

CAPÍTULO VI

ANÁLISE DE REGRESSÃO

Com objetivo principal de explicar a relação entre uma variável dependente (numa primeira fase, presença de AVC, numa segunda fase, dos diferentes tipos de AVC) e um conjunto de variáveis independentes (fatores de risco), realizou-se a análise de regressão logística considerando as funções de ligação *logit*, e *probit* e a regressão multinomial.

Numa primeira fase foi efetuada a regressão logística com as funções de ligação *logit* e *probit* que pretende explicar qual o impacto individual de cada fator de risco e a existência de variáveis de interação com impacto na probabilidade de ter AVC e dos principais tipos de AVC (isquémico ou hemorrágico). Numa segunda fase, e considerando a variável dependente (indicação multinomial) com número de categorias superior a duas e sem ordem implícita, aplicou-se o modelo multinomial a fim de prever a probabilidade de se ter AVC ou AVC isquémico ou AVC hemorrágico, sabendo quais os fatores de risco que o indivíduo tem.

Por fim, é feita análise de sobrevivência que permitirá saber de que forma a presença de fatores de risco vasculares em indivíduos com AVC ou AVC isquémico ou hemorrágico aumenta ou não a idade de morte e perceber se ter fatores de risco vasculares influencia o tempo de sobrevivência após AVC ou AVC isquémico ou hemorrágico, para isso numa primeira fase é efetuada tendo como variável tempo (variável dependente), a idade do indivíduo (em anos) quando faleceu e numa segunda fase tendo como variável tempo (variável dependente) a diferença de tempo (em dias) entre o evento (AVC) e o óbito. Em ambos os casos são aplicadas diferentes técnicas: modelos não paramétricos, semi-paramétricos e paramétricos.

6.1 – Regressão logística

Foram usadas as variáveis dicotômicas ou *dummies* já anteriormente utilizadas na análise bivariada (tabela 31) tendo sido criadas três variáveis novas a partir da variável indicação inicial: presença de AVC, presença de AVC isquêmico e presença de AVC hemorrágico (tabela 41) para o estudo em que se aplicou a regressão logística.

Tabela 41 – Nova recodificação da variável indicação.

Variável não dicotômica	Código	Medida	Novos códigos variáveis dicotômicas	Medida nova (medida antiga correspondente)
Indicação	Indicação	0 = sem informação; 1 = AVC isquêmico sem hemisfério definido; 2 = AVC isquêmico do hemisfério direito; 3 = AVC isquêmico do hemisfério esquerdo; 4 = AVC lacunar; 5 = AVC hemorrágico sem hemisfério definido; 6 = AVC hemorrágico do hemisfério direito; 7 = AVC hemorrágico do hemisfério esquerdo; 8 = AIT; 9 = AVC isquêmico vertebro.basilar; 10 = outras; 11 = <i>follow up</i> de <i>stent</i> ou endarterectomia; 12 = Trombose Venosa	AVC	0 = não (0, 10, 11) 1 = sim (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12)
			AVCI	0 = não (0, 5, 6, 7, 10, 11, 12) 1 = sim (1, 2, 3, 4, 8, 9)
			AVCH	0 = não (0, 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12) 1 = sim (5, 6, 7)

Modelos com funções de ligação: *Logit* e *Probit*

Para tentar perceber quais os fatores que condicionam a presença ou não de AVC e dos principais tipos de AVC (isquêmico ou hemorrágico) foram propostos e testados vários modelos com função *logit* e *probit*.

As relações podem ser avaliadas através da presença de fatores de risco, assumindo-se que quanto maior for o número de fatores de risco, maior a probabilidade de ter AVC,

Assim, para avaliar a influência dos fatores sobre a presença ou não de AVC propôs-se para 4842 indivíduos, o seguinte modelo:

$$\Pr (AVC) = G(\beta_0 + \delta_1 \textit{sexo} + \beta_1 \textit{idade} + \delta_2 \textit{antpavc} + \delta_3 \textit{antpeam} + \delta_4 \textit{infgenavc} + \delta_5 \textit{infgeneam} + \delta_6 \textit{HTA} + \delta_7 \textit{DM} + \delta_8 \textit{dislp} + \delta_9 \textit{fumador} + \delta_{10} \textit{FA} + \delta_{11} \textit{CPE} + \varepsilon_i)$$

A variável explicada ou dependente é a presença ou não de AVC (*AVC*). As variáveis explicativas ou independentes são os fatores de risco não modificáveis: sexo, idade, antecedentes pessoais de AVC, antecedentes pessoais de EAM, antecedentes familiares de AVC e antecedentes familiares de EAM; e os fatores de risco modificáveis são: HTA, DM, dislipidemia, fumador, FA e CPE.

A variável independente raça não foi incluída nos modelos propostos devido ao baixo número de indivíduos com diferentes raças, que não a caucasiana.

Existindo dois tipos de AVC, o isquémico (*AVCI*) e o hemorrágico (*AVCH*), também se pretendeu analisar isoladamente, qual a influência dos fatores de risco modificáveis e não modificáveis para cada tipo de AVC. No caso do AVC isquémico para 4633 indivíduos (com *AVCI* e sem *AVCI*) e no caso do AVC hemorrágico para 2374 indivíduos (com *AVCH* e sem *AVCH*), propuseram-se os seguintes modelos:

$$\Pr (AVCI) = G(\beta_0 + \delta_1 \textit{sexo} + \beta_1 \textit{idade} + \delta_2 \textit{antpavc} + \delta_3 \textit{antpeam} + \delta_4 \textit{infgenavc} + \delta_5 \textit{infgeneam} + \delta_6 \textit{HTA} + \delta_7 \textit{DM} + \delta_8 \textit{dislp} + \delta_9 \textit{fumador} + \delta_{10} \textit{FA} + \delta_{11} \textit{CPE} + \varepsilon_i)$$

e

$$\Pr (AVCH) = G(\beta_0 + \delta_1 \textit{sexo} + \beta_1 \textit{idade} + \delta_2 \textit{antpavc} + \delta_3 \textit{antpeam} + \delta_4 \textit{infgenavc} + \delta_5 \textit{infgeneam} + \delta_6 \textit{HTA} + \delta_7 \textit{DM} + \delta_8 \textit{dislp} + \delta_9 \textit{fumador} + \delta_{10} \textit{FA} + \delta_{11} \textit{CPE} + \varepsilon_i)$$

Foram estimados os modelos com função de ligação *logit* e *probit*, onde no modelo *logit* a função G é a função logística e no modelo *probit* a função G é a função cumulativa da normal, sendo seleccionado o modelo mais robusto. Este tipo de modelo permite a predição de valores tomados por uma variável binária, a partir de uma série de variáveis independentes contínuas e/ou binárias. E ε_i são os resíduos. Propostos os modelos, tendo sido calculados os desvios padrão robustos e efeitos marginais, os resultados são apresentados na tabela 42.

Tabela 42 - Resultados dos modelos com função de ligação *logit* e *probit* para variável dependente *AVC* (nº4842) *AVCI* (nº 4633) *AVCH* (nº2374).

Variáveis independentes	<i>AVC</i>		<i>AVCI</i>		<i>AVCH</i>	
	<i>Logit</i>	<i>Probit</i>	<i>Logit</i>	<i>Probit</i>	<i>Logit</i>	<i>Probit</i>
	efeitos marginais		efeitos marginais		efeitos marginais	
sexo	-0.016	-0.015	-0.002	-0.001	-0.035***	-0.039***
idade	0.005***	0.005***	0.006***	0.006***	0.001**	0.001**
antpavc	0.050**	0.044**	0.052**	0.047**	-0.003	-0.003
antpeam	-0.114***	-0.110***	-0.108***	-0.104***	-0.038***	-0.042***
infgenavc	0.303***	0.296***	0.324***	0.315***	0.082*	0.090**
infgeneam	0.236***	0.226***	0.245***	0.233***	0.060	0.064
HTA	0.168***	0.166***	0.164***	0.161***	0.065***	0.066***
DM	0.006	0.005	0.008	0.007	-0.013	-0.014
dislp	-0.034***	-0.033**	-0.028	-0.027	-0.031***	-0.032***
fumador	0.145***	0.139***	0.160***	0.153***	0.001	0.003
FA	0.106***	0.105***	0.116***	0.114***	0.003	0.004
CPE	0.283	0.276***	0.296***	0.287***	0.140**	0.148***
Log pseudolikelihood	-2994.6048	-2998.8579	-2865.4143	-2869.3513	-683.85444	-683.11853
Wald ch2	463.32	497.14	466.16	503.70	91.72	89.54
Prob >chi2	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Pseudo R2	0.0999	0.0987	0.1054	0.1042	0.0580	0.0590
Nº obs	4842		4633		2374	
p-value:	*0.1;	**0.05;	***0.01			

Para todas as variáveis dependentes nos modelos propostos verifica-se que o teste de aderência global é estatisticamente significativo (teste χ^2 com $p\text{-value} = 0.0000$), assim, a hipótese nula de que todos os parâmetros são nulos, é rejeitada. Logo, todos os modelos possuem poder explicativo. A leitura acerca do ajustamento global ou robustez é realizada através do pseudo- R^2 (em amostras muito grandes o pseudo- R^2 ser pequeno, não significa que o ajustamento seja mau) e do valor da função verosimilhança, observando a tabela 42, os valores referidos informam que para a variável dependente *AVCH* o modelo com função de ligação *probit* possui maior poder explicativo da variável dependente do que o modelo com função de ligação *logit*. Contudo, salienta-se que a diferença da capacidade explicativa é muito pequena, no valor do pseudo R^2 e no valor da função verosimilhança. Para as variáveis dependentes *AVC* e *AVCI* verifica-se que é o modelo com função de ligação *logit* o que apresenta maior valor do pseudo R^2 e do rácio de verosimilhança.

Também se pode observar que para qualquer uma das variáveis dependentes, entre os modelos com função de ligação *logit* e *probit* as alterações no valor dos coeficientes, efeitos marginais, desvios padrões e significâncias são mínimas, o que significa que os resultados são bastante robustos, relativamente ao modelo usado.

As variáveis explicativas que apresentam significância estatística são:

- Para a variável dependente *AVC*: com nível de significância de 1% ($\alpha=0,01$) são a idade, antecedentes familiares (1º grau) de *AVC*, antecedentes pessoais e familiares (1º grau) de *EAM*, *HTA*, *dislipidemia*, *fumador* e *FA*. A variável com maior impacto sobre a probabilidade de ter *AVC* é os antecedentes familiares de *AVC*, provocando uma variação positiva de 30%.
- Para a variável dependente *AVCI*: com nível de significância de 1% ($\alpha=0,01$) são a idade, antecedentes pessoais de *EAM*, antecedentes familiares (1º grau) de *AVC* e *EAM*, *HTA*, *fumador*, *FA* e *CPE*; com nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) é os antecedentes pessoais de *AVC*. A variável com maior impacto é o fator não modificável, antecedentes familiares de *AVC* (32.3%).

- Para a variável dependente *AVCH*: com nível de significância de 1% ($\alpha=0,01$) são o sexo, antecedentes pessoais de EAM, HTA dislipidemia e CPE; com nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$), antecedentes familiares de AVC e idade. A variável com maior impacto sobre a probabilidade de ter AVC hemorrágico é CPE (14.8%).

Relativamente à interpretação dos efeitos marginais, exemplifica-se a interpretação do modelo com maior robustez (modelo com função de ligação *logit*) para variável dependente AVC apresentado na tabela 42:

- A probabilidade de ter AVC aumenta 0.5%, por cada aumento de um ano de idade, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- A probabilidade de ter AVC aumenta 5%, quando o indivíduo tem antecedentes pessoais de AVC, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- A probabilidade de ter AVC diminui 11%, quando o indivíduo tem antecedentes pessoais de EAM, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- A probabilidade de ter AVC aumenta 30%, quando o indivíduo tem antecedentes familiares de 1º grau de AVC, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- A probabilidade de ter AVC aumenta 24%, quando o indivíduo tem antecedentes familiares de 1º grau de EAM, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- A probabilidade de ter AVC aumenta 17%, quando o indivíduo tem HTA, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- A probabilidade de ter AVC diminui 3.4%, quando o indivíduo tem dislipidemia, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- A probabilidade de ter AVC aumenta 15%, quando o indivíduo é ou foi fumador, mantendo todas as outras variáveis constantes.

- A probabilidade de ter AVC aumenta 11%, quando o indivíduo tem FA, mantendo todas as outras variáveis constantes.

Assim, obtêm-se os seguintes modelos:

$$\Pr (AVC) = G(\beta_0 + \beta_1 idade + \delta_2 antpavc - \delta_3 antpeam + \delta_4 infgenavc + \delta_5 infgeneam + \delta_6 HTA - \delta_8 displ + \delta_9 fumador + \delta_{10} FA + \varepsilon_i)$$

$$\Pr (AVCI) = G(\beta_0 + \beta_1 idade + \delta_2 antpavc - \delta_3 antpeam + \delta_4 infgenavc + \delta_5 infgeneam + \delta_6 HTA + \delta_9 fumador + \delta_{10} FA + \delta_{11} CPE + \varepsilon_i)$$

e

$$\Pr (AVCH) = G(\beta_0 - \delta_1 sexo + \beta_1 idade - \delta_3 antpeam + \delta_4 infgenavc + \delta_6 HTA - \delta_7 displ + \delta_{11} CPE + \varepsilon_i)$$

Na revisão da literatura foi referido que a interação entre alguns fatores de risco, tem influência na probabilidade de ter ou não AVC. Assim, após aplicação do teste de *log-pseudolikelihood* para verificar a fórmula funcional (ver apêndice IV) do modelo verificou-se que se rejeita a hipótese nula de que o modelo inicial para as variáveis AVC e AVCI dependentes em estudo têm a fórmula funcional correta, devendo assim inserir-se alguns termos não lineares. Testaram-se algumas variáveis não lineares de possíveis interações entre fatores de risco (tabela 43) com o objetivo de caracterizar o impacto de mais que um fator simultaneamente ou o efeito exponencial de um fator, na probabilidade de ter AVC ou AVC isquémico, mantendo todos os outros fatores constantes.

Tabela 43 – Variáveis de interação.

Variáveis	Variáveis de interação
idade x idade	idade ²
HTA+DM	htadm
HTA+dislp	htadislp

HTA+fumador	htafmdr
DM+dislp	dmdislp
DM+fumador	dmfmdr
dislp+fumador	dislpfmdr
DM+FA	dmfa
dislp+FA	dislpfa
FA+fumador	fafmdr
HTA+FA	htafa

Assim, para o AVC em 4842 indivíduos (com e sem AVC) e para o AVC isquémico em 4633 indivíduos (com AVCI e sem AVCH) obtêm-se os seguintes modelos:

$$\begin{aligned} \text{Pr (AVC)} = & G(\beta_0 + \delta_1 \text{sexo} + \beta_1 \text{idade} + \beta_2 \text{idade}^2 + \delta_2 \text{antpavc} + \delta_3 \text{antpeam} + \\ & \delta_4 \text{infgenavc} + \delta_5 \text{infgeneam} + \delta_6 \text{HTA} + \delta_7 \text{DM} + \delta_8 \text{dislp} + \delta_9 \text{fumador} + \delta_{10} \text{FA} \\ & + \delta_{11} \text{CPE} + \delta_{12} \text{htadm} + \delta_{13} \text{htadislp} + \delta_{14} \text{htafmdr} + \delta_{15} \text{dislpdm} + \delta_{16} \text{dmfmdr} + \\ & \delta_{17} \text{dislpfmdr} + \delta_{18} \text{dmfa} + \delta_{19} \text{dislpfa} + \delta_{20} \text{fafmdr} + \delta_{21} \text{htafa} + \varepsilon_i) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Pr (AVCI)} = & G(\beta_0 + \delta_1 \text{sexo} + \beta_1 \text{idade} + \beta_2 \text{idade}^2 + \delta_2 \text{antpavc} + \delta_3 \text{antpeam} + \\ & \delta_4 \text{infgenavc} + \delta_5 \text{Infgeneam} + \delta_6 \text{HTA} + \delta_7 \text{DM} + \delta_8 \text{dislp} + \delta_9 \text{fumador} + \delta_{10} \text{FA} \\ & + \delta_{11} \text{CPE} + \delta_{12} \text{htadm} + \delta_{13} \text{htadislp} + \delta_{14} \text{htafmdr} + \delta_{15} \text{dislpdm} + \delta_{16} \text{dmfmdr} + \\ & \delta_{17} \text{dislpfmdr} + \delta_{18} \text{dmfa} + \delta_{19} \text{dislpfa} + \delta_{20} \text{fafmdr} + \delta_{21} \text{htafa} \varepsilon_i) \end{aligned}$$

Com influência negativa na probabilidade de ter AVC e AVC isquémico verificaram-se algumas significâncias estatisticamente significativas com variáveis de interação (htadm, htadislp, htafmdr, dislpfmdr e dmfa) (tabela 44), se interpreta da seguinte forma:

Tabela 44 – Resultados dos modelos com função de ligação *logit* para variável dependente *AVC* (nº4842) e *AVCI* (nº 4633) com variáveis de interação.

Variáveis independentes	<i>AVC</i>	<i>AVCI</i>
	<i>Logit</i>	<i>Logit</i>
	efeitos marginais	
Sexo	-0.017	-0.002
Idade	0.007*	0.007
idade ²	-0.000	-0.000
Antpavc	0.050**	0.053**
Antpeam	-0.107***	-0.100***
infgenavc	0.302***	0.322***
infgeneam	0.231***	0.240***
HTA	0.251***	0.250***
DM	0.0188	-0.037
Dislp	-0.097***	-0.031
Fumador	0.029	0.039
FA	0.096*	0.104*
CPE	0.290***	0.304***
htadm	-0.143***	-0.153***
htadislp	-0.121***	-0.121***
htafmdr	-0.156***	-0.158***
dmdislp	-0.059	-0.054
dmfmdr	0.005	0.005
dislpfmdr	-0.086**	-0.092**
dmfa	-0.125**	0.133**
dislpfa	0.128**	0.136**
fafmdr	-0.176	-0.020
htafa	-0.041	-0.054
Log pseudolikelihood	-2963.4625	-2835.2494
Wald ch2	525.99	524.72
Prob >chi2	0.0000	0.0000
Pseudo R2	0.1093	0.1149
Nº observações	4842	4633
<i>p-value:</i>	*0.1; **0.05; ***0.01	

Para as variáveis dependentes *AVC* e *AVCI* relativamente às variáveis de interação apenas se verifica influência positiva para *dislpfa* (indivíduos com dislipidemia e

fibrilhação auricular), onde para um nível de confiança de 95% nos modelos com função de ligação *logit* (tabela 44):

- A probabilidade de ter AVC aumenta 12.8%, quando o indivíduo tem dislipidémia e FA, mantendo todas as outras variáveis constantes.

- A probabilidade de ter AVC isquémico aumenta 13.6%, quando o indivíduo tem dislipidémia e FA, mantendo todas as outras variáveis constantes.

Assim, os modelos finais incluindo variáveis de interação serão:

$$\Pr (AVC) = G(\beta_0 + \beta_1 idade + \delta_2 antpavc + \delta_4 infgenavc + \delta_5 infgeneam + \delta_6 HTA + \delta_{10} FA + \delta_{11} CPE + \delta_{19} displfa + \varepsilon_i)$$

e

$$\Pr (AVCI) = G(\beta_0 + \delta_1 sexo + \delta_2 antpavc + \delta_4 infgenavc + \delta_5 infgeneam + \delta_6 HTA + \delta_{10} FA + \delta_{11} CPE + \delta_{19} displfa + \varepsilon_i)$$

Para a variável dependente AVC hemorrágico, após aplicação do teste de *log-pseudolikelihood* para verificar a fórmula funcional verificou-se que não se rejeita a hipótese nula de que o modelo inicial tem a fórmula funcional correta, não se devendo inserir termos não lineares (apêndice 4 em CD).

Discussão

Observando a tabela 45 verifica-se que os resultados do estudo do AVC são muito semelhantes aos do AVC isquémico, diferindo apenas em dois fatores de risco modificáveis (dislipidémia e CPE).

Tabela 45 – Resultados de estudos referenciados na revisão da literatura e do estudo em análise.

Fatores de risco	Feigin, VL. <i>et al</i> (1998)	Freitas, D. <i>et al</i> (2012)		Zodpey, SP. <i>et al</i> (2000)	Gan, X. <i>et al</i> , (2011)	Resultados do estudo		
	AVCI	AVCI	AVC H	AVC H	AVCI	AVC	AVCI	AVC H
Idade		+	0			+	+	+
Género (0=masc; 1=fem)		+	0		0	0	0	-
Ant pessoais de AIT	0			+		+	+	0
Ant pessoais de EAM	+	0	0	0	0	-	-	-
História familiar de AVC	+			0		+	+	+
HTA	+	+	+	+	+	+	+	+
DM	0	0	0	0	0	0	0	0
Tabagismo	+	0	0	0	+	+	+	0
Colesterol total		+	0	+	+	-	0	-
Consumo de alcool				+				
Triglicérideos					0			
FA	+					+	+	0
Outras CE : - Hipertrofia do VE - Cardiopatia isquémica - Angina de peito - Insuf cardíaca congestiva - Doença valvular mitral - Doença valvular aórtica - Doença do nóculo sinusal	 + + + + + + 0					0	+	+
Espessamento IM		+	0					
Índice de massa corporal	+			0	0			
Consumo de chá					+			
Escolaridade					+			
Sedentarismo				0	+			
Anti-coceptivos orais				+				

Por questões de decisão terapêutica ou cirúrgica o AVC é uma patologia que clinicamente tem de ser classificada como sendo do tipo isquémico ou hemorrágico,

logo os estudos são por norma sempre relativos a um ou a ambos os tipos ou ainda subtipos, sendo por isso sempre realizada a discussão relativamente a um dos tipos de AVC ou ambos.

Nos resultados da regressão deste estudo, quanto ao impacto na presença ou não de AVC destacam-se dos fatores de risco não modificáveis, os antecedentes familiares (AVC e EAM) com maior impacto positivo na probabilidade de ter AVC, mantendo todos os outros fatores constantes. Este resultado está de acordo com o estudo de Liao *et al* (1997), assim como outros estudos que demonstram a importância da história familiar. Dos fatores de risco modificáveis destaca-se a HTA com maior impacto positivo, mantendo todos os outros fatores constantes, o que está em consonância com a literatura segundo Barnett (1998) e Goldstein (2001).

Embora com pequeno impacto a idade surge como fator com influência positiva sobre a probabilidade de ter AVC, o que está em conformidade com trabalho de Ferro e Verdelho (2000). Também Freitas *et al* (2012) referem que no AVC do tipo isquémico mais do que no hemorrágico a idade exerce influência positiva. Com impacto positivo sobre a probabilidade de ter AVC isquémico e hemorrágico, além da idade também os antecedentes familiares de AVC (≥ 65 anos), o que corrobora com os estudos referenciados na tabela 45 (Feigin, *et al* 1998). Os antecedentes pessoais de AVC também influenciam de forma positiva a probabilidade de ter AVC isquémico. Resultado que se verificou no trabalho de Zodpey *et al* (2000) para o AVC hemorrágico. No trabalho realizado por Feigin *et al* (1998) com o AVC isquémico, verificou-se para os antecedentes pessoais de EAM. Considerando o AVC e EAM, ambas doenças vasculares, os resultados deste trabalho corroboram com os autores referidos.

Assim, de uma forma geral a probabilidade de ter AVC (isquémico ou hemorrágico) aumenta na presença de antecedentes pessoais e/ou familiares de AVC. Segundo Liao *et al* (1997), a história familiar de AVC é geralmente considerada como um marcador importante do risco de AVC.

A variável sexo apenas apresenta impacto sobre a probabilidade de ter AVC hemorrágico, mantendo todos os outros fatores de risco constantes. Ser do sexo feminino diminui a probabilidade de ter AVC hemorrágico em 3.8%, conforme Wraige *et al* (2003).

Relativamente aos fatores de risco modificáveis de acordo com todos os estudos referenciados na tabela 45 a HTA é indiscutivelmente o único fator com influência positiva sobre a probabilidade de ter qualquer tipo de AVC, neste estudo e nos outros referenciados. Ao contrário, a DM, também segundo os mesmos estudos não demonstra influência sobre a probabilidade de ter qualquer tipo de AVC. Este facto pode dever-se ao baixo número de indivíduos do grupo referirem DM, muitas das vezes condicionando pela própria situação clínica do indivíduo em fase aguda e também pelo desconhecimento, pois muitos doentes têm diabetes e não sabem. O tabagismo e a FA surgem independentemente com impacto positivo para o AVC isquémico e a CPE para o AVC isquémico e hemorrágico. Resultados que estão de acordo com os resultados do estudo de Feigin *et al* (1998) e Gan *et al* (2011).

Quanto às variáveis de interação analisadas, a probabilidade de ter AVC e AVC isquémico aumenta 12.8% e 13.6% respetivamente, quando o indivíduo tem dislipidémia e FA simultaneamente, mantendo as outras variáveis constantes. O impacto da variável de interação pode dever-se ao facto destes indivíduos estarem susceptíveis a duas diferentes, mas mais frequentes causas de AVC, aterosclerose (dislipidémia) e trombo (FA) que podem surgir independentemente ou simultaneamente.

Em suma, nos indivíduos em estudo verificou-se que para o AVC isquémico existe maior número de fatores de risco modificáveis com impacto positivo. Os antecedentes familiares de AVC e EAM, a HTA, a história de tabagismo e doenças cardíacas potencialmente embólicas (FA e outras CPE) foram os fatores que revelaram maior influência na probabilidade de ter AVC, AVC do tipo isquémico ou AVC do tipo hemorrágico, assim como a dislipidémia em simultâneo com a FA. Esta associação demonstra a importância da presença de dois fatores que podem causar AVC por diferentes mecanismos etiológicos: embolia ou aterosclerose. O fator de risco não

modificável com maior impacto na probabilidade de ter AVC (independentemente do tipo) são os antecedentes familiares de 1º grau de AVC. O factor de risco modificável com maior impacto na probabilidade de ter AVC (independentemente do tipo) é a HTA. De ter AVC isquémico ou hemorrágico é a CPE.

6.2 – Regressão multinomial

Com nova codificação da variável indicação de forma a ficar com três categorias sem ordem implícita (indicação multin) (tabela 46), separaram-se os indivíduos com diferentes tipos de AVC e os sem diagnóstico de AVC imagiológico.

Tabela 46 – Descrição da transformação da variável Indicação.

Variável inicial	Código	Medida	Novo código variável Multinomial	Medida nova (medida antiga correspondente)
Indicação	indicação	0 = sem AVC diagnosticado.; 1 = AVC isquémico sem hemisfério definido; 2 = AVC isquémico do hemisfério direito; 3 = AVC isquémico do hemisfério esquerdo; 4 = AVC lacunar; 5 = AVC hemorrágico sem hemisfério definido; 6 = AVC hemorrágico do hemisfério direito; 7 = AVC hemorrágico do hemisfério esquerdo; 8 = AIT; 9 = AVC isquémico vertebro.basilar; 10 = outras; 11 = <i>follow up</i> de <i>stent</i> ou endarteretomia; 12 = trombose venosa	indicação multin	0 = sem AVC diagnosticado (0, 10, 11) 1 = AVC isquémico (1, 2, 3, 4, 8, 9, 12) 2 = AVC hemorrágico (5, 6, 7)

Modelo selecionado

Para conseguir antever ou saber a probabilidade que um indivíduo com determinado fator de risco tem de ter AVC ou a probabilidade de ter um tipo específico de AVC

(isquémico ou hemorrágico), aplicou-se o modelo multinomial (modelos *logit* e *probit*) em 4842 observações:

$$\text{Pr (indicação multin)} = K(\beta_0 + \delta_1 \text{sexo} + \beta_1 \text{idade} + \delta_2 \text{antpavc} + \delta_3 \text{antpeam} + \delta_4 \text{infgenavc} + \delta_5 \text{infgeneam} + \delta_6 \text{HTA} + \delta_7 \text{DM} + \delta_8 \text{dislp} + \delta_9 \text{fumador} + \delta_{10} \text{FA} + \delta_{11} \text{CPE} + \varepsilon_i)$$

Assim, como nas regressões *logit* e *probit* a variável independente raça não foi incluída. Foram estimados os modelos multinomial *logit* e multinomial *probit*, onde no modelo *logit* a função K é a função logística e no modelo *probit* a função K é a função cumulativa da normal, sendo seleccionado o modelo mais robusto (tabela 47).

Tabela 47 - Regressão multinomial *logit* e *probit* para variável dependente indicação multinomial (n°4842).

Variáveis independentes	Logit			Probit		
	Categoria 0 - sem AVC	Categoria 1 - AVCI	Categoria 2 - AVCH	Categoria 0 - sem AVC	Categoria 1 - AVCI	Categoria 2 - AVCH
Percentagens dos efeitos marginais						
sexo	1.4%	0.9%	-2.3%***	1.3%	1%	-2.3%***
idade	-0.5%***	0.5%***	0%	-0.5%***	0.5%***	0%
antpavc	-5%**	5.2%**	-0.2%	-4.4%**	4.7%**	-0.3%
antpeam	11.5%***	-10%***	-1.5%	11%***	-9.6%***	-1.4%
infgenavc	-30.5%***	31%***	-0.5%	-29.6%***	30.1%***	-0.5%
infgeneam	-23.7%***	23.8%***	-0.2%	-22.6%***	22.8%***	-0.2%
HTA	-16.7%***	14.3%***	2.4%***	-17%***	14%***	2.4%***
DM	-0.7%	1.4%	-0.7%	-0.6%	1.4%	-0.8%
dislp	3.3%*	-1.9%	-1.4%**	3.2%*	-1.8%	-1.4%**
fumador	-14.7%***	16%***	-1.3%**	-14%***	15.5%***	-1.5%**
FA	-10.6%***	11%***	-0.8%	-10.4%***	11.3%***	-0.9%
CPE	-28.4%***	27%***	1.4%	-27.6%***	26.3%***	1.3%
Log pseudolikelihood		-3727.0499			-3730.8861	
Wald ch2		504.02			539.64	
Prob >chi2		0.0000			0.0000	
Pseudo R2		0.0867				

Nº obs	4842		
p-value:	*0.1;	**0.05;	***0.01

Pela observação da tabela 47 verifica-se que ambos os modelos possuem poder explicativo, mas através do valor da função verosimilhança, constata-se que é o modelo com função de ligação *logit* o que possui maior poder explicativo da variável dependente. Para este modelo o teste de aderência global é estatisticamente significativo, rejeitando-se a H_0 : *Todos os parâmetros do modelo são nulos*.

Quanto aos efeitos marginais, convertendo em percentagens, verificam-se:

- Quando um indivíduo é do sexo feminino tem menor probabilidade de ter AVC hemorrágico em 2.3%.
- Ao variar a idade em um ano diminui a probabilidade de não ter AVC em 0.5% e aumenta a de ter AVC isquêmico em 0.5%.
- Um indivíduo que tenha antecedentes pessoais de AVC tem menos 5% de probabilidade de não ter AVC e aumenta 5.2% a probabilidade de ter AVC isquêmico.
- Um indivíduo que tenha antecedentes pessoais de EAM tem mais 11.5% de probabilidade de não ter AVC e menos 10% de probabilidade ter AVC isquêmico, não tendo significância estatística na probabilidade de ter AVC hemorrágico.
- Um indivíduo com antecedentes familiares de AVC tem menos 30.5% de probabilidade de não ter AVC e mais 31% de probabilidade ter AVC isquêmico, não tendo significância estatística na probabilidade de ter AVC hemorrágico.
- Um indivíduo com antecedentes familiares de EAM tem menos 23.7% de probabilidade de não ter AVC e mais 23.8% de ter AVC isquêmico. Não tendo significância estatística na probabilidade de ter AVC hemorrágico.
- Um indivíduo com HTA tem menos 16.7% de probabilidade de não ter AVC, mais 14.2% de ter AVC isquêmico e mais 2.4% de probabilidade de ter AVC hemorrágico.

- Um indivíduo com dislipidemia tem mais 3.3% de probabilidade de não ter AVC e menos 1.4% de probabilidade de ter AVC hemorrágico.
- Um indivíduo fumador tem menos 14.7% de probabilidade de não ter AVC, mais 16% de ter AVC isquémico e menos 1.3% de ter AVC hemorrágico.
- Um indivíduo com FA tem menos 10.6% de probabilidade de não ter AVC e mais 11% de ter AVC isquémico.
- Um indivíduo com outra CPE tem menos 28.4% de probabilidade de não ter AVC e mais 27% de ter AVC isquémico.

Discussão

Com a regressão multinomial verifica-se que o facto de um indivíduo ser do sexo masculino tem mais probabilidade de ter AVC hemorrágico, o que está de acordo com os resultados obtidos nas regressões logística com funções de ligação *logit* e *probit*. Recorde-se que este resultado está de acordo com o obtido por Wraige *et al* (2003). O avançar da idade aumenta em 0.5% a probabilidade de ter AVC, particularmente AVC isquémico. Um indivíduo que tenha antecedentes pessoais e familiares de AVC e antecedentes familiares de EAM tem maior probabilidade de ter AVC isquémico.

Como já foi referido em análises anteriores, o fator de risco não modificável com maior impacto são os antecedentes familiares de AVC, nesta análise é o fator que quando presente mais aumenta a probabilidade do indivíduo ter AVC isquémico. Segundo Achutti *et al* (2003) a história familiar é um fator de risco vascular importante, pois define a herança genética de uma patologia e de outros fatores de risco vasculares. Além de referirem que os AVC isquémicos representam cerca de 80% dos AVC, Anderson *et al* (1994), Bogousslavsky *et al* (1993) e Hankey (2002), referem que os fatores não modificáveis referidos todos contribuem mais para a doença aterosclerótica (Ferro *et al*, 2000) e conseqüentemente mais para o AVC do tipo isquémico e não hemorrágico.

Neste estudo o impacto positivo surge em igual número, de forma proporcional, para os fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Dos fatores de risco modificáveis, salienta-se a HTA e o tabagismo, que quando presentes individualmente são os fatores que mais aumentam a probabilidade de ter AVC isquémico. A HTA também aumenta a probabilidade de ter AVC hemorrágico. Relembrando a literatura: a HTA é o principal fator de risco vascular modificável para o AVC (Wilkinson *et al*, 2003; Wraige *et al*, 2003) e segundo Feigin *et al* (1998) e Gan *et al* (2011) as alterações provocadas pelo consumo de cigarros contribuem para o desenvolvimento de doenças cérebro e cardiovasculares.

Ao contrário do descrito na literatura (Thomas *et al*, 2011), a dislipidemia não apresenta impacto sobre a probabilidade de ter AVC. Wraige *et al* (2003), afirma que “valores altos de colesterol total aumentam o risco de AVC isquémico e os valores muito baixos (<160mg/dl) aumentam o risco de AVC hemorrágico”. Poderá decifrar a contrariedade o facto de ser uma alteração facilmente diagnosticada em análise ao sangue de rotina e os indivíduos estarem medicados (prevenção primária) ou então a percentagem de indivíduos com o conhecimento de ter dislipidemia, ser inferior ao esperado.

Outro resultado não esperado foi a inexistência de significância estatística do impacto da DM sobre o AVC isquémico. Apesar de Achutti *et al* (2003) e Wraige *et al* (2003) referirem que a prevalência da DM é menor que a HTA, relativamente ao AVC. Referem também que a DM aumenta o risco, independentemente de outros fatores de risco vasculares estarem associados ou não. Contudo, neste estudo a percentagem de indivíduos que referem DM é baixa provavelmente devido ao desconhecimento de ter DM, pois muitos indivíduos têm DM tipo 2, que é a mais frequente (90 a 95%) e difícil de detetar, com poucos sintomas ou até mesmo assintomática. Afirmam Castro e Batlouni (1999) e Reckless (2001) que a DM tipo 2 surge mais nos idosos, podendo dar origem a poucos sintomas e poucos terem conhecimento.

No que respeita à FA e outras cardiopatias potencialmente embolígenas, foram os fatores de risco modificáveis que revelaram que quando presentes aumentam a probabilidade do indivíduo ter AVC isquémico, o que está em harmonia com a literatura, onde Ferro, 1996; Barnett, 1998 e Castro e Batlouni, 1999 referem que cerca

de 15 a 20% dos AVC isquêmicos são de origem cardioembólica. Segundo Feigin *et al* (1998) é perceptível a importância das doenças cardíacas, como hipertrofia ventricular esquerda, EAM, angina de peito, doença valvular aórtica e/ou mitral, insuficiência cardíaca congestiva e FA ou flutter, que estão associadas significativamente ao risco de AVC isquêmico.

Em suma, verificou-se que um indivíduo com mais idade ou com antecedentes pessoais de AVC, ou com antecedentes familiares de EAM ou de AVC, ou com HTA, ou fumador, ou com FA ou CE, tem menor probabilidade de não ter AVC.

A probabilidade de ter AVC isquêmico é maior se um indivíduo tiver mais idade, ou antecedentes pessoais AVC, ou antecedentes familiares de EAM ou AVC, ou HTA, ou história de tabagismo, ou com FA ou CPE. Assim, salienta-se os antecedentes familiares de AVC como fator de risco que quando presente mais contribui para aumentar a probabilidade de ter AVC ou AVC isquêmico.

A probabilidade de ter AVC hemorrágico é maior se um indivíduo for do sexo masculino, ou tiver HTA. O fator com maior impacto é a HTA.

6.3 - Análise de sobrevivência

No âmbito da análise de sobrevivência foram utilizadas as variáveis dicotômicas relativas aos fatores de risco vasculares e presença ou não de AVC, de AVC isquêmico e AVC hemorrágico (ver tabela 31 capítulo V).

A análise de sobrevivência numa primeira fase é efetuada tendo como variável tempo (variável dependente), a idade do indivíduo (em anos) quando faleceu e numa segunda fase tendo como variável tempo (variável dependente) a diferença de tempo (em dias) entre o evento (AVC) e o óbito. Em ambos os casos a análise abrange uma diversidade de técnicas: modelos não paramétricos, semi-paramétricos e modelos paramétricos. O modelo não paramétrico é realizado com recurso a estimadores não paramétricos como

o estimador Kaplan-Meier e Nelson-Aalen, onde não se considera a inclusão de variáveis explicativas, sendo esta técnica utilizada no presente estudo para fins de comparação de curvas de sobrevivência e/ou óbito e *hazard rate* entre diversos grupos, nomeadamente dos indivíduos com determinados fatores de risco ou não (apêndice 6 em CD). Foi ainda utilizado teste estatístico de Log-Rank, para comparação entre curvas, onde é testada a H_0 : *não há diferenças entre as curvas* (isto é, a probabilidade do evento/óbito ocorrer em qualquer idade ou tempo é a mesma para cada população) dos indivíduos com e sem determinado fator de risco. As curvas são estratificadas por subgrupos e comparadas pela estatística de Log-Rank.

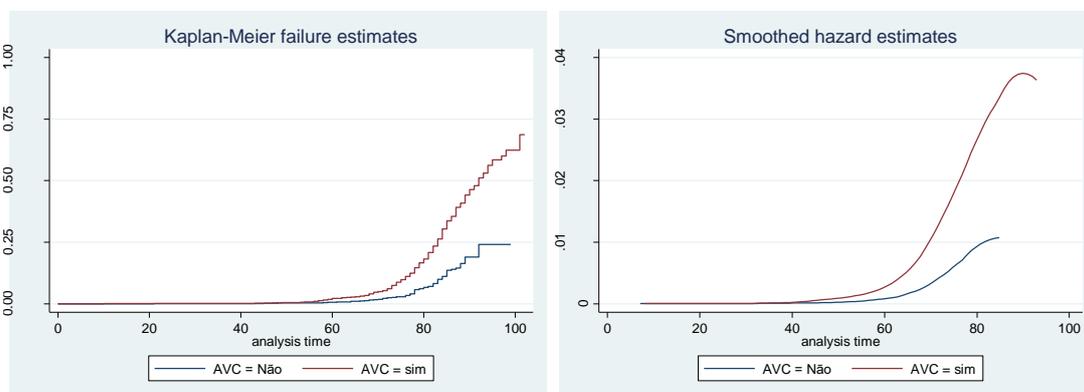
6.3.1 – Variável idade de óbito

Modelo não paramétrico

Para o grupo de indivíduos com e sem AVC obtiveram-se 4866 observações com 711 óbitos, dos quais 612 tem AVC e 99 não tem AVC. Para um nível de significância de 95% através do teste de Log-Rank, verificou-se significância estatística com a variável explicativa AVC, AVC isquémico, AVC hemorrágico e com fatores de risco modificáveis: DM, tabagismo, FA e CPE. Relativamente aos fatores de risco não modificáveis não se verificaram significâncias estatísticas (apêndice 6 em CD).

Seguidamente são apresentados os gráficos para o grupo com e sem AVC e respetiva análise gráfica destas associações através da função ajustada de risco de morte - *smoothed hazard estimates* (figura nº30B) e mais pormenorizadamente pela função de risco de morte instantânea por idade - Kaplan-Meier *failure estimates* (figura nº30A).

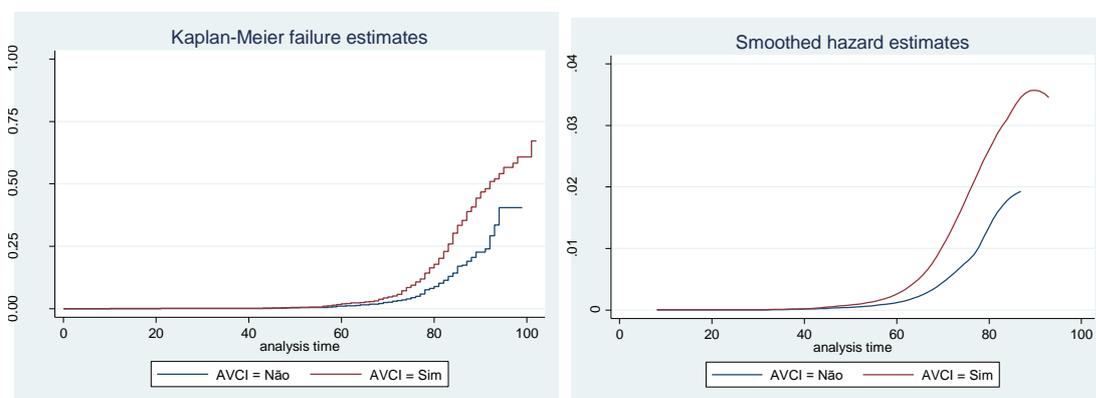
Figuras 30A e B - Gráficos da função do risco de óbito instantâneo e risco ajustado em indivíduos com e sem AVC (variável dependente - idade de óbito).



p-value Log-Rank = 0.0000

Na figura 30A com a representação gráfica da função do risco de morte instantânea (Kaplan-Meier), em determinada idade e na figura 30B com a função ajustada (*smoothed*) para o risco de óbito em determinada idade, é possível verificar que é o grupo com AVC o que apresenta maior risco de morte instantânea. Até cerca dos 50, 60 anos o risco de óbito é muito pequeno em indivíduos com e sem AVC, mas a partir dos 60 anos aumenta acentuando-se progressivamente a diferença entre os dois grupos, de forma mais significativa a partir dos 70 anos até cerca dos 100 anos, principalmente para os indivíduos com AVC.

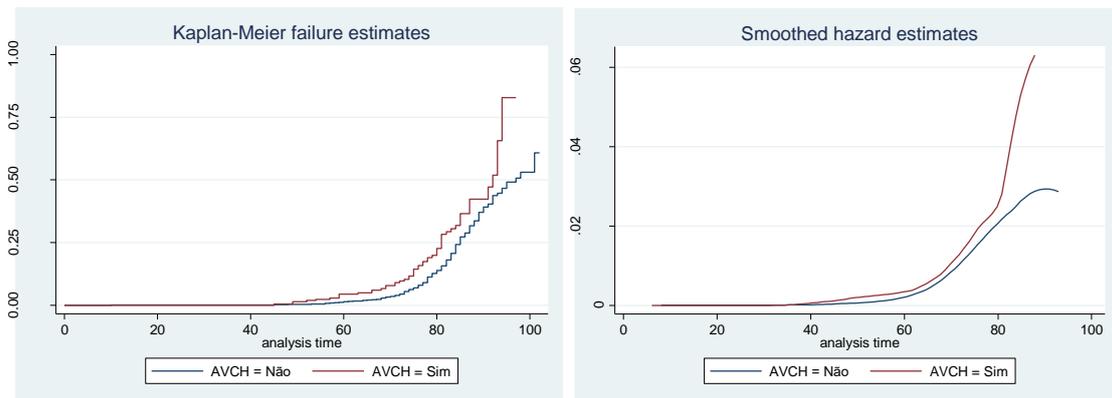
Figura 31A e B - Gráficos da função do risco de óbito instantâneo e risco ajustado em indivíduos com e sem AVC isquêmico (variável dependente - idade de óbito).



p-value Log-Rank = 0.0000

Os resultados obtidos para os indivíduos com e sem AVC isquêmico foram sobreponíveis (figura 31A e B).

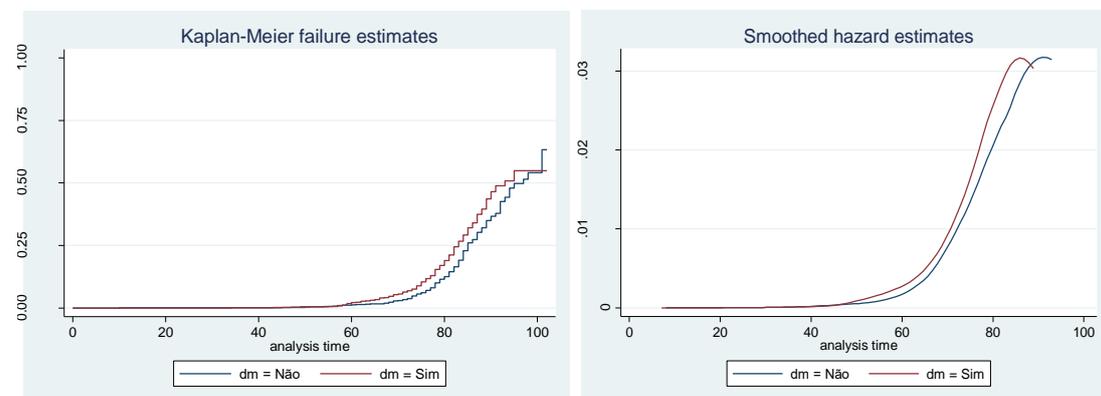
Figura 32A e B - Gráficos da função do risco de óbito instantâneo e do risco ajustado em indivíduos com e sem AVC hemorrágico (variável dependente - idade de óbito).



p-value Log-Rank = 0.0004

Para o AVC hemorrágico os resultados indicam que até cerca dos 50 anos o risco de morte é praticamente nulo, passando a ser crescente de forma gradual para ambos os grupos. No geral, os indivíduos com AVC hemorrágico apresentam sempre maior risco de óbito (figura 32A e B).

Figura 33A e B - Gráficos da função do risco de óbito instantâneo e do risco ajustado em indivíduos com e sem DM (variável dependente - idade de óbito).

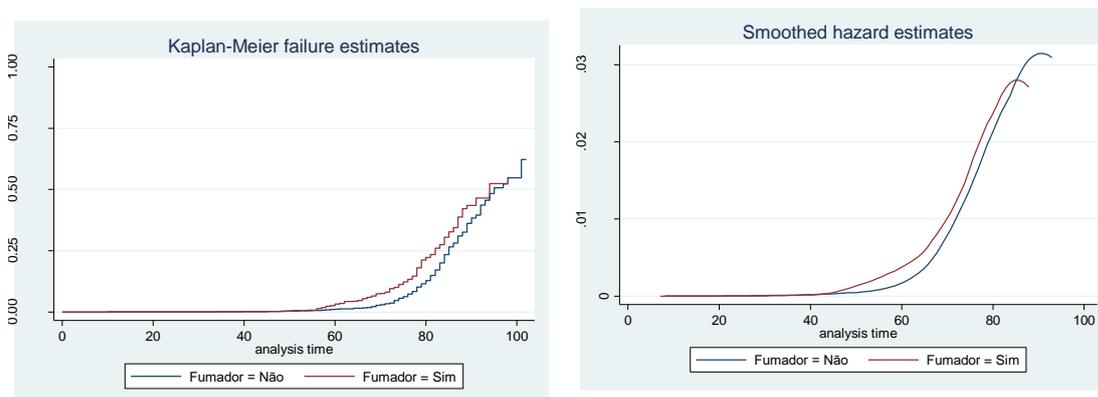


p-value Log-Rank = 0.0000

A figura 33A e B apresenta a função do risco de óbito instantâneo e do risco ajustado em indivíduos com e sem DM.

Verifica-se que até aos 50 anos o risco de morte é praticamente nulo, passando a ser crescente de forma gradual entre os 55 e os 100 anos para ambos os grupos. Os indivíduos com DM apresentam sempre maior risco de óbito, que os indivíduos sem DM (figura 33A e B).

Figura 34A e B - Gráficos da função do risco de óbito instantâneo e do risco ajustado em indivíduos fumadores e não fumadores (variável dependente - idade de óbito).

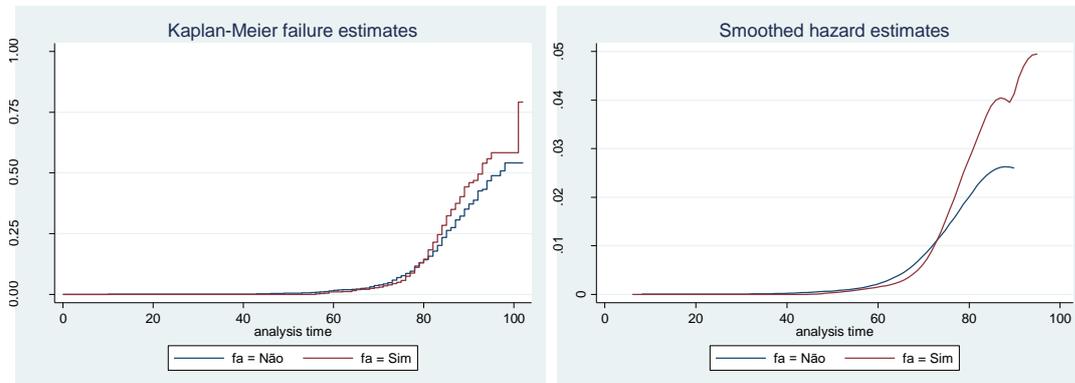


p-value Log-Rank = 0.0000

Na figura 34A e B observa-se que até cerca dos 50 anos o risco de morte é praticamente nulo, passando a ser crescente de forma gradual a partir dos 50 anos, para ambos os grupos. O risco de morte é superior nos indivíduos fumadores ou ex-fumadores.

Até cerca dos 55 anos o risco de morte é praticamente nulo, para indivíduos com e sem FA. Após os 60 anos o risco de morte é sempre crescente de forma gradual com a idade para ambos os grupos (figura 35A e B).

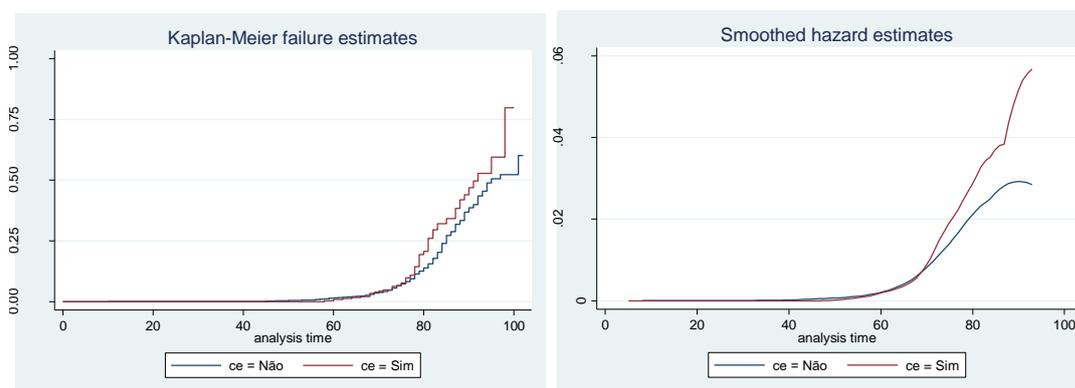
Figura 35A e B - Gráficos da função do risco de óbito instantâneo e do risco ajustado em indivíduos com e sem FA (variável dependente - idade de óbito).



p-value Log-Rank = 0.0282

Os indivíduos sem FA apresentam um risco de morte superior até cerca dos 80 anos, a partir desta idade são indivíduos com FA que apresentam maior risco de morte (figura 35A e B).

Figura 36A e B - Gráficos da função do risco de óbito instantâneo e do risco ajustado em indivíduos com e sem CPE (variável dependente - idade de óbito).



p-value Log-Rank = 0.0132

Até cerca dos 60 anos o risco de morte é praticamente nulo em indivíduos com e sem CPE. Posteriormente o risco de morte vai crescendo de forma gradual com a idade para ambos os grupos. Até aos 80 anos o risco de morte é semelhante para os dois grupos, a partir desta idade são indivíduos com CPE que apresentam maior risco de morte (figura 36A e B).

Modelos semi-paramétrico e paramétrico

O modelo semi-paramétrico de análise de sobrevivência, utilizado neste estudo foi o modelo de riscos proporcionais de Cox e para verificar os cumprimentos dos requisitos estatísticos de proporcionalidade foi utilizada uma reestimação manual do modelo, confirmada posteriormente pelo *link test*, o *phtest*, testando a proporcionalidade do modelo, para um nível de confiança de 95%. Onde quando não são significativos (*p-value* > 0,05), não se rejeita a proporcionalidade, supondo-se que não há violação da suposição proporcional.

Aplicaram-se também os critérios de informação AIC e BIC, para verificar o ajustamento do modelo aos dados em análise. Onde quanto menor for o valor do AIC e BIC melhor é o ajuste do modelo. E o coeficiente C de Harrell para verificar o poder discriminativo do risco, onde o poder discriminativo é aceitável quando $C > 0.7$.

Os modelos paramétricos testados foram o exponencial, *Weibull*, Gompertz, Log normal, *Log logistic* e *gamma*. Com a finalidade de escolher o modelo paramétrico que melhor se ajusta aos dados aplicou-se o teste de modelos encaixados e os critérios de informação. Os critérios de informação já referidos anteriormente utilizam o AIC e BIC permitindo comparar diferentes modelos com diferentes números de parâmetros. Quanto menor for o valor do AIC e BIC melhor é o ajuste do modelo. O teste de modelos encaixados onde a H_0 do teste de modelos encaixado é $H_0: o modelo é adequado$ e a $H_1: o modelo não é adequado$. Esta estatística tem distribuição qui-quadrado e o modelo proposto não é adequado quando se rejeita a H_0 , isto é, quando o *p-value* for inferior ao nível de significância estabelecido, que neste caso é de 5%. Não sendo o modelo

Gompertz um modelo encaixado do modelo *gamma* generalizado, não pode ser utilizado para este modelo.

Neste estudo, o modelo semi-paramétrico foi aplicado a duas regressões de indivíduos com e sem AVC: uma com o AVC como variável independente e a outra com os tipos de AVC (isquêmico e hemorrágico) como variáveis independentes.

Na tabela 48 é possível observar que para ambas regressões os resultados do *link test* apresentam a estatística do coeficiente (hatsq) não significativa, não revelando boa qualidade do modelo. No *phtest* para a maioria dos fatores de risco (exceptuando Fumador), o *p-value* não é significativo e na avaliação global do modelo existe significância estatística, logo rejeita-se a H_0 , isto é o modelo viola a suposição proporcional. Contudo, salienta-se que a violação deste pressuposto não constitui um problema grave, indica que os coeficientes estimados para cada variável são um tipo de efeito médio ao longo do tempo observado nos dados. Segundo o coeficiente C de Harrell o modelo apresenta uma baixa capacidade preditiva e no método dos critérios de informação os valores do AIC e BIC são muitos elevados, o que revela menor ajuste do modelo aos dados (apêndice 6 em CD). Assim, o modelo de regressão semi-paramétrico não se considera um modelo com bom ajuste para as duas regressões testadas.

Tabela 48 - Resultados dos testes ao modelo semi parametrico de Cox em indivíduos com e sem AVC nas regressões com AVC e com AVCI e AVCH como variáveis independentes (variável dependente - idade de óbito).

Testes	Regressão com AVC indep	Regressão com AVCI e AVCH indep
<i>Link test (hatsq)</i>	<i>p-value</i> = 0.857	<i>p-value</i> = 0.857
<i>Phtest</i>	<i>p-value</i> = 0.0160	<i>p-value</i> = 0.0117
C de Harrell	C=0.6462	C=0.6475
Critérios de informação	AIC=10314.05	AIC=10314
	BIC=10391.64	BIC=10398.06

Dos modelos paramétricos estimados para as duas regressões, verificou-se que todos possuem o teste de Wald estatisticamente significativo (exponencial, *Weibull*, Gompertz, log normal, *log logistic* e *gamma*), sendo o modelo Gompertz o modelo escolhido pelos métodos de ajuste para as duas regressões em análise (apêndice 6 em CD). No método dos modelos encaixados os modelos que apresentam valor diferente de zero são o *Weibull* e o *log logistic*. Contudo, no método dos critérios de informação é o modelo Gompertz o que apresenta os menores valores dos critérios de informação AIC e BIC. Tendo em conta que o modelo Gompertz não pode ser testado no método dos modelos encaixados e que o *Weibull* e o *log logistic* têm valores AIC e BIC muito próximos para as duas distribuições, mas superiores aos do modelo Gompertz, este é o que melhor se ajusta aos dados. Assim, o modelo paramétrico Gompertz é o modelo mais adequado para explicar a influência das variáveis explicativas na variação da idade de óbito no grupo de indivíduos com e sem AVC para as duas regressões em análise (apêndice 6 em CD).

A tabela 49 apresenta os efeitos parciais no tempo mediano de óbito para variações unitárias nas variáveis independentes. Observando, para um nível de significância de 1%, nas duas regressões do grupo de indivíduos com e sem AVC, os resultados são muito semelhantes. Verifica-se significância estatística do AVC, AVCI, AVCH, DM e fumador e para um nível de confiança de 5% significância na FA.

Tabela 49 – Efeitos parciais (*median time*) dos modelos paramétricos mais adequados em indivíduos com e sem AVC (variável dependente - idade de óbito).

Variáveis independentes	Com e sem AVC	Com e sem AVC
	AVC indep	AVCI e AVCH indep
	<i>Mod paramétrico -</i>	<i>Mod paramétrico -</i>
	<i>Gompertz - Estimação lnT</i>	<i>Gompertz - Estimação lnT</i>
sexo 0 - masculino 1 - feminino	0.647	0.585
Antpavc	0.274	0.240
Antpeam	-1.620	-1.615
Infgenavc	0.465	0.412

Infgeneam	-1.350	-1.422
HTA	1.220	1.256
DM	-3.187***	-3.213***
Dislp	0.786	0.711
fumador	-2.877***	-3.036***
FA	-1.618**	-1.697**
CPE	-0.901	-1.025
AVC	-8.845***	-
AVCI	-	-8.445***
AVCH	-	-11.221***
Log pseudolikelihood	-678.32659	-676.91851
Wald ch2	164.08	166.89
Prob >chi2	0.0000	0.0000
Nº obs		4749
p-value:	*0.1; **0.05; ***0.01	

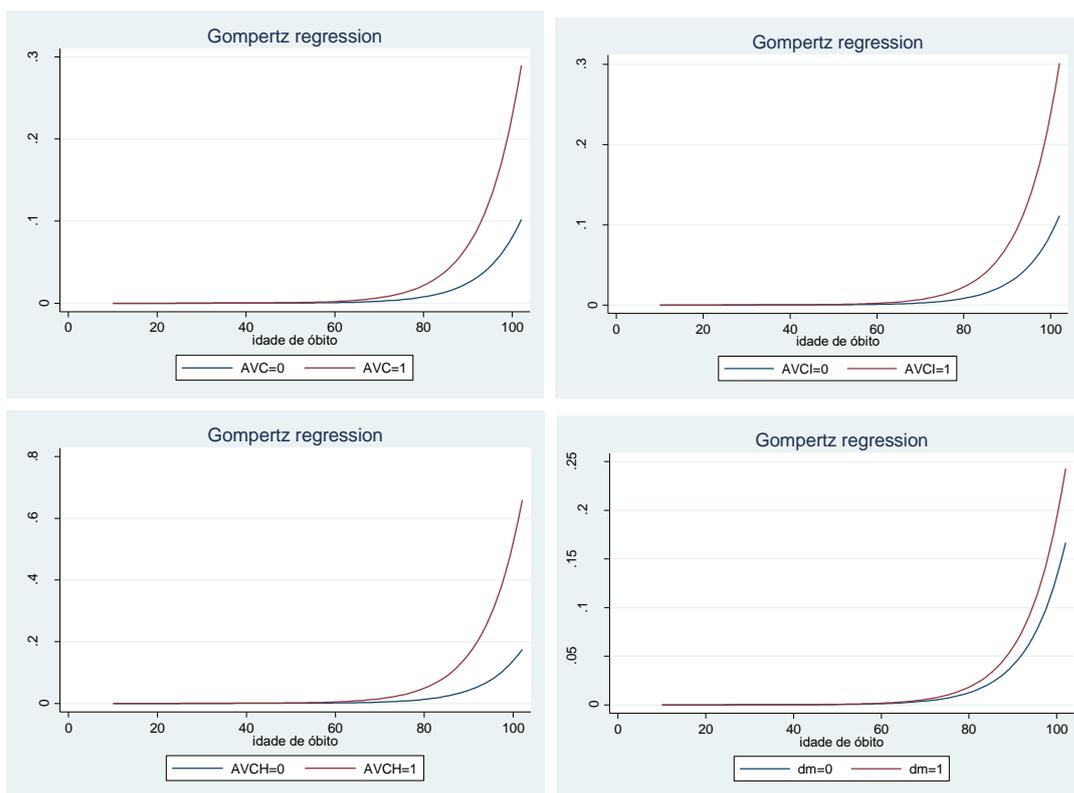
Assim, para o grupo de indivíduos com e sem AVC pelo modelo paramétrico de regressão de Gompertz:

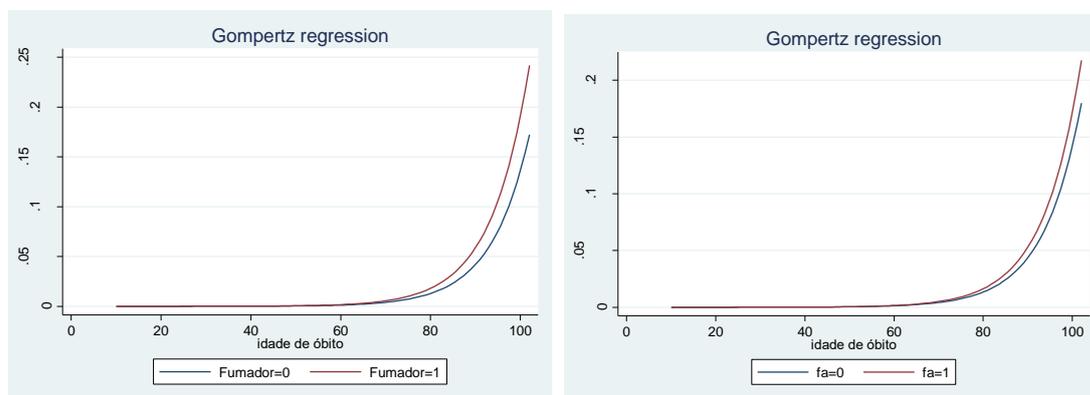
- ter DM diminui a idade de óbito em 3.2 anos, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ser fumador ou ex fumador diminui a idade de óbito em cerca de 3 anos, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ter FA diminui a idade de óbito em 1.7 anos, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ter AVC ou AVC isquémico diminui a idade de óbito em 8.9 anos, mantendo todas as outras variáveis constantes;
- ter AVC hemorrágico diminui a idade de óbito em 11.2 anos, mantendo todas as outras variáveis constantes;

O fator com maior impacto na diminuição da idade de óbito é o ter AVC, principalmente AVC do tipo hemorrágico.

A curva de Gompertz representa um modelo matemático relativo a séries temporais, onde o crescimento é menor no começo e no fim do período temporal. Na figura 37 é possível observar as curvas de Gompertz relativas aos resultados significativos obtidos na tabela anterior, onde os gráficos se referem às curvas da *hazard function*.

Figura 37 – Gráficos *hazard function* do modelo Gompertz para os fatores de risco com significância estatística.





Confirma-se graficamente que os fatores com maior impacto na diminuição da idade de óbito, isto é, os que influenciam a probabilidade de morte em idades mais jovens, são a DM, ser ou já ter sido fumador, a FA e principalmente ter AVC do tipo hemorrágico.

Discussão

Apesar de se encontrar muitas referências bibliográficas acerca do tema da mortalidade do AVC, não se encontrou um trabalho com a idade de óbito como variável dependente. Contudo, a discussão dos resultados é realizada com referência a autores que realizaram trabalhos acerca da mortalidade do AVC através de outras técnicas estatísticas (taxas de mortalidade) ou com análise de sobrevivência onde a variável dependente é o tempo de sobrevivência entre o evento e óbito.

Nas análises univariada verificam-se diferenças estatisticamente significâncias nas curvas de risco de morte (instantânea) dos indivíduos com AVC, AVCI, AVCH, DM, tabagismo e FA onde no geral, os mais jovens até cerca dos 40, 50 anos apresentam registo morte insignificante. Posteriormente a probabilidade de morte é sempre crescente independentemente de terem ou não AVC, AVCI, AVCH ou de existirem ou não fatores de risco. Mas, comparando os grupos com e sem variável independente, os indivíduos com AVC, AVCI, AVCH, DM ou tabagismo apresentam maior risco de morte instantâneo em idades mais avançadas, principalmente a partir dos 60 anos. O que

se encontra de acordo com a bibliografia consultada. No caso dos indivíduos com FA o risco de morte até aos 80 anos é ligeiramente inferior ao grupo que não têm FA. O que se pode explicar pelo facto da FA ser uma patologia muitas vezes sintomática e por isso detetada precocemente e devidamente medicada e controlada, diminuindo o risco de morte em idades mais jovens, onde os indivíduos não têm outras complicações clínicas. A partir dos 80 anos são os indivíduos com FA que têm maior risco de óbito.

Os fatores de risco que revelaram significâncias estatísticas na análise univariada são semelhantes aos que revelam significância na análise multivariada. Contudo, esta última análise não compreende o efeito que os fatores de risco têm na probabilidade de ter AVC, por ser apenas o efeito parcial, mantendo constante o facto da pessoa ter AVC ou não. A influência da DM e tabagismo (fumador) é igualmente no sentido de diminuir a idade de óbito, quando presentes, sendo o fator de risco com maior impacto na probabilidade de falecer (no momento) em determinada idade, ter diabetes.

A DM por si só é considerada um dos problemas de saúde pública de maior importância a nível mundial, pela elevada prevalência, morbidade e mortalidade (Sousa, 2000), prevendo-se um agravamento na próxima década relacionado com o envelhecimento da população e com as alterações progressivas no estilo de vida. A Organização Mundial de Saúde estima que a diabetes possa vir a ser responsável pela primeira regressão na esperança média de vida dos últimos 200 anos.

Contudo, nas diferentes regressões foram as variáveis AVC, AVCI e AVCH, as que revelaram maior impacto na diminuição da idade de óbito, principalmente o AVCH (cerca de menos 9 anos para o AVC em geral e cerca de 11 anos para o AVC hemorrágico). A seguir à doença cardiovascular e ao cancro, as doenças cerebrovasculares são a primeira causa de morte em Portugal. Na Europa as taxas de mortalidade anual variam entre 63,5 e 273,4/100.000, chegando o número de óbitos a ser cerca de 4 a 5 vezes inferior ao observado em Portugal (EUSI, 2003; Filho *et al*, 2000; Sousa, 2000). Também segundo Zétola *et al* (2001) a incidência AVC em especial nas camadas mais jovens tem vindo a aumentar ao longo dos anos. O grupo em estudo tem na grande maioria AVCs do tipo isquémico, que é o tipo de AVC mais frequente. De acordo com, Anderson *et al* (1994), Bogousslavsky *et al* (1993), Dcosta

(1992), Easton (1998) e Hankey (2002), os AVC isquêmicos representam 80% das doenças vasculares cerebrais, sendo uma das primeiras causa de mortalidade e morbidade nos países ocidentais. O AVC hemorrágico embora seja menos frequente é mais fatal.

Conclui-se que os indivíduos têm maior probabilidade de morte mais jovens se tiverem AVC de qualquer tipo ou fatores de risco como tabagismo ou história de tabagismo ou DM.

Apesar da análise de sobrevivência traduzir principalmente o impacto dos fatores de risco individualmente, Filho *et al* (2000) e Sousa (2000), afirmam que apesar dos fatores de risco vasculares serem independentes entre si, podem influenciar-se mutuamente, diminuindo a força de associação causal por confusão ou por interagirem.

6.3.2 – Variável tempo entre evento e óbito

Na análise de sobrevivência do tempo entre evento e óbito foram utilizadas as variáveis dicotômicas relativas aos fatores de risco vasculares, empregadas na análise anterior em indivíduos com AVC de qualquer tipo. As técnicas estatísticas utilizadas também são as mesmas, sendo nesta análise a variável tempo (variável dependente) a diferença de tempo, em dias, entre o evento (AVC) até ao óbito.

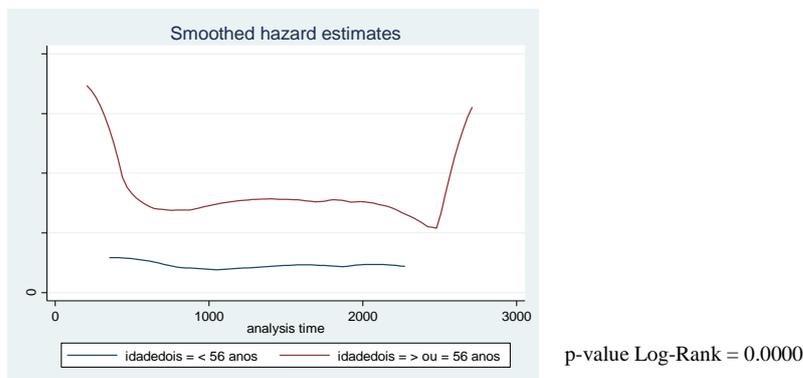
Modelo não paramétrico

No grupo de indivíduos com AVC das 2686 observações pertencentes ao grupo temos 596 óbitos. Para um nível de significância de 95% através do teste de Log-Rank verificou-se significância estatística com os fatores de risco não modificáveis idade e antecedentes familiares de AVC e EAM e com os fatores de risco modificáveis DM, displ, fumador e FA.

Segue-se a representação e análise gráfica destas associações através da função ajustada de risco de morte - *smoothed hazard estimates*.

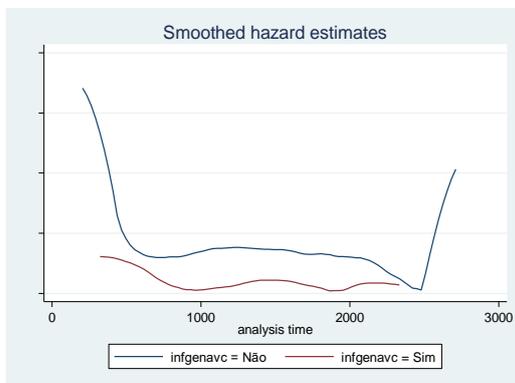
No fator de risco idade, para facilitar a análise utilizou-se a variável 56anos ou idadedois, que agrupa os indivíduos em dois grupos (idade <56anos e idade >= 56 anos).

Figura 38 – Gráfico da função ajustada de risco de morte no grupo com idade inferior ou igual a 56 anos e no grupo com idade superior a 56 anos (variável dependente - tempo entre o AVC e o óbito).

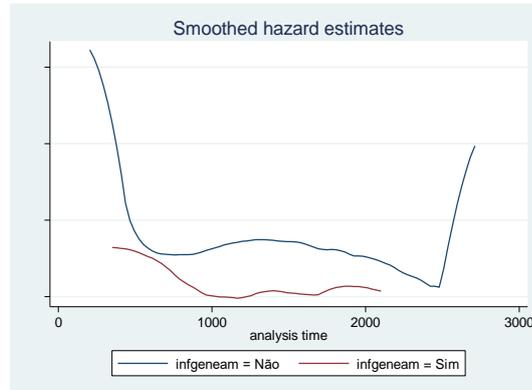


Na figura 38 verifica-se que o risco de morte é sempre superior em indivíduos com idade superior ou igual a 56 anos. Para o grupo de indivíduos com idade inferior a 56 anos o risco de morte é inferior, não se observando variações significativas ao longo do tempo. Ao contrário, no grupo de indivíduos com idade superior ou igual a 56 anos, uma fase inicial (primeiros meses após AVC) verifica-se que o risco de morte é elevado no primeiro ano após o AVC, diminuindo progressivamente e de forma acentuada no segundo ano após o AVC, posteriormente mantém-se estável até cerca dos seis anos e meio após AVC, período em que sofre um ligeiro decréscimo, voltando a aumentar de forma mais impetuosa por volta dos sete, oito anos após o AVC.

Figuras 39 e 40 – Gráficos da função ajustada de risco de morte nos grupos de indivíduos com e sem antecedentes familiares de AVC e EAM (variável dependente - tempo entre o AVC e o óbito).



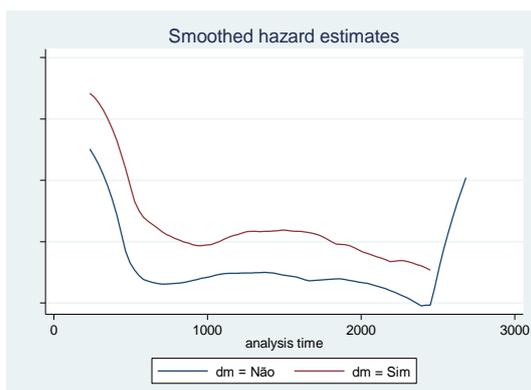
p- value Log-Rank= 0.0000



p- value Log-Rank= 0.0042

Nas figuras 39 e 40 verifica-se que o risco de morte é sempre superior em indivíduos sem antecedentes familiares de AVC ou EAM. Os indivíduos com antecedentes tem maior risco de morte nos primeiros dois anos após o AVC, após o risco diminui, não sofrendo mais variações significativas ao longo do tempo. Ao contrário, sem antecedentes, uma fase inicial (primeiros meses após AVC) verifica-se que o risco de morte começa por ser elevado no primeiro ano, diminuindo progressivamente no até ao segundo ano após o AVC, posteriormente mantém-se estável até cerca dos seis anos após AVC, período em que sofre um ligeiro decréscimo, voltando a aumentar de forma mais impetuosa por volta dos sete anos após o AVC.

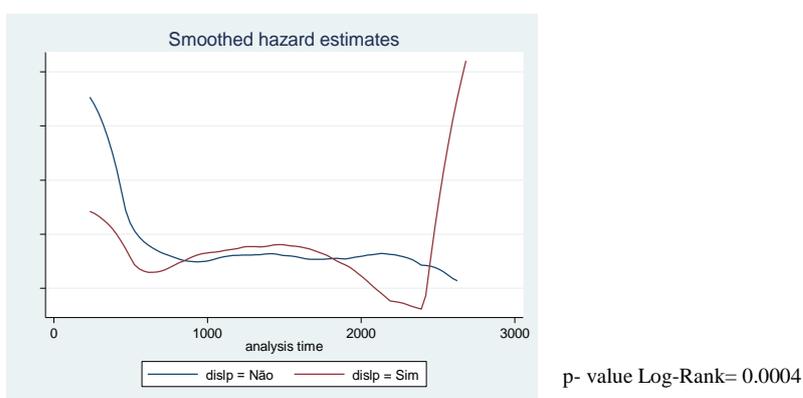
Figura 41 – Gráfico da função ajustada de risco de morte em indivíduos com e sem DM (variável dependente - tempo entre o AVC e o óbito).



p- value Log-Rank= 0.0003

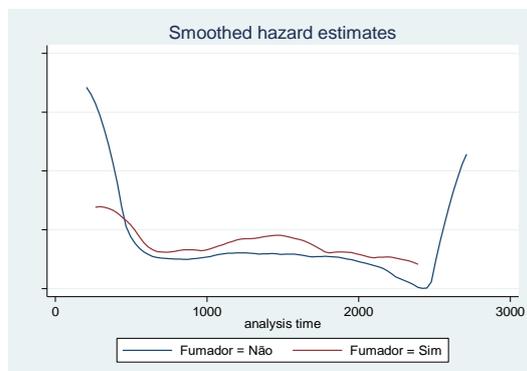
Na figura 41 verifica-se um decréscimo acentuado do risco de morte nos indivíduos com e sem DM durante os primeiros dois anos após AVC. Posteriormente, entre o segundo e o quinto ano após AVC observa-se um ligeiro aumento do risco de morte, que volta a diminuir o decréscimo progressivo até cerca do sétimo anos após AVC. Contudo, o risco de morte é sempre superior para os indivíduos com DM.

Figura 42 – Gráfico da função ajustada de risco de morte em indivíduos com e sem dislipidémia (variável dependente - tempo entre o AVC e o óbito).



Nos indivíduos com e sem dislipidémia (figura 42) verifica-se um decréscimo acentuado do risco de morte nos indivíduos durante os primeiros dois anos após AVC, sendo o risco de morte superior para os indivíduos sem dislipidémia, durante este período. Depois, entre o terceiro e quinto ano após o AVC, o risco de morte é superior para os indivíduos com dislipidémia, voltando a decrescer até ao sexto ano, verificando-se posteriormente um aumento acentuado do risco de morte. Já no grupo sem dislipidémia o risco de morte não sofre variações significativas a partir do terceiro ano, mantendo-se o risco de morte deste grupo inferior ao grupo com dislipidémia até cerca do sexto ano, período em volta a ter risco superior.

Figura 43 – Gráfico da função ajustada de risco de morte em indivíduos fumadores ou ex-fumadores e não fumadores (variável dependente - tempo entre o AVC e o óbito).

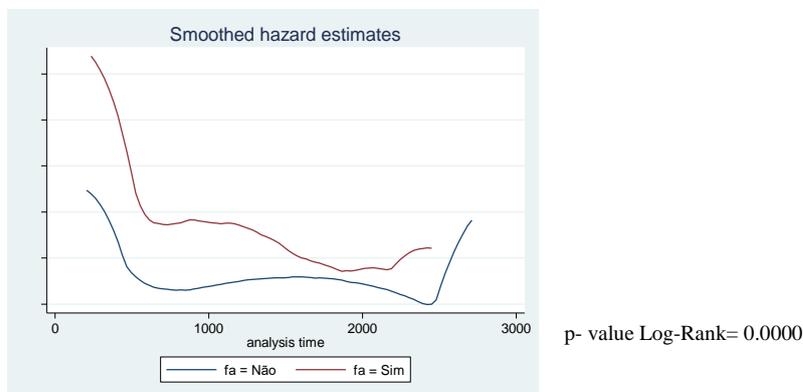


p- value Log-Rank= 0.0000

Na figura 43 relativa ao tabagismo é possível verificar nos indivíduos com e sem história de tabagismo, um decréscimo acentuado do risco de morte durante os primeiros dois anos após AVC. Entre o terceiro e o quarto ano após o AVC, para ambos os grupos o risco de morte mantém-se estável, sendo ligeiramente superior para os indivíduos com história de tabagismo. Entre o quarto e quinto ano o risco de morte nos indivíduos com história de tabagismo volta a aumentar ligeiramente, tornando a decrescer a partir do quinto ano, mas mantendo-se sempre superior ao risco dos indivíduos sem história tabágica. Por volta do sexto ano e meio após AVC apenas o grupo de indivíduos sem história tabágica volta a sofrer um aumento significativo e rápido do risco de morte.

Na figura 44 verifica-se um decréscimo acentuado do risco de morte nos indivíduos com e sem FA durante os primeiros três anos após AVC. Esta diminuição continua para o grupo de indivíduos com FA, mas de forma menos acentuada entre o terceiro e quinto ano, voltando a aumentar no sexto ano. Já os indivíduos sem FA entre o terceiro e sétimo ano não registam variações significativas, voltando o risco a aumentar posteriormente. Ao longo do tempo registado, o risco de morte sempre superior nos indivíduos com FA.

Figura 44 – Gráfico da função ajustada do risco de morte em indivíduos com e sem FA (variável dependente - tempo entre o AVC e o óbito).



Modelo semi-paramétrico e paramétrico

Através nos gráficos obtidos na análise univariada é possível verificar que a função *hazard* dos dados em análise apresenta uma forma convexa muito própria. Sabendo que todos os modelos paramétricos impõem formas funcionais específicas para a função *hazard*, não se ajustando bem à *hazard* que se verifica na realidade para o tempo de sobrevivência, optou-se por fazer o estudo de identificação de quais as covariáveis que influenciam o tempo entre o AVC e óbito em indivíduos com AVC, apenas com modelo de regressão semi-paramétrico de Cox.

Tabela 50 - Resultados dos testes ao modelo semi paramétrico de Cox em indivíduos com e sem AVC (variável dependente - tempo entre AVC e óbito).

Testes	Regressão
<i>Link test (hatsq)</i>	<i>p-value</i> = 0.994
<i>Phitest</i>	<i>p-value</i> = 0.0078
C de Harrell	C=0.6376
Crítérios de informação	AIC=9024.426
	BIC=9095.104

De acordo com a tabela 50 alguns dos testes ao modelo semi-paramétrico de regressão de Cox não o consideram um modelo com alta capacidade preditiva ou de boa qualidade, (apêndice 6 em CD), mas conforme já referido é o único modelo que não assume nem impõem nenhuma forma funcional para a *hazard*, sendo por isso o modelo escolhido.

Na tabela 51 estão os resultados referentes ao modelo semi-paramétrico de Cox, onde para um nível de confiança de 99% se verifica significância estatística com idade dois, antecedentes familiares de AVC, DM, dislipidemia de FA; para um nível de confiança de 90% significância com sexo e os antecedentes familiares de EAM. Salienta-se o facto dos antecedentes familiares de AVC e EAM e a dislipidemia influenciarem no sentido de aumentar o tempo em dias entre o AVC e óbito, não contribuindo assim, para o aumento do risco de morte instantânea.

Tabela 51 – Estimação dos *hazard rate* do modelo semi-paramétrico de Cox em indivíduos com e sem AVC (variável dependente - tempo entre AVC e óbito).

Variáveis independentes	Com e sem AVC
	<i>Mod semi-paramétrico de Cox</i>
	Coefficientes
sexo 0 - masculino 1 - feminino	-0.170*
idade dois 0 - <56anos 1 - >= 56 anos	0.972***
Antpavc	0.010
Antpeam	0.149
infgenavc	-0.477***
infgeneam	-0.339*
HTA	-0.023
DM	0.364***
Dislp	-0.277***
Fumador	-0.145
FA	0.545***
CPE	0.141
Log pseudolikelihood	-4500.2131
Wald ch2	118.31
Prob >chi2	0.0000

Nº obs	2670		
p-value:	*0.1;	**0.05;	***0.01

Pelo modelo semi paramétrico de regressão de Cox, os fatores que influenciam o tempo de sobrevivência são:

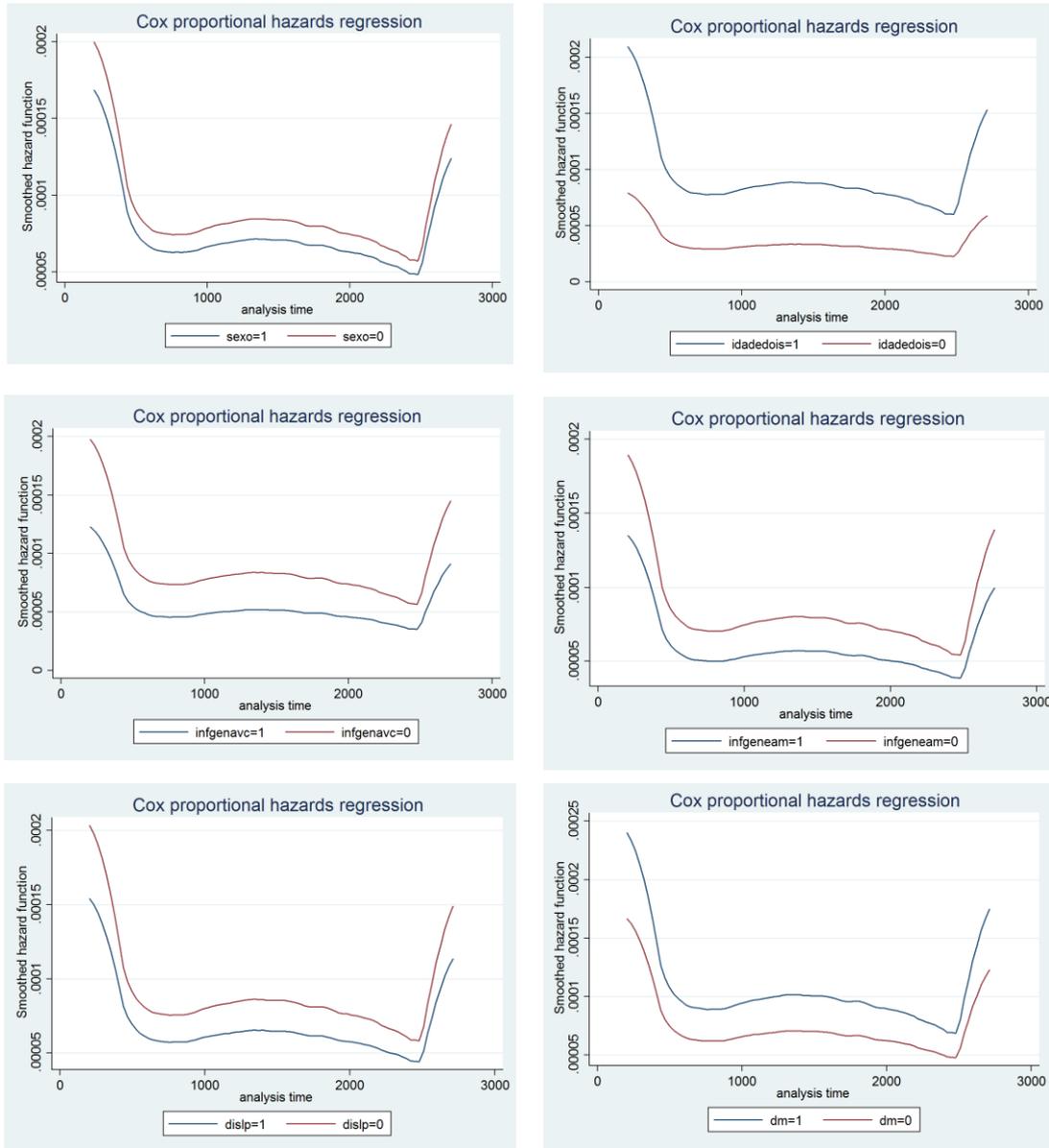
- ser do sexo feminino reduz o *hazard rate* (risco instantâneo de morte) em aproximadamente 17%, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ter idade superior ou igual a 56 anos aumenta o *hazard rate* (risco instantâneo de morte) em aproximadamente 97.2% (comparativamente aos indivíduos, mantendo todas as outras variáveis constantes).
- ter antecedentes familiares de AVC reduz o *hazard rate* (risco instantâneo de morte) em aproximadamente 47.7%, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ter antecedentes familiares de EAM reduz o *hazard rate* (risco instantâneo de morte) em aproximadamente 33.9%, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ter DM aumenta o *hazard rate* (risco instantâneo de morte) em aproximadamente 36.4%, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ter dislipidemia diminui o *hazard rate* (risco instantâneo de morte) em aproximadamente 27.7%, mantendo todas as outras variáveis constantes.
- ter FA aumenta o *hazard rate* (risco instantâneo de morte) em aproximadamente 54.5%, mantendo todas as outras variáveis constantes.

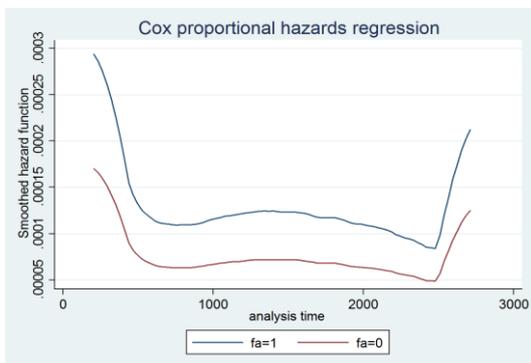
O fator com maior impacto na diminuição do tempo de sobrevivência é a idade igual ou superior a 65 anos.

Relembrando que o modelo de Cox por definição não assume uma forma funcional definida, ajustando-se aos dados, na figura 45 é possível observar as curvas de Cox

relativas aos resultados significativos obtidos na tabela anterior, onde os gráficos se referem às curvas da *smoothed hazard function*.

Figura 45 – Gráficos *smoothed hazard function* do modelo de Cox para os fatores de risco com significância estatística.





Confirma-se graficamente que os fatores com maior impacto no aumento do risco de morte (diminuição do tempo de sobrevivência após AVC) são idades superiores ou iguais a 56 anos, a DM e a FA.

Discussão

A análise de sobrevivência do tempo entre evento e óbito nos indivíduos com AVC revela na análise univariada diferenças estatisticamente significativas nas curvas de sobrevivência com os fatores de risco não modificáveis idade e antecedentes familiares de AVC e EAM e com os fatores de risco modificáveis DM, dislipidemia, fumador e FA. De um modo geral a probabilidade de sobrevivência vai diminuindo à medida que o tempo entre o AVC e o óbito aumentam, sendo o decréscimo mais acentuado nos primeiros anos. No primeiro ano o risco de morte é alto provavelmente devido às situações de maior gravidade, onde a recuperação não acontece, muitas vezes também devido a complicações originadas pelo AVC e/ou internamento. Numa fase mais tardia (7 a 8 anos após o AVC) o risco instantâneo de morte volta a ser elevado. Como se verificou na análise univariada o incremento da idade e prolongamento ou agravamento de doenças crónicas como a DM e FA influem. Assim, a probabilidade de sobrevivência é superior para os indivíduos com idade inferior a 56 anos, sem DM ou sem FA. O facto da probabilidade de sobrevivência ser superior para os indivíduos com antecedentes pessoais ou familiares de AVC, dislipidemia e fumadores poderá estar relacionada com prevenção primária e ou secundária, pois já ter tido AVC e saber que se têm maior

tendência ou predisposição genética para ter a doença mais que uma vez, influência as pessoas a procurar prevenção para outros fatores de risco, como deixar de fumar e tratar a dislipidemia, podendo modificar e diminuir a probabilidade de morte após AVC ou diminuir a gravidade do quadro clínico. No caso da DM e FA são fatores de risco que podem controlar-se, mas as suas complicações e efeitos são constantes ainda que possam ser minimizados. Poucos são os indivíduos que conseguem curar a FA ou a DM. Um indivíduo diabético poderá controlar os valores da glicose, e um indivíduo com FA poderá controlar a resposta ventricular, contudo existe constantemente a influência negativa devido à fisiopatologia que está por detrás destas perturbações. A FA é muitas vezes uma patologia cardíaca embólica aguda com graves consequências e fatal, assim como a DM pelas diversas complicações que acarreta. Portanto, explica-se o facto de quem não têm, ter maior probabilidade de sobrevivência.

Os resultados da análise multivariada sobre os fatores de risco com significâncias estatísticas e influência negativa sobre o tempo de sobrevivência são sobreponíveis aos da análise univariada, surgindo apenas de novo o sexo, onde ser do sexo masculino aumenta o risco instantâneo de morte. Como já foi referido a inexistência de impacto no sentido de diminuir o tempo de vida dos restantes fatores poderá estar relacionada com prevenção primária e secundária, pois atualmente e cada vez mais as pessoas se preocupam com a sua saúde, fazendo principalmente prevenção secundária. Também a tecnologia permite determinar, embora não de forma precisa, se existe maior probabilidade ou não de ter algumas doenças, o que muitas vezes faz com que as pessoas procurem prevenção para fatores de risco, diminuindo a probabilidade de ter a doença ou diminuindo a gravidade do quadro clínico, nomeadamente a morte.

Conclui-se que no grupo de indivíduos com AVC o aumento de idade, a DM e a FA apresentam impacto no aumento do risco de morte instantânea após um AVC, salientando-se a idade como fator com maior influencia. Realça-se assim, a importância e eficácia da prevenção primária e secundária que poderá ser determinante na inexistência de influência negativa, dos restantes fatores de risco para doenças com a taxa de mortalidade e morbidade tão elevadas como as do AVC.