



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA
CURSO DE ESTATÍSTICA

**Cristiane Ullmann
Larissa Andressa Souza**

ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA

Projeto de Pesquisa apresentado à disciplina Laboratório de Estatística do Curso de Graduação em Estatística da Universidade Federal do Paraná, como requisito para elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Profa. Dra. Suely Ruiz Giolo

**CURITIBA
2013**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 OBJETIVO GERAL	3
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3 MATERIAL E MÉTODOS	4
3.1 MATERIAL	4
3.1.1 CONJUNTO DE DADOS	4
3.1.2 RECURSOS COMPUTACIONAIS.....	4
3.2 MÉTODOS.....	5
3.2.1 ESTIMADOR NÃO-PARAMÉTRICO DE KAPLAN-MEIER	5
3.2.2 TESTE <i>LOGRANK</i>	5
3.2.3 MODELOS DE REGRESSÃO PARA DADOS DE SOBREVIVÊNCIA	6
4 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	7
REFERÊNCIAS	8

1 INTRODUÇÃO

A cirrose consiste da fibrose do parênquima hepático, resultando na formação de nódulos. Ela representa as consequências de uma resposta de cicatrização de feridas sustentada à lesão hepática crônica. Cerca de 40% dos indivíduos eventualmente diagnosticados como cirróticos são assintomáticos. Nestes casos, a cirrose pode ser descoberta durante exames de rotina ou na necropsia (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

Várias doenças podem levar à cirrose, uma delas é a Cirrose Biliar Primária (CBP). Estudada dentro da Hepatologia, a CBP é um transtorno mediado por mecanismo imunológico de causa desconhecida, caracterizado por obstrução progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno e médio calibre, e pela presença de anticorpos antimitocondriais (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

A *Mayo Clinic*, instituição líder mundial em assistência médica, pesquisa e educação, atende todos os anos mais de um milhão de pessoas, sendo destes, cerca de 900 pacientes tratados para a Cirrose Biliar Primária (MAYO CLINIC, 2013). Nos Estados Unidos, é considerada um dos principais centros de tratamento para a CBP. Além disso, vem realizando pesquisas nesta área há mais de 40 anos.

Segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia (2009), até o final da década de 80, a incidência de CBP estava entre 0,6 e 13,7 e a prevalência entre 23 e 128 casos por milhão de habitantes. A partir da década de 90, taxas maiores passaram a ser observadas, como a incidência anual de 11 a 32 casos por milhão de habitantes, no Reino Unido, e de mais de 200 casos por milhão de habitantes, em toda Europa. Estudiosos acreditam que tal aumento esteja associado ao diagnóstico mais precoce da doença e difusão do conhecimento médico sobre a CBP.

O paciente com CBP pode ser assintomático por anos ou até décadas. No entanto, quando a doença passa a ser sintomática, identifica-se a presença do prurido cutâneo (em cerca de 50% dos pacientes), especialmente nas palmas das mãos e plantas dos pés, da fadiga em 80% dos pacientes, do xantoma, que é o depósito de gordura sob a pele e da icterícia, aparência amarelada dos olhos e da pele. Além da perda de peso, esteatorréia e osteoporose, sintomas causados pela má-absorção de vitaminas lipossolúveis. Outro sintoma também identificado é a ascite ou barriga d' água, que nada mais é do que o acúmulo de líquido no interior do abdome (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2009; JORGE, 2011).

Em 70% dos pacientes, a CBP pode estar associada a diversas doenças autoimunes como a esclerodermia, a síndrome de Sjögren e a síndrome de CREST.

Apesar de ser uma doença não muito esclarecida, e pouco se saber sobre a influência da raça ou etnia na epidemiologia da doença, a CBP acomete mulheres em 90% dos casos entre os 40 e 60 anos de idade. Contudo, nas últimas décadas, evoluiu-se no diagnóstico mais precoce e na disponibilidade de tratamentos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes de acordo com o seu tempo estimado de sobrevida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2009).

É uma doença lentamente progressiva, geralmente levando a doença hepática após um período de muitos anos. O prognóstico pode ser previsto e utilizado para decidir o momento do transplante de fígado (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

No que diz respeito aos pacientes com CBP, estudar o tempo de sobrevida dos mesmos é, certamente, de interesse. Nesse sentido, o foco deste projeto é o de analisar a sobrevida de um grupo de pacientes com CBP, os quais fizeram parte de um ensaio clínico aleatorizado conduzido pela *Mayo Clinic*.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o tempo de sobrevida de pacientes com Cirrose Biliar Primária (CBP), participantes de um ensaio clínico aleatorizado, com base em um banco de dados fornecido pela *Mayo Clinic*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proceder a uma análise descritiva dos dados a fim de delinear o perfil dos pacientes com CBP sob análise;
- Utilizar metodologias estatísticas tais como o estimador de Kaplan-Meier e o teste *logrank* a fim de explorar a associação das covariáveis disponíveis com o tempo de sobrevida dos pacientes com CBP;
- Ajustar o modelo de regressão de Cox (COX, 1972), ou um outro modelo de sobrevivência, a fim de identificar, dentre as covariáveis disponíveis, as que estariam associadas ao tempo de sobrevida dos pacientes com CBP;
- A partir dos resultados das análises, apresentar conclusões a respeito da sobrevida do grupo de pacientes sob análise.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

O conjunto de dados e os recursos computacionais disponíveis para o desenvolvimento deste projeto, estão descritos a seguir.

3.1.1 CONJUNTO DE DADOS

O banco de dados, fornecido pela *Mayo Clinic* (FLEMING; HARRINGTON, 1991; STATLIB, 2013), refere-se a um ensaio clínico aleatorizado realizado entre 1974 e 1984, no qual 312 pacientes, de ambos os sexos, foram tratados ou com placebo ou com a droga D-penicilamina. Estes pacientes foram acompanhados até a ocorrência de morte ou de censura devido ao término do estudo, o qual ocorreu em julho de 1986, dois anos após o ingresso dos últimos indivíduos. O tempo deste acompanhamento foi registrado em dias.

Dos 312 pacientes acompanhados, 88,46% são do sexo feminino e 11,54% do sexo masculino, o que confirma a maior incidência entre as mulheres.

Para cada paciente, as seguintes covariáveis foram registradas no ensaio: droga administrada (placebo ou D-penicilamina); idade em dias; sexo; presença de ascites; presença de hepatomegalia; presença de *spiders* (telangiectasias ou aranhas vasculares); presença de edema; concentração sérica de bilirrubina; concentração sérica de colesterol; concentração de albumina; concentração de cobre na urina; concentração de fosfatase alcalina; concentração sérica de TGO (transaminase glutâmico oxaloacética); concentração de triglicerídios; contagem de plaquetas; tempo de protrombina e estágio histológico da doença.

3.1.2 RECURSOS COMPUTACIONAIS

Para proceder à análise estatística dos dados, serão utilizados os recursos do *software R* (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2013), versão 3.0.1.

3.2 MÉTODOS

Em Análise de Sobrevivência, a variável resposta é definida como o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, denominado tempo de falha. A principal característica de dados de sobrevivência é a presença de censuras, que corresponde à observação parcial da resposta e podem ser causadas pelo término do estudo, como ocorre para o banco de dados em questão.

A seguir são descritas brevemente as metodologias estatísticas as quais pretende-se utilizar para a execução deste projeto.

3.2.1 ESTIMADOR NÃO-PARAMÉTRICO DE KAPLAN-MEIER

Proposto por Kaplan e Meier (1958), é utilizado para estimar a função de sobrevivência, denotada por $S(t) = P(T > t)$, levando-se em conta a presença de observações censuradas. Dentre os estimadores não-paramétricos é o mais aplicado em estudos clínicos, apresentando propriedades tais como: não viciado para amostras grandes e estimador de máxima verossimilhança da função de sobrevivência (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Na execução deste projeto, tal estimador será utilizado a fim de investigar, em um contexto exploratório, a presença de associação das covariáveis disponíveis com o tempo de sobrevida dos pacientes com CBP.

3.2.2 TESTE *LOGRANK*

Proposto por Mantel (1966), tem por objetivo comparar as curvas de sobrevivência de grupos de indivíduos, sendo particularmente apropriado quando a razão das funções de taxa de falha dos grupos comparados for aproximadamente constante. A estatística desse teste se baseia na diferença entre o número observado de falhas em cada grupo e o número esperado de falhas sob a hipótese nula (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Neste projeto, propõe-se utilizá-lo a fim de comparar as curvas de sobrevivência associadas a cada uma das covariáveis a serem avaliadas.

3.2.3 MODELOS DE REGRESSÃO PARA DADOS DE SOBREVIVÊNCIA

Quanto à probabilidade de sobrevida dos pacientes com CBP na presença de covariáveis, pretende-se estimá-la por meio do ajuste do modelo semi-paramétrico de regressão de Cox (COX, 1972) ou de um modelo paramétrico tal como o modelo Log-Normal ou de Weibull (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Tais modelos permitem a análise de dados provenientes de estudos em que a resposta é o tempo até ocorrência de um evento de interesse na presença de uma ou mais covariáveis de interesse.

Caso os modelos mencionados não apresentem ajuste satisfatório aos dados, pretende-se considerar outros modelos, dentre eles, o modelo aditivo de Aalen (AALEN, 1989). Em relação à seleção das covariáveis, pretende-se utilizar métodos tais como o *forward*, *backward* e *stepwise* (CHARNET *et al.*, 2008).

4 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

ATIVIDADES	AGO/2013	SET/2013	OUT/2013	NOV/2013	DEZ/2013
1 Projeto de Pesquisa					
Definição do tema de estudo	█				
Definição do conjunto de dados e dos métodos estatísticos	█				
Elaboração e entrega do projeto de pesquisa ao orientador		█			
2 Elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso					
Revisão de literatura sobre o tema	█	█			
Análise dos dados e discussão dos resultados obtidos		█	█	█	
Redação do trabalho de conclusão de curso			█	█	
Leitura do trabalho pelo orientador e correções				█	█
Entrega do trabalho redigido aos membros da banca					█
3 Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso					
Preparação e apresentação do trabalho de conclusão de curso					█
4 Elaboração da Versão Final do Trabalho de Conclusão de Curso					
Elaboração da versão final do TCC					█
Entrega da versão final do trabalho ao orientador					█

REFERÊNCIAS

- AALEN, O. O. A linear regression model for the analysis of lifetimes. **Statistics in Medicine**, v. 8, p. 907-925, 1989.
- CHARNET, R.; FREIRE, C. A. L.; CHARNET, E.; BONVINO, H. **Análise de modelos de regressão linear com aplicações**. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2.ed., 2008. 356p.
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. São Paulo: Edgard Blucher, 2006. 370 p.
- COX, D. R. Regression models and life tables. **Journal Royal Statistical Society, Series B**, v. 34, n. 2, p. 187-220, 1972.
- FLEMING, T. R.; HARRINGTON, D. P. **Counting Processes and Survival Analysis**. Wiley, 1991. p. 359-375.
- GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil – Tratado de Medicina Interna**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, vol. 2, 2005. 3000p.
- JORGE, S. G. Cirrose Biliar Primária. **Hepcentro**, 2011. Disponível em: <<http://www.hepcentro.com.br/cbp.htm>>. Acesso em: 8 set. 2013.
- KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations, **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, p. 457-481, 1958.
- MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemotherapy Reports**, 50, 163-170, 1966.
- MAYO CLINIC. **Primary Biliary Cirrhosis**. Disponível em: <<http://www.mayoclinic.org/primary-biliary-cirrhosis/>>. Acesso em: 9 set. 2013.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. 2013. **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Programa de Educação Média Continuada**. Atha Comunicação e Editora, 2009. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/11.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2013.
- STATLIB. **Datasets archive**. Disponível em: <<http://lib.stat.cmu.edu/datasets/>>. Acesso em: 3 set. 2013.