



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**

**CURITIBA
2013**

**Cristiane Ullmann
Larissa Andressa Souza**

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM CIRROSE BILIAR
PRIMÁRIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina Laboratório de Estatística do Curso de Graduação em Estatística da Universidade Federal do Paraná, como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Estatística.

Orientadora: Profa. Suely Ruiz Giolo

**CURITIBA
2013**

***Aos nossos cônjuges, que sempre nos deram
apoio e incentivo para que nossos
sonhos se tornassem realidade.***

A vocês nossa eterna gratidão!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por nos manter sempre fortes e confiantes, mesmo nos momentos difíceis.

A nossa orientadora Professora Dra. Suely Ruiz Giolo, os ensinamentos compartilhados, a paciência, a compreensão e a confiança depositada.

Aos nossos amigos, o companheirismo nos bons e maus momentos.

As nossas famílias, o apoio no decorrer desses anos de graduação.

À instituição *Mayo Clinic*, que nos cedeu os dados utilizados neste trabalho.

À Professora Eliane Maria Wilbert Winter pela disponibilidade em participar da banca deste trabalho.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e
aprende o que ensina”.

Cora Coralina

RESUMO

Análise de Sobrevida de Pacientes com Cirrose Biliar Primária

A cirrose consiste da fibrose do parênquima hepático, resultando na formação de nódulos. Várias doenças podem levar à cirrose, uma delas é a Cirrose Biliar Primária (CBP). A CBP é um transtorno caracterizado por obstrução progressiva dos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno e médio calibre e pela presença de anticorpos antimitocondriais. O objetivo deste trabalho foi analisar a sobrevida de 312 pacientes diagnosticados com CBP entre 1974 e 1984, os quais participaram de um ensaio clínico aleatorizado conduzido na *Mayo Clinic* para investigar a eficiência da droga D-penicilamina quando comparada a um placebo. Inicialmente, foi utilizado o método de Kaplan-Meier com a finalidade de investigar possíveis associações das covariáveis registradas no ensaio com o tempo de sobrevida dos pacientes. O teste *logrank* auxiliou nesta investigação. Na sequência, foi ajustado o modelo de Cox, que apresentou ajuste satisfatório e indicou efeito significativo das covariáveis: idade, presença de edema, concentração de bilirrubina, concentração de albumina, concentração de cobre na urina e tempo de protrombina. De modo geral, os resultados obtidos permitiram concluir que: a) a droga D-penicilamina não apresentou efeito superior ao placebo quanto à sobrevida dos pacientes; b) apesar da incidência da CBP ser maior entre as mulheres, o tempo de sobrevida entre homens e mulheres não diferiu significativamente e; c) a taxa estimada de sobrevida global em 5 anos foi de 64%.

Palavras-chave: Cirrose Biliar Primária. Ensaio Clínico. Kaplan-Meier. Modelo de Cox. Riscos Proporcionais.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis droga administrada, idade, sexo, edema, bilirrubina e albumina..... | 17 |
| Figura 2 – Gráficos $\log(\widehat{\Lambda}_{0j}(t))$ versus os tempos para as covariáveis idade, presença de edema, concentração de bilirrubina, concentração de albumina, concentração de cobre na urina e tempo de protrombina..... | 20 |
| Figura 3 – Resíduos padronizados de Schoenfeld associados às covariáveis droga, idade, edema, bilirrubina, albumina, cobre na urina e tempo de protrombina..... | 21 |
| Figura 4 – Sobrevivências dos resíduos de Cox-Snell do modelo de Cox ajustado, estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivências estimadas (gráfico da direita)..... | 22 |
| Figura 5 – Resíduos <i>martingal</i> e <i>deviance versus</i> preditor linear associados ao modelo de Cox ajustado aos dados de pacientes com CBP..... | 23 |
| Figura 6 – Sobrevivências dos resíduos de Cox-Snell do modelo de Cox ajustado sem os pontos atípicos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivências estimadas (gráfico da direita)..... | 23 |
| Figura 7 – Resíduos <i>martingal</i> e <i>deviance versus</i> preditor linear do modelo de Cox ajustado, sem os pontos atípicos, para os dados de pacientes com CBP..... | 24 |
| Figura 8 - Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo final ajustado para os dados de pacientes com CBP..... | 26 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Descrição das covariáveis associadas aos dados de 312 pacientes com cirrose biliar primária (CBP) tratados na <i>Mayo Clinic</i> | 8 |
| Tabela 2 - Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, falhas e censuras observados no ensaio clínico conduzido na <i>Mayo Clinic</i> com 312 pacientes diagnosticados com CBP..... | 16 |
| Tabela 3 - Resultados dos testes <i>logrank</i> associados às covariáveis observadas em ensaio clínico realizado na <i>Mayo Clinic</i> com pacientes diagnosticados com CBP..... | 18 |
| Tabela 4 – Estimativas associadas ao modelo de Cox ajustado aos dados de pacientes com CBP tratados na <i>Mayo Clinic</i> | 19 |
| Tabela 5 – Coeficientes de correlação $\rho(\rho)$ e testes da proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado..... | 21 |
| Tabela 6 – Estimativas associadas ao modelo de Cox final ajustado aos dados de pacientes com CBP que participaram de ensaio clínico na <i>Mayo Clinic</i> | 24 |
| Tabela 7 – Valores considerados na estimação das curvas de sobrevivência, a partir do modelo final ajustado, para os dados de pacientes com CBP que participaram de ensaio clínico na <i>Mayo Clinic</i> | 25 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 4 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 7 |
| 3.1 MATERIAL | 7 |
| 3.1.1 Banco de Dados | 7 |
| 3.1.2 Recursos Computacionais | 7 |
| 3.2 MÉTODOS | 8 |
| 3.2.1 Estimador de Kaplan-Meier | 9 |
| 3.2.2 Teste <i>Logrank</i> | 10 |
| 3.2.3 Modelo de Regressão de Cox | 11 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 15 |
| 4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA | 15 |
| 4.2 RESULTADOS DO MODELO DE COX..... | 18 |
| 5 CONCLUSÕES | 27 |
| REFERÊNCIAS | 29 |
| APÊNDICES | 31 |

1 INTRODUÇÃO

A cirrose hepática pode ser definida anatomicamente como um processo difuso de fibrose e formação de nódulos, acompanhado frequentemente de necrose hepatocelular. 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; JORGE, 2011).

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).

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 mais de 200 casos por milhão de habitantes, em toda a Europa. Os estudiosos acreditam que esse 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).

O diagnóstico da CBP é geralmente feito em quatro situações: a) após exame de rotina, em que se observa elevação de fosfatase alcalina e/ou colesterol total, sendo então a pessoa submetida à investigação da causa dessas alterações;

b) em pessoas portadoras de outras doenças imunológicas que estão associadas a um risco maior de CBP; c) em pacientes com osteoporose secundária à colestase crônica, principalmente se associada à menopausa sem reposição hormonal e; d) em pacientes já com cirrose, sendo que nessa fase o diagnóstico da CBP nem sempre é possível (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 ser conhecido quanto à 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 (com base na idade, nível de bilirrubina, índice sérico de albumina, tempo de protrombina, presença de hemorragia gastrointestinal, gravidade do edema e achados na biópsia) e utilizado para decidir o momento do transplante de fígado (GOLDMAN; AUSIELLO, 2005).

Atualmente, o ácido ursodeoxicólico (UDCA) tem sido amplamente utilizado no tratamento da CBP. É uma droga segura e apresenta poucos efeitos colaterais. Cerca de 30% dos pacientes apresentam resposta completa ao tratamento, com normalização bioquímica e melhora ou estabilização das lesões histológicas. Os estudos realizados sobre o benefício do UDCA em longo prazo na CBP são, no entanto, conflitantes em relação à redução na progressão da doença, óbito ou necessidade de transplante. Acredita-se que o tratamento seja especialmente eficaz na fase pré-cirrótica, quando os benefícios em termos da progressão da doença são mais acentuados. O transplante hepático é a melhor opção para portadores de CBP em estágio avançado. A probabilidade estimada de sobrevida ao primeiro ano é de 90 a 95% e de 70 a 80% aos 5 anos. Há uma taxa de recidiva de cerca de 10% da CBP no fígado transplantado, mas nesses a doença costuma seguir um curso mais benigno (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2009; JORGE, 2011).

Vários medicamentos adjuvantes têm sido utilizados isoladamente ou em

combinação com o UDCA em CBP, particularmente em pacientes com uma resposta incompleta de UDCA em monoterapia, e um deles é a penicilamina. Alguns estudos mostraram um benefício em termos de melhoria de marcadores bioquímicos, reduzindo a intensidade do prurido, a melhoria da histologia do fígado, diminuindo a incidência de complicações de cirrose e atrasando a necessidade de transplante de fígado. No entanto, nem os grandes ensaios nem os estudos-piloto indicaram qualquer benefício de sobrevida destes agentes adicionais (KUMAGI *et al.*, 2008).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi o de analisar a sobrevida de 312 pacientes diagnosticados com CBP entre 1974 e 1984, os quais aceitaram participar de um ensaio clínico aleatorizado conduzido na *Mayo Clinic* para investigar a eficiência da droga D-penicilamina na sobrevida desses pacientes. A *Mayo Clinic*, uma das instituições líderes mundiais 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.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Com o aumento do conhecimento da CBP e diagnóstico precoce da doença, novos estudos referentes à incidência e prevalência da CBP foram divulgados.

Segundo Kumagi e Heathcote (2008), os indivíduos são geralmente afetados pela CBP entre a quinta e sétima décadas de vida, sendo raramente diagnosticada em adolescentes. A doença tem predominância no sexo feminino, com uma proporção de mulher para homem de 8:1; afeta indivíduos de todas as origens étnicas e responde por 0,6 a 2,0% das mortes por cirrose em todo o mundo. Sua prevalência é estimada entre 6,7 e 940 casos por milhão (o último em mulheres com idade > 40 anos no Reino Unido), enquanto que a sua incidência anual é estimada entre 0,7 e 49 casos por milhão. As maiores taxas de incidência e prevalência vêm do Reino Unido, Escandinávia, Canadá e Estados Unidos, todos no hemisfério norte, enquanto as menores taxas vêm da Austrália.

Metcalf *et al.* (1997) estudaram pacientes com CBP na cidade de Newcastle (Inglaterra), para descrever a incidência e prevalência desta doença entre 1987 e 1994. A incidência anual variou de 14 a 32 (média 22) por milhão de habitantes e a prevalência subiu de 180 por milhão em 1987 para 240 em 1994. A média de idade no momento do diagnóstico em casos incidentes durante o período de estudo foi de 63,2 anos. Os autores concluíram que a CBP é muito mais comum em Newcastle do que foi previamente relatada em qualquer parte do mundo e que a prevalência parece estar aumentando.

Com o objetivo de investigar a prevalência de CBP entre adultos chineses, Liu *et al.* (2010) estudaram pacientes no sul da China e confirmaram uma prevalência de 492 casos por milhão (IC_{95%}: 128 a 1093), que comparada a outras regiões geográficas, está entre as mais altas relatadas. Já para as mulheres com mais de 40 anos, um "grupo de alto risco", observaram uma prevalência de 1558 casos por milhão (IC_{95%}: 294 a 3815).

Em 2011, Dan-Tong *et al.* estudaram 147 pacientes com CBP cadastrados no Hospital Beijing You'na (China), os quais tinham idade média de 54 anos e 85,7% eram mulheres. Para este estudo, a taxa de sobrevivência global em 5 anos foi de 79%.

Em outro estudo realizado entre 1990 e 2003 no Hospital Clínico da Universidad de Chile e na Clínica Las Condes foram diagnosticados 115 casos com

CBP, dos quais 110 mulheres (96%) com idade média de 52 anos (variação 30-76). Os pacientes estudados apresentaram características epidemiológicas semelhantes aos descritos na literatura clínica (VALERA *et al.*, 2006).

Com o intuito de determinar se a CBP difere entre homens e mulheres, um estudo realizado na *King's College School of Medicine and Dentistry*, em Londres (LUCHEY *et al.*, 1986), revisou características e curso clínico de 39 homens e 191 mulheres com CBP atendidos na *Liver Unit* entre 1970 e 1984. A idade média de diagnóstico foi semelhante em homens e mulheres, 55 e 54 anos, respectivamente, assim como concentração sérica de bilirrubina e estágio histológico da doença. Vinte e dois pacientes (56%) do sexo masculino e 94 (49%) do sexo feminino morreram. A curva de sobrevida dos homens não diferiu significativamente da curva das mulheres. O tempo mediano de sobrevida também foi semelhante para pacientes do sexo masculino e feminino, sendo cerca de oito anos a partir do início dos sintomas, e um pouco mais de cinco anos a partir da data do diagnóstico. Este estudo foi o primeiro a comparar o curso clínico de CBP em homens e mulheres e mostrou que, apesar da extrema preponderância feminina, não foram encontradas evidências de que a sobrevida seja diferente entre homens e mulheres acometidos desta doença

Quanto ao tratamento com Penicilamina, Dickson *et al.* (1985) realizaram um estudo duplo-cego aleatorizado com 227 pacientes diagnosticados com CBP em estágio avançado. A terapia com Penicilamina (1g por dia) não resultou em uma melhora geral na sobrevivência, em comparação com o placebo.

Para prever a sobrevivência de pacientes com CBP, o modelo de Cox (COX, 1972) se constitui em uma possibilidade, porém não a única. Neste sentido, um modelo alternativo foi proposto por Dickson *et al.* (1989). Tal modelo ficou conhecido como *The Mayo Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis* (modelo Mayo) e se baseia na idade do paciente, concentrações séricas de bilirrubina total e de albumina, tempo de protrombina e gravidade de edema. Com base nessas variáveis, um escore de risco é obtido sendo este utilizado para calcular a sobrevida esperada de pacientes com CBP.

Como o modelo Mayo mencionado ganhou popularidade e foi validado com êxito em alguns centros, Krzeski *et al.* (1999) o utilizaram com o objetivo de validá-lo para pacientes poloneses com CBP. Para tanto, utilizaram dados de seis centros médicos da Polônia (total de 116 pacientes), cumprindo critérios clínicos, sorológicos

e/ou patológicos da CBP. Resultados indicaram que o modelo *Mayo* não foi adequado para a população polonesa de pacientes com CBP, visto que a validação cruzada mostrou claramente que a sobrevivência observada foi significativamente maior do que os valores preditos. Segundo os autores, as características dos pacientes poloneses e os pacientes da *Mayo Clinic*, cujos dados serviram para a criação do modelo, sugerem que o diagnóstico de CBP na Polônia é feita em um estágio mais avançado da doença do que nos Estados Unidos. Outra razão para a diferença entre estes pacientes pode ser o fato de que os dados foram tomados em diferentes pontos temporais. Na *Mayo Clinic* ocorreu no momento da aleatorização do ensaio clínico, enquanto que na Polônia foi à época do diagnóstico da doença.

Neste trabalho, fez-se uso do modelo de Cox para analisar os dados do ensaio clínico aleatorizado realizado na *Mayo Clinic*, citado nesta seção.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

O material utilizado para o desenvolvimento do trabalho é composto de um banco de dados e de recursos computacionais, os quais estão descritos a seguir.

3.1.1 Banco de Dados

Os dados fornecidos pela *Mayo Clinic* (FLEMING; HARRINGTON, 1991; STATLIB, 2013) referem-se a um ensaio clínico aleatorizado realizado entre 1974 e 1984, no qual 312 pacientes, de ambos os sexos, com cirrose biliar primária (CBP) foram tratados ou com placebo ou com a droga D-penicilamina. Estes pacientes foram acompanhados até a ocorrência de óbito ou 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, foi observado 88,46% do sexo feminino e 11,54% do sexo masculino, o que confirma a maior incidência de CBP entre as mulheres (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2009).

As seguintes covariáveis foram registradas no ensaio: droga administrada (placebo ou D-penicilamina); idade dos pacientes 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. Todas as covariáveis estão descritas na Tabela 1.

3.1.2 Recursos Computacionais

O *software* R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2013), versão 3.0.1, foi utilizado na análise estatística dos dados.

Tabela 1 – Descrição das covariáveis associadas aos dados de 312 pacientes com cirrose biliar primária (CBP) tratados na *Mayo Clinic*

| Covariável | Descrição |
|------------------------------------|---|
| Droga Administrada | 1 - D-penicilamina 2 - Placebo |
| Idade do Paciente | Medida em dias |
| Sexo do Paciente | 0 - Masculino 1 - Feminino |
| Presença de Ascite | 0 - Não 1 - Sim |
| Presença de Hepatomegalia | 0 - Não 1 - Sim |
| Presença de <i>Spiders</i> | 0 - Não 1 - Sim |
| Presença de Edema | 0 - Sem Edema: Sem edema e sem diuréticos para edema 0.5 - Edema Curável: Edema presente sem diuréticos ou edema resolvido por diuréticos 1 - Edema Permanente: Edema, apesar da terapêutica diurética |
| Concentração sérica de Bilirrubina | Medido em mg/dl |
| Concentração sérica de Colesterol | Medido em mg/dl |
| Concentração de Albumina | Medido em gm/dl |
| Concentração de Cobre na Urina | Medido em µg/dia |
| Concentração de Fosfatase Alcalina | Medido em em U/litro |
| Concentração sérica de TGO | Medido em U/ml |
| Concentração de Triglicéridios | Medido em mg/dl |
| Contagem de Plaquetas | Número de plaquetas por ml ³ /1000 |
| Tempo de Protrombina | Medido em segundos |
| Estágio Histológico da Doença | 1 - Portal: caracterizada lesão dos pequenos ductos biliares por inflamação de células mononucleares 2 - Necrose: Caracterizado por maior destruição biliar, proliferação dos ductulos biliares (ductos menores), necrose em "saca-bocado" e progressão da inflamação das áreas portais para o parênquima hepático 3 - Fibrose: Com fibrose se estendendo dos tratos portais 4 - Septal: definido pela presença de nódulos regenerativos delimitados por fibrose |

Fonte: Os autores (2013).

3.2 MÉTODOS

Em Análise de Sobrevida, 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 poderiam ser causadas pelo término do estudo, como ocorre para os dados em questão. Por meio de técnicas propostas para a análise de dados de sobrevivência, é possível estudar simultaneamente os tempos de falha e de censuras destes pacientes. Algumas dessas técnicas estão descritas a seguir.

Os dados de sobrevivência, considerando uma amostra de tamanho n e a presença de covariáveis, são representados por $(t_i, \delta_i, \mathbf{x}_i)$, em que para o indivíduo i ($i = 1, \dots, n$) tem-se: t_i o tempo de falha ou censura, δ_i a variável indicadora de falha ou censura (1 se falha e 0 se censura) e \mathbf{x}_i as covariáveis observadas.

A função de sobrevivência, uma das mais utilizadas para descrever estudos de sobrevivência, é definida como a probabilidade do paciente sobreviver ao tempo t , sendo expressa por:

$$S(t) = P(T \geq t).$$

Outra função de interesse, e muito utilizada em ensaios clínicos, é a função de taxa de falha instantânea, ou função de risco. É definida como a probabilidade de que a falha ocorra num determinado instante t condicional à sobrevivência até o tempo t , e assume a seguinte forma:

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}.$$

Para estimar a função de sobrevivência $S(t)$ acomodando as censuras presentes no conjunto de dados, pode-se utilizar o conhecido estimador de Kaplan-Meier, usualmente aplicado em ensaios clínicos e descrito a seguir.

3.2.1 Estimador de Kaplan-Meier

O estimador não paramétrico de Kaplan-Meier, também denominado estimador limite-produto, foi proposto por Kaplan e Meier (1958) para estimar a função de sobrevivência. Para a sua construção, consideram-se tantos intervalos de tempo quantos forem o número de falhas distintas, sendo os limites dos intervalos os tempos de falha da amostra. O estimador é definido como:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right),$$

com $t_1 < t_2 \dots < t_k$ os k tempos distintos e ordenados de falha, d_j o total de falhas em t_j , $j = 1, \dots, k$, e n_j o número de indivíduos sob risco em t_j , ou seja, os indivíduos que não falharam e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a t_j .

As principais propriedades deste estimador são as seguintes:

- i) é não viciado para amostras grandes,
- ii) é fracamente consistente,
- iii) converge assintoticamente para um processo gaussiano e,
- iv) é estimador de máxima verossimilhança de $S(t)$.

Neste trabalho, tal estimador foi utilizado a fim de investigar a associação das covariáveis apresentadas na Tabela 1 com o tempo de sobrevida dos pacientes com CBP.

3.2.2 Teste *Logrank*

Proposto por Mantel (1966), o teste de *logrank* 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 a serem comparados for aproximadamente constante.

Para o teste de igualdade de duas funções de sobrevivência $S_1(t)$ e $S_2(t)$, considere que os k tempos de falhas distintos e ordenados da amostra formada pela combinação das duas amostras individuais sejam $t_1 < t_2 \dots < t_k$. Considere, ainda, que no tempo t_j aconteçam d_j falhas e que n_j indivíduos estejam sob risco em um tempo imediatamente inferior a t_j na amostra combinada e, conseqüentemente, d_{ij} e n_{ij} na amostra i , $i = 1, 2$ e $j = 1, \dots, k$. Logo, em sendo a distribuição de d_{ij} a hipergeométrica com média $w_{ij} = n_{ij}d_jn_j^{-1}$ e variância denotada por $(V_j)_i$, tem-se que a estatística de teste utilizada para testar a hipótese $H_0: S_1(t) = S_2(t)$, dada por:

$$T = \frac{[\sum_{j=1}^k (d_{ij} - w_{ij})]^2}{\sum_{j=1}^k (V_j)_i},$$

tem sob H_0 , para todo t no período de acompanhamento e amostra suficientemente

grande, distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade.

Neste estudo, o teste *logrank* foi utilizado para testar se as curvas de sobrevivência associadas às categorias das covariáveis descritas na Tabela 1 apresentam diferenças significativas.

3.2.3 Modelo de Regressão de Cox

O modelo semi-paramétrico de regressão de Cox (COX, 1972) é usualmente utilizado em ensaios clínicos com o objetivo de analisar o tempo de sobrevida dos pacientes avaliando as covariáveis.

Considerando um vetor x de p covariáveis, denotado por $x = (x_1, \dots, x_p)'$, a expressão geral do modelo de Cox é dada por:

$$\lambda(t|x) = \lambda_0(t)g(x'\beta).$$

em que $g(x'\beta)$ é uma função não-negativa e deve ser especificada tal que $g(0) = 1$.

Tal modelo é composto por um componente não paramétrico e outro paramétrico. O primeiro, $\lambda_0(t)$, também denominado de função de taxa de falha de base, pois $\lambda(t|x) = \lambda_0(t)$ quando $x = 0$, não é especificado e é uma função não-negativa do tempo. Já o componente paramétrico é frequentemente utilizado na forma multiplicativa, sendo β o vetor de parâmetros associados às covariáveis. Isto garante que $\lambda(t|x)$ seja sempre não-negativa. Esta forma é apresentada a seguir:

$$g(x'\beta) = \exp\{x'\beta\} = \exp\{\beta_1x_1 + \dots + \beta_px_p\}.$$

Este modelo é também denominado modelo de taxas de falha proporcionais, pois a razão das taxas de falha de dois indivíduos diferentes é constante no tempo. Isto é, a razão das funções de taxa de falha para os indivíduos i e j dada por:

$$\frac{\lambda(t|x_i) = \lambda_0(t)g\{x'_i\beta\}}{\lambda(t|x_j) = \lambda_0(t)g\{x'_j\beta\}} = \exp\{x'_i\beta - x'_j\beta\},$$

não depende do tempo (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Isto significa que a razão da taxa de falha de um indivíduo em relação ao outro será a mesma para todo o período de acompanhamento. A suposição de que as taxas de falha são proporcionais é, portanto, uma suposição básica para o uso do modelo de regressão de Cox.

Para fazer inferências acerca dos parâmetros do modelo, utiliza-se a função de verossimilhança parcial (COX, 1975). Assim, considerando uma amostra de n indivíduos, com $k \leq n$ falhas distintas nos tempos $t_1 < t_2 \dots < t_k$, tal função fica expressa por:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\exp\{\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta}\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta}\}} \right)^{\delta_i},$$

em que δ_i é uma variável indicadora de falha. Os valores de $\boldsymbol{\beta}$ que maximizam a função de verossimilhança parcial, $L(\boldsymbol{\beta})$, são obtidos resolvendo-se o sistema de equações definido por $U(\boldsymbol{\beta}) = 0$, em que $U(\boldsymbol{\beta})$ é o vetor escore de derivadas de primeira ordem da função $l(\boldsymbol{\beta}) = \log(L(\boldsymbol{\beta}))$ (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Tal sistema é dado por:

$$U(\boldsymbol{\beta}) = \sum_{i=1}^n \delta_i \left[x_i - \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_j \exp\{\mathbf{x}'_j \hat{\boldsymbol{\beta}}\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \hat{\boldsymbol{\beta}}\}} \right] = 0.$$

Apesar de bastante flexível, devido a presença do componente não paramétrico, o modelo de regressão de Cox, assim como outros modelos estatísticos, requer o uso de técnicas para avaliar a adequação do modelo ajustado e, em particular, verificação da suposição básica de proporcionalidade de taxas de falha. A violação desta suposição pode resultar em coeficientes estimados viciados.

A fim de avaliar esta suposição foram utilizados dois métodos gráficos. O primeiro consistiu em plotar $\log(\hat{\Lambda}_{0j}(t))$ versus o tempo para as m categorias ($j = 1, \dots, m$) de cada covariável. Se as curvas obtidas para cada covariável não apresentarem cruzamento marcantes, a suposição é considerada válida. O segundo consistiu em avaliar graficamente os resíduos padronizados de Schoenfeld (1982) associados a cada covariável q , s_{iq} ($q = 1, \dots, p$), os quais não são definidos para censuras, apenas para as falhas. Para que a suposição de taxas de falha proporcionais seja considerada válida, o gráfico de $(s_{iq} + \beta_q(t))$ versus t (com $\beta_q(t)$ o coeficiente associado a q -ésima covariável) deve ser uma linha horizontal (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Como uma análise gráfica é sempre subjetiva, deu-se continuidade ao estudo da suposição de riscos proporcionais obtendo-se o coeficiente de correlação de Pearson (ρ) entre os resíduos padronizados de Schoenfeld e $g(t)$, para cada

covariável no modelo. Valores de ρ próximos de zero mostram não haver evidências para a rejeição da suposição de taxas de falha proporcionais. (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Já para testar a hipótese geral de proporcionalidade, assumindo $g_q(t) = g(t)$, fez-se uso da estatística de teste a seguir:

$$T = \frac{(g - \bar{g})' S^* I S^* (g - \bar{g})'}{d \sum_k (g_k - \bar{g})^2},$$

em que I é a matriz de informação observada, d é o número de falhas e $S^* = dRI^{-1}$, sendo R a matriz $d \times p$ dos resíduos de Schoenfeld não-padronizados. Sob a hipótese nula de proporcionalidade das taxas de falha, T tem aproximadamente uma distribuição qui-quadrado com p graus de liberdade. Valores de $T > \chi_{p,1-\alpha}^2$ mostram evidências contra a suposição de taxas de falha proporcionais.

A avaliação da qualidade geral do modelo ajustado foi realizada por meio de análise dos resíduos de Cox-Snell (1968), os quais são dados por:

$$\hat{e}_i = \hat{\Lambda}_0(t_i) \exp \left\{ \sum_{k=1}^p x_{ik} \hat{\beta}_k \right\}, \quad i = 1, \dots, n,$$

com $\hat{\Lambda}_0(t_i)$ uma estimativa da função de taxa de falha acumulada (BRESLOW, 1972). Se o modelo estiver bem ajustado, os resíduos \hat{e}_i 's devem ser considerados como uma amostra censurada de uma distribuição exponencial padrão.

Para avaliar aspectos tais como a presença de pontos influentes (*outliers*) e examinar a influência que cada indivíduo exerce no modelo, foi feito uso dos resíduos *martingal*, os quais resultam de uma modificação dos resíduos de Cox-Snell, sendo definidos por:

$$\hat{m}_i = \delta_i - \hat{\Lambda}_0(t_i) \exp \left\{ \sum_{k=1}^p x_{ik} \hat{\beta}_k \right\} = \delta_i - \hat{e}_i, \quad i = 1, \dots, n,$$

Os resíduos *deviance* também foram utilizados para verificar a presença de pontos atípicos. Estes resíduos não são tão assimétricos quanto os resíduos *martingal*. Os resíduos *deviance* são definidos por:

$$\hat{d}_i = \text{sign}(\hat{m}_i) [-2(\hat{m}_i + \delta_i \log(\delta_i - \hat{m}_i))]^{1/2},$$

Quanto à verificação de pontos influentes, esta foi realizada por meio da

análise dos resíduos *dfbetas*, que para a covariável q ($q = 1, \dots, p$) são definidos por:

$$\Delta\boldsymbol{\beta}_{i,q} = (\hat{\boldsymbol{\beta}}_q - \hat{\boldsymbol{\beta}}_{q,(i)})' [I(\hat{\boldsymbol{\beta}})]_{qq}^{-1} (\hat{\boldsymbol{\beta}}_q - \hat{\boldsymbol{\beta}}_{q,(i)}), \quad i = 1, \dots, n.$$

No que se refere ao procedimento de seleção de covariáveis, foi utilizado, neste trabalho, o método de seleção *backward*, o qual consiste em ter no modelo inicial todas as covariáveis e, por etapas, ir excluindo uma covariável por vez. Para este processo de exclusão foi especificado nível de significância de 5% e utilizado o teste de Wald. O modelo final é definido, quando em uma determinada etapa não houver mais exclusão de alguma variável (CHARNET *et al.*, 2008).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

Inicialmente, com auxílio do *software* R, foi realizada uma análise descritiva do conjunto de dados descritos na Seção 3.1.1. A Tabela 2 sumariza tal análise apresentando, de acordo com covariáveis descritas na Tabela 1, as frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, falhas e censuras.

Considerando inicialmente as covariáveis categóricas, observa-se (Tabela 2) que os maiores percentuais de pacientes estão nas faixas etárias de 41 a 50 e 51 a 60 anos, com 32% e 30%, respectivamente. No caso da covariável gênero, tem-se aproximadamente 88% dos pacientes do sexo feminino. Quanto à presença ou não de alguns sintomas, 92% dos pacientes não apresentaram ascites, 71% não apresentaram *spiders* e a ausência de edema foi observada em 84% dos pacientes. Para a presença ou não de hepatomegalia, as frequências foram similares, 49% e 51%, respectivamente. Dos quatro estágios histológicos registrados, os estágios 3 e 4 constituíram 73% dos pacientes analisados.

Para as covariáveis categóricas, verifica-se ainda que os percentuais de falhas (óbitos) nos grupos de pacientes submetidos à droga e ao placebo foram similares, 41% e 39%, respectivamente. O mesmo não aconteceu para a covariável gênero, cujo percentual de falhas foi significativamente maior para os pacientes do sexo masculino do que para os do sexo feminino, 61% contra 37%. Já o percentual de óbitos observado dentre os pacientes com a presença de hepatomegalia foi de 55%. Nos estágios histológicos com as maiores frequências de pacientes (3 e 4), foram observados 36% e 60% de óbitos, respectivamente.

Quanto às covariáveis contínuas, optou-se, neste trabalho, por categorizá-las de acordo com seus valores laboratoriais de referência (MEDICINANET, 2012). No caso dos testes bioquímicos: concentração de bilirrubina, colesterol e cobre na urina, as frequências maiores foram observadas nas categorias de valores alterados. Já para a concentração de albumina, triglicerídios, contagem de plaquetas e tempo de protrombina, observaram-se frequências maiores nas categorias de valores normais, 57%, 72%, 71% e 97%, respectivamente. Todos os pacientes apresentaram valores alterados para concentração de fosfatase alcalina e apenas 1% apresentou valores normais para concentração de TGO. Desta forma, decidiu-se

por não considerar estas duas covariáveis no ajuste do modelo de Cox.

Tabela 2 – Frequências absolutas e respectivos percentuais de pacientes, falhas e censuras, observados no ensaio clínico conduzido na *Mayo Clinic* com 312 pacientes diagnosticados com CBP

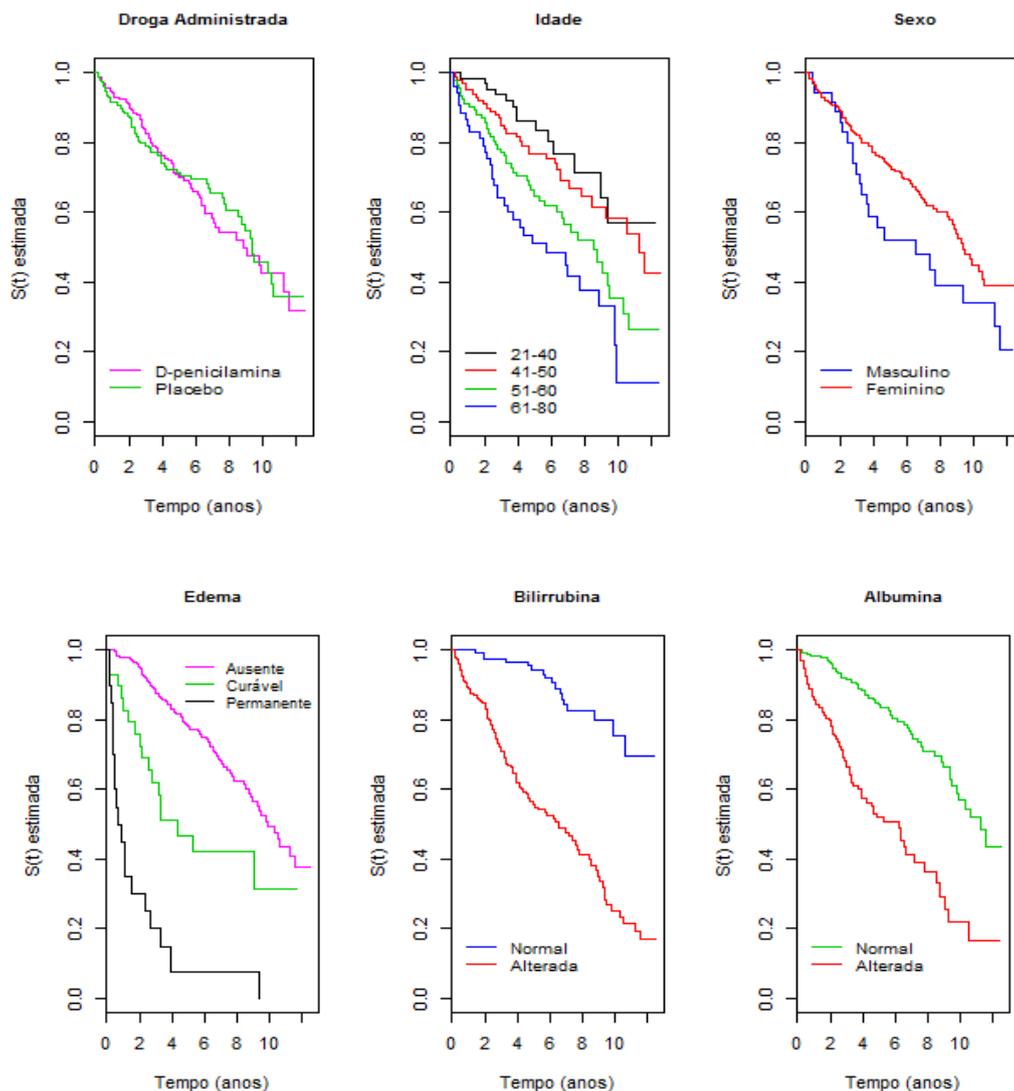
| Covariável | Categoria | N | N(%) | Censura | Falha | Censura (%) | Falha (%) |
|------------------------------------|---|-----|------|---------|-------|-------------|-----------|
| Droga Administrada | 1 : D - penicilamina | 158 | 51% | 93 | 65 | 59% | 41% |
| | 2 : Placebo | 154 | 49% | 94 | 60 | 61% | 39% |
| Idade do Paciente | 21 - 40 | 66 | 21% | 52 | 14 | 79% | 21% |
| | 41 - 50 | 100 | 32% | 66 | 34 | 66% | 34% |
| | 51 - 60 | 93 | 30% | 48 | 45 | 52% | 48% |
| | 61 - 80 | 53 | 17% | 21 | 32 | 40% | 60% |
| Sexo do Paciente | 0 : Masculino | 36 | 12% | 14 | 22 | 39% | 61% |
| | 1 : Feminino | 276 | 88% | 173 | 103 | 63% | 37% |
| Presença de Ascite | 0 : Não | 288 | 92% | 186 | 102 | 65% | 35% |
| | 1 : Sim | 24 | 8% | 1 | 23 | 4% | 96% |
| Presença de Hepatomegalia | 0 : Não | 152 | 49% | 115 | 37 | 76% | 24% |
| | 1 : Sim | 160 | 51% | 72 | 88 | 45% | 55% |
| Presença de <i>Spiders</i> | 0 : Não | 222 | 71% | 149 | 73 | 67% | 33% |
| | 1 : Sim | 90 | 29% | 38 | 52 | 42% | 58% |
| Presença de Edema | 0 : Sem Edema | 263 | 84% | 174 | 89 | 66% | 34% |
| | 0.5 : Edema Curável | 29 | 9% | 12 | 17 | 41% | 59% |
| | 1 : Edema Permanente | 20 | 6% | 1 | 19 | 5% | 95% |
| | 1 : Portal | 16 | 5% | 15 | 1 | 94% | 6% |
| Estágio Histológico da Doença | 2 : Necrose | 67 | 21% | 51 | 16 | 76% | 24% |
| | 3 : Fibrose | 120 | 38% | 77 | 43 | 64% | 36% |
| | 4 : Septal | 109 | 35% | 44 | 65 | 40% | 60% |
| | 0: 0,3 a 1 mg/dL | 116 | 37% | 99 | 17 | 85% | 15% |
| Concentração sérica de Bilirrubina | 1: > 1 mg/dL | 196 | 63% | 88 | 108 | 45% | 55% |
| | 0: <= 200 mg/dL | 21 | 7% | 9 | 12 | 43% | 57% |
| Concentração sérica de Colesterol | 1: > 200 mg/dL | 263 | 84% | 161 | 102 | 61% | 39% |
| | 0: 3,5 a 5,5 g/dL | 178 | 57% | 126 | 52 | 71% | 29% |
| Concentração de Albumina | 1: < 3,5 g/dL | 134 | 43% | 61 | 73 | 46% | 54% |
| | 0: 3 a 35 µg/24 h | 57 | 18% | 47 | 10 | 82% | 18% |
| Concentração de Cobre na Urina | 1: > 35 µg/24 h | 253 | 81% | 139 | 114 | 55% | 45% |
| | 0: 30 a 120 U/L | - | - | - | - | - | - |
| Concentração de Fosfatase Alcalina | 1: > 120 U/L | 312 | 100% | 187 | 125 | 60% | 40% |
| | 0: <=35 U/L | 2 | 1% | 1 | 1 | 50% | 50% |
| Concentração sérica de TGO | 1: > 35 U/L | 310 | 99% | 186 | 124 | 60% | 40% |
| | 0: < 160 mg/dL | 225 | 72% | 144 | 81 | 64% | 36% |
| Concentração de Triglicerídios | 1: >= 160 mg/dL | 57 | 18% | 25 | 32 | 44% | 56% |
| | 0: 150 a 350 x 10 ³ /mm ³ | 220 | 71% | 142 | 78 | 65% | 35% |
| Contagem de Plaquetas | 1: <150 e >350 x 10 ³ /mm ³ | 88 | 28% | 42 | 46 | 48% | 52% |
| | 0: <= 13,1 segundos | 304 | 97% | 186 | 118 | 61% | 39% |
| Tempo de Protrombina | 1: >13,1 segundos | 8 | 3% | 1 | 7 | 13% | 88% |

Fonte: Os autores (2013).

Quanto ao percentual de falhas, observou-se que este foi maior, na maioria dos testes, para as categorias de valores alterados. Apenas para concentração de colesterol tal percentual foi maior na categoria de valores normais, correspondendo a 57%.

Para todas as covariáveis apresentadas na Tabela 2 foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier com a finalidade de verificar a associação de cada uma delas com o tempo de sobrevida, auxiliando, assim, na escolha das covariáveis candidatas a entrarem no Modelo de Cox. Na Figura 1 encontram-se as curvas de sobrevivência estimadas para algumas das covariáveis (as demais podem ser visualizadas nos Apêndices A e B).

Figura 1 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis droga administrada, idade, sexo, edema, bilirrubina e albumina



Fonte: Os autores (2013).

A análise destas curvas e dos resultados do teste *logrank* apresentados na Tabela 3 sugerem que apenas as curvas associadas à covariável droga administrada não diferem ao nível de 5% de significância.

Tabela 3 – Resultados dos testes *logrank* associados às covariáveis observadas em ensaio clínico realizado na *Mayo Clinic* com pacientes diagnosticados com CBP

| Covariável | Estatística do teste | Valor <i>p</i> |
|--------------------------------|----------------------|----------------|
| Droga Administrada | 0,1 | 0,75 |
| Idade | 23,7 | <0,0001 |
| Sexo | 4,3 | 0,0388 |
| Presença de Ascite | 104 | ≈ 0 |
| Presença de Hepatomegalia | 40,2 | <0,0001 |
| Presença de <i>Spiders</i> | 30,3 | <0,0001 |
| Presença de Edema | 127 | ≈ 0 |
| Concentração de Bilirrubina | 56,2 | <0,0001 |
| Concentração de Colesterol | 5,9 | 0,0149 |
| Concentração de Albumina | 44,4 | <0,0001 |
| Concentração de Cobre na urina | 17,2 | <0,0001 |
| Concentração de Triglicerídios | 7,4 | 0,0064 |
| Contagem de Plaquetas | 5 | 0,0247 |
| Tempo de Protrombina | 17,7 | <0,0001 |
| Estágio da Doença | 53,8 | <0,0001 |

Fonte: Os autores (2013).

4.2 RESULTADOS DO MODELO DE COX

Com o auxílio do método de seleção *backward* descrito na Seção 3.2, foi selecionado o modelo de Cox com as covariáveis: droga administrada, idade, presença de edema, concentração de bilirrubina, concentração de albumina, concentração de cobre na urina e tempo de protrombina.

Apesar da covariável droga administrada não ter apresentado efeito significativo, optou-se por mantê-la no modelo por se tratar de um ensaio clínico aleatorizado, no qual a droga foi utilizada para o delineamento do estudo.

Durante o processo de seleção das covariáveis, foi observada correlação entre alguns pares de covariáveis: sexo e idade, presença de edema e idade,

presença de edema e presença de ascite, presença de edema e presença de hepatomegalia, presença de edema e presença de *spiders*. A correlação entre sexo e idade era esperada pelo fato de que a incidência de CBP é maior em mulheres acima de 40 anos. Entre as outras covariáveis categóricas também era esperada, visto serem características clínicas utilizadas para diagnóstico da doença. No caso das covariáveis contínuas, as correlações foram inferiores a 0,45.

As estimativas dos parâmetros do modelo final ajustado são apresentadas na Tabela 4. Nota-se para as covariáveis categóricas, que uma das categorias foi considerada como referência. Para droga, foi considerada a D-penicilamina e para edema a ausência de edema. Também para algumas covariáveis contínuas que apresentaram amplitude elevada de seus respectivos valores, foi considerada a transformação logarítmica com a finalidade de diminuir a variabilidade evitando, assim, influências nas análises.

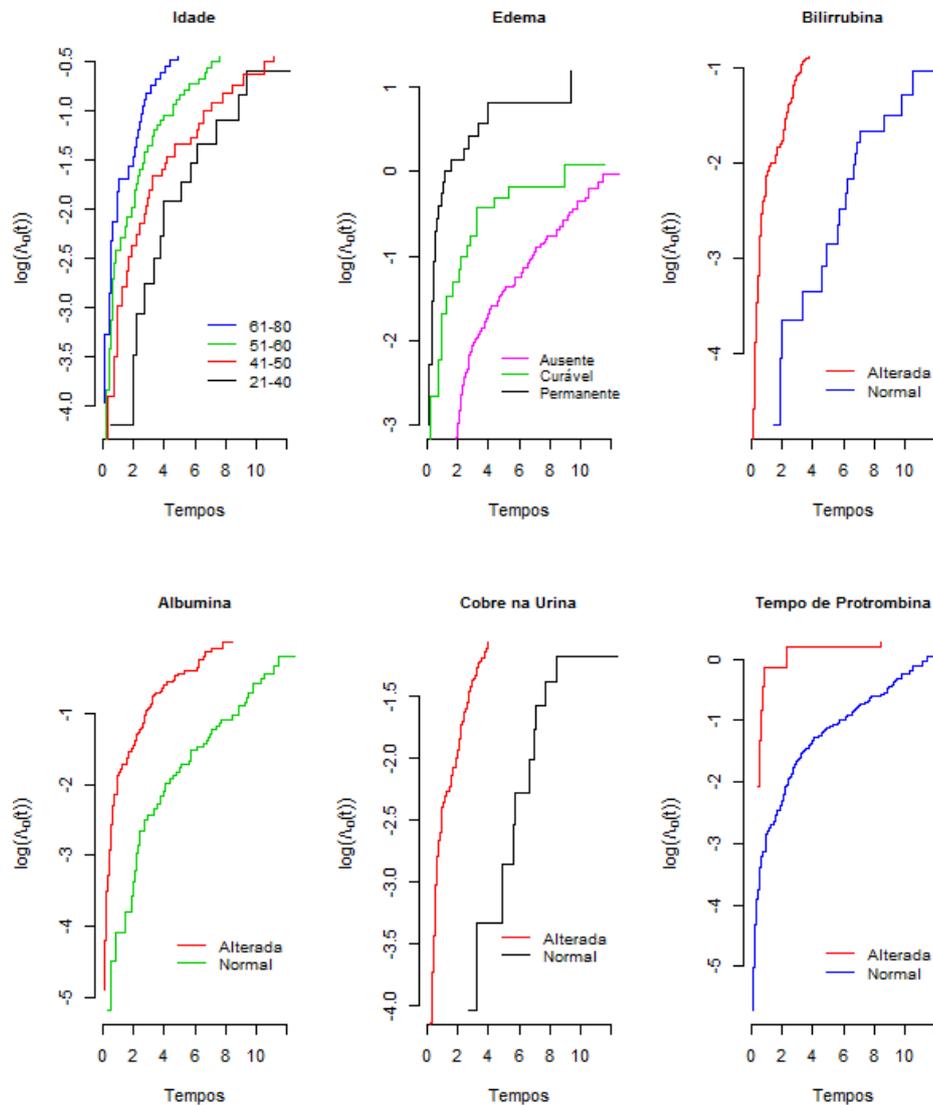
Tabela 4 – Estimativas associadas ao modelo de Cox ajustado aos dados de pacientes com CBP, tratados na *Mayo Clinic*

| Covariável | Coefficiente | Erro - Padrão | Valor p |
|----------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Droga Placebo | 0,0567 | 0,1968 | 0,7734 |
| Idade (anos) | 0,0337 | 0,0088 | 0,0001 |
| Edema Curável | 0,1923 | 0,2861 | 0,5014 |
| Edema Permanente | 0,9220 | 0,3086 | 0,0028 |
| log(Bilirrubina) | 0,7661 | 0,1148 | < 0,0001 |
| Albumina | -0,8709 | 0,2410 | 0,0003 |
| log(Cobre na Urina) | 0,3523 | 0,1361 | 0,0096 |
| Tempo de Protrombina | 0,2606 | 0,0916 | 0,0044 |

Fontes: Os autores (2013).

A fim de avaliar a suposição de taxas de falha proporcionais, assumida válida para o modelo de Cox, foram analisados os gráficos $\log(\hat{\Lambda}_{0j}(t))$ versus os tempos para cada covariável no modelo. A Figura 2 mostra os gráficos mencionados, sendo possível observar a ausência de cruzamentos marcantes para todas as covariáveis que permaneceram no modelo, o que sugere que a suposição de taxas de falha proporcionais não foi violada.

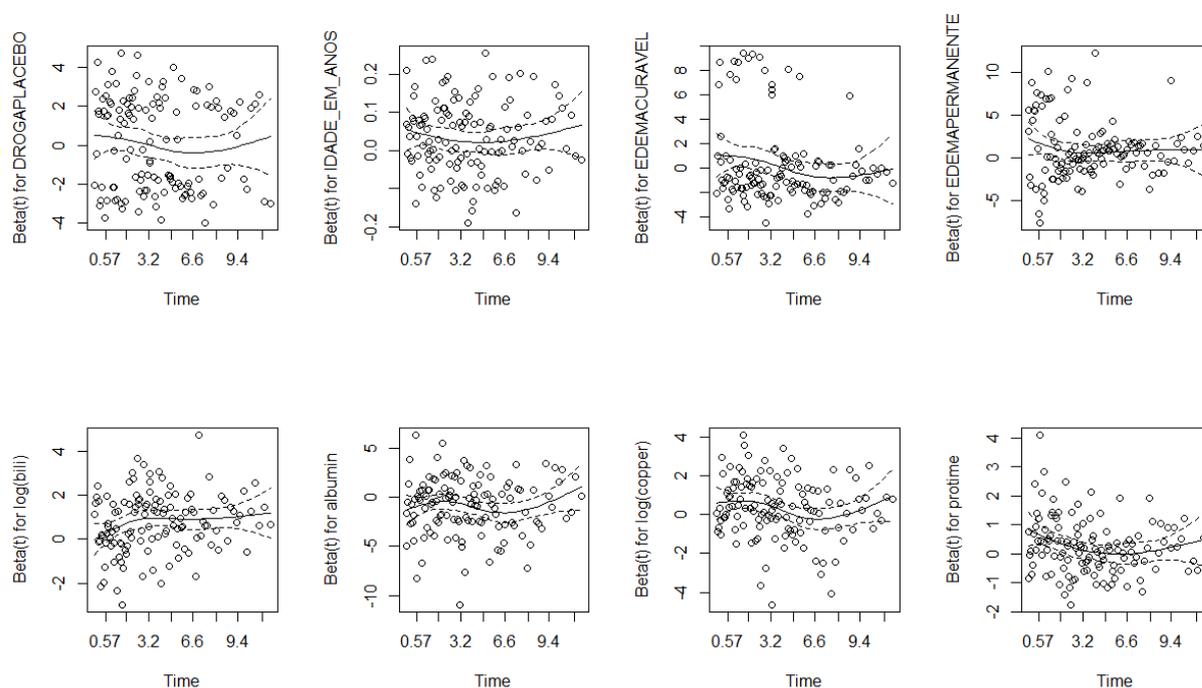
Figura 2 – Gráficos $\log(\hat{\Lambda}_{0j}(t))$ versus os tempos para as covariáveis idade, presença de edema, concentração de bilirrubina, concentração de albumina, concentração de cobre na urina e tempo de protrombina



Fonte: Os autores (2013).

Também foram analisados os gráficos dos resíduos padronizados de Schoenfeld *versus* os tempos, assim como os coeficientes de correlação de Pearson entre estes resíduos e os tempos. Na Figura 3 são apresentados os gráficos mencionados, sendo possível observar a ausência de tendências acentuadas para qualquer uma das covariáveis presentes no modelo ajustado, o que também sugere não haver evidências de violação da suposição de taxas de falha proporcionais.

Figura 3 – Resíduos padronizados de Schoenfeld associados às covariáveis droga, idade, edema, bilirrubina, albumina, cobre na urina e tempo de protrombina



Fonte: Os autores (2013).

Tabela 5 – Coeficientes de correlação $\rho(\rho)$ e testes da proporcionalidade das taxas de falha no modelo de Cox ajustado

| Covariável | $\rho(\rho)$ | χ^2 | p-valor |
|----------------------|--------------|----------|---------|
| Droga Placebo | -0,08445 | 1,040 | 0,3086 |
| Idade (anos) | -0,00785 | 0,007 | 0,932 |
| Edema Curável | -0,19222 | 4,960 | 0,0259 |
| Edema Permanente | -0,06994 | 0,611 | 0,4344 |
| log(Bilirrubina) | 0,15765 | 3,400 | 0,0651 |
| Albumina | 0,00223 | 0,001 | 0,9787 |
| log(Cobre na Urina) | -0,1342 | 2,330 | 0,1267 |
| Tempo de Protrombina | -0,15309 | 2,530 | 0,1119 |
| GLOBAL | - | 12,8 | 0,1173 |

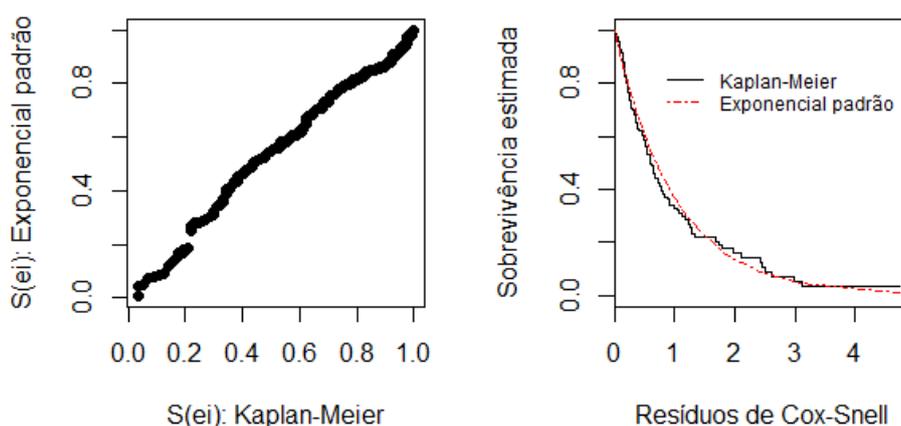
Fonte: Os autores (2013).

Ainda, por meio dos valores apresentados na Tabela 5, confirma-se a não rejeição da proporcionalidade das taxas de falha, uma vez que os valores obtidos para o coeficiente de correlação de Pearson (ρ) estão próximos de zero, bem como

os p-valores associados aos testes apresentados são superiores ao nível de 5% de significância.

Além da suposição de taxas de falha proporcionais, foi também realizada uma avaliação da qualidade de ajuste do modelo de Cox selecionado. Para tal avaliação foram utilizados os resíduos de Cox-Snell, *martingal* e *deviance*, bem como os *dfbetas*. A partir da Figura 4, pode-se observar que o modelo selecionado apresenta um bom ajuste, uma vez que os resíduos de Cox-Snell seguem distribuição exponencial padrão.

Figura 4 – Sobrevivências dos resíduos de Cox-Snell do modelo de Cox ajustado, estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivências estimadas (gráfico da direita)

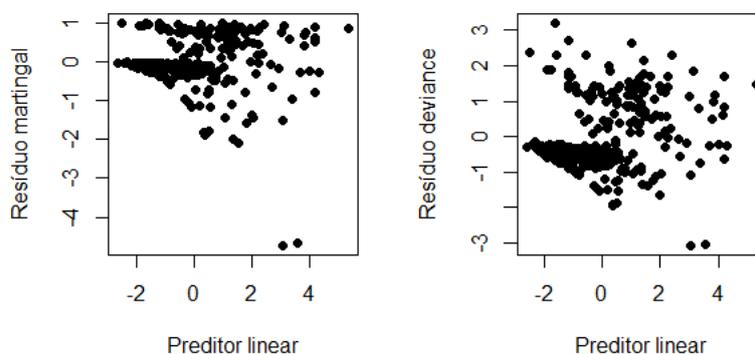


Fonte: Os autores (2013).

Os gráficos dos resíduos *martingal* e *deviance* (Figura 5) não sugerem a existência de pontos que possam ser considerados atípicos (*outliers*), com uma possível exceção dos pontos nos resíduos *martingal* iguais a $-4,73$ e $-4,68$, para os quais os resíduos *deviance* correspondentes são $-3,08$ e $-3,06$. Apesar destes valores não serem tão discrepantes, considerando um intervalo de -3 a 3 , optou-se por ajustar outro modelo com a exclusão destes pontos para avaliação do ajuste e comparação dos modelos.

O impacto dos dois pontos mencionados foi verificado por meio da análise dos gráficos dos resíduos *dfbetas* (Apêndice C), nos quais podem ser destacados os pontos: $-0,007$ para a covariável idade e $-0,073$ para a covariável cobre na urina. Tendo em vista a magnitude desses valores, concluiu-se que o impacto dos pontos não foi significativo para o modelo ajustado.

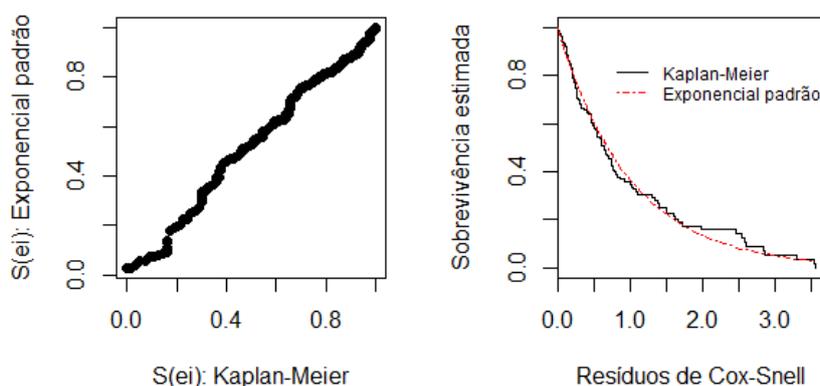
Figura 5 – Resíduos *martingal* e *deviance* versus predictor linear associados ao modelo de Cox ajustado aos dados de pacientes com CBP



Fonte: Os autores (2013).

Por meio da avaliação dos resíduos de Cox-Snell (Figura 6), verificou-se que o modelo sem os pontos atípicos também apresentou um bom ajuste, já que os resíduos mencionados seguem distribuição exponencial padrão.

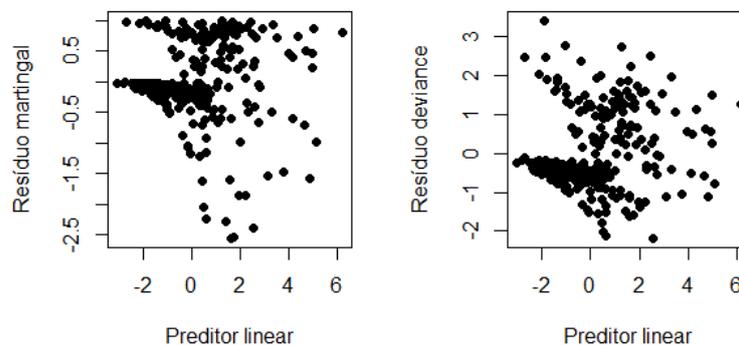
Figura 6 – Sobrevivências dos resíduos de Cox-Snell do modelo de Cox ajustado sem os pontos atípicos, estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão (gráfico à esquerda) e respectivas curvas de sobrevivências estimadas (gráfico da direita)



Fonte: Os autores (2013).

Na Figura 7, observa-se que os resíduos *martingal* e *deviance* do modelo sem os pontos atípicos, não sugerem a existência de outros *outliers*. Os gráficos dos resíduos *dfbetas* para o modelo sem os pontos atípicos são apresentados no Apêndice D.

Figura 7 – Resíduos *martingal* e *deviance* versus predictor linear do modelo de Cox ajustado, sem os pontos atípicos, para os dados de pacientes com CBP



Fonte: Os autores (2013).

Comparando as análises de resíduos realizadas para os dois modelos, observou-se uma variação irrelevante na dispersão dos mesmos, bem como das curvas de sobrevivência estimadas. Desta forma, optou-se por considerar o modelo sem a exclusão de dados como o modelo final ajustado. As estimativas obtidas para este modelo encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 – Estimativas associadas ao modelo de Cox final ajustado aos dados de pacientes com CBP que participaram de ensaio clínico na *Mayo Clinic*

| Covariável | Coefficiente | exp(coef) | I.C (95%) |
|----------------------|--------------|-----------|------------------|
| Droga Placebo | 0,0567 | 1,0583 | (0,7196; 1,5565) |
| Idade (anos) | 0,0337 | 1,0343 | (1,0165; 1,0523) |
| Edema Curável | 0,1923 | 1,2121 | (0,6919; 2,1234) |
| Edema Permanente | 0,9220 | 2,5142 | (1,3733; 4,603) |
| log(Bilirrubina) | 0,7661 | 2,1513 | (1,7177; 2,6943) |
| Albumina | -0,8709 | 0,4186 | (0,261; 0,6713) |
| log(Cobre na Urina) | 0,3523 | 1,4223 | (1,0894; 1,857) |
| Tempo de Protrombina | 0,2606 | 1,2977 | (1,0844; 1,5529) |

Fonte: Os autores (2013).

A partir dos resultados obtidos, é possível concluir com 95% de confiança, que o risco de falha não diferiu entre os pacientes que receberam a droga D-penicilamina e os que receberam o placebo. Já os pacientes com edema permanente apresentaram risco de óbito 2,5 vezes o dos pacientes sem edema, podendo tal risco variar entre 1,37 e 4,6. Para os pacientes com o edema curável, a taxa estimada foi 1,21 vezes a dos pacientes sem edema.

Observa-se ainda, que o risco de óbito ficou aumentado em 2,15 vezes com o aumento de uma unidade de bilirrubina na escala logarítmica, podendo tal risco variar entre 1,72 e 2,69 com 95% de confiança. Para a concentração de cobre na urina, o aumento de uma unidade na escala logarítmica aumentou em 1,4 vezes o risco de óbito. Em contrapartida, com o aumento de uma unidade de concentração de albumina, o risco de falha reduziu em torno de 58%. Além disso, com o aumento de 1 ano na idade, a taxa de óbito aumentou em 3%.

Quanto ao tempo de protrombina, obteve-se com o aumento de um segundo, um aumento na taxa de óbito de aproximadamente 30%.

A fim de obter a taxa global de sobrevivência foram estimadas, a partir do modelo final ajustado, as curvas de sobrevivência para três situações (Tabela 7): a) pior situação, com a média dos valores categorizados como fora do normal; b) melhor situação, com a média dos valores categorizados como normais e; c) valores intermediários, com a média de todos os valores observados para cada covariável contínua. Para as variáveis categóricas, os valores foram considerados conforme o comportamento das curvas de sobrevivências estimadas pelo método de Kaplan-Meier (Figura 1).

Tabela 7 – Valores considerados na estimação das curvas de sobrevivência, a partir do modelo final ajustado, para os dados de pacientes com CBP que participaram de ensaio clínico na *Mayo Clinic*

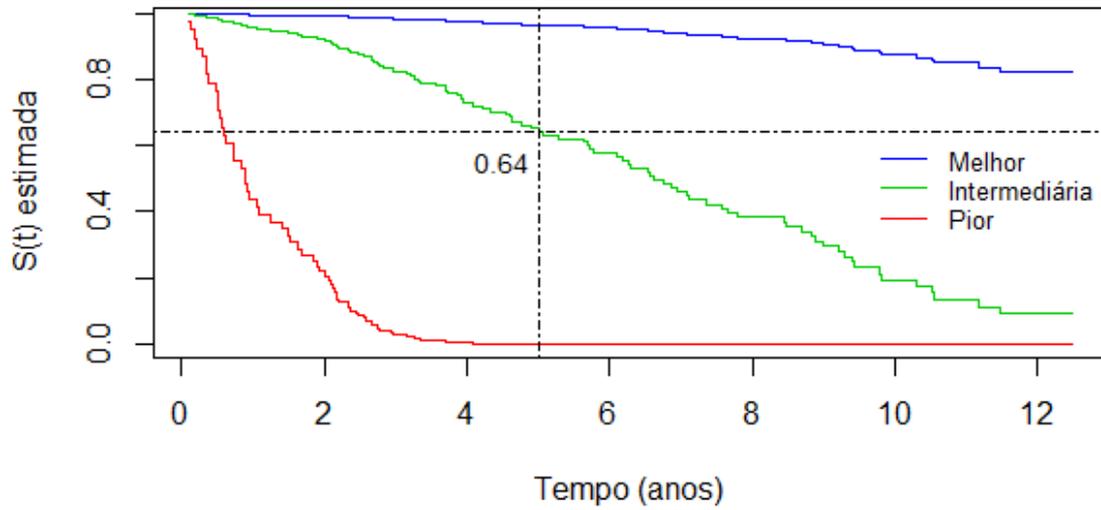
| Covariável | Situações | | |
|----------------------|-----------|-----------|------------------|
| | a) Pior | b) Melhor | c) Intermediária |
| Droga Placebo | 1 | 2 | 1 |
| Idade (anos) | 66 | 35 | 50 |
| Edema Curável | 0 | 0 | 0,5 |
| Edema Permanente | 1 | 0 | 0 |
| log(Bilirrubina) | 1,55 | -0,38 | 1,17 |
| Albumina | 3,15 | 3,80 | 3,52 |
| log(Cobre na Urina) | 4,74 | 3,13 | 4,58 |
| Tempo de Protrombina | 14,11 | 10,63 | 10,72 |
| Soma (1) | 6,9961 | 1,5648 | 4,0742 |

Fonte: Os autores (2013).

(1) Soma dos valores das covariáveis multiplicados com seus respectivos coeficientes.

A partir das curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo, apresentadas na Figura 8, observa-se uma taxa de sobrevida global em 5 anos de 64%.

Figura 8 – Curvas de sobrevivência estimadas pelo modelo final ajustado para os dados de pacientes com CBP



Fonte: Os autores (2013).

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foi analisada a sobrevida de 312 pacientes diagnosticados com Cirrose Biliar Primária (CBP) por meio do modelo de regressão de Cox. Tal modelo apresentou ajuste satisfatório aos dados, indicando associação das seguintes covariáveis com o tempo de sobrevida: idade, presença de edema, concentração de bilirrubina, concentração de albumina, concentração de cobre na urina e tempo de protrombina. A droga D-penicilamina, quando comparada ao placebo, não mostrou evidências de efeito significativo. Foi, contudo, mantida no modelo por caracterizar o delineamento utilizado (ensaio clínico aleatorizado).

De acordo com a análise descritiva apresentada neste trabalho, as maiores frequências de CBP entre os pacientes da *Mayo Clinic* foram observadas em indivíduos de 41 a 60 anos (média de 50 anos) e do sexo feminino (88%). Tal fato vai de encontro com o relatado por Kumagi e Heathcote (2008), de que a doença tem predominância no sexo feminino e os indivíduos são geralmente afetados entre quinta e sétima décadas de vida. Estes achados também foram relatados em estudos realizados em outras localidades. Na China, Dan-Tong *et al.* (2011) encontraram idade média de 54 anos e 85,7% de pacientes mulheres. Em estudo realizado no Chile (VALERA *et al.*, 2006), pacientes diagnosticados com CBP eram 96% mulheres e tinham idade média de 52 anos.

Neste trabalho, a covariável sexo não permaneceu no modelo final, sugerindo que o tempo de sobrevida não difere para pacientes do sexo feminino e masculino. O mesmo foi encontrado em estudo realizado na *King's College School of Medicine and Dentistry* em Londres (LUCHEY *et al.*, 1986), que constatou que a curva de sobrevida dos homens não diferiu significativamente da curva das mulheres (56% dos pacientes do sexo masculino e 49% pacientes do sexo feminino vieram a óbito durante o período de acompanhamento).

No estudo duplo-cego aleatorizado analisado por Dickson *et al.* (1985) com o objetivo de avaliar a terapia com Penicilamina, os autores concluíram que, em comparação com o placebo, o tratamento com Penicilamina não resultou em uma melhoria geral na sobrevivência. Neste trabalho, verificou-se, também, que o efeito da droga D-penicilamina não influenciou significativamente no tempo de sobrevivência dos pacientes analisados.

Em relação às covariáveis que permaneceram no modelo de Cox ajustado, com exceção da concentração de cobre na urina, coincidiram com as do modelo Mayo, descrito no artigo de Dickson *et al.* (1989).

Ao estudar pacientes chineses com CBP, a taxa global de sobrevida em 5 anos encontrada por Dan-Tong *et al.* (2011) foi de 79%. Para os dados analisados neste trabalho, tal taxa foi estimada em 64%.

Observa-se que, embora o modelo seja satisfatório, não significa que poderá ser representativo de qualquer população, justamente por haver divergências entre regiões e nos padrões das informações coletadas.

REFERÊNCIAS

- BRESLOW, N. E. Discussion of Professor Cox's paper. **Journal Royal Statistical Society, Series B**, v. 34, n. 2, p. 216-217, 1972.
- CHARNET, R.; FREIRE, C.; 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. 370p.
- COX, D. R. Regression models and life tables. **Journal Royal Statistical Society, Series B**, v. 34, n. 2, p. 187-220, 1972.
- COX, D. R. Partial Likelihood. **Biometrika**, v. 62, p. 269-276, 1975.
- DAN-TONG, Z. *et al.* Prognostic Factors and Survival Analysis of Antimitochondrial Antibody-Positive Primary Biliary Cirrhosis in Chinese Patients. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 56(9), p. 2750-2757, Sep. 2011. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s10620-011-1661-7>>. Acesso em: 24 nov. 2013.
- DICKSON E. R. *et al.* Trial of penicillamine in advanced primary biliary cirrhosis. **N Engl J Med.**, v. 312(16), p. 1011-1015, Apr. 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3885033>>. Acesso em: 24 nov. 2013.
- DICKSON E. R. *et al.* Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. **Hepatology**, v. 10, n. 1, Jul. 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2737595>>. Acesso em: 24 nov. 2013.
- 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.
- KRZESKI, P. *et al.* Is Serum Bilirubin Concentration the Only Valid Prognostic Marker in Primary Biliary Cirrhosis? **Hepatology**, v. 30, n. 4, Oct. 1999. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.510300415/pdf>>. Acesso em: 24 nov. 2013.
- KUMAGI, T.; HEATHCOTE J. Primary biliary cirrhosis. **Orphanet J Rare Dis.**, v. 3, Jan. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2266722/>>. Acesso em: 24 nov. 2013.

LIU, L. *et al.* Prevalence of primary biliary cirrhosis in adults referring hospital for annual health check-up in Southern China. **BMC Gastroenterology**, v. 10, Sep. 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/100/>>. Acesso em: 24 nov. 2013.

LUCEY, M. R. *et al.* Primary biliary cirrhosis in men. **Gut**, v. 27(11), p. 1373-1376, Nov. 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1434080/>>. Acesso em: 24 nov. 2013.

MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank-order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemotherapy Reports**, v. 50, p. 163-170, 1966.

MAYO CLINIC. Primary Biliary Cirrhosis. Disponível em: <<http://www.mayoclinic.org/primary-biliary-cirrhosis/>>. Acesso em: 9 set. 2013.

MEDICINANET. **Valores Laboratoriais Normais**. American College of Physicians, 2012. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/4509/valoreslaboratoriaisnormais.htm>>. Acesso em: 07 out. 2013.

METCALF, J. V. *et al.* Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in the city of Newcastle upon Tyne, England. **International Journal of Epidemiology**, v. 26(4), p. 830-836, 1997. Disponível em: <<http://ije.oxfordjournals.org/content/26/4/830.abstract>>. Acesso em: 24 nov. 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/>.

SCHOENFELD, D. Partial Residuals for The Proportional Hazards Regression Model. **Biometrika**, v. 69, p. 239-241, 1982.

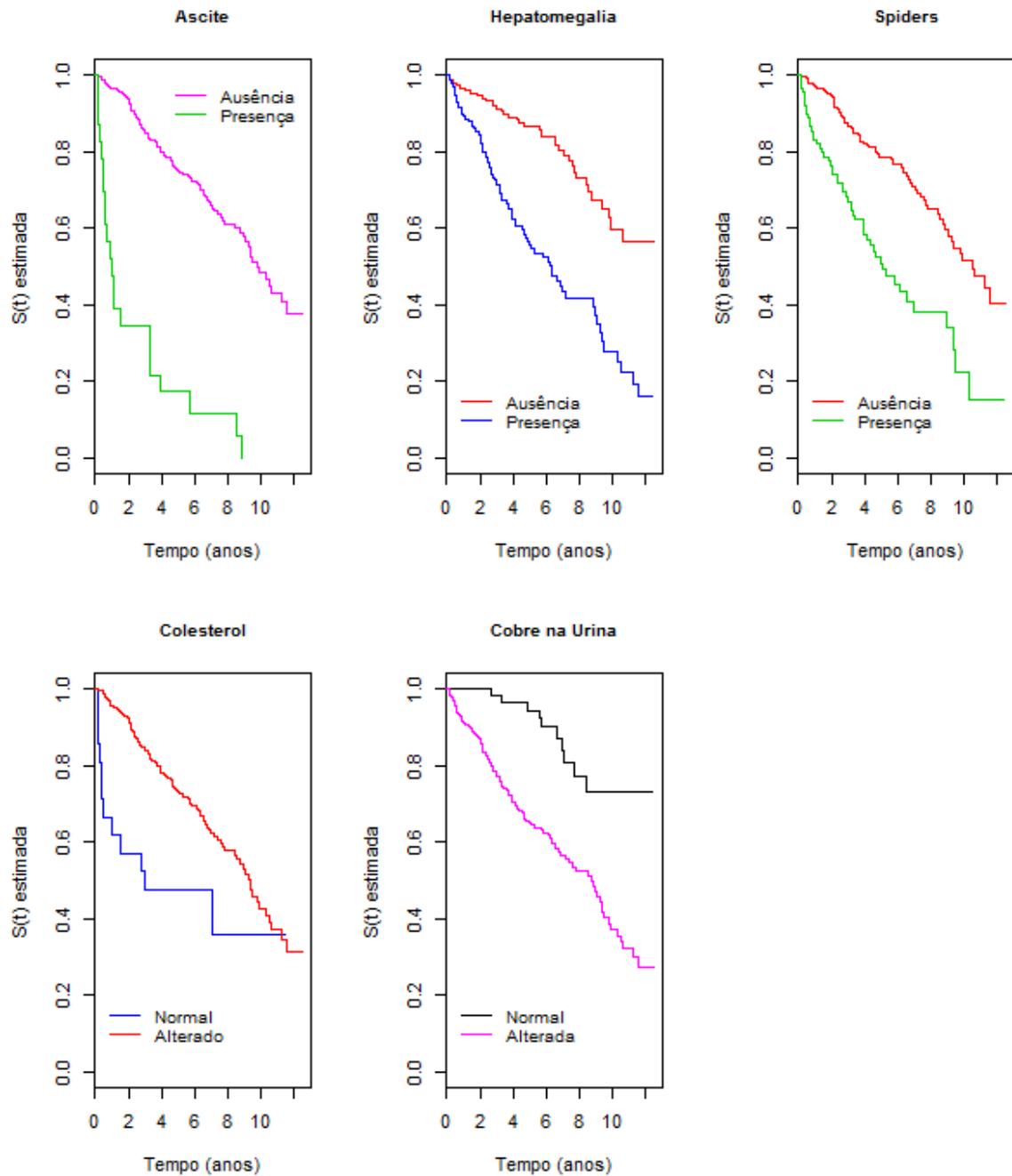
SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Programa de Educação Médica Continuada**. Atha Comunicação e Editora, 2009. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/fasciculos/11.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2013.

STATLIB. Datasets archive. Disponível em: <<http://lib.stat.cmu.edu/datasets/>>. Acesso em: 3 set. 2013.

VALERA M., José Miguel *et al.* Primary biliary cirrhosis: a thirteen years experience. **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 134, n. 4, Apr. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000400010&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 24 nov. 2013.

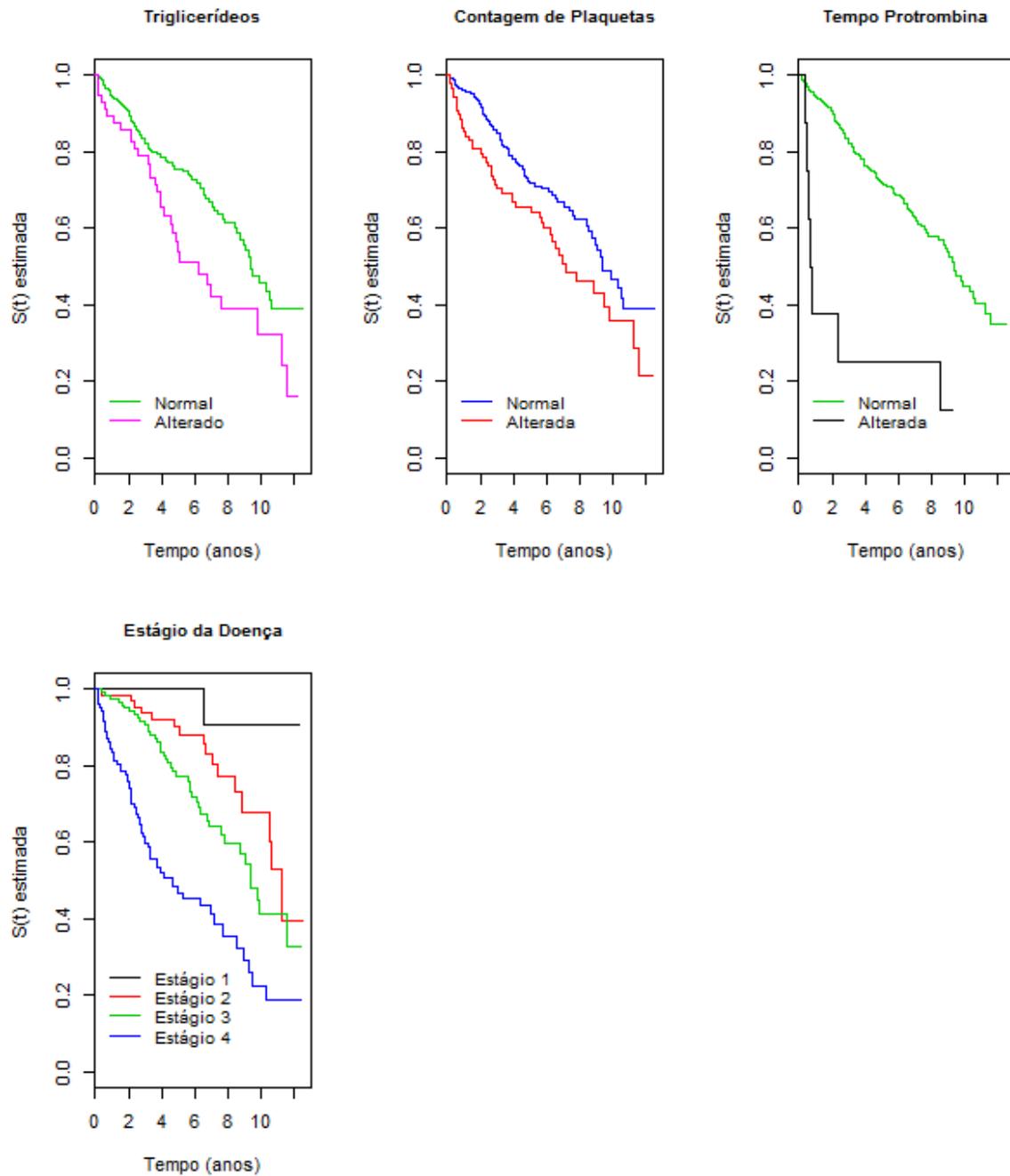
APÊNDICES

APÊNDICE A – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis ascite, hepatomegalia, *spiders*, colesterol e cobre na urina



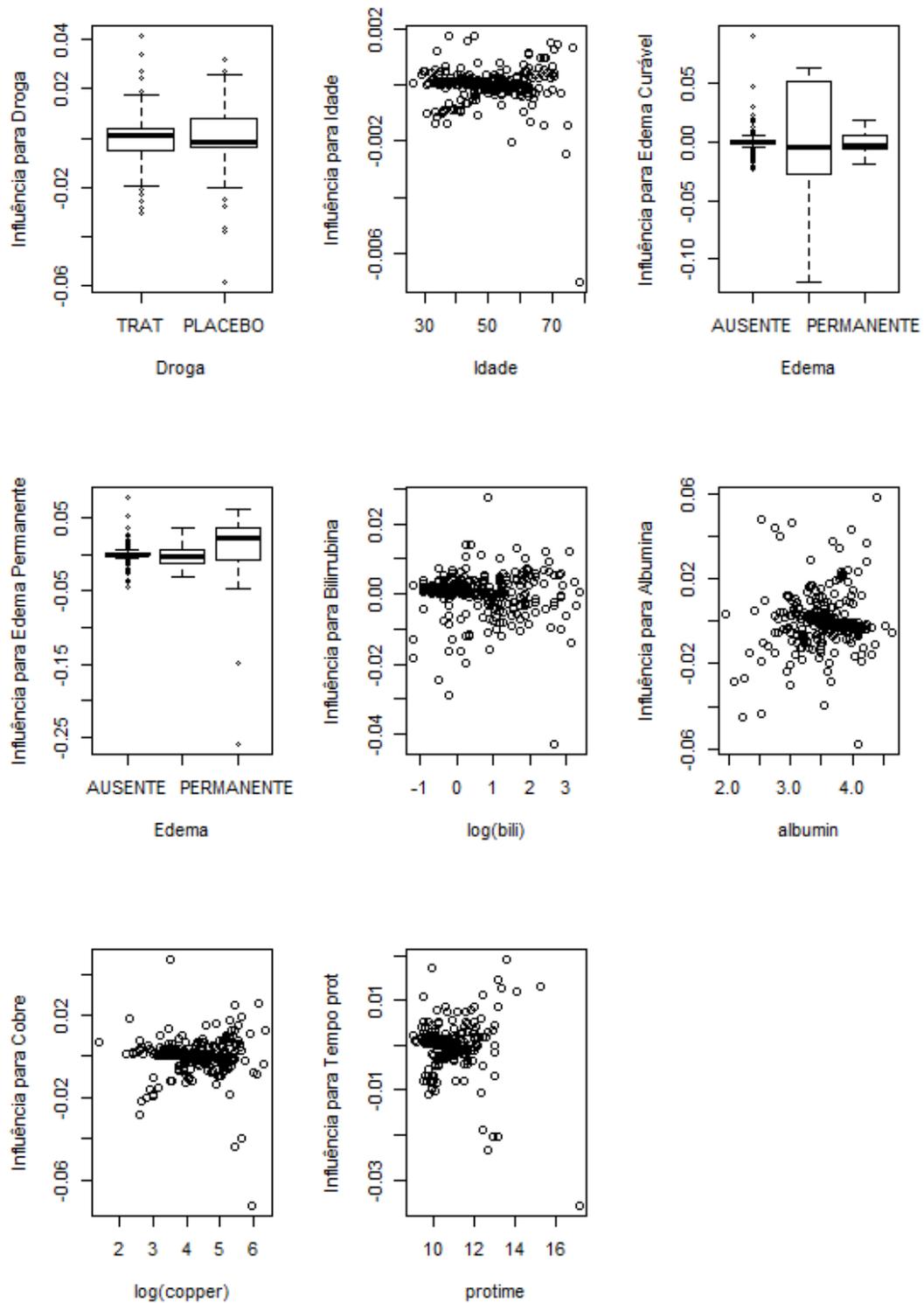
Fonte: Os autores (2013).

APÊNDICE B – Curvas de sobrevivência obtidas pelo método de Kaplan-Meier para as covariáveis concentração de triglicerídeos, contagem de plaquetas, tempo de protrombina e estágio da doença



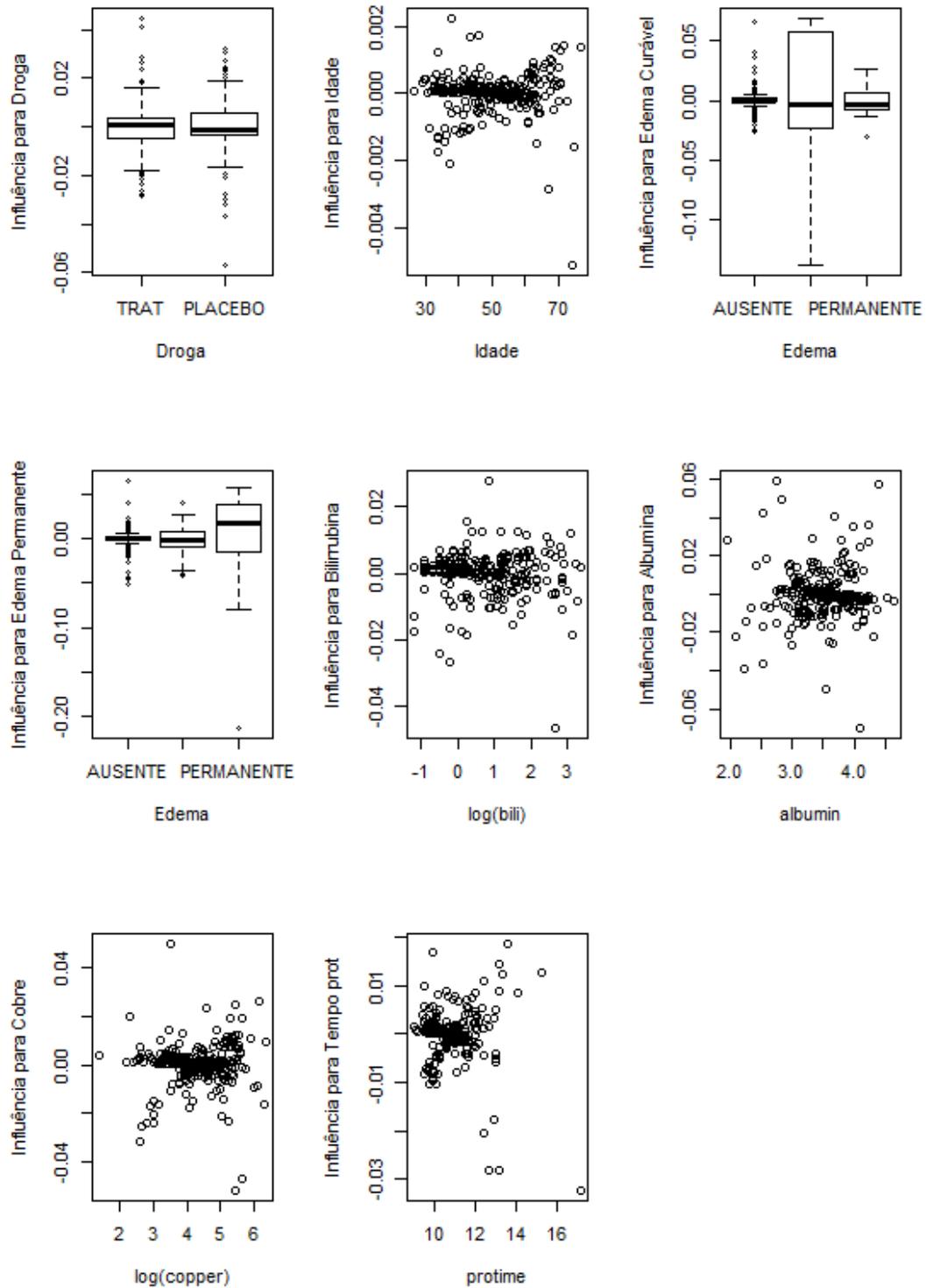
Fonte: Os autores (2013).

APÊNDICE C – Resíduos *dfbetas* associados a cada covariável no modelo de Cox ajustado para os dados de pacientes com CBP



Fonte: Os autores (2013).

APÊNDICE D – Resíduos *dfbetas* associados a cada covariável no modelo de Cox ajustado sem os pontos atípicos, para os dados de pacientes com CBP



Fonte: Os autores (2013).