

# **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 sobrevida

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 sobrevida 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 o 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 proporcionalidde 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 (idade) 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.

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).

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.

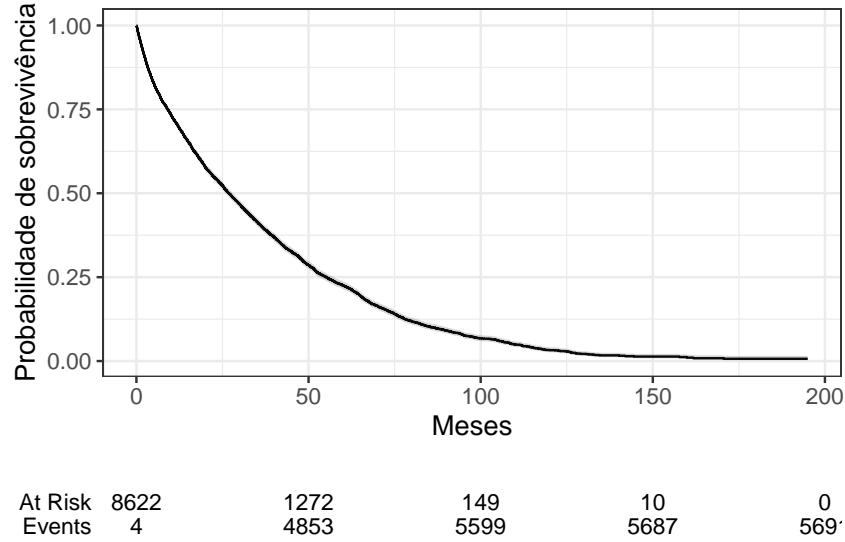


Figura 1: Curva de sobrevida estimada pelo Kaplan-Meier dos pacientes em hemodiálise com intervalo de confiança de 95%.

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.

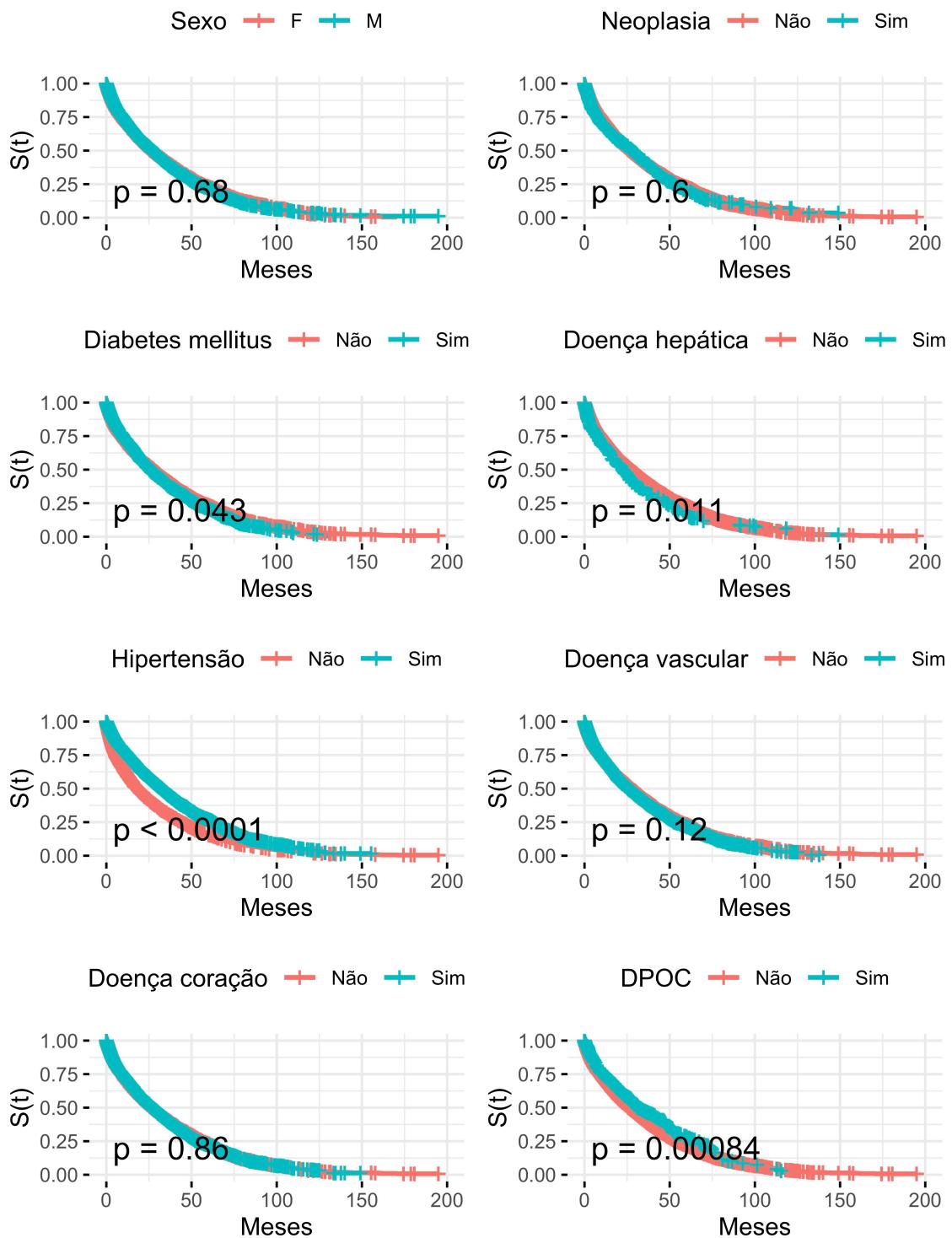


Figura 2: Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) dos pacientes em hemodiálise por variáveis analisadas

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(> Chi )
1	Sexo+idade	-45852.59	NA
2	Sexo+idade+DM	-45849.06	0.0078913
3	Sexo+idade+DM+Hipertensão	-45693.73	0.0000000
4	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática	-45686.80	0.0001962
5	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática+D.vascular	-45678.47	0.0000447
6	Sexo+idade+DM+Hipertensão+D.hepática+D.vascular+DPOC	-45674.61	0.0054770

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

$$\lambda_{0j}$$

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  $x = (\text{sexo masculino}, \text{idade}, \text{DM(sim)}, \text{hipertensão(sim)}, \text{doença hepática(sim)}, \text{doença vascular(sim)} \text{ e } \text{DPOC(sim)})$ , nesta ordem.

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.

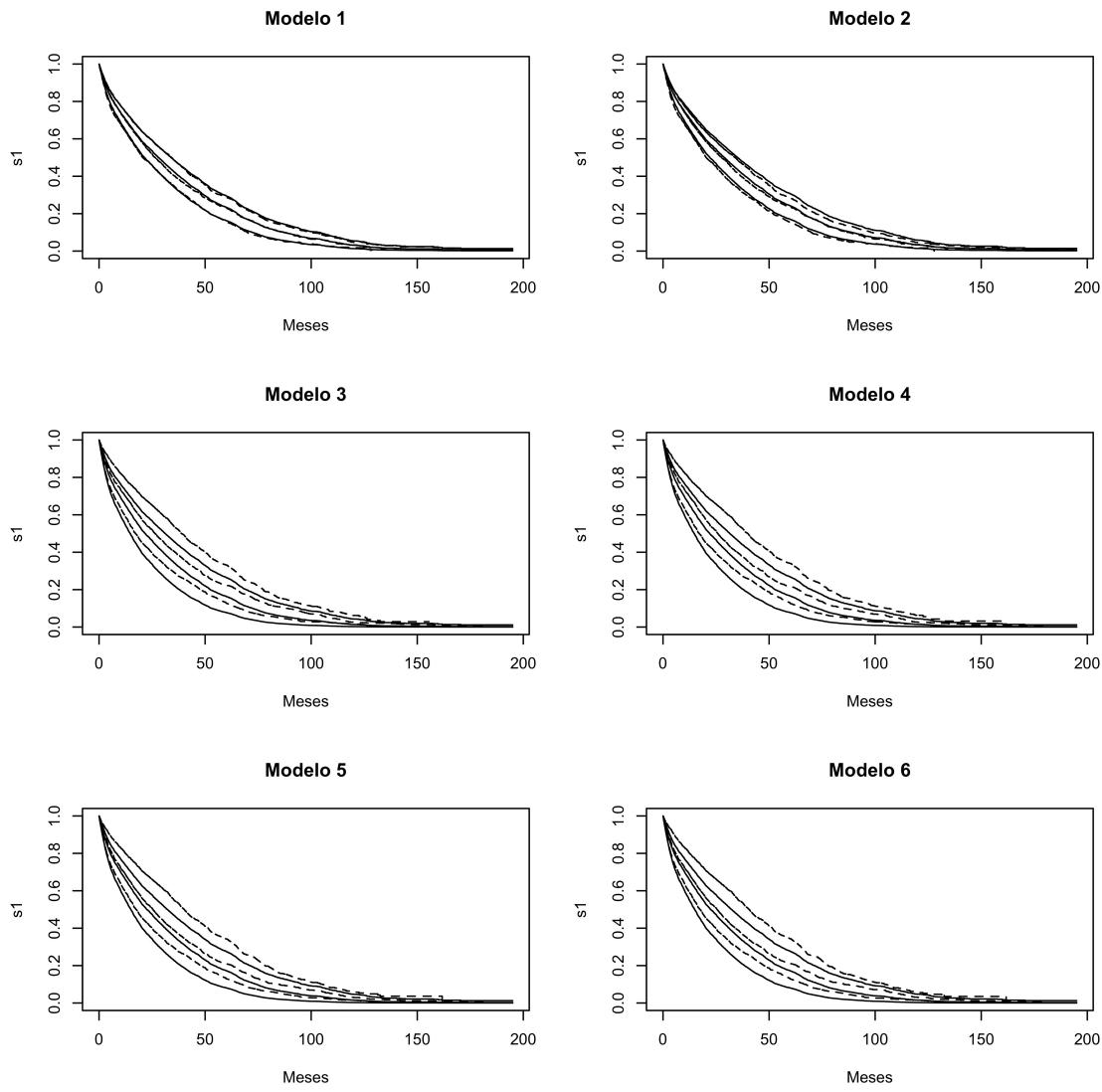


Figura 3: Gráfico de sobrevivência estratificado por índice prognóstico para os modelos 1 a 6. Linha sólida representa o modelo ajustado e a linha pontilhada a estimativa de Kaplan-Meier

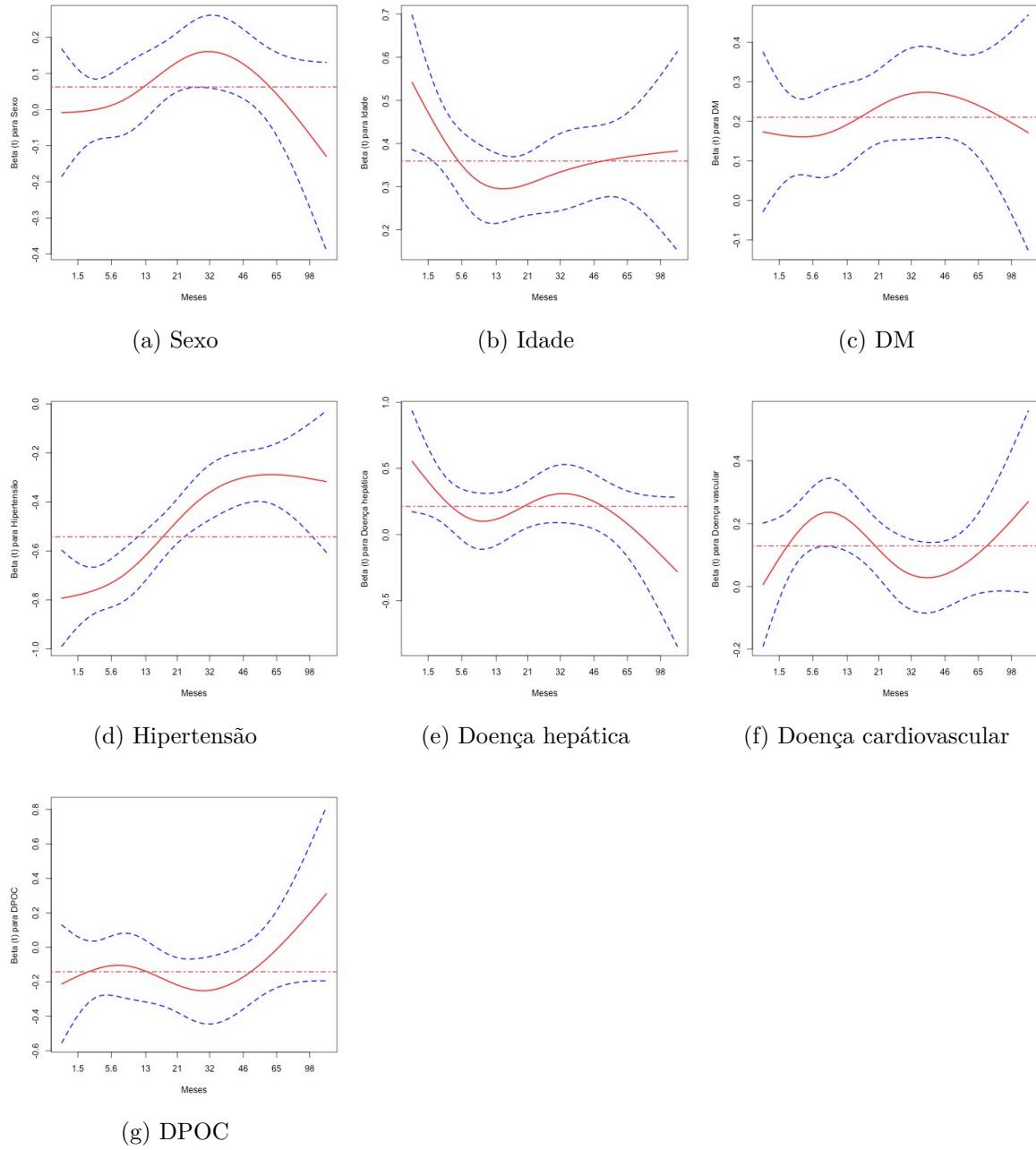


Figura 4: Curvas *lowes* dos resíduos de Shoenfeld para o Modelo 6.

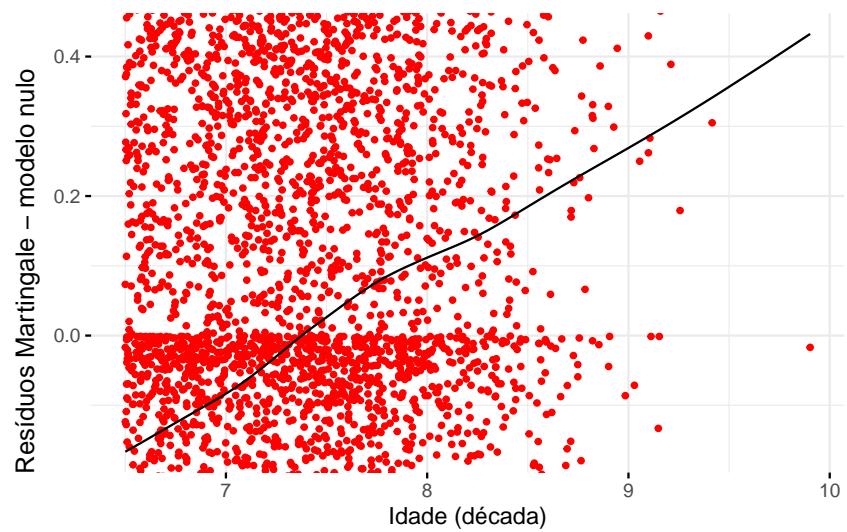


Figura 5: Idade (década) contra resíduos martingale do modelo nulo.

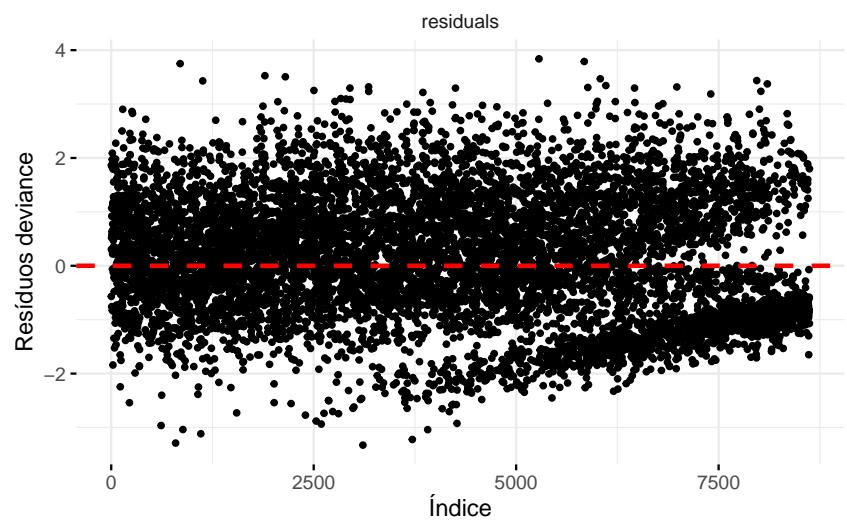


Figura 6: Resíduos *deviance* do Modelo 7.

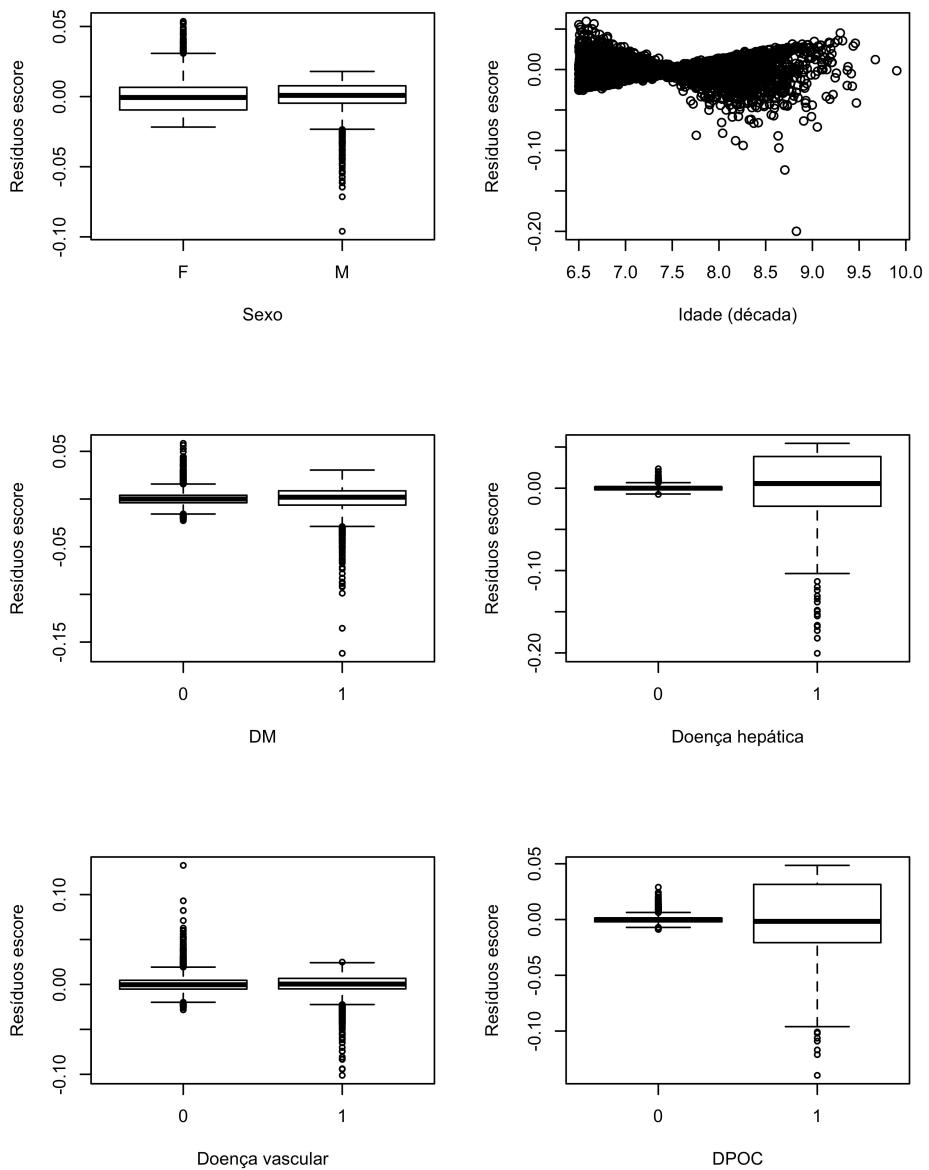


Figura 7: Resíduos escore do Modelo 7.

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)

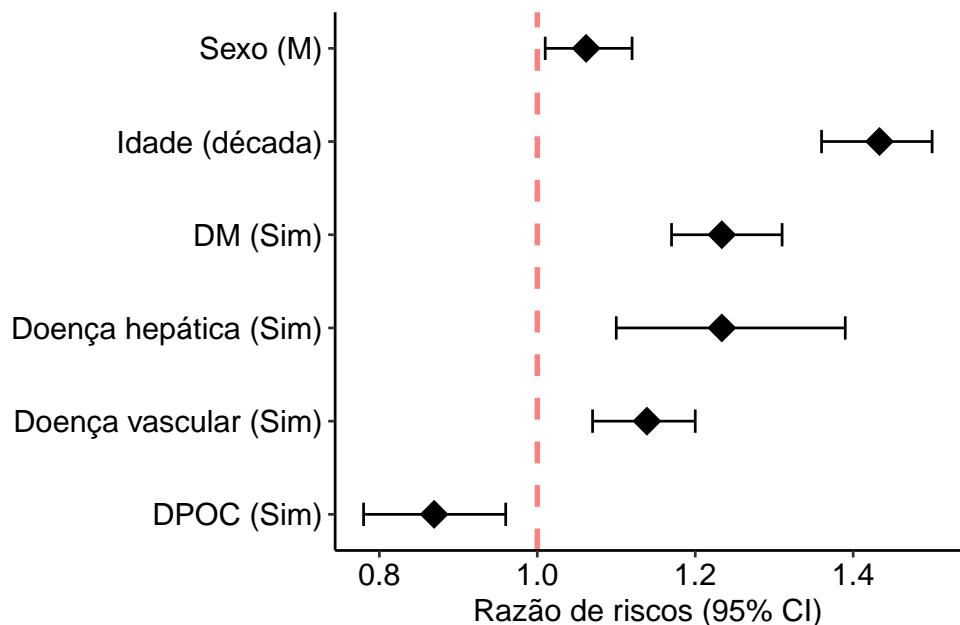


Figura 8: Razão de riscos com intervalos de confiança 95% do modelo de Cox estratificado pela variável hipertensão.