

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Exatas
Programa de Especialização em Estatística

Camila Stefanie Fonseca de Oliveira

Análise de sobrevivência aplicada à avaliação do tratamento da esporotricose por *Sporothrix brasiliensis* em gatos domésticos

Belo Horizonte
2023

Camila Stefanie Fonseca de Oliveira

Análise de sobrevivência aplicada à avaliação do tratamento da esporotricose por *Sporothrix brasiliensis* em gatos domésticos

Versão Final

Monografia apresentada ao Programa de Especialização em Estatística do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Estatística com Ênfase em Estatística.

Orientador: Professor Roberto da Costa Quinino

Coorientador: Danilo Gilberto de Oliveira Valadares

Belo Horizonte

2023

2023, Camila Stefanie Fonseca de Oliveira.

Todos os direitos reservados.

Oliveira, Camila Stefanie Fonseca de

O48a Análise de sobrevivência aplicada à avaliação do tratamento da esporotricose por *Sporothrix brasiliensis* em gatos domésticos [manuscrito]/ Camila Stefanie Fonseca de Oliveira —2022.
1 recurso online (49 f. il, color).

Orientador . Danilo Gilberto de Oliveira Valadares.
Monografia (especialização) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística
Referências: 46 – 49.

1. Estatística. 2. Epidemiologia. 3. Zoonoses 4. Saúde Pública.
I. Valadares, Danilo Gilberto de Oliveira II. Universidade Federal de Minas Gerais. I. Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Estatística. III. Título.

CDU 519.2 (043)

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Belkiz Inez Rezende Costa
CRB 6/1510 Universidade Federal de Minas Gerais – ICEX



Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Estatística
Programa de Pós-Graduação / Especialização
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha
31270-901 – Belo Horizonte – MG

E-mail: pgest@ufmg.br
Tel: 3409-5923 – FAX: 3409-5924

ATA DO 293º. TRABALHO DE FIM DE CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ESTATÍSTICA DE CAMILA STEFANIE FONSECA DE OLIVEIRA.

Aos vinte e dois dias do mês de maio de 2023, às 15:00 horas, com utilização de recursos de videoconferência a distância, reuniram-se os professores abaixo relacionados, formando a Comissão Examinadora homologada pela Comissão do Curso de Especialização em Estatística, para julgar a apresentação do trabalho de fim de curso da aluna **Camila Stefanie Fonseca de Oliveira**, intitulado: “Análise de sobrevivência aplicada a avaliação do tratamento da esporotricose por *Sporothrix brasiliensis* em gatos domésticos”, como requisito para obtenção do Grau de Especialista em Estatística. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Professor Roberto da Costa Quinino – Orientador, após dar conhecimento aos presentes do teor das normas regulamentares, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Após a defesa, os membros da banca examinadora reuniram-se sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foi atribuída a seguinte indicação: a candidata foi considerada Aprovada condicional às modificações sugeridas pela banca examinadora no prazo de 30 dias a partir da data de hoje por unanimidade. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente Ata, que será assinada por todos os membros participantes da banca examinadora. Belo Horizonte, 22 de maio de 2023.

Roberto da Costa
Quinino:8087129172
0

Assinado de forma digital por
Roberto da Costa
Quinino:80871291720
Dados: 2023.05.22 16:57:43 -03'00'

Prof. Roberto da Costa Quinino (Orientador)
Departamento de Estatística / ICEx / UFMG

DANILO GILBERTO
DE OLIVEIRA
VALADARES:067075
66601

Assinado de forma digital por
DANILO GILBERTO DE OLIVEIRA
VALADARES
Dados: 2023.05.22 16:57:43 -03'00'

Daniilo Gilberto de Oliveira Valadares (Coorientador)
Departamento de Estatística / ICEx / UFMG

Frederico Rodrigues
Borges da Cruz

Assinado de forma digital por
Frederico Rodrigues Borges da Cruz
Dados: 2023.05.22 22:03:45 -03'00'

Prof. Frederico Rodrigues Borges da Cruz
Departamento de Estatística / ICEx / UFMG

Para minha amada filha Beatriz, cuja saúde e sorriso me bastam para ser feliz.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal de Minas Gerais, que tanto amo e da qual faço parte com muito orgulho, pela sua robustez e resistência e por oferecer oportunidades diversas para meu crescimento pessoal e profissional como esta Especialização.

A Escola de Veterinária da UFMG, em especial ao Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, pela autorização e estímulo para realização deste curso.

Aos colegas do meu Departamento, em especial aos amigos Dani, Rafa, João, Camila e Bel que sempre me apoiam, o que não foi diferente durante a realização da especialização.

À Bianca, minha orientada de Mestrado, cuja dissertação incluiu a coleta e a análise mais completa desses dados.

Aos professores do Curso de Especialização em Estatística que superaram as minhas expectativas e me deram mais segurança para lecionar disciplinas que envolvem estatística. Em especial ao meu orientador, Professor Roberto Quinino, pela coordenação do curso e por ser um facilitador em tudo.

Aos meus pais, Jandira e Welington, que mais uma vez, me ofereceram apoio e segurança para voar. Isso é tão verdade que minha mãe está nesse momento com minha filha no colo para que eu possa terminar essa monografia.

Aos meus irmãos Gustavo, Felipe e Samylla pelo incentivo e carinho sempre presentes com os abraços sempre armados para me receber.

Aos meus enteados Daniel e Isabela por serem alegrias em minha vida, por entenderem minhas ausências nas aulas remotas todos os sábados ao longo do curso.

Aos meus gatos Miau e Miá que estiveram literalmente ao meu lado durante todas as aulas sendo razão de sorrisos e distração.

Ao meu marido Bruno, meu amor, que me estimulou a fazer esse curso que sempre desejei, por segurar as pontas em casa enquanto estava nas aulas ou fazendo as atividades. Que me ouvia sobre a experiência fazendo com que eu me sentisse incrível com os novos aprendizados. Que me acompanhou e ajudou a não desistir quando me pareceu difícil demais.

Durante esse curso de Especialização, muito além do aprendizado em Estatística, embarquei na mais audaciosa viagem da minha vida: a maternidade.

Por isso, agradeço meu filho Davi, que passou poucos meses me tendo como morada e logo partiu, me ensinando que não tenho controle de tudo e que me deixou com muita saudade de tudo que não vivemos juntos.

E, por fim, agradeço a minha filha Beatriz que logo veio para curar meu coração e me fazer sentir o amor que eu nem sabia que caberia em mim e que só aumenta...

“Porque aprender-a-viver é que é o viver, mesmo”.

João Guimarães Rosa em “O Grande Sertão Veredas”

RESUMO

Em análise de sobrevivência, dados censurados são frequentes em estudos de saúde animal, mas poucos aplicam a análise de sobrevivência. Esse estudo teve como objetivo a aplicação deste método para a avaliação das probabilidades de óbito e de cura em gatos domésticos em tratamento de esporotricose e também verificar a influência do sexo e da presença de sinais respiratórios nas probabilidades dos desfechos cura e óbito. A esporotricose é uma zoonose fúngica grave e se destaca hoje como uma das principais causas infecciosas de sofrimento e morte em gatos domésticos nos ambientes urbanos. Foram utilizados dados de 35 gatos adultos em acompanhamento do tratamento gratuito da esporotricose com monoterapia de itraconazol na dosagem de 100mg por dia. As características desses pacientes foram analisadas com a técnica de análise sobrevivência de forma clássica: primeiro usando a abordagem não paramétrica com o Estimador de Kaplan-Meier e depois com abordagens paramétricas utilizando o modelo exponencial de Weibull para as probabilidade de óbito e o modelo de probabilidade lognormal para as curas, pois apresentaram melhor adesão aos dados em relação aos outros modelos. O risco de óbito máximo entre os gatos tratados foi de 77%. A probabilidade de cura dos gatos nos primeiros dois meses de tratamento é superior a 80%. O sexo do animal não influenciou nas taxas de cura ou de óbitos e a presença de sinais respiratórios esteve associada à cura dos animais, mas estudos com tamanho amostral mais robustos são necessários para se estimar a influência desse fator nas probabilidades de cura ao longo do tempo.

Palavras chave: Epidemiologia, Zoonoses, Saúde Pública.

ABSTRACT

Survival analysis can be described as a statistical technique applied when the object of study is the time until the occurrence of the event or the risk of occurrence of this event in time. The main characteristic of this type of study is the presence of censored data, which are partial observations of some individuals. Despite frequent data of this nature in animal health studies, few applied survival analyses. This study aimed to assess the probabilities of death and cure for domestic cats in sporotrichosis treatment using survival analysis and also verify the influence of sex and the presence of respiratory signs on the probabilities of cure and death. Sporotrichosis is a serious fungal zoonosis and stands out today as one of the main infectious causes of suffering and death in domestic cats in urban environments. Data from 35 adult cats followed up on treatment of sporotrichosis with itraconazole monotherapy at a dose of 100mg per day were used. The characteristics of these patients were analyzed using the survival analysis technique in a classic way: first using the non-parametric approach with the Kaplan-Meier Estimator and then applying parametric approaches using the Weibull model for the probability of death and lognormal model for the cure probability, as they showed better adherence to the data compared to the other models. The maximum risk of death among treated cats was 77%. The probability of cure for cats in the first two months of treatment is greater than 80%. The sex of the animal did not influence the cure or death rates and the presence of respiratory signs was associated with the cure of the animals, but studies with a more robust sample size are needed to estimate the influence of this factor on the probabilities of cure over time.

Keywords: Survival analysis, Zoonoses, Public Health

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Boxplots dos tempos até a cura em dias de acordo com a presença de sinais respiratórios entre gatos domésticos em tratamento da esporotricose em gatos domésticos	35
Figura 2 - Gráfico da função de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier dos gatos domésticos em tratamento para esporotricose	37
Figura 3 - Gráfico da função de cura pelo método de Kaplan-Meier dos gatos domésticos em tratamento para esporotricose.....	39
Figura 4 - Gráfico de verificação do ajustamento do modelo de Weibull para o tempo até o óbito.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição de frequência de óbitos e curas de acordo com o sexo e a presença de sinal respiratório entre os gatos incluídos na análise de sobrevivência para avaliação do tempo de tratamento da esporotricose em gatos domésticos	33
Tabela 2 – Estatísticas do tempo em tratamento de acordo com óbitos, curas, sexo e presença de sinal respiratório dos gatos domésticos em tratamento de esporotricose.....	34
Tabela 3 - Tábua de sobrevivência para gatos em tratamento de esporotricose pelo estimador de Kaplan-Meier.....	36
Tabela 4 - Tábua de cura para gatos em tratamento de esporotricose pelo estimador de Kaplan-Meier	37
Tabela 5 - Tábua de vida para gatos em tratamento de esporotricose pelo modelo de Weibull.....	40
Tabela 6 - Análise da influência do sexo e da presença de sinal respiratório sobre a probabilidade de sobrevivência dos gatos com esporotricose pelo modelo de Weibull.....	41
Tabela 7 - Tábua de cura para gatos em tratamento de esporotricose pelo modelo de Log-Normal.....	42
Tabela 8 - Análise da influência do sexo e da presença de sinal respiratório sobre a probabilidade de sobrevivência dos gatos com esporotricose pelo modelo Log-Normal.....	43

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Função de Sobrevida	21
Equação 2 - Função de falha ou risco	21
Equação 3 - Função de risco como uma taxa de incidência do evento.....	21
Equação 4 - Função de sobrevivência obtida a partir da exponencial da função de risco acumulado	22
Equação 5 - Estimador de Kaplan-Meier.....	22
Equação 6 - Função de densidade de probabilidade para o modelo de Weibull	24
Equação 7- Função de sobrevivência pelo modelo de Weibull	25
Equação 8 - Função de risco pelo modelo de Weibull.....	25
Equação 9 - Função de densidade de probabilidade para o modelo de Log-Normal.....	25
Equação 10 - Função de sobrevivência pelo modelo Log-Normal	25
Equação 11 - Função de risco pelo modelo Log-Normal	25
Equação 12 - Critério de Informação de Akaike (AIC).....	26
Equação 13 - Critério de Informação Bayesiana (BIC).....	27

LISTA DE SIGLAS

<i>S. brasiliensis</i>	<i>Sporothrix brasiliensis</i>
LV	Leishmaniose visceral
SES-MG	Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
AIC	Critério de Informação de Akaike
BIC	Critério de Informação Bayesiana
f.d.p	Função de densidade de probabilidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Esporotricose.....	16
2.2 Análise de Sobrevida.....	19
2.2.1 Dados Censurados	20
2.2.2 Modelos	20
2.2.2.1 Modelo Kaplan-Meier.....	22
2.2.2.2 Modelo de Weibull	24
2.2.2.3 Modelo Log-Normal	25
2.2.3 Critérios de seleção de parâmetros e comparação de modelos	26
3. OBJETIVOS.....	28
3.1 Geral.....	28
3.2 Específicos	28
4. MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 Variáveis do estudo	30
4.2 Análises estatísticas	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÕES.....	45
7. REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma das micoses subcutâneas atualmente mais preocupantes do mundo e no Brasil, a sua transmissão zoonótica (entre animais e pessoas), causada pela *Sporothrix brasiliensis*, é um grave problema de saúde pública. Sua observação se iniciou na década de 90 no Rio de Janeiro e tem se espalhado de maneira rápida pelos demais estados brasileiros e em outros países como Paraguai, Argentina e Reino Unido.

Entre as principais medidas para o enfrentamento desta doença está a educação para a guarda responsável de animais, orientação profissional para o correto diagnóstico e atenção aos casos, eutanásia dos casos sem possibilidade terapêutica, destinação correta dos cadáveres dos animais mortos e o tratamento dos animais acometidos. O itraconazol na dosagem de 100mg/gato/dia é o fármaco de primeira escolha, que tem sido usado para o tratamento de gatos de forma gratuita por alguns municípios como o Rio de Janeiro, São Paulo e , mais recentemente em Belo Horizonte.

A taxa de cura do tratamento está intimamente relacionada à adequada prescrição e ao tempo de administração do fármaco prescrito. Por isso, é determinante uma efetiva orientação do responsável pelo animal para o cumprimento das ações prescritas de forma adequada e, assim, aumentar as chances de êxito, minimizar os riscos de reinfecção e de novas contaminações de pessoas e de animais.

Diante da importância do tratamento felino para o enfrentamento da esporotricose zoonótica, o presente estudo teve como objetivo a aplicação de técnicas de análise de sobrevivência para responder as seguintes questões relacionadas ao tratamento da esporotricose felina:

-Qual é o risco de óbito entre os gatos em tratamento?

-Quais são os fatores associados ao tempo de tratamento?

-Qual é o efeito do tratamento com o itraconazol sobre o tempo de sobrevivência dos gatos com esporotricose?

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Esporotricose

A esporotricose é uma infecção crônica da pele e tecido subcutâneo de animais e humanos. Atualmente é uma das principais micoses subcutâneas diagnosticadas no Brasil (GREMIÃO *et al.*, 2021). Esta zoonose é causada por fungos dimórficos do complexo *Sporothrix schenckii*, encontrados comumente na vegetação, no solo e na matéria orgânica em decomposição. No solo, ou em meio de cultura a 25°C, multiplica-se na forma filamentosa, enquanto em meio de cultivo a 37°C, ou em parasitismo, encontra-se na forma de levedura (LOPES-BEZERRA *et al.*, 2018).

Foram relatados casos em todos os continentes à exceção da Antártida, mas a etiologia dos agentes não é igualmente distribuída nos diferentes locais (GUTIERREZ-GALHARDO *et al.*, 2015). No Brasil, a grande maioria dos casos relatados está relacionada à transmissão zoonótica do *S. brasilienses*, principalmente, pelo contato ou agressão de gatos infectados (LOPES-BEZERRA *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2013). A partir da década de 1990, com os primeiros relatos de surtos zoonóticos no Rio de Janeiro e em São Paulo, a doença se estabeleceu nesses territórios, sendo atualmente considerada uma hiperendemia na cidade do RJ, e vêm se expandindo para outros estados, com casos animais e/ou humanos relatados na maior parte da região Sul, Sudeste e em alguns estados do Norte e Nordeste (ARAUJO e LEAL, 2016; COLODEL *et al.*, 2009; GUTIERREZ-GALHARDO *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2013).

Em Minas Gerais, casos de esporotricose felina passaram a ser identificados em 2015 na região metropolitana de Belo Horizonte e, atualmente, casos humanos também são relatados (LECCA *et al.* 2020, PAIVA *et al.*, 2020) em municípios de todo o Estado.

É importante ressaltar que esses casos se acumulam principalmente em domicílios de população de baixa renda. Sendo as regiões mais afetadas pela doença, aquelas que têm alta densidade populacional e condições precárias de higiene e saneamento básico, além da presença de animais errantes em

contato direto com a comunidade (GREMIÃO et al., 2017; GONÇALVES et al., 2019).

Os felinos domésticos são apontados como os principais mamíferos acometidos com a doença, devido à forma de criação com acesso à rua, que favorece brigas territoriais e reprodução, hábitos da espécie de afiar as garras em árvores e, enterrar as fezes no solo (GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2015). Outro ponto importante é que as lesões nesses animais geralmente apresentam um grande número de leveduras. Além disso, o fungo pode ser encontrado nas unhas e cavidade oral tanto de felinos acometidos como em felinos clinicamente saudáveis (GREMIÃO et al., 2017).

A prevenção da esporotricose felina é possível por meio da educação dos responsáveis pelos animais, da castração dos gatos para a redução dos comportamentos associados à reprodução felina, do tratamento de animais doentes, da eutanásia dos casos sem possibilidade terapêutica, e da destinação correta dos cadáveres dos animais mortos em decorrência da doença (BARROS et al., 2010). O abandono e a morte de gatos doentes são muito comuns em casos em que os tutores desses animais contraem a doença. Na tentativa de prevenir a ocorrência de outros casos em suas residências, e devido ao desconhecimento ou impossibilidade de realizar o tratamento, essas pessoas podem praticar tanto o abandono, quanto o extermínio e descarte inadequado dos cadáveres – jogando-os em terrenos baldios, enterrando-os, ou descartando-os em lixo comum – o que favorece a disseminação e a permanência do fungo no ambiente (BARROS et al., 2010).

O gato infectado, após um período que pode variar de alguns dias a semanas, desenvolve uma lesão inicial no local da inoculação. Essa lesão é nodular e firme, tornando-se macia (“gomosa”) com o tempo. Na maioria dos casos ocorre a ulceração e liberação de sangue e exsudato purulento (LARSSON et al. 1989; KAUFFMAN, 1999). O fungo pode se disseminar por meio de auto inoculação enquanto o felino se coça ou se lambe, modo pelo qual coloniza unhas e cavidade oral (SCHUBACH et al., 2003).

Infecções subclínicas ou lesões cutâneas únicas e em mucosas, bem como múltiplas e disseminadas, com sinais extra cutâneos, também podem ser observadas em gato, levando a apresentações clínicas diversas. No entanto, o que mais se observa na prática clínica são quadros com múltiplas lesões cutâneas com envolvimento de mucosas, principalmente a do aparelho respiratório. Espirros, dispneia e secreção nasal são sinais clínicos comumente observados (SCHUBACH *et al.*, 2004). Segundo estudo realizado por Pereira *et al.* (2010), animais com sinais respiratórios apresentam maior risco de falência terapêutica e óbito.

O tratamento da esporotricose em felinos é um desafio (GREMIÃO *et al.*, 2021; PEREIRA *et al.*, 2014). Fatores como a falta de conhecimento adequado dos profissionais e a administração incorreta sem orientação médica por conta do responsável pelo animal aumentam as recidivas da doença no gato (NAKASU *et al.*, 2021).

Estudos sobre o tratamento da esporotricose em gatos demonstram que a cura pode ser alcançada em grande parte dos casos, quando o tratamento é realizado de maneira adequada (SCHUBACH *et al.*, 2004; ROSSI *et al.*, 2013; REIS *et al.*, 2016; CARVALHO *et al.*, 2018). Taxas de cura que variam de 71% a 100% dos casos são observados em estudos com o itraconazol como antifúngico de escolha (CROTHERS *et al.*, 2009; ROSSI *et al.* 2013). Além disso, considerando o aspecto de controle de transmissão da doença, um estudo observou que gatos com esporotricose tratados diariamente com itraconazol e a associação desse fármaco com o iodeto de potássio apresentavam cargas fúngicas praticamente ausentes nas lesões, após 12 semanas de acompanhamento (MIRANDA *et al.*, 2013).

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da esporotricose felina são os azólicos itraconazol e cetoconazol, os triazólicos posaconazol e fluconazol, os iodetos de sódio e potássio, a terbinafina, a anfotericina B, a remoção cirúrgica das lesões, a termoterapia local (PEREIRA *et al.*, 2009) e a criocirurgia (PEREIRA *et al.*, 2014). Itraconazol é o fármaco de escolha para o tratamento de formas cutâneas e subcutâneas da esporotricose humana (KAUFFMAN *et al.*, 1999) e animal, pois apresenta bons resultados no

processo de cicatrização das lesões, além de ter boa tolerabilidade para as espécies canina e felina (ANTUNES *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2010). Os efeitos colaterais são reduzidos, sendo relatados distúrbios gastrointestinais, depressão, febre, icterícia e sinais neurológicos (GRAM, 2003). A dose recomendada para o tratamento da esporotricose felina é de 100 mg/gato, a cada 24 horas para gatos adultos acima de três quilogramas. Para filhotes e gatos mais leves, a dosagem deve ser reduzida pela metade, também SID (GREMIÃO *et al.*, 2014; PEREIRA *et al.*, 2010; SCHUBACH *et al.*, 2012).

O tempo de tratamento pode ser prolongado e a administração do fármaco deve ser mantida por, no mínimo, um mês após a cura clínica (TABOADA, 2004). Esta necessidade de administração diária do fármaco a gatos, também é considerada uma das causas de abandono da terapia, porque requer habilidade de manipulação da cavidade oral felina, o que é considerado um risco de mordida ou arranhão e muitos gatos rejeitam a medicação oral mesmo colocando junto a alimentação (NAKASU *et al.*, 2021).

De uma forma geral, tratamento da esporotricose em felinos é um desafio (GREMIÃO *et al.*, 2006; PEREIRA *et al.*, 2014). Fatores como a falta de conhecimento adequado dos profissionais e a administração incorreta sem orientação médica por conta do responsável pelo animal aumentam as recidivas da doença no gato (NAKASU *et al.*, 2021).

2.2 Análise de Sobrevivência

O presente estudo aplicou a técnica de análise de sobrevivência que é uma técnica estatística para análise da probabilidade de um evento ocorrer em um determinado período de tempo. É especialmente útil quando existem dados censurados, que são indivíduos que deixaram de ser observados durante o estudo (COLOISMO e RUIZ, 2006). Essa técnica permite a comparação de grupos de indivíduos para identificar fatores que possam influenciar o tempo até o evento de interesse (DOHOO e al., 2012;FAVERO *et al.*, 2009).

2.2.1 Dados Censurados

As dificuldades específicas relativas à análise de sobrevivência surgem em grande parte do fato de que apenas alguns indivíduos experimentaram o evento e, subsequentemente, os tempos de sobrevivência serão desconhecidos para um subconjunto do grupo de estudo. Esse fenômeno é chamado de censura e pode surgir das seguintes formas: (a) um paciente (ainda) não experimentou o desfecho relevante, como recidiva ou morte, até o fechamento do estudo; (b) um paciente saiu do estudo durante o período do estudo; um paciente experimenta um evento diferente que impossibilita um acompanhamento posterior. Esses tempos de sobrevivência censurados subestimam o tempo verdadeiro (mas desconhecido) até o evento (CLARK et al., 2003). Visualizando o processo de sobrevivência de um indivíduo como uma linha do tempo, seu evento (supondo que ocorra) está além do final do período de acompanhamento. Essa situação costuma ser chamada de censura correta ou censura à direita. A censura também pode ocorrer se observarmos a presença de um estado ou condição, mas não soubermos onde começou, o que é chamado de censura à esquerda (DOHOO e al., 2012; CLARK et al., 2003). A maioria dos dados de sobrevivência inclui observações censuradas à direita, mas métodos para intervalos e dados censurados à esquerda também estão disponíveis (HOSMER e LEMESHOW, 1999; COLOISMO e RUIZ, 2006).

2.2.2 Modelos

O modelo de sobrevida, como qualquer outro modelo de regressão possui os seguintes elementos: Uma variável resposta, covariáveis explicativas, a função de ligação e a estrutura do erro. A variável resposta nos modelos de sobrevida pode ser descrita, mais comumente, de três formas: a probabilidade de sobrevida, a taxa de incidência ou o número de casos de determinada doença.

Os dados de sobrevivência são geralmente descritos e modelados em termos de duas probabilidades relacionadas: sobrevivência e risco.

A probabilidade de sobrevivência (que também é chamada de função de sobrevivência) $S(t)$ é a probabilidade de que um indivíduo sobreviva desde o diagnóstico inicial da condição até um tempo futuro especificado t . É

fundamental para uma análise de sobrevivência porque as probabilidades de sobrevivência para diferentes valores de t fornecem informações resumidas cruciais do tempo para os dados do evento (DOHOO e al., 2012; CARVALHO et al., 2005; FAVERO et al., 2009).

$$S(t) = \frac{\text{No. de Observações que não falharam até o momento } t}{\text{No. de observações do estudo}}$$

Equação 1

A função de incidência, de falha ou de risco (*hazard*) é geralmente denotada por $h(t)$ ou $\lambda(t)$ e é a probabilidade de que um indivíduo que está sob observação em um momento t tenha um evento naquele momento. Dito de outra forma, representa a taxa instantânea de eventos para um indivíduo que já sobreviveu ao tempo t . Em contraste com a função de sobrevivência, que se concentra em não ter um evento, a função de risco se concentra na ocorrência do evento. É interessante porque fornece informações sobre as taxas de falha condicional e fornece um veículo para especificar um modelo de sobrevivência (DOHOO e al., 2012; CARVALHO et al., 2005).

$$h(t) = \frac{\text{No. de Observações que falharam entre } T \text{ e } t + 1}{\text{No. de Observações que não falharam até o momento } t}$$

Equação 2

Sendo assim a função de taxa de falha, nada mais é do que uma taxa de incidência para o período observado, que também pode ser dada por:

$$h(t) = \frac{d \log(S(t))}{dt}$$

Equação 3

Em que d é o número de indivíduos que sofreu o evento.

O risco acumulado é definido pela equação:

$$H(t) = -\ln(S(t))$$

Equação 4

$S(t)$ pode ser dado então pelo exponencial de $H(t)$ pela equação:

$$S(t) = \exp(-H(t))$$

Equação 5

Em resumo, o risco está relacionado à taxa de evento incidente (atual), enquanto a sobrevivência reflete a não ocorrência cumulativa (DOHOO e al., 2012).

Existem vários modelos paramétricos, semi-paramétricos e não paramétricos para análise de sobrevivência. Dentre os não-paramétricos a abordagem clássica inclui a utilização dos estimadores de Kaplan-Meier e dentre os paramétricos, os modelos de Weibull e Log-Normal destacam-se na adaptação a algumas situações práticas. Como foram os modelos utilizados que mais se ajustaram para a presente situação, para melhor compreensão do leitor, serão descritos brevemente nesta revisão.

2.2.2.1 Modelo Kaplan-Meier

O estimador de Kaplan-Meier (KM) também chamado de método limite do produto é um estimador não paramétrico. Suponha que k pacientes tenham eventos no período de tempo t de acompanhamento distintos $t_1 > t_2 > t_3 > t_4 > t_5 > \dots > t_k$. Como se assume ocorrência independente dos eventos, as probabilidades de sobreviver de um intervalo para o próximo pode ser multiplicado para dar a probabilidade cumulativa de sobrevivência. Mais formalmente, a probabilidade de estar vivo no tempo t_j , $S(t_j)$, é calculado a partir de $S(t_{j-1})$ a probabilidade de estar vivo em t_{j-1} , n_j o número de pacientes vivos pouco antes de t_j , e d_j o número de eventos em t_j , pela equação:

$$S(t_j) = S(t_{j-1}) \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$$

Equação 6

Em que $t_0 = 0$ e $S(0) = 1$. O valor de $S(t)$ é constante entre os tempos dos eventos e, portanto, a probabilidade estimada é uma função degrau que muda de valor apenas no momento de cada evento. Esse estimador permite que

cada paciente contribua com informações para os cálculos, desde que sejam conhecidos como livres de eventos. Se todos os indivíduos experimentassem o evento (ou seja, sem censura), esse estimador seria simplesmente reduzido ao número de eventos individuais livres no tempo t dividido pelo número de pessoas que entraram no estudo (KAPLAN e MEIER, 1958).

Os intervalos de confiança para a probabilidade de sobrevivência também podem ser calculados. A curva de sobrevivência KM, um gráfico da probabilidade de sobrevivência KM contra o tempo, fornece um resumo dos dados que podem ser usados para estimar medidas como a mediana do tempo sobrevivência. O grande desvio encontrado na distribuição da maioria dados de sobrevivência é a razão pela qual a média não é frequentemente usada (CLARK et al., 2003).

Como visto nas equações 3, 4 e 5 da função de risco, existe uma relação entre $S(t)$ e $h(t)$. Logo, se $S(t)$ ou $h(t)$ é conhecida, a outro é determinada automaticamente. Consequentemente, qualquer um pode ser a base de análise estatística (CARVALHO et al., 2005).

Infelizmente, ao contrário de $S(t)$, não há uma maneira simples de estimar $h(t)$. Em vez disso, um estimador chamado de risco cumulativo $H(t)$ é comumente usado. Isso é definido como a integral do perigo, ou a área sob a função de risco entre os tempos 0 e t , e difere da curva log-sobrevivente apenas por sinal, ou seja, $H(t) = -\log[S(t)]$ (CARVALHO et al., 2005).

A interpretação de $H(t)$ é difícil, mas talvez a maneira mais fácil pensar em $H(t)$ é como a força cumulativa da mortalidade, ou a número de eventos que seria esperado para cada indivíduo por tempo t se o evento for um processo repetível. $H(t)$ é usado como medida intermediária para estimar $h(t)$ e como uma ferramenta de diagnóstico na avaliação da validade do modelo. Um método não paramétrico para estimar $H(t)$ é o estimador de Nelson-Aalen, a partir do qual é possível derivar uma estimativa de $h(t)$ aplicando uma suavização de kernel aos incrementos (HOSMER e LEMESHOW, 1999).

Outra abordagem para estimar o risco é assumir que os tempos de sobrevivência seguem uma distribuição matemática específica. Por exemplo

em modelos com uma taxa de perigo constante haverá uma distribuição exponencial dos tempos de sobrevivência, quando os riscos crescem ou diminuem de maneira constante, podemos estimar o tempo de sobrevivência com base num modelo de Weibull e quando há uma combinação de taxas de risco crescentes e decrescente, pode-se considerar um modelo log-normal. Estas distribuições são três exemplos de um universo com várias e outras formas possíveis. A especificação de perigos usando distribuições paramétricas é uma ferramenta importante, porém subutilizada (CLARK et al., 2003).

Em geral, o desenho de um estudo irá influenciar qual o melhor estimador a ser utilizado. A duração proposta de acompanhamento para um estudo prospectivo será baseada principalmente na gravidade da doença ou prognóstico dos participantes. Por exemplo, para um câncer de pulmão, um acompanhamento de cinco anos seria mais do que adequado, mas esta duração de acompanhamento só dará um curto a médio prazo indicação de sobrevivência entre pacientes com câncer de mama. Um indicador da duração do acompanhamento é o tempo médio de acompanhamento (CLARK et al., 2003). Embora isso possa, em teoria, ser dado como o acompanhamento médio tempo de todos os pacientes, é melhor calculado a partir do acompanhamento entre os indivíduos com dados censurados. No entanto, ambos os métodos tendem a subestimar o acompanhamento, e nesse caso, sendo a medida mais robusta obtida com base no estimador KM (SCHEMPER e SMITH, 1996).

2.2.2.2 Modelo de Weibull

Este modelo foi proposto por Weibull et al. (1951). A distribuição de Weibull possui diferentes formas e sua propriedade básica é que a função risco é monótona, deste modo, ela é crescente, decrescente ou constante. Uma variável aleatória t com distribuição Weibull denotada por Weibull (α, μ) , possui função densidade de probabilidade (f.d.p.) dada por:

$$f(t) = \mu\alpha(\mu t)^{\alpha-1}\exp\{-(\mu t)^\alpha\}$$

Equação 7

sendo $t > 0$, o parâmetro de forma é $\alpha > 0$ e o parâmetro de escala é $\mu > 0$. A função de sobrevivência e a função risco são representadas por:

$$S(t) = \exp\{-(\mu t)^\alpha\}$$

Equação 8

$$h(t) = \mu\alpha(\mu t)^{\alpha-1}$$

Equação 9

É um modelo simples de ser manuseado e por isso muito usado para a introdução à análise de sobrevivência. Também por esta questão de simplicidade, são poucos os dados reais que ajustam a este modelo (COLOISMO e RUIZ, 2006).

2.2.2.3 Modelo Log-Normal

A distribuição Log-Normal tem sido utilizada como modelo em diversas aplicações em engenharia, medicina entre outras. Se Y possui uma distribuição Normal com média μ e variância σ^2 e $T = \exp(Y)$, então diz-se que T possui uma distribuição Log-Normal dado por:

$$f(t) = \frac{2}{\sqrt{2\pi\sigma t}} \exp\left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)^2\right]$$

Equação 10

sendo $t > 0$, o parâmetro de localização $\mu \in \mathbb{R}$ e o parâmetro de escala é $\sigma > 0$. Assim, as funções de sobrevivência e de risco são dadas por:

$$S(t) = \Phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)^2$$

Equação 11

$$h(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma t} \left[\Phi\left(\frac{-\log(t) + \mu}{\sigma}\right)\right]} \exp\left[-\frac{1}{2} \left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)^2\right]$$

Equação 12

Sendo $\Phi(x) = \int_{-\infty}^x \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-u^2}{2}\right) du$.

2.2.3 Critérios de seleção de parâmetros e comparação de modelos

Considerando as incertezas envolvidas quando se trabalha com qualquer tipo de modelagem, a utilização de critérios para seleção de parâmetros mais acurados é de fundamental importância em uma análise de dados (EUGENIO, 2021).

O método de máxima verossimilhança pode ser aplicado para a obtenção dos melhores estimadores em todos os modelos paramétricos como os modelos de Weibull e Log-Normal, aqui mencionados. Esse método consiste, basicamente, em obter a estimativa mais verossímil dentro de uma amostra para o parâmetro populacional desconhecido. Ele encontra o valor $\hat{\theta}$ de θ que é o mais verossímil tendo em vista os dados disponíveis. Em outras palavras, o valor mais verossímil que o estimador pode assumir é o mesmo que maximiza a probabilidade de a amostra em questão ocorrer (ASSUNÇÃO, 2018).

Considerando os vários modelos disponíveis, utilizar critérios que auxiliem na comparação e seleção de modelos paramétricos é de fundamental importância em uma análise de dados. Os utilizados no presente estudo para a seleção dos modelos aplicados foram o Critério de Informação de Akaike (AIC) e o Critério de Informação Bayesiana (BIC).

O AIC é um método que se baseia medida de Informação de KullbackLeibler (AKAIKE, 1974) dado por:

$$AIC = -2 \log(L(\hat{\theta}; t)) + 2k$$

Equação 13

Em que k é o número de parâmetros a serem estimados, n é o número de observações de t e $\hat{\theta}$ é uma estimativa de θ .

Dado um conjunto de modelos candidatos para descrever t , ajustados os dados, o preferido será o que fornece o menor AIC. Além de selecionar um melhor ajuste, o critério penaliza a adição de parâmetros, desencorajando

overfitting, ou seja, a seleção de um modelo extremamente complexo e com muitos parâmetros que tenham um pobre desempenho preditivo.

Outro critério muito utilizado é o BIC, desenvolvido por SCHWARZ et al. (1978). Este critério possui estrutura semelhante ao AIC. O BIC é obtido através de resultados assintóticos e da suposição de que os dados pertencem à família exponencial, a equação é dada por:

$$BIC = -2 \log(L(\hat{\theta}; t)) + k \log(n)$$

Equação 14

Semelhante ao AIC, o critério penaliza a adição de parâmetros. Dos modelos candidatos, o adequado será o que possuir o menor BIC (ASSUNÇÃO, 2018).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Aplicar de técnicas de análise de sobrevivência para verificar as probabilidades de cura e de óbito ao longo do tempo de tratamento da esporotricose felina.

3.2 Específicos

-Verificar as probabilidades de óbito ao longo do tempo de tratamento da esporotricose felina;

- Verificar as probabilidades de cura ao longo do tempo de tratamento da esporotricose felina;

-Analisar o efeito do sexo e da presença de sinais respiratórios sobre as probabilidades de óbito ao longo do tempo de tratamento da esporotricose felina.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional, longitudinal e retrospectivo considerando dados secundários do projeto de pesquisa e extensão de acompanhamento e tratamento gratuito de gatos com esporotricose da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais. Foi realizado no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil e coordenado pela autora do presente estudo.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFMG com número de protocolo 24/2020.

Foram utilizados dados registrados de 1 de fevereiro a 30 de outubro de 2022, totalizando nove meses de acompanhamento (271 dias).

A amostra foi obtida por conveniência e o *n* definido *à posteriori*, sendo formado por todos os 35 animais positivos para esporotricose atendidos pelo projeto durante o período de estudo. Esses animais residem com seus responsáveis em Belo Horizonte e região metropolitana e foram indicados ao projeto por Médicos Veterinários parceiros de clínicas e hospital veterinários privados.

Todas as informações do atendimento foram incluídas no prontuário do animal por Médicos Veterinários capacitados para atendimento de animais com esporotricose, e depois transferidos para a planilha de acompanhamento dos animais. Os animais recebiam atendimentos quinzenais pela equipe e tinham à disposição o contato da equipe clínica para solução de dúvidas e resolução de problemas durante o período inter-atendimentos. O critério de cura e alta do animal foi definido como a data quando se completava 30 dias após observada a cicatrização total da ferida para os gatos sem lesões de focinho e/ou sinais respiratórios e 60 dias para gatos com lesões de focinho e/ou sinais respiratórios. As datas dos óbitos eram informadas à equipe clínica pelos responsáveis à equipe do projeto por telefone. Como limitações da amostra utilizada, obtida por conveniência, ressalta-se o fato de a maior parte dos gatos terem sido resgatados das ruas com a esporotricose em estágio avançado, ou

terem sido gatos com recidivas da doença, fatores, que sabidamente prejudicam as probabilidades de cura da doença (GREMIÃO, 2021).

4.1 Variáveis do estudo

Para o presente estudo, foram extraídas cinco variáveis do banco de dados maior, contendo todos os parâmetros da avaliação clínica e dos exames bioquímicos e hematológicos dos pacientes acompanhados. Os nomes e as descrições das variáveis incluídas no presente estudo estão apresentados no quadro 1, a seguir.

Quadro 1 - Nome, níveis, descrição e classificação da natureza das variáveis incluídas na análise de sobrevivência para avaliação do tempo de tratamento da esporotricose por *Sporothrix brasiliensis* em gatos domésticos

Nome da Variável	Níveis de resposta	Descrição	Natureza
Tempo	NA	Tempo em dias até o desfecho (óbito ou cura)	Quantitativa
Óbito	0 1	Não Sim	Qualitativa
Cura	0 1	Não Sim	Qualitativa
Sexo	1 2	Fêmea Macho	Qualitativa
Presença de sinal respiratório	0 1	Não Sim	Qualitativa

s variáveis de desfecho utilizadas foram o tempo até a cura e o tempo até o óbito. As variáveis sexo e presença de sinal respiratório foram utilizadas como fatores possivelmente atuantes sobre os tempos até o óbito e até a cura.

4.2 Análises estatísticas

A estatística descritiva incluiu o cálculo das médias, medianas, desvios padrões para a variável quantitativa e a elaboração de tabelas de distribuição de frequências para as variáveis qualitativas.

Para buscar por associações entre as variáveis desfecho óbito e cura e as variáveis explicativas sexo e presença de sinal respiratório foi realizado o Teste Exato de Fisher.

Foi realizado teste de normalidade de Shapiro-Wilk para avaliação da normalidade da variável tempo de acordo com as categorias de óbito, cura, sexo e presença de sinal respiratório. Diante da não normalidade, optou-se pela realização do teste de Mann-Whitney para verificar diferenças no tempo de acordo com cada uma das demais variáveis. Para todas essas análises exploratórias foi considerado um nível de significância estatística de 5%.

As variáveis explicativas com valores p menores ou iguais a 0,20 nos testes de associação ou de diferenças foram pré-selecionados para inclusão nos modelos de sobrevivência pelas técnicas de Kaplan-Meier, Weibull e Log-normal. O tempo de sobrevivência foi calculado a partir da data da confirmação do diagnóstico até o óbito ou até o último dia do seguimento (31 de outubro de 2022).

Primeiramente foi ajustado um modelo não-paramétrico de Kaplan-Meier. Foram ajustados dois modelos, um mais tradicional, considerando o óbito como o desfecho observado e outro considerando a cura como o desfecho de interesse. Para os dois modelos as variáveis sexo e presença de sinal respiratório poderiam ser consideradas como fatores de influência no tempo até o desfecho, se pré-selecionadas na análise inicial. As diferenças entre as curvas de sobrevivência entre os grupos de comparação foram testadas pelo método de log-rank, e as curvas foram ajustadas com o estimador de Kaplan-Meier (CARVALHO et al., 2015; FAVERO et al., 2009). Adicionalmente, foi verificado o ajustamento dos dados aos modelos paramétricos e por avaliação gráfica e comparação de AIC e BIC.

Verificou-se que a distribuição de Weibull era a mais adequada para ajustamento dos modelos para óbito. E nesse modelo foram testadas a viabilidade da inclusão das variáveis sexo e presença de sinal respiratório como fatores de influência. Já para modelar a probabilidade de cura, também verificando a possibilidade de inclusão do sexo dos animais e da presença de sinais respiratórios, o melhor modelo foi o Log-Normal. Para os modelos finais foi considerado um nível de significância estatística de 5%. As análises exploratórias iniciais dos dados e o modelo de Kaplan Meier foram realizados

na versão 14.0 do *Stata* (Statacorp, 2015). A elaboração e avaliação dos modelos paramétricos de sobrevivência foi realizada com o programa Minitab.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As distribuições de frequências e os resultados das análises exploratórias para verificar associações entre óbito e cura e as variáveis explicativas, sexo e presença de sinal respiratório estão apresentadas na tabela 1, a seguir.

Tabela 1- Distribuição de frequência de óbitos e curas de acordo com o sexo e a presença de sinal respiratório entre os gatos incluídos na análise de sobrevivência para avaliação do tempo de tratamento da esporotricose em gatos domésticos

Variáveis explicativas	Varáveis desfecho								
	Cura			Valor p	Óbito			Valor p	
	Sim	Não	Total		Sim	Não	Total		
Sexo	Fêmea	7	6	13	0.518	4	9	13	0.31
	Macho	13	9	22		4	18	22	
	Total	20	15	35		8	27	35	
Sinal respiratório	Ausente	14	15	29	0.027*	8	21	29	0.299
	Presente	6	0	6		0	6	6	
	Total	20	15	35		8	27	35	

*Associação significativa no Teste Exato de Fisher com 5% de significância.

A taxa de cura foi de 57% em nove meses enquanto a taxa de mortalidade foi de 23% para o mesmo período. No presente estudo, a taxa de cura foi inferior às taxas verificadas em trabalhos anteriores como o de REIS et al.(2016) com 96%, o que já era esperado pelos pesquisadores, por ter sido realizado em um tempo menos de acompanhamento, somado ao fato da nossa amostra ter sido composta por gatos que, na maior parte das vezes, eram resgatados em situação de rua, já em estado avançado da doença, houve uma taxa de cura menor.

Houve predomínio de machos, o que se encaixa ao perfil epidemiológico dos animais mais frequentemente acometidos pela esporotricose, caracterizados por serem machos (LECCA et al., 2021). Muitas vezes não castrados, esses animais têm hábitos de sair às ruas desacompanhados para caçar e interagir com outros animais o que os expõem a um risco maior de contaminação (Barros et al., 2004; Pereira et al., 2014). Não foi verificada associação do sexo

dos animais com a cura ou com o óbito, o que indica que, apesar dos machos adoecerem com mais frequência, o desfecho da doença independe do sexo do animal. Houve predomínio de animais sem sinais respiratórios e esse fator se mostrou associado à cura dos gatos. Não foram incluídos gatos com sinal respiratório que não se curaram, mas isso não quer dizer que eles não aconteçam, foi uma característica da amostra incluída selecionada por conveniência. Outros autores que a presença desse sinal clínico gera uma doença menos responsiva ao tratamento com o itraconazol, gerando necessidade de adição de outros fármacos para a completa cura (GREMIÃO et al., 2021).

Os resultados das comparações dos tempos de acordo com as variáveis qualitativas incluídos no estudo estão apresentados na tabela 2, a seguir.

Tabela 2 – Estatísticas do tempo em tratamento de acordo com óbitos, curas, sexo e presença de sinal respiratório dos gatos domésticos em tratamento de esporotricose

Variáveis	Categorias	N	Varável desfecho			Valor p
			Média	Desvio Padrão	Mediana	
Óbito	Não	27	139.52	86.40	98	0.0001*
	Sim	8	26	20.09	19	
Cura	Não	15	140.33	127.31	63	0.8808
	Sim	20	93.50	40.22	85	
Sexo	Fêmea	13	111.38	91.19	84	0.6359
	Macho	22	114.86	91.69	85	
Sinal respiratório	Ausente	29	109.17	97.04	75	0.019*
	Presente	6	134.83	43.60	127.5	
Total	-	35	113.57	90.17	84	-

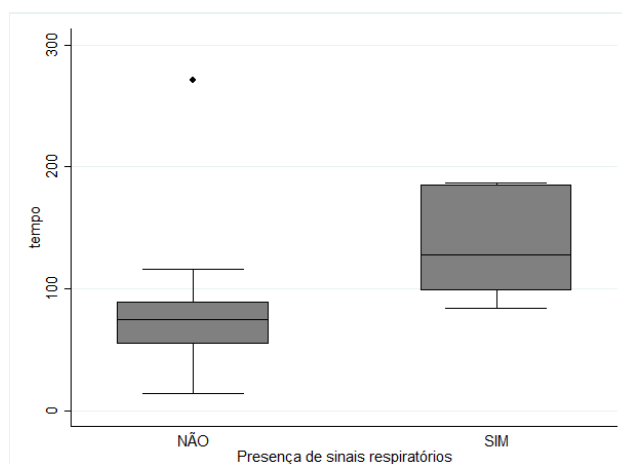
*Diferença significativa ao teste de Mann-Whitney, com 5% de significância.

A mediana do tempo de tratamento para os animais que evoluíram para óbito foi 19 dias enquanto foi de 98 dias para os demais animais. Essa marcada diferença indica que o período inicial, principalmente nas três semanas primeiras semanas que sucedem a admissão do gato no tratamento devem ser mais intensas a fim de se evitar o óbito do animal. Também foi observada

diferença do tempo de tratamento para animais com a presença de sinais respiratórios em relação aos animais sem a presença desses sinais.

O tempo até a cura em relação à presença de sinais respiratórios estão apresentados no gráfico a seguir (Figura 1).

Figura 1 - Boxplots dos tempos até a cura em dias de acordo com a presença de sinais respiratórios entre gatos domésticos em tratamento da esporotricose em gatos domésticos



Apesar de existirem no grupo gatos sem sinal respiratório, que foram censurados do projeto com 271 dias de tratamento, considerados como *outliers*, foi observado que gatos com a presença de sinais respiratórios, além da inclusão de outros fármacos além do itraconazol, como já discutido, exigem, no geral, um tratamento mais longo o que está de acordo com a literatura disponível na área que indica esse tempo mais prolongado (GREMIÃO et al., 2021) que no nosso estudo a mediana do tempo de tratamento dos gatos com sinal respiratório foi cerca de duas vezes maior em relação à mediana dos gatos sem esse tipo de sinal clínico. No entanto, diferente do que encontrado na literatura, todos os gatos com presença de sinais respiratórios foram curados. Esse fato provavelmente se deveu ao fato de a percepção desses sinais ter gerado uma preocupação e dedicação maiores dos clínicos e dos responsáveis com a situação do animal que se dedicaram mais ao tratamento do gatos da conhecida grande probabilidade de insucesso.

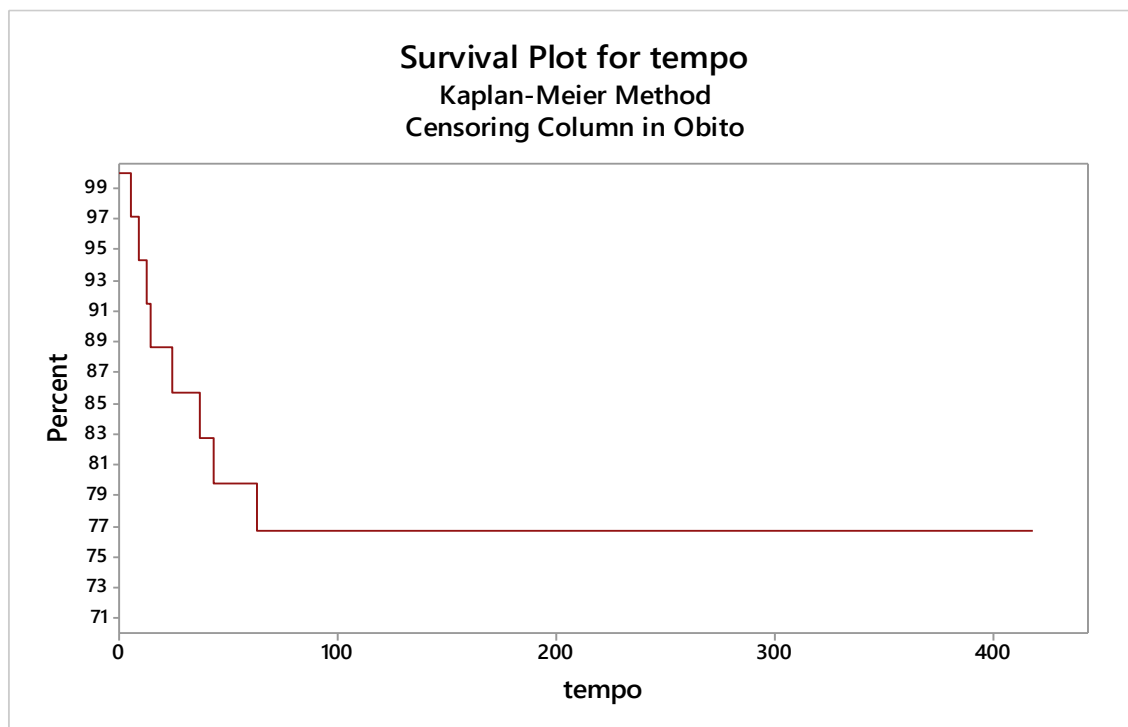
A tábua de sobrevivência da análise que considerou o óbito como o evento está apresentada na tabela 3.

Tabela 3 - Tábua de sobrevivência para gatos em tratamento de esporotricose pelo estimador de Kaplan-Meier

Tempo de sobrevivência (Dias)	Número de indivíduos sujeitos ao óbito	Número de óbitos	Número de censuras	Probabilidade estimada de sobrevivência	Erro padrão da estimação	Intervalo de 95% de confiança	
5	35	1	0	0.97	0.03	0.81	1.00
9	34	1	0	0.94	0.04	0.79	0.99
13	33	1	0	0.91	0.05	0.76	0.97
14	32	1	0	0.89	0.05	0.72	0.96
24	31	1	0	0.86	0.06	0.69	0.94
28	30	0	1	0.86	0.06	0.69	0.94
37	29	1	0	0.83	0.06	0.66	0.92
43	28	1	0	0.80	0.07	0.62	0.90
49	27	0	1	0.80	0.07	0.62	0.90
54	26	0	1	0.80	0.07	0.62	0.90
63	25	1	1	0.77	0.07	0.59	0.88
70	23	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
73	22	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
75	21	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
80	20	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
84	19	0	2	0.77	0.07	0.59	0.88
86	17	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
89	16	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
94	15	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
98	14	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
100	13	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
116	12	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
117	11	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
138	10	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
185	9	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
187	8	0	1	0.77	0.07	0.59	0.88
271	7	0	7	0.77	0.07	0.59	0.88

Verificou-se uma queda de 20% na probabilidade estimada de sobrevivência entre os dias 5 e 63 de tratamento e, a partir daí, observa-se uma estabilização desta probabilidade em 77%, comportamento melhor ilustrado na figura 2, a seguir.

Figura 2 - Gráfico da função de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier dos gatos domésticos em tratamento para esporotricose



Foi observado que a probabilidade mínima de sobrevivência para gatos já assistidos foi de 77%, o que vai ao encontro aos estudos com sucessos variando de 71 a 100%, quando a terapêutica com o itraconazol foi instituída de maneira adequada e por períodos de um a dois anos (Carvalho et al., 2018; Miranda et al., 2018; Souza et al., 2018; Reis et al., 2016; Rossi et al., 2013; Schubach et al., 2004;).

Não foi observada diferença entre as probabilidades de sobrevivência de acordo com a presença de sinais respiratórios.

Quando analisando como evento de interesse as curas, observamos a seguinte tábua de sobrevivência (Tabela 4).

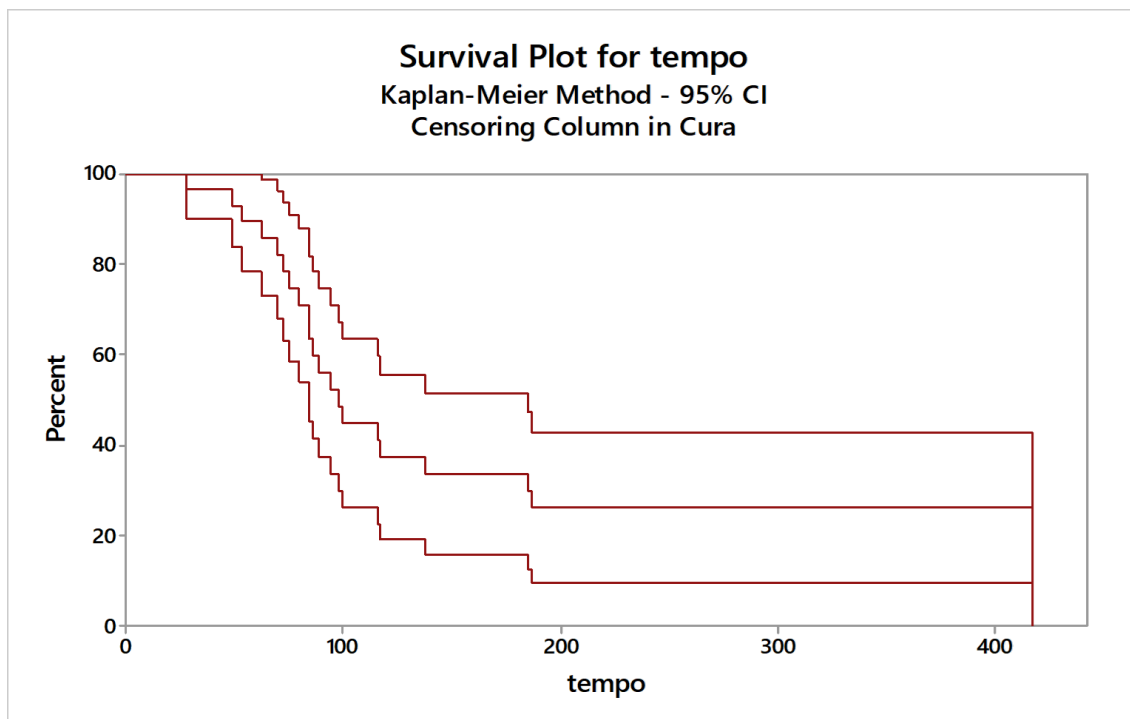
Tabela 4 - Tábua de cura para gatos em tratamento de esporotricose pelo estimador de Kaplan-Meier

Tempo de sobrevivência (Dias)	Número de indivíduos sujeitos à cura	Número de curas	Número de censuras	Probabilidade estimada de cura	Erro padrão da estimação	Intervalo de 95% de confiança
-------------------------------	--------------------------------------	-----------------	--------------------	--------------------------------	--------------------------	-------------------------------

5	35	0	1	1,00	,	,	,
9	34	0	1	1,00	,	,	,
13	33	0	1	1,00	,	,	,
14	32	0	1	1,00	,	,	,
24	31	0	1	1,00	,	,	,
28	30	1	0	0,97	0,03	0,79	1,00
37	29	0	1	0,97	0,03	0,79	1,00
43	28	0	1	0,97	0,03	0,79	1,00
49	27	1	0	0,93	0,05	0,75	0,98
54	26	1	0	0,90	0,06	0,71	0,97
63	25	1	1	0,86	0,07	0,67	0,94
70	23	1	0	0,82	0,07	0,62	0,92
73	22	1	0	0,78	0,08	0,58	0,90
75	21	1	0	0,75	0,08	0,54	0,87
80	20	1	0	0,71	0,09	0,50	0,84
84	19	2	0	0,64	0,09	0,43	0,78
86	17	1	0	0,60	0,09	0,39	0,75
89	16	1	0	0,56	0,10	0,36	0,72
94	15	1	0	0,52	0,10	0,32	0,69
98	14	1	0	0,49	0,10	0,29	0,66
100	13	1	0	0,45	0,10	0,26	0,62
116	12	1	0	0,41	0,09	0,23	0,59
117	11	1	0	0,37	0,09	0,20	0,55
138	10	1	0	0,34	0,09	0,17	0,51
185	9	1	0	0,30	0,09	0,14	0,47
187	8	1	0	0,26	0,08	0,12	0,43
271	7	0	7	0,26	0,08	0,12	0,43

Verificou-se uma queda percentual de 74% nas probabilidades estimadas de cura dos gatos em tratamento durante o período de estudo, com maiores probabilidades de cura antes dos dois meses de tratamento. Esses dados estão melhor ilustrados na figura 3, a seguir.

Figura 3 - Gráfico da função de cura com intervalo de 95% de confiança pelo método de Kaplan-Meier dos gatos domésticos em tratamento para esporotricose

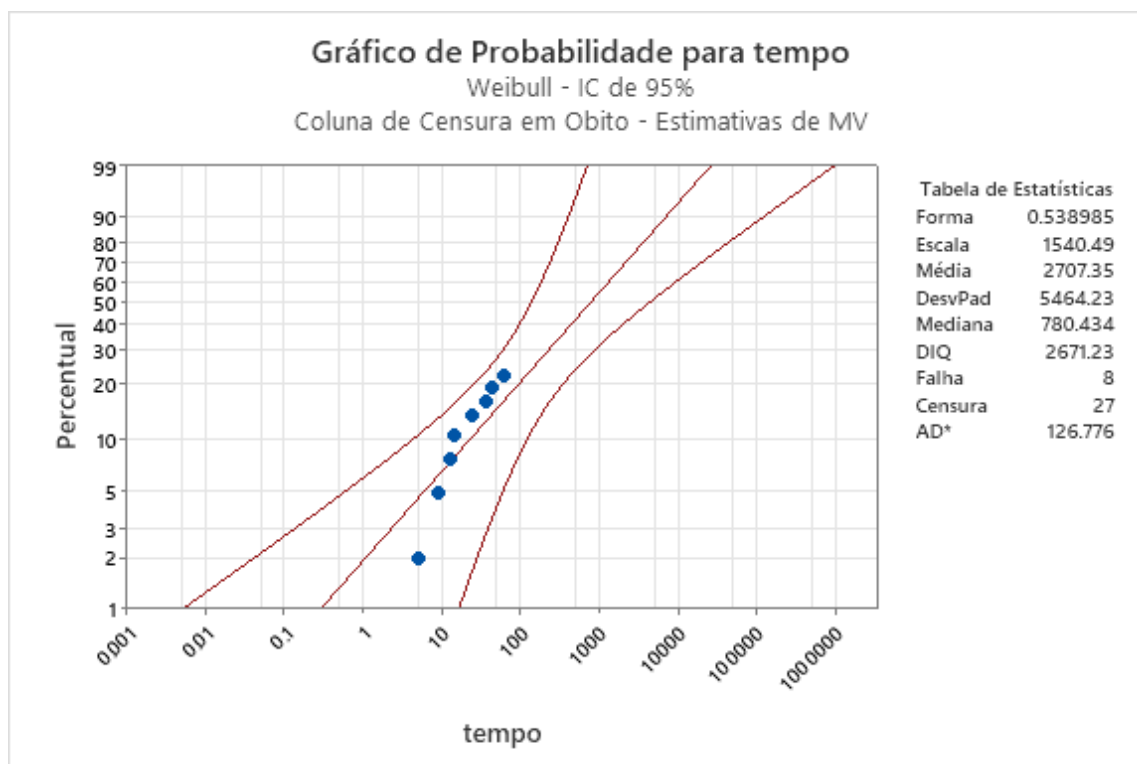


Verificou-se uma queda mais acentuada das probabilidades de cura, entre os 63 e 116 dias de tratamento e uma estabilização final em 25%. Esse achado indica a necessidade de instituições de outra estratégia terapêutica além do itraconazol a partir de 60 dias de tratamento visando-se melhorar as probabilidades de cura.

Não foram verificadas diferenças nas funções de cura dos gatos com ou sem sinal respiratório.

Como uma abordagem paramétrica, para a avaliação do tempo até o óbito a distribuição Weibull foi aquela com o melhor ajustamento aos dados (Figura 4).

Figura 4 - Gráfico de verificação do ajustamento do modelo de Weibull para o tempo até o óbito



Como todos os tempos de óbito (considerando na avaliação também as censuras) estão entre os limites de confiança não rejeitamos que o tempo de vida segue uma distribuição Weibull com 95% de confiança. Os parâmetros de escala (α) e de forma (μ) foram estimados pelo método da máxima verossimilhança, como $\hat{\alpha} = 1540,49$ e $\hat{\mu} = 0,538985$, respectivamente. Com esses parâmetros obtidos foi calculada a probabilidade de sobrevivência dos gatos de 5 à 271 dias de tratamento para esporotricose (Tabela 5) pela expressão descrita como equação 7.

Tabela 5 - Tábua de vida para gatos em tratamento de esporotricose pelo modelo de Weibull

Tempo	Probabilidade de óbito	Probabilidade de Sobrevivência
5	0,044543	0,955457
9	0,060633	0,939367
13	0,073425	0,926575
14	0,0763	0,9237
24	0,100687	0,899313
28	0,108917	0,891083

37	0,125419	0,874581
43	0,135251	0,864749
49	0,144369	0,855631
54	0,151511	0,848489
63	0,163503	0,836497
70	0,172184	0,827816
73	0,175755	0,824245
75	0,178089	0,821911
80	0,183775	0,816225
84	0,18818	0,81182
86	0,190337	0,809663
89	0,19352	0,80648
94	0,198689	0,801311
98	0,202711	0,797289
100	0,204686	0,795314
116	0,219711	0,780289
117	0,220608	0,779392
138	0,238477	0,761523
185	0,273167	0,726833
187	0,274514	0,725486
271	0,324264	0,675736

Verifica-se que em relação ao estimador de Kaplan-Meier, o Modelo de Weibull gerou aos 5 dias uma probabilidade de sobrevivência 2% menor e aos 271 dias uma probabilidade 10% menor, mas, no geral, o comportamento dos valores estimados é similar.

Diante do adequado ajustamento dos dados de tempo até o óbito ao modelo de Weibull, os resultados do impacto do sexo e da presença de sinais respiratórios através dessa técnica estão apresentados na Tabela 6, a seguir.

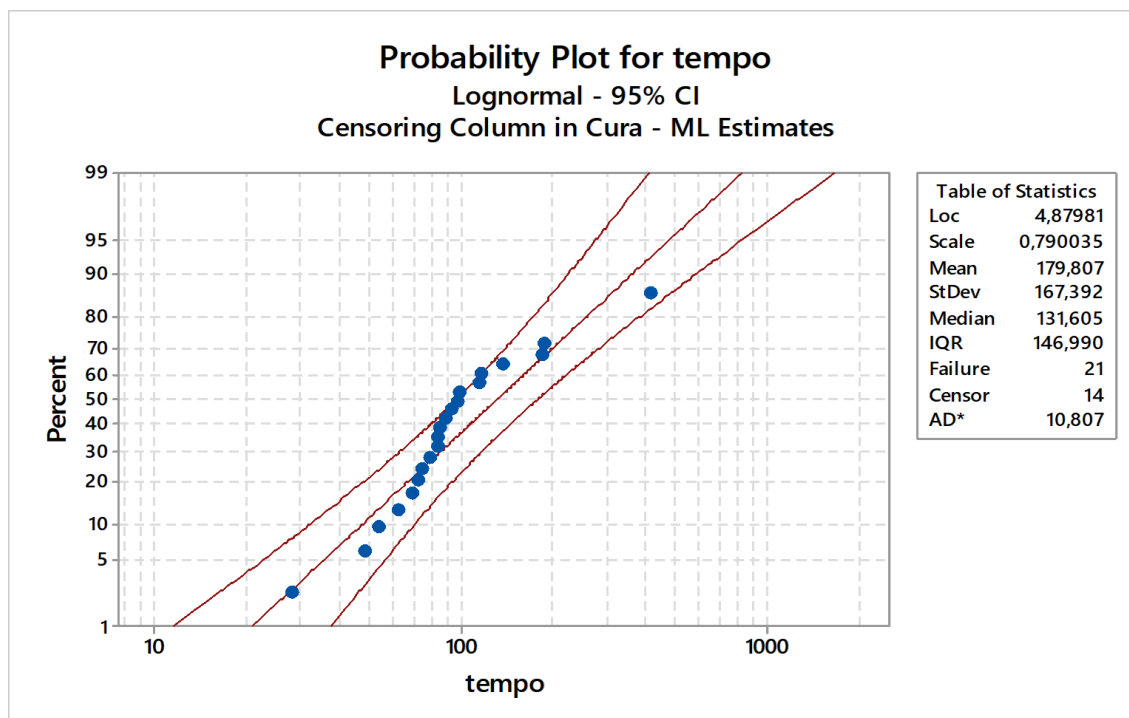
Tabela 6 - Análise da influência do sexo e da presença de sinal respiratório sobre a probabilidade de sobrevivência dos gatos com esporotricose pelo modelo de Weibull

Preditores	Coefficiente	Erro Padrão	Intervalo de Confiança		Valor P
Intercepto	579,075	0,967338	389,481	768,670	0,000
Sexo	172,450	134,668	-0,914937	436,395	0,200
Sinal respiratório	311,975	6319,58	-1.2355	1.2417	0,996
Forma	0,668397	0,174983	0,302138	1,03200	-

Como as probabilidades de significância (Valor p) associadas as variáveis Sexo e Sinal Respiratório são superiores a 5% então não rejeitamos que os

coeficientes de tais variáveis são nulos e consequentemente não impactam no Tempo de vida. Tal afirmação deve ser avaliada com cuidado uma vez que o tamanho amostral de gatos que não sobreviveram é muito pequeno, apenas oito gatos.

Na situação de avaliação do tempo até a cura o modelo com o melhor ajuste aos dados foi o Log-Normal (Figura 7).



Como praticamente todos os tempos de Cura (considerando também na avaliação as censuras) estão entre os limites de confiança, não rejeitamos que o tempo de cura segue uma distribuição Log-Normal com 95% de confiança. O parâmetro de locação e escala estimados pelo método da máxima verossimilhança foram, respectivamente, $\hat{\theta} = 4,87891$ e $\hat{\beta} = 0,790035$. Com esses dados foram calculadas as probabilidades de cura dos gatos em tratamento da esporotricose para tempos entre 5 e 271 dias (Tabela 6) com a equação 11, detalhada anteriormente.

Tabela 7 - Tábua de cura para gatos em tratamento de esporotricose pelo modelo de Log-Normal

Tempo	Probabilidade de não cura	Probabilidade de cura
5	0,000017	0,999983

9	0,000342	0,999658
13	0,001694	0,998306
14	0,002282	0,997718
24	0,015619	0,984381
28	0,025062	0,974938
37	0,054124	0,945876
43	0,078403	0,921597
49	0,105547	0,894453
54	0,129749	0,870251
63	0,17555	0,82445
70	0,212117	0,787883
73	0,227840	0,772160
75	0,238304	0,761696
80	0,264322	0,735678
84	0,284909	0,715091
86	0,295103	0,704897
89	0,310253	0,689747
94	0,335072	0,664928
98	0,354499	0,645501
100	0,364059	0,635941
116	0,436533	0,563467
117	0,440816	0,559184
138	0,523943	0,476057
185	0,666785	0,333215
187	0,671718	0,328282
271	0,819714	0,180286

Verificou-se com o estimador de Kaplan-Meier uma taxa de decréscimo percentual mais acelerado no início das observações, tornando-se menores que 50% aos 68 dias de tratamento e as menores taxas de cura alcançadas foram de 26%, já com o modelo Log-Normal uma queda menos acelerada foi observada com taxas de cura inferiores à 50% após os 117 dias de tratamento, porém um cenário menos promissor aos 271 dias, com taxa de cura de 18%.

Diante do adequado ajustamento dos dados de tempo até cura ao modelo de Log-Normal, os resultados do impacto do sexo e da presença de sinais respiratórios através dessa técnica estão apresentados na Tabela 8, a seguir.

Tabela 8 - Análise da influência do sexo e da presença de sinal respiratório sobre a probabilidade de sobrevivência dos gatos com esporotricose pelo modelo Log-Normal

Preditores	Coeficiente	Erro Padrão	Intervalo de Confiança	Valor P
------------	-------------	-------------	------------------------	---------

Intercepto	4,94833	0,321446	4,31813	5,57836	0,000
Sexo	-0,08223	0,350016	-0,768273	0,60376	0,814
Sinal respiratório	-0,06146	0,398919	-0,84335	0,72039	0,878
Forma	0,79207	0,127230	0,57811	1,08516	-

Como as probabilidades de significância (p-values) associadas as variáveis Sexo e Sinal Respiratório são superiores a 5% então não rejeitamos que os coeficientes de tais variáveis são nulos e conseqüentemente não impactam no Tempo de cura.

A amostragem não aleatória com um número reduzido de observações de gatos com sinal respiratório, provavelmente foi o fator que geraram os resultados observados nas regressões paramétricas. Por isso, não devemos descartar os achados anteriores do estudo que mostraram associação entre a presença de sinais respiratórios e a cura do animal. Um tamanho amostral adequado para mostrar essa diferença seria de 68 gatos no grupo com sinal respiratório e 128 gatos sem sinal respiratório de acordo com a fórmula de tamanho de amostra para o modelo de regressão de riscos proporcionais (SCHOENFELD, 1983), considerando uma taxa de cura de 68% e uma taxa de censura de 26%. No entanto, para o presente estudo, de natureza inicialmente exploratória e com recursos humanos e financeiros restritos, esse tamanho amostral não foi possível e será considerado para estudos futuros.

6. CONCLUSÕES

O risco de óbito máximo entre os gatos tratados com monoterapia de itraconazol, durante os nove meses de estudo, foi de 77%.

A probabilidade de cura dos gatos nos primeiros dois meses de tratamento foi superior a 80%, mas logo após esse período houve uma acentuada queda nessa probabilidade, que atingiu valores inferiores a 50% após os 3 meses de tratamento.

O sexo do animal bem como a presença de sinais respiratórios, nas condições do presente estudo, não influenciaram nas taxas de cura ou de óbitos de gatos em tratamento para esporotricose. A presença de sinais respiratórios aumentou em cerca de cinco vezes a mediana do tempo de tratamento em relação aos gatos sem sinais respiratórios da esporotricose.

7. REFERÊNCIAS

1. ANTUNES, T.A., NOBRE, M.O., FARIA, R.O., MEINERZ, A.R.M., MARTINS, A.A., CLEFF, M.B., FERNANDES, C.G., MEIRELES, M.C.A. Esporotricose cutânea experimental: avaliação in vivo do itraconazol e terbinafina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v.42, n.6, p.706-710, 2009.
2. AKAIKE, Hirotugu. A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*, v. 19, n. 6, p. 716-723, 1974.
3. ARAUJO, A.K.L., LEAL, C.A.S. Esporotricose felina no município de Bezerros, Agreste Pernambucano: Relato de caso. *Pubvet*, v.10, n.11, p.816–820, 2016.
4. ASSUNÇÃO, Renato Martins. Aula sobre Estimador de Máxima Verossimilhança. Departamento de Ciência da Computação, Instituto de Ciência da Computação, Universidade Federal de Minas Gerais, 2018. Disponível em <https://homepages.dcc.ufmg.br/~assuncao/EstatCC/Slides/EMVIntro.pdf> Acesso em 23 de abril de 2023.
5. BARROS, M. B. et al. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. *Revista Panamericana de Salud Publica= Pan American Journal of Public Health*, v. 27, n. 6, p. 455-460, 2010.
6. CARVALHO, Beatriz Wanderosck et al. Sodium iodide: an alternative treatment option for feline sporotrichosis?. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 46, p. 7-7, 2018.
7. CARVALHO, Marília Sá et al. Análise de sobrevivência. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005.
8. CLARK, Taane G. et al. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *British journal of cancer*, v. 89, n. 2, p. 232-238, 2003.
9. COLODEL, M.M., JARK, P.C., RAMOS, C.J.R., MARTINS, V.M.V., SCHNEIDER, A.F., PILATI, C. Esporotricose cutânea felina no Estado de Santa Catarina: relato de casos. *Vet. em Foco*, v.7, p. 18–21, 2009.
10. COLOSIMO, Enrico Antonio; GIOLO, Suely Ruiz. Análise de sobrevivência aplicada. Editora Blucher, 2006.
11. CROTHERS, Samantha L. et al. Esporotricose: uma avaliação retrospectiva de 23 casos observados no norte da Califórnia (1987-2007). *Dermatologia veterinária*, v. 20, n. 4, p. 249-259, 2009.
12. DOHOO, Ian Robert; MARTIN, S. Wayne; STRYHN, Henrik. *Methods in epidemiologic research*. 2012.
13. EUGENIO, Dina Rubi Ramos. Modelos de sobrevivência para estudo do tempo de internação hospitalar até a alta do paciente. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2021. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/214641/eugenio_drr_me_pr_ud.pdf?sequence=3&isAllowed=y Acesso em 23/04/2023
14. FÁVERO, Luiz Paulo et al. Análise de dados: modelagem multivariada para tomada de decisões. 2009.

15. GRAM, D.; RHODES, K. H. Esporotricose. In: TILLEY, L.P.; SMITH JR., F.W.K. Consulta veterinária em 5 minutos. Espécie canina e felina. 2.ed. São Paulo: Manole, 2003, p.1210.
16. GUTIERREZ-GALHARDO, Maria Clara et al. Epidemiological aspects of sporotrichosis epidemic in Brazil. *Current Fungal Infection Reports*, v. 9, n. 4, p. 238-245, 2015.
17. GONÇALVES, Juliana Cristina et al. Esporotricose, o gato e a comunidade. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, INI - Artigos de Periódicos, 2019. Disponível em <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/37963>
18. GREMIÃO, Isabella DF et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Sabouraudia*, v. 53, n. 1, p. 15-21, 2014.
19. GREMIÃO, Isabella Dib Ferreira et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. *Brazilian journal of Microbiology*, v. 52, p. 107-124, 2021.
20. GREMIÃO, Isabella Dib Ferreira et al. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. *PLoS pathogens*, v. 13, n. 1, p. e1006077, 2017.
21. HOSMER, David W.; LEMESHOW, Stanley; MAY, Susanne. Regression modeling of time to event data. New York, 1999.
22. JENKINS, Stephen P. Survival analysis. Unpublished manuscript, Institute for Social and Economic Research, University of Essex, Colchester, UK, v. 42, p. 54-56, 2005.
23. KAPLAN, Edward L.; MEIER, Paul. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*, v. 53, n. 282, p. 457-481, 1958.
24. KAUFFMAN, C.A. Sporotrichosis. *Clin. Infect. Dis.*, v.29, n.2, p.231-236, 1999.
25. LARSSON, C. E. Esporotricosis. In: GOMEZ, N., GUIDA, N (ed.). *Enfermedades infecciosas em de caninos y felinos*. Buenos Aires: Intermedica, 2010. p. 433-440.
26. LECCA, Lívia Otávio et al. Associated factors and spatial patterns of the epidemic sporotrichosis in a high density human populated area: a cross-sectional study from 2016 to 2018. *Preventive veterinary medicine*, v. 176, p. 104939, 2020.
27. LOPES-BEZERRA, L. M., MORA-MONTES, H. M., ZHANG, Y., NINO-VEGA, G., RODRIGUES, A. M., DE CAMARGO, Z. P., DE HOOG, S. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. *Med. Mycol.*, v.56, p. 126–143, 2018.
28. MIRANDA, Luisa HM et al. Feline sporotrichosis: histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 36, n. 4, p. 425-432, 2013.

29. NAKASU, Ceres Cristina Tempel et al. Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 52, p. 163-171, 2021.
30. PAIVA, Marcelo Teixeira et al. Spatial association between sporotrichosis in cats and in human during a Brazilian epidemics. *Preventive veterinary medicine*, v. 183, p. 105125, 2020.
31. PEREIRA, Sandro Antonio et al. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 37, n. 4, p. 311-321, 2009.
32. PEREIRA, S. A. et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *Veterinary Record*, v. 166, n. 10, p. 290-294, 2010.
33. PEREIRA, Sandro Antonio et al. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 47, p. 392-393, 2014.
34. REIS, Érica G. et al. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. *Medical mycology*, v. 54, n. 7, p. 684-690, 2016.
35. RODRIGUES, Anderson Messias et al. A análise filogenética revela uma alta prevalência de *Sporothrix brasiliensis* em surtos de esporotricose felina. *PLoS doenças tropicais negligenciadas*, v. 7, n. 6, p. e2281, 2013.
36. ROSSI, Claudio Nazaretian; ODAGUIRI, Juliana; LARSSON, Carlos Eduardo. Retrospective assessment of the treatment of sporotrichosis in cats and dogs using itraconazole. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 41, n. 1, p. 1-5, 2013.
37. SCHEMPER, Michael; SMITH, Terry L. A note on quantifying follow-up in studies of. *Control clin trials*, v. 17, p. 343-346, 1996.
38. SCHOENFELD, D. A. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* v. 39, p.499-503, 1983. Ferramenta disponível em: <https://sample-size.net/sample-size-survival-analysis/> Acesso em 05 de abril de 2023.
39. SCHUBACH, T. M. P. et al. Haematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. *Journal of Small Animal Practice*, v. 44, n. 9, p. 395-398, 2003.
40. SCHUBACH, Tânia MP et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 224, n. 10, p. 1623-1629, 2004.
41. SCHUBACH TM, Menezes RC, Wanke B. Sporotrichosis. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*, 4th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, p. 645–650, 2012.
42. STATA CORP, L. *StataCorp stata statistical software: Release 14*. StataCorp LP.: College Station, TX, USA, 2015.
43. TABOADA, J. Micoses sistêmicas. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p.478-503.

44. WEIBULL, Waloddi. A statistical distribution function of wide applicability. Journal of applied mechanics, 1951.