

**Universidade de São Paulo
Instituto de Matemática e Estatística**

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Impacto da adesão às diretrizes de tratamento farmacológico na sobrevida em longo prazo dos participantes do estudo ERICO”

Antonio Carlos Pedroso de Lima

Caique Barros Marinho

Flávia Letícia Daher

Gabriel Vinícius dos Santos

São Paulo, dezembro de 2021

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Impacto da adesão às diretrizes de tratamento farmacológico na sobrevida em longo prazo dos participantes do estudo ERICO”.

PESQUISADOR: Rafael Cairê de Oliveira dos Santos

ORIENTADOR: Prof. Dr. Itamar de Souza Santos

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP

FINALIDADE DO PROJETO: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Antonio Carlos Pedroso de Lima

Caique Barros Marinho

Flávia Letícia Daher

Gabriel Vinícius dos Santos

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO BARROS MARINHO, C; DAHER, F L; SANTOS, G V; PEDROSO DE LIMA, A C; **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Impacto da adesão às diretrizes de tratamento farmacológico na sobrevida em longo prazo dos participantes do estudo ERICO (Estratégia de Registro em Insuficiência Coronariana)”**. São Paulo, IME-USP, 2021. (RAE–CEA-21P28)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS:

Organização Pan-Americana de Saúde. **OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e/> Acesso em: 19 de setembro de 2021.

Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. **“Use o coração para vencer as doenças cardiovasculares”**: 29/9 – Dia Mundial do Coração. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/use-o-coracao-para-vencer-as-doencas-cardiovasculares-29-9-dia-mundial-do-coracao/> Acesso em: 19 de setembro de 2021.

European Society of Cardiology - ESC. **2020 Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation (Management of Guidelines**. Disponível em: <https://escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Coronary-Syndromes-ACS-in-patients-presenting-without-persistent-ST-segm/> Acesso em: 13 de outubro de 2021.

National Institute for Health and Care Excellence - NICE UK. **Acute coronary syndromes - NICE guideline [NG185]**. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/> Acesso em: 13 de outubro de 2021.

BUSSAB, W.O; MORETTIN, P.A. (2017). **Estatística básica**. 9ª ed. São Paulo: Editora Saraiva. 568p

COLOSIMO, E.A; GIOLO, S.R (2006). **Análise de sobrevivência aplicada**. 1ªed. São Paulo: Editora Edgard Blücher. 367p

KLEIN, J.P; MOESCHBERGER, M.L. (2003). **Survival analysis: Techniques of censored and truncated data**. 2ªed. New York: Springer-Verlag. 538p

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Excel 2019 for Windows;

Word 2019 for Windows;

R for Windows versão 4.0.2.

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise de Sobrevivência (13:070)

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Medicina-Epidemiologia (14:040)

Resumo

Doenças coronarianas são decorrentes da obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo do coração, sendo uma das principais causas de morte no mundo.

Este trabalho tem como objetivo avaliar se a aderência dos médicos aos protocolos de prescrição farmacológica possui impacto na sobrevida dos pacientes que sofreram síndrome coronariana aguda. Um segundo objetivo é avaliar o efeito de alguns fatores demográficos e comorbidades na sobrevida desses pacientes.

Para análise dos dados, além de gráficos e tabelas descritivas, foram usadas técnicas de análise de sobrevivência, baseadas em gráficos de Kaplan-Meier e no modelo de Cox. Os resultados indicam que o aumento da aderência diminui o risco de óbito, enquanto as comorbidades, de uma forma geral, aumentam esse risco.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivos	8
3. Descrição do estudo	9
4. Descrição das variáveis	10
5. Análise Descritiva	11
6. Análise Inferencial	17
7. Conclusões	19
Apêndice A	20
Apêndice B	26

1. Introdução

As doenças cardiovasculares têm sido a principal causa de morte no mundo. Em 2019, foram responsáveis por mais de 9 milhões de óbitos, cerca de 16% de todas as mortes no mundo (Organização Pan-Americana de Saúde).

No Brasil, essas doenças são responsáveis por cerca de 300 mil mortes ao ano. Estima-se que até 2040, haverá um aumento de 250% nos casos, sendo infarto agudo do miocárdio a principal causa (Biblioteca Virtual em Saúde).

Muitas vezes denominadas genericamente como “doenças cardiovasculares”, as doenças coronarianas são na verdade um subgrupo das doenças cardiovasculares.

Para este estudo, o grupo de doenças cardiovasculares considerado para análise é o das doenças coronarianas, que afetam diretamente os vasos ligados ao músculo cardíaco.

2. Objetivos

O principal objetivo do estudo é avaliar o efeito da aderência do médico aos protocolos de prescrição dos medicamentos na sobrevida dos pacientes.

Como objetivo secundário, também será estudado o impacto de algumas comorbidades e outros fatores de risco na sobrevida dos pacientes.

3. Descrição do estudo

O estudo consiste na revisão de prontuários e fichas de atendimento telefônico de 1088 pacientes com quadro de síndrome coronariana aguda, atendidos no Hospital Universitário da USP, de 2009 a 2013. Esses pacientes são de variadas idades, condições de saúde e estilos de vida.

O estudo é uma coorte, com duração de 5 anos, que acompanha a evolução dos indivíduos ao longo do tempo e monitora o quanto os médicos estão prescrevendo aos pacientes os medicamentos preconizados pela Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology - ESC*) e pelo Instituto Nacional para a Saúde e Excelência ao Cuidado do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence - NICE UK*). O índice que mede o quanto o médico prescreve os medicamentos preconizados é denominado *aderência*; vale ressaltar que essa informação pode se alterar ao longo do tempo, em cada data de checagem. Os remédios preconizados são: aspirina, clopidogrel, betabloqueadores, bloqueadores dos receptores da angiotensina II e estatinas.

Atualmente estão disponíveis os dados de 5 períodos de checagem pós-alta: 30 dias, 180 dias, 1 ano, 2 anos e 3 anos após alta hospitalar. Esses dados são resultados de revisões de prontuários e também de contatos telefônicos.

O tratamento preconizado para o primeiro mês de recuperação do paciente consiste de 5 drogas, enquanto dos 180 dias em diante, consiste de 4 medicamentos, pois combina-se em uma categoria a aspirina e o clopidogrel, por possuírem ação similar no organismo.

4. Descrição das variáveis

Para efeito das análises realizadas, as variáveis foram agrupadas segundo sua natureza. Assim, teremos 4 grupos, sendo estes:

4.1 Variáveis demográficas

- **Idade:** (em anos)
- **Gênero:** *feminino ou masculino*
- **Escolaridade:** *sem estudo formal, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, superior incompleto, superior completo e pós-graduação.*

4.2 Variáveis de saúde: Comorbidades e estilo de vida

- **Uso de drogas:** *Sim e Não*
- **Dislipidemia:** *Sim e Não*
- **Hipertensão:** *Sim e Não*
- **Diabetes:** *Sim e Não*
- **Sedentarismo:** *Sim e Não*
- **Doença coronariana prévia ao estudo:** *Sim e Não*
- **Insuficiência cardíaca (ICC):** *Sim e Não*
- **Acidente vascular cerebral prévio (AVC):** *Sim e Não*
- **Tabagismo:** *ex-tabagista, tabagista atual e nunca fumou.*
- **Tipo de síndrome coronariana aguda:** *Angina instável (em inglês, Unstable angina - UA), Infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (em inglês, Non-ST-segment elevation myocardial infarction - NSTEMI), Infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (em inglês, Non-ST-segment elevation myocardial infarction - STEMI).*
- **Quantidade de dias internado:** (em dias)

4.3 Variáveis associadas aos tempos de sobrevida

As seguintes informações foram consideradas como resposta nas análises realizadas acerca do tempo de sobrevida.

- **Óbito:** Indica a ocorrência ou não de óbito até 12/2016 de cada paciente, assumindo o valor 1 se o óbito foi registrado, e 0 caso contrário.
- **Dias de seguimento:** Tempo de seguimento até 12/06, em dias, podendo se referir ao tempo de sobrevivência (quando o óbito é observado) ou ao tempo de *censura* (quando o paciente encontra-se vivo no último contato)

4.4 Variáveis de aderência dos médicos aos protocolos de tratamento

- **Aderência 30 dias:** Proporção de aderência após 30 dias da alta hospitalar. Calculada tomando-se a razão entre o número de remédios prescritos pelo médico do paciente e o número de remédios preconizados (5 remédios).
- **Aderência 180 dias:** Proporção de aderência após 180 dias da alta hospitalar. Calculada tomando-se a razão entre o número de remédios prescritos pelo médico do paciente e o número de remédios preconizados (4 remédios).
- **Aderência 1 ano:** Proporção de aderência após 1 ano da alta hospitalar. Calculada tomando-se a razão entre o número de remédios prescritos pelo médico do paciente e o número de remédios preconizados (4 remédios).
- **Aderência 2 anos:** Proporção de aderência após 2 anos da alta hospitalar. Calculada tomando-se a razão entre o número de remédios prescritos pelo médico do paciente e o número de remédios preconizados (4 remédios).
- **Aderência 3 anos:** Proporção de aderência após 3 anos da alta hospitalar. Calculada tomando-se a razão entre o número de remédios prescritos pelo médico do paciente e o número de remédios preconizados (4 remédios).

5. Análise Descritiva

Nesta seção é apresentada a análise descritiva dos dados. As variáveis demográficas e de saúde são consideradas na caracterização dos pacientes e avaliação inicial de possíveis relações com os tempos de sobrevivência.

Com estas informações foram elaborados tabelas e gráficos que encontram-se nos Apêndices A e B, respectivamente.

Na Figura B.1 exibe-se o *box-plot* (Bussab e Morettin, 2017) da idade dos pacientes. A mediana da idade dos pacientes é de aproximadamente 60 anos, com valor máximo de aproximadamente 100 anos. Além disso, consegue-se notar a presença de um valor atípico na cauda superior da caixa.

Ao analisar a Tabela A.1, fica evidente uma certa predominância de pacientes do sexo masculino; pacientes do sexo feminino representam 41% da amostra.

Na Tabela A.2 está descrita a quantidade de pacientes em cada categoria de escolaridade, sendo que a categoria predominante é fundamental incompleto, e a categoria com menor predominância nesta amostra é pós-graduação, com apenas 10 pacientes.

A maioria dos pacientes do estudo sofreram infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (NSTEMI); infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) corresponde a menor parte dos pacientes. É possível observar a quantidade de pacientes em cada tipo de síndrome coronariana aguda na Tabela A.3.

Na Tabela A.4 encontra-se a quantidade de pacientes que apresentam as comorbidades consideradas no estudo. É possível notar que as de maior prevalência são: hipertensão, sedentarismo e dislipidemia, já as menos prevalentes são: uso de drogas, AVC e insuficiência cardíaca.

Analisando a Tabela A.5, observa-se que 64% dos pacientes tiveram ou têm o hábito tabagista; cerca de um terço deles nunca fumou.

Com relação às informações sobre a sobrevivência, pode-se notar na Tabela A.6 que a grande maioria dos pacientes não foi a óbito. A Tabela A.7 apresenta algumas medidas resumo do tempo de seguimento deles, sendo a média igual a 1520 dias, o mínimo 1 dia, e o máximo 2864 dias.

Na Tabela A.8 é possível observar medidas descritivas sobre a quantidade de dias internados dos pacientes, o valor mínimo observado nesta variável é 0, ou seja, o paciente teve alta no mesmo dia, e o máximo é 134 dias.

Para analisar o possível efeito das variáveis demográficas e clínicas nos tempos de sobrevivência, utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier (Colosimo e Giolo, 2006), cujos gráficos com as estimativas ao longo do tempo encontram-se nas Figuras B.2 a B.22. A Figura B.2 apresenta a curva de sobrevivência estimada para todos os pacientes enquanto as demais figuras apresentam curvas estratificadas por cada categoria da variável considerada. Em todos esses gráficos, o símbolo “+” representa a ocorrência de ao menos uma informação censurada em determinado instante. Além disso, em todas as figuras está inclusa a tabela com o número de pacientes em risco (que não haviam sido censurados ou ido a óbito) para cada categoria nos instantes 0, 1000, 2000 e 3000 dias.

Ainda com relação ao tempo de sobrevivência para todos os pacientes, tem-se que a estimativa do tempo médio de sobrevivência, obtida através da média restrita (Klein e Moeschberger, 2003), é de 2206,3 dias e o erro padrão associado a essa estimativa é de 34,8 dias.

As Figuras B.3 a B.22 também incluem o valor-p referente ao teste de *log rank* (Klein e Moeschberger, 2003) com a finalidade de dar uma ideia da intensidade com qual as curvas de sobrevivência diferem. Adota-se comumente um nível de significância de 0,05, isto é, nos casos em que o valor-p obtido pelo teste for menor que 0,05, há evidências de que as curvas de sobrevivência são diferentes para ao menos um par de

categorias de determinada variável de controle.

Pode-se notar na Figura B.3 que as curvas de sobrevivência estimadas para o sexo masculino e feminino são praticamente iguais em todo instante de tempo. O valor-p de 0,276 reforça que não existe diferença entre a sobrevivência para os sexos na população de pacientes de onde os dados foram obtidos.

A idade dos pacientes foi categorizada em quatro grupos: menores que 55 anos, de 55 a 64 anos, de 65 a 74 anos, e por fim, pacientes com 75 anos em diante. Na Figura B.4, pode-se notar que quanto mais velho for o paciente, menor a sobrevivência estimada. O valor-p menor que 0,001 indica que ao menos duas categorias de idade possuem diferenças na sobrevivência.

Para melhorar a visualização gráfica, construiu-se uma nova categorização da variável escolaridade. Para esta nova categorização combina-se tanto a categoria ensino fundamental incompleto quanto completo na categoria fundamental, combina-se também as categorias ensino médio incompleto e completo em uma única categoria denominada médio. Já as categorias superior incompleto, completo e pós graduação foram combinadas em uma mesma categoria denominada superior. Na Figura B.5, pode-se observar que quanto maior o nível de escolaridade do paciente, maior a sobrevivência estimada. Novamente, com o valor-p inferior a 0,001, pode-se inferir que as curvas de sobrevivência não são iguais para todas as categorias.

Em relação ao tipo de síndrome coronariana aguda (Figura B.6), as curvas de angina e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) encontram-se razoavelmente próximas, enquanto a sobrevivência estimada de pacientes que sofreram infarto do miocárdio sem elevação do segmento (NSTEMI) é consistentemente menor. O valor-p menor que 0,001 reforça que existe efeito de tipo de SCA na sobrevivência.

Para avaliar se a ocorrência de muitas comorbidades tem influência na sobrevivência, foi construída a variável que representa o número de comorbidades para cada paciente, entre diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca, dislipidemia e AVC. Na Figura B.7 encontra-se o gráfico de Kaplan-Meier controlando por essa informação; pode-se observar que um maior número de comorbidades resulta em menor sobrevivência, explicando o valor-p inferior a 0,001.

Nas Figuras B.8 e B.9 pode-se analisar a sobrevivência segundo a incidência de

diabetes e de hipertensão, respectivamente. Em ambos os gráficos, o fato de não ser observada a comorbidade implica em uma sobrevivência estimada maior. O valor-p encontrado nos dois casos é menor que 0,001.

Para as variáveis em que os dados omissos representam mais do que 100 pacientes da amostra, foi criada a categoria “sem informação”, o que permite avaliar se indivíduos com dados omissos se comportam de forma distinta em relação à sobrevivência.

Para dislipidemia (Figura B.10), é possível notar que as curvas de sobrevivência estimadas estão muito próximas nas três categorias. O valor-p de 0,904 sugere igualdade das curvas de sobrevivência.

Em relação à presença de doença coronariana prévia ao estudo, pode-se observar na Figura B.11 que a proporção de sobreviventes na amostra é maior quando os pacientes não apresentam essa comorbidade.

Nas Figuras B.12 e B.13, pode se notar que tanto para insuficiência cardíaca, quanto para AVC, respectivamente, as curvas apresentam um mesmo padrão. Os pacientes com ausência dessa comorbidade têm maior sobrevivência estimada, seguida dos que se encontram sem informação e por último, aqueles que apresentam a comorbidade. Em ambos os casos, o valor-p obtido foi menor que 0,001, indicando comportamentos distintos de sobrevivência para ao menos duas das três categorias consideradas.

Na Figura B.14 pode-se observar que a sobrevivência estimada para os pacientes que usam drogas é maior do que a dos pacientes nas demais categorias, mas é importante ressaltar que apenas 17 indivíduos declararam ser usuários de drogas.

A proporção de sobreviventes da amostra é maior dentre aqueles pacientes que não são sedentários (Figura B.15). O valor-p de 0,007 reforça essa conclusão entre as sobrevivências das duas categorias.

Na Figura B.16 encontra-se o gráfico para o hábito tabagista. A proporção de sobreviventes da amostra é maior no grupo de pacientes tabagistas, seguida por ex-tabagistas. Aqueles que nunca fumaram tiveram estimativas de sobrevivência menor.

Nas Figuras B.17 a B.22 encontram-se os gráficos para as informações de aderência dos médicos aos protocolos de tratamento. Essas variáveis foram

categorizadas com relação à proporção de prescrição de medicamentos recomendados, da seguinte maneira: menos que 0,25; de 0,25 até 0,49; de 0,5 até 0,74; e por fim, proporções maiores ou iguais a 0,75. De forma geral, é difícil tirar alguma conclusão visual dos gráficos. Para as aderências no momento da alta, de um, dois e três anos, os valores-p encontrados são menores que 0,05, sugerindo que as curvas de sobrevivência não são iguais para as quatro categorias.

Como alternativa para melhorar a visualização do impacto da aderência na sobrevivência, foi considerada a aderência média do tratamento para cada paciente, calculada a partir da soma das aderências de cada momento de checagem dividido pelo número de dados presentes de aderência, sendo desconsiderados as informações omissas neste cálculo. Essa variável foi categorizada da mesma forma que as aderências individuais. Na Figura B.23 encontra-se o gráfico das curvas de sobrevivência estimadas. Pode-se notar que a proporção de sobreviventes na amostra é maior para a categoria de aderência média maior ou igual a 0,75, enquanto que para a aderência média menor que 0,25 ocorre a menor proporção de sobreviventes. O valor-p inferior a 0,001 sugere que existem diferenças na sobrevivência para pelo menos duas das quatro categorias dessa variável.

Por fim, na Figura B.24 encontra-se o gráfico para a informação da quantidade de dias internados. Para a construção deste gráfico foi realizada uma categorização da quantidade de dias internado em duas categorias: menor ou igual a 7 dias (mediana), ou maior que 7 dias. Pode-se notar que a proporção de sobreviventes é menor quando a quantidade de dias internados é de até 7 dias. O valor-p encontrado de 0,023 reforça a diferença entre as curvas de sobrevivência.

6. Análise Inferencial

Nesta seção será apresentada a análise inferencial. Como a aderência dos médicos aos protocolos é medida em seis instantes diferentes e pretende-se entender o efeito dessa informação no tempo de sobrevivência dos pacientes do estudo ERICO, o modelo utilizado é o modelo de Cox com uma covariável dependente do tempo (Klein e Moeschberger, 2003). As outras informações (diabetes, dislipidemia, tabagismo, tipo de síndrome coronariana, hipertensão, sedentarismo, insuficiência cardíaca, AVC, aderência, sexo, idade, escolaridade e síndrome coronariana prévia) foram registradas somente no início do acompanhamento, sendo então consideradas fixas (sem variação ao longo do tempo) na modelagem.

Estimativas dos efeitos de potenciais fatores de risco, correspondentes erros padrões, riscos relativos e valores-p encontram-se na Tabela A.9. As informações que são estatisticamente significantes para explicar o comportamento da sobrevivência (valor-p < 5%) estão em negrito; valores-p superiores a 5% foram retirados sequencialmente do modelo (*backward selection*). A cada alteração, o modelo foi reajustado, até a obtenção de um modelo final, com as seguintes informações (todas a 5%) : **idade, tipo de síndrome coronariana aguda, diabetes, sedentarismo, insuficiência cardíaca, AVC, aderência e dias internado.**

Na Tabela A.10 são apresentados os resultados do modelo final. As colunas desta tabela incluem estimativas do risco relativo, o que possibilita as seguintes interpretações:

- Para um aumento de um ano de idade, o risco de óbito de um paciente aumenta em 7%;
- Em relação a um paciente que sofreu NSTEMI, o risco de óbito de um paciente que sofreu angina é 41% menor;
- Um paciente que possui diabetes tem o risco de óbito aumentado em 42% em relação a um paciente que não possui diabetes;

- Um paciente sedentário tem o risco de óbito aumentado em 62% em relação a um paciente que não é sedentário;
- Um paciente que possui insuficiência cardíaca tem o risco de óbito aumentado em 102% em relação a um paciente que não possui essa comorbidade;
- Um paciente que possui AVC prévio ao estudo tem o risco de óbito aumentado em 144% em relação a um paciente sem essa comorbidade;
- O aumento de um dia internado está associado a um aumento de aproximadamente 2% no risco de óbito;
- O aumento de 0,25 na aderência diminui o risco de óbito em cerca de 20%.

As interpretações feitas pressupõem dois pacientes com todas as características iguais, exceto aquela que está sendo comparada.

A suposição de riscos proporcionais, principal premissa do modelo de Cox, foi verificada através de uma análise dos resíduos de Schoenfeld como visto nas Figuras B.25 a B.32. Observa-se nesses gráficos a ausência de uma relação entre tempo e as covariáveis, o que valida a premissa citada.

Na Figura B.33 encontra-se o gráfico do resíduo *deviance*, que não evidencia a presença de observações discrepantes.

Na Figura B.34 pode-se observar o gráfico de resíduos martingais do modelo ajustado sem a informação da aderência na alta, que indica não ser necessária uma transformação nessa variável.

O gráfico na Figura B.35 considera os resíduos martingais calculados a partir do ajuste do modelo final, com todas as informações descritas. Não há indicações de problemas com o modelo.

7. Conclusões

Para sexo e escolaridade, as categorias predominantes são: masculino e fundamental incompleto, respectivamente. A idade média dos pacientes é de aproximadamente 60 anos. As comorbidades mais frequentes na amostra são hipertensão e sedentarismo, enquanto as de menor frequência são acidente vascular cerebral prévio e uso de drogas. Em relação às informações de sobrevivência, tem-se que 76% dos pacientes não foram a óbito até a data final do estudo, indicando grande quantidade de observações censuradas.

Através dos gráficos de Kaplan-Meier, consegue-se notar que entre as variáveis de saúde, apenas dislipidemia e uso de drogas não apresentam diferenças importantes no tempo de sobrevida. Para todas as outras variáveis, a presença da comorbidade se associa a uma menor sobrevivência estimada, com exceção do tabagismo que parece ser um fator de proteção.

Considerando-se todas as características conjuntamente, foi ajustado um modelo de Cox considerando a aderência como uma informação variante no tempo. Após a obtenção de um modelo final, em que todas as características são estatisticamente significantes a 5%, pode-se concluir que o aumento de 0,25 aderência dos médicos aos protocolos preconizados diminui o risco de óbito dos pacientes em cerca de 20%, [IC(95%) = (9% ; 30%)]. Outro fator que diminui o risco de óbito é a ocorrência da síndrome coronariana angina, quando comparada com o infarto NSTEMI. Além disso, nota-se que a presença de comorbidades, aumento da idade, e aumento na quantidade de dias internados, de uma forma geral, aumenta o risco de óbito dos pacientes.

Apêndice A

Tabelas

Tabela A.1 : Distribuição de frequências dos pacientes segundo sexo.

Feminino	Masculino
394 (41%)	567 (59%)

Tabela A.2 : Distribuição de frequências dos pacientes segundo escolaridade.

Sem estudo	125 (13%)
Fundamental Incompleto	392 (41%)
Fundamental Completo	208 (22%)
Médio Incompleto	38 (4%)
Médio Completo	125 (13%)
Superior Incompleto	22 (2%)
Superior Completo	40 (4%)
Pós-graduação	10 (1%)

Tabela A.3 : Distribuição de frequências dos pacientes segundo o tipo de síndrome coronariana aguda.

Angina	Infarto (NSTEMI)	Infarto (STEMI)
307 (32%)	389 (40%)	265 (28%)

Tabela A.4 : Distribuição de frequências dos pacientes segundo algumas comorbidades.

Comorbidade	Presença		
	Sim	Não	Sem informação
Diabetes	366 (38%)	568 (59%)	27 (3%)
Hipertensão	724 (75%)	217 (23%)	20 (2%)
Dislipidemia	447 (47%)	388 (40%)	126 (13%)
Doença coronariana prévia	239 (25%)	647 (67%)	75 (8%)
Insuficiência cardíaca (ICC)	160 (17%)	649 (67%)	152 (16%)
Acidente vascular prévio	96 (10%)	766 (80%)	99 (10%)
Uso de drogas	17 (2%)	851 (88%)	93 (10%)
Sedentarismo	630 (65%)	266 (28%)	65 (7%)
Total de observações: 961			

Tabela A.5 : Distribuição de frequências dos pacientes segundo tabagismo.

Tabagista	Ex-tabagista	Nunca fumou	Sem informação
267 (28%)	349 (36%)	297 (31%)	48 (5%)

Tabela A.6 : Distribuição de frequências dos pacientes segundo óbito.

Sim	Não
231 (24%)	730 (76%)

Tabela A.7: Medidas resumo para o tempo de seguimento (dias).

Min	1º quartil	Mediana	Média	3º quartil	Máximo
1	1091	1520	1520	2195	2864

Tabela A.8: Medidas resumo para o tempo de internação (dias).

Min	1º quartil	Mediana	Média	3º quartil	Máximo
0	3	7	9	12	134

Tabela A.9: Estimativa, risco relativo estimado, valor-p para o modelo completo.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Risco relativo	Valor-p
Idade	0,070	0,009	1,072	<0,001
Sexo - Masculino	-0,205	0,202	0,814	0,309
Tipo SCA - STEMI	-0,055	0,241	0,946	0,819
Angina	-0,620	0,229	0,538	0,068
Tabagismo - Nunca Fumou	0,013	0,219	1,013	0,953
Tabagista Atual	-0,135	0,271	0,874	0,619
Hipertensão - Sim	0,074	0,283	1,077	0,792
Diabetes - Sim	0,419	0,197	1,521	0,033
Dislipidemia - Sem Informação	-0,004	0,334	0,996	0,990
Sim	-0,279	0,208	0,756	0,180
Sedentarismo – Sim	0,503	0,243	1,654	0,038
Doença Coronariana Prévia - Sim	0,513	0,239	1,670	0,032
Insuficiência Cardíaca - Sem Informação	-0,136	0,496	0,872	0,717
Sim	0,386	0,256	1,471	0,131
AVC - Sim	0,871	0,261	2,390	<0,001
Sem Informação	-0,037	0,496	0,963	0,940
Aderência	-0,818	0,296	0,441	<0,001
Dias internado	0,017	0,007	1,017	0,015
Escolaridade - Ensino Médio	-0,192	0,331	0,825	0,560
Sem Estudo Formal	0,082	0,265	1,086	0,756
Ensino Superior	-0,816	0,529	0,442	0,123

Tabela A.10: Estimativa, risco relativo estimado, valor-p, intervalo de confiança de 95% do risco relativo para o modelo final.

Parâmetro	Estimativa	Erro padrão	Risco relativo	Valor-p	IC 95%
Idade	0,070	0,008	1,073	<0,001	[1,06;1,09]
Tipo Sca - Angina	-0,531	0,209	0,588	0,011	[0,39;0,89]
STEMI	-0,050	0,256	0,951	0,824	[0,61;1,48]
Diabetes - Sim	0,348	0,176	1,416	0,048	[1,01;2,00]
Sedentarismo - Sim	0,482	0,225	1,620	0,032	[1,04;2,52]
Insuficiência cardíaca - Sim	0,704	0,207	2,022	<0,001	[1,35;3,03]
Sem informação	-0,038	0,315	0,962	0,903	[0,52;1,78]
AVC - Sim	0,893	0,246	2,442	<0,001	[1,51;3,95]
Sem informação	-0,028	0,406	0,972	0,945	[0,44;2,15]
Aderência	-0,876	0,265	0,416	<0,001	[0,25;0,70]
Dias internado	0,017	0,006	1,017	0,007	[1,01;1,03]

Apêndice B

Figuras

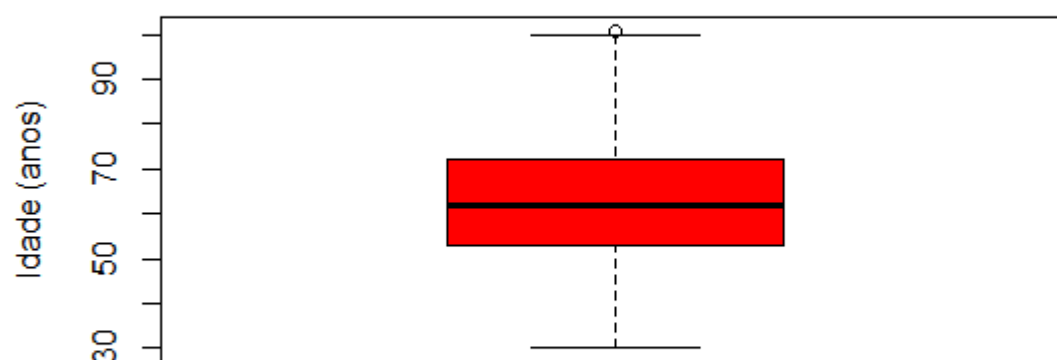


Figura B.1: Box plot para a idade dos pacientes, em anos.

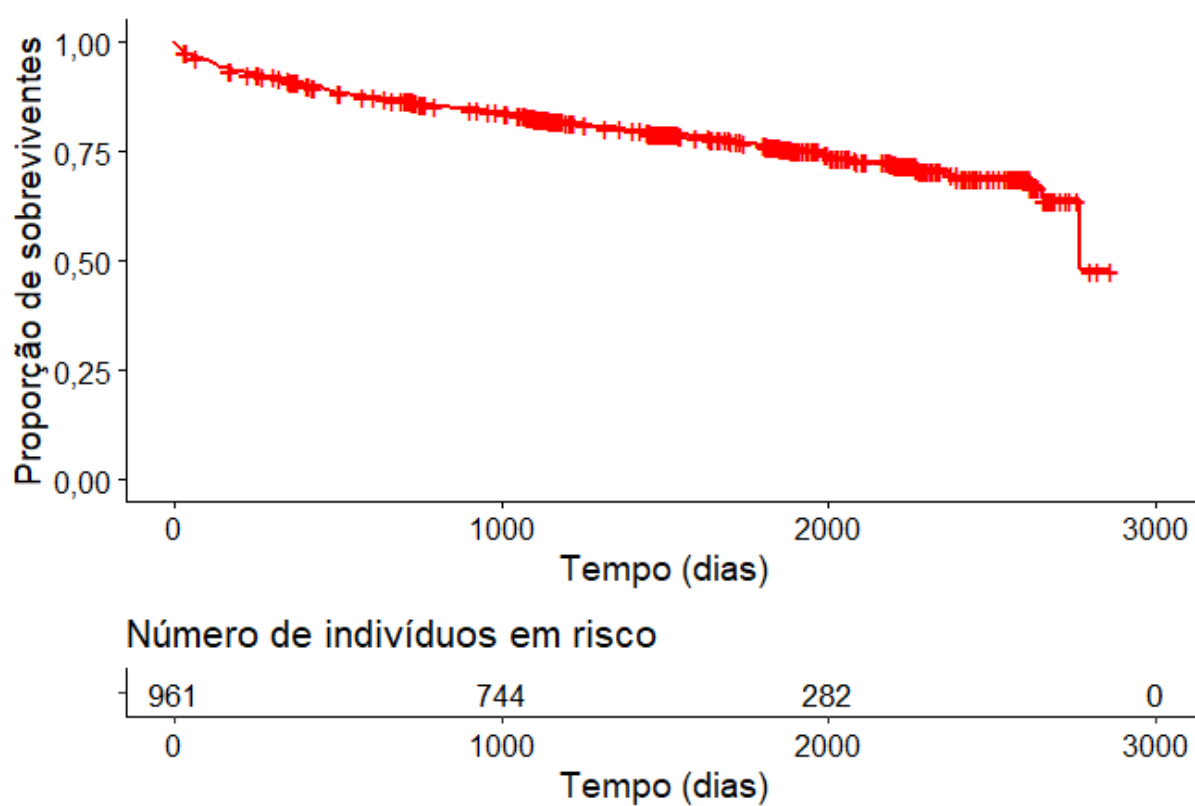


Figura B.2: Evolução dos óbitos dos pacientes.

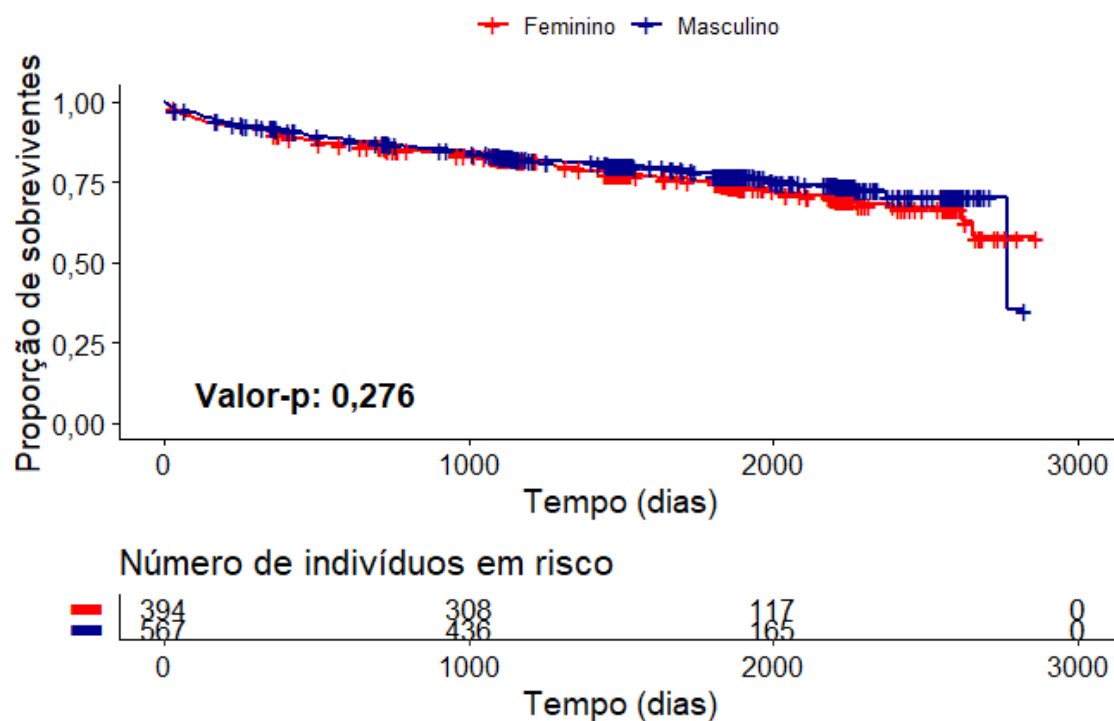


Figura B.3: Evolução dos óbitos segundo o sexo do paciente.

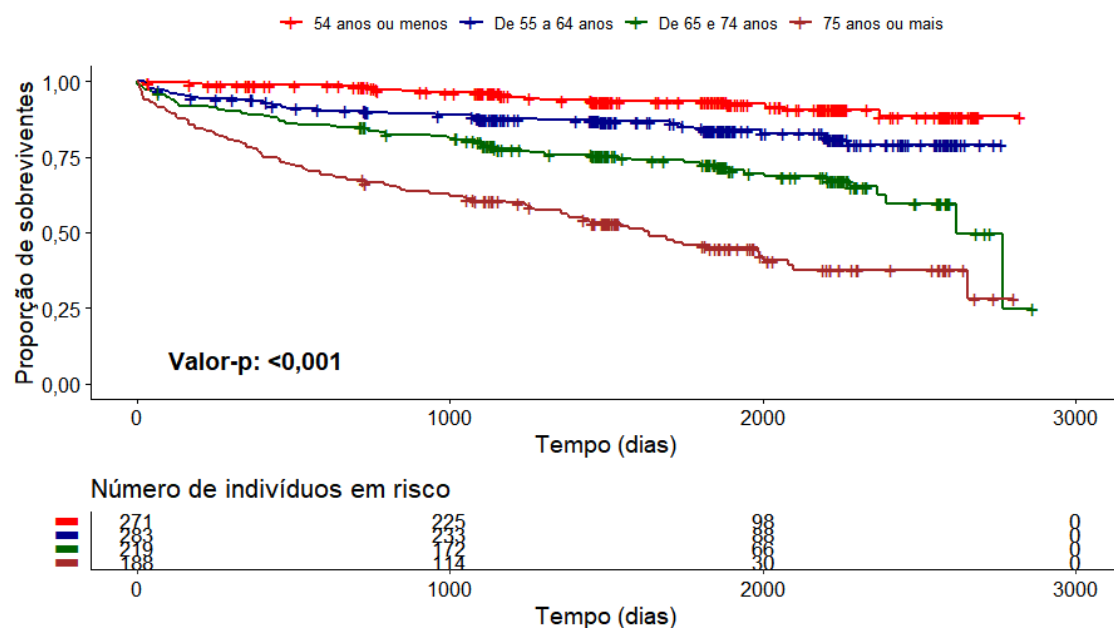


Figura B.4: Evolução dos óbitos segundo a idade do paciente.

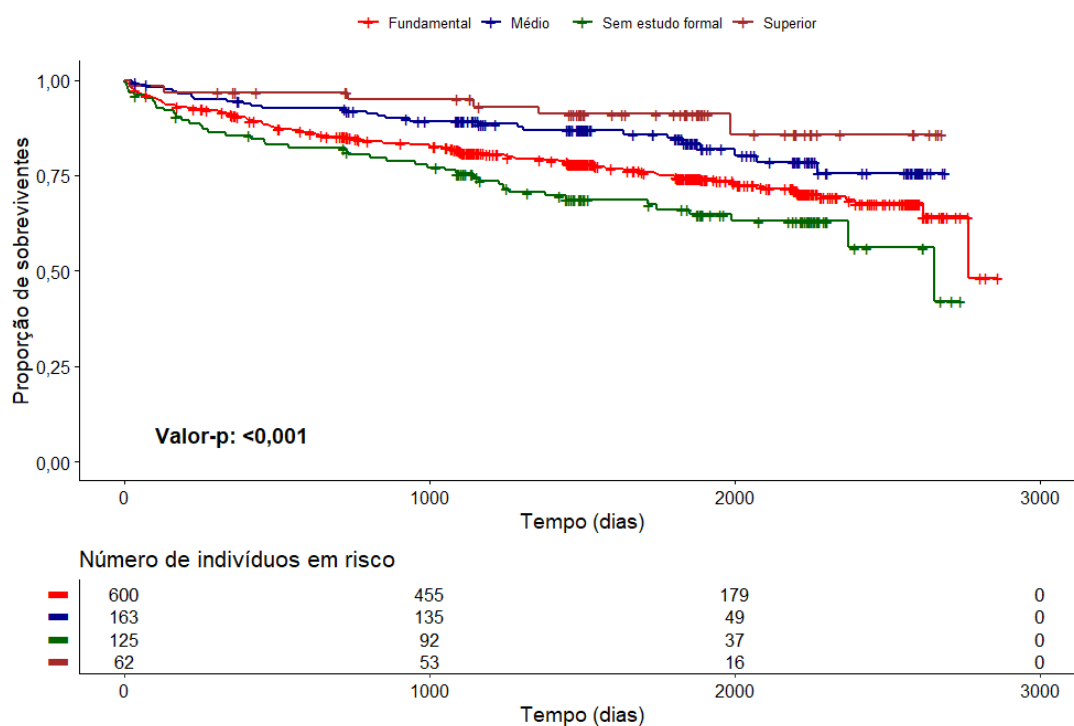


Figura B.5: Evolução dos óbitos segundo a escolaridade do paciente.

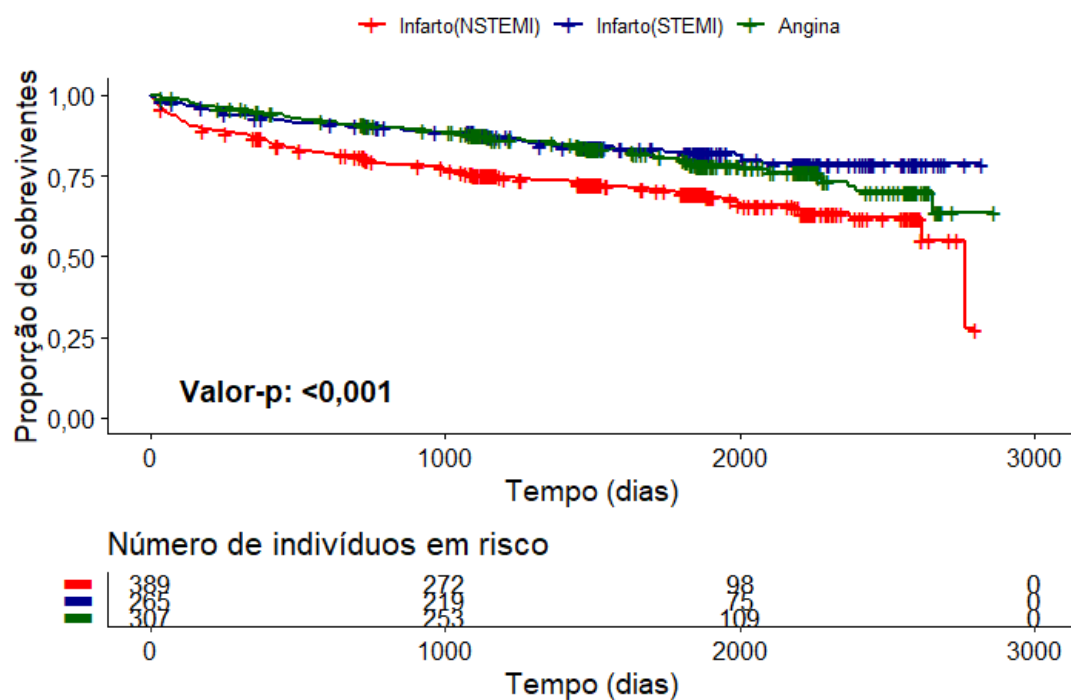


Figura B.6: Evolução dos óbitos segundo tipo de síndrome coronariana aguda (SCA).

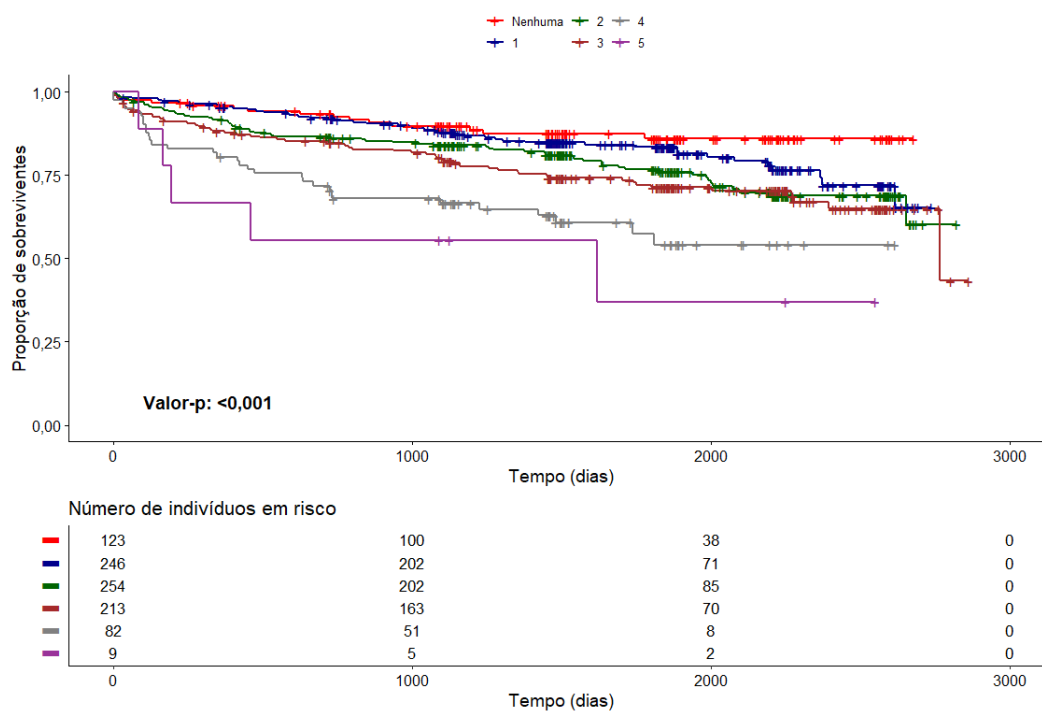


Figura B.7: Evolução dos óbitos segundo a quantidade de comorbidades.

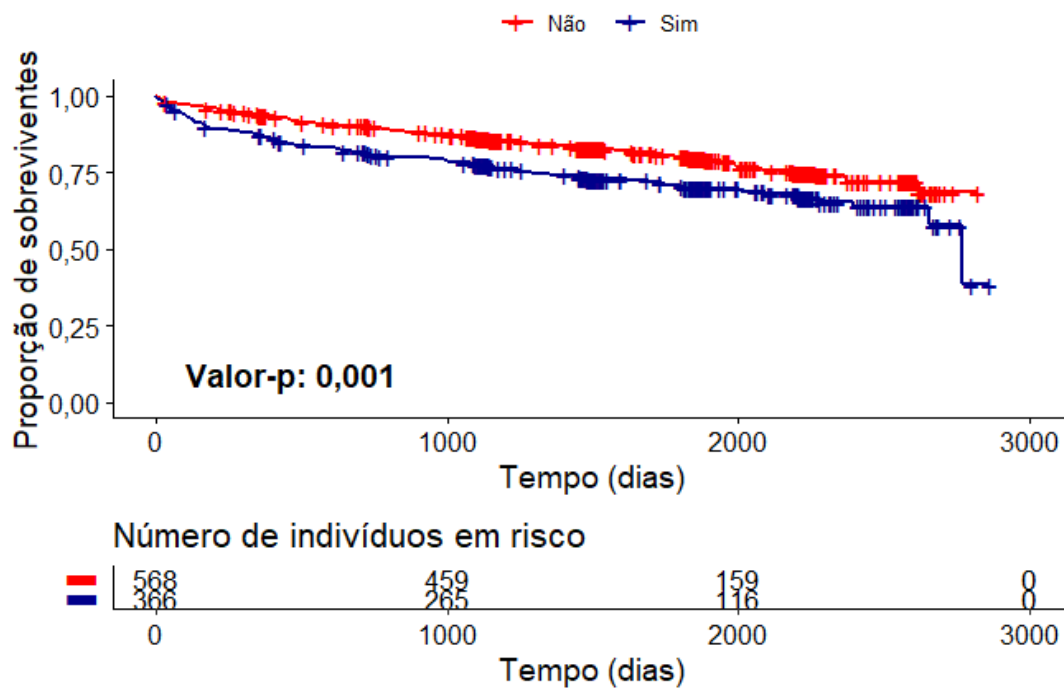


Figura B.8: Evolução dos óbitos segundo a presença ou não de diabetes.

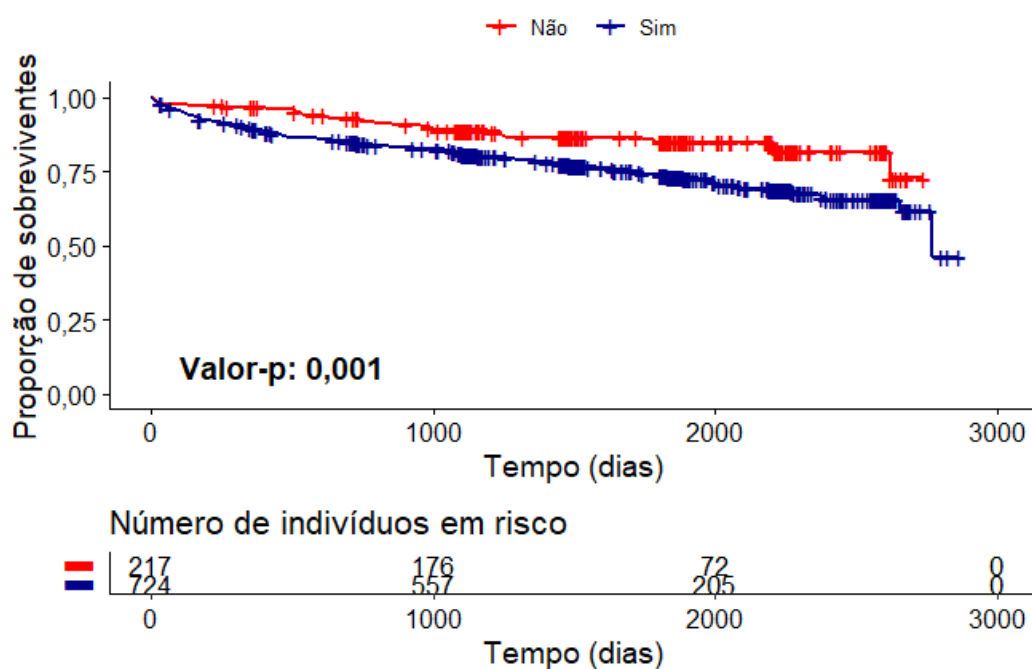


Figura B.9: Evolução dos óbitos segundo a presença ou não de hipertensão.

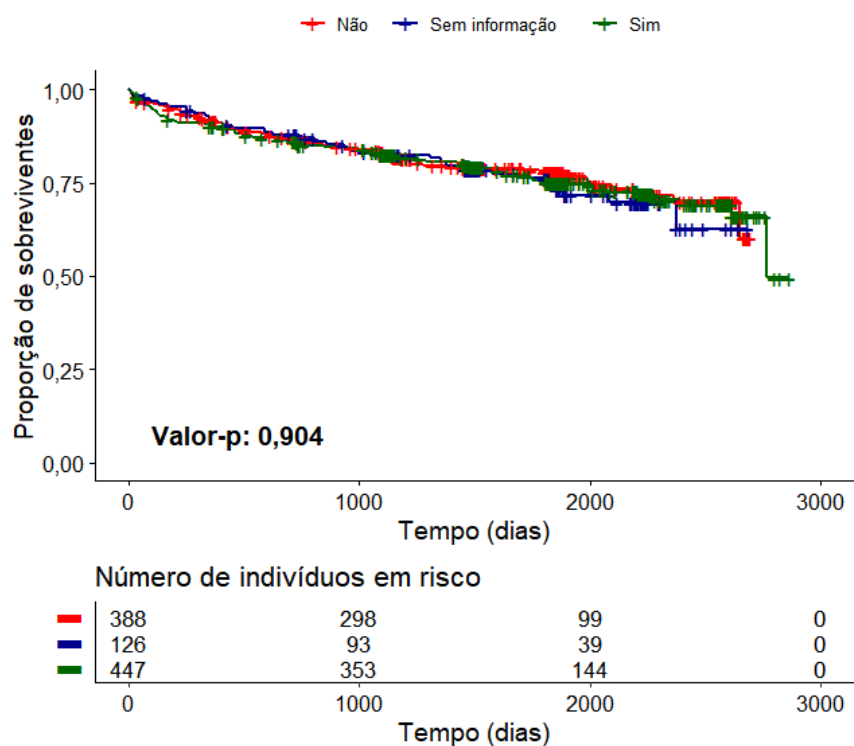


Figura B.10: Evolução dos óbitos segundo a presença ou não de dislipidemia.

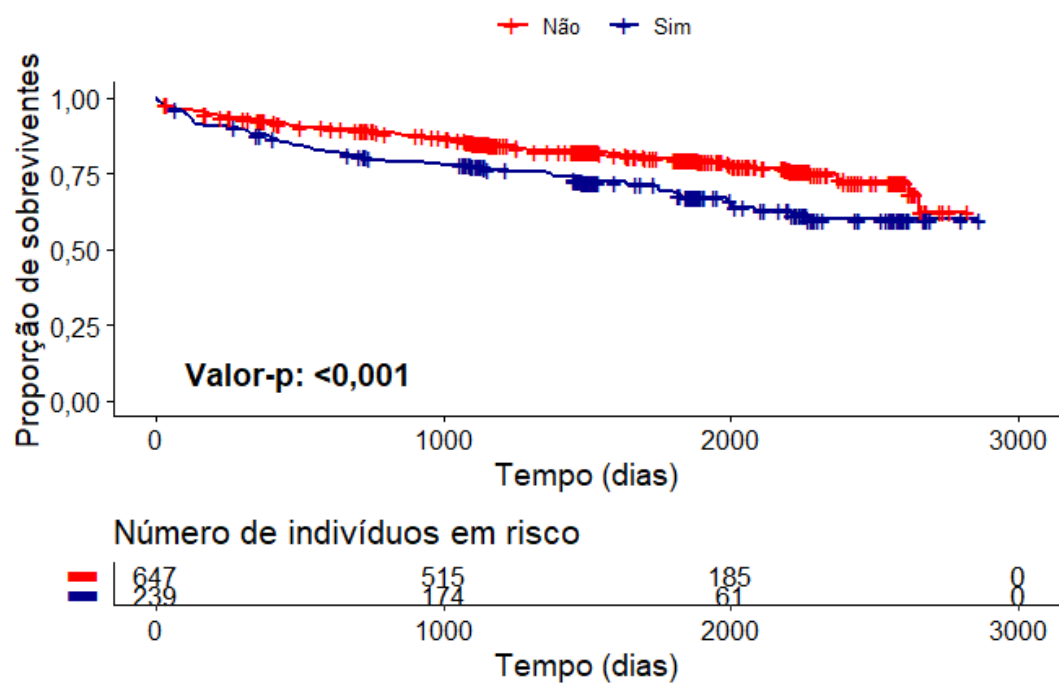


Figura B.11: Evolução dos óbitos segundo a presença ou não de doença coronariana prévia ao estudo.

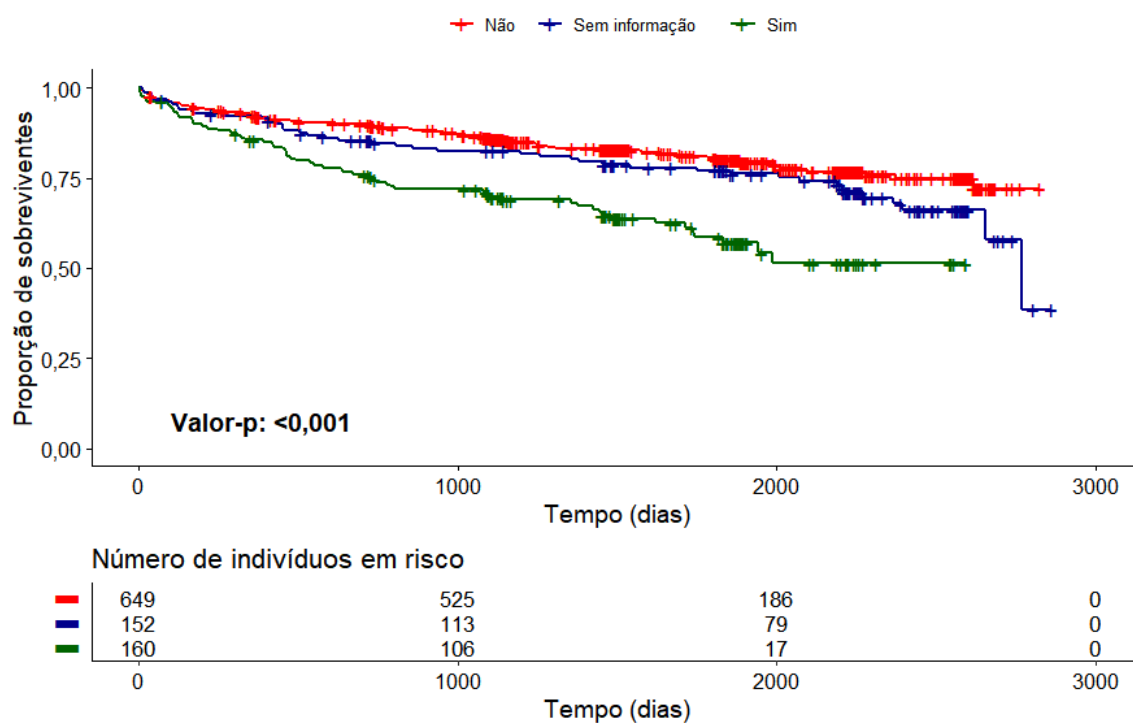


Figura B.12: Evolução dos óbitos segundo a presença ou não de insuficiência cardíaca.

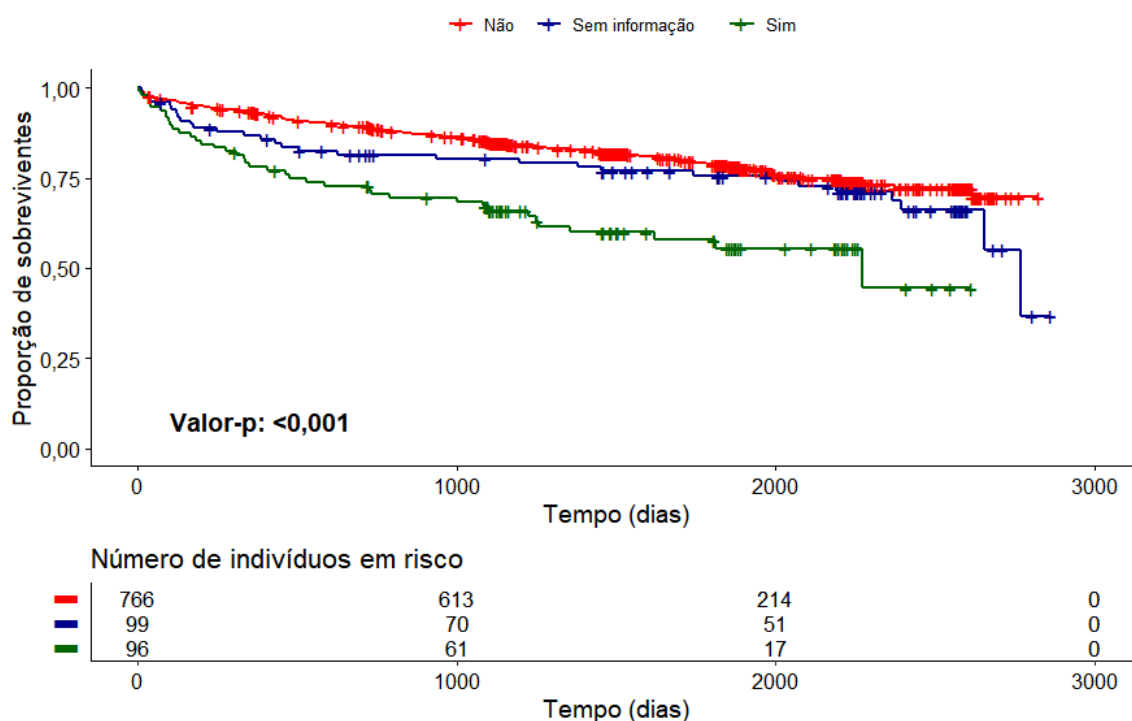


Figura B.13: Evolução dos óbitos segundo a presença ou não de AVC prévio ao estudo.

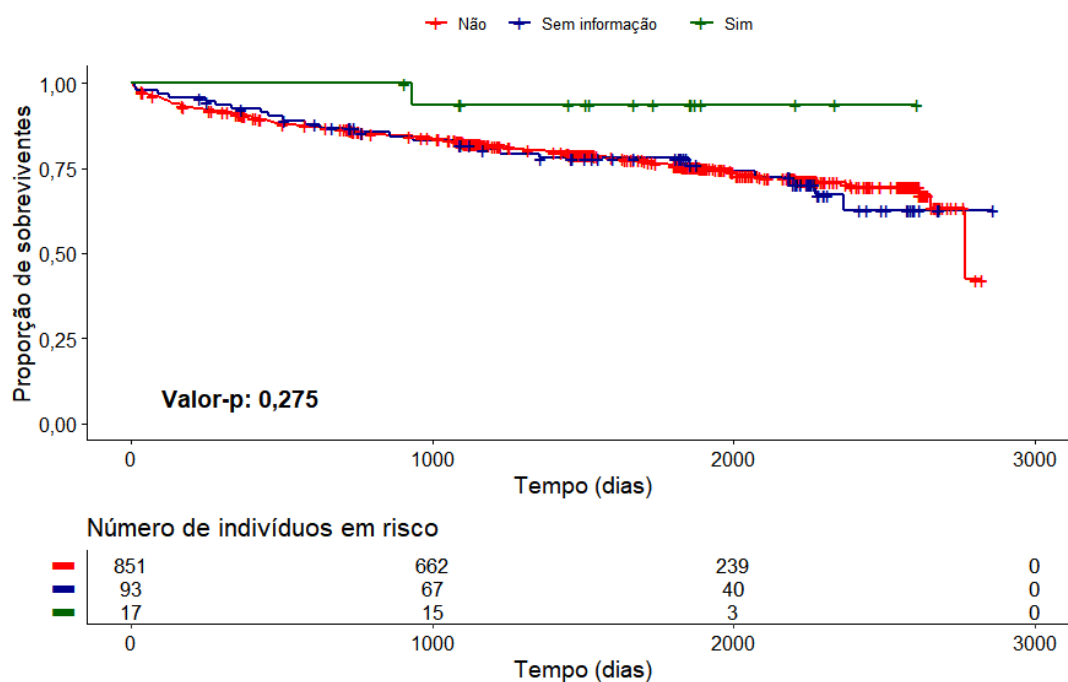


Figura B.14: Evolução dos óbitos segundo o uso de drogas.

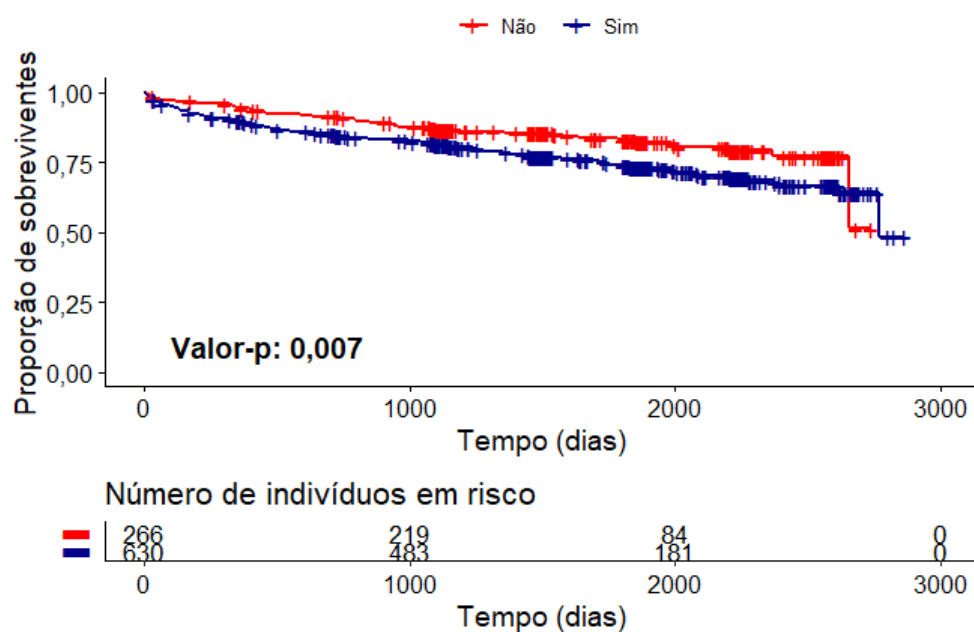


Figura B.15: Evolução dos óbitos segundo sedentarismo.

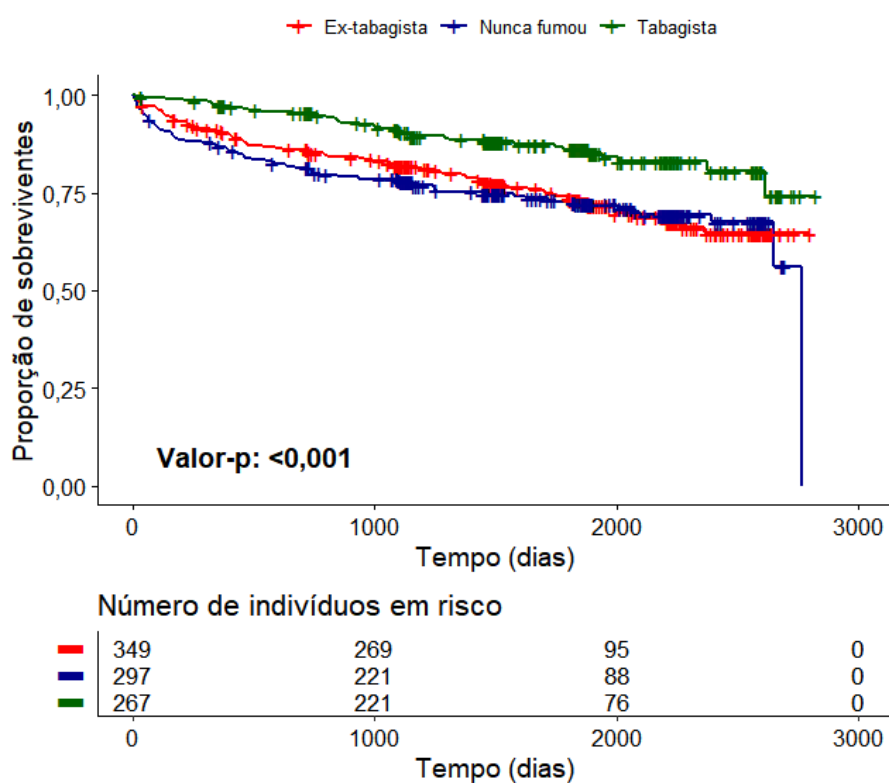


Figura B.16: Evolução dos óbitos segundo tabagismo.

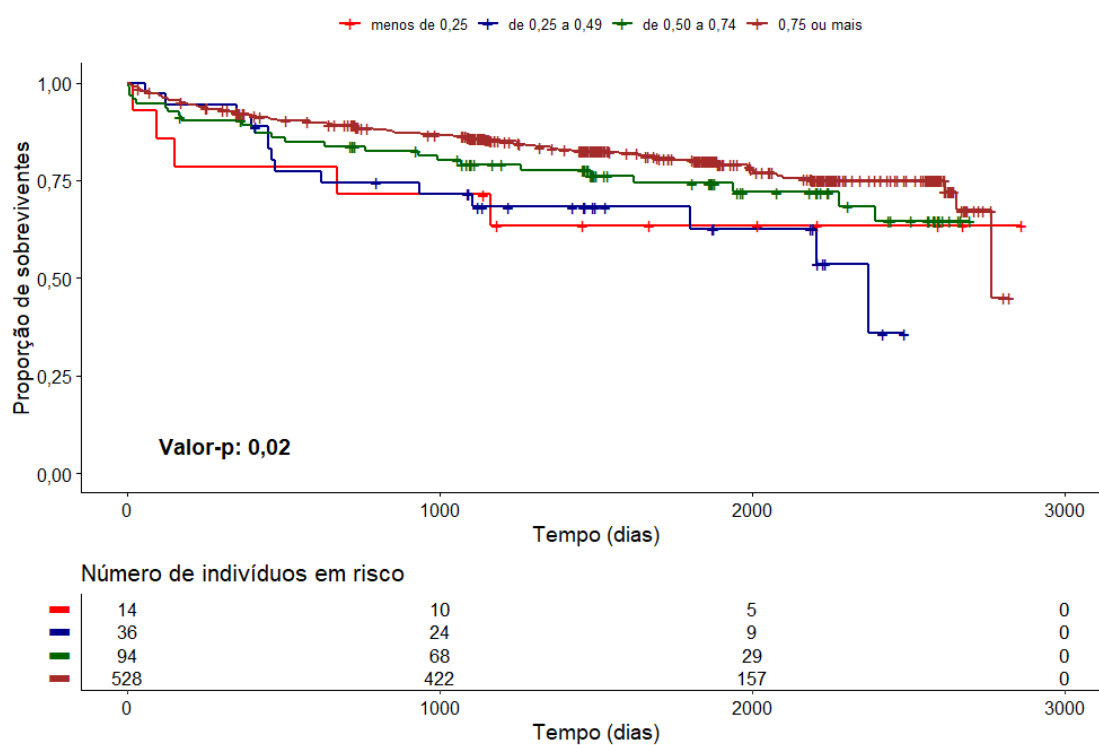


Figura B.17: Evolução dos óbitos segundo a aderência na alta hospitalar.

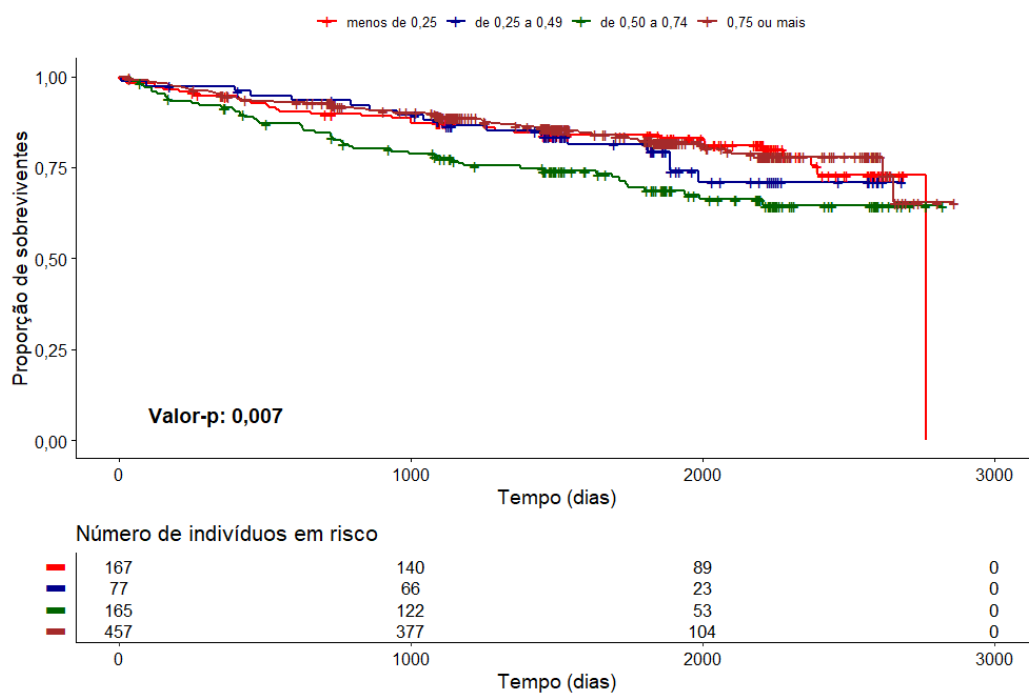


Figura B.18: Evolução dos óbitos segundo a aderência nos primeiros 30 dias.

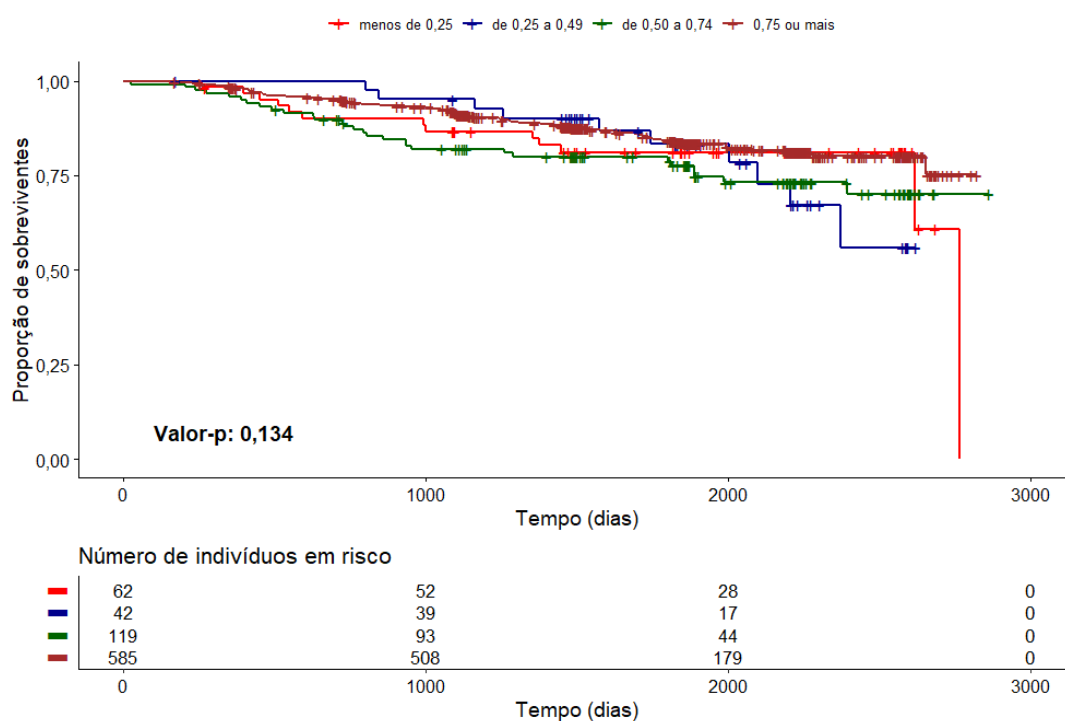


Figura B.19: Evolução dos óbitos segundo a aderência nos primeiros 180 dias.

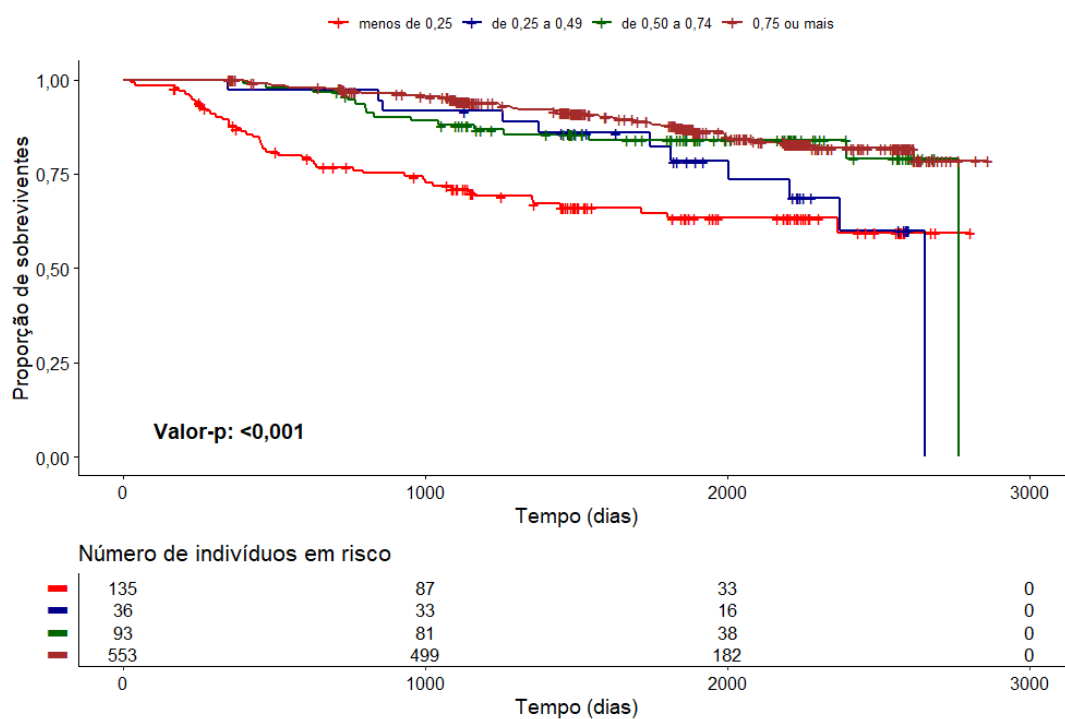


Figura B.20: Evolução dos óbitos segundo a aderência em 1 ano.

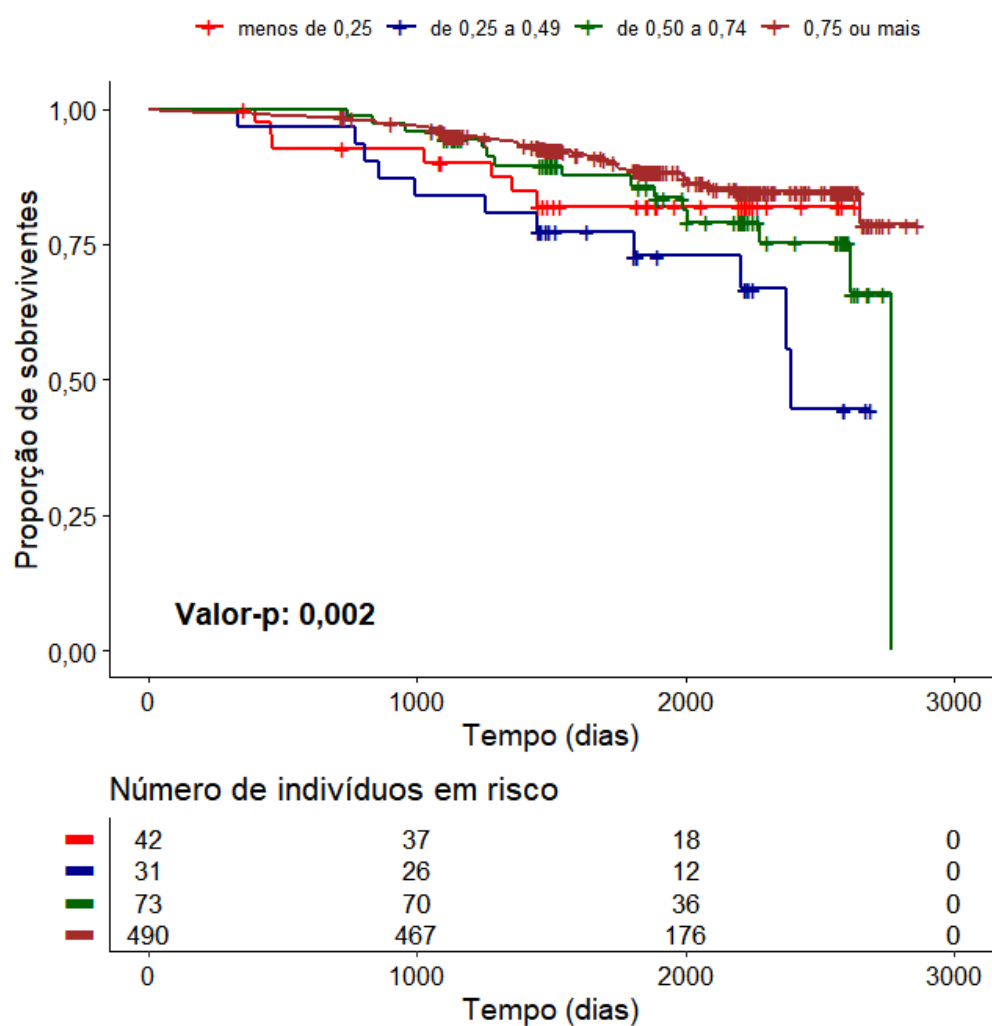


Figura B.21: Evolução dos óbitos segundo a aderência em 2 anos.

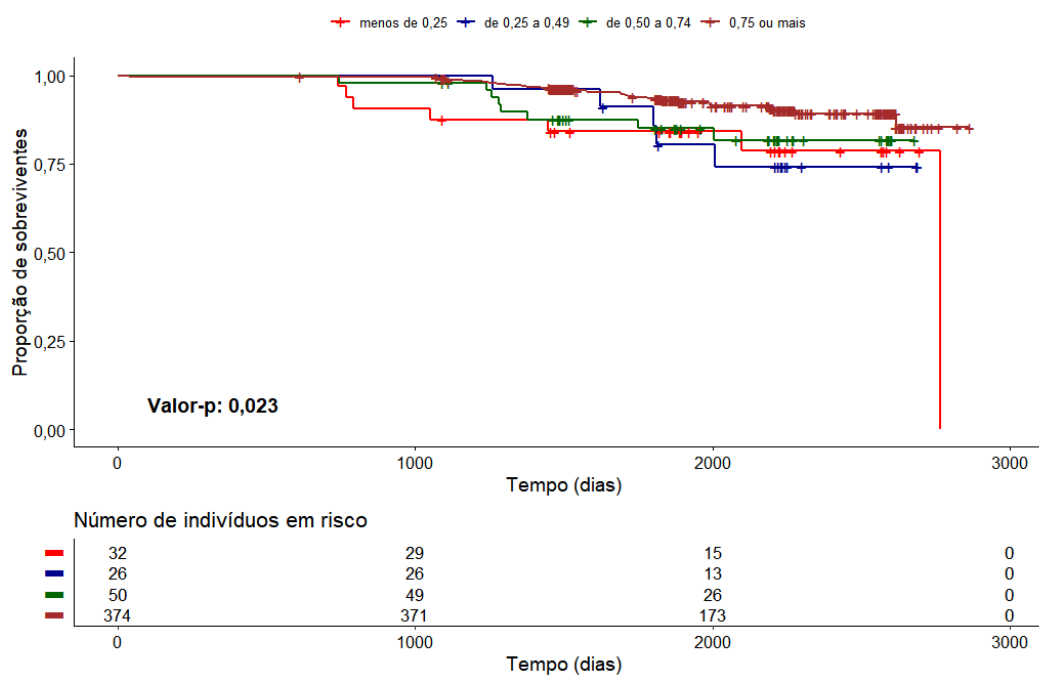


Figura B.22: Evolução dos óbitos segundo a aderência em 3 anos.

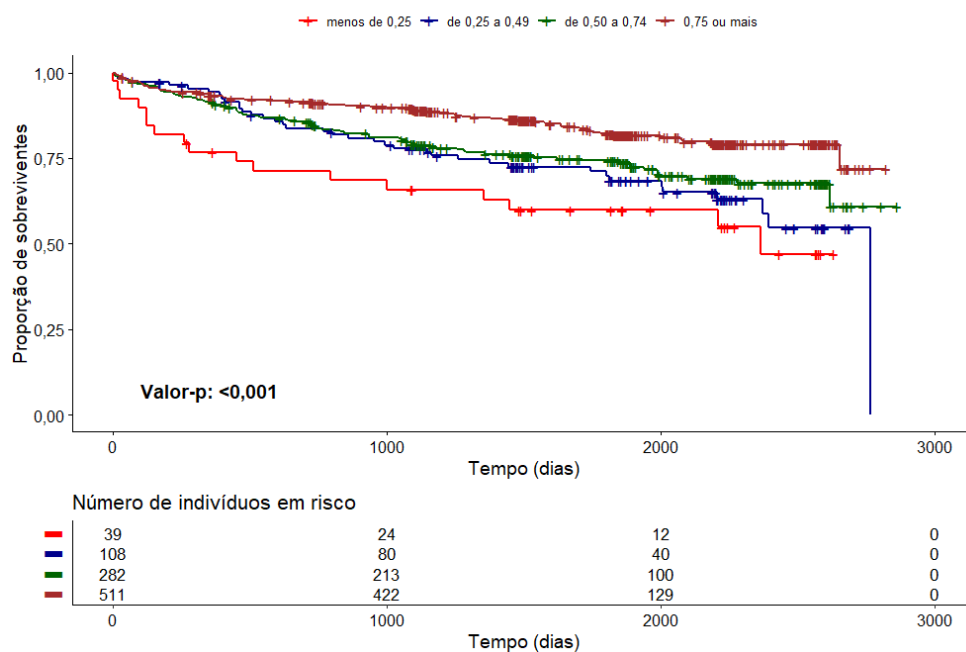


Figura B.23: Evolução dos óbitos segundo a aderência média do paciente durante o estudo.

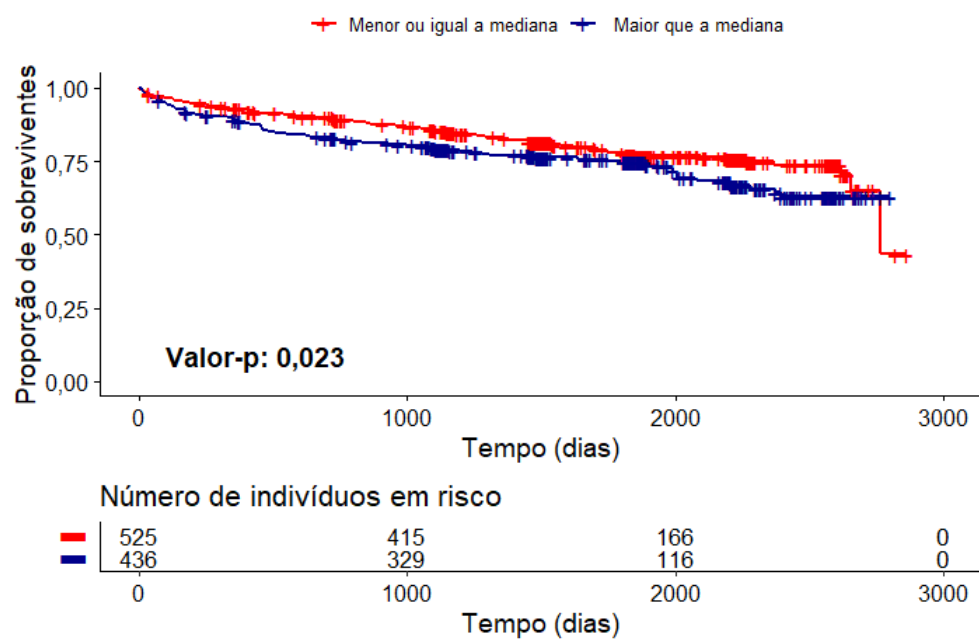


Figura B.24: Evolução dos óbitos segundo a quantidade de dias internado.

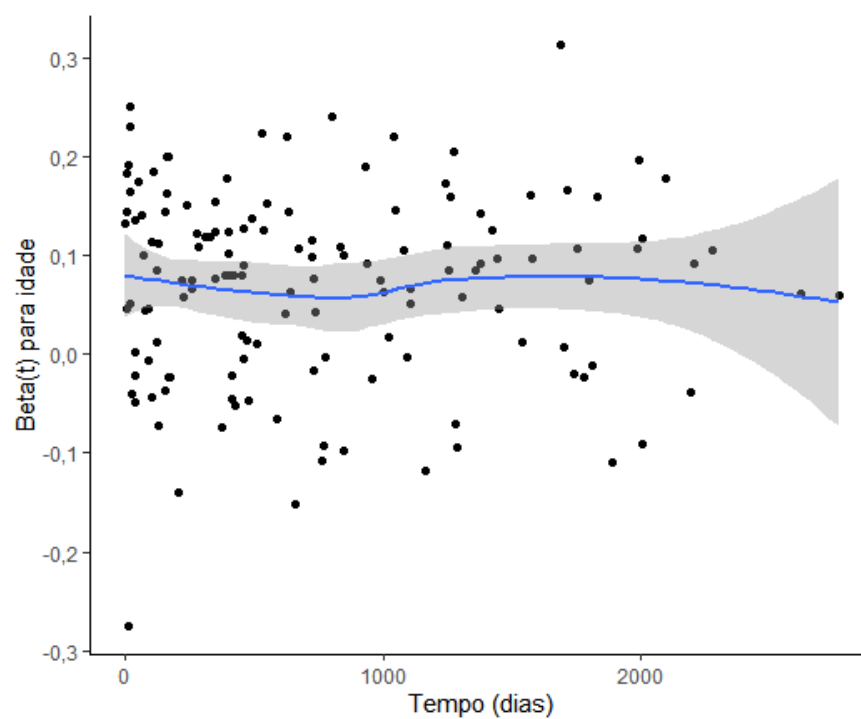


Figura B.25: Resíduos de Schoenfeld para idade.

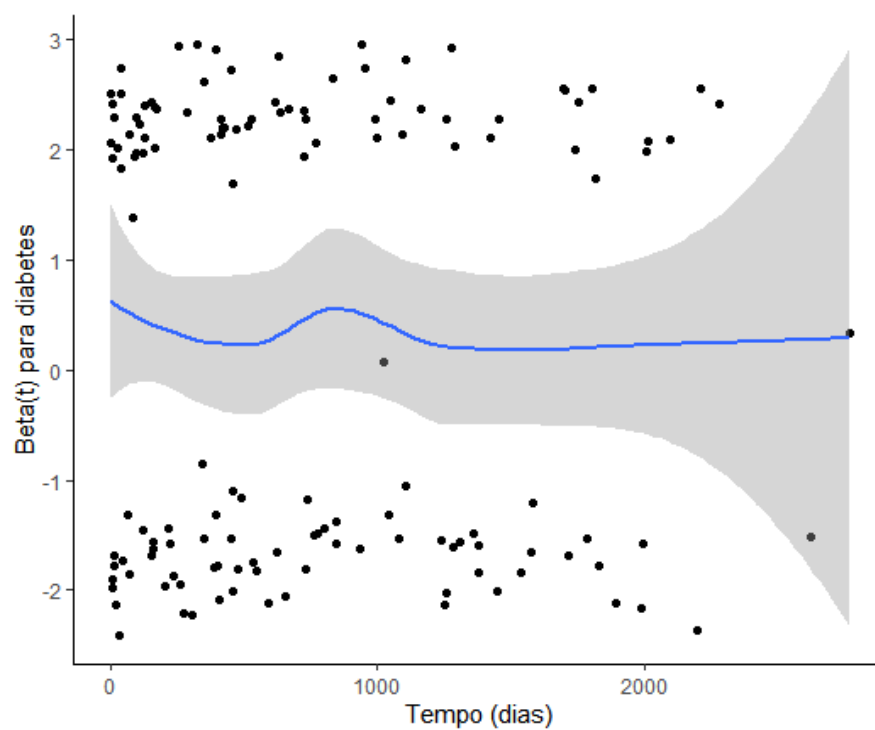


Figura B.26: Resíduos de Schoenfeld para diabetes.

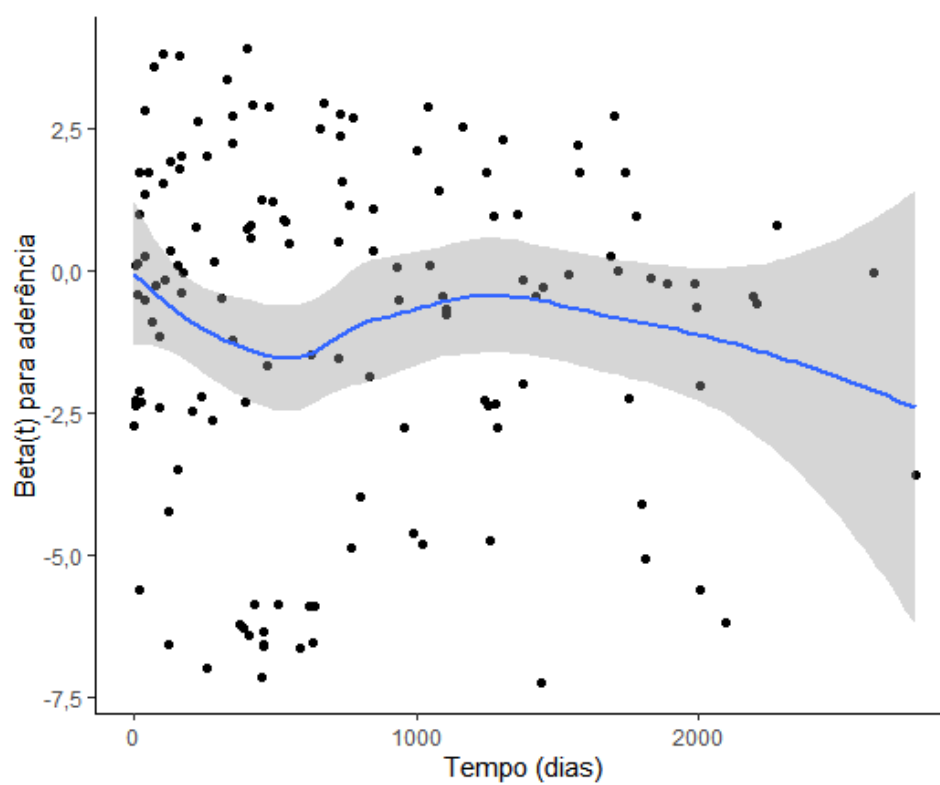


Figura B.27: Resíduos de Schoenfeld para aderência.

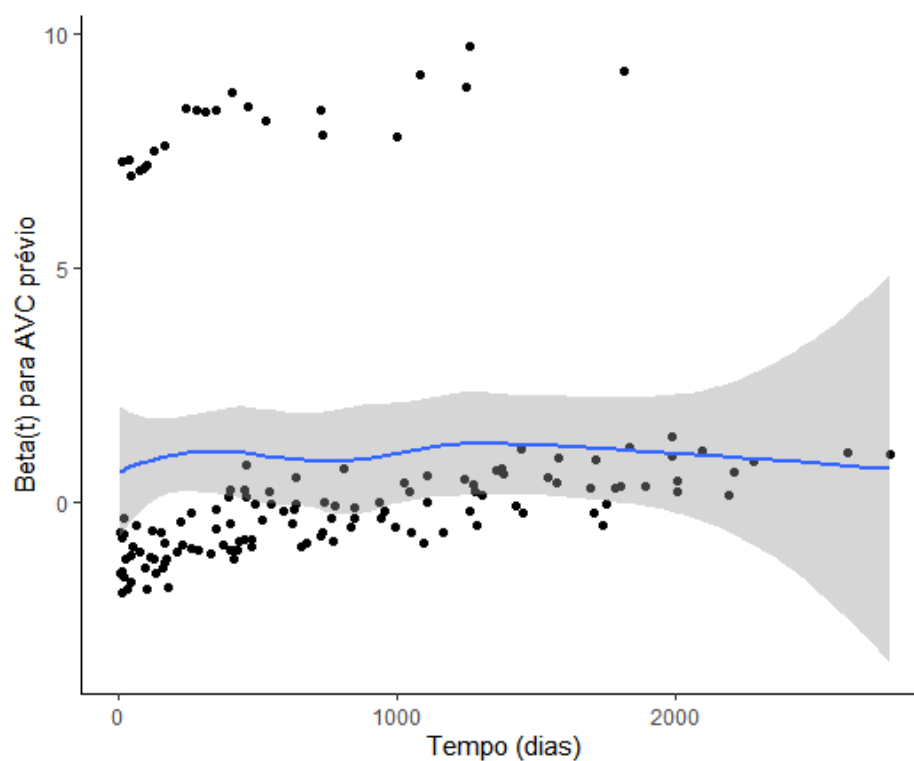


Figura B.28: Resíduos de Schoenfeld para AVC.

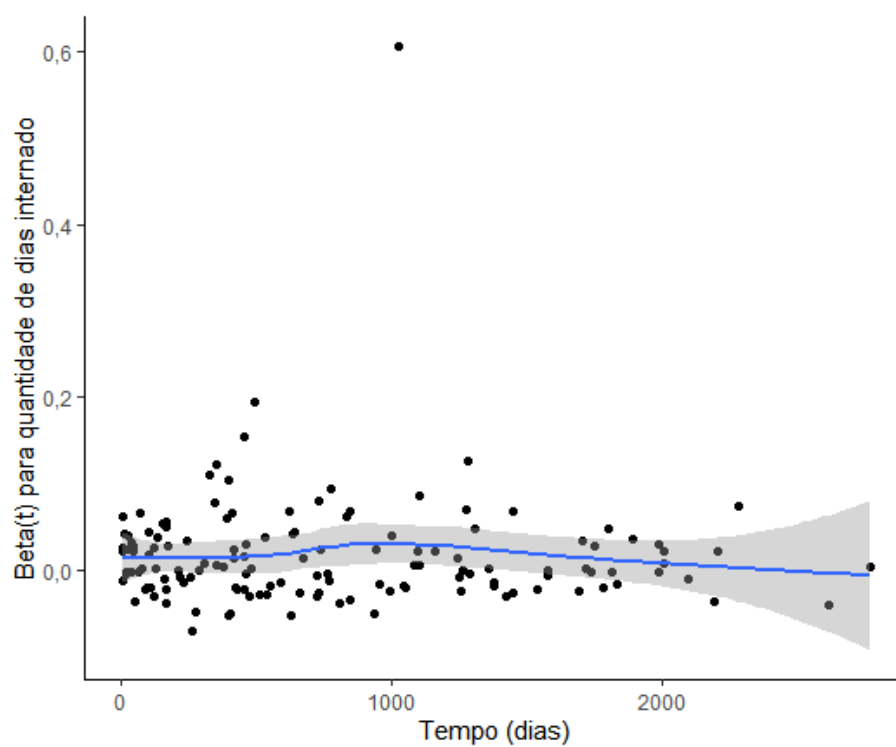


Figura B.29: Resíduos de Schoenfeld para quantidade de dias internado.

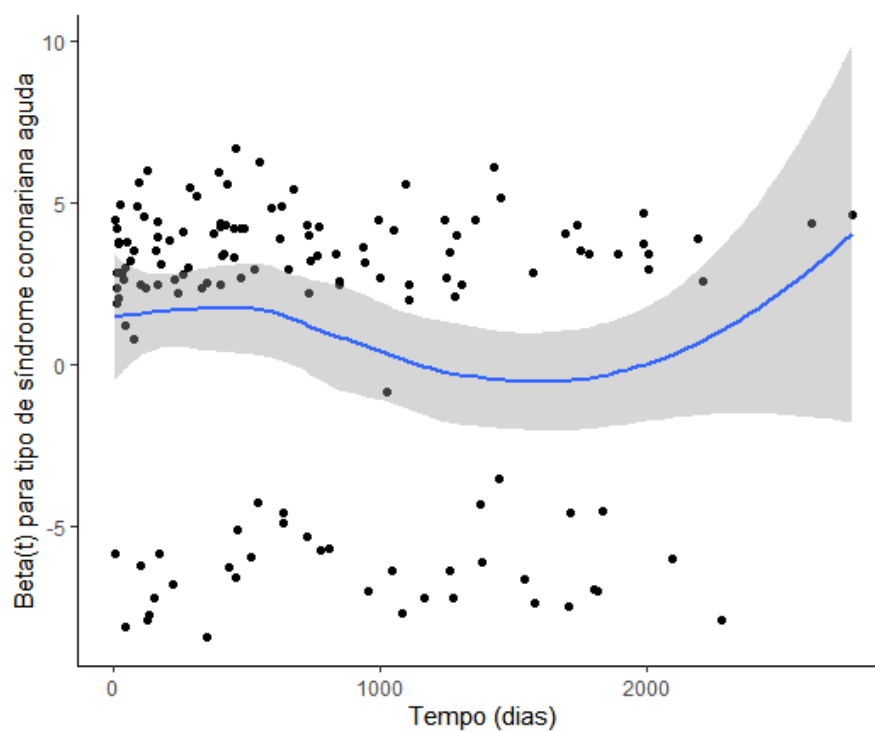


Figura B.30: Resíduos de Schoenfeld para tipo de Síndrome Coronariana Aguda.

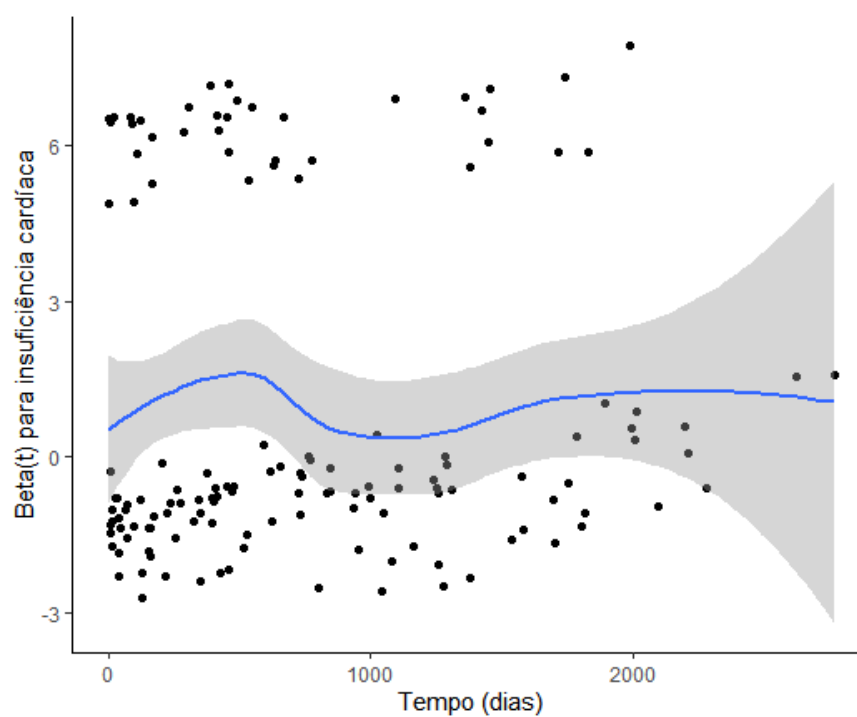


Figura B.31: Resíduos de Schoenfeld para insuficiência cardíaca.

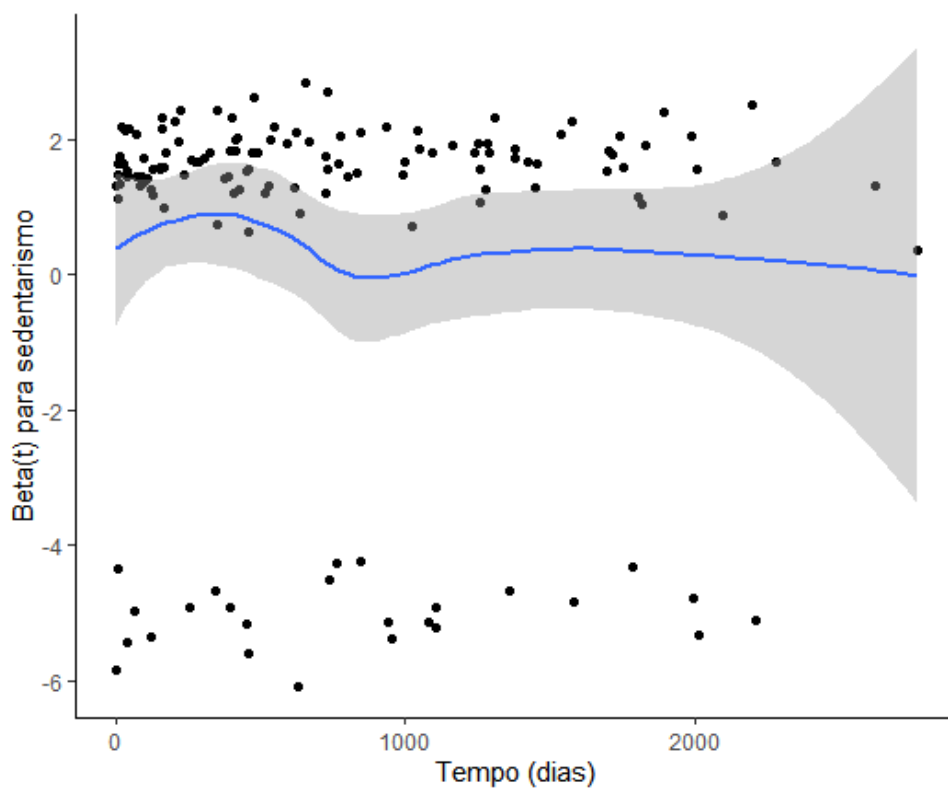


Figura B.32: Resíduos de Schoenfeld para sedentarismo.

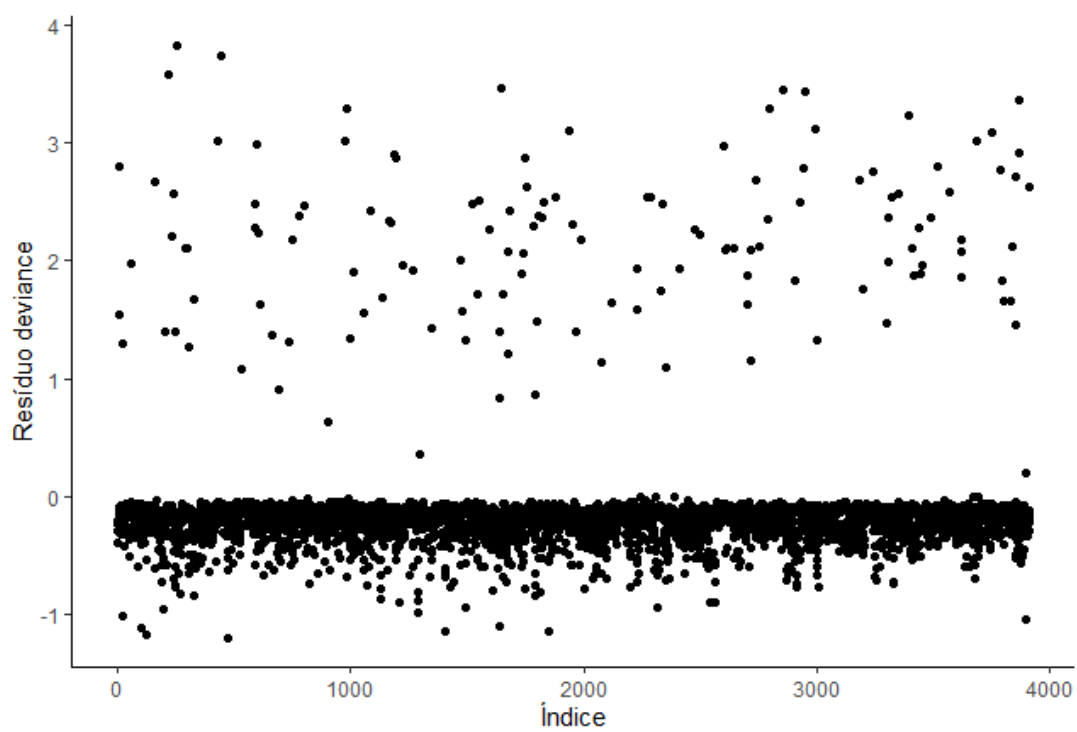


Figura B.33: Resíduos Deviance do modelo.

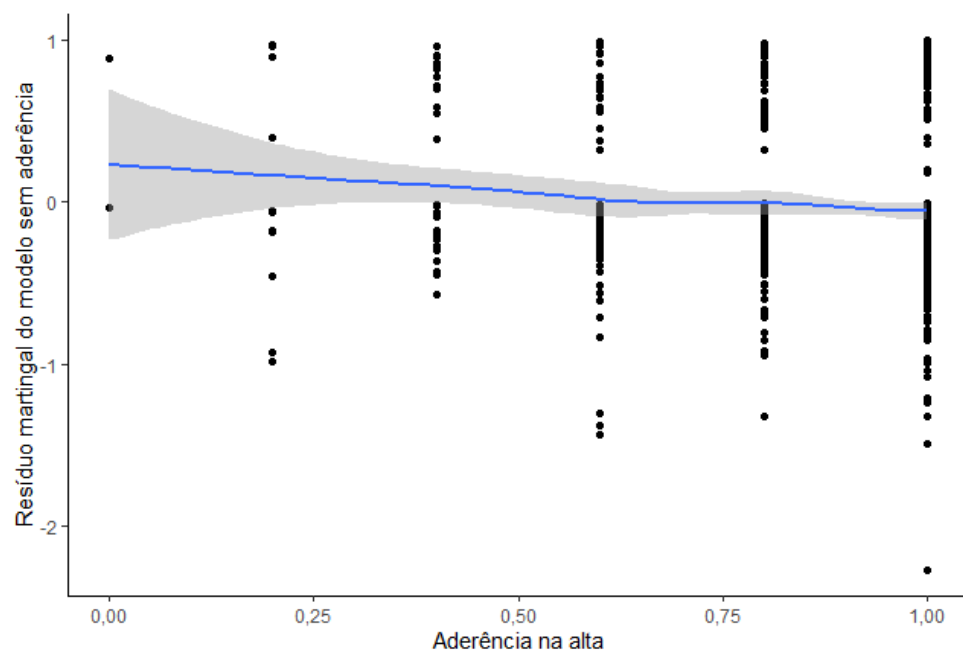


Figura B.34: Resíduo martingale do modelo sem aderência versus aderência na alta.

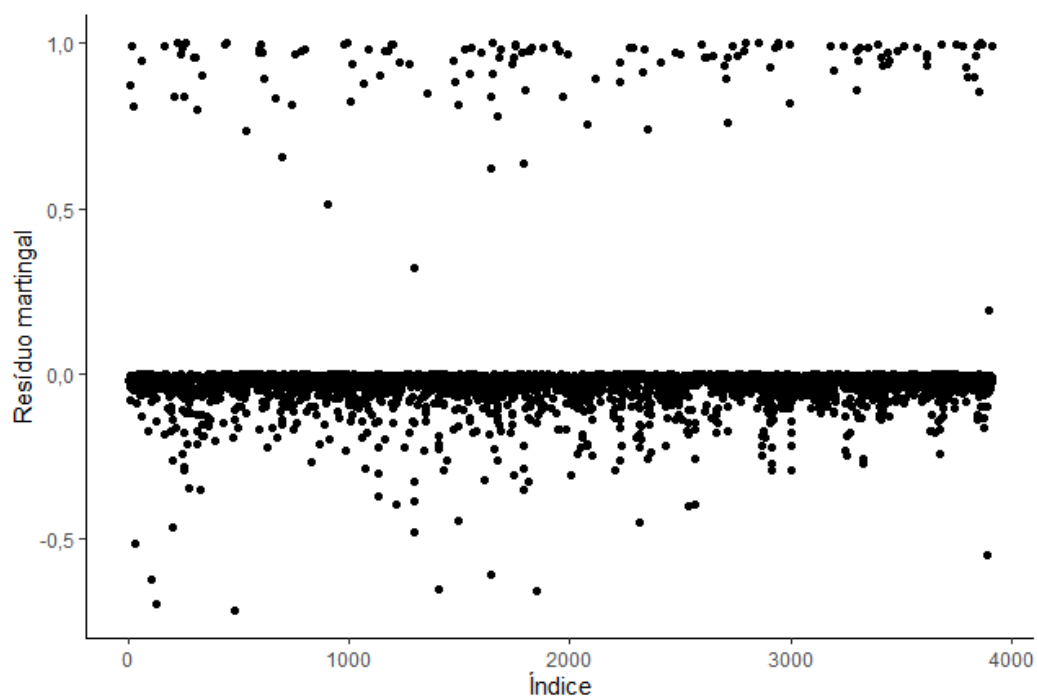


Figura B.35: Resíduo martingale do modelo final.