

ANÁLISE DE EVENTOS COMPETITIVOS: UMA APLICAÇÃO AOS DADOS DE HEMODIÁLISE DA CIDADE DE LAVRAS-MG

Graziela Dutra Rocha GOUVÊA¹
Fernando Luiz Pereira de OLIVEIRA²
Mário Javier Ferrua VIVANCO¹

- RESUMO: Neste trabalho foi utilizado o modelo proposto por Wei, Lin e Weissfeld (1989) para analisar o efeito de covariáveis no tempo até a ocorrência de um dos eventos, morte por causa renal ou transplante em 395 pacientes com Insuficiência Renal Crônica, tratados no Centro de Terapia Renal Substitutiva da Santa Casa de Misericórdia de Lavras, MG, no período de Janeiro de 1994 a Setembro de 2008. Os eventos foram considerados competitivos, à medida que a ocorrência de um evento exclui a possibilidade de ocorrência do outro. Concluiu-se, em relação à covariável sexo, que um paciente do sexo feminino tem 1,40 vezes maior risco de ir a óbito ou ser transplantado a cada unidade de tempo do que um paciente do sexo masculino. Os resultados sugerem ainda que o paciente que chegou à insuficiência renal por causa da diabetes tem um risco 84% maior de vir a óbito ou de ser transplantado do que um paciente cuja causa é hipertensão. No entanto, esse resultado não quer dizer que o risco de morte e o risco de ser transplantado sejam iguais, uma vez que o risco basal para cada evento é diferente. O efeito de ter diabetes é significativo ao nível de 10% para óbito por causa renal, perdendo a significância estatística para transplante.
- Palavras-chave: Insuficiência renal; modelo de Cox estratificado; modelo marginal.

1 Introdução

Uma doença que constitui um grave problema médico e de saúde pública é a Insuficiência Renal (IR), caracterizada pela incapacidade dos rins em excretar substâncias tóxicas do organismo de forma adequada (Cardozo et al. 2006). As causas da Insuficiência Renal são muitas, algumas das quais acarretam uma diminuição rápida da função renal, muitas vezes, com valores inferiores a 1 ou 2% do índice normal (Insuficiência Renal Aguda). Outras causas de IR acarretam uma perda gradual e progressiva de grande parte dos néfrons funcionantes (Insuficiência Renal Crônica).

¹ Departamento de Ciências Exatas, Universidade Federal de Lavras – UFLA, Caixa. Postal 3037, CEP: 37200-000, Lavras, MG, Brasil. E-mail: gragouvea@yahoo.com.br / ferrua@ufla.br

² Departamento de Estatística, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, CEP: 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: fernandoluizoliveira@ufmg.br

Segundo Marques et al. (2005), os resultados finais da doença são sinais e sintomas tais como: cefaléia, fraqueza, anorexia, náuseas, vômitos, câibras, diarreia, oligúria (secreção insuficiente de urina), edema, confusão mental, sede, perda do olfato e paladar, sonolência, hipertensão arterial e tendência à hemorragia decorrentes da incapacidade renal, além de palidez cutânea, xerose (ressecamento patológico da pele), dismenorréia (cólica antes ou durante a menstruação), amenorréia (ausência de fluxo menstrual), atrofia testicular, impotência, déficit de atenção, espasmos musculares e coma.

Os pacientes que, por algum motivo, perderam a função renal e irreparavelmente atingiram a fase terminal da doença renal têm hoje três métodos de tratamento, a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal.

De acordo com SBN (2009), a hemodiálise promove a retirada das substâncias tóxicas, água e sais minerais do organismo por meio da passagem do sangue por um filtro. Em geral, é realizada 3 vezes por semana, em sessões com duração média de 3 a 4 horas, com o auxílio de uma máquina, dentro de clínicas especializadas neste tratamento. Para que o sangue passe pela máquina é necessário a instalação de um cateter ou a confecção de uma fístula, que é um procedimento realizado mais comumente nas veias do braço, para permitir que essas fiquem mais calibrosas e, desta forma, forneçam o fluxo de sangue adequado para ser filtrado.

A diálise peritoneal funciona de maneira diferente. Ao invés de utilizar um filtro artificial para “limpar” o sangue, é utilizado o peritônio, que é uma membrana localizada dentro do abdômen e que reveste os órgãos internos. É inserido um cateter flexível no abdômen, e assim, é feita a infusão de um líquido semelhante a um soro na cavidade abdominal. Esse líquido, chamado banho de diálise, entra em contato com o peritônio, e por ele é feita a retirada das substâncias tóxicas do sangue. A diálise peritoneal pode ser feita na própria casa do paciente, ou ainda no local de trabalho, já que o processo de troca do banho de diálise é feito pelo próprio paciente ou por algum familiar.

Segundo Santos (2005), os avanços recentes da terapia dialítica não têm se correlacionado diretamente com a redução da mortalidade nos últimos anos, talvez pelo fato de que os pacientes com doença renal crônica são mais idosos e apresentam maior número de co-morbidades ao iniciarem a terapia dialítica.

Os tratamentos dialíticos não chegam a substituir integralmente a função renal, mas fornecem condições para manter a sobrevivência do paciente, permitindo que este retorne a uma vida normal e produtiva, prevenindo até a morte precoce. O transplante renal é o único tipo de terapia que pode oferecer uma reabilitação quase total. Segundo Castanheira et al. (2005), a diálise não é uma cura. As técnicas de diálise permitem apenas uma reposição da função renal normal.

Dada a relevância e o aumento de casos de Insuficiência Renal no Brasil, faz-se necessário o estudo de ferramentas estatísticas apropriadas que auxiliem no discernimento dos fatores que mais influenciam na incidência de morte dessa doença. As técnicas de análise de sobrevivência são aqui consideradas, pois se ajustam cada vez mais aos dados que frequentemente são encontrados em vários tipos de estudos, especialmente, os estudos clínicos e observacionais.

Geralmente, os métodos para a análise de fatores prognósticos bastantes discutidos na literatura tratam da observação de um único tipo de falha, o que é perfeitamente aceitável em muitos casos.

Para os casos em que se estuda o tempo até a ocorrência de um único evento de interesse, o modelo de riscos proporcionais de Cox é amplamente utilizado. Esse modelo

representa um grande avanço na análise de dados censurados. Nele, a distribuição do tempo de vida é descrita pela função risco.

A expressão geral para esse modelo com “p” covariáveis é igual a:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(X' \beta) \quad (1)$$

em que: $X' = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ é um vetor de p covariáveis em estudo; β é o vetor de coeficientes e mede o efeito das covariáveis sobre $\lambda(t)$; e $\lambda_0(t)$ é uma função risco de base, ou seja, o risco de um indivíduo com covariáveis $X = 0$.

A suposição básica para o uso do modelo de regressão de Cox é que as taxas de falha sejam proporcionais. A situação extrema de violação para essa suposição é caracterizada quando as curvas das taxas de falhas acumuladas se cruzam (Allison, 1995).

Um problema clássico na análise de sobrevivência são os chamados eventos competitivos, nos quais só é possível a observação do tempo até a ocorrência do primeiro evento, como se os eventos competissem entre si. Nesses casos, um indivíduo pode sofrer uma falha devido a várias causas distintas. Sendo assim, o interesse pode estar em distinguir diferentes tipos de eventos que podem conduzir às falhas e tratá-los de maneiras diferentes na análise. Por exemplo, para avaliar a eficácia dos transplantes cardíacos, seria interessante tratar mortes devido à insuficiência cardíaca diferentemente das mortes devido a outras causas, como acidentes e câncer. Essas diferentes causas de falha são consideradas eventos concorrentes ou eventos competitivos. (Lee e Wang, 2003).

Nesse caso, a utilização direta do modelo de riscos proporcionais de Cox não é adequada, mesmo utilizando-se a formulação por processos de contagem, pois os intervalos de tempo de cada indivíduo não são independentes entre si. Como em qualquer análise em que não há independência entre observações, haverá erro na estimação dos parâmetros e dos intervalos de confiança se a metodologia baseada no pressuposto de independência for utilizada. (Carvalho et al, 2005).

A função risco nesses casos pode ser assim especificada:

Seja T o tempo de sobrevivência, X, o vetor de covariáveis e J o tipo ou causa da falha. Define-se a função risco como:

$$\lambda_j(t; X) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, J = j | T \geq t, X)}{\Delta t}, \quad j = 1, \dots, m.$$

Em palavras, $\lambda_j(t; X)$ é a taxa de falha instantânea de causa J no tempo t dado X e na presença de (m-1) causas de falha.

Para os dados de insuficiência renal, cria-se uma fila, aguardando um potencial doador para que seja realizado um transplante de rim e o paciente fique curado. Em alguns casos, um doador surge rapidamente, seja da família, ou um doador desconhecido. Em outros casos, no entanto, o paciente morre devido a insuficiência renal antes de obter um rim compatível. De modo que o paciente, na fila de espera está em risco de dois eventos que competem que são: a morte causada pela insuficiência renal, ou o transplante. A ocorrência de um evento exclui a possibilidade de ocorrência do outro, ou seja, os eventos são competitivos. (Carvalho et al, 2005).

O transplante exclui o indivíduo da lista de pacientes de hemodiálise que está sendo observada, logo, esse indivíduo, está sob risco de morte, porém, como a análise está

sendo realizada apenas com pacientes em hemodiálise, o transplante retira o indivíduo desse grupo.

O objetivo deste trabalho é estudar as covariáveis que afetam (e como afetam) o tempo até a ocorrência de um dos eventos competitivos, bem como estudar a interação entre causa da insuficiência renal e o desfecho.

2 Materiais e Métodos

Foram avaliados 395 pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) tratados no Centro de Terapia Renal Substitutiva da Santa Casa de Misericórdia de Lavras, Minas Gerais, no período de Janeiro de 1994 até Setembro de 2008. A variável resposta foi o tempo de ocorrência (em meses) de um dos possíveis eventos. De cada paciente foram obtidas as seguintes informações, que constituíram as covariáveis em estudo:

1. Procedência: microrregião de Lavras e outras regiões.
2. Sexo: masculino e feminino.
3. Raça: raça branca ou parda e raça negra.
4. Estado civil: solteiro, casado/amasiado, viúvo, desquitado/separado/divorciado.
5. Idade no início do tratamento (em anos).
6. Doença (causa da insuficiência renal): as etiologias são identificadas no início do tratamento por meio de avaliação médica. São elas: Glomerulonefrite, Diabetes Mellitus, Hipertensão e outras doenças. A hipertensão foi escolhida para categoria de base por ser a mais freqüente e apresentar, em geral, risco intermediário entre as várias causas da insuficiência renal.

Os eventos competitivos considerados neste estudo são: óbito por causa renal e transplante, no sentido de que a ocorrência de um evento exclui a possibilidade de ocorrência do outro. Vale ressaltar que o transplante exclui o indivíduo da lista que está sendo observada, ou seja, a lista de pacientes em tratamento de hemodiálise, de modo que esse indivíduo continua sob risco de morte, sendo que o transplante o exclui do grupo de pacientes que continuarão em observação.

Para cada paciente o tempo é computado no momento em que ele inicia a hemodiálise e termina no momento em que um dos eventos ocorre. Cada paciente tem, portanto, dois tempos de acompanhamento que correm paralelamente, um para cada desfecho possível. E o banco de dados contém então, duas linhas para cada paciente.

A expressão geral para esse modelo com “p” covariáveis é igual a:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(X' \beta) \quad (1)$$

em que: $X' = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ é um vetor de p covariáveis em estudo; β é o vetor de coeficientes e mede o efeito das covariáveis sobre $\lambda(t)$; e $\lambda_0(t)$ é uma função risco de base, ou seja, o risco de um indivíduo com covariáveis $X = 0$.

A suposição básica para o uso do modelo de regressão de Cox é que as taxas de falha sejam proporcionais. A situação extrema de violação para essa suposição é caracterizada quando as curvas das taxas de falhas acumuladas se cruzam (Allison, 1995).

Um problema clássico na análise de sobrevivência são os chamados eventos competitivos, nos quais só é possível a observação do tempo até a ocorrência do primeiro evento, como se os eventos competissem entre si. Nesses casos, um indivíduo pode sofrer uma falha devido a várias causas distintas. Sendo assim, o interesse pode estar em distinguir diferentes tipos de eventos que podem conduzir às falhas e tratá-los de maneiras diferentes na análise. Por exemplo, para avaliar a eficácia dos transplantes cardíacos, seria interessante tratar mortes devido à insuficiência cardíaca diferentemente das mortes devido a outras causas, como acidentes e câncer. Essas diferentes causas de falha são consideradas eventos concorrentes ou eventos competitivos. (Lee e Wang, 2003).

Nesse caso, a utilização direta do modelo de riscos proporcionais de Cox não é adequada, mesmo utilizando-se a formulação por processos de contagem, pois os intervalos de tempo de cada indivíduo não são independentes entre si. Como em qualquer análise em que não há independência entre observações, haverá erro na estimação dos parâmetros e dos intervalos de confiança se a metodologia baseada no pressuposto de independência for utilizada. (Carvalho et al, 2005).

A função risco nesses casos pode ser assim especificada:

Seja T o tempo de sobrevivência, X , o vetor de covariáveis e J o tipo ou causa da falha. Define-se a função risco como:

$$\lambda_j(t; X) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, J = j | T \geq t, X)}{\Delta t}, \quad j = 1, \dots, m.$$

Em palavras, $\lambda_j(t; X)$ é a taxa de falha instantânea de causa J no tempo t dado X e na presença de $(m-1)$ causas de falha.

Para os dados de insuficiência renal, cria-se uma fila, aguardando um potencial doador para que seja realizado um transplante de rim e o paciente fique curado. Em alguns casos, um doador surge rapidamente, seja da família, ou um doador desconhecido. Em outros casos, no entanto, o paciente morre devido a insuficiência renal antes de obter um rim compatível. De modo que o paciente, na fila de espera está em risco de dois eventos que competem que são: a morte causada pela insuficiência renal, ou o transplante. A ocorrência de um evento exclui a possibilidade de ocorrência do outro, ou seja, os eventos são competitivos. (Carvalho et al, 2005).

O transplante exclui o indivíduo da lista de pacientes de hemodiálise que está sendo observada, logo, esse indivíduo, está sob risco de morte, porém, como a análise está sendo realizada apenas com pacientes em hemodiálise, o transplante retira o indivíduo desse grupo.

O objetivo deste trabalho é estudar as covariáveis que afetam (e como afetam) o tempo até a ocorrência de um dos eventos competitivos, bem como estudar a interação entre causa da insuficiência renal e o desfecho.

A análise estratificada consiste em dividir os dados de sobrevivência em s estratos, de acordo com a violação da suposição de riscos proporcionais. O modelo de Cox estratificado é dado por:

$$\lambda_j(t) = \lambda_{0,j}(t) \exp(X' \beta), \quad (2)$$

em que: $X' = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ é um vetor de p covariáveis em estudo; β é o vetor de coeficientes e mede o efeito das covariáveis sobre $\lambda_j(t)$; e $\lambda_{0j}(t)$ é uma função risco de base, ou seja, o risco de um indivíduo com covariáveis $x = 0$ e $j = 1, 2, \dots, s$.

Utilizando uma aproximação marginal, Wei, Lin, e Weissfeld (1989) propuseram o modelo WLW para a análise de falhas recorrentes. Isto é, as falhas observadas podem ser recorrências de um mesmo tipo de evento ou eventos de diferentes naturezas, dependendo de como a estratificação é definida. O modelo WLW considera cada evento como um processo separado e trata cada verossimilhança parcial do estrato-específico separadamente.

Esse método modela a distribuição marginal de cada tempo de falha, e não a estrutura de dependência sobre os distintos tempos de falha aos quais os indivíduos foram submetidos.

Na verossimilhança parcial do estrato-específico do estrato s , os indivíduos que experimentaram a $(s-1)$ -ésima falha contribuem com um tempo de falha censurado ou não-censurado, dependendo se elas experimentaram a recorrência do evento ou não no estrato s . Os outros indivíduos contribuem apenas com tempos censurados. Se os estratos são definidos pelo tipo de falha, como é o caso da proposta deste trabalho, o modelo WLW atua como um modelo de riscos competitivos, e a verossimilhança parcial para o j -ésimo tipo simplesmente trata todos os outros tipos de falhas diferentes de j como dados censurados. (Lee e Wang, 2003).

Para o k -ésimo estrato do i -ésimo indivíduo, assume-se que a função risco tem a forma

$$\lambda_{ki}(t) = Y_{ki}(t) \lambda_{k0}(t) \exp[\beta_k' x_{ki}] \quad t \geq 0 \quad (3)$$

em que $Y_{ki}(t) = 1$ se o i -ésimo indivíduo no k -ésimo estrato está sob observação, e $Y_{ki}(t) = 0$ caso contrário. $\lambda_{k0}(t)$ é uma função risco de base não especificada.

Seja $R_k(t_{ki})$ o risco conjunto com pessoas em risco no i -ésimo tempo distinto não-censurado t_{ki} no k -ésimo estrato. Então a verossimilhança parcial específica para o k -ésimo estrato é

$$L_k(b_k) = \prod_{i=1}^n \left[\frac{\exp(\beta_k' x_{ki})}{\sum_{l \in R_k(t_{ki})} \exp(\beta_k' x_{kl})} \right]^{\delta_i} \quad (4)$$

em que $\delta_i = 1$ se a i -ésima observação no k -ésimo estrato for não-censurada e $\delta_i = 0$ caso contrário.

Para selecionar as covariáveis incluídas no modelo final, foi utilizada uma estratégia derivada da proposta de Collett (1994), como segue:

1. Primeiramente ajustaram-se todos os modelos contendo uma única covariável. Em seguida, todas as covariáveis significativas ao nível de 0,10 foram incluídas. Nesse passo foi realizado o teste da razão de verossimilhanças:

$$H_0: \beta = \beta_0 \xrightarrow{\text{sob } H_0} 2 \left| \log L(\hat{\beta}) - \log L(\hat{\beta}_0) \right| \sim \chi_{(1)}^2$$

em que $\log L(\hat{\beta})$ é a Verossimilhança Maximizada para o Modelo Completo e $\log L(\hat{\beta}_0)$ é a Verossimilhança Maximizada para o Modelo Restrito a H_0 .

2. As covariáveis significativas anteriormente foram então ajustadas conjuntamente. Segundo Colosimo e Giolo (2005), na presença de certas covariáveis, outras podem deixar de ser significativas. Sendo assim, foram ajustados modelos reduzidos, excluindo uma única covariável. Neste momento, verificaram-se quais covariáveis provocam um aumento significativo na estatística da razão de verossimilhanças. Deve-se lembrar que somente aquelas que atingiram a significância devem permanecer no modelo.
3. Com as covariáveis que ficaram retidas no passo 2, ajustou-se um novo modelo e as covariáveis que foram excluídas no passo 2 retornaram ao modelo para confirmar se não são estatisticamente significativas.
4. As eventuais covariáveis significativas no passo 3 foram incluídas ao modelo juntamente com aquelas do passo 2. Neste passo retornaram-se com as covariáveis excluídas no passo 1 para confirmar se elas não são estatisticamente significativas.
5. Ajustou-se então, um modelo incluindo as covariáveis significativas no passo 4 e foi testado se alguma delas poderia ser retirada do modelo.

Com as covariáveis selecionadas ajustou-se então o modelo final. Para completar a modelagem foi verificada a possibilidade de inclusão de termos de interação.

Segundo Colosimo e Giolo (2005), ao ser utilizado este procedimento de seleção, deve-se incluir as informações clínicas no processo de decisão e evitar ser muito rigoroso ao testar cada nível individual de significância. Para decidir se um termo deve ser incluído, segundo os autores, o nível de significância não deve ser muito baixo, sendo recomendado um valor próximo de 0,10.

Todas as análises contidas neste trabalho foram realizadas por meio do Software Estatístico R, versão 2.7.2; 2008.

3 Resultados e conclusões

Primeiramente, foi realizada uma análise clássica do modelo de Cox, para simples comparação dos resultados, na qual foi constatada a não-violação da suposição de riscos proporcionais para as covariáveis de interesse no estudo.

Após a seleção das covariáveis, o modelo escolhido para representar o tempo até a ocorrência de um dos eventos, morte ou transplante dos pacientes de hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de Lavras foi o modelo que inclui as covariáveis: idade, sexo e doença.

Analisando a Tabela 1, observa-se que dentre as covariáveis incluídas no modelo, somente a doença glomeronefrite não apresentou significância ao nível de 10%. Observa-se que para cada ano a mais de vida, o risco de experimentar um evento aumenta em 2%. Em relação ao sexo, pode-se observar que um paciente do sexo feminino tem 1,40 vezes maior risco de ir a óbito ou ser transplantada a cada unidade de tempo do que um paciente do sexo masculino.

Tabela 1 - Resultado do modelo de riscos competitivos para dados de hemodiálise - Lavras-MG

	β	$\exp(\beta)$	$\exp(-\beta)$	Variância	Variância robusta	p-valor
Idade	0.0185	1.02	0.982	0.00484	0.0048	0.0001
Diabetes	0.6082	1.84	0.544	0.18603	0.1652	0.0002
Glomuronefrite	0.0766	1.08	0.926	0.19404	0.1773	0.6700
Outras doenças	0.4298	1.54	0.651	0.19194	0.1904	0.0240
Sexo masculino	-0.3432	0.71	1.409	0.13413	0.1313	0.0090

Dentre as doenças, diabetes e outras doenças se mostraram fator de risco se comparadas à hipertensão, doença inicialmente escolhida como sendo a doença de referência. Os resultados sugerem que o paciente que chegou à insuficiência renal por causa da diabetes tem um risco 84% maior de vir a óbito ou de ser transplantado do que um paciente cuja causa é hipertensão. No entanto, esse resultado não quer dizer que o risco de morte e o risco de ser transplantado sejam iguais, uma vez que o risco basal para cada evento é diferente, como pode ser observado na Figura 1. Os valores obtidos para a variância robusta são bem próximos aos da variância, indicando que o modelo proposto é adequado.

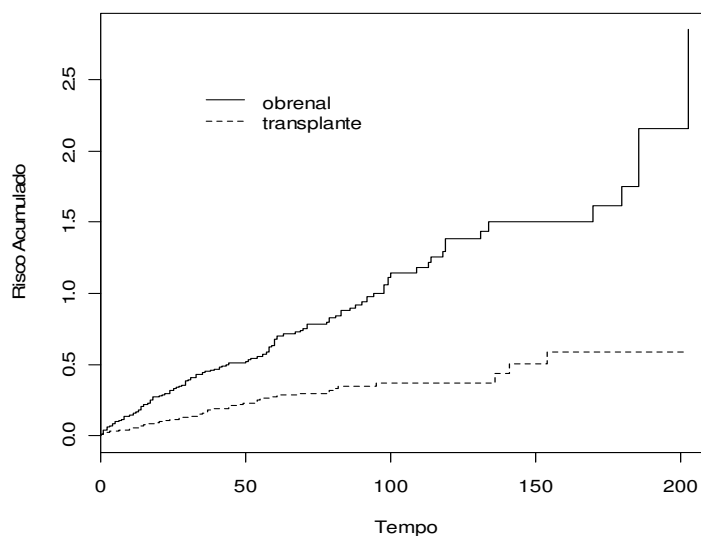


Figura 1 - Risco acumulado basal para óbito por causa renal e transplante, em pacientes submetidos à hemodiálise na Santa Casa de Misericórdia da cidade de Lavras-MG.

Outra maneira de analisar os dados de hemodiálise é criar novas variáveis que representem a interação entre a covariável de interesse e os desfechos. Neste trabalho o

interesse reside em estudar a interação entre a causa da insuficiência renal e os desfechos possíveis, morte ou transplante. Na tabela 2 são apresentados os resultados da interação entre as doenças que apresentaram significância estatística no modelo apresentado e os eventos aos quais os pacientes estão sob risco.

Tabela 2 - Resultado do modelo de riscos competitivos para a interação entre causas da insuficiência renal e possíveis desfechos: morte ou transplante

	β	$\exp(\beta)$	Variância	Variância robusta	p-valor
Obrenal.diab	0.285	1.33	0.159	0.158	0.072
Transp.diab	0.161	1.17	0.474	0.397	0.690
Obrenal.out	0.214	1.24	0.179	0.204	0.290
Transp.out	0.872	2.39	0.320	0.340	0.010

Observa-se na Tabela 2 que o efeito de ter diabetes é significativo ao nível de 10% para óbito por causa renal, perdendo a significância estatística para transplante. O contrário ocorre com óbito por outras doenças que apresentou efeito não significativo, enquanto que para transplante, outras doenças, se mostrou significativo, indicando que essa nova variável contribui para o aumento do risco de transplante nos pacientes de hemodiálise.

Agradecimentos

À Equipe Médica do Centro de Terapia Renal Substitutiva da Santa Casa de Lavras-MG, em especial às funcionárias Cássia e Carla, pela colaboração, compreensão e incentivo à pesquisa científica e também ao CNPq pelo apoio financeiro.

GOUVÊA, G. D. R; OLIVEIRA, F. L. P.; VIVANCO, M. J. F. Analysis of competitive risk: An application to the data of hemodialysis in the city of Lavras – MG - Brazil. *Rev. Bras. Biom.*, São Paulo, v.27, n.3, p.491-500, 2009.

- **ABSTRACT:** *In this study we used the model proposed by Wei, Lin and Weissfeld (1989) to analyze the effect of covariates in time for the occurrence of an event, death or renal transplantation, in 395 patients with chronic renal failure treated at the Center of Renal Replacement Therapy of Santa Casa de Misericórdia de Lavras, MG - Brazil, from January 1994 to September 2008. The events were considered competitive, as the occurrence of one event excludes the possibility of the other. It was concluded, in relation to the covariate sex, that a female patient has 1.40 times greater risk of dying or requiring transplantation at each unit of time than a male patient. Results suggest that the patient who suffers kidney failure due to diabetes has 84% higher risk of death without transplant, compared with a patient whose cause is hypertension. However, this result does not mean that the risk of dying and the risk of requiring transplant are the same, because the baseline risk for each event is different. The effect of having diabetes is significant at the 0.10 level for deaths due to renal causes, and not statistically significant for transplantation.*

- **KEY-WORDS:** *Renal impairment, stratified Cox model, marginal model.*

Referências

- ALLISON, P. D. *Survival analysis using the SAS® sistem: a practical guide*. Cary: SAS Institute, 1995. 291p.
- CARDOZO, M. T.; VIEIRA, I. O.; CAMPANELLA, L. C. A. Alterações nutricionais em pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise. *Rev. Bras. Nutr. Clin.*, São Paulo, v.21, n.4, p.284-9. 2006.
- CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V. L.; CODEÇO, C. T.; BARBOSA, M. T. S.; SHIMAKURA, S.; E. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005. 395p.
- CASTANHEIRA J. ; PEREIRA T.; CONDE J. Impacto da hemodiálise versus diálise peritoneal na anatomia cardíaca em doentes com insuficiência renal crônica. In: CONGRESSO VIRTUAL DE CARDIOLOGÍA, 4., 2005.
- COLLET, D. *Modelling survival data in medical research*. New York: Chapman and Hall, 1994.
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de sobrevivência aplicada*. São Paulo: Edgard Blücher, 2006. 369p.
- LEE, T. E; WANG, W. J. *Statistical methods for survival data analysis*. 3. ed. Wiley-Interscience, 2003. 534p.
- MARQUES, A. B.; PEREIRA, D. C.; RIBEIRO, R. C. H. M. Motivos e frequência de internação dos pacientes com IRC em tratamento hemodialítico. *Arq. Ciênc. Saúde.*, São José do Rio Preto, v.12, n.2, p.67-72, 2005.
- MATUDA, N. S. *Fragilidade gama e variância robusta: extensões do modelo semiparamétrico de Cox*, 2005. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2005.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. *R: a language and environment for statistical computing*, reference index version 2.8.0. R Foundation for Statistical Computing, Vienna. URL <<http://www.R-project.org>>. 2008.
- SANTOS, P. R. Associação de qualidade de vida com hospitalização e óbito em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v.27, n.4, 2005.
- SBN - Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/>> . Acesso em: 18 maio 2009.
- Wei, L. J.; Lin, D. Y.; Weissfeld, L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distribution. *J. Am. Stat. Assoc.*, New York, v.84, p.1065-1073. 1989.

Recebido em 15.07.2009.

Aprovado após revisão 15.09.2009.