



LAC-FMB

Liga
Acadêmica de
Ciências

Este documento foi gerado a partir de uma sessão da Liga Acadêmica de Ciências da Faculdade de Medicina da Bahia.

Todos os direitos estão reservados aos seus autores e à liga. Não edite o documento, não tire print. A utilização da sua imagem está proibida.

LAC-FMB

Medidas de Associação & Tamanho de Efeito

Módulo de Bioestatística

Isabel Lima

Rebeca Borges

Colaboradores: Pedro Abbade, Vinicius Leal, Dr. Thiago Cerqueira



Sumário

Risco e Chance

Na prática

O que são

Razões



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

O que são medidas de associação?

#01

Medidas de Associação
O que são



Partindo de uma pergunta

A hormonioterapia cruzada em pacientes trans com disforia de gênero aumenta a qualidade de vida?



Partindo de uma pergunta

A **hormonioterapia cruzada** em pacientes trans com disforia de gênero aumenta a qualidade de vida?



Partindo de uma pergunta

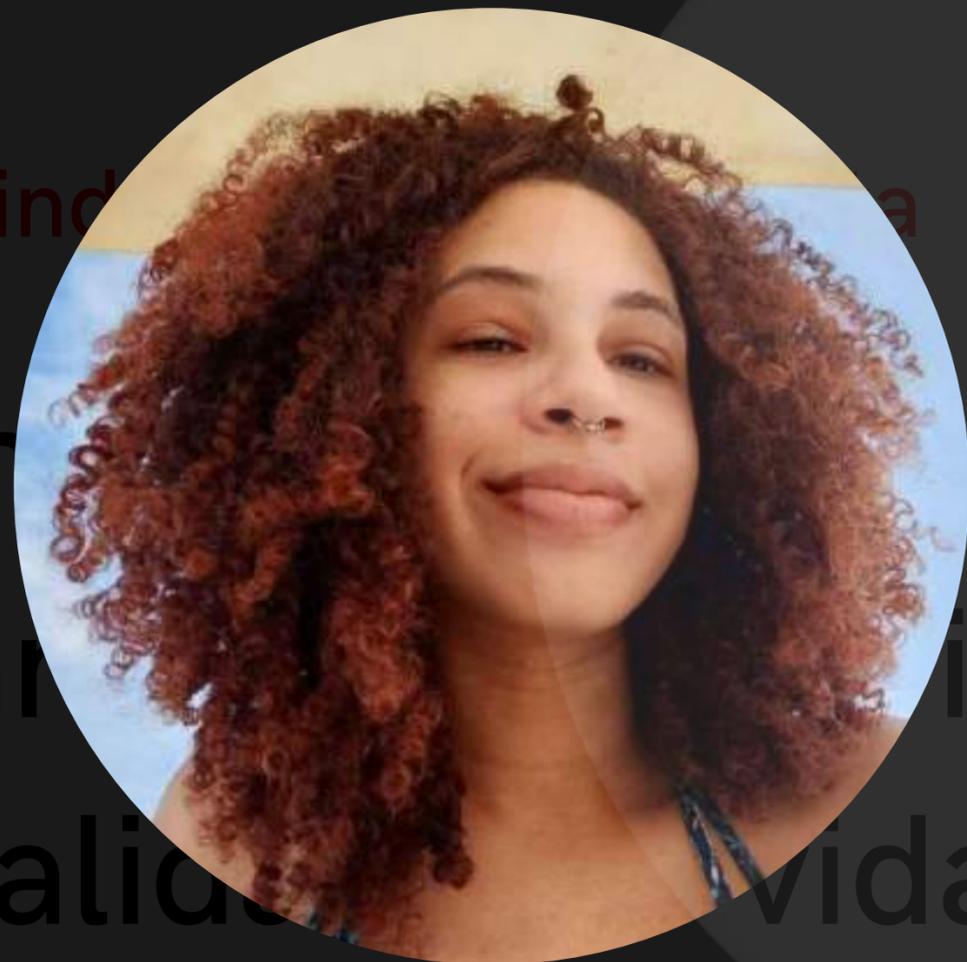
A hormonioterapia cruzada em **pacientes trans com disforia de gênero** aumenta a qualidade de vida?



Partindo de uma pergunta

A hormonioterapia cruzada em pacientes trans com disforia de gênero aumenta a **qualidade de vida?**

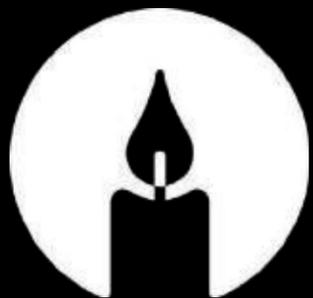
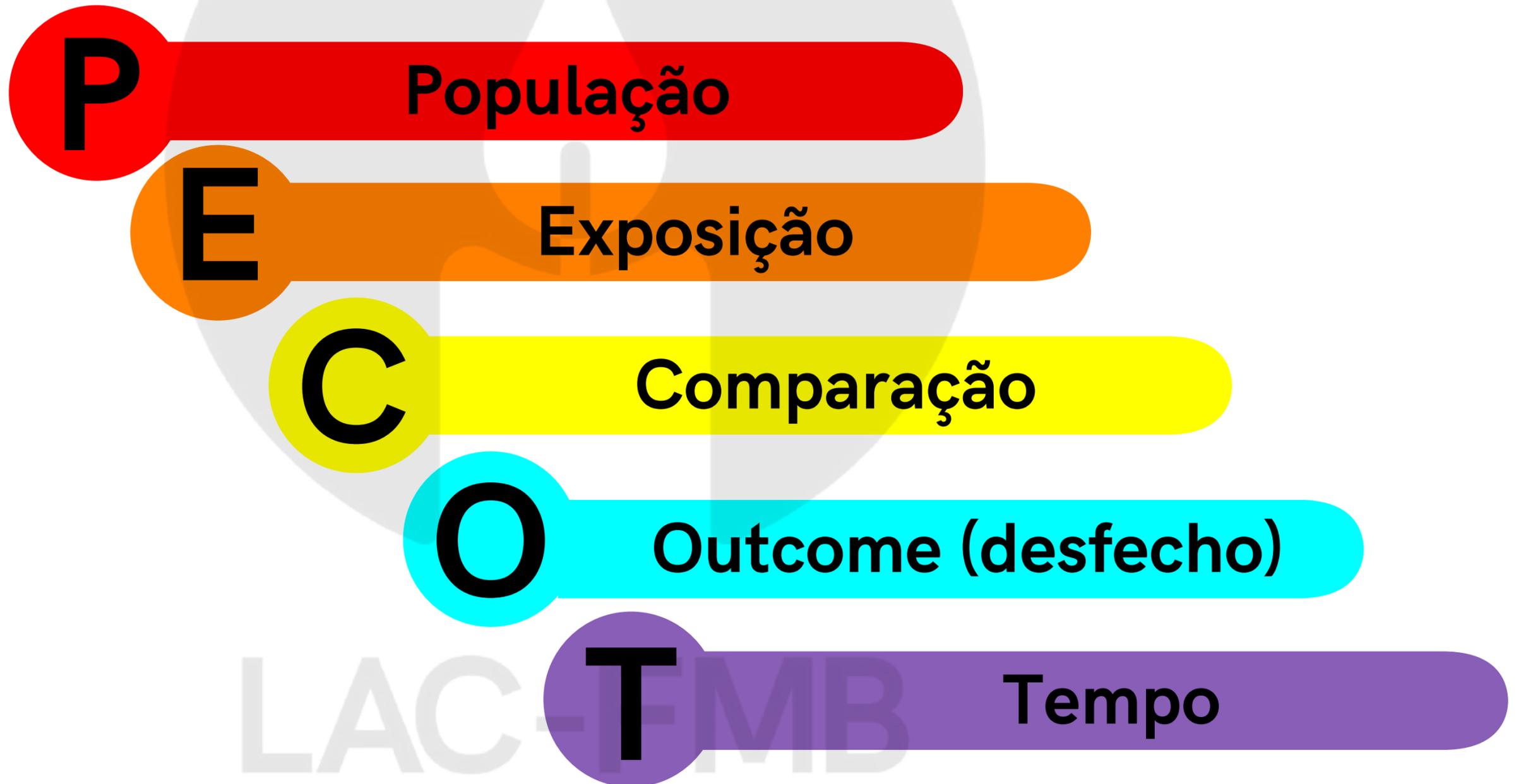




Marcela

**Qual o melhor
desenho de estudo
para essa pergunta?**

Coorte



Coorte

P

Pessoas trans

E

HT Cruzada

C

Sem HTC

O

+ qualidade de vida

T

15 anos



Qual o objetivo, afinal?

E HT Cruzada

C Sem HTC

O + qualidade de vida



Qual o objetivo, afinal?

QUALIDADE DE VIDA



LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Qual o objetivo, afinal?

QUALIDADE DE VIDA



LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Qual o objetivo, afinal?

QUALIDADE DE VIDA

HTC

HISTÓRIA
NATURAL

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Qual o objetivo, afinal?

QUALIDADE DE VIDA

HTC

HISTÓRIA NATURAL

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Tabela de contingência

	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Tabela de contingência

Como ficaria a

tabela com

nossa pergunta?



Bea



Tabela de contingência

	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS		
NÃO-EXPOSTOS		



Tabela de contingência

	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	COM HTC :D	COM HTC :(
NÃO-EXPOSTOS	SEM HTC :D	SEM HTC :(



Risco e Chance

#02 Medidas de Associação
O que são



Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Dicionário

Risk = Risco = Probabilidade

Odds = Chances



LAC-FIMP
Liga Acadêmica de Ciências

Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Risco

É a divisão entre a ocorrência do evento estudado por todas as tentativas efetuadas.



LAC-FMBA

Liga Acadêmica de Ciências

Aconteceu

Todas as tentativas



Conceitos

Risco

É a divisão entre a ocorrência do evento estudado por todas as tentativas efetuadas.

Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Expostos

2

10

0.2

Não-expostos

1

10

0.1

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Odds

É a divisão entre a quantidade de indivíduos expostos pelos não expostos a um determinado fator.

Expostos

Não expostos



LAC-FMBA

Liga Acadêmica de Ciências



Conceitos

Odds

É a divisão entre a quantidade de indivíduos expostos pelos não expostos a um determinado fator.

Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Com
desfecho

2

—

1

2

Sem
desfecho

8

—

9

0.9

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D



Evelyn

Descreva a fórmula do cálculo do **risco** de ocorrer o desfecho nos expostos



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

Risco (expostos) = A

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Risco (expostos)} = A / A+B$$

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Risco (expostos)} = A / A+B$$

$$\text{Risco (n-expostos)} = C / C+D$$



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D



Amanda

Descreva a fórmula do cálculo do **odds** de ocorrer o desfecho.

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

Odds (desfecho) = **A**

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Odds (desfecho)} = A / C$$

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Odds (desfecho)} = A / C$$

$$\text{Odds (sem desfecho)} = B / D$$

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Razões importantes

#03 Medidas de Associação
O que são



Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Risk Ratio (RR)

Razão entre o risco (*ou incidência*) do desfecho nos expostos e o risco do desfecho nos não expostos.

$$\frac{\text{Risco (expostos)}}{\text{Risco (n-expostos)}}$$



LAC-FM

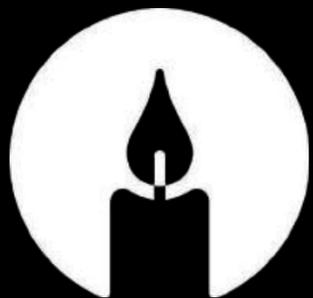
Liga Acadêmica de Ciências

	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Risk ratio} = \frac{A / (A+B)}{C / (C+D)}$$

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Risk ratio} = \frac{A}{A+B}$$

$$\frac{C}{C+D}$$

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	QUEBRAR	NÃO QUEBRAR
JOGAR PASSADOR NO CHÃO	2	8
NÃO JOGAR PASSADOR NO CHÃO	1	9

$$\text{Risk ratio} = \frac{2 / 10}{1 / 10} = 2$$

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



LAC-FMB

Line Acadêmica de Ciências

Ao jogar o passador no
chão, aumentamos em 2x o
risco dele quebrar.



	QUEBRAR	NÃO QUEBRAR
JOGAR PASSADOR NO CHÃO	2	8
NÃO JOGAR PASSADOR NO CHÃO	1	9

1

Aumenta o risco



RR

Diminui o risco

$$\text{Risk ratio} = \frac{2 / 10}{1 / 10} = 2$$



LAC-FMB



Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Odds Ratio (OR)

Razão entre o odds de ocorrer o desfecho e odds de não ocorrer o desfecho.

Odds (desfecho)

Odds (sem desfecho)



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Odds ratio} = \frac{A / C}{B / D}$$

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	DESFECHO	SEM DESFECHO
EXPOSTOS	A	B
NÃO-EXPOSTOS	C	D

$$\text{Odds ratio} = \frac{A / C}{B / D}$$

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



	QUEBRAR	NÃO QUEBRAR
JOGAR PASSADOR NO CHÃO	2	8
NÃO JOGAR PASSADOR NO CHÃO	1	9

$$\text{Odds ratio} = \frac{2 / 1}{8 / 9} = 2.25$$

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



LAC-FMB



Ao jogar o passador no chão,
aumentamos em 2.25x as
chances dele quebrar.



LAC-FMB

	QUEBRAR	NÃO QUEBRAR
JOGAR PASSADOR NO CHÃO 1	2	8
NÃO JOGAR PASSADOR NO CHÃO	1	9

Aumenta as chances

Diminui as chances

OR

$$\text{Odds ratio} = \frac{2 / 1}{8 / 9} = 2,25$$



LAC-FMB



ECR

DUPLO-CEGO

2019

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

Canaglifozina e Desfechos Renais em pacientes com Diabetes Melito tipo 2 e Nefropatia.

P

População

DM2
Doença Renal
Crônica com
Albuminúria

I

Intervenção

Canaglifozina
100mg

C

Controle

Placebo

O

Outcome

Hemodiálise
Transplante
FG < 15mL
Creatina sérica
Morte

T

Tipos/tempo

2.62 anos



n = 4.401 pacientes

"The relative risk of the primary outcome was **30%** lower in the canagliflozin group than in the placebo group."



n = 4.401 pacientes

"The relative risk of the primary outcome was 30% lower in the canagliflozin group than in the placebo group."



Em quais estudos eu uso?

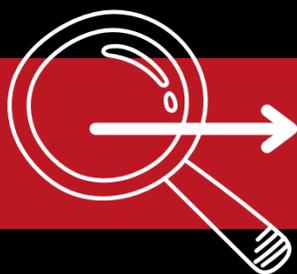
#04

Medidas de Associação
O que são





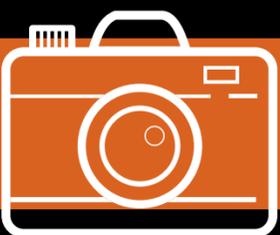
Ensaio Clínico



Coorte



Caso controle



Corte transversal

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Eficácia

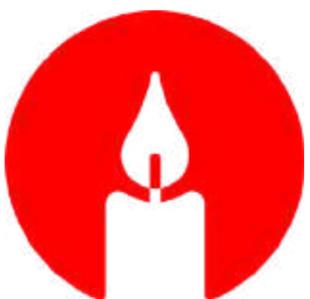
$$RRR = (1 - RR) \times 100$$

RRR = Redução do Risco Relativo

RR = Risco Relativo

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Eficácia

$$RRR = (1 - RR) \times 100$$

$$RRR = -100\%$$

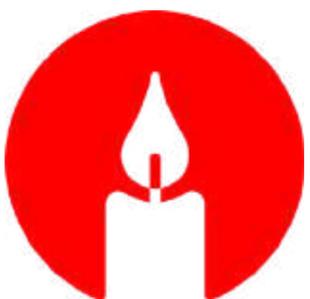
RRR = Redução do Risco Relativo

RR = Risco Relativo



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



A redução do risco do
passador quebrar ao jogá-
lo no chão é de -100%



Então não temos uma
redução e sim um
excesso.



Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Excesso Risco Relativo

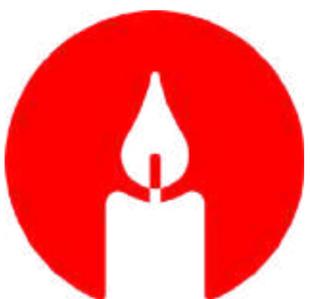
$$ERR = (RR - 1) \times 100$$

ERR = Excesso do Risco Relativo

RR = Risco Relativo

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Excesso Risco Relativo

$$ERR = (2 - 1) \times 100$$

$$RRR = + 100\%$$

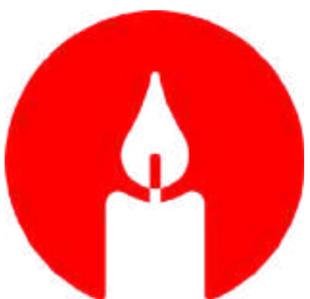
ERR = Excesso do Risco Relativo

RR = Risco Relativo



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências





RRR x ERR

Redução ou Excesso do risco relativo?

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Redução Absoluta do Risco

$$RAR = [R(n-e) - R(e)]$$

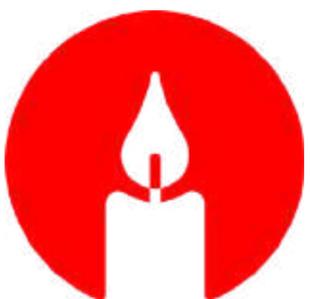
RAR - Redução Absoluta do Risco

$R(n-e)$ = Risco dentre não-expostos

$R(e)$ = Risco dentre expostos

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Redução Absoluta do Risco

$$\text{RAR} = [0.1 - 0.2]$$

$$\text{RAR} = -0.1$$



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Número Necessário para Tratar

$$\text{NNT} = 1/\text{RAR}$$

RAR - Redução Absoluta do Risco

Quantas pessoas eu preciso tratar
para ter 1 desfecho positivo

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Número Necessário para Tratar

$$\text{NNT} = 1 / -0.1$$

$$\text{NNT} = -10$$

Jogar - 10 passadores no chão?

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Ensaio Clínico

Número Necessário para Tratar

**É o número necessário
para causar dano?**

$NNMT = 1 / -0.1$
 $NNIT = -10$

Jogar 10 passadores no chão?

LAC-FMB

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Excesso Absoluto do Risco

$$EAR = [R(e) - R(n-e)]$$

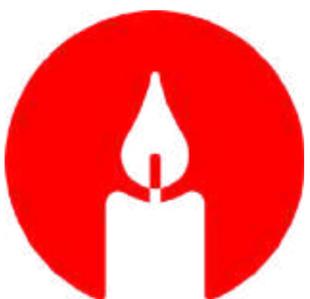
EAR = Excesso Absoluto do Risco

$R(n-e)$ = Risco dentre não expostos

$R(e)$ = Risco dentre expostos

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Número Necessário para Causar Dano

$$NNH = 1/EAR$$

EAR = Excesso Absoluto do Risco

Quantas pessoas eu preciso tratar
para ter 1 desfecho negativo

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Excesso Absoluto do Risco

$$EAR = [0.2 - 0.1]$$

$$EAR = + 0.1$$



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Número Necessário para Prejudicar

$$NNH = 1 / +0.1$$

$$NNH = +10$$

Jogar 10 passadores no chão para
que 1 quebre.

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

NNT x NNH

Tratar ou Causar Dano?

LAC-FMB



ECR

DUPLO-CEGO

2019

Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy

Canaglifozina e Desfechos Renais em pacientes com Diabetes Melito tipo 2 e Nefropatia.

P

População

DM2
Doença Renal
Crônica com
Albuminúria

I

Intervenção

Canaglifozina
100mg

C

Controle

Placebo

O

Outcome

Hemodiálise
Transplante
FG < 15mL
Creatina sérica
Morte

T

Tipos/tempo

2.62 anos



"The event rate of the primary composite outcome of end-stage kidney disease, doubling of the serum creatinine level, or renal or cardiovascular death was significantly lower in the canagliflozin group than in the placebo group (43.2 and 61.2 per 1000 patient-years, respectively), which resulted in a 30% lower relative risk (hazard ratio, 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.59 to 0.82; $P=0.0000$)"



A razão de eventos do desfecho primário composto (...) foi significativamente menor no grupo da canaglifozina quando comparado ao grupo placebo (43.2 e 61.2 por 1000 pacientes-ano, respectivamente), o que resultou em um risco relativo 30% menor (hazard ratio, 0.70; 95% de intervalo de confiança, 0.59 a 0.892; $p = 0.00001$)



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 43.2/1000

R (controle) = 61.2/1000





Murilo

O que você
gostaria de
calcular?



LAC-FMB



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.0432

R (controle) = 0.0612

Redução Absoluta do Risco

Número Necessário para Tratar



$n = 4.401$ pacientes

$R(\text{intervenção}) = 0.0432 \parallel R(\text{controle}) = 0.0612$

$$\text{RAR} = R(n-e) - R(e)$$

RAR - Redução Absoluta do Risco

$R(n-e)$ = Risco dentre não-expostos

$R(e)$ = Risco dentre expostos



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.0432 || R (controle) = 0.0612

RAR = 0.0612 - 0.0432

RAR = 0.018



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.0432 || R (controle) = 0.0612 || RAR = 18

$$\text{NNT} = 1/\text{RAR}$$

RAR - Redução Absoluta do Risco



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.0432 || R (controle) = 0.0612 || RAR = 18

NNT = 1/0.018

NNT = 55.5



"On the basis of our trial data, we estimate that among 1000 patients in our trial treated for 2.5 years, the primary composite outcome of endstage kidney disease, doubling of the serum creatinine level, or renal or cardiovascular death would occur in 47 fewer patients in the canagliflozin group than in the placebo group (number needed to treat [NNT], 22; 95% CI, 15 to 38)"



"Nós estimamos que dentre 1000 pacientes do nosso estudo seriam tratados por 2.5 anos. O desfecho primário composto (...) ocorreria em -47 pacientes no grupo da canaglifozina em comparação ao grupo controle (**Número Necessário para Tratar [NNT], 22 / 95% IC, 15 a 38**)"





estimamos que dentre 1000 pacientes
o estudo seriam tratados por 2.5
desfecho primário composto (...)
ocorreria em -47 pacientes no grupo da
canaglifozina em comparação ao grupo
controle (**Número Necessário para Tratar
[NNT], 22/ 95% IC, 15 a 38)**)"



PÂNICO



...timamos que c

...nao ta facil pra ngm

mas caraio
cmg tao esculhambanc
kkkkkkkkkkkkkkkkkkkk



wow i just cant take this anymore
continues to take it

oco

can

con

[NN



...a 38)''

LAG FMD



PÂNICO



Continuamos que c

nao ta facil pra ngm

mas caraio
cmg tao esculhamband
kkkkkkkkkkkkkkkkkkkk

oco



wow i just cant take this anymore
continues to take it

Vou me Deletar!



a 38)"





Continuamos que c

nao ta facil pra ngm
mas caraio
cmg tao esculhamband
kkkkkkkkkkkkkkkkkkkk



wow i just cant take this anymore
continues to take it

oco

Vou me Deletar!



a 38)"





Table 2. Efficacy and Safety.*

Variable	Canagliflozin	Placebo	Canagliflozin	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no.		events/ 1000 patient-yr			
Efficacy						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
Doubling of serum creatinine level	118/2202	188/2199	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m ²	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05
Secondary outcomes						
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	179/2202	253/2199	31.5	45.4	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	217/2202	269/2199	38.7	48.7	0.80 (0.67–0.95)	0.01
Hospitalization for heart failure	89/2202	141/2199	15.7	25.3	0.61 (0.47–0.80)	<0.001
End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	153/2202	224/2199	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	<0.001
Death from any cause	168/2202	201/2199	29.0	35.0	0.83 (0.68–1.02)	NA
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or unstable angina	273/2202	361/2199	49.4	66.9	0.74 (0.63–0.86)	NA
End-stage kidney disease, renal death, or cardiovascular death†	214/2202	287/2199	37.6	51.2	0.73 (0.61–0.87)	NA
Dialysis, kidney transplantation, or renal death†	78/2202	105/2199	13.6	18.6	0.72 (0.54–0.97)	NA
Safety‡						
Any adverse event	1784/2200	1860/2197	351.4	379.3	0.87 (0.82–0.93)	NA
Any serious adverse event	737/2200	806/2197	145.2	164.4	0.87 (0.79–0.97)	NA
Serious adverse event related to trial drug	62/2200	42/2197	12.2	8.6	1.45 (0.98–2.14)	NA
Amputation	70/2200	63/2197	12.3	11.2	1.11 (0.79–1.56)	NA
Fracture	67/2200	68/2197	11.8	12.1	0.98 (0.70–1.37)	NA
Cancer						
Renal-cell carcinoma	1/2200	5/2197	0.2	0.9	NA	NA
Breast cancer§	8/761	3/731	4.1	1.6	2.59 (0.69–9.76)	NA
Bladder cancer	10/2200	9/2197	1.7	1.6	1.10 (0.45–2.72)	NA
Acute pancreatitis	5/2200	2/2197	1.0	0.4	NA	NA
Hyperkalemia¶	151/2200	181/2197	29.7	36.9	0.80 (0.65–1.00)	NA
Acute kidney injury	86/2200	98/2197	16.9	20.0	0.85 (0.64–1.13)	NA
Diabetic ketoacidosis	11/2200	1/2197	2.2	0.2	10.80 (1.39–83.65)	NA

* NA denotes not applicable because P values are reported only for outcomes that were included in the hierarchical-testing strategy and hazard ratios and 95% confidence intervals (CI) are reported only for outcomes with more than 10 events.

† This outcome was exploratory.

‡ The numbers of amputation, fracture, and cancer events were determined in the on-study population, whereas the other safety events were determined in the on-treatment population. The analyses for fracture, renal-cell carcinoma, acute pancreatitis, and diabetic ketoacidosis were based on confirmed and adjudicated results.

§ The diagnosis of breast cancer was established only in women.

¶ Adverse events of hyperkalemia were spontaneously reported by the investigator. The definition of hyperkalemia includes the preferred terms of "hyperkalemia" and "blood potassium increased" in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

|| All potential ketone-related events were adjudicated for diabetic ketoacidosis by an independent adjudication committee on the basis of clinical presentation and predefined biochemical measures.



Table 2. Efficacy and Safety.*

Variable	Canagliflozin	Placebo	Canagliflozin events/ 1000 patient-yr	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Efficacy						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
			20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m ²	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05
Secondary outcomes						
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	179/2202	253/2199	31.5	45.4	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	217/2202	269/2199	38.7	48.7	0.80 (0.67–0.95)	0.01
Hospitalization for heart failure	89/2202	141/2199	15.7	25.3	0.61 (0.47–0.80)	<0.001
End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	153/2202	224/2199	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	<0.001
Death from any cause	168/2202	201/2199	29.0	35.0	0.83 (0.68–1.02)	NA
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or unstable angina	273/2202	361/2199	49.4	66.9	0.74 (0.63–0.86)	NA
End-stage kidney disease, renal death, or cardiovascular death†	214/2202	287/2199	37.6	51.2	0.73 (0.61–0.87)	NA
Dialysis, kidney transplantation, or renal death†	78/2202	105/2199	13.6	18.6	0.72 (0.54–0.97)	NA
Safety‡						
Any adverse event	1784/2200	1860/2197	351.4	379.3	0.87 (0.82–0.93)	NA
Any serious adverse event	737/2200	806/2197	145.2	164.4	0.87 (0.79–0.97)	NA
Serious adverse event related to trial drug	62/2200	42/2197	12.2	8.6	1.45 (0.98–2.14)	NA
Amputation	70/2200	63/2197	12.3	11.2	1.11 (0.79–1.56)	NA
Fracture	67/2200	68/2197	11.8	12.1	0.98 (0.70–1.37)	NA
Cancer						
Renal-cell carcinoma	1/2200	5/2197	0.2	0.9	NA	NA
Breast cancer§	8/761	3/731	4.1	1.6	2.59 (0.69–9.76)	NA
Bladder cancer	10/2200	9/2197	1.7	1.6	1.10 (0.45–2.72)	NA
Acute pancreatitis	5/2200	2/2197	1.0	0.4	NA	NA
Hyperkalemia¶	151/2200	181/2197	29.7	36.9	0.80 (0.65–1.00)	NA
Acute kidney injury	86/2200	98/2197	16.9	20.0	0.85 (0.64–1.13)	NA
Diabetic ketoacidosis	11/2200	1/2197	2.2	0.2	10.80 (1.39–83.65)	NA

* NA denotes not applicable because P values are reported only for outcomes that were included in the hierarchical-testing strategy and hazard ratios and 95% confidence intervals (CI) are reported only for outcomes with more than 10 events.

† This outcome was exploratory.

‡ The numbers of amputation, fracture, and cancer events were determined in the on-study population, whereas the other safety events were determined in the on-treatment population. The analyses for fracture, renal-cell carcinoma, acute pancreatitis, and diabetic ketoacidosis were based on confirmed and adjudicated results.

§ The diagnosis of breast cancer was established only in women.

¶ Adverse events of hyperkalemia were spontaneously reported by the investigator. The definition of hyperkalemia includes the preferred terms of "hyperkalemia" and "blood potassium increased" in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

|| All potential ketone-related events were adjudicated for diabetic ketoacidosis by an independent adjudication committee on the basis of clinical presentation and predefined biochemical measures.

Tabela de contingência

	DESFECHO	SEM DESFECHO
CANAGLIFOZINA	245	1957
PLACEBO	340	1859



	DESFECHO	SEM DESFECHO
CANAGLIFOZINA	245	1957
PLACEBO	340	1859

Risco (intervenção) = $A / A+B$

Risco (controle) = $C / C+D$



	DESFECHO	SEM DESFECHO
CANAGLIFOZINA	245	1957
PLACEBO	340	1859

Risco (intervenção) = 245 / 2202

Risco (controle) = 340 / 2199



	DESFECHO	SEM DESFECHO
CANAGLIFOZINA	245	1957
PLACEBO	340	1859

Risco (intervenção) = 245 / 2202

Risco (controle) = 340 / 2199



	DESFECHO	SEM DESFECHO
CANAGLIFOZINA	245	1957
PLACEBO	340	1859

Risco (intervenção) = 0.111

Risco (controle) = 0.154



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.111 || R (controle) = 0.154

$$\text{RAR} = R(c) - R(i)$$

RAR - Redução Absoluta do Risco

R(c) = Risco no grupo controle

R(i) = Risco no grupo intervenção



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.111 || R (controle) = 0.154

RAR = 0.154 - 0.111

RAR = 0.044



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.111 || R (controle) = 0.154 || RAR = 0.044

$$\text{NNT} = 1/\text{RAR}$$

RAR - Redução Absoluta do Risco



n = 4.401 pacientes

R (intervenção) = 0.111 || R (controle) = 0.154 || RAR = 0.044

NNT = 1/0.044

NNT = 22





Table 2. Efficacy and Safety.^a

Variable	Canagliflozin	Placebo	Canagliflozin	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no.		events/ 1000 patient-yr			
Efficacy						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
Doubling of serum creatinine level	118/2202	188/2199	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m ²	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05
Secondary outcomes						
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	179/2202	253/2199	31.5	45.4	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	217/2202	269/2199	38.7	48.7	0.80 (0.67–0.95)	0.01
Hospitalization for heart failure	89/2202	141/2199	15.7	25.3	0.61 (0.47–0.80)	<0.001
End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	153/2202	224/2199	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	<0.001
Death from any cause	168/2202	201/2199	29.0	35.0	0.83 (0.68–1.02)	NA
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or unstable angina	273/2202	361/2199	49.4	66.9	0.74 (0.63–0.86)	NA
End-stage kidney disease, renal death, or cardiovascular death [†]	214/2202	287/2199	37.6	51.2	0.73 (0.61–0.87)	NA
Dialysis, kidney transplantation, or renal death [†]	78/2202	105/2199	13.6	18.6	0.72 (0.54–0.97)	NA
Safety[‡]						
Any adverse event	1784/2200	1860/2197	351.4	379.3	0.87 (0.82–0.93)	NA
Any serious adverse event	737/2200	806/2197	145.2	164.4	0.87 (0.79–0.97)	NA
Serious adverse event related to trial drug	62/2200	42/2197	12.2	8.6	1.45 (0.98–2.14)	NA
Amputation	70/2200	63/2197	12.3	11.2	1.11 (0.79–1.56)	NA
Fracture	67/2200	68/2197	11.8	12.1	0.98 (0.70–1.37)	NA
Cancer						
Renal-cell carcinoma	1/2200	5/2197	0.2	0.9	NA	NA
Breast cancer [§]	8/761	3/731	4.1	1.6	2.59 (0.69–9.76)	NA
Bladder cancer	10/2200	9/2197	1.7	1.6	1.10 (0.45–2.72)	NA
Acute pancreatitis	5/2200	2/2197	1.0	0.4	NA	NA
Hyperkalemia [¶]	151/2200	181/2197	29.7	36.9	0.80 (0.65–1.00)	NA
Acute kidney injury	86/2200	98/2197	16.9	20.0	0.85 (0.64–1.13)	NA
Diabetic ketoacidosis	11/2200	1/2197	2.2	0.2	10.80 (1.39–83.65)	NA

^a NA denotes not applicable because P values are reported only for outcomes that were included in the hierarchical-testing strategy and hazard ratios and 95% confidence intervals (CI) are reported only for outcomes with more than 10 events.

[†] This outcome was exploratory.

[‡] The numbers of amputation, fracture, and cancer events were determined in the on-study population, whereas the other safety events were determined in the on-treatment population. The analyses for fracture, renal-cell carcinoma, acute pancreatitis, and diabetic ketoacidosis were based on confirmed and adjudicated results.

[§] The diagnosis of breast cancer was established only in women.

[¶] Adverse events of hyperkalemia were spontaneously reported by the investigator. The definition of hyperkalemia includes the preferred terms of "hyperkalemia" and "blood potassium increased" in the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

^{||} All potential ketone-related events were adjudicated for diabetic ketoacidosis by an independent adjudication committee on the basis of clinical presentation and predefined biochemical measures.

Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Hazard

É a divisão entre a ocorrência do evento estudado por todas as tentativas efetuadas ao longo do tempo de seguimento

Aconteceu

Pessoas-tempo



LAC-FMVB

Liga Acadêmica de Ciências

Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Hazard Ratio (HR)

Razão do Hazard no grupo exposto em comparação ao grupo não-exposto.

Hazard (e)

Hazard (c)



LAC-FMBA

Liga Acadêmica de Ciências

Wang, 2006; Coutinho, 2004.

Conceitos

Hazard X Risco

O Risco avalia o simples acontecimento do evento. O hazard avalia e pondera o "quando" que esse evento ocorreu.

Hazard (e)

Hazard (c)



LAC-FMVB

Liga Acadêmica de Ciências

**A cada 15 pacientes trans expostos à HTC, 15
tiveram uma melhora na qualidade de vida**

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



**A cada 15 pacientes trans expostos à HTC, 15
tiveram uma melhora na qualidade de vida**

R (exposição) = 1



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

**cada 15 pacientes trans expostos à HTC, 15
tiveram uma melhora na qualidade de vida**

anos

0

5

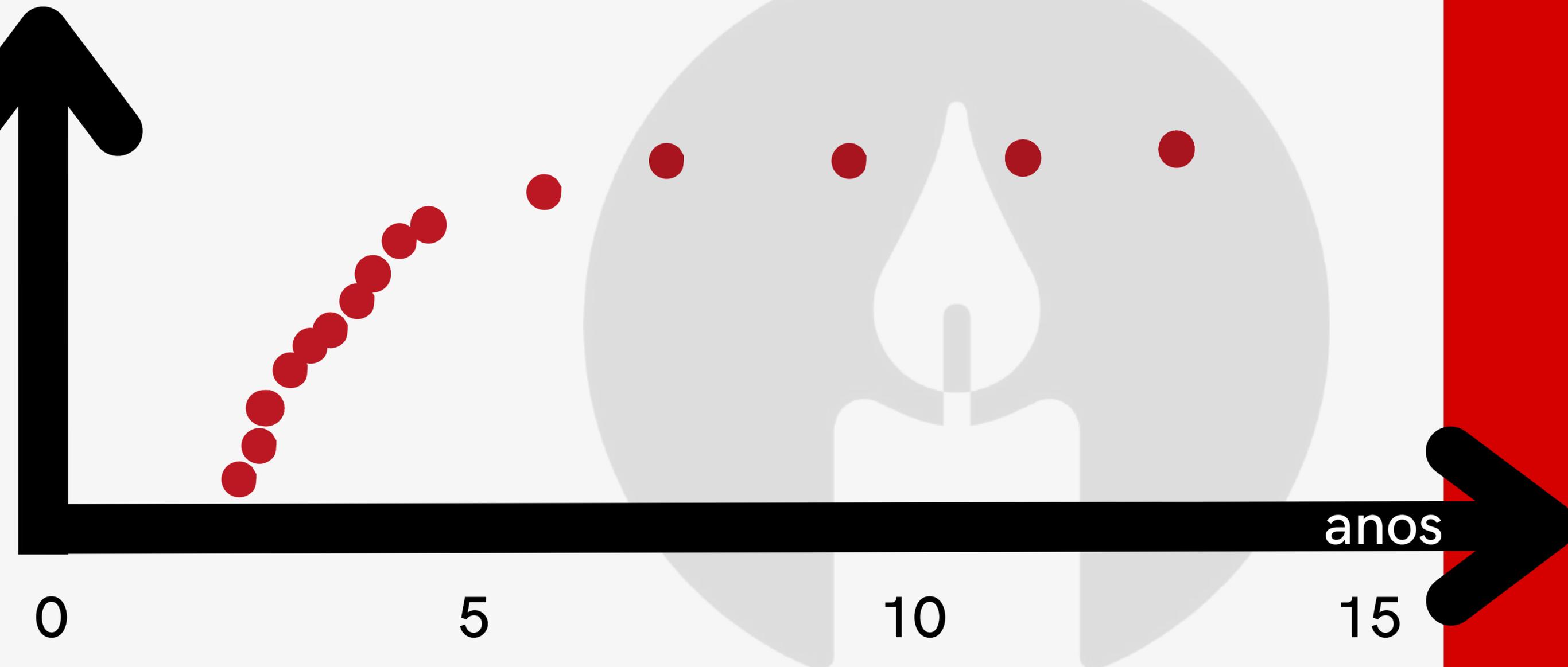
10

15

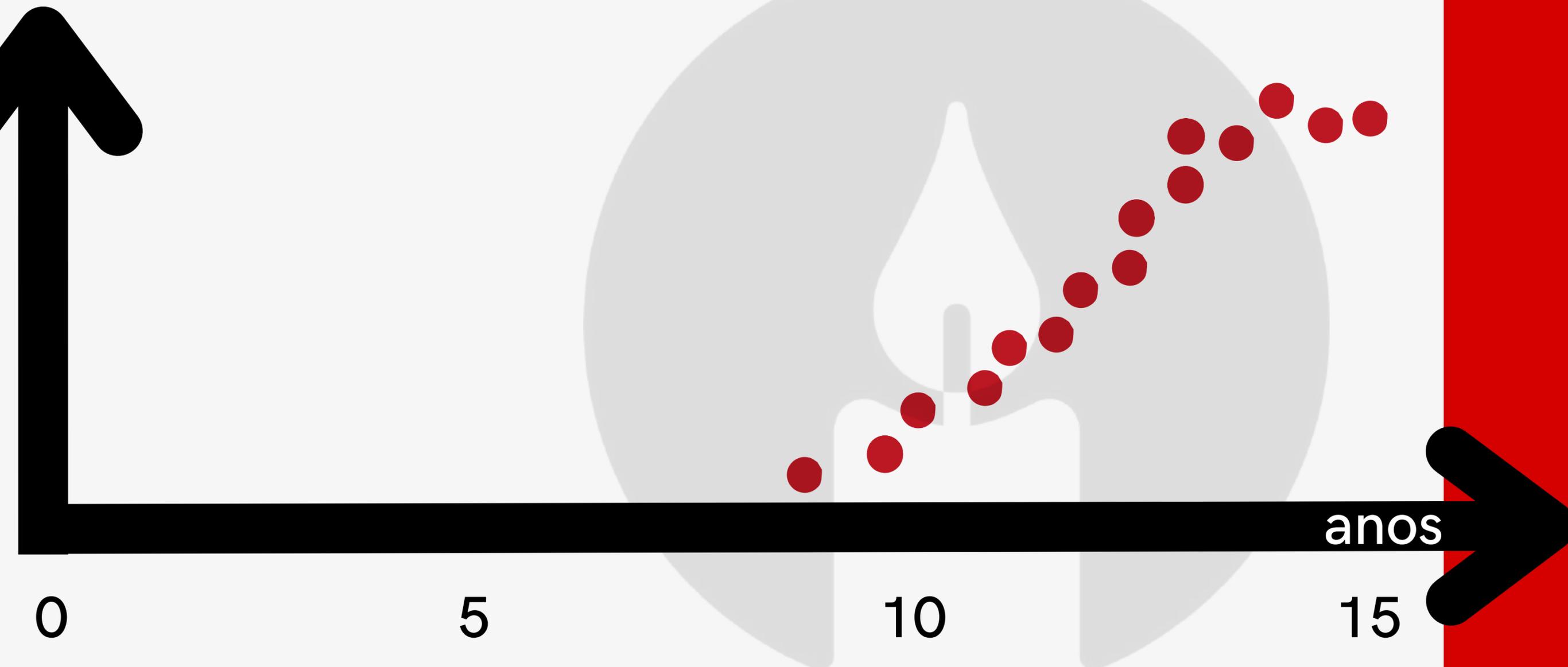


LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

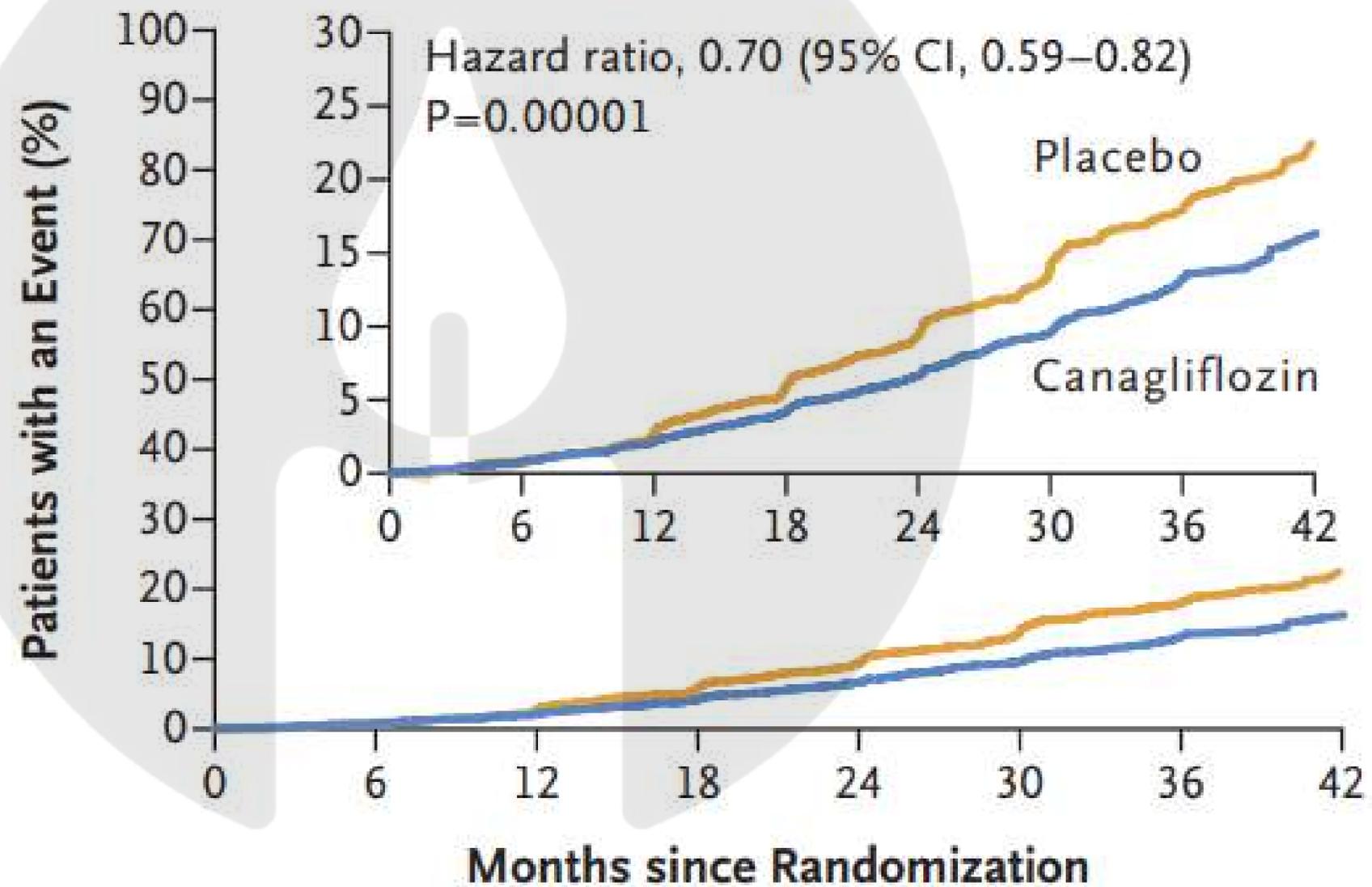


LAC-FMB
Liga Acadêmica de Ciências



LAC-FMB
Liga Acadêmica de Ciências

A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196



A razão de eventos do desfecho primário composto (...) foi significativamente menor no grupo da canaglifozina quando comparado ao grupo placebo (43.2 e 61.2 por 1000 pacientes-ano, respectivamente), o que resultou em um risco relativo 30% menor (hazard ratio, 0.70; 95% de intervalo de confiança, 0.59 a 0.892; $p = 0.00001$)



Wang, 2006; Coutinho, 2004.



Ensaio Clínico

Risco

RAR / EAR

NNT / NNH

Hazard

HR e curva de sobrevivência

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências





Coorte

Hazard ratio

Risk Ratio



Caso controle

Odds Ratio

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



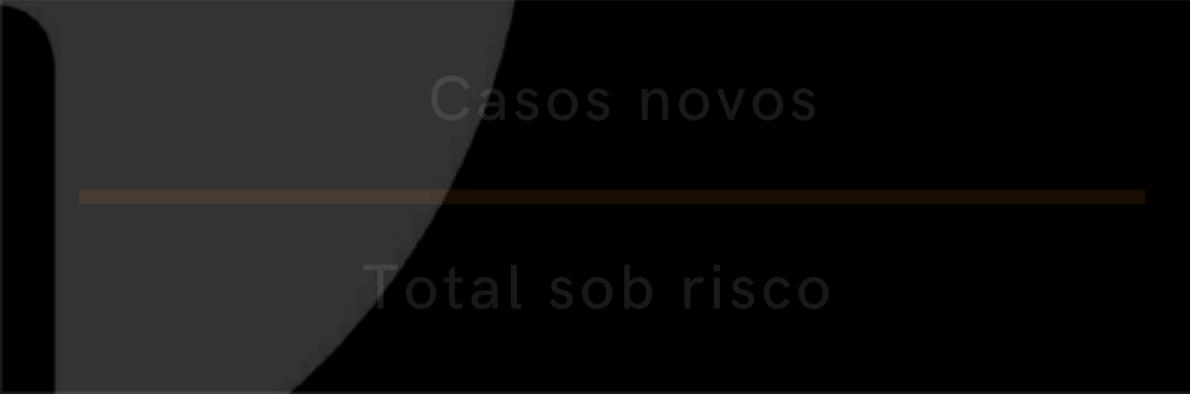


Odds

Não depende da incidência

Risco

Probabilidade de uma coisa vir a ocorrer





Odds

Não depende da incidência

Risco

Probabilidade de uma coisa vir a ocorrer

Evento

Não evento

Casos novos

Total sob risco





Odds

Ex: 60 pacientes expostos e 40 não expostos com desfecho

Evento

Não evento

60

40

1,5

Risco

Ex: 100 pacientes expostos e 60 desfechos

Casos novos

Total sob risco

60

100

0,6 -> 60%



LAC-FMB



Odds

Ex: 60 pacientes expostos e 40 não expostos com desfecho

1,5

Para cada 3 expostos que adoeceram, 2 não expostos adoeceram

Risco

Ex: 100 pacientes expostos e 60 desfechos

0,6 -> 60%

60% de risco de morte





Odds ratio

Não depende da incidência

Odds da doença

Odds da não doença

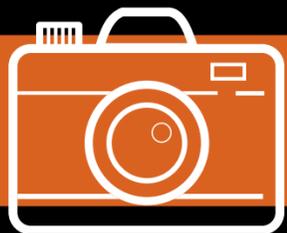
Risco relativo

Depende da incidência -
probabilidade de uma coisa vir a
ocorrer

Risco entre expostos

Risco entre não expostos





Corte transversal

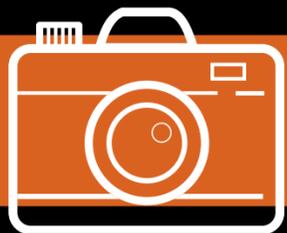
Razão de prevalência

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{Desfechos}}{\text{População em risco}}$$

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências





Corte transversal

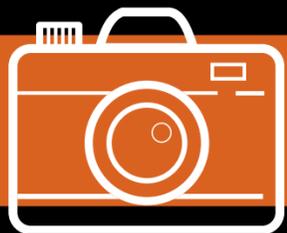
Razão de prevalência

$$\text{Prevalência} = \frac{\text{5 orange figures}}{\text{10 orange figures + 10 black figures}}$$

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências





Corte transversal

Razão de prevalência

$$RP = \frac{\text{Prevalência em expostos}}{\text{Prevalência em não expostos}}$$

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



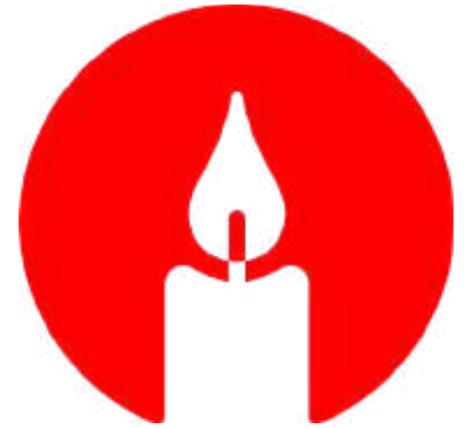
E para que serve esse tanto
de número?

LAC-FMB



Uma breve revisão...

Calma, vamos chegar lá!

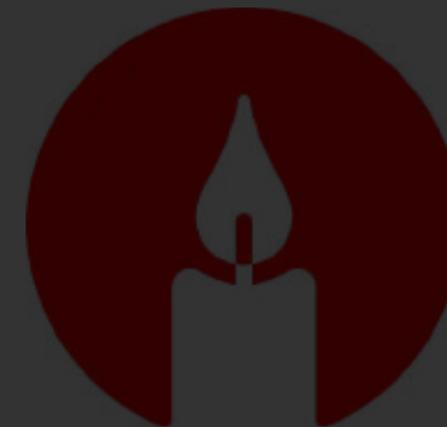


LAC FMD

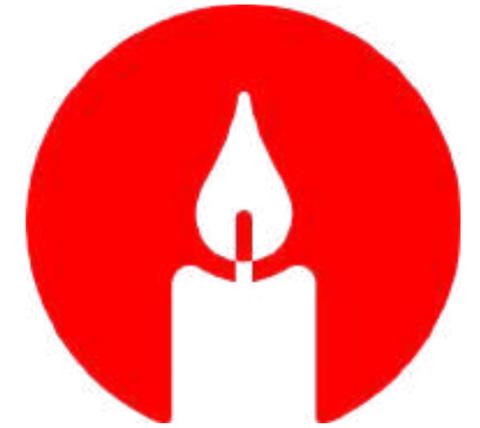


Vago

Uma
Can
chegar lá!
O que é valor
de p?



Uma breve revisão...



“**Probabilidade** de se encontrar, apenas pelo **acaso**, um **efeito tão ou mais forte** do que aquele que seria encontrado no estudo, caso a **hipótese nula fosse verdadeira**”

LAC FMD

Jonas chega ambulatório trans do complexo
LAC...



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Jonas chega ambulatório trans do complexo LAC...

*"Dr., quero hormonioterapia para
melhorar minha qualidade de
vida. O que eu tomo?"*



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



O que *você* faz?

Dr. Trabuco

Residente de endocrinologia do
Complexo Hospitalar da LAC

Liga Acadêmica de Ciências





O que *você* faz?

Pergunta a Dra. Luciana!

Dr. Trabuco

Residente de endocrinologia do
Complexo Hospitalar da LAC

Liga Acadêmica de Ciências



Dra. Luciana não dá respostas de mão beijada e dá dois estudos de medicamentos para seu residente
Trabuco avaliar...



$p = 0.001$



$p = 0.02$

LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências





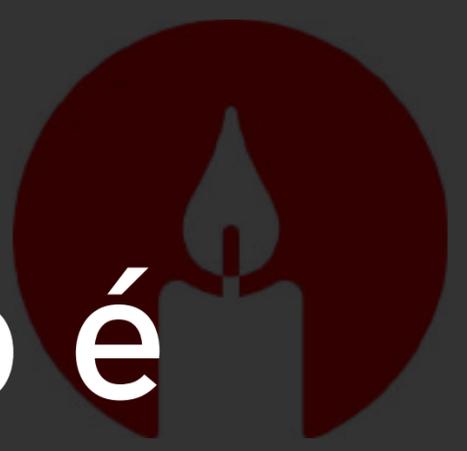
Jack

Uma

“P
um
encom
verdadeira”

se encontra
mais forte do que aquele que seria
estudo, caso a hipótese nula fosse

O valor d_p é
suficiente para
tirarmos uma
conclusão?



Dr. Trabuco avança na leitura dos artigos e vê a seguinte informação adicional...



$p = 0.001$
NNT = 50



$p = 0.02$
NNT = 3



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências



Para que serve o tamanho de efeito?

Complemento do teste de significância estatística através da descrição do tamanho dos efeitos observados, que é independente de um possível efeito enganoso em função do tamanho amostral

Referências



1. WAGNER, M. B.; CALLEGARI-JACQUES, S. M. Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio. *Jornal de pediatria*, v. 74, n. 3, p. 247-251, 1998.
2. WANG, D. et al. *Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting*. In: WANG, D. *Comparison of Proportions*. [S. l.: s. n.], 2006. cap. 20.
3. WANG, D. et al. *Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting*. In: WANG, D. *Comparison of Means*. [S. l.: s. n.], 2006. cap. 19.
4. COUTINHO, E. et al. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, [s. l.], 2004.
5. CORREIA, L. O que é Harzard Ratio?. Canal Luis Claudio Correia, 2015.
6. CORREIA, L. Odds Ratio. Canal Luis Claudio Correia, 2015.

Obrigado!

Avalie a sessão

Encontre-nos aqui



@lacfmb



Academicast



academiafmb.com



linkme.bio/lacfmb



LAC-FMB

Liga Acadêmica de Ciências

LAC-F
Liga Acadêmica de