

Fatores prognósticos para a sobrevivência pacientes idosos em hemodiálise na Áustria

Karla de Araujo Ferreira

Disciplina: Introdução à Análise de Sobrevida - 2023

**Programa de Pós-Graduação Stricto-Sensu em Epidemiologia em Saúde Pública,
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Rio
de Janeiro, março de 2023.**

1. Introdução

Descrever sucintamente o problema analisado, objetivo e as variáveis escolhidas para a análise.

A doença renal crônica evolui com a idade. Definição de estágio final da DRC A entrada na diálise e o tempo de sobrevivência

Os estudos com pacientes idosos em terapia renal substitutiva devem levar em consideração a expectativa de vida restante do paciente, que usualmente é limitado pela presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão, doença vascular, doença do coração etc. O objetivo desse trabalho foi investigar o efeito das comorbidades sobre o tempo de sobrevivência de pacientes com doença renal crônica em estágio 5 que iniciaram hemodiálise a partir dos 65 anos de idade com base em dados de sistema de informação sobre diálise e transplante austríaco.

2. Métodos

Os dados analisados neste trabalho são provenientes de um estudo austríaco publicado na Revista PLoS ONE em 2017 intitulado “*Survival analysis of conservative vs. dialysis treatment of elderly patients with CKD stage 5*” e encontram-se disponíveis na página eletrônica da revista [artigo; dados]. Esses dados foram originalmente obtidos a partir do registro de diálise e transplante austríaco - *Austrian Dialysis and Transplant Registry (OEDTR) - que identificou 8.622 pacientes incidentes de hemodiálise com idade igual ou superior a 65 anos no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009.

O desfecho no estudo é o tempo em meses desde o início da hemodiálise até o óbito. As covariáveis analisadas se referem às comorbidades dos pacientes são: Diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HA), doença do coração, neoplasia, doença hepática, doença vascular e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Tratam-se todas de variáveis dicotômicas, ou seja, estão presentes ou ausentes (sim e não) e não tempo-dependentes. Também foram analisados os efeitos da idade e do sexo sobre o tempo de sobrevivência.

Para estimar o efeito dessas covariáveis sobre o tempo de sobrevivência dos idosos em hemodiálise, foi ajustado um modelo de risco proporcionais de Cox que é definido como um modelo semiparamétrico, pois assume uma forma paramétrica para o efeito das covariáveis e uma não paramétrica para a função de risco basal [marilia].

Incialmente as covariáveis foram analisadas quanto à distribuição das frequências absolutas e relativas segundo o evento de interesse, óbito. Utilizou-se modelo não paramétrico de Kaplan-Meier para avaliar a sobrevida global dos pacientes e a sobrevida de acordo com a presença de cada comorbidade. O teste de log-rank ou Mantel Haenzel foi empregado para compraração formal das curvas adotando-se nível de significância de 5%. Essa análise inicial permite explorar

o efeito das covariáveis sobre o tempo de sobrevivência em hemodiálise, bem como avaliar de modo preliminar a premissa de proporcionalidade dos riscos do modelo de Cox.

O processo de modelagem foi realizado basicamente em quatro etapas. Em primeiro lugar, foram obtidas as estimativas dos efeitos brutos de cada covariável sobre o tempo de sobrevivência dos pacientes com modelos de Cox simples. As variáveis candidatas ao modelo múltiplo foram aquelas que apresentaram significância ao nível de 1% (p-valor <0,2), no teste de Wald para os coeficientes desses modelos.

Em seguida, o modelo de regressão de Cox foi elaborado comparando-se modelos aninhados com teste da razão de verossimilhança para verificar se a inclusão de uma ou mais covariáveis aumentavam de modo significativo a verossimilhança de um modelo em relação ao anterior, com menos variáveis (Anova tipo I). O nível de significância adotado foi de 5% (p-valor <0,5). No primeiro modelo foram incluídas conjuntamente sexo e idade e nos subsequentes, cada uma das comorbidades que tiveram efeito significativo nos modelos simples, uma a uma, sem ordem de importância definida por referencial teórico.

A qualidade de ajuste do modelo final foi avaliada segundo a estimativa da probabilidade de concordância estimada pelo modelo de Cox que é considerada comum em estudos de sobrevivência se o valor estiver entre 0,6 e 0,7 [ref livro]. De forma complementar foram elaborados gráficos de sobrevivência estratificados por índice prognóstico para análise do poder discriminatório do modelo.

Por fim, realizou-se análise gráfica dos resíduos de Schoenfeld para avaliar o pressuposto de proporcionalidade dos riscos de cada covariável do modelo de Cox. A forma funcional da covariável quantitativa foi avaliada segundo gráfico dos resíduos Martingale do modelo nulo versus idade. Por fim, a presença de observações atípicas e influentes foi verificante mediante disposição gráfica dos resíduos *deviance* e escore respectivamente.

O principal pacote do software R v.4.1.2 (<http://www.r-project.org>) utilizado neste trabalho foi o *survival*.

3. Resultados

Dos 8622 pacientes que entraram em hemodiálise no período de 2002 a 2009 segundo registros austríacos, 53,8% eram do sexo masculino e a idade do grupo variou entre 65 e 99 anos, com mediana de 74 anos. A distribuição das comorbidades foi similar entre os casos de óbito e os sobreviventes, com exceção da hipertensão. 74,3% dos sobreviventes eram hipertensos, entre óbitos esse percentual foi de 56,8%. Na Tabela 1 verifica-se a distribuição das características dos idosos que iniciaram hemodiálise no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009 segundo registros austríacos.

Tabela 1: Características da coorte de idosos que iniciaram hemodiálise entre 2002 e 2009, segundo status (óbito) ao final do seguimento - Áustria.

Característica		Não óbito	Óbito
N		2931	5691
Sexo(%)	F	1272 (43.4)	2714 (47.7)
	M	1659 (56.6)	2977 (52.3)
Diabetes mellitus (%)	Não	1822 (62.2)	3651 (64.2)
	Sim	1109 (37.8)	2040 (35.8)
Hipertensão (%)	Não	754 (25.7)	2460 (43.2)
	Sim	2177 (74.3)	3231 (56.8)
Doença coração(%)	Não	1190 (40.6)	2457 (43.2)
	Sim	1741 (59.4)	3234 (56.8)
Neoplasia (%)	Não	2516 (85.8)	5086 (89.4)
	Sim	415 (14.2)	605 (10.6)
Doença hepática (%)	Não	2768 (94.4)	5375 (94.4)
	Sim	163 (5.6)	316 (5.6)
Doença vascular (%)	Não	1593 (54.4)	3042 (53.5)
	Sim	1338 (45.6)	2649 (46.5)
DPOC (%)	Não	2598 (88.6)	5283 (92.8)
	Sim	333 (11.4)	408 (7.2)
Idade (mediana [IQR])		73.00 [69.00, 78.00]	74.00 [70.00, 78.00]

* DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica

A Figura 1 ilustra a probabilidade de sobrevivência global dos pacientes que iniciaram hemodiálise. A mediana de sobrevivência dos pacientes incidentes em hemodiálise foi de 26,9 meses (IC 95%: 25,8;28,0). O tempo máximo de acompanhamento da coorte foi de 195 meses (16,2 anos).

A seguir, os gráficos de Kaplan Meier ilustrando o efeito de cada covariável e respectivos resultados dos testes log-rank (Figura 2). Verifica-se visualmente maior diferença no comportamento das curvas para a variável hipertensão, indicando que a presença dessa comorbidade aumenta o tempo de sobrevivência dos pacientes. Diferenças significativas no teste foram observadas para as covariáveis DM, hipertensão, doença hepática e DPOC.

A Tabela 2 apresenta os efeitos de cada variável sobre o tempo de sobrevivência em hemodiálise com modelos de Cox simples. Dessa forma, as variáveis elegíveis para o modelo múltiplo são idade, DM, hipertensão, doença hepática e DPOC (p -valor < 0,2). No modelo univariado, o efeito da hipertensão é protetivo, ou seja, reduz o risco de óbito em 32%. De modo similar, a presença de DPOC reduz o risco de óbito de idosos em hemodiálise no período analisado em 16%. Por outro lado, o efeito isolado da DM representa um aumento no risco de óbito de 6% no grupo estudado e doença hepática aumenta esse risco em 16%.

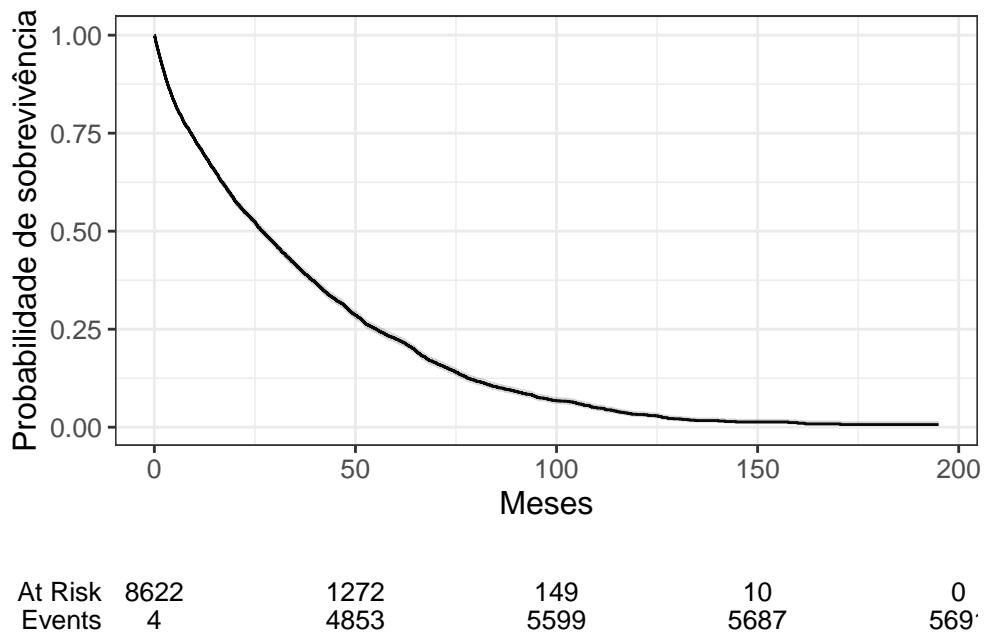


Figura 1: Curva de sobrevivência estimada pelo Kaplan-Meier dos pacientes em hemodiálise com intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2: Razão de riscos dos modelos simples de Cox com intervalos de confiança 95%

Variável	Razão de riscos (IC 95%, valor-p)
Sexo (M)	1.01 (0.96-1.06, p=0.683)
DM (Sim)	1.06 (1.00-1.12, p=0.043)
Hipertensão (Sim)	0.68 (0.64-0.71, p<0.001)
Doença do coração (Sim)	1.00 (0.95-1.06, p=0.864)
Neoplasia (Sim)	1.02 (0.94-1.11, p=0.597)
Doença hepática (Sim)	1.16 (1.04-1.30, p=0.011)
Doença vascular (Sim)	1.04 (0.99-1.10, p=0.122)
DPOC (Sim)	0.84 (0.76-0.93, p=0.001)
Idade (década)	1.36 (1.30-1.43, p<0.001)

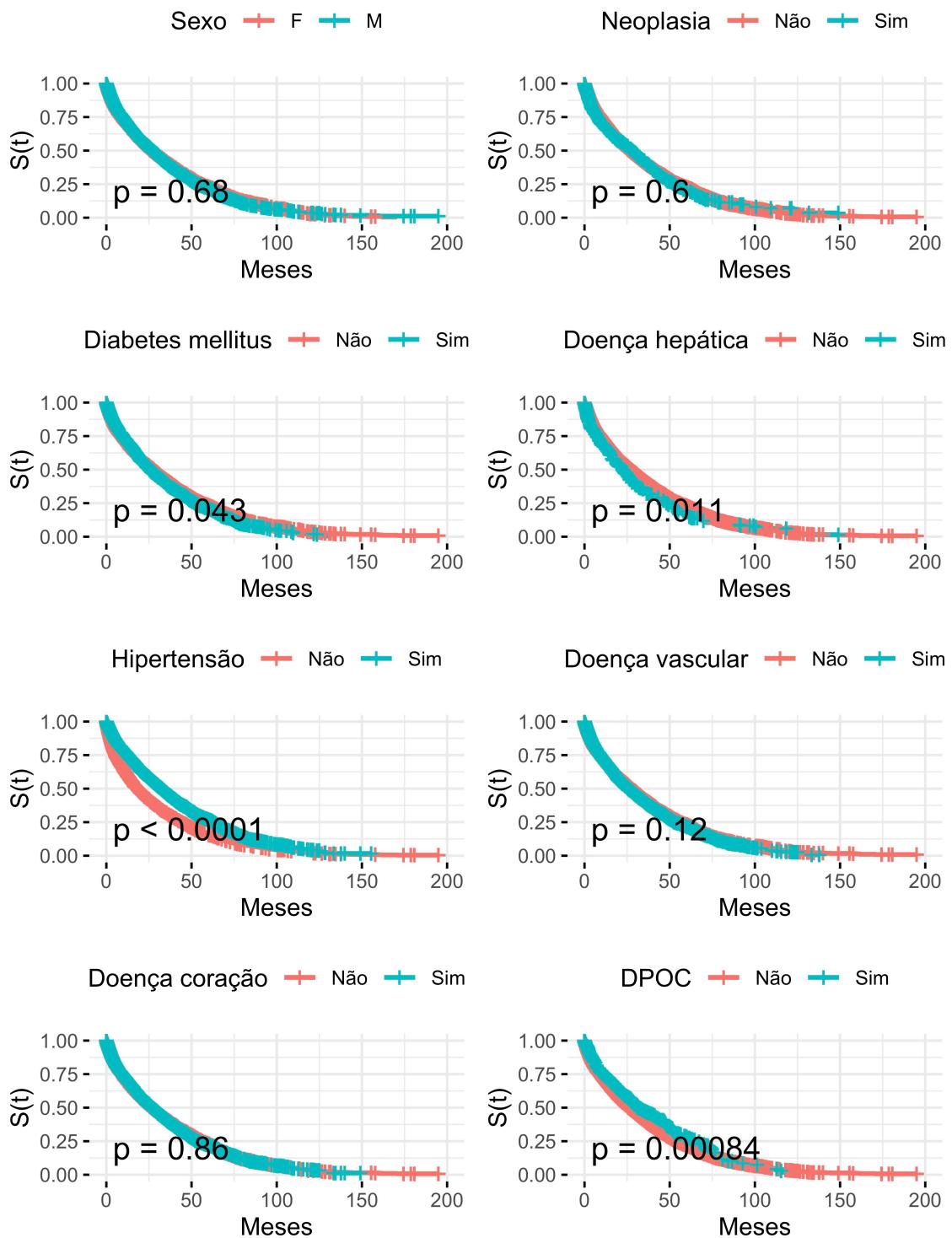


Figura 2: Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos pacientes em hemodiálise por variáveis analisadas

Tabela 3: Funções de verossimilhança dos modelos de Cox para a seleção de modelo

Modelo	Variaveis	loglik	Pr(> Chi)
1	Sexo+idade	-45851.67	NA
2	Sexo+idade+DM	-45848.08	0.0073349
3	Sexo+idade+DM+Hipertensão	-45692.20	0.0000000
4	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática	-45685.24	0.0001913
5	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática+D.vascular	-45676.94	0.0000461
6	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática+D.vascular+DPOC	-45673.06	0.0053718

A Tabela 3 apresenta a comparação dos modelos aninhados com teste da razão de verossimilhanças para a seleção do modelo de Cox com as covariáveis definidas na etapa anterior. Observa-se que inclusão de sucessiva das covariáveis resultou no aumento significativo da verossimilhança (loglik). A hipótese nula de que não há diferença entre os modelos foi rejeitada e o melhor modelo ajustado foi o 6 (sexo, idade, DM, hipertensão, doença hepática, doença vascular e DPOC). O Modelo 6 tem probabilidade de concordância de 0,6, indicando uma qualidade de ajuste considerada comum em análise de dados de sobrevivência.

Os gráficos de sobrevida estratificados por índice prognóstico dos modelos mostram que os modelos 1 e 2 parecem discriminar melhor os grupos e ajustam-se bem (Figura 3). Apesar da inclusão de variáveis melhorar a verossimilhança, o Modelo 6 apresenta as curvas do modelo e Kaplan-Meier mais distantes, no entanto, discrimina de modo razável os três grupos de índice prognóstico e foi mantido para análise de resíduos.

Na Figura 4 observa-se com as curvas de suavização *lowes* dos resíduos de Schoenfeld, como o efeito de cada covariável se comporta no tempo. Os resíduos não foram dispostos nos gráficos, pois o número de observações não permite uma boa visualização. No caso da variável hipertensão, verifica-se claramente que o pressuposto de proporcionalidade dos riscos não é atendido, pois há tendência linear ao longo dos meses, ou seja, quanto mais o tempo avança, maior o efeito da hipertensão sobre o risco de óbito em hemodiálise. A linha referente ao coeficiente do modelo (beta) extrapola o intervalo de confiança da curva. Nas demais variáveis observamos a reta que representa os coeficientes do modelo dentro dos intervalos de confiança, com variações ao longo do tempo aleatórias, sem expressão notadamente linear.

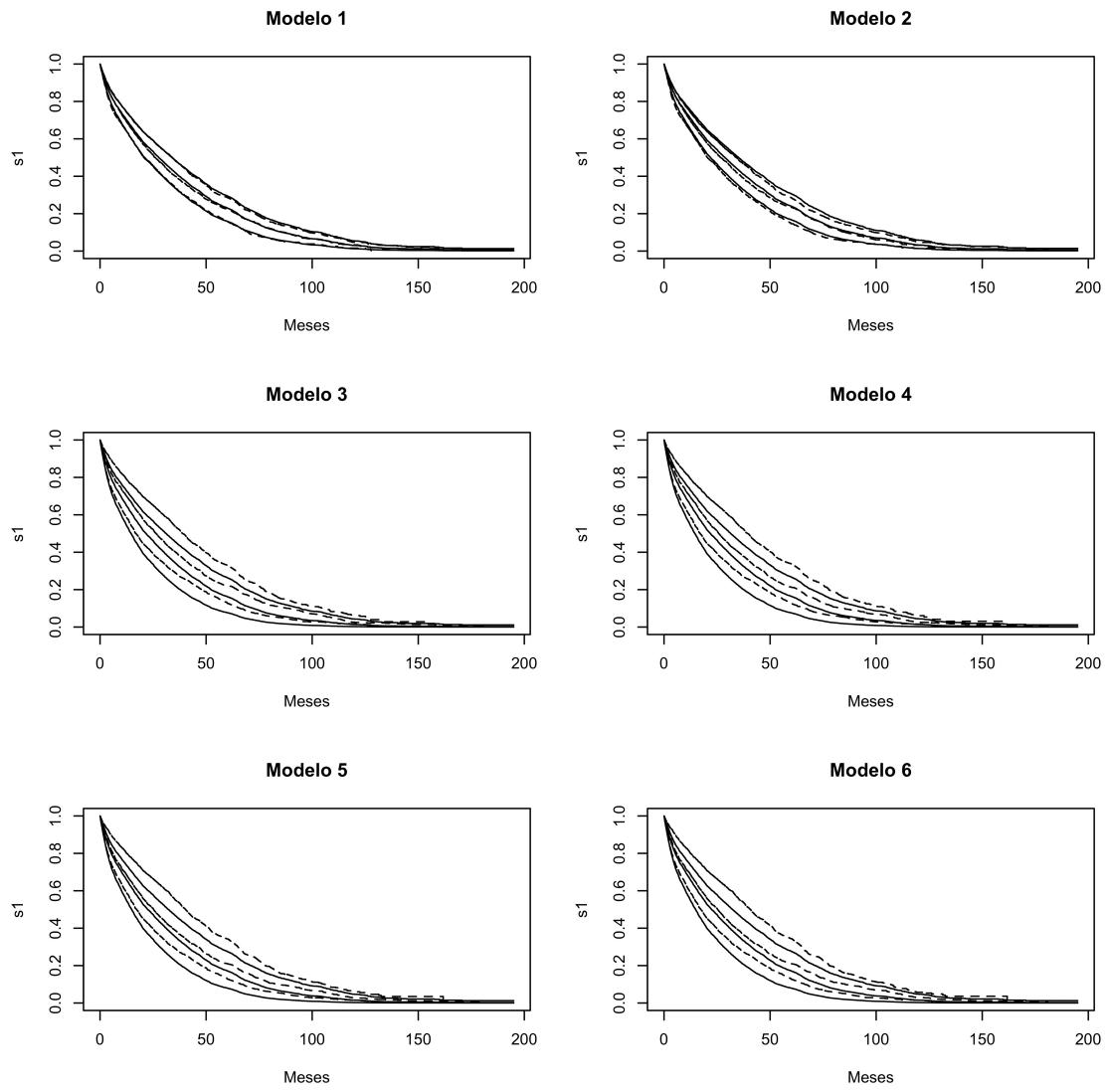


Figura 3: Gráfico de sobrevivência estratificado por índice prognóstico para os modelos 1 a 6. Linha sólida representa o modelo ajustado e a linha pontilhada a estimativa de Kaplan-Meier

Tabela 4: Razão de riscos com intervalos de confiança 95% do modelo de Cox estratificado pela variável hipertensão

Variável	Razão de riscos (IC 95%, valor-p)
Sexo (M)	1.06 (1.00-1.12, p=0.036)
DM (Sim)	1.23 (1.16-1.31, p<0.001)
Doença do coração (Sim)	1.05 (0.99-1.13, p=0.109)
Neoplasia (Sim)	1.05 (0.97-1.15, p=0.250)
Doença hepática (Sim)	1.23 (1.09-1.38, p<0.001)
Doença vascular (Sim)	1.11 (1.04-1.18, p=0.001)
DPOC (Sim)	0.86 (0.78-0.96, p=0.005)
Idade (década)	1.42 (1.36-1.49, p<0.001)

Dessa forma, dado o vetor de covariáveis \mathbf{x} , o Modelo 7 foi ajustado com estratificação pela covariável hipertensão e encontra-se representado na equação abaixo:

$$\lambda_j(t|x) = \lambda_{0j}(t)\exp(x\beta), j = 1, 2$$

onde

$$\lambda_{0j}$$

representa o risco basal dos indivíduos, com hipertensão ($j=1$) e sem hipertensão e ($j=2$)

$$\beta = (0.06152553, 0.03592522, 0.21461930, 0.21339175, 0.12605244, -0.14019635)$$

o vetor dos coeficientes do modelo para as variáveis: sexo masculino, idade, DM (sim), hipertensão (sim), doença hepática (sim), doença vascular (sim) e DPOC(sim), respectivamente.

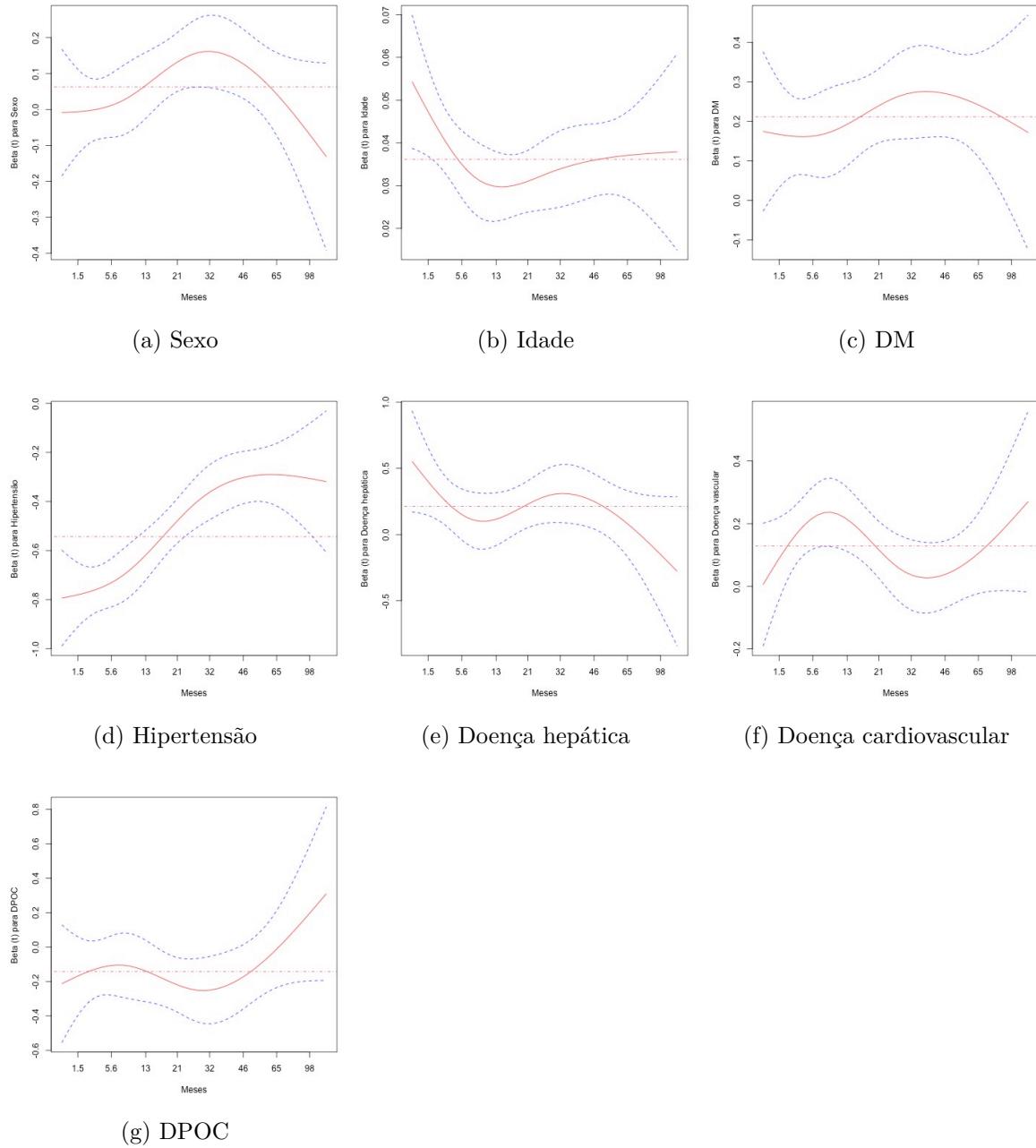


Figura 4: Curvas *lowes* dos resíduos de Shoenfeld para o Modelo 6.

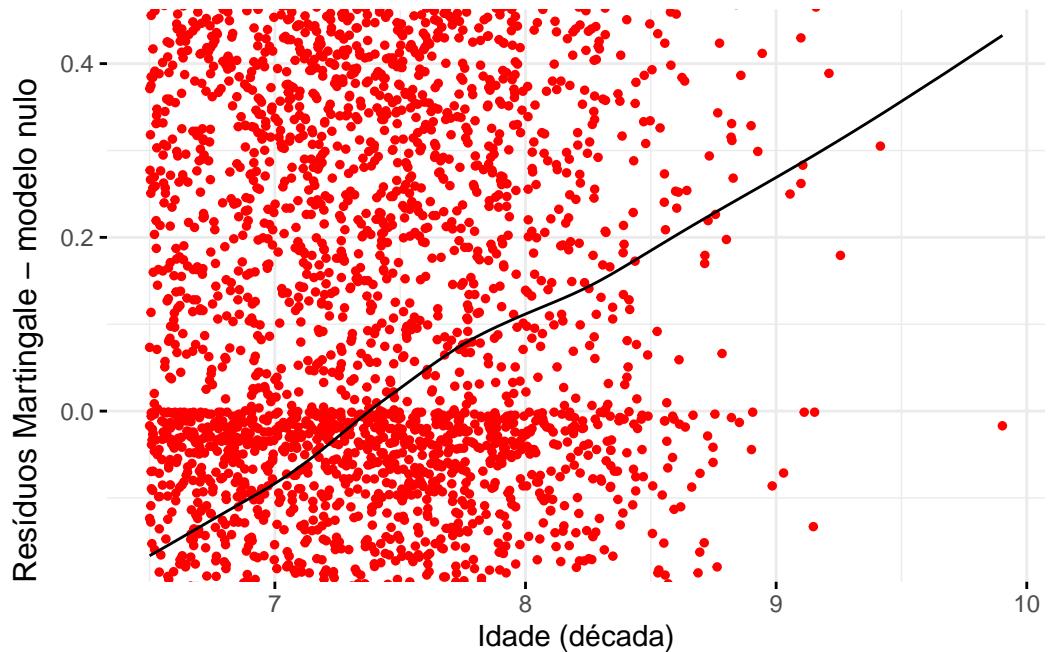


Figura 5: Idade (década) contra resíduos martingale do modelo nulo.

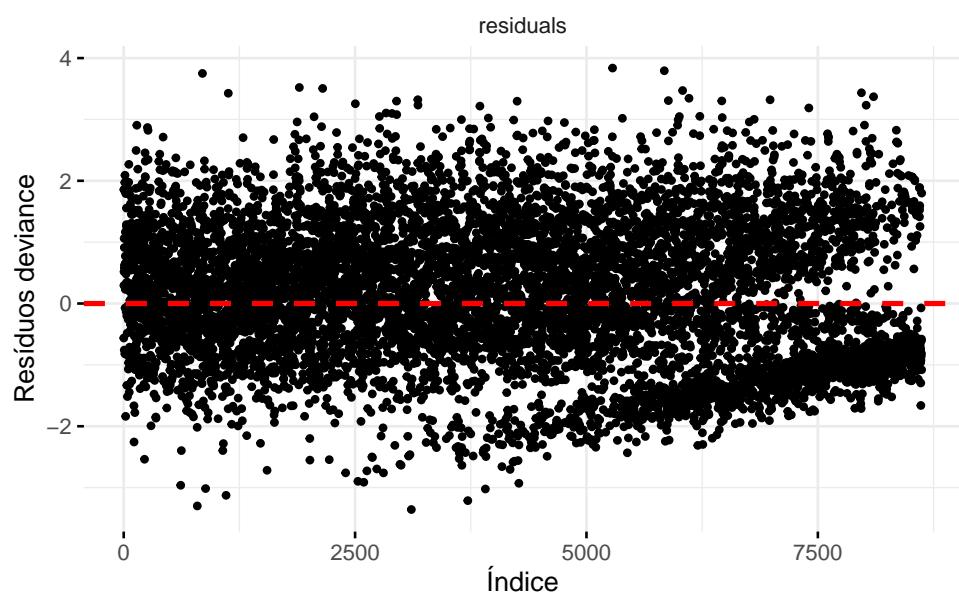


Figura 6: Resíduos deviance do Modelo 7.

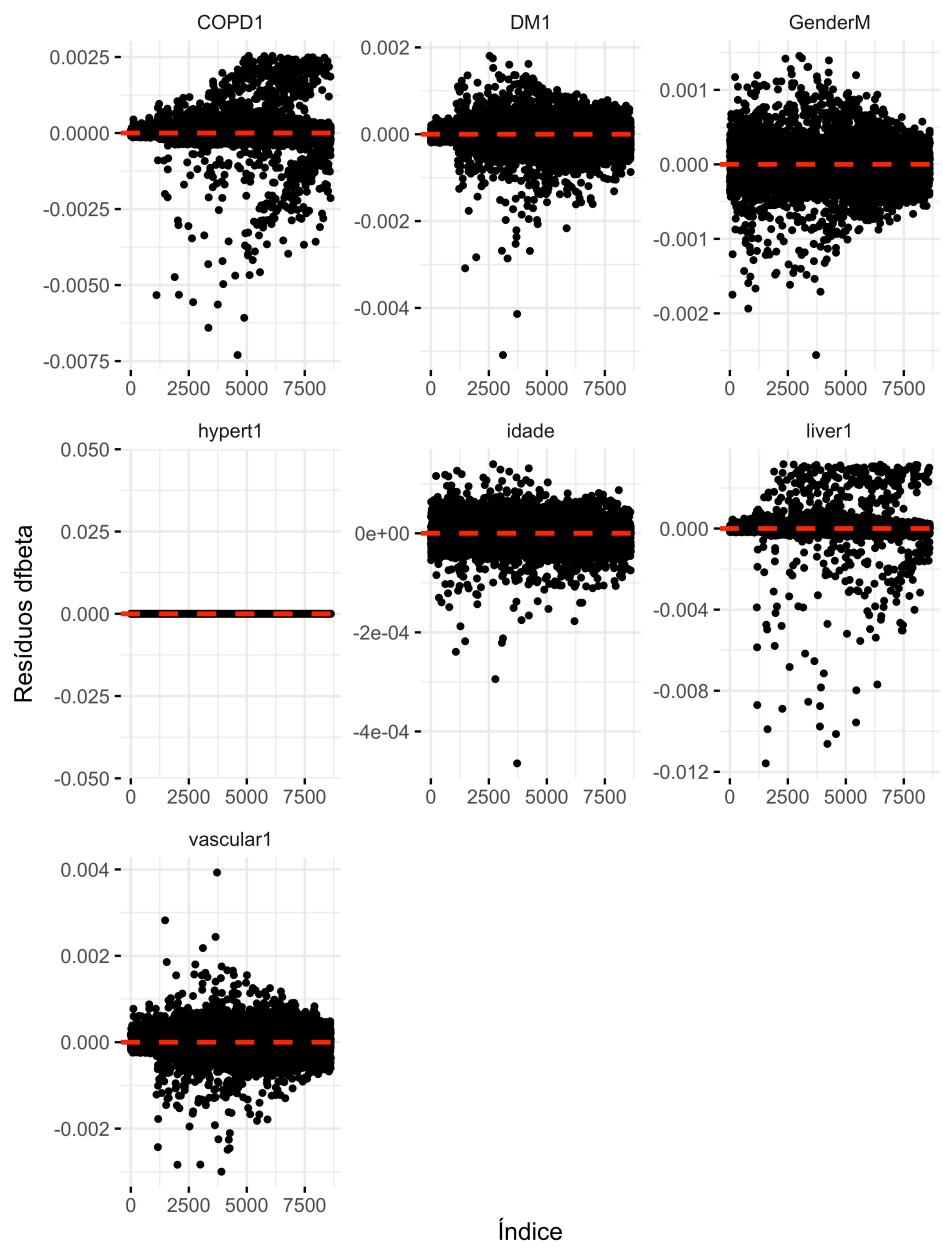


Figura 7: Resíduos escore do Modelo 7.