

Artigo  
Original

5

## Fatores de Mau Prognóstico na Síndrome Coronariana Aguda sem Supra de ST: Uma análise baseada na evidência estatística

Poor Prognosis Factors in Acute Coronary Syndrome without ST Elevation:  
An analysis based on statistical evidence

*Bernardo Rangel Tura, Marco Antonio de Mattos, Basílio de Bragança Pereira*

*Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras (RJ), Universidade Federal do Rio de Janeiro*

**Fundamentos:** A síndrome coronariana sem supradesnível de ST é uma ocorrência comum na prática cardiológica, sendo responsável por mais de 10 internações por dia no Rio de Janeiro; portanto, torna-se essencial conhecer os determinantes de seu prognóstico.

**Objetivo:** Avaliar os determinantes do prognóstico da síndrome coronariana sem supradesnível de ST na internação de uma unidade coronariana, e demonstrar o uso da razão de verossimilhança como medida da evidência estatística.

**Métodos:** Estudou-se, retrospectivamente, 323 pacientes (216 homens) internados entre 2004 a 2006, acompanhados durante a sua internação. As análises univariadas e múltiplas foram utilizadas para identificar as variáveis independentes clínicas de valor prognóstico. O objetivo primário composto foi morte ou cirurgia de revascularização miocárdica durante a internação.

**Resultados:** Foram detectados dois preditores independentes de mau prognóstico durante a internação: diabetes mellitus (OR=2,00; IC 95%: 1,10 a 3,80 e p=0,040) e idade (OR=1,03; IC 95%: 1,01 a 1,07 e p=0,022). A razão de verossimilhança demonstrou que o risco relativo do diabetes mellitus de 1,79 era 2,36 vezes mais plausível que o risco de 2,5, e que a diferença de idade entre os dois grupos de 3,542 anos era 1,49 vezes mais plausível que cinco, o que não seria possível utilizando testes estatísticos clássicos.

**Conclusões:** Apenas o diabetes mellitus e a idade do paciente são necessários para determinar o prognóstico do paciente com SCSSST. O uso da razão de verossimilhança permite ao pesquisador uma medida robusta e confiável da evidência estatística de um trabalho.

**Palavras-chave:** Verossimilhança, Medicina baseada em evidências, Doença isquêmica cardíaca

**Background:** The coronary syndrome without ST-segment elevation is a common occurrence in cardiology practice, responsible for more than 10 hospital admissions per day in Rio de Janeiro; therefore, it is essential to know the determinants of its prognosis.

**Objective:** To evaluate the prognostic determinants of the coronary syndrome without ST-segment elevation in an admission to a coronary unit, and to demonstrate the use of the likelihood ratio for assessing statistical evidence.

**Methods:** Retrospective study of 323 patients (216 men) admitted to hospital from 2004 to 2006, followed up during their hospitalization. Univariate and multiple analyses were used to identify independent clinical variables with prognostic value. The primary compound objective was death or myocardial revascularization surgery during their hospitalization.

**Results:** Two independent predictors of poor prognosis were detected during hospitalization: diabetes mellitus (OR=2.00; IC 95%: 1.10 to 3.80 and p=0.040) and age (OR=1.03; IC 95%: 1.01 to 1.07 and p=0.022). The likelihood ratio showed that the relative risk of diabetes mellitus of 1.79 was 2.36 times more plausible than the risk of 2.5, and that the age difference between the two groups of 3.542 years was 1.49 times more plausible than five, which would not be possible using classic tests.

**Conclusions:** Only diabetes mellitus and the patient's age are necessary for determining the prognosis of a patient with non-STE ACS. The use of the likelihood ratio offers the researcher a strong and reliable way of evaluating the statistical evidence of a study.

**Key words:** Likelihood function, Evidence-based medicine, Myocardial ischemia

Vive-se a época da medicina baseada em evidências. É esperado que os médicos em geral pautem a sua conduta na abordagem proposta por Sackett, considerando: o julgamento clínico, o desejo do paciente e a melhor evidência de pesquisa<sup>1</sup>.

A avaliação da evidência é uma conduta que todo profissional deve realizar quando defrontado com um problema clínico, seja sobre a etiologia, o diagnóstico, o tratamento ou o prognóstico. Sobre este assunto, foram publicados na Revista da SOCERJ, em 2003, dois números dedicados à análise crítica da literatura científica (volume 16, fascículos 2 e 3).

Ao contrário da avaliação crítica da literatura que apresenta extensa coleção de artigos sobre a sua realização e não necessita de conhecimentos específicos, a medida da evidência estatística de um trabalho é um assunto pouco discutido no meio médico. Como saber se um determinado resultado apresenta uma evidência a favor de uma hipótese mais forte que outro resultado? Esta pergunta é foco de debate no meio científico atual<sup>2-6</sup>.

## Objetivo

Com foco nesta discussão, procurou-se analisar os fatores do prognóstico da síndrome coronariana aguda sem supradesnível do segmento ST (SCSSST) na unidade coronariana de um hospital público; além da habitual busca por preditores independentes deste prognóstico será focada a medida da evidência estatística de cada um dos preditores.

## Metodologia

A população amostral estudada foi constituída por todos os pacientes com internação motivada por SCSSST, não selecionados, independente da faixa etária, internados consecutivamente em Unidade Coronariana (UC) no período de janeiro de 2004 até janeiro de 2006. Os pacientes foram acompanhados prospectivamente durante a internação, e os dados sobre as características da SCSSST e a evolução foram armazenados em um programa de banco de dados.

Utilizaram-se na UC procedimentos padronizados de coleta, codificação, definição de terminologia, classificação e nomenclatura para produzir as informações contidas na base de dados e impedir a não-confiabilidade destes.

Foram investigados os fatores de risco (FR) clássicos para a doença arterial coronariana (DAC) e os que determinam o risco segundo o escore do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana do Coração<sup>7</sup>. Foram considerados como maus prognósticos: a morte e a necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica durante a internação na Unidade Coronariana.

## Análise estatística

As variáveis foram descritas apresentando porcentagem para dados discretos, média e desvio-padrão para dados contínuos. Na análise bivariada, foram utilizados: o teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher e o teste t de Student.

Um modelo múltiplo, através de uma regressão logística, foi criado para ajustar as múltiplas associações.

Foram criadas as funções de verossimilhança para o risco relativo e para uma distribuição normal com desvio-padrão conhecido<sup>2,8</sup>.

Durante todo o processo foi utilizado o pacote estatístico R 2.2.1<sup>9</sup>.

## Resultados

Foram incluídos consecutivamente desde 2004, 332 pacientes por SCSSST. Destes, 56,9% tiveram o diagnóstico final de angina instável e 40,1% o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio sem onda Q. O sexo masculino compreendeu 216 (65,1%) dos pacientes. Os outros dados clínicos estão descritos na Tabela 1.

Em relação ao prognóstico, apenas 4 variáveis foram preditoras de mau prognóstico: idade, presença de sintoma isquêmico, diabetes mellitus e nunca ter fumado. Estas e outras associações estão representadas na Tabela 2. Uma regressão logística múltipla revela que apenas diabetes mellitus (OR=2,00; IC 95%: 1,10 a 3,80 e p=0,040) e idade (OR=1,03; IC 95%: 1,01 a 1,07 e p=0,022) são preditores independentes. A regressão apresentou uma estatística C de 0,71 (IC 95%: 0,64 a 0,78).

Se for analisada especificamente a associação entre o diabetes e o mau prognóstico (Tabela 3) determina-se um risco relativo de 1,79 (IC 95%: 1,08 a 2,95); isto significa que se for testada a diferença entre o risco relativo de 1,79 e o risco relativo de 2,5 não será encontrada significância estatística.

**Tabela 1**  
**Características clínicas da população amostral, estratificadas por sexo**

Características clínicas	Geral		Sexo Masculino		Sexo Feminino		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Idade	62,8 ± 10,3		62,9 ± 10,6		62,7 ± 10,6		0,913
IMC	26,5±4,4		26,1±3,1		27,2±5,6		0,054
IAM com Q	10	3,0%	10	4,6%	0	0,0%	0,019
IAM sem Q	133	40,1%	91	42,1%	42	36,2%	0,294
Angina instável	189	56,9%	115	53,2%	74	63,8%	0,064
Hipertensão	279	84,0%	177	81,9%	102	87,9%	0,156
Diabetes mellitus	99	29,8%	67	31,0%	32	27,3%	0,515
História familiar	140	42,2%	87	40,3%	53	45,1%	0,341
Dislipidemia	220	66,3%	145	67,1%	75	34,7%	0,649
Tabagismo	72	21,7%	44	20,4%	28	24,1%	0,427
Óbito	11	3,3%	6	2,8%	5	4,3%	0,328
Cirurgia	40	12,0%	29	13,4%	11	9,5%	0,003
Mau prognóstico	51	15,4%	35	16,2%	16	13,8%	0,561

IMC=índice de massa corporal; IAM=infarto agudo do miocárdio

**Tabela 2**  
**Características clínicas da população amostral, estratificadas por prognóstico**

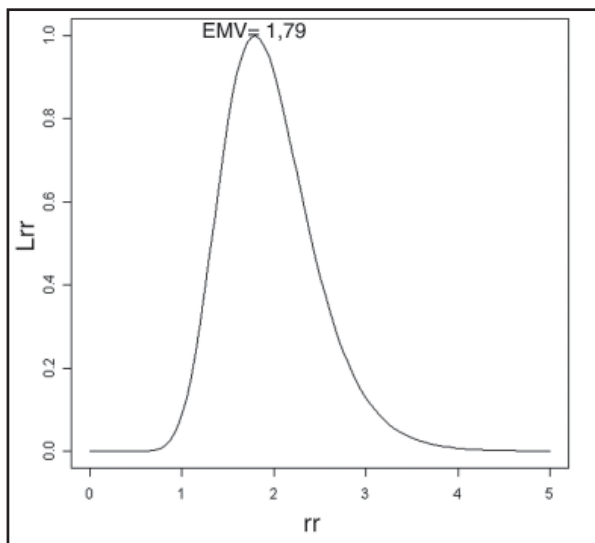
Características clínicas	Mau Prognóstico		Bom Prognóstico		Valor de p
	n	%	n	%	
Idade	65,8± 11,1		62,3±10,4		0,031
IMC	26,3±4,2		26,5±4,5		0,800
Sexo masculino	35	68,6%	181	64,6%	0,561
IAM com Q	1	2,0%	9	3,2%	0,633
IAM sem Q	22	43,1%	111	39,5%	0,626
Angina instável	28	54,9%	161	54,9%	0,751
Sintoma isquêmico <sup>a</sup>	50	98,0%	246	87,5%	0,027
Dor prolongada <sup>a</sup>	16	31,4%	59	21,0%	0,103
Edema pulmonar <sup>a</sup>	1	2,0%	15	5,3%	0,300
Sopro de insuficiência mitral <sup>a</sup>	0	0,0%	1	0,2%	1,000
Hipotensão arterial <sup>a</sup>	1	2,0%	15	5,3%	1,000
Bradycardia <sup>a</sup>	2	3,9%	24	8,5%	0,396
Taquicardia <sup>a</sup>	2	3,9%	15	5,3%	1,000
Idade >75 anos <sup>a</sup>	7	13,7%	25	8,9%	0,302
Angina de repetição <sup>a</sup>	14	27,5%	52	18,5%	0,141
Bloqueio de ramo novo <sup>a</sup>	0	0,0%	1	0,2%	1,000
Taquicardia ventricular sustentada <sup>a</sup>	0	0,0%	4	1,4%	1,000
Troponina elevada <sup>a</sup>	22	43,1%	113	40,2%	0,696
Hipertensão	45	88,2%	234	83,3%	0,373
Diabetes mellitus	22	43,1%	77	27,4%	0,024
História familiar	20	39,2%	120	42,7%	0,643
Dislipidemia	39	76,5%	181	64,5%	0,094
Tabagismo (nunca fumou)	2	3,9%	39	13,9%	0,049

<sup>a</sup> escore do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana do Coração.

**Tabela 3**  
**Prognóstico estratificado por presença de diabetes mellitus**

	Mau Prognóstico	Bom Prognóstico	Total
Com diabetes mellitus	22	77	99
Sem diabetes mellitus	29	204	233
Total	51	281	332

Por outro lado é possível calcular a função de verossimilhança do risco relativo para este resultado. Na Figura 1 ela é representada para a faixa entre zero e cinco. Observe que o valor 1,79 é o estimador de máxima verossimilhança (EMV) desta função e que ela foi padronizada para este valor.



**Figura 1**  
Função de verossimilhança do risco relativo da Tabela 3

Observe que existe um valor para a função de verossimilhança para todo e qualquer valor do risco relativo; assim, é possível calcular a razão de verossimilhança entre dois valores possíveis de risco relativo. Neste caso

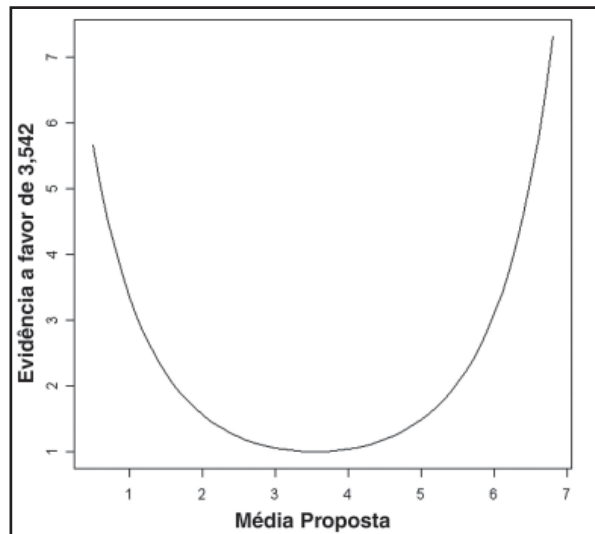
$$\frac{l(rr = 1,79 | \text{tabela 1})}{l(rr = 2,50 | \text{tabela 1})} = \frac{1}{0,4235409} = 2,36$$

Isto significa que o valor do risco relativo de 1,79 tem 2,36 vezes mais credibilidade que o valor de 2,5 para o risco relativo. De fato esta é a medida da evidência que a Tabela 1 fornece para esta afirmação.

Da mesma forma existe uma diferença significativa entre as idades dos pacientes com bom e mau prognóstico de  $3,54 \pm 1,63$  anos. Novamente é possível questionar se esta diferença não pode ser de 5 anos, posto que não há diferença estatística entre estes dois valores.

Se for calculada a razão de verossimilhança obter-se-á 1,49, o que significa que o valor de 3,542 tem 1,49 vezes mais credibilidade que o valor de 5 para a média da diferença de idades.

De fato esta é a medida da evidência que os dados fornecem a favor da média da diferença de idades ser de 3,542 e não de 5 anos. Na Figura 2 observa-se a evidência a favor da média de diferenças de 3,542 para a faixa entre 0 e 7 anos.



**Figura 2**  
Evidência a favor da média da diferença de idade ser de 3,542

### Discussão

Este artigo enfoca o uso da razão de verossimilhança como medida da evidência estatística de um experimento. É essencial a compreensão da diferença entre probabilidade e verossimilhança: a primeira representa a possibilidade de um evento; a segunda representa a plausibilidade de uma afirmação a partir de um experimento.

Normalmente ocorre uma confusão entre o valor de p e o valor da evidência apresentada num experimento. O valor de p expressa a probabilidade dos dados de um experimento ocorrerem e a hipótese nula do teste ser verdadeira. De fato, há autores que demonstram que ao se usar fixamente o valor de  $p=0,05$  sem nenhuma crítica, e interpretando isto como evidência, muitas conclusões erradas<sup>4,10</sup> poderão estar sendo tiradas.

É conhecido o fato de que dois valores de p iguais não expressam necessariamente a mesma evidência estatística; por outro lado, 2 valores iguais de verossimilhança o fazem<sup>11</sup>. O uso dessa abordagem pode parecer estranho à primeira vista, mas vários autores já a defendem<sup>2-5,11,12</sup>.

A metodologia apresentada pode ser facilmente utilizada, tanto para as pesquisas simples como nos mais complexos modelos, e permite ter certeza do tipo de informação que está sendo fornecida.

Um outro aspecto importante do uso da verossimilhança é que esta não sofre influência importante do tamanho da amostra. Se forem fixadas as probabilidades dos erros tipo I e II, quanto maior o tamanho da amostra menor será a diferença necessária para se obter a significância estatística. Em caso de dúvida, basta lembrar a pesquisa que sugere uma associação entre receber o prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia e os signos de peixes, capricórnio, gêmeos, virgem, libra, escorpião e sagitário<sup>13</sup>. A razão de verossimilhança é robusta em relação ao tamanho da amostra e por isso não fornece esse tipo de informação equivocada<sup>5,8</sup>.

## Conclusão

A partir do exposto pode-se afirmar que apenas as informações sobre diabetes melittus e a idade do paciente são necessárias para determinar o prognóstico do paciente com SCAST. E que o uso da razão de verossimilhança permite ao pesquisador uma medida robusta e confiável da evidência estatística de um trabalho.

## Referências

1. Sackett DL. Evidence-based medicine: how to practice and teach. EBM. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
2. Blume JD. Likelihood methods for measuring statistical evidence. Stat Med. 2002;21(17):2563-599.
3. Perneger TV. Sifting the evidence. Likelihood ratios are alternatives to P values. BMJ. 2001;322(7295):1184-185.
4. Sterne JA, Davey SG. Sifting the evidence-what's wrong with significance tests? BMJ. 2001;322(7280):226-31.
5. Royall RM. Statistical evidence a likelihood paradigm. London: Chapman & Hall; 1997.
6. Berkson J. Tests of significance considered as evidence. J Am Stat Ass. 1942;37:325-35. Int J Epidemiol. 2003;32(5):687-91.
7. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation. 1994;90(1):613-22.
8. Pawitan Y. In all likelihood statistical modelling and inference using likelihood. Oxford: Clarendon Press; 2001.
9. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena: 2005.
10. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005(8):E124.
11. Goodman SN. Introduction to Bayesian methods I: measuring the strength of evidence. Clin Trials. 2005;2(4):282-90.
12. Berry DA. A case for Bayesianism in clinical trials. Stat Med. 1993;12(15-16):1377-393.
13. Pollex R, Hegele B, Ban MR. Research of the Holiday kind. Celestial determinants of success in research. CMAJ. 2001;165(12):1584.