

## ANÁLISE DO TEMPO DE INTERNAMENTO NA UTI DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM CURITIBA-PR

Ricardo Rasmussen PETTERLE<sup>1</sup>  
Ana Cristina Schmidt de OLIVEIRA NETTO<sup>2</sup>  
Rafael MIALSKI<sup>1</sup>  
Marco Aurelio KRIEGER<sup>3</sup>  
Luis Gustavo MORELLO<sup>4</sup>  
Libera Maria Dalla COSTA<sup>2</sup>  
Sonia Mara RABONI<sup>1</sup>

- RESUMO: A sepse, também conhecida como septicemia, é uma doença clínica que afeta todo sistema imunológico do paciente. Essa doença está entre as principais causas de mortalidade em UTIs, além de ser responsável por altos custos de tratamento e longos períodos de internação. Neste contexto, o presente trabalho apresenta uma aplicação do modelo de regressão Gompertz e do modelo de regressão de Cox na análise do tempo de internamento na UTI de pacientes críticos atendidos em um hospital universitário em Curitiba-PR. O estudo avaliou três covariáveis: sexo (masculino ou feminino), tipo de UTI (adulto ou pediátrica) e sepse (presença ou ausência). Os resultados mostraram que o sexo não foi uma característica importante no estudo, porém, os pacientes com diagnóstico de sepse e da UTI adulto foram os que apresentaram maior risco de óbito.
- PALAVRAS-CHAVE: Septicemia; análise de sobrevivência; modelo de Cox; modelo de regressão Gompertz.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná - UFPR, Setor de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, CEP: 80060-240, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: *estatisticoufpr@gmail.com; mialskifontana@yahoo.com.br; sraboni@ufpr.br*

<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná - UFPR, Hospital de Clínicas, CEP: 80060-900, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: *acsonetto@me.com; lmdallacosta@gmail.com*

<sup>3</sup>Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Vice Presidência de Produção e Inovação em saúde, CEP: 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: *mkrieger@fiocruz.br*

<sup>4</sup>Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, Instituto Carlos Chagas, CEP: 81310-020, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: *gmorello@gmail.com*

## 1 Introdução

A septicemia (sepse) é uma síndrome clínica caracterizada por uma resposta inflamatória do organismo a um estímulo infeccioso (DELLINGER *et al.*, 2013). É uma doença extremamente grave e com altas taxas de morbi-mortalidade em todo o mundo. No Brasil ainda são poucos os dados sobre a doença, mas desde 2003 com o surgimento do ILAS (Instituto Latino Americano de Sepse) tem-se buscado por meio de captação de informação em hospitais públicos e privados avaliar o impacto desta doença no País. A taxa de ocupação dos leitos no Brasil por pacientes admitidos com diagnóstico de sepse é de 25%, sendo a principal causa de óbito nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Relata-se uma taxa de mortalidade que varia de 29 a 60%, porém tais índices podem ser maiores que 60% nos casos com evolução para choque séptico (ILAS, 2015).

Além da alta mortalidade, os pacientes que apresentam sepse e sobrevivem podem evoluir com significativa morbidade, pois após alta hospitalar podem permanecer com alterações físicas como fraqueza muscular, psíquicas e cognitivas limitando seu retorno às atividades habituais, sendo que muitos só conseguem retornar ao trabalho após 1 ou 2 anos da alta hospitalar (YENDE *et al.*, 2016). Além disso, o atendimento a este agravo está relacionado com alto custo. Estima-se que são gastos em torno de U\$ 10.000,00 por paciente com sepse tratado em uma UTI (SOGAYAR *et al.*, 2008). Desta forma, estudos que avaliem tempo de internação hospitalar e fatores associados com desfecho clínico permitirão conhecer o impacto deste sério agravo dentro do sistema de saúde pública.

Em estudos de análise de sobrevivência, a variável resposta é definida como o tempo até a ocorrência de um evento de interesse, denominado tempo de falha. A principal característica de dados de sobrevivência é a observação parcial da variável resposta, chamada de censura (COLOSIMO e GIOLO, 2006). Uma das vantagens dessas técnicas estatísticas, é analisar simultaneamente os tempos de falha e de censuras. Além disso, pode-se investigar o efeito de covariáveis associadas com o tempo de falha. Assim, as técnicas de análise de sobrevivência são frequentemente usadas em estudos da área da saúde (FERREIRA, 2007). Giolo *et al.* (2012) usaram o modelo de regressão log-normal para analisar a sobrevida de pacientes com diagnóstico de câncer de esôfago e de estômago. Fonsêca (2015) usou três exemplos da área médica para ilustrar a aplicação de modelos de regressão paramétricos. Outro estudo usando um modelo paramétrico e outro semi-paramétrico, porém da área das ciências sociais, pode ser visto em Santos e Nakano (2015).

Nesse contexto, o principal objetivo deste artigo foi estimar a distribuição de probabilidade do tempo de internamento na UTI e investigar possíveis fatores associados com a mortalidade em pacientes internados nas unidades críticas de um hospital universitário em Curitiba-PR. Para tanto, fez-se uso dos modelos de regressão Gompertz e de riscos proporcionais de Cox.

O artigo está organizado da forma que segue. A Seção 2 descreve o conjunto de dados e a metodologia estatística utilizada na análise. A Seção 3 apresenta os resultados obtidos da análise. Seção 4 apresenta a discussão e principais conclusões.

## 2 Materiais e métodos

### 2.1 Conjunto de dados

Realizou-se um estudo transversal no período de março de 2012 a abril de 2013 com a coleta de informações secundárias do banco de dados do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, um hospital público, universitário, localizado em Curitiba que possui 593 leitos. O estudo avaliou admissões nas cinco Unidades de Terapia Intensiva deste hospital que foram assim classificadas: UTI adulto, unidade de terapia semi-intensiva adulto (UTSI), UTI cardíaca, UTI pediátrica e UTI neonatal, as quais disponibilizam um total de 78 leitos. As três primeiras Unidades de Terapia Intensiva foram agrupadas em UTI adulto, enquanto que as duas últimas em UTI pediátrica.

O estudo foi aprovado e revisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional (CEP) do HC-UFPR. Foram avaliados 466 internamentos, correspondendo a 26% do total de admissões (1.767) no período.

A variável resposta foi o tempo de internamento na UTI, contado em dias desde a admissão do paciente até o óbito (falha). Neste estudo, a censura à direita se refere aos pacientes que saíram da UTI por alta médica. Já as covariáveis são: sexo (masculino ou feminino), tipo de UTI (adulto ou pediátrica) e sepse (presença ou ausência) cujas categorias de referência são para o grupo de pacientes homens, da UTI pediátrica e sem diagnóstico de sepse.

### 2.2 Metodologia estatística

No contexto de análise de sobrevivência, a principal função usada para descrever a probabilidade de um paciente sobreviver (não falhar) até um determinado tempo  $t$ , é a função de sobrevivência representada por  $S(t) = P(T \geq t)$ . Consequentemente, a probabilidade de um paciente não sobreviver (falhar) até um certo tempo  $t$  é definida pela função de distribuição acumulada, isto é,  $F(t) = 1 - S(t)$ .

Para estimar  $S(t)$  na presença de censuras fez-se uso do estimador não-paramétrico de Kaplan-Meier, também conhecido como estimador limite-produto (KAPLAN e MEIER, 1958). Suponha que existem  $n$  pacientes sob risco e  $k \leq n$  falhas distintas e ordenadas nos tempos  $t_1 < t_2 < \dots < t_k$ . Dessa forma, o estimador de Kaplan-Meier é obtido por:

$$S(t) = \begin{cases} 1 & \text{se } t < t_1 \\ \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) & \text{se } t \geq t_1 \end{cases} ,$$

em que  $d_i$  indica o número de falhas no tempo  $t_i$  ( $i = 1, \dots, k$ ) e  $n_i$  o número de pacientes que estão sob risco no tempo  $t_i$ .

De modo geral, o método não-paramétrico de Kaplan-Meier foi usado para construir as curvas das funções de distribuição acumulada apresentadas no texto.

Essas curvas foram usadas como análise exploratória inicial, para investigar o efeito das covariáveis descritas na Tabela 1 associadas com o tempo de internamento na UTI. As diferenças entre as curvas foram verificadas por meio do teste *logrank* (MANTEL, 1966), sendo consideradas significativas aquelas com  $p$ -valor  $< 0,05$ .

A escolha do modelo probabilístico foi feita pelo valor maximizado da função de log-verossimilhança (LL) e pelo critério de informação de *Akaike* (AIC; AKAIKE, 1974). Adicionalmente, fez-se uso de um método gráfico para comparar a função de sobrevivência do modelo proposto *versus* a sobrevivência obtida pelo estimador de Kaplan-Meier (COLOSIMO e GIOLO, 2006).

Para avaliar o efeito conjunto das covariáveis presentes no estudo fez-se uso do modelo de regressão Gompertz (LEE e WANG, 2003) e do modelo de regressão de Cox (COX, 1972). Seja  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_p)'$  o vetor das covariáveis associadas ao tempo de internamento e  $S(t|\mathbf{x})$  a função de sobrevivência do modelo Gompertz, definida por:

$$S(t|\mathbf{x}) = \exp\{-\mu(\mathbf{x})\gamma^{-1}(e^{\gamma t} - 1)\},$$

em que  $\mu(\mathbf{x}) = \exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta})$ ,  $\gamma$  é o parâmetro de forma e  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p)'$  é o vetor dos  $p$  parâmetros (desconhecidos) de regressão.

As estimativas dos parâmetros são obtidas pela maximização da função de verossimilhança que, para uma amostra com  $i = 1, \dots, n$  indivíduos, é dada por:

$$L(\boldsymbol{\beta}, \gamma) = \prod_{i=1}^n (f(t_i|\mathbf{x}))^{\delta_i} (S(t_i|\mathbf{x}))^{1-\delta_i},$$

em que  $\delta_i$  define a variável indicadora de falha ou censura (1 se falha e 0 se censura)

e  $f(t_i|\mathbf{x}) = \mu(\mathbf{x})e^{\gamma t} e^{-\frac{\mu(\mathbf{x})}{\gamma}(e^{\gamma t}-1)}$  representa a função densidade de probabilidade do modelo Gompertz com os parâmetros  $\mu(\mathbf{x}) > 0$  e  $\gamma \in \mathbb{R}$ .

O modelo de regressão de Cox (COX, 1972) é frequentemente usado na área médica para modelar dados de sobrevivência com a presença de covariáveis. Esse modelo é semi-paramétrico, definido por dois componentes: um não-paramétrico e outro paramétrico. O primeiro componente é chamado de risco basal e representado por  $\lambda_0(t)$ . Já o segundo se refere ao termo  $\exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta})$ . Por causa da presença desse componente no modelo, as covariáveis atuam de forma multiplicativa no risco. Desse modo, o modelo de Cox é definido por:

$$\lambda(t|\mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}).$$

Este modelo é também denominado modelo de riscos proporcionais, pois a razão de riscos de dois indivíduos diferentes é constante no tempo (CARVALHO *et al.*, 2011). Isto é, a razão das funções de risco para os indivíduos  $a$  e  $b$  é expressa por:

$$\frac{\lambda(t|\mathbf{x}_a)}{\lambda(t|\mathbf{x}_b)} = \frac{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}'_a \boldsymbol{\beta})}{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}'_b \boldsymbol{\beta})} = \exp(\mathbf{x}'_a \boldsymbol{\beta} - \mathbf{x}'_b \boldsymbol{\beta}).$$

Logo, a razão de risco de um indivíduo em relação ao outro será a mesma para todo o período de estudo.

Devido à presença de um componente não paramétrico no modelo, Cox (1975) propôs o método de máxima verossimilhança parcial. Neste caso, a estimação do vetor de parâmetros  $\beta$  é obtida pela maximização da função de verossimilhança parcial,  $L(\beta)$ , representada por:

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

em que  $R(t_i)$  é o conjunto dos índices das observações sob risco no tempo  $t_i$  e  $\delta_i$  é o indicador de falha.

Diferentemente dos modelos exponencial, Weibull, log-normal, etc, que são considerados modelos de tempo de vida acelerado (*accelerated failure time*), destaca-se que tanto o modelo de regressão Gompertz como o modelo de regressão de Cox são modelos de riscos proporcionais (*proportional hazards*) podendo-se interpretar o exponencial dos coeficientes de regressão  $\beta_i (i = 1, 2, \dots, p)$  como razão de riscos.

Toda análise estatística foi feita no *software* R (R CORE TEAM, 2017), versão 3.3.1, com auxílio dos pacotes *survival* (THERNEAU, 2015) e *flexsurv* (JACKSON, 2015).

### 3 Resultados e discussão

#### 3.1 Análise exploratória

A Tabela 1 apresenta a descrição da amostra, com frequência absoluta e relativa das covariáveis presentes no estudo conforme censura e falha de cada nível.

De acordo com essa tabela, 65% dos pacientes eram da UTI adulto e destes 26% evoluíram a óbito. A maioria dos pacientes eram do gênero masculino (273) e não tinham o diagnóstico de sepse (320). A taxa de mortalidade global foi 20%, sendo 39% entre os pacientes com sepse.

Tabela 1 - Descrição das covariáveis associadas aos dados dos internamentos avaliados nas Unidades de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de março 2012 a abril de 2013

Covariável	Nível	Total	Censura	Falha
UTI	Pediátrica	161 (35%)	148 (92%)	13 (8%)
	Adulto	305 (65%)	225 (74%)	80 (26%)
Sexo	Masculino	273 (59%)	216 (79%)	57 (21%)
	Feminino	193 (41%)	157 (81%)	36 (19%)
Sepse	Ausência	320 (69%)	284 (89%)	36 (11%)
	Presença	146 (31%)	89 (61%)	57 (39%)

A representação gráfica do tempo (em dias) até a ocorrência do desfecho (óbito ou alta) para cada um dos 466 internamentos avaliados é apresentada na Figura 1. Desta figura, observa-se uma elevada proporção de censuras na amostra. Cerca de 80% dos pacientes receberam alta da UTI. Além disso, a Figura 1 mostra que foram esses pacientes que permaneceram por mais tempo internados, detacando-se um deles que ficou 154 dias na UTI.

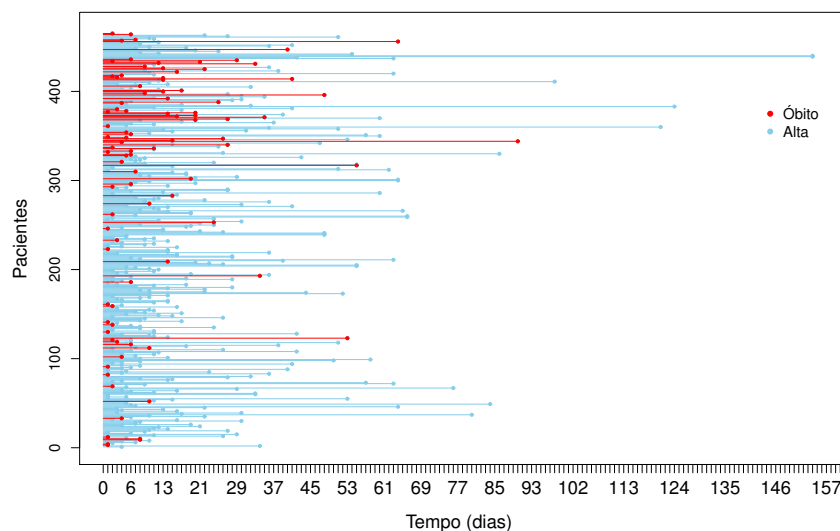


Figura 1 - Ilustração dos tempos até ocorrência de óbito/alta.

O estimador de Kaplan-Meier e o teste *logrank* foram usados para analisar as três covariáveis apresentadas na Tabela 1. Desse modo, a Figura 2 apresenta as funções de distribuição acumulada,  $F(t)$ , para as covariáveis sexo, UTI e sepse. O gráfico (A) mostra que as curvas dos homens e mulheres são semelhantes, ao longo de todo tempo de estudo ( $p = 0,423$ ). Já o gráfico (B) indica que os pacientes da UTI adulto apresentam maior probabilidade de óbito quando comparados aos pacientes da UTI pediátrica ( $p < 0,001$ ). Pelo gráfico C, observa-se que a probabilidade de óbito é maior para os pacientes com o diagnóstico de sepse quando comparados aos pacientes sem o diagnóstico da doença ( $p < 0,001$ ).

De maneira geral, os resultados apresentados na Figura 2 mostram uma análise exploratória inicial das covariáveis presentes no estudo. De acordo com essa figura, há indícios de que os pacientes da UTI adulto e com diagnóstico de sepse são aqueles com maior risco de óbito. Logo, tem-se uma ideia das principais e possíveis covariáveis associadas com o tempo de internamento. Apesar do estimador de Kaplan-Meier ser uma ferramenta útil, ele não serve para avaliar o efeito conjunto de duas ou mais covariáveis. Diante de tal limitação, é necessário o uso de modelos de

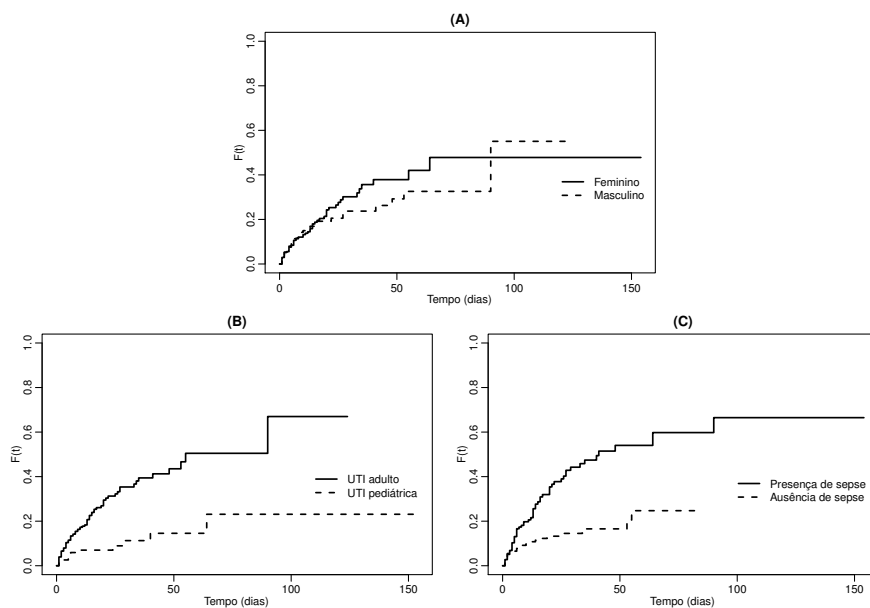


Figura 2 - Gráficos das funções de distribuição acumulada para as covariáveis sexo (A), UTI (B) e sepse (C).

regressão. Os resultados dessas análises são apresentados nas próximas seções (3.3 e 3.4) por meio da aplicação de um modelo paramétrico e outro semi-paramétrico, respectivamente.

### 3.2 Modelagem dos dados

Para estimar a distribuição de probabilidade do tempo de internamento, ajustou-se e comparou-se 6 modelos probabilísticos. Nessa etapa ajustou-se as distribuições exponencial, Weibull, log-normal, log-logística, Gompertz e gama-generalizada sem o efeito de covariáveis. A comparação entre os modelos foi feita por meio do valor maximizado da função de log-verossimilhança (LL) e pelo critério de informação de *Akaike* (AIC; AKAIKE, 1974).

Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 2 e mostram que a distribuição exponencial apresentou um péssimo ajuste aos dados, quando comparada às demais distribuições (LL = -513,77 e AIC = 1029,55). Em contrapartida, a distribuição gama-generalizada apresentou o maior valor da função de log-verossimilhança maximizada (LL = -501,86), assim como o menor valor do critério de informação de *Akaike* (AIC = 1009,73). Apesar dessa distribuição apresentar um bom ajuste, as distribuições log-normal (LL = -503,42) e Gompertz (LL = -505,87) também apresentaram ajustes consideráveis.

Tabela 2 - Modelos probabilísticos, valor maximizado da função de log-verossimilhança (LL), critério de informação de *Akaike* (AIC) e número de parâmetros (NP)

Modelos	LL	AIC	NP
Exponencial	-513,77	1029,55	1
Weibull	-508,15	1020,31	2
Log-normal	-503,42	1010,84	2
Log-logística	-506,53	1017,07	2
Gompertz	-505,87	1015,74	2
Gama-generalizada	-501,86	1009,73	3

Além dos valores de LL e AIC apresentados na Tabela 2, calculou-se as funções de sobrevivência estimadas pelo método de Kaplan-Meier *versus* as sobrevivências dos modelos considerados no texto. Esses resultados são apresentados na Figura 3, com um gráfico para cada modelo (A até F).

Segundo Colosimo e Giolo (2006), quanto mais próximos estiverem os pontos da função de sobrevivência obtida pelo estimador de Kaplan-Meier dos pontos obtidos pela  $S(t)$  do modelo proposto “melhor” é o modelo.

Assim, o gráfico A confirma o resultado apresentado na Tabela 2, evidenciando que a distribuição exponencial não modela bem os dados. Os resultados das distribuições Weibull (gráfico B) e log-logística (gráfico E) foram insatisfatórios, pois as curvas se afastam da reta  $x = y$ . Por outro lado, as distribuições gama-generalizada (gráfico D), log-normal (gráfico C) e Gompertz (gráfico F) são aquelas que mais se aproximam da reta  $x = y$ , sugerindo, portanto, que uma dessas distribuições pode ser usada para descrever o tempo de internamento na UTI.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2 e na Figura 3, selecionou-se a distribuição Gompertz para análise dos dados. Esta distribuição está implementada no pacote `flexsurv` (JACKSON, 2015) na forma de modelos de riscos proporcionais. Assim, pode-se comparar suas estimativas dos parâmetros e erros-padrão com os resultados do modelo de Cox.



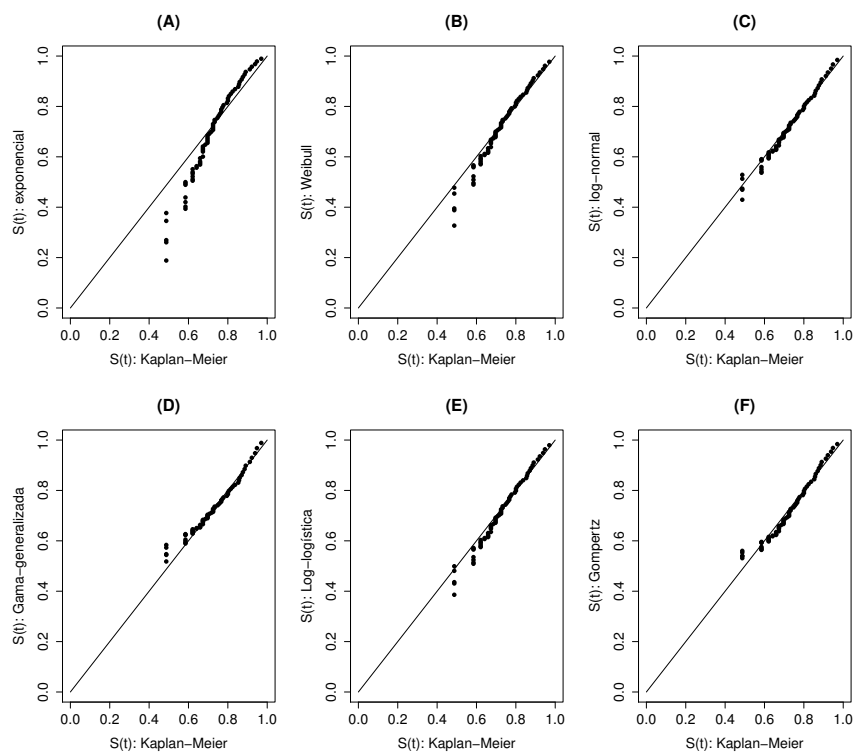


Figura 3 - Gráficos das funções de sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier *versus* as funções de sobrevivência estimadas pelas distribuições exponencial (A), Weibull (B), log-normal (C), gama-generalizada (D), log-logística (E) e Gompertz (F).

Para seleção das possíveis covariáveis associadas ao tempo de internamento, foram propostos 10 modelos de regressão baseados na distribuição Gompertz. Os resultados obtidos por esses modelos encontram-se na Tabela 3. Pelo valor maximizado da função de log-verossimilhança ( $LL = -483,94$ ) e pelo critério de informação de *Akaike* ( $AIC = 975,89$ ) selecionou-se o modelo 7.

Tabela 3 - Modelos de regressão Gompertz, covariáveis presentes no estudo, valor maximizado da função de log-verossimilhança (LL) e critério de informação de *Akaike* (AIC) propostos para descrever o tempo de internamento na UTI de pacientes atendidos no HC-UFPR

Modelo	Covariáveis	LL	AIC
1	Nenhuma	-505,87	1015,74
2	$X_1$	-505,53	1017,06
3	$X_2$	-494,51	995,02
4	$X_3$	-494,83	995,67
5	$X_1$ e $X_2$	-493,97	995,95
6	$X_1$ e $X_3$	-494,62	997,24
7	$X_2$ e $X_3$	-483,94	975,89
8	$X_1, X_2$ e $X_1 * X_2$	-493,59	997,19
9	$X_1, X_3$ e $X_1 * X_3$	-494,38	998,76
10	$X_2, X_3$ e $X_2 * X_3$	-483,33	976,66

$X_1$ (sexo);  $X_2$ (UTI) e  $X_3$ (sepse)

O modelo selecionado é ajustado pelo efeito das covariáveis UTI e sepse. O efeito de interação (modelos 8, 9 e 10) não foi considerado na análise, uma vez que os valores de LL e AIC foram piores do que o modelo selecionado (Tabela 3).

### 3.3 Resultados do modelo de regressão Gompertz

Na seção anterior selecionou-se uma distribuição de probabilidade para descrever o tempo de internamento, bem como o efeito de covariáveis. Na sequência, modelou-se os dados via modelo de regressão Gompertz. Os resultados das estimativas dos parâmetros, erros-padrão, razão de riscos e intervalos com 95% de confiança encontram-se na Tabela 4.

Destaca-se que os parâmetros do modelo Gompertz podem ser interpretados como razão de riscos, isto é, exponenciando seus coeficientes de regressão. Assim, o risco de óbito de pacientes com diagnóstico de sepse é estimado ser 2,6 vezes o dos pacientes sem este diagnóstico. Essa estimativa, com 95% de confiança varia entre 1,73 e 3,99. Já o risco de óbito de pacientes da UTI adulto é de 3,4 vezes o dos pacientes da UTI pediátrica. Ademais, pode-se dizer com 95% de confiança que essa estimativa é superior a 1,89 e inferior a 6,14.

Tabela 4 - Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão Gompertz ajustado aos dados do tempo de internamento na UTI

Parâmetros	Estimativa (EP)	Razão de Riscos (IC 95%)
Sepse		
Ausência*		
Presença	0,965 (0,213)	2,624 (1,727 ; 3,989)
UTI		
Pediátrica*		
Adulto	1,225 (0,300)	3,407 (1,891 ; 6,139)
$\gamma$	-0,024 (0,007)	
$\mu$	0,003 (0,001)	

\*Categoria de referência, EP = erro-padrão, IC = intervalo de confiança.

Além dos coeficientes de regressão, a Tabela 4 apresenta as estimativas dos parâmetros  $\gamma$  e  $\mu$  do modelo Gompertz e seus respectivos erros-padrão, que são os parâmetros de forma (*shape*) e de taxa (*rate*), respectivamente.

### 3.4 Resultados do modelo de regressão de Cox

Após o ajuste do modelo Gompertz, foi ajustado o modelo de regressão de Cox com as mesmas covariáveis do modelo anterior. Como os dois modelos são de riscos proporcionais, pode-se comparar os resultados entre os modelos. Logo, as estimativas dos parâmetros, erros-padrão, razão de riscos e intervalos com 95% de confiança obtidas pelo modelo de Cox encontram-se na Tabela 5.

Tabela 5 - Estimativas dos parâmetros do modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado aos dados do tempo de internamento na UTI

Parâmetros	Estimativa (EP)	Razão de Riscos (IC 95%)
Sepse		
Ausência*		
Presença	0,983 (0,214)	2,674 (1,758 ; 4,069)
UTI		
Pediátrica*		
Adulto	1,230 (0,300)	3,423 (1,898 ; 6,171)

\*Categoria de referência, EP = erro-padrão, IC = intervalo de confiança.

No modelo de Cox, a interpretação dos parâmetros é análoga ao modelo Gompertz. Desse modo, o risco de óbito dos pacientes com presença de sepse é estimada em 2,7 vezes o daqueles pacientes com ausência de sepse, podendo-se dizer, com 95% de confiança, que essa estimativa varia entre 1,76 e 4,07. Já o risco de óbito dos pacientes da UTI adulto é estimado em 3,4 vezes o dos pacientes da UTI pediátrica. Pode-se dizer com 95% de confiança que essa estimativa varia entre 1,90 e 6,17.

Além da razão de riscos, estimou-se as funções de sobrevivências (1) baseadas nas estimativas dos parâmetros do modelo de Cox (Tabela 5), para cada nível das

covariáveis.

$$\widehat{S}(t|\mathbf{x}) = \begin{cases} \widehat{S}_0(t) & \text{se UTI pediátrica e ausência de sepse} \\ [\widehat{S}_0(t)]^{\exp\{\widehat{\beta}_1 x_1\}} & \text{se UTI pediátrica e presença de sepse} \\ [\widehat{S}_0(t)]^{\exp\{\widehat{\beta}_2 x_2\}} & \text{se UTI adulto e ausência de sepse} \\ [\widehat{S}_0(t)]^{\exp\{\widehat{\beta}_1 x_1 + \widehat{\beta}_2 x_2\}} & \text{se UTI adulto e presença de sepse} \end{cases} \quad (1)$$

A partir da Eq. (1) construíram-se as curvas de sobrevivência apresentadas na Figura 4. Desta figura, pode-se observar que as curvas de sobrevivência estimadas para os pacientes da UTI adulto, independente da presença ou não de sepse, apresentam maior probabilidade de óbito do que os pacientes da UTI pediátrica. Ademais, observou-se que os pacientes da UTI pediátrica sem o diagnóstico de sepse apresentaram sobrevida acima de 80% durante todo período de internação.

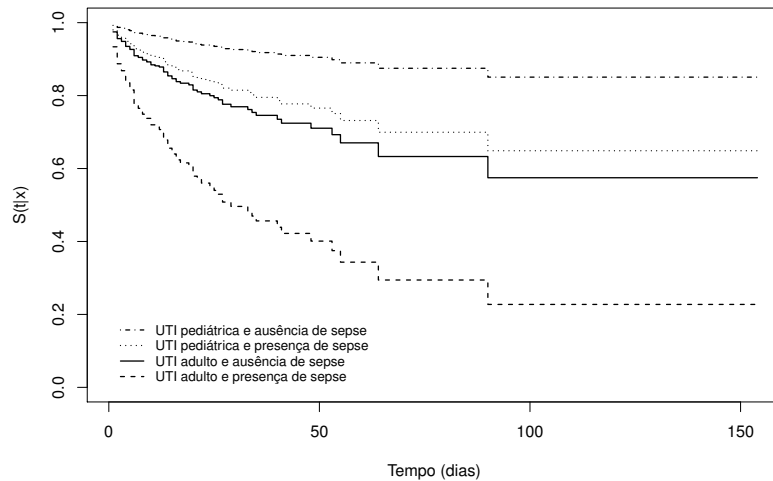


Figura 4 - Curvas de sobrevivências estimadas pelo modelo de regressão de Cox para as covariáveis UTI e sepse.

## 4 Discussão

Neste estudo descrevemos o desempenho de modelos estatísticos com o objetivo de estimar a distribuição de probabilidade do tempo de internamento na UTI e

de fatores associados com a mortalidade em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva de um hospital universitário em Curitiba - PR.

Numa primeira etapa da análise, comparou-se as distribuições sem efeito de covariáveis. Baseado nos critérios de seleção apresentados no texto, optou-se pela distribuição Gompertz para análise dos dados.

Após essa etapa, ajustou-se 10 modelos de regressão com as covariáveis presentes no estudo. Dentre os modelos avaliados, selecionou-se o modelo com o efeito das covariáveis sepse e tipo de UTI e verificou-se que não houve efeito de interação entre as covariáveis. Na sequência, modelou-se os dados por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox.

Os resultados mostraram que o sexo não foi uma característica importante no estudo, porém, os pacientes com diagnóstico de sepse e da UTI adulto foram os que apresentaram maior risco de óbito. Além disso, para o presente conjunto de dados não fez diferença o uso de um modelo paramétrico e outro semi-paramétrico, pois as estimativas dos parâmetros e erros-padrão de ambos os modelos foram semelhantes.

Devido a elevada proporção de censuras na amostra (aproximadamente 80%), sugere-se como futuros trabalhos considerar um modelo de sobrevivência com fração de cura.

Globalmente, estudos que avaliem os fatores que têm impacto na sobrevivência de pacientes críticos têm sido relatados em todo o mundo como prioritários. Dentro do que foi descrito, definir ferramentas que possibilitem avaliar aspectos epidemiológicos e clínicos da sepse levará a uma análise crítica da alta mortalidade por este agravo nos hospitais, o que contribuirá para a implantação de medidas preventivas que busquem reduzir a morbi-mortalidade desta doença.

## Agradecimentos

Os autores agradecem aos revisores e editores pelas sugestões.

PETTERLE, R. R.; OLIVEIRA NETTTO, A. C. S.; MIALSK, R.; KRIEGER, M. A.; MORELLO, L. G.; COSTA, L. M. D.; RABONI, S. M. Analyzing the length of stay of patients at the ICU of a university hospital in Curitiba-PR. *Rev. Bras. Biom.*, Lavras, v.36, n.3, p.563-577, 2018.

- **ABSTRACT:** Sepsis, also known as septicemia, is a clinical disease that affects the immune system of the patient. This disease is among the main causes of mortality in ICUs, besides being responsible for high costs of treatment and long periods of hospitalization. In this context, the present study presents an application of the Gompertz regression model and the Cox regression model in the analysis of ICU stay in critical patients treated at a university hospital in Curitiba-PR. The study evaluated three covariates: gender (male or female), ICU type (adult or pediatric) and sepsis (presence or absence). The results showed that gender was not an important characteristic in the study. However, patients with a diagnosis of sepsis and adult ICU were those who presented a higher risk of death.

■ **KEYWORDS:** *Septicemia; survival analysis; Cox model; Gompertz regression model.*

## Referências

- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. Notre Dame, v.19, n.6, p.716-723, 1974.
- CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V.L.; CODEÇO, C.T.; BARBOSA, M.T.S.; SHIMAKURA, S.E. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde*. 2.ed. Rio de Janeiro. Editora Fiocruz, 2011.
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de sobrevivência aplicada*. São Paulo: Blucher, 2006.
- COX, D. R. Regression models and life tables. *Journal Royal Statistical Society, Series B*, v.34, n.2, p.187-220, 1972.
- COX, D. R. Partial likelihood. *Biometrika*, v.62, n.2, p.269-276, 1975.
- DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; RHODES, A.; ANNANE, D.; GERLACH, H.; OPAL, S. M.; et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, v.39, n.2, p.165-228, 2013.
- FERREIRA, J. M. Análise de sobrevivência: uma visão de risco comportamental na utilização de cartão de crédito. Dissertação de mestrado. UFRPE. Recife, 2007.
- FONSÊCA, C. R. A. Aplicações de Análise de Sobrevivência na área médica e a escolha de Modelos Paramétricos. *Biblioteca Digital de Monografia da UFRN*, 2015.
- GIOLO, S. R.; FLORES, B. I. O; BARSZCZ, P. K.; ORLANDI, D. Survival of Brazilian patients diagnosed with malignant neoplasms in the digestive system. *Revista Brasileira de Biometria*, v.30, n.4, p.476-491, 2012.
- ILAS - Relatório Nacional. Protocolos Gerenciados de Sepsis. Instituto Latino Americano de Sepsis (ILAS), 2015. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/relatorio-nacional/relatorio-nacional.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2016.
- JACKSON, C. *flexsurv: Flexible Parametric Survival and Multi-State Models*. R package version 0.7, 2015
- KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, v.53, n.282, p.457-481, 1958.
- LEE, E. T.; WANG, J. W. *Statistical Methods for Survival Data Analysis*. 3.ed. New York: Wiley, 2003.
- MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, v.50, p.163-170, 1966.
- R CORE TEAM. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017.

SANTOS, R. O.; NAKANO, E. Y. Análise do tempo de permanência de trabalhadores no mercado de trabalho do Distrito Federal via modelo de riscos proporcionais de Cox e log-normal. *Revista Brasileira de Biometria*, v.33, n.4, p.570-584, 2015.

SOGAYAR, A. M.; MACHADO, F. R.; REA-NETO, A.; DORNAS, A.; GRION, C. M.; LOBO, S. M. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*, v.26, n.5, p.425-434, 2008.

THERNEAU, T. M. *A Package for Survival Analysis in S*. version 2.38, 2015.

YENDE, S.; AUSTIN, S.; RHODES, A.; FINFER, S.; OPAL, S.; THOMPSON, T.; BOZZA, F. A.; LaROSA, S. P.; RANIERI, V. M.; ANGUS, D. C. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Critical Care Medicine*, v.44, n.8, p.1461-1467, 2016.

Recebido em 02.12.2016.

Aprovado após revisão em 31.08.2017.