

ESTIMAÇÃO BAYESIANA DAS FRAGILIDADES INDIVIDUAIS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA DA CIDADE DE LAVRAS-MG

Graziela Dutra Rocha GOUVÊA¹
Vera Lúcia Damasceno TOMAZELLA²
João Domingos SCALON³

- **RESUMO:** Em muitas situações há interesse em observar a ocorrência de um único tipo de falha, mais de uma vez, em cada indivíduo envolvido no estudo. Nesse caso, é razoável supor a existência de associação entre tempos de ocorrência de eventos, a qual, geralmente é modelada por meio de uma variável denominada fragilidade. Peña e Hollander (2004) propuseram uma nova classe de modelos, mais geral e flexível, que incorpora o impacto da acumulação de tempos de ocorrências de eventos sobre o indivíduo e o efeito das intervenções realizadas após cada ocorrência de evento, além dos efeitos medidos no modelo de fragilidade. A proposta deste trabalho é a utilização de métodos bayesianos para estimar as fragilidades individuais para os pacientes em tratamento de Hemodiálise na Santa Casa de Misericórdia na cidade de Lavras, MG. Os resultados obtidos mostram que em estudos médicos, não importa quantas covariáveis sejam medidas, para dois indivíduos com exatamente os mesmos valores de fragilidades, não se espera que experimentem qualquer resposta médica exatamente no mesmo tempo.
- **PALAVRAS-CHAVE:** Análise de sobrevivência; insuficiência renal crônica; modelo de fragilidade; modelo de Cox

¹Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Instituto de Ciência e Tecnologia, CEP: 39100-000, Diamantina, MG, Brasil. E-mail: *gragouvea@gmail.com*

²Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, Departamento de Estatística, CEP: 18052-780, São Carlos, Brasil, SP. E-mail: *vera@ufscar.br*

³Universidade Federal de Lavras – UFLA, Departamento de Ciências Exatas, CEP: 37200-000, Lavras, MG, Brasil, E-mail: *scalon@dex.ufla.br*

1 Introdução

Em análise de sobrevivência considera-se, geralmente, que os tempos de ocorrência de eventos de indivíduos distintos são independentes. No entanto, existem diversas situações para as quais essa suposição não é adequada. Para considerar a existência de uma possível associação entre os tempos de sobrevivência, uma classe de modelos, denominada modelos de fragilidade vem sendo estudada por diversos pesquisadores, dentre eles, Oakes (1982), Hougaard (1986 a), Hougaard *et al.* (1992) e Hougaard (2000).

Os modelos de fragilidade são caracterizados, pela introdução, no modelo de Cox (1972), de uma variável aleatória não observável, que representa as informações que não podem ou não foram observadas, como por exemplo, fatores ambientais e genéticos, ou informações que, por algum motivo, não foram consideradas no estudo, (Colosimo e Giolo, 2006).

A interpretação do efeito aleatório é simples, no sentido que, quanto maior for seu valor, maior o risco de ocorrer uma falha, ou seja, mais frágeis os indivíduos de um grupo estarão para falhar.

Modelos de fragilidade assumem que a distribuição dos efeitos individuais pode ser conhecida, ou pelo menos aproximada como sugerem Clayton (1978), Oakes (1982), Clayton e Cuzick (1985), Hougaard, (1986b), Andersen *et al.* (1993) e Hougaard (2000).

O primeiro trabalho nessa área foi atribuído a Clayton (1978). O autor propôs um estudo epidemiológico da incidência de doenças crônicas e analisou a tendência familiar na incidência dessas doenças. O termo fragilidade, indicando medida de associação, foi introduzido na análise de sobrevivência por Vaupel *et al.* (1979) e desde então, vários autores consideram o modelo de fragilidade, tais como, Andersen *et al.* (1993), Ripatti e Palmgren (2000), Jensen *et al.* (2004) e Stefanescu e Turnbull (2006).

Os modelos de fragilidade podem ser utilizados tanto em estudos de sobrevida univariados, quanto multivariados. Num contexto univariado, cada indivíduo tem sua própria fragilidade, e nesse caso, pode-se pensar nesse indivíduo como sendo o representante de um grupo de tamanho 1. No entanto, se os indivíduos não apresentam tempos de sobrevivência multivariados, é razoável supor que não haja necessidade de considerar um componente de fragilidade para cada indivíduo. Para justificar a presença da fragilidade nesse caso, Colosimo e Giolo (2006) argumentam que, em estudos médicos, não importa quantas covariáveis sejam medidas, dois indivíduos com exatamente os mesmos valores das covariáveis, não são esperados experimentar qualquer resposta médica exatamente no mesmo tempo. Esse comportamento pode ser explicado por diferenças genéticas, biológicas ou psicológicas que não podem ser mensuradas.

Diante de um conjunto de dados de sobrevivência com n unidades e p covariáveis observadas, pode ser encontrada uma heterogeneidade em cada unidade causada pela não-observação de alguns fatores de risco. Por exemplo, Hougaard (1986 b) ao analisar doentes após o enfarte, observou que o risco de morte era

bastante alto, decrescendo posteriormente. A interpretação biológica é que, passada a crise, uma parte do músculo do coração morre devido à falta de oxigênio e o órgão ajusta-se à capacidade reduzida. Alternativamente, o risco de morte decrescente pode ser explicado pela heterogeneidade não observada (fragilidade).

Existem vários modelos e métodos de análise de eventos recorrentes (veja, por exemplo, Hougaard, 2000 e Therneau e Grambsch, 2000), inclusive utilizando técnicas bayesianas (Silva, 2001 e Tomazella, 2003). No entanto, Peña e Hollander (2004) sugerem que ainda há uma necessidade de uma classe de modelos mais geral e flexível que incorpore simultaneamente os efeitos de covariáveis, o impacto da acumulação de tempos de ocorrências de eventos sobre a unidade ou indivíduo, o efeito de variáveis latentes ou não observadas que, para cada unidade, denota a correlação entre os tempos inter-evento, bem como o efeito das intervenções realizadas após cada ocorrência de evento (idade efetiva do processo). Sendo assim, os autores propuseram uma nova classe de modelos com maior generalização do que a maioria dos atuais modelos baseados no modelo de Cox (Cox, 1972).

O objetivo deste trabalho é a utilização de métodos bayesianos para estimar as fragilidades individuais para os pacientes em tratamento de Hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia em Lavras, MG considerando o modelo geral proposto por Peña e Hollander (2004) e o modelo de fragilidade multiplicativo (Clayton, 1978) levando em consideração a idade efetiva do processo.

2 Material e métodos

Em estudos para analisar tempos de eventos recorrentes, é natural o interesse em se estimar as fragilidades de cada indivíduo. Considerando que existem dificuldades para estimar as fragilidades individuais para os modelos de fragilidade multiplicativos e aditivos sob o ponto de vista frequentista, contornam-se essas dificuldades utilizando-se as técnicas bayesianas para a análise dos parâmetros do modelo (Tomazella, 2003).

2.1 Classe geral para eventos recorrentes - modelo Peña e Hollander (2004)

A função intensidade do modelo proposto por Peña e Hollander (2004) para o i -ésimo indivíduo, $i = 1, 2, \dots, n$ é:

$$\lambda_{ij}(t|\mathbf{Z}, \mathbf{X}_i) = \mathbf{Z}_i \lambda_0[\varepsilon_i(t_{ij}), \theta] \exp(\beta' \mathbf{X}_i) \quad (1)$$

em que λ_0 é uma função risco de base, β é o vetor de coeficientes de regressão desconhecidos de dimensão $p \times 1$, \mathbf{Z}_i são variáveis aleatórias positivas, independentes e identicamente distribuídas, com distribuição conhecida $g(z, \eta)$, as quais são denominadas fragilidade e α^{D_i} é o termo que mede o efeito da acumulação de ocorrências no indivíduo. Se $\alpha > 1$, há uma indicação de que cada ocorrência de evento aumenta o risco de eventos futuros. Se $\alpha < 1$, cada ocorrência de evento diminui o risco de eventos futuros e se $\alpha = 1$ não existe nenhum efeito

relacionado ao impacto da acumulação de tempos de ocorrências de eventos sobre os indivíduos. A idade efetiva do processo $\varepsilon(t)$ mede o efeito das intervenções realizadas a cada ocorrência de evento. $\{\varepsilon(t) : t \in [0, t]\}$ é um processo previsível observável satisfazendo as condições: (i) $\varepsilon(t) = e_0$ quase certamente, em que e_0 é um número real não negativo; (ii) $\varepsilon(t) \geq 0$ quase certamente; (iii) para $t \in [T_{k-1}, T_k)$, $\varepsilon(t)$ é quase certamente monótona e diferenciável com derivada positiva $\varepsilon'(t) \in (0, 1]$.

Essa proposta modela a intervenção, tal como uma mudança na idade efetiva da unidade, diferente dos outros modelos encontrados na literatura, pois a maioria desses modelos incorpora tais efeitos no componente de regressão. Nesse caso, segundo Stocker e Peña (2007), se $\varepsilon_1(t) = t$, a reparação causada pela intervenção e medida pela idade efetiva do processo é dita mínima e se $\varepsilon_1(t) = t - T_{N_1^\dagger(t-)}$, a reparação é dita perfeita.

Como pode ser visto em Gouvêa (2010), para o indivíduo com fragilidade \mathbf{Z}_i tem-se que a função de verossimilhança condicional é dada por:

$$L(\beta, \theta | \mathbf{Z}_i) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{m_i} \left[\frac{(\lambda_0[\varepsilon_i(t_{ij}), \theta])^{y_{ij}}}{\Lambda_0[\varepsilon_i(T_i), \theta]^{y_{ij}}} \right] \prod_{i=1}^n \exp \left\{ -\mathbf{Z}_i \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i), \theta] \alpha^{D_i} \exp(\beta' \mathbf{X}_i) \right\} \\ \times (\mathbf{Z}_i \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i), \theta] \alpha^{D_i} \exp(\beta' \mathbf{X}_i))^{D_i}$$

A função de verossimilhança completa, assumindo $\mathbf{Z}_i \sim \text{Gama}(\frac{1}{\eta}, \frac{1}{\eta})$, é dada por:

$$L(\beta, \theta, \mathbf{Z}_i) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^{m_i} \left[\frac{(\lambda_0[\varepsilon_i(t_{ij}), \theta])^{y_{ij}}}{\Lambda_0[\varepsilon_i(T_i), \theta]^{y_{ij}}} \right] \prod_{i=1}^n \exp \left\{ -\mathbf{Z}_i \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i), \theta] \alpha^{D_i} \exp(\beta' \mathbf{X}_i) \right\} \\ \times (\mathbf{Z}_i \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i), \theta] \alpha^{D_i} \exp(\beta' \mathbf{X}_i))^{D_i} \prod_{i=1}^n \left[\frac{\left(\frac{1}{\eta}\right)^{\frac{1}{\eta}}}{\Gamma\left(\frac{1}{\eta}\right)} \exp \left\{ -\mathbf{Z}_i \frac{1}{\eta} \right\} \mathbf{Z}_i^{\frac{1}{\eta}-1} \right]$$

A distribuição a posteriori condicional para cada \mathbf{Z}_i , dados (β, θ) pode ser obtida considerando esta função de verossimilhança, assim, para $i = 1, 2, \dots, n$,

$$\pi(\mathbf{Z}_i | \beta, \theta) \propto \mathbf{Z}_i^{\frac{1}{\eta} + D_i - 1} \exp \left\{ \mathbf{Z}_i \left[\frac{1}{\eta} + \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i, \theta)] \alpha^{D_i} \right] \exp(\beta' \mathbf{X}_i) \right\}$$

e

$$(\mathbf{Z}_i | \beta, \theta) \sim \text{Gama} \left(D_i + \frac{1}{\eta}, \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i, \theta)] \alpha^{D_i} \exp(\beta' \mathbf{X}_i) + \frac{1}{\eta} \right)$$

Então, \mathbf{Z}_i pode ser estimado via média a posteriori da distribuição de \mathbf{Z}_i dados (β, θ) . Considerando a função risco de base de uma distribuição Weibull $\lambda_0[\varepsilon(t)] = \delta(\varepsilon(t))^{\delta-1}$, e levando em conta que a idade efetiva do processo considerada é $\varepsilon(t) = t$, isto é, reparação mínima para a variável que mede o efeito das intervenções sobre as ocorrências de evento, as estimativas dos \mathbf{Z}_i 's são dadas por

$$\hat{\mathbf{Z}}_i = \frac{D_i + \hat{\eta}^{-1}}{\hat{\eta}^{-1} + T_i^{\hat{\delta}} \hat{\alpha}^{D_i} \exp\{\hat{\beta}' \mathbf{X}_i\}}$$

e as estimativas $\hat{\eta}, \hat{\delta}, \hat{\beta}, \hat{\alpha}$ são obtidas por meio de amostras geradas via Métodos MCMC (Markov Chain Monte Carlo).

2.2 Modelo de fragilidade multiplicativo

O modelo de fragilidade multiplicativo considerando a idade efetiva do processo é dado por:

$$\lambda_{ij}(t|\mathbf{Z}_i, \mathbf{X}_i) = \mathbf{Z}_i \lambda_0[\varepsilon_i(t_{ij})] \exp(\beta' \mathbf{X}_i) \quad (2)$$

com termos definidos anteriormente na seção 2.1. Analogamente ao que foi apresentado para a classe geral de modelos, a distribuição a posteriori condicional para cada \mathbf{Z}_i , dados (β, θ) é dada por

$$\pi(\mathbf{Z}_i|\beta, \theta) \propto \mathbf{Z}_i^{\frac{1}{\eta} + D_i - 1} \exp\left\{\mathbf{Z}_i \left[\frac{1}{\eta} + \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i, \theta)] \exp(\beta' \mathbf{X}_i)\right]\right\}$$

e

$$(\mathbf{Z}_i|\beta, \theta) \sim \text{Gama}\left(D_i + \frac{1}{\eta}, \Lambda_0[\varepsilon_i(T_i, \theta)] \exp(\beta' \mathbf{X}_i) + \frac{1}{\eta}\right)$$

Considerando a função risco de base de uma distribuição Weibull e $\varepsilon(t) = t$, as estimativas dos \mathbf{Z}_i 's são dadas por

$$\hat{\mathbf{Z}}_i = \frac{D_i + \hat{\eta}^{-1}}{\hat{\eta}^{-1} + T_i^{\hat{\delta}} \exp\{\hat{\beta}' \mathbf{X}_i\}}$$

e as estimativas $\hat{\eta}, \hat{\delta}, \hat{\beta}$ são obtidas por meio de amostras geradas via Métodos MCMC.

2.3 Aplicação

Os dados em análise referem-se a 149 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 Junho de 2008.

Neste estudo foi estipulado um tempo final de observação de 60 meses para cada indivíduo desde o início do seu tratamento. O tratamento hemodialítico, segundo Gouvêa *et al.* (2009), é realizado, geralmente, três vezes por semana, em sessões com duração média de três a quatro horas, com o auxílio de uma máquina, dentro de clínicas especializadas no tratamento de Hemodiálise.

No período pré-estipulado foram observadas as recorrências de eventos, sendo que, após os 60 meses de acompanhamento dos pacientes, as observações passam a ser consideradas como censuradas.

Os eventos recorrentes de interesse neste estudo são as hospitalizações a que cada um desses pacientes foi submetido ao longo do período de observação. Durante esse período são registrados os tempos em que ocorreram tais hospitalizações, em meses.

De cada paciente foram obtidas as seguintes que constituem as covariáveis em estudo:

1. Sexo: masculino ou feminino.
2. Estado civil do paciente: casado ou solteiro /viúvo/separado.
3. Raça: dividida em dois grupos, raça branca ou parda e raça negra.
4. Idade no início do tratamento (em anos).
5. Procedência: dividida em dois grupos, microrregião de Lavras e outras regiões.
6. Nefrite: dividida em dois grupos: se possui ou não.
7. Diabetes Mellitus: dividida em dois grupos: se possui ou não.
8. Hipertensão: dividida em dois grupos: se possui ou não.
9. Presença de Rim policístico: dividida em dois grupos: se possui ou não.
10. Outras doenças: dividida em dois grupos: se possui ou não.

As características das distribuições a posteriori dos parâmetros dos modelos estudados com distribuição de fragilidade gama foram estimadas de amostras geradas pela técnica de Metropolis-Hastings (Metropolis et al. 1953, Hastings 1970), no software R (R Development Core Team, 2010). Foram geradas duas cadeias de 30.000 iterações para os parâmetros. As primeiras 5.000 iterações foram descartadas (burn-in) e para assegurar a independência da amostra, considerou-se um espaçamento entre os pontos amostrados, de tamanho 10 (thin). Sendo assim, obteve-se uma amostra final, de 2.500 observações para cada parâmetro.

Para a utilização do algoritmo Metropolis-Hastings, foram utilizados para gerar valores candidatos as próprias densidades a priori. Segundo Tomazella (2003) esse procedimento é artificial, mas pode ser aplicado, juntamente com o monitoramento da saída do algoritmo Metropolis-Hastings através da taxa de aceitação. Foi aplicado também o critério de convergência de Gelman e Rubin (Gelman e Rubin, 1992) e o número de iterações foi considerado suficiente para a convergência (valores de \hat{R} próximos a 1 indicam que a convergência foi atingida para n iterações).

Existem muitas possibilidades para a escolha das distribuições a priori. Neste trabalho, a escolha da distribuição foi feita de acordo com o domínio no espaço paramétrico. Para o parâmetro α foi assumida a priori $\alpha \sim Gama(10; 0, 1)$. Para o vetor de parâmetros β foi assumida uma distribuição Normal multivariada com média 0 e variância 10, $\pi(\beta) = N(\mu, \Sigma)$, sendo μ um vetor de médias de dimensão 1x11 e Σ uma matriz diagonal de dimensão 11x11. Para o parâmetro δ , foi assumida $\delta \sim Gama(10; 0, 1)$ e para η , uma distribuição gama, $\eta \sim gama(1; 1)$.

Foi realizado um estudo de sensibilidade considerando outros valores para os hiperparâmetros das distribuições à priori, em que as diferentes escolhas levaram aos mesmos resultados.

Os programas desenvolvidos na implementação computacional dos exemplos de aplicação para os modelos propostos foram realizadas por meio do software livre R (R Development Core Team, 2010).

3 Resultados

Nesta seção são apresentados e discutidos os resultados relativos ao modelo geral (Peña e Hollander, 2004), e ao modelo de fragilidade multiplicativo (Clayton, 1978).

Na Tabela 1 apresentam-se os valores da média a posteriori e intervalos de credibilidade (IC) a 95% para as fragilidades z_i 's referentes ao modelo geral para eventos recorrentes (Peña e Hollander, 2004):

Por meio dos intervalos de credibilidade apresentados na Tabela 1 pode-se observar que para todos os indivíduos em tratamento, a variável de fragilidade foi estatisticamente significativa. A significância estatística, neste caso, pode ser verificada por meio dos intervalos de credibilidade para os coeficientes estimados das covariáveis. Se o intervalo contiver o valor "zero", a covariável é considerada não-significativa.

O maior valor de fragilidade foi observado para o indivíduo 34 sendo $Z_{34} = 3,0086$. O menor valor, por outro lado, foi observado para o indivíduo 137 com $Z_{137} = 0,0253$.

Dos 149 pacientes 52 apresentaram valores da variável de fragilidade maiores que 1 e, portanto, tendem a experimentar eventos mais rapidamente. Para os 97 pacientes que apresentaram valores de fragilidade menores do que 1, o tempo até a ocorrência dos eventos é mais longo.

Os pacientes 42 e 44 apresentaram valores de fragilidades iguais ($Z_{42} = Z_{44} = 0,2916$), apesar de não compartilharem as mesmas covariáveis. Por exemplo, o paciente 42 é do sexo feminino, casado, branco, tem 60 anos, reside na cidade de Lavras e é hipertenso, enquanto que o paciente 44 também é do sexo feminino e tem raça branca, mas é solteiro, tem apenas 20 anos e foi levado ao tratamento de hemodiálise por outra doença, diferente da hipertensão.

Os pacientes 90 e 94 também apresentaram valores de fragilidades iguais ($Z_{90} = Z_{94} = 1,8961$), no entanto, seus tempos de recorrência de hospitalizações não foram iguais e também não possuem as mesmas covariáveis. O paciente 90 foi hospitalizado nos meses 12, 13, 48 e foi censurado aos 60 meses. Este paciente era uma mulher negra, de 50 anos, não era casada, era da microrregião de Lavras e possuía a doença nefrite. O paciente 94 foi hospitalizado nos meses 26, 27 e foi censurado aos 60 meses. Este paciente era uma mulher branca, de 60 anos, casada, não era originária da microrregião de Lavras e possuía a doença diabetes. Esses resultados reafirmam a ideia de que não se espera que dois pacientes experimentem qualquer resposta médica exatamente no mesmo tempo.

Tabela 1 - Média a posteriori e intervalos de credibilidade a 95% para as fragilidades referentes ao Modelo Geral

Indivíduo	Média	IC	Indivíduo	Média	IC
1	0,4959	[0,1374; 0,7698]	76	1,2694	[0,3909; 2,0505]
2	0,8	[0,6008; 0,9339]	77	0,9551	[0,0921; 1,8268]
3	0,724	[0,562; 0,8615]	78	0,9551	[0,0921; 1,8268]
4	0,5384	[0,2182; 0,7735]	79	1,4384	[1,1118; 1,9835]
5	0,7807	[0,5594; 0,9219]	80	1,4384	[1,1118; 1,9835]
6	0,1904	[0,0063; 0,4488]	81	1,4384	[1,1118; 1,9835]
7	0,7769	[0,5931; 0,914]	82	1,7241	[1,2832; 2,3557]
8	0,2534	[0,0153; 0,5134]	83	1,6649	[1,2645; 2,168]
9	0,3396	[0,0891; 0,5381]	84	1,6649	[1,2645; 2,168]
10	0,1687	[0,0045; 0,3922]	85	0,9188	[0,3301; 1,279]
11	0,7766	[0,6076; 0,9025]	86	0,246	[0,0087; 0,543]
12	0,8744	[0,794; 0,9451]	87	0,2928	[0,0175; 0,6451]
13	0,2619	[0,0401; 0,4752]	88	0,3116	[0,0178; 0,6651]
14	0,699	[0,4302; 0,8985]	89	0,3116	[0,0178; 0,6651]
15	0,8092	[0,6166; 0,9356]	90	1,8961	[1,4401; 2,3971]
16	0,2805	[0,0163; 0,5834]	91	1,5362	[1,2122; 1,9282]
17	0,8375	[0,704; 0,9364]	92	1,6549	[1,0843; 2,2919]
18	0,3293	[0,0269; 0,6092]	93	0,8103	[0,6645; 0,9187]
19	0,9269	[0,8413; 0,9802]	94	1,8961	[1,4401; 2,3971]
20	0,4625	[0,1811; 0,6609]	95	0,905	[0,5041; 1,1407]
21	0,3994	[0,1176; 0,6742]	96	0,7439	[0,3698; 0,9346]
22	0,3822	[0,0425; 0,6696]	97	0,1283	[0,0011; 0,36]
23	0,1493	[0,0038; 0,3571]	98	1,5709	[0,7093; 1,9863]
24	0,8825	[0,5589; 1,0835]	99	1,6931	[1,2417; 2,3853]
25	0,5606	[0,279; 0,768]	100	2,2818	[1,6345; 3,219]
26	0,8615	[0,6988; 0,9602]	101	1,6388	[1,0481; 2,2807]
27	0,252	[0,0153; 0,5572]	102	0,855	[0,3128; 1,3475]
28	0,624	[0,3647; 0,833]	103	2,0439	[1,4699; 2,8154]
29	0,624	[0,3647; 0,833]	104	2,1889	[1,5204; 3,2209]
30	0,8506	[0,6904; 0,9486]	105	0,8531	[0,7555; 0,9385]
31	0,6236	[0,3264; 0,8721]	106	2,5795	[1,8652; 3,4149]
32	0,1071	[0,0054; 0,246]	107	0,8863	[0,7929; 0,9496]
33	2,7791	[1,8905; 3,9306]	108	1,7933	[1,3289; 2,4022]
34	3,0086	[1,9834; 4,2292]	109	1,7933	[1,3289; 2,4022]
35	0,6815	[0,3229; 0,8767]	110	0,8863	[0,7929; 0,9496]
36	1,3157	[0,6626; 1,6783]	111	0,1104	[0,006; 0,2367]
37	0,8469	[0,4498; 1,1529]	112	0,4363	[0,183; 0,6769]
38	0,7757	[0,3506; 1,1615]	113	0,4971	[0,1508; 0,8072]
39	0,4482	[0,1186; 0,7697]	114	0,4876	[0,0661; 0,9103]
40	0,1636	[0,0055; 0,3692]	115	0,2556	[0,0124; 0,5497]

Continua na próxima página

Tabela 1 - Média a posteriori e intervalos de credibilidade a 95% para as fragilidades referentes ao Modelo Geral (*Continuação*)

Indivíduo	Média	IC	Indivíduo	Média	IC
41	0,2271	[0,0106; 0,4775]	116	1,3554	[0,5641; 2,0412]
42	0,2916	[0,0224; 0,5646]	117	1,7254	[1,2912; 2,2921]
43	0,3805	[0,0457; 0,6962]	118	1,7254	[1,2912; 2,2921]
44	0,2916	[0,0224; 0,5646]	119	2,6986	[1,8351; 3,8652]
45	0,3805	[0,0457; 0,6962]	120	0,358	[0,0408; 0,7272]
46	1,0839	[0,5819; 1,5634]	121	1,8297	[1,3032; 2,5647]
47	0,8282	[0,6837; 0,9291]	122	0,2495	[0,0225; 0,5105]
48	2,0398	[1,5035; 2,5634]	123	0,3125	[0,02; 0,5955]
49	1,7983	[1,3206; 2,3764]	124	0,1791	[0,0123; 0,3843]
50	0,8266	[0,6461; 0,9402]	125	0,4149	[0,0402; 0,7537]
51	1,9717	[1,5667; 2,372]	126	0,5812	[0,0833; 0,9232]
52	1,0464	[0,4918; 1,6154]	127	0,5051	[0,0363; 0,9201]
53	1,8021	[1,3256; 2,4358]	128	0,3805	[0,1082; 0,6314]
54	0,8301	[0,7324; 0,9162]	129	0,6823	[0,3289; 0,9595]
55	0,8301	[0,7324; 0,9162]	130	0,2641	[0,0502; 0,4721]
56	0,896	[0,8307; 0,9512]	131	0,7815	[0,4749; 1,003]
57	1,846	[1,3021; 2,6659]	132	0,5125	[0,2312; 0,7326]
58	2,5038	[1,6067; 3,8862]	133	1,5974	[1,1902; 2,1735]
59	2,5038	[1,6067; 3,8862]	134	1,5974	[1,1902; 2,1735]
60	2,7603	[1,7529; 4,3706]	135	1,2494	[0,8996; 1,6572]
61	1,846	[1,3021; 2,6659]	136	1,6338	[1,245; 2,1269]
62	0,3346	[0,0556; 0,5975]	137	0,0253	[0,005; 0,0695]
63	0,5252	[0,1661; 0,8109]	138	1,6987	[1,2474; 2,3002]
64	0,0763	[0,0026; 0,1836]	139	0,2264	[0,0339; 0,4428]
65	0,3346	[0,0556; 0,5975]	140	1,3668	[1,0014; 1,8113]
66	0,5375	[0,1889; 0,7905]	141	0,7681	[0,6268; 0,8885]
67	0,5375	[0,1889; 0,7905]	142	1,6987	[1,2474; 2,3002]
68	0,5451	[0,1619; 0,8695]	143	1,423	[1,0965; 1,959]
69	0,4443	[0,1207; 0,6807]	144	1,423	[1,0965; 1,959]
70	0,6435	[0,2695; 0,9168]	145	1,4267	[0,9113; 2,1487]
71	0,4199	[0,1003; 0,7382]	146	1,4523	[1,0526; 2,1662]
72	0,1444	[0,0089; 0,318]	147	0,773	[0,6204; 0,9074]
73	1,413	[0,7698; 1,8758]	148	1,084	[0,6048; 1,6205]
74	0,3104	[0,1065; 0,4889]	149	0,773	[0,6204; 0,9074]
75	0,3381	[0,1283; 0,5537]			

Na Tabela 2 apresentam-se os valores da média a posteriori e intervalos de credibilidade (IC) a 95% para as fragilidades z_i 's referentes ao modelo de fragilidade multiplicativo:

Tabela 2 - Média a posteriori e intervalos de credibilidade a 95% para as fragilidades referentes ao Modelo de Fragilidade Multiplicativo

Indivíduo	Média	IC	Indivíduo	Média	IC
1	0,0224	[0,0022; 0,0455]	76	0,6787	[0,1622; 1,6682]
2	0,131	[0,0132; 0,29]	77	0,5544	[0,0182; 1,1029]
3	0,1381	[0,07; 0,2111]	78	0,5544	[0,0182; 1,1029]
4	0,0412	[0,0053; 0,0849]	79	0,5432	[0,3238; 0,7792]
5	0,1175	[0,0099; 0,2644]	80	0,5432	[0,3238; 0,7792]
6	0,0041	[0; 0,0136]	81	0,5432	[0,3238; 0,7792]
7	0,1737	[0,029; 0,3117]	82	0,9554	[0,5561; 1,4077]
8	0,0102	[0,004; 0,0279]	83	1,3676	[0,826; 2,0773]
9	0,0295	[0,0033; 0,0634]	84	1,3676	[0,826; 2,0773]
10	0,0039	[0; 0,0123]	85	0,1979	[0,0074; 0,4047]
11	0,2034	[0,0534; 0,3338]	86	0,0063	[0; 0,019]
12	0,2236	[0,133; 0,314]	87	0,0368	[0,003; 0,1038]
13	0,0118	[0,005; 0,0328]	88	0,0215	[0,002; 0,0616]
14	0,077	[0,0045; 0,1869]	89	0,0215	[0,002; 0,0616]
15	0,1382	[0,0167; 0,305]	90	2,3725	[1,2479; 3,2966]
16	0,004	[0,001; 0,011]	91	0,9537	[0,4656; 1,3261]
17	0,0975	[0,0305; 0,1936]	92	3,0819	[1,646; 4,2922]
18	0,0089	[0,003; 0,0201]	93	0,2443	[0,0749; 0,3823]
19	0,3339	[0,0921; 0,5334]	94	2,3725	[1,2479; 3,2966]
20	0,0543	[0,0095; 0,1078]	95	0,4439	[0,1271; 0,771]
21	0,0201	[0,0015; 0,0451]	96	0,1282	[0,0065; 0,2656]
22	0,0226	[0,001; 0,0588]	97	3,8717	[0,4776; 6,886]
23	0,0032	[0; 0,0102]	98	0,8088	[0,0822; 1,4461]
24	0,2645	[0,0786; 0,4719]	99	0,7842	[0,4522; 1,1592]
25	0,0707	[0,0122; 0,1464]	100	1,9766	[1,1317; 3,0416]
26	0,2129	[0,0801; 0,3615]	101	3,169	[1,7842; 4,9236]
27	0,0157	[0,001; 0,0497]	102	4,3613	[2,4493; 6,8155]
28	0,0335	[0,006; 0,0718]	103	2,5728	[1,4587; 3,9841]
29	0,0335	[0,006; 0,0718]	104	1,3804	[0,8011; 2,1059]
30	0,1792	[0,0266; 0,3739]	105	0,1881	[0,106; 0,2727]
31	0,1436	[0,0244; 0,2815]	106	3,3598	[2,0223; 4,363]
32	0,0091	[1e-04; 0,0237]	107	0,3406	[0,1236; 0,5108]
33	2,5466	[1,3466; 3,3928]	108	1,347	[0,7769; 1,7693]
34	5,8094	[3,1895; 7,7694]	109	1,347	[0,7769; 1,7693]
35	0,0597	[0,0112; 0,1096]	110	0,3406	[0,1236; 0,5108]
36	0,3968	[0,1398; 0,6008]	111	0,0371	[0,007; 0,0904]
37	0,156	[0,0174; 0,3476]	112	0,3484	[0,0993; 0,6117]
38	0,3802	[0,0472; 0,8331]	113	1,1453	[0,3787; 1,9066]
39	0,6044	[0,0753; 1,318]	114	0,4096	[0,018; 0,8022]
40	0,1782	[0,0063; 0,4235]	115	0,5964	[0,0265; 1,1642]

Continua na próxima página

Tabela 2 - Média a posteriori e intervalos de credibilidade a 95% para as fragilidades referentes ao Modelo de Fragilidade Multiplicativo (*Continuação*)

Indivíduo	Média	IC	Indivíduo	Média	IC
41	0,1452	[0,0051; 0,3459]	116	5,495	[3,0873; 7,5083]
42	0,0131	[0,002; 0,0353]	117	1,163	[0,5704; 1,5656]
43	0,0461	[0,0014; 0,113]	118	1,163	[0,5704; 1,5656]
44	0,0131	[0,002; 0,0353]	119	2,816	[1,6587; 4,5526]
45	0,0461	[0,0014; 0,113]	120	8,771	[4,8913; 14,2883]
46	2,5531	[0,8594; 3,9702]	121	1,1146	[0,6833; 1,7182]
47	0,2322	[0,0528; 0,3866]	122	0,1724	[0,0033; 0,3731]
48	2,233	[0,949; 3,1985]	123	0,0154	[0,001; 0,0375]
49	2,8999	[1,2535; 4,1613]	124	0,2117	[0,0042; 0,457]
50	0,1536	[0,0186; 0,3301]	125	0,0547	[0,009; 0,1206]
51	0,9682	[0,2256; 1,8204]	126	0,0938	[0,0052; 0,2169]
52	3,8197	[2,0909; 5,97]	127	0,2285	[0,014; 0,5168]
53	2,6095	[1,4364; 4,0505]	128	0,8305	[0,2215; 1,4712]
54	0,189	[0,1189; 0,2578]	129	0,5211	[0,1364; 0,9304]
55	0,189	[0,1189; 0,2578]	130	0,9852	[0,2634; 1,7357]
56	0,3534	[0,2428; 0,4609]	131	0,2116	[0,051; 0,3873]
57	1,4966	[0,9418; 2,3116]	132	0,0569	[0,0069; 0,1199]
58	2,6398	[1,5533; 4,1883]	133	0,81	[0,4471; 1,1581]
59	2,6398	[1,5533; 4,1883]	134	0,81	[0,4471; 1,1581]
60	3,783	[2,2483; 6,1445]	135	1,5082	[0,8687; 2,2376]
61	1,4966	[0,9418; 2,3116]	136	1,3234	[0,7635; 1,9696]
62	0,2649	[0,0397; 0,623]	137	5,7103	[3,2145; 8,6666]
63	0,1444	[0,021; 0,3442]	138	0,9246	[0,5384; 1,3571]
64	0,5059	[0,0802; 1,1893]	139	3,7162	[2,0995; 5,6192]
65	0,2649	[0,0397; 0,623]	140	1,7222	[1,0213; 2,6114]
66	0,0841	[0,0112; 0,2029]	141	0,1269	[0,0714; 0,1888]
67	0,0841	[0,0112; 0,2029]	142	0,9246	[0,5384; 1,3571]
68	0,2319	[0,0278; 0,5827]	143	0,5257	[0,3143; 0,7527]
69	0,0272	[0,0015; 0,0754]	144	0,5257	[0,3143; 0,7527]
70	0,0954	[0,0099; 0,2437]	145	2,0227	[1,1756; 3,0655]
71	0,3001	[0,0349; 0,7509]	146	0,6191	[0,3634; 0,9038]
72	0,5049	[0,0599; 1,2565]	147	0,1513	[0,0708; 0,2457]
73	1,273	[0,2312; 2,5704]	148	2,4905	[1,4477; 3,7914]
74	0,1185	[0,0146; 0,2272]	149	0,1513	[0,0708; 0,2457]
75	0,0686	[0,01; 0,1368]			

Por meio dos intervalos de credibilidade apresentados na Tabela 2 pode-se observar que para todos os indivíduos em tratamento, a variável de fragilidade foi estatisticamente significativa. O maior valor de fragilidade foi observado para o indivíduo 120 sendo $Z_{120} = 8,771$. O menor valor, por outro lado, foi observado para o indivíduo 23 com $Z_{23} = 0,0032$.

Dos 149 pacientes, 41 apresentaram valores da variável de fragilidade maiores que 1 e, portanto, tendem a experimentar eventos mais rapidamente. Para os 108 pacientes que apresentaram valores de fragilidade menores do que 1, o tempo até a ocorrência dos eventos é mais longo.

Os pacientes 117 e 118 apresentaram valores de fragilidades iguais ($Z_{117} = Z_{118} = 1,163$), apesar de não compartilharem as mesmas covariáveis. Por exemplo, o paciente 117 é do sexo masculino, casado, branco, tem 65 anos, reside na microrregião de Lavras, e foi levado ao tratamento de hemodiálise por causa da nefrite, enquanto que o paciente 118 é do sexo feminino, tem raça branca, reside na microrregião de lavras, mas é viúvo, tem 79 anos e tem diabetes.

Podem-se observar as diferenças entre as estimativas das fragilidades para os dois modelos. A grande maioria dos pacientes em estudo apresentaram valores das estimativas de fragilidades maiores quando estimadas pelo modelo de fragilidade multiplicativo. No modelo de Peña e Hollander (2004), além de se levar em consideração o efeito das covariáveis e o efeito da fragilidade (como no modelo proposto por Clayton em 1978), ele também considera o efeito das intervenções realizadas entre as recorrências de eventos (hospitalizações) e também o efeito que o acúmulo de recorrências tem no tempo de evento de cada paciente. Gouvêa (2010) comparou os modelos de Peña e Hollander (2004) e o modelo de fragilidade multiplicativo. A autora utilizou dois critérios para a comparação dos modelos (AIC e BIC) e ambos os critérios selecionaram o modelo de Peña e Hollander (2004), reforçando a importância dos parâmetros acrescentados neste modelo quanto ao modelo de fragilidade multiplicativo. Uma possível explicação para as diferenças encontradas nas estimativas poderia ser pensada como sendo uma parte das informações que não podem ou não foram observadas, que seriam medidas apenas pela variável de fragilidade no modelo de fragilidade multiplicativo, foi medida pelo efeito do parâmetro que mede a acumulação de eventos nos tempos dos indivíduos no modelo de Peña e Hollander (2004).

Observou-se também que alguns pacientes apresentaram as mesmas covariáveis e, no entanto, os valores de fragilidades eram diferentes, como por exemplo: os pacientes 17 e 66 que apresentaram para o modelo Peña e Hollander valores de fragilidade 0,8375 e 0,5375, e para o modelo de fragilidade os valores de fragilidade 0,0975 e 0,0841, sendo ambos do sexo masculino, casados, brancos/pardos, com 61 anos, procedente da microrregião de Lavras e possuíam a doença diabetes.

Os pacientes 36 e 140 que apresentaram para o modelo Peña e Hollander valores de fragilidade 1,3157 e 1,3668, e para o modelo de fragilidade os valores de fragilidade 0,3968 e 0,7222, sendo ambos do sexo masculino, casados, negros, com 70 anos, procedente da microrregião de Lavras e hipertensos.

Os pacientes 29, 138 e 148 que apresentaram para o modelo Peña e Hollander valores de fragilidade 0,624, 1,6987 e 1,084, e para o modelo de fragilidade os valores de fragilidade 0,0335, 0,9246 e 2,4905 sendo os três do sexo masculino, casados, brancos/pardos, com 71 anos, procedente de outras regiões e possuíam a doença nefrite.

Conclusões

A aplicação ao conjunto de dados referente aos pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) tratados no Centro de Terapia Renal Substitutiva da Santa Casa de Misericórdia de Lavras, Minas Gerais, mostrou a importância do termo de fragilidade nos modelos estudados.

Por meio dos resultados apresentados, foram verificadas grandes diferenças entre os valores estimados das fragilidades para os dois modelos. A grande maioria dos pacientes em estudo apresentaram valores das estimativas de fragilidades maiores quando estimadas pelo modelo de fragilidade multiplicativo. Quando estimadas pelo modelo de Peña e Hollander, o qual inclui o parâmetro que mede o efeito da acumulação de eventos recorrentes, os valores das fragilidade, na maioria dos casos, diminuíram, quando comparados com o modelo de Clayton (1978).

Os resultados obtidos corroboram com o argumento de Colossimo e Giolo (2006) e mostram que em estudos médicos, não importa quantas covariáveis sejam medidas, dois indivíduos com exatamente os mesmos valores das covariáveis, não são esperados experimentar qualquer resposta médica exatamente no mesmo tempo.

GOUVÊA, G.D.R.; TOMAZELLA, V.L.D.; SCALON, J.D. Bayesian estimation of individual frailties of patients with Chronic Renal failure of Lavras- MG. *Rev. Bras. Biom.*, São Paulo, v.29, n.3, p.534-548, 2011.

- **ABSTRACT:** *In some situations, we may observe that the event of interest occurs repeatedly in the same individual. In this situation, it's more reasonable to suppose the existence of a relationship between times until the occurrence of events. In order to examine the association between survival times, a class of models has been studying. These are called frailty models and consider a random effect in the Cox model. Peña and Hollander (2004) purposed a new class of models, more general and flexible, that simultaneously incorporates the effect of covariates, the impact on the unit of accumulating event occurrences, the effect of unobserved variables which, as well as the effect of performed interventions after each event occurrence. Then, the aim of this paper was to explore Bayesian methods for estimate the individuals frailties in patients from Santa Casa de Misericórdia in Lavras, MG.*
- **KEYWORDS:** *Survival analysis; chronic renal failure; frailty models; Cox model.*

Referências

- ANDERSEN, P. K.; BORGAN, O.; GILL, R. D.; KEIDING, N.]andersen1993 *Statistical models based on counting process*. New York: Springer-Verlag, 1993. 767p.
- CLAYTON, D. G. A model for association in bivariate life tables and its application in epidemiological studies of familial tendency in chronic disease incidence. *Biometrika*, v.65, p.141-151, 1978.

- CLAYTON, D., and CUZICK, J. The Em algorithm for Cox's regression model using GLIM. *Applied Statistics*, v.34, p.148-156, 1985.
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de Sobrevivência Aplicada*. São Paulo: Edgard Blücher, 2006. 369p.
- COOK, R. J. ; LAWLESS, J. F. *The Statistical Analysis of Recurrent Events*. Springer Science + Business Media, LLC. 1 th edition. 2007. 404p.
- COX, D. R. Regression models and life tables. *Journal of Royal Statistical Society, Series B*, v.34, p.187-220, 1972.
- GELMAN, A.; RUBIN, D. B. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statistical Science*, Hayward, v.7, n.4, p.457-511, 1992.
- GOUVÊA, G. D. R. *Métodos bayesianos para análise de dados de eventos recorrentes considerando uma classe geral de modelos com fragilidade multiplicativa*, 2010. 133f. Tese (Doutorado em Estatística e Experimentação Agropecuária) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, MG. 2010.
- GOUVÊA, G. D. R.; OLIVEIRA, F. L. P. de; VIVANCO, M. J. F. Análise de eventos competitivos: uma aplicação aos dados de hemodiálise da cidade de Lavras-MG. *Revista Brasileira de Biometria*, São Paulo, v.27, n.3 , p.491-500. 2009.
- HASTINGS, W. K. Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. *Biometrika*, London, v.57, n.1, p.97-109, 1970.
- HOUGAARD P. *Analysis of multivariate survival data*. New York: Springer-Verlag; 2000.
- HOUGAARD. P. A. (a) Survival models for heterogeneous populations derived from stable distributions. *Biometrika*, v.73, n.2, p.387-396, 1986.
- HOUGAARD. P. A. (b) A class of multivariate failure time distributions. *Biometrika*, v.73, n.3, p.671-678, 1986.
- HOUGAARD. P. A.; HARVALD, B.; HOLM, N. V. Measuring the similarities between the lifetimes of adult Danish twins born between 1881-1930. *Journal of the American Statistical Association*, v.87, p.17-24, 1992.
- JENSEN, H.; BROOKMEYER, R.; AABY, P.; ANDERSEN, P. K. *Shared frailty models for left-truncated multivariate survival data*. Research Report 04/2, Department of Biostatistics, University of Copenhagen. 2004.
- METROPOLIS, N.; ROSEMBLUT, A. W.; ROSEMBLUT, M. N.; TELLER, A. H.; TELLER, E. Equations of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, New York, v.21, p.1087-1092, 1953.
- OAKES, D. A model for association in bivariate survival data. *Journal Royal Statistical Society - Serie B*, v.44, p.414-422, 1982.
- PEÑA, E. A., HOLLANDER, M. Models for Recurrent Events in Reliability and Survival Analysis. In: *Mathematical Reliability: An Expository Perspective*, eds. R. Soyer, T. A. Mazzuchi, and N. D. Singpurwalla, Dordrecht: Kluwer. 2004. p.105-118.

R DEVELOPMENT CORE TEAM . *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria. R Foundation for Statistical Computing. Disponível em: <http://www.R-project.org>. Acesso em: 10 set. 2010.

RIPATTI, S.; PALMGREN, J. Estimation of multivariate frailty models using Penalized partial likelihood. *Biometrics*, v.56, p.1016-1022, 2000.

SILVA, G. L. *Análise Bayesiana de Modelos de Sobrevivência com Fragilidade* 2001. Tese de Doutorado, Instituto Superior técnico, universidade Técnica de Lisboa. 2001.

STEFANESCU, C.; TURNBULL, B. W. Multivariate frailty models for exchangeable survival data with covariates. *Technometrics*, v.48, n.3, p.411-417, 2006.

STOCKER, R. S., PEÑA, E. A. A general class of parametric models for recurrent event data. *Technometrics*, v.49, n.2, p.210-220, 2007.

THERNEAU, T. M.; GRAMBSCH, P. M. *Modeling survival data: extending the Cox model*. New York: Springer-Verlag; 2000.

TOMAZELLA, V. L. D. *A modelagem de dados de eventos recorrentes via processo de Poisson com termo de fragilidade*. 2003. Tese (Doutorado em Ciência da Computação e Matemática Computacional). Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação ICMC-USP, São Carlos. 2003.

VAUPEL, J. W.; MANTON, K. G.; STALLARD, E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography*. v.16, p.439-54, 1979.

Received in 02.09.2011.

Approved after revised in 29.01.2012.