviver por 1 ano após o início do tratamento?

		Número de pessoas vivas no final do ano				
Ano de tratamento	Número de pacientes tratados	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				
<b>Total</b>	<b>375</b>	<b>197</b>				

Probabilidade de sobrevida no primeiro ano =  $197/375 = 0,52$

## Raciocínio - Tábua de Vida

Qual é a probabilidade que o paciente, tendo sobrevivido o 1º ano após o início do tratamento, irá sobreviver o 2º?

		Número de pessoas vivas no final do ano				
Ano de tratamento	Número de pacientes tratados	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				
<b>Total</b>		<b>197</b>	<b>71</b>			

$$P_2 = 71 / (197 - 43) = 0,461$$

# Método Atuarial / Tábua de Vida

Qual é a probabilidade que o paciente, tendo sobrevivido o 2º ano após o início do tratamento, irá sobreviver o 3º?

		Número de pessoas vivas no final do ano				
Ano de tratamento	Número de pacientes tratados	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				
<b>Total</b>			<b>71</b>	<b>36</b>		

$$P_3 = 36 / (71 - 16) = 0,655$$

# Método Atuarial / Tábua de Vida

Qual é a probabilidade que o paciente, tendo sobrevivido o 3º ano após o início do tratamento, irá sobreviver o 4º?

		Número de pessoas vivas no final do ano				
Ano de tratamento	Número de pacientes tratados	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				
<b>Total</b>				<b>36</b>	<b>16</b>	

$$P_4 = 16 / (36 - 13) = 0,696$$

# Método Atuarial / Tábua de Vida

Qual é a probabilidade que o paciente, tendo sobrevivido o 3º ano após o início do tratamento, irá sobreviver o 4º?

		Número de pessoas vivas no final do ano				
Ano de tratamento	Número de pacientes tratados	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
2000	84	44	21	13	10	8
2001	62	31	14	10	6	
2002	93	50	20	13		
2003	60	29	16			
2004	76	43				
<b>Total</b>					<b>16</b>	<b>8</b>

$$P_5 = 8 / (16 - 6) = 0,800$$

**P1 = Probabilidade de sobreviver o primeiro ano =  $197/135 = 0.52 = 52\%$**

**P2 = Probabilidade de sobreviver o segundo ano, dado que sobreviveu até o final do primeiro ano =  $71/197-43 = 0.46 = 46\%$**

**P3 = Probabilidade de sobreviver o terceiro ano, dado que sobreviveu até o final do segundo ano =  $36/(71-16) = 0.65 = 65\%$**

**P4 = Probabilidade de sobreviver o quarto ano, dado que sobreviveu até o final do terceiro ano =  $16/36-13 = 0.70 = 70\%$**

**P5 = Probabilidade de sobreviver o quinto ano, dado que sobreviveu até o final do quarto ano =  $8/16-6 = 0.80 = 80\%$**

**Probabilidade de sobreviver após cinco anos =  $0,52 \times 0,46 \times 0,65 \times 0,70 \times 0,80 = 0,088 \cong 9\%$**



## Raciocínio - Tábua de Vida

Se uma pessoa é selecionada para o estudo, qual é a probabilidade que ela irá sobreviver após 5 anos de tratamento?

Probabilidade cumulativa:

$$P_1 \times P_2 \times P_3 \times P_4 \times P_5$$

$$0,525 \times 0,461 \times 0,655 \times 0,696 \times 0,800$$

$$0,088 \text{ ou } 8,8\%$$

**TABLE 6-9** Cumulative Probabilities of Surviving Different Lengths of Time

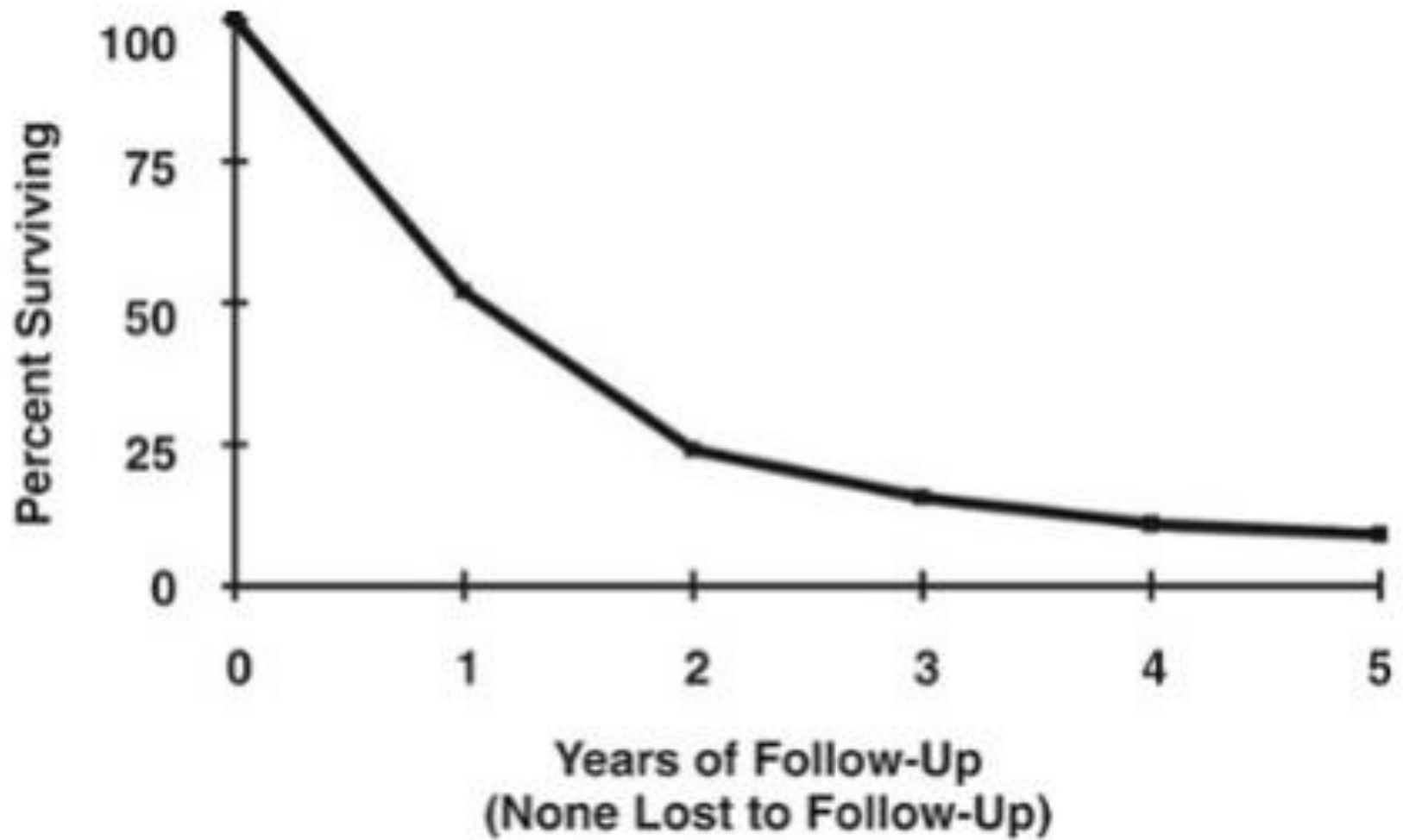
Probability of surviving 1 year =  $P_1 = 0.525 = 52.5\%$

Probability of surviving 2 years =  $P_1 \times P_2 = 0.525 \times 0.461 = 0.242 = 24.2\%$

Probability of surviving 3 years =  $P_1 \times P_2 \times P_3 = 0.525 \times 0.461 \times 0.655 = 0.159 = 15.9\%$

Probability of surviving 4 years =  $P_1 \times P_2 \times P_3 \times P_4 = 0.525 \times 0.461 \times 0.655 \times 0.696 = 0.110 = 11.0\%$

Probability of surviving 5 years =  $P_1 \times P_2 \times P_3 \times P_4 \times P_5 = 0.525 \times 0.461 \times 0.655 \times 0.696 \times 0.800 = 0.088 = 8.8\%$



## Método Atuarial / Tábua de Vida

Calcula a probabilidade de sobrevivência **em intervalos previamente fixados**, e o número de expostos ao risco correspondente ao início de cada intervalo (**x**)

O número de expostos (**lx**) é ajustado de acordo com o número de censuras que ocorrem no período,

### Suposições:

- as censuras ocorreram de forma uniforme durante o período  $x$
- a experiência subsequente dos casos censurados é a mesma daqueles que permanecem na observação

# Método Atuarial / Tábua de Vida

- Censuras:

- Indivíduos permanecem sem mudança de estado ao término do estudo
- Falecem por causas não relacionadas com a doença de interesse
- Abandonam o estudo

## **Observação incompleta**

Suposição: Indivíduos censurados no tempo  $t$  são representativos de todos aqueles que estavam sujeitos ao risco de ter falha em  $t$

## Método Atuarial / Tábua de Vida

Na presença da censura, é feito um ajuste no número de pessoas expostas ao risco no início do período  $x$ , subtraindo-se metade das censuras do total de expostos ao risco no início do período.

Suposição: esses indivíduos estiveram, em média, expostos ao risco apenas metade do intervalo do seguimento;

# Método Atuarial / Tábua de Vida

(1) Intervalo desde o início do tratamento	(2) Pessoas vivas no início do intervalo
$x$	$l_x$
1º ano	375
2º ano	197
3º ano	71
4º ano	36
5º ano	16

# Método Atuarial / Tábua de Vida

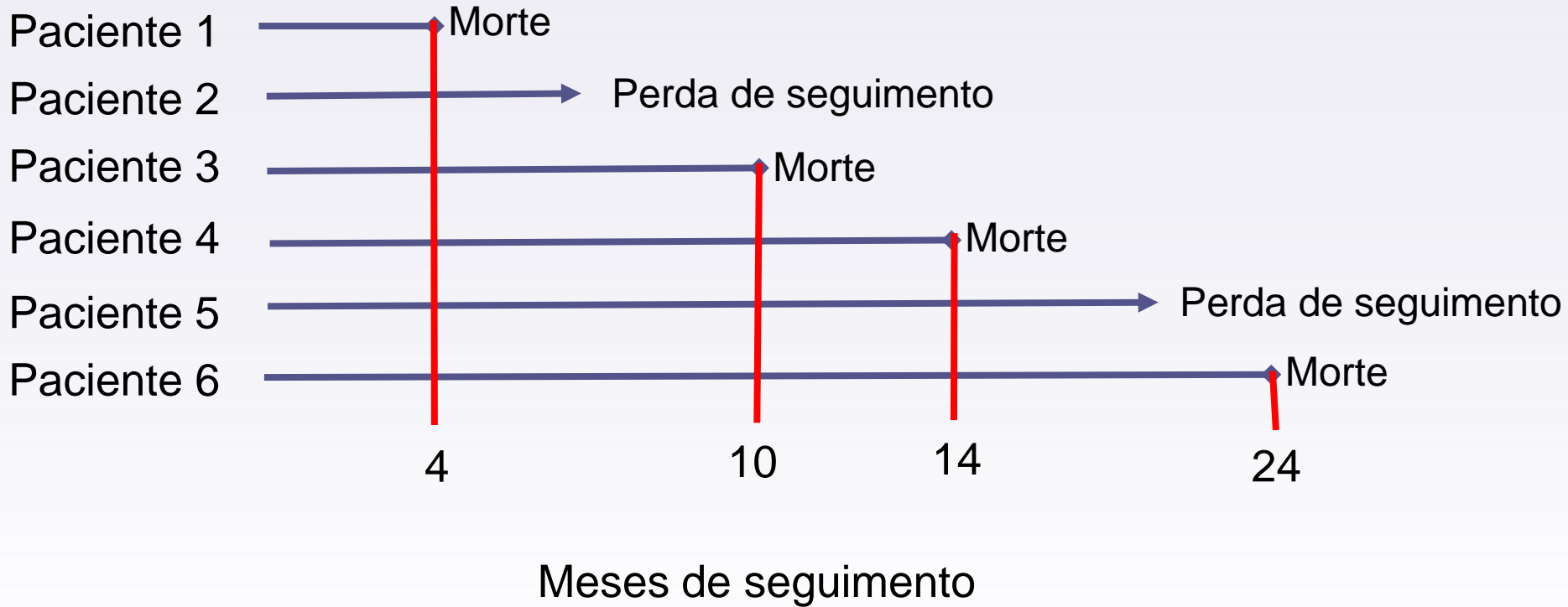
(1) Intervalo desde o início do tratamento	(2) Pessoas vivas no início do intervalo	(3) Pessoas mortas durante o intervalo	(4) Censuras durante o intervalo
$x$	$l_x$	$d_x$	$w_x$
1º ano	375	178	0
2º ano	197	83	43
3º ano	71	19	16
4º ano	36	7	13
5º ano	16	2	6



## Método de Kaplan-Meier

- Os intervalos de tempos não são fixos
- São determinados pelo aparecimento de uma falha (ex: óbito)
  - Número de eventos em cada intervalo é 1

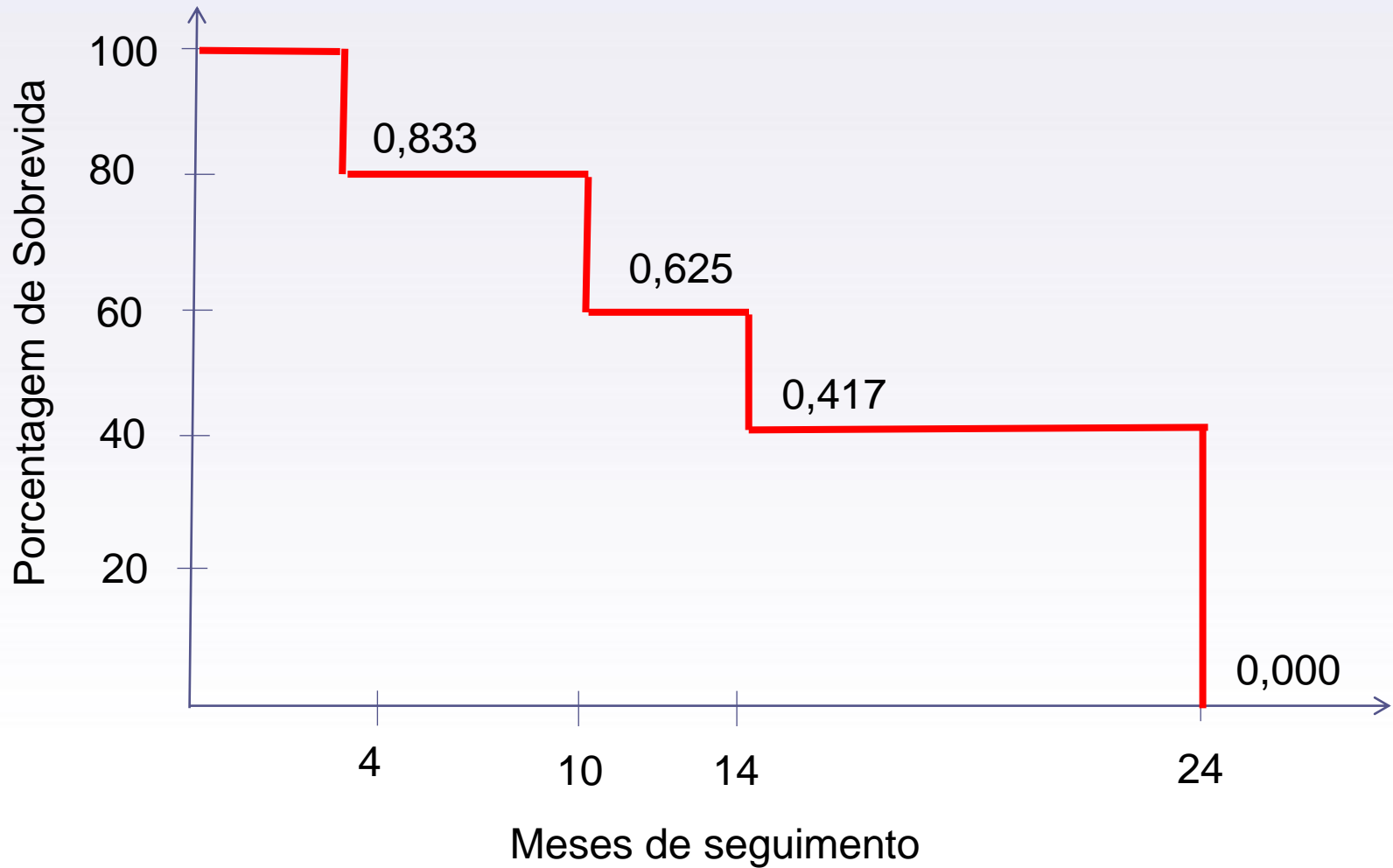
# Método de Kaplan-Meier



# Método de Kaplan-Meier

(1) Tempo do evento desde o início do seguimento (meses)	(2) Número de pessoas vivas em cada intervalo	(3) Número de pessoas mortas em cada intervalo
4	6	1
10	4	1
14	3	1
24	1	1

# Método de Kaplan-Meier



# Método de Kaplan-Meier

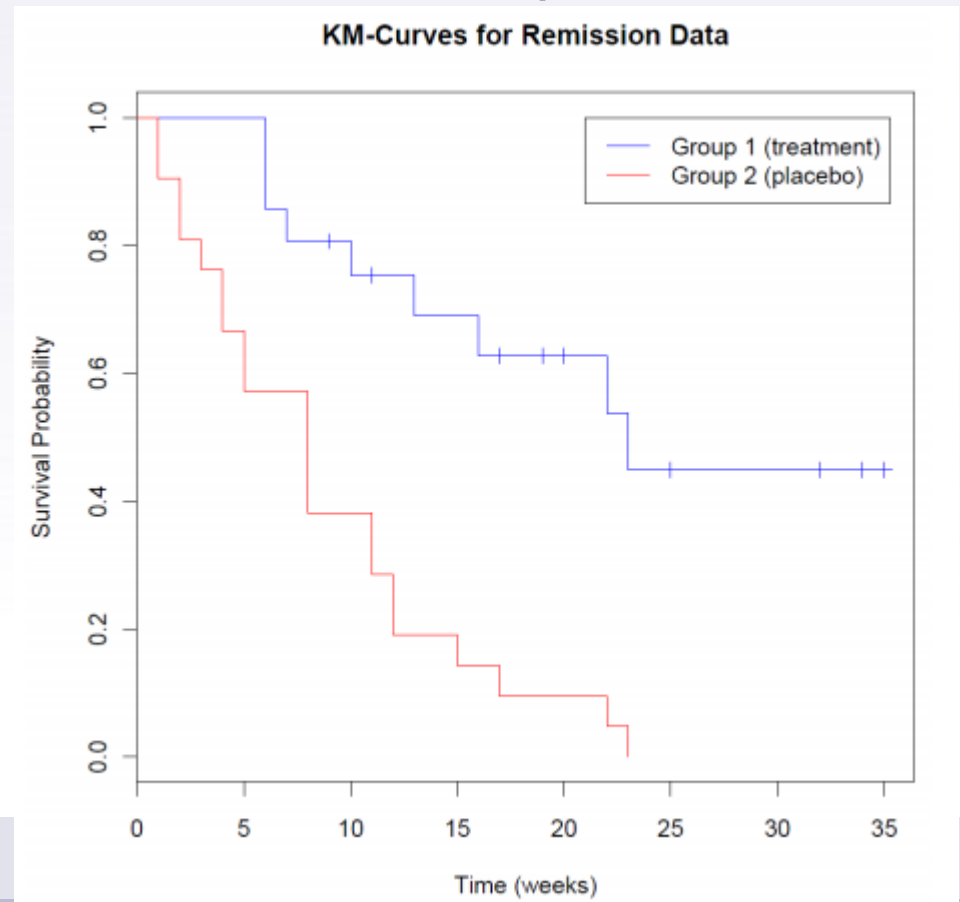
- A distinção essencial entre método atuarial e Kaplan Meier é que este último elimina a necessidade de assumir que as censuras ocorram uniformemente durante este intervalo
- Kaplan Meier apropriado para pequeno número de observações
- Método atuarial para grandes amostras

## Premissas básicas

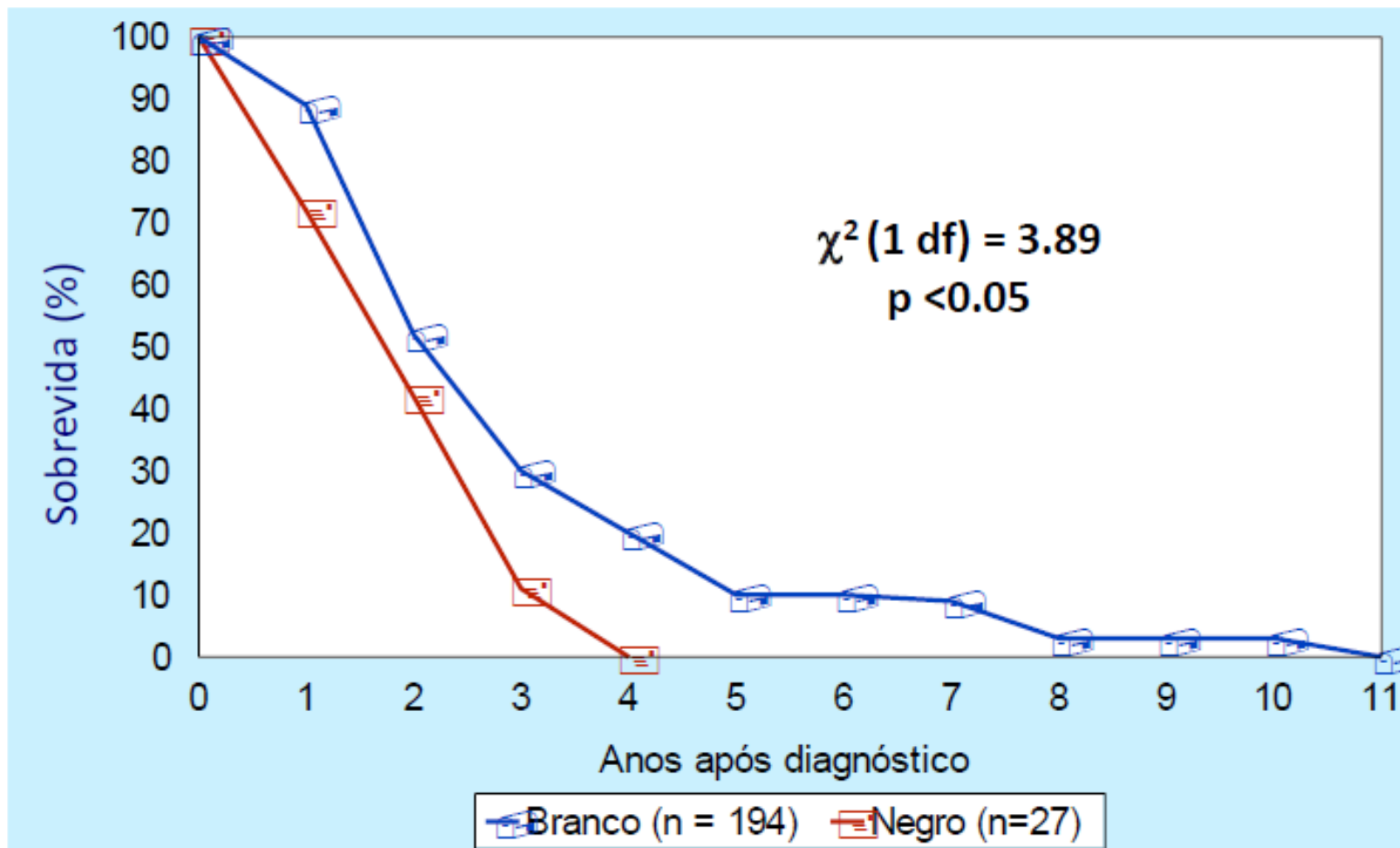
- As observações censuradas têm a mesma probabilidade de sofrerem o evento que aquelas que permanecem em observação (censuras devem ser independentes da sobrevida)
- Estudos longos: Não tenha existido mudanças importantes nas características destes indivíduos e no diagnóstico, exposição ou tratamento da doença.

# Teste de log-rank

- Comparação de curvas de sobrevida acumulada entre diferentes categorias de uma mesma variável
- Confronto entre os óbitos observados e esperados
- Teste de qui-quadrado

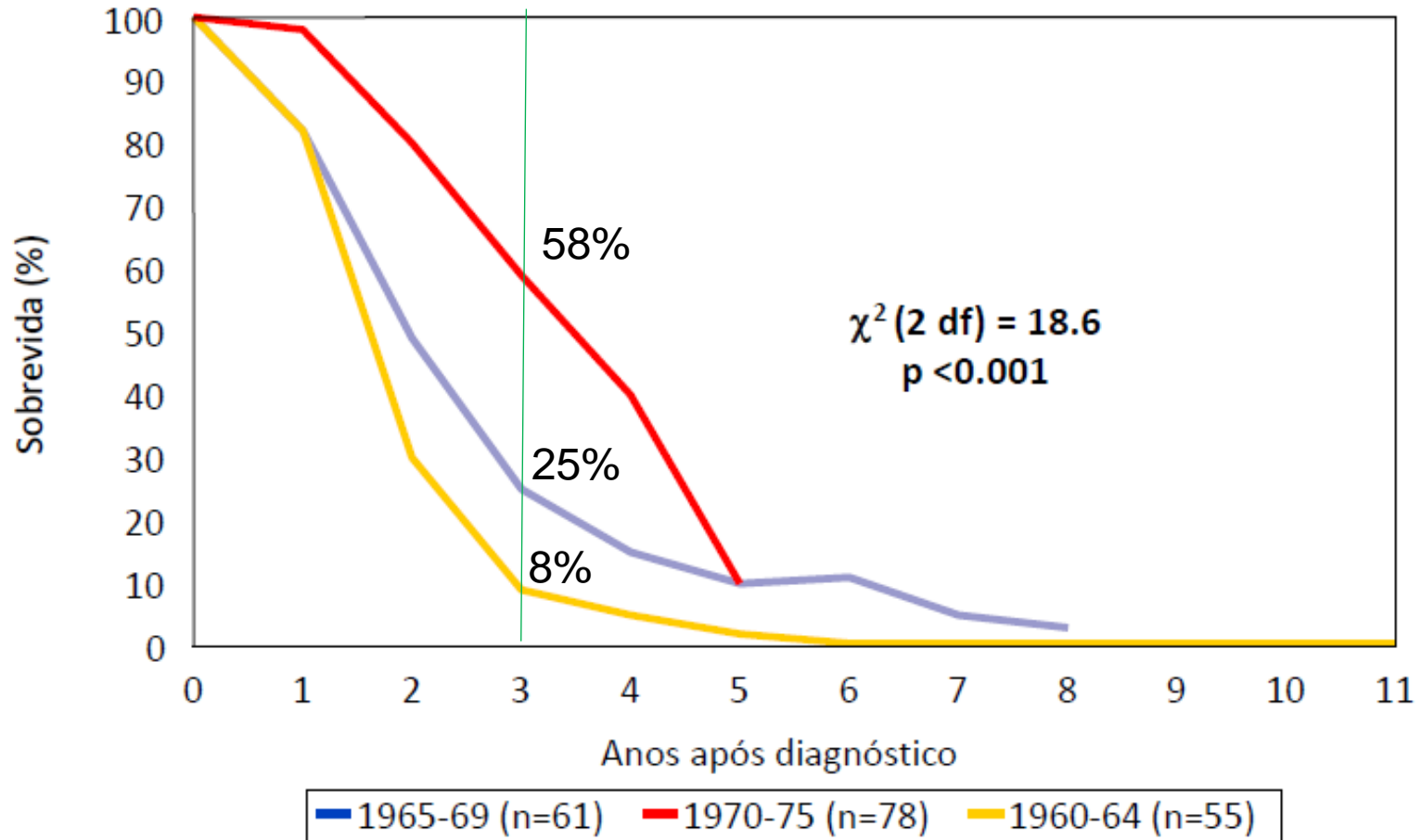


## Sobrevida de Crianças (0 - 19 anos) com Leucemia Linfocítica Aguda, Segundo Raça, Baltimore, 1960-75

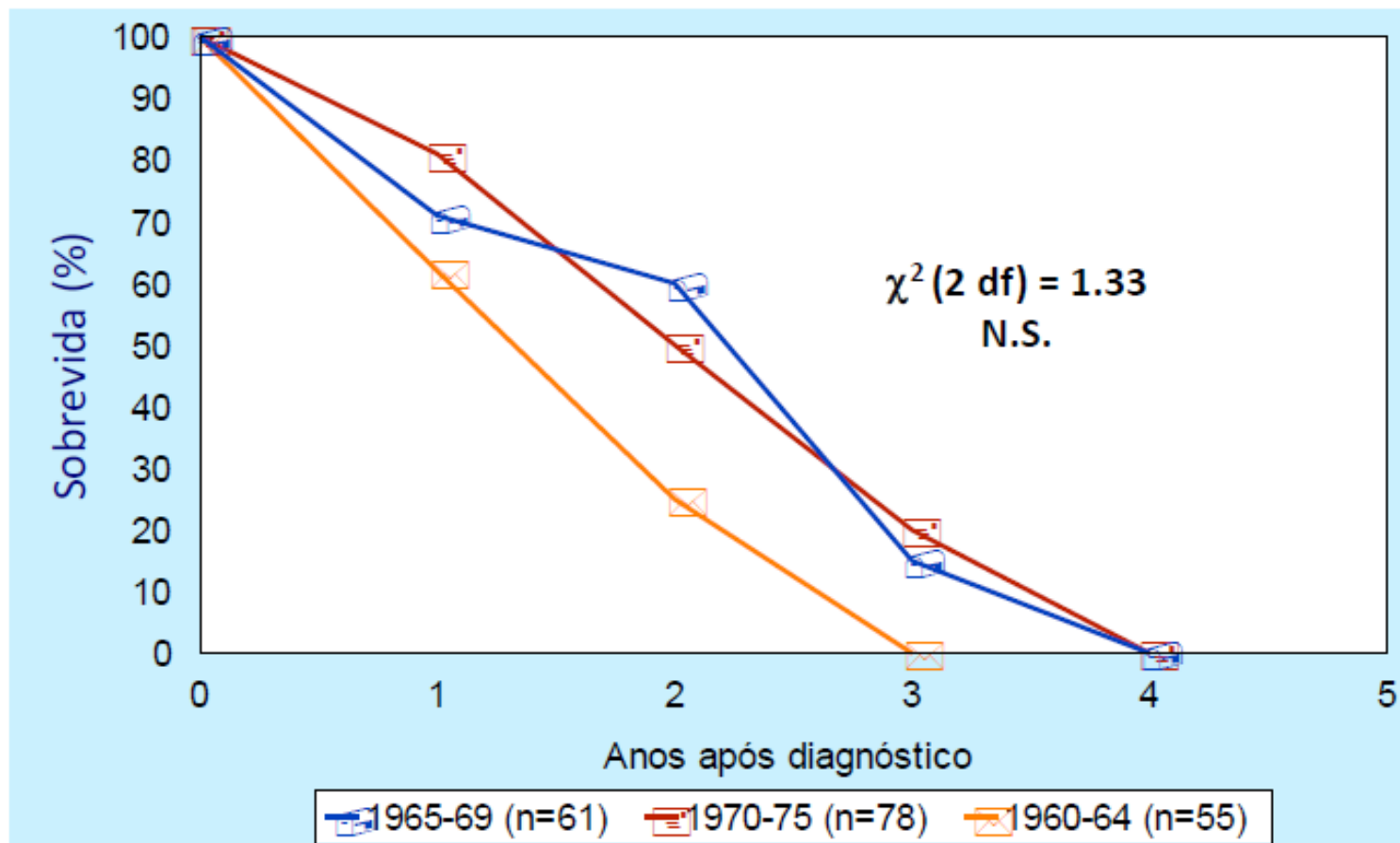




## Mudanças no Tempo da Sobrevida de Crianças Brancas (0 -19 anos) com Leucemia Linfocítica Aguda, Baltimore, 1960-75

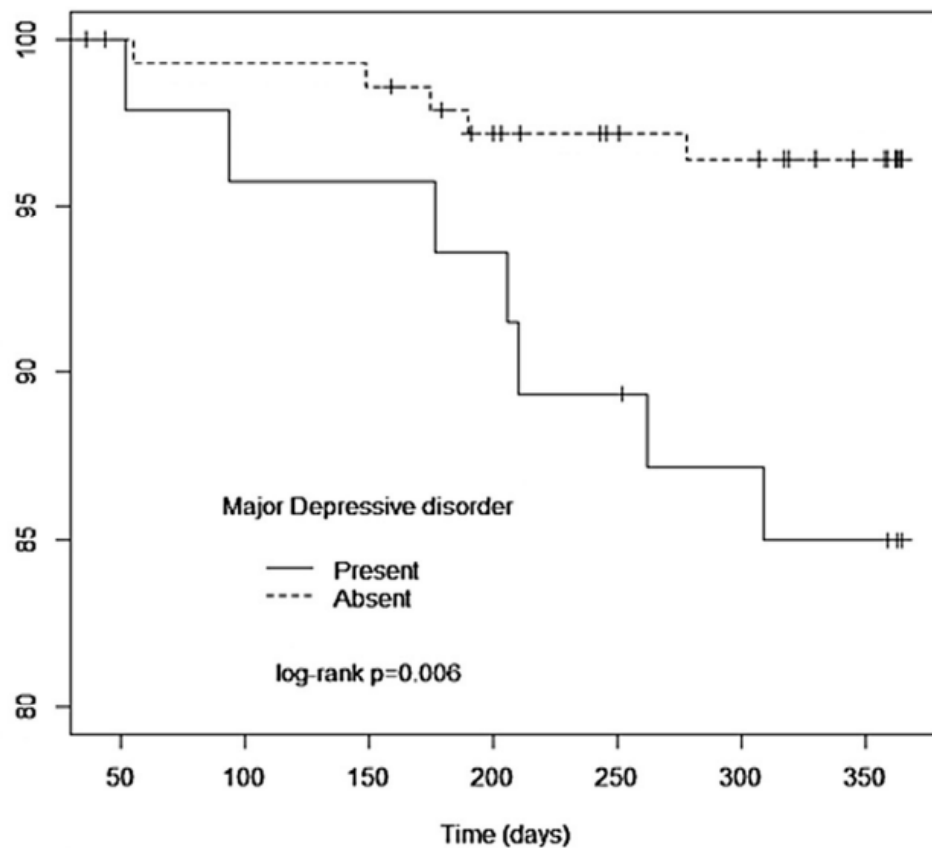


## Mudanças no tempo da Sobrevida de Crianças Negras ( 0-19 anos) com Leucemia Linfocítica Aguda, Baltimore, 1960-75



# Major Depression as a Predictor of Poor Long-Term Survival in a Brazilian Stroke Cohort (Study of Stroke Mortality and Morbidity in Adults) EMMA study

Roberta Ferreira de Mello, ME,\* Itamar de Souza Santos, PhD,\*†  
Airlane Pereira Alencar, PhD,‡ Isabela Martins Benseñor, PhD,\*†  
Paulo Andrade Lotufo, PhD,\*† and Alessandra Carvalho Goulart, PhD\*



**Figure 1.** One-year survival among stroke patients from the EMMA Study according to MDD, 2011-2013. Abbreviation: EMMA Study, Study of Stroke Mortality and Morbidity in Adults; MDD, major depressive disorder.

Number at risk /days												
MDD	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Present	48	46	46	45	45	44	43	42	40	40	39	38
Absent	143	141	141	141	140	137	133	132	129	128	125	121

# Modelo de Cox

- Análise de regressão múltipla para sobrevida
- Avaliar o efeito conjunto de algumas variáveis independentes, sejam as observações incompletas ou não

**1972:** Modelo de riscos proporcionais de Cox, modelo de Cox ou Regressão de Cox (modelo de regressão semi-paramétrico):

- Quando se deseja estudar sobrevivência sob o prisma de causalidade ou predição
- Fornece as estimativas das razões de risco dos fatores estudados
- Avalia-se o impacto que alguns fatores de risco ou fatores prognósticos têm no tempo até a ocorrência do evento de interesse

# Método Atuarial / Tábua de Vida

## Hazard rate

- Força instantânea de mortalidade ou taxa (densidade) instantânea de óbito/doença em um período curto de tempo, dado que o indivíduo estava vivo/livre da doença até t-1

$$h(t) = \frac{P(\text{evento no intervalo } t \text{ e } [t+\Delta t] \text{ vivo em } t)}{\Delta t}$$

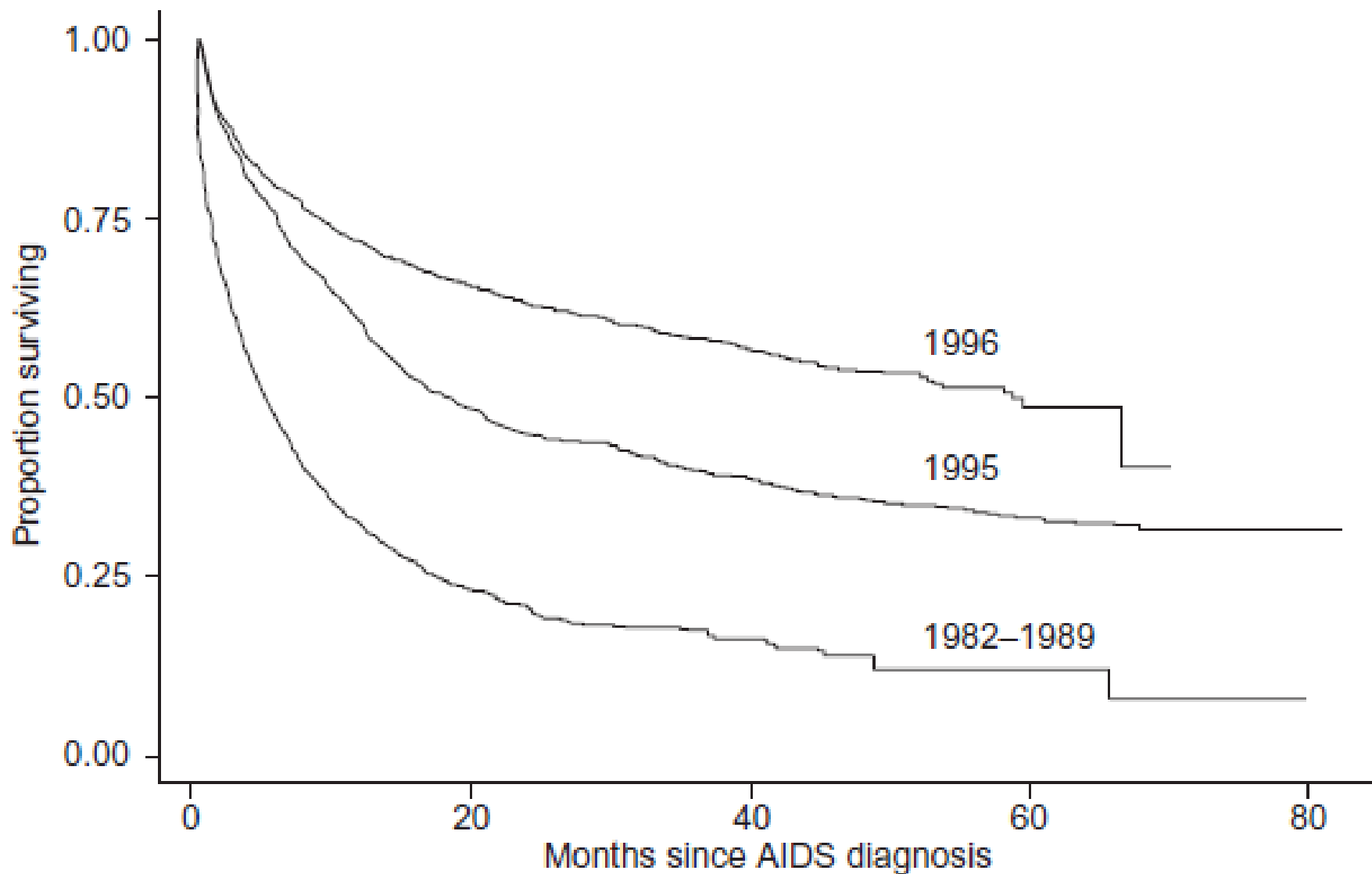
↗ Condicional

**Análogo a Prob de morte/sobrevida do KM**

$$\text{Hazard Rate Ratio} = \frac{h_{\text{expostos}}}{h_{\text{não expostos}}}$$

**≠ denominador (tempo sob risco)**

**Função de hazard → estimada**



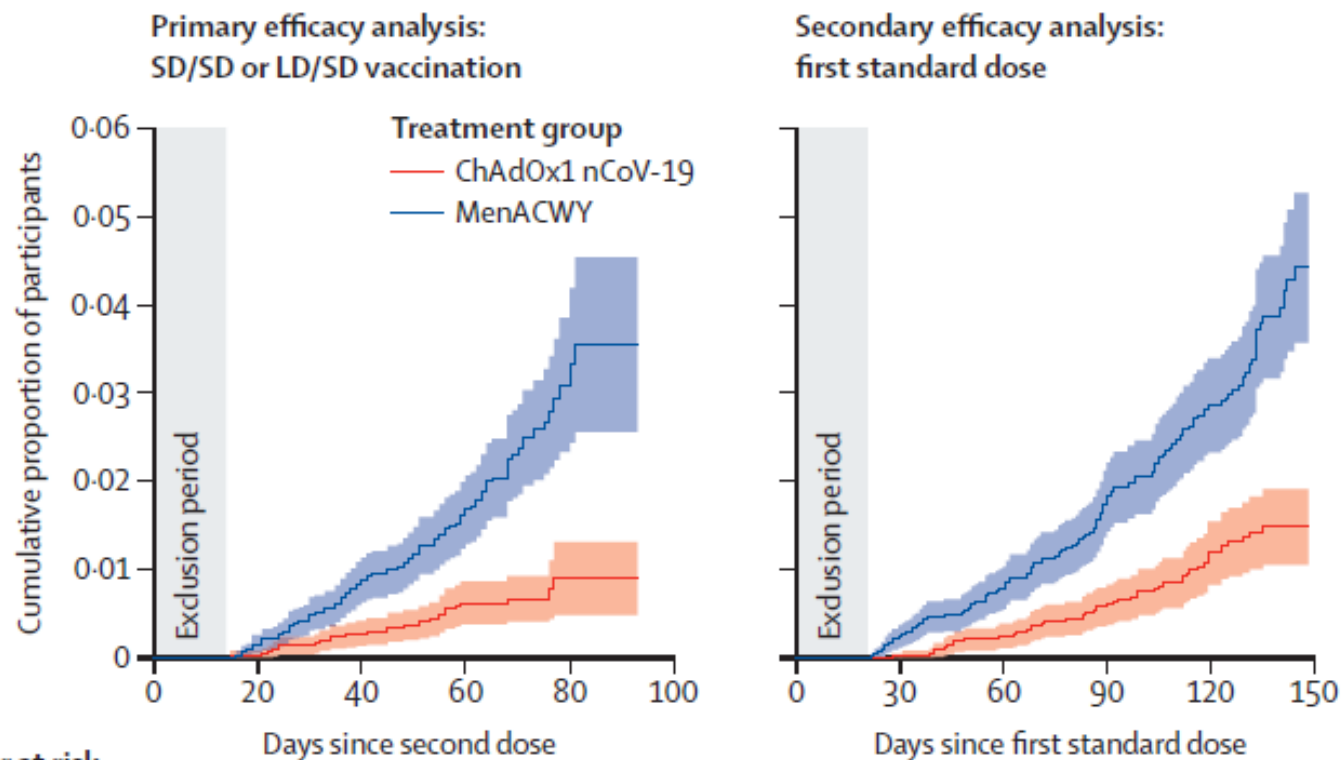
**Table 2. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models.**

Predictor	Univariate		Multivariate	
	Hazard ratio	P-value	Hazard ratio	P-value
Treatment		< 0.001		< 0.001
No treatment	1.00		1.00	
Single or double	0.36		0.39	
Triple or more	0.06		0.06	
Year of diagnosis		< 0.001		0.467
1995	1.00		1.00	
1996	0.63		0.96	
AIDS defining criteria		< 0.001		< 0.001
CD4 cell count	1.00		1.00	
PAHO Caracas or CDC modified	9.62		6.77	
Multiple	12.76		9.90	
Unknown	7.77		6.70	
Exposure category		< 0.001		0.005
Blood	1.00		1.00	
MSM or bisexual	0.64		0.92	
Heterosexual	0.74		1.05	
Unknown	1.08		1.27	
Education		< 0.001		0.063
Primary or less	1.00		1.00	
Beyond primary	0.55		0.87	
Sex		0.022		0.053
Female	1.00		1.00	
Male	1.15		1.15	
CD4 cell count at diagnosis ( $\times 10^6/l$ ) <sup>a</sup>		0.047		
> 350	1.00			
$\leq 350$	1.61			
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia prophylaxis		< 0.001		0.247
No	1.00		1.00	
Yes	0.61		0.93	

<sup>a</sup>Available for only 840 patients; therefore excluded from the multivariate analysis. CDC, Center for Disease Control; MSM, men who have sex with men.

Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS*. 2003 Jul 25;17(11):1675-82. doi: 10.1097/00002030-200307250-00012.





Number at risk  
(number censored)

ChAdOx1 nCoV-19	5807 (0)	5639 (189)	4779 (1162)	3181 (2620)	499 (5300)	0 (5777)	6307 (0)	5732 (645)	4857 (1443)	3681 (2636)	2490 (3811)	0 (6256)
MenACWY	5829 (0)	5657 (182)	4765 (1164)	3146 (2636)	435 (5322)	0 (5728)	6297 (0)	5718 (639)	4836 (1424)	3652 (2599)	2452 (3760)	0 (6156)

**Figure: Kaplan-Meier cumulative incidence of primary symptomatic, NAAT-positive COVID-19**  
Cumulative incidence of symptomatic COVID-19 after two doses (left) or after first standard dose in participants receiving only standard-dose vaccines (right). Grey shaded areas show the exclusion period after each dose in which cases were excluded from the analysis. Blue and red shaded areas show 95% CIs. LD/SD=low-dose prime plus standard-dose boost. MenACWY=meningococcal group A, C, W, and Y conjugate vaccine. NAAT=nucleic acid amplification test. SD/SD=two standard-dose vaccines given.

# Algumas Maneiras para Expressar o Prognóstico

Letalidade

Sobrevida em cinco anos

Sobrevida observada

**Tempo mediano de sobrevida**

•Pessoas-ano

•Tábua de Vida

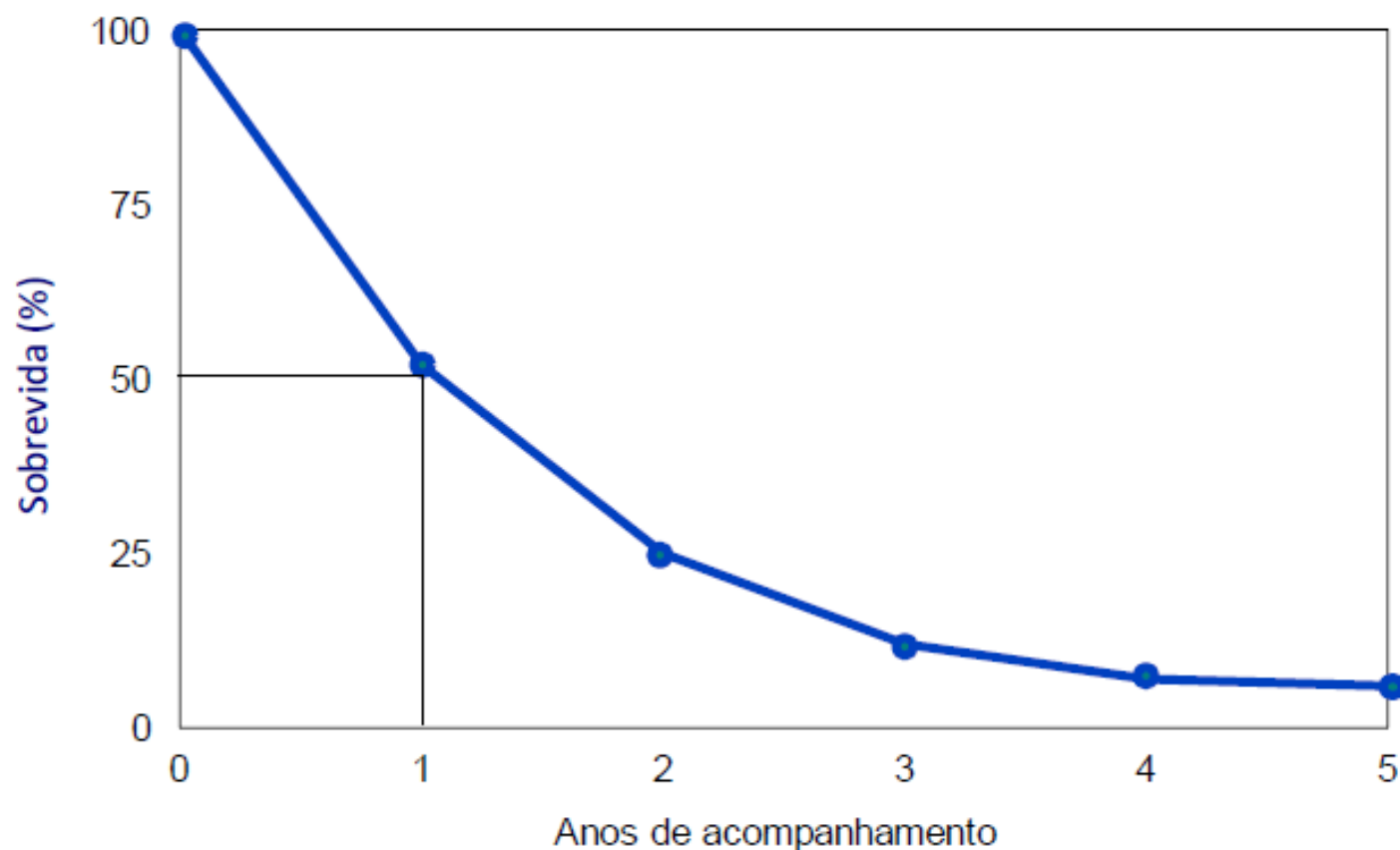
# Tempo mediano de sobrevida

Definido como o período de tempo no qual 50% da população de estudo sobrevive

## **Vantagens:**

- É menos afetado por valores extremos
- É necessário observar somente a sobrevida de metade da população de estudo

## Curva de Sobrevida para um Exemplo Hipotético de Pacientes Tratados de 1990 a 1994 e acompanhados até 1995



**Nenhuma perda durante o acompanhamento**

# Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients

Jose Ricardo P. Marins<sup>a,b</sup>, Leda F. Jamal<sup>c</sup>, Sanny Y. Chen<sup>d</sup>,  
Marilisa B. Barros<sup>a</sup>, Esther S. Hudes<sup>e</sup>, Aristides A. Barbosa<sup>f</sup>,  
Pedro Chequer<sup>g</sup>, Paulo R. Teixeira<sup>f</sup> and Norman Hearst<sup>e</sup>

**Background:** Since the last study of survival time among Brazilian AIDS patients, care has improved steadily, culminating in a controversial policy of universal free access to triple antiretroviral treatment since 1996. This large, national study examined how these changes have impacted survival.

**Methods:** Using national data for cases diagnosed in 1995 and 1996, we randomly selected 3930 adult AIDS cases from 18 cities in seven states representing all regions of Brazil. Trained abstracters reviewed medical records, determining dates of diagnosis and death or last contact, exposure category, treatment, and demographics. After review, 2821 cases met the inclusion criteria and were available for Kaplan–Meier and proportional hazards analysis. Data from the earlier study were re-analyzed for comparison.

**Results:** Median survival was 5 months for cases diagnosed in the 1980s, 18 months for those diagnosed in 1995, and 58 months for those diagnosed in 1996. Predictors of longer survival in univariate analysis included antiretroviral treatment, year of diagnosis, higher education, sexual exposure category, female sex, and *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. In multivariate analysis, the predictive value of most of these was attenuated or disappeared, leaving antiretroviral treatment as the main predictor of survival.

**Conclusions:** Survival time has increased substantially for adult Brazilian AIDS patients. The timing of these gains and analysis of the predictors of survival both indicate antiretroviral treatment as the cause. These findings demonstrate that universal access to antiretroviral treatment in a developing country can produce benefits on the same scale as in richer countries.

© 2003 Lippincott Williams & Wilkins

# Pressupostos básicos

	Análise de Sobrevida	Pessoas-tempo
Se há <b>perdas de seguimento</b>	Observações censuradas têm probabilidade de desfecho similar àquelas que permaneceram no seguimento	
Se <b>intervalos</b> são usados, e há perdas em um dado intervalo	Perdas de seguimentos foram uniformes ao longo do intervalo	
Se o <b>risco</b> é calculado em intervalos	Risco uniforme durante o intervalo	Indivíduos seguidos para cada unidade de tempo estão sob mesmo risco
Se há longo período de <b>seguimento</b>	Não há tendência secular (movimento de longo prazo observado em uma série de dados).	



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública  
Departamento de Epidemiologia

# Exemplos Análises de Sobrevida

ALESSANDRA C GOULART  
ANA PAULA SAYURI SATO

---

# Multimorbidities Are Associated to Lower Survival in Ischaemic Stroke: Results from a Brazilian Stroke Cohort (EMMA Study)

Herbert H.G. Castro<sup>a</sup> Airlane Pereira Alencar<sup>b</sup> Isabela M. Benseñor<sup>a, b</sup>  
Paulo A. Lotufo<sup>a, b</sup> Alessandra C. Goulart<sup>a</sup>

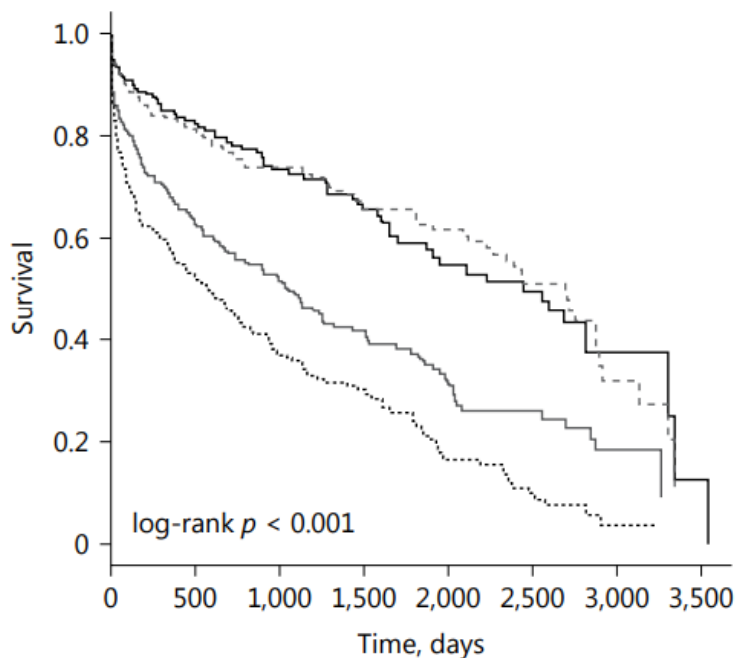
<sup>a</sup>Hospital Universitário, <sup>b</sup>School of Medicine, and <sup>c</sup>Institute of Mathematics and Statistics,  
University of São Paulo, São Paulo, Brazil

**Objetivos:** Avaliar o valor prognóstico do perfil de multimorbidade com foco no Índice de Comorbidades de Charlson (ICC) entre sobreviventes com AVCI em na coorte EMMA até 9 anos de acompanhamento.

**Amostra:** 959 AVCI ( média idade: 77 anos)

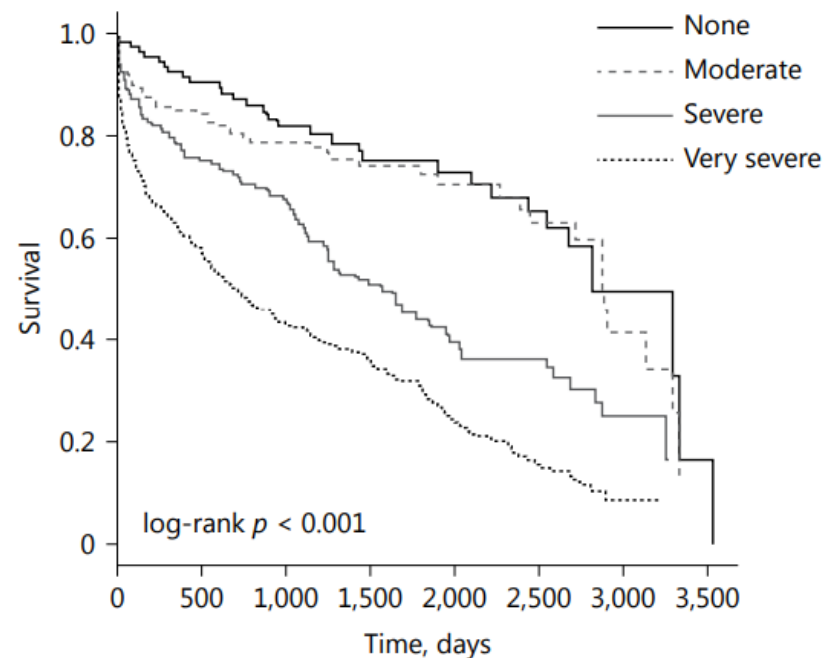
**Métodos sobrevida:** Mortalidade cumulativa por qualquer causa: análises de sobrevida Kaplan Meier, Regressão de Cox





**a**

Charlson comorbidity index	Deaths/ number at risk	Censored	Survival median time		
			Median (days)	95% CI	
				Inferior limit	Superior limit
None	69/179	110 (61.5%)	2,448	1,821	3,075
Moderate	102/279	177 (63.4%)	2,696	2,377	3,015
Severe	149/248	99 (39.9%)	1,052	771	1,333
Very severe	188/253	65 (25.7%)	577	381	773
Total	508/959	451 (47%)	1,480	1,248	1,712



**b**

Charlson comorbidity index	Deaths/ number at risk	Censored	Survival median time		
			Median (days)	95% CI	
				Inferior limit	Superior limit
None	32/112	80 (71.4%)	2,823	2,423	3,223
Moderate	50/171	121 (70.8%)	2,896	2,720	3,072
Severe	88/176	88 (50%)	1,580	1,190	1,970
Very severe	338/500	162 (32.4%)	712	547	877
Total	508/959	451 (47%)	1,480	1,248	1,712

**Table 2.** Cumulative HR for all-cause mortality according to the Charlson Comorbidity index and its modified version in 959 participants from the EMMA study, 2006–2014


	180 days, HR (95% CI)	1 year, HR (95% CI)	3 years, HR (95% CI)	6 years, HR (95% CI)	9 years, HR (95% CI)
<i>CCI</i>					
<i>Crude</i>					
None	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)
Moderate	0.95 (0.70–1.29)	0.95 (0.7–1.29)	0.95 (0.70–1.30)	0.97 (0.72–1.32)	1.01 (0.74–1.38)
Severe	1.74 (1.30–2.31)**	1.79 (1.34–2.38)**	1.87 (1.41–2.49)**	1.98 (1.49–2.63)**	2.09 (1.57–2.80)**
Very severe	2.44 (1.85–3.21)**	2.47 (1.88–3.26)**	2.65 (2.01–3.50)**	2.91 (2.20–3.84)**	3.12 (2.35–4.13)**
<i>Age and gender adjusted</i>					
None	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)
Moderate	0.91 (0.67–1.24)	0.93 (0.68–1.26)	0.96 (0.70–1.30)	0.99 (0.73–1.35)	1.06 (0.78–1.44)
Severe	1.45 (1.09–1.94)*	1.49 (1.11–1.98)*	1.63 (1.22–2.17)*	1.77 (1.33–2.36)**	1.87 (1.40–2.51)**
Very severe	1.89 (1.43–2.51)**	1.93 (1.46–2.56)**	2.18 (1.65–2.89)**	2.46 (1.85–3.26)**	2.66 (1.99–3.56)**
<i>Full model</i>					
None	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)
Moderate	1.00 (0.68–1.48)	1.02 (0.69–1.49)	1.08 (0.74–1.59)	1.16 (0.79–1.71)	1.27 (0.85–1.88)
Severe	1.61 (1.11–2.35)*	1.68 (1.15–2.45)*	1.99 (1.36–2.91)**	2.27 (1.55–3.33)**	2.47 (1.67–3.67)**
Very severe	1.97 (1.37–2.85)**	1.99 (1.38–2.88)**	2.45 (1.69–3.55)**	2.87 (1.97–4.18)**	3.18 (2.16–4.69)**
<i>CCI added of atrial fibrillation and previous stroke</i>					
<i>Crude</i>					
None	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)
Moderate	1.09 (0.70–1.70)	1.11 (0.71–1.72)	1.11 (0.71–1.72)	1.18 (0.76–1.84)	1.25 (0.80–1.97)
Severe	1.90 (1.27–2.85)*	1.95 (1.30–2.93)*	1.91 (1.28–2.87)*	2.15 (1.44–3.23)*	2.40 (1.58–3.64)**
Very severe	2.96 (2.06–4.25)**	3.07 (2.14–4.41)**	3.26 (2.27–4.68)**	3.70 (2.57–5.32)**	4.26 (2.92–6.23)**
<i>Age and sex adjusted</i>					
None	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)
Moderate	1.06 (0.68–1.65)	1.09 (0.70–1.69)	1.09 (0.70–1.70)	1.19 (0.77–1.86)	1.34 (0.85–2.11)
Severe	1.65 (1.10–2.48)*	1.66 (1.10–2.49)*	1.65 (1.10–2.48)*	1.92 (1.28–2.88)*	2.18 (1.43–3.32)**
Very severe	2.25 (1.56–3.24)**	2.31 (1.60–3.34)**	2.53 (1.75–3.64)**	2.95 (2.04–4.26)**	3.51 (2.38–5.16)**
<i>Full model</i>					
None	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)	Reference (1.00)
Moderate	0.90 (0.53–1.52)	0.92 (0.54–1.55)	0.91 (0.54–1.54)	1.02 (0.60–1.73)	1.18 (0.68–2.04)
Severe	1.52 (0.93–2.46)	1.54 (0.94–2.50)	1.61 (0.99–2.62)	1.98 (1.21–3.23)*	2.31 (1.38–3.85)*
Very severe	1.90 (1.24–2.91)*	1.96 (1.27–3.01)*	2.22 (1.45–3.41)**	2.68 (1.74–4.13)**	3.27 (2.07–5.18)**

HR, hazard ratio.

\*\*  $p$  value <0.001. \*  $p$  value <0.05.

Full model: adjusted to age, sex and modified scale Rankin in 28 days, educational level, hypertension, dyslipidemia, and smoking.

# The impact of atrial fibrillation and long-term oral anticoagulant use on all-cause and cardiovascular mortality: A 12-year evaluation of the prospective Brazilian Study of Stroke Mortality and Morbidity

Alessandra C Goulart<sup>1,3</sup> , Rodrigo Diaz Olmos<sup>1,3</sup>,  
Itamar S Santos<sup>1,3</sup>, Gisela Tunes<sup>2</sup>, Airlane P Alencar<sup>2</sup>,  
Neil Thomas<sup>4</sup>, Gregory YH Lip<sup>5,6</sup>, Paulo A Lotufo<sup>1,3</sup> and  
Isabela M Benseñor<sup>1,3</sup>

International Journal of Stroke  
2022, Vol. 17(1) 48–58

© 2021 World Stroke Organization

Article reuse guidelines:

[sagepub.com/journals-permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)

DOI: 10.1177/1747493021995592

[journals.sagepub.com/home/wso](https://journals.sagepub.com/home/wso)



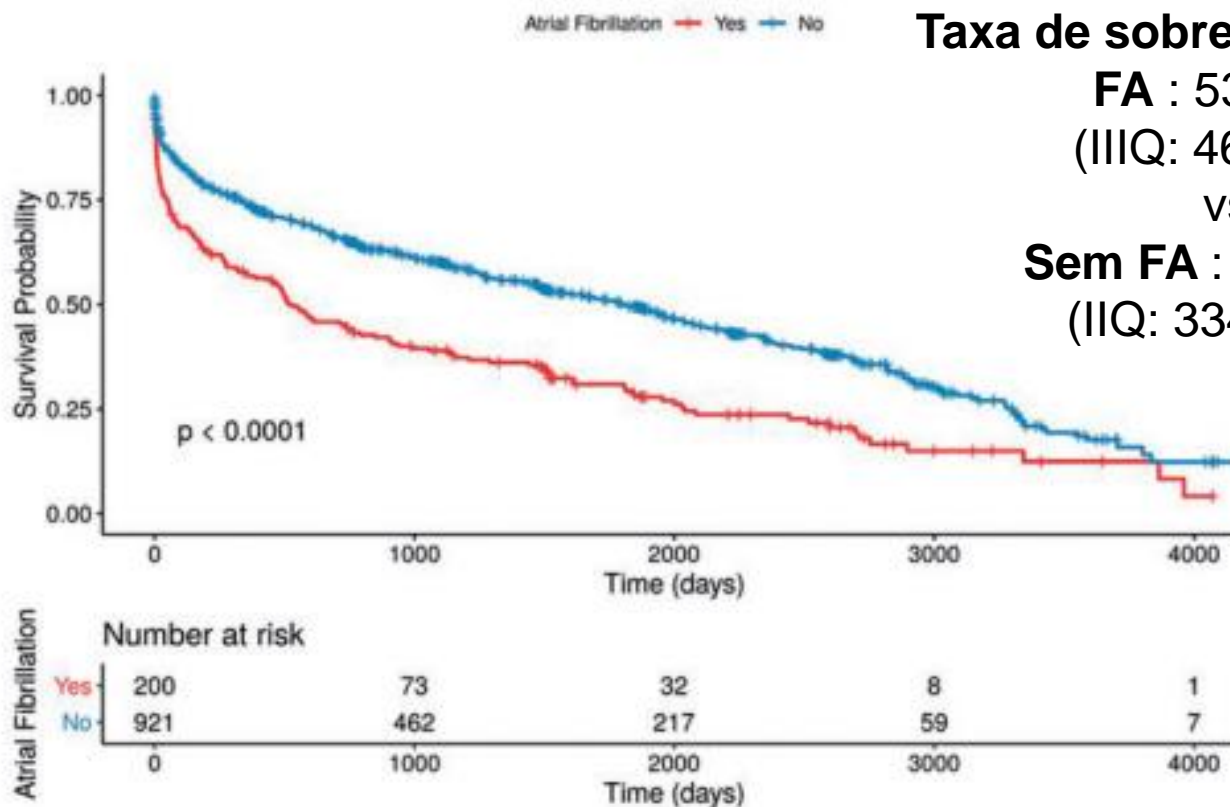
**Objetivos:** Avaliar mortalidade por todas as causas e cardiovascular em uma coorte de AVC com baixo nível SES levando em consideração o uso de anticoagulante oral para aqueles com FA durante o acompanhamento de até 12 anos.

**Amostra:** 1121 AVCI ( idade media : 70 anos , 17,8% FA)

**Métodos sobrevida: Morte por qualquer causa:** análises de sobrevida Kaplan Meier, Regressão de Cox

**Mortalidade cardiovascular :** Funções de incidência cumulativa

**Figure 1.** Kaplan Meyer survival curve for all-cause mortality according to atrial fibrillation during 12-year follow-up.



**Taxa de sobrevida mediana:**

**FA : 531 dias**  
(IIIQ: 46–2039)

vs.

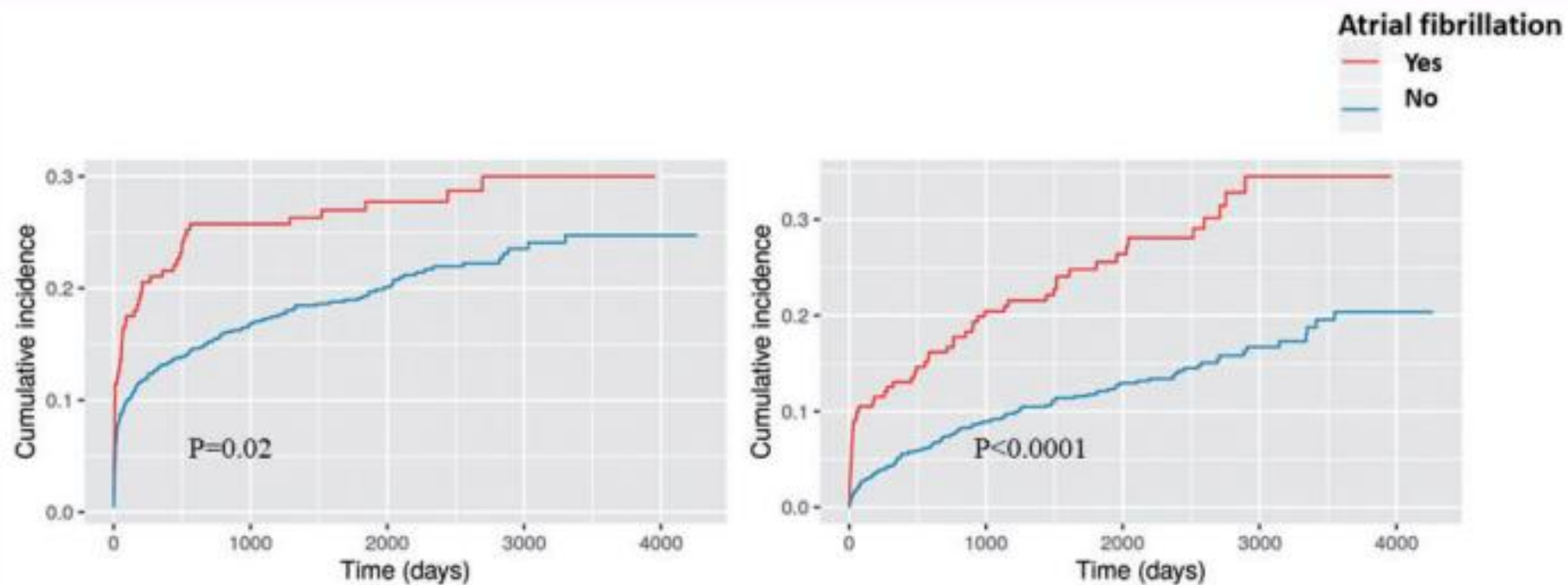
**Sem FA : 1808 dias**  
(IIQ: 334–3301)

**Table 3.** Cox regression analysis for all-cause mortality according the presence of atrial fibrillation at baseline in the EMMA cohort

	No AF Hazard ratio (95%CI)	AF Hazard ratio (95%CI)	p-Values
Model 1	Reference (1.00)	1.72 (1.43–2.10)	<0.0001
Model 2	Reference (1.00)	1.46 (1.21–1.75)	<0.0001
Model 3	Reference (1.00)	1.89 (1.49–2.39)	<0.0001
Model 4	Reference (1.00)	1.82 (1.43–2.31)	<0.0001

95%CI: confidence interval; Model 1: Crude; Model 2: Age and sex adjusted; Model 3: Further adjusted by oral anticoagulant therapy time-dependent variable; Model 4: Further adjusted by hypertension, heart failure and CHD; AF: atrial fibrillation.

**Figure 2.** Cumulative incidence curves for stroke (a) and cardiovascular mortality (b) according to atrial fibrillation during 12-year follow-up.



**AVC**

**Cardiovascular**

**Table 4.** Competitive risk regression analyses for stroke and cardiovascular mortality causes according the presence of atrial fibrillation at baseline in the EMMA cohort

	No AF	AF	
Stroke	Odds ratio (95%CI)	Odds ratio (95%CI)	p-Values
Model 1	Reference (1.00)	1.61 (1.22–2.29)	0.01
Model 2	Reference (1.00)	1.17 (0.79–1.74)	0.43
Model 3	Reference (1.00)	1.30 (0.86–1.95)	0.21
Model 4	Reference (1.00)	1.31 (0.86–2.00)	0.20
Cardiovascular			
Model 1	Reference (1.00)	2.54 (1.75–3.72)	<0.0001
Model 2	Reference (1.00)	2.39 (1.62–3.53)	<0.0001
Model 3	Reference (1.00)	2.40 (1.61–3.59)	<0.0001
Model 4	Reference (1.00)	2.07 (1.36–3.14)	0.001

95%CI: confidence interval; Model 1: Crude; Model 2: Age and sex adjusted; Model 3: Further adjusted by oral anticoagulant therapy time-dependent variable; Model 4: Further adjusted by hypertension, heart failure and CHD; AF: atrial fibrillation.

## Efeito Dependente do tempo de uso da anticoagulante

Em relação ao efeito dependente do tempo do uso ACO considerando os mesmos modelos multivariáveis (idade, sexo, variável dependente do tempo de terapia anticoagulante, HAS, IC e DAC) :

### **Associações inversas entre o uso de ACO e mortalidade:**

**Morte por todas as causas:** HR =0,47 (IC 95%: 0,30–0,50,  $p = 0,002$ ).

**Mortalidade AVC:** OR 0,09; IC 95% 0,01–0,65, valor  $p = 0,02$ ).

**Mortalidade cardiovascular:** nenhum desfecho foi significativamente associado ao uso de ACO.

### **Restringindo nossas análises aos 200 participantes com AF:**

**Mortalidade por todas as causas:** HR: 0,38 ( IC 95%: 0,19–0,75,  $p = 0,005$ ).

**Mortalidade AVC :** OR= 0,04 (IC 95%: 0,004–0,55,  $p = 0,01$ )

# Referências

- ✓ Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MRDO. Técnicas de análise de sobrevivência. Cad. Saúde Pública 2002; 18(3):579-94.
- ✓ Gordis L. Epidemiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2009.
- ✓ Kleinbaum DG. Survival Analysis: A self learning text. New York: Springer, 1995.
- ✓ Szklo M; Javier Nieto F. Epidemiology: Beyond the basics. Fourth Edition Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2019.