

## FATORES ASSOCIADOS AO TEMPO DE SOBREVIDA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PÓS TRANSPLANTE DE SANGUE DE CORDÃO UMBILICAL

Ricardo Rasmussen PETTERLE <sup>1</sup>  
Tairine Lippi GAUTÉRIO <sup>1</sup>  
Flávia da Nobrega JANNINI <sup>1</sup>  
Natália Dettoni LONGO <sup>1</sup>  
Anderson Zampier ULBRICH <sup>1</sup>  
Sílvia Emiko SHIMAKURA <sup>2</sup>  
Samantha NICHELE <sup>3</sup>  
Carmem Maria Sales BONFIM <sup>3</sup>

- RESUMO: O sangue de cordão umbilical (SCU) é uma fonte alternativa para o transplante de células tronco-hematopoéticas (TCTH). O SCU apresenta logística mais simples e vantagens clínicas como a possibilidade de realização de transplantes com algumas incompatibilidades, aumentando as chances de encontrar doadores. Nesse contexto, o presente estudo objetiva analisar como as infecções virais, bacterianas e fúngicas, dentre outros fatores, se associam com o tempo de sobrevivência de crianças/adolescentes pós transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU). Os dados dos pacientes submetidos ao TSCU, foram obtidos dos prontuários do STMO-HC/UFPR no período de janeiro de 1996 a outubro de 2012. A análise dos dados foi feita via modelos de riscos proporcionais de Cox e fragilidade log-normal. A análise dos dados mostrou que sexo, pega do enxerto, complicações neurológicas, infecção bacteriana e infecção viral são variáveis que afetam o tempo de sobrevivência de crianças/adolescentes pós transplante de sangue de cordão umbilical.
- PALAVRAS-CHAVE: Análise de sobrevivência; sangue de cordão umbilical; modelo de Cox; fragilidade.

<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*; *tairinelippi@gmail.com*; *flavianobregajannini@gmail.com*; *nataliadettoni@gmail.com*; *anderson\_u@hotmail.com*

<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná - UFPR, Departamento de Estatística, Laboratório de Estatística e Geoinformação, CEP: 81531-990, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: *silvia.shimakura@gmail.com*

<sup>3</sup>Universidade Federal do Paraná - UFPR, Hospital de Clínicas, CEP: 80060-900, Curitiba, PR, Brasil. E-mail: *sanichele@gmail.com*; *carmembonfim@gmail.com*

## 1 Introdução

O transplante de células tronco-hematopoéticas (TCTH) é usado para o tratamento de uma série de doenças malignas e não malignas. Inicialmente, apenas a medula óssea era utilizada como fonte de células-tronco hematopoéticas (CTH), porém, desde o final da década de 80, o sangue de cordão umbilical (SCU) vem sendo utilizado como fonte alternativa para o TCTH. O primeiro transplante de sangue de cordão umbilical (TSCU) foi realizado por Gluckman e equipe, em outubro de 1988, em um paciente portador de Anemia de Fanconi (DÍAZ *et al.*, 2000).

O Serviço de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná apresenta, atualmente, a maior experiência da América Latina em relação ao TSCU. Esse tem sido utilizado como uma excelente fonte de células tronco hematopoéticas, devido ao grande potencial proliferativo, expansional e a capacidade de auto-renovação de suas células, muito superior ao das células adultas (MAYANI, 2011).

Uma vantagem, em relação às células tronco obtidas da medula óssea ou do sangue periférico, é que, no sangue umbilical, há poucas células T e, portanto, os pacientes têm menor risco de apresentar doença do enxerto contra o hospedeiro (MAYANI, 2011). As células de sangue de cordão umbilical podem ser retiradas diretamente sem qualquer risco para o doador, tornando o processo de transplante mais rápido e oferecendo uma importante alternativa para pacientes que não encontraram doador de medula óssea compatível (THOMPSON; CEJA e YANG, 2012).

Em comparação com outras fontes de CTH, o SCU apresenta logística mais simples e vantagens clínicas como a possibilidade de encontrar doador e transplantar mais rapidamente (RODRIGUES *et al.*, 2010). Além disso, o SCU permite a realização de transplantes com algumas incompatibilidades, aumentando as chances de encontrar doadores. Ainda que seu pequeno volume facilite o transporte e armazenamento, esse aspecto acaba por restringir o uso do SCU aos pacientes pediátricos, constituindo uma ótima alternativa para esse tipo de paciente (RODRIGUES *et al.*, 2010).

A principal limitação para o uso dessa fonte de CTH é o menor número de células coletadas, tornando-a inadequada para os pacientes adultos ou para aquelas crianças com peso elevado (PARK e LEE, 2013; THOMPSON; CEJA e YANG, 2012). Desta forma, tem-se associado ao maior risco de falha de enxertia e maior lentidão na reconstituição hematopoética e imune, conseqüentemente, com maior período de neutropenia, maior necessidade de suporte transfusional, e maior duração da hospitalização.

No TSCU, existe um atraso na recuperação hematológica, devido a lenta pega neutrofílica e plaquetária, quando comparamos com o tempo para a pega do enxerto nos transplantes que utilizam a medula óssea. Esse atraso ocasiona um maior risco de infecções oportunistas e uma maior mortalidade nos primeiros 100 dias pós-transplante (PELOSI; CASTELLI e TESTA, 2012; SZABOLCS, 2010). As infecções virais, portanto, permanecem um desafio para o êxito dos TSCU

devido à recuperação imunitária ser falha, assim como as terapias antivirais se mostrarem insuficientes (RODRIGUES *et al.*, 2010). O pico de incidência de infecções virais, bacterianas e fúngicas costuma acontecer nos primeiros dias pós transplante, pois, nesse período, ainda está acontecendo a recuperação hematológica (CASTAGNOLA, 2008). As infecções virais são as que apresentam a maior letalidade, seu pico de incidência ocorre entre 31<sup>o</sup> e 60<sup>o</sup> dias pós-transplante (STYCZYNSKI, 2008).

Diante disso, o principal objetivo deste estudo é analisar como as infecções virais, bacterianas e fúngicas, dentre outros fatores, se associam com o tempo de sobrevida de crianças/adolescentes pós transplante de sangue de cordão umbilical. Para tanto, fez-se uso dos modelos de regressão de Cox e de fragilidade log-normal, pois essas técnicas de análise de sobrevivência já foram empregadas em estudos correlatos (BRUNSTEIN, 2007; EAPEN, 2007; BALLEEN, 2013).

## 2 Material e métodos

### 2.1 Conjunto de dados

Foi utilizado os dados dos pacientes submetidos ao TSCU do banco de dados do Serviço de transplante de medula óssea (STMO), do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), obtidos no período de janeiro de 1996 a outubro de 2012, totalizando 156 prontuários. Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo e observacional. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, seguindo a resolução 466/2012.

O banco de dados possui uma covariável contínua (idade: 2 a 168 meses) e 12 covariáveis categóricas: tipo de doença (maligna, falência medular, imunodeficiência ou erros inatos do metabolismo), sexo (feminino ou masculino), infecção pelo citomegalovírus antes do transplante (CMV pré: positivo ou negativo), grau de compatibilidade humano (HLA: ruim ou bom), globulina anti-timocítica (ATG: sim ou não), estação do ano (verão, outono, inverno ou primavera), pega do enxerto (Pega: sim ou não), infecção bacteriana (sim ou não), infecção viral (sim ou não), infecção fúngica (sim ou não), complicações neurológicas (sim ou não) e ano em que o transplante foi realizado (ano TMO: até 1999, 2000-2004 ou 2005-2009). A primeira categoria supracitada para cada covariável foi considerada referência para os modelos de regressão. A variável resposta foi o tempo de sobrevida, em dias, contado desde o TSCU até o óbito (falha). Nesse estudo, a censura diz respeito aos pacientes que não evoluíram a óbito após o TSCU, sendo o tempo de censura contado desde o transplante até o final do acompanhamento em outubro de 2012.

### 2.2 Análise estatística

Para análise dos dados fez-se uso do *software* R (R CORE TEAM, 2017), com auxílio dos pacotes `survival` (THERNEAU, 2015) e `flexsurv` (JACKSON, 2015).

### 2.2.1 Estimador de Kaplan-Meier

O estimador não paramétrico de Kaplan-Meier, também conhecido como estimador limite-produto é usado para estimar a função de sobrevivência, quando os tempos de falha apresentam censuras (KAPLAN e MEIER, 1958). Suas propriedades são desejáveis: é não-viciado para grandes amostras; é o estimador de máxima verossimilhança para a função de sobrevivência,  $S(t)$ , além de ser fracamente consistente (COLOSIMO e GIOLO, 2006). Fez-se uso desse método para investigar, em um contexto descritivo, a relação entre as covariáveis e o tempo de sobrevida pós TSCU.

### 2.2.2 Teste logrank

Com o intuito de verificar diferenças significativas entre duas ou mais curvas de sobrevivência, fez-se uso do teste *logrank* proposto por Mantel (1966). O teste avalia a hipótese nula de igualdade entre as curvas, isto é,  $H_0 : S_1(t) = S_2(t) = \dots = S_k(t)$ , com  $k$  igual ao número de categorias de uma variável. Para grandes amostras, o teste faz uso da distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade. No presente estudo, o teste *logrank* foi usado para avaliar diferenças entre as categorias das covariáveis que compõem a Tabela 2, considerando nível de significância  $\alpha = 0,05$ .

### 2.2.3 Modelo de regressão de Cox

O modelo de regressão de Cox (COX, 1972), também conhecido como modelo de riscos proporcionais, é frequentemente usado na área médica para modelar o tempo de sobrevida de um determinado evento de interesse. O modelo é semiparamétrico, por ser composto de um componente não paramétrico e outro paramétrico. O primeiro componente é chamado de taxa de falha de base ou simplesmente risco basal, sendo representado por  $\lambda_0(t)$  (COLOSIMO e GIOLO, 2006). O segundo corresponde ao termo  $\exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta})$ , no qual as covariáveis ( $\mathbf{x}$ ) atuam de forma multiplicativa no risco. Dessa forma, sua expressão fica representada por:

$$\lambda(t|\mathbf{x}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}). \quad (1)$$

Para estimar os efeitos das covariáveis não foi necessário supor uma distribuição para o tempo de sobrevida dos pacientes, porém foi necessária suposição de efeito constante das covariáveis ao longo de todo tempo de observação. Devido a isso, o modelo de Cox é denominado de riscos proporcionais. Dessa forma, pôde-se fazer comparações entre dois indivíduos diferentes  $a$  e  $b$ , usando a razão de riscos (equação 2).

$$\frac{\lambda(t|\mathbf{x}_a)}{\lambda(t|\mathbf{x}_b)} = \frac{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}'_a \boldsymbol{\beta})}{\lambda_0(t) \exp(\mathbf{x}'_b \boldsymbol{\beta})} = \exp(\mathbf{x}'_a \boldsymbol{\beta} - \mathbf{x}'_b \boldsymbol{\beta}). \quad (2)$$

Para estimação dos parâmetros  $\boldsymbol{\beta}$ , foi usado o método de máxima verossimilhança parcial proposto por Cox (1975).

Nesse contexto, fez-se uso da estratégia de seleção de covariáveis proposta por Collett (2003), adotando nível de significância de 10% para inclusão de covariáveis no modelo.

#### 2.2.4 Modelo de fragilidade Log-normal

O uso do modelo de fragilidade (efeitos aleatórios) justifica-se pela heterogeneidade existente entre as crianças/adolescentes, seja por fatores genéticos ou até mesmo pela não inclusão de covariáveis importantes no estudo. Este modelo é uma extensão do clássico modelo de riscos proporcionais de Cox (COX, 1972). Seja  $Z_i = z_i$  uma variável aleatória em que as amostras são independentes e identicamente distribuídas, com distribuição de probabilidades log-normal de média 1 e variância desconhecida  $\xi$  (MCGILCHRIST e AISBETT, 1991).

Nesse caso, o modelo de fragilidade para as crianças/adolescentes do estudo  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, 156$ ) fica representado da seguinte maneira:

$$\lambda_i(t) = z_i \lambda_0(t) \exp\{\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}\}. \quad (3)$$

Para estimação dos parâmetros, foi usado o método da verossimilhança penalizada.

#### 2.2.5 Resíduos de Schoenfeld

Fez-se uso dos resíduos de Schoenfeld (1982) para analisar a suposição de riscos proporcionais do modelo ajustado. Os resíduos foram calculados para cada indivíduo e definidos para cada falha, sendo nulos na ocorrência de censuras (CARVALHO *et al.*, 2011). Optou-se pelos resíduos de Schoenfeld na forma padronizada. A padronização leva em conta a estrutura de correlação dos resíduos, uma vez que seu uso é baseado num resultado apresentado em Grambsch e Therneau (1994).

A análise gráfica obtida por meio dos resíduos padronizados de Schoenfeld somados aos valores de  $\hat{\beta}_k$  ( $k = 1, 2, \dots, p$ ) *versus t* deve, de certa forma, apresentar a forma de uma linha horizontal. Além disso, foi usado o coeficiente de correlação de Pearson ( $\rho$ ) entre os resíduos padronizados de Schoenfeld e o tempo de sobrevivência. Valores de  $\rho$  próximos de zero indicam que a suposição de riscos proporcionais está sendo atendida.

#### 2.2.6 Probabilidade de concordância

A probabilidade de concordância é uma medida global de ajuste usada para avaliar a acurácia e o poder discriminatório do modelo de Cox. Segundo Carvalho *et al.* (2011) é possível classificar a concordância a partir do seu valor, conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da probabilidade de concordância

Valor obtido	Classificação de concordância
entre 0,3 e 0,4	baixo poder preditivo
entre 0,4 e 0,5	pode ser por acaso
entre 0,6 e 0,7	comum
entre 0,7 e 0,8	muito bom
entre 0,8 e 0,9	excelente

Fonte: Carvalho *et al.* (2011).

Define-se concordância, a situação na qual seleciona-se duas observações, aleatoriamente, a que possui maior risco predito pelo modelo de Cox é similarmente aquela que possui menor tempo de sobrevivência.

A ideia do cálculo da probabilidade de concordância é semelhante a de um modelo de regressão logística, em que é usada a curva ROC para avaliar a concordância do modelo (área sob a curva).

### 2.2.7 Índice de prognóstico

O índice de prognóstico foi um método usado, de forma exploratória, para avaliar a qualidade de ajuste do modelo (CARVALHO *et al.*, 2011). O método baseia-se na multiplicação das covariáveis observadas, pelos coeficientes de regressão estimados pelo modelo. O cálculo é feito para cada indivíduo e a partir disso, é feito um agrupamento, de tamanho semelhante, dos indivíduos com índice prognóstico baixo, médio e alto.

A partir disso, é realizada uma comparação visual entre as curvas ajustadas pelo estimador de Kaplan-Meier com as curvas obtidas pelos valores médios de cada uma das covariáveis dentro de cada grupo. Curvas próximas indicam adequação do modelo.

## 3 Resultados

### 3.1 Descrição da amostra

A Tabela 2 apresenta as covariáveis presentes no estudo, sua codificação na base de dados, frequência absoluta e relativa de censuras e falhas conforme categoria de cada covariável. Evidenciou-se que o maior número de óbitos ocorreu para o sexo feminino, nos pacientes que não tiveram pega do enxerto, bem como aqueles que não tiveram infecção viral.

Tabela 2 - Descrição das covariáveis associadas aos dados de 156 pacientes que realizaram transplante de sangue de cordão umbilical no Serviço de transplante de medula óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de janeiro de 1996 a outubro de 2012

Covariável	Categoria	N	Censura	Falha
Doença	1: Maligna	48	52%	48%
	2: Falência medular	55	35%	65%
	3: Imunodeficiência	41	65%	35%
	4: Erros inatos do metab.	12	33%	67%
Sexo	0: Feminino	51	33%	67%
	1: Masculino	105	55%	45%
CMV Pré	0: Positivo	121	48%	52%
	1: Negativo	35	49%	51%
HLA	0: Ruim	58	43%	57%
	1: Bom	98	51%	49%
ATG	0: Sim	122	51%	49%
	1: Não	34	38%	62%
Estação	1: Verão	30	53%	47%
	2: Outono	48	56%	44%
	3: Inverno	42	38%	62%
	4: Primavera	36	44%	56%
Pega <sup>†</sup>	0: Sim	92	67%	33%
	1: Não	50	26%	74%
Infecção Bacteriana	0: Sim	127	43%	57%
	1: Não	29	69%	31%
Infecção Viral	0: Sim	99	60%	40%
	1: Não	57	28%	72%
Infecção Fúngica	0: Sim	51	37%	63%
	1: Não	105	53%	47%
Complicações Neurológicas	0: Sim	41	27%	73%
	1: Não	115	56%	44%
Ano TMO	1: Até 1999	42	38%	62%
	2: 2000 - 2004	45	53%	47%
	3: 2005 - 2009	69	51%	49%

† 14 observações faltantes nos prontuários foram excluídas da análise de frequência. CMV pré: infecção pelo citomegalovírus antes do transplante; HLA: grau de compatibilidade humano; ATG: globulina anti-timocítica; Ano TMO: ano de realização do transplante .

Com o intuito de verificar possíveis diferenças de cada covariável, aplicou-se o teste *logrank* (Figura 1). Constatou-se diferenças significativas entre as categorias das variáveis: tipo de doença, sexo, pega do enxerto, infecção bacteriana, infecção viral e complicações neurológicas. Para as covariáveis CMV-pré, HLA, ATG, estação do ano, ano TMO e infecção fúngica não se obteve diferenças significativas entre as

curvas.

Logo, a Figura 1 apresenta as curvas de sobrevida estimadas pelo método não-paramétrico de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER, 1958) para as covariáveis que apresentaram diferenças a partir do teste *logrank*. Desta figura, observa-se que o pressuposto de proporcionalidade ao longo do tempo parece ser razoável, uma vez que não há cruzamento entre as categorias das variáveis.

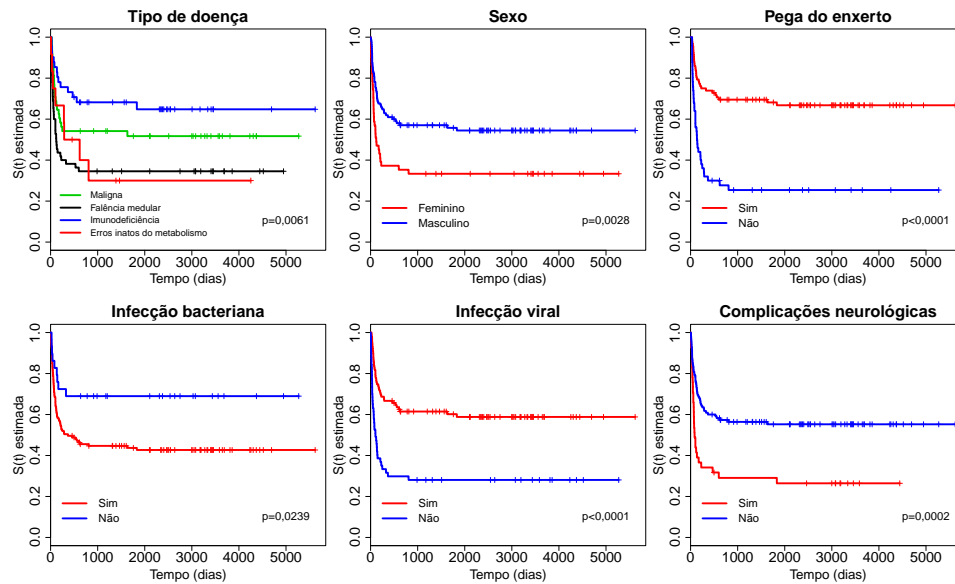


Figura 1 - Curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier associada às covariáveis tipo de doença, sexo, pega do enxerto, infecção bacteriana, infecção viral e complicações neurológicas.

### 3.2 Resultados do modelo de Cox

Após a estratégia de seleção de covariáveis proposta por Collett (2003), cinco covariáveis, incluindo a interação entre duas, apresentaram-se associadas com o tempo de sobrevida das crianças/adolescentes pós TSCU. A covariável pega do enxerto apresentou 14 observações faltantes (*missing*), devido a isso considerou-se na modelagem estatística 142 observações ao invés de 156. Para as cinco covariáveis e interação pertencentes ao modelo de Cox, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson ( $\rho$ ). Os testes apresentaram evidências de que o modelo atende a suposição de taxa de falhas proporcionais ao longo de todo tempo de acompanhamento. Além disso, o teste global apresentou resultado favorável ao ajuste do modelo ( $p = 0,2655$ ) (Tabela 4).



Tabela 4 - Estimativas dos parâmetros, erros-padrão e valores- $p$  do modelo de Cox para o cálculo de razão de riscos de óbito dos pacientes submetidos ao TSCU

Covariável	Coefficiente	Erro-Padrão	Valor $p$
$\beta_1$ : Sexo	-1,3785	0,3776	0,00026
$\beta_2$ : Pega do enxerto	1,6662	0,3239	0,00000
$\beta_3$ : Infecção bacteriana	-0,8388	0,4055	0,03857
$\beta_4$ : Infecção viral	-0,8034	0,4819	0,09544
$\beta_5$ : Complicações neurológicas	-0,8478	0,2708	0,00174
$\beta_6$ : Sexo:Infecção viral	1,4602	0,5670	0,01001

Os resultados obtidos com o ajuste do modelo de Cox encontram-se na Tabela 4. Desse modo, é possível interpretar seus parâmetros por meio da razão de riscos (equação 2), obtendo-se as seguintes interpretações:

- O risco de óbito em crianças do sexo feminino é estimada em 3,96 vezes a das crianças do sexo masculino. Pode-se dizer com 95% de confiança que essa estimativa varia entre 1,89 e 8,31.
- O risco de óbito em crianças que não tiveram a pega do enxerto é estimada ser 5,3 vezes a das crianças que tiveram a pega. Com 95% de confiança, pode-se dizer que essa estimativa é superior a 2,80 e inferior a 9,98.
- O risco de óbito em crianças com a presença de infecção bacteriana é estimada ser 2,3 vezes a das crianças sem infecção bacteriana. Essa estimativa, com 95% de confiança, varia entre 1,04 e 5,12.
- O risco de óbito em crianças com complicações neurológicas é estimada em 2,33 vezes a das crianças sem complicações neurológicas. Além disso, pode-se dizer com 95% de confiança que essa estimativa varia entre 1,37 e 3,96.
- Para a interação entre sexo e infecção viral tem-se, por exemplo, para as crianças do sexo masculino o risco de óbito entre as que não tiveram infecção viral é estimado em 1,93 daquelas que tiveram infecção viral. Por outro lado, para as crianças do sexo feminino o risco de óbito entre as que não tiveram infecção viral é estimado em 0,44 daquelas que tiveram infecção viral.

A Figura 2 apresenta o gráfico de sobrevivência estratificado pelo índice de prognóstico calculado para o modelo de Cox. Observa-se um bom ajuste do modelo, capaz de discriminar bem os três grupos ( $Q_1$ : primeiro quartil,  $Q_2$ : segundo quartil e  $Q_3$ : terceiro quartil), uma vez que as linhas pontilhadas (estimativas de Kaplan-Meier) estão próximas das linhas sólidas (modelo ajustado).

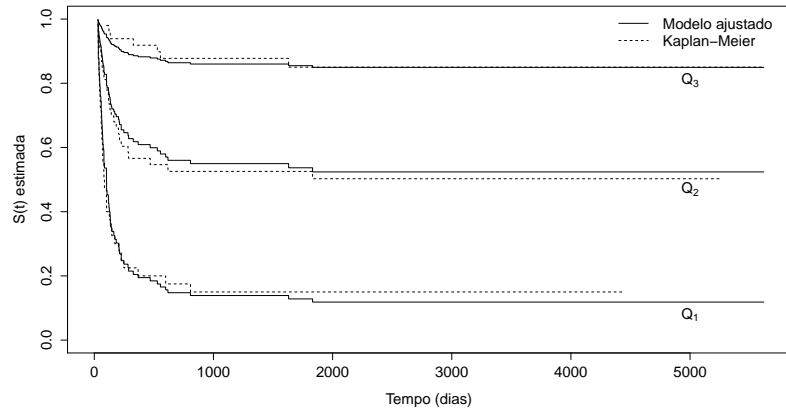


Figura 2 - Gráfico de sobrevivência estratificado por índice de prognóstico para o modelo de Cox.

A Figura 3 mostra os resíduos padronizados de Schoenfeld versus o tempo. Em todas as covariáveis que permaneceram no modelo final nota-se ausência de tendências acentuadas, indicando efeito constante das covariáveis sob o modelo de Cox, podendo-se afirmar que a suposição de taxas de falhas proporcionais não foi violada.

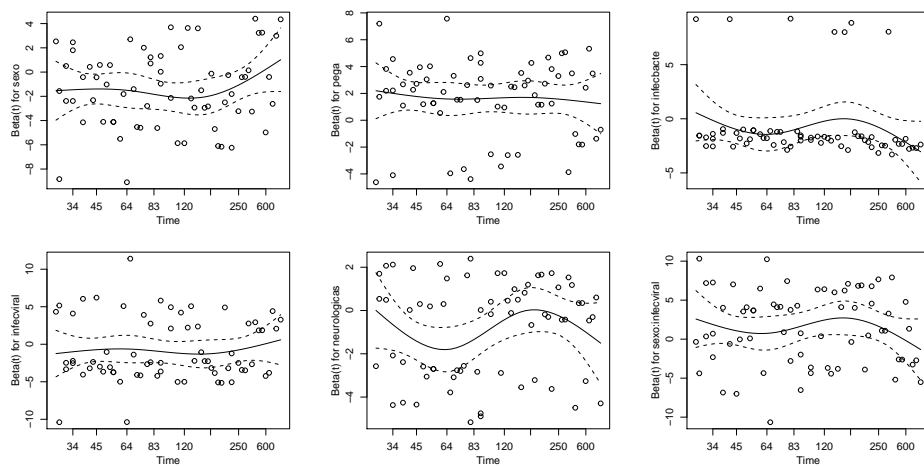


Figura 3 - Resíduos padronizados de Schoenfeld associado às covariáveis sexo, pega do enxerto, infecção bacteriana, infecção viral, complicações neurológicas e a interação entre sexo e infecção viral.

### 3.3 Resultados do modelo de fragilidade Log-normal

Como existe heterogeneidade entre os pacientes, incluiu-se um efeito aleatório (fragilidade) no modelo de Cox afim de verificar se o tempo de sobrevida está sendo afetado por essas diferenças. Desse modo, considerou-se a fragilidade, para cada paciente, no contexto univariado.

A partir da Figura 4 tem-se as estimativas de  $z_i$ , que atua multiplicativamente no risco basal conforme equação 3. Valores de  $z_i$  maiores que 1 apontam aumento no risco basal, porém valores de  $z_i$  próximos ou iguais a 1 não apresentam mudanças substanciais no risco de óbito (COLOSIMO e GIOLO, 2006).

Observa-se pela Figura 4 a existência de pacientes com valores de  $z_i$  ao redor de 2,5. Consequentemente o tempo de sobrevida desses pacientes é afetado, permitindo que o evento de interesse (óbito) ocorra mais rápido.

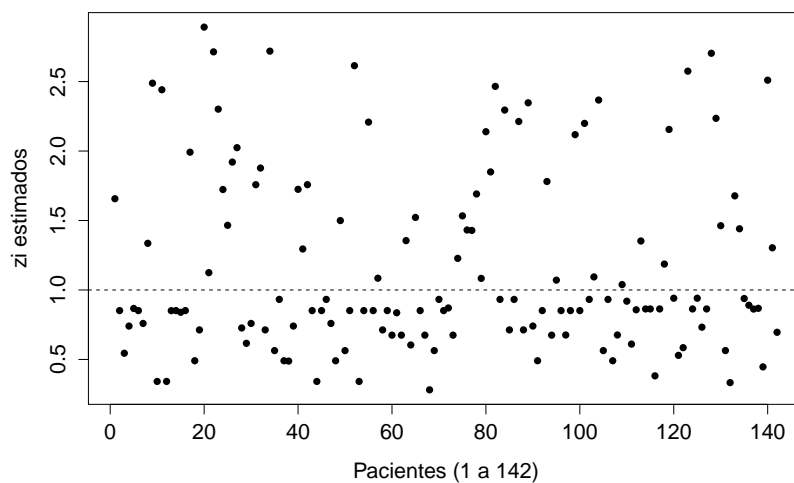


Figura 4 - Estimativas de  $z_i$  para o risco de mortalidade.

Com a inclusão do termo aleatório não observou-se alterações significativas nos efeitos e interpretações das covariáveis. Porém, observou-se estimativas dos parâmetros e erros-padrão relativamente maiores do que os obtidos pelo modelo de Cox (Tabela 4). A partir da Tabela 5 tem-se os resultados dos parâmetros estimados pelo modelo de fragilidade Log-normal.

Tabela 5 - Estimativas dos parâmetros, erros-padrão e valores- $p$  do modelo de fragilidade Log-normal para o cálculo de razão de riscos de óbito dos pacientes submetidos ao TSCU

Covariável	Coefficiente	Erro-Padrão	Valor $p$
$\beta_1$ : Sexo	-1,6850	0,4624	0,0002
$\beta_2$ : Pega do exerto	2,0403	0,3907	0,0000
$\beta_3$ : Infecção bacteriana	-0,9184	0,5041	0,0680
$\beta_4$ : Infecção viral	-1,0300	0,6167	0,0950
$\beta_5$ : Complicações neurológicas	-1,1279	0,3571	0,0016
$\beta_6$ : Sexo:Infecção viral	1,9541	0,7316	0,0076

Estimativa da variância do efeito aleatório:  $\hat{\xi} = 1,07$ ;  $p = 0,025$ .

Os resultados obtidos com o ajuste do modelo de fragilidade Log-normal encontram-se na Tabela 5. Desse modo, é possível interpretar seus parâmetros por meio da razão de riscos (equação 3), obtendo-se as seguintes interpretações:

- O risco de óbito em crianças do sexo feminino é estimada em 5,4 vezes a das crianças do sexo masculino. Pode-se dizer com 95% de confiança que essa estimativa varia entre 2,1 e 13,3.
- O risco de óbito em crianças que não tiveram a pega do enxerto é estimada ser 7,7 vezes a das crianças que tiveram a pega. Com 95% de confiança, pode-se dizer que essa estimativa é superior a 16,5 e inferior a 3,5.
- O risco de óbito em crianças com a presença de infecção bacteriana é estimada ser 2,5 vezes a das crianças sem infecção bacteriana. Essa estimativa, com 95% de confiança, varia entre 0,9 e 6,7.
- O risco de óbito em crianças com complicações neurológicas é estimada em 3,1 vezes a das crianças sem complicações neurológicas. Além disso, pode-se dizer com 95% de confiança que essa estimativa varia entre 1,5 e 6,2.
- Para a interação entre sexo e infecção viral tem-se, por exemplo, para as crianças do sexo masculino o risco de óbito entre as que não tiveram infecção viral é estimado em 2,5 daquelas que tiveram infecção viral. Já para as crianças do sexo feminino o risco de óbito entre as que não tiveram infecção viral é estimado em 0,36 daquelas que tiveram infecção viral.

Portanto, os dois modelos apresentam os mesmos resultados e apontam na mesma direção, em termos de interpretação.

## 4 Discussão

O modelo de riscos proporcionais de Cox ajustou-se satisfatoriamente aos dados. Sua probabilidade de concordância foi muito boa, obtendo-se o valor de 0,764

(Tabela 1). Além disso, apresentou um considerável coeficiente de determinação,  $R^2 = 0,349$ . Segundo Carvalho *et al.* (2011), em análise de sobrevivência, é difícil encontrar grandes valores para o poder explicativo do modelo, pois existem diferenças entre os indivíduos além de outros fatores não observáveis e difíceis de avaliar. Portanto, observou-se que crianças do sexo feminino, que não tiveram a pega do enxerto, porém com complicações neurológicas, presença de infecção bacteriana e viral são mais propensas ao óbito pós TSCU.

Todavia, crianças do sexo masculino sem a presença de infecção viral sobreviveram por menos tempo. Esse resultado chama a atenção, uma vez que a infecção viral tem efeito protetor no tempo de sobrevivência pós TSCU. Além deste trabalho, resultados semelhantes foram obtidos por Marinho (2013) e Bae (2012), nos quais não pôde-se explicar o papel protetor da infecção viral.

Além do modelo de Cox também foram considerados alguns modelos paramétricos: Exponencial, Weibull, Log-normal, Gama, Gama-generalizada e Gompertz. No entanto, nenhum deles apresentou um bom ajuste. Hipoteticamente modelos paramétricos não se ajustam a dados da área médica, devido a variações genéticas, dentre outros fatores que contribuem para a variabilidade existente entre as crianças.

Para a fragilidade foi considerada a distribuição Gama, mas o ajuste não foi satisfatório. A partir disso, tentou-se ajuste pelo modelo de fragilidade Log-normal que confirmou a presença de heterogeneidade entre as crianças, com resultado significativo do teste do efeito aleatório ( $p = 0,025$ ). A probabilidade de concordância obtida por esse modelo foi excelente 0,909. Logo, o ajuste deste modelo forneceu resultados semelhantes ao modelo de Cox, as covariáveis apontaram para a mesma direção em termos de interpretação, porém os valores dos coeficientes de regressão e respectivos erros-padrão apresentaram pequenas diferenças quando comparados aos valores obtidos pelo modelo de Cox.

## Conclusões

Por meio dos modelos de Cox e fragilidade Log-normal, foi possível verificar as principais covariáveis associadas ao tempo de sobrevivência das crianças e adolescentes pós TSCU. Das 13 covariáveis pertencentes ao estudo, cinco delas mostraram-se influentes além da interação entre sexo e infecção viral.

Visando interpretações cada vez mais plausíveis, ressalta-se a necessidade de interação entre os pesquisadores e o analista de dados, visto que é de fundamental importância conhecer o problema, variáveis presentes no estudo e, principalmente, conhecimento acerca da variabilidade existente entre os indivíduos (fragilidade).

Buscou-se através desse trabalho, obter informações que auxiliem, da melhor maneira possível, médicos e todos os outros profissionais de saúde a cuidarem dos pacientes transplantados e diminuir a morbimortalidade causada pelas infecções. Dessa forma, será possível auxiliar no desenvolvimento de estratégias que possam aprimorar a pega do transplante, assim como, métodos para prevenir, detectar e tratar complicações infecciosas.

Futuros trabalhos devem buscar explicar o fator protetor referente à infecção viral para o risco de óbito pós TSCU. Além disso, sugere-se a aplicação de outros modelos paramétricos para dados de sobrevivência como, por exemplo, o modelo de regressão série de potência beta Weibull (*power series beta Weibull regression model*) apresentado por Ortega *et al.* (2015) em um estudo sobre câncer.

PETTERLE, R. R.; GAUTÉRIO, T. L.; JANNINI, F. N.; LONGO, N. D.; ULBRICH, A. Z.; SHIMAKURA, S. E.; NICHELE, S.; BONFIM, C. M. S. Factors associated with children and teens survival time after cord blood transplantation. *Rev. Bras. Biom.*, Lavras, v.36, n.1, p.20-35, 2018.

■ **ABSTRACT:** *Umbilical cord blood (UCB) is an alternative source for transplantation of hematopoietic stem cells (HSC). The SCU has simple logistics and clinical advantages such as the possibility of performing transplants with some incompatibilities, increasing the chances of finding donors. In this context, the objective of this study was to analyze the viral, bacterial and fungal infections among other factors relate to long-term survival of children and teens after cord blood transplantation. Data were collect from January 1996 to October 2012 from the bone marrow transplant service of the Hospital de Clinicas, Federal University of Parana. Data analysis included Cox Proportional Hazards Model and log-normal fragility. The results of the both models showed similar results and pointed to the same directions. The female children with neurological complications, bacterial and viral infections, and viral infection were more prone to death after cord blood transplantation.*

■ **KEYWORDS:** *Survival analysis; umbilical cord blood; Cox regression model; frailty.*

## Referências

BAE, K .W.; KIM, B. E.; KOH, K. N.; IM,H. J.; SEO, J. J. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in children. *The Korean Journal of Hematology*, v.47, n.1, p.44-52, 2012.

BALLEN, K.K.; GLUCKMAN, E.; BROXMEYER, H.E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*, v.122, n.4, p.491-498, 2013.

BRUNSTEIN, C. G.; BARKER, J. N.; WEISDORF, D. J.; DeFOR, T. E.; MILLER, J. S.; BLAZAR, B. R.; MCGLAVE, P. B.; WAGNER, J. E. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood*, v.110, n.8, p.3064-3070, 2007.

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.

CASTAGNOLA, E.; BAGNASCO, F.; FARACI, M.; CAVIGLIA, I.; CARUSO, S.; CAPPELLI, B.; MORONI, C.; MORREALE, G.; TIMITILLI, A.; TRIPODI,

- G.; LANINO, E.; HAUPT, R. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogenic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplantation*, v.41, n.4, p.339-347, 2008.
- COLLETT, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. 2.ed. London: Chapman and Hall, 2003.
- COLOSIMO, E. A.; GIOLO, S. R. *Análise de Sobrevida Aplicada*. São Paulo: Edgard 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.
- CRUZ, L. E.; JORGE, M. C.; MACHADO, J. J.; HOSNNE, N. A.; INVITTI, A. L.; BALDUINO, A.; VIANNA, V.; ELLOVITCH, S. R. S.; URAGO, K. P. T.; COSTA, A. P. M.; RIBEIRO, M. G.; NICOLA, M. H. A.; SANBERG, P. R. The potential therapeutic use of cord blood in autologous transplants or in special patients: a review and update. *Revista brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v.31, n.1, p.36-44, 2009.
- DÍAZ, M. A.; KAMOLD, J.; VICENT, M. G.; HALLE, P.; MADERO, L.; DEMEOCQ, F. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a “state-of-the-art review”. *Bone Marrow Transplantation*, v.26, n.12, p.1291-1298, 2000.
- EAPEN, M.; RUBINSTEIN, P.; ZHANG, M. J.; STEVENS, C.; KURTZBERG, J.; SCARADAVOU, A.; LOBERIZA, F. R.; CHAMPLIN, R. E.; KLEIN, J. P.; HOROWITZ, M. M.; WAGNER, J. E. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *The Lancet*, v.369, n.9577, p.1947-1954, 2007.
- GRAMBSCH, P. M.; THERNEAU, T. M. Proportional Hazards Tests and Diagnostics based on Weighted Residuals. *Biometrika*, v.81, n.3, 515-526, 1994.
- JACKSON, C. *flexsurv: Flexible Parametric Survival and Multi-State Models*, 2015. R package version 0.7.
- KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, New York, v.53, n.282, p.457-481, 1958.
- MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank-order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemotherapy Reports*, v.50, n.3, p.163-170, 1966.
- MARINHO, D. H. *Complicações precoces do transplante de célula tronco hematopoética não aparentado em pacientes pediátricos*, 2013. 125p. Dissertação de Mestrado - UFPR - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2013.
- MAYANI, H. Umbilical cord blood: lessons learned and lingering challenges after more than 20 years of basic and clinical research. *Archives of Medical Research*, v.42, n.8, p.645-651, 2011.

- MCGILCHRIST C. A.; AISBETT C.W. Regression with frailty in survival analysis. *Biometrics*, v.47, n.2, p.461-466, 1991.
- ORTEGA, E. M. M.; CORDEIRO, G. M.; CAMPELO, A. K.; KATTAN, M. W.; CANCHO, V. G. A power series beta Weibull regression model for predicting breast carcinoma, *Statistics in Medicine*, v.34, n.8, p.1366-1388, 2015.
- PARK, M.; LEE, Y. Cord blood transplantation for the treatment of acute leukemia. *Chinese Medical Journal*, v.126, n.4, p.761-767, 2013.
- PELOSI, E.; CASTELLI, G.; TESTA, U. Human umbilical cord is a unique and safe source of various types of stem cells suitable for treatment of hematological diseases and for regenerative medicine. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, v.49, n.1, p.20-28, 2012.
- R CORE TEAM. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017.
- RODRIGUES, C. A.; PEREIRA, N. F.; OLIVEIRA, D. C. M.; TORRES, M.; ALENCAR, I. S. B.; SALOMÃO, I.; MAUAD, M. A.; COLTURATO, V. A. R.; BOUZAS, L. F. S.; MORAES, M. E. Umbilical cord blood transplantation. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.32, n.1, p.8-12, 2010.
- SCHOENFELD, D. A. Partial residuals for the proportional hazard regression model. *Biometrika*, v.69, n.1, p.239-241, 1982.
- STYCZYNSKI, J.; GIL, L. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplantation*. v.42, p.S77-S81, 2008.
- SZABOLCS, P. The immunobiology of cord blood transplantation. *The Korean Journal of Hematology*, v.45, n.4, p.224-235, 2010.
- THERNEAU, T.M. *A Package for Survival Analysis in S*, 2015. version 2.38.
- THOMPSON, L.M.; CEJA, M.E.; YANG, S.P. Stem cell transplantation for treatment of sickle cell disease: bone marrow versus cord blood transplant. *American Journal Health-System Pharmacy*, v.69, n.15, p.1295-1302, 2012.

Recebido em 12.04.2016.

Aprovado após revisão em 24.02.2017.