



Joint models: um estudo de caso na saúde

Omar C. N. Pereira¹, Marcos V. O. Peres¹, Cristina M. Kuroda², Elza Kimura^{1,2} e Isolde T. S. Previdelli¹

¹Programa de Pós-graduação em Bioestatística - UEM

²HU - UEM

RESUMO

A classe de modelos estatísticos, *Joint Models*, é uma metodologia atual que vem sendo adotada nos principais centros de pesquisa interdisciplinares nas áreas de saúde e biológicas. A análise conjunta de dados longitudinais e de sobrevivência, considera duas metodologias de modelagem estatística que resulta num grande apelo de interpretação, pois evidencia conjuntamente a evolução da doença em seus vários estados, bem como, no tempo da ocorrência de um determinado evento de interesse. Em outras palavras, seria o equivalente obter um biomarcador para o controle de risco de um determinado desfecho e, mais ainda, o *Joint Models* pode indicar a interferência de outras variáveis. Para evidenciar a metodologia, este estudo apresenta um ensaio clínico desenvolvido na unidade de terapia intensiva do hospital da Universidade Estadual de Maringá. A análise pela metodologia *Joint Models* gerou conhecimento em possíveis melhorias nas práticas de conduta clínica para auxiliar os gestores/médicos na tomada de decisão em tempo real.

Palavras chave: Fator de risco; insuficiência renal; *joint models*.

1 INTRODUÇÃO

Recentemente, uma classe de modelos estatísticos tem sido desenvolvida para responder questões que envolvem a associação entre medidas repetidas e eventos no tempo, os *Joint Models*. A metodologia mais utilizada para acomodar as correlações dos dados longitudinais é a adição de efeitos aleatórios nos modelos de regressão (Laird and Ware, 1982). Em estudos clínicos, em que a resposta é o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, o modelo de regressão de Cox é o mais utilizado (Klein and Moeschberger, 2005). No entanto, a variável resposta longitudinal

em um tempo específico, pode estar fortemente associada ao risco de acontecer um evento neste mesmo tempo (Rizopoulos, 2012).

Neste trabalho, a creatinina sérica foi acompanhada ao longo do tempo em pacientes com sepse e associada ao risco de morte. Considerando o volume de líquido acumulado ao longo do tempo nos pacientes, distribuídos em dois grupos, com e sem insuficiência renal, o objetivo deste trabalho foi compreender a associação da evolução da creatinina sérica nos primeiros nove dias de internamento com o risco de morte destes pacientes em função da idade e do sexo.

2 Obtendo os dados

A creatinina sérica e o balanço hídrico de 156 pacientes com sepse da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital da Universidade Estadual de Maringá, Brasil, foram registrados a cada 24 horas durante os nove primeiros dias de internamento, quando era o caso, no período entre janeiro de 2011 a dezembro de 2012. Estes pacientes foram divididos em dois grupos, com e sem insuficiência renal (68 e 88 indivíduos). O balanço hídrico acumulado ao longo dos dias foi classificado em três grupos caracterizados por terem volume abaixo de cinco litros, entre cinco e dez, e acima de dez. A idade dos pacientes foi categorizada em dois grupos, abaixo e acima de 60 anos.

3 *Joint model*

3.1 Modelo Longitudinal

A ideia principal deste modelo foi estudar a tendência da variável resposta, creatinina sérica, ao longo dos primeiros dias de internamento de pacientes com sepse. Para isto, o tempo foi considerado uma variável preditora contínua com efeito linear sobre a creatinina. Assim, o modelo tornou-se mais flexível, permitindo o ajuste de uma reta de regressão, com intercepto e inclinação diferentes, devido à inclusão de efeitos aleatórios nestes parâmetros, para cada paciente.

O modelo linear misto proposto para o ajuste dos dados de creatinina sérica, Cr_i , do paciente i com $i = 1, \dots, 156$, ao longo do tempo t , pode ser escrito como

$$Cr_i(t) = m_i(t) + \epsilon_i(t), \quad (1)$$

em que

$$\left\{ \begin{array}{l} m_i(t) = (\beta_0 + b_{0i}) + (\beta_1 + b_{1i})t + \beta_2 FB_{(5-10)} + \beta_3 FB_{(\geq 10)} + \beta_4 Group_{AKI} \\ \quad + \beta_5 \{t \times FB_{(5-10)}\} + \beta_6 \{t \times FB_{(\geq 10)}\} + \beta_7 \{t \times Group_{AKI}\} \\ \quad + \beta_8 \{Group_{AKI} \times FB_{(5-10)}\} + \beta_9 \{Group_{AKI} \times FB_{(\geq 10)}\} \\ \mathbf{b}_i \sim N(0, \Psi), \\ \epsilon_i \sim N(0, \sigma^2), \end{array} \right. \quad (2)$$

em que, $m_i(t)$ é o verdadeiro valor de creatinina sérica no tempo t , para o paciente i , β_0 é o valor esperado da creatinina sérica para os níveis de referência do balanço hídrico ($FB_{(\leq 5L)}$) do grupo sem insuficiência renal no momento em que o paciente entra na UTI; β_{1-9} são os efeitos fixos para o tempo, balanço hídrico acumulado, group e suas interações; b_{0i} e b_{1i} são os efeitos aleatórios do paciente i associado com o intercepto e inclinação com $\mathbf{b}_i \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{\Psi})$ em que $\mathbf{\Psi}$ é a matriz de covariância, os quais são considerados independentes entre os pacientes, $\epsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ representa o resíduo e são independentes dos efeitos aleatórios.

3.2 Modelo de sobrevivência

Desejamos saber se há associação entre o biomarcador creatinina sérica com o risco de morte de pacientes internados na UTI. Para isto, faremos a junção do modelo longitudinal (2), com o survival model, denominado *joint model*. No modelo de sobrevivência, o qual representa nosso maior interesse, o evento temporal observado é o período que o i -ésimo indivíduo permaneceu internado na UTI até sua morte. Os pacientes que tiveram alta foram considerados como censura.

Para quantificar o grau de associação entre $m_i(t)$ e o risco de morte, escrevemos o modelo de regressão de Cox da seguinte forma:

$$\lambda_i(t) = \lambda_0(t) \exp \{ \eta_1 Age_{>60} + \eta_2 Sex_{Female} + \alpha m_i(t) \} \quad (3)$$

em que $\lambda_0(t)$ é a *baseline* da função de risco que representa as *baseline* das covariáveis, isto é, os pacientes com idade menor que 60 anos e do sexo masculino, η_1 o coeficiente ajustado da variável idade ($Age_{>60}$), η_2 o coeficiente ajustado da variável sexo (Sex_{Female}) e α é o parâmetro de associação.

As análises deste trabalho foram realizadas com o *software* estatístico R com o uso dos pacotes `nlme`, `survival` e `JM`.

4 Resultados e discussão

Para verificar se há associação entre a creatinina sérica e o risco de morte do i -ésimo paciente internado na UTI, fez-se uso do modelo de Cox dado pelo modelo (3). Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

O estudo mostrou que a creatinina sérica pode diminuir conforme se aumenta o volume de líquido administrado ao paciente. Por exemplo, o modelo conjunto estimou que a diminuição na creatinina sérica foi de $\sim 0,3$ mg/dL quando o volume de líquido acumulado pelo paciente era maior que 10 L. Esta diminuição na concentração de creatinina sérica pode não ter relação com o melhor funcionamento renal. Talvez, o aumento no volume de líquido acumulado pelo i th sujeito e o consequente aumento na quantidade de fluido sanguíneo seja o responsável por esta diminuição. Para se concluir ou a favor da melhora renal ou pela diluição da creatinina sérica, outros estudos são necessários. Em síntese, o que queremos dizer é que estamos evitando o erro de não rejeitarmos a hipótese de que a diminuição da creatinina sérica não ocorreu pela diluição devido ao aumento de líquido acumulado. Certamente, se esta hipótese estiver correta ela será facilmente demonstrada. O problema está

Tabela 1: Estimativas, erros padrão (SE), limites inferior e superior (LI e LS), e p-valor para os parâmetros do modelo.

Parameters	Estimativas	SE	LI	LS	p-valor
β_0 (<i>Intercept</i>)	0,8045	0,0253	0,7550	0,8540	<0,0001
β_1 (<i>t</i>)	-0,0315	0,0049	-0,0411	-0,0219	<0,0001
β_2 (FB_{5-10L})	-0,1124	0,0364	-0,1838	0,0410	0,0020
β_3 ($FB_{\geq 10L}$)	-0,2716	0,0582	-0,3856	-0,1576	<0,0001
β_4 ($Group_{AKI}$)	0,6721	0,0362	0,6011	0,7431	<0,0001
β_5 ($t \times FB_{5-10L}$)	0,0197	0,0067	0,0067	0,0328	0,0030
β_6 ($t \times FB_{\geq 10L}$)	0,0460	0,0083	0,0298	0,0622	<0,0001
β_7 ($t \times Group_{AKI}$)	-0,0434	0,0068	-0,0566	-0,0301	<0,0001
β_8 ($Group_{AKI} \times FB_{5-10L}$)	0,1273	0,0334	0,0619	0,1927	0,0001
β_9 ($Group_{AKI} \times FB_{\geq 10L}$)	0,1896	0,0478	0,0959	0,2833	0,0001
η_1 (Age_{60})	1,3170	0,2494	0,8283	1,8058	<0,0001
η_2 (Sex_{Female})	1,0004	0,2637	0,4835	1,5173	0,0001
α (<i>Association</i>)	0,7378	0,1259	0,4911	0,9846	<0,0001

em não evidenciarmos que esta hipótese pode ser rejeitada, pois, neste caso, uma pesquisa que busque entender com mais profundidade este problema pode demorar a acontecer.

Observa-se, na Tabela 1, que as duas covariáveis do modelo de Cox, idade e sexo, foram significativos, indicando que estes fatores estão relacionados com o risco de morte de pacientes com sepse. O modelo de regressão de Cox apontou que pacientes com mais de 60 anos de idade possuem risco de morte aumentado em aproximadamente seis vezes. Observou-se que, dos 88 indivíduos com menos de 60 anos, apenas 13 morreram (15%), enquanto que, dos 68 com mais de 60 anos, 41 morreram (61%). Este modelo também indicou que mulheres com sepse tem risco de morte aproximadamente cinco vezes maior que os homens. Dos 103 homens da amostra, 23 morreram (22%), enquanto que, das 52 mulheres, 31 morreram (60%).

A análise conjunta dos dados longitudinais e de sobrevivência mostrou que a concentração de creatinina sérica em um tempo específico está fortemente associada ao risco de morte em pacientes com sepse. Cada unidade aumentada na concentração de creatinina sérica está associada com 2,09 vezes (95% IC: 1,63; 2,68) ao aumento no risco de morte dos pacientes com sepse.

Referências

- Klein, J. P. and Moeschberger, M. L. (2005). *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*. Springer Science & Business Media.
- Laird, N. M. and Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, pages 963–974.
- Rizopoulos, D. (2012). *Joint models for longitudinal and time-to-event data: With applications in R*. CRC Press.