

## Artigos de Revisão

# Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevivência

Francisco Botelho<sup>1, 2</sup>, Carlos Silva<sup>1</sup>, Francisco Cruz<sup>1</sup>

1 - Serviço de Urologia do Hospital de S. João, Porto

2 - Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,

### Resumo

Muitos estudos utilizam termos como indivíduos censurados, tabelas ou curvas de Kaplan-Meier, Logrank test ou Regressão de Cox. Este artigo procura fazer uma introdução e explicar os conceitos básicos da análise de sobrevivência. Descrevemos sucintamente a sua utilidade e como devem ser interpretados. Utilizando casos práticos, fazemos uma breve discussão sobre como calcular, interpretar e comparar curvas de sobrevida. No final, também realçamos alguns cuidados que se devem ter em atenção quando se interpreta os resultados de um artigo que utilizou análise de sobrevivência.

**Palavras chave:** Análise de Sobrevivência; Curvas de Kaplan-Meier

### Abstract

Many studies use terms such as censored individuals, Kaplan-Meier Curves, Logank test or Cox Regression. The present article aims to introduce and explain basic concepts in survival analysis. We clarify the utility of these terms and their interpretation. Using practical cases we briefly discuss how to calculate, interpret and compare survival curves. Finally, we explain some conditions that should be borne in mind when reading an article that uses survival analysis.

**Key words:** Survival analysis; Kaplan-Meier Curves

---

**Preâmbulo:** Neste artigo será utilizado como exemplo demonstrativo o ensaio clínico que provou a eficácia do Sunitinib no Carcinoma Renal Avançado (1). Este estudo comparou a eficácia do Sunitinib e do Interferão Alfa utilizando a análise de sobrevivência e a análise estatística clássica.

## O que é a análise de sobrevivência e o que a difere da análise estatística “clássica”?

Na análise de sobrevivência a variável dependente (o *outcome*) é sempre o tempo até ocorrência

de determinado evento. Ao contrário, na análise estatística “clássica” a variável dependente é a própria ocorrência de determinado evento (desenvolver uma doença, cura, efeito lateral,...). No nosso exemplo a análise de sobrevida foi utilizada para comparar o tempo livre de progressão de doença entre os dois grupos de tratamento. Assim,

o “evento” era neste caso a progressão das lesões metastáticas e a variável dependente era o tempo decorrido desde a inclusão do doente no estudo até ao desenvolvimento desse evento. Por outro lado a análise “clássica” foi utilizada para comparar as proporções de resposta objectiva com os dois tratamentos (31% para o Sunitinib e 6% para o Interferão). Neste caso o evento é a diminuição imagiológica da carga tumoral e a variável dependente é se os participantes tiveram ou não esse evento.

Assim na análise de sobrevivência compara-se a rapidez com que os participantes desenvolvem determinado evento, ao contrário de comparar as percentagens de doentes que desenvolvem o evento, ao fim de determinado período de tempo. Este evento final na análise de sobrevivência pode ser a morte, mas pode ser qualquer outro evento como recidiva, progressão de doença, efeito lateral ou qualquer outra mudança de estado, sendo o nome “análise de sobrevivência” (ou análise de sobrevida) enganador. Também quando se fala em tempo de sobrevida na análise de sobrevivência, não significa que seja necessariamente tempo até à morte, mas sim tempo até ao evento em questão(2).

Devido à diferença do tipo de variável dependente utilizada, todos os métodos estatísticos usados tradicionalmente na análise “clássica” não podem ser utilizados quando realizamos análise de sobrevivência. Esta tem métodos próprios (tabela 1), incluindo medidas de associação, forma de apresentação dos resultados e testes de significância (testes que estimam o valor de p para avaliar se as diferenças são estatisticamente significativas)(3).

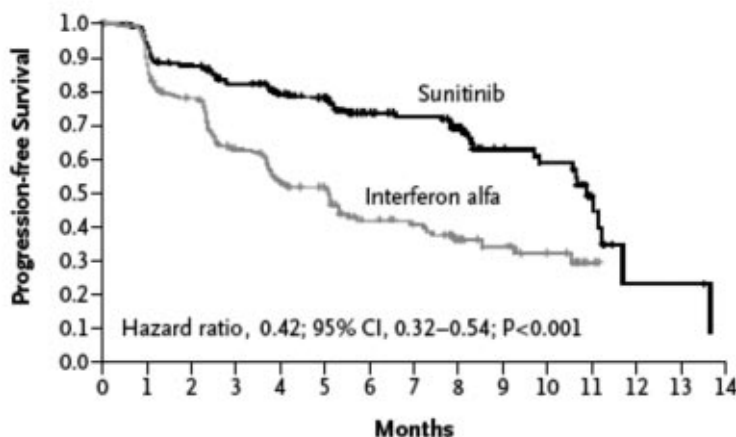
## Porque surgiu a necessidade da utilização da análise de sobrevivência na investigação científica?

Em muitos estudos, nomeadamente naqueles em que existem longos períodos de *follow-up*, muitos participantes não atingem o tempo total de seguimento previsto. Na análise “clássica”, dado que estes doentes não estiveram todo o tempo em observação, têm que ser excluídos da análise, já que se desconhece quanto tempo demoraram a desenvolver o evento em causa. Nos estudos com análise de sobrevivência, os dados destes participantes são aproveitados na análise final, mesmo que não desenvolvam o evento em estudo. Tal pode ocorrer porque abandonaram o estudo, foram perdidos no seguimento ou o estudo chegou ao seu término. Quando tal acontece, designa-se o indivíduo por censurado. Assim, censurado significa que o indivíduo não desenvolveu o evento até ao fim de observação no estudo (independentemente do motivo pelo qual tal lhe aconteceu ou do que lhe aconteceu posteriormente).

A grande vantagem da análise de sobrevivência é que permite utilizar a informação de todos os participantes até ao momento em que desenvolvem o evento ou são censurados. Assim a análise de sobrevivência é a técnica ideal para analisar respostas binárias (ter ou não ter um evento) em estudos longitudinais que se caracterizam por tempo de seguimento diferente entre os indivíduos e perdas de follow-up (4).

	Análise “Clássica”	Análise de sobrevida
<b>Medidas de Associação</b>	Risco Relativo, <i>Odds Ratio</i>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>Apresentação de resultados</b>	Tabela, Gráfico de Barras, Histograma	Tabela de sobrevida Curva de Kaplan-Meyer
<b>Testes de significância para comparar grupos em análise univariada</b>	Teste t-student, ANOVA, Kruskal Wallis, Teste $X^2$	Logrank Test
<b>Testes de significância para comparar grupos em análise multivariada</b>	Regressão multivariada	Regressão de Cox

**Tabela 1** – Técnicas estatísticas utilizadas na análise clássica e na análise de sobrevivência



No. at Risk					
Sunitinib	375	235	90	32	2
Interferon alfa	375	152	42	18	0

**Figura 1** – Curvas de Kaplan-Meier com estimativas da sobrevida livre de progressão de doença comparando os doentes tratados com Sunitinib e Interferão-Alfa (Revisão Central Independente). Fonte: Motzer, N Engl J Med 2007;356:115-24. Re-publicado com autorização. Copyright © [2007] Massachusetts Medical Society. All rights reserved

A análise de sobrevivência também permite avaliar correctamente o ritmo a que os eventos vão decorrendo nos diferentes grupos em estudo. Por exemplo, observando a Curva de Kaplan-Meier do artigo que estamos a usar como exemplo (Fig. 1), ficamos com uma ideia clara da diferença entre os dois grupos em termos de sobrevida livre de progressão de doença. Se só avaliássemos a sobrevida livre de progressão ao fim de um período de tempo arbitrário (técnica utilizada na análise “clássica”), ficaríamos com uma ideia muito simplificada da realidade e obteríamos resultados muito diferentes consoante o horizonte temporal considerado. Por exemplo, a sobrevida livre de progressão é praticamente igual em ambos os grupos aos 11 meses e se fosse apenas este o valor reportado poder-se-ia chegar à conclusão que os dois tratamentos tinham a mesma eficácia. No entanto, se o valor descrito fosse a sobrevida livre de progressão aos 7 meses seria de cerca de 75% para o Sunitinib e cerca de 40% para o Interferão o que é bastante diferente. A análise de sobrevivência inclui medidas de associação que sumariam, num único valor, a diferença de velocidade de ocorrência de eventos entre os grupos, em todo o período de seguimento (ver secção sobre comparação de grupos).

## Como é feita a análise dos dados na análise de sobrevivência?

Esta análise poderá ser feita através de dois métodos: Actuarial e Kaplan-Meier. O método Actuarial consistia em dividir o tempo de segui-

mento em intervalos iguais e estimar a probabilidade que os participantes que chegaram ao início de cada intervalo tinham de desenvolver o evento até final desse intervalo. Pelo contrário, o método de Kaplan-Meier consiste em dividir o tempo de seguimento em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo de seguimento em que houve eventos. Este é um método mais utilizado actualmente, pois utilizamos a data exacta do evento, sendo os resultados mais precisos.

Em seguida será demonstrado um exemplo muito simplificado deste método. Os diagramas apresentados nas figuras 2 e 3 representam o período de seguimento de dois grupos de 8 indivíduos com Carcinoma do Pénis que foram submetidos ao tratamento A e B. O evento em estudo neste caso era morte. À frente de cada diagrama são apresentadas as respectivas tabelas de Kaplan-Meier (tabela 1 e 2) cujos intervalos reflectem os tempos de seguimento em que houve mortes nesse grupo. Como se pode verificar a sobrevida no final de cada intervalo é igual ao produto da sobrevida cumulativa até ao final do intervalo anterior pela sobrevida condicional nesse intervalo.

As respectivas Curvas de Kaplan-Meier (fig. 3) são apresentadas, utilizando os dados da sobrevida cumulativa calculados para cada intervalo. Como se poderá verificar estas “curvas” apresentam na realidade uma forma de “escada”, correspondendo cada degrau a um novo evento. Quando o tamanho amostral é maior, estes “degraus” são mais pequenos e as “curvas” ficam com um traço mais regular, como podemos ver na figura 1. Alguns programas informáticos permitem criar uma

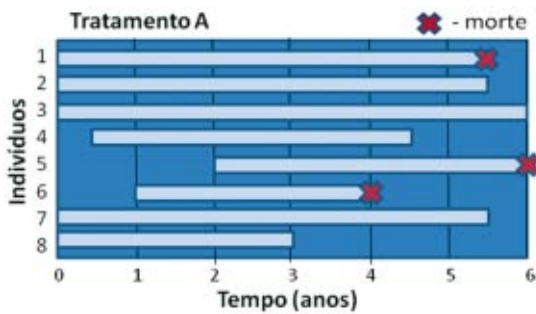


Figura 2 – Diagrama representando os 8 indivíduos que foram submetidos ao tratamento A. A barra azul clara corresponde ao seu período de observação.

Intervalo	Nº indivíduos em risco	Proporção de mortes	Proporção de sobreviventes	Sobrevivência cumulativa
[0 - 3]	8	1/8	7/8	7/8 = 0,87
[3 - 4]	6	1/6	5/6	0,87*5/6 = 0,73
[4 - 5,5]	4	1/4	3/4	0,73*3/4 = 0,55

Tabela 1 – Tabela de Kaplan-Meier relativamente aos participantes submetidos ao tratamento A.

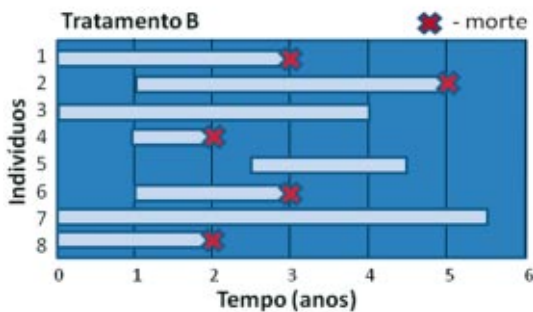


Figura 3 – Diagrama representando os 8 indivíduos que foram submetidos ao tratamento B. A barra azul clara corresponde ao seu período de observação.

Intervalo	Nº indivíduos em risco	Proporção de mortes	Proporção de sobreviventes	Sobrevivência cumulativa
[0 - 1]	8	1/8	7/8	7/8 = 0,87
[1 - 2]	7	2/7	5/7	0,87*5/7 = 0,62
[2 - 3]	4	1/4	3/4	0,62*3/4 = 0,47
[3 - 4]	3	1/3	2/3	0,43*2/3 = 0,31

Tabela 2 – Tabela de Kaplan-Meier relativamente aos participantes submetidos ao tratamento B.

verdadeira curva que se ajusta o mais possível à “escada”, mas o benefício é discutível.

Repare-se que apesar de alguns participantes só terem entrado no estudo já estando este a decorrer, o seu tempo de observação só começa a contar a partir do momento em que entram para o estudo. Assim por exemplo, o indivíduo 5 que recebeu o tratamento A foi censurado aos 4 anos de seguimento (apesar de ter sido censurado apenas ao 6º ano do estudo). De notar também que os indivíduos censurados num intervalo já não contam como indivíduos em risco no intervalo seguinte. É o caso do indivíduo número 8 que recebeu o tratamento A, cuja censura aos 3 anos de seguimento, acarreta que no próximo intervalo ([3 - 4]), o número de indivíduos em risco seja apenas 6.

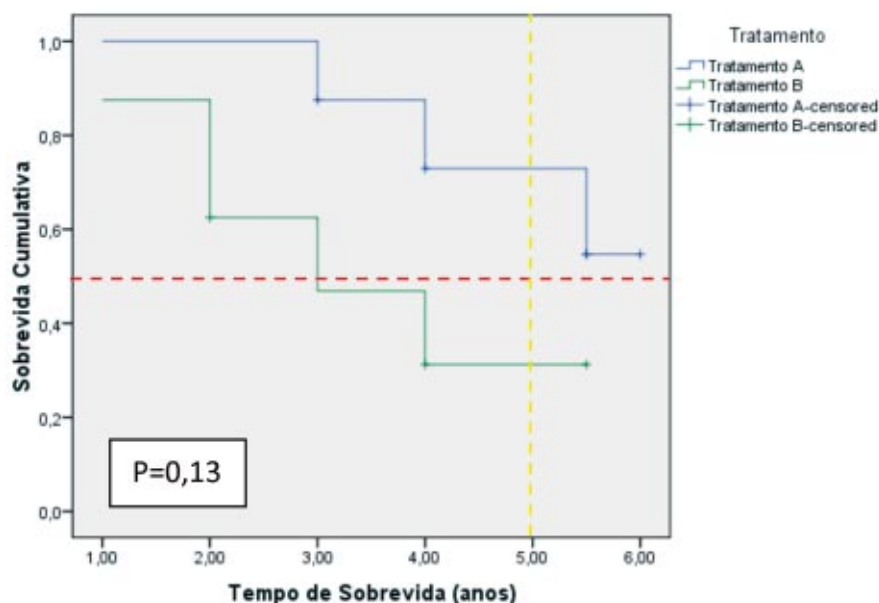
### Como se comparam os diferentes grupos e como se interpretam essas diferenças?

Tal como referido anteriormente a medida de associação utilizada na análise de sobrevivência

para comparar grupos é o Hazard Ratio (HR), com significado semelhante ao Risco Relativo. Hazard é a probabilidade de algum participante que não teve o evento até determinado momento, tê-lo nesse momento. HR compara portanto a incidência instantânea com que os eventos ocorrem nos diferentes grupos. O HR apresentado na fig.1 de 0,42, significa que o evento (progressão da doença) tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto no tempo, 58% menor no grupo dos doentes tratados com Sunitinib (2).

Outra forma de comparar os diferentes tratamentos é através da sobrevida mediana (tempo ao fim do qual 50% dos indivíduos que receberam determinado tratamento atingem o evento de interesse). Tal pode ser inferido directamente dos gráficos com as curvas de Kaplan-Meier traçando uma linha horizontal no nível de sobrevida de 50% e verificando em que altura temporal esta linha cruza a curva de cada grupo (linha vermelha a tracejado da fig. 4: 3 anos para tratamento B e não atingido pelo tratamento A).

Dos gráficos com as curvas de Kaplan-Meier também se pode estimar directamente a sobrevida



**Figura 4** – Curvas de Kaplan-Meier comparando os tratamentos A e B

ao fim de qualquer intervalo temporal. Neste caso deve-se traçar uma linha vertical no nível temporal que se pretende e apurar o nível de sobrevida. Por exemplo a sobrevida aos 5 anos foi de 73% e 31% respectivamente para o tratamento A e B (linha amarela a tracejada da fig. 4).

Para avaliar se essa diferença é estatisticamente significativa, ou seja, se é provável que se deva a efeitos aleatórios, utiliza-se tal como na análise “clássica” o valor de p ou intervalo de confiança (3). Para calcular o valor de p na análise de sobrevivência o teste de significância mais utilizado é o Logrank test (5).

No estudo do cancro do pênis esse valor é superior a 0,05 pelo que não se pode excluir o acaso com causa das diferenças encontradas entre os grupos. No caso do estudo de Motzer (1) também se utilizou o Logrank test e o valor de p foi estimado foi inferior a 0,001 (fig. 1). A diferença de sobrevida livre de progressão de doença é assim estatisticamente significativa.

Se num ensaio clínico, os grupos à partida não fossem iguais, devido a um tamanho amostral pequeno ou ausência de randomização, seria necessário ajustar para outras co-variáveis. Também se estivermos a estudar um possível factor de prognóstico de uma doença, teremos sempre que ajustar aos factores de prognóstico já conhecidos para determinar o seu efeito independente dos outros. Para tal teria que se realizar análise multivariada, que no caso da análise de sobrevida geralmente implica a utilização da Regressão de Cox Propor-

cional de Hazard, muitas vezes apenas designada por Regressão de Cox (6). Esta permite assim obter resultados ajustados para possíveis variáveis de confundimento. O seu funcionamento e os outros métodos alternativos ultrapassam o âmbito deste artigo.

### Que cuidados ter na interpretação dos resultados da análise de sobrevida?

Como é natural, o tamanho amostral com que realizamos os cálculos vai diminuindo ao longo do tempo de observação e por isso as estimativas nos períodos finais de observação (na parte mais à direita da curva) são bastante mais imprecisas. De notar que no estudo de Motzer (1) que no início tinha 750 participantes, ao fim de 1 ano de observação já só tinha dois doentes sem progressão da doença, ambos no grupo do Sunitinib e que quando um deles progrediu antes de chegarem aos 14 meses de observação, a sobrevida livre de progressão nesse grupo diminui para metade (informação na fig. 1). Para permitir ao leitor de um artigo científico valorizar a informação transmitida pelas curvas de Kaplan-Meier, a informação sobre o tamanho amostral ao longo do período de observação, deve ser facultada no gráfico, tal como aconteceu neste estudo.

A análise estatística efectuada na análise de sobrevivência parte das premissas que a censura

dos participantes não está relacionada com o seu prognóstico e que este é semelhante para os participantes recrutados no início e no fim do estudo (4, 5). Se estas não se verificarem, os resultados poderão ser incorrectos, tanto mais quanto estas premissas forem satisfeitas de forma diferente nos grupos a comparar.

A primeira premissa pressupõe que os indivíduos que são censurados a meio do estudo têm o mesmo prognóstico dos que continuam em observação. Se, por exemplo, alguns dos indivíduos que foram censurados no grupo que recebeu o tratamento A, fossem na verdade participantes cuja doença se encontrava num tal estado avançado que não os permitia participar no estudo, tal originaria um viés. Estes indivíduos seriam censurados e a sua morte, que previsivelmente estaria próxima, não seria considerada como evento no estudo, dando a ideia que o tratamento A é mais eficaz do que na realidade o é. Caso o número total de censurados antes do término do estudo seja pequeno, este viés de seguimento será pequeno. Caso contrário, nomeadamente se a percentagem de desistências for bastante assimétrica entre os grupos, o efeito poderá ser relevante e dever-se-á ter cautela na interpretação dos resultados.

A segunda premissa também é importante. Se os doentes que foram incluídos mais tarde no ensaio, beneficiam de um avanço científico que não existia no início do estudo ou foram detetados numa fase mais precoce da doença, os resultados serão enviesados. Mais uma vez, este erro será tão mais relevantes, se ocorrer de forma diferenciada nos grupos em comparação.

## Referências

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356 (2): 115-24.
2. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer.* 2003; 89 (2): 232-8.
3. Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada – O valor de prova (p). *Acta Urológica.* 2008; 25 (3): 55-7.
4. Rebasa P. [Basic concepts in survival analysis]. *Cir Esp.* 2005; 78 (4): 222-30.
5. Bland JM, Altman DG. The logrank test. *Bmj.* 2004; 328 (7447): 1073.
6. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer.* 2003; 89 (3): 431-6.