

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

RENATO EROTHILDES FERREIRA

**Modelos paramétricos de análise de sobrevivência para avaliação da evolução de
pacientes renais crônicos em tratamento conservador**

**Juiz de Fora
2022**

RENATO EROTHILDES FERREIRA

**Modelos paramétricos de análise de sobrevivência para avaliação
da evolução de pacientes renais crônicos em tratamento
conservador**

Tese de doutorado em Saúde para
obtenção do título de Doutor em
Saúde pela Universidade Federal
de Juiz de Fora – Programa de Pós-
Graduação em Saúde - Faculdade
de Medicina

Orientadores: Fernando Antônio Basile Colugnati
Hélady Sanders Pinheiro

Juiz de Fora
2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Erothildes Ferreira, Renato.

Modelos paramétricos de análise de sobrevivência para avaliação da evolução de pacientes renais crônicos em tratamento conservador / Renato Erothildes Ferreira. -- 2022.

105 p.

Orientadora: Fernando Antônio Basile Colugnati

Coorientadora: Hélydy Sanders Pinheiro

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2022.

1. Tese. I. Antônio Basile Colugnati, Fernando , orient. II. Sanders Pinheiro, Hélydy, coorient. III. Título.

RENATO EROTHILDES FERREIRA

**Modelos paramétricos de análise de sobrevivência para avaliação
da evolução de pacientes renais crônicos em tratamento
conservador**

Tese de doutorado em Saúde para obtenção do título de Doutor em Saúde
Universidade Federal de Juiz de Fora, Programa de Pós-graduação em Saúde –
Faculdade de Medicina

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fernando Antônio Basile Colugnati (Orientador)
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Helady Sanders Pinheiro (Co-orientadora)

Prof. Dr. Luís Gustavo Modelli de Andrade
Universidade Estadual Paulista

Prof. Dr. Ronei Marcos de Moraes
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Wander Barros do Carmo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. José Antônio Chahuan Neto
Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 16 de junho de 2022

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Marisa (*in memoriam*) e Juracy
seus sacrifícios para nos dar educação, saúde e família,
formaram a base que permitiu o meu avanço,
mesmo durante os momentos mais difíceis.

Agradeço do fundo do meu coração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e saúde a mim concedidas.

Nestes últimos anos, são muitos os agradecimentos, pois além do conhecimento adquirido, encontrei muitas pessoas que passaram a fazer parte de minha vida.

Agradeço aos meus pais por todo o esforço investido na minha educação, e agradeço a minha família por estarem sempre ao nosso lado em momentos de grande dificuldade.

Serei eternamente grato a meu professor e orientador Fernando Antônio Basile Colugnati pela confiança depositada em mim como aluno e pessoa. Essa conquista só foi possível porque a senhor acreditou em mim. Seu aceite ao meu convite para orientar-me abriu portas para que eu conhecesse pessoas formidáveis e compreendesse um pouquinho do universo da bioestatística, da medicina baseada em evidência e de como fazer pesquisa com qualidade nas áreas da saúde. Ainda tenho muito a aprender com você.

Agradeço a minha coorientadora, Dra. Helady Sanders Pinheiro por sempre estar presente para indicar a direção mais adequada que o meu trabalho deveria tomar, não só a tese, mas em todos os trabalhos que compartilhamos como aluno e professor.

Agradeço a Renata, por sua ajuda nessa tese e ao longo deste percurso acadêmico. Gratidão também a D. Vanda, ao Sr. Wanderley, e a Fernanda, que me acolheram em sua família, a vocês toda minha gratidão.

Também agradeço ao meu amigo e colega de pesquisa Dr. José Antônio Chehuen Neto, por me indicar a esse programa de doutorado. Gratidão também pela partilha dos seus ensinamentos acadêmicos e por todos os outros que propiciaram a me tornar um ser humano melhor.

Agradeço ao Dr. Rogério Baumgratz por ter prontamente me acolhido no Núcleo de Pesquisa em Nefrologia e ter me apresentado ao meu orientador.

Agradeço ao Dr. Marcus Bastos por ter aberto as portas da Fundação IMEPEN para compartilharmos juntos nosso curso de Medicina Baseada em Evidência (MBE), além de todas as grandes dicas de pesquisa e formação humana.

Agradeço a minha colega de trabalho a Dra. Roberta Teixeira, pois compartilhamos inúmeros desafios na pós-graduação, sempre com o espírito colaborativo, e hoje compartilhamos um curso de MBE juntos, que já formou mais de 2000 alunos.

Agradeço ao meu orientador do mestrado, o professor Tufi, que me iniciou nos estudos de estatística, e muito contribuiu em minha formação como pesquisador.

“A estatística por ser definida como um conjunto de métodos utilizados para a tomada de decisões sábias em face à incerteza”

Wilson Allen Wallis

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é associada ao aumento de mortalidade precoce, aumento de doenças cardiovasculares (DCV), hospitalizações e re-hospitalizações, além de complicações de saúde. O paciente é monitorado através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). A TFGe é aceita como a melhor medida global da função renal. Reduções na TFGe em gradientes específicos estão associadas a pior prognóstico com conseqüente progressão acelerada da DRC.

Objetivo: Explorar metodologicamente os modelos de regressão paramétricos em análise de sobrevivência, para riscos proporcionais (PH) e para falha acelerada (AFT), na investigação da progressão acelerada da DRC (fase pré-dialítica), com desfechos substitutos, e também a incorporação de efeitos aleatórios (fragilidade).

Metodologia: Trata-se de um estudo metodológico e crítico de duas técnicas de regressão paramétricas aplicadas em um estudo de caso. Utilizamos uma coorte histórica com dados reais de pacientes com DRC pré-dialíticos. Foram apresentadas interpretações e adequação dos modelos propostos: PH e AFT para as distribuições: Exponencial, Weibull, Gompertz, Lognormal e Loglogístico. Os modelos foram ajustados para o mês até a queda $\geq 5\text{mL/ano}$ da TFGe, perda de 30% da TFGe em até 24 meses, ou mudança de estágio da DRC, como desfechos substitutos.

Resultados: O decaimento $> 5\text{mL/ano}$ da TFGe apresentou uma característica monótona, na qual os eventos vão diminuindo ao longo do tempo. Por outro lado, o decaimento $>30\%$ da TFGe teve uma relação inversa, havendo um aumento do risco ao longo do tempo. A grande maioria das mudanças de estágio ocorreram em até 12 meses (67,8%), com uma tendência a constante no tempo. Na inspeção dos gráficos, observamos que a melhor sobreposição das curvas com o método empíricos de Kaplan-Meier e Smoothed Hazard Estimate se deu na seguinte ordem: A) decaimento $>5\text{mL/ano}$ da TFGe, indica melhor ajuste do modelo Gompertz, para as funções $S(t)$ e $h(t)$. B) decaimento $>30\%$ da TFGe, os melhores ajustes para a função $S(t)$ e $h(t)$ foram as distribuições Gompertz, Weibull e Loglogístico. C) Para a mudança de estágio, o comportamento da curva é bem captado praticamente por todos os modelos. Em relação a fragilidade os modelos Weibull e Loglogístico tiveram melhores ajustes multivariados. Com os valores pontuais de fragilidade ao nível do paciente foi possível identificar três grupos compartilhando os mesmos valores de fragilidade: 110 pacientes (14,4%) com valores de fragilidade entre (1,01 – 1,99), 124 pacientes (16,0%) com fragilidades entre (2,00 – 2,99) e 46 pacientes (5,9%) com valores de fragilidade $>3,0$. Esses pacientes possuem um aumento da variabilidade por causas que não foram devidamente avaliadas a priori.

Conclusão: As propriedades estatísticas mais robustas dos modelos paramétricos (MP) devem ser levadas em consideração, inclusive a plausibilidade das extrapolações que seus resultados podem ser feitos. Dada à flexibilidade dos MP, podemos comparar os resultados das curvas das funções $S(t)$ e $h(t)$ paramétricas com estudos relevantes, e também com a opinião de especialistas clínicos em nefrologia, comparação com padrões clínicos conhecidos de doença e indicar os possíveis caminhos a seguir.

Palavras-Chave: análise de sobrevivência; doença renal crônica; modelo de regressão paramétrica; modelos de falha acelerados; modelos de risco proporcional; progressão acelerada da doença renal crônica; análise multivariada; cuidados de saúde secundários

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is associated with increased early mortality, increased cardiovascular disease (CVD), hospitalization and re-hospitalizations, in addition to health complications. The patient is monitored through the estimated glomerular filtration rate (eGFR). GFR is accepted as the best global measure of kidney function. Reductions in eGFR on specific gradients are associated with a worse prognosis with consequent accelerated progression of CKD.

Objective: To methodologically explore the parametric regression models in survival analysis, for proportional hazards (PH) and for accelerated failure (AFT), in the investigation of the accelerated progression of CKD (pre-dialysis phase), with surrogate outcomes, and also the incorporation random effects (frailty).

Methodology: This is a methodological and critical study of two parametric regression techniques applied in a case study. We used a historical cohort with real data from pre-dialysis patients with CKD. Interpretations and adequacy of the proposed PH and AFT models were presented for the distributions: Exponential, Weibull, Gompertz, Lognormal and Loglogistic. Models were adjusted for month until $\geq 5\text{mL/year}$ drop in eGFR, 30% loss in eGFR within 24 months, or change in CKD stage, as surrogate endpoints.

Results: The $>5\text{mL/year}$ decay of the eGFR presented a monotonous characteristic, in which the events decrease over time. On the other hand, the $>30\%$ decay of eGFR had an inverse relationship, with an increase in risk over time. The vast majority of stage changes occurred within 12 months (67.8%), with a tendency to be constant over time. In the inspection of the graphs, we observed that the best superposition of the curves with the empirical method of Kaplan-Meier and Smoothed Hazard Estimate occurred in the following order: A) decay $>5\text{mL/year}$ of the GFR, indicates a better fit of the Gompertz model, for the functions $S(t)$ and $h(t)$. B) decay $>30\%$ of the eGFR, the best fits for the function $S(t)$ and $h(t)$ were the Gompertz, Weibull and Loglogistic distributions. C) For the change of stage, the behavior of the curve is well captured by practically all models. Regarding frailty, the Weibull and Loglogistic models had better multivariate fits. With the point values of frailty at the patient level, it was possible to identify three groups sharing the same frailty values: 110 patients (14.4%) with frailty values between (1.01 - 1.99), 124 patients (16, 0%) with frailties between (2.00 – 2.99) and 46 patients (5.9%) with frailty values > 3.0 . These patients have an increase in variability due to causes that have not been properly evaluated a priori.

Conclusion: The more robust statistical properties of the parametric models (PM) must be taken into account, including the plausibility of the extrapolations that their results can be made. Given the flexibility of the MP, we can compare the results of the curves of the parametric $S(t)$ and $h(t)$ functions with relevant studies, as well as with the opinion of clinical experts in nephrology, comparing with known patterns of disease and indicating the possible ways to follow.

Keywords: survival analysis; chronic kidney disease; parametric regression model; accelerated failure models; proportional hazard models; progression of chronic kidney disease; multivariate analysis; secondary health care

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Declínio médio da TFG _e em relação à faixa etária em pessoas sem DRC	30
Figura 2 - Associação entre a taxa de declínio da função renal e aumento do risco de hospitalizações (número total de hospitalizações vs declínio da TFG _e) para pacientes DRC em estágios estágio 3A	35
Figura 3 - Associação entre a taxa de declínio da função renal e aumento do risco reinternações (número total de reinternações vs declínio da TFG _e) para pacientes DRC em estágios estágio 3A	35
Figura 4 - Declínios agudos na TFG _e em estudo clínico com Enalapril. Desfechos estudados foram óbitos e desfechos cardiovasculares em pacientes que levaram a hospitalização. A análise foi realizada utilizando a modelo de risco proporcional de Cox. A referência foram os pacientes no grupo Enalapril (que teve 0% de decaimento da TFG _e). O grupo placebo foi ajustado para idade, sexo, raça, IAM prévio, tabagismo, pressão arterial diastólica, potássio, hematócrito, TFG _e na linha de base.....	36
Figura 5 - Tipos mais comuns de censura.....	41
Figura 6 - Curva teórica da função de sobrevivência.....	42
Figura 7 - Tipos de monotonia da função de risco.....	43
Figura 8 - Funções de sobrevivência, $S(t)$, das distribuições ajustadas comparadas ao estimador Kaplan-Meier.....	62
Figura 9 - Funções risco, $h(t)$, das distribuições testadas em comparação a função Harzard geral (Smoothed Hazard Estimate), linha preta em negrito).....	63
Figura 10 - Resíduos generalizados de Cox-Snell versus a função de risco cumulativa estimada correspondente a esses resíduos para cada desfecho estudado. Se o modelo se ajusta bem aos dados, os perigos cumulativos estimados plotados devem estar próximos da linha de referência a 45°, que é formada pelos resíduos generalizados.....	66
Figura 11 - Funções de sobrevivência $S(t)$ e funções de risco $h(t)$ tradicionais (sem fragilidade) (figuras à esquerda) e função com fragilidade Gamma (figuras à direita). Desfecho: Decaimento >5mL/ano da TFG _e	67

Figura 12 - Funções de sobrevivência $S(t)$ e funções de risco $h(t)$ tradicionais (sem fragilidade) (figuras à esquerda) e função com fragilidade Gamma (figuras à direita). Desfecho: Perda de 30% da função renal em relação a linha de base.....	68
Figura 13 - Funções de sobrevivência $S(t)$ e funções de risco $h(t)$ tradicionais (sem fragilidade) (figuras à esquerda) e função com fragilidade Gamma (figuras à direita). Desfecho: Mudança de estágio da DRC...	68
Figura 14 - Prevalências dos pacientes por intervalo pontual de fragilidade Gamma para o modelo paramétrico Loglogístico. Modelos ajustado para: CKDEPI na linha de base, diagnóstico de DM e diagnóstico de HA com alto risco de DAC.....	69
Figura 15 - Estimativas pontuais de fragilidade Gamma para o modelo paramétrico de sobrevivência Weibull (figura superior) e Loglogístico (figura inferior). Estimativas pontuais do modelo ajustado para: CKDEPI na linha de base, diagnóstico de DM e diagnóstico de HA com alto risco de DAC.....	70
Figura 16 - Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo para efeito aleatório, plotamos os resíduos generalizados de Cox-Snell versus a função de risco cumulativa estimada correspondente a esses resíduos.....	78
Figura 17 - Perfil dos pacientes após medida pontual de fragilidade ao nível do paciente para o modelo Loglogístico.....	79

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Equações para taxa de filtração glomerular estimada para adultos com base na concentração sérica de creatinina.....	31
Quadro 2 -	Estadiamento da DRC com base na TFGe.....	31
Quadro 3	Exemplos de desfechos substitutos usados em pesquisas médicas.....	34
Quadro 4	Visão geral das vantagens e desvantagens dos vários desfechos e biomarcadores de nefrologia.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas e clínicas da amostra na linha de base e em relação aos três desfechos de progressão da DRC.....	60
Tabela 2	Ocorrência dos desfechos substitutivos de progressão da DRC ao longo de intervalos de tempo de seguimento	61
Tabela 3	Modelo multivariado ajustado para o CKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular para os três desfechos estudados.....	65
Tabela 4	Interpretação clínica dos parâmetros dos modelos RP e AFT para os desfechos substitutivos de progressão da DRC.....	65
Tabela 5	Modelo multivariado ajustado para o CEKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular e em função do desfecho 1 (decaimento > 5mL/ano da TFG _e , falha=1).....	73
Erro! Indicador não definido.	Modelo multivariado ajustado para o CEKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular e em função do desfecho 2 (perda de 30%/ano da TFG _e , falha=1).....	74
Erro! Indicador não definido.7	Modelo multivariado ajustado para o CEKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular e em função do desfecho 2 (mudança de estágio da DRC).....	75
Erro! Indicador não definido.8	Resumos dos principais resultados dos modelos paramétricos para termo de fragilidade (heterogeneidade não observada). Primeiro desfecho (decaimento ≥5mL/ano da TFG _e), exemplo para a covariável (diagnóstico de diabetes).....	76
Erro! Indicador não definido.9	Resumos dos principais resultados dos modelos paramétricos para termo de fragilidade (heterogeneidade não observada). Segundo desfecho (perda de 30% da função renal em relação a linha de base), exemplo para a covariável (diagnóstico de diabetes).....	77
Erro! Indicador não definido.10	Resumos dos principais resultados dos modelos paramétricos para termo de fragilidade (heterogeneidade não observada). Segundo desfecho (perda de 30% da função renal em relação a linha de base), exemplo para a covariável (diagnóstico de diabetes).....	77

LISTA DE ABREVIATURA

DRC	Doença Renal Crônica
DM	Diabetes Mellitus
Há	Hipertensão Arterial
TRS	Terapia de substituição renal
DRET	Doença Renal em Estágio Terminal
Tx	Transplante
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
AS	Análise de Sobrevida
PH	Proportional Hazard
AFT	Accelerated Failure Time
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
HR	Hazard Ratio
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
DNTs	Doenças Não Transmissíveis
GBD	Global Burden of Disease
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
LRA	Lesão Renal Aguda
GN	Glomérulo Nefrites
US\$	United States Dollar (Dolares americanas)
HD	Hemodiálise
PD	Diálise Peritoneal

USD	United States Dollar (usado nos Estados Unidos)
USA	United States of America
EUR	Euro
R\$	Reais – Moeda Brasileira
K/DOQI	Kidney disease outcomes quality initiative
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
Cre	Creatinina Sérica
TGF	Taxa Glomerular de Filtração
(T)	Tempo (contínuo) em análise de sobrevivência
(t)	Tempo observado no paciente
f(t)	Função de densidade
i	Notação Matemática para Indivíduo
t_0	Tempo Inicial de Observação
t_{-i}	Unidade de Tempo Observada para o Indivíduo
$F(t)$	Função de Distribuição Acumulada
$h(t)$	Função de risco – Taxa de Risco
$S(t)$	Função de sobrevivência
KM	Kaplan Meier
N	Número de Observações ou Indivíduos
RR	Risco relativo
TR	Time ratios
β 's	Parâmetros beta

λ	Lambda
γ	Gamma
θ	Theta
α	Alpha
R	Integral de Riemann
ϵ	Episílon
σ	Sigma

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	19
2 JUSTIFICATIVA.....	22
3 HIPÓTESE.....	23
4 OBJETIVO GERAL DO ESTUDO.....	23
4.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS DO ESTUDO.....	23
5 APRESENTAÇÃO E ESTRUTURA DA TESE.....	24
6 REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	25
6.1 Prevalência e diagnóstico da DRC.....	25
6.2 Diagnóstico da DRC.....	29
6.3 Desfechos substitutos na investigação da progressão da DRC.....	32
7 Análise de sobrevivência.....	40
7.1 O tempo em análise de sobrevivência.....	40
7.2 Censura.....	41
7.3 Função de Densidade.....	42
7.4 Função de distribuição acumulada.....	43
7.5 Função de sobrevivência.....	42
7.6 Função de Risco.....	43
7.7 Abordagem para análise de sobrevivência.....	45
7.7.1 Estimador produto limite de Kaplan Meier.....	45
7.7.2 Modelo de Cox – estimação semi-paramétrica.....	47
7.7.3 Parametrização de modelos: Riscos Proporcionais (PH) ou Tempo de Falha Acelerado (AFT).....	48
7.8 Distribuições de probabilidade mais comuns para modelos de sobrevivência.....	49
7.8.1 Modelo Exponencial.....	49
7.8.2 Modelo Weibull.....	49
7.8.3 Modelo Loglogístico.....	50
7.8.4 Modelo Lognormal.....	50
7.8.5 Modelo Gompertz.....	51
7.8.6 Modelos de Fragilidade.....	51

7.9	Qualidade de Ajuste dos modelos.....	52
8	Material e Métodos.....	54
8.1	Tipo de estudo.....	54
8.2	Origem do banco de dados.....	54
8.3	Variáveis demográficas e clínicas.....	55
8.4	Desfechos substitutos.....	55
8.5	Passos da modelagem estatística aplicado ao estudo de caso.....	56
9	RESULTADOS.....	59
9.1	Característica da amostra e desfechos substitutos.....	59
9.2	Resultados dos modelos paramétricos.....	61
9.3	Resultados dos modelos de fragilidade.....	67
10	DISCUSSÃO.....	78
11	CONCLUSÃO.....	85
12	REFERÊNCIAS.....	86
13	ANEXO 1: Protocolo de aprovação CEP.....	98
14	ANEXO 2: Sintaxes utilizadas nesta Tese.....	99
15	ANEXO 3: Trabalhos publicados junto ao núcleo de nefrologia.....	103

1 INTRODUÇÃO

Problemas causados pela Doença Renal Crônica (DRC) estão crescendo globalmente e representam um desafio com dimensão epidêmica para os sistemas de saúde públicos e privados (BIKBOV et al., 2020; LUYCKX et al., 2018).

O *Global Burden of Disease* (GBD) estimou prevalência mundial da DRC em 9,1%, com cerca de 697,5 milhões de pessoas vivendo com a doença, além disso, a incidência de óbitos associados à DRC aumentou em 41,5% entre os anos de 1990 a 2017 (TALBOT et al., 2021; THURLOW et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

Pacientes com DRC podem progredir para Doença Renal em Estágio Terminal (DRET), uma condição na qual não podem sobreviver a menos que recebam alguma modalidade de Terapia Renal de Substituição (TRS), como hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) ou transplante (Tx).

As TRSs podem representar um fardo financeiro para o sistema de saúde. A título de exemplo, um paciente em hemodiálise custa até 55 vezes mais que pacientes nos estágios pré-dialíticos da DRC. Somente nos EUA, a incidência de TRS aumentou entre 29% e 68% desde o ano de 2006 (THURLOW et al., 2021).

No Brasil a prevalência de DRC é marcada por grande heterogeneidade, sendo apontada entre 5,5 a 11,0%. (SARMENTO et al., 2018; MARINHO et al., 2017). Na cidade de São Paulo a incidência de pacientes que evoluíram para TRS aumentou 24% entre 2008 a 2018 (MENDES; TAKAHASHI; PORTAS, 2019).

A etiologia da DRC é resumida como qualquer condição que desencadeie uma “Insuficiência Renal Aguda” (IRA) ou uma lesão de menor intensidade, mas gerando uma perda lenta, progressiva e irreversível ou “Crônica”. Os principais fatores de risco são: diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HA), idade (>30 anos), entre outros (FEEHALLY et al., 2019; HIMMELFARB; SAYEGH, 2010).

Na atualidade, o desafio é entender quais pacientes têm um risco aumentado de progressão mais rápida da doença. Por exemplo, estudar algum gradiente de perda de função renal pode indicar se o tratamento disponível está sendo eficaz em retardar a progressão da DRC, e desta forma prevenir complicações, como o desenvolvimento de doença cardiovascular, óbito precoce, ou evolução para DRET (ALVAND et al., 2021).

A medida global mais utilizada para monitorar a perda da função renal é o declínio na Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) e/ou flutuações na

inclinação das curvas de TFGe, mensurados através de marcadores de filtração endógenos, como a dosagem da creatinina sérica. Essa estratégia é amplamente aceita pelos nefrologistas e traz respostas mais rápidas sobre os benefícios clínicos reais do tratamento para o paciente (INKER; CHAUDHARI, 2020; MCMAHON; ROSNER, 2020; INKER et al., 2019; GREENE et al., 2019; LEE et al., 2018).

Estudos de progressão da DRC avaliam variações nos declínios da TFGe em função da utilização dos desfechos substitutos, especialmente em ensaios clínicos randomizados (ECRs), para testar novas drogas para o tratamento da DRC e em estudos de progressão da DRC (INKER; CHAUDHARI, 2020; YANG et al., 2020; SCHIEVINK et al., 2015; INKER et al., 2014; K/DIGO, 2012).

Entre os desfechos substitutos mais reportados na literatura para investigação da progressão da DRC, podemos citar: o decaimento anual ≥ 5 mL/min/1,73 m² ano na TFGe (KDIGO, 2012); uma perda de 30% da TFGe em relação a linha da base em até 24 meses (HARTUNG, 2016; INKER et al., 2014; LEVEY; STEVENS, 2010), ou a mudança de estágio da DRC (YANG et al., 2020).

Mesmo pequenas perdas de função renal, como uma redução de 5% na TFGe, estão associadas a um aumento do risco de óbito cardiovascular no ordem de 6% (OR 1,06; IC 0,99 – 1,13), já uma redução de 10% da TFGe quase dobra esse risco, aumento de 11% (OR 1,11; IC 0,99 – 1,24). Reduções na TFGe são correlacionadas ao aumento de hospitalização, re-hospitalizações, necessidade de terapia intensiva, evolução para TRS, surgimento de problemas cardiovasculares, perda de qualidade de vida e aumento do risco de mortalidade precoce (MCCALLUM et al., 2019).

A DRC é uma doença progressiva, irreversível, e de evolução lenta, utilizar desfechos clínicos finais ou “duros” como o início da TRS ou o óbito parece não ser mais o objetivo principal da nefrologia. Isto porque o início da TRS ocorre após longo curso da doença, e para as pesquisa de progressão da DRC isso é pouco produtivo ou até mesmo impraticável, pois em muitos casos, uma parcela dos pacientes irá evoluir para o óbito antes que o desfecho seja observado (INKER; CHAUDHARI, 2020; ALONSO et al., 2017; STEVENS et al., 2006; BURZYKOWSKI et al., 2005).

Atualmente, os nefrologistas buscam detectar gradientes de variações na TFGe, mesmo que sejam pequenas variações. Tal informação permite intervenções pontuais nos estágios iniciais da doença, as quais serão mais propensas a terem resultados clínicos favoráveis para o paciente, principalmente em atrasar o início da TRS (MEGURO et al., 2021; YANG et al., 2020; KANDA et al., 2018).

No que tange estudos de progressão da DRC em função do decaimento da TFG_e, a técnica estatística indicada é a Análise de Sobrevida (AS). Isso porque a variável de resultado ou dependente em AS é o próprio tempo até a ocorrência do evento de interesse, neste caso, a perda da função renal por unidade de tempo (WINDT et al., 2018; WALLS; SCHAFER, 2006).

Nos estudos com dados de sobrevivência, o pesquisador poderá investigar as medições clínicas que serão realizadas num ponto inicial pré-determinado do estudo (linha de base), e os pacientes serão acompanhados por um período de tempo subsequente até a ocorrência de um evento de interesse ou o final do estudo (também pré-determinado) (STREJA et al., 2017; CROWTHER et al., 2012).

Nesse sentido, a AS permite ao pesquisador responder as questões relacionadas a fenômenos que mudam e/ou flutuam com o tempo. Tais fenômenos geram desafios únicos para o estudo, tais como: A) dependências criadas por medidas repetidas, B) dados ausentes, C) não ocorrência do evento de interesse (censura), D) heterogeneidades individuais, entre outras estruturas complexas dos dados de sobrevivência (STREJA et al., 2017; CROWTHER et al., 2012).

Os objetivos da AS servem basicamente a três propósitos: 1) estimar a probabilidade do risco de falhar em um dado tempo; 2) comparar funções de risco entre grupos; 3) avaliar a relação entre variáveis preditoras e o tempo de sobrevida (CHAI-ADISAKSOPHA et al., 2016; BATSON et al., 2016).

Deve-se supor que a incidência dos desfechos substitutos não é constante ao longo do tratamento, logo devemos pensar em alternativas ao uso dos Modelos de Riscos Proporcionais, como por exemplo, o modelo de Cox. Alternativas mais flexíveis, como os modelos paramétricos em AS fornecem medidas mais robustas, pois exigem que o pesquisador defina com antecedência a forma da função de risco na linha de base.

Isto posto, esta tese se propõe a explorar aspectos da modelagem estatística da progressão da DRC, em pacientes pré-dialíticos em termos de AS, com a utilização de desfechos substitutos usuais na clínica nefrológica, com modelos de regressão paramétricos para riscos proporcionais (PH) e tempo de falha acelerado (AFT). Também iremos interpretar os parâmetros PH e AFT para modelos de fragilidade (heterogeneidade individual), e desta forma, fornecer ao nefrologista melhores parâmetros para tomada de decisões clínicas.

2 JUSTIFICATIVA

Existe uma lacuna nas pesquisas de progressão da DRC que ainda gera muito debate entre os nefrologistas, tais como: I) identificar quais pacientes perderão função renal mais rápido, II) qual gradiente de perda da função renal deve ser alvo das pesquisas em nefrologia e III) qual o tempo até a ocorrência de uma perda de função renal que seja indicadora do início da progressão mais acelerada da DRC.

Isso ocorre pelo fato de apenas 1% a 2% dos pacientes com DRC progredirem para DRET, e conseqüentemente necessitarem de TRS. Por outro lado, ainda temos pouca compreensão sobre a evolução dos outros 98%, em especial nos estágios iniciais da doença (1 a 3). Esta lacuna ocorre em função da maioria das pesquisas se concentrar nas fases finais da doença, ou seja, estágios 4 e 5, e em sua fase dialítica (TRS), com grande ênfase nos pacientes em HD. Compreender a evolução dos pacientes nos estágios iniciais, sobretudo nos estágios 3a e 3b – que compõe a maior fração e carregam o maior potencial para que intervenções clínicas precoces afetem positivamente o percurso da doença – é um meta atual dos nefrologistas, pois mesmo em pequenos percentuais, a perda da função renal associa-se ao excesso de eventos cardiovasculares, mortalidade e hospitalizações.

Diversos gradientes de redução na TFGe são propostos como desfechos substitutos de interesse (ou desfecho clínico) para estudos de progressão da DRC, o valor absoluto ou relativo dessa redução, e o tempo até ocorrência dessa redução ainda não estão bem caracterizados na literatura. Por exemplo, existem indícios que uma redução $\geq 5\text{mL/ano}$ na TFGe em até 12 meses dobra o risco de mortalidade cardiovascular e de hospitalizações em comparação com a população sem DRC.

A DRC tem uma evolução lenta, geralmente ao longo de muitos anos, e com período de latência em que a doença é clinicamente silenciosa, além disso, há uma grande variabilidade não observada diretamente ao nível dos pacientes, dessa forma, os modelos paramétricos em AS fornecem uma perspectiva única, pois o interesse do pesquisador em nefrologia é uma combinação de: a) se o paciente perdeu a função renal e b) quando ocorreu essa perda na linha temporal.

Portanto, a intensão dessa tese é aperfeiçoar o conhecimento acerca dessas questões, de maneira a ajudar pesquisadores na área da nefrologia e nefrologistas clínicos a formular estratégias mais promissoras para avaliar a progressão acelerada da DRC.

3 HIPÓTESE

Os desfechos substitutos avaliados com base na TFGe, em especial no nível do paciente, fornecem um padrão confiável e diretamente observável para indicar perfis de pacientes com maior probabilidade de risco aumentado para progressão da DRC. Através do entendimento das potencialidades dos modelos de regressão paramétricos aplicados à análise destes eventos substitutos, espera-se que os resultados apontem uma alternativa para geração de conhecimento clínico em nefrologia.

4 OBJETIVO GERAL DO ESTUDO

Explorar metodologicamente as capacidades dos modelos de regressão paramétricos de sobrevivência na investigação da progressão da DRC em sua fase pré-dialítica, com desfechos substitutos usuais, e também com incorporação dos termos de fragilidade (efeitos aleatórios/heterogeneidade não observada), além dos modelos tradicionais de covariáveis ajustadas ao tempo.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Modelar a progressão da DRC para diferentes desfechos substitutos:
 1. Uma estimativa de decaimento anual ≥ 5 mL/min/1,73 m²/ano na TFGe,
 2. Uma perda de 30% da TFGe em relação a linha da base (24 ou 48 meses),
 3. Mudança de estágio da DRC.
- Modelar a progressão da DRC considerando a variabilidade aleatória individual com o uso de modelos de fragilidade;
- Interpretar os parâmetros estimados para riscos proporcionais (PH) e para falha acelerada (AFT), em função do contexto de análise, na avaliação da progressão da DRC;
- Levar ao público não estatístico a viabilidade de utilização de modelos de regressão mais adequados ao contexto de análises mais flexíveis.

5 ESTRUTURA DA TESE

A revisão bibliográfica da tese foi subdividida em cinco sessões com o objetivo de contextualizar o cenário de nossa pesquisa e traçar um horizonte em relação à progressão da DRC. Desta forma, na sessão (6.1) traçamos um panorama mundial acerca da incidência aumentada de DRC nas últimas décadas, com grande impacto em países de baixa e média renda, além disso, estamos presenciando um aumento expressivo de pacientes evoluindo para DRET e necessitando cada vez mais de centros especializados em TRS, e até o momento, sem perspectiva de melhora, o que gera um aumento de custo substancial para os serviços de saúde.

Isso parece contraditório, pois como vemos na sessão (6.2), um simples exame de sangue, que é facilmente adotado como rotina de rastreio, é uma maneira simples e barata de medir a função renal de pacientes com suspeita de DRC. Pois, além de oferecer um diagnóstico clinicamente preciso para tomada de decisões acerca do tratamento, também é um exame de baixo custo para os sistemas de saúde, mas, por tratar-se de uma doença de evolução lenta e silenciosa nos estágios iniciais, muitos pacientes não sabem que já apresentam perda de função renal.

É de conhecimento dos nefrologistas, que os pacientes com DRC, acabam desenvolvendo diversas complicações, entre elas, doença cardiovascular, risco de hospitalizações, re-hospitalizações, óbito precoce, e na fase final da doença, necessidade de TRS. Portanto, na sessão (6.3) abordamos as formas de rastreio da doença, que ao contrário de outras doenças crônicas com estratégias de rastreamento bem definidas e implementadas, em relação a DRC, ainda há divergência sobre qual parâmetro de redução da função renal os sistemas de saúde devem priorizar para identificação e intervenção precoces no paciente com DRC.

A utilização desses parâmetros ou desfechos substitutos tem sido uma área de pesquisa muito ativa nas últimas décadas. Atualmente nas pesquisas de progressão da DRC existe um forte impulso para avaliar o potencial dos desfechos substitutos para acompanhamento da progressão da doença, especialmente ao nível do paciente, são propostas perdas limiaries de -1 a -5 mL/ano da TFG_e como preditores de progressão mais rápidas, mas a literatura ainda diverge sobre o tempo para observância desses parâmetros, se 3, 6 ou 12 meses por exemplo.

Nesse sentido, o capítulo (7) da tese – que aborda as técnicas de AS – oferecem uma alternativa viável para pesquisas de progressão da DRC, especificamente a abordagem com modelos paramétricos em AS.

Nas sessões anexas forneceremos toda a codificação (sintaxes) utilizadas nesta tese para geração de gráficos e análises matemáticas. Tais sintaxes já estão devidamente implementadas nos *softwares*: STATA (versão 15) e o R Studio, em que serão disponibilizadas nos artigos como material suplementar.

6 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

6.1 Prevalência da DRC

O relatório do GBD de 2017 é o documento mais recente sobre incidência da DRC, incidência de mortalidade, incidência de DRET e perspectivas futuras da doença.

As principais fontes de dados utilizadas foram: revisões publicadas em mais 190 países, sistemas de registro vital, registros de doentes renais em estágio terminal e pesquisas domiciliares de centros nacionais e internacionais para controle da DRC.

Dessa forma o GBD faz uma ponderação e ao mesmo tempo uma crítica aos dados referentes a prevalência mundial da DRC. De acordo com o *The Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) os dados sobre a carga da DRC são hegemonicamente oriundos de países de alta renda, principalmente em termos de prevalência, qualidade de vida, hospitalizações, mortalidade, complicações cardiovasculares, centros especializados em TRS, transplantes renais e custos diretos e indiretos (CHEN et al., 2021; BIKBOV, 2020; CARNEY, 2020).

A dissonância em relação a países de média e baixa renda deve-se ao de que nos países de alta renda os resultados em larga escala dos *surveys* nacionais de rastreamento de DRC estão disponíveis, com muitos dados, bem mensurados, disponíveis para pesquisadores, e que não se concentram apenas em relatar as estimativas de complicações e progressão da DRC, mas os institutos de pesquisa também tentam compreender os dados da progressão em função de faixas etárias, geografia, ocupação, renda, etnia, custos, entre outros. No entanto, essa não é a realidade em países de e baixa e média renda, os quais não possuem dados

epidemiológicos precisos sobre a prevalência e incidência da DRC (CHEN et al., 2021; BIKBOV, 2020; PURCELL et al., 2020).

Um bom exemplo é o Brasil, com prevalência da doença renal citada com grandes variações. A revisão sistemática conduzida por Marinho e Colaboradores (2017) estimou várias faixas de prevalência nacional de DRC:

- Por inquerito auto-referido (4,57%),
- Com critérios clínicos-laboratoriais (6,26% - 7,26%),
- Em campanhas de saúde conduzidas entre 2002 a 2010 (8,94%).

Em divergência, o estudo de Sarmiento e colaboradores (2018) estima que a prevalência de DRC é elevada, variando entre 11 a 22 milhões de habitantes adultos com algum grau de perda de função renal. Esse dado foi considerado para uma população de 211 milhões de habitantes admitida no censo do IBGE de 2010, e esse mesmo censo apontava que cerca de 71,1% da população tinha mais 20 anos. De acordo com as estimativas, o Brasil teria entre 7,3% a 14,6% da população adulta com algum grau de perda da função renal. Essas estimativas estariam em acordo com estimativas mundiais estimadas pelo GBD em 2017 e em outras revisões recentes (SARMENTO, et al., 2018. p-2).

De maneira geral, a prevalência mundial da DRC é reportada em 9,1% (IC: 8,5% a 9,8%), com cerca de 697,5 milhões (IC: 649,2 – 752,0) de pessoas diagnosticadas com a doença em todos os estágios (TALBOT et al., 2021; THURLOW et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

Entretanto, as estimativas podem divergir entre países, como por exemplo: EUA tem 15% a 20% da população adulta com DRC (CDC, 2021), na Inglaterra a prevalência estimada de DRC em pessoas com idade ≥ 35 anos também é de 15% (HIRST et al., 2020), na China a prevalência de DRC é apontada em 4,95% (YANG et al., 2019), no Japão: 18,7%, e na África varia entre 10,1% a 13,2% (NOROUZI et al., 2016).

Vivemos concomitantemente uma epidemia de DRET, com conseqüente aumento da incidência de pacientes que irão precisar de TRS, nas modalidades: HD, DP e/ou Tx renal. Em 2017 cerca de 2,5 milhões de pessoas foram diagnosticadas em estágio terminal (DRET). É previsto uma incidência de mais 5,4 milhões de pessoas com diagnóstico de DRET até 2030 (TALBOT et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

A DRET é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Os dados são bastante preocupantes, em 2010 a prevalência estimada de pacientes que migraram para TRS foi de 2,6 milhões de pessoas/ano em todo o mundo (TALBOT et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

Em 2015 estimou-se um aumento de TRS em cerca de 4,9 milhões de pessoas/ano (IC: 4,4 – 5,4), um aumento de 88,5% em apenas 5 anos. Um modelo conservador estimou para 2030 que cerca de 9,7 milhões de pessoas (IC 8,5 – 11,0) irão necessitar de TRS, novamente uma previsão de aumento de 97,9%. O mesmo estudo sugere que destes, cerca de 2,2 a 3,2 milhões de pessoas poderão morrer anualmente e prematuramente por não conseguirem o acesso às modalidades de TRS (TALBOT et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

As revisões nos dados estimam que a incidência de TRS poderá aumentar de 73/milhão de habitantes para 316/milhão de habitantes necessitando de TRS, ou seja, um aumento de 332,9% entre 2030 a 2050 (MURDESHWAR, ANJUM, 2021; LIYANAGE et al., 2015; LIYANAGE et al., 2015; ANAND et al., 2013).

Os dados de prevalência e incidência da DRET com evolução para TRS preocupam os gestores de saúde, e destacam a importância da boa prevenção e rastreio de paciente com risco aumentado de progressão acelerada, além de manejo otimizado nos estágios iniciais da doença. Adiar ou mesmo prevenir a progressão para DRET é uma estratégia que pode gerar economia significativa, ao mesmo tempo em que reduz o risco de mortalidade entre esses pacientes (TALBOT et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

Os custos anuais de pacientes com DRC nos estágios 4 ou 5 de DRC, em TRS ou pacientes transplantados são substancialmente mais elevados. Por exemplo, pacientes em HD geram custos 45 a 55 vezes mais alto em comparação com a população sem DRC, e 50% maior do que pacientes em DP. Um paciente em TRS nos EUA pode custar até 223,09%/ano mais caro que pacientes nos estágio 1 a 3. Na Suécia, um paciente em TRS na modalidade HD custa 43,2% a mais que um paciente na modalidade DP. A TRS na modalidade HD pode ser até 45 vezes mais cara que a manutenção do paciente em estágios pré-dialíticos. Por consequência, manter o paciente em tratamento pré-dialítico é fundamental em termos clínicos e de custos para os sistemas de saúde. Pacientes transplantados e/ou estágios finais (4 ou 5) da DRC podem ter custos mais baixos entre os doentes, mas quando comparados à população sem DRC, esses custos ainda são de 4 a 11 vezes maior. Se dermos mais

atenção à prevenção secundária, ainda que o paciente esteja nos estágios 4 ou 5, podemos gerar economia, reduzindo o tempo e número de pacientes em diálise (ERIKSSON et al., 2016).

O GBD afirma que as regiões mais afetadas serão os países de baixa a renda, particularmente na África subsaariana e Ásia (TALBOT et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

Na Ásia por exemplo, cerca 1.907 milhões de pessoas precisarão, mas não conseguirão ter acesso a TRS (modelo conservador), e na África cerca de 432.000 (podendo chegar a mais de 500.000) pessoas não terão acesso a TRS.

Nos países com alguma estrutura física para TRS, também haverá dificuldades em ofertar as modalidades de TRS por falta de recursos econômicos e de pessoal para atuar nos centros especializados em diálise (MURDESHWAR, ANJUM, 2021; LIYANAGE et al., 2015; ANAND et al., 2013).

A prevalência de óbito associado a DRC também aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Em 1990 a DRC era a 36ª causa de morte ajustada por idade, em 2013 ocupou a 19ª posição e em 2017 subiu para a 12ª (GBD, 2013a, 2015b, 2016c, 2017d). Em 2017 a taxa de mortalidade havia aumentado em 31,7% em relação a década anterior (NEUEN et al., 2017). No seguimento de 27 anos estudados pelo GBD (2020) a incidência de mortalidade aumentou em 41,5% (IC: 35,2 – 46,5), gerando 1,9 milhões de mortes anuais atribuídas à doença (THURLOW et al., 2021; BIKBOV et al., 2020).

A mortalidade da DRC está em forte contraste com outras DCNTs como exemplo, DCV e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (PDOC), em que os anos globais perdidos de vida caíram -10,2% e -3,0%, respectivamente, no mesmo período (LUYCKX et al., 2018; NEUEN et al., 2017; LUYCKX et al., 2017).

6.2 Diagnóstico e evolução da DRC

A padronização mais recente para o diagnóstico da DRC foi proposta em 2002 pela *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) e compreende: avaliação, classificação e estratificação de risco. Essa diretriz propõe uma nova estrutura conceitual para o diagnóstico de DRC, a qual foi aceita mundialmente nos anos seguintes e baseia-se em três componentes:

1. Um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal),

2. Um componente funcional (baseado na TFGe),
3. Um componente temporal.

Com base nessa definição, será diagnosticado com DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente TFGe $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou quando a TFGe $>60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ for associada a um marcador de dano renal, como a proteinúria por um período ≥ 3 meses (K/DOQI,2002; KDIGO,2013).

A avaliação clínica da função renal faz parte das rotinas médicas de rastreamento e triagem, essencial para avaliar a saúde geral dos pacientes, entre elas, interpretar sinais e sintomas, dosar medicamentos e metabólitos que são excretados pelos rins, preparação para procedimentos diagnósticos ou terapêuticos invasivos, além de detectar, avaliar e monitorar casos agudos de DRC (LEVEY et al, 2009).

A “verdadeira” TFG não pode ser medida diretamente em seres humanos, no entanto, pode ser avaliada a partir de medições de depuração (*clearance* (TFG medida (TFGm)) ou níveis séricos de marcadores de filtração endógena (TFG estimada (TFGe)) (LEVAY; INKER, 2016.p-9).

A depuração de inulina urinária descrita pela primeira vez por Smith (1951) foi proposta como o metabólito ideal para o cálculo da TFG, uma vez que é filtrada pelos glomérulos, não é sintetizada ou metabolizada pelos túbulos, o que a torna fisiologicamente inerte, não sendo reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais. Apesar de ser um marcador bioquímico exógeno, preenche os demais critérios que um marcador ideal de filtração glomerular deveria apresentar (DUSSE et al, 2017. p-44).

A partir desta época, diversos pesquisadores propuseram a depuração da inulina como um método “padrão-ouro” da medida da TFG tanto para animais como para seres humanos (DUSSE et al, 2017).

O problema não é a sua precisão, considerada ótima, mas trata-se de uma metodologia invasiva, o que sempre traz algum risco, também é um método demorado, requer infusão constante pela exigência de uma concentração plasmática de inulina em equilíbrio dinâmico, requer também cateterismo vesical (que é a introdução de um cateter pela uretra até a bexiga), requer grandes volumes de amostras de sangue, além de uma complexa análise laboratorial, o qual transfigura-se num sistema de testagem de difícil implementação. Na atualidade seu uso é limitado à pesquisa experimental (DUSSE et al, 2017. p-44).

A TFG é uma propriedade da função renal, sendo por consequência afetada por fatores fisiológicos, farmacológicos e condições patológicas. Além disso, o declínio da TFG é associado a muitas consequências fisiológicas e clínicas e está correlacionado com o declínio de outras funções fisiológicas do paciente (KDIGO, 2013).

Em adultos, a taxa normal da TFG é aproximadamente 130 mL/min/1,73 m² (em homens jovens) e 120 mL/min/1,73 m² (em mulheres jovens). Esses valores declinam à medida que as pessoas envelhecem. Esse declínio começa aos 30 anos, com uma perda que varia de -0,7 a -1 mL/ano (DENIC et al., 2016; GLASSOCK et al., 2010; GLASSOCK et al., 2008; DAVIES et al., 1950) ou ainda um declínio da TFG de -7,5ml/ por década (RULE et al., 2010).

As taxas médias de decaimento da TFGe em indivíduos sem DRC podem ser estratificadas com base na idade (Figura 1) (National Kidney Foundation, 2018).

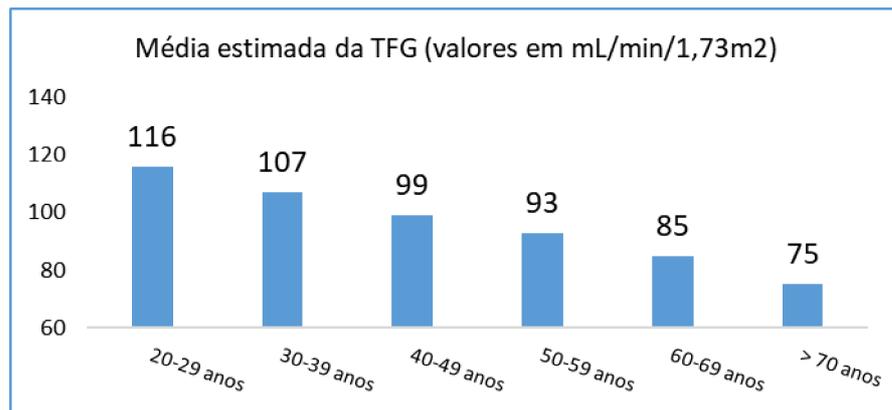


Figura 1: Declínio médio da TFGe em relação à faixa etária em pessoas sem DRC (National Kidney Foundation, 2018)

A TFGe é aceita mundialmente como a melhor medida global da função renal, e os valores de normalidade têm relação com a idade, sexo e dimensões corporais e são calculados segundo diferentes tipos de equação. Sendo a equação CKD-EPI a mais reportada em estudos de progressão na atualidade (Quadro 1) (STEVENS et al., 2006).

Quadro 1: Equações propostas na literatura para taxa de filtração glomerular estimada para adultos com base na concentração sérica de creatinina

Equação: Cockcroft-Gault (1976)		
$CrCL(mL/min) = ((140-idade) \times peso) \div (72 \times Cr^{serica} \times 0,81 \text{ (homens)})$		
$CrCL(mL/min) = ((140-idade) \times peso) \div (72 \times Cr^{serica} \times 0,85 \text{ (mulheres)})$		
Equação: MDRD		
TFGe (mL/min/1.73 m ²) = 186 x (Cr ^{serica}) ^{-1.154} x (idade) ^{-0.203} x (0,742 se mulheres) Se negros x (1,212)		
Equação: MDRD (para uso com uma criação de rim padrão, equação re-padronizada)		
TFGe (mL/min/1.73 m ²) = 175 x (Cr ^{serica}) ^{-1.154} x (idade) ^{-0.203} x (0,742 se mulheres) Se negros x (1,212)		
Equação: CKD-EPI		
Sexo	Concentração de creatinina (Cr)	Fórmula
Mulher branca	≤ 0.7	$TGF = 144 \times (Cre/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{idade}$
	> 0.7	$TGF = 144 \times (Cre/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{idade}$
Homem branco	≤ 0.9	$TGF = 141 \times (Cre/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{idade}$
	> 0.9	$TGF = 141 \times (Cre/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{idade}$
Mulher negra	≤ 0.7	$TGF = 166 \times (Cre/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{idade}$
	> 0.7	$TGF = 166 \times (Cre/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{idade}$
Homem negro	≤ 0.9	$TGF = 163 \times (Cre/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{idade}$
	> 0.9	$TGF = 163 \times (Cre/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{idade}$

Fonte: Adaptado de Mysliwiec e colaboradores (2013, p-378); Levey e colaboradores (2009, p-14); Cockcroft; Gault (1976); National Kidney Foundation (2018).

Quadro 2: Estadiamento da DRC com base na TFGe

Estágio da DRC	Taxa de filtração glomerular* TFGe	Marcador de dano renal Ex: (PROTEINÚRIA)
1	≥90	Presente
2	60 – 80	Presente
3 ^a	45 – 59	Presente ou ausente
3B	30 – 44	Presente ou ausente
4	15 – 29	Presente ou ausente
5	<15	Presente ou ausente

Nota: *mL/min/1,73m²

A gravidade da DRC é estabelecida em cinco estágios de acordo com o nível de TFGe e presença ou não de marcador de dano renal (Quadro 2).

Entre os estudos disponíveis ainda há discordância acerca da definição de "progressão rápida da DRC". Avaliar a progressão rápida requer acompanhamento em série dos pacientes para calcular as mudanças na TFGe ao longo do tempo, com medições frequentes e com seguimentos de tempo mais longos, desta maneira, é possível fornecer estimativas mais precisas (RODRÍGUEZ-ORTIZ et al., 2018).

Entre as abordagens para definir declínio rápido da TFGe duas se destacam: taxa absoluta de perda (em mL/ano) ou taxa percentual de perda (% de perda em relação a um ponto inicial) (RULE et al., 2010).

Na primeira, a definição de progressão rápida da DRC leva em consideração a taxa de declínio absoluta. A taxa anual de declínio entre duas ou mais medidas foi categorizada como: redução estável de -1, -2, -3, -4 e -5 mL/min/1,73 m², pro trimestre, semestre ou por ano. Esses índices devem ser avaliados de duas maneiras: queda da TFGe/ano em relação a linha de base e/ou ajustados para covariáveis explicativas (KDOQI, 2002; KDIGO, 2013).

A segunda abordagem, inclui uma avaliação na mudança de estágio da DRC, combinada com uma porcentagem (que varia entre 5% e 40%) de perda na TFGe (KDOQI, 2002; KDIGO, 2013).

Variações muito pequenas, principalmente nas faixas *borderline* (por exemplo, de 60 mL/min/1,73 m² para 59 mL/min/1,73 m²) podem refletir variação fisiológica em vez de verdadeira progressão (KDOQI, 2002; KDIGO, 2013).

As quedas absolutas ou relativas nas taxas de TFGe passaram a configurar os desfechos substitutos, ou desfechos clínicos de interesse para os nefrologistas, pois indicam a efetividade dos tratamentos aplicados aos pacientes.

6.3 Utilização de desfechos substitutos na progressão da DRC

A utilização dos desfechos substitutos tem sido uma área de pesquisa muito ativa nas últimas décadas, desde os artigos seminais de Prentice (1989) e Freedman (1992) (ALONSO et al, 2017).

Na atualidade das pesquisas médicas, existe um forte impulso para avaliar o potencial dos biomarcadores substitutos e/ou desfechos substitutos para ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou coortes para acompanhamento e progressão de fatores crônicos nos pacientes (ALONSO et al., 2017; BURZYKOWSKI et al., 2005).

Um desfecho substituto bem delimitado e bem validado é capaz de reduzir o tempo de teste de novos medicamentos e/ou para reduzir o número de pacientes necessários para estabelecer um efeito de tratamento clinicamente relevante para o paciente (ALONSO et al., 2017; BURZYKOWSKI et al., 2005).

Um dos fatores que mais influenciaram a duração e a complexidade do processo e desenvolvimento de novos tratamentos foi a escolha dos desfechos substitutos, que passaram a ser usados também na avaliação da eficácia de um novo fármaco ou terapia. Fleming e DeMets (1996) estabeleceram dois critérios principais para selecionar quais características um biomarcador deveria possuir para ser elegível como desfecho substituto (ALONSO et al., 2017; BURZYKOWSKI et al., 2005):

1. Ter sensibilidade para detectar os efeitos do tratamento,
2. Ter relevância clínica para os objetivos do estudo.

A relevância depende, por exemplo:

- 2.1 Se existe evidência de atividade biológica de um medicamento em ensaios de Fase II,
- 2.2 Se uma avaliação definitiva de benefício clínico para os pacientes foi testada nos ensaios de Fase III.

Por exemplo, para doenças potencialmente fatais, como doenças cardiovasculares ou câncer, o desfecho final relevante para a avaliação definitiva de um tratamento é a própria sobrevivência pelo maior tempo possível, e isso muitas vezes torna o estudo oneroso economicamente. Nesses casos, o uso do desfecho verdadeiro aumenta a complexidade e/ou a duração da pesquisa.

De acordo com Ellenberg & Hamilton (1989) para superar esses problemas, uma atraente solução é substituir o desfecho verdadeiro ou final por outro, com marcadores que podem ser avaliados mais cedo, mais adequado ao curso clínico da doença e com mais frequência. Existem alguns cuidados ao se usar desfechos substitutos, que são:

- (A) O substituto não está no caminho causal do processo de doença,
- (B) De várias vias causais de doença, a intervenção afeta apenas a via mediada através do substituto,
- (C) O substituto não está no caminho do efeito da intervenção ou é insensível para o seu efeito,
- (D) A intervenção possui mecanismos de ação independente do processo da doença.

Quadro 3: Exemplos de desfechos substitutos usados em pesquisas médicas.

Doença	Desfecho substituto	Verdadeiro desfecho clínico final
Câncer em estágio inicial	Tempo para progressão	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de sobrevida
Câncer avançado	Resposta do tumor ao tratamento	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo de sobrevida
Osteoporose	Densidade mineral ósseas	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorrência de fratura
HIV	Contagem de CD4	<ul style="list-style-type: none"> • Desenvolvimento da AIDS • Tempo de sobrevida
Doença Cardiovascular	Fração de ejeção Arritmias Alterações morfológicas das câmaras	<ul style="list-style-type: none"> • IAM • AVC • Morte Súbita • Tempo de sobrevida

Nota: IAM (infarto agudo do miocárdio), AVC (acidente vascular cerebral), HIV (*human immunodeficiency vírus*), AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), CD4 (células linfócitos “helper”).

Nesse sentido, a utilização de desfechos substitutos é recomendada na DRC. Seguem alguns exemplos de trabalhos que utilizam desfechos substitutos (Quadro 4) (CHATZIMANOUIL; WILKENS; ANDERS, 2019).

Um dos problemas é a utilização de desfechos clínicos rígidos ou desfechos duros para a DRET, que podem levar décadas, e às vezes não serem observados, uma vez que o paciente pode ir a óbito por complicações subjacentes à doença. (YASEEN et al., 2019).

Há um crescente interesse em pesquisas de progressão da DRC que utilizem novos biomarcadores para servir como desfechos substitutos. Esses novos *endpoints* substitutos poderão oferecer potenciais vantagens sobre os verdadeiros desfechos clínicos (finais) e expandir as oportunidades para ensaios clínicos em nefrologia. Portanto, identificar a progressão da DRC em seus estágios iniciais através de um desfecho substituto pode permitir encurtar a duração dos ensaios, o que poderia melhorar a aderência do paciente aos tratamentos e por consequência, reduzir o impacto econômico da doença (YASEEN et al., 2019; CHATZIMANOUIL; WILKENS; ANDERS, 2019; HARTUNG, 2015).

Por exemplo, seguindo este raciocínio, Xie e Colaboradores (2015) avaliaram o aumento no risco de hospitalizações, em pacientes com DRC pré-dialíticos, especificamente no estágio 3A, associados às taxas de declínio da função renal. Os pesquisadores criaram três pontos de corte: 1) sem declínio, 2) com declínio entre 1

a 5 mL e 3) com declínio >5mL na TFGe. As figuras 5A e 5B apresentam as medidas de Hazard Ratio (HRs) associadas ao número de internações e re-hospitalizações.

Os modelos foram ajustados para o último valor da TFGe, e ajustados para: idade, raça, sexo, DM, HA, DCV, dislipidemia, doença artéria periférica, doença cerebrovascular, DPOC, hepatite e demência. A HR da categoria de interesse (decaimento ≥ 5 mL da TFGe) aumenta significativamente, e relaciona-se a perda da função renal. O mesmo padrão é observado ao número de re-hospitalizações (Xie et al., (2015, p.1951).

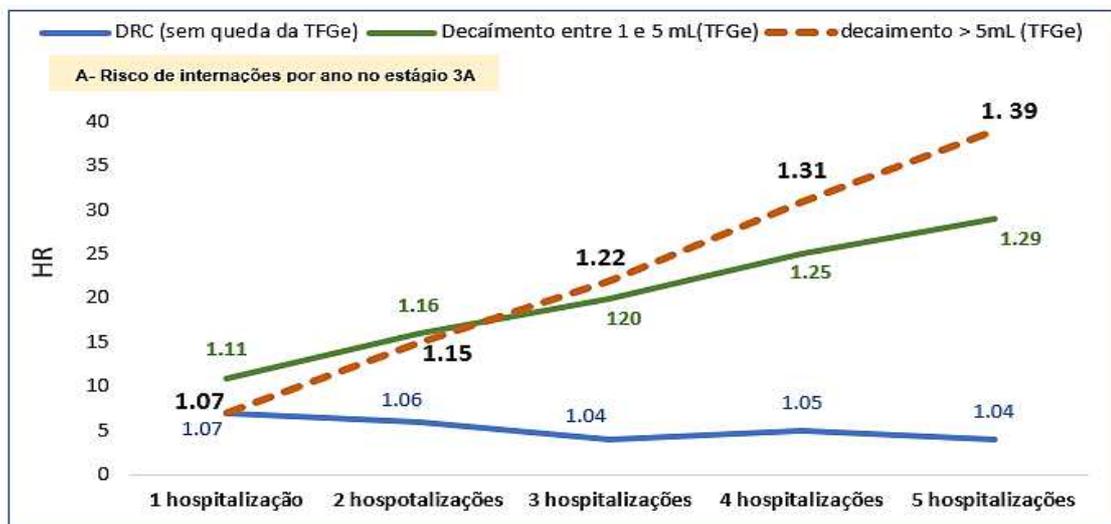


Figura 2: Associação entre a taxa de declínio da função renal e aumento do risco de hospitalizações (número total de hospitalizações vs declínio da TFGe) para pacientes DRC em estágio 3A (XIE et al., 2015. p-1951).

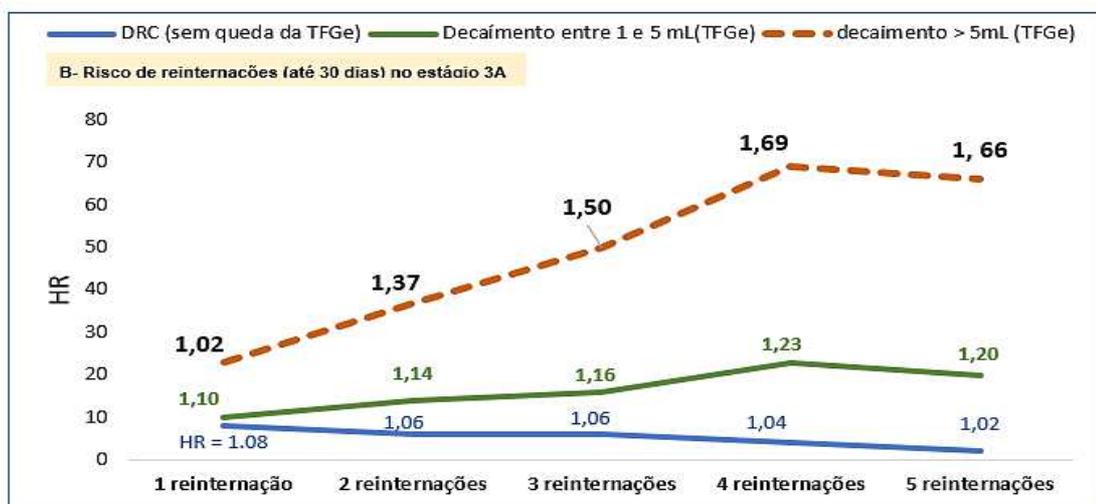


Figura 3: Associação entre a taxa de declínio da função renal e aumento do risco de reinternações (número total de reinternações vs declínio da TFGe) para pacientes DRC em estágio 3A (XIE et al., 2015. p-1951).

Outro estudo que também utilizou o desfecho substituto associado ao decaimento da TFG_e, foi o de McCallum e colaboradores (2019), que avaliaram como os declínios percentuais da TFG_e poderiam ser utilizados na decisão de iniciar ou retirar determinados medicamentos. O estudo avaliou através das taxas percentuais de decaimento da TFG_e os benefícios dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Essas complicações estão associadas a declínios agudos na TFG_e com grande efeito sobre a mortalidade e internação em períodos de 2 e até 6 semanas. Na figura 4 observamos um grande efeito sobre as taxas de risco, aumentando de forma linear a cada perda de 5% de função renal (MCCALLUM et al, 2019, p.17-18).

Existe um outro complicador quando se utiliza desfechos substitutos, e esse diz respeito ao tipo de modelagem estatística. Na maioria das situações serão utilizados modelos de análise de sobrevivência, desta forma, os modelos de falha acelerada (AFT) poderiam ser mais adequados, especialmente o modelo de Weibull (BURZYKOWSKI et al., 2005; BURZYKOWSKI et al., 2001). O motivo seria sua capacidade de avaliar o efeito sobre o próprio tempo, ou seja, se o evento irá ocorrer mais tarde na linha temporal ou mais cedo, que seria o racional por trás dos desfechos substitutos em estudo da progressão da DRC (BURZYKOWSKI et al., 2005; BURZYKOWSKI et al., 2001).

Hartung (2015) compilou em seu documento os principais desfechos utilizados no estudo da DRC (Quadro 4).

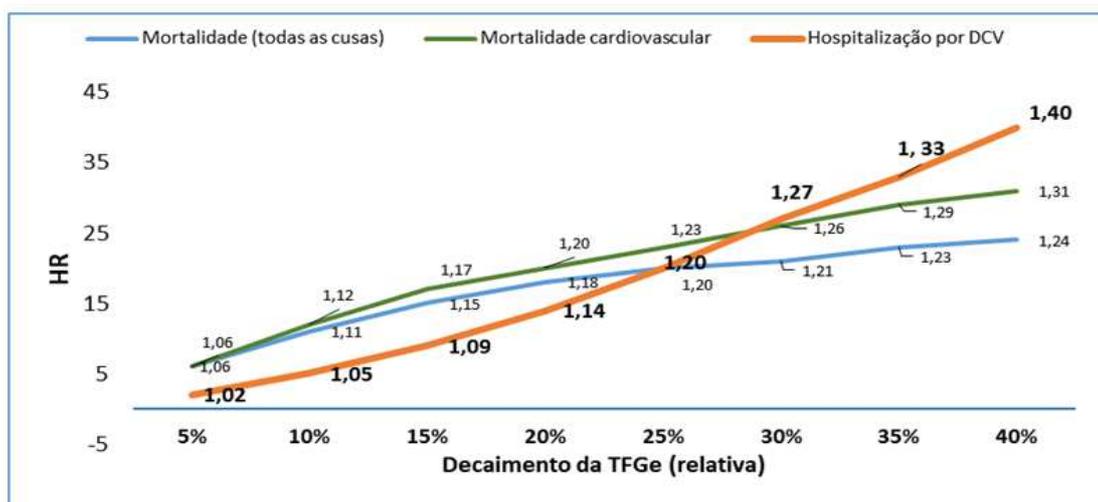


Figura 4: Declínios agudos na TFG_e em estudo clínico com Enalapril. Desfechos estudados foram óbitos e desfechos cardiovasculares em pacientes que levaram a hospitalização. A análise foi realizada utilizando a modelo de risco proporcional de Cox. A referência foram os pacientes no grupo Enalapril (que teve 0% de decaimento da TFG_e). O grupo placebo foi ajustado para idade, sexo, raça, IAM prévio, tabagismo, pressão arterial diastólica, potássio, hematócrito, TFG_e na linha de base. Adaptado de McCallum e Colaboradores (2019).

Quadro 4: Visão geral das vantagens e desvantagens dos vários desfechos e biomarcadores de nefrologia.

Biomarcador ou <i>andpoint</i>	Exemplos específicos de Biomarcador ou <i>andpoint</i>	Vantagem	Desvantagem
Desfechos clínicos “duros” (DRC, IRA ou DRET)			
Estágio Final da DRC (Início da TRS)		<ul style="list-style-type: none"> • Resultado clinicamente significativo • Definição baseada em TFGe <15 mL/min/1,73m² é mais uniformemente baseado em transição para TRS/Tx 	<ul style="list-style-type: none"> • Baseado em tempo até TRS e/ou Tx. • Grande variação prática, • Risco de complicação grave, • Risco óbito.
Óbito		<ul style="list-style-type: none"> • Resultado clinicamente significativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Sujeito a riscos competitivos • Resultado devastador final (que não permite nenhuma oportunidade para intervenção anterior), • Se tornou o <i>endpoint</i> menos comum, • Reduz a robustez das estatísticas
Biomarcadores específicos da condição clínica e/ou desfechos substitutos			
CONDIÇÃO A: Insuficiência Renal Aguda (IRA)			
Desfechos substitutos estabelecidos	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica e volume de urina (critérios K/DIGO, RIFLE, Critérios AKIN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplamente disponível; • Fácil de medir e aplicar na clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenciado por fatores extra renais (por exemplo, músculo massa, estado de hidratação), • Mudanças na creatinina podem estar atrasadas em relação ao real prejuízo.
Novos biomarcadores	Enzimas (NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP, TIMP-2, IGFBP-7, etc...)	<ul style="list-style-type: none"> • Marcador de lesões anteriores à creatinina; • Oportunidade para intervenção anterior; • Mais comum que o <i>andpoint</i> DRET e óbito • Pode aumentar a robustez das estatísticas, • Dispositivo <i>point-of-care</i> disponível para testar TIMP-2 e GFBP-7 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos evidências de correlação com resultados clinicamente relevantes para o paciente.
CONDIÇÃO B: Doença Renal Crônica (DRC)			
Biomarcador baseado na creatinina	Duplicação da creatinina no soro (57% de declínio da TFGe) com base na equação do CKD-EPI	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de medir, • Indica relação causal para DRET 	<ul style="list-style-type: none"> • Evento relativamente atrasado em Progressão CKD
Propostas de novos desfechos substitutos ou desfechos clínicos			
Biomarcador baseado no estágio	Mudança de estágio da DRC**	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil de medir e observar 	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos pode demorar longo percurso para ser observado,

Biomarcadores baseados na TFGe	Decaimento de 40% da TFGe	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Endpoint</i> anterior à duplicação de creatinina; sobre ● Via causal para DRET (mais comum), ● <i>Endpoint</i> pode aumentar o poder estatístico de ensaios 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pode aumentar o erro do Tipo 1 especialmente se grandes efeitos agudos ocorrerem, o que dificulta intervenção precoce.
	Decaimento de 30% da TFGe **	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Endpoint</i> anterior a queda de 40% o que permite ensaios mais curtos; ● <i>Endpoint</i> mais proposto em recentes estudos, ● Aumenta poder estatístico de previsão de progressão rápida da DRC 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fornece uma avaliação mais direta de via causal para DRET, ● Pode aumentar o erro do Tipo 1, ● Ensaios mais curtos, entretanto, ainda longo, 12 a 24 meses.
	Decaimento de 25% da TFGe	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Endpoint</i> mais proposto estudos de progressão, ● Aumenta poder estatístico 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fornece uma avaliação mais direta de via causal para DRET, ● Pode aumentar o erro do Tipo 1, ● Ensaios mais curto, normalmente 12 meses
	Decaimento da TFGe nos seguintes pontos de corte: - 1 mL/min/1,73 m ² – ano - 2 mL/min/1,73 m ² – ano - 3 mL/min/1,73 m ² – ano - 4 mL/min/1,73 m ² – ano - 5 mL/min/1,73 m² – ano **	<ul style="list-style-type: none"> ● Fácil de medir e observar em períodos curtos de tempo. ● Possibilidade de intervenção precoce. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Sujeito a alterações agudas decorrentes de complicações da DRC, ● Possibilidade de superestimar o risco em intervalos muito curtos.
Biomarcador baseado na proteína	Proteinúria	<ul style="list-style-type: none"> ● Fácil de medir; ● Útil para certos estados da doença (por exemplo, síndrome nefrótica) ou medicamentos específicos (por exemplo, ACE-I / ARBs). 	<ul style="list-style-type: none"> ● Não faz parte da cadeia causal clássica, ● Associadas a várias outras doenças; ● Ainda não está claro como interfere no tratamento do doente.

Nota: Adaptado de Hartung (2016. p 5-6); Inker e Colaboradores 2019); K/DOQI (2002); K/DIGO (2012); National Clinical Guideline Centre (2014).

7. Análise de sobrevivência (AS)

Neste capítulo introduziremos conceitos fundamentais AS.

7.1 O tempo em AS

O tempo decorrido até a falha pode ser descrito como uma variável aleatória, não negativa, quem tem uma distribuição assimétrica na maioria das vezes, com função de densidade de probabilidade e que representa o tempo de sobrevivência de pacientes em alguma população estudada (LOUZADA-NETO e PEREIRA, 2000, COLISIMO et al., 2006).

O tempo é o objeto de interesse em AS e também é a variável de resposta. Pode ser expressa de três formas intercomunicáveis (CARVALHO et al., 2011, p-37):

- Probabilidade de sobrevivência ao tempo
- Taxa de incidência no tempo
- Taxa de incidência acumulada no tempo

Em linhas gerais o tempo será interpretado clinicamente como (CARVALHO et al., 2011, p-33-34):

1. O tempo até a ocorrência de um evento de interesse,
2. O risco da ocorrência de um evento de interesse por unidade de tempo

As possíveis perguntas para responder as questões acima são:

- Qual o efeito de uma terapia anti-hipertensiva sobre a queda da TFG?
- Quais fatores afetam o tempo até o decaimento da TFGe em um ano?
- Qual o efeito da equipe multidisciplinar em nefrologia sobre a mudança de estágio da DRC por unidade de tempo?
- Que fatores contribuíram para o decaimento da TFGe?

7.2 Censura

A censura é uma característica específica relacionada à AS e surge do fato da variável de interesse e o tempo de sobrevivência não serem medidos instantaneamente e independentemente. Por exemplo, na grande maioria dos estudos o tempo final de acompanhamento é pré-estabelecido, logo, apenas alguns indivíduos experimentarão o evento de interesse até o fim do estudo, conseqüentemente os tempos de sobrevivência serão desconhecidos para um subconjunto do grupo. A censura ainda pode surgir das seguintes formas (CLARK et al., 2003):

- O paciente pode abandonar o estudo antes do fim,
- O paciente pode vir a óbito por uma causa diferente da estudada,
- O paciente pode sofrer o evento de interesse antes do recrutamento para o estudo.

Dependendo do tipo de estudo e do desfecho de interesse o pesquisador precisará de mais tempo de observação para que o evento ocorra, esse fato comprometerá o valor da variável de interesse para alguns pacientes, uma vez que o evento de interesse pode não ocorrer até o final do estudo (CLARK et al., 2003).

Não considerar estes indivíduos com informações incompletas sobre seus tempos de vida pode levar a inferências viesadas ou menos eficientes (ASSANE, 2013; BOLFARINE, et al., 1991). Portanto, a introdução de uma variável na análise que indique a perda de tempo de sobrevivência observado se faz necessária (LOUZADA-NETO e PEREIRA, 2000; ASSANE, 2013). Essa variável é definida na literatura como variável indicadora de censura ou simplesmente censura (ASSANE, 2013; KLEINBAUM & KLEIN 2012; CARVALHO et al., 2011; COLOSIMO et al., 2006). A censura é incorporada nos modelos de sobrevivência, e pode ser classificada em três tipos (JUNIOR, 2012) (Figura 4):

1. **Censura à direita:** o tempo de ocorrência do evento de interesse é maior que o tempo registrado (Censura do tipo I, II e aleatória como casos particulares),
2. **Censura à esquerda:** o tempo registrado é maior que o tempo de ocorrência do evento de interesse,
3. **Censura intervalar:** ocorre quando se sabe apenas que o evento de interesse ocorreu em um certo intervalo de tempo.

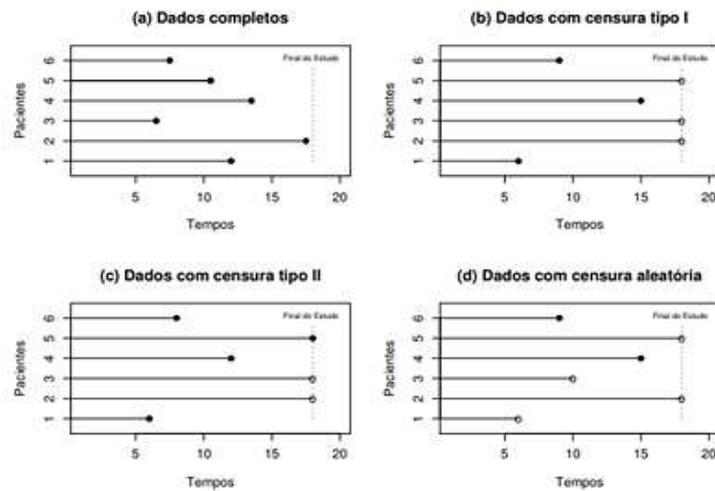


Figura 5: Tipos mais comuns de censura.
Adaptado de Colosimo e Giolo (2006, p-10).

7.3 Função de densidade

É a função que descreve a probabilidade de um indivíduo sofrer o evento no intervalo instantâneo de tempo, é definida da seguinte forma:

$$f(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} P[t \leq T < t + \Delta t]}{\Delta t}$$

Para ser considerada uma função de densidade de probabilidade para uma variável aleatória absolutamente contínua, ela deve satisfazer as condições: a função deve ser não negativa, ou seja, $t \in \mathbb{R}$, em especial, se é uma variável não negativa.

$$\begin{cases} f(t) \geq 0 & \text{para } t \geq 0 \\ f(t) = 0 & \text{para } t < 0 \end{cases}$$

A área entre a função densidade e o eixo é igual a 1, ou seja, se é uma variável aleatória não negativa, temos:

$$\int_{-\infty}^{\infty} f(t) dt = 1$$

7.4 Função de distribuição acumulada

A função de distribuição acumulada para a variável aleatória é a probabilidade de uma falha ocorrer até o tempo , ou seja:

$$F(t) = \Pr(T \leq t) = \int_0^t f(t)dt$$

7.5 Função de sobrevivência

Dado o tempo de sobrevivência com distribuição de probabilidade e função de densidade, o interesse na AS é estimar a probabilidade de sobreviver ao tempo, chamada de função de sobrevivência. A função de sobrevivência é então definida como a probabilidade de uma observação não falhar até determinado tempo (COLOSIMO et al., 2006; CARVALHO et al., 2011; KLEINBAUM & KLEIN 2012). Em termos probabilísticos é definida como:

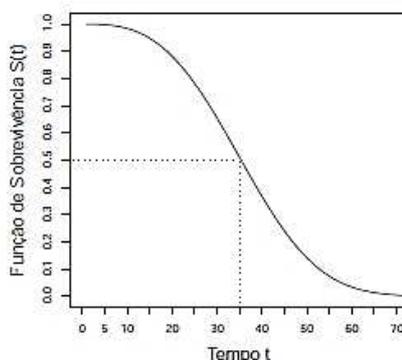


Figura 6: Curva teórica da função de sobrevivência. Adaptado de Carvalho e colaboradores (2011).

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t)$$

7.6 Função de risco

Outra função importante em AS é a função de risco (*Hazard Function*), denominada por $h(t)$. É a taxa instantânea de ocorrência de um evento, ou seja a taxa instantânea de falha no intervalo de tempo (KLEINBAUM & KLEIN 2012; CARVALHO et al., 2011; COLOSIMO et al., 2006), pode ser escrita da seguinte forma:

$$h(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} P[t \leq t + \delta_t | T > t]}{\Delta t}$$

De acordo com Borges (2014, p.3-4) temos cinco formas possíveis para formas da função de risco, que podem ser descritas das seguintes formas (Figura 4):

1. **Monótona crescente:** É a forma da função de risco mais comum na AS pois corresponde a um risco crescente com o avanço do tempo,
2. **Monótona decrescente:** É o tipo mais raro, uma vez que corresponde a um risco decrescente com o avançar do tempo,
3. **Constante no tempo:** Também é uma forma rara em experimentos biológicos envolvendo seres humanos. Pode acontecer quando ou o período de observação é curto, ou surge uma "situação imprevista", uma doença, ou um acidente onde só é registrado o intervalo constante desse risco no tempo,
4. **Bathtub-shaped:** Descreve a taxa de mortalidade populacional, pois no período inicial as mortes resultam essencialmente de doenças na fase da infância, após o que se segue é uma fase em que o risco de morte decresce e se mantém baixo até haver um novo aumento devido ao envelhecimento populacional,
5. **Hump-shaped:** O tipo mais clássico, por exemplo, é devido a uma intervenção cirúrgica, em que o paciente aumenta o risco de morte no momento do procedimento e/ou horas ou dias no pós-cirúrgico, entretanto, pode evoluir sem complicações.

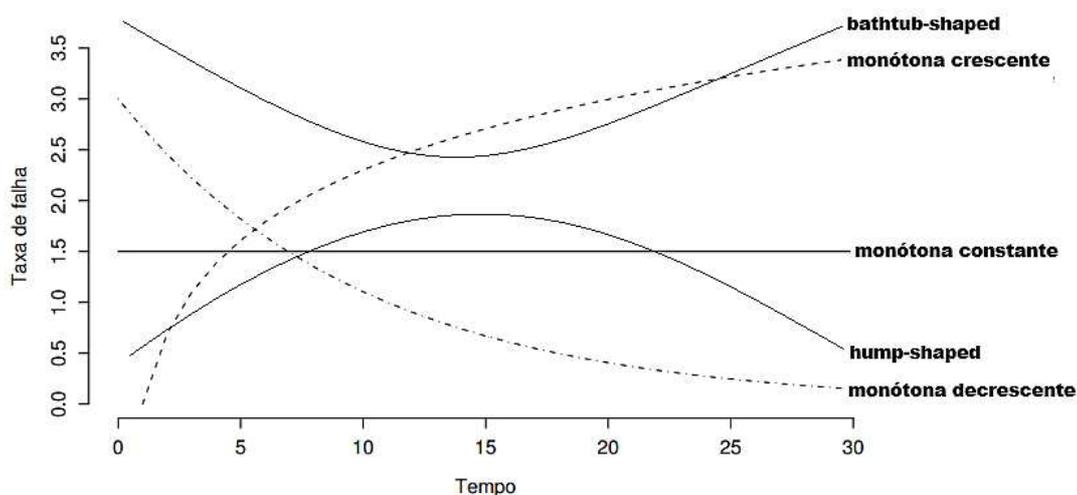


Figura 7: Tipos de monotonia da função de risco.
Adaptado de Colosimo e Giolo (2006, p-23) e Borges (2014, p-4)

7.7 Abordagens para a AS

7.7.1 Estimador Produto Limite ou Kaplan-Meier (KM)

É um método não paramétrico para estimar a função de sobrevivência, proposto por Kaplan & Meier (1958), também denominado Estimador Produto Limite, pois para muitos matemáticos é um caso limite dos estimadores da tabela de vida quando o número de partições do intervalo tende ao infinito. A diferença para a tabela de vida é o conhecimento do tempo exato de falha enquanto que na tabela de vida conhecemos apenas o intervalo em que a falha aconteceu. O estimador KM é obtido da seguinte forma (PEREIRA, 2002, p-10), por exemplo: considere indivíduos e falhas distintas nos tempos, ocasionalmente pode ocorrer mais de uma falha no tempo, o que é denominado empate, em que: sejam o número de falhas e o número de observações sob risco (não falhou e não foi censurado) até tempo inclusive.

Pode-se escrever a função KM, em que:

$$\hat{S}_{KM}(t) = \prod_{i: t_i < t} \left(\frac{n_i - d_i}{n_i} \right)$$

Essa expressão é uma decomposição do estimador usado nas tabelas de vida.

É necessário avaliar a precisão do estimador de KM para que se possa obter intervalos de confiança (IC) e também testar hipóteses. A expressão da variância assintótica é referenciada por Lee (1980) *apud* (PEREIRA, 2002, p-10):

é expresso por:

$$Var(\hat{S}(t)) = \hat{S}(t)^2 \sum_{i: t_i < t} \left(\frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)} \right)$$

Na pesquisa clínica com dados de sobrevida, é importante avaliar se um tratamento experimental é capaz de reduzir a mortalidade ou aumentar a sobrevida dos pacientes. As curvas de sobrevivência são geralmente calculadas pelo método de KP e podem ser aplicadas a grupos de tratamento com comparação entre essas curvas. Existe também o Estimador de Nelson-Aalen, entretanto ele é mais comum para amostras pequenas e tempos de seguimento menores (BUSTAMANTE, 2002).

Essa avaliação pode ser feita através da comparação das curvas de KM, correspondente ao grupo tratado com a nova terapia e o grupo controle. Existem

várias propostas de testes para identificar se há diferenças nas curvas de KM, o mais reportado é o teste de *Log-Rank* (BUSTAMANTE, 2002). Mas também existem outros testes:

- Log-Rank (melhor para o 1° e 2° terço da curva)
- Teste de Peto (dá maior peso às diferenças (ou semelhanças), no início da curva)
- Teste de Breslow (melhor para o 2° terço da curva)
- Teste de Tarone-Ware (melhor para o 3° terço da curva)
- Wilcoxon-Gehan (melhor para curvas que se aproximam no meio do seguimento)
- Gehan-Breslow-Wilcoxon (dá maior peso quando as diferenças são intensificadas por alguma diferença não explicada)

A medida de associação utilizada em AS para comparar grupos é o *Hazard Ratio* (HR), com significado semelhante ao Risco Relativo (RR). O HR compara, portanto, a incidência instantânea com que os eventos ocorrem nos diferentes grupos. Outra forma de comparar os diferentes tratamentos é através da sobrevida mediana (tempo ao fim do qual 50% dos indivíduos que receberam determinado tratamento sofrem o evento de interesse) (BUSTAMANTE, 2002).

7.7.2 Modelo de Cox – estimação semi-paramétrica

“De acordo com Carvalho e colaboradores (2011) as análises com modelos de regressão paramétrica exigem que se suponha uma distribuição estatística de probabilidades para o tempo de sobrevivência, e essa suposição, caso não seja adequada, pode fazer com que as estimativas sejam incorretas. Entretanto, frequentemente o interesse em médicos não é estimar os parâmetros da distribuição do tempo de sobrevivência, mas estimar o efeito de covariáveis. Foi partindo dessas questões que Cox (1972) propôs um modelo denominado de Riscos Proporcionais (PH, do inglês Proportional Hazards), e que passou a ser o mais utilizado na análise de dados de sobrevivência. Mais recentemente, a partir da utilização da teoria do processo de contagem, este tipo de modelo foi estendido para abranger situações mais complexas, chamadas de extensões do modelo de Cox” (COLOSIMO, GIOLO, 2006. p-110),

Da mesma forma que na modelagem paramétrica (Capítulo 5), o modelo de Cox ajusta a função de risco considerando um risco basal e incluindo o vetor de covariáveis.

“No caso especial em que a única covariável seja um indicador de grupos, o modelo de Cox assume uma forma simplificada: suponha um estudo controlado que consiste na comparação dos tempos de falha de dois grupos. Os pacientes foram selecionados aleatoriamente para receber o tratamento padrão (grupo 0) ou o novo tratamento (grupo 1). A função de taxa de falha do primeiro grupo será representada por $h_0(t)$ e a do segundo grupo $h_1(t)$ ” (COLOSIMO, GIOLO, 2006. p-110),

Assumindo proporcionalidade entre estas funções, tem-se que:

$$\frac{h_1(t)}{h_0(t)} = K$$

“Em que K é a razão das taxas de falhas ou risco relativo, constante para todo tempo t de acompanhamento do estudo. Se X é uma variável indicadora de grupo, em que” (COLOSIMO, GIOLO, 2006. p-110-113):

$$X = \begin{cases} 0 & \text{se grupo 0} \\ 1 & \text{se grupo 1} \end{cases}$$

e $K = \exp\{\beta x\}$, então

$$h(t) = h_0(t) \exp(\beta x)$$

ou seja, se considerarmos uma única covariável teremos:

$$h(t) = \begin{cases} h_1(t) = h_0(t) \exp(\beta) & \text{se } x = 1 \\ h_0(t) & \text{se } x = 0 \end{cases}$$

“De forma genérica, ao considerar um conjunto de p covariáveis, o modelo assume que x é um vetor com os componentes $x = (x_1, \dots, x_p)$, em que g é uma função que deve ser especificada, assumindo que”:

$$h(t) = h_0(t) g(x' \beta)$$

“O modelo de Cox tem dois componentes. O componente não paramétrico $h_0(t)$ não é especificado, assume-se como uma função não negativa do tempo, e é usualmente chamado de função de base, pois $h(t) = h_0(t)$ quando $x = 0$. O segundo componente, que é paramétrico, assume que as covariáveis têm um efeito multiplicativo na função de risco e, assim, a razão entre o risco de ocorrência do evento para dois indivíduos i e j , e sua forma multiplicativa pode ser escrita assim” (COLOSIMO, GIOLO, 2006. p.110-113):

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

Em que β é o vetor de parâmetros associado às covariáveis. Esta forma garante que $h(t)$ será sempre positiva.

Em nosso estudo, isso significa que a proporção do risco de diabéticos sofrerem o decaimento da TFGe em relação aos não diabéticos é sempre a mesma ao longo do tempo. Hipoteticamente, o grupo de diabéticos irá perder função renal mais rapidamente, mas sempre na mesma proporção em comparação aos não diabéticos, sendo esta proporção estimada pela exponencial do coeficiente. Por esse motivo, esse modelo é denominado modelo de riscos proporcionais.

Partindo do pressuposto de proporcionalidade anteriormente descrito, é possível estimar os efeitos das covariáveis sem que seja necessário fazer qualquer suposição a respeito da distribuição do tempo de sobrevivência. O modelo de Cox é dito semi-paramétrico, pois não assume qualquer distribuição estatística para a função de risco basal. Assume apenas que as covariáveis agem multiplicativamente sobre o risco, sendo esta, a parte paramétrica do modelo (COLOSIMO; GIOLO, 2006, p-110-113).

7.7.3- Parametrização de modelos: Riscos Proporcionais (PH) ou Tempo de Falha Acelerado (AFT)

Os modelos de AS podem ser parametrizados, basicamente, de duas formas. Uma em que os parâmetros do modelo comparam os riscos entre dois grupos ou em uma variação de uma covariável, e em outra se compara os tempos de ocorrência até o evento.

No primeiro caso, são chamados de Riscos Proporcionais (do inglês *Proportional Hazards*, PH). Em um modelo de PH, os efeitos da covariável são efeitos comparados à função de risco da linha de base. A hipótese de riscos proporcionais é que todos os grupos de observações têm a mesma função de risco de forma, mas essa função é deslocada para cima ou para baixo em paralelo com as outras de acordo com a influência de covariáveis no modelo. Por exemplo, em um estudo médico, os fumantes podem ter uma função de risco maior do que os não fumantes, mas para ambos os grupos, assume-se que a forma da função é a mesma. A maioria dos modelos paramétricos são modelos de risco proporcional (GARSON, 2012).

O segundo tipo é chamado de Tempo de Falha Acelerado (do inglês *Accelerated Failure Time*, AFT). Nos modelos AFT, assume-se que as covariáveis multipliquem a escala de tempo até a ocorrência do evento (ou censura). Em um modelo AFT, os efeitos das covariáveis são normalmente interpretados em termos de razões de tempo. A suposição AFT é que todas as observações têm a mesma função de risco de forma, mas o eixo de tempo varia de tal forma que alguns grupos passam por estágios da curva de risco mais rápido do que outros. Uma analogia seria anos-pessoa versus anos-cão em relação ao risco de morte, em que se poderia supor a mesma função de risco de forma, mas com um ano de pessoas igual a sete anos de cachorro. A mesma função de risco significaria que, se 90% das pessoas sobrevivessem aos 63 anos, 90% dos cães sobreviveriam até os 9 anos de idade (= $63/7$). As estimativas de parâmetro nos modelos AFT têm o sinal oposto das estimativas correspondentes nos modelos de PH, pois estes predizem o perigo e os modelos AFT predizem o tempo, e quando o risco é alto na parametrização de PH, o tempo para o evento é baixo na parametrização AFT. Além disso, a significância das estimativas de parâmetro para a mesma covariável não precisa ser a mesma em ambas as parametrizações (GARSON, 2012. p 17-18).

7.8 Distribuições de probabilidade mais comuns para modelos de sobrevivência

7.8.1 Modelo Exponencial

O modelo exponencial é o mais utilizado devido a sua simplicidade prática. É adequado em situações em que o tempo de falha é bem descrito através de uma distribuição de probabilidades exponencial. É o MP mais simples em termos

matemáticos. Também é considerado o MP mais importante pois possui apenas um parâmetro, e este é definido como o inverso do tempo médio de sobrevivência, ou seja, o tempo médio de sobrevida é obtido por $\frac{1}{\lambda}$ (VALLINAYAGAM, 2014).

$$S(t) = S(t, \lambda) = \exp(-\lambda t) \text{ quando } h(t, \lambda) = \lambda$$

$$h(t) = h(t) = \lambda, t \geq 0 \text{ e } \lambda > 0$$

$$f(t) = f(t, \lambda) = \lambda \exp(-\lambda t)$$

7.8.2 Modelo Weibull

A distribuição de Weibull é descrita como uma generalização da distribuição exponencial e amplamente utilizada na modelagem de previsões de eventos. O modelo de Weibull é frequentemente utilizado na medicina por ter uma distribuição flexível e com grande variedade de formas. Há evidência empírica de que é razoável para dados multivariados; os cálculos de MSE e R^2 que são análogos aos calculados para modelos de regressão linear múltipla, se encaixam quando o MP não satisfaz suposições linealidade, portanto, é uma opção conveniente para regressão não linear múltipla (VALLINAYAGAM, 2014).

$$S(t) = S(t, \lambda, \gamma) = \exp(-\lambda t^\gamma) \text{ quando } h(t, \lambda) = \lambda$$

$$h(t) = h(t) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}, t \geq 0 \text{ e } \lambda > 0, \text{ em que } h(t, \lambda, \gamma) = \lambda \gamma t^{\gamma-1}$$

$$f(t) = f(t, \lambda, \gamma) = \lambda \gamma t^{\gamma-1} \exp(-\lambda t^\gamma)$$

7.8.3 Modelo Loglogístico

A distribuição Loglogística provou ser adequada para a análise de dados de sobrevivência na presença de censura. Os pesquisadores ainda ressaltam que o modelo Loglogístico é adequado pois permite grande flexibilidade e facilidade de interpretação de seus parâmetros (VALLINAYAGAM, 2014).

$$S(t) = S(t, \lambda, \gamma) = \frac{1}{(1 + \lambda t^\gamma)}$$

$$h(t) = h(t, \lambda, \gamma) = \frac{\lambda \gamma t^{\gamma-1}}{1 + \lambda t^\gamma}, \text{ quando } \lambda > 0, \gamma >$$

$$f(t) = f(t, \lambda, \gamma) = \frac{\lambda \gamma t^{\gamma-1}}{(1 + \lambda t^\gamma)^2}$$

7.8.4 Modelo Lognormal

Se por um lado a distribuição Gaussiana é invariante por adição de variável aleatória, por outro lado, a distribuição Lognormal é invariante por multiplicação de variável aleatória. Portanto, adequada para analisar dados em processos estocásticos com efeitos multiplicativos. Os primeiros ensaios foram em pesquisas envolvendo casos de neoplasias e degenerações do sistema nervoso central. Nas áreas da pesquisa médica há uma vasta utilização da distribuição Lognormal. Como exemplo, estudos sobre a determinação da sobrevivência no câncer, da idade inicial da doença de Alzheimer e estudos realizados em pacientes com leucemia linfocítica crônica e mielocítica estão entre os mais comuns (VALLINAYAGAM, 2014).

$$\begin{aligned} S(t) &= S(t, \mu, \sigma^2) = 1 - \Phi\left(\frac{\log t - \mu}{\sigma}\right) \\ h(t) &= h(t, \lambda, \gamma) = \frac{f(t)}{S(t)}, \text{ quando } \sigma > 0 \\ f(t) &= f(t, \mu, \sigma^2) = \frac{\exp[-(\log t - \mu)^2 / 2\sigma^2]}{\sqrt{2\pi}\sigma} \end{aligned}$$

7.8.5 Modelo Gompertz

A distribuição de Gompertz foi com uma conversão simples, relacionada com algumas distribuições na família da distribuição de Pearson. Uma característica importante da distribuição Gompertz é que sua função de falha é igual à taxa de falha de um modelo exponencial, quando o modelo Gompertz é frequentemente utilizado para modelar os dados da taxa de mortalidade. Tem sido amplamente utilizado para previsão de desenvolvimento das neoplasias (VALLINAYAGAM, 2014).

$$\begin{aligned} S(t) &= S(t, \lambda, \gamma) = \exp\left(\frac{\lambda}{\gamma} (1 - \exp(\gamma t))\right) \\ h(t) &= h(t) = \theta \exp[\alpha t], t > 0, \theta > 0, \alpha \in \mathbb{R}. \quad h(t, \lambda, \gamma) = \lambda \exp(\gamma t) \\ f(t) &= f(t, \lambda, \gamma) = \lambda \exp(\gamma t) \exp\left(\frac{\lambda}{\gamma} (1 - \exp(\gamma t))\right) \end{aligned}$$

7.8.6 Modelos com componente de Fragilidade

“Por melhor que um modelo de regressão esteja ajustado aos dados, ele não é capaz de dar conta de toda a variabilidade aleatória inerente a processos em pesquisas com seres humanos. Neste caso, um modelo subjacente capaz de estimar parte desta variabilidade a partir de uma equação matemática deve ser anexado às análises estatísticas como complemento em estudos clínicos. Essa variabilidade não observada é conceituada de efeito aleatório ou

fragilidade, e pode ser estimada a partir de um modelo que incorpore um termo de fragilidade (HOUGAARD, 1995). Um modelo de regressão paramétrico para dados de sobrevivência é uma generalização de um modelo de regressão de sobrevivência em adição aos regressores observados”.

“Um modelo de regressão para fragilidade é uma generalização de um modelo de regressão de sobrevivência. Em adição ao regressores observados, um modelo de fragilidade também leva em conta a presença de um efeito multiplicativo latente na função de risco. Esse efeito, ou fragilidade, não é estimado diretamente nos dados, mas assume-se que tem média unitária e variância finita, que é estimada matematicamente (GUTIERREZ, 2002, p-23)”.

Nos casos em que a fragilidade é >1 os sujeitos experimentam um aumento do perigo (ou risco) de fracasso (ou falha) e são considerados mais frágeis do que suas coortes. Desta maneira, os modelos de fragilidade podem fornecer uma alternativa útil para um modelo de sobrevivência padrão nos casos em que o modelo padrão falha em explicar adequadamente toda a variabilidade na falha observada (GUTIERREZ, 2002, p-23). O modelo de fragilidade pode ser usado com dados univariados e multivariados quando o objetivo é modelar a heterogeneidade entre os indivíduos de forma análoga à forma de binômio negativo à regressão generaliza de Poisson, uma vez que o binômio negativo pode ser derivado de um modelo de Poisson, introduzindo um efeito distribuído Gama latente.

O termo fragilidade foi sugerido pela primeira vez por Vaupel et al. (1979) no contexto de estudos de mortalidade, e Lancaster (1979) incorporou o conceito de fragilidade em estudos da duração do desemprego para resolver o problema da heterogeneidade não observada. Hougaard (1984) discute as ramificações da distribuição assumida da fragilidade, seja Gamma ou Inversa Gaussiana. Em particular, para a distribuição da fragilidade Gamma a variabilidade relativa das fragilidades entre os sobreviventes é mostrado para permanecer constante, enquanto que para a Inverso Gaussiano a variabilidade relativa diminui com a idade, tornando a população de sobreviventes mais homogênea com o passar do tempo. Os indivíduos mais frágeis tendem a falhar mais cedo, deixando a população de sobreviventes mais homogênea (GUTIERREZ, 2002, p.23-24).

Para um tempo de falha aleatório, T , definimos a função de densidade de probabilidade de T como $f(t)$ e a função de distribuição acumulada como $F(t) =$

$P(T \leq t)$. Duas outras funções de prova úteis neste contexto são a função sobrevivente $S(t)$ e de risco $h(t)$, sendo a última interpretada como o risco instantâneo de falhar dado a sobrevivência até o tempo t .

Considere um modelo de sobrevivência paramétrico caracterizado por sua função de risco, $h(t)$. Implícitos nas definições de todas essas funções estão os efeitos de quaisquer covariáveis, sejam elas parametrizadas por um modelo de riscos proporcionais (PH) em relação às mudanças em valores das covariáveis, ou, parametrizadas pelo tempo de falha acelerado (AFT) devido às covariáveis que impactam no tempo.

Por exemplo, em uma regressão Weibull PH, a função de risco no tempo t para o indivíduo i com covariável vetor x_i pode ser definida como:

$$h_i(t) = \exp(x_i\beta) pt^{p-1}$$

Em geral, utiliza-se a notação $h_i(t) = h(t|x_i)$. O parâmetro de forma p e regressão para os coeficientes β são estimados a partir dos dados.

No caso de um modelo de fragilidade há a introdução de um efeito multiplicativo não observável denominado α no perigo, de modo que este é condicionado à fragilidade e pode ser escrito por:

$$h(t|\alpha) = \alpha h(t)$$

No qual α é alguma quantidade positiva aleatória que se supõe ter média 1 (para fins de identificabilidade do modelo) e variância *Theta* (θ). Aqueles indivíduos que possuem $\alpha > 1$ são ditos ser mais frágil por razões não explicadas pelas covariáveis e terão um aumento risco de falha. Por outro lado, aqueles indivíduos com $\alpha < 1$ são menos frágeis e tenderão a para sobreviver por mais tempo que o resto de sua coorte, isto posto, dado um certo padrão covariável).

Se α é um efeito multiplicativo, é fácil pensar na fragilidade (ou variabilidade aleatória) como representando o efeito cumulativo de uma ou mais covariáveis omitidas na análise (GUTIERREZ, 2002, p.24-25).

7.9 Qualidade de ajuste dos modelos

A avaliação da adequação e da qualidade do ajuste dos modelos de regressão de sobrevivência apresenta desafios que não são encontrados nos modelos de regressão convencionais. Nestes, a variável dependente ou variáveis sendo modeladas são observadas diretamente. Por exemplo, as estaturas de uma amostra

de indivíduos, são medidas diretamente e previstas com um modelo que pode ser ajustado por covariáveis, como idade e sexo. Em contraste, na regressão com dados de sobrevivência, a temporização do evento é observada, por exemplo: idade no óbito (ou tempo até o óbito) – para que se possa estimar uma probabilidade para a função de risco e isso complica a definição e uso de ferramentas para avaliar a adequação do ajuste, como resíduos de dados.

De acordo com Hashimoto (2008), com a finalidade de estudar as suposições dos erros, assim como detectar a presença de observações discrepantes, a literatura propõe várias análises de resíduos adequadas ao mecanismo de censura à direita, por exemplo, Cox e Snell (1968), Collett (2003) e Colosimo e Giolo (2006) descreveram os resíduos de “Cox-Snell”, “Martingale” e “Deviance”. Carrasco (2007) apresentou os resíduos “Martingale” e “Deviance” para duas distribuições que modelam função de taxa de falha em forma de banheira. De forma geral define-se o resíduo referente a observação por meio de uma função, que depende da variável resposta, das estimativas dos parâmetros e do vetor de parâmetros estimado, que objetiva identificar a discrepância entre o modelo ajustado e conjunto de dados.

Observações censuradas conduzem a resíduos que não podem ser considerados da mesma forma que os resíduos obtidos de observação não censuradas. Deve-se, portanto, modificar o resíduo de forma que ele possa levar em consideração a censura. Desta forma, os resíduos generalizados de Cox-Snell atendem a esse critério, e também servem para modelar outras estruturas de censura, como a censura intervalar, pois é ao mesmo tempo geral, robusto e simples de usar. (HASHIMOTO, 2008. p-36).

Existem diversas propostas na literatura, como as sugeridas por Allison (1995) que propõem o estudo da adequação a partir do modelo Gama Generalizado e a partir dos gráficos de diagnósticos. Vários tipos de resíduos têm sido propostos para modelos de sobrevivência. Como uma alternativa mais apropriada para o uso dos resíduos generalizados, o de Cox-Snell é o mais reportado na literatura (BARLOW, PRENTICE, 1988; PRICE, JONES, 2017).

8 MATERIAL E MÉTODOS

8.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo metodológico sobre a avaliação crítica de duas técnicas de regressão paramétricas em AS aplicadas em um estudo de caso com uma coorte histórica com dados reais de pacientes com DRC pré-dialítica. Serão apresentadas interpretações dos principais conceitos de AS, além da comparação, adequação e desempenho dos modelos paramétricos para riscos proporcionais (PH) e falha acelerada (AFT), utilizando as distribuições mais comumente encontradas nos *softwares* estatísticos: Exponencial, Weibull, Gompertz, Lognormal e Loglogístico. Ao final será fornecido um passo a passo para a modelagem de sobrevivência paramétrica.

8.2 Origem do banco de dados

Os dados utilizados para modelagem proposta são provenientes de uma coorte retrospectiva, extraída de uma base eletrônica de registros. A amostra utilizada no estudo foi composta por pacientes atendidos no Centro Hiperdia de Juiz de Fora (Programa de Atenção Secundária à Saúde criado em 2010 pela Secretaria de Saúde do Governo de Minas Gerais para tratamento de hipertensão arterial (HA), DM e DRC) no período de agosto de 2010 a dezembro de 2014 (PINHATI et al., 2021; HUAIRA et al., 2018).

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da UFJF (CAAE nº. 0173.0.180.420-11).

Os critérios de inclusão para admissão no Centro Hiperdia para os pacientes com HA foram: diagnóstico de ausência de resposta ao uso concomitante de três ou mais medicamentos anti-hipertensivos, prescritos em doses farmacologicamente eficazes, lesão de órgãos-alvo ou suspeita de Hipertensão Arterial Secundária e para os pacientes com diagnóstico de DM: DM tipo1 ou diabético tipo 2 com controle metabólico segundo a meta terapêutica (PINHATI et al., 2021; HUAIRA et al., 2018).

A coorte histórica foi definida com os pacientes ≥ 18 anos, com HA e/ou DM, que tinham registros de pelo menos duas consultas no ambulatório multiprofissional de DRC pré-dialítica (KDIGO, 2012).

Os dados foram colhidos por consulta aos prontuários eletrônicos. As informações demográficas foram levantadas na admissão, e as demais variáveis foram coletadas durante o atendimento em consultas periódicas de acompanhamento dos pacientes^{27,28}.

8.3 Variáveis demográficas e clínicas

A TFG_e foi calculada a partir da creatinina sérica, pela equação CKD-EPI (KDIGO, 2012), e é estimada pelo cálculo obtido a partir da dosagem da creatinina sérica, da idade do paciente, de seu gênero (sexo) e da sua etnia (raça) (KDIGO, 2012). Equação utilizada:

$$TFGe = 141 \times \min(SCR/k, 1)^\alpha \times \max(SCR/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{idade} \times 1,018 \text{ (se mulher)} \times 1,159 \text{ (se negro)}$$

Em que: SCR é creatinina sérica (mg/dL); k é 0,7 para indivíduos do gênero feminino e 0,8 para masculino; α é -0,329 para indivíduos femininos e -0,411 para masculinos; “min” indica o mínimo de SCR/k ou 1 e “Max” indica o máximo de SCR/k ou 1. É portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresente TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² ou quando for > 60 mL/min/1,73 m² associada a um marcador de dano renal, como a proteinúria por um período ≥ 3 meses (K/DOQI, 2002; KDIGO, 2012).

Para fins da aplicação metodológica, utilizamos as seguintes variáveis para ajuste multivariado dos modelos: sexo, idade (anos; \leq e > 69 anos), TGF_e na primeira consulta, diagnóstico de DM e diagnóstico de HA com alto risco para doença cardiovascular (DCV). O risco para DCV foi estimado pelo Escore de Framingham (≥ 14 pontos (risco de desfecho cardiovascular $> 20\%$ em 10 anos)) (PINHATI et al., 2021; HUAIRA et al., 2018).

8.4 Desfechos substitutos

Como desfechos substitutos utilizamos as propostas do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) como indicadores de progressão da DRC:

- Decaimento anual $>5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ da TFG_e calculada pela diferença entre duas medidas, multiplicado pela proporção do número de meses que separa as medidas no ano (meses/12) (KDIGO, 2012),
- Declínio de 30% da TFG_e em relação a linha de base em até 24 ou 48 meses (KU et al., 2015; SCHIEVINK; MOL, 2015; LEVEY; INKER et al., 2014; STEVENS, 2010; INKER et al., 2014).

Ou a mudança de estágio da DRC (SHLIPAK et al., 202; KDIGO, 2012; YANG et al., 2020).

8.5 Passos da modelagem estatística aplicados no estudo de caso

Além das análises descritivas, serão ajustados modelos de sobrevivência para as distribuições: Exponencial, Gompertz, Weibull, Lognormal e Loglogístico, em ambas parametrizações (PH e AFT).

Os ajustes dos modelos seguiram um procedimento que será apresentado como um passo a passo metodológico, procurando demonstrar de forma didática etapas importantes que garantam uma modelagem adequada. As sintaxes utilizadas para gerar os modelos e gráficos apresentados neste documento serão disponibilizadas em material suplementar deste artigo.

De forma resumida foram estabelecidos cinco principais passos:

Passo 01 - Definir o desfecho e declaração do estudo de sobrevivência:

- Utilizaremos os desfechos substitutos na predição da evolução da DRC já citado. Para declaração de estudo de AS no *software* STATA utilizamos a variável de tempo em “meses”, relativo ao número de meses de acompanhamento do paciente desde a sua primeira consulta (linha de base ou mês zero) até a ocorrência do evento ou final do acompanhamento do estudo (censura). A variável de evento foi o decréscimo $>5 \text{ mL/ano}$ na TFG_e em relação a linha de base durante o período de análise, ou seja, TFG_e $>5\%$, gerando uma variável dicotômica chamada “falha” (falha=1). O mesmo procedimento pode ser utilizado para os outros dois desfechos: se ocorreu queda de 30% da TFG_e (falha=1), se o paciente mudou de estágio (falha=1),

sendo que a variável de tempo deverá ser relativa a estes eventos. A variável de censura receberá código (censura=0).

Passo 02 - Função geral de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier (KM) e função geral de risco pelo método *Smoothed Hazard Estimate*:

- Estimar graficamente a função de sobrevivência pelo método de KM. Os pacientes foram censurados por óbito, início de TRS ou final do seguimento (censura=0). A abordagem não paramétrica para estimar a função de risco são flexíveis, sem modelos e orientados por dados. Nenhuma suposição de forma é imposta, exceto que a função de risco é uma função suave, para isso utilizamos o gráfico *Smoothed Hazard Estimate* já habilitado no STATA.

Passo 03 - Estimar as curvas para as funções e dos modelos paramétricos:

- As formas da função de sobrevivência e função de risco foram calculadas de acordo com os modelos disponíveis no STATA: Exponencial, Weibull, Loglogístico, Lognormal e Gompertz, sempre ajustando para o valor do CKPEDI na linha de base. Os modelos podem ser comparados por meio de uma medida de ajuste estimada e por inspeção visual por gráficos. Neste ponto é importante a visão do nefrologista, pois as curvas devem representar a evolução clínica esperada para o desfecho.

Passo 04 - Gerar modelos multivariados para as covariáveis pré-selecionadas como explicativas para o decaimento da TFGe:

- Serão ajustadas como variáveis explicativas a TFGe na linha de base, e as comorbidades DM e HA, apenas para efeito ilustrativo de comparação entre os modelos. O primeiro tipo de modelo será para riscos proporcionais (PH) e o parâmetro expresso será a HR (*Hazard Ratio*), no qual valores >1 indicam aumento do risco de decaimento da TFGe, ou aumento do risco de queda de 30% da TFGe, ou aumento do risco de mudar de estágio. O segundo tipo será para falha acelerada (AFT), com interpretação inversa, na qual valores <1 indicam que os três desfechos podem ocorrer mais cedo.

Passo 5 - Modelos de Fragilidade

A fragilidade também será medida pelas estimativas pontuais individuais de fragilidade Gamma para cada modelo paramétrico de sobrevivência estudado. Para gerar os gráficos utilizaremos os pacotes estatístico do R Studio: *survival*, *frailtypack*, *frailtySurv*, *parfm*, *haven* e *ggplot2*.

Foi escolhido a distribuição Gamma para avaliar o efeito da fragilidade, pois trata-se da distribuição de fragilidade com a função de densidade mais simples e mais flexível, e cujos parâmetros são estimados de forma mais simplificada através da estimativa de verossimilhança e ideais para medir o efeito aleatório ao nível do paciente. Também será traçado um perfil dos pacientes em relação à fragilidade (DUCHATEOU; JANSSEN, 2008; GROVER; SETH, 2014).

Passo 06 – Comparar os ajustes dos modelos pelo método gráfico:

- Em relação aos ajustes gráficos há disponível diversas propostas, como as sugeridas por Allison (1995) que propõem o estudo da adequação a partir do modelo Gama Generalizado e a partir dos gráficos de diagnósticos, isto é, por meio da análise de resíduos. Vários tipos de resíduos têm sido propostos para modelos de sobrevivência e a alternativa mais reportada é o uso dos resíduos generalizados de Cox-Snell.

Com exceção dos gráficos dos modelos de fragilidade, todas as demais análises foram feitas utilizando-se o *software* STATA 15 (*Data Analysis and Statistical Software College Station, Texas, USA*). Os comandos utilizados são disponibilizados como material suplementar, no anexo deste artigo, bem como uma breve introdução aos modelos de AS utilizados.

9 RESULTADOS

9.1 Características da amostra e desfechos substitutivos

A amostra foi composta por 778 indivíduos, com maioria do sexo feminino (51,6%). A média de idade foi de $68,7 \pm 11,8$ anos e variou entre 20 e 97 anos. A TGF_e teve média de $35,8 \pm 12,6$ mL/min, com distribuição similar nos estágios 3A (26,3%), 3B (39,7%) e 4 (27,5%), e menos de 10% no estágio 5. O período de acompanhamento foi de 60 meses. A prevalência de DM foi de 29,0% (n=226) e pacientes com diagnóstico de HA com alto risco de DAC 29,8% (n=232) (Tabela 1).

Em relação a progressão para DRC, as prevalências dos desfechos foram: I) decaimento >5 mL/ano da TGF_e: 381 falhas (49,0%), II) decaimento $>30\%$ da TGF_e: 124 falhas (16,0%) e III) mudança de estágio da DRC: 204 falhas (24,3%).

No que se refere ao tempo até a ocorrência de cada evento: para o decaimento >5 mL/ano da TGF_e, cerca de 60,9% das falhas ocorreram em até 6 meses e 26,5% em até 12 meses. Para o decaimento $>30\%$ da TGF_e a maioria das falhas (56,4%) ocorreram em tempo superior a 12 meses e para os pacientes que mudaram de estágio da DRC, a grande maioria das mudanças de estágio ocorreram em até 12 meses (67,8%) (Tabela 1).

Esta pode ser entendida como uma primeira abordagem a função risco $h(t)$. Por exemplo, nota-se que o decaimento >5 mL/ano da TGF_e tem uma característica monótona, na qual os eventos vão diminuindo ao longo do tempo. Já a mudança de estágio da DRC parece ter características constantes ao longo do tempo. Por outro lado, o decaimento $>30\%$ apresenta uma característica não monótona, com um pico de ocorrência entre 12 e 24 meses (Tabela 2).

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da amostra na linha de base e em relação aos três desfechos de progressão da DRC.

Variáveis	TOTAIS	Média ± DP	P50%	Média ± DP (n)			
				Estágio 3ª	Estágio 3B	Estágio 4	Estágio 5
Idade	778	68,7 ± 11,9	69	63,7 ± 9,1 (214)	69,3 ± 12,0 (309)	72,7 ± 12,4 (205)	69,7 ± 11,4 (50)
TFGe-linha de base	778	35,9 ± 12,6	36,9	50,7 ± 3,7 (214)	37,8 ± 4,3 (309)	23,6 ± 4,3 (205)	10,6 ± 3,7 (50)
Prevalência geral	% (n)		Prevalências ajusta para o estágio da DRC % (n)				
Estágio da DRC	3ª	27,5 (214)					
	3B	39,7 (309)					
	4	26,3 (205)					
	5	6,4 (50)					
Idade	Até 69 anos	49,5 (393)		75,2 (161)	45,9 (142)	33,2 (68)	44,0 (22)
	> 69 anos	50,5 (385)		24,7 (53)	54,0 (167)	66,8 (137)	56,0 (28)
Sexo	Feminino	51,2 (398)		52,8 (161)	56,0 (173)	45,4 (93)	38,0 (19)
	Masculino	48,2 (380)		47,2 (101)	44,0 (136)	54,6 (112)	62,0 (31)
DM		29,1 (226)		42,1 (90)	28,5 (88)	19,0 (39)	18,0 (9)
HA com alto risco de DAC		29,8 (232)		41,2 (88)	32,7 (101)	76,6 (36)	14,0 (7)
DESFECHO 1	Censura	51,0 (397)		52,3 (112)	50,2 (155)	47,3 (97)	66,0 (33)
>5mL/ano da TFGe	Desfecho (Sim)	49,0 (381) *		47,7 (102)	49,8 (154)	52,7 (108)	34,0 (17)
DESFECHO 2	Censura	84,0 (654)		90,2 (193)	87,4 (270)	75,1 (154)	70,0 (37)
>30% da TFGe	Desfecho (Sim)	16,0 (124) *		9,8 (21)	12,6 (39)	24,9 (51)	26,0 (13)
DESFECHO 3	Censura	75,7 (637)		62,7 (146)	77,5 (262)	81,4 (179)	100,0 (50)
Mudança de estágio	Desfecho (Sim)	24,3 (204) *		37,3 (87)	22,5 (76)	18,6 (41)	0,00 (0)

Nota: HA (hipertensão arterial), DAC (doença arterial coronariana), DM (diabetes mellitus), TFGe (taxa de filtração glomerular estimada pelo CKDEPI), DRC (doença renal crônica), CKDEPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), DP (desvio padrão), P50% (percentil 50), IC (Intervalo de Confiança).(*) prevalência do desfechos.

Tabela 2: Ocorrência dos desfechos substitutivos de progressão da DRC ao longo de intervalos de tempo de seguimento

Desfecho	N	%
Decaimento >5mL/ano da TFGe		
Até 6 meses	232	60,8
6 a 12 meses	101	26,5
12 a 24 meses	44	11,5
>24 meses	4	1,05
Totais	381	100,0
Decaimento de 30% da TFGe		
Até 6 meses	18	14,5
6 a 12 meses	36	29,0
12 a 24 meses	53	42,7
>24 meses	17	13,7
Totais	124	100,0
Mudança de estágio da DRC		
Até 6 meses	75	36,8
6 a 12 meses	63	30,8
12 a 24 meses	58	28,4
>24 meses	8	3,9
Totais	204	100,0

Nota: N (frequência absoluta), % (frequência relativa), TFGe (taxa de filtração glomerular estimada pelo CKDEPI), DRC (doença renal crônica), CKDEPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

9.2 Resultados dos modelos paramétricos

Existem dois grupos de resultados a serem analisados, primeiro em relação as funções de sobrevivência $S(t)$ e função de risco $h(t)$ expressas nas figuras 8 e 9. Segundo, em relação aos modelos na tabela 3.

Primeiro - em relação às funções $S(t)$ e $h(t)$: Uma vez definido o desfecho do estudo, conforme descrito no “Passo 1”, as figuras 8 e 9, correspondem às curvas do Passo 1 e 2 (material suplementar). As estimativas de sobrevivência e risco dos modelos paramétricos são contrastadas com aquelas calculadas usando o método não paramétrico Kaplan-Meier e *Smoothed Hazard Estimate*.

Utilizando a avaliação visual dos gráficos para o decaimento da TFGe >5mL/ano da TFGe, a melhor sobreposição das curvas de sobrevivência com a curva do método Kaplan-Meier indica um ajuste quase perfeito do modelo Gompertz (Figura 8), assim como no ajuste da curva da função risco (Figura 9). Em relação ao decaimento >30% da TFGe, os melhores ajustes para a função $S(t)$ foram as

distribuições Gompertz, Weibull e Loglogístico (Figura 8). No caso da mudança de estágio, o comportamento da curva é bem captado praticamente por todos os modelos, que pode ser explicado por uma tendência praticamente linear da função de sobrevivência, facilitando o ajuste independentemente do tipo de modelo (uma reta é sempre captada por qualquer modelo). Este comportamento só muda a partir do mês 30, quando não ocorrem mais eventos (Figura 8).

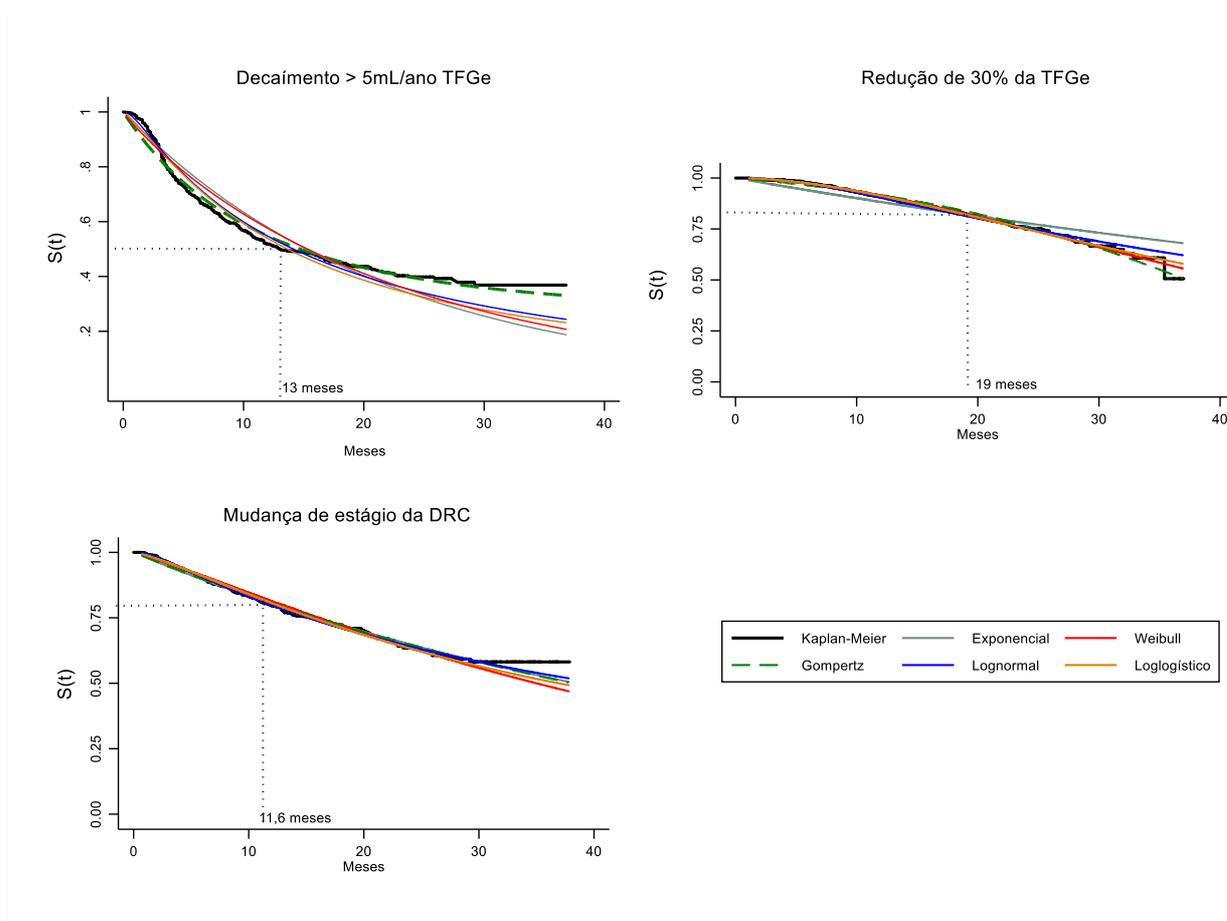


Figura 8- Funções de sobrevivência, $S(t)$, das distribuições ajustadas comparadas ao estimador Kaplan-Meier.

As funções de risco $h(t)$, como dito anteriormente, devem representar a evolução do risco do ponto de vista clínico. Nota-se que as formas das curvas variam conforme o tipo de desfecho (Figura 9). No caso da perda 5mL/ano da TFGe, a tendência é de queda do risco instantâneo em função do tempo, ou seja, os eventos tendem a ocorrer com maior probabilidade no início do tratamento, ao passo que para a queda >30% esta relação é inversa, havendo um aumento do risco ao longo do tempo. Em ambos os casos, as curvas do modelo Gompertz novamente apresentam

uma forma próxima à curva empírica, assim como a Loglogístico para a queda anual e a Weibull para a perda de 30%. Para mudança de estágio, aparentemente este risco é constante, o que permite a utilização de quaisquer modelos, inclusive os mais simples, como por exemplo o Exponencial.

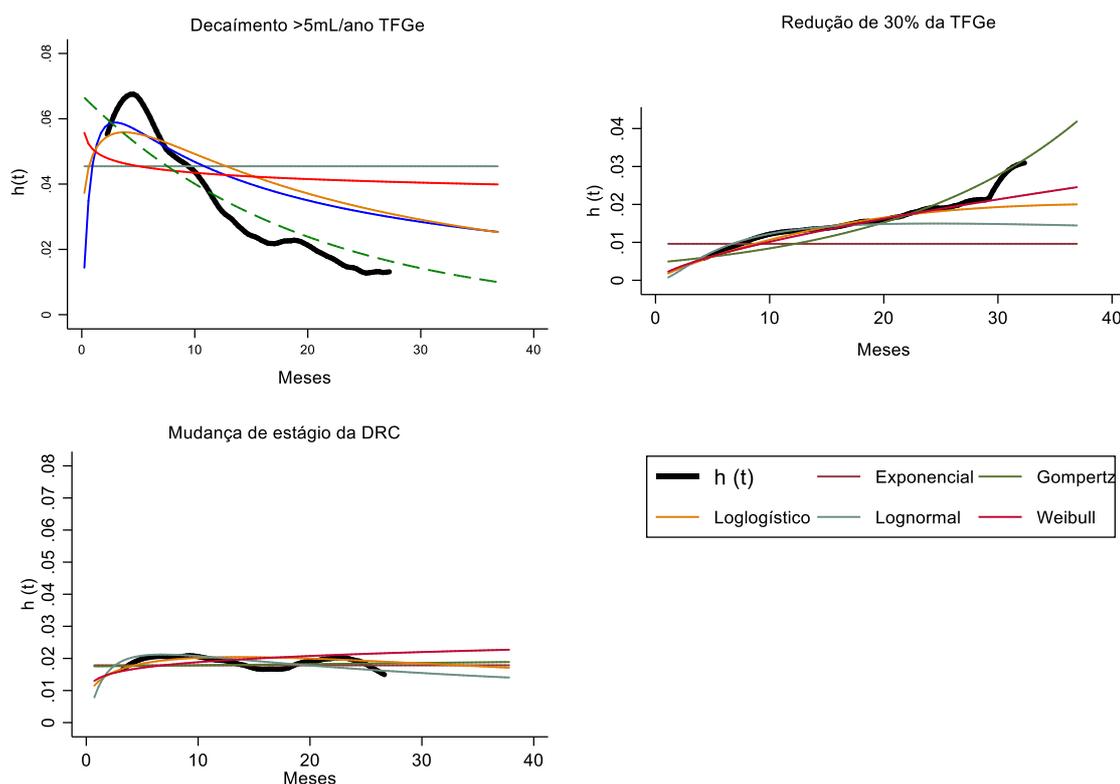


Figura 9- Funções risco, $h(t)$, das distribuições testadas em comparação a função *Hazard* geral (Smoothed Hazard Estimate, linha preta em negrito).

Segundo - em relação aos modelos paramétricos: Foram utilizadas três covariáveis para o ajuste multivariado com modelos PH e AFT: TFGe (expresso pelo CKDEPI na linha de base), diagnóstico de DM e HA com risco elevado de DAC. A Tabela 3 apresenta os resultados para os 3 desfechos nos diferentes tipos de modelo. Em tons de cinza, destacam-se os melhores modelos para cada desfecho, segundo a inspeção visual das curvas de sobrevida e das funções de risco, além da análise dos resíduos generalizados de Cox-Snell.

Nota-se que em algumas situações, os parâmetros estimados são diferentes. Tomando-se as estimativas para o DM, no 1º desfecho o valor da razão de risco

(Harzard Ratio - HR) varia de 1,34 a 1,44 (para os modelos Gompertz e Loglogístico respectivamente), enquanto a razão de tempo (Time Ratio - TR) varia bem menos, entre 0,69 e 0,74. Observa-se também que o 2º desfecho tem parâmetros com sentido contrário dos outros dois. Por exemplo, pacientes diabéticos apresentam um risco médio reduzido em 55% de perda >30% da TFG_e, segundo o modelo Weibull, e um tempo 44% maior para esta ocorrência. Nos demais desfechos os efeitos são de aumento de risco e diminuição no tempo. Tal fato pode ser explicado pelos dados da Tabela 1, em que nota-se uma concentração maior de pacientes diabéticos nos estágios de DRC mais iniciais, enquanto a ocorrência aumenta com a gravidade da DRC, algo que ocorre de maneira contrária nos outros desfechos.

A parametrização AFT para o modelo Gompertz, que apresentou bom ajuste em todos os desfechos, apresenta desafios matemáticos que só são contornáveis por meio de métodos computacionais intensivos e não está implementada na maioria dos softwares estatísticos, inclusive no STATA, por isso não foi realizada.

Desta forma, a Tabela 4 apresenta um resumo das interpretações destes parâmetros HR e TR. Para tal, tomamos para o exemplo o modelo Weibull, que apresentou o segundo melhor ajuste para os três desfechos – considerando a inspeção visual das curvas das funções $S(t)$ e $h(t)$, e para efeito prático, uma interpretação do efeito do DM na ocorrência dos desfechos.

Após a realização dos ajustes multivariados devemos verificar a qualidade do ajuste de cada modelo paramétrico, com o propósito de selecionar o modelo, o Passo 5.

Tabela 3: Modelo multivariado ajustado para o CKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular para os três desfechos estudados.

Desfecho	Parametrização	Parâmetro estimado	Variável	Modelos Paramétricos									
				Exponencial		Weibull		Log normal		Log logístico		Gompertz	
				exp(β)	IC 95%	exp(β)	IC 95%	1/exp(β)	IC 95%	1/exp(β)	IC 95%	exp(β)	IC 95%
1° Desfecho: Decaimento >5m L/ano Da TFGe	RP	HR	CKDEPI na LB	0,997	0,989-1,006	0,997	0,989-1,006	0,992	0,983-1,001	0,993	0,984-0,997*	0,997	0,989-1,005
	RP	HR	Diabetes	1,377	1,105-1,717*	1,369	1,099-1,707*	1,423	1,121-1,807*	1,439	1,127-1,836*	1,341	1,076-1,670*
	RP	HR	Hipertensão	1,117	0,892-1,400	1,114	0,890-1,396	1,107	0,870-1,409	1,113	0,869-1,424	1,101	0,880-1,378
	AFT	TR	CKDEPI na LB	1,002	0,993-1,010	1,001	0,993-1,011	1,007	0,998-1,016	1,006	0,997-1,015	-	-
	AFT	TR	Diabetes	0,725	0,582-0,904*	0,715	0,565-1,904	0,702	0,553-0,891	0,694	0,544-0,887	-	-
	AFT	TR	Hipertensão	0,894	0,714-1,120	0,890	0,700-1,132	0,902	1,709-1,142	0,892	0,704-1,149	-	-
2° Desfecho Decaimento de 30% da TFGe	RP	HR	CKDEPI na LB	0,973	0,959-0,987*	0,973	0,959-0,987*	0,982	0,972-0,992*	0,983	0,974-0,992*	0,973	0,959-0,987*
	RP	HR	Diabetes	0,589	0,402-0,864*	0,553	0,363-0,782*	0,673	0,523-0,866*	0,696	0,552-0,878*	0,535	0,365-0,785*
	RP	HR	Hipertensão	0,661	0,459-0,953*	0,603	0,418-0,870*	0,749	0,588-0,957*	0,746	0,597-0,933*	0,601	0,416-0,868*
	AFT	TR	CKDEPI na LB	1,027	1,013-1,042*	1,015	1,007-1,024*	1,108	1,008-1,028*	1,017	1,008-1,026*	-	-
	AFT	TR	Diabetes	1,695	1,157-2,485*	1,439	1,150-1,799*	1,485	1,154-1,912*	1,436	1,139-1,812*	-	-
	AFT	TR	Hipertensão	1,511	1,049-2,176*	1,339	1,082-1,658*	1,334	1,044-1,704*	1,339	1,071-1,673*	-	-
3° Desfecho: Mudança de estágio da DRC	RP	HR	CKDEPI na LB	1,009	0,997-1,022	1,010	0,998-1,022	1,008	0,997-1,021	1,009	0,998-1,020	1,009	0,997-1,022
	RP	HR	Diabetes	1,429	1,064-1,918*	1,430	1,065-1,921*	1,458	1,091-1,952*	1,439	1,089-1,901*	1,429	1,064-1,919*
	RP	HR	Hipertensão	1,308	0,966-1,771	1,307	0,965-1,771	1,252	0,929-1,687	1,248	0,939-1,659	1,308	0,966-1,772
	AFT	TR	CKDEPI na LB	0,990	0,978-1,002	0,990	0,980-1,001	0,991	0,979-1,002	0,990	0,979-1,001	-	-
	AFT	TR	Diabetes	0,699	0,521-0,939	0,730	0,562-0,948	0,652	0,512-0,916	0,694	0,535-0,917	-	-
	AFT	TR	Hipertensão	0,764	0,564-1,034	0,790	0,604-1,033	0,798	0,592-1,075	0,800	0,602-1,064	-	-

Notas: RP (Risco Proporcional), AFT (Tempo de Falha Acelerado), HR = Harzard Ratio (valores >1 indicam risco de ocorrência do desfecho) TR = Time Ratio (valores <1 indicam que o desfecho ocorrerá mais tarde no seguimento), IC 95% (Intervalo de Confiança), (*) = p valor < 0,05, LB (Linha de base), (valor do beta de cada covariável ajustada).

Tabela 4: Interpretação clínica dos parâmetros dos modelos RP e AFT para os desfechos substitutivos de progressão da DRC

Tipo de modelo	Parâmetro	Variável	Parâmetro β		Interpretação Clínica
				Direção	
1° Desfecho: decaimento > 5mL/ano da TFGe					
RP	HR	DM	1,369	> 1	Os pacientes diabéticos têm um risco de decaimento da TFGe >5mL/ano da TFGe 36,9% maior quando comparado aos não diabéticos
AFT	TR	DM	0,715	< 1	Os pacientes diabéticos podem ter o decaimento >5mL/ano da TFGe num tempo 28,5% mais cedo quando comparado aos não diabéticos. Isso significa a ocorrência do evento 3,7 meses antes do previsto
2° Desfecho: decaimento de 30% da TFGe					
RP	HR	DM	0,553	< 1	Os pacientes diabéticos têm risco de decaimento >5mL/ano da TFGe 44,6% menor que os não diabéticos
AFT	TR	DM	1,439	> 1	Os pacientes diabéticos podem ter o decaimento >5mL/ano da TFGe num tempo 43,9% mais tardiamente que os não diabéticos. Isso significa a ocorrência do evento 8,5 meses mais distante de o previsto
3° Desfecho: mudança de estágio da DRC					
RP	HR	DM	1,430		Os pacientes diabéticos têm risco de decaimento >5mL/ano da TFGe 43,0% maior quando comparado aos não diabéticos
AFT	TR	DM	0,730		Os pacientes diabéticos podem ter o decaimento > 5mL/ano da TFGe num tempo 27,0% mais cedo que os não diabéticos. Isso significa a ocorrência do evento 5,1 meses antes do previsto

Nota: RP (Risco Proporcional), AFT (Tempo de Falha Acelerado), HR = Harzard Ratio, TR = Time Ratio, IC 95% (Intervalo de Confiança), (valor do beta de cada covariável ajustada). Para os exemplos com modelos AFT, foi considerado a mediana de sobrevivência dos respectivos desfechos, conforme descrito na figura 1.

Entre as técnicas propostas estão preferencialmente as análises gráfica e a de resíduos. Para cada modelo e desfecho, calculamos os valores dos resíduos de Cox-Snell para medir a adequação dos ajustes. É possível observar na Figura 10 os modelos escolhidos como melhor ajuste. Observa-se uma boa adequação dos modelos, dado que os resíduos se sobrepõem sobre a reta de referência dos quartis da respectiva distribuição. Apenas nos valores próximos ao final do tempo de acompanhamento, os resíduos se afastam um pouco da linha, sem, no entanto, comprometer o ajuste.

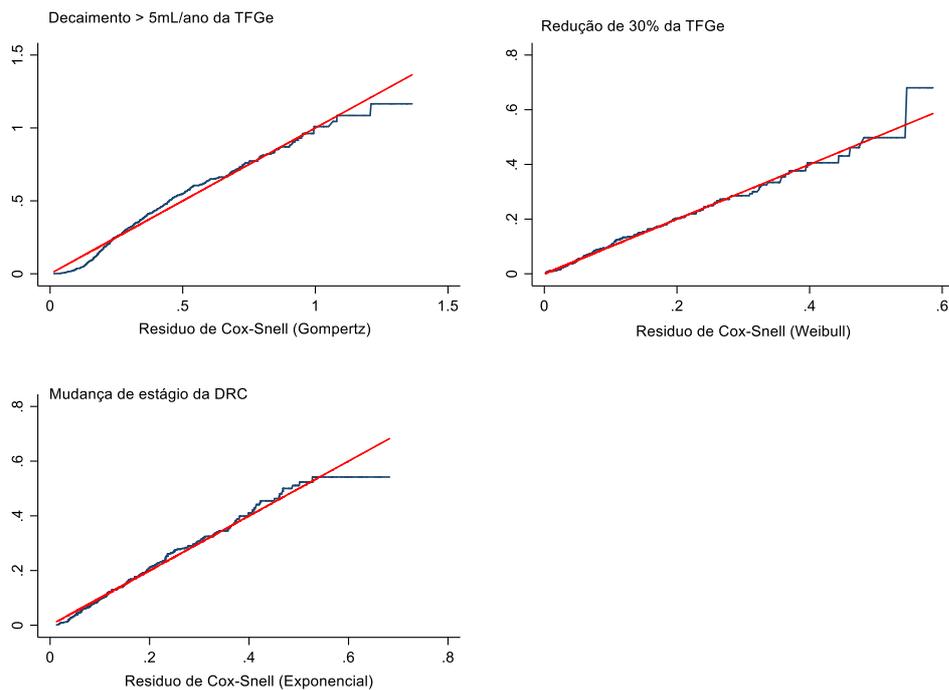
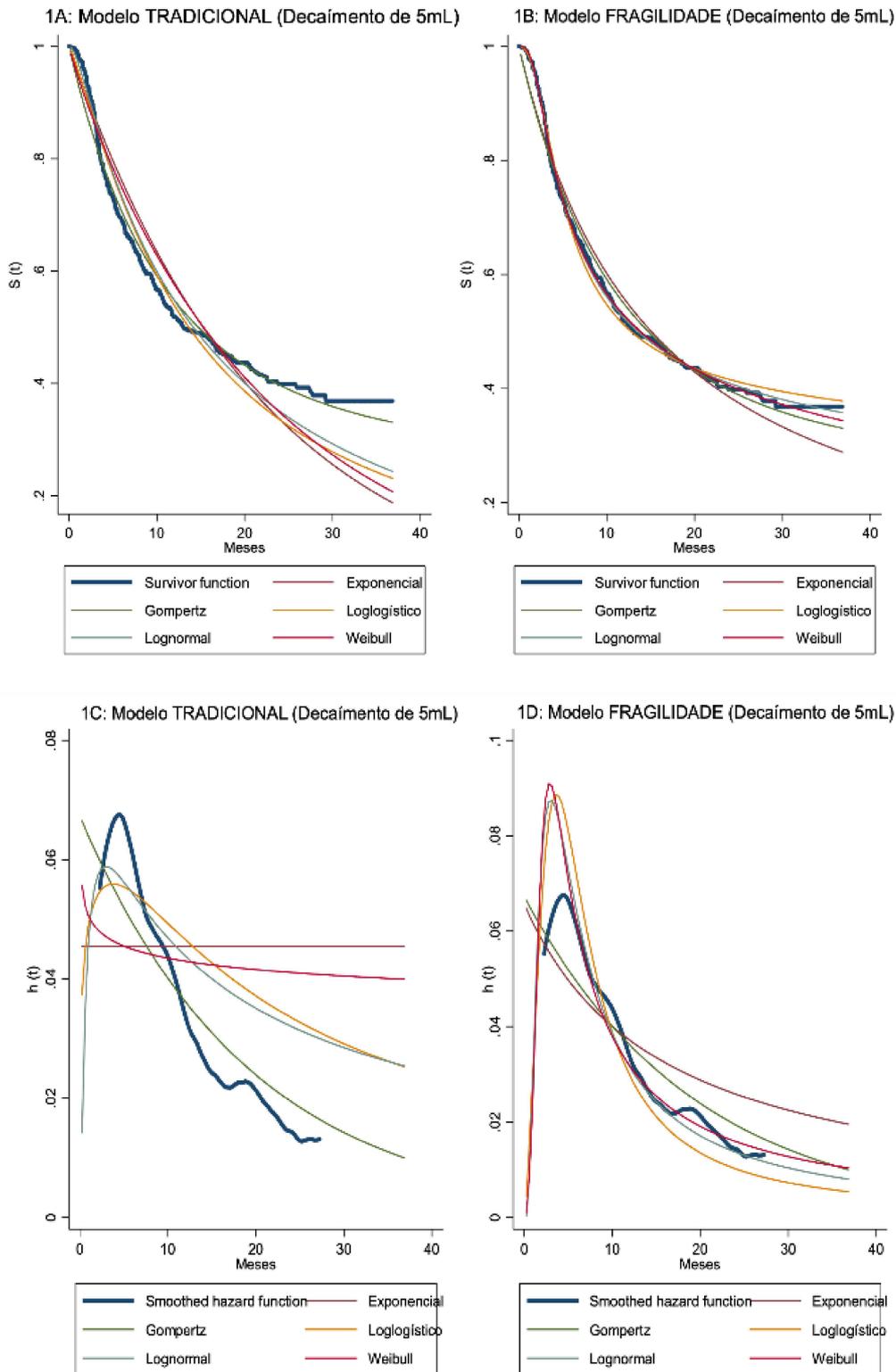


Figura 10- Resíduos generalizados de Cox-Snell versus a função de risco cumulativa estimada correspondente a esses resíduos para cada desfecho estudado. Se o modelo se ajusta bem aos dados, os perigos cumulativos estimados plotados devem estar próximos da linha de referência a 45°, que é formada pelos resíduos generalizados.

9. 3 Resultados dos modelos de fragilidade

Na Figura 11 apresentamos as funções de sobrevivência dos modelos sem fragilidade (1A) e com fragilidade (1B). Nas figuras 1C e 1D as funções de riscos dos modelos paramétricos para o termo de fragilidade.

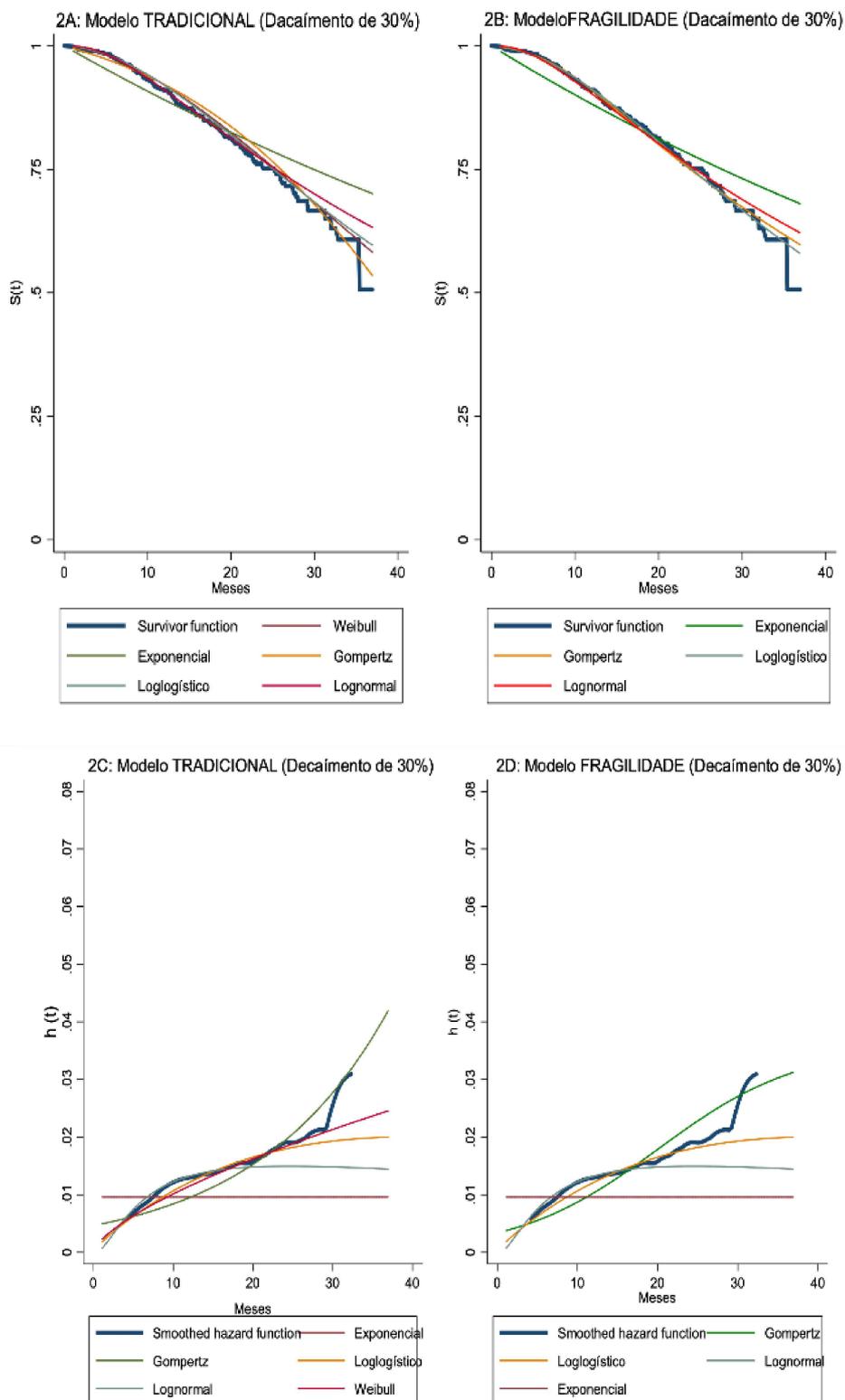
Na Figura 11 (1D) podemos observar um aumento do risco para os modelos Weibull, Loglogístico e Lognormal atingindo um pico em torno de 5 meses – quando adicionamos o termo de fragilidade. Isso sugere que alguns pacientes tem “mais” por causas não avaliadas de decaimento >5mL/ano da TFGe e relação a outros pacientes. Se levarmos em consideração a fragilidade no estudo de progressão da DRC para o 1° desfecho, o período de 0 a 5 meses dos pacientes parece ser um tempo crítico para intervenção por parte dos nefrologistas.



Figuras 11: Funções de sobrevivência $S(t)$ e funções de risco $h(t)$ tradicionais (sem fragilidade) (figuras à esquerda) e função com fragilidade Gamma (figuras à direita). Desfecho: Decaimento $>5\text{mL}/\text{ano}$ da TFGe.

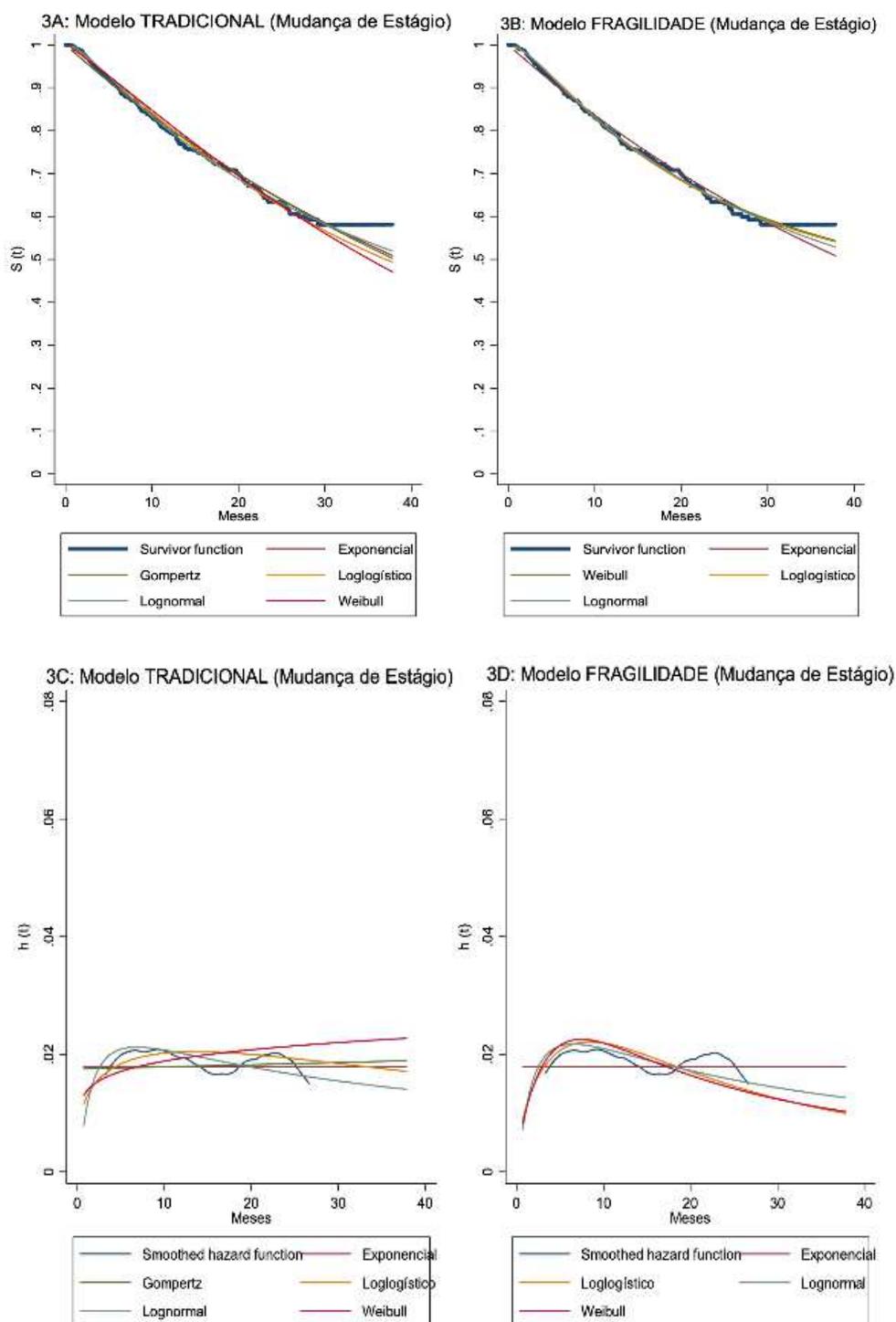
Em relação ao 2º desfecho (decaimento de 30% da função renal em relação a linha de base), o modelo de Gompertz na Figura 12 (2D) mostra um risco em até 24

meses de 1,9% sem o termo de fragilidade, e um discreto aumento para 2,2% em até 24 meses quando adicionamos a fragilidade (Figura 12).



Figuras 12: Funções de sobrevivência $S(t)$ e funções de risco $h(t)$ tradicionais (sem fragilidade) (figuras à esquerda) e função com fragilidade Gamma (figuras à direita). Desfecho: Perda de 30% da função renal em relação a linha de base

Na Figura 13 (3D) os modelos Weibull, Loglogístico e Lognormal mostram um aumento do risco de mudança de estágios da DRC em até 9 meses. Sugerindo que alguns pacientes possuem mais risco de mudar de estágio em até nove meses.



Figuras 13: Funções de sobrevivência $S(t)$ e funções de risco $h(t)$ tradicionais (sem fragilidade) (figuras à esquerda) e função com fragilidade Gamma (figuras à direita). Desfecho: Mudança de estágio da DRC

O pacote estatístico *frailtypack* ordena as estimativas pontuais de fragilidade sem exponenciar, e em ordem crescente, para uma amostra aleatória dos pacientes. Dessa forma podemos conhecer os pacientes em cada estrato de valores de fragilidade.

Podemos observar que temos um total de 110 pacientes (14,4%) com valores de fragilidade entre 1,01 – 1,99, cerca de 124 pacientes (16,0%) com fragilidades entre 2,00 – 2,99 e 46 pacientes (5,9%) com valores de fragilidade >3,0. Esses pacientes possuem um aumento da variabilidade por causas que não foram devidamente avaliadas, segundo o modelo Loglogístico (Figura 15).

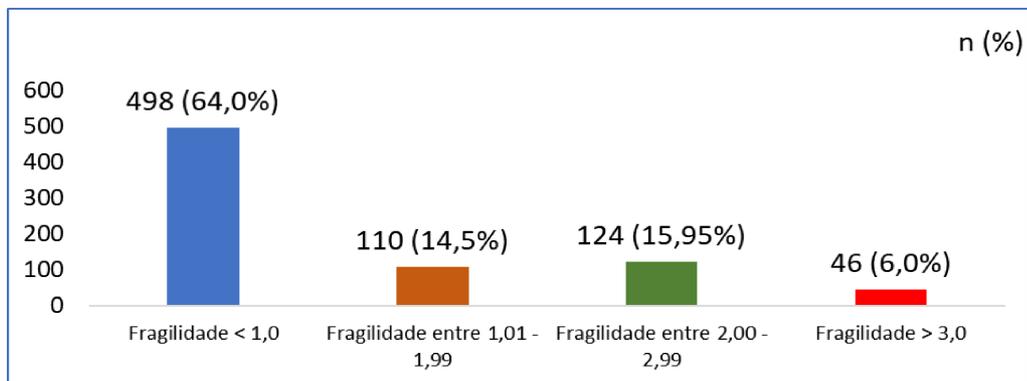


Figura 14 Prevalências dos pacientes por intervalo pontual de fragilidade Gamma para o modelo paramétrico Loglogístico. Modelos ajustado para: CKDEPI na linha de base, diagnóstico de DM e diagnóstico de HA com alto risco de DAC.

Na Figura 15 os pacientes ordenados abaixo do ponto de referência para presença de fragilidade (linha pontilhada azul) são menos frágeis. Utilizaremos os dados do modelo Loglogístico para facilitar a interpretação prática do conceito de fragilidade, desta forma, no modelo ajustado para o CKDEPI na linha de base, diagnóstico de DM e diagnóstico de HA com ao risco de DAC: O paciente 2061 é o menos frágil e o paciente 4694 o mais frágil, ou seja, com maior risco de perder 5mL/ano da TFGe.

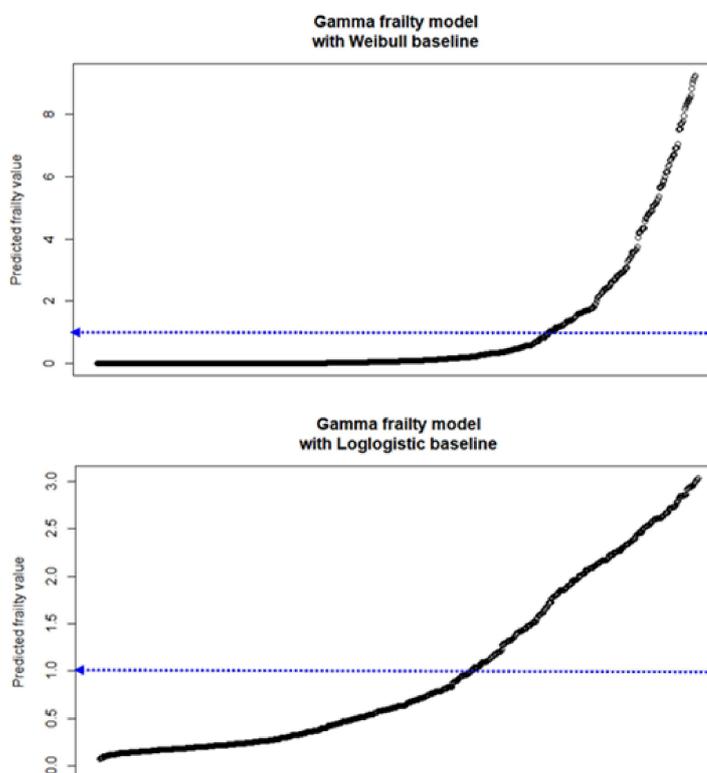


Figura 15: Estimativas pontuais de fragilidade Gamma para o modelo paramétrico de sobrevivência Weibull (figura superior) e Loglogístico (figura inferior). Estimativas pontuais para o modelo ajustado para: CKDEPI na linha de base, diagnóstico de DM e diagnóstico de HA com alto risco de DAC.

Podemos computar os efeitos de fragilidade para cada paciente, assim conhecermos exatamente quem são os pacientes mais frágeis. Para facilitar a interpretação desse importante conceito em análise de sobrevivência, nos limitaremos a computar as fragilidades apenas do modelo Lognormal, assim como foi feito o gráfico da figura 14.

Com os dados de fragilidade de cada paciente nós podemos identificar exatamente que é o paciente com um risco maior – segundo os valores de fragilidade desse paciente.

Tabela 5: Modelo multivariado ajustado para o CEKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular e em função do desfecho 1 (decaimento > 5mL/ano da TFGe, falha=1)

Modelos paramétricos estudados			DESFECHO DECAÍMENTO < 5mL/ano da TFGe						
MODELO	Tipo de parametrização	Parâmetro	CEKDEPI – Na linha de base		DIABETES		HIPERTENÇÃO com DAC		Theta (θ)
			exp(β)	IC 95% sig	exp(β)	IC 95%	exp(β)	IC 95%	
Exponencial	PH sem fragilidade	HR*	0,997	0,989-1,006	1,377	1,105-1,717	1,117	0,892-1,400	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,002	0,993-1,010	0,725	0,582-0,904	0,894	0,714-1,120	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,993	0,982-1,004	1,481	1,122-1,972	1,122	0,839-1,499	0,94 sig
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	1,006	0,995-1,1017	0,675	0,667-1,190	0,891	0,667-1,190	0,94 sig
Weibull	PH sem fragilidade	HR*	0,997	0,989-1,006	1,369	1,099-1,707	1,114	0,890-1,396	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,001	0,993-1,011	0,715	0,565-0,904 sig	0,890	0,700-1,132	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,953	0,927-0,981 sig	2,421	1,253-4,678 sig	1,271	0,670-2,409	8,77 sig
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	1,014	1,006-1,022 sig	0,759	0,620-0,928 sig	0,927	0,769-1,132	8,77 sig
Log Normal	PH sem fragilidade	HR*	0,992	0,983-1,001	1,423	1,121-1,807	1,107	0,870-1,409	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,007	0,998-1,016	0,702	0,553-0,891	0,902	0,709-1,142	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,983	0,975-0,992 sig	1,321	1,078-1,618 sig	1,062	0,867-1,301	2,29 sig
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	1,026	1,008-1,024 sig	0,756	0,617-0,927 sig	0,914	0,768-1,153	2,29 sig
Log Logístico	PH sem fragilidade	HR*	0,993	0,984-0,997	1,439	1,127-1,836	1,113	0,869-1,424	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,006	0,997-1,015	0,694	0,544-0,887	0,892	0,704-1,149	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,984	0,976-0,992	1,300	1,065-1,585	1,094	0,896-1,335	2,52 sig
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	1,016	1,007-1,023	0,769	0,630-0,938	0,913	0,748-1,115	2,52 sig
Gompertz	PH sem fragilidade	HR*	0,997	0,989-1,005	1,341	1,076-1,670	1,101	0,880-1,378	
	AFT sem fragilidade	TR**	-	-	-	-	-	-	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	-	-	-	-	-	-	
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	-	-	-	-	-	-	

Notas: RP (Risco Proporcional), AFT (Tempo de Falha Acelerado) (*) HR = Harzard Ratio (**) TR = Time Ratio (***) IC de 95% que não contenham o (sig) = p valor < 0,05 (****) temos 144 censuras por intervalo. = Theta, que é o parâmetro que indica heterogeneidade não observado, >1 (presença de heterogeneidade), <1 (ausência de heterogeneidade), sua significância estatística é medida pelo LR test of theta, que teste a probabilidade de theta ser igual a 0, valores do Prob Chibar² < 0,05 indicam significância estatística. DAC (Doenças Arterial Coronariana)

Tabela 6: Modelo multivariado ajustado para o CEKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular e em função do desfecho 2 (perda de 30%/ano da TFGe, falha=1)

Modelos paramétricos estudados			DESFECHO DECAÍMENTO de 30% TFGe						
MODELO	Tipo de parametrização	Parâmetro	CEKDEPI – Na linha de base		DIABETES		HIPESTENÇÃO com DAC		Theta (θ)
			exp(β)	IC 95%	exp(β)	IC 95%	exp(β)	IC 95%	
Exponencial	PH sem fragilidade	HR*	0,973	0,959-0,987	0,589	0,402-0,864	0,661	0,459-0,953	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,027	1,013-1,042	1,695	1,157-2,485	1,511	1,049-2,176	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,973	0,959-0,987	0,589	0,402-0,864	0,661	0,459-0,853	<1
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	1,027	1,013-1,042	1,695	1,157-2,485	1,511	1,049-2,176	<1
Weibull	PH sem fragilidade	HR*	0,973	0,959-0,987	0,553	0,363-0,782	0,603	0,418-0,870	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,015	1,007-1,024	1,439	1,150-1,799	1,339	1,082-1,658	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	-	-	-	-	-	-	
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	-	-	-	-	-	-	
Log Normal	PH sem fragilidade	HR*	0,982	0,972-0,992	0,673	0,523-0,866	0,749	0,588-0,957	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,108	1,008-1,028	1,485	1,154-1,912	1,334	1,044-1,704	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,982	0,973-0,992	0,673	0,523-0,866	0,749	0,586-0,957	<1
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	1,018	1,008-1,028	1,485	1,154-1,912	1,334	1,044-1,704	<1
Log Logístico	PH sem fragilidade	HR*	0,983	0,974-0,992	0,696	0,552-0,878	0,746	0,597-0,933	
	AFT sem fragilidade	TR**	1,017	1,008-1,026	1,436	1,139-1,812	1,339	1,071-1,673	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,982	0,974-0,992	0,697	0,551-0,877	0,746	0,597-0,933	<1
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	1,017	1,008-1,026	1,437	1,139-1,812	1,339	1,071-1,673	<1
Gompertz	PH sem fragilidade	HR*	0,973	0,959-0,987	0,535	0,365-0,785	0,601	0,416-0,868	
	AFT sem fragilidade	TR**	-	-	-	-	-	-	
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	0,967	0,947-0,988	1,341	0,316-0,800	1,101	0,369-0,888	1,05
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	-	-	-	-	-	-	

Notas: RP (Risco Proporcional), AFT (Tempo de Falha Acelerado) (*) HR = Harzard Ratio (**) TR = Time Ratio (***) IC de 95% que não contenham o (sig) = p valor < 0,05 (****) temos 144 censuras por intervalo. = Theta, que é o parâmetro que indica heterogeneidade não observado, >1 (presença de heterogeneidade), <1 (ausência de heterogeneidade), sua significância estatística é medida pelo LR test of theta, que teste a probabilidade de theta ser igual a 0, valores do Prob Chibar² < 0,05 indicam significância estatística. DAC (Doenças Arterial Coronariana)

Tabela 7: Modelo multivariado ajustado para o CEKDEPI na linha de base, diagnóstico de diabetes e diagnóstico de hipertensão arterial com alto risco cardiovascular e em função do desfecho 2 (mudança de estágio da DRC)

Modelos paramétricos estudados			DESFECHO Mudança de estágio da DRC								
MODELO	Tipo de parametrização	Parâmetro	CEKDEPI – Na linha de base		DIABETES		HIPESTENÇÃO com DAC		Theta (θ)		
			exp(β)	IC 95% ^{sig}	exp(β)	IC 95%	exp(β)	IC 95%			
Exponencial	PH	HR*	1,009	0,997-1,022	1,429	1,064-1,918	1,308	0,966-1,771			
	AFT	TR**	0,990	0,978-1,002	0,699	0,521-0,939	0,764	0,564-1,034			
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	-	-	-	-	-	-			
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	-	-	-	-	-	-			
Weibull	PH	HR*	1,010	0,998-1,022	1,430	1,065-1,921	1,307	0,965-1,771			
	AFT	TR**	0,990	0,980-1,001	0,730	0,562-0,948	1,790	0,604-1,033			
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	1,014	0,995-1,034	1,920	1,145-3,218	1,337	0,815-2,192	3,51 ^{sig}		
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	0,991	0,979-1,003	0,667	0,493-0,902	0,835	0,613-1,137	3,51 ^{sig}		
Log Normal	PH	HR*	1,008	0,997-1,021	1,458	1,091-1,952	1,252	0,929-1,687	-		
	AFT	TR**	0,991	0,979-1,002	0,652	0,512-0,916	0,798	0,592-1,075	-		
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	1,008	0,997-1,020	1,468	1,091-1,973	1,245	0,919-1,685	0,18		
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	0,991	0,979-1,002	0,681	0,506-0,916	0,803	0,592-1,088	0,18		
Log Logístico	PH	HR*	1,009	0,998-1,020	1,439	1,089-1,901	1,248	0,939-1,659	-		
	AFT	TR**	0,990	0,979-1,001	0,694	0,525-0,917	0,800	0,602-1,064	-		
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	1,009	0,997-1,020	1,499	1,112-2,019	1,182	0,870-1,610	1,32 ^{sig}		
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	0,991	0,979-1,002	0,667	0,495-0,898	0,844	0,620-1,149	1,32 ^{sig}		
Gompertz	PH	HR*	1,009	0,997-1,022	-	1,429	1,064-1,919	-	1,308	0,966-1,772	-
	AFT	TR**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	PH Fragilidade (Gamma)	HR	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	TR Fragilidade (Gamma)	TR	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Notas: RP (Risco Proporcional), AFT (Tempo de Falha Acelerado) (*) HR = Harzard Ratio (**) TR = Time Ratio (***) IC de 95% que não contenham o (sig) = p valor < 0,05 (****) temos 144 censuras por intervalo. = Theta, que é o parâmetro que indica heterogeneidade não observado, >1 (presença de heterogeneidade), <1 (ausência de heterogeneidade), sua significância estatística é medida pelo LR test of theta, que teste a probabilidade de theta ser igual a 0, valores do Prob Chibar² < 0,05 indicam significância estatística. DAC (Doenças Arterial Coronariana)

Para atender à finalidade de nosso estudo os resultados dos modelos multivariados foram ajustados para CKDEPI na linha de base, diagnóstico de DM e HA com alto de risco de DAC.

Com o intuito de facilitar a interpretação clínica dos parâmetros dos modelos, vamos limitar e apresentar os resultados dos modelos mais bem ajustados em cada desfecho segundo os gráficos de resíduos generalizados de Cox-Snell.

Tabela 8: Resumos dos principais resultados dos modelos paramétricos para termo de fragilidade (heterogeneidade não observada). Primeiro desfecho (decaimento \geq 5mL/ano da TFG_e), exemplo para a covariável (diagnóstico de diabetes).

Desfecho substituto estudados	Modelos com melhor ajuste	Parâmetro avaliado			
		HR	HR (F)	TR	TR (F)
Decaimento \geq 5mL/ano da TFG _e	Weibull	1,369	2,421	0,715	0,759
	Loglogístico	1,438	1,300	0,694	0,769

Nota: HR (Harzard Ratio), TR (time Ratio).

Em relação ao primeiro desfecho (decaimento de \geq 5mL/ano da TFG_e) os modelos melhores ajustados foram Weibull e Loglogístico de acordo com os resíduos generalizados de Cox-Snell (Figura 15A).

Observamos um aumento do risco relacionado ao DM em relação a parametrização PH (Proportional Hazard) do modelo Weibull de HR=1,369 para HR=2,421, isso significa um aumento do risco de 36,9% para 142,1%. Também estimamos um Theta significativo para o modelo Weibull de ($\theta=8,77$) para a presença de heterogeneidade, e para o modelo Loglogístico de ($\theta=2,59$) também significativo (Tabela 5).

Esse resultado também é observado nas curvas de função de risco apresentadas na Figura 11 (imagem 1D). A curva da função de risco com fragilidade para o modelo Weibull (linha vermelha) mostra um aumento do risco até o 6° mês.

Os dados dos parâmetros do modelo Loglogístico indicam uma pequena redução do risco relacionado aos valores calculados. Entretanto ao verificar a curva da função de risco para fragilidade do modelo Loglogístico (linha amarela), observamos o mesmo padrão de aumento de risco até o 6° mês.

Para o segundo desfecho (perda de 30% da função renal em relação a linha de base) o modelo com melhor ajuste foi o Loglogístico de acordo com os resíduos generalizados de Cox-Snell (Figura 15B).

Tabela 9: Resumos dos principais resultados dos modelos paramétricos para termo de fragilidade (heterogeneidade não observada). Segundo desfecho (perda de 30% da função renal em relação a linha de base), exemplo para a covariável (diagnóstico de diabetes).

Desfecho estudados	substituto	Modelos com melhor ajuste	Parâmetro avaliado			
			HR	HR (F)	TR	TR (F)
Perda de 30% da função renal		Loglogístico	0,696	0,697	N/C	N/C

Nota: N/C (não calculado), HR (Harzard Ratio), TR (time Ratio).

O comportamento da parametrização PH na estimativa de HR é similar entre o ajuste tradicional e o com presença de fragilidade (Tabela 6). O parâmetro Theta foi de ($\theta < 1$) indicando ausência de heterogeneidade não observada. Contraditoriamente, quando analisamos a curva de função de risco para fragilidade do modelo Loglogístico (linha amarela) observamos um aumento do risco relacionado ao tempo, Figura 12 (2D).

Tabela 10: Resumos dos principais resultados dos modelos paramétricos para termo de fragilidade (heterogeneidade não observada). Segundo desfecho (perda de 30% da função renal em relação a linha de base), exemplo para a covariável (diagnóstico de diabetes).

Desfecho estudados	substituto	Modelos com melhor ajuste	Parâmetro avaliado			
			HR	HR (F)	TR	TR (F)
Mudança de estágio da DRC		Weibull	1,430	0,730	1,439	0,694
		Loglogístico	1,920	0,667	1,499	0,667

Nota: HR (Harzard Ratio), TR (time Ratio).

Ao analisarmos o 3º desfecho (mudança de estágio de DRC) os modelos mais bem ajustados foram Weibull e Loglogístico de acordo com os resíduos generalizados de Cox-Snell (Figura 15C).

Ao analisarmos o risco relacionado DM em relação à parametrização PH as estimativas no parâmetro do modelo Weibull variaram de HR=1,430 para HR=1,920, representando um risco que subiu de 43,0% para 92,0%. Também estimamos um Theta ($\theta = 3,51$) significativo, indicando 3,5 vezes mais risco relacionado às causas que não foram devidamente avaliadas. Para o modelo Loglogístico o aumento de risco foi discreto, de HR=1,430 (43%) para HR=1,499 (49,9%) com presença de heterogeneidade Theta ($\theta = 1,32$) significativa.

Esses resultados também podem ser observados ao analisarmos as funções de riscos com fragilidade para os modelos Weibull (linha vermelha) e Loglogístico (linha amarela) com aumento do risco até o 9º mês, Figura 13 (3D).

Nas figuras 11 apresentamos os resultados dos resíduos generalizados de Cox-Snell para os modelos de Fragilidade.

A interpretação dos gráficos deve ser feita em relação a linha “azul” e a linha “vermelha” (eixo a 45°). Um modelo é considerado melhor ajustado quanto mais a linha azul (medidas dos resíduos da distribuição analisada) estiver próxima à linha vermelha.

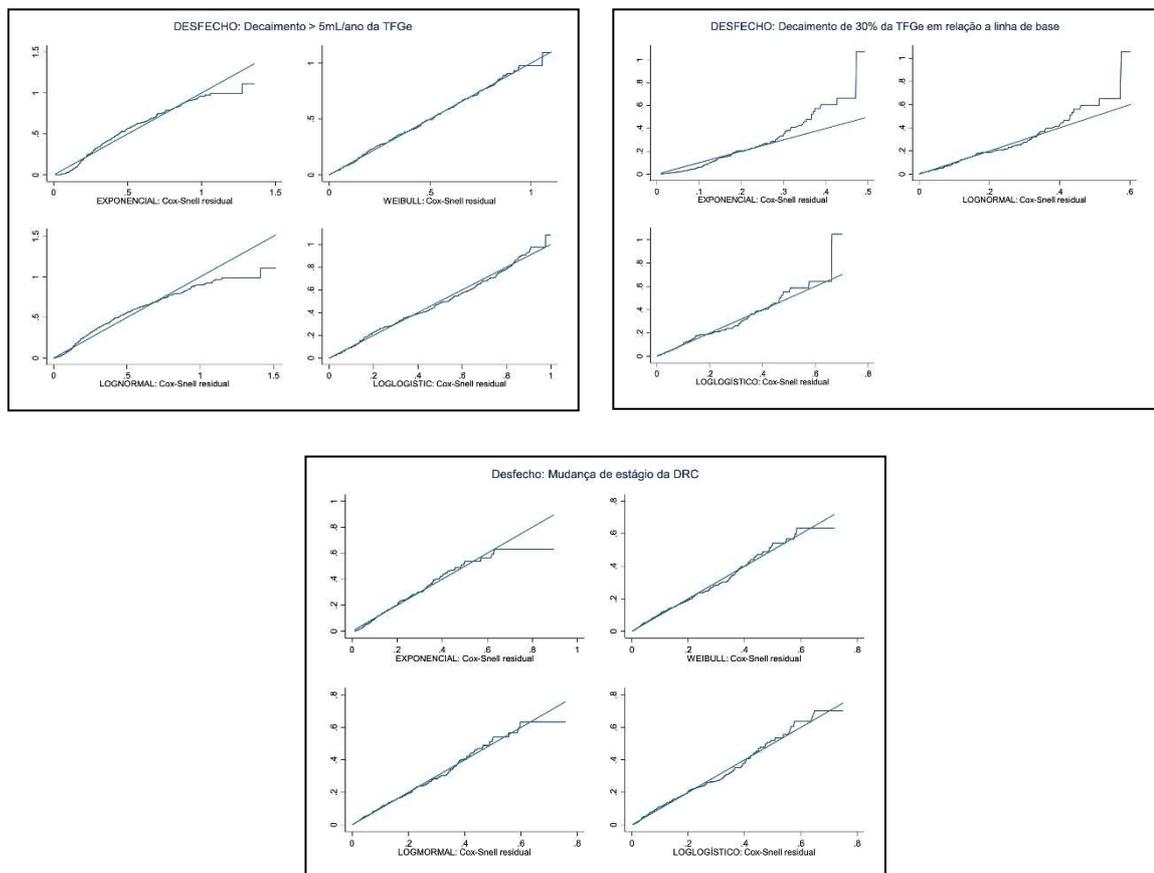


Figura 16: Para avaliar a qualidade do ajuste do modelo para efeito aleatório, plotamos os resíduos generalizados de Cox-Snell versus a função de risco cumulativa estimada correspondente a esses resíduos.

Traçamos também um perfil dos pacientes em relação aos valores pontuais de fragilidade, medimos os 10 primeiros de cada uma das três faixas avaliadas:

1. O menos frágeis (valores de pontuais <1,0): São predominantemente (mulheres, sem diagnóstico de DM, sem diagnóstico de HA, estágios 3B e 4,

entre 60 e 79 anos e não sofreram o desfecho (decaimento $>5\text{mL/ano}$ da TFGe).

2. Fragilidade pontuais entre (1,5 a 2,5): São predominantemente (mulheres, com diagnóstico de DM, estágio 3B, faixa etária de 70 a 79 anos, e a grande maioria (70%) sofreram o desfecho (decaimento $>5\text{mL/ano}$ da TFGe).
3. Fragilidade pontuais $>3,0$: São predominantemente (sem diagnóstico de DM, estágios 4 e 5, faixa etária de 60 a 79 anos, a grande maioria também não sofreu o evento (decaimento $>5\text{mL/ano}$ da TFGe).

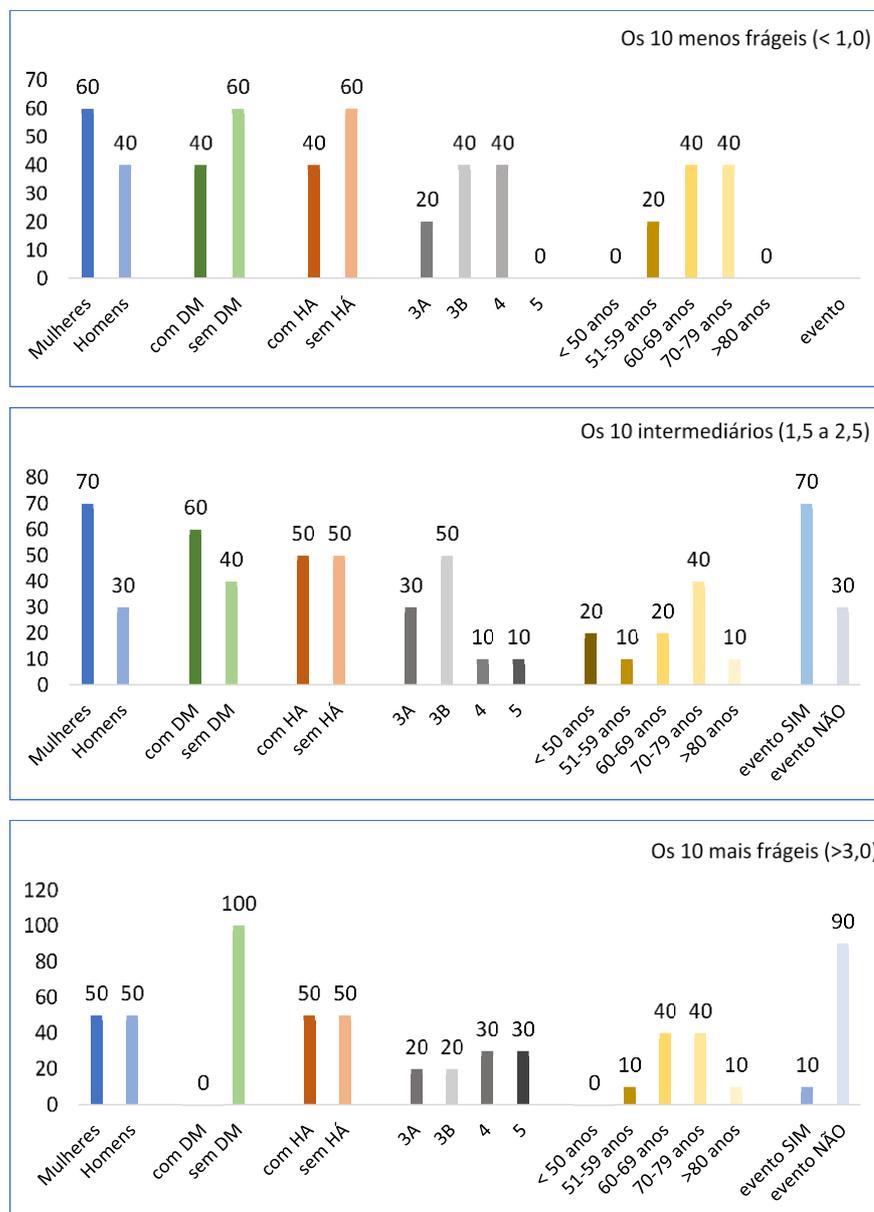


Figura 17: Perfil dos pacientes após medida pontual de fragilidade ao nível do paciente para o modelo Logístico.

10. DISCUSSÃO

Apresentamos a metodologia, e aplicamos num exemplo prático a partir de uma coorte de pacientes reais com DRC em estágio pré-dialítico, utilizando modelos de sobrevivência paramétricos para desfechos substitutos de progressão para DRC.

Apesar da crescente utilização da AS no campo da pesquisa clínica nas últimas décadas, as interpretações na maioria dos casos estão limitadas às razões de risco estimadas pelos modelos semi-paramétricos de Cox. Estes modelos, apesar de atenderem a muitas questões de pesquisa, deixam lacunas em situações em que não são adequados e limitam o escopo de interpretações importantes do ponto de vista clínico que podem ser obtidas com modelos paramétricos, como no caso dos desfechos substitutos (EMURA et al., 2019).

Com a crescente proposta de utilização destes desfechos substitutos, também denominados como intermediários, mesmo como definidores de delineamento em ensaios clínicos randomizados, logo deixando de ser substitutos e passando a ser primários. Esta lacuna do conhecimento deve ser mais bem explorada entre pesquisadores clínicos como referência para suas análises e interpretações (INKER, CHAUDHARI, 2020; de HARTUNG, 2016; GREENE et al., 2014; LAMBERS et al., 2014; KLEINBAUM, KLEIN, 2012).

A opção pelos modelos semi-paramétricos decorre do fato de pesquisadores da área apresentarem dificuldades com a modelagem paramétrica, ou devido à dificuldade na utilização de pacotes estatísticos computacionais, ou até mesmo com a própria interpretação estatística dos parâmetros e estimativas, devido ao aumento da dificuldade em estruturas de modelagem mais complexas (EMURA et al., 2019).

Apesar da grande flexibilidade do modelo PH de Cox, isso não o torna imune a suposições típicas da modelagem estatística. Sua suposição fundamental é que os fatores em estudo devem ter um efeito constante sobre o perigo ao longo do tempo. Na grande maioria dos fenômenos biológicos estudados essa suposição é violada (XUE et al., 2019).

Em cerca de 1/3 dos trabalhos publicados há violação do pressuposto de proporcionalidade, em alguns cenários, 2 em cada 3 estudos (XUE et al., 2019). Apenas 36% dos estudos mencionaram a suposição de proporcionalidade e apenas 20% testaram matematicamente essa suposição (KUITUNEN et al., 2021).

Pacientes com DRC em tratamento pré-dialítico são rotineiramente comparados por meio de medidas absolutas ou relativas de efeito de tratamento para desfechos primários, como óbito e TRS, e isso tem a limitação de que seu significado clínico depende muito da linha de base ou da evolução do paciente no tempo (ALTMAN, 1994).

Estas medidas podem ser muito úteis quando o objetivo é apenas estimar o efeito de uma covariável na linha de base, em relação ao desfecho final, ou seja, se esta aumenta ou diminui o risco do paciente sofrer o desfecho de interesse independente de quando isso ocorre (ZHANG et al., 2018; ALTMAN, 1994).

No caso dos desfechos substitutos, o completo entendimento de como os riscos variam ao longo do tempo podem ser fundamentais, pois isso auxilia o clínico a decidir o momento ideal das intervenções visando postergar este desfecho. Portanto, entender se o desfecho ocorre em um tempo mais curto ou longo, condicionado nos níveis de variáveis explicativas ou preditoras, é uma questão clínica chave para o prognóstico (ABRAHAMOWICZ, MACKENZIE, ESDAILE, 1996; FISCHER, 1999).

Logo, resultados complementares que permitam entender a evolução do tratamento em função do tempo de acompanhamento, como por exemplo a interpretação de curvas de sobrevivência e da função risco são ferramentas informativas para avaliar esta evolução (ALTMAN, STAVOLA, 1994; ABRAHAMOWICZ, MACKENZIE, ESDAILE, 1996; ZHANG et al., 2018).

Por este motivo, focamos neste trabalho a interpretação das curvas de risco . Os riscos podem variar no tempo, e os tempos de acompanhamento de cada indivíduo usualmente são muito diferentes, desta maneira, usar uma forma funcional mais flexível tende a ser mais fidedigno da real trajetória clínica média da amostra sob análise. Ainda é possível usar uma estimativa das curvas de sobrevivência e de risco para construir previsões de comportamentos esperadas (NOJKIMA et al., 2017).

A amostra utilizada no estudo é similar a descrita por outros autores em populações de DRC não dialítica (INKER, CHAUDHARI, 2020; SCHIEVINK, MOL, LAMBERS, 2015; LEVEY et al., 2014; GREENE et al., 2014; LAMBERS et al., 2014), exemplificada pela média de idade próxima de 70 anos, em um terço a DRC é de etiologia pelo DM e com pacientes em estágios iniciais (KDIGO, 2012) e intermediários (SHLIPAK et al., 2021; YANG et al., 2020) nos quais o benefício do tratamento é potencialmente maior (YANG et al., 2020), essa representatividade reforça as estimativas de risco.

Outro ponto relevante é o tipo de tratamento recebido pelos pacientes, em serviço de atenção secundária com acesso a atendimento multidisciplinar e exames complementares, permitindo, portanto, a inferência de tratamento adequado em relação a redução da progressão da DRC (HUAIRA et al., 2018).

As diferenças de modelagens sobre os três tipos de desfechos substitutos neste trabalho chamam atenção para estas questões. As curvas de risco se mostraram completamente diferentes, exceto para o desfecho mudança de estágios em que o risco é constante, o que nos leva a poder indicar inclusive o uso de modelos simples como o Exponencial, ou mesmo o uso de modelos de Cox. Em relação aos desfechos definidos a partir de quantidades limiares de decaimento da função renal, os *hazards* são praticamente inversos em termos de forma funcional. Enquanto o decaimento anual $>5\text{mL}$ apresenta uma tendência monótona decrescente ao longo do tempo, com riscos maiores no início do tratamento, as quedas da TFGe maiores que 30% apresentaram risco aumentado em períodos mais tardios. A utilização de modelos de Cox neste caso, desconsideraria totalmente esta informação, de grande valor clínico, o que provavelmente levaria a uma interpretação enviesada e até mesmo equivocada dos riscos relativos (EMURA, MATSUI, RONDEOU, 2019; GERGE, SEALS, ABAN, 2014; KLEINBAUM, KLEIN, 2012; GARSON, 2012; LEE, WANG, 2003; NELSON, 1969).

Reforçamos que inclusive, a forma paramétrica do modelo pode ser totalmente baseada na experiência clínica dos pesquisadores, por exemplo, comparando as previsões da porcentagem de pacientes que permanecem livres de eventos após um determinado período de acompanhamento. A plausibilidade sobre a escolha de uma distribuição paramétrica *a priori* pode ser feita comparando-se estudos relevantes anteriores, mas se não estiverem disponíveis, será necessário confiar na opinião de especialistas clínicos. A opinião do especialista clínico e/ou analista experiente pode oferecer informações valiosas sobre a plausibilidade de certos modelos e suas extrapolações em comparação com padrões conhecidos de doença (GALLACHER, KIMANI, STALLARD, 2021).

É muito provável que os resultados coincidirão, ao menos na forma geral de tendência e monotonicidade, à estimativa empírica da função Hazard, mesmo que de forma aproximada. Daí, a opção por um modelo paramétrico de AS, seguido das análises de ajuste do modelo escolhido por meios gráficos ou de critérios de

informação como o AIC, pode trazer estimativas de efeitos mais próximas da realidade clínica (GALLACHER, KIMANI, STALLARD, 2021).

Toda discussão deste trabalho não leva em consideração o modelo causal e/ou o processo de seleção de variáveis explicativas/preditoras finais de um modelo de pesquisa clínica. Esta é uma área que merece artigos completos de discussão, e boas referências são Greenland (1989), Gelman (2013). O modelo final, inclusive, pode fazer com que uma nova opção de modelo paramétrico surja como concorrente do modelo inicial, cabendo aos pesquisadores a escolha final a partir de critérios clínicos e estatísticos (GALLACHER, KIMANI, STALLARD, 2021; GELMAN, 2013; GREENLAND, 1989).

Este trabalho, portanto, pretende levantar esta discussão e servir como referência para esta abordagem principalmente na nefrologia, e talvez este seja o maior potencial, uma vez que utilizou dados reais de prática clínica de um centro de tratamento de DRC.

A inclusão de termos de fragilidade nos modelos produz estimativas de resultados completamente diferentes dos encontrados nas análises tradicionais, e isso demanda um aprofundamento maior destes conceitos (BALAN, PUTTER, 2020).

Sendo assim, podemos dizer que a previsão de risco para o paciente com DRC começou a mudar de forma significativa a partir da década de 90. Começou a ser produzido um grande volume de trabalhos sugerindo quais resultados dos pacientes devem ser considerados com mais atenção, especialmente relacionados à previsão de risco ao nível do paciente, ou previsões individualizadas, pois isso permitiria a implementação de estratégias mais focadas e direcionadas por parte dos nefrologistas (TANGRI et al., 2011; BATSIS et al., 2010).

Geralmente os fatores de risco associados a um evento fornecem estimativas dos riscos de doenças futuras, ou uma estimativa de potencial agravamento de uma condição crônica, mas considera como sendo “proporcional” ou “homogêneo” dentro de certos grupos ou condições (TANGRI et al., 2011). Nesse sentido, é possível até combinar fatores de risco para melhorar as estimativas finais, ou até mesmo partir da experiência clínica para determinar quais fatores merecem mais atenção para quantificar o risco de um evento futuro (WIENKE, 2011; TANGRI et al., 2011; MÜLLER-RIEMENSCHNEIDER et al., 2010).

Mas na prática, essa proposição sofre críticas, especificamente em estudos longitudinais. Algumas pesquisas não fazem uma exaustiva especulação sobre

condições que são deixadas de fora da análise final, ou seja, em grande parte das pesquisas com a finalidade de olhar para o futuro não existe uma proposição a priori sobre a heterogeneidade entre indivíduos, mesmo que dentro de uma mesma categoria ou grupo, que podem ser modelados como efeitos aleatórios (fragilidade) (BALAN, PUTTER, 2020; PUTTER, VAN HOUWELINGEN, 2015).

Se nos basearmos no objetivo de apontar quais pacientes tem um risco aumentado de progressão acelerada DRC, e ajustando os modelos tradicionais de riscos proporcionais ou falha acelerada para um conjunto de covariáveis, ainda podemos não captar toda a informação sobre o “real” risco desses pacientes. Por exemplo, as trajetórias de decaimentos da TFG_e podem variar independentemente do nível da função renal basal em que o paciente se encontrava ou de comorbidades, ou de qualquer outra variável observada no estudo, e esse é um grande desafio para os nefrologistas (TSAI et al., 2017; TENGRİ et al., 2011).

Atualmente os estudos de progressão da DRC querem compreender as variações na trajetória e inclinação da TFG_e em função de seus desfechos substitutos usuais, e em especial no estágios pré-dialíticos iniciais. Isso poderá impactar de forma mais efetiva os resultados clínicos dos pacientes, permitindo ao nefrologista conhecer quais pacientes estão com o risco aumentado e quais os tempos ideais para intervenção clínica no sentido de frear a progressão para DRET (ALI et al., 2021; ALI et al., 2020; TSAI et al., 2017). A questão central na abordagem destas pesquisas de progressão da DRC com a TFG é identificar quais pacientes na linha de base, que mesmo com medidas basais semelhantes de TFG_e, poderão ter diferentes percursos e resultados finais apontando para progressão mais rápida da DRC, necessitando de TRS ou risco aumentado de óbito precoce (ALI et al., 2021; ALI et al., 2020; YANG et al., 2020; TSAI et al., 2017).

Ao utilizarmos a AS como abordagem para estas análises, a função de risco é fundamental. Se pensamos em uma população homogênea a incidência destes eventos ao longo do tempo descrita por esta função, é assumida como sendo a mesma para cada indivíduo dentro um mesmo grupo. Ou seja, a heterogeneidade observada nas distribuições poderia ser considerada simplesmente pelos valores das covariáveis clinicamente observadas no estudo em um modelo tradicional para o risco (PUTTER et al., 2015; BALAN; PUTTER, 2020).

Ou seja, esta abordagem é adequada quando as diferenças individuais são expressas em quantidades que são clinicamente observadas no mundo real e

reproduzidas no modelo. Esse é um pensamento intuitivo tradicional em previsão de riscos, ou seja, os indivíduos com o mesmo valor das covariáveis deveriam ter a mesma distribuição, entretanto no mundo prático de pesquisas clínicas isso é bem difícil de ocorrer (SUSAN, 2014).

Em contraposição, é natural pensarmos que nem todas as covariáveis com potenciais chances de afetar a distribuição dos resultados de sobrevivência serão observadas no estudo. Isso implica que pode haver heterogeneidade não observada, alguma variabilidade que ainda não pode ser explicada. Desta forma, indivíduos com o mesmo valor das covariáveis, poderiam ter funções risco diferentes (SUSAN, 2014).

Uma forma de levar em conta essa heterogeneidade não observada é incluir efeitos aleatórios no modelo de AS. Como raramente é possível contabilizar todas as covariáveis relevantes nos modelos matemáticos, quer dizer que, as variáveis que incorporamos aos modelos são responsáveis pela heterogeneidade que parcialmente observamos no mundo prático. Em AS nos referimos a isso como “fragilidade”, ou “efeito aleatório”, que pode ser individual ou compartilhado entre grupos, ou entre centros de tratamento (SUSAN, 2014; PUTTER et al., 2015; BALAN; PUTTER, 2020).

A variação estimada deste efeito aleatório é uma indicação de uma quantidade de heterogeneidade que está ocorrendo nos indivíduos, no caso de nosso problema de pesquisa, isso poderia em parte explicar quais pacientes com características semelhantes na TFG_e poderão evoluir de maneiras distintas ao longo do tempo, por exemplo, uma perda da função renal acima dos valores esperados, ou uma perda da função renal antes do tempo previsto (GUTIERREZ, 2002; WIENKE, 2011; HANAGAL, 2011).

Ao avaliarmos o modelo Loglogístico para fragilidade Gamma, ajustado para a função renal (CKDEPI na linha de base), diagnóstico de DM e diagnóstico de há, observamos três grupos que compartilham valores de fragilidade semelhante: 110 pacientes (14,4%) com valores de fragilidade entre 1,01 – 1,99, 124 pacientes (16,0%) com fragilidades entre 2,00 – 2,99 e 46 pacientes (5,9%) com valores de fragilidade > 3,0.

Neste modelo, os grupos com grandes valores de fragilidade, ou seja, >3,0 tenderão a vivenciar o desfecho em momentos no tempo anteriores aos grupos com pequenos valores do efeito aleatório (fragilidade). Assim, os indivíduos mais “frágeis” devem experimentar um decaimento >5mL/ano da TFG_e antes do tempo. Em contrapartida, os sobreviventes mais tardios tenderão a vir de grupos mais robustos

(GUTIERREZ, 2002; WIENKE, 2011; HANAGAL, 2011; KLEIN, MOESCHBERGER, 1997).

Resumidamente o efeito aleatório (fragilidade) possui um efeito multiplicativo na função de risco para todos os indivíduos que compartilham valores semelhantes de fragilidade. Sendo assim, indivíduos de grupos com valores grandes para o efeito aleatório tendem a experimentar o evento antes de indivíduos pertencentes a grupos com valores pequenos no efeito aleatório ($<1,0$) (GUTIERREZ, 2002; WIENKE, 2011; HANAGAL, 2011; KLEIN, MOESCHBERGER, 1997).

No contexto de modelos de risco para previsão dos resultados de tempo para evento, esses efeitos aleatórios apontam a seleção de indivíduos com maior risco compartilhado e podem ser usadas para modelar resultados de sobrevivência mais robustos (BALAN; PUTTER, 2020). São ferramentas úteis em situações em que há uma forte evidência a priori de heterogeneidade, seu objetivo final é gerar um melhor entendimento ou fornecer explicações alternativas sobre a forma das curvas de risco (BALAN; PUTTER, 2020).

Em termos de escolha de qual distribuição de fragilidade é mais adequada, optamos pelo modelo de fragilidade Gamma, pois é o modelo de fragilidade mais simples e mais bem compreendido, e também já implementado nos principais pacotes estatísticos. Além disso, resultados teóricos indicam que a distribuição gama é o fator limitante na distribuição da fragilidade de individuais sobreviventes em longos períodos, independentemente da distribuição da fragilidade na linha de base (BALAN; PUTTER, 2020).

Dada a proposta introdutória deste artigo sobre o assunto, também não houve uma preocupação de se estabelecer um modelo explicativo para os desfechos estudados. As variáveis, bastante conhecidas por seus efeitos na clínica nefrológica, foram utilizados como meros exemplos ilustrativos, e deve-se evitar a generalização destes resultados para a prática clínica, ou mesmo com referência a outros trabalhos que investigam temas como DM e doenças coronárias em pacientes renais crônicos.

CONCLUSÃO

Nosso objetivo foi propor metodologicamente as aplicações possíveis dos modelos paramétricos de sobrevida ajustados a dados censurados em uma coorte de pacientes DRC em estágios pré-dialíticos. Embora os modelos semi-paramétricos tenham se destacado nas pesquisas médicas nas últimas décadas, quando há violação das suposições de proporcionalidade, o pesquisador incorre num risco de produzir medidas enviesadas e distantes da relação com sua prática clínica. Desta forma, as propriedades estatísticas mais robustas dos modelos paramétricos devem ser levadas em consideração, inclusive a plausibilidade das extrapolações que seus resultados podem ser feitos pelo nefrologista. Dada à flexibilidade dos modelos paramétricos, podemos comparar os resultados das curvas das funções de sobrevivência e funções de risco paramétricas com estudos relevantes, e também com a opinião de especialistas clínicos, comparação com padrões conhecidos de doença e indicando os possíveis caminhos a seguir.

12 REFERÊNCIAS

- ABRAHAMOWICZ, M.; MACKENZIE, T.; ESDAILE, J. M. Time-dependent hazard ratio: modelling and hypothesis testing with application in Lupus Nephritis. **Journal of the American Statistical Association**, v. 91, p. 1432-1439, 1996.
- ACHILONU, O.J. Modelling Graft Survival After Kidney Transplantation Using Semi-Parametric and Parametric Survival Models. University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, **School of Statistics and Actuarial Science**, 2017.
- ALLISON, P.D. Survival Analysis using the SAS®R System: A Practical Guide. Cary, NC: **SAS Institute Inc**, 1995.
- ALONSO, A.; BIGIRUMURAME, T.; BURZYKOWSKI, T.; et al. Applied surrogate endpoint evaluation methods with SAS and R. CRC Press: **Taylor & Francis Group**, 2017.
- ALTMAN, D.G.; DE STAVOLA, B. L.; LOVE, S.B.; STEPNIIEWSKA; K.A. Review of survival analyses published in cancer journals. **British Journal of Cancer**, v. 72, n. 2, p. 511-518, 1995.
- ANAND, S.; BITTON, A.; GAZIANO, T. The gap between estimated incidence of end-stage renal disease and use of therapy. **PloS One**, 8: e72860, 2013.
- ASSANE, C.C. Análise de dados de sobrevivência na presença de riscos competitivos. Dissertação de Mestrado - Rio de Janeiro: **UFRJ/COPPE**, 2013
- AZANCIOĞLU R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. **Kidney international supplements**, 3(4), 368–371, 2013.
- BACELO, J.R.C. Análise do Risco e da Confiabilidade em Sistemas Complexos e Reparáveis / Jorge Roberto Corrêa Bacelo. – Pelotas: 100 f.: il. Dissertação (mestrado) – **Universidade Católica de Pelotas**, 2016.
- BARLOW, W.E.; PRENTICE, R.L. Residuals for relative risk regression. **Biometrika**, v. 75, n. 1, p. 65-74, 1988.
- BOWER, H.; CROWTHER, M.J.; RUTHERFORD, M.J.; et al. Capturing simple and complex time-dependent effects using flexible parametric survival models: A simulation study. **Communications in Statistics - Simulation and Computation**. 1–17, 2019.
- BATSON, S.; GREENALL, G.; HUDSON, P. Review of the reporting of survival analyses within randomised controlled trials and the implications for meta-analysis. **PLOS ONE**, v.11, n. 5, e0154870, 2016.
- BATSI, J.A.; LOPEZ-JIMENEZ, F. Cardiovascular risk assessment: from individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. **BMC Med**.8:29, 2010.

BIKBOV, B.; PURCELL, C. A.; LEVEY, A. S.; SMITH, M.; ABDOLI, A.; ABEBE, M.; et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, 2020.

BORGES, A.I.M. Análise de sobrevivência com o R. Dissertação de Mestrado – **Universidade UMA**, 2014.

BOUCQUEMONT, J.; HEINZE, G.; JAGER, K.J.R.; OBERBAUER, R.; LEFFONDRE, K. Regression methods for investigating risk factors of chronic kidney disease outcomes: the state of the art. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 45, p. 1-12, 2014.

BURZYKOWSKI, T.; MOLENBERGHS, G.; BUYSE, M. The Evaluation of Surrogate Endpoints. Department of Statistics Department of Statistics North Carolina State University: Baltimore, **Springer**, 2005.

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnicas de análise de sobreviva. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, p. 579-594, June 2002.

CARNEY, E.F. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol.* 16, 251, 2020.

CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, L.; CODECO, C. T.; CAMPOS, D. P.; BARBOSA, M.T.S.; SHIMAKURA, S.E. Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde. **FIOCRUZ**, 2º ed, 2011.

CHEN, A.; ZOU, M.; YOUNG, C. A.; et al. Disease Burden of Chronic Kidney Disease Due to Hypertension From 1990 to 2019: A Global Analysis. Volume 8. *Frontiers in Medicine*, 2021.

CLARK, T. G.; BRADBURN, M. J.; LOVE, S. B.; ALTMAN, D. G. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. **British Journal of Cancer**, 89(2), 232–238, 2003.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention. *Chronic Kidney Disease in the United States, 2021*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, **Centers for Disease Control and Prevention**; 2021.

CHAI-ADISAKSOPHA, C.; IORIO, A.; HILLIS, C.; LIM, W.; & CROWTHER, M. A systematic review of using and reporting survival analyses in acute lymphoblastic leukemia literature. **BMC Hematology**, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2016.

CHATZIMANOUIL, M.K.T.; WILKENS, L.; ANDERS, H.J. Quantity and Reporting Quality of Kidney Research. **J Am Soc Nephrol.**;30(1):13-22, 2019.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. **Nephron**, 16(1), 31–41, 1976.

COLLETT D. Modelling Survival Data in Medical Research. Third Edition: NHS Blood and Transplant Bristol, UK. **Chapman & Hall**, 2015.

COLOSIMO, E.A.; GIOLO, S.R. Análise de sobrevivência aplicada. São Paulo: **Edgard Blucher**, 392p, 2006.

CORESH, J. et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. **JAMA**, v. 311, n. 24, p. 2518-2531, 2014.

COORY, M.; LAMB, K.E.; SORICH, M. Risk-difference curves can be used to communicate time-dependent effects of adjuvant therapies for early stage cancer. **J Clin Epidemiol**. Sep; 67(9):966-72, 2014.

CROWTHER, M.J.; ABRAMSA, K.R.; LAMBERTA, P.C. Flexible parametric joint modelling of longitudinal and survival data. **Statistics in Medicine**, v. 31, p. 4456-4471, 2012.

EFRON, B. The Efficiency of Cox's Likelihood Function for Censored Data. **Journal of the American Statistical Association**. 72, 557-565, 1977.

EMURA, T.; MATSUI, S.; RONDEAU, V. Survival Analysis with Correlated Endpoints Joint Frailty-Copula Models. **Springer Briefs in Statistics: JSS Research Series in Statistics**; Springer; 2019.

ERIKSSON, J.K.; NEOVIUS, M.; JACOBSON, S.H.; et al. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. **BMJ** ;6:e012062, 2016.

FARUK, A. The comparison of proportional hazards and Accelerated Failure Time models in analyzing the first birth interval survival data. IOP Conf. Series: **Journal of Physics**: Conf. Series 974. 2018.

FEEHALLY, J.; FLOEGE, J.; TONELLI, M.; et al. Comprehensive Clinical Nephrology. Sixth Edition: **Elsevier**, 2019.

FISCHER, L.D.; LIN, D.Y. Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model. **Annu Rev Public Health**. 20:145-157, 1999.

FLEMING, T.R.; DEMETS, D.L. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? **Ann Intern Med**. Oct 1;125(7):605-13, 1996.

GARSON, G.D., parametric survival analysis / event history analysis. **Statistical Associates Publishing**: Blue Book Series, North Carolina State University, 2012.

GEORGE. B.; SEALS, S.; ABAN, I. Survival analysis and regression models Survival analysis and regression models. **J Nucl Cardiol**. 21(4):686–694, 2014.

_____ - Global burden of disease collaborative network. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Life expectancy, all-cause and cause-specific mortality 1980-2015. Seattle, United States: **Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)**, 2016.

_____ - Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) All-cause Under-5 Mortality, Adult Mortality, and Life Expectancy 1970-2016. Seattle, United States: **Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)**, 2017.

_____ - Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Cause-Specific Mortality 1980-2017. Seattle, United States: **Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)**, 2018.

GLASSOCK, R.J.; WINEARLS, C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, 3(5), 1563–1568. 2008.

GLASSOCK, R.J.; WINEARLS, C.G.; EL-NAHAS, M. Screening strategies for CKD. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 25(9), 3126–3127, 2010.

GOEIJ, M.C.; VOORMOLEN, N.; HALBESMA, N.; et al. PREPARE-1 study group Association of blood pressure with decline in renal function and time until the start of renal replacement therapy in pre-dialysis patients: a cohort study. **BMC Nephrol**, v. 12, n. 38, 2011.

GOUVEIA, D.S.S.; BIGNELLI, A.T.; HOZAZONO, S.R.; et al., Análise do impacto econômico entre as modalidades de terapia renal substitutiva. **Brazilian Journal of Nephrology**, v, 3, n. 2, p. 162-171, 2017.

GRAMS, M.E.; SANG, Y.; BALLEW, S.H.; et al. Evaluating Glomerular Filtration Rate Slope as a Surrogate End Point for ESKD in Clinical Trials: An Individual Participant Meta-Analysis of Observational Data. **J Am Soc Nephrol**;Sep;30(9):1746-1755, 2019.

GREENLAND, S. Division of Epidemiology. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis.”, **American Journal of Public Health**. March 1; pp. 340-349, 1989.

GREENE, T.; YING, J.; VONESH, E.F.; et al. Performance of GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Statistical Simulation. **J Am Soc Nephrol**. 2019 Sep;30(9):1756-1769, 2019.

GREENE, T.; TENG, C.C.; INKER, L.A.; et al. Utility and validity of estimated GFR-based surrogate time-to-event end points in CKD: a simulation study. **Am J Kidney Dis**. Dec; 64(6):867-79, 2014.

GUTIERREZ, R G. Parametric frailty and shared frailty survival models. **The Stata Journal**, v. 2, n. 1, p. 2-24, 2002.

HARTUNG, E.A. Biomarkers and surrogate endpoints in kidney disease. **Pediatr Nephrol** 31, 381–391, 2016.

HASHIMOTO, E.M. Modelos de regressão para dados com censura intervalar e dados de sobrevivência agrupados. Dissertação Mestrado. **Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz**: Piracicaba, 2002.

HUAIRA, R.M.N.H.; PAULA, R.B.; BASTOS, M.G.; et al. Validated registry of pre-dialysis chronic kidney disease: description of a large cohort. **Brazilian Journal of Nephrology**. 40(2), 112–121, 2018.

HEERSPINK, H.J.L.; et al., Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of end points in non–insulin-dependent diabetes with the angiotensin ii antagonist losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). **American Journal of Kidney Diseases**, v, 63, n. 2, p. 244-250, 2014.

HEMMELGARN, B.R.; PANNU, N.; AHMED, S.B.; at al. Determining the research priorities for patients with chronic kidney disease not on dialysis. **Nephrol Dial Transplant**;32(5):847-854, 2017.

HIMMELFARB, J.; SAYEGH, M.H.; Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation Companion to Brenner & Rector's The Kidney. Third Edition: **Elsevier**, 2010.

HOSMER, D.W.; LEMESHOW, S.; MAY, S. APPLIED SURVIVAL ANALYSIS: Regression Modeling of Time-to-Event Data. Second Edition; **Wiley-Interscience**, 2008.

HOUSE, A.A.; WANNER, C.; SARNAK, M.J.; et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) **Controversies Conference**. **Kidney International**. 2019.

HOUGAARD, P. Frailty models for survival data. **Lifetime Data Anal**, v. 1, n. 3, p. 255-73, 1995.

HUANG, J.; WELLNER, J. A. Interval censored survival data: A review of recent progress. Lecture notes in statistics. **Springer**. p. 123-169, 1997.

INKER, L.A; CHAUDHARI, J. GFR slope as a surrogate endpoint for CKD progression in clinical trials. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. Nov;29(6):581-590, 2020.

INKER, L.A.; HEERSPINK, H.J.L.; TIGHIOUART, H.; et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. **J Am Soc Nephrol**; 30(9):1735-1745, 2019.

INKER, L.A.; HEERSPINK, H.J.; MONDAL, H.; et al. GFR Decline as an Alternative End Point to Kidney Failure in Clinical Trials: A Meta-analysis of Treatment Effects

From 37 Randomized Trials. **American Journal of Kidney Diseases**, 64(6), 848–859, 2014.

JENKINS, S.P. Survival Analysis. Unpublished manuscript, Institute for Social and Economic Research, **University of Essex**, Colchester; 2004.

JIANG, G.; LUK, A.; TAM, C.H.T.; et al Hong Kong Diabetes Register TRS Study Group. Progression of diabetic kidney disease and trajectory of kidney function decline in Chinese patients with Type 2 diabetes. **Kidney Int.** Jan;95(1):178-187, 2019.

KANDA, E.; USUI, T.; KASHIHARA, N.; et al. Importance of glomerular filtration rate change as surrogate endpoint for the future incidence of end-stage renal disease in general Japanese population: community-based cohort study. **Clin Exp Nephrol**; 22:318–327, 2018.

KAPLAN, E.L.; MEIER, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. **Journal of the American Statistical Association**. 53, 457-481, 1958.

KALANTAR-ZADEH, K.; JAFAR, T.H.; NITSCH, D.; et al. Chronic kidney disease. **Lancet**. Aug 28; 398 (10302): 786-802, 2021.

KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Int.** 3:1-150, 2012.

K/DOQI - Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis**, v. 39, S1-S246, 2002.

KLEINBAUM, D.G.; KLEIN, M. Survival analysis: A self learning text (3rd ed.). New York. **Global Journal of Health Science. Springer**, v. 8, n. 10; 2016.

KLEIN, J.P.; MOESCHBERGER, M.L. Survival Analysis. **Statistics for Biology and Health**. 1997.

KORAISHY, F.M.; HOOKS-ANDERSON, D.; SALAS, J; et al. Rate of renal function decline, race and referral to nephrology in a large cohort of primary care patients, **Family Practice**, Volume 34, Issue 4, August 2017, Pages 416–422, 2017.

KU, E.; XIE, D.; SHLIPAK, M.; et al. Change in Measured GFR Versus eGFR and CKD Outcomes. **Journal of the American Society of Nephrology**. 27(7), 2196–2204, 2015.

KUITUNEN, I.; PONKILAINEN, V.T.; UIMONEN, M.M.; et al. Testing the proportional hazards assumption in cox regression and dealing with possible non-proportionality in total joint arthroplasty research: methodological perspectives and review. **BMC Musculoskeletal Disorders**. 22:489, 2021.

LAMBERS – HEERSPINK, H.J.; TIGHIOUART, H.; SANG, Y.; et al. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials. **Am J Kidney Dis.** Dec; 64(6):860-6, 2014.

LEE, L.T; WANG, J.W.; Statistical Methods for Survival Data Analysis, Third Edition. John Wiley Sons. **Wiley Series in Probability and Statistics**, 2003.

LEE, M.J.; PARK, J.H.; MOON, Y.R.; et al. Can we predict when to start renal replacement therapy in patients with chronic kidney disease using 6 months of clinical data? **PLOS ONE** 13(10): e0204586, 2018.

LEVEY, A.S.; INKER, L.A.; MATSUSHITA, K.; et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: A scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. **Am J Kidney Dis.** Dec; 64(6):821-35, 2014.

LEVEY, A.S.; STEVENS, L.A.; SCHMID, C.H.; et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. **Ann Intern Med**;150(9):604-612, 2009.

LEVEY, A.S.; STEVENS, L.A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. **Am J Kidney Dis.** 55(4):622-627, 2010.

LI, L.; et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. **Am J Kidney Dis**; 59:504–512, 2012.

LIYANAGE, T.; NINOMIYA, T.; JHA, V.; NEAL, B.; PATRICE, H.M.; OKPECHI, I.; et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. **The Lancet**, 385(9981), 1975–1982, 2015.

LOUZADA-NETO, F.; PEREIRA, B B. “Modelos em análise de sobrevivência”, **Caderno Saúde Coletiva**, v. 8, n. 1, p. 8–26, 2000.

LUYCKX, V.A.; TONELLI, M.; STANIFER, J.W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. **Bull World Health Organ.** 96(6), 2018.

LUYCKX, V. A.; TUTTLE, K. R.; GARCIA GARCIA, G. et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl**, v. 7, n. 2, p. 71–87, 2017.

MARINHO, A.W.G.B.; PENHA, A.D.A.P.; SILVA, M.T.; GALVÃO, T.F. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, 25(3), 379–388, 2017.

MCCALLUM, W., TIGHIOUART, H., KU, E., SALEM, D., & SARNAK, M. J. Acute declines in estimated glomerular filtration rate on enalapril and mortality and cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. **Kidney International.** 2019.

MCCMAHON, B. A.; ROSNER, M. H. GFR Measurement and Chemotherapy Dosing in Patients with Kidney Disease and Cancer. **Kidney360**, 1(2), 141–150, 2020.

MEGURO, S.; INAISHI, J.; SATO, Y.; KOMURO, I.; ITOH, H. One-year estimated glomerular filtration rate decline as a risk factor of cardiovascular and renal end-points in high-risk Japanese patients. **J Diabetes Investig**. Jul;12(7):1212-1219, 2021.

MENDES, J.D.; TAKAHASHI, E.; PORTAS, S.L.C. Terapia Renal Substitutiva nos Departamentos Regionais de Saúde do Estado de São Paulo: atualização 2018. Saúde em Dados – **Boletim Epidemiológico Paulista** - GAIS N° 85: Maio: 2019.

MURDESHWAR, H.N.; ANJUM, F.; HEMODIALYSIS. 2021 Jun 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021.

NACAK, H.; VAN-DIEPEN, M.; QURESHI, A.R. et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 30, n. 12, p. 2039-2045, 2015.

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE CENTRE (Chronic Kidney Disease). Chronic kidney disease (partial update): Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline 182: Methods, evidence and recommendations. **NICE**, 2014.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: **National Institutes of Health**, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2020.

NELSON, W. Hazard plotting for incomplete failure data, **Journal of Quality Technology**. 1, 27–52. [11], 1969.

NELSON, W. Theory and applications of Harzard plotting for censored failure data, **Technometrics**. 1792; 14, 945–965, 1972.

NEUEN, B. L.; CHADBAN, S. J.; DEMAIO, A. R. et al. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. **BMJ Glob Health**, 2:e000380, 2017.

NIHAT, A.D.; LUSIGNAN, S.; THOMAS, N.; et al. What drives quality improvement in chronic kidney disease (CKD) in primary care: process evaluation of the Quality Improvement in Chronic Kidney Disease (QICKD) trial. **BMJ Open**; 6: e008480, 2016.

NOJIMA J, MEGURO S, OHKAWA N, FURUKOSHI M, KAWAI T, ITOH H. One-year eGFR decline rate is a good predictor of prognosis of renal failure in patients with type 2 diabetes. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci**. 93(9):746-75, 2017.

NOROUZI, J.; YADOLLAHPOUR, A.; MIRBAGHERI, S.A.; et al. Predicting renal failure progression in chronic kidney disease using integrated intelligent fuzzy expert system. **Comput Math Methods Med**, 6080814, 2016.

PINHATI, R.; FERREIRA, R.; CARMINATTI, M.; et al. Adherence to antihypertensive medication after referral to secondary healthcare: A prospective cohort study. **Int J Clin Pract**. Mar; 75(3):e13801, 2021.

PERKINS, R. M.; et al. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 3, p. 1879-1886, 2011.

PURCELL, C.; SMITH, M.; VOZ, T.; et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)**: February 13, 2020.

RAMCHANDANI, R.; FINKELSTEIN, D.M.; SCHOENFELD, D. A. Estimation for an accelerated failure time model with intermediate states as auxiliary information. **Lifetime Data Analysis**. 2018.

RODRÍGUEZ-ORTIZ, M. E.; PONTILLO, C.; RODRÍGUEZ, M.; et al. Novel Urinary Biomarkers For Improved Prediction Of Progressive Egfr Loss In Early Chronic Kidney Disease Stages And In High Risk Individuals Without Chronic Kidney Disease. **Scientific reports**, 8(1), 15940, 2018.

ROGGERI, A.; ROGGERI, D. P.; ZOCCHETTI, C.; BERSANI, M.; CONTE, F. Healthcare costs of the progression of chronic kidney disease and different dialysis techniques estimated through administrative database analysis. **Journal of Nephrology**, 30(2), 263–269, 2016.

SARMENTO, L.R.; FERNANDES, P.F.C.B.C.; PONTES, M.X.; et al. Prevalência das causas primárias de doença renal crônica terminal (DRCT) validadas clinicamente em uma capital do Nordeste brasileiro. **J. bras. nefrol** ;40(2): 130-135, Apr-June, 2018.

SASHEGYI, A.; FERRY D; On the Interpretation of the Hazard Ratio and Communication of Survival Benefit. **The oncologist**, 22(4), 484–486, 2017.

SCHIEVINK, B.; MOL, P.G.; LAMBERS-HEERSPINK, H.J. Surrogate endpoints in clinical trials of chronic kidney disease progression: moving from single to multiple risk marker response scores. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. 2015 Nov;24(6):492-7, 2015.

SHIMIZU, M.; FURUICHI, K.; TOYAMA, T.; et al. Decline in estimated glomerular filtration rate is associated with risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes with macroalbuminuria: an observational study from JDNCS. Research Group of Diabetic Nephropathy, the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan and Japan Agency for Medical Research and Development. **Clin Exp Nephrol**. Apr;22(2):377-387. 2018.

SHLIPAK, M.G.; TUMMALAPALLI, S.L.; BOULWARE, L.E.; et al. For Conference Participants. The Case for Early Identification and Intervention of Chronic Kidney Disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference, **Kidney International** (2020).

SMITH, H.W. Measurement of the filtration rate. In: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York, NY: **Oxford University Press**: 39-62, 1951.

STEVENS, L.A.; GREENE, T.; LEVEY, A.S. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression. **Clin J Am Soc Nephrol**; 1:874–884, 2006.

STREJA, E.; GOLDSTEIN, L.; SOOHOO, M.; OBI, Y.; KALANTAR-ZADEH, K.; RHEE, C. M. Modeling longitudinal data and its impact on survival in observational nephrology studies: tools and considerations. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 32, n. 2, p. ii77–ii83, 2017.

SUMIDA, K.; et al. Association of Slopes of Estimated Glomerular Filtration Rate With Post-End-Stage Renal Disease Mortality in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease Transitioning to Dialysis. **Mayo Clin Proc**;91(2):196–207, 2016.

_____ et al. Association between vascular access creation and deceleration of estimated glomerular filtration rate decline in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to end-stage renal disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 32, n. 8, p.1330-1337, 2017.

TALBOT, B.; ATHAVALE, A.; JHA, V.; GALLAGHER, M. Data Challenges in Addressing Chronic Kidney Disease in Low- and Lower-Middle -Income Countries. **Kidney Int Rep**. v6, 1503–1512, 2021.

TAMADON, M.R.; BELADI MOUSAVI, S.S. Stability of renal function in spite of low glomerular filtration rate: a case report. **Iran Red Crescent Med**, v. 17, n. 2, e21604, 2015.

THURLOW, J.S.; JOSHI, M.; YAN, G.; et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. **Am J Nephrol**: 52:98–107, 2021.

TSAI, W.C.; WU, H.Y.; PENG, Y.S.; et al. Risk factors for development and progression of chronic kidney disease: A systematic review and exploratory meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 11, p. 1-9, 2016.

UNFPA - **STATE OF WORLD POPULATION**. The power of choice: Reproductive rights and the demographic transition, 2018.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM (USRDS). Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **National Institutes of Health**, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Minneapolis, MD: 2014.

_____. (USRDS). Annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. **National Institutes of Health**. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2017.

_____. (USRDS). **Chapter 7: Healthcare Expenditures for Persons with CKD**, Minneapolis, MD: 2018

_____. (USRDS). Annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. **National Institutes of Health**. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2019.

WALLS T.A.; SCHAFFER J.L. Models for Intensive Longitudinal Data. **Oxford University Press**, 2006.

WAN, E.Y.F.; FONG, D.Y.T.; FUNG, C.S.C.; et al. Prediction of new onset of end stage renal disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus - a population-based retrospective cohort study. **BMC Nephrol**;18:257–65. 2017.

WEBSTER AC, NAGLER EV, MORTON RL, MASSON P. Chronic kidney disease. **Lancet**. 389:1238–52, 2017.

_____, et al . Ten-Year risk prediction models of complications and mortality of Chinese patients with diabetes mellitus in primary care in Hong Kong: a study protocol. **BMJ Open** 2018;8:e023070

WINDT, J.; ARDERN, C.L.; GABBETT, T.J.; et al. Getting the most out of intensive longitudinal data: a methodological review of workload–injury studies. **BMJ Open** 2018.

XIE, Y.; BOWE, B.; XIAN, H.; BALASUBRAMANIAN, S.; AL-ALY, Z. Rate of Kidney Function Decline and Risk of Hospitalizations in Stage 3A CKD. **Clin J Am Soc Nephrol**; 10(11):1946-1955, 2015.

XUE, X.; XIE, X.; GUNTER, M.; et al. Testing the proportional hazards assumption in case-cohort analysis. **BMC Medical Research Methodology**; 13:88, 2013,

YANG, L.; CHU, T.K.; LIAN, J.; LO, C.W.; ZHAO, S.; HE, D.; et al. Individualised risk prediction model for new-onset, progression and regression of chronic kidney disease in a retrospective cohort of patients with type 2 diabetes under primary care in Hong Kong. **BMJ Open**, 10(7); 2020.

YANG, X.L.; SO, W.Y.; KONG, A.P.S.; et al. End-Stage renal disease risk equations for Hong Kong Chinese patients with type 2 diabetes: Hong Kong diabetes registry. **Diabetologia**; 49:2299–308, 2006.

YASEEN, M.; HASSAN, W.; AWAD, R.; ASHQAR, B.; NEYRA, J.; HEISTER, T.; et al. Impact of Recent Clinical Trials on Nephrology Practice: Are We in a Stagnant Era? **Kidney Disease**; 5:69-80. 2019.

ZHANG Z, AMBROGI F, BOKOV AF, et al. Estimate risk difference and number needed to treat in survival analysis. *Ann Transl Med.* 2018; 6(7):120, 2018.

ZHAO, J.; GU, S.; MCDERMAID, A. Predicting outcomes of chronic kidney disease from EMR data based on Random Forest Regression. **Mathematical Biosciences**, v. 310, p. 24-30, 2019.

VALLINAYAGAM, V.; PRATHAP, S.; VENKATESAN, P. Parametric regression models in the analysis of breast cancer survival data. **International Journal of Science and Technology**, v. 3, p. 163-167, 2014.

11 ANEXO 1 (Protocolo de aprovação CEP)



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU/CAS/UFJF



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Parecer nº 203/2011

Protocolo CEP-UFJF: 089-420-2011 **FR:** 441338 **CAAE:** 0173.0.180.420-11
Projeto de Pesquisa: Associação entre fatores socioeconômicos e progressão da Doença Renal Crônica - Análise de uma coorte por sete anos
Versão do Protocolo e Data: 01 de julho de 2011
Grupo: III
Patrocinador:
Pesquisador Responsável: Luciana Dos Santos Tirapani
Pesquisadores Participantes: Natália Maria da Silva Fernandes, Hélydy Sanders
TCLE: Solicitação de Dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Instituição: Fundação Instituto Mineiro de estudos e Pesquisa em Nefrologia
Registro na CONEP:
Matéria para análise: Folha de Rosto, Projeto de pesquisa, Dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Orçamento Financeiro, Comprovante de atualização do pesquisador e dos demais pesquisadores participantes
Sumário/comentários do protocolo:

Justificativa: Na atualidade, os estudos sobre os determinantes sociais e impactos dos fatores socioeconômicos na saúde, têm ocupado lugar de destaque nas pesquisas científicas, o que demonstra que somente o fator biológico não responde mais os questionamentos sobre o processo saúde/doença, pois essa é produzida socialmente. A associação entre nível socioeconômico com o resultado clínico em saúde e doença são complexos e multifatoriais. A falta de acesso aos cuidados de saúde, menor nível educacional e comportamento de saúde são condições que prejudicam ainda mais as pessoas de baixo nível socioeconômico. Fortes associações entre menor renda e maior risco de mortalidade, na população em geral, têm sido descritos em países da América Latina.

Diante da importância dos fatores socioeconômicos no aumento da incidência e prevalência da DRC e da escassez de estudos que avaliem o impacto destes fatores na progressão da DRC, notadamente em países em desenvolvimento, desenhamos um estudo para fornecer informações e possíveis estratégias de intervenção no nosso meio.

Objetivo: Caracterizar o perfil social dos pacientes portadores de doença renal crônica pré-dialítica nos estágios 3,4 e 5 e avaliar e estabelecer um paralelo com perfil social de

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU/CAS/UFJF
 RUA CATULO BREVIGLEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
 36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL - Fone: 40095205
 www.cep.hu.ufjf.br - cep.hu@ufjf.edu.br

[Assinatura]
 Prof. Dr. ...
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
 do HU-CAS da UFJF

pacientes idosos descritos pelos indicadores sociais do IBGE; Avaliar o impacto das variáveis socioeconômicas na progressão da DRC pré dialítica em estágios 3, 4 e 5.

Metodologia: Estudo de Coorte retrospectivo onde serão analisados pacientes renais crônicos acompanhados pela equipe interdisciplinar no ambulatório de pré-díalise da Fundação Imepen no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2009.

Procedimentos: A pesquisa será realizada no Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN)/UFJF/Fundação IMEPEN

Características da população a estudar: Prontuários de pacientes renais crônicos nos estágios IIIa, IIIb, IV e V, inclusive aquele que foram ao óbito, terapia substitutiva e perda de segmento, cadastrados no IMEPEN e acompanhados no período de 2002 a 2009.

Tamanho da amostra: Serão estudados 220 prontuários

Relação risco x benefícios: Fornecer informações e possíveis estratégias por medidas sociais visando impedir a rápida progressão da doença renal.

Previsão de ressarcimento: Não se aplica.

Orçamento: Detalhado e será de responsabilidade da IMEPEN.

Fonte de financiamento: IMEPEN

Cronograma: Início previsto para setembro de 2011 com término programado para março de 2012.

Revisão e referências: Atualizadas e dão sustentação ao protocolo de pesquisa proposto.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: O TCLE foi dispensado a pedido em função do objeto do estudo ser um levantamento de dados em arquivo e com compromisso de pesquisador de preservar os dados confidenciais e sigilosos.

Pesquisador: titulação e apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Situação: Projeto Aprovado

Juiz de Fora, 25 de julho de 2011.

[Assinatura]
 Prof. Dr. ...
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU/CAS/UFJF
 RUA CATULO BREVIGLEI S/Nº - B. SANTA CATARINA
 36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL - Fone: 40095205
 www.cep.hu.ufjf.br - cep.hu@ufjf.edu.br

RECEBI	
DATA:	___/___/2011
ASS:	_____

12 ANEXO 2 – (Sintaxes utilizadas nesta tese)

```
*local de armazenamento do banco de dados no computador
use "surv_drc_geral_atual.dta", clear
```

```
*declaração do estudo de sobrevivência
stset meses, failure( drc_prog_fast )
```

***MODELO 1 - EXPONENCIAL + IAC + Cox-Snell**

```
streg, dist(exponential)
predict surv_exp, surv
predict ha_exp, ha
estat ic
predict double cs_e, csnell
sts generate km_e=s
generate double H_e=-ln(km_e)
```

***MODELO 2 - WEIBULL + IAC + Cox-Snell**

```
streg, dist(weibull)
estat ic
predict surv_weib, surv
predict ha_weib, ha
predict double cs_w, csnell
sts generate km_w=s
generate double H_w=-ln(km_w)
```

***MODELO 3 - LOGNORMAL + IAC + Cox-Snell**

```
streg, dist(lognormal)
predict surv_logn, surv
predict ha_logn, ha
estat ic
predict double cs_l, csnell
sts generate km_l=s
generate double H_l=-ln(km_l)
```

***MODELO 4 - LOGLOGISTIC + IAC + Cox-Snell**

```
streg, dist(loglogistic)
predict surv_loglog, surv
predict ha_loglog, ha
estat ic
predict double cs_ll, csnell
sts generate km_ll=s
generate double H_ll=-ln(km_ll)
```

***MODELO 5 - GOMPERTZ + IAC + Cox-Snell**

```
streg, dist(gompertz)
predict surv_gomp, surv
predict ha_gomp, ha
estat ic
predict double cs_g, csnell
```

```
sts generate km_g=s
generate double H_g=-ln(km_g)
```

***COMANDO PARA UNIR AS CURVAS DA FUNÇÃO S(t)**

```
sts graph, ci addplot((line surv_exp _t, sort)(line surv_weib
_t, sort) (line surv_gomp _t, sort) (line surv_logn _t, sort)
(line surv_loglog _t, sort)) sts graph , Harzard addplot((line
ha_exp _t, sort)(line ha_weib _t, sort) (line ha_gomp _t, sort)
(line ha_logn _t, sort) (line ha_loglog _t, sort))
```

***COMANDO PARA UNIR AS CURVAS DA FUNÇÃO h (t)**

```
sts graph, addplot((scatter surv_exp _t, sort)(scatter
surv_weib _t, sort) (scatter surv_gomp _t, sort) (scatter
surv_logn _t, sort) (scatter surv_loglog _t, sort)) sts graph,
Harzard addplot((scatter ha_exp _t, sort)(scatter ha_weib _t,
sort) (scatter ha_gomp _t, sort) (scatter ha_logn _t, sort)
(scatter ha_loglog _t, sort))
```

```
line H_e cs_e cs_e, sort title(Exponencial) legend(off)
line H_w cs_w cs_w, sort title(Weibull) legend(off)
line H_l cs_l cs_l, sort title(Log-normal) legend(off)
line H_ll cs_ll cs_ll, sort title(Loglogistic) legend(off)
line H_g cs_g cs_g, sort title(Gompertz) legend(off)
```

***Pacotes do R Studio (para gerar os modelos de fragilidade)**

```
library(survival)
library(frailtySurv)
library(frailtypack)
library(parfm)
library(ggplot2)
library(haven)
```

***Comandos para gerar o modelo de fragilidade**

```
mod1 <- parfm(Surv(meses, drc_prog_fast) ~ dm_diag, cluster =
"id", data = surv_drc_geral_artigo2, dist = "lognormal", frailty
= "Gamma")
```

```
mod1
```

***Comandos para gerar o gráfico de fragilidade**

```
u <- predict(mod1)
plot(u, sort = "i")
```

***Comandos para gerar os valores de fragilidade**

```
surv_drc_geral_artigo2$fragilidade<-u
```

13 ANEXO 3 (Trabalhos publicados junto ao núcleo de nefrologia)

Publicações do aluno Renato Erothildes Ferreira junto ao Núcleo de Nefrologia durante o período de doutoramento

ARTIGOS PUBLICADOS JUNTO AO ORIENTADOR:

1. Pinhati RR, Ferreira RE, Carminatti M, Tavares PL, Marsicano EO, Sertório ES, Colugnati FAB, de Paula RB, Sanders-Pinheiro H. The prevalence and associated factors of nonadherence to antihypertensive medication in secondary healthcare. *Int Urol Nephrol*. 2021 Aug;53(8):1639-1648. doi: 10.1007/s11255-020-02755-w. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33454860.
2. Pinhati RR, Ferreira RE, Carminatti M, Colugnati FAB, de Paula R, Sanders-Pinheiro H. Adherence to antihypertensive medication after referral to secondary healthcare: A prospective cohort study. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13801. doi: 10.1111/ijcp.13801. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33113587.
3. Assis Espindula Mota M, Otávio do Amaral Corrêa J, Erothildes Ferreira R, Rodrigues Mendes Moraes M, Parisi Marlière B, Antonio Basile Colugnati F. Prevalência de perda auditiva, e fatores associados, em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. *hu rev [Internet]*. 8º de junho de 2020 [citado 16º de janeiro de 2022];46:1-9. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/28887>

CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS:

4. COLUGNATI, FAB.; FERREIRA, RE. Considerações sobre o software estatístico STATA In: *Metodologia de Pesquisa - Modelos e estatística aplicados à pesquisa científica na área da Saúde*.1 ed.Juiz de Fora - MG: Editora da UFJF, v.1, p. 267-290. ISBN: 9788593128567.4; 2019.
5. COLUGNATI, FAB.; FERREIRA, RE. Criando seu currículo lattes In: *Metodologia de Pesquisa - modelos e estatística aplicados à pesquisa científica na área da Saúde*.1º ed. Juiz de Fora - MG: Editora da UFJF, v.1, p. 251-266. ISBN: 9788593128567.4; 2019.
6. COLUGNATI, FAB.; FERREIRA, RE. Princípios da publicação científica responsável In: *Metodologia de Pesquisa - modelos e estatística aplicados à pesquisa científica na área da Saúde*.1 ed. Juiz de Fora - MG: Editora da UFJF, 2019, v.1, p. 291-302; ISBN: 9788593128567.4; 2019.

7. COLUGNATI, F. A. B.; FERREIRA, RE. Software de acesso livre e interface gráfica e commander In: Metodologia de Pesquisa - modelos e estatística aplicados à pesquisa científica na área da Saúde.1 ed.Juiz de Fora - MG: Editora da UFJF, v.1, p. 303-332. ISBN: 9788593128567.4; 2019.

RESUMOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS:

8. FERREIRA, RE.; COLUGNATI, F.A. B. Monitoring chronic kidney disease evolution using frailty models In: IEA WORLD CONGRESS OF EPIDEMIOLOGY 2021, Melbourne, Austrália, International Journal of Epidemiology. Oxônia - UK: Oxford University Press, v.50. p.613 – 613; 2021.
9. COLUGNATI, F.A.B.; BASTOS, M.G.; GALIL, A.G.S.; CUPERTINO, A.P.F.B.; FERREIRA, M.A.; TEIXEIRA, R.; FERREIRA, R.E. Avaliação do uso de uma ferramenta eletrônica na abordagem ao tabagismo no centro hiperdia de juiz de fora – ampliando o alcance no combate ao tabagismo? In: seminário de avaliação final do programa pesquisas para o sus: gestão compartilhada em saúde – PPSUS, Edital FAPEMIG 14/2013. Belo Horizonte. Anais do Seminário de avaliação final do programa pesquisas para o sus: gestão compartilhada em saúde. Belo Horizonte: FAPEMIG, 2019.
10. FERREIRA, R.E.; HENRIQUES, R.M.N.; COLUGNATI, F.A.B. Modelos de regressão paramétricos na investigação da progressão da doença renal crônica não dialítica, em função do decaimento anual da tgf In: 12º Congresso Mineiro de Nefrologia e 3º Simpósio Mineiro de Transplante Renal, Anais do 12º Congresso Mineiro de Nefrologia, Ouro Preto, 2017.
11. FERREIRA, R.E.; COLUGNATI, F.A.B. Modelos paramétricos de sobrevivência em estudo de análise da evolução da doença renal crônica In: 4º WASA - Workshop em Análise de Sobrevivência e Aplicações, Belo Horizonte-MG, 2015.