

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

A prevalência da doença renal crônica (DRC) em estágio terminal é alta em várias partes do mundo, com mais de um milhão de pessoas recebendo terapia renal substitutiva - TRS¹. Esse estágio é caracterizado pela baixa e insuficiente capacidade funcional dos rins com taxa de filtração glomerular (GRF) < 15 mL/min/1,73m². Nessa fase da doença, o paciente passa a depender de alguma modalidade de TRS para sobreviver, sendo a diálise a mais comum^{2,3}.

A doença de base da DRC é fator prognóstico importante para os pacientes em TRS. Nesse sentido, o papel da Diabetes mellitus (DM) é amplamente conhecido na redução da sobrevida e o prognóstico é mais grave no caso de pacientes idosos¹. Assim, estudos com pacientes idosos em TRS devem levar em consideração a expectativa de vida restante do paciente, que usualmente é limitada pela presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão, doença do coração e outras⁴. Dessa forma, objetivo desse trabalho foi investigar o efeito de comorbidades sobre o risco de óbito de pacientes com DRC em estágio terminal que iniciaram hemodiálise a partir dos 65 anos na Áustria.

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^{4,5}]. 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 o superior a 65 anos no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009. Essa coorte, construída de forma retrospectiva, teve um tempo máximo de acompanhamento de cerca de 16 anos.

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 risco de óbito 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 basal⁶.

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 covariável aumentava de modo significativo a verossimilhança do modelo maior em relação ao anterior, com menos variáveis (Anova tipo I). O nível de significância adotado foi de 5% (p-valor <0,05). 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 0,7⁶. 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 violação desse pressuposto foi solucionada com a estratificação da variável hipertensão. 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 verificada mediante disposição gráfica dos resíduos *deviance* e escore respectivamente.

Os principais pacotes do software R v.4.1.2 (<http://www.r-project.org>) utilizados neste trabalho foram: *survival*⁷, *survminer*⁸, *ggsurvfit*⁹ e *finalfit*¹⁰.

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).

Na sequência, os gráficos de Kaplan Meier ilustram o efeito de cada covariável e respectivos resultados dos testes log-rank (Figura 2). Verifica-se 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.

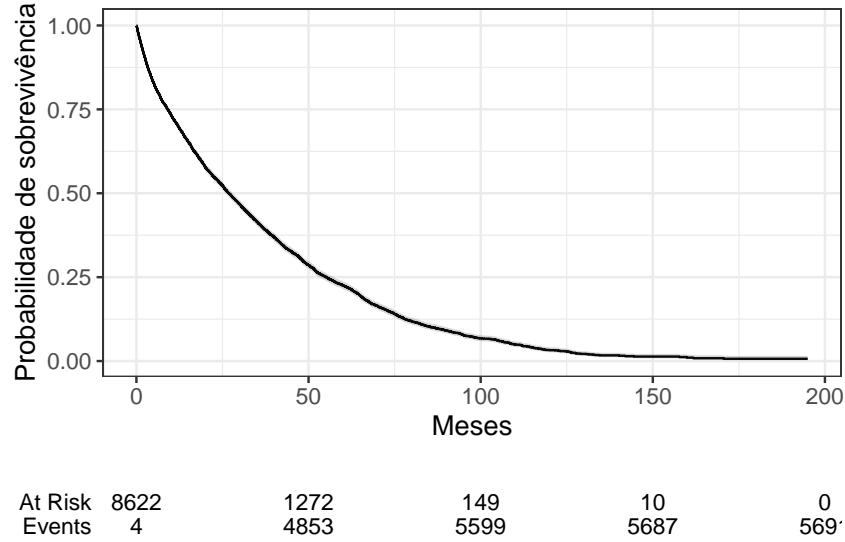


Figura 1: Curva de sobrevida estimada pelo Kaplan-Meier dos pacientes em hemodiálise com intervalo de confiança de 95%.

A Tabela 2 apresenta os efeitos de cada variável sobre o tempo de sobrevida 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%.

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 sucessiva das covariáveis resultou no aumento significativo da verossimilhança (logik). 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 sobrevida.

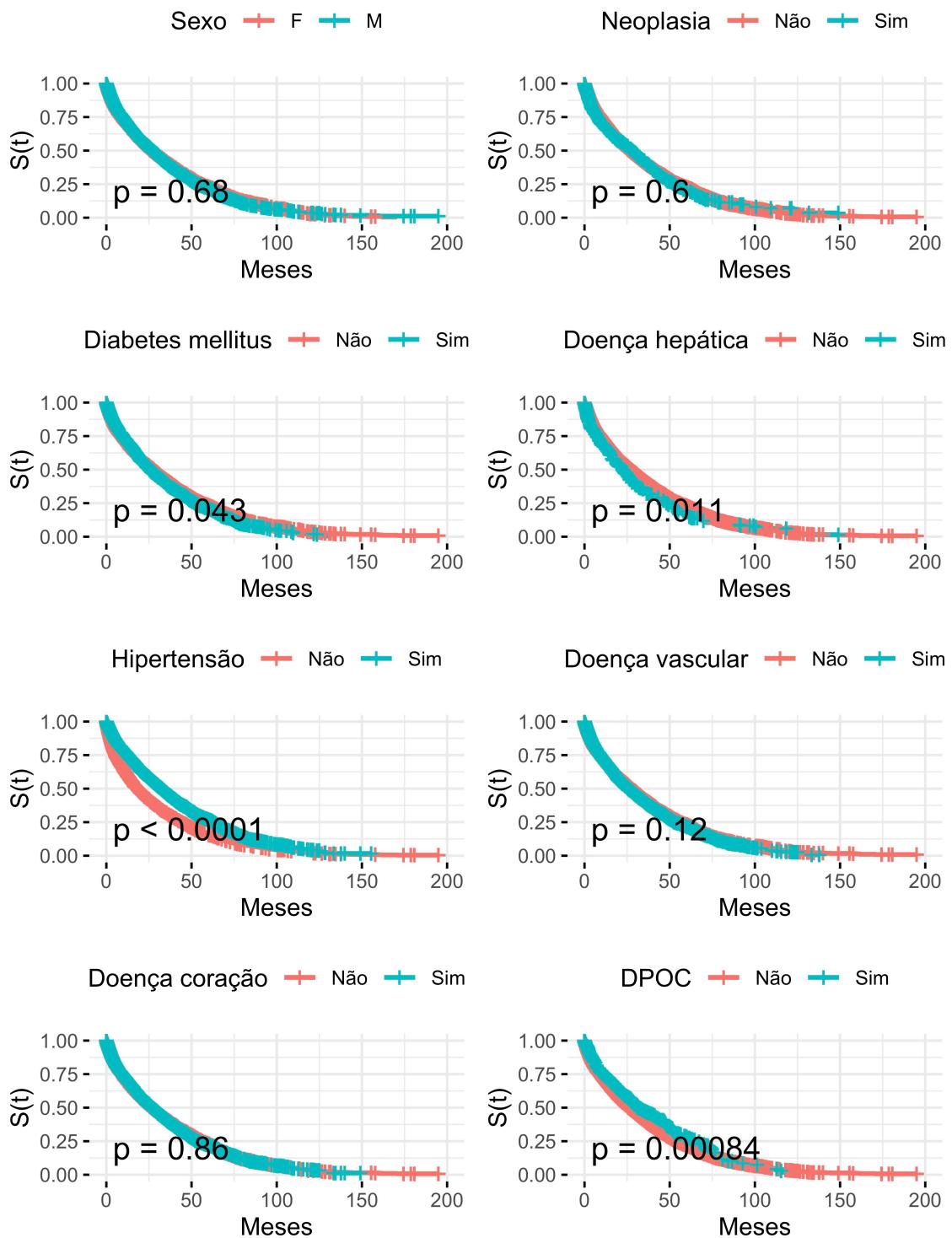


Figura 2: Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos pacientes em hemodiálise por variáveis analisadas

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)

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

Modelo	Variaveis	loglik	Pr(>
0	Nulo	-45936.9341235089	-
1	Sexo+idade	-45852.5889547816	-
2	Sexo+idade+DM	-45849.0599707982	0.00789134
3	Sexo+idade+DM+Hipertensão	-45693.7298095964	1.56811672
4	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática	-45686.7963149071	0.00019621
5	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática+D.vascular	-45678.465730227	4.46864052
6	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática+D.vascular+DPOC	-45674.6083270122	0.00547697

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 modos razável os três grupos de índice prognóstico e foi mantido para análise de resíduos.

Na Figura 4 como o efeito de cada covariável se comporta no tempo por meio das curvas de suavização *lowess* dos resíduos de Shoenfeld. Os resíduos não foram dispostos nos gráficos porque 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 aleatórias ao longo do tempo, sem expressão notadamente linear.

Dessa forma, o Modelo 7 representado na equação abaixo, foi ajustado com estratificação pela covariável hipertensão:

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

onde

$$\lambda_{0j}(t)$$

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

$$\beta = (0.06, 0.036, 0.21, 0.21, 0.13, -0.14),$$

o vetor dos coeficientes do modelo para as covariáveis $x = (\text{sexo masculino}, \text{idade}, \text{DM (sim)}, \text{hipertensão (sim)}, \text{doença hepática (sim)}, \text{doença vascular (sim)}, \text{DPOC(sim)})$, nesta ordem. Nesse modelo os coeficientes são os mesmos para hipertensos e normotensos, o que varia é o risco de base de acordo com esta condição.

Esse modelo teve a probabilidade de concordância reduzida em relação ao Modelo 6 (Concordância = 0,578).

Na Figura 5 observamos a adequação da forma funcional do Modelo 7, uma vez que a relação da variável idade em décadas com os resíduos martigale do modelo nulo é do tipo linear. Na Figura 6 verifica-se uma quantidade considerável de pontos atípicos, totalizando 6,3% das observações do conjunto de dados. O gráfico dos resíduos escore escalonados pelo erro padrão de cada covariável estão apresentados na Figura 7. Observa-se uma escala bastante reduzida em todas as covariáveis, o que indica ausência de pontos influentes.

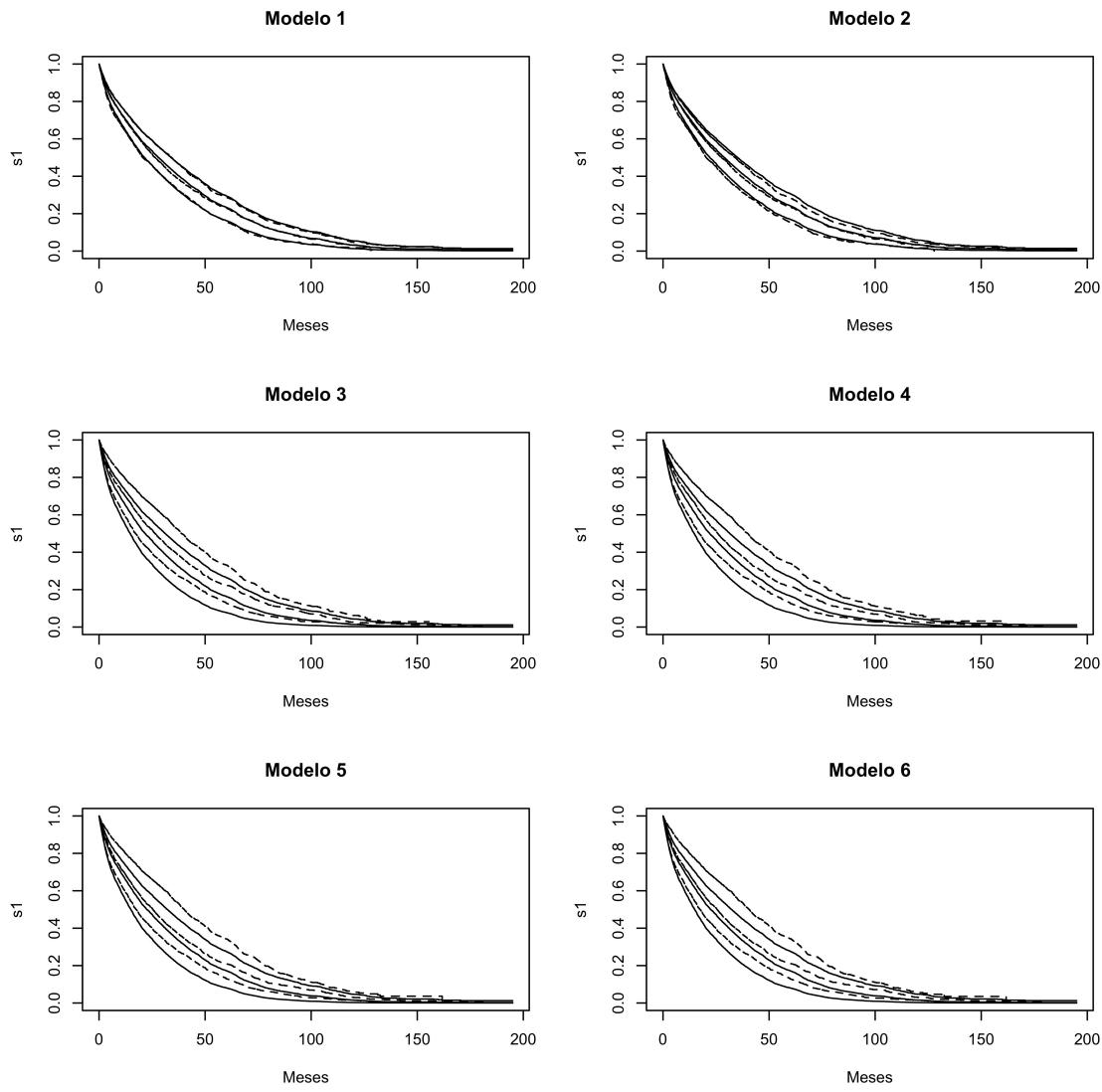


Figura 3: Gráfico de sobrevivência estratificado por índice prognóstico para os modelos 1 a 6. Linha sólida representa o modelo ajustado e a linha pontilhada a estimativa de Kaplan-Meier

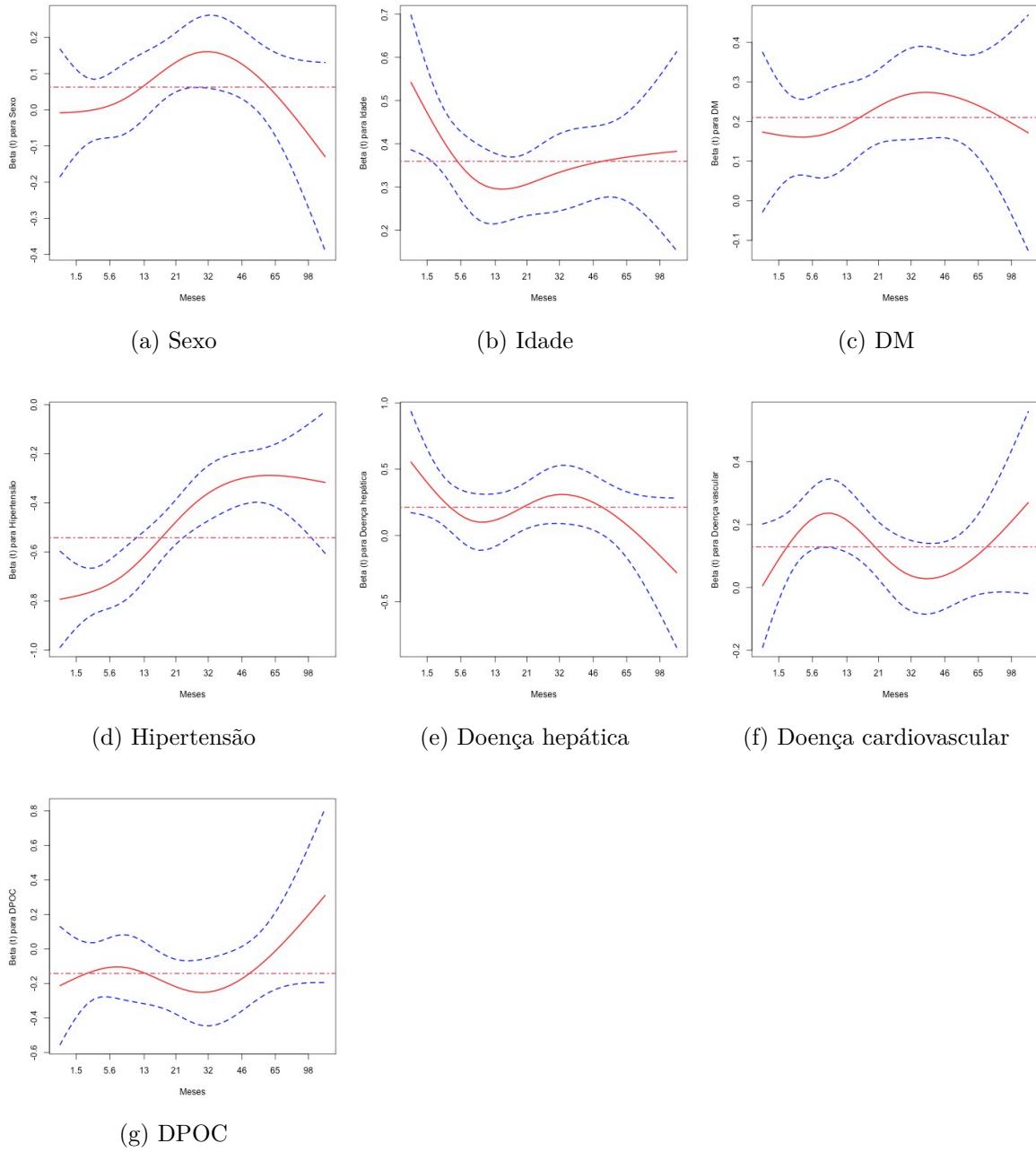


Figura 4: Curvas *lowes* dos resíduos de Shoenfeld para o Modelo 6.

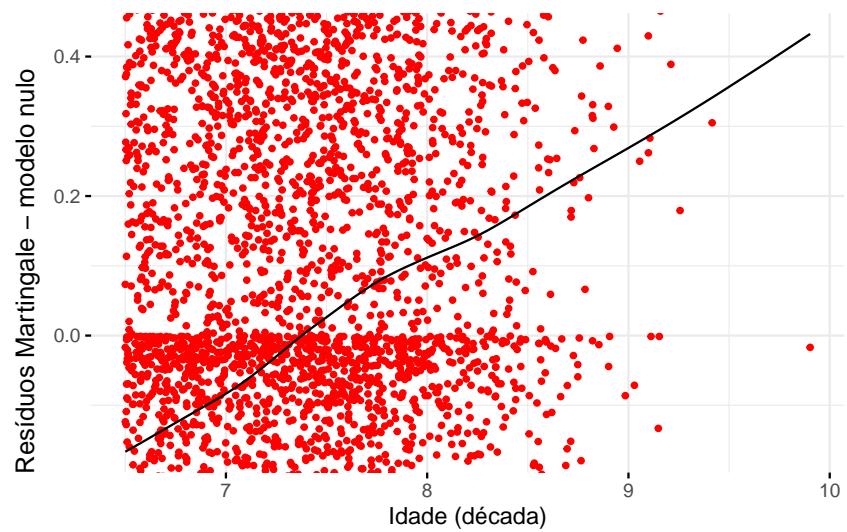


Figura 5: Idade (década) contra resíduos martingale do modelo nulo.

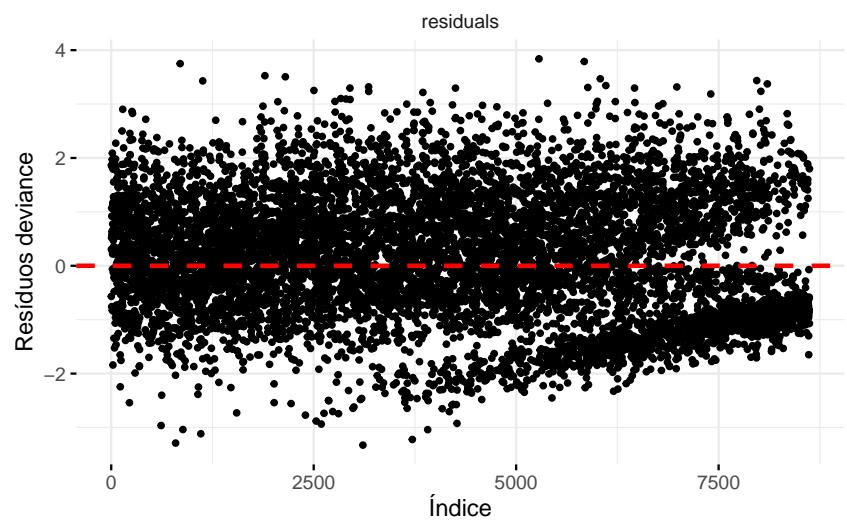


Figura 6: Resíduos *deviance* do Modelo 7.

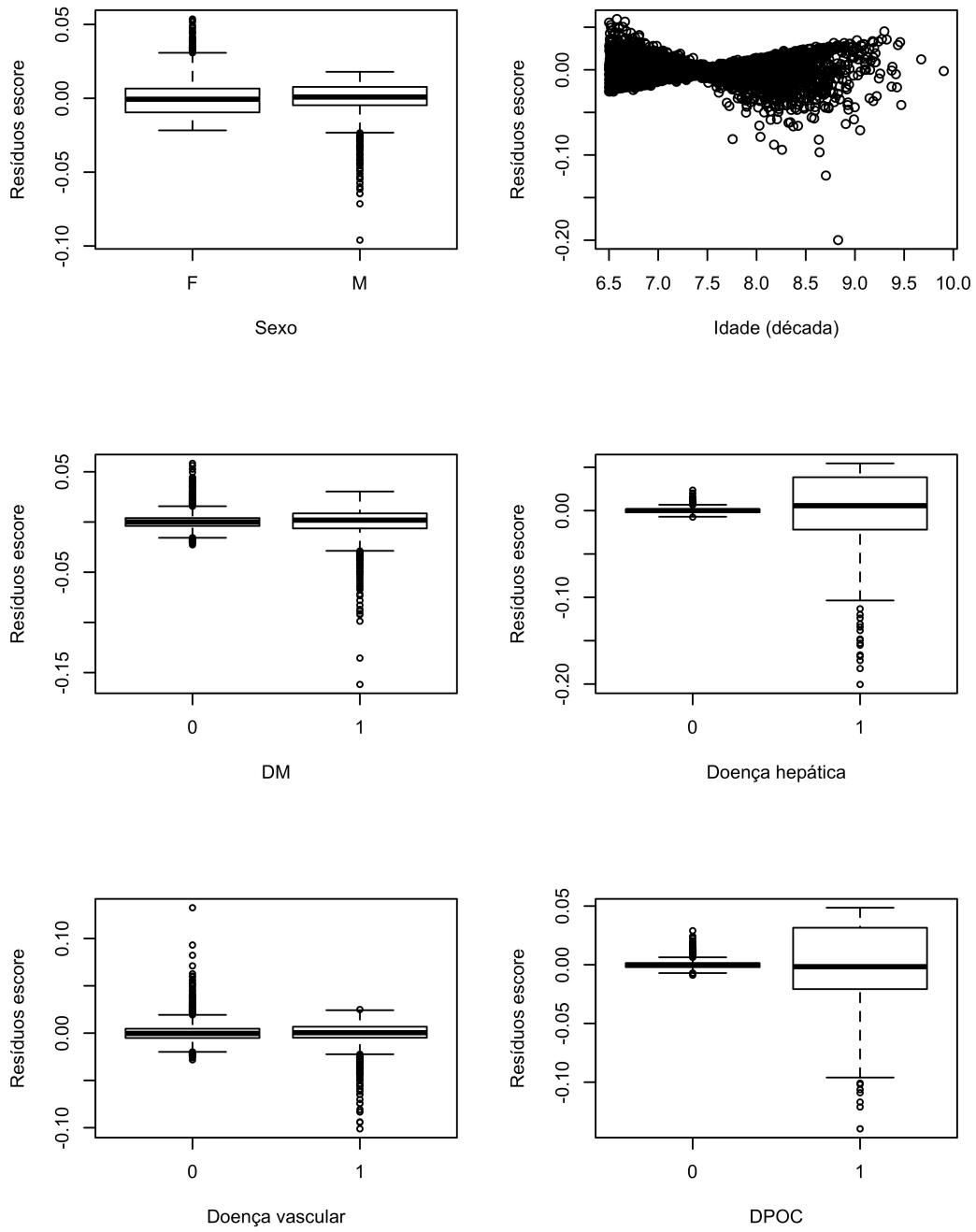


Figura 7: Resíduos escore do Modelo 7 (O valor 1 indica a presença da comorbidade).

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 (1.01-1.12, p=0.022)
Idade (década)	1.43 (1.36-1.50, p<0.001)
DM (Sim)	1.24 (1.17-1.31, p<0.001)
Doença hepática (Sim)	1.24 (1.10-1.39, p<0.001)
Doença vascular (Sim)	1.13 (1.07-1.20, p<0.001)
DPOC (Sim)	0.87 (0.78-0.96, p=0.007)

As razões de riscos e respectivos intervalos de confiança a 95% obtidos com o Modelo 7 são apresentadas na Tabela 4 e ilustradas na Figura 8. Assim, nessa coorte, um paciente do sexo masculino em hemodiálise tem risco 6% maior de ir a óbito em cada unidade de tempo (mês) do que uma paciente do sexo feminino, ajustado pelas demais variáveis, idade e comorbidades. A probabilidade de que o coeficiente do modelo de Cox para variável sexo seja igual a zero (hipótese nula) é muito baixa ($p=0.022$), ou seja, menor do que o nível de significância adotado (5%). Ademais, o respectivo intervalo de confiança não engloba a unidade, indicando o efeito, embora pequeno, mas significativo do sexo sobre o risco de morte em hemodiálise. Também temos um efeito significativo da idade, cada década a mais representa um aumento de 43% no risco de óbito, controlado pelas demais variáveis do modelo. Verifica-se que ter Diabetes mellitus aumenta o risco de óbito do paciente em hemodiálise em 24% em relação a não ter, também ajustado por idade, sexo e outras comorbidades. A presença de doença hepática também aumenta o risco de óbito em 24% comparada ao risco na ausência dessa condição, ajustado pelas demais covariáveis. A doença vascular aumenta o risco de óbito em hemodiálise em 13%, controlado pelas demais variáveis. Por fim, nessa coorte, o paciente com DPOC possui um risco menor de óbito que o paciente sem DPOC, quando ajustado pelas outras covariáveis do modelo. Ainda sobre o efeito das comorbidades, o maior intervalo de confiança da razão de riscos foi observado para doença hepática que possui menor prevalência na coorte analisada.

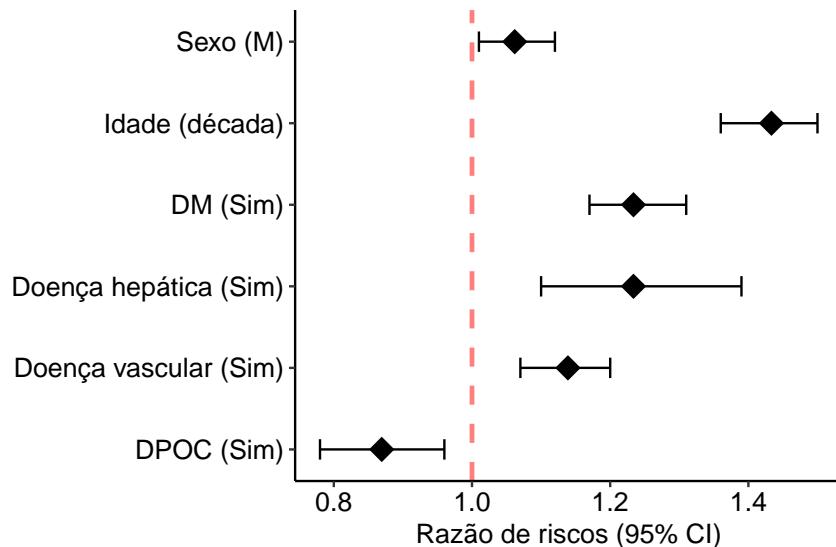


Figura 8: Razão de riscos com intervalos de confiança 95% do modelo de Cox estratificado pela variável hipertensão.

4. Discussão

A taxa de mortalidade de pacientes em terapia renal substitutiva é fortemente influenciada pela condição de base da doença renal crônica, pela idade e comorbidades³. O presente trabalho buscou dimensionar o efeito de determinadas comorbidades sobre o risco de óbito de pacientes idosos que iniciaram hemodiálise na Áustria entre 2002 e 2009.

No artigo original⁴ foram verificados efeitos significativos sobre a mortalidade para as seguintes variáveis: idade, sexo, DPOC, Diabetes mellitus, doença do coração, hipertensão, doença hepática e doença vascular. Em nosso caso, doença cardíaca não foi detectada como significativa, pois foi excluída no primeiro critério de seleção de variáveis (modelo simples com p-valor > 0,1). Tratam-se de abordagens distintas, pois o trabalho original contemplava dados de mais 174 pacientes que realizavam tratamento conservador para a DRC terminal com utilização de escore de propensão para balancear os grupos de comparação. Entende-se que além disso, a diferença nos efeitos se deve às estratégias de seleção de modelos adotadas. A variável hipertensão, cujos resíduos de Schoenfeld indicaram quebra de proporcionalidade dos riscos, constava no modelo final apresentado pelos autores, indicando efeito protetor para a sobrevida. O artigo original não faz referência a análise dos pressupostos do modelo de Cox. Em nosso estudo essa variável foi agregada ao risco basal do modelo e assim, não foi possível analisar seu efeito.

Uma importante limitação do estudo se deve à ausência de informação sobre a doença de base da DRC, pois estas afetam de modo importante o prognóstico dos pacientes. Dentre as variáveis analisadas, sabe-se que ambas, DM e hipertensão, são fatores de risco para o surgimento e progressão da DRC e aqui foram consideradas exclusivamente como comorbidades. Outro

ponto é o fato de não termos considerado o efeito de possíveis interações, pois a coexistência de dois ou mais fatores pode significar um risco maior de óbito, com efeito superior ao conjunto dos efeitos independentes (sinergia).

Para definir com maior rigor as covariáveis do modelo seria necessário estabelecer um referencial teórico detalhado sobre as condições que realmente afetam o prognóstico de pacientes idosos em hemodiálise. Aqui foram analisadas todas as comorbidades presentes no banco de dados e não foi definida ordem de importância para a entrada das variáveis no modelo de Cox. De antemão havia apenas a informação de que a Diabetes mellitus reduz a sobrevida e que o prognóstico é mais grave em pacientes idosos¹.

5. Conclusão

6. Informações adicionais

O código criado para realização deste trabalho, assim como o banco de dados e artigo original encontram-se disponíveis no endereço: <https://github.com/karlaferreer/IAS>.

7. Referências

1. Schena FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney International*. 2000;57:S39–S45. doi:[10.1046/j.1523-1755.2000.07407.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07407.x)
2. National Kidney Foundation, Inc. *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. National Kidney Foundation; 2002.
3. Sa Carvalho M. Survival of hemodialysis patients: modeling differences in risk of dialysis centers. *International Journal for Quality in Health Care*. 2003;15(3):189–196. doi:[10.1093/intqhc/mzg035](https://doi.org/10.1093/intqhc/mzg035)
4. Reindl-Schwaighofer R, Kainz A, Kammer M, Dumfarth A, Oberbauer R. Survival analysis of conservative vs. dialysis treatment of elderly patients with CKD stage 5. Jha V, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0181345. doi:[10.1371/journal.pone.0181345](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181345)
5. Raindl-Schwaighofer R, Kainz A, Kammer M, Dumfarth A, Oberbauer R. data.xlsx. Published online 2017. doi:[10.6084/M9.FIGSHARE.5172046](https://doi.org/10.6084/M9.FIGSHARE.5172046)
6. Shimakura SE, Barbosa MTS, Campos DP, Codeço CT, Andreozzi VL, Carvalho MSÁ. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. SciELO; 2011.
7. Therneau TM. *survival: Survival Analysis*; 2023. <https://github.com/therneau/survival>
8. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P. *survminer: Drawing Survival Curves using ggplot2*; 2021. <https://rpkgs.datanovia.com/survminer/index.html>

9. Sjoberg DD, Baillie M, Haesendonckx S, Treis T. *ggsurvfit: Flexible Time-to-Event Figures.*; 2022. <https://CRAN.R-project.org/package=ggsurvfit>
10. Harrison E, Drake T, Ots R. *finalfit: Quickly Create Elegant Regression Results Tables and Plots when Modelling.*; 2022. <https://github.com/ewenharrison/finalfit>