

# Métodos estatísticos em epidemiologia: algumas observações sobre pesquisa clínica

Marilia Sá Carvalho

Programa de Computação Científica - PROCC  
ENSP - Dept. de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde

1/12/2006

# Outline

## Modelagem

Um exemplo de estudo clínico

Alternativas metodológicas

Análise de sobrevida

# Outline

## Modelagem

### Um exemplo de estudo clínico

### Alternativas metodológicas

### Análise de sobrevida

# Outline

## Modelagem

### Um exemplo de estudo clínico

### Alternativas metodológicas

### Análise de sobrevida

# Outline

## Modelagem

### Um exemplo de estudo clínico

### Alternativas metodológicas

### Análise de sobrevida

# Modelar é...

- ▶ **Versão simplificada de alguns aspectos do mundo real.**
- ▶ Construção de modelos: ↑ compreensão dos dados
- ▶ Dados disponíveis: subconjunto dos dados que poderiam ser coletados
- ▶ Permite inferências para um grupo maior e/ou
- ▶ Permite obter compreensão do mecanismo (sistema) gerador dos dados

# Modelar é...

- ▶ Versão simplificada de alguns aspectos do mundo real.
- ▶ Construção de modelos: ↑ compreensão dos dados
- ▶ Dados disponíveis: subconjunto dos dados que poderiam ser coletados
- ▶ Permite inferências para um grupo maior e/ou
- ▶ Permite obter compreensão do mecanismo (sistema) gerador dos dados

## Modelar é...

- ▶ Versão simplificada de alguns aspectos do mundo real.
- ▶ Construção de modelos: ↑ compreensão dos dados
- ▶ Dados disponíveis: subconjunto dos dados que poderiam ser coletados
- ▶ Permite inferências para um grupo maior e/ou
- ▶ Permite obter compreensão do mecanismo (sistema) gerador dos dados



## Modelar é...

- ▶ Versão simplificada de alguns aspectos do mundo real.
- ▶ Construção de modelos: ↑ compreensão dos dados
- ▶ Dados disponíveis: subconjunto dos dados que poderiam ser coletados
- ▶ Permite inferências para um grupo maior e/ou
- ▶ Permite obter compreensão do mecanismo (sistema) gerador dos dados

## Modelar é...

- ▶ Versão simplificada de alguns aspectos do mundo real.
- ▶ Construção de modelos: ↑ compreensão dos dados
- ▶ Dados disponíveis: subconjunto dos dados que poderiam ser coletados
- ▶ Permite inferências para um grupo maior e/ou
- ▶ Permite obter compreensão do mecanismo (sistema) gerador dos dados

# Passos

1. Formulação dos modelos
2. Estimação
3. Avaliação dos modelos
4. Reformulação

1. Formulação dos modelos
2. Estimação
3. Avaliação dos modelos
4. Reformulação

1. Formulação dos modelos
2. Estimação
3. Avaliação dos modelos
4. Reformulação

1. Formulação dos modelos
2. Estimação
3. Avaliação dos modelos
4. Reformulação

*"Todos os modelos estão errados,  
mas alguns são úteis."*

*Box, 1979*

# O problema

Seria a idade um fator de risco decisivo na sobrevida de pacientes com câncer internados em uma UTI? <sup>1</sup>

1. Is age independently associated with survival of critically ill patients with cancer?
2. Is there a threshold for age that can discriminate survival for these patients?
3. Are there differences in the outcome predictors of young and elderly patients?

---

<sup>1</sup>SOARES, M; CARVALHO, MS; SALLUH, JIF; FERREIRA, CG; LUIZ, RR; ROCCO, JR; SPECTOR, N.  
Effect of age on survival of critically ill patients with cancer.



# O problema

Seria a idade um fator de risco decisivo na sobrevida de pacientes com câncer internados em uma UTI? <sup>1</sup>

1. Is age independently associated with survival of critically ill patients with cancer?
2. Is there a threshold for age that can discriminate survival for these patients?
3. Are there differences in the outcome predictors of young and elderly patients?

---

<sup>1</sup>SOARES, M; CARVALHO, MS; SALLUH, JIF; FERREIRA, CG; LUIZ, RR; ROCCO, JR; SPECTOR, N.

Effect of age on survival of critically ill patients with cancer.

*Critical Care Medicine*, 34:715-721, 2006.

# O problema

Seria a idade um fator de risco decisivo na sobrevida de pacientes com câncer internados em uma UTI? <sup>1</sup>

1. Is age independently associated with survival of critically ill patients with cancer?
2. Is there a threshold for age that can discriminate survival for these patients?
3. Are there differences in the outcome predictors of young and elderly patients?

---

<sup>1</sup>SOARES, M; CARVALHO, MS; SALLUH, JIF; FERREIRA, CG; LUIZ, RR; ROCCO, JR; SPECTOR, N.

Effect of age on survival of critically ill patients with cancer.

*Critical Care Medicine*, 34:715-721, 2006.

# O problema

Seria a idade um fator de risco decisivo na sobrevida de pacientes com câncer internados em uma UTI? <sup>1</sup>

1. Is age independently associated with survival of critically ill patients with cancer?
2. Is there a threshold for age that can discriminate survival for these patients?
3. Are there differences in the outcome predictors of young and elderly patients?

---

<sup>1</sup>SOARES, M; CARVALHO, MS; SALLUH, JIF; FERREIRA, CG; LUIZ, RR; ROCCO, JR; SPECTOR, N.

Effect of age on survival of critically ill patients with cancer.

*Critical Care Medicine*, 34:715-721, 2006.

# Material e Métodos

## ▶ Desenho

- ▶ Prospective cohort study, 6 months of follow-up.
- ▶ Ten-bed oncologic medical-surgical intensive care unit.
- ▶ 862 patients with cancer, excluding bone marrow transplant patients.

## ▶ Variáveis importantes

- ▶ Surgery prior to ICU admission
- ▶ Performance status
- ▶ Cancer status
- ▶ Leukopenia
- ▶ Mechanical ventilation
- ▶ Number of acute organ failures
- ▶ Severe comorbidity

# Material e Métodos

## ▶ Desenho

- ▶ Prospective cohort study, 6 months of follow-up.
- ▶ Ten-bed oncologic medical-surgical intensive care unit.
- ▶ 862 patients with cancer, excluding bone marrow transplant patients.

## ▶ Variáveis importantes

- ▶ Surgery prior to ICU admission
- ▶ Performance status
- ▶ Cancer status
- ▶ Leukopenia
- ▶ Mechanical ventilation
- ▶ Number of acute organ failures
- ▶ Severe comorbidity

# Material e Métodos

## ▶ Desenho

- ▶ Prospective cohort study, 6 months of follow-up.
- ▶ Ten-bed oncologic medical-surgical intensive care unit.
- ▶ 862 patients with cancer, excluding bone marrow transplant patients.

## ▶ Variáveis importantes

- ▶ Surgery prior to ICU admission
- ▶ Performance status
- ▶ Cancer status
- ▶ Leukopenia
- ▶ Mechanical ventilation
- ▶ Number of acute organ failures
- ▶ Severe comorbidity

# Material e Métodos

## ▶ Desenho

- ▶ Prospective cohort study, 6 months of follow-up.
- ▶ Ten-bed oncologic medical-surgical intensive care unit.
- ▶ 862 patients with cancer, excluding bone marrow transplant patients.

## ▶ Variáveis importantes

- ▶ Surgery prior to ICU admission
- ▶ Performance status
- ▶ Cancer status
- ▶ Leukopenia
- ▶ Mechanical ventilation
- ▶ Number of acute organ failures
- ▶ Severe comorbidity

# Resultados preliminares

- ▶ The mean age was 57.8 (SD=16.2 years).
- ▶ Hospital mortality rate = 48%
- ▶ Six-month mortality rate = 58%.

Como analisar?

Aceita-se sugestões



# Resultados preliminares

- ▶ The mean age was 57.8 (SD=16.2 years).
- ▶ Hospital mortality rate = 48%
- ▶ Six-month mortality rate = 58%.

Como analisar?

Aceita-se sugestões

# Resultados preliminares

- ▶ The mean age was 57.8 (SD=16.2 years).
- ▶ Hospital mortality rate = 48%
- ▶ Six-month mortality rate = 58%.

Como analisar?

Aceita-se sugestões

## Resultados preliminares

- ▶ The mean age was 57.8 (SD=16.2 years).
- ▶ Hospital mortality rate = 48%
- ▶ Six-month mortality rate = 58%.

Como analisar?

Aceita-se sugestões

# Dividir em grupos

## Comparar as taxas de mortalidade nos dois grupos

### ▶ Vantagens

- ▶ Fácil
- ▶ Qualquer software faz

### ▶ Desvantagens

- ▶ Morre-se mais no início ou no final do período?
- ▶ Não considera os tempos de observação
- ▶ Que ponto de corte da idade? Mediana? Literatura?
- ▶ E as demais covariáveis?

# Dividir em grupos

Comparar as taxas de mortalidade nos dois grupos

- ▶ Vantagens

- ▶ Fácil
- ▶ Qualquer software faz

- ▶ Desvantagens

- ▶ Morre-se mais no início ou no final do período?
- ▶ Não considera os tempos de observação
- ▶ Que ponto de corte da idade? Mediana? Literatura?
- ▶ E as demais covariáveis?

# Dividir em grupos

Comparar as taxas de mortalidade nos dois grupos

- ▶ Vantagens
  - ▶ Fácil
  - ▶ Qualquer software faz
  
- ▶ Desvantagens
  - ▶ Morre-se mais no início ou no final do período?
  - ▶ Não considera os tempos de observação
  - ▶ Que ponto de corte da idade? Mediana? Literatura?
  - ▶ E as demais covariáveis?

# Regressão logística

Estima a razão de chances (Odds Ratio) para cada variável na chance de morrer.

Variável resposta - óbito SIM ou NÃO

## ▶ Vantagens

- ▶ Fácil
- ▶ Qualquer software faz
- ▶ Permite controlar o efeito das covariáveis

## ▶ Desvantagens

- ▶ Morre-se mais no início ou no final do período?
- ▶ Não considera os tempos de observação
- ▶ Ponto de corte da idade:
  - ▶ Contínua - efeito linear
  - ▶ Mediana
  - ▶ Literatura

# Regressão logística

Estima a razão de chances (Odds Ratio) para cada variável na chance de morrer.

Variável resposta - óbito SIM ou NÃO

## ▶ Vantagens

- ▶ Fácil
- ▶ Qualquer software faz
- ▶ Permite controlar o efeito das covariáveis

## ▶ Desvantagens

- ▶ Morre-se mais no início ou no final do período?
- ▶ Não considera os tempos de observação
- ▶ Ponto de corte da idade:
  - ▶ Contínua - efeito linear
  - ▶ Mediana
  - ▶ Literatura



# Regressão logística

Estima a razão de chances (Odds Ratio) para cada variável na chance de morrer.

Variável resposta - óbito SIM ou NÃO

## ▶ Vantagens

- ▶ Fácil
- ▶ Qualquer software faz
- ▶ Permite controlar o efeito das covariáveis

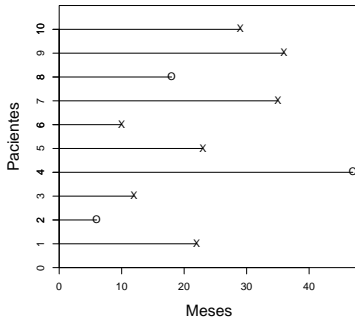
## ▶ Desvantagens

- ▶ Morre-se mais no início ou no final do período?
- ▶ Não considera os tempos de observação
- ▶ Ponto de corte da idade:
  - ▶ Contínua - efeito linear
  - ▶ Mediana
  - ▶ Literatura

# Modelo Clássico

Modela a *duração* de uma dada condição.

Tempo até... o óbito, a internação, parar o aleitamento, cura.



Cada linha é um paciente,  
**X** indica ocorrência do evento  
**O** é censura

# Modelo de Riscos Proporcionais de Cox

O modelo de regressão mais amplamente utilizado para dados de sobrevida ajusta a função de risco  $\lambda(t)$ , considerando um risco basal  $\lambda_0(t)$  e incluindo o vetor de covariáveis  $\mathbf{x}$ , de forma que:

$$\lambda(t|\mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + \cdots + x_p\beta_p) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}\boldsymbol{\beta})$$

Ou seja, as covariáveis têm um efeito multiplicativo na função de risco.

# Modelo de Cox

## ▶ Vantagens

- ▶ Fácil
- ▶ Qualquer software faz
- ▶ Permite controlar o efeito das covariáveis
- ▶ Considera os tempos de observação
- ▶ Estima a razão de riscos

## ▶ Desvantagens

- ▶ Análise de ajuste não é óbvia e não está disponível em qualquer software
- ▶ Não permite que variáveis do paciente mudem no tempo
- ▶ Ponto de corte da idade:
  - ▶ Contínua - efeito linear
  - ▶ Mediana
  - ▶ Literatura

# Modelo de Cox

## ▶ Vantagens

- ▶ Fácil
- ▶ Qualquer software faz
- ▶ Permite controlar o efeito das covariáveis
- ▶ Considera os tempos de observação
- ▶ Estima a razão de riscos

## ▶ Desvantagens

- ▶ Análise de ajuste não é óbvia e não está disponível em qualquer software
- ▶ Não permite que variáveis do paciente mudem no tempo
- ▶ Ponto de corte da idade:
  - ▶ Contínua - efeito linear
  - ▶ Mediana
  - ▶ Literatura

# Modelo de Cox Estendido