

RAE – CEA 12P03

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:
“Avaliação da diferença de gêneros na duração e dispersão do complexo QRS
em relação à mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca”**

**Professora Gisela Tunes
Jó Emanuel Yen
William Nilson de Amorim**

São Paulo, 21 de junho de 2012

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA CÓDIGO 12P03

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Avaliação da diferença de gêneros na duração e dispersão do complexo QRS em relação à mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca”.

PESQUISADORA: Dra. Alice Tatsuko Yamada

ORIENTADOR: Dr. Alfredo Mansur

INSTITUIÇÃO: Instituto do Coração do HCFM da Universidade de São Paulo

FINALIDADE DO PROJETO: Publicação

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Professora Gisela Tunes
Jó Emanuel Yen
William Nilson de Amorim

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

TUNES, G.; YEN, J. E.; AMORIM, W. N. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Avaliação da diferença de gêneros na duração do QRS e da variabilidade RR em relação à mortalidade”**. São Paulo, IME-USP, 2012. (RAE – CEA – 12P03).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COLOSIMO, E. A. e GIOLO, S. R. (2006). **Análise de sobrevivência aplicada**. 1ª edição. São Paulo: Edgard Blücher.

COX, D.R. (1972) Regression models and life-tables. **Journal of the Royal Statistical Society**, **34**, 187-220.

HOSMER, D.W. e LEMESHOW, S. (2000). **Applied logistic regression**. 2nd edition Wiley-Interscience, 369p.

KLEIN, J.P. e MOESCHBERGER, M.L. (2003). **Survival analysis: techniques for censored and truncated data**. 2nd edition. Springer Verlag, 536p.

KLEINBAUM, D. G. e KLEIN, M. (2005). **Survival analysis: a self-learning text**. 2nd edition. Springer, 590p.

KLEINBAUM, D. G. e KLEIN, M. (2010). **Logistic regression: a self-learning text**. 3rd edition. Springer New York, 701p.

MESQUITA, E. T.; SOCRATES, J.; RASSI, S; VILLACORTA, H; MADY, C. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia [online]** **2004**, volume 82, número 5, páginas 494-500.

NETER, J., WASSERMAN, W., KUTNER, M.H. e LI, W., (1996). **Applied linear statistical models**. 4th edition. Irwin, 1400p.

PAES, A. T. e LIMA, A. C. P., (2007) **Uso de modelos com fração de cura na análise de dados de sobrevivência com omissão nas covariáveis**. São Paulo. 121p. Tese (Doutorado). Instituto de Matemática e Estatística – USP,

PUGH, M., ROBBINS, S., LIPSITZ, S e HARRINGTON, D. (1993). **Inference in the Cox proportional hazards model with missing covariates**, Thechnical Report 758Z, Departament of Biostatistics, Havard School of Public Health, Boston.

SHENKMAN, H. J.; PAMPATI, V.; KHANDELWAL , A. K.; MCKINNON J.; NORI, D.; KAATZ, S.; SANDBERG, K. R; MCCULLOUGH, P. A. Congestive Heart Failure and QRS Duration. **Chest** **2002**; March 2009.

SILVA, G. T. e KLEIN, J. P. (2010). **Cutpoint selection for discretizing a continuous covariate for generalized estimating equations**. Computational Statistics and Data Analysis.

SIPAHI, I.; CARRIGAN, T. P.; ROWLAND, D. Y.; STAMBLER, B. S.; FANG, J. C. Impact of QRS Duration on Clinical Event Reduction With Cardiac Resynchronization Therapy – Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Archives of Internal Medicine Published online**, June 13, 2011.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

R versão 2.14.0;
Microsoft Excel para Windows (versão 2007);
Microsoft Word para Windows (versão 2007);

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)
Análise de Sobrevida (13:070)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Bioestatística (14:030)

Sumário

Resumo	6
1. Introdução.....	6
2. Descrição da condução do estudo	8
3. Descrição das variáveis	9
4. Análise Descritiva	14
5. Análise Inferencial	18
6. Conclusões	26
Apêndice A - Caracterização da amostra	27
Apêndice B - Tabelas	53
Apêndice C - Curvas de Kaplan-Meier	62
Apêndice D - Modelo de Regressão de Cox	94
Apêndice E - Modelo de Regressão de Cox ponderado	97
Apêndice F - Razão de risco das variáveis contínuas	100
Apêndice G - Análise do ajuste do modelo	105

Resumo

A insuficiência cardíaca está associada a uma significativa redução da saúde física e mental, resultando em uma considerável queda da qualidade de vida. A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) é uma opção de tratamento para pacientes que apresentam essa doença e duração do complexo QRS prolongado. Por ser um procedimento complicado e de alto custo, essa terapia só é indicada para pacientes em estado grave. Estudos recentes apontam que as mulheres demonstram melhor resposta à TRC e, por isso, suspeita-se que mulheres com duração do QRS prolongado estão sobrevivendo mais que os homens. O objetivo deste estudo é avaliar se há diferença de gêneros na duração e na dispersão do complexo QRS em relação à mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, como produto final, será estimado para cada gênero, um ponto de corte para a duração do QRS, indicando uma faixa para a qual essa medida estará associada a uma alta taxa de mortalidade. Uma amostra de cerca de 600 pacientes com insuficiência cardíaca foi selecionada aleatoriamente do banco de dados do INCOR. A partir de alguns critérios de exclusão, chegou-se em uma amostra final de 410 pacientes. Observou-se que os homens na amostra apresentam tempo de sobrevida maior que as mulheres. Além disso, há uma proporção maior de mulheres nas categorias que apresentam o maior índice de mortalidade para algumas variáveis, como Idade, Diagnóstico e Classe Funcional. Pelo modelo escolhido, verificou-se que o perfil dos pacientes prognóstico está associado àqueles com mais idade, pressão arterial diastólica normal e frequência cardíaca normais, duração do intervalo PR aumentada, etiologia chagásica e pertencentes à classe funcional IV. Não foram encontradas evidências de que há diferenças de gênero na duração e dispersão do QRS em relação à mortalidade dos pacientes.

1. Introdução

A insuficiência cardíaca é hoje uma das prioridades entre as enfermidades crônicas da Organização Mundial de Saúde. Estima-se que aproximadamente três milhões de brasileiros, seis milhões de norte-americanos e dezoito milhões de pessoas em todo mundo sejam portadores dessa síndrome. Além de levar a uma baixa qualidade de vida e à morte, ela contribui ainda para uma grande utilização de

recursos. Nos Estados Unidos, por exemplo, o custo relacionado à insuficiência cardíaca em 2010 foi estimado em mais de 39 bilhões de dólares.

A insuficiência cardíaca é a incapacidade de o coração manter as necessidades metabólicas do organismo. É desencadeada por enfermidades do próprio coração ou de outros órgãos. Apesar de ser crônica e apresentar um agravamento no decorrer do tempo, indivíduos com essa doença podem viver muitos anos.

Existem vários métodos para determinar o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca. Por ser de baixo custo, não invasivo e rapidamente realizado, o eletrocardiograma (ECG) é o teste comumente pedido pelos médicos. Essencialmente, o exame registra a variação dos potenciais elétricos no tempo, gerados pela despolarização e polarização das células cardíacas. Esse registro gera uma imagem linear, em ondas. Estas ondas seguem um padrão rítmico, tendo denominações particulares: onda P, complexo QRS e onda T.

A onda P é a representação gráfica (Figura 1) no ECG da contração atrial (despolarização do átrio), enquanto o complexo QRS e a onda T correspondem, respectivamente, à contração e ao relaxamento ventricular (despolarização e repolarização dos ventrículos). A onda de repolarização atrial não costuma ser registrada, pois é encoberta pelo complexo QRS, que é um evento elétrico mais potente, devido à maior massa dos ventrículos. Anormalidades na duração e no potencial elétrico dessas ondas podem indicar problemas cardiovasculares.

Pacientes com insuficiência cardíaca podem apresentar duração do complexo QRS prolongada, o que indica um alentecimento na despolarização ventricular secundário aos bloqueios no sistema de condução da atividade elétrica no coração. Estes fatores podem levar a uma falta de sincronia na contração dos ventrículos dificultando a ejeção de sangue do coração e piorando a insuficiência cardíaca. Nesses casos, uma opção para melhorar a função ventricular é a Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC). A ideia é implantar um marca-passo no paciente para reordenar a contração dos ventrículos para melhorar sua função.

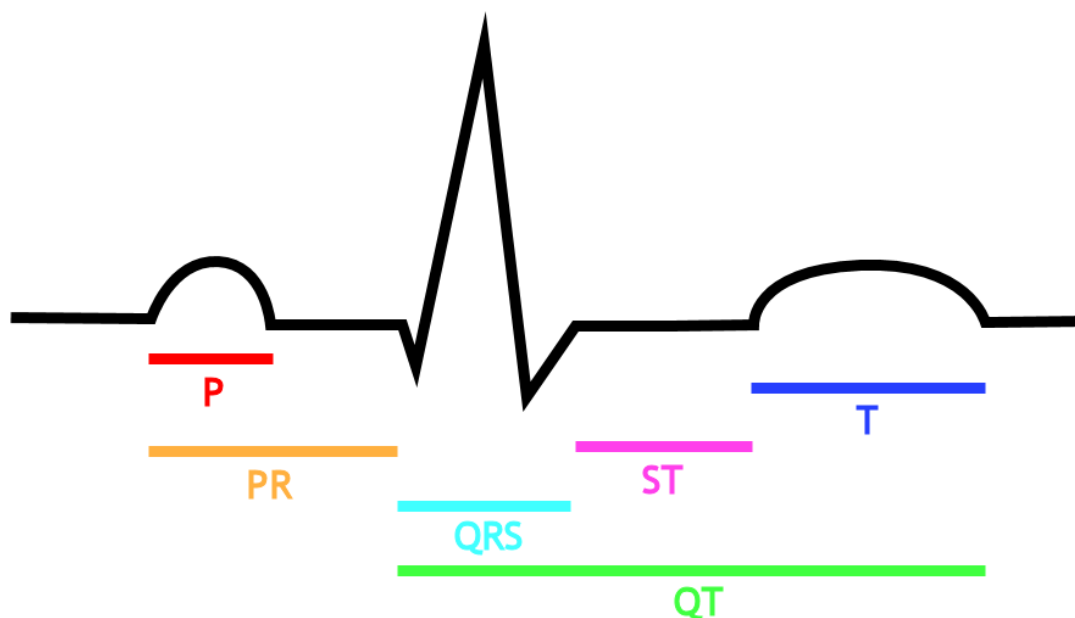


Figura 1 – Esquematização da saída de um eletrocardiograma

A TRC vem sendo um grande avanço no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e intervalo QRS prolongado. No entanto, cerca de 30 a 50 por cento dos pacientes submetidos à TRC não respondem ao tratamento. Como essa terapia é um procedimento invasivo e de alto risco, é importante selecionar aqueles que realmente vão se beneficiar com o implante. Atualmente, pacientes com duração do complexo QRS maior que 120 milissegundos são indicados para a TRC. No entanto, há estudos que apontam a eficiência do tratamento apenas para casos com duração maior que 150 milissegundos. Ver Sipahi (2011) para mais informações.

Além da incerteza no ponto de corte para a indicação da TRC, suspeita-se que a terapia é mais eficiente em pacientes do sexo feminino. Motivado pela ausência de estudos anteriores, este trabalho tem como objetivo avaliar a diferença de gêneros na duração do complexo QRS em relação à mortalidade. Também será analisada essa diferença na dispersão do QRS, diferença entre o maior e o menor valor do QRS registrados nas diversas derivações do eletrocardiograma. Como produto final, será estimado um ponto de corte da duração do QRS para cada gênero. A ideia é encontrar um valor crítico dessa variável tal que o risco de óbito de pacientes com duração do

QRS acima deste ponto seja significativamente maior e, dessa forma, seja justificável a indicação para a TRC.

2. Descrição do Estudo

Foi selecionada uma amostra com cerca de 600 pacientes maiores de idade de uma série de 2234 pacientes ambulatoriais, todos com insuficiência cardíaca de diferentes etiologias.

Dados clínicos insuficientes, eletrogramas inapropriados para a análise, doenças valvulares, diagnóstico de fibrilação arterial ou *flutter* e presença de marca-passos cardíacos artificiais foram adotados como critérios de exclusão. Em seguida, a pedido da pesquisadora, foram retirados do estudo os pacientes que não apresentavam ritmo cardíaco regular. Sendo assim, a amostra final do estudo é de 410 pacientes.

As informações e exames foram coletados na data de entrada do paciente no ambulatório do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Faculdade de São Paulo ou em uma data próxima (no máximo, três meses de diferença). Os pacientes foram acompanhados ao longo do tempo e foi registrada a data da última consulta no INCOR ou do eventual óbito. O período de observação foi de pouco menos que nove anos, de julho de 2003 a dezembro de 2011.

3. Descrição das Variáveis

Dentre as variáveis do estudo, podemos agrupá-las da seguinte forma: variáveis demográficas, variáveis clínicas, variáveis de exames complementares e variáveis de evolução. A seguir, são descritas todas as variáveis em detalhes.

3.1 Variáveis Demográficas

Este grupo contém duas variáveis:

- Sexo, masculino ou feminino; e
- Idade do paciente na data do diagnóstico, em anos.

3.2 Variáveis Clínicas

Foram coletadas por meio de aparelhos de medição ou perguntadas pelo profissional responsável. Estas variáveis estão todas listadas a seguir e, ao final, algumas delas são descritas com mais detalhes:

- Altura do paciente, em centímetros (cm);
- Massa corporal (peso) do paciente, em quilogramas (kg);
- Índice de massa corpórea, em quilogramas/metro² (kg/m²);
- Pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg);
- Pressão arterial diastólica (PAD), em milímetros de mercúrio (mmHg);
- Classe funcional, dividida em quatro níveis:
 - Classe I;
 - Classe II;
 - Classe III;
 - Classe IV.
- Diabetes, dividida em quatro níveis:
 - Sim, depende da insulina;
 - Sim, não depende da insulina;
 - Não;
 - Não referido.

- Tabagismo, dividida em cinco níveis:
 - Até 20 cigarros por dia;
 - Mais do que 20 cigarros por dia;
 - Não tabagista;
 - Ex-tabagista;
 - Não referido.

- Diagnóstico, dividida em seis níveis:
 - Chagásica;
 - Hipertensiva;
 - Isquêmica;
 - Idiopática;
 - Alcoolica;
 - Outras.

O índice de massa corporal é uma medida internacional usada para verificar se uma pessoa está no peso ideal e é calculado por meio da seguinte fórmula:

$$IMC = \frac{peso}{altura^2}.$$

A classe funcional é a classificação dos indivíduos com insuficiência cardíaca referente às suas limitações na realização de atividades físicas de acordo com o *New York Heart Association*. É dividida nos seguintes níveis:

- I – Não apresenta sintomas ou dificuldade para a realização de atividades físicas;
- II – Apresenta sintomas leves e limitações em atividades rotineiras;

III – Com limitações em exercer atividades físicas, o exercício de atividades menos intensas que as rotineiras produzem sintomas e há sensação de conforto somente quando em repouso;

IV – Apresenta limitações severas e sintomas mesmo quando em estado de repouso.

A variável Diagnóstico se refere à causa do desenvolvimento da insuficiência cardíaca e foi categorizada segundo o código internacional das doenças da Organização Mundial da Saúde. A categoria Outras corresponde aos pacientes com os seguintes diagnósticos: Valvar, Miocardite, Hipertrófico, Restritivo e Periparto. Esse agrupamento se deve ao baixo número de pacientes avaliados com cada um desses diagnósticos.

3.3 Variáveis de exames complementares

Essas variáveis são referentes a dados coletados por meio do ecocardiograma e do eletrocardiograma. São exames solicitados pelo médico cardiologista, que visam relatar a fisiologia e funcionamento das diversas estruturas do coração. As variáveis, para cada exame, estão descritas a seguir.

3.3.1 Ecocardiograma (ECO)

É um exame que utiliza ondas sonoras de modo a construir imagens, permitindo obter dados sobre a estrutura e funcionamento do coração. Foram obtidas as seguintes medidas:

- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, em milímetros (mm);
- Espessura do septo, em milímetros (mm);
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, em porcentagem;

- Tamanho do átrio esquerdo, em milímetros (mm);
- Tamanho do ventrículo direito, em milímetros (mm);
- Índice de Massa do Ventrículo esquerdo, em gramas/metro (g/m);
- Insuficiência da válvula mitral:
 - Ausente;
 - Moderada;
 - Importante.
- Insuficiência da válvula tricúspide:
 - Ausente;
 - Moderada
 - Importante.

3.3.2 Eletrocardiograma

Neste exame, registra-se a variação dos potenciais elétricos gerados pela atividade elétrica do coração. A partir dele, são obtidas as seguintes variáveis:

- Frequência cardíaca, em batimentos por minuto;
- Duração do complexo QRS na derivação DII, em milissegundos (ms);
- Dispersão do QRS, em milissegundos (ms);
- Duração do intervalo PR, em milissegundos (ms);

A variação do QRS se refere à diferença entre o maior e o menor valor do QRS registrados nas diversas derivações. A duração do intervalo PR é a duração entre a onda P e o complexo QRS.

3.4 Variáveis sobre evolução

São variáveis sobre a ocorrência ou não de óbito e o tempo de sobrevivência, medidas ao decorrer do estudo para todos os pacientes da amostra. São elas:

- Óbito, categorizada em:
 - Sim;
 - Não.
- Tempo de vida, em meses.

O tempo de vida é referente ao intervalo entre a data de entrada no ambulatório do INCOR e a data de óbito. Caso não tenha ocorrido óbito, foi considerado o tempo decorrido entre a data de entrada do paciente no INCOR e a data do último retorno, isto é, da última informação obtida sobre o paciente.

Vale ressaltar que, devido à alta incidência de informação faltante em muitas variáveis, foi criada a categoria “Faltante” com o intuito de evitar que informações para outras variáveis fossem descartadas, o que alteraria de forma sensível a amostra conforme o fator prognóstico considerado.

4. Análise descritiva

A análise descritiva visa caracterizar os pacientes que fazem parte desta amostra por meio de tabelas e gráficos de frequências, medidas de posição e de dispersão. Para algumas variáveis, que foram consideradas essenciais para o estudo, a análise será feita separadamente para cada um dos gêneros. O objetivo dessa divisão é encontrar comportamentos diferentes entre homens e mulheres em cada uma dessas variáveis.

A Tabela B.1 apresenta as categorizações das variáveis contínuas segundo os critérios clínicos. As Tabelas B.2.1, B.2.2 e B.3 apresentam medidas descritivas das variáveis contínuas de toda a amostra, dos pacientes do sexo masculino e dos pacientes do sexo feminino, respectivamente. Nota-se algumas variáveis com um número elevado de dados faltantes: Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (351 faltantes) e Tamanho do Ventrículo Direito (325 faltantes).

Pelo Gráfico A.1, observa-se que 59% dos pacientes são do sexo masculino. Pelos Gráficos A.2 e A.3, verifica-se que apenas 2% da amostra apresentam Insuficiência da Válvula Mitral e Insuficiência da Válvula Tricúspide classificadas como importante.

Em relação à Classe Funcional (Gráficos A.4.1, A.4.2 e A.4.3), 41% dos pacientes estão classificados nas classes III e IV. Dentre os homens, essa proporção cai para 38% e, para mulheres, sobe para 45%.

Pelos Gráficos A.5 e A.6, tem-se que 21% dos pacientes são fumantes e apenas 3% da amostra é portadora de diabetes dependente de insulina.

Quanto ao Diagnóstico, observa-se pelo Gráfico A.7.1 que 14% da amostra apresenta etiologia chagásica, 42% hipertensiva e 24% isquêmica. Ao compararmos homens e mulheres (Gráficos A.7.2 e A.7.3), enquanto 19% das mulheres são chagásicas, apenas 10% dos homens são dessa etiologia. Quanto à hipertensão, tem-se 45% das mulheres nessa etiologia contra 38% dos homens.

Pelo Gráfico A.8, observa-se que as mulheres são, em média, um pouco mais velhas que os homens, isto é, tiveram média de idade na data de diagnóstico maior que a dos homens.

O Gráfico A.9 mostra que mais da metade dos pacientes, tanto homens quanto mulheres, tem pressão arterial sistólica alta. Os dois grupos em relação a essa variável são bem parecidos. Já em relação à variável Pressão Arterial Diastólica, a proporção de mulheres na categoria alta é menor do que a dos homens: 44,7% contra 54,8% (Tabela B.3).

Em média, as mulheres na amostra apresentam valores de fração de ejeção maiores que os homens. Esse comportamento pode ser observado pelo Gráfico A.11 e, pela Tabela B.3, tem-se que cerca de 38% dos homens tem fração de ejeção severamente anormal. Para as mulheres, essa proporção é de aproximadamente 22%.

Os Gráficos A.12 e A.13 mostram que a distribuição de homens e mulheres em relação às variáveis Duração do Complexo QRS e Dispersão do QRS é parecida. Pela Tabela B.3, observa-se que a proporção de mulheres com duração do complexo QRS maior que 140ms é maior que a proporção de homens nessa faixa.

O Gráfico A.14 e a Tabela B.3 mostram que, para os dois gêneros, mais de 70% dos pacientes tem frequência cardíaca normal.

Em relação às variáveis referentes ao tamanho do coração (Gráficos A.15.1 ao A.19), homens e mulheres têm um comportamento semelhante. Ao analisar essas variáveis, é preciso atentar ao fato de que as classes de referência para cada gênero são definidas por valores diferentes. Portanto, é normal que as medidas de posição observadas sejam um pouco maiores no caso dos homens em comparação às mulheres.

4.1. Curvas de Kaplan-Meier

As curvas de Kaplan-Meier são estimativas da função de sobrevivência, principal função probabilística para descrever estudos de sobrevida. Pode-se interpretar essa probabilidade como a proporção das observações que não apresentaram o evento de interesse até um determinado tempo t . Neste estudo, será interpretada como a proporção de pacientes que sobrevivem até esse tempo t . Portanto, o estimador de Kaplan-Meier representa uma estimativa dessa proporção.

Como um dos objetivos do estudo é analisar as variáveis que mais influenciam no tempo de vida de um paciente, inicialmente fez-se a análise descritiva unidimensional das variáveis baseadas nas estimativas para a curva de sobrevivência.

Para a análise gráfica da proporção dos sobreviventes, foi necessário dividir as variáveis quantitativas em categorias feitas pela pesquisadora de acordo com critérios clínicos (Tabela B.3). Novamente, para se analisar as diferenças com os dois grupos,

algumas variáveis consideradas mais importantes para o estudo foram analisadas por meio do cruzamento com a variável Gênero.

De acordo com o Gráfico C.1, os homens na amostra apresentam maior sobrevida do que as mulheres, porém as curvas estão bem próximas. Os Gráficos C.2.1 e C.2.2 mostram que os indivíduos com 55 anos ou mais tiveram menor sobrevida. Pelo Gráfico C.3, observa-se que pacientes com IMC maior tem maior sobrevida. Isso pode ser explicado pelo fato de que a insuficiência cardíaca pode causar perda de peso ao decorrer do tempo.

Quanto à PAS e PAD (Gráficos C.4 a C.6.2), pacientes com pressão alta apresentaram sobrevida maior.

Como esperado, os indivíduos com fração de ejeção severamente anormal apresentaram sobrevida abaixo dos restantes (Gráfico C.7). O mesmo acontece para a Classe Funcional (Gráfico C.10): pacientes nas classes III e IV sobrevivem menos, sendo esta última a mais grave. Pouco mais de 60% daqueles na classe IV sobreviveu o segundo ano.

Em relação ao Diagnóstico (Gráfico C.8), observam-se dois comportamentos principais: em relação aos diagnósticos restantes, os pacientes com diagnóstico chagásico apresentam sobrevida menor e os hipertensivos apresentam sobrevida maior.

O Gráfico C.9 mostra que não fumantes na amostra apresentam sobrevida menor que os fumantes e ex-fumantes.

Para a Espessura do Septo, é difícil analisar a categoria severamente anormal, pois só há dois indivíduos (Gráfico C.11). Entre as outras classes, os pertencentes da moderadamente anormal foram os que apresentaram menor sobrevida.

O Gráfico C.12 mostra que pacientes com frequência cardíaca normal parecem ter sobrevida menor. Mas, nas outras classes, temos relativamente poucos pacientes e uma proporção grande de censura, o que nos fornece pouca informação sobre seus tempos de sobrevivência. O mesmo acontece para as variáveis Insuficiência da Válvula Mitral e Insuficiência da Válvula Tricúspide (Gráficos C.13 e C.14): há poucos indivíduos categorizados como insuficiência importante. Em relação às outras categorias, aqueles com insuficiência moderada tiveram maior sobrevida.

Para as variáveis referentes ao tamanho do coração (Gráficos C.15 a C.17), pacientes na categoria severamente anormal apresentaram, em geral, menor sobrevida.

O Gráfico C.18 mostra que pacientes com diabetes dependentes de insulina tiveram sobrevida menor.

Os Gráficos C.19.1 e C.19.2 mostram que pacientes com intervalo PR aumentado apresentaram sobrevida menor. Além disso, quando cruzamos com a variável Gênero, os homens com intervalo PR aumentado apresentaram maior tempo de sobrevivência.

Por meio dos Gráficos C.20.1 a C.20.5, pode-se observar a relação entre a duração do complexo QRS e o tempo de sobrevivência: quanto maior a duração, menor era a sobrevida apresentada pelos pacientes. Além disso, comparando os dois gêneros, observa-se que os homens, em geral, apresentam sobrevida maior em todas as categorias. Já os Gráficos C.21.1 e C.21.2 mostram que os homens com menor dispersão do complexo QRS apresentaram maior sobrevida. Para as mulheres, o grupo classificado na segunda faixa dessa variável apresentou a menor sobrevida. Sobre o índice de massa do ventrículo esquerdo, os pacientes classificados na categoria normal parecem ter maior sobrevida, mas, pelo alto número de dados faltantes e poucos indivíduos nas outras categorias, a análise dessa variável se torna prejudicada.

Das variáveis que mais parecem influenciar o tempo de sobrevivência, as mulheres apresentam idade média mais elevada e sua proporção é maior para a categoria chagásica de Diagnóstico. Essas características podem estar relacionadas com a menor sobrevida das mulheres.

5. Análise Inferencial

A análise inferencial neste projeto tem como objetivo selecionar as variáveis mais influentes no prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca e quantificar os seus efeitos. Com essa finalidade, foi utilizado o modelo de regressão de Cox (Cox, 1972), que além de ser robusto, flexível e de fácil interpretação, possui grande aceitação na área médica.

Neste trabalho, foi adotada a formulação mais comum do modelo de regressão de Cox. A sua especificação se encontra no Apêndice D. Recomenda-se a leitura dessa seção àqueles que não estão familiarizados com a interpretação dos parâmetros deste modelo.

5.1. Valores omissos

Os pacotes estatísticos usuais, em seus processos de estimação, consideram apenas as unidades amostrais completas, ou seja, aquelas com valores observados para todas as variáveis. Como foi verificado na análise descritiva, uma boa parte das variáveis apresentam valores omissos. Neste estudo, esse problema foi abordado de duas maneiras:

1. Para as variáveis categorizadas que apresentavam valores omissos foi criada a categoria “faltante”, assim como feito na análise descritiva. Por apresentarem muitos valores omissos e, segundo a pesquisadora, uma menor importância em relação aos objetivos do estudo, algumas variáveis contínuas foram categorizadas e, para elas, também foi criada a categoria adicional referente aos valores faltantes.
2. As unidades amostrais que ainda apresentavam valores omissos foram retiradas da análise. Assim, a análise inferencial foi realizada com uma subamostra contendo apenas observações completas.

No total, foram retirados da análise 76 indivíduos que ainda apresentavam valores faltantes após a categorização das variáveis. Pelo Gráfico C.23, observa-se que esses 76 pacientes formam uma subamostra com um pior prognóstico em relação àqueles com dados completos. Portanto, ao retirá-los da análise, estaríamos perdendo informação importante sobre o tempo de sobrevivência.

Uma forma de compensar esses pacientes é utilizar parte da informação contida neles, que seria descartada da análise, e ponderar as unidades amostrais completas.

A ideia é dar maior peso aos casos que são semelhantes àqueles que foram excluídos da análise. Sendo assim, foi considerada uma ponderação baseada na probabilidade de omissão dos pacientes na amostra. Para calcular esses pesos, foi utilizado um modelo de regressão logística.

As especificações teóricas, com mais detalhes sobre a obtenção e interpretação dos pesos, e algumas referências sobre essa metodologia encontram-se no Apêndice E.

5.2. Modelo de regressão de Cox ponderado

Utilizando as ponderações no processo de estimação dos parâmetros, foi ajustado o modelo de regressão de Cox ponderado. Nesta seção, serão apresentados o método de seleção de variáveis, as estimativas e interpretação dos parâmetros e a análise de adequação da suposição de riscos proporcionais.

5.2.1. Seleção das variáveis e ajuste do modelo

Devido ao grande número de variáveis a serem estudadas, o ajuste do modelo foi prejudicado devido ao pouco número de falhas (óbitos) em algumas categorias de certas covariáveis. Dessa forma, uma estratégia particular de seleção precisou ser adotada.

Primeiramente, com base na análise descritiva e nos objetivos do estudo, as covariáveis foram separadas em três grupos:

- **Importantes** – Variáveis que, pela análise descritiva e por indicações da pesquisadora, parecem ter grande influência no tempo de sobrevivência dos pacientes ou são importantes para os objetivos do estudo. São elas:
 - Gênero;
 - Idade;
 - Diagnóstico;

- Classe funcional;
 - Fração de ejeção;
 - Duração do complexo QRS;
 - Dispersão do complexo QRS.
- **Descartadas** – Variáveis descartadas devido ao alto número de observações faltantes:
 - Índice de massa do ventrículo esquerdo;
 - Tamanho do ventrículo direito.
 - **Outras** – As variáveis restantes.

Dessa forma, foi ajustado um modelo inicial apenas com as variáveis “importantes” e suas interações com a variável Gênero. Em seguida, as variáveis que não se mostraram significantes (ao nível de significância de 10%) foram retiradas do modelo mediante testes de Wald e de razão de verossimilhança.

As outras variáveis, que não foram consideradas nessa primeira etapa, foram testadas individualmente na presença das variáveis selecionadas no modelo inicial, também ao nível de significância de 10%.

A variável Duração do complexo QRS, assim como a interação com a variável Gênero, não apresentou valor p significativo e deveria ter sido retirada do modelo. No entanto, ela foi mantida pela sua importância em relação ao objetivo do estudo. O gráfico dos resíduos martingal contra essa variável (Figura G.17) foi analisado e não apresentou qualquer indicação da necessidade de transformação da variável.

Devido ao pequeno número de pacientes com insuficiência da válvula tricúspide importante, essa variável foi categorizada apenas em “ausente” e “presente”.

A Tabela B5 traz um resumo dos principais aspectos considerados na seleção de variáveis. Como se pode observar pela Tabela B6, nenhuma interação permaneceu no modelo, com exceção daquela fixada.

Dessa forma, o modelo final foi ajustado com as seguintes variáveis: Gênero, Idade, Pressão Arterial Diastólica, Insuficiência da válvula tricúspide, Diagnóstico, Classe funcional, Frequência cardíaca, Duração do complexo QRS e Duração do Intervalo PR.

As estimativas do modelo final se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 – Estimativas do modelo de regressão de Cox ajustado.

Variável	Coefficiente	Erro Padrão	Estatística Z	Valor p
Idade	0,018	0,008	2,298	0,022
Gênero (Feminino)	1,153	0,767	1,504	0,133
Duração do QRS	0,004	0,004	0,924	0,355
Classe Funcional II	0,149	0,304	0,490	0,624
Classe Funcional III	0,481	0,301	1,596	0,110
Classe Funcional IV	1,117	0,354	3,161	0,002
Classe Funcional (Faltantes)	0,778	0,634	1,228	0,219
Diagnóstico (Chagásico)	0,673	0,280	2,404	0,016
Diagnóstico (Isquêmico)	-0,002	0,273	-0,007	0,995
Diagnóstico (Outros)	0,254	0,300	0,846	0,398
Pressão Arterial Diasólica	-0,022	0,007	-3,217	0,001
Duração do Intervalo PR	0,006	0,003	2,481	0,013
Frequencia Cardíaca	0,017	0,006	2,911	0,004
Insuficiencia na Válvula Tricúspide (Presente)	-0,161	0,206	-0,783	0,434
Insuficiencia na Válvula Tricúspide (Faltantes)	-1,079	0,471	-2,292	0,022
Gênero (Feminino) * Duração do QRS	-0,009	0,006	-1,378	0,168

5.2.3. Interpretação dos coeficientes estimados

Para facilitar a interpretação das razões de risco das variáveis qualitativas, a categoria que, pela análise descritiva, parecia apresentar o menor risco de morte foi tomada como referência e foi comparada com as demais categorias da variável.

As seguintes categorias foram fixadas para cada uma das covariáveis qualitativas do modelo final:

- Gênero – Masculino;
- Insuficiência da válvula tricúspide – Ausente;
- Diagnóstico – Hipertensivo;
- Classe Funcional – Classe I.

Na Tabela 2 encontram-se as estimativas pontuais e intervalares para as razões de riscos das variáveis categorizadas. Foram interpretadas apenas aquelas cujos coeficientes foram significantes.

Tabela 2 – Estimativas da razão de riscos para as variáveis categorizadas.

Variável	Razão	RR	Limites IC 95%	
			Inferior	Superior
Classe Funcional II	Classe II / Classe I	1,161	0,640	2,105
Classe Funcional III	Classe III / Classe I	1,617	0,896	2,918
Classe Funcional IV	Classe IV / Classe I	3,057	1,519	6,113
Classe Funcional (Faltantes)	Faltantes / Classe I	2,178	0,629	7,539
Diagnóstico (Chagásico)	Chagásico / Hipertensivo	1,961	1,132	3,395
Diagnóstico (Isquêmico)	Isquêmico / Hipertensivo	0,998	0,584	1,705
Diagnóstico (Outros)	Outros / Hipertensivo	1,289	0,716	2,322
Tricúspide (Presente)	Presente / Ausente	0,851	0,568	1,274
Tricúspide (Faltantes)	Faltantes / Ausente	0,340	0,135	0,855

Observa-se que o risco de morte para pacientes na classe funcional IV é três vezes maior em relação à classe I. Os coeficientes para as classes II e III não são significantes.

Para a variável Diagnóstico, o risco de morte para os pacientes com insuficiência cardíaca chagásica é quase o dobro do risco para os pacientes hipertensivos. Os coeficientes para as classes restantes não são significativos.

Pela Tabela 1, nota-se que apenas o coeficiente da categoria faltantes da variável Insuficiência da válvula tricúspide é significativo e indica que esses indivíduos têm um prognóstico pior do que a classe de referência.

Pelo Gráfico F1, observa-se que pacientes com frequência cardíaca aumentada estão associados a melhores prognósticos.

Os pacientes com pressão arterial diastólica elevada também apresentam menor risco de morte em relação àqueles com pressão normal (Gráfico F2). O acréscimo de 10 unidades na pressão indica uma redução de aproximadamente 20% no risco.

Observa-se pelo Gráfico F3 que pacientes mais velhos apresentam pior prognóstico em relação aos mais novos. O acréscimo de 1 ano representa um aumento de quase 2% no risco de morte.

Para a variável Duração do Intervalo PR, indivíduos com duração prolongada apresentam um maior risco de morte (Gráfico F4).

Tabela 3 – Estimativas da razão de riscos para as variáveis contínuas.

Variável	RR	Limites IC 95%	
		Inferior	Superior
Idade	1,018	1,003	1,034
Pressão Arterial Diasólica	0,978	0,965	0,991
Frequencia Cardíaca	1,017	1,005	1,029
Duração do Intervalo PR	1,006	1,001	1,011

Os coeficientes das variáveis Duração do complexo QRS e gênero não foram significantes no modelo ajustado, portanto, não há evidência de diferenças.

5.3. Ponto de corte

A metodologia usada para encontrar o ponto de corte para a Duração do complexo QRS consistiu em dicotomizar essa variável e, utilizando o modelo final ajustado, testar se há um impacto significativo dessa nova covariável na variável resposta.

De forma resumida, os pacientes foram separados em dois grupos. O primeiro grupo era composto pelos indivíduos que apresentavam os menores valores de Duração do complexo QRS e, a eles, foi atribuído o valor 0. Aos elementos dos segundo grupo, que consistia dos pacientes restantes, foi atribuído o valor 1. Inicialmente, o primeiro grupo era formado por 10% da amostra.

Em seguida, foi ajustado o modelo final com essa nova covariável e a estatística de Wald e a de razão de verossimilhanças são calculadas e armazenadas. No próximo passo, o paciente do segundo grupo com o menor valor de duração do QRS passa do segundo grupo para o primeiro e o modelo é reajustado, novamente armazenando as estatísticas. Isso é repetido até que o segundo grupo tenha apenas 10% da amostra. O ponto em que o valor p da estatística do teste for menor será o ponto de corte.

Devido aos sucessivos testes realizados, o valor p deverá ser corrigido. Caso o valor p corrigido seja significativo, tem-se evidências de que o ponto encontrado divide a amostra de forma a causar uma mudança significativa na variável resposta.

Para mais detalhes sobre essa metodologia, sugere-se a leitura de Silva e Klein (2010).

Os pontos de corte encontrados e os respectivos valores p corrigidos se encontram nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Pontos de corte utilizando a estatística de Wald.

	Ponto de corte	Valor p corrigido
Homens	101,46	0,32
Mulheres	105,18	0,25
Geral	137,87	0,72

Tabela 5 – Pontos de corte utilizando a estatística de razão de verossimilhanças.

	Ponto de corte	Valor p corrigido
Homens	101,46	0,44
Mulheres	105,18	0,41
Geral	137,87	0,93

Observa-se que os pontos de corte estimados são os mesmos para as duas estatísticas, diferindo apenas os valores p. No entanto, todos os pontos são não significantes, ou seja, não há evidências de que esses valores dividem a amostra de tal forma que cause uma mudança significativa na duração do complexo QRS. Esse resultado é coerente com os resultados do modelo de Cox ajustado, em que a variável Duração do complexo QRS não foi significativa para homens e mulheres.

5.4 Avaliação da suposição de proporcionalidade dos riscos

O modelo de regressão de Cox supõe que os riscos sejam proporcionais, ou seja, que a razão entre duas taxas de falha sejam constantes ao longo do tempo. Para verificar essa suposição, utilizaremos testes e gráficos baseados nos resíduos de Schoenfeld (Colosimo e Giolo, 2006).

Pela Tabela G1, verificamos que a suposição parece não ser válida para a variável idade. No entanto, analisando o teste global, o valor p não é significativo ou seja, não há evidências contra a suposição.

Pelos gráficos do Apêndice G, também não há fortes indicações de que a suposição de riscos proporcionais não seja válida.

6. Conclusões

Pelo modelo ajustado, conclui-se que os piores prognósticos de insuficiência cardíaca estão associados aos pacientes com mais idade, pressão arterial diastólica normal e frequência cardíaca normais, duração do intervalo PR aumentada, etiologia chagásica e pertencentes à classe funcional IV.

As variáveis Gênero, Duração do complexo QRS e Dispersão do complexo QRS não se mostraram influentes para explicar o tempo de sobrevivência desses pacientes. Portanto, não foram encontradas evidências de que há diferenças de gênero nessas variáveis em relação à mortalidade dos pacientes.

Os pontos de corte encontrados para a variável Duração do complexo QRS também não foram estatisticamente significante para dividir a amostra de tal forma que cause uma mudança significativa no risco de óbito.

Apêndice A

Gráficos da Análise Descritiva

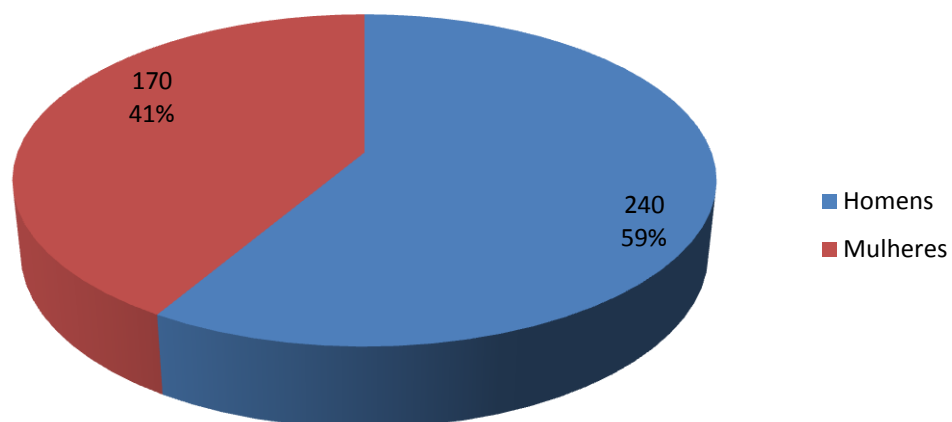


Gráfico A.1 – Frequência da variável Sexo

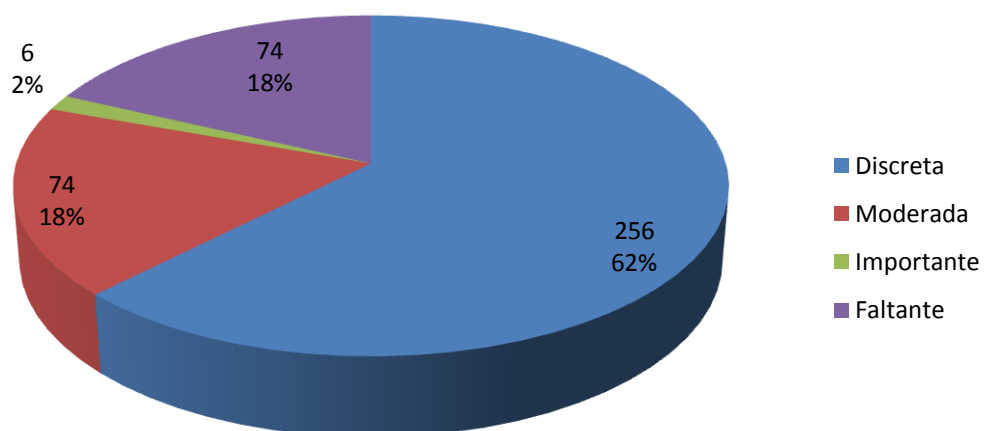


Gráfico A.2 – Frequência da variável Insuficiência da Válvula Mitral

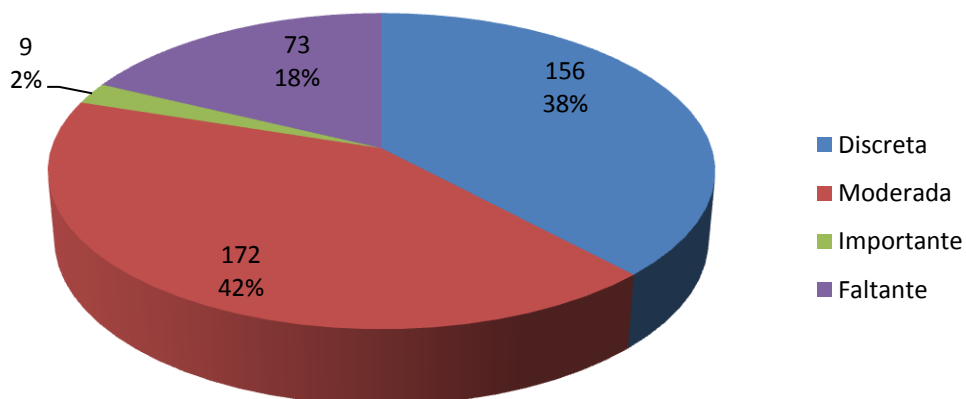


Gráfico A.3 – Frequência da variável Insuficiência da Válvula Tricúspide

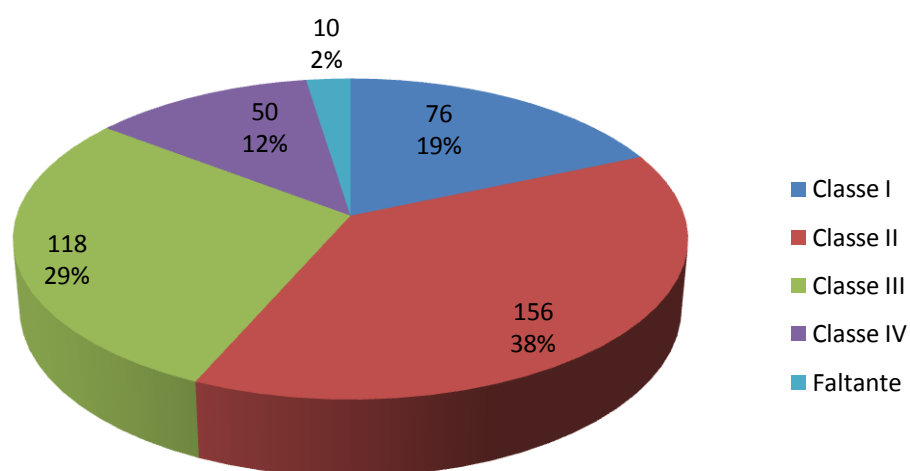


Gráfico A.4.1 – Frequência da variável Classe Funcional

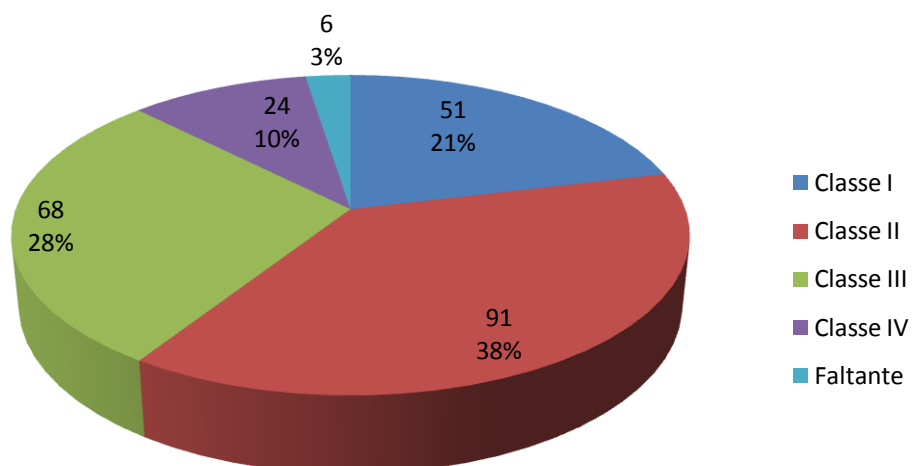


Gráfico A.4.2 – Frequência da variável Classe Funcional para Homens

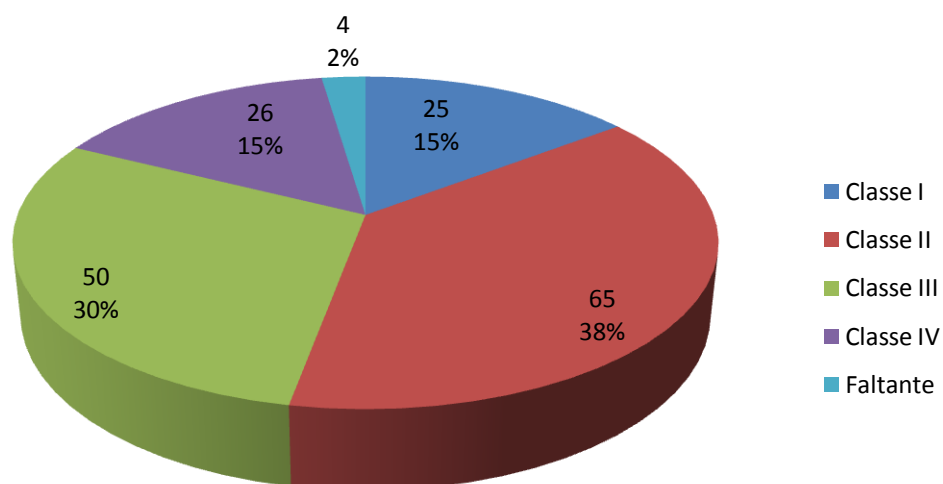


Gráfico A.4.3 – Frequência da variável Classe Funcional para Mulheres

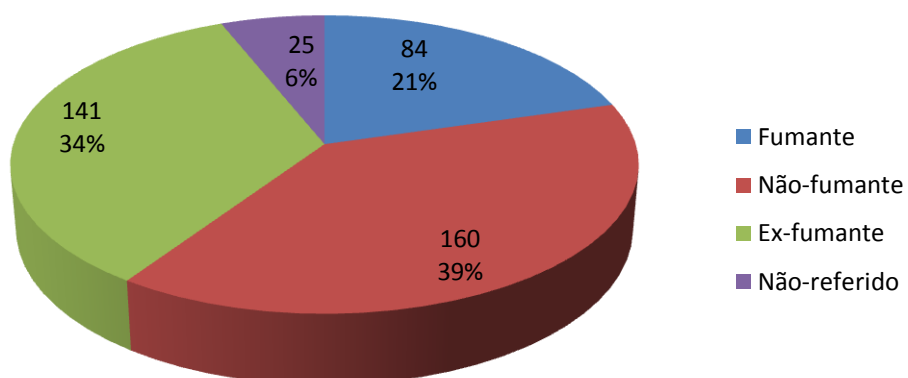


Gráfico A.5 – Frequência da variável Tabagismo

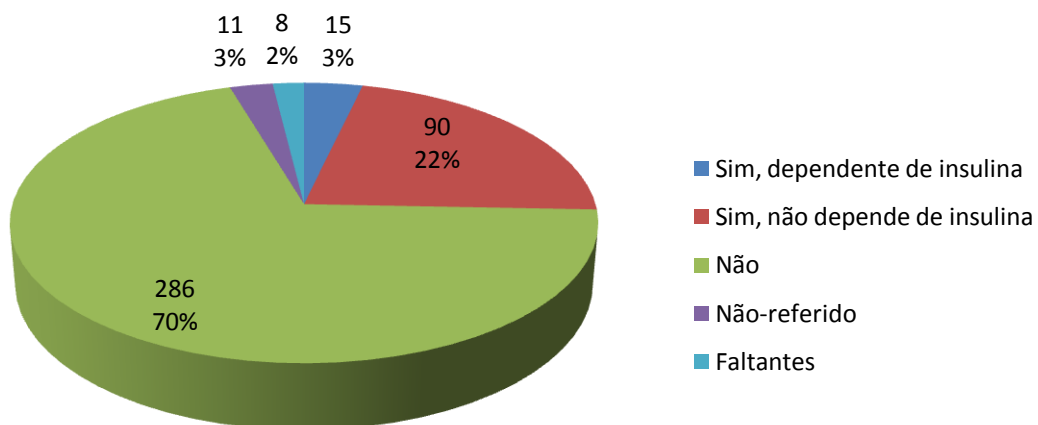


Gráfico A.6 – Frequência da variável Diabetes

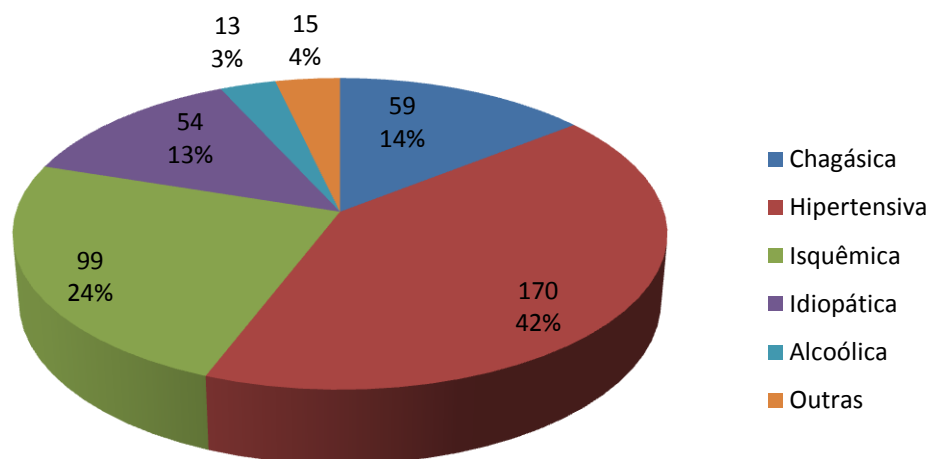
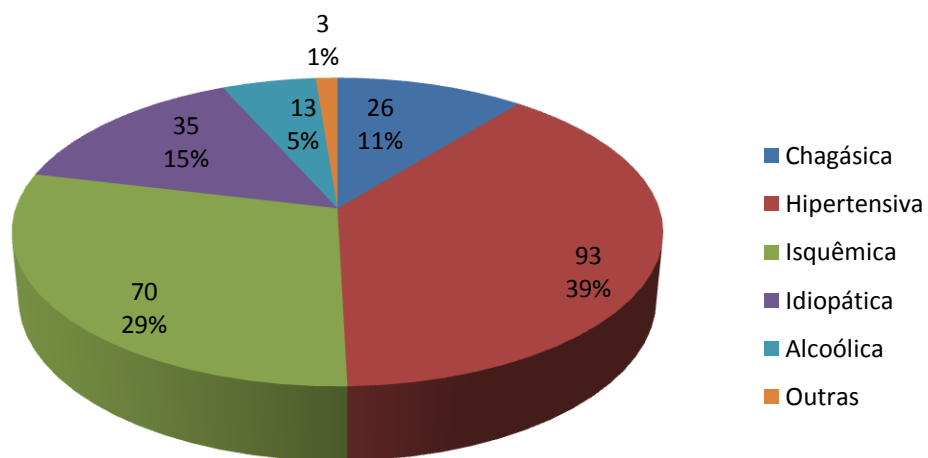
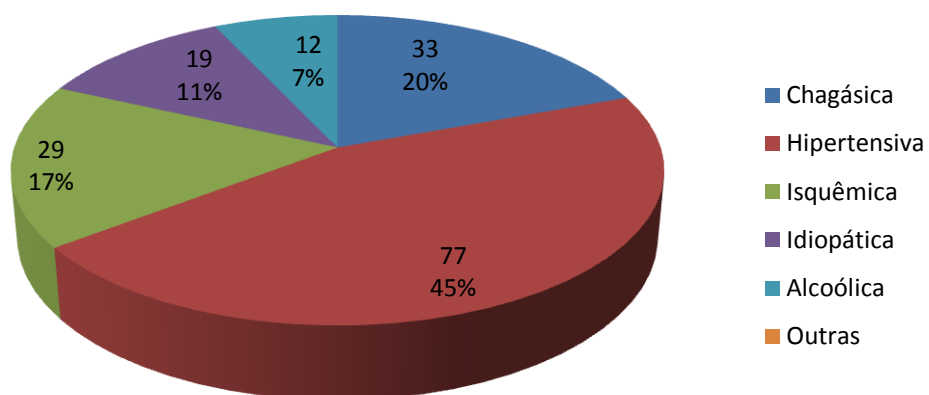


Gráfico A.7.1 – Frequência da variável Diagnóstico



A.7.2 – Frequência da variável Diagnóstico para homens



A.7.3 – Frequência da variável Diagnóstico para mulheres

A seguir seguem os Boxplots das variáveis contínuas. As linhas pontilhadas se referem às faixas clínicas dadas pela Tabela B.1.

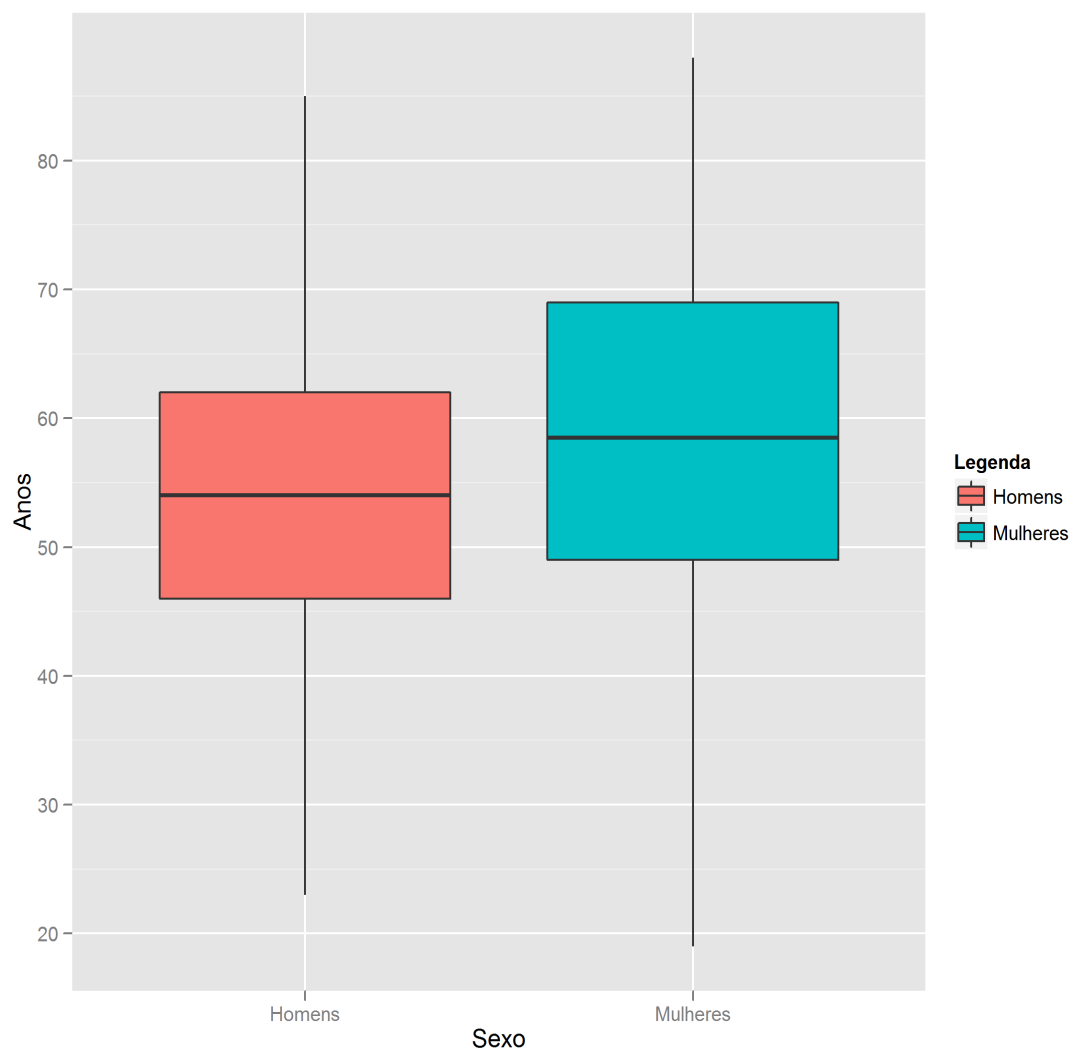


Gráfico A.8 – Boxplot da variável Idade por Sexo

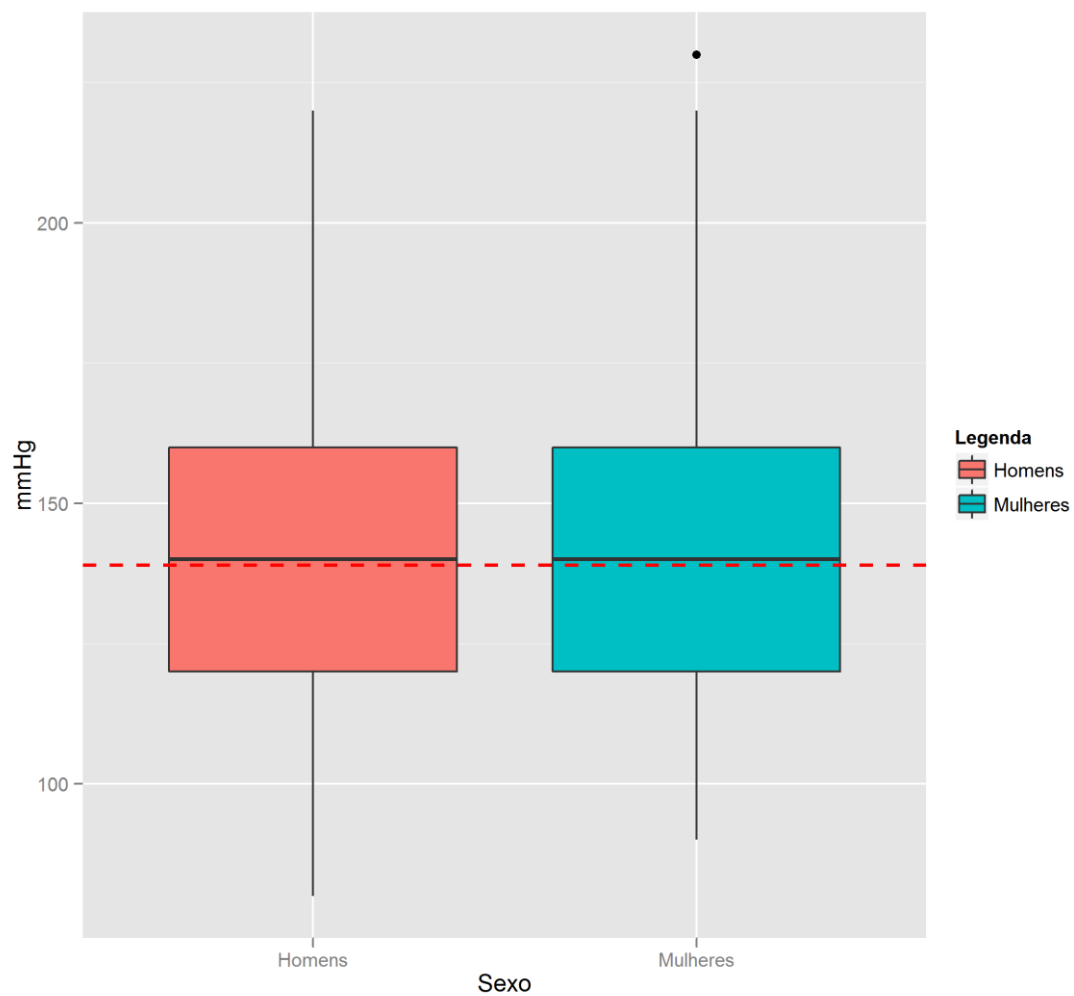


Gráfico A.9 – Boxplot da variável Pressão Arterial Sistólica por Sexo

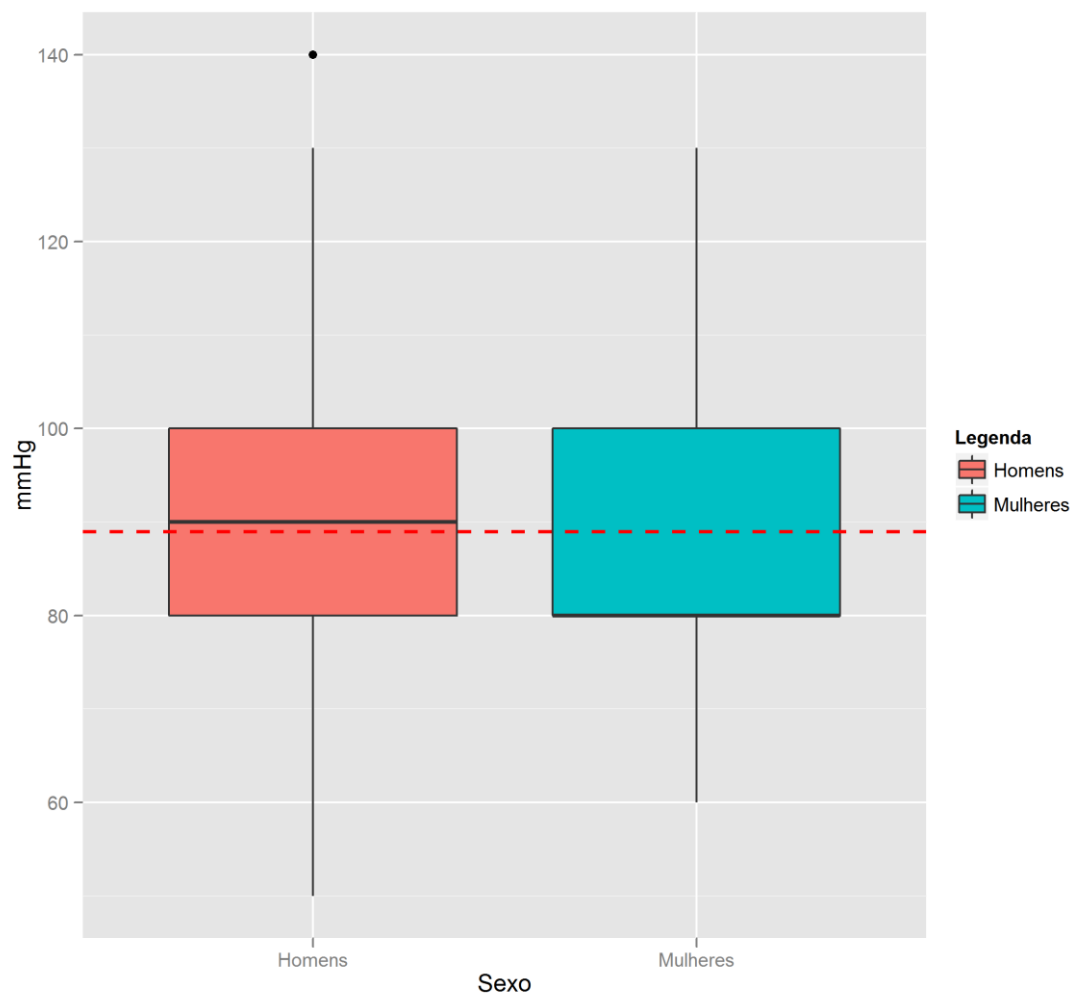


Gráfico A.10 – Boxplot da variável Pressão Arterial Diastólica por Sexo

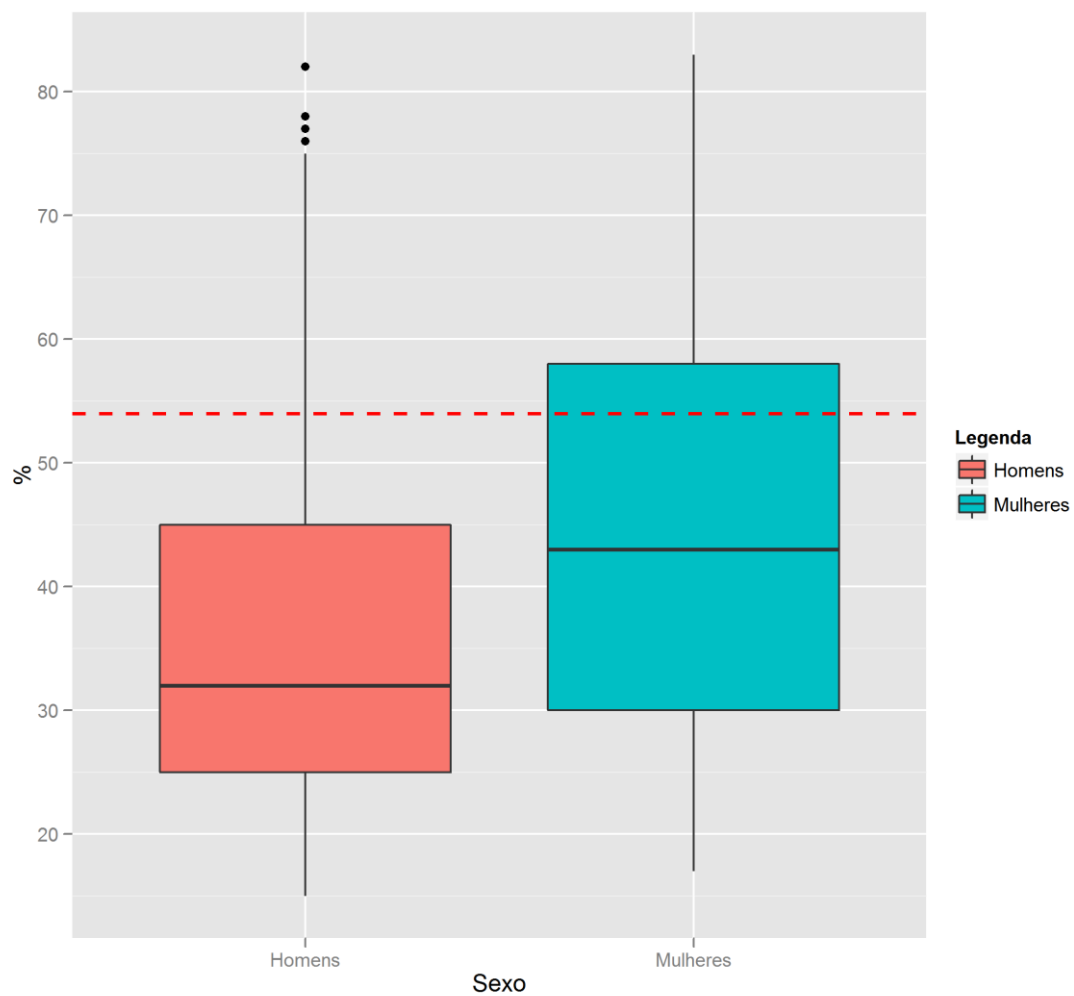


Gráfico A.11 – Boxplot da variável Fração de Ejeção por Sexo

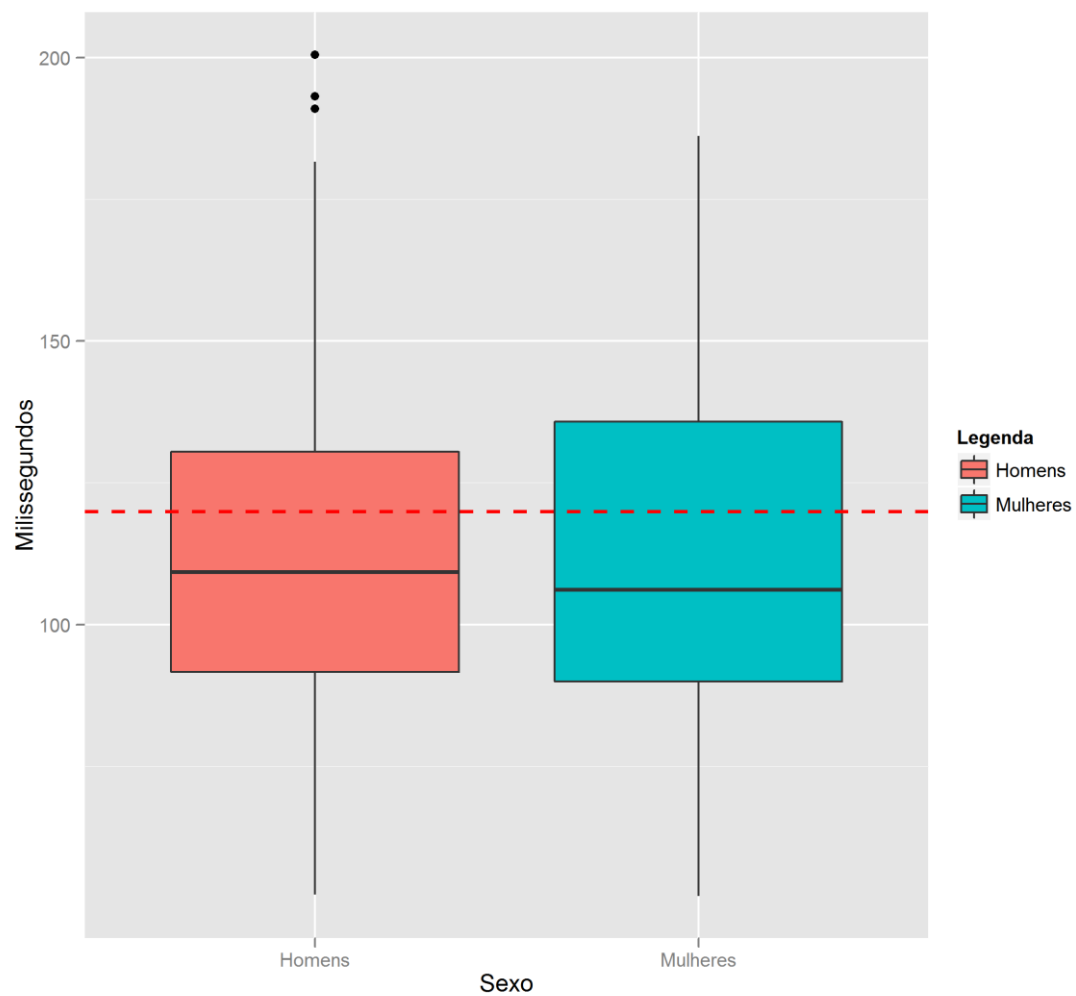


Gráfico A.12 – Boxplot da variável Duração do QRS por Sexo

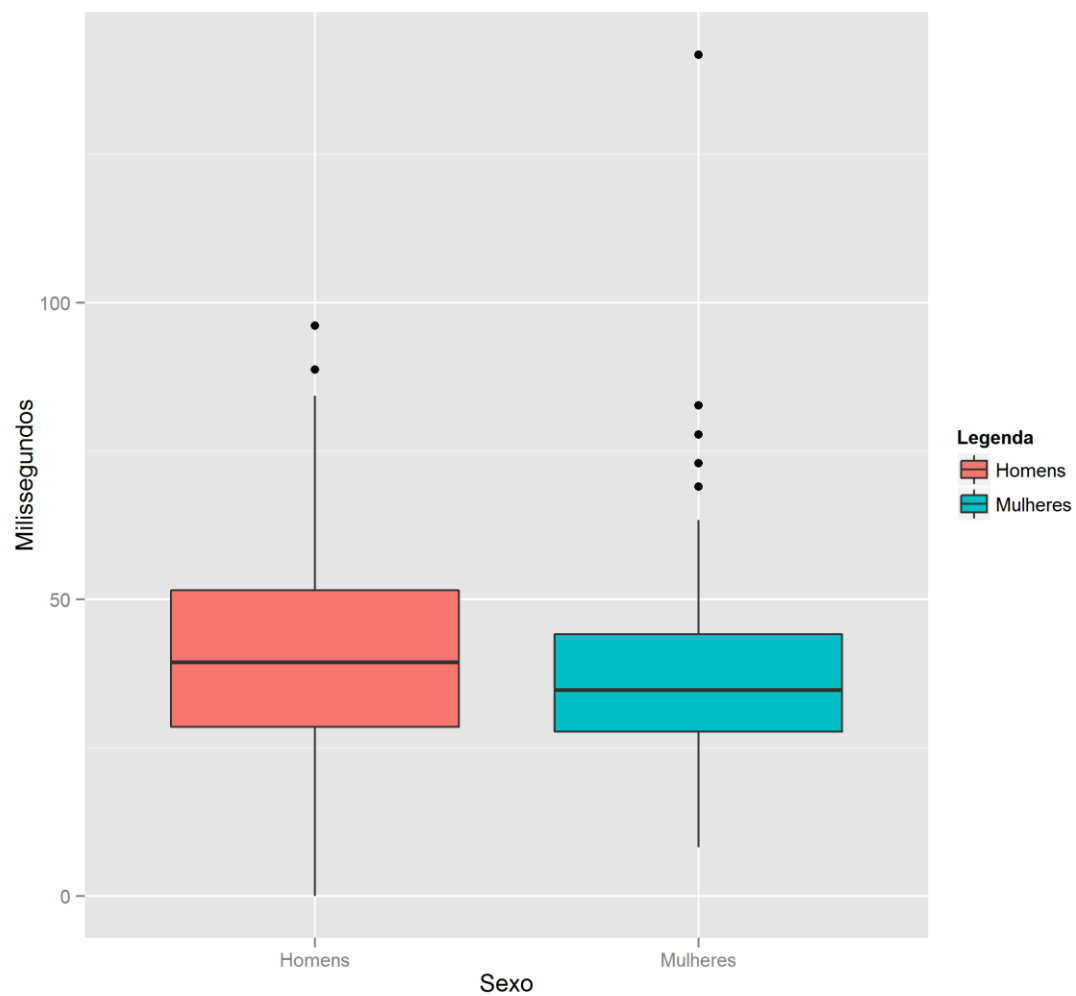


Gráfico A.13 – Boxplot da variável Dispersão do QRS por Sexo

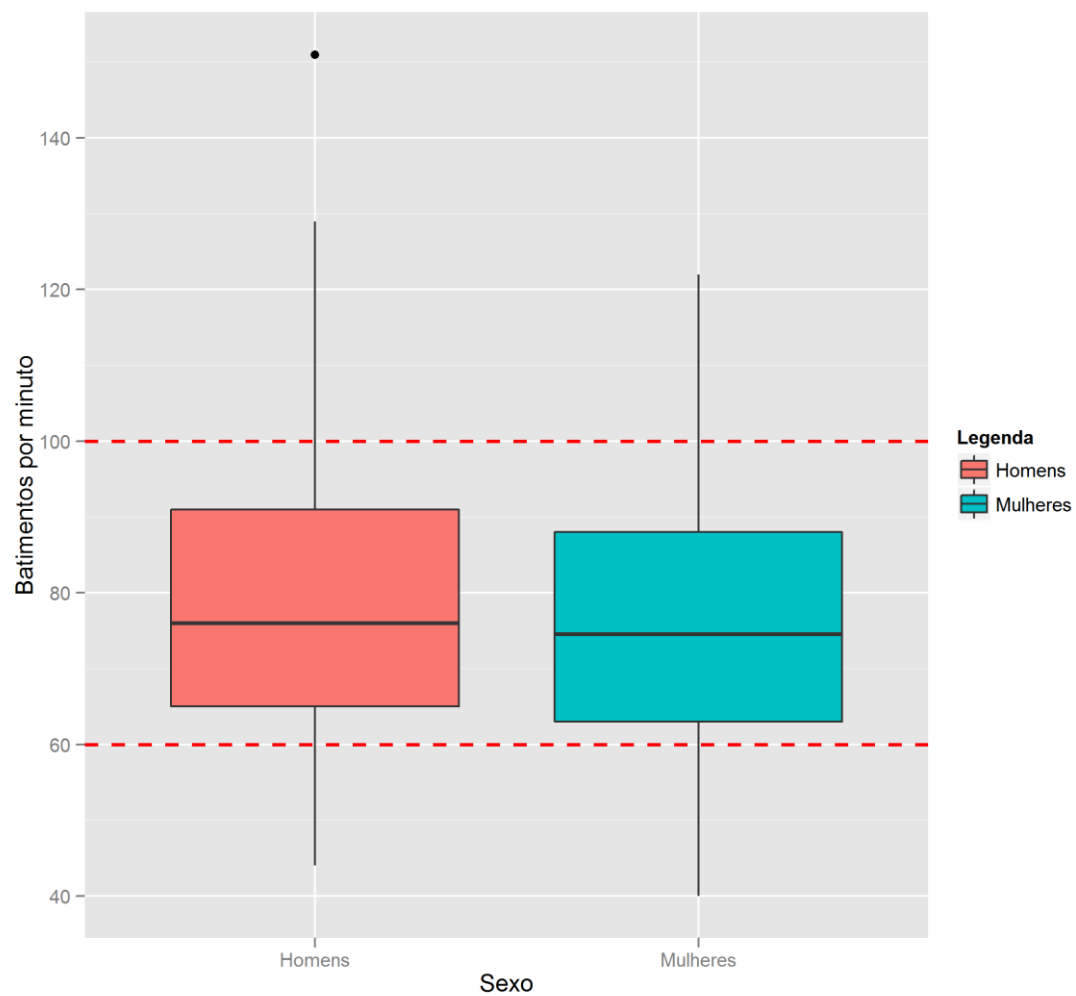


Gráfico A.14 – Boxplot da variável Frequência Cardíaca por Sexo

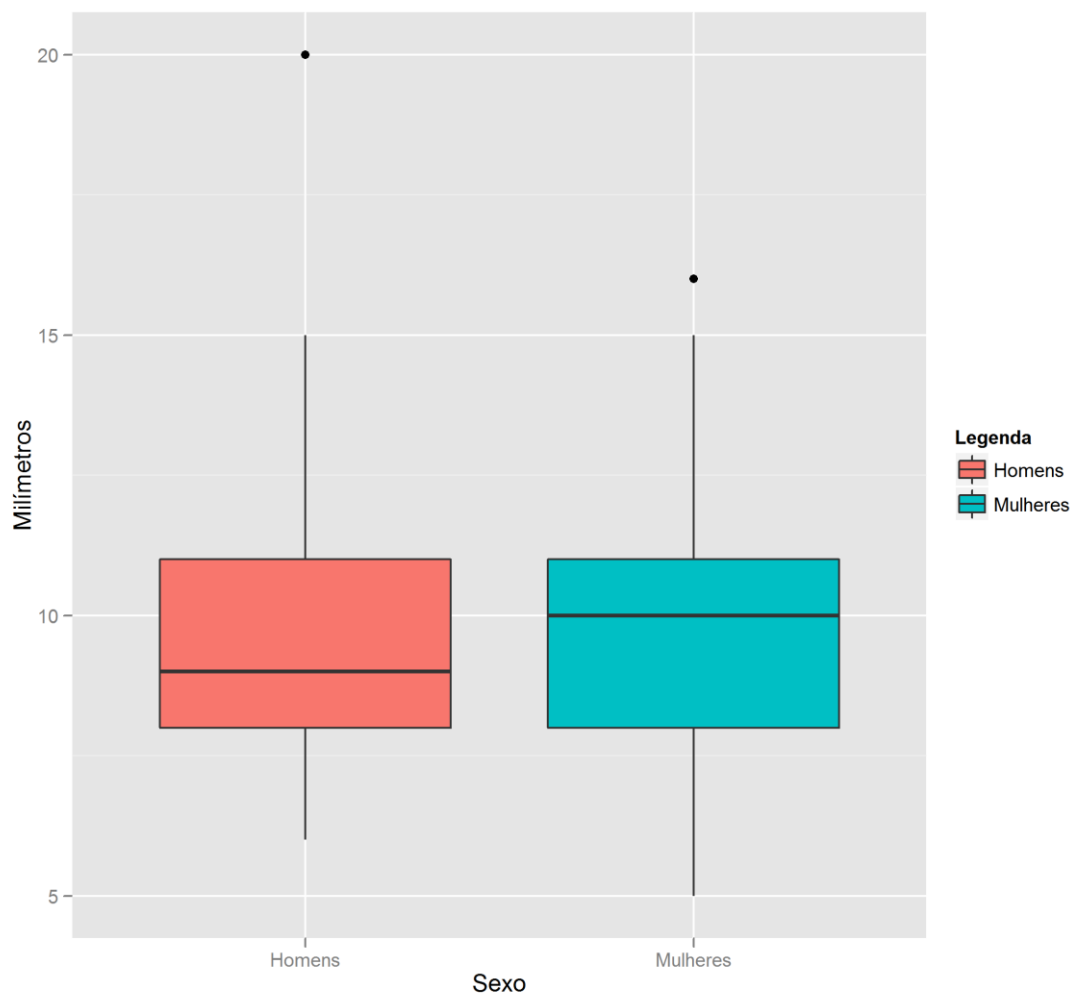


Gráfico A.15.1 – Boxplot da variável Espessura do Septo por Sexo

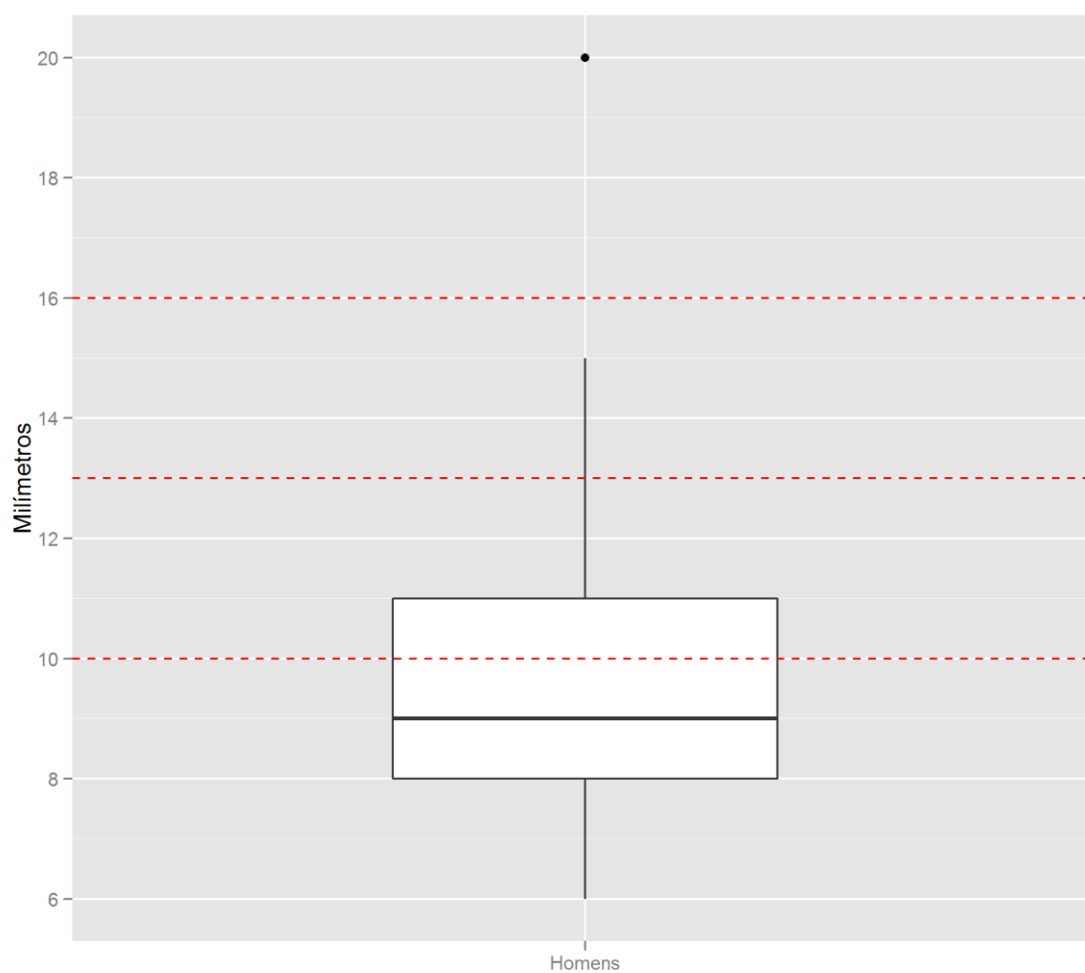


Gráfico A.15.2 – Boxplot da variável Espessura do Septo para homens

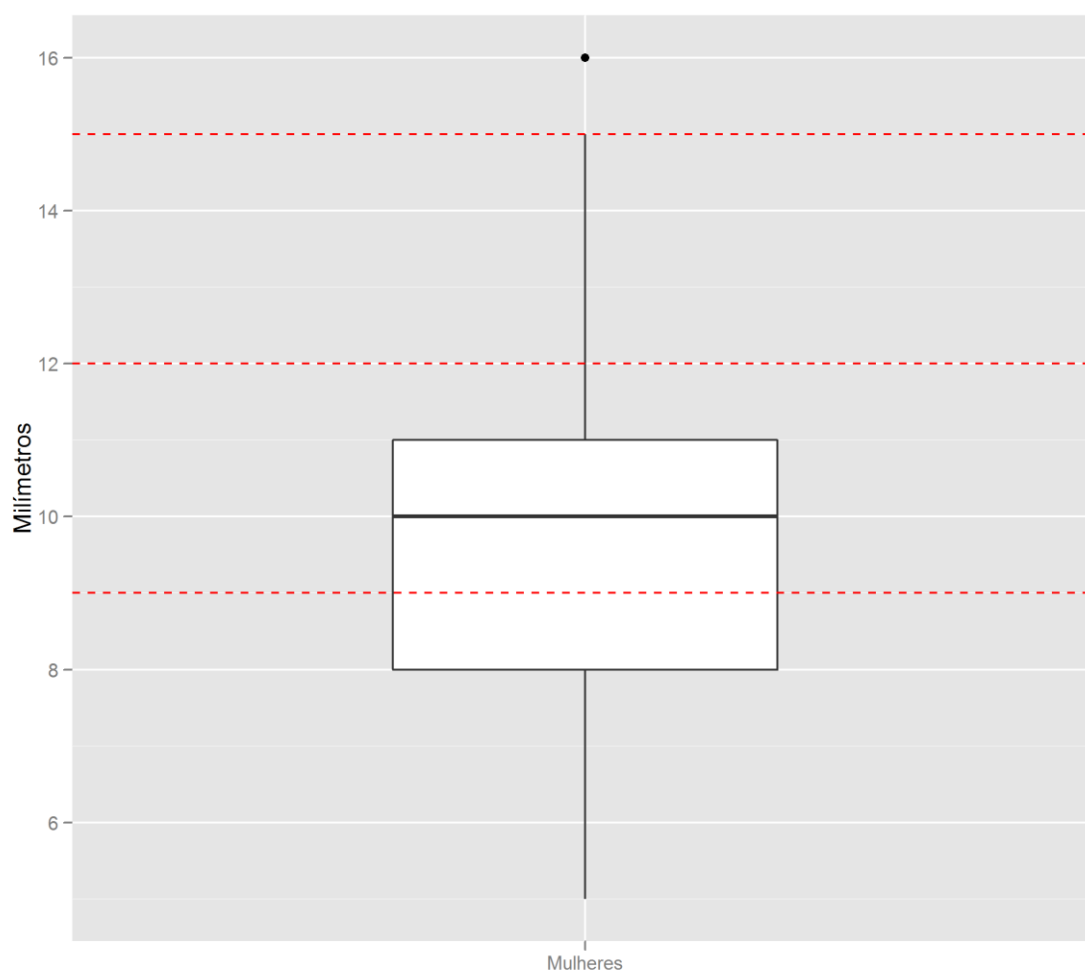


Gráfico A.15.3 – Boxplot da variável Espessura do Septo para mulheres

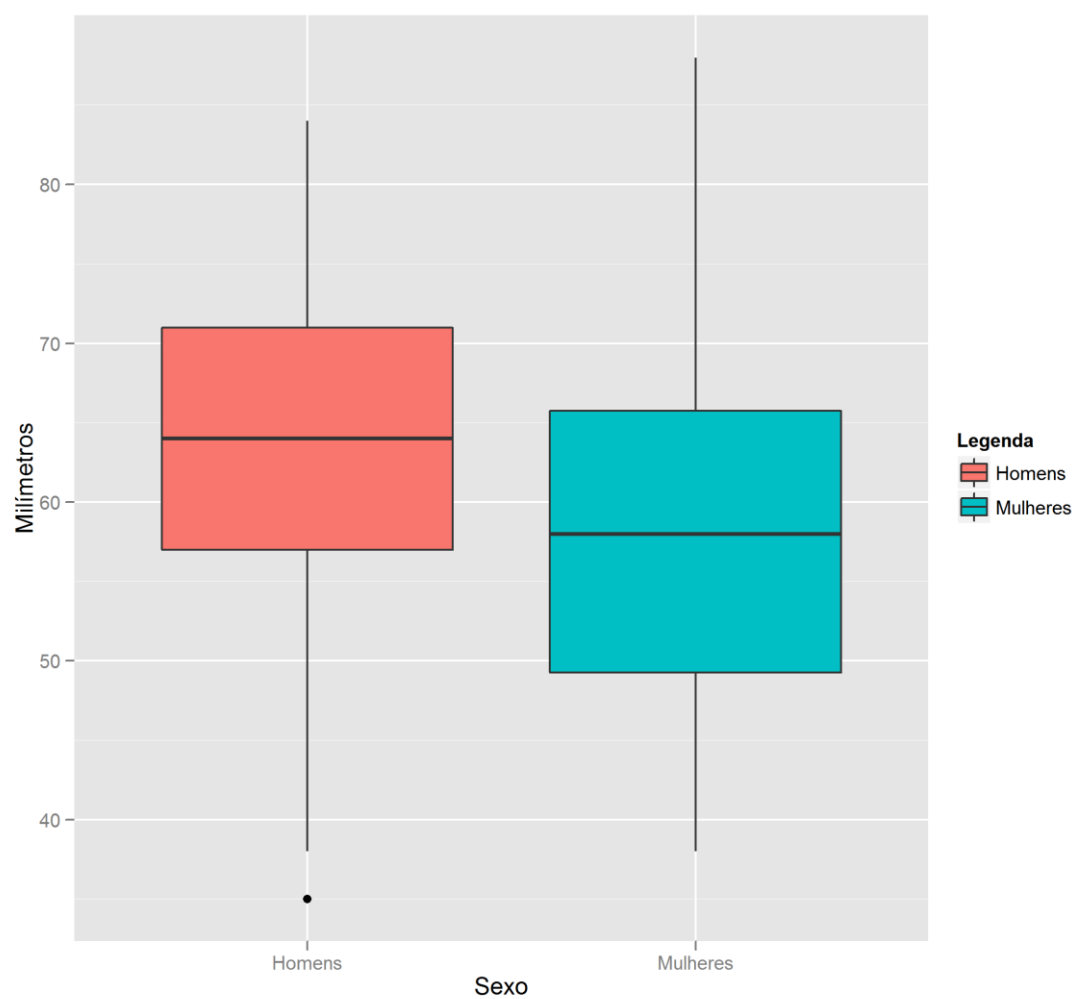


Gráfico A.16.1 – Boxplot da variável Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

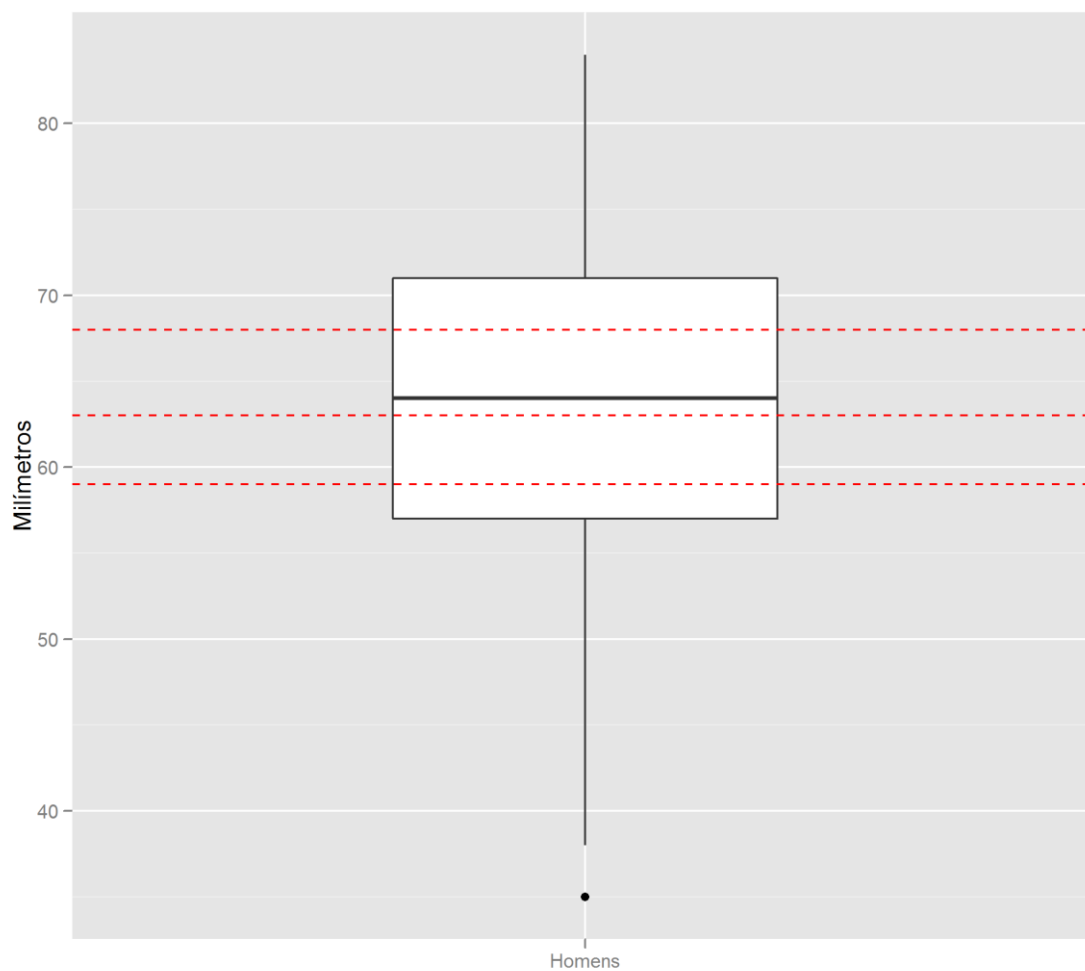


Gráfico A.16.2 – Boxplot da variável Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo para homens

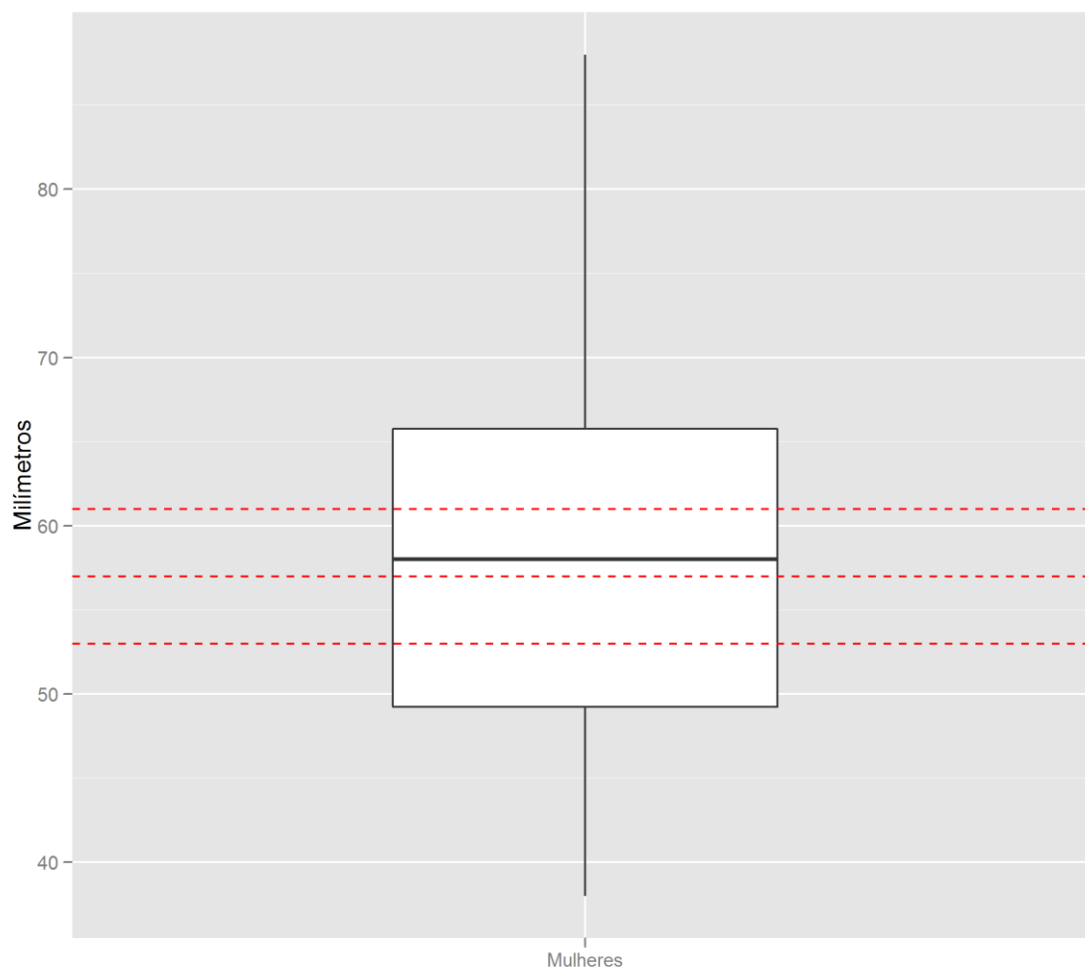


Gráfico A.16.3 – Boxplot da variável Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo para mulheres

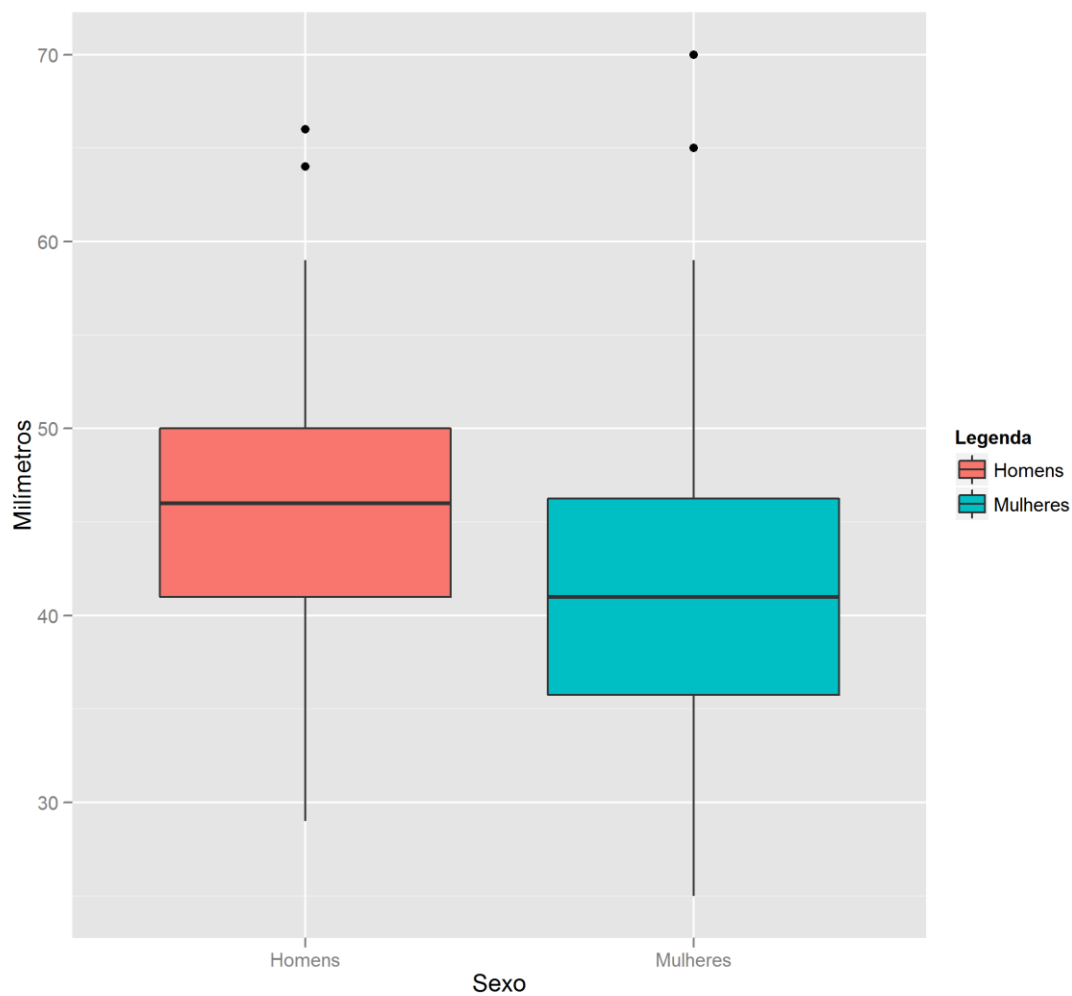


Gráfico A.17.1 – Boxplot da variável Tamanho do Ventrículo Esquerdo

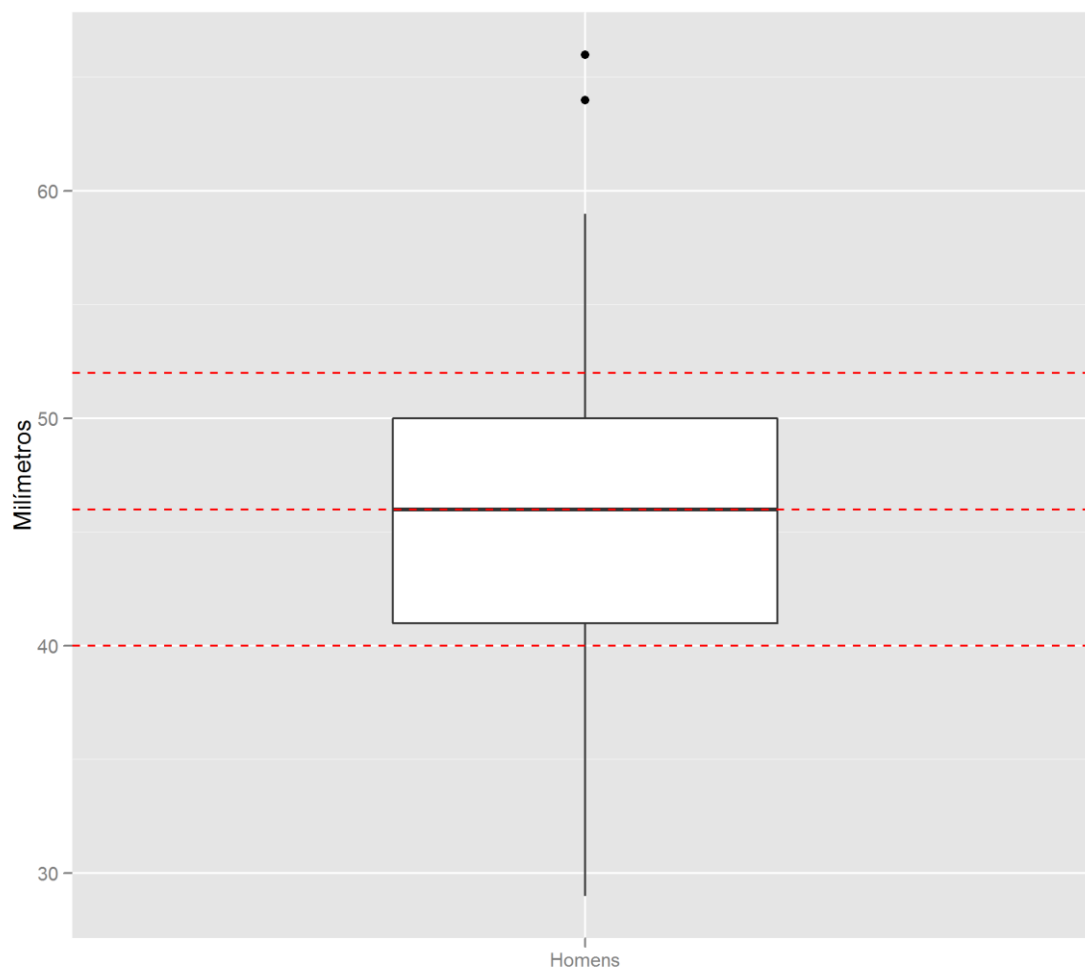


Gráfico A.17.2 – Boxplot da variável Tamanho do Ventrículo Esquerdo para homens

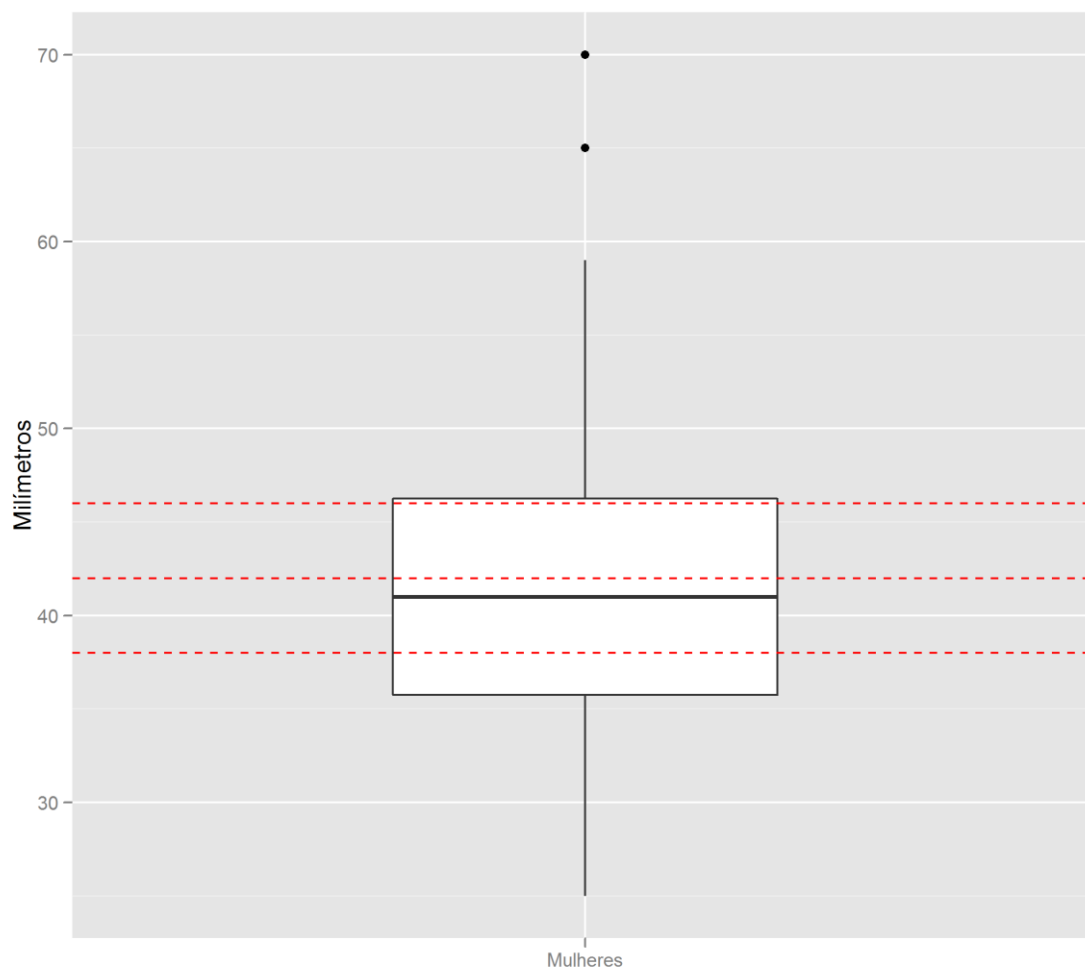


Gráfico A.17.3 – Boxplot da variável Tamanho do Ventrículo Esquerdo para mulheres

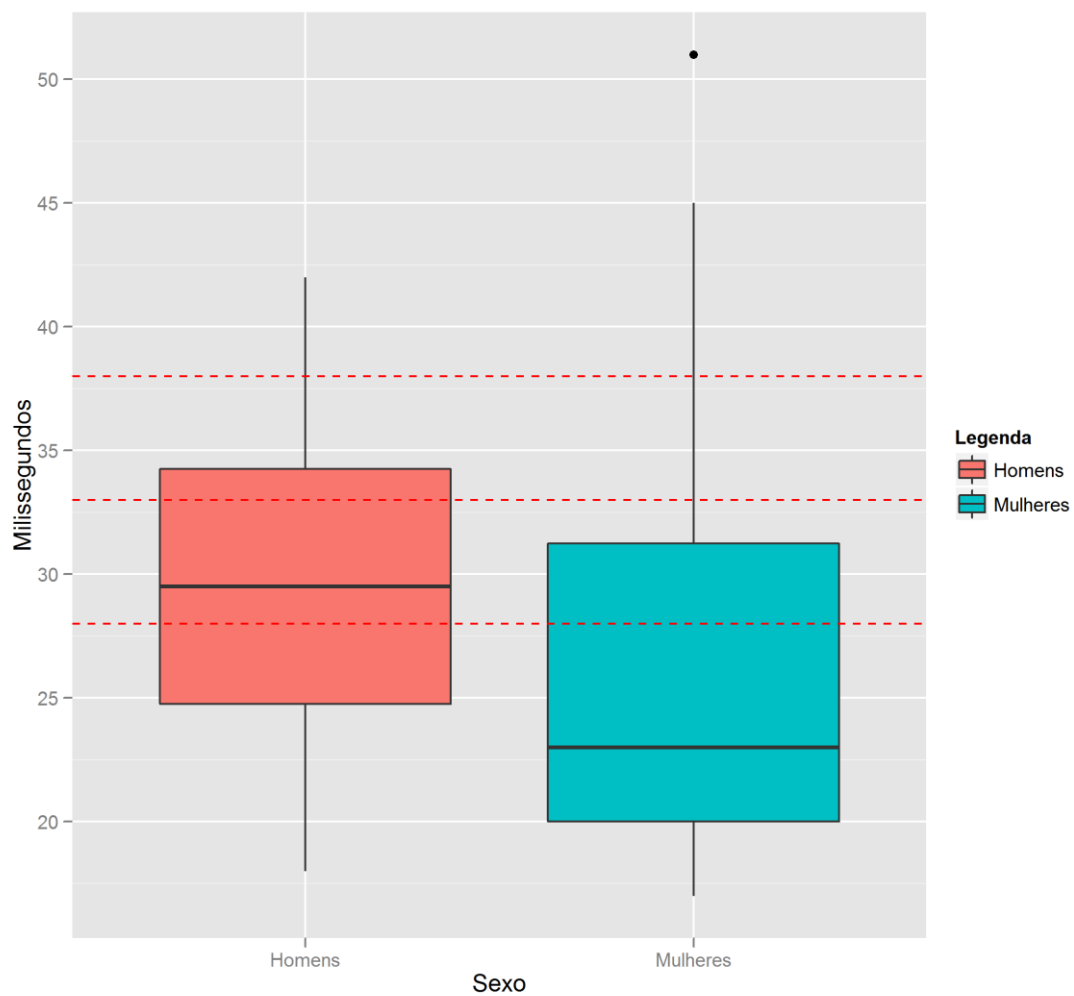


Gráfico A.18 – Boxplot da variável Tamanho do Ventrículo Direito

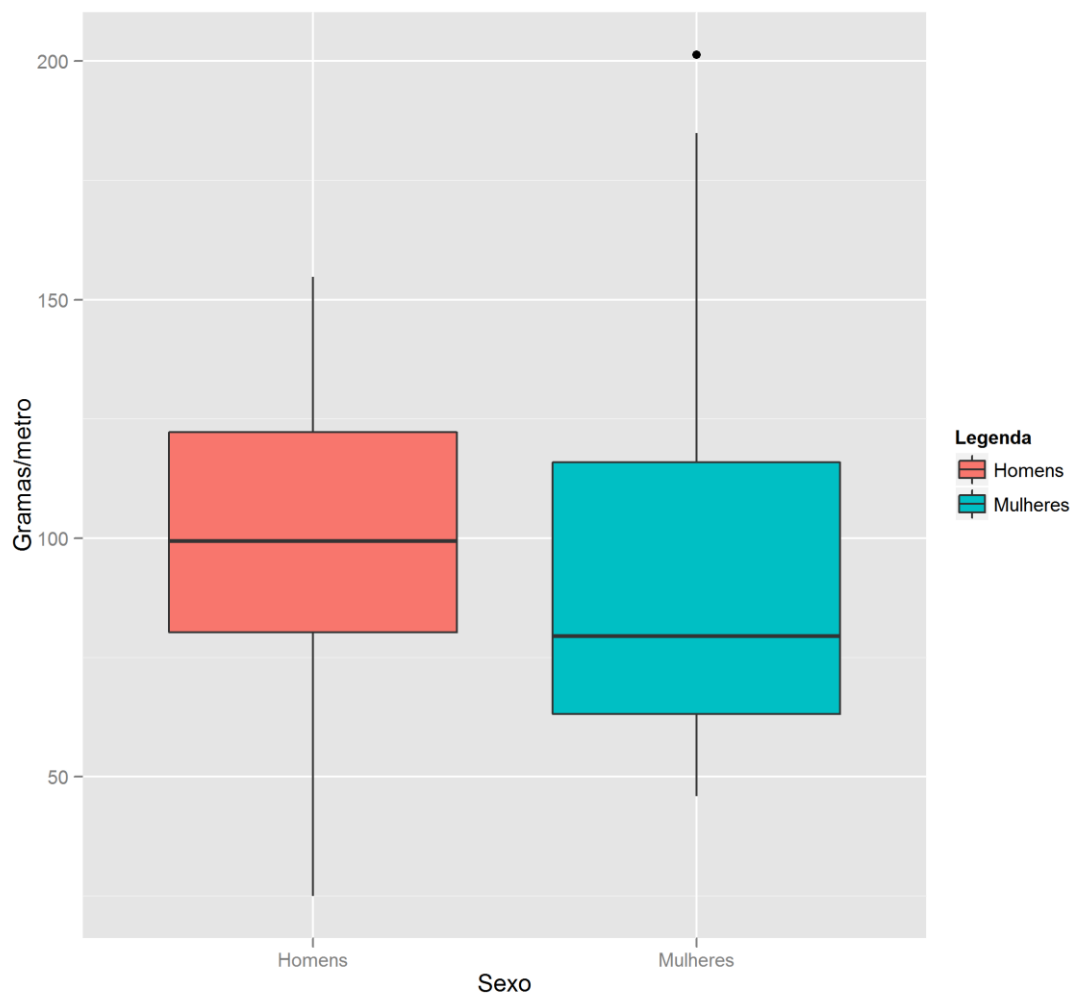


Gráfico A.19 – Boxplot da variável Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo

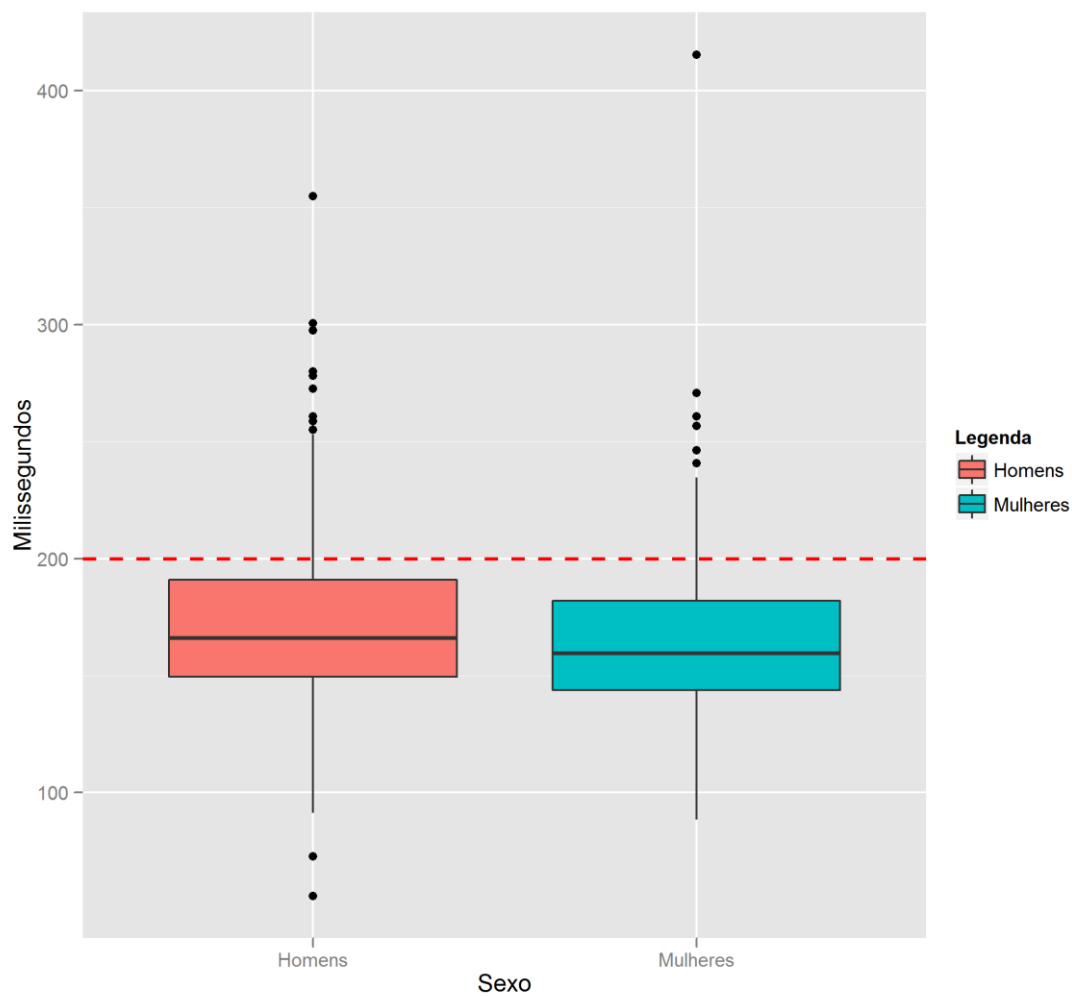


Gráfico A.20 – Boxplot da variável Duração do Intervalo PR

Apêndice B

Tabelas da Análise Descritiva

Tabela B.1 – Categorização Clínica das Variáveis Contínuas

Variável	Categoria	Valor
Tamanho do Átrio Esquerdo (mm)	Normal	H: [0; 40] - M: [0;38]
	Levemente Anormal	H: (40; 46] - M: (38; 42]
	Moderadamente Anormal	H: (46; 52] - M: (42; 46]
	Severamente Anormal	H: > 52 - M: > 46
	Faltantes	-
Espessura do Septo do VE (mm)	Normal	H: [0; 10] - M: [0;9]
	Levemente Anormal	H: (10; 13] - M: (9; 12]
	Moderadamente Anormal	H: (13; 16] - M: (12; 15]
	Severamente Anormal	H: > 16 - M: > 15
	Faltantes	-
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	Normal	H: [0; 59] - M: [0;53]
	Levemente Anormal	H: (59; 63] - M: (53; 57]
	Moderadamente Anormal	H: (63; 68] - M: (57; 61]
	Severamente Anormal	H: > 68 - M: > 61
	Faltantes	-
Tamanho do Ventrículo Direito (mm)	Normal	[0; 28]
	Levemente Anormal	(28; 33]
	Moderadamente Anormal	(33; 38]
	Severamente Anormal	> 38
	Faltantes	-
Fração de Ejeção do VE (%)	Normal	> 54
	Levemente Anormal	(44; 54]
	Moderadamente Anormal	(30; 44]
	Severamente Anormal	[0; 30]
	Faltantes	-
Intervalo PR (ms)	Normal	[0; 200]
	Aumentado	> 200
Frequência Cardíaca (bpm)	Diminuído	[0; 60]
	Normal	(60; 100]
	Aumentado	> 100
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	Normal	[0; 89]
	Alta	> 89
	Faltantes	-

Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Normal	[0; 139]
	Alta	> 139
	Faltantes	-
Índice de Massa Corpórea (IMC)	Abaixo do Peso	[0; 18,5]
	Peso Normal	(18,5; 25]
	Acima do Peso	(25; 30]
	Obeso	> 30
	Faltantes	-
Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo	Normal	H: [0;115] - M: [0;95]
	L. Anormal	H: (115; 131] - M: (95; 108]
	M. Anormal	H: (131; 148] - M: (108; 121]
	S. Anormal	H: > 148 - M: > 121
	Faltantes	-
Duração do complexo QRS	Faixa 1	[0, 100)
	Faixa 2	[100, 120)
	Faixa 3	[120, 150)
	Faixa 4	>150
Dispersão do complexo QRS	Faixa 1	H: [0;29] - M: [0;28]
	Faixa 2	H: (29; 39] - M: (28; 35]
	Faixa 3	H: (39; 52] - M: (35; 44]
	Faixa 4	H: > 52 - M: > 44

Tabela B.2.1 – Medidas descritivas das variáveis contínuas

Variável	N	Faltantes	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	Desvio Padrão
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	343	67	35	62	88	61,87	10,93
Dispersão do QRS	410	0	0	36,47	141,86	39,22	15,74
Duração do Complexo QRS (ms)	410	0	52,16	108,84	200,52	113,23	29,86
Duração do Intervalo PR (ms)	410	0	55,78	163,3	415,5	169,58	38,24
Espessura do Septo (mm)	349	61	5	9	20	9,68	1,99
Fração de Ejeção do VE (%)	344	66	15	36	83	40,53	16,68
Frequência Cardíaca (bpm)	410	0	40	75	151	76,99	17,91
Idade (anos)	410	0	19	55	88	55,73	14,1
IMC (g/m²)	343	67	16,12	25,34	48,07	26,46	5,44
Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (g/m)	59	351	25	89,66	201,39	97,89	36,32
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	397	13	50	90	140	87,97	16,03
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	397	13	80	140	230	139,21	27,88
Tamanho do Átrio Esquerdo (mm)	337	73	25	44	70	44	7,66
Tamanho do Ventrículo Direito (mm)	86	324	13	27	51	28	7,6
Tempo de Vida (meses)	410	0	0,07	49,89	101,1	50	31,57

Tabela B.2.2 – Medidas descritivas das variáveis contínuas para homens

Variável	N	Faltantes	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	Desvio Padrão
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	205	35	35	64	84	64,32	10,27
Disperção do QRS	240	0	0	39,35	96,17	40,73	15,47
Duração do Complexo QRS (ms)	240	0	52,38	109,29	200,52	113,7	28,92
Duração do Intervalo PR (ms)	240	0	55,78	166	354,89	172,4	38,79
Espessura do Septo (mm)	209	31	6	9	20	9,67	2,02
Fração de Ejeção do VE (%)	207	33	15	32	82	37,18	15,34
Frequência Cardíaca (bpm)	240	0	44	76	151	77,84	18,14
Idade (anos)	240	0	23	54	85	53,93	13,36
IMC (g/m²)	203	37	16,12	25,45	42,94	26,29	4,83
Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (g/m)	33	207	25	99,42	154,76	100,3	30,97
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	231	9	50	90	140	88,22	16,65
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	231	9	80	140	220	137,6	28,29
Tamanho do Átrio Esquerdo (mm)	205	35	29	46	66	45,55	7,2
Tamanho do Ventrículo Direito (mm)	53	187	18	29	42	29,02	6,46
Tempo de Vida (meses)	240	0	0,07	51,67	97,67	51,45	31,35

Tabela B.2.3 – Medidas descritivas das variáveis contínuas para mulheres

Variável	N	Faltantes	Mínimo	Mediana	Máximo	Média	Desvio Padrão
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	138	32	38	58	88	58,24	10,91
Disperção do QRS	170	0	8,21	34,72	141,86	37,09	15,91
Duração do Complexo QRS (ms)	170	0	52,16	106,14	186,15	112,53	31,21
Duração do Intervalo PR (ms)	170	0	88,41	159,47	415,5	165,54	37,19
Espessura do Septo (mm)	140	30	5	10	16	9,7	1,93
Fração de Ejeção do VE (%)	137	33	17	43	83	45,58	17,38
Frequência Cardíaca (bpm)	170	0	40	74,5	122	75,8	17,58
Idade (anos)	170	0	19	58,5	88	58,26	14,75
IMC (g/m²)	140	30	16,44	25,23	48,07	26,71	6,23
Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo (g/m)	26	144	45,92	79,43	201,39	94,85	42,61
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	166	4	60	80	130	87,62	15,17
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	166	4	90	140	230	141,53	27,23
Tamanho do Átrio Esquerdo (mm)	132	38	25	41	70	41,61	7,75
Tamanho do Ventrículo Direito (mm)	33	137	13	23	51	26,36	9
Tempo de Vida (meses)	170	0	0,1	47,07	101,1	47,95	31,85

Tabela B3. Tabela de contingência do cruzamento das variáveis contínuas categorizadas com o gênero

Variável	Categoria	Gênero				Total
		Homem		Mulher		
Tamanho do Átrio Esquerdo (mm)	Normal	49	20,4%	44	25,9%	93
	Levemente Anormal	60	25,0%	32	18,8%	92
	Moderadamente Anormal	61	25,4%	23	13,5%	84
	Severamente Anormal	35	14,6%	33	19,4%	68
	Faltantes	35	14,6%	38	22,4%	73
Espessura do Septo do VE (mm)	Normal	149	62,1%	69	40,6%	218
	Levemente Anormal	52	21,7%	60	35,3%	112
	Moderadamente Anormal	7	2,9%	10	5,9%	17
	Severamente Anormal	1	0,4%	1	0,6%	2
	Faltantes	31	12,9%	30	17,6%	61
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	Normal	36	15,0%	45	26,5%	81
	Levemente Anormal	21	8,8%	20	11,8%	41
	Moderadamente Anormal	58	24,2%	35	20,6%	93
	Severamente Anormal	92	38,3%	37	21,8%	129
	Faltantes	33	13,8%	33	19,4%	66
Tamanho do Ventrículo Direito (mm)	Normal	26	10,8%	23	13,5%	49
	Levemente Anormal	13	5,4%	5	2,9%	18
	Moderadamente Anormal	11	4,6%	1	0,6%	12
	Severamente Anormal	3	1,3%	4	2,4%	7
	Faltantes	187	77,9%	137	80,6%	324
Fração de Ejeção do VE (%)	Normal	36	15,0%	45	26,5%	81
	Levemente Anormal	21	8,8%	20	11,8%	41
	Moderadamente Anormal	58	24,2%	35	20,6%	93
	Severamente Anormal	92	38,3%	37	21,8%	129
	Faltantes	33	13,8%	33	19,4%	66
Intervalo PR (ms)	Normal	200	83,3%	150	88,2%	350
	Aumentado	40	16,7%	20	11,8%	60
Frequência Cardíaca (bpm)	Diminuído	40	16,7%	34	20,0%	74
	Normal	175	72,9%	122	71,8%	297
	Aumentado	25	10,4%	14	8,2%	39
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	Normal	99	41,3%	90	52,9%	189
	Alta	132	55,0%	76	44,7%	208
	Faltantes	9	3,8%	4	2,4%	13
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Normal	114	47,5%	72	42,4%	186
	Alta	117	48,8%	94	55,3%	211
	Faltantes	9	3,8%	4	2,4%	13

Índice de Massa Corpórea (IMC)	Abaixo do Peso	4	1,7%	3	1,8%	7
	Peso Normal	85	35,4%	60	35,3%	145
	Acima do Peso	72	30,0%	39	22,9%	111
	Obeso	42	17,5%	38	22,4%	80
	Faltantes	37	15,4%	30	17,6%	67
Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo	Normal	23	9,6%	17	10,0%	40
	L. Anormal	3	1,3%	2	1,2%	5
	M. Anormal	5	2,1%	0	0,0%	5
	S. Anormal	2	0,8%	6	3,5%	8
	Faltantes	207	86,3%	145	85,3%	352
Duração do Complexo QRS	Até 100ms	95	39,6%	68	40,0%	163
	100ms a 120ms	61	25,4%	38	22,4%	99
	120ms a 150ms	49	20,4%	37	21,8%	86
	Mais de 150ms	35	14,6%	27	15,9%	62
Disperção do QRS	Faixa 1	62	36,5%	55	55,6%	117
	Faixa 2	55	32,4%	32	32,3%	87
	Faixa 3	69	40,6%	37	37,4%	106
	Faixa 4	54	31,8%	46	46,5%	100
Diagnóstico	Chagásica	26	15,3%	33	33,3%	59
	Hipertensiva	93	54,7%	77	77,8%	170
	Isquemica	70	41,2%	29	29,3%	99
	Idiopática	35	20,6%	19	19,2%	54
	Alcoolica	13	7,6%	0	0,0%	13
	Outras	3	1,8%	12	12,1%	15
Classe Funcional	I	51	30,0%	25	25,3%	76
	II	91	53,5%	65	65,7%	156
	III	68	40,0%	50	50,5%	118
	IV	24	14,1%	26	26,3%	50
	Faltantes	6	3,5%	4	4,0%	10
Insuficiência na Válvula Mitral	Discreta	158	92,9%	98	99,0%	256
	Moderada	42	24,7%	32	32,3%	74
	Importante	4	2,4%	2	2,0%	6
	Faltantes	36	21,2%	38	38,4%	74
Insuficiência na Válvula Tricúspide	Discreta	93	54,7%	63	63,6%	156
	Moderada	107	62,9%	65	65,7%	172
	Importante	6	3,5%	3	3,0%	9
	Faltantes	34	20,0%	39	39,4%	73

Tabela B4. Tabela de contingência do cruzamento das variáveis contínuas categorizadas com o óbito

Variável	Categoria	Óbito				Total
		Não		Sim		
Tamanho do Átrio Esquerdo (mm)	Normal	70	75,3%	23	24,7%	93
	Levemente Anormal	71	77,2%	21	22,8%	92
	Moderadamente Anormal	58	69,0%	26	31,0%	84
	Severamente Anormal	39	57,4%	29	42,6%	68
	Faltantes	43	58,9%	30	41,1%	73
Espessura do Septo do VE (mm)	Normal	158	72,5%	60	27,5%	218
	Levemente Anormal	80	71,4%	32	28,6%	112
	Moderadamente Anormal	10	58,8%	7	41,2%	17
	Severamente Anormal	1	50,0%	1	50,0%	2
	Faltantes	32	52,5%	29	47,5%	61
Diâmetro Diastólico do VE (mm)	Normal	93	76,2%	29	23,8%	122
	Levemente Anormal	27	71,1%	11	28,9%	38
	Moderadamente Anormal	44	75,9%	14	24,1%	58
	Severamente Anormal	72	64,9%	39	35,1%	111
	Faltantes	45	55,6%	36	44,4%	81
Tamanho do Ventrículo Direito (mm)	Normal	38	77,6%	11	22,4%	49
	Levemente Anormal	9	50,0%	9	50,0%	18
	Moderadamente Anormal	3	25,0%	9	75,0%	12
	Severamente Anormal	4	57,1%	3	42,9%	7
	Faltantes	227	70,1%	97	29,9%	324
Fração de Ejeção do VE (%)	Normal	62	76,5%	19	23,5%	81
	Levemente Anormal	29	70,7%	12	29,3%	41
	Moderadamente Anormal	73	78,5%	20	21,5%	93
	Severamente Anormal	78	60,5%	51	39,5%	129
	Faltantes	39	59,1%	27	40,9%	66
Intervalo PR (ms)	Normal	248	70,9%	102	29,1%	350
	Aumentado	33	55,0%	27	45,0%	60
Frequência Cardíaca (bpm)	Diminuído	60	81,1%	14	18,9%	74
	Normal	192	64,6%	105	35,4%	297
	Aumentado	29	74,4%	10	25,6%	39
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	Normal	112	59,3%	77	40,7%	189
	Alta	161	77,4%	47	22,6%	208
	Faltantes	8	61,5%	5	38,5%	13
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Normal	123	66,1%	63	33,9%	186
	Alta	150	71,1%	61	28,9%	211
	Faltantes	8	61,5%	5	38,5%	13

Índice de Massa Corpórea (IMC)	Abaixo do Peso	4	57,1%	3	42,9%	7
	Peso Normal	90	62,1%	55	37,9%	145
	Acima do Peso	86	77,5%	25	22,5%	111
	Obeso	61	76,3%	19	23,8%	80
	Faltantes	40	59,7%	27	40,3%	67
Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo	Normal	4	50,0%	4	50,0%	8
	L. Anormal	29	72,5%	11	27,5%	40
	M. Anormal	4	80,0%	1	20,0%	5
	S. Anormal	2	40,0%	3	60,0%	5
	Faltantes	242	68,8%	110	31,3%	352
Duração do Complexo QRS	Até 100ms	122	74,8%	41	25,2%	163
	100ms a 120ms	67	67,7%	32	32,3%	99
	120ms a 150ms	54	62,8%	32	37,2%	86
	Mais de 150ms	38	61,3%	24	38,7%	62
Dispersão do QRS	Faixa 1	86	73,5%	31	26,5%	117
	Faixa 2	54	62,1%	33	37,9%	87
	Faixa 3	74	69,8%	32	30,2%	106
	Faixa 4	67	67,0%	33	33,0%	100
Diagnóstico	Chagásica	35	59,3%	24	40,7%	59
	Hipertensiva	128	75,3%	42	24,7%	170
	Isquêmica	64	64,6%	35	35,4%	99
	Idiopática	35	64,8%	19	35,2%	54
	Alcoolica	8	61,5%	5	38,5%	13
	Outras	11	73,3%	4	26,7%	15
Classe Funcional	I	58	76,3%	18	23,7%	76
	II	120	76,9%	36	23,1%	156
	III	71	60,2%	47	39,8%	118
	IV	24	48,0%	26	52,0%	50
	Faltantes	8	80,0%	2	20,0%	10
Insuficiência na Válvula Mitral	Discreta	172	67,2%	84	32,8%	256
	Moderada	60	81,1%	14	18,9%	74
	Importante	3	50,0%	3	50,0%	6
	Faltantes	46	62,2%	28	37,8%	74
Insuficiência na Válvula Tricúspide	Discreta	99	63,5%	57	36,5%	156
	Moderada	131	76,2%	41	23,8%	172
	Importante	5	55,6%	4	44,4%	9
	Faltantes	46	63,0%	27	37,0%	73

Tabela B5 – Principais aspectos considerados na seleção de variáveis

Variável	Número de dados faltantes	Utilizada como	Valor-p de retirada
Sexo	0	Categórica	Modelo final
Idade	0	Contínua	Modelo final
IMC	67	Categórica	0,1141
PAS	13	Contínua	0,52772
PAD	13	Contínua	Modelo final
Diagnóstico	0	Categórica	Modelo final
Classe Funcional	10	Categórica	Modelo final
Tabagismo	25	Categórica	0,38602
Diabetes	19	Categórica	0,18469
Ins. Válvula Mitral	74	Categórica	0,9124
Ins. Válvula Tricúspide	73	Categórica	Modelo final
Fração de ejeção do VE	66	Contínua	0,68195
Índice de Massa do VE	352	Descartada	-
Tamanho do VD	324	Descartada	-
Tamanho do AE	73	Categórica	0,23768
Diâmetro diat do VE	66	Categórica	0,64167
Espessura do Septo	61	Categórica	0,73085
Frequência cardíaca	0	Contínua	Modelo final
Duração do QRS	0	Contínua	Fixada
Dispersão do QRS	0	Contínua	0,97043
Intervalo PR	0	Contínua	Modelo final

Tabela B6 – Valor p de retirada das interações

Interações com gênero	Valor p de retirada
Diagnóstico	0,9549
Classe Funcional	0,40723
Fração de ejeção do VE	0,68059
Dispersão do QRS	0,98361
Idade	0,15425
QRS	Fixada

Apêndice C

Curvas de Kaplan-Meier

Nos gráficos a seguir, as “observações em risco” representam o número de pacientes que ainda estão no estudo em cada instante de tempo, ou seja, aqueles que não morreram ou não foram censurados (por perda de contato, por exemplo).

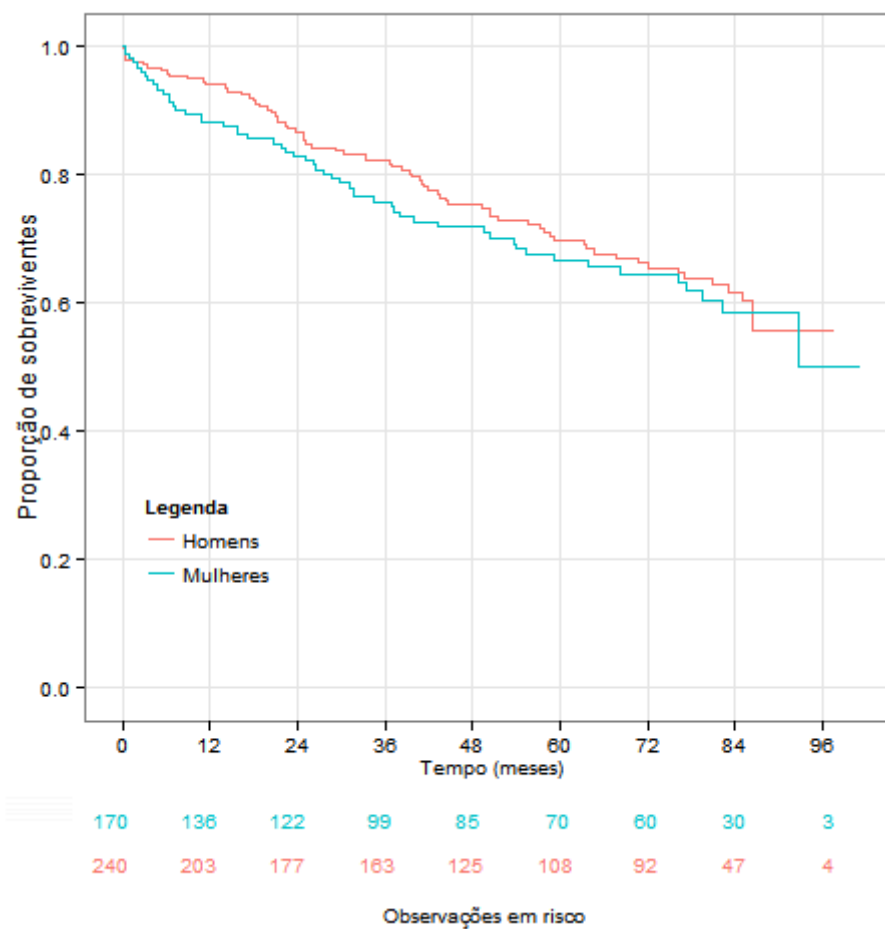


Gráfico C.1 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Sexo

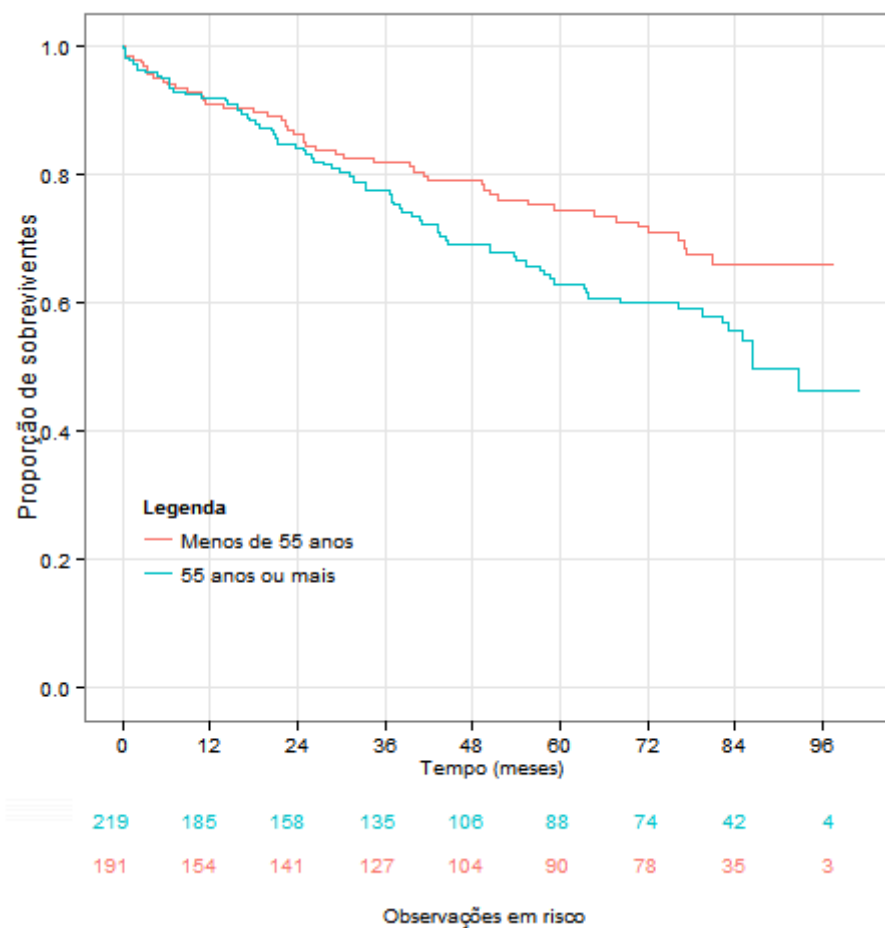


Gráfico C.2.1 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Idade

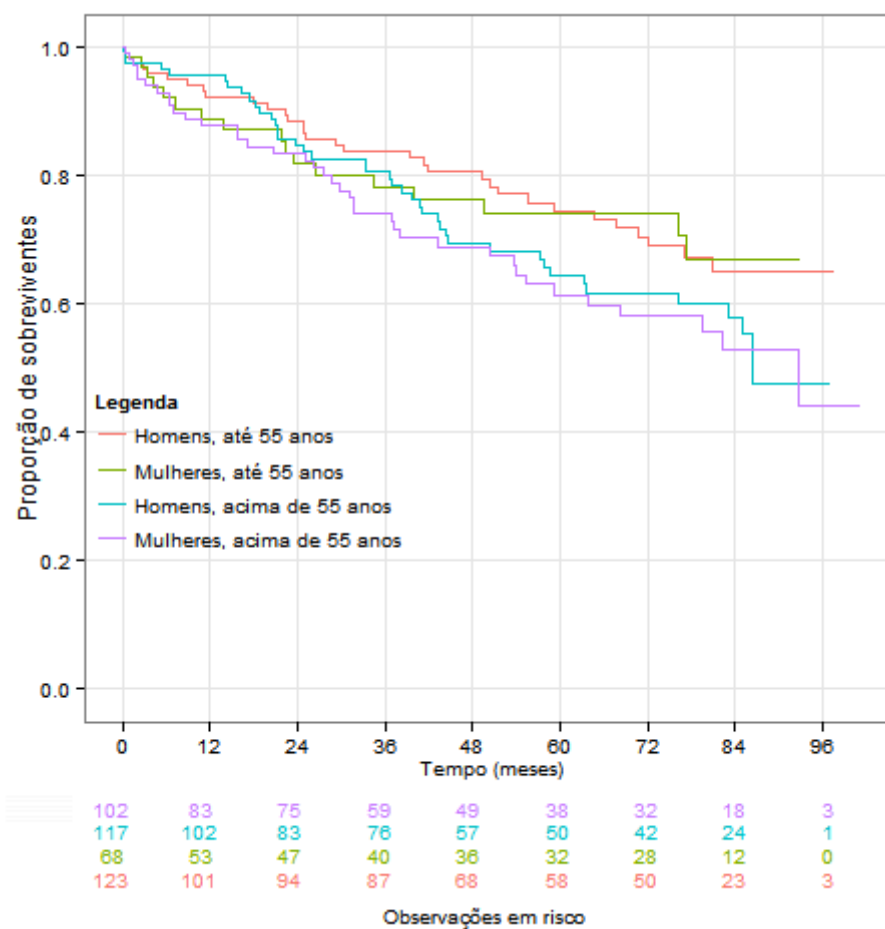


Gráfico C.2.2 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Sexo e Idade

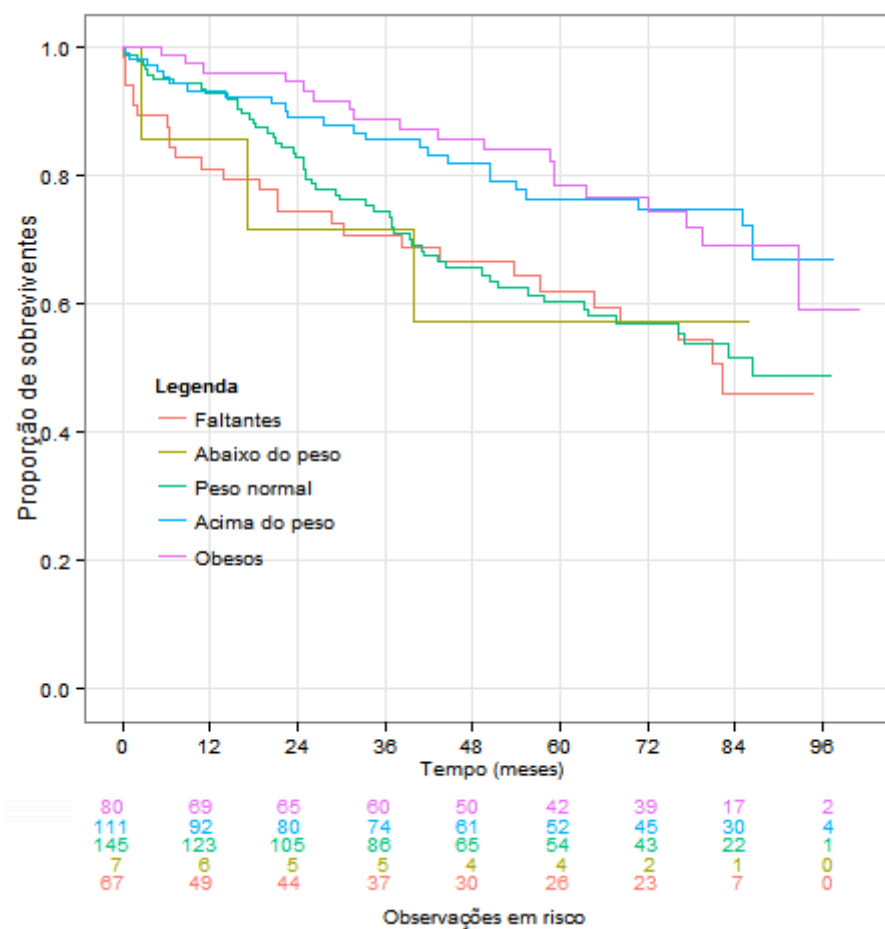


Gráfico C.3 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável IMC

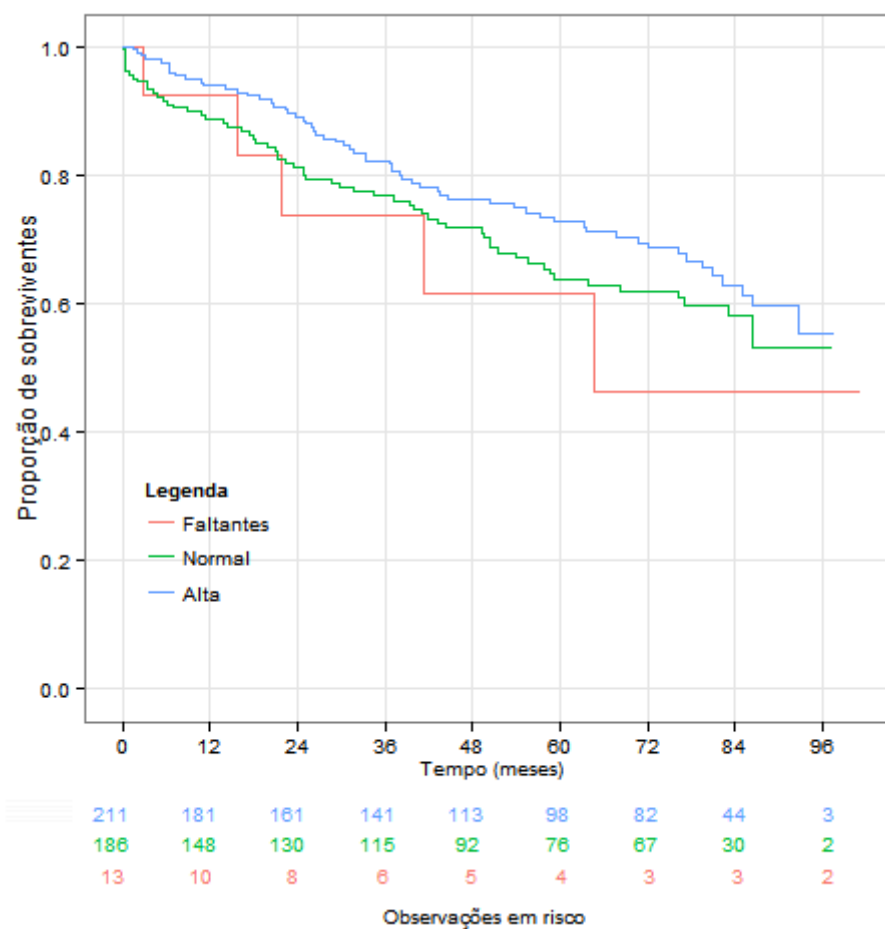


Gráfico C.4 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Pressão Arterial Sistólica

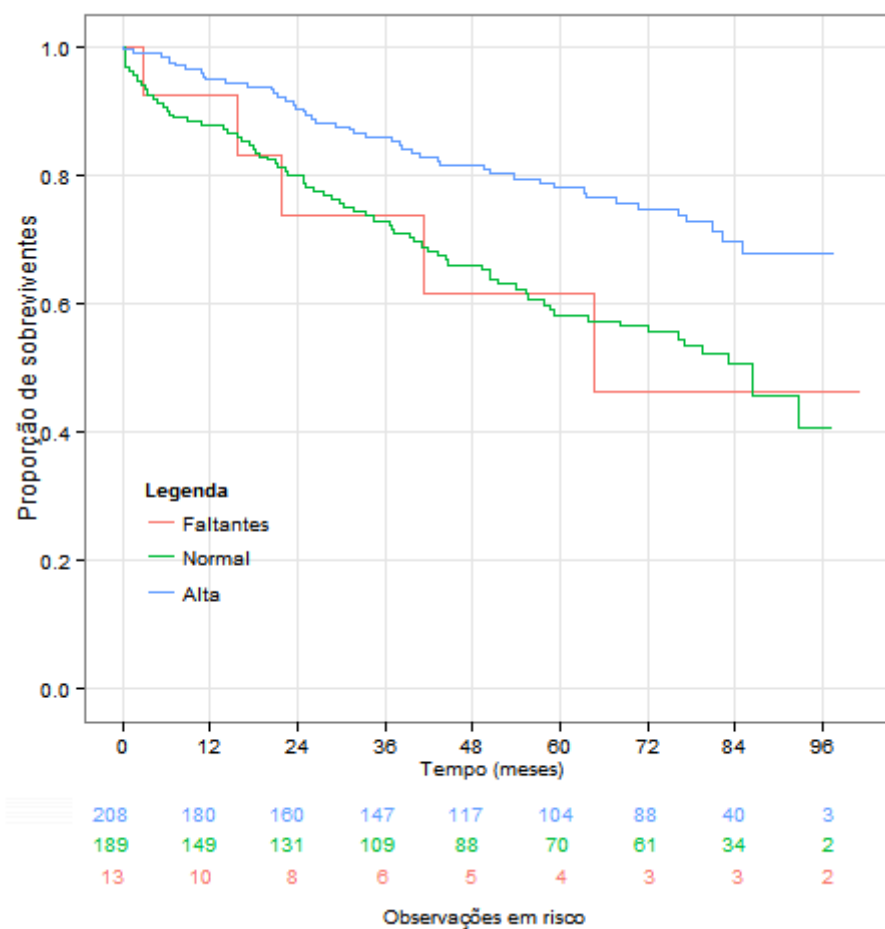


Gráfico C.5 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Pressão Arterial Diastólica

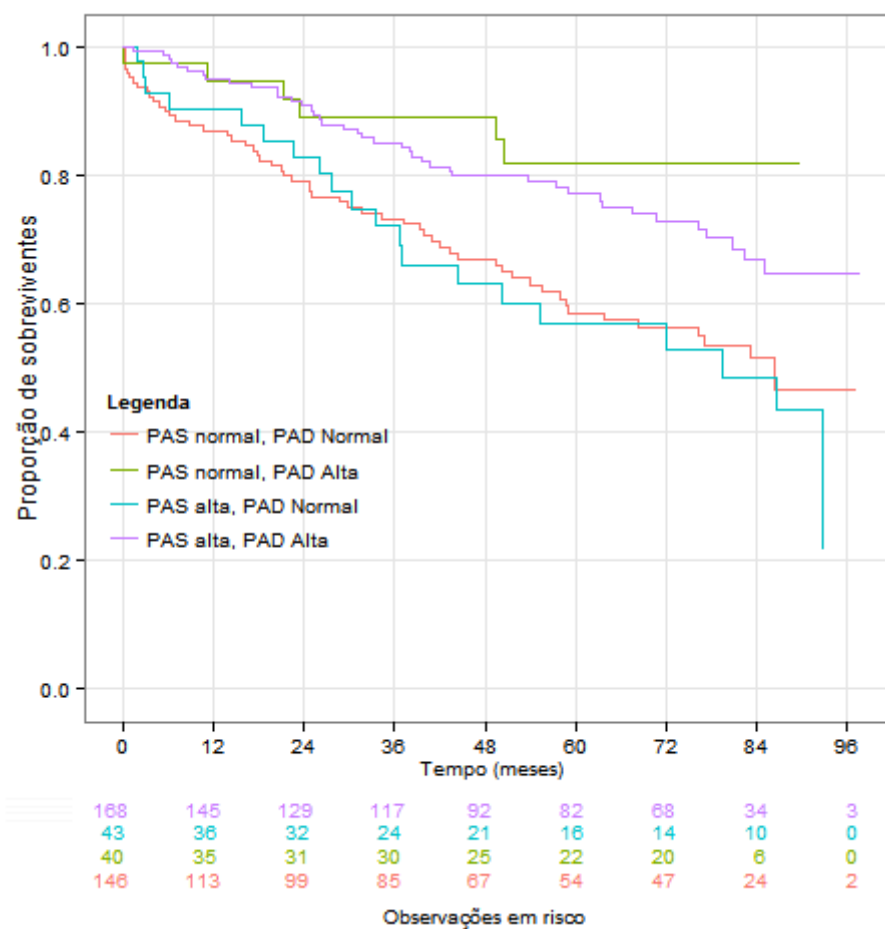


Gráfico C.6.1 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis PAS e PAD

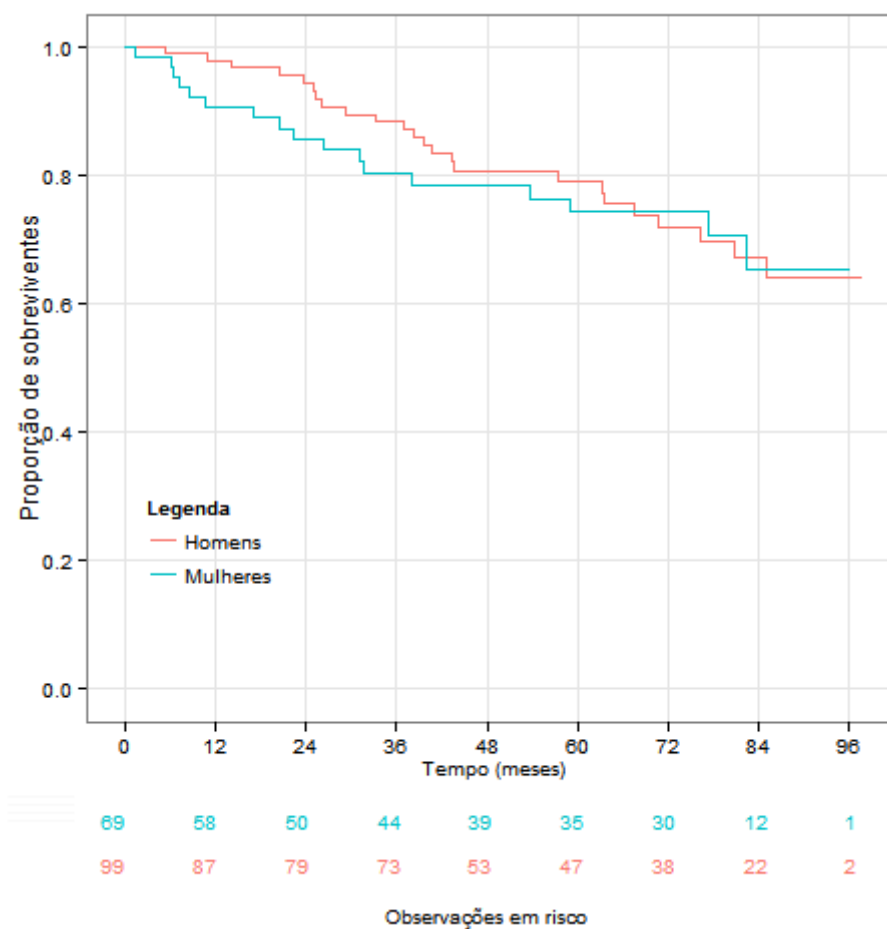


Gráfico C.6.2 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis PAS e PAD no nível alto e Sexo

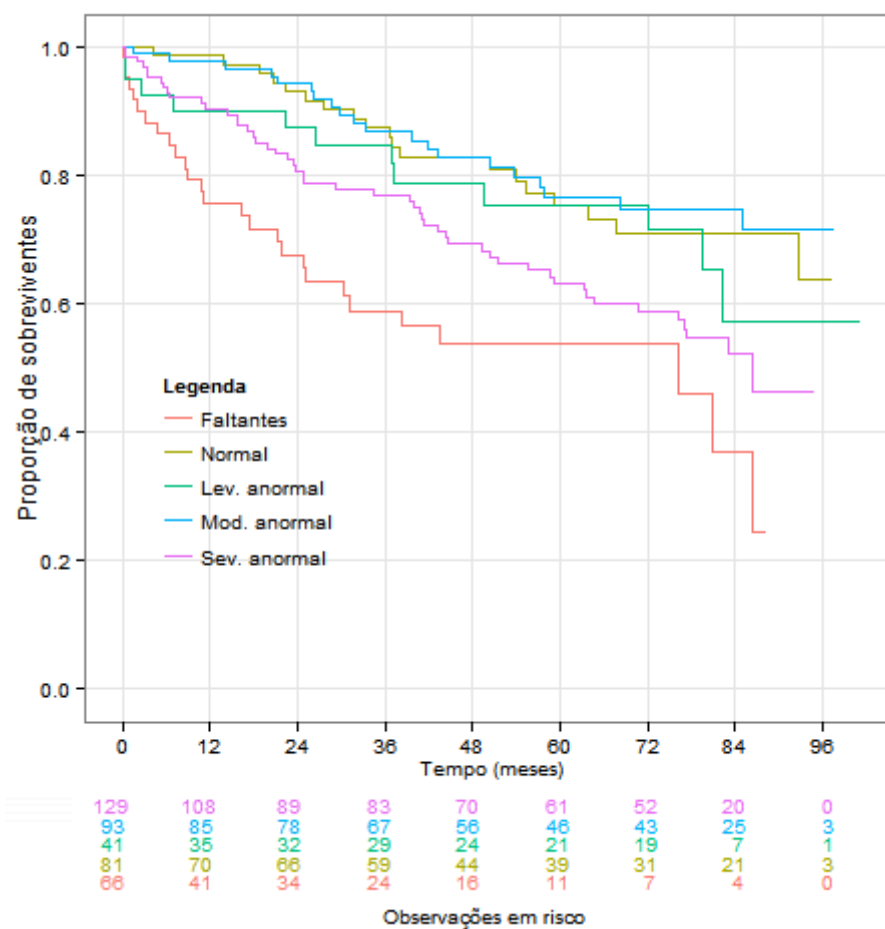


Gráfico C.7 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Fração de Ejeção

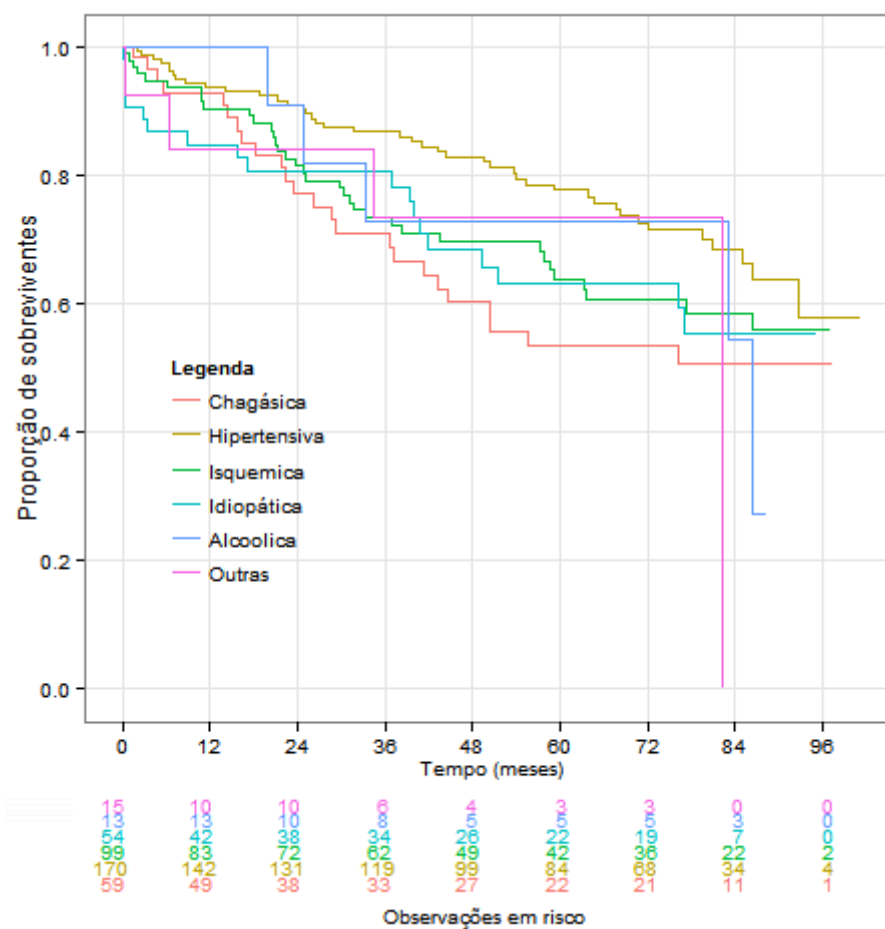


Gráfico C.8 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Diagnóstico

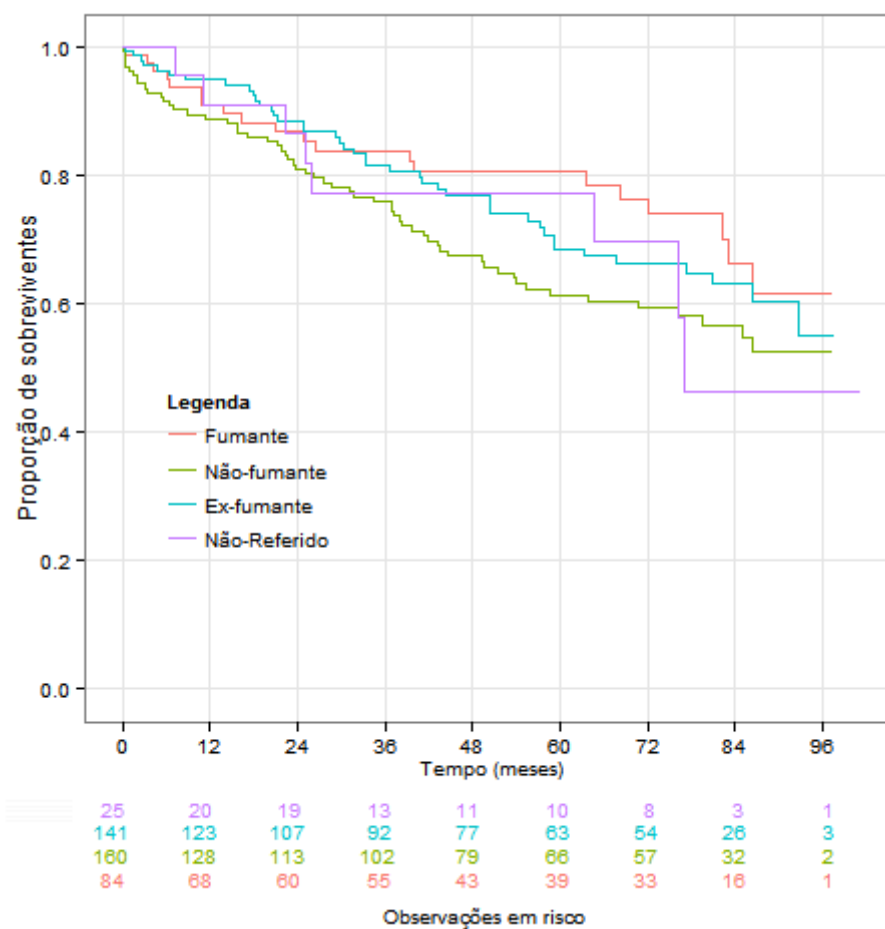


Gráfico C.9 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Tabagismo

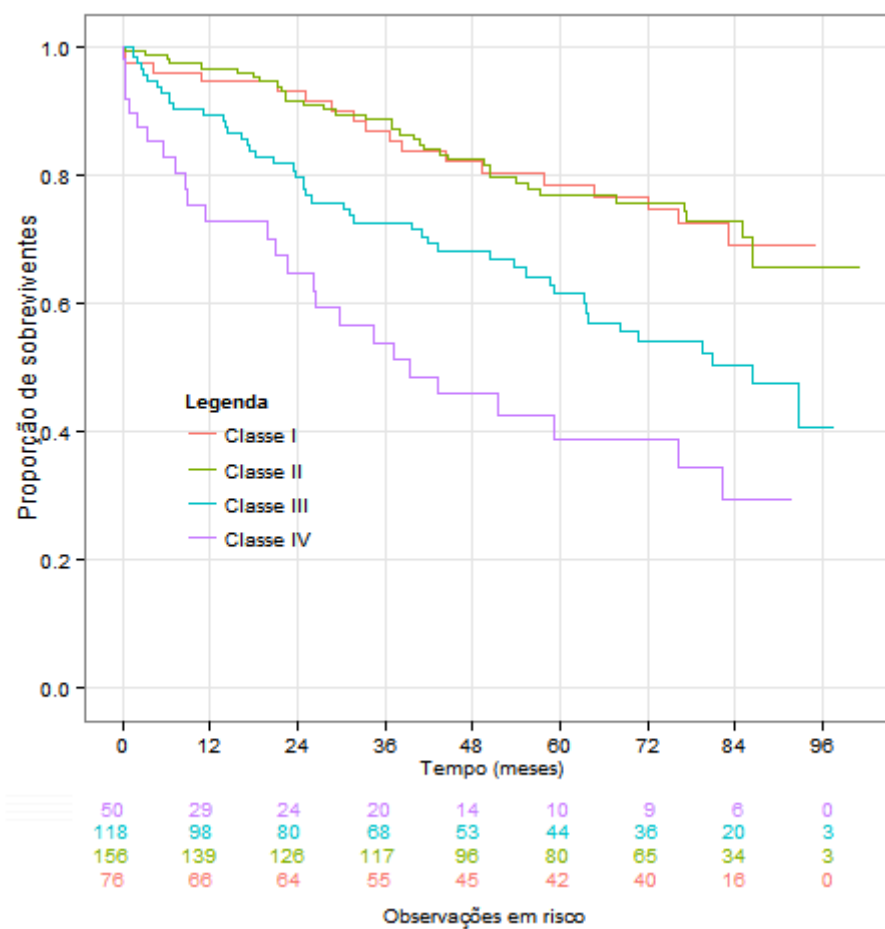


Gráfico C.10 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Classe Funcional

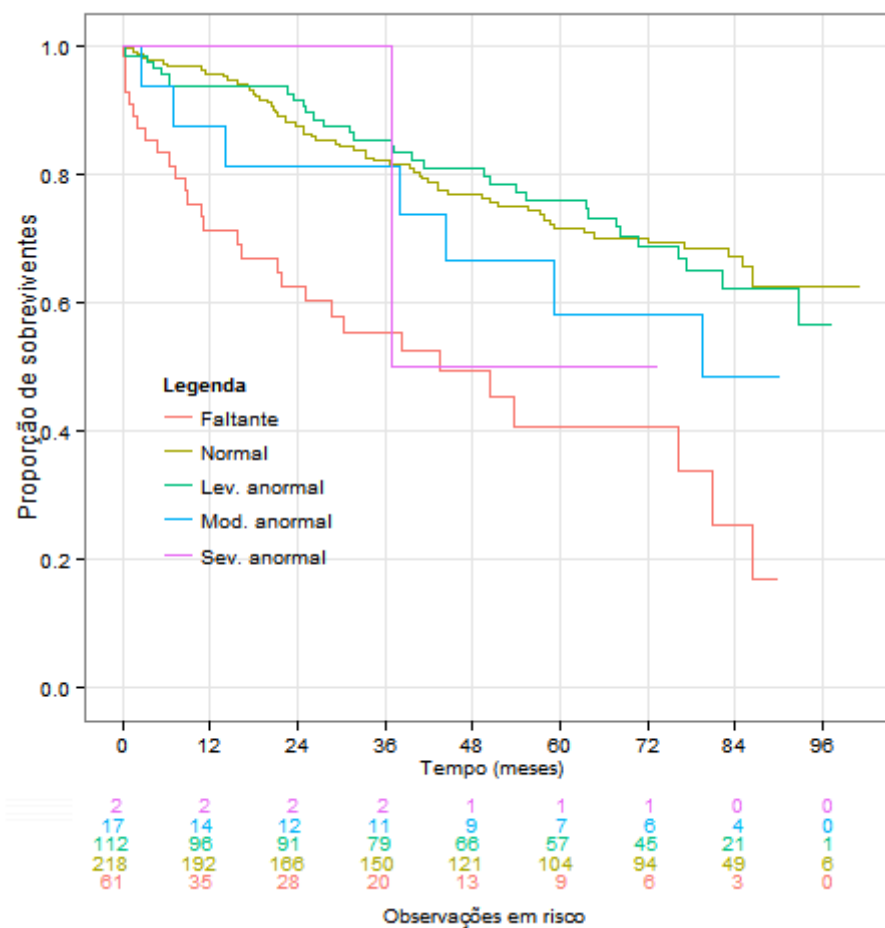


Gráfico C.11 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Espessura do Septo

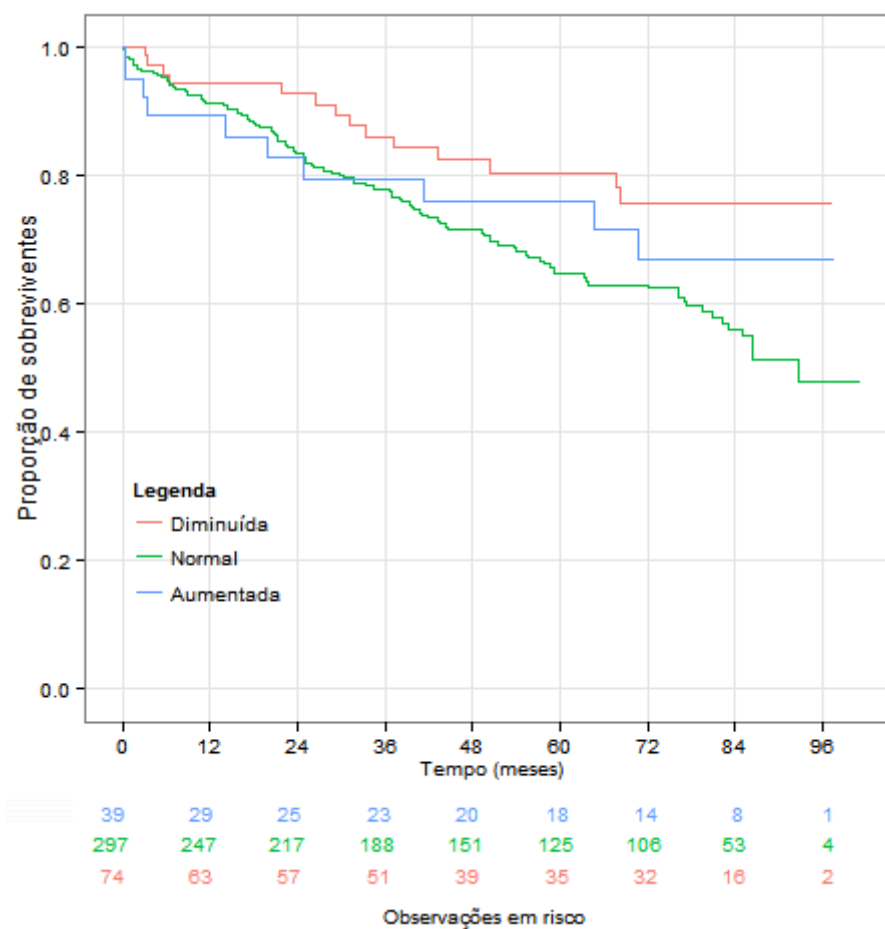


Gráfico C.12 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Frequência Cardíaca

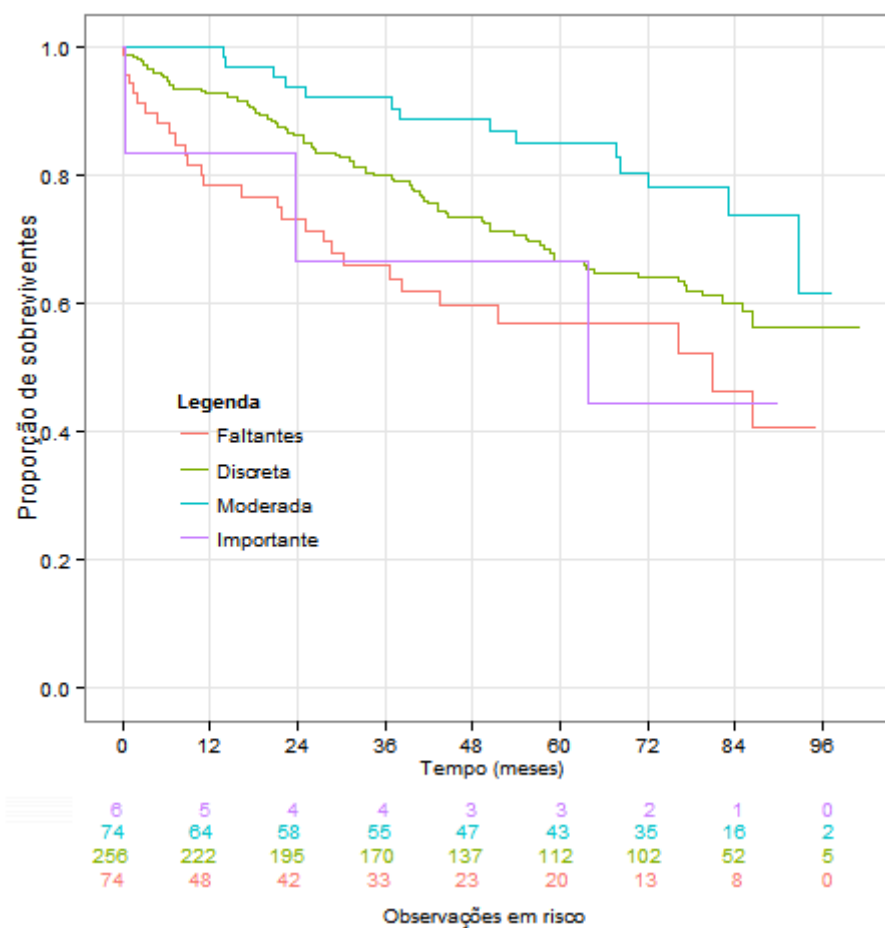


Gráfico C.13 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Insuficiência da Válvula Mitral

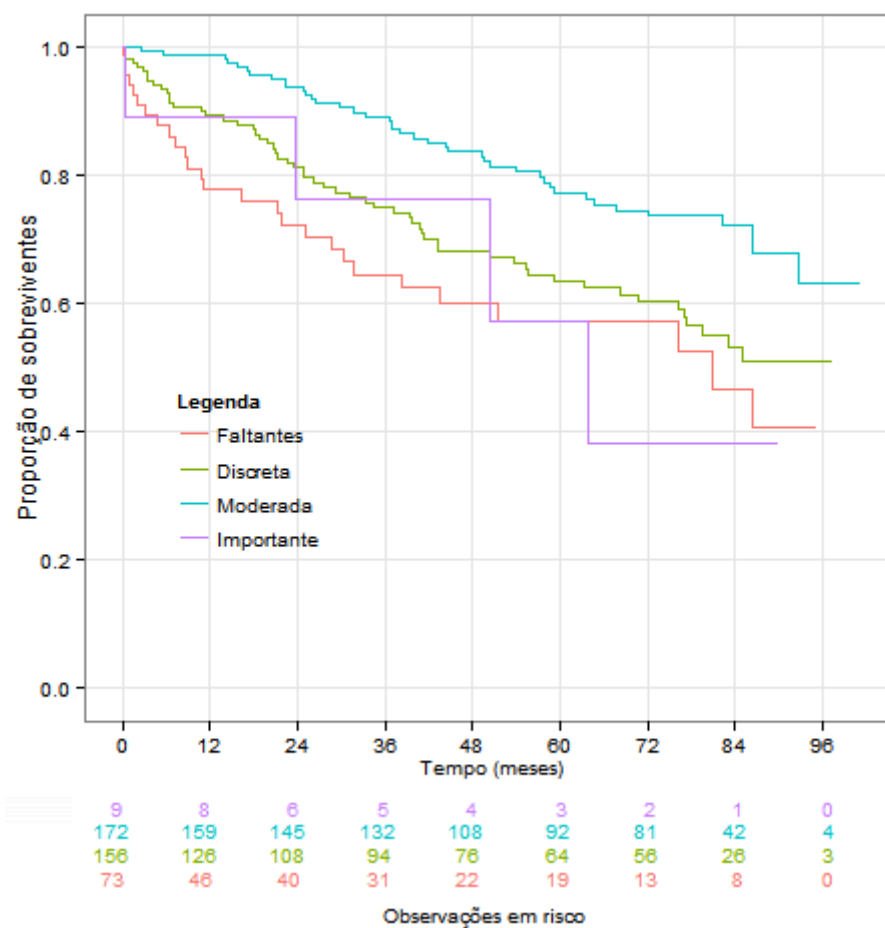


Gráfico C.14 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Insuficiência da Válvula Tricúspide

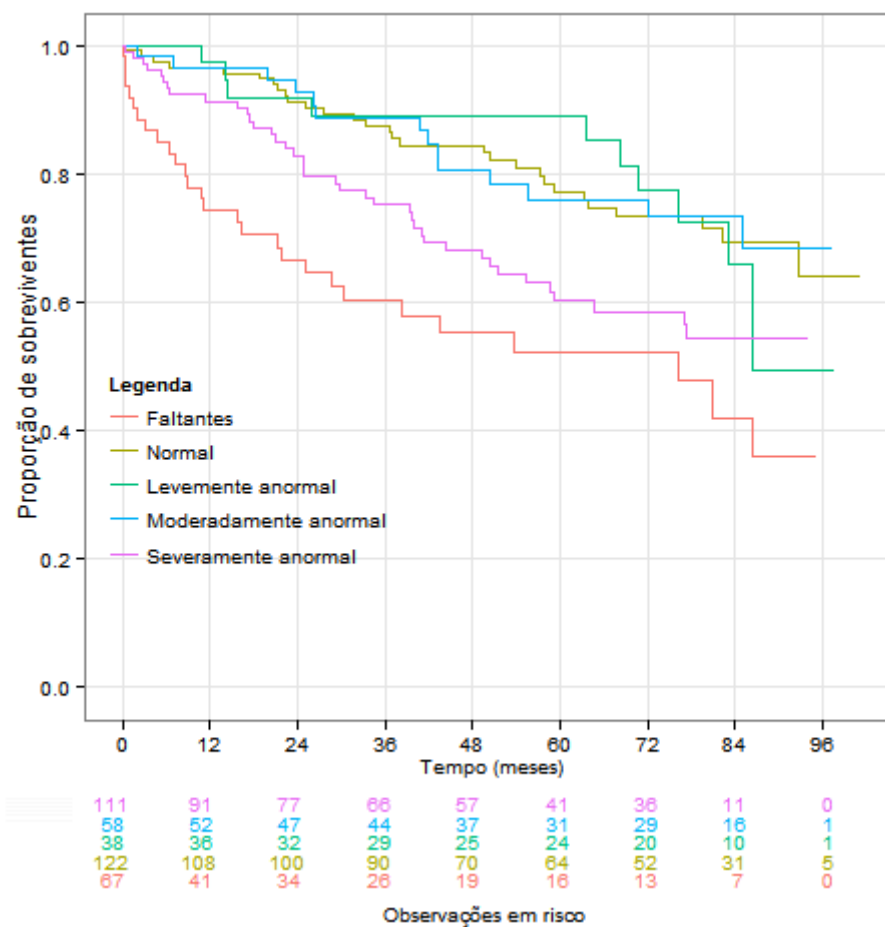


Gráfico C.15 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

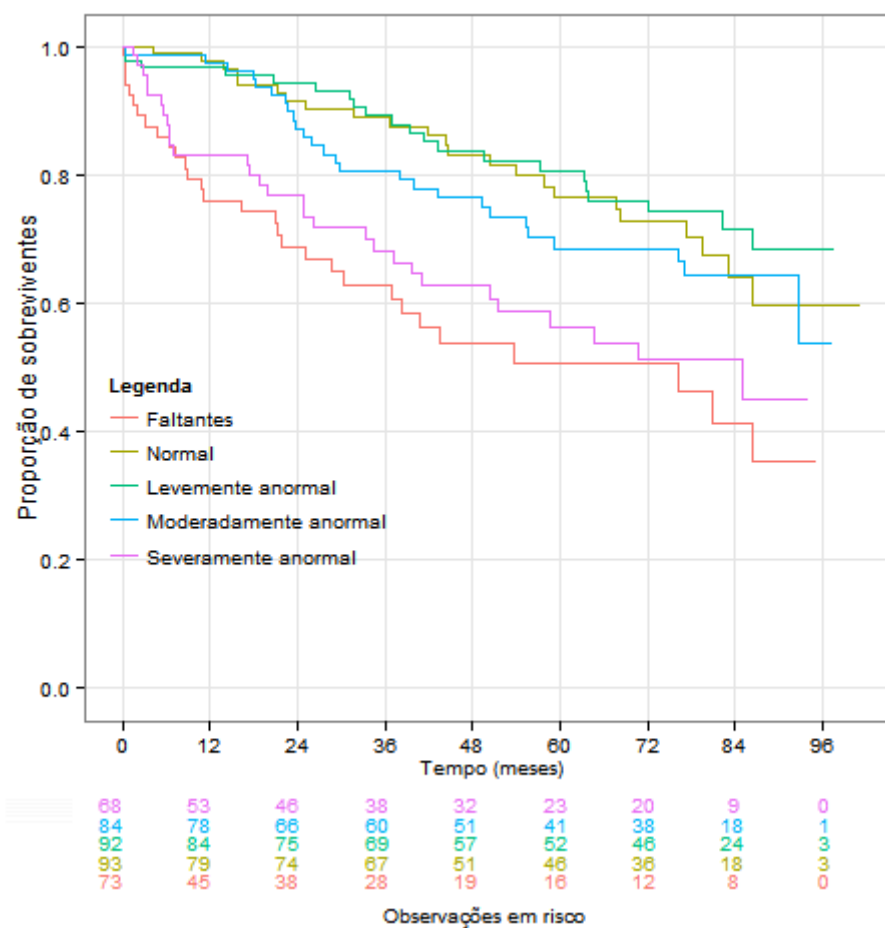


Gráfico C.16.1 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Tamanho do Átrio Esquerdo

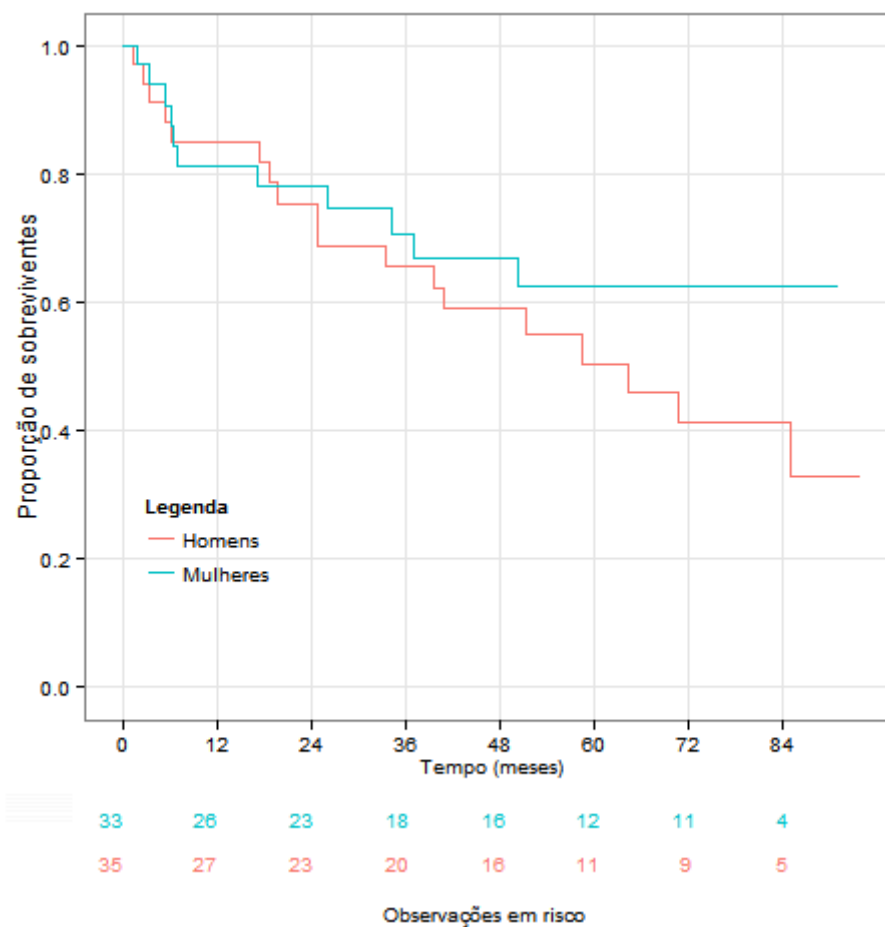


Gráfico C.16.2 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Tamanho do Átrio Esquerdo (na categoria severamente anormal) e Sexo

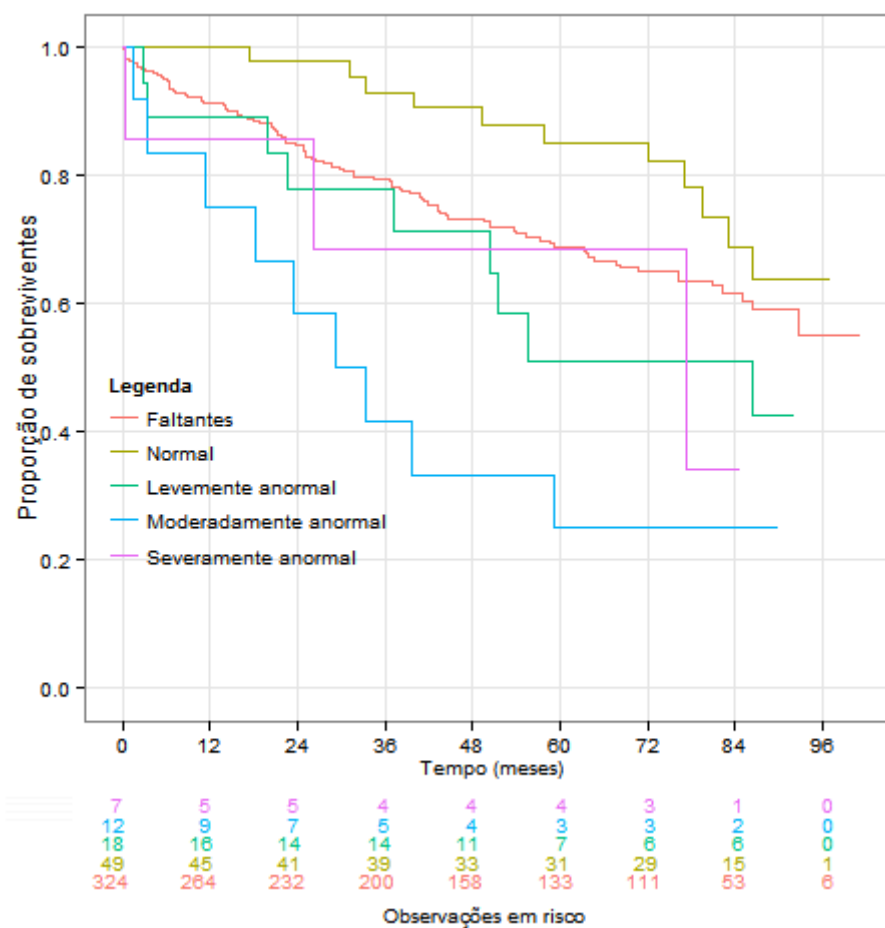


Gráfico C.17 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Tamanho do Ventrículo Direito

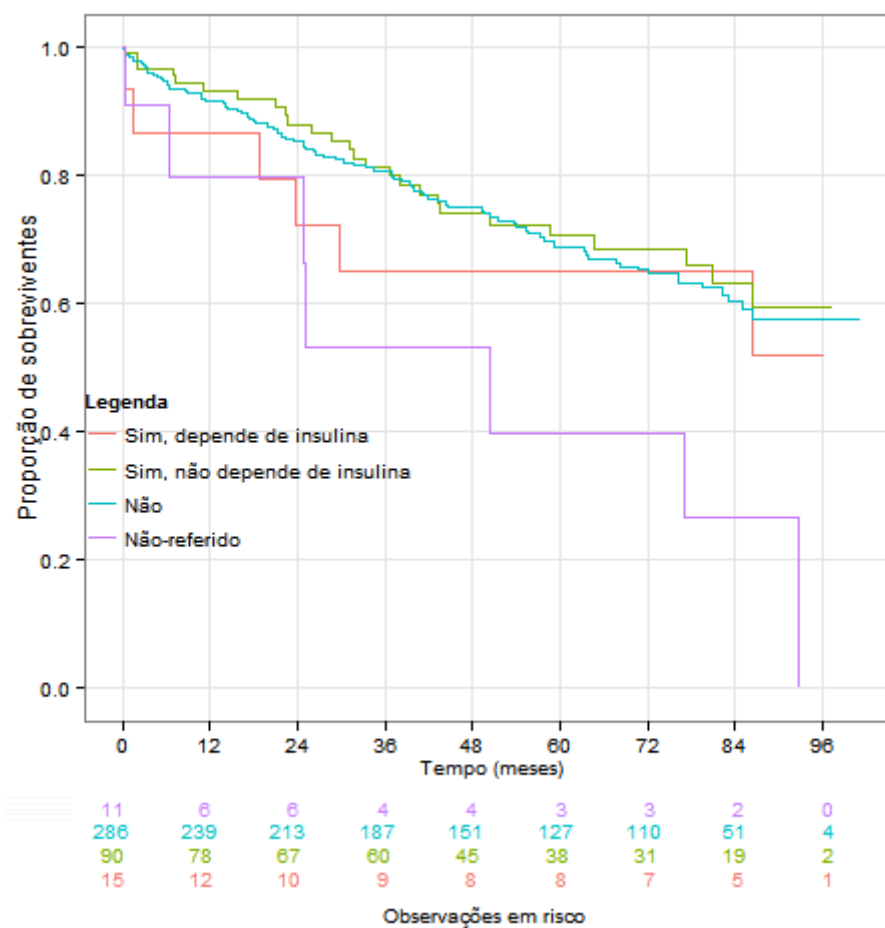


Gráfico C.18 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Diabetes

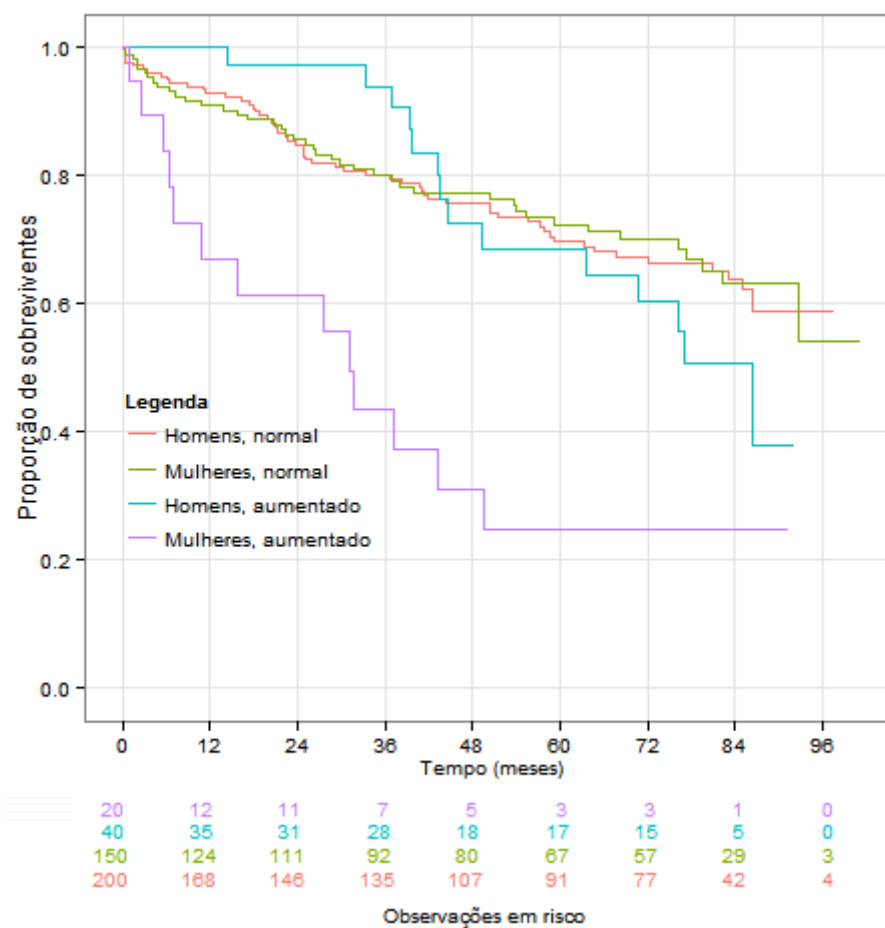


Gráfico C.19.2 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Duração do Intervalo PR e Sexo

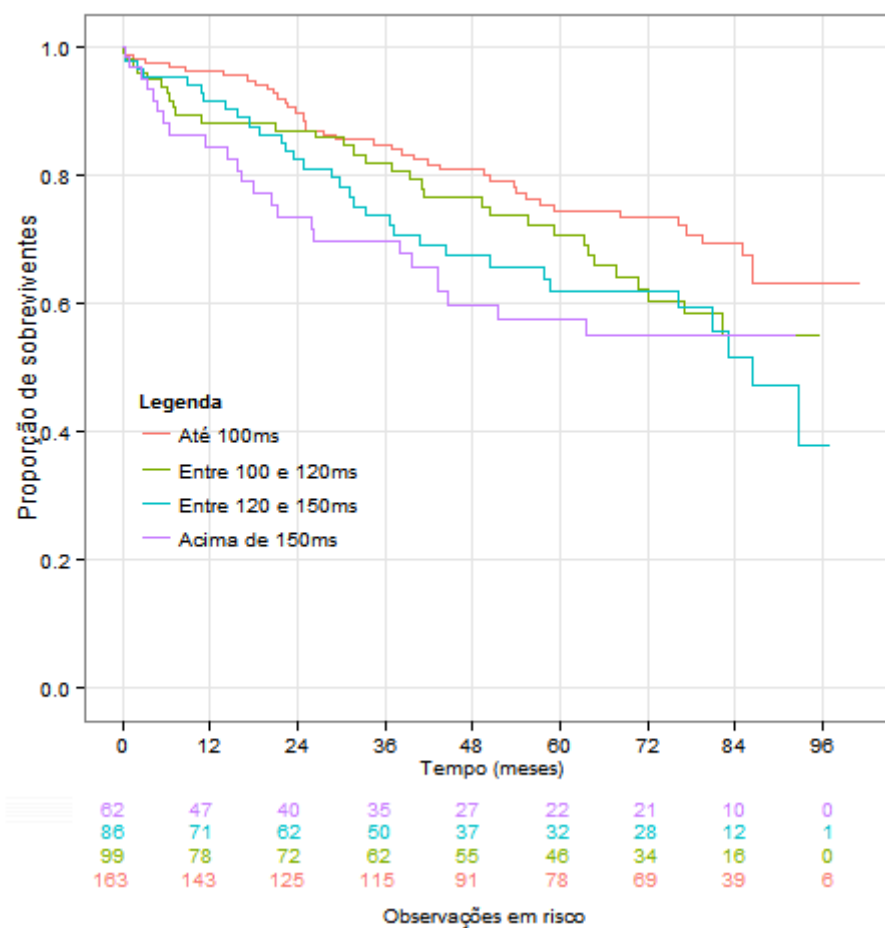


Gráfico C.20.1 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Duração do QRS

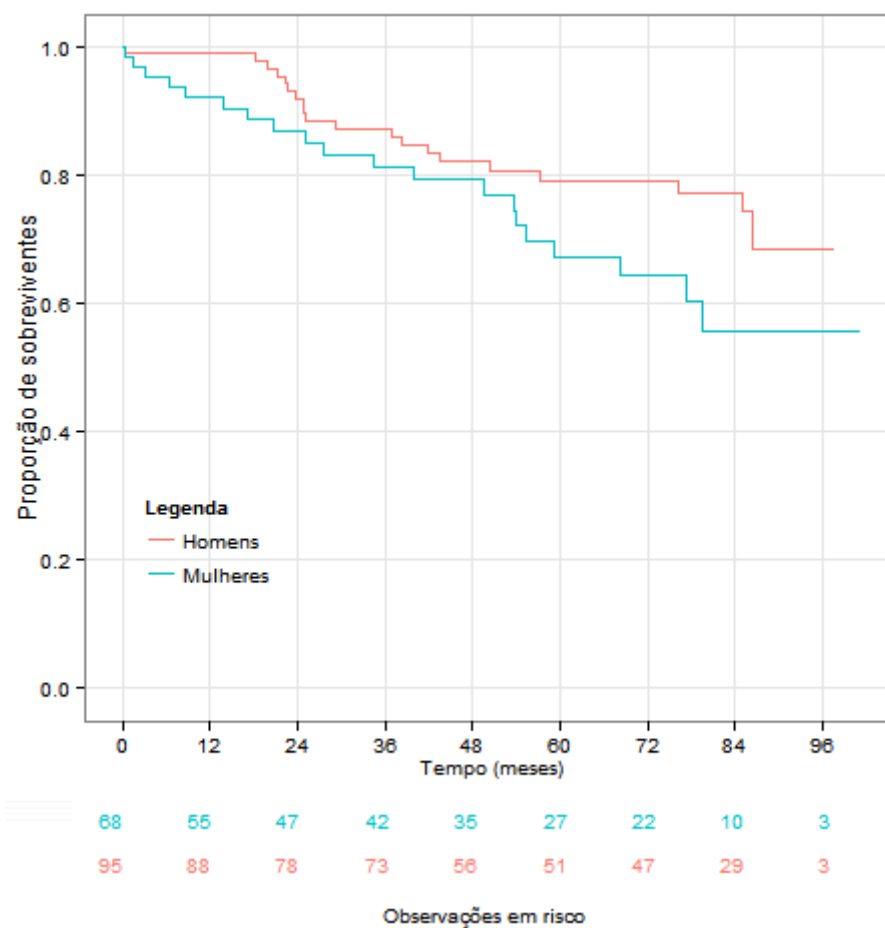


Gráfico C.20.2 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Duração do QRS (menor que 100ms) e Sexo

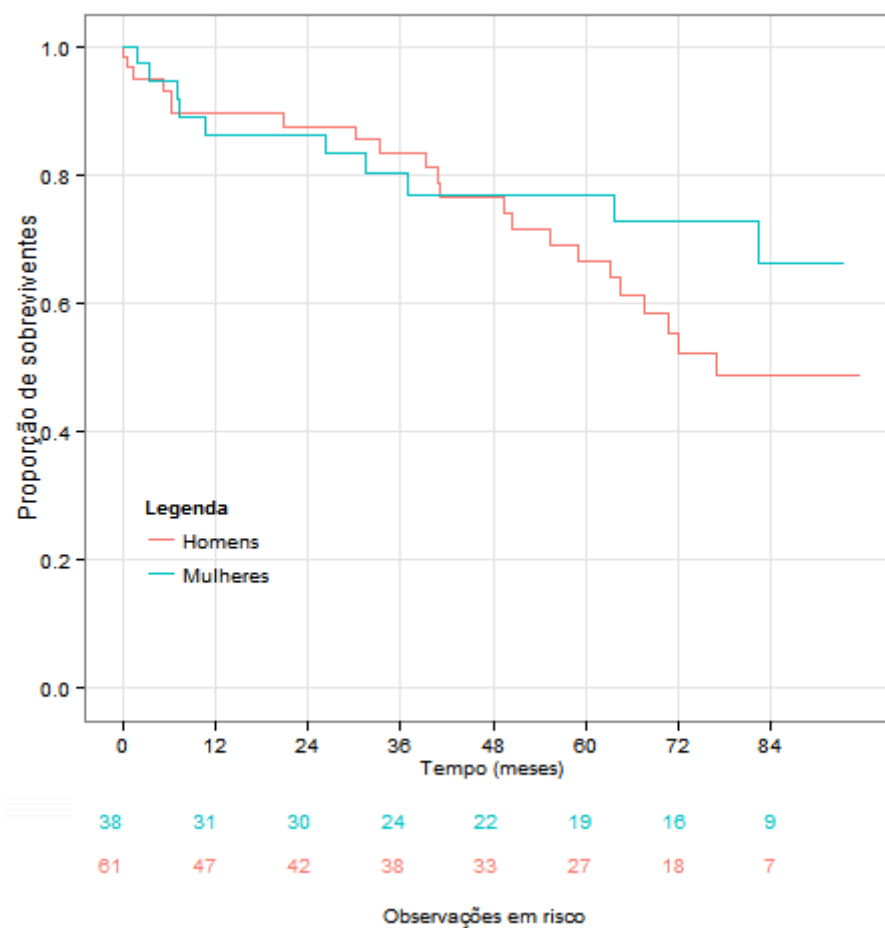


Gráfico C.20.3 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Duração do QRS (entre 100 e 120ms) e Sexo

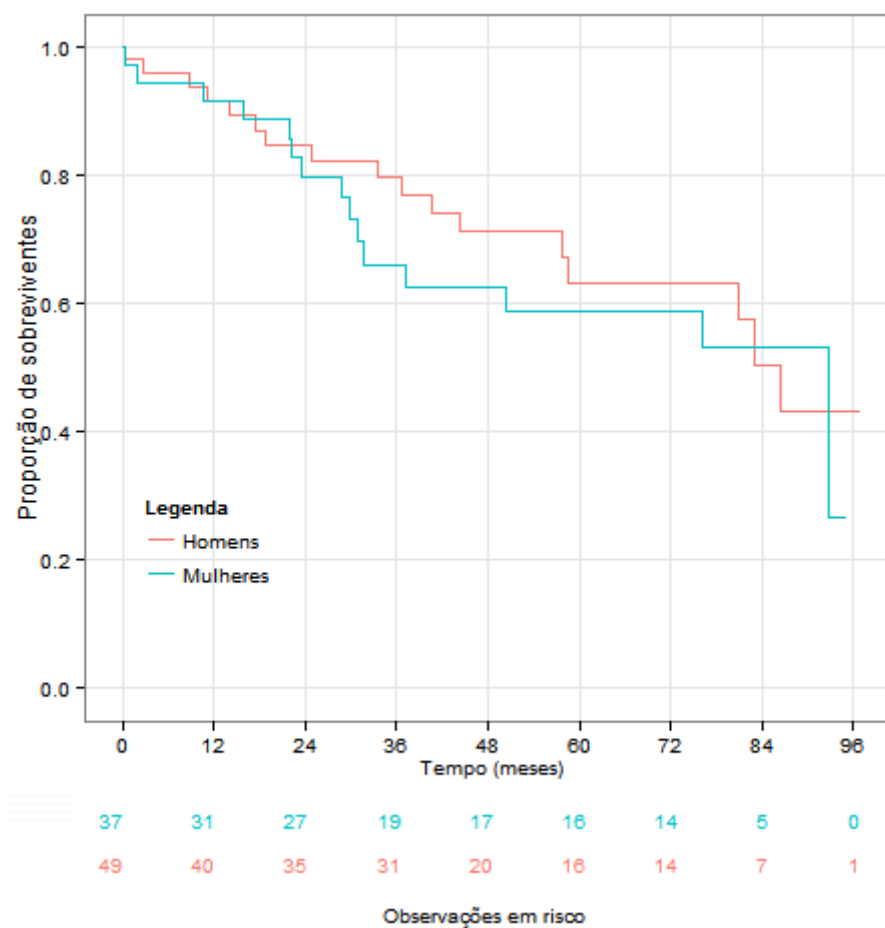


Gráfico C.20.4 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Duração do QRS (entre 120 e 150ms) e Sexo

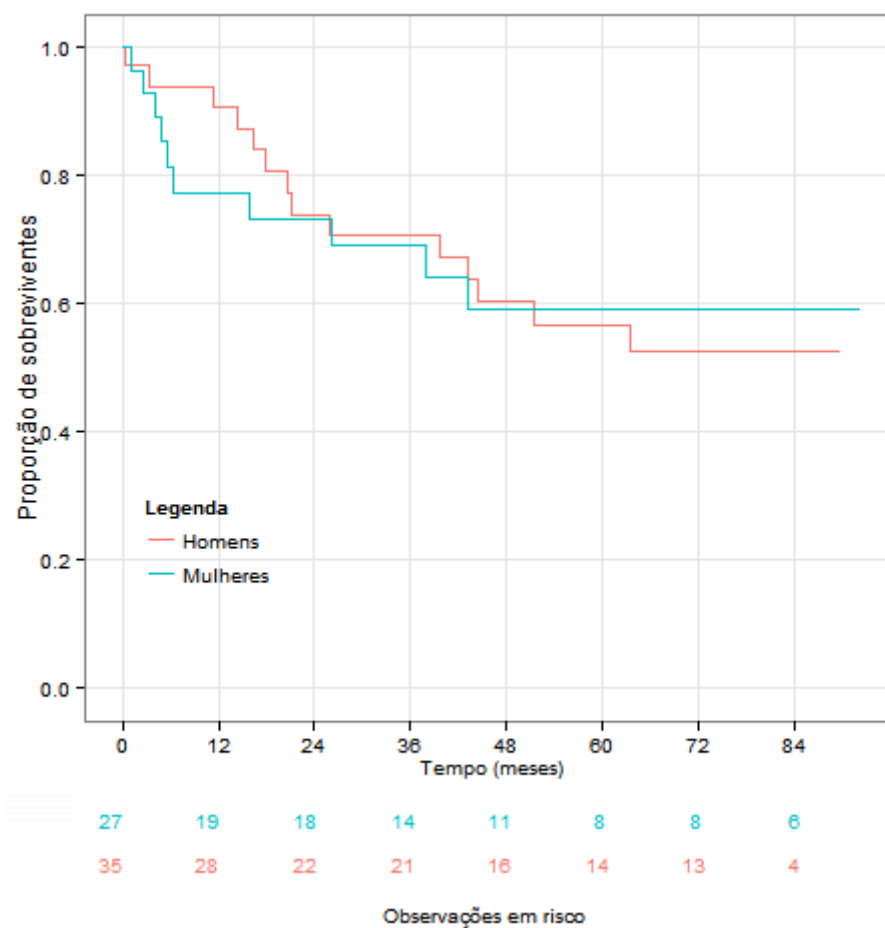


Gráfico C.20.5 – Curvas de Kaplan-Meier segundo as variáveis Duração do QRS (maior que 150ms) e Sexo

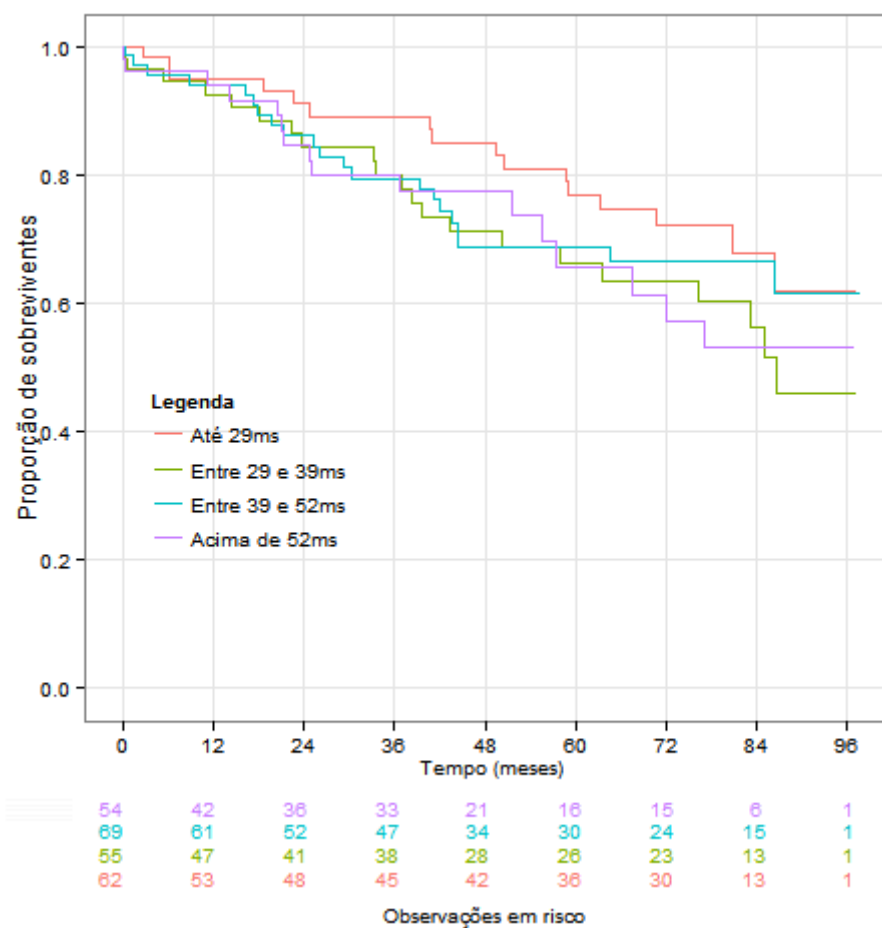


Gráfico C.21.1 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Dispersão do complexo QRS para homens

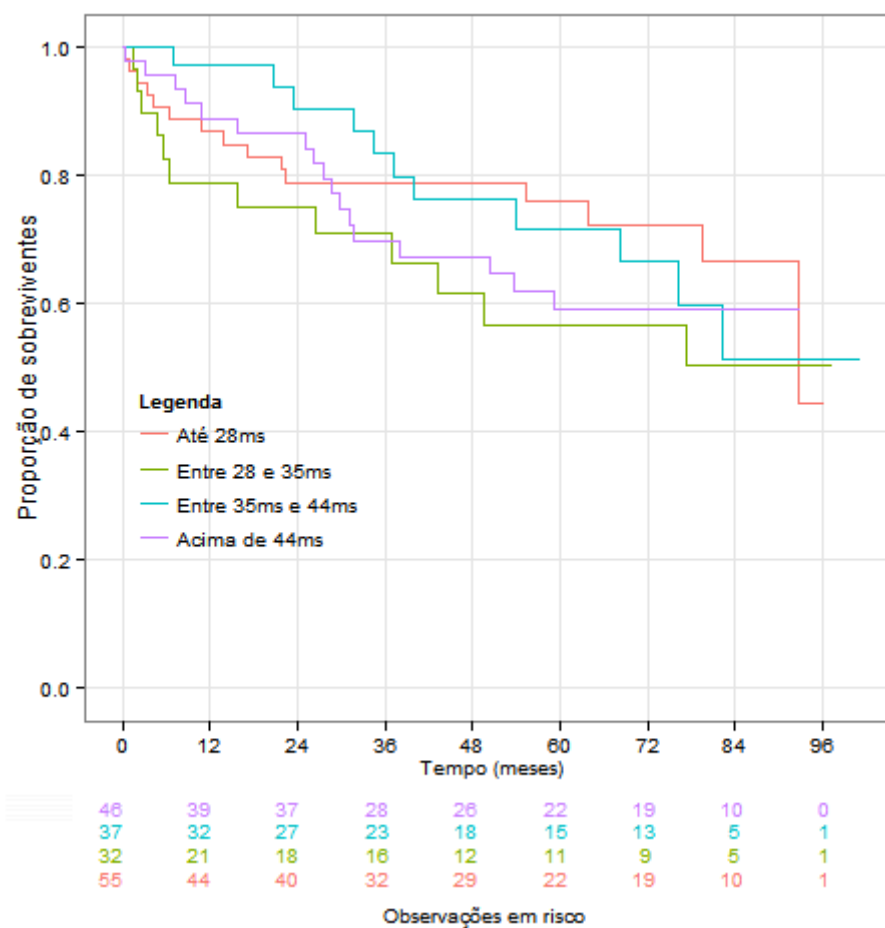


Gráfico C.21.2 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Dispersão do complexo QRS para mulheres

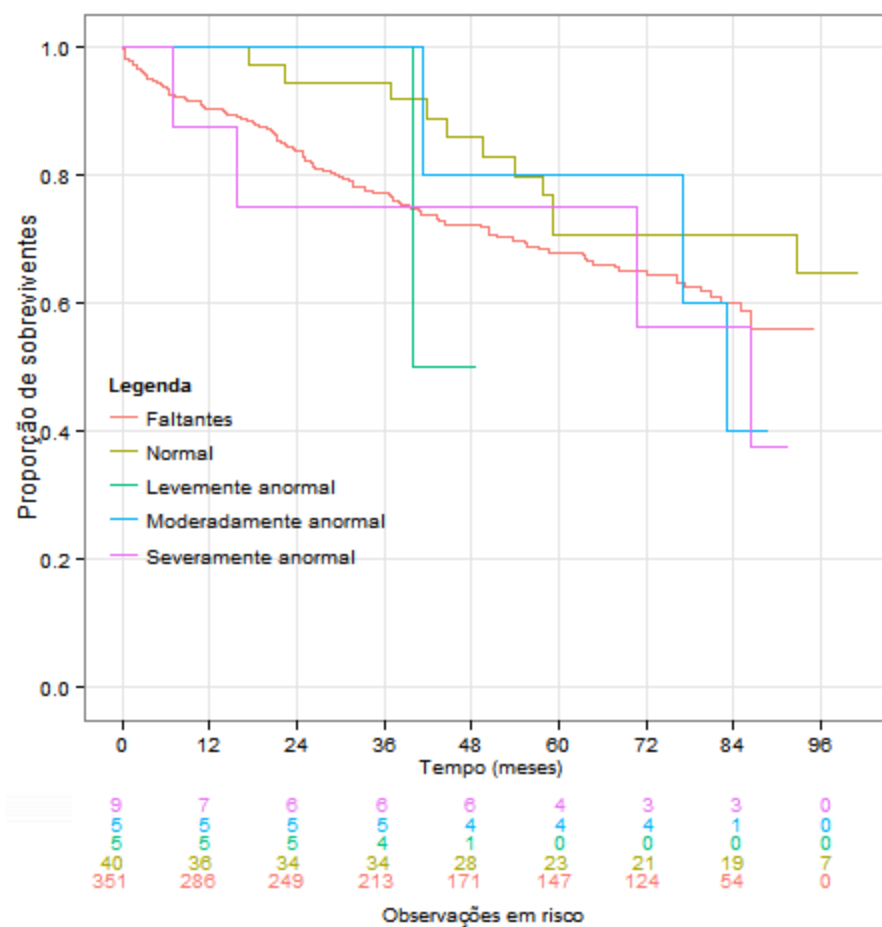


Gráfico C.22 – Curvas de Kaplan-Meier segundo a variável Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo

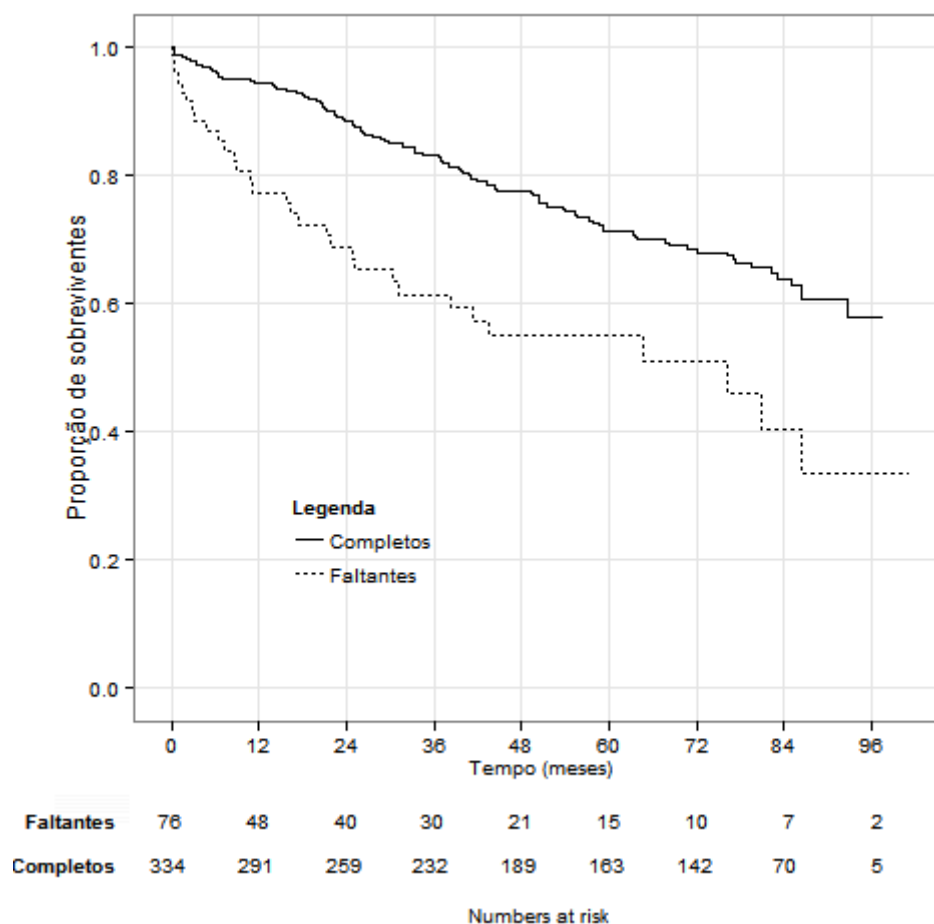


Gráfico C.23 – Curvas de Kaplan-Meier para pacientes com dados completos e com dados faltantes

Apêndice D

Modelo de Regressão de Cox

D.1. O Modelo de Cox

O modelo de regressão de Cox (Cox, 1972) permite a análise de dados de sobrevivência em que a resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, ajustando por covariáveis.

A sua formulação mais comum é dada por

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp\{\mathbf{x}_i^t \boldsymbol{\beta}\},$$

em que

- $\lambda_i(t)$ é a taxa de falha do i -ésimo paciente no instante t ;
- $\lambda_0(t)$ é a taxa de falha basal;
- $\mathbf{x}_i^t = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ é o vetor de covariáveis do i -ésimo paciente;
- $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ é o vetor de coeficientes associados a cada variável.

Neste modelo, temos interesse em modelar a taxa de falha (ou função de risco) $\lambda_i(t)$, que pode ser interpretada como o *potencial instantâneo de falha*, de maneira que pacientes com maiores valores da taxa de falha estão associados aos piores prognósticos.

A suposição básica para o uso do modelo de regressão de Cox é que os riscos sejam proporcionais, isto é, a razão entre duas taxas de falha permaneça constante ao longo do tempo.

Para maiores informações sobre o modelo, consultar Klein e Moeschberger (2003), Kleinbaum e Klein (2005) ou Colosimo e Giolo (2006).

D.2. Interpretação dos coeficientes

A interpretação dos coeficientes estimados do modelo de Cox pode ser feita utilizando a propriedade de riscos proporcionais. Considera-se a razão das taxas de falha de dois indivíduos, i e j , que tem os mesmos valores para todas as covariáveis, com exceção da l -ésima. Dessa forma, no caso sem interação, a quantidade

$$\frac{\lambda_i(t)}{\lambda_j(t)} = \exp \{ \beta_l (x_{il} - x_{jl}) \}$$

é interpretada como a razão de riscos no tempo t .

No caso em que x_l é uma variável categorizada, essa quantidade pode ser interpretada como o número de vezes que o risco de morte aumenta (ou diminui) se compararmos pacientes com valores x_{il} e x_{jl} , mantidas fixas as outras covariáveis.

Se x_l for contínua, a razão de riscos indica o aumento (ou diminuição) do risco de morte quando aumentamos em 1 unidade o valor da covariável x_l , mantidas fixas as outras covariáveis. Também pode-se interpretar a razão de riscos como uma função da diferença dos valores assumidos pelas variáveis dos pacientes. Neste caso, toma-se um paciente como referência e compara-se a sua taxa de falha com a de pacientes que apresentam valores mais altos da variável em análise. Assim, pode ser verificado o comportamento da razão de risco de acordo com o aumento da diferença dos valores.

Na presença de interação entre as covariáveis, a interpretação se torna mais complicada, porém realizada de forma análoga. Uma discussão mais detalhada das interpretações das estimativas pode ser encontrada em Hosmer e Lemeshow (2000) e Colosimo e Giolo (2006).

Apêndice E

Modelo de Regressão de Cox ponderado

E.1 O modelo de regressão de Cox ponderado

O modelo de regressão de Cox é caracterizado pelos coeficientes β 's, que medem os efeitos das covariáveis sobre a função de taxa de falha. Estas quantidades devem ser estimadas a partir das observações amostrais para que o modelo fique determinado.

Há casos em que alguns pacientes não apresentam valores para algumas covariáveis. Estas observações, em geral, precisariam ser descartadas da análise e a sua informação referente ao tempo de sobrevivência e às outras covariáveis com valores observados não seria considerada na estimação dos coeficientes.

Uma maneira de se lidar com esse problema é a utilização do modelo de regressão de Cox ponderado, cuja ideia é inserir pesos na contribuição dos indivíduos completos (sem valores omissos). Essa ponderação é considerada na construção da função de verossimilhança parcial do modelo, de tal forma que os casos semelhantes àqueles que foram excluídos recebem peso maior.

Para mais detalhes sobre a utilização de modelos ponderados, consultar Pugh, Robbins, Lipsitz e Harrington (1993) e Paes e Lima (2007).

E.2 Obtenção dos pesos

Neste trabalho, foi considerada uma ponderação baseada nas probabilidades de omissão dos pacientes na amostra. Seja R_i uma variável binária que assume valor 1 se observação i for completa e 0 caso contrário. Seja também π_i a probabilidade de o indivíduo i ter dados completos. Assumimos aqui que a omissão depende apenas do que é observado para todos os indivíduos da amostra, isto é, a probabilidade de um indivíduo possuir observações faltantes depende apenas do seu perfil de covariáveis, do seu tempo de sobrevivência e de sua variável indicadora de óbito.

Com base nessa suposição, é natural estimar as probabilidades π_i por um modelo de regressão logística, considerando como resposta a variável R_i e como

covariáveis todas aquelas com dados completos para todos os indivíduos da amostra, incluindo como covariáveis os tempos de sobrevida e os indicadores de óbito.

Para mais detalhes sobre modelos de regressão logística, consultar a literatura existente em análise de regressão, como Neter et al (1996), Hosmer e Lemeshow (2000) e Kleinbaum e Klein (2010).

No modelo de regressão logística, além das variáveis completas, foram consideradas também as variáveis categorizadas que apresentavam valores omissos, com a criação da categoria “faltante”. Portanto, o modelo foi ajustado com as seguintes variáveis: Sexo, Idade, Espessura do Septo, Diagnóstico, Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo, Classe Funcional, Insuficiência da Válvula Mitral, Insuficiência da Válvula Tricúspide, IMC, Diabetes, Tabagismo, Frequência Cardíaca, Duração do Complexo QRS, Dispersão do Complexo QRS, Duração do Intervalo PR, Tempo de Sobrevivência e Óbito.

Como o objetivo é dar maior peso aos casos que são semelhantes àqueles que foram excluídos devido a omissões em outras covariáveis, uma possível ponderação $\hat{\omega}_i$ é o inverso da probabilidade de não omissão estimada pelo modelo de regressão logística:

$$\hat{\omega}_i = \frac{1}{\hat{\pi}_i}.$$

Vale ressaltar que a soma dos pesos dos indivíduos que serão considerados na análise deve ser da mesma ordem de grandeza do tamanho da amostra. Sem esse cuidado, os indivíduos com dados completos poderiam representar uma amostra de tamanho incompatível em relação ao tamanho da amostra que temos.

As estimativas dos coeficientes do modelo de regressão logística estão apresentadas na Tabela E.

Apêndice F

Razões de risco das variáveis contínuas

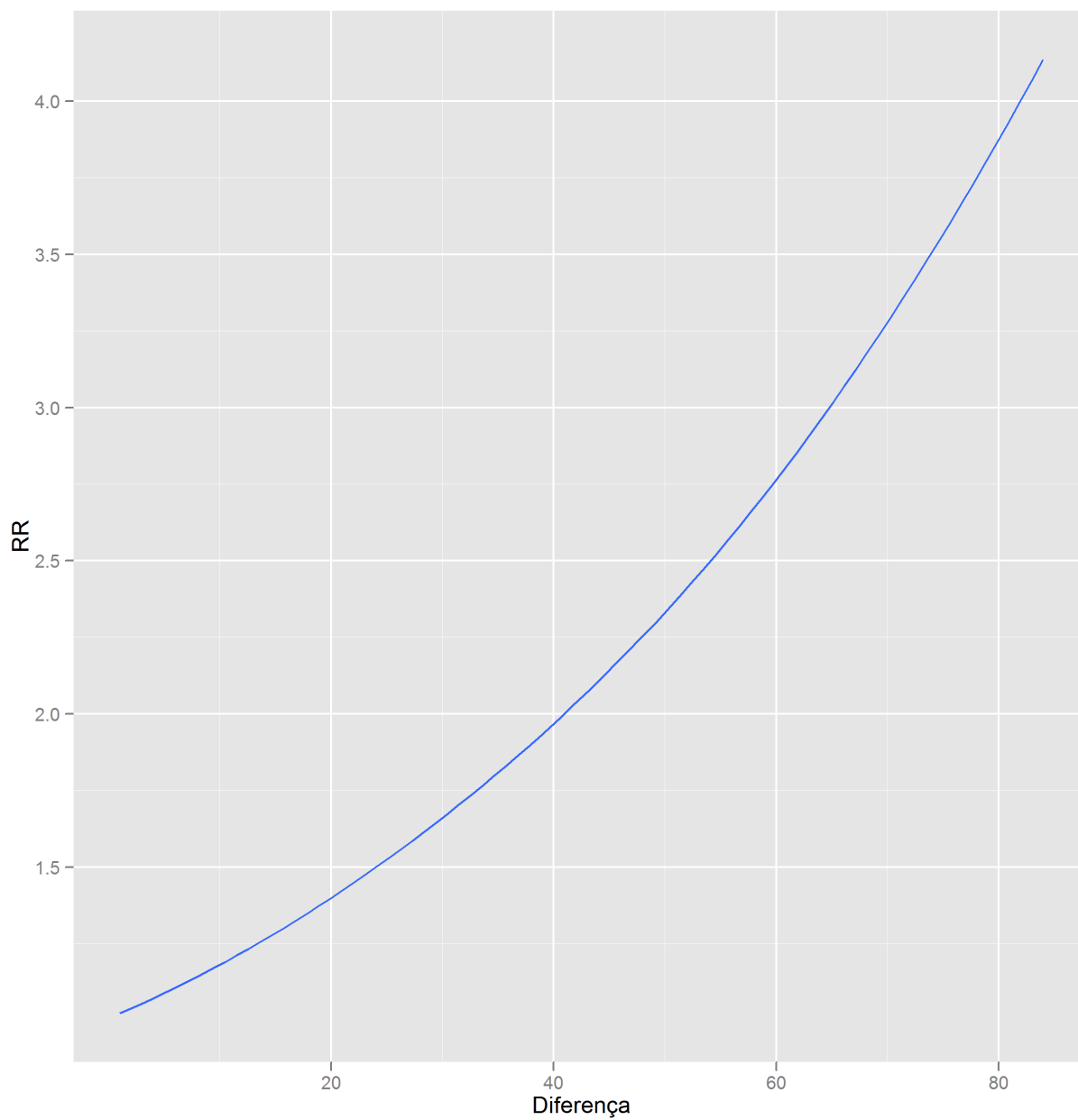


Gráfico F1 – Razão de risco para a variável Frequência cardíaca

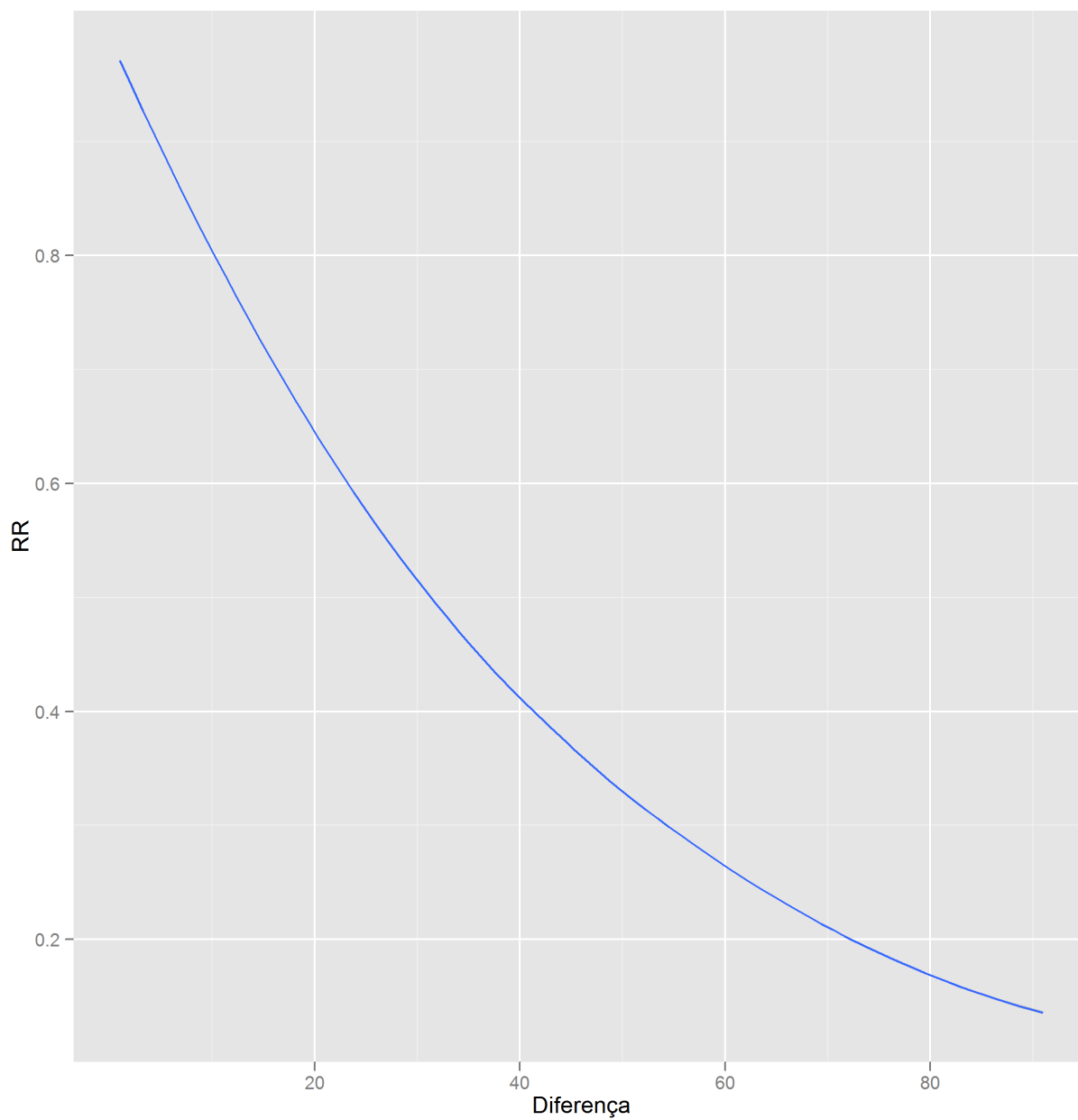


Gráfico F2 – Razão de risco para a variável Pressão arterial diastólica

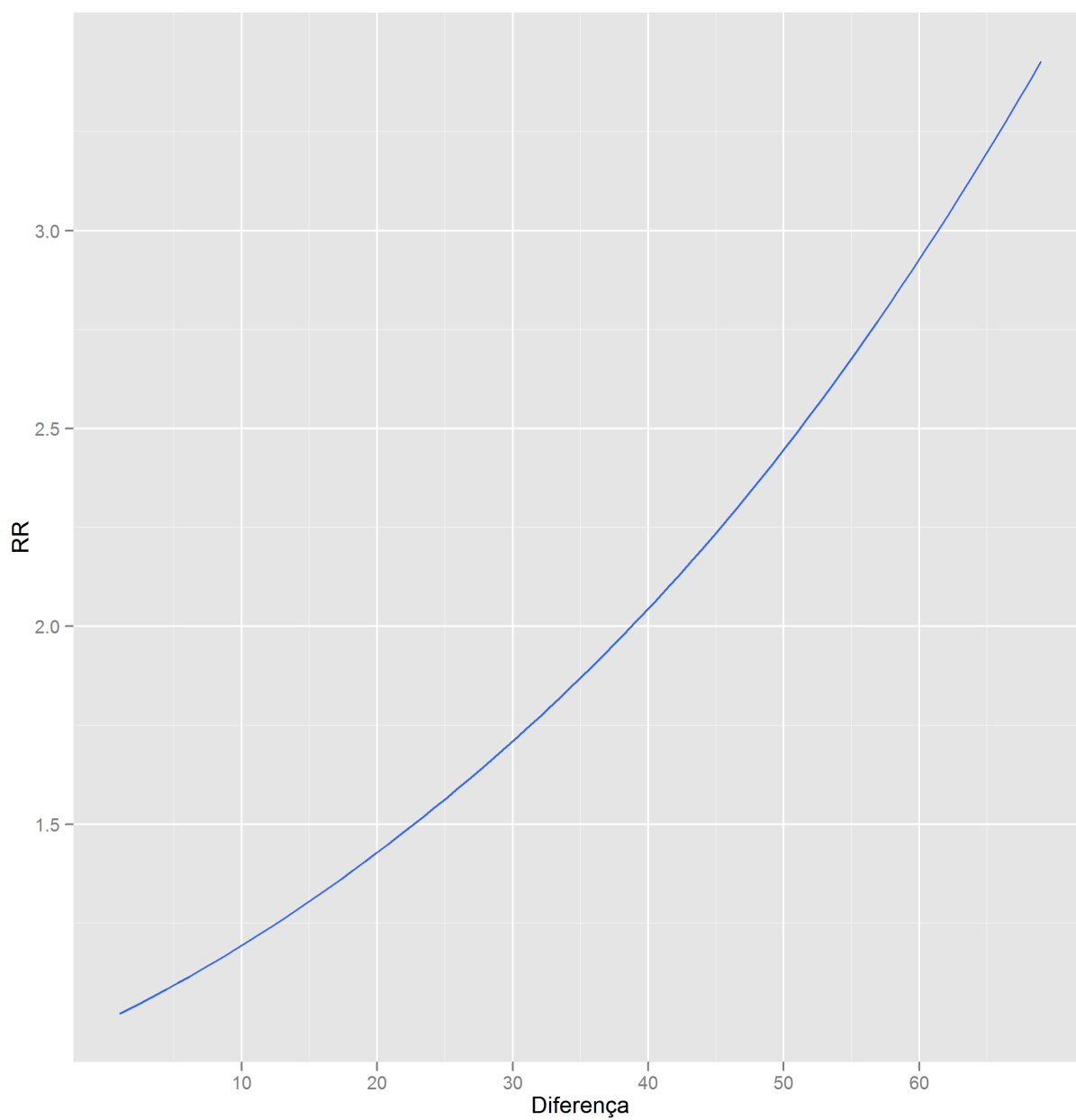


Gráfico F3 – Razão de risco para a variável Idade

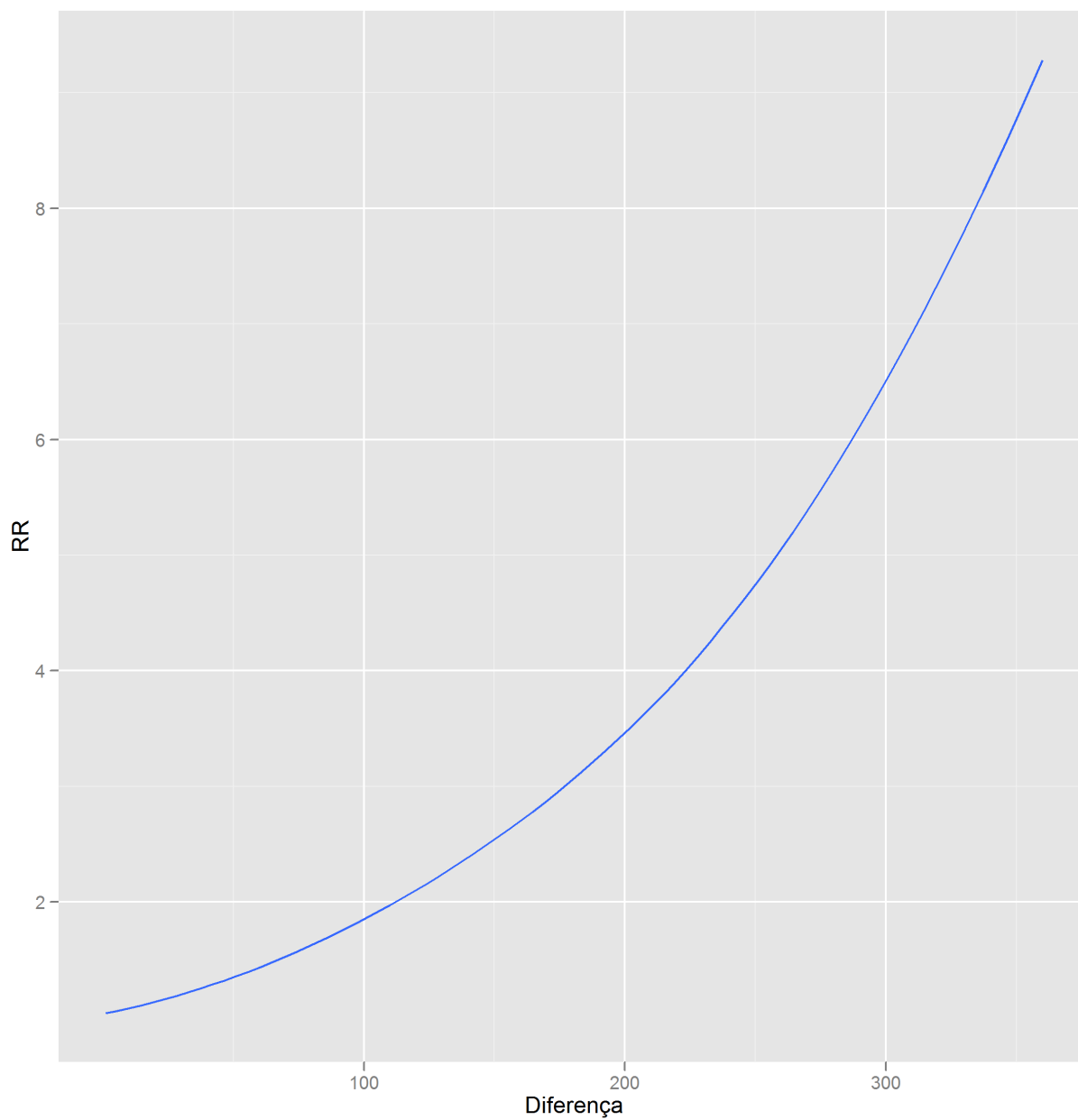


Gráfico F4 – Razão de risco para a variável Intervalo PR

Apêndice G

Análise do ajuste do modelo

Tabela G1 – Teste de proporcionalidade dos riscos

Viável	Rho	Estatística qui-quadrado	Valor p
Idade	0,189	4,528	0,033
Gênero (Feminino)	0,082	0,681	0,409
Duração do QRS	0,008	0,005	0,942
Classe Funcional II	0,114	1,087	0,297
Classe Funcional III	0,051	0,204	0,651
Classe Funcional IV	0,122	1,318	0,251
Classe Funcional (Faltantes)	-0,070	0,324	0,569
Diagnóstico (Chagásico)	-0,094	0,674	0,412
Diagnóstico (Isquêmico)	-0,133	1,751	0,186
Diagnóstico (Outros)	0,103	0,951	0,329
Pressão Arterial Diasólica	-0,005	0,003	0,956
Duração do Intervalo PR	0,076	0,724	0,395
Frequência Cardíaca	-0,102	0,704	0,401
Insuficiência na Válvula Tricúspide (Presente)	-0,154	2,387	0,122
Insuficiência na Válvula Tricúspide (Faltantes)	-0,041	0,112	0,738
Gênero (Feminino) * Duração do QRS	-0,108	1,184	0,277
Global	-	16,436	0,423

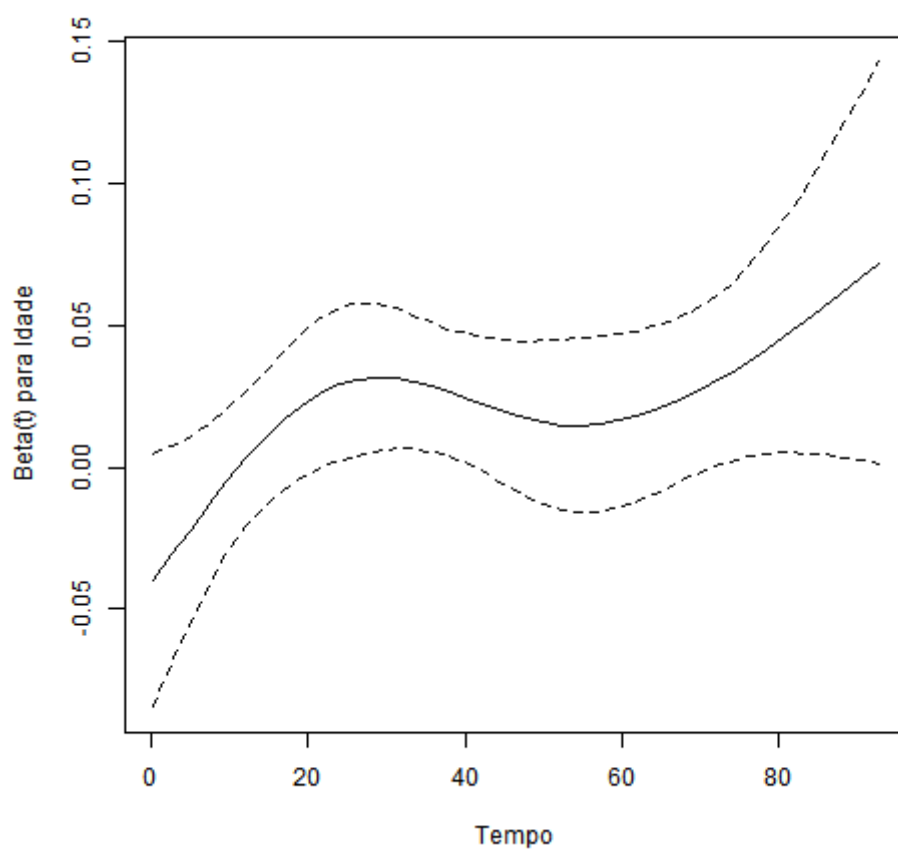


Gráfico G1 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Idade

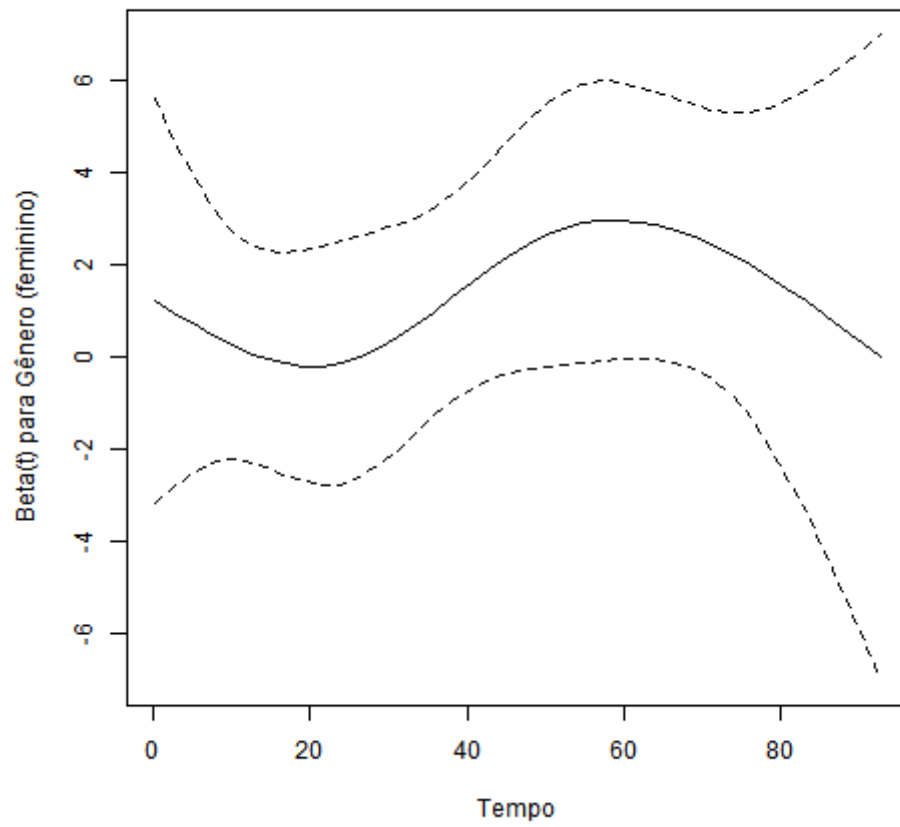


Gráfico G2 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Gênero (feminino)

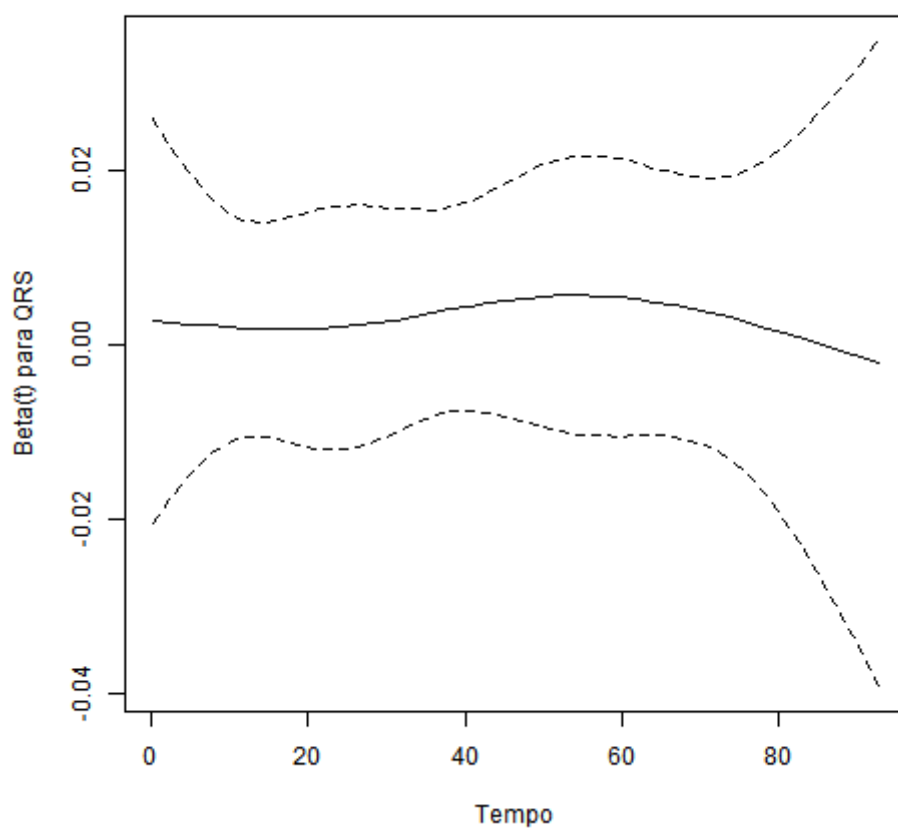


Gráfico G3 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Duração do complexo QRS

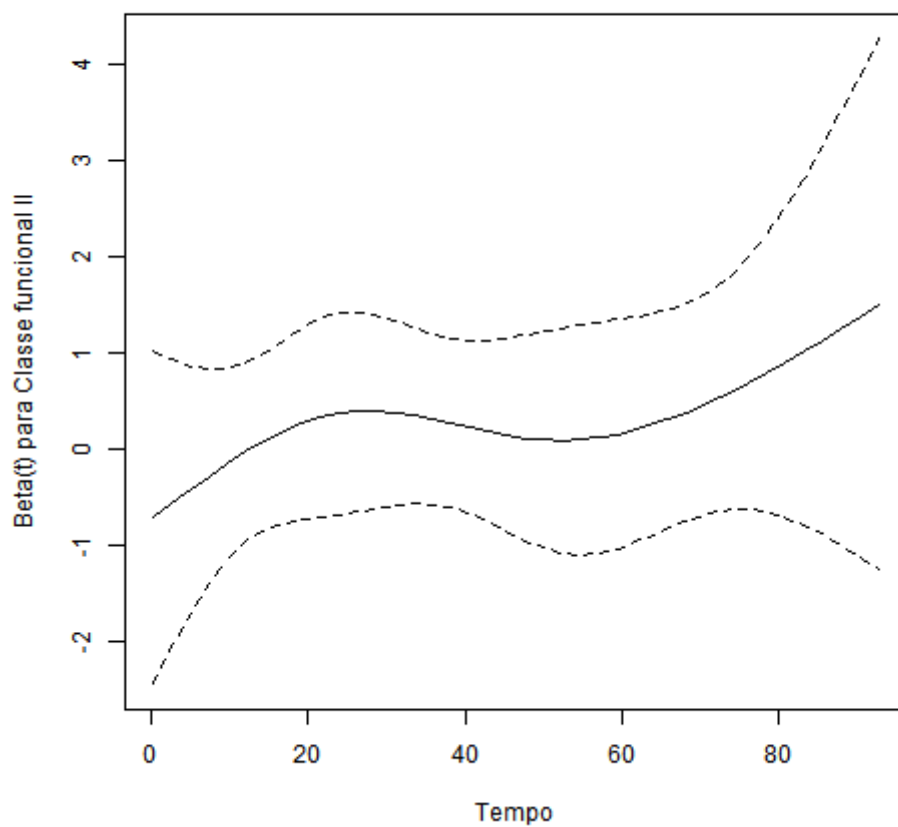


Gráfico G4 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Classe Funcional II

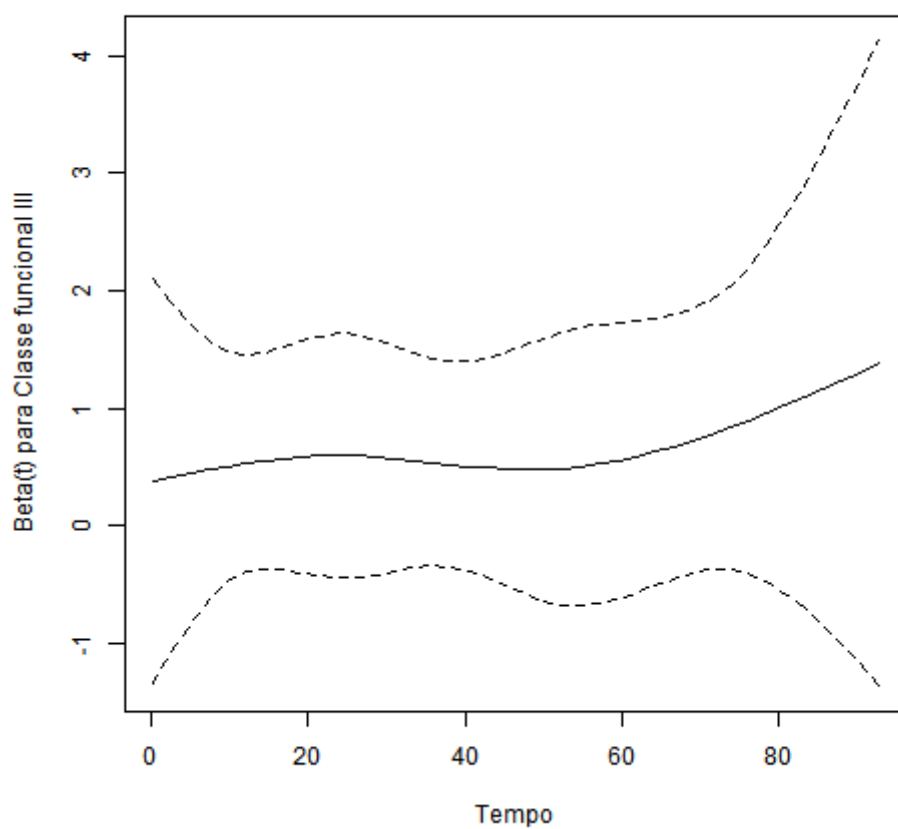


Gráfico G5 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Classe funcional III

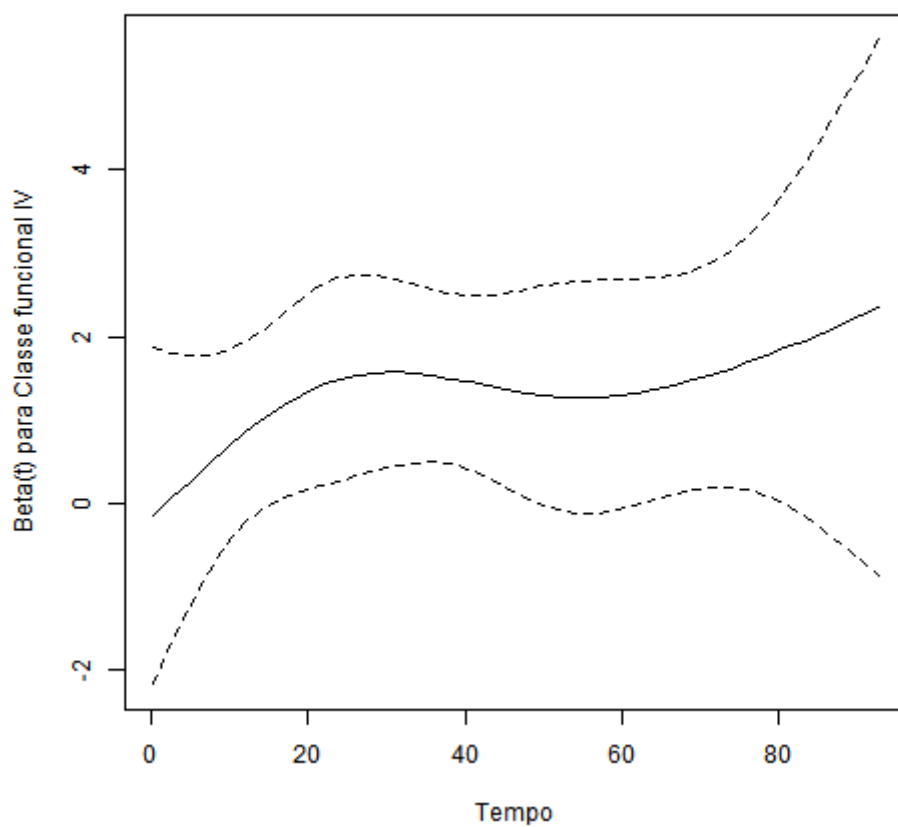


Gráfico G6 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Classe funcional IV

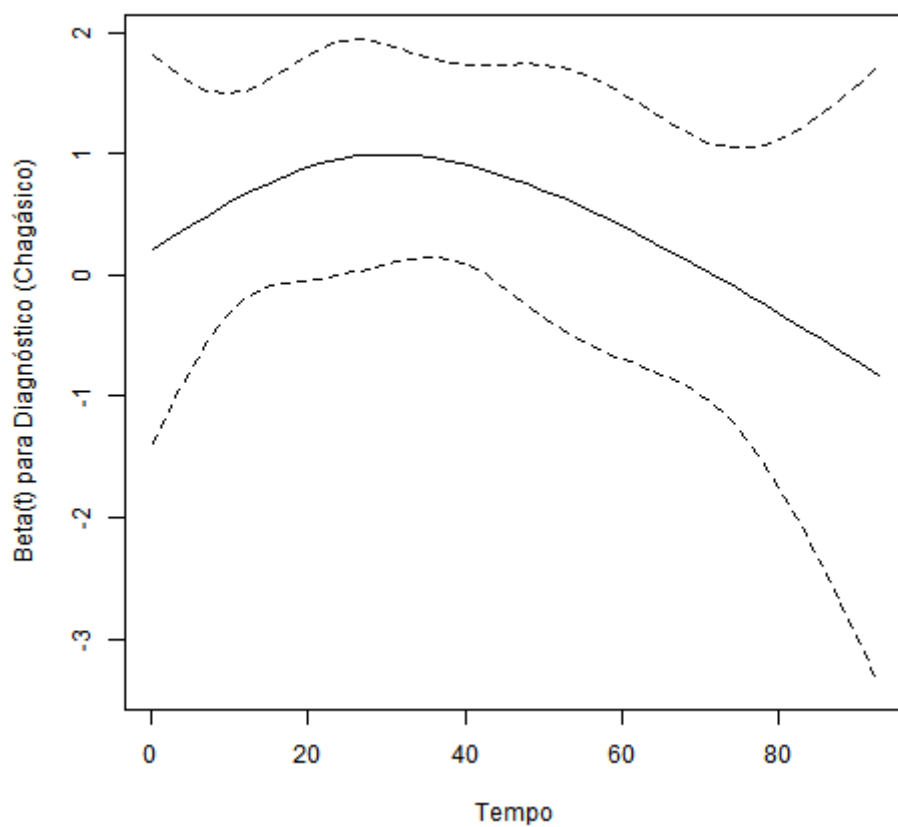


Gráfico G7 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Diagnóstico (Chagásico)

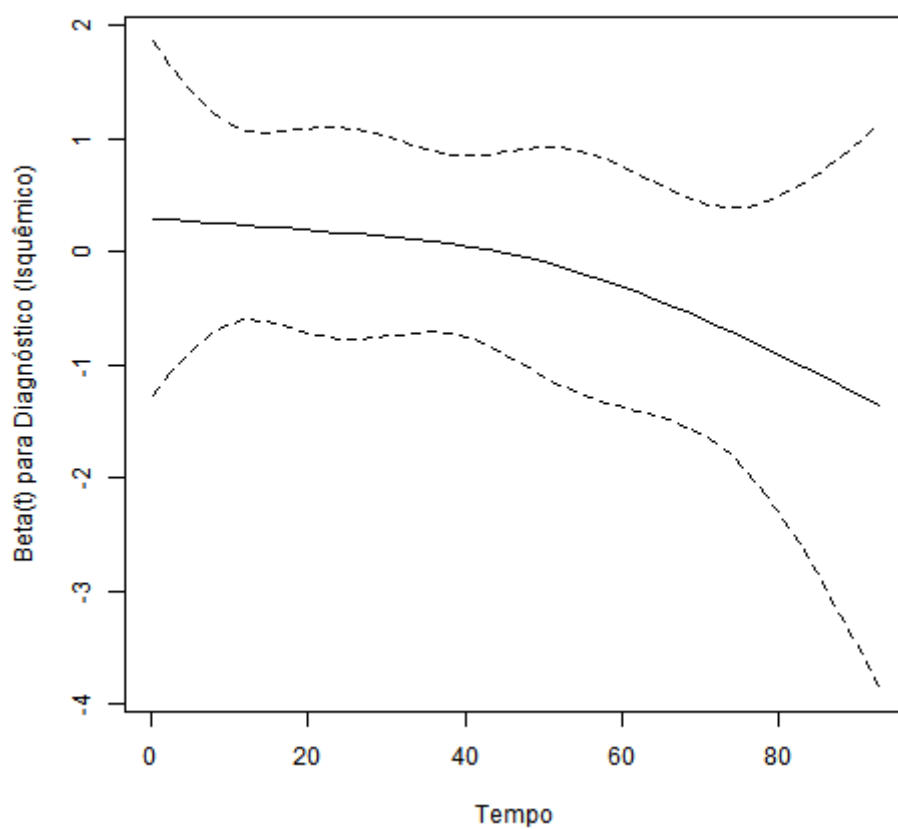


Gráfico G8 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Diagnóstico (Isquêmico)

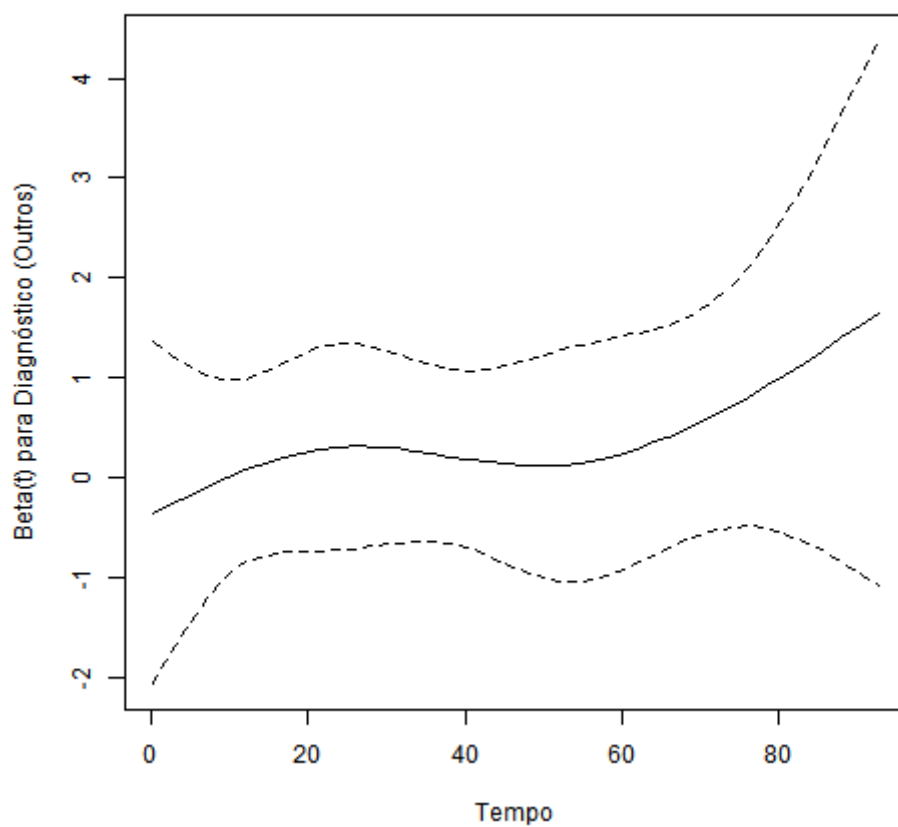


Gráfico G9 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Diagnóstico (Outros)

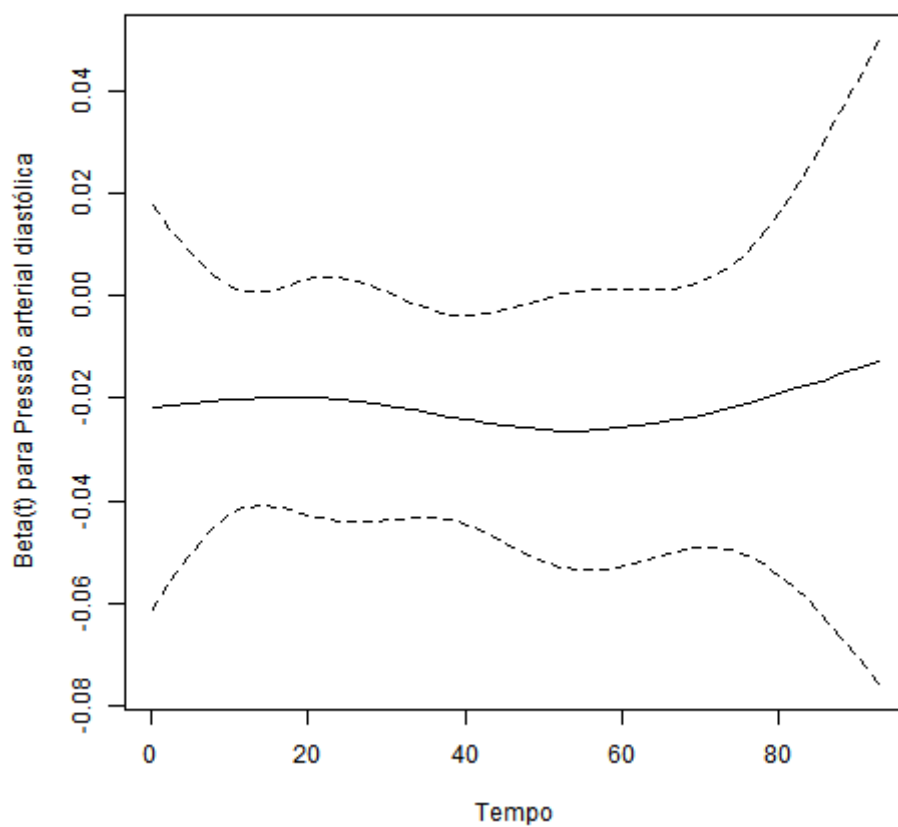


Gráfico G10 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Pressão arterial diastólica

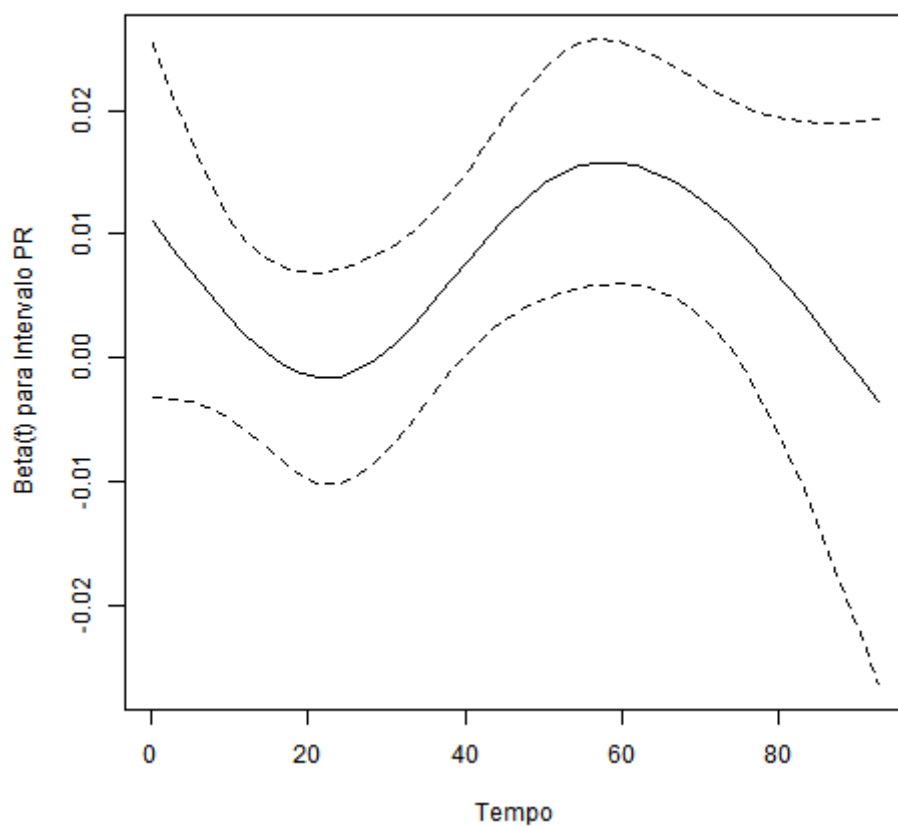


Gráfico G11 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Duração do Intervalo PR

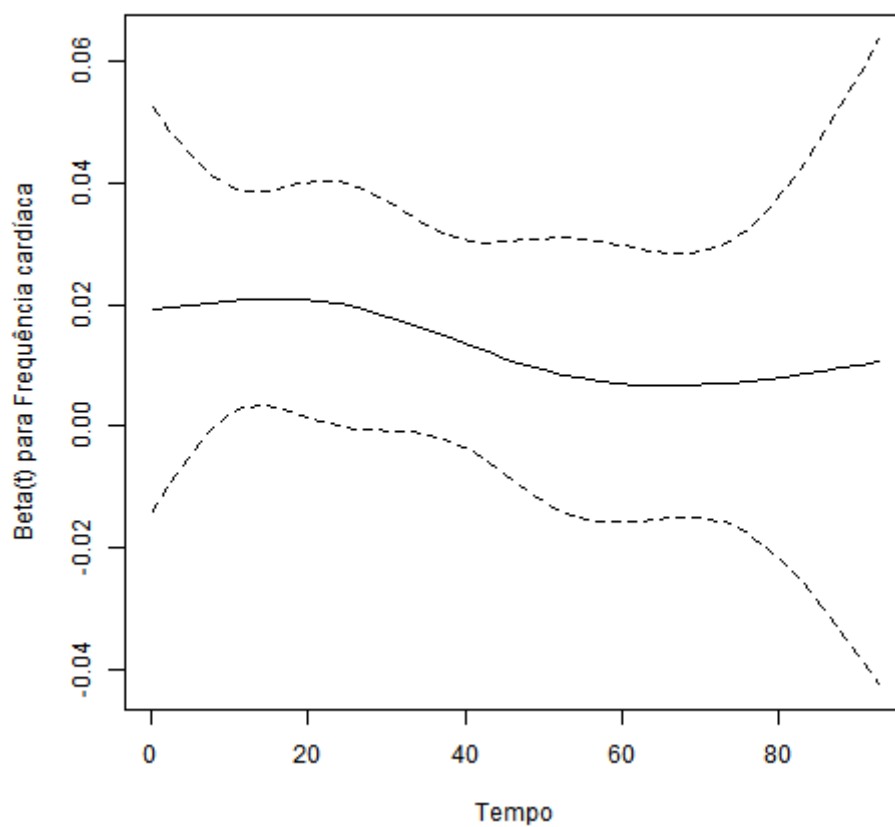


Gráfico G12 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Frequência cardíaca

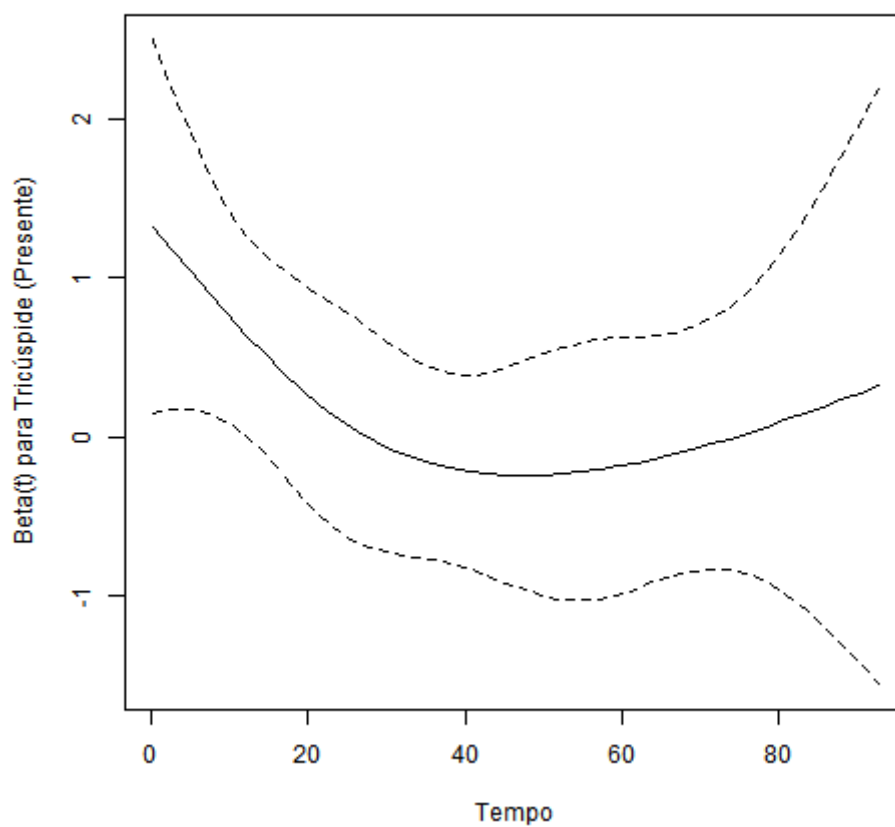


Gráfico G13 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Insuficiência da válvula tricúspide (presente)

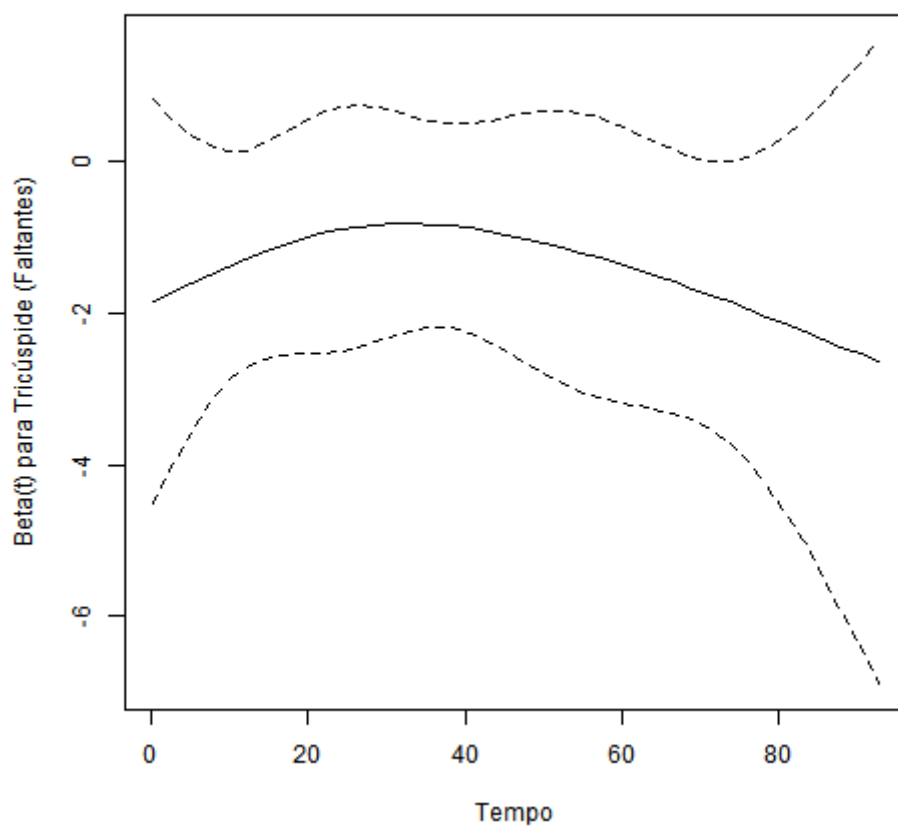


Gráfico G14 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Insuficiência da válvula tricúspide (faltantes)

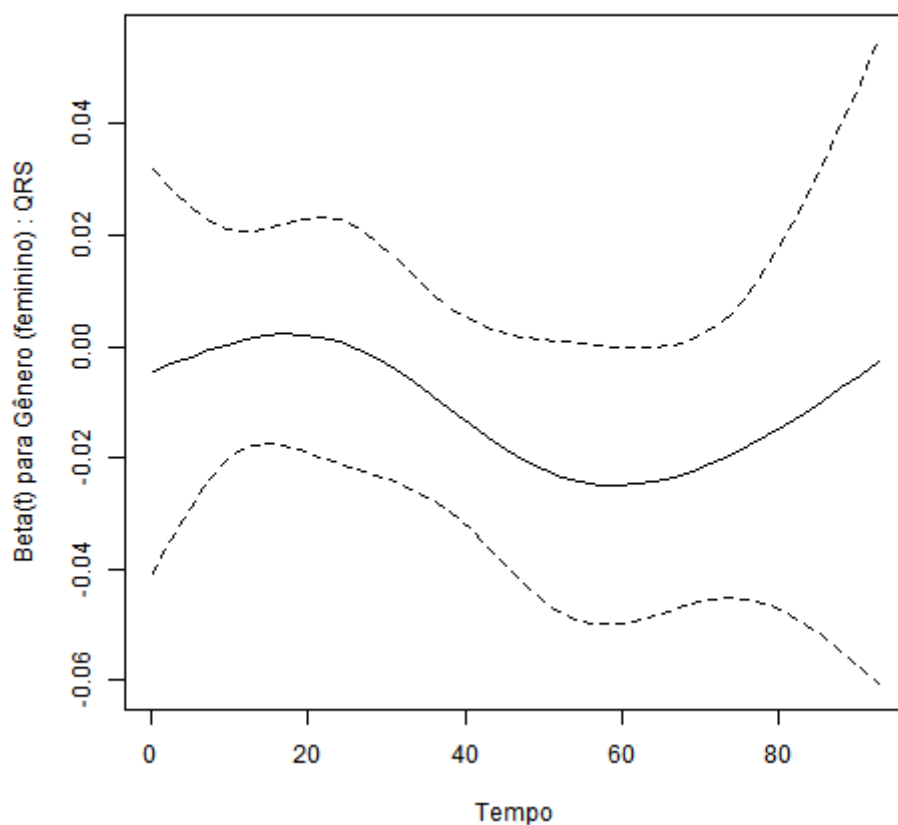


Gráfico G15 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável de interação entre Gênero Feminino e Duração do QRS

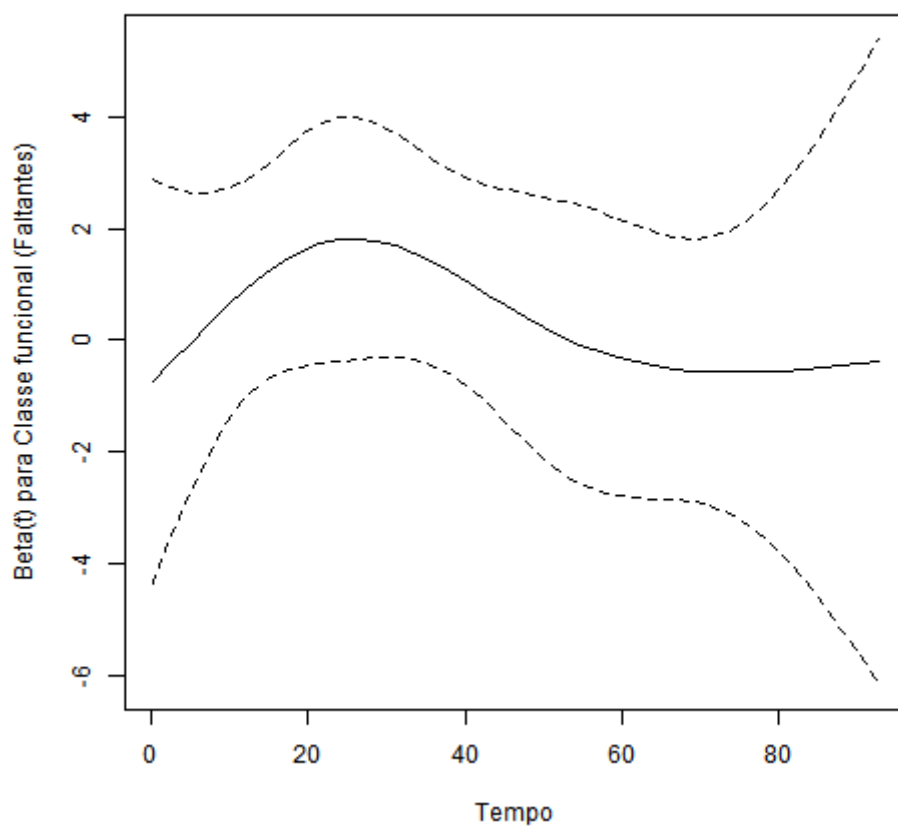


Gráfico G16 – Análise da suposição de proporcionalidade dos riscos para a variável Classe funcional (faltantes)

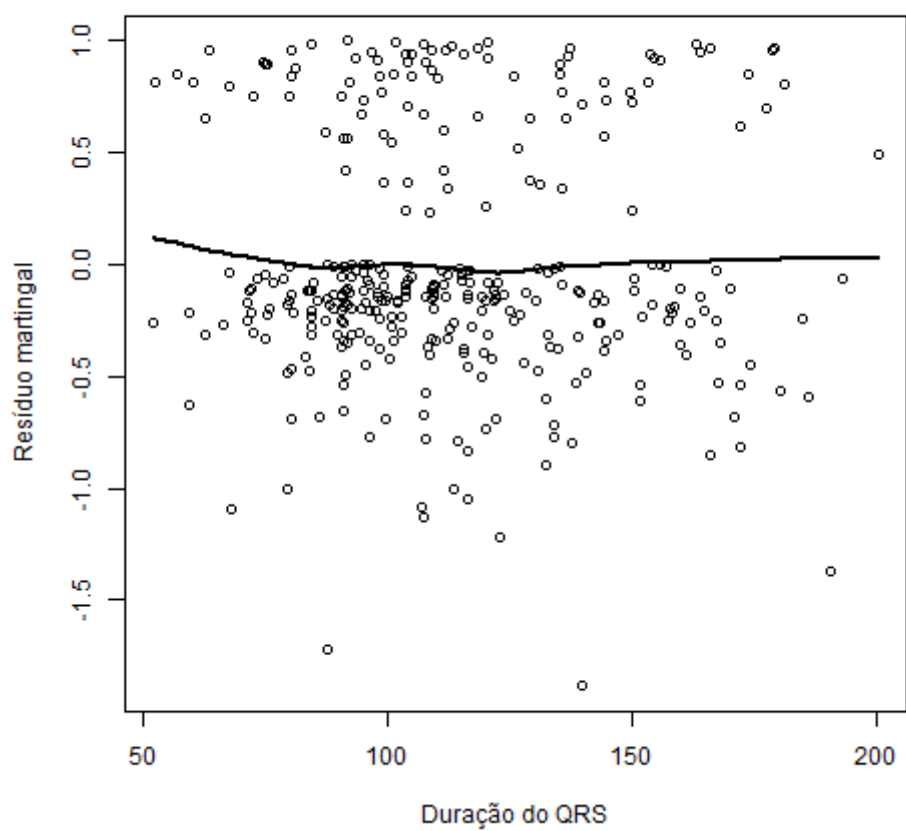


Gráfico G17 – Gráfico dos resíduos martingal pela variável Duração do complexo QRS