



Modelo de efeitos mistos: uma ferramenta estatística útil para estudos longitudinais e de cluster

Leda Tomiko Yamada da Silveira^{1,2,3}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,4},
Cecilia Maria Patino^{1,5}

CENÁRIO PRÁTICO

Um estudo clínico multicêntrico em cluster envolvendo pacientes com várias comorbidades internados em 82 hospitais na Suíça avaliou a eficácia de uma ferramenta de planejamento de alta hospitalar incorporada nos prontuários eletrônicos em comparação com procedimentos padrão para alta na redução do tempo de internação.⁽¹⁾ Os autores analisaram os resultados de uma série temporal interrompida de internações médicas agudas. Eles relataram que a ferramenta de planejamento vs. procedimentos padrão reduziu o tempo de internação (-0,879 h/mês; IC95%: -1,607 a -0,150 h/mês vs. -0,011/mês; IC95%: -0,281 a 0,260 h/mês), sem aumento de readmissões hospitalares, mortalidade intra-hospitalar, ou alta hospitalar.

CARACTERÍSTICAS E UTILIDADE DOS MODELOS DE EFEITOS MISTOS

Modelos de regressão, como os de regressão linear e logística, são amplamente utilizados para avaliar relações entre uma exposição (variável independente) e um desfecho (variável dependente). Cada tipo de modelo de regressão tem pressupostos subjacentes em relação à distribuição dos dados que devem ser atendidos. Se essas suposições não forem atendidas, uma abordagem estatística diferente deve ser necessária para evitar vieses. Em nosso cenário prático, o desfecho foi avaliado repetidamente ao longo do tempo e em vários centros. Assim, para acomodar medidas e resultados repetidos em diferentes centros, os autores usaram um modelo de efeitos mistos para analisar os dados.

Modelos de efeitos mistos incluem subtipos específicos com nomes diferentes, como modelos hierárquicos, modelos multinível e séries temporais transversais. Notadamente, a principal característica dos modelos mistos é que eles integram tanto efeitos fixos como aleatórios na mesma análise.

Efeitos fixos são exposições com valores específicos que não mudam ao longo do estudo, como sexo, idade no início do estudo, raça e etnia, e cuja relação com o desfecho é constante ou fixa. Quando incluímos uma variável como efeito fixo em um modelo, assumimos que não existe relação entre os níveis dessa variável. Por exemplo, se incluirmos o sexo como um efeito

fixo, o modelo fornecerá um efeito estimado separado para homens e mulheres. Exposições, preditores e intervenções basais são geralmente tratados como efeitos fixos nesses estudos, porque estamos interessados no efeito independente de cada um dos níveis da variável no desfecho.

Efeitos aleatórios são mais difíceis de definir e assimilar. Resumidamente, quando uma variável é introduzida em um modelo estatístico como tendo um efeito aleatório, seus níveis não são totalmente independentes. Pelo contrário, existe uma relação entre as medições, o que adiciona variabilidade.

As medições do mesmo participante ao longo do tempo e dentro de um cluster (em nosso cenário, os hospitais) são mais semelhantes do que as medições entre participantes que não estão em um cluster. Por essa razão, para medir o efeito de clusters, modelos estatísticos que incorporem efeitos aleatórios devem ser considerados na abordagem analítica para contabilizar a variação aleatória dentro dos e entre os clusters.

Em nosso cenário prático, o conjunto de dados continha medidas repetidas do mesmo participante, o que impossibilita o uso, por exemplo, de análise de

Modelos mistos são adequados para estudos com

- Medidas repetidas da mesma variável do mesmo participante ao longo do tempo (por exemplo, estudos longitudinais)
- Observações em clusters (por exemplo, por hospital, clínica ou médico)

Variáveis de efeitos aleatórios típicas

- Sujeito
- Bairro
- Clínica
- Médico assistente
- Hospital

Figura 1. Exemplos de situações em que modelos de efeitos mistos devem ser considerados no plano de análise e exemplos de variáveis que são frequentemente utilizadas como efeitos aleatórios.

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.
2. Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
3. Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
4. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
5. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.

regressão linear ou logística. Além disso, como os dados foram coletados em 82 hospitais diferentes, os participantes eram agrupados no nível do centro. Portanto, os autores usaram análise de regressão de efeitos mistos com efeitos aleatórios para hospitais e pacientes para contabilizar tendências individuais para cada hospital e cada paciente. Idade, sexo, índice de comorbidade e escore de fragilidade foram inseridos no modelo como efeitos fixos.

Exemplos de estudos que requerem modelos de efeitos mistos são séries temporais, estudos longitudinais com várias medições feitas ao longo do tempo no mesmo sujeito e estudos que envolvem participantes de diferentes locais ou que são avaliados por médicos diferentes (medidas agrupadas, ou em cluster). Nesses casos, os efeitos de participantes e centros seriam considerados efeitos aleatórios e seriam adicionados ao modelo para levar em conta as correlações entre as mensurações⁽²⁾ que a regressão linear ou logística tradicionais não conseguem abordar.

Escolher o modelo estatístico apropriado para responder a questões de pesquisa específicas

considerando a estrutura do conjunto de dados melhora o ajuste dos modelos. Além disso, melhora a interpretação de estudos que podem ser usados para orientar a tomada de decisão clínica.

PONTOS-CHAVE

- Modelos de efeitos mistos combinam variáveis fixas e aleatórias.
- Os efeitos fixos não mudam com o tempo; seus níveis têm valores explícitos que não são correlacionados. Por exemplo, idade no início do estudo, cor dos olhos, raça/etnia.
- Os efeitos aleatórios introduzem fontes de variação para um mesmo paciente ou entre pacientes.
- Os modelos de efeitos mistos levam em conta as correlações entre as mensurações; portanto, podem ser utilizados em estudos com dados longitudinais e em clusters.
- É importante alinhar as perguntas de estudo e a configuração dos dados com o modelo estatístico apropriado para responder e interpretar os resultados do estudo adequadamente, orientando assim a tomada de decisão clínica de forma eficiente.

REFERÊNCIAS

1. Kutz A, Koch D, Haubitz S, Conca A, Baechli C, Regez K, et al. Association of Interprofessional Discharge Planning Using an Electronic Health Record Tool With Hospital Length of Stay Among Patients with Multimorbidity: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2233667. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.33667>
2. Schober P, Vetter TR. Linear Mixed-Effects Models in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;132(6):1592-1593. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005541>