

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

**“Análise da sobrevida de pacientes com hepatite fulminante após a realização
do transplante de fígado”**

**Ciro Akiyoshi Higashi
Gisela Tunes da Silva**

São Paulo, julho de 2022

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Análise da sobrevida de pacientes com hepatite fulminante após a realização do transplante de fígado”

PESQUISADORA: Cinthia Lanchotte Ferreira

ORIENTADORA: Prof. Dra. Estela Regina Ramos Figueira

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina USP

FINALIDADE DO PROJETO: Mestrado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Ciro Akiyoshi Higashi
Gisela Tunes da Silva

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: HIGASHI, C.A.; da SILVA, G.T. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Análise da sobrevida de pacientes com hepatite fulminante após a realização do transplante de fígado”.** São Paulo, IME-USP, 2022. (RAE–CEA-22P03)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS:

COLOSIMO, E.A.; GIOLO, S.R. (2006). **Análise de Sobrevivência Aplicada.** 1a. ed. Blucher.

FIGUEIRA, E.R.R.; ROCHA-FILHO, J.A; LANCHOTTE, C.; NACIF, L.S.; HADDAD, L.B.P.; ASSALIN, A.R.; SHINKADO, Y.R.; VINTIMILLA, A.M.; GALVAO, F.H.F.; D'ALBUQUERQUE, L.A.C. (2021). Creatinine-lactate score predicts mortality in non-acetaminophen-induced acute liver failure in patients listed for liver transplantation.

BMC Gastroenterol 21, 252. Disponível em:
<https://doi.org/10.1186/s12876-021-01830-5> Acesso em: 10 de julho de 2022

PAULA, G.A. (2013). **MODELOS DE REGRESSÃO com apoio computacional.** Disponível em: https://www.ime.usp.br/~giapaula/texto_2013.pdf Acesso em: 06 de julho de 2022

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

R (versão 4.1.0)
RStudio (versão 2021.09.0)
Google Docs

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise de Sobrevida (13:070)

Estimação Não Paramétrica (04:080)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina - Epidemiologia (14:040)

Resumo

No cenário atual, em que órgãos a serem transplantados são escassos, a priorização destes órgãos por critérios estatisticamente robustos se faz necessária. Esta necessidade é muito presente no caso de pacientes com hepatite fulminante (HF). Dados apontam que para a maioria das pessoas com HF, o único tratamento possível é o transplante de fígado.

Esta análise tem como objetivo avaliar o tempo de sobrevida de pacientes com hepatite fulminante submetidos a transplantes de fígado, com relação a variáveis sobre o receptor, o doador e o transplante, a fim de estudar essas características e suas influências sobre a taxa de óbito dos pacientes.

A amostra de estudo é composta por 130 pacientes adultos com diagnóstico de hepatite fulminante que receberam transplante de fígado no Serviço de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP. Os dados destes pacientes foram coletados através dos prontuários médicos de evolução clínica e laboratorial, bem como também foram coletadas informações sobre o transplante.

O estudo foi feito com base no modelo de Cox, que considera o tempo de sobrevida após o transplante, e também por um modelo de regressão logística para avaliar fatores associados com óbito precoce, definido como sendo óbito em até 30 dias após o transplante.

O modelo de Cox ajustado sugere que fatores como altos níveis de RNI do receptor e de creatinina-lactato impactam negativamente na sobrevida do paciente. Além disso, características do doador como sexo (pacientes homens possuem sobrevida menor), sódio, GGT e BD também indicam tempo de sobrevida menor.

Quanto ao modelo logístico, concluiu-se que níveis altos de BD e sódio do doador aumentam a chance de óbito precoce. Além dessas variáveis, a encefalopatia grave, o RNI e o IMC do paciente que recebeu transplante também indicam aumentar a probabilidade de morte até 30 dias após o transplante.

Sumário

1. Introdução	9
2. Objetivos	9
3. Descrição do estudo	9
4. Descrição das variáveis	10
4.1 Variáveis do receptor	10
4.2 Variáveis do doador	11
4.3 Variáveis do transplante	12
4.4 Variáveis respostas	12
4.4.1 Tempo de sobrevida	12
4.4.2 Óbito até 30 dias	12
5. Análise descritiva	13
5.1 Gráficos demográficos	13
5.2 Gráficos de Kaplan-Meier (KM)	13
5.2.1 Gráficos de KM pelas variáveis de receptor	14
5.2.2 Gráficos de KM para variáveis de doador	15
5.2.3 Gráficos de KM para variáveis de transplante	16
6. Análise inferencial	16
6.1 Modelo de riscos proporcionais de Cox	17
6.1.1 Pré-seleção das variáveis	17
6.1.2 Ajuste do modelo	17
6.1.3 Análise de resíduos	18
6.1.4 Interpretação do modelo	19
6.2 Modelo de regressão logística para óbitos precoces	19
6.2.1 Pré-seleção das variáveis	20
6.2.2 Ajuste do modelo	20
6.2.3 Análise de resíduos e qualidade do ajuste	20
6.2.4 Interpretação do modelo	21
7. Conclusões	21
APÊNDICE A	23
APÊNDICE B	31

1. Introdução

A hepatite fulminante (HF) é uma síndrome rara, a qual, sem tratamento, evolui rápido e pode resultar em óbito em poucos dias. A HF é caracterizada pela necrose maciça do parênquima hepático e diminuição do volume hepático; geralmente ocorre após infecção por alguns tipos de vírus da hepatite, hepatite alcoólica ou lesão hepática induzida por fármacos.

O tratamento dessa doença é bastante complexo e requer múltiplos recursos de terapia intensiva que, quando disponíveis e adequadamente implementados, podem levar à cura de mais ou menos metade dos pacientes. A outra metade deve ser tratada o quanto antes por um transplante de fígado (TF) de forma emergencial. Contando com todos os recursos, de tratamento clínico a transplante, é possível salvar em média 80% dos pacientes.

Atualmente, não existem critérios que modelam a probabilidade de sobrevida desses pacientes. Tal mecanismo poderia ajudar na priorização dos transplantes, discriminando casos em que a chance de sobrevida é maior, aumentando assim a eficácia do TF e do tratamento contra a HF.

2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar a sobrevida de pacientes com HF após a realização do transplante de fígado. Além desse objetivo, é também de interesse a avaliação dos efeitos das covariáveis sobre a probabilidade de óbito precoce dos receptores.

3. Descrição do estudo

A amostra de estudo é composta por 130 pacientes adultos com diagnóstico de hepatite fulminante que receberam transplante de fígado no Serviço de Transplante de Fígado e Órgãos do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do HCFMUSP. Para cada paciente, foram analisados os prontuários médicos de evolução clínica e laboratorial, bem como também foram coletadas informações sobre o transplante.

Em conjunto com as informações de receptores, estão também disponíveis dados dos doadores falecidos que foram fornecidos pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo.

É um estudo retrospectivo ocorrido no período entre 2012 e 2021 e, por se tratar de um estudo com longo histórico, houve perda parcial de informações, principalmente de prontuários antigos.

4. Descrição das variáveis

Para o estudo, foram consideradas 46 variáveis (mais 3 variáveis respostas, que foram criadas como será explicado na Seção 4.4) que podem ser divididas em 3 grupos: variáveis de receptores, de doadores e de transplantes. A unidade amostral é o paciente receptor do transplante de fígado, e para cada um desses pacientes existem variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais referentes a eles e também a seus respectivos doadores. Além disso, também existem informações sobre o transplante. A seguir estão listadas todas as variáveis do estudo.

4.1 Variáveis do receptor

- **Idade do receptor** (anos)
- **Sexo do receptor:** Masculino (M) e Feminino (F)
- **IMC do receptor** (Kg/m^2): Índice de massa corporal
- **Retransplante do receptor:** Indicador se receptor já teve transplante de fígado anteriormente - Sim (S) ou Não (N)
- **Etiologia do receptor:** Etiologia da insuficiência hepática aguda grave (IHAG) - Autoimune, Criptogênica, Medicamentosa, Viral, Wilson
- **IRA do receptor:** Indicador de insuficiência renal aguda - Sim (S) ou Não (N)
- **Classificação IH do receptor:** Classificação da insuficiência hepática - Subaguda, Aguda ou Hiperaguda
- **Encefalopatia do receptor:** Classificação da encefalopatia - Leve/Moderada (LM) ou Grave (G)
- **MELD do receptor:** MELD Score (*Model For End-Stage Liver Disease*) - Escore que mede a gravidade da doença do fígado, sendo que quanto maior, mais grave (normalmente tem valores entre 6 e 40, mas na base existem casos acima de 40)
- **Cr do receptor** (mg/dL): Creatinina
- **BT do receptor** (mg/dL): Bilirrubina total
- **RNI do receptor:** Razão normalizada internacional - Escore numérico contínuo (varia entre 0.95 e 1.20) que indica o quanto bem o sangue coagula, sendo que valores baixos indicam coagulação deficiente
- **Lactato do receptor** (mg/dL)

- **BiLE:** Escore de bilirrubina, lactato e etiologia - proposto para identificar pacientes com insuficiência renal aguda que não vão sobreviver a transplante de fígado
- **Creatinina-Lactato:** Escore proposto para predizer a mortalidade por insuficiência renal aguda não induzida por acetaminofeno em pacientes a espera de transplante de fígado

4.2 Variáveis do doador

- **Idade do doador** (anos)
- **Sexo do doador:** Masculino (M) e Feminino (F)
- **IMC do doador (Kg/m²):** Índice de massa corporal
- **Causa óbito do doador:** Trauma cranioencefálico (TCE), Acidente vascular cerebral hemorrágico (AVCH), Acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), Hipóxia cerebral, Tumor, Outra
- **PCR do doador:** Parada cardio respiratória do doador - Sim (S) ou Não (N)
- **Dias na UTI do doador (dias):** Quantidade de dias na Unidade de Terapia Intensiva
- **Dias no IOT do doador (dias):** Quantidade de dias em intubação orotraqueal
- **Infecção do doador:** Indicador de infecção - Sim (S) ou Não (N)
- **Ht do doador (%)**: Hematócrito
- **Leuc do doador (quantidade por mm³)**: Leucócitos
- **Ur do doador (mg/dL)**: Uréia
- **Cr do doador (mg/dL)**: Creatinina
- **Na do doador (mEq/L)**: Sódio
- **K do doador (mEq/L)**: Potássio
- **Glicose do doador (mg/dL)**
- **CPK do doador (U/L)**: Creatinofosfoquinase
- **CK-MB do doador (U/L)**: Creatinofosfoquinase fração MB
- **Amilase do doador (U/L)**
- **TGO do doador (U/L)**: Transaminase oxalacética ou aspartato aminotransferase
- **TGP do doador (U/L)**: Transaminase pirúvica ou alanina aminotransferase
- **Fosfocalcina do doador (U/L)**: Fosfatase alcalina
- **GGT do doador (U/L)**: Gama glutamil transferase
- **BT do doador (mg/dL)**: Bilirrubina total

- **BD do doador** (mg/dL): Bilirrubina direta
- **pH do doador**: pH arterial
- **DRI do doador**: *Donor Risk Index* - Prediz quantitativamente o risco de falha de enxerto pós-transplante em transplantação de fígado

4.3 Variáveis do transplante

- **Peso do implante** (g)
- **Peso do explante** (g)
- **Tempo de anestesia** (horas)
- **Tempo de cirurgia** (horas)
- **Isquemia fria** (minutos): Tempo de isquemia fria
- **Isquemia quente** (minutos): Tempo de isquemia quente
- **Isquemia total** (minutos): Tempo de isquemia total

4.4 Variáveis respostas

Para responder os objetivos do trabalho, foi necessário considerar duas variáveis respostas, descritas a seguir.

4.4.1 Tempo de sobrevida

Por se tratar de um estudo do tempo de sobrevida de pacientes com hepatite fulminante após o transplante de fígado, foi necessário criar a variável de tempo de sobrevida. As seguintes informações estavam disponíveis:

- Data do transplante
- Data de óbito, se o paciente foi a óbito
- Data de último segmento, caso o paciente não tenha ido a óbito
- Indicadora de óbito

Vale relembrar que, nesse estudo, o tipo de censura é a censura à direita. O evento é o óbito e o tempo é medido desde o transplante até a morte ou a censura. Com essas

informações, obtêm-se mais duas variáveis que serão utilizadas conjuntamente como variável resposta:

- **Tempo de sobrevida** (meses): Meses desde a data do transplante de fígado até o óbito, se o paciente veio a óbito, ou até o último segmento, caso contrário.
- **Óbito do receptor:** Indicadora de óbito - Sim (1) ou Não (0)

4.4.2 Óbito até 30 dias

Como será explicitado nas próximas seções de análise descritiva, os óbitos concentraram-se nos tempo iniciais de sobrevida. Como objetivo complementar, será feita uma análise para óbitos precoces.

A definição de óbitos precoces foi feita pela pesquisadora e estabeleceu-se como sendo os ocorridos em até 30 dias. Todos os indivíduos com tempo de acompanhamento até 30 dias morreram, ou seja, não houve censura antes de 30 dias. Logo, a construção da nossa variável resposta nesse caso é mais simples:

- **Óbito precoce:** Indicadora de óbito em até 30 dias - Sim (1) ou Não (0)

5. Análise descritiva

A análise descritiva será realizada por meio da análise das variáveis demográficas, com o intuito de descrever a amostra, e da construção de gráficos de Kaplan-Meier pelas variáveis de receptor, doador e transplante.

Como o estudo conta com muitas variáveis explicativas, todos os gráficos estão apresentados no Apêndice B.

5.1 Gráficos demográficos

O intuito deste conjunto de gráficos é caracterizar a amostra demograficamente.

Nas Figuras B.1 e B.2, pode-se verificar que a distribuição das idades dos receptores e a dos doadores são diferentes. Apesar de ambas possuírem medianas próximas de 40 anos, há receptores mais velhos que doadores.

Pelos *box plots* (Figura B.3 e Figura B.4) observa-se que as distribuições do IMC de receptores e doadores são similares, sendo que ambas apresentam pontos discrepantes acima de 40 kg/m^2 .

Quanto às distribuições de sexo, nota-se uma clara diferença entre os gráficos dos receptores e doadores (Figura B.5 e Figura B.6 respectivamente). Enquanto os doadores são majoritariamente homens, observa-se o contrário para os receptores, que são em sua vasta maioria mulheres.

5.2 Gráficos de Kaplan-Meier (KM)

Inicialmente foi construído um gráfico de KM para a amostra toda (Figura B.7) e nele pode-se observar claramente um tempo de sobrevida, por volta 50 meses, ou seja, todos os óbitos ocorrem antes dos 50 meses pós-transplante.

A seguir são apresentados os gráficos de KM pelas variáveis do receptor. Em cada gráfico apresenta-se o valor-p do teste de *log-rank*, que testa, não parametricamente, se as curvas de sobrevivência são iguais. É importante ressaltar que quanto menor o valor-p, maiores os indícios de que as curvas são diferentes.

Para algumas variáveis numéricas, a pesquisadora explicitou categorizações binárias para a construção dos gráficos KM: do IMC do receptor e doador ($> 26,2 \text{ kg/m}^2$), da Creatinina do receptor e doador ($> 0,68 \text{ mg/dL}$), do Na do doador ($> 127 \text{ meq/L}$), do pH do doador ($> 7,29$) e do *DRI* do doador (> 1684).

As demais variáveis explicativas numéricas foram categorizadas segundo os quartis, ou seja, foram construídas 4 categorias: menor ou igual ao 1º quartil, entre o 1º quartil e a mediana (inclusa), entre a mediana e o 3º quartil (incluso) e maior que o 3º quartil.

5.2.1 Gráficos de KM pelas variáveis do receptor

No gráfico de KM por idade do receptor (Figura B.8), descritivamente, as categorias não se diferenciam claramente. Tal característica se reflete no teste de *log-rank*, que não indica diferença entre as curvas (valor-p = 0,93).

O gráfico de KM por IMC do receptor (Figura B.9) também não mostra indícios de diferenças entre as curvas de sobrevivência estimadas. Isto é confirmado pelo valor-p = 0,87.

As curvas de KM por sexo do receptor (Figura B.10) mostram, descritivamente, uma diferença entre os receptores de sexo masculinos e os receptores de sexo feminino. Apesar de existirem bem menos receptores do sexo masculino, como mostrado anteriormente, nota-se que a curva sobrevida destes é menor que a de receptoras do sexo feminino. Apesar disso, o valor-p não ficou abaixo de 0,05 (nível de significância usual), mas isso pode ser devido ao tamanho da amostra.

Os gráficos de KM por retransplante (Figura B.11) mostram que, apesar de ser baixíssimo o número de receptores que tiveram retransplante, estes têm curva de sobrevida estimada menor que os que não tiveram. No entanto, o teste de log-rank não confirma essa diferença (valor-p = 0,71).

As curvas por etiologia do receptor (Figura B.12) não apresentam discriminação clara, com exceção da categoria autoimune, apesar desta possuir poucas observações. Isso é confirmado pelo valor-p = 0,83.

Para o gráfico de KM da variável Cr do receptor (Figura B.17) e da variável BiLE (Figura B.21) não existe indício gráfico de diferença entre as categorias.

As curvas por IRA do receptor (Figura B.13), por encefalopatia do receptor (Figura B.15) e por RNI do receptor (Figura B.19) são todas bastante distintas. Em geral, observa-se que pacientes com presença de IRA, encefalopatia grave e RNI alto têm curvas de sobrevida estimadas bem mais baixas (valores-p iguais a 0,046, 0,001 e 0,051, respectivamente).

Os gráficos de KM segundo a classificação IH do receptor (Figura B.14), *MELD* do receptor (Figura B.16), BT do receptor (Figura B.18) e creatinina-lactato (Figura B.22) não têm discrepância muito clara, mas nota-se uma tendência de que receptores com IH hiperaguda ou subaguda, *MELD* maior que 40, bilirrubina total abaixo de 18 mg/dL e escore de creatinina-lactato maior que 214 têm curvas de sobrevida estimadas mais baixas, apesar de que em todos esses gráficos os valores- p não foram significativos ao nível de 5%.

Por fim, o gráfico de KM por lactato do receptor (Figura B.20) indica que níveis altos (acima de 53,8 mg/dL), ou entre 23 e 35,5 mg/dL têm probabilidade de sobrevida estimada menor. Um acontecimento que vale ressaltar nesse gráfico, e que aparecerá em vários dos gráficos por variáveis do doador, é que a ordem dos quartis não se mantém na ordem das curvas de

sobrevida estimada, ou seja, não é possível dizer, por exemplo, que quanto maior o nível de lactato, menor a sobrevida estimada, pois as curvas dos quartis não mantém a ordem.

5.2.2 Gráficos de KM para variáveis de doador

Os gráficos de KM por idade (Figura B.23), IMC (Figura B.24), infecção do doador (Figura B.30), Ht do doador (Figura B.31), Ur do doador (Figura B.33), Na do doador (Figura B.35), K do doador (Figura B.36), glicose do doador (Figura B.37), fosfocalcina do doador (Figura B.43), GGT do doador (Figura B.44) e DRI do doador (Figura B.48) não apresentam nenhuma discriminação clara entre as curvas de sobrevida estimadas. Todos os valores-p são superiores a 0,05.

Para a variável causa óbito do doador (Figura B.26), apesar de as curvas parecerem distintas, é difícil afirmar qualquer coisa por conta do grande número de categorias dessa variável e, consequentemente, do baixíssimo número de observações em algumas dessas categorias.

Para as variáveis sexo (Figura B.25), PCR do doador (Figura B.27), Cr do doador (Figura B.34), TGO do doador (Figura B.41), TGP do doador (Figura B.42), BT do doador (Figura B.45) e pH do doador (Figura B.47) tem-se que em geral, pacientes cujos doadores eram do sexo masculino, tiveram parada cardio respiratória, tinham nível de Creatinina maior que 0,68 mg/dL, TGO maior 98,8 U/L, TGP maior 72,2 U/L e nível de bilirrubina total maior que 0,7 mg/dL, têm curva de sobrevida estimada menor, apesar dos valores-p não serem significativos a nível de 5%.

Para as variáveis de dias no IOT do doador (Figura B.29), CPK do doador (Figura B.38) e BD do doador (Figura B.46), estima-se que receptores cujos doadores passaram de 3 a 4 dias em IOT, tinham CPK menor que 110 U/L e bilirrubina direta maior que 0,345 mg/dL, têm curva de sobrevida estimada menor.

Os gráficos por CK-MB do doador (Figura B.39) e amilase do doador (Figura B.40), por sua vez, destacam uma curva de sobrevida maior que as demais. Em geral, observa-se que pacientes cujos doadores têm nível de creatinofosfoquinase fração MB - CK-MB entre 32 e 64 U/L e amilase entre 51 e 90 U/L têm curvas de sobrevivência estimadas maiores. No entanto, os valores-p correspondentes são superiores a 0,05.

Para as variáveis restantes dias na UTI do doador (Figura B.28) e Leuc do doador (Figura B.32) acontece o mesmo que anteriormente citado, de que a ordem dos quartis não se mantém nas curvas, apesar de parecerem discriminá-las. Além disso, os valores-p são superiores a 0,05.

5.2.3 Gráficos de KM para variáveis de transplante

A primeira variável de transplante é sobre o peso do implante e seu gráfico de KM (Figura B.49) mostra que, em geral, órgãos a serem implantados com peso menores que 1230 gramas ou entre 1380 e 1600 gramas têm curvas de sobrevida estimadas bem maiores (valor-p = 0,023). Algo similar acontece com a variável do peso do explante (Figura B.50), que tem curva estimada maior quando o explante pesa entre 832 e 1160 gramas. Neste caso, no entanto, o valor-p é maior que 0,05.

Um outro gráfico que se destaca é o de isquemia total (Figura B.55), que parece discriminar as curvas, mas novamente, não mantém a ordem dos quartis. No entanto, o valor-p é 0,21, maior do que 0,05.

Para as variáveis restantes de tempo de anestesia (Figura B.51), tempo de cirurgia (Figura B.52), isquemia fria (Figura B.53) e isquemia quente (Figura B.54) não há discriminação clara e os valores-p são maiores do que 0,05.

6. Análise inferencial

Nesta seção serão ajustados dois modelos: um modelo de Cox de riscos proporcionais (Colosimo e Giolo, 2006) e uma regressão logística (Paula, 2013) para óbitos precoces.

No banco de dados existem valores faltantes, em diversas variáveis explicativas, em observações diferentes. Isto causa um grande problema, pois o tamanho da amostra não é grande. A estratégia escolhida para contornar o problema foi a imputação de dados e, em cada etapa, será descrito como ela foi realizada.

6.1 Modelo de riscos proporcionais de Cox

Para o modelo de riscos proporcionais tem-se como variáveis respostas o tempo de sobrevida em meses e o indicador de óbito (1, se houve, 0, caso contrário).

6.1.1 Pré-seleção das variáveis

Por conta do tamanho da amostra e da grande quantidade de variáveis explicativas, é preciso fazer uma pré-seleção destas antes de aplicarmos as metodologias usuais de seleção de variáveis no ajuste do modelo.

Para isso, a pesquisadora selecionou algumas variáveis que julgou importantes e que não gostaria que fossem retiradas na pré-seleção: BiLE, Creatinina-Lactato e IRA do receptor. Com isso, ajustou-se um modelo base, cujas variáveis explicativas eram apenas estas três citadas.

Como critério de pré-seleção, analisou-se o valor-p do teste de razão de verossimilhanças entre o modelo base e o modelo com as três variáveis selecionadas mais uma variável adicional a ser analisada.

Sobre os valores faltantes, para cada par de modelos do teste de razão de verossimilhanças, o modelo base e o com a variável adicional a ser testada, os dados não foram imputados, ou seja, somente fizeram parte dos dois modelos as observações que não continham valores faltantes nas variáveis BiLE, Creatinina-Lactato e IRA do receptor e na covariável adicional.

Na Tabela A.1 encontram-se os valores-p dos testes de razão de verossimilhanças. Para esta etapa escolheu-se o valor de 0,20 para corte, ou seja, foram pré-selecionadas as variáveis com valor-p menor ou igual a 0,20. No final, restaram 15 variáveis, além das 3 pré-selecionadas, com um total de 22 coeficientes a serem estimados, sendo que uma delas, causa óbito do doador, é categórica com 6 categorias.

6.1.2 Ajuste do modelo

Com as variáveis pré-selecionadas, foi necessário fazer a imputação de dados porque se forem retiradas todas as observações com algum dado faltante em cada uma das 15 variáveis selecionadas, a amostra ficaria muito reduzida.

Assim, os dados faltantes foram tratados da seguinte forma: para as variáveis quantitativas que a pesquisadora julgou mais importantes (BiLE e Creatinina-Lactato) foi ajustado um modelo de regressão múltipla para imputar os 11 e 10 dados faltantes, respectivamente. Nesses modelos a variável resposta era uma delas e as variáveis explicativas eram as demais covariáveis tirando as três selecionadas pela pesquisadora. Para a variável IRA do receptor, por ser binária, não foi necessário fazer imputação, e apenas criou-se a categoria "NA" para os valores faltantes. Para as demais covariáveis foi imputada a média para as variáveis contínuas e foi criada a categoria "NA" para as categóricas. Vale ressaltar que destas variáveis restantes, a maioria tinha valores faltantes em torno de 0 a 2 observações, com a exceção de uma contendo no 7 valores faltantes.

Dado isso, foi ajustado um modelo de Cox com efeitos principais e o método de seleção de variáveis foi o *backward selection* utilizando um valor-p maior que 0,05 do teste de razões de verossimilhanças como critério de retirada. A Tabela A.2 mostra a ordem em que as variáveis foram retiradas e os respectivos valores-p.

No modelo final, restaram 6 variáveis: RNI do receptor, sexo do doador, Na do doador, GGT do doador, BD do doador e Creatinina-Lactato.

6.1.3 Análise de resíduos

Para a análise da qualidade do ajuste foi utilizada a forma padronizada dos resíduos de Schoenfeld para a construção de seus testes e gráficos respectivos. Esta metodologia visa verificar a suposição de proporcionalidade dos riscos.

Na análise gráfica destes resíduos espera-se que o coeficiente angular das curvas estimadas seja igual a zero em todo o período de tempo para cada covariável. Nesses gráficos, a ideia é avaliar se uma reta paralela ao eixo das abscissas pode ser traçada dentro das bandas de confiança. Se isso acontece, então não há indícios da violação da suposição de proporcionalidade das taxas de falha. Pode-se ver que as curvas dos gráficos dos resíduos de Schoenfeld para as variáveis RNI do receptor (Figura B.56), BD do doador (Figura B.60) e Creatinina-Lactato (Figura B.61) parecem todas serem paralelas com o eixo horizontal, ou seja, parecem mostrar indícios para a suposição de proporcionalidade de taxa de falhas. Já as Figuras B.57 a B.59 apresentam um pequeno desvio da suposição de proporcionalidade.

Os testes de hipótese de Grambsch-Therneau, por sua vez, têm como hipótese nula riscos proporcionais para a q -ésima covariável, ou seja, valores-p baixos mostram evidências contra a suposição de riscos proporcionais para a covariável q .

Na Tabela A.3 temos todos os coeficientes, seus testes e respectivos valores-p. O valor-p para o teste global foi igual a 0,335, o que mostra evidências a favor da suposição de proporcionalidade de riscos. É possível fazer o teste para cada variável explicativa separadamente, também apresentados na Tabela A.3. Todas as variáveis apresentam valores-p maiores do 0,05, indicando que não há violação da suposição de proporcionalidade dos riscos, com exceção da variável Sexo do doador. A Figura B.57 revela que há um desvio pequeno da suposição de proporcionalidade, evidenciado em instantes de tempo maiores, porém o modelo de Cox é robusto para pequenos desvios dessa suposição e, portanto, não se justifica o uso de um modelo mais complexo, como o modelo estratificado. Conclui-se, dessa forma, que o modelo ajusta bem os dados analisados.

6.1.4 Interpretação do modelo

A interpretação dos coeficientes do modelo de Cox é feita comparativamente entre dois indivíduos cujas covariáveis são iguais, exceto pela variável cujo coeficiente deseja-se interpretar. Os valores das estimativas dos parâmetros e razões de taxas de falha encontram-se na Tabela A.4.

Sendo assim, conclui-se que a taxa de falha de um indivíduo cujo sexo do doador é masculino é 83% ($\exp(0,60) = 1,83$) maior quando comparado com um indivíduo cujo doador é do sexo feminino, e considerando iguais as demais características presentes no modelo.

Pode-se concluir também que o incremento de 1 unidade na razão normalizada internacional causa um aumento de 14% ($\exp(0.13) = 1.14$) na taxa de óbito de um indivíduo.

Para algumas medidas laboratoriais do doador, pode-se concluir que: com o incremento de 1 mEq/L na concentração de Na do doador, a taxa de óbito do receptor aumenta 2,7%; com o incremento de 1 U/L de GGT no doador, a taxa de falha do receptor aumenta 0,38%; e com o aumento de 1 mg/dL na concentração de bilirrubina direta no doador, a taxa de óbito do receptor aumenta em 125%.

Por fim, para o escore de Creatinina-Lactato do receptor, concluiu-se que quando aumenta em 1 unidade, a taxa da falha do receptor aumenta em 0.38%.

6.2 Modelo de regressão logística para óbitos precoces

Como explicado na Seção 4.4.2, um objetivo complementar foi o estudo de óbitos precoces e, como não houve censura em indivíduos cujo tempo de sobrevida era menor que 30 dias, o modelo se resume a uma classificação binária. Portanto, o modelo ajustado será uma regressão logística.

6.2.1 Pré-seleção das variáveis

A pré-seleção será feita da mesma forma que no modelo anterior (Seção 6.2.1) com a única mudança de que os modelos base e com a variável adicional serão regressões logísticas.

Na Tabela A.5 encontram-se os valores-p dos testes de razão de verossimilhanças. O valor de corte usado será de 0,20 também, restando 13 variáveis, além das 3 pré-selecionadas pela pesquisadora.

6.2.2 Ajuste do modelo

Os dados faltantes após a pré-seleção foram tratados da mesma forma que no modelo de Cox. Para as 2 variáveis quantitativas que a pesquisadora selecionou foi feita uma imputação com uma regressão múltipla, da mesma forma explicitada na Seção 6.1.2. Para o restante das variáveis foram imputados os dados com a média ou com a categoria "NA", caso esta fosse categórica.

Vale ressaltar que não havia muitos dados faltantes nas variáveis além das 3 selecionadas, sendo que, o maior número de valores faltantes ocorreu para uma única covariável, sendo igual a 8.

Dado isso, foi ajustado um modelo de regressão logística com efeitos principais e o método de seleção de variáveis foi o *backward selection* utilizando um valor-p maior que 0,05 no teste de razões de verossimilhança como critério de retirada. Para as variáveis categóricas, foram

mantidos os coeficientes das categorias “NA”. Na Tabela A.6 consta a ordem em que as variáveis foram retiradas e os respectivos valores-p.

No modelo final ficaram as seguintes variáveis: IMC do receptor, encefalopatia do receptor, RNI do receptor, Na do doador e BD do doador.

6.2.3 Análise de resíduos e qualidade do ajuste

Para a análise de resíduos da regressão logística, foi utilizado o gráfico das componentes dos desvios padronizados com os percentis da normal padrão (Figura B.62). A ideia deste gráfico é que os pontos estejam todos contidos nas bandas de confiança desenhadas. Para o modelo ajustado, há indícios de que não há afastamentos sérios das suposições do modelo.

Em termos de qualidade de ajuste, construiu-se também o gráfico da curva ROC (Figura B.63), metodologia utilizada em estudos anteriores (Figueira et al., 2021), que é uma medida de qualidade do modelo para a capacidade de predição de óbitos precoces, caso seja de interesse também das pesquisadoras. A área sob a curva obtida foi igual a 0,791, indicando um bom ajuste.

6.2.4 Interpretação do modelo

Para o modelo de regressão logística, os coeficientes serão interpretados comparativamente, ou seja, o quanto a mudança de uma variável influencia multiplicativamente nas chances de óbito precoce de dois indivíduos cujas variáveis são iguais, com exceção da variável cujo coeficiente será analisado.

Assim, com base no modelo ajustado (Tabela A.7), pode-se concluir que o incremento de uma unidade na variável IMC do receptor aumenta a chance de óbito precoce em 9,7% ($\exp(0.09) = 1.097$).

Estima-se também que a chance de óbito precoce de um receptor com encefalopatia Leve ou Moderada é 78% menor que a chance de óbito precoce de um receptor com encefalopatia Grave, mantidas as demais covariáveis fixadas.

O aumento de 1 unidade no RNI do receptor aumenta em 31% a chance de óbito precoce. Tem-se também que o incremento de 1 mEq/L na concentração de Na do doador aumenta em

3,7% a chance de óbito precoce. O incremento de 1 mg/dL na BD do doador, por sua vez, aumenta em 308% a chance de óbito precoce, sempre considerando-se fixadas as demais covariáveis.

7. Conclusões

Neste trabalho, foi feita uma análise estatística de dados de pacientes que receberam transplante de fígado para identificar fatores importantes para a sobrevida de pacientes após o transplante. Em um primeiro momento, foi feita uma análise considerando-se como desfecho o tempo de sobrevida dos pacientes. Nessa análise, pode-se concluir que níveis altos de RNI do receptor e de creatinina-lactato são os fatores que mais impactam negativamente a sobrevida desses pacientes. Outros fatores com influência na sobrevida dos pacientes obtidos no modelo múltiplo são o sexo do doador (pacientes cujos doadores eram homens possuem sobrevida menor), sódio, GGT do doador e BD do doador, sendo que valores elevados dessas variáveis indicam pior prognóstico. Alguns outros fatores podem ainda estar associados com a sobrevida dos pacientes, conforme pode ser observado nos gráficos de KM, no entanto o tamanho pequeno da amostra, por diminuir o poder dos testes estatísticos, pode ter dificultado a obtenção de significância estatística para essas variáveis, com destaque para a variável encefalopatia do receptor (foi retirada com valor-p marginal no modelo de Cox).

Na análise dos fatores importantes para óbito precoce, definido como óbito em até 30 dias após o transplante, as variáveis BD e sódio do doador também se destacaram como fatores prognósticos importantes. Além dessas variáveis, a encefalopatia grave, o RNI e o IMC do paciente que recebeu transplante também se mostraram importantes preditores de óbito precoce.

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1 Resultados dos testes de razão de verossimilhanças para o modelo de Cox

	Estatística de teste	Graus de liberdade	Tamanho da amostra	Valor-p
BD do doador	6,23	1	116	0,0126
Na do doador	5,23	1	117	0,0222
Encefalopatia do receptor	4,65	1	116	0,0311
GGT do doador	4,61	1	112	0,0318
TGO do doador	4,56	1	117	0,0327
Leuc do doador	4,53	1	117	0,0333
Dias no IOT do doador	4,30	1	114	0,0381
IMC do doador	2,53	1	118	0,1117
Dias na UTI do doador	2,41	1	115	0,1209
Ur do doador	1,99	1	118	0,1587
RNI do receptor	1,91	1	119	0,1672
Sexo do doador	1,85	1	119	0,1738
TGP do doador	1,78	1	117	0,1822
Causa óbito do doador	7,38	5	119	0,1937
Idade do doador	1,66	1	119	0,1979
IMC do receptor	1,55	1	116	0,2130
MELD do receptor	1,39	1	119	0,2378
Classificação IH do receptor	2,66	2	114	0,2641
Cr do doador	0,99	1	118	0,3191
BT do doador	0,91	1	117	0,3400
Peso do implante	0,88	1	118	0,3482
Peso do explante	0,74	1	117	0,3905
Idade do receptor	0,65	1	119	0,4210
BT do receptor	0,55	1	119	0,4584

Tabela A.1 (continuação) Resultados dos testes de razão de verossimilhanças para o modelo de Cox

	Estatística de teste	Graus de liberdade	Tamanho da amostra	Valor-p
Amilase do doador	0,55	1	113	0,4598
Sexo do receptor	0,51	1	119	0,4740
CPK do doador	0,44	1	113	0,5070
Infecção do doador	0,40	1	114	0,5258
Lactato do receptor	0,39	1	118	0,5345
Cr do receptor	0,36	1	119	0,5491
Isquemia fria	0,30	1	115	0,5837
Isquemia quente	0,30	1	115	0,5858
K do doador	0,29	1	118	0,5927
Isquemia total	0,28	1	115	0,5962
Ht do doador	0,27	1	118	0,6015
Glicose do doador	0,23	1	117	0,6308
Tempo de cirurgia	0,22	1	114	0,6361
pH do doador	0,17	1	114	0,6785
PCR do doador	0,11	1	113	0,7383
Fosfocalina do doador	0,11	1	113	0,7406
Tempo de anestesia	0,11	1	107	0,7452
Retransplante do receptor	0,08	1	119	0,7791
DRI do doador	0,03	1	114	0,8577
Etiologia do receptor	0,93	4	119	0,9208
CK-MB do doador	0,00	1	114	0,9475

Tabela A.2 Valores-p resultantes da seleção de variáveis do modelo de Cox

	Valor-p
Dias no IOT do doador	0,8526
BiLE	0,7052
Leuc do doador	0,7049
Dias na UTI do doador	0,4484
IMC do doador	0,4216
Ur do doador	0,3649
TGO do doador	0,3232
Idade do doador	0,2830
IRA do receptor	0,1970
Causa óbito do doador	0,0657
TGP do doador	0,0806
Encefalopatia do receptor	0,0697

Tabela A.3 Valores-p do teste dos resíduos de Schoenfeld

	Estatística de teste	Graus de liberdade	Valor-p
RNI do receptor	0,28	1	0,5980
Sexo do doador	4,58	1	0,0320
Na do doador	1,49	1	0,2220
GGT do doador	0,36	1	0,5460
BD do doador	0,73	1	0,3930
Creatinina-Lactato	0,00	1	0,9770
GLOBAL	6,85	6	0,3350

Tabela A.4 Estimativa, exponencial da estimativa, erro padrão e valor-p dos efeitos fixos do modelo final de Cox

	Estimativa	exp(Estimativa)	Erro padrão	Valor-p
RNI do receptor	0,1305	1,1394	0,0469	0,0054
Sexo do doador (referência Feminino)				
Masculino	0,6022	1,8262	0,2749	0,0285
Na do doador	0,0270	1,0274	0,0081	0,0008
GGT do doador	0,0038	1,0038	0,0013	0,0028
BD do doador	0,8115	2,2512	0,3139	0,0097
Creatinina-Lactato	0,0038	1,0038	0,0012	0,0018

Tabela A.5 Resultados dos testes de razão de verossimilhanças para o modelo de regressão logística

	Estatística de teste	Graus de liberdade	Valor-p
Encefalopatia do receptor	9,15	1	0,0025
Na do doador	7,48	1	0,0062
BD do doador	5,36	1	0,0206
Classificação IH do receptor	7,29	2	0,0261
Dias na UTI do doador	4,63	1	0,0314
Dias no IOT do doador	4,28	1	0,0387
IMC do receptor	3,79	1	0,0514
TGO do doador	3,75	1	0,0529
BT do doador	3,60	1	0,0578
Leuc do doador	2,18	1	0,1400
GGT do doador	2,16	1	0,1422
IMC do doador	2,12	1	0,1451
RNI do receptor	2,05	1	0,1519
Idade do doador	1,45	1	0,2281
Ur do doador	1,44	1	0,2303
TGP do doador	1,16	1	0,2820
CPK do doador	0,91	1	0,3413
Sexo do receptor	0,86	1	0,3543
Amilase do doador	0,84	1	0,3596
Ht do doador	0,78	1	0,3757
BT do receptor	0,72	1	0,3949
Causa óbito do doador	5,13	5	0,4002
Tempo de cirurgia	0,37	1	0,5418
Peso do explante	0,36	1	0,5460

Tabela A.5 (continuação) Resultados dos testes de razão de verossimilhanças para o modelo de regressão logística

	Estatística de teste	Graus de liberdade	Valor-p
Peso do implante	0,35	1	0,5515
Isquemia quente	0,34	1	0,5574
Idade do receptor	0,32	1	0,5691
K do doador	0,32	1	0,5719
Cr do doador	0,31	1	0,5762
pH do doador	0,29	1	0,5906
Fosfocalina do doador	0,27	1	0,6021
Isquemia total	0,27	1	0,6065
Infecção do doador	0,15	1	0,6939
Etiologia do receptor	1,86	4	0,7615
Retransplante do receptor	0,09	1	0,7697
Lactato do receptor	0,07	1	0,7930
Cr do receptor	0,06	1	0,8048
CK-MB do doador	0,03	1	0,8596
Sexo do doador	0,03	1	0,8605
PCR do doador	0,02	1	0,8801
MELD do receptor	0,02	1	0,8947
Glicose do doador	0,02	1	0,8956
Tempo de anestesia	0,02	1	0,8979
Isquemia fria	<0,01	1	0,9540
DRI do doador	<0,01	1	0,9872

Tabela A.6 Valores-p resultantes da seleção de variáveis do modelo de regressão logística

	Valor-p
Dias no IOT do doador	0,7527
BT do doador	0,7519
Leuc do doador	0,7232
Creatinina-Lactato	0,6927
GGT do doador	0,3960
TGO do doador	0,2885
BiLE	0,2909
IMC do doador	0,1156
Classificação IH do receptor	0,0681
IRA do receptor	0,1858
Dias na UTI do doador	0,1094

Tabela A.7 Estimativa, exponencial da estimativa, erro padrão e valor-p dos efeitos fixos do modelo final do modelo de regressão logística

	Estimativa	exp(Estimativa)	Erro padrão	Valor-p
Intercepto	-9,3231	0,0001	2,8117	0,0009
IMC do receptor	0,0930	1,0974	0,0474	0,0498
Encefalopatia do receptor (referência G)				
LM	-1,5149	0,2198	0,4446	0,0007
NA	-0,5194	0,5949	0,9694	0,5921
RNI do receptor	0,2681	1,3074	0,1013	0,0082
Na do doador	0,0363	1,0369	0,0157	0,0208
BD do doador	1,4076	4,0861	0,6649	0,0343

APÊNDICE B

Figuras

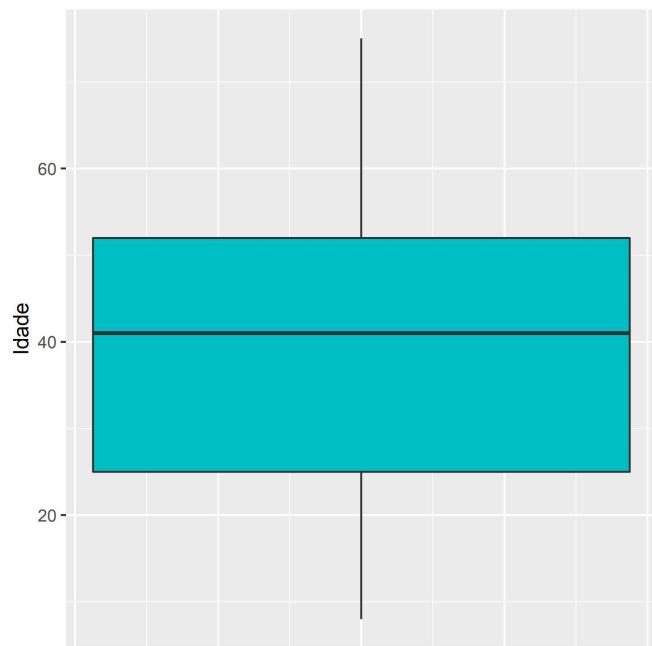


Figura B.1 *Box plot* da idade do doador

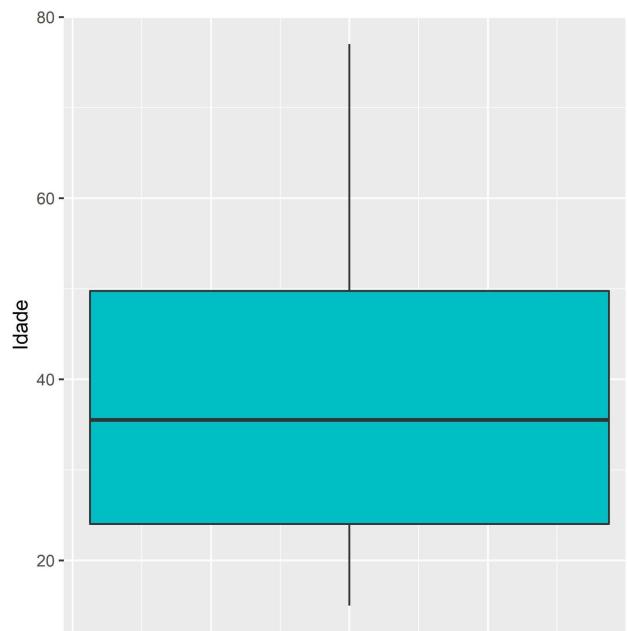


Figura B.2 *Box plot* da idade do receptor

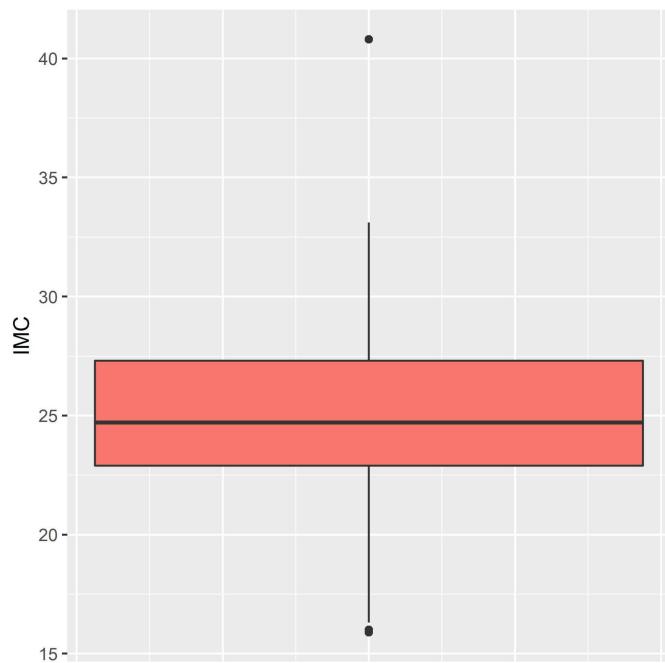


Figura B.3 *Box plot* do IMC do doador

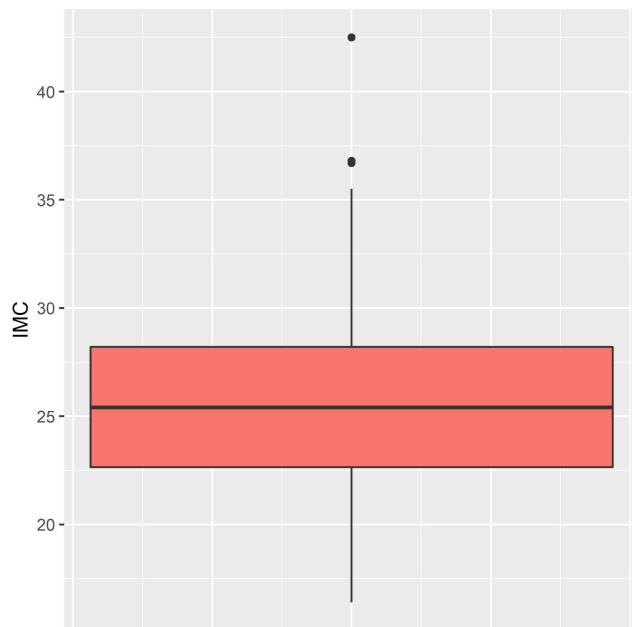


Figura B.4 *Box plot* do IMC do receptor

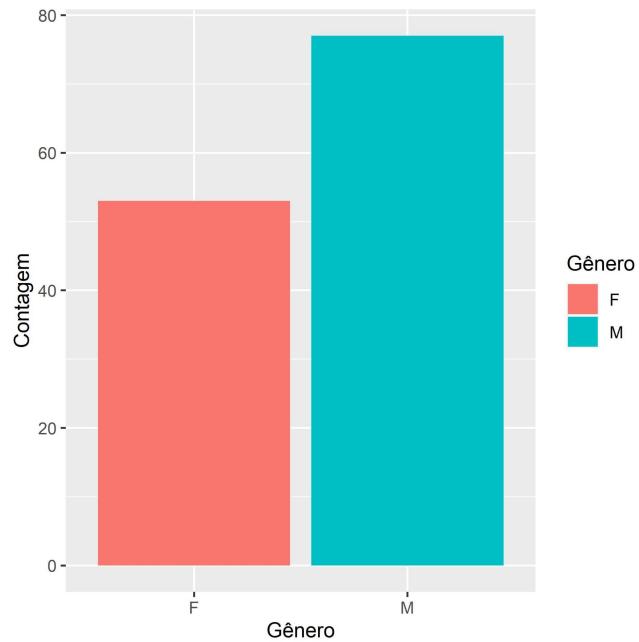


Figura B.5 Gráfico de barras por sexo do doador

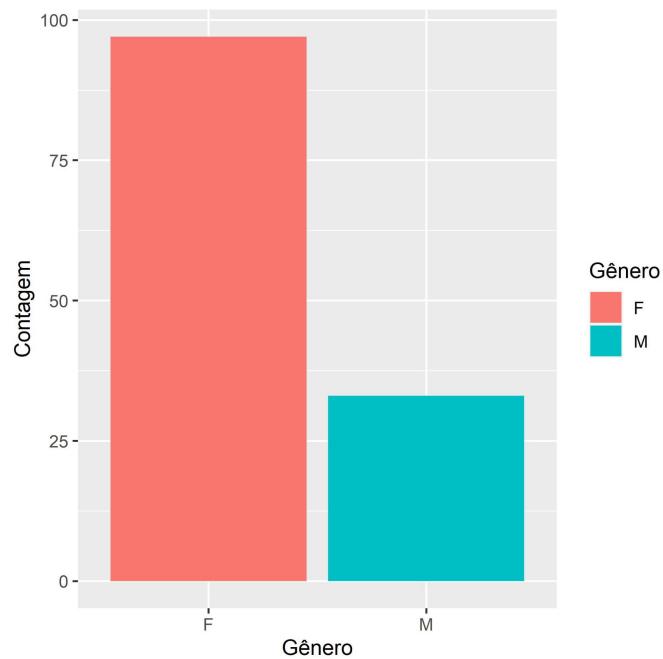


Figura B.6 Gráfico de barras por sexo do receptor

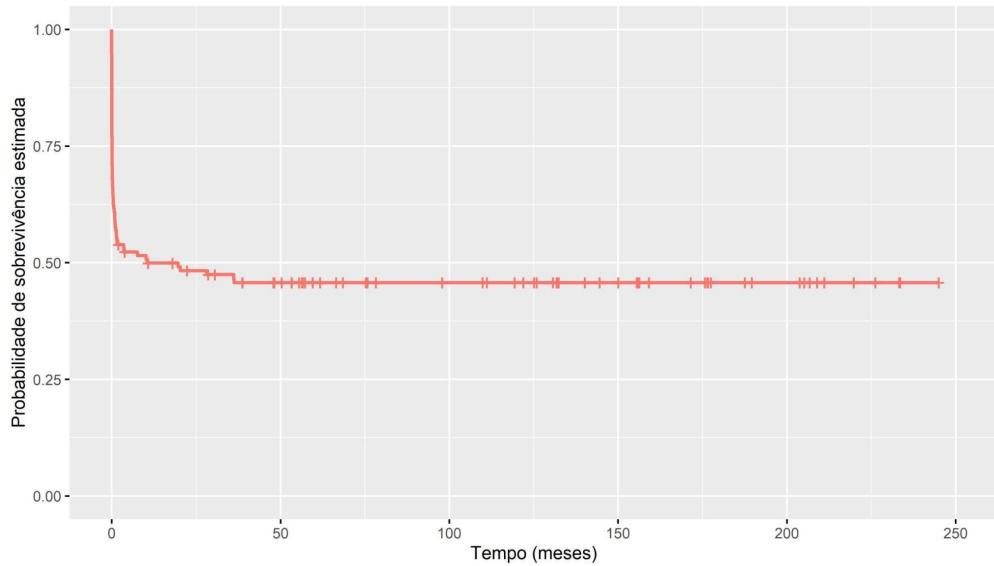


Figura B.7 Estimador de Kaplan-Meier para toda a amostra

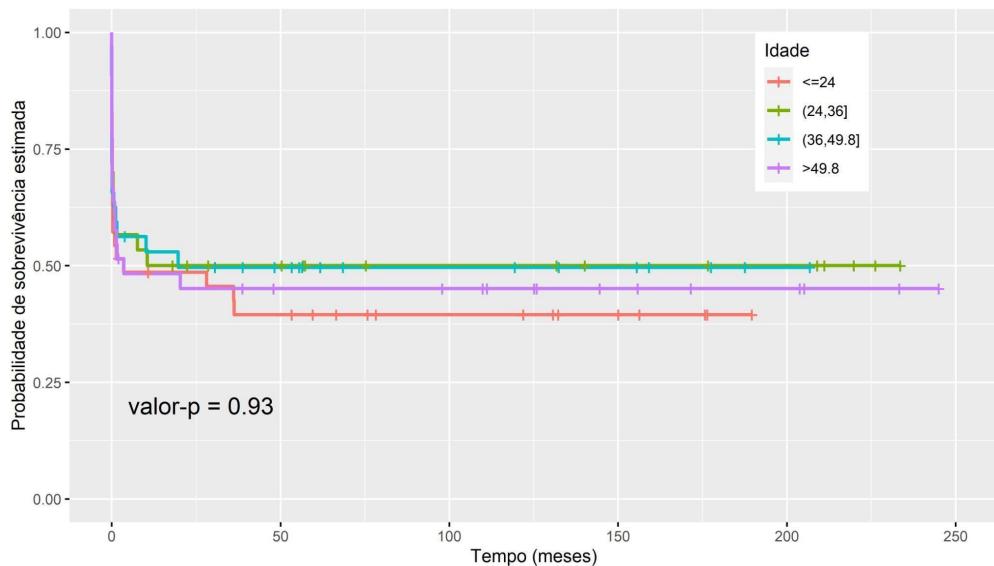


Figura B.8 Estimador de Kaplan-Meier por idade do receptor

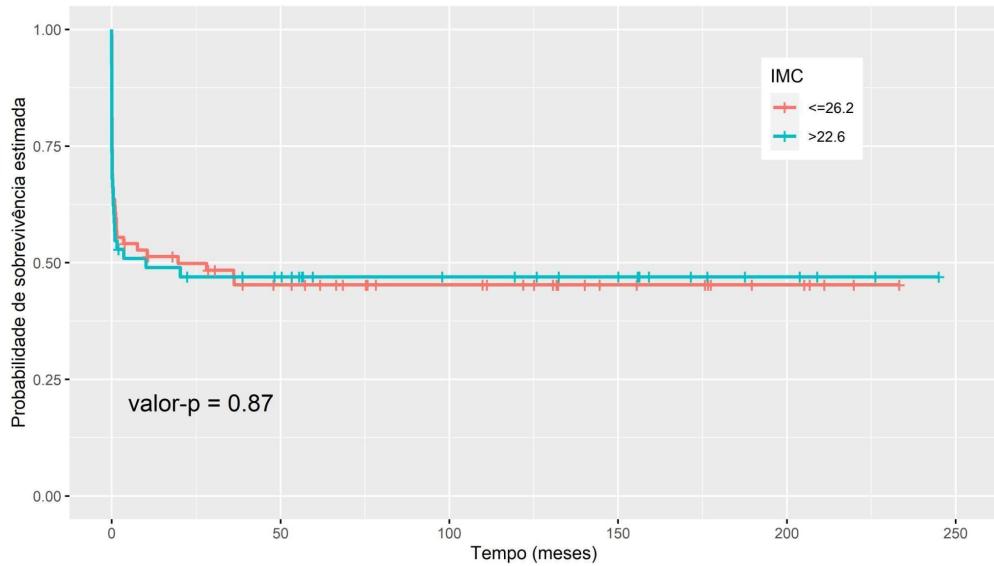


Figura B.9 Estimador de Kaplan-Meier por IMC do receptor

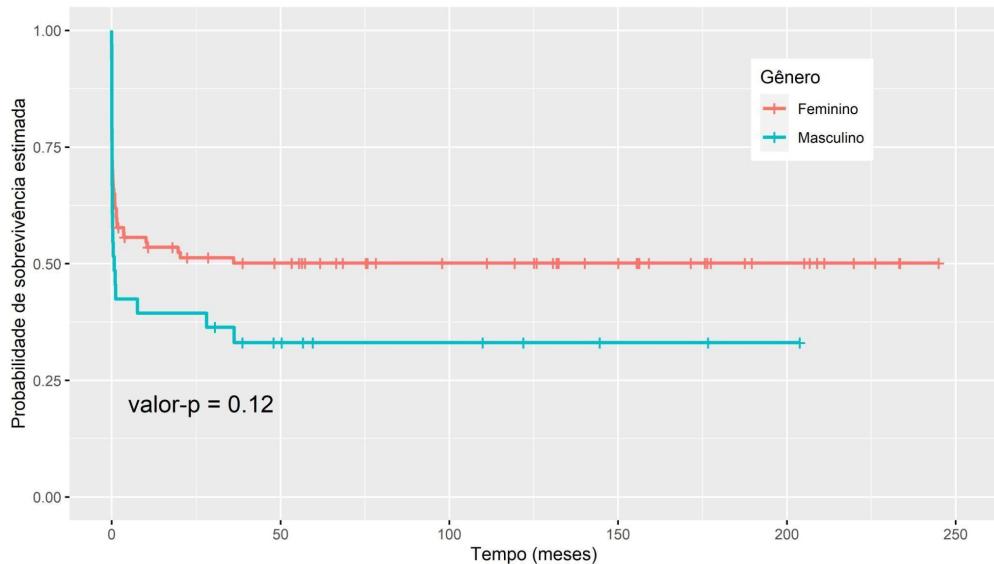


Figura B.10 Estimador de Kaplan-Meier por sexo do receptor

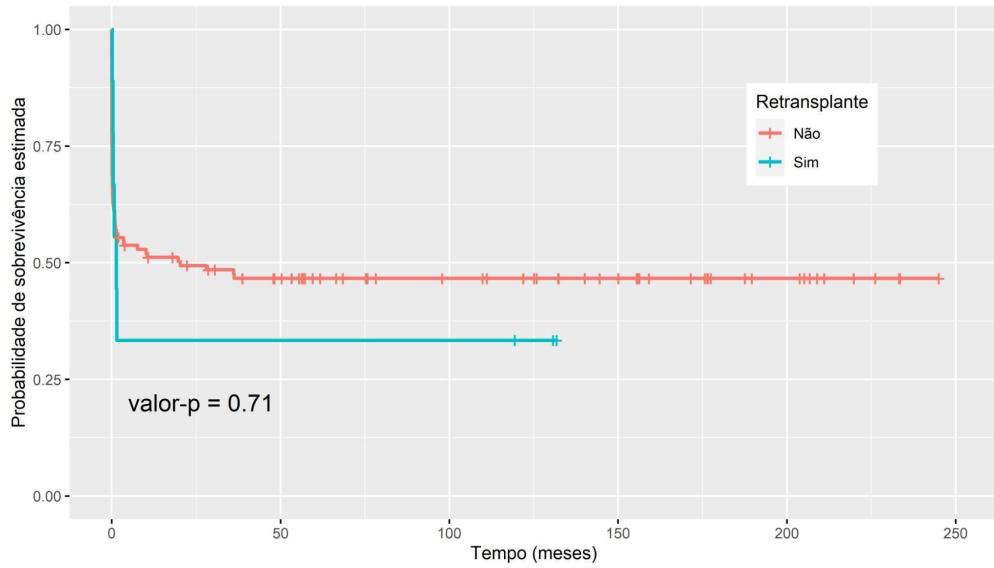


Figura B.11 Estimador de Kaplan-Meier por retransplante do receptor

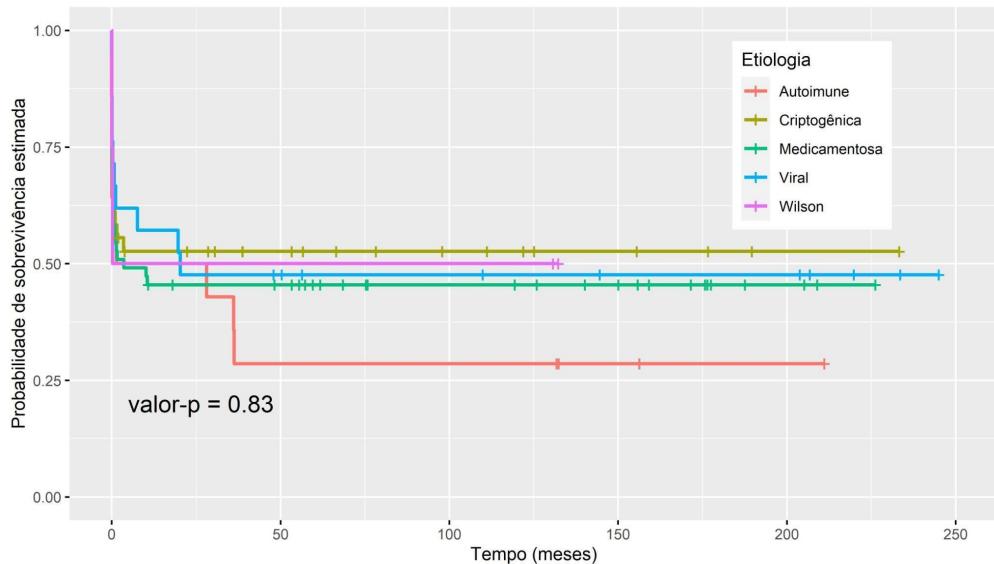


Figura B.12 Estimador de Kaplan-Meier por etiologia do receptor

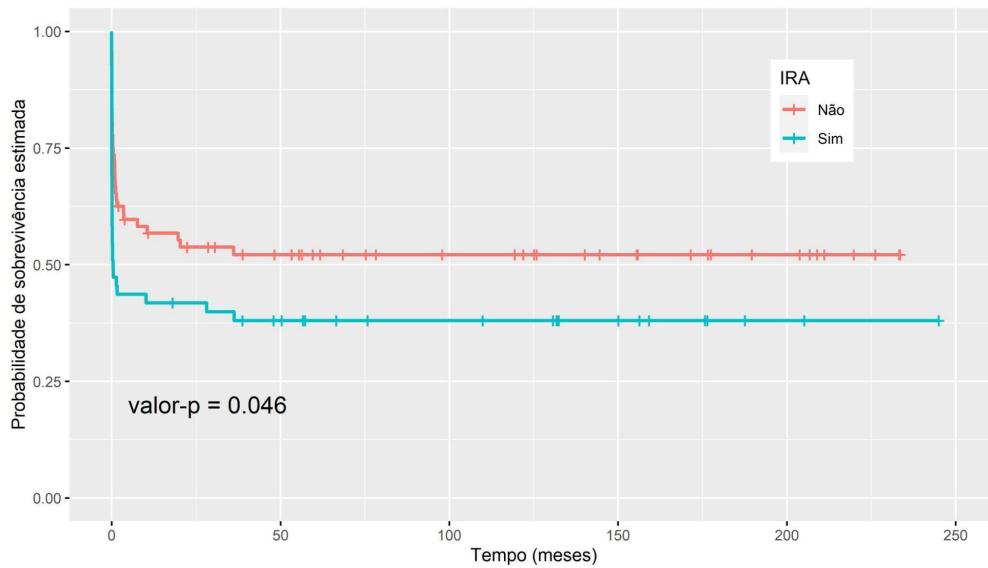


Figura B.13 Estimador de Kaplan-Meier por IRA do receptor

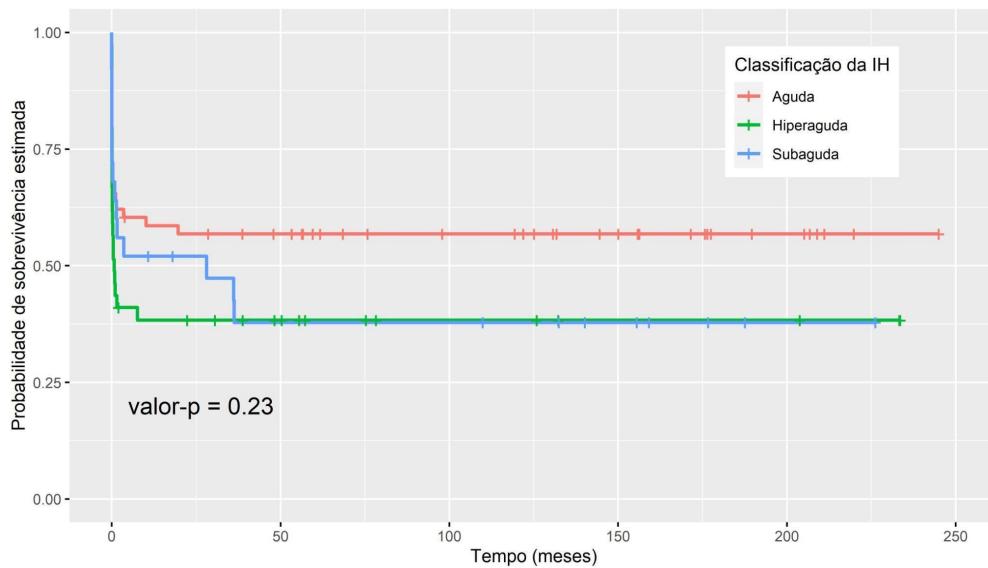


Figura B.14 Estimador de Kaplan-Meier por classificação de IH do receptor

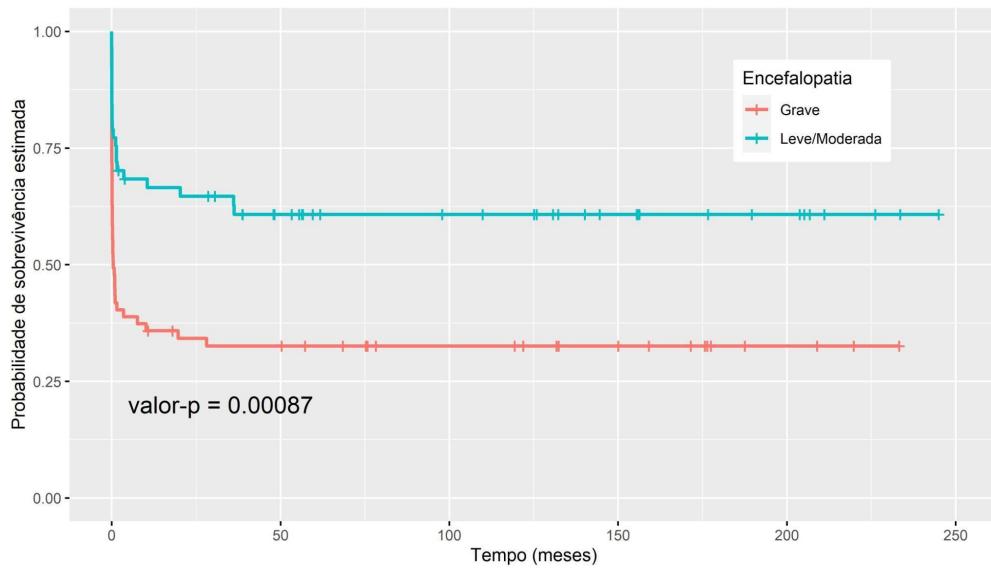


Figura B.15 Estimador de Kaplan-Meier por encefalopatia do receptor

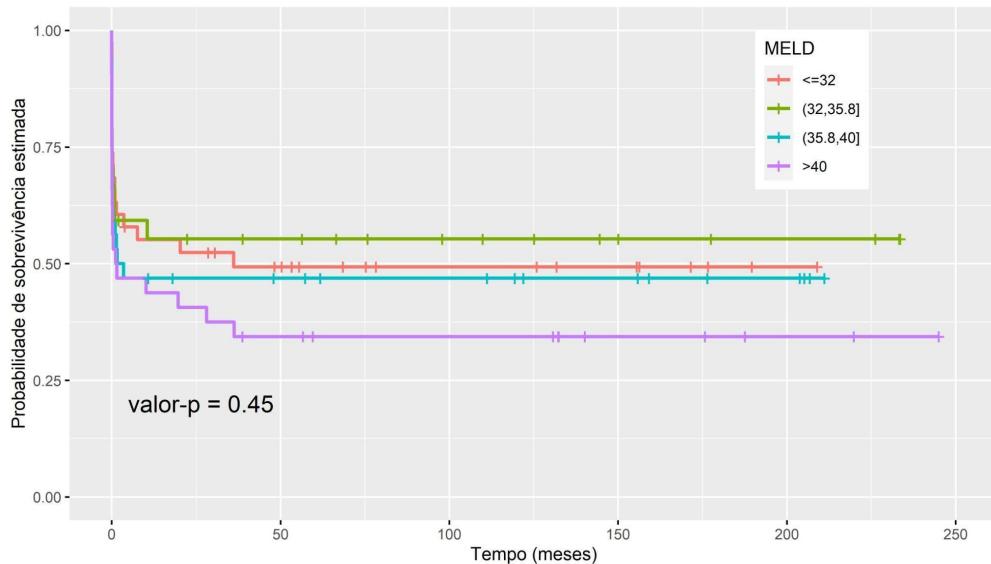


Figura B.16 Estimador de Kaplan-Meier *MELD* do receptor

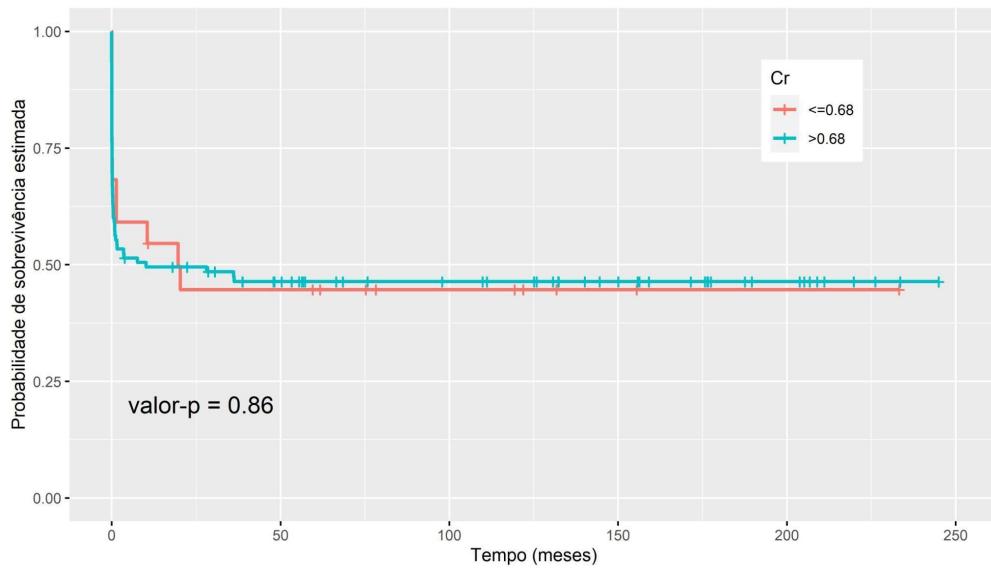


Figura B.17 Estimador de Kaplan-Meier por Cr do receptor

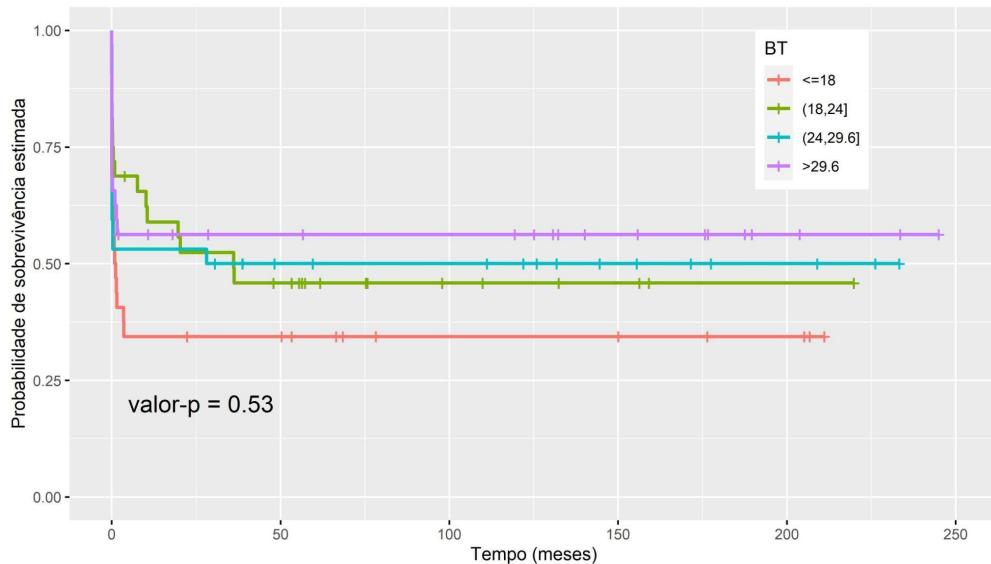


Figura B.18 Estimador de Kaplan-Meier por BT do receptor

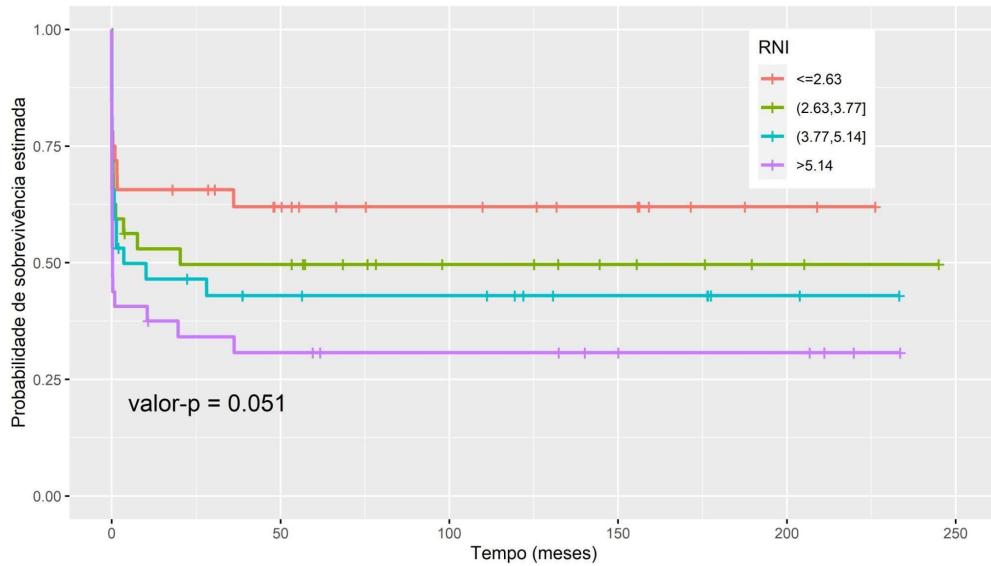


Figura B.19 Estimador de Kaplan-Meier por RNI do receptor

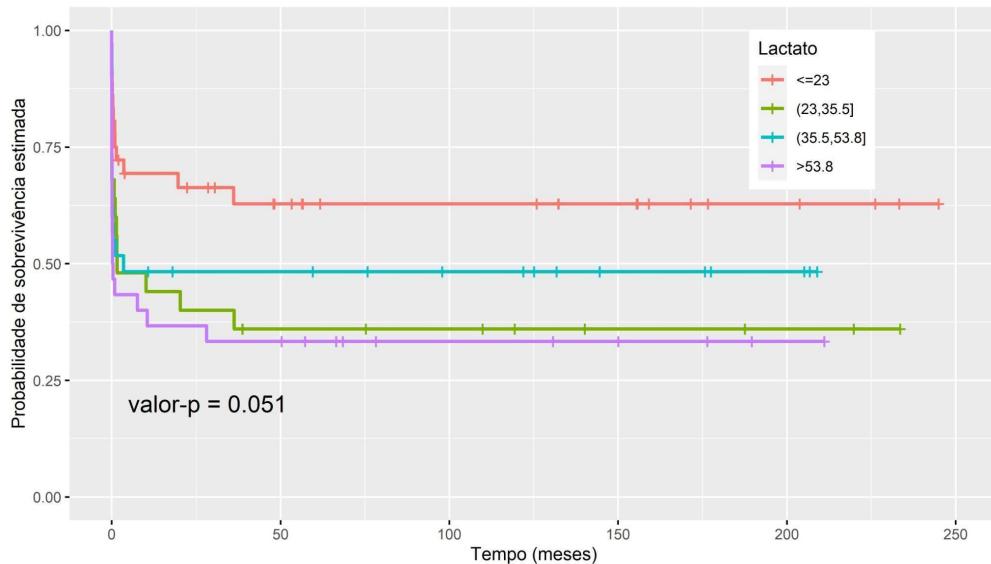


Figura B.20 Estimador de Kaplan-Meier por lactato do receptor

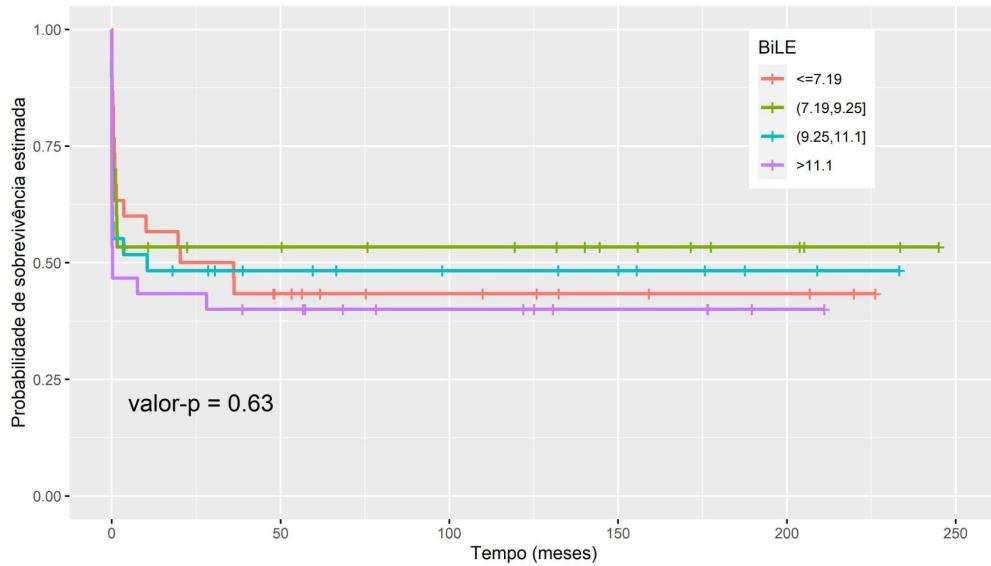


Figura B.21 Estimador de Kaplan-Meier por BiLE

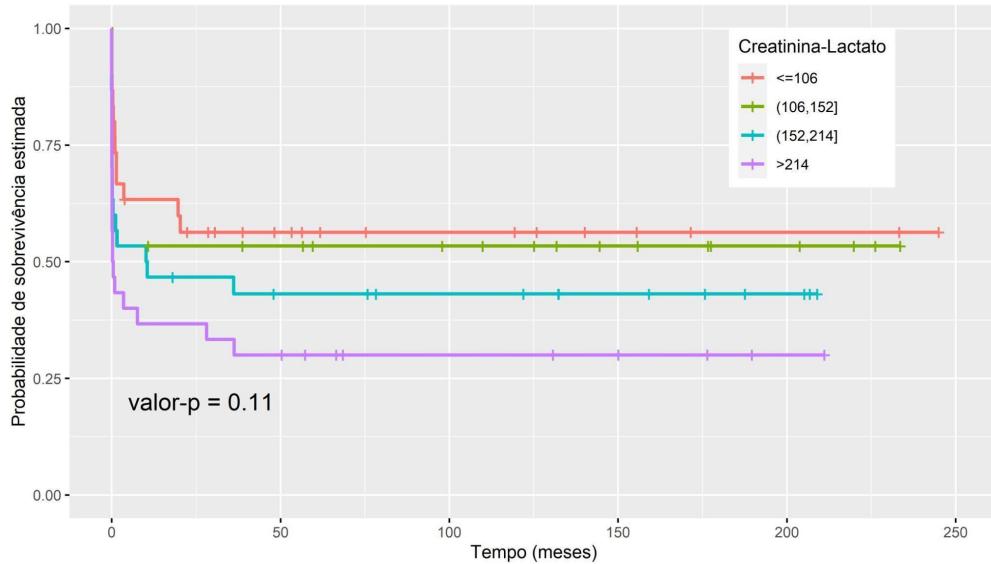


Figura B.22 Estimador de Kaplan-Meier por creatinina-lactato

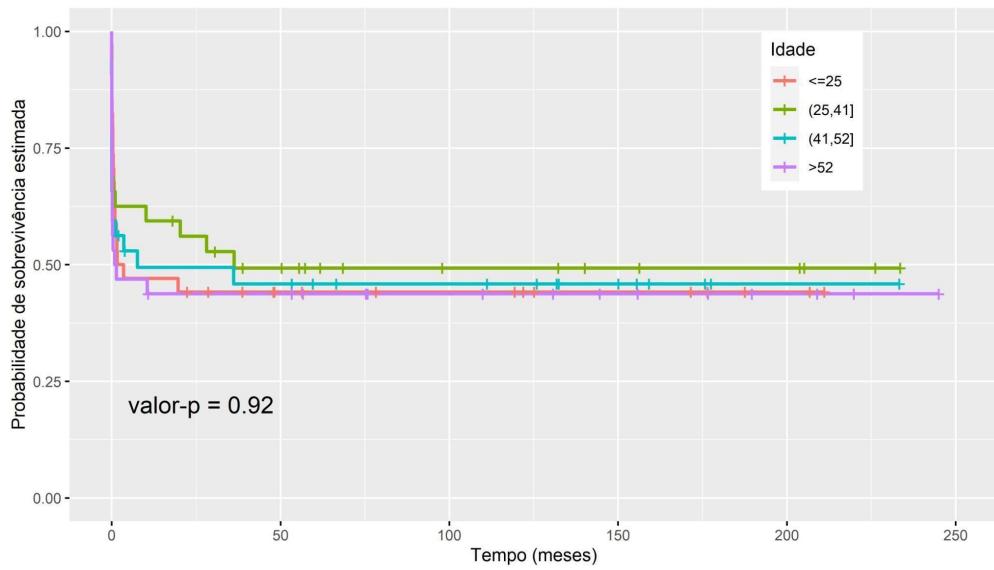


Figura B.23 Estimador de Kaplan-Meier por idade do doador

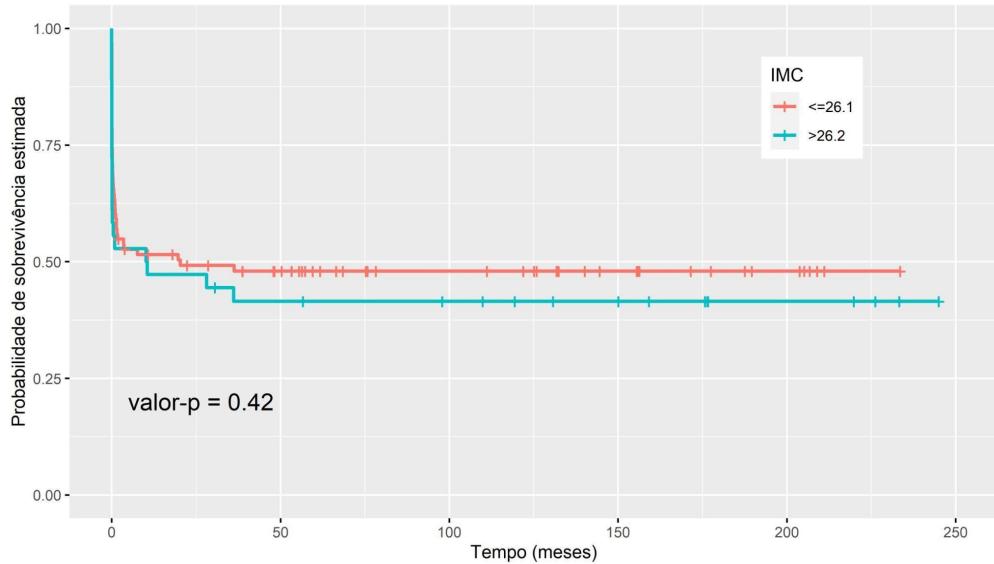


Figura B.24 Estimador de Kaplan-Meier por IMC do doador

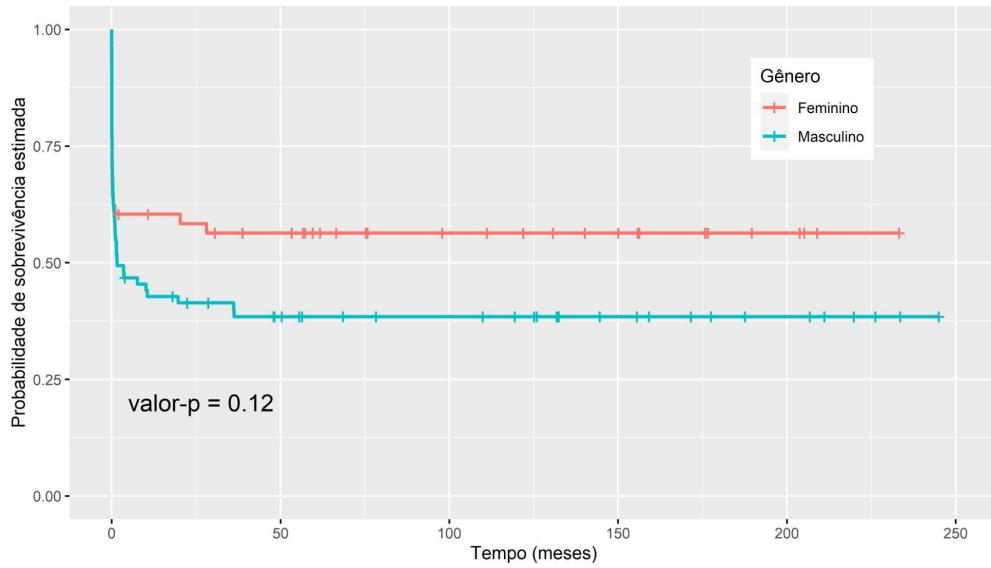


Figura B.25 Estimador de Kaplan-Meier por sexo do doador

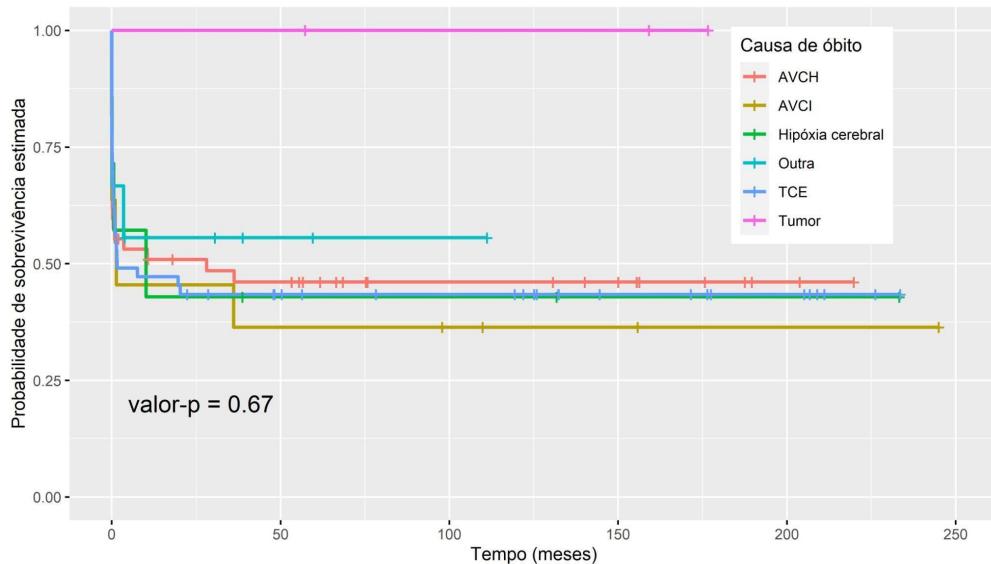


Figura B.26 Estimador de Kaplan-Meier por causa óbito do doador

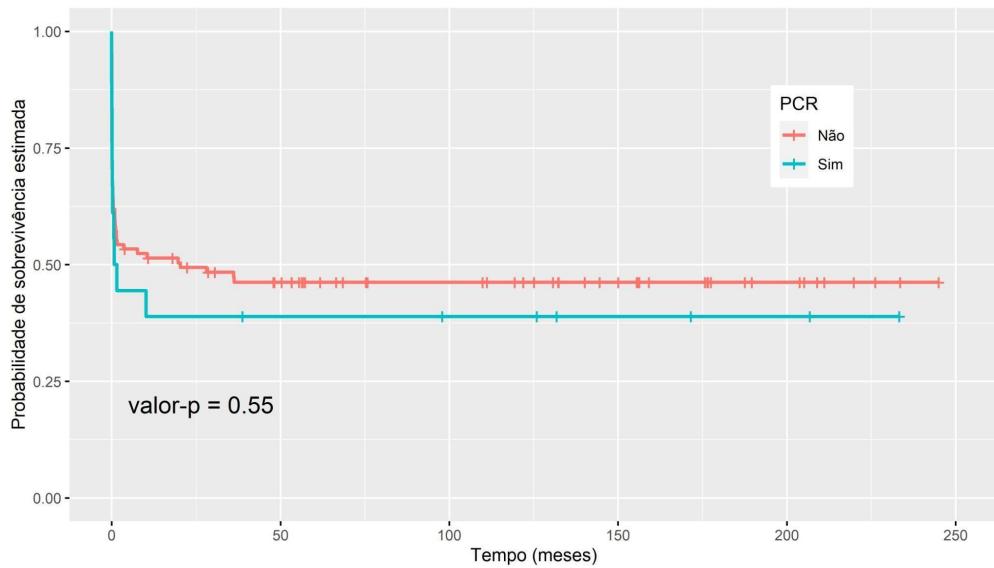


Figura B.27 Estimador de Kaplan-Meier por PCR do doador

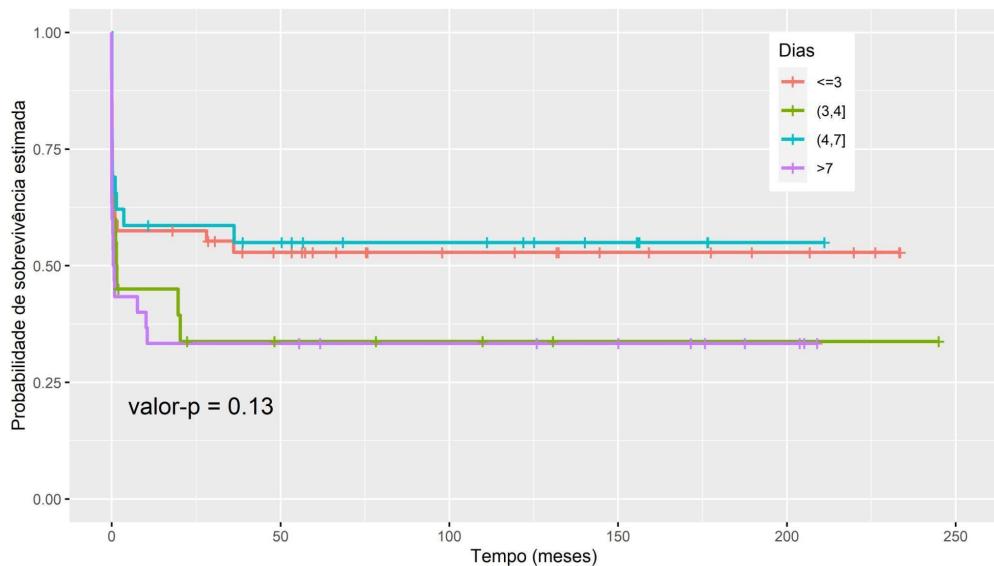


Figura B.28 Estimador de Kaplan-Meier por dias na UTI do doador

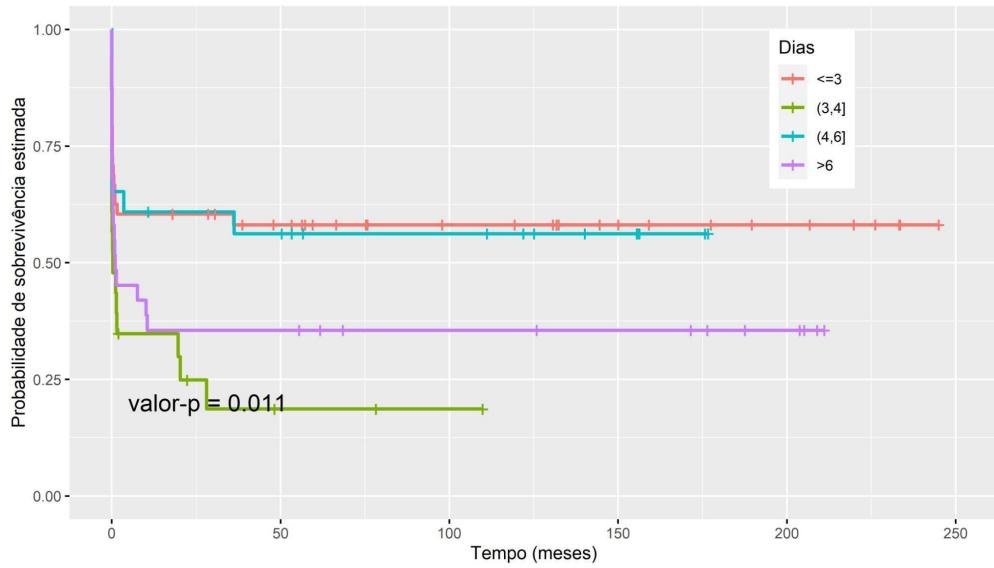


Figura B.29 Estimador de Kaplan-Meier por dias no IOT do doador

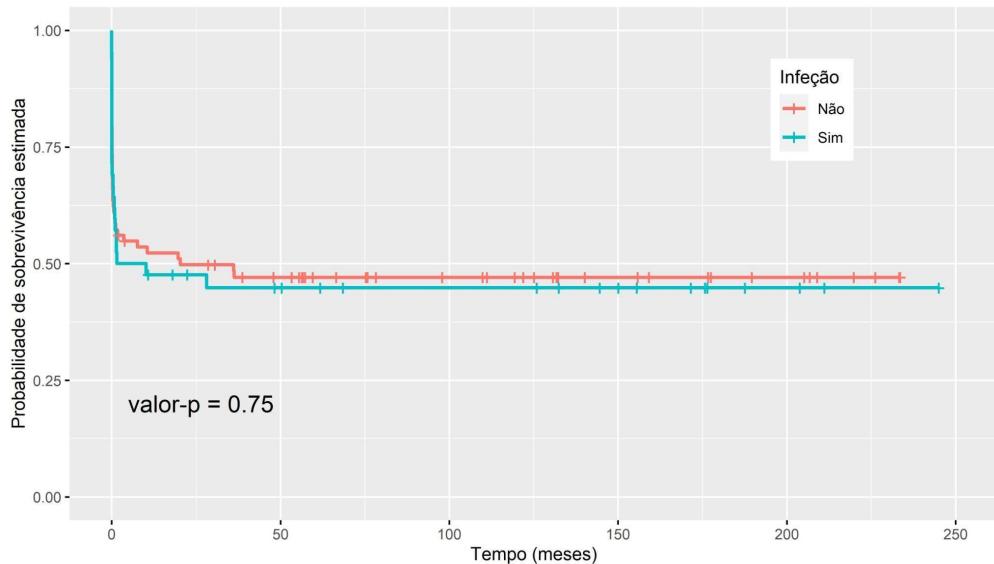


Figura B.30 Estimador de Kaplan-Meier por infecção do doador

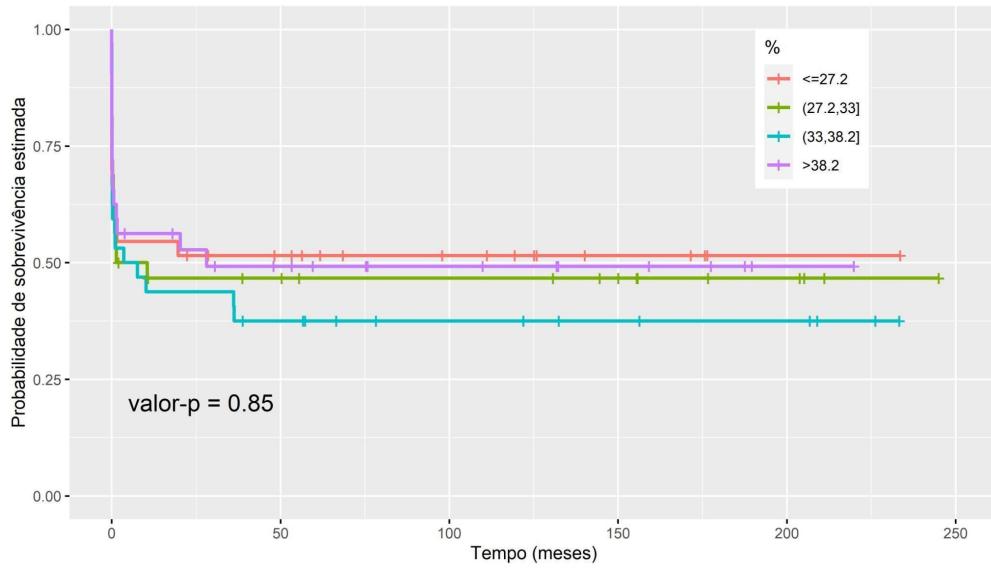


Figura B.31 Estimador de Kaplan-Meier por Ht do doador

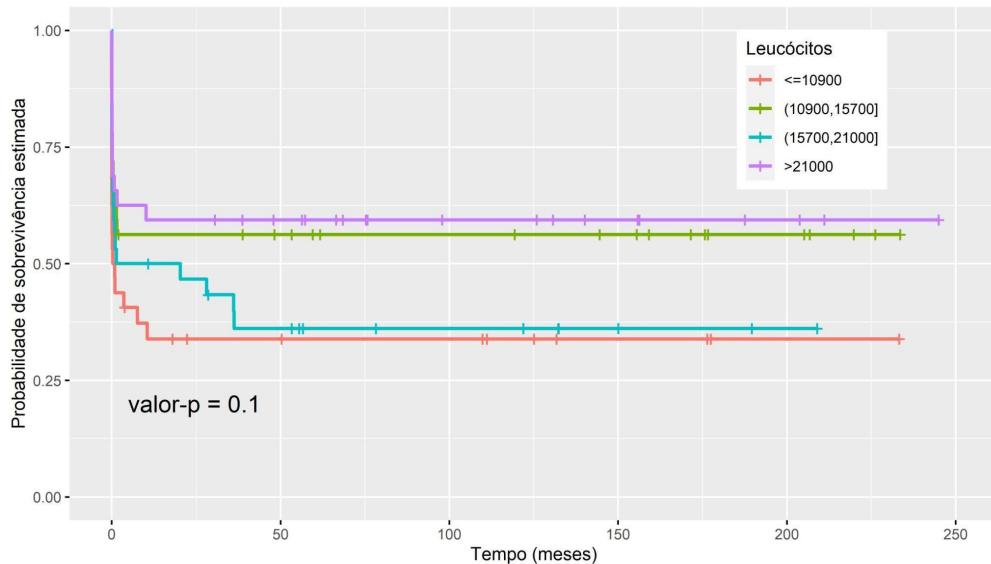


Figura B.32 Estimador de Kaplan-Meier por Leuc do doador

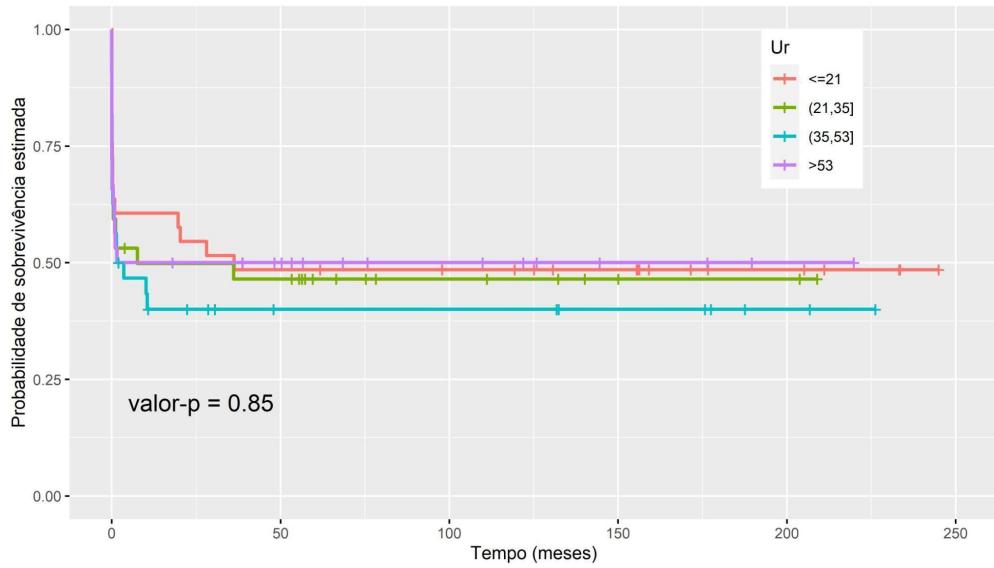


Figura B.33 Estimador de Kaplan-Meier por Ur do doador

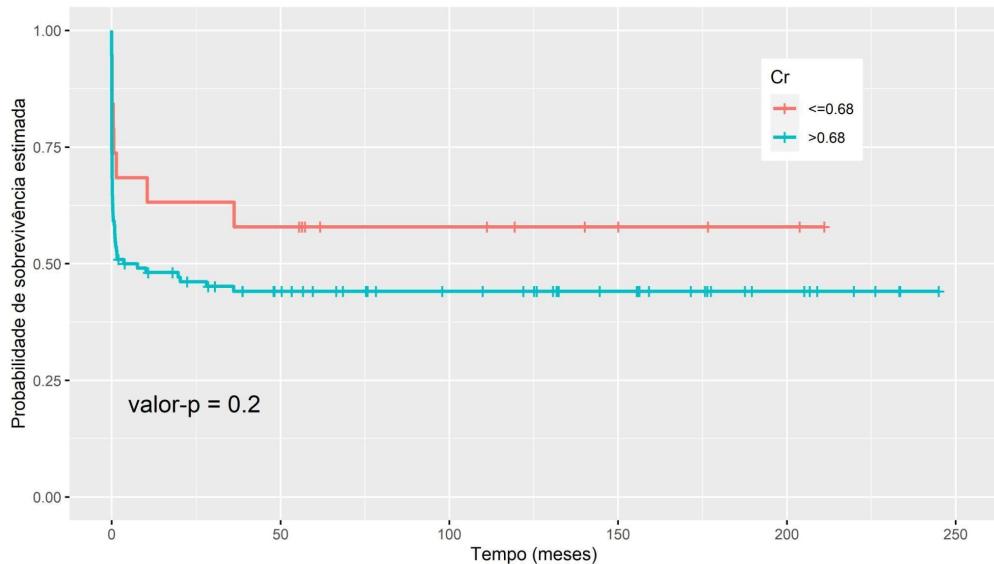


Figura B.34 Estimador de Kaplan-Meier por Cr do doador

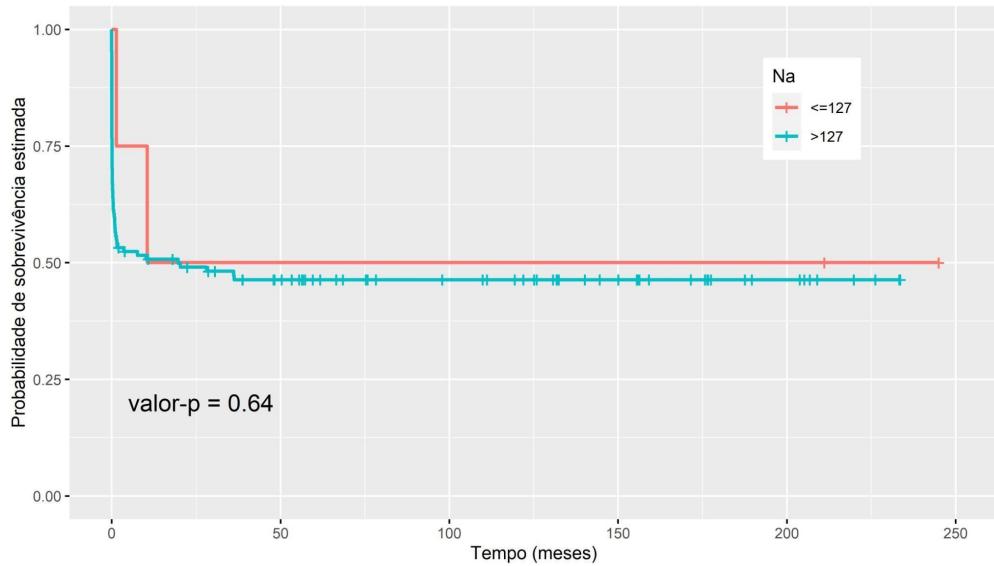


Figura B.35 Estimador de Kaplan-Meier por Na do doador

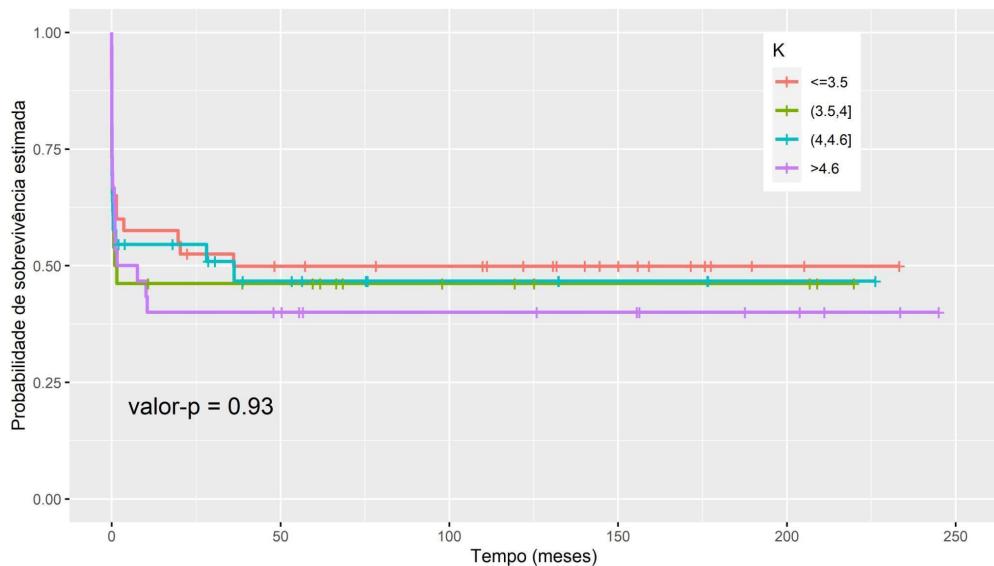


Figura B.36 Estimador de Kaplan-Meier por K do doador

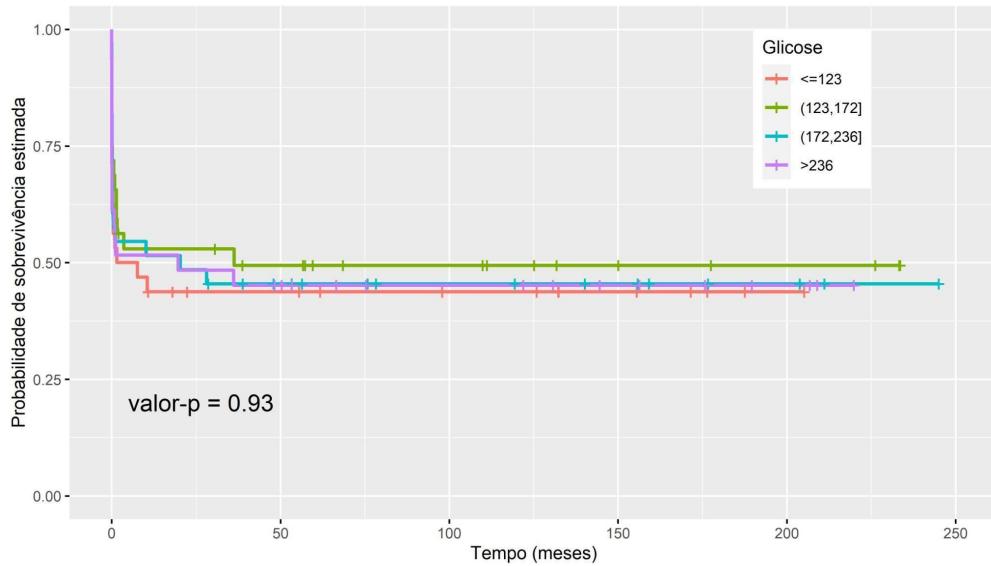


Figura B.37 Estimador de Kaplan-Meier por glicose do doador

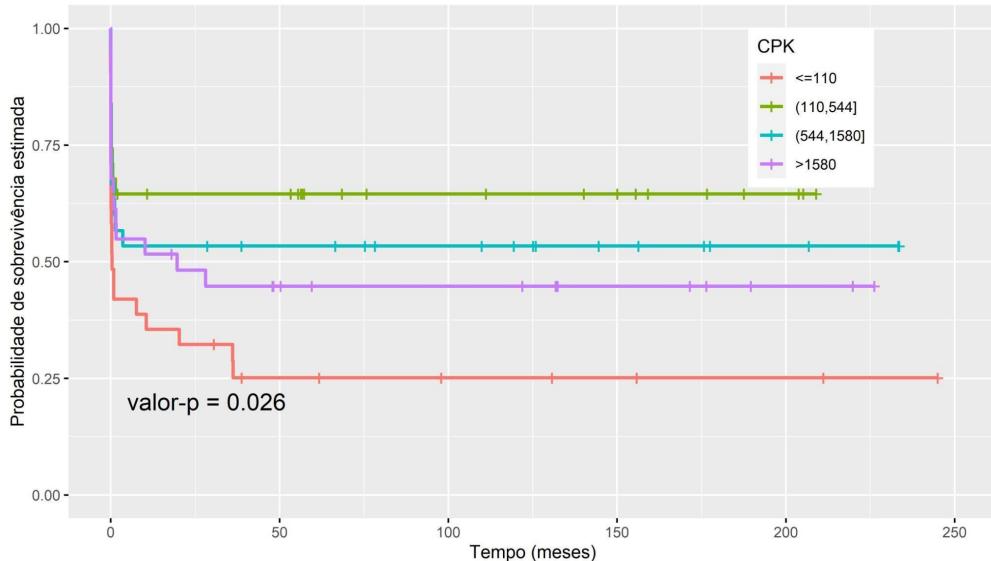


Figura B.38 Estimador de Kaplan-Meier por CPK do doador

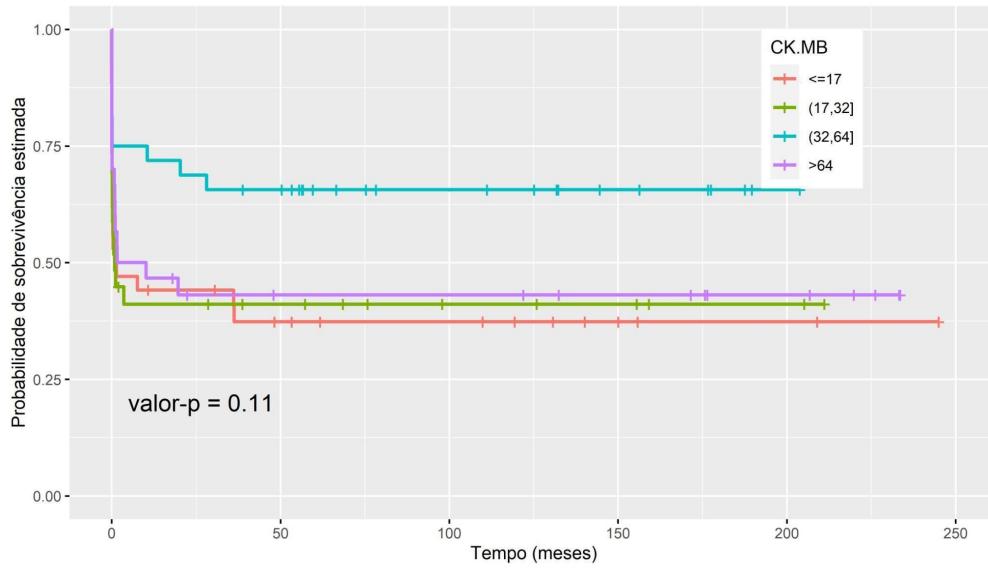


Figura B.39 Estimador de Kaplan-Meier por CK-MB do doador

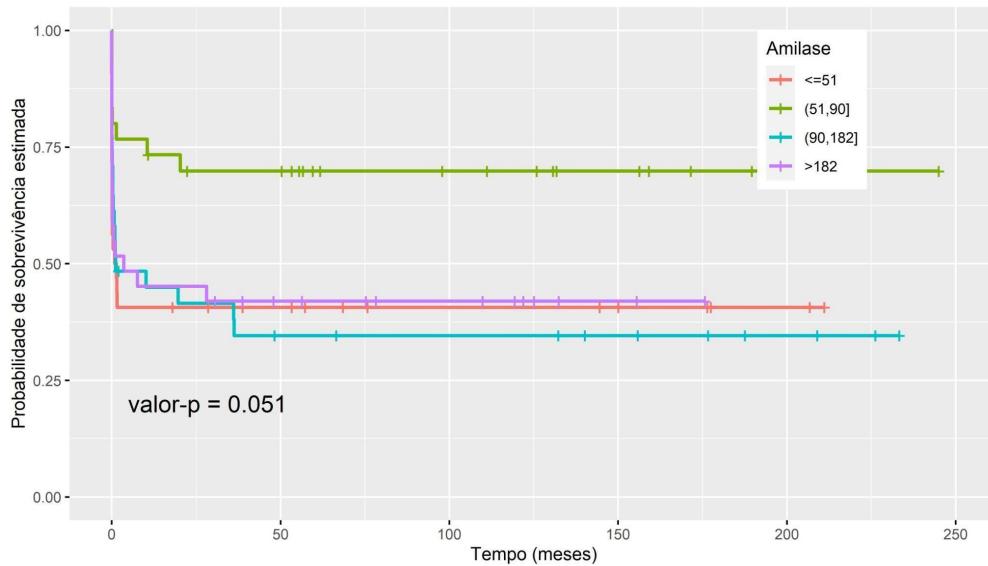


Figura B.40 Estimador de Kaplan-Meier por amilase do doador

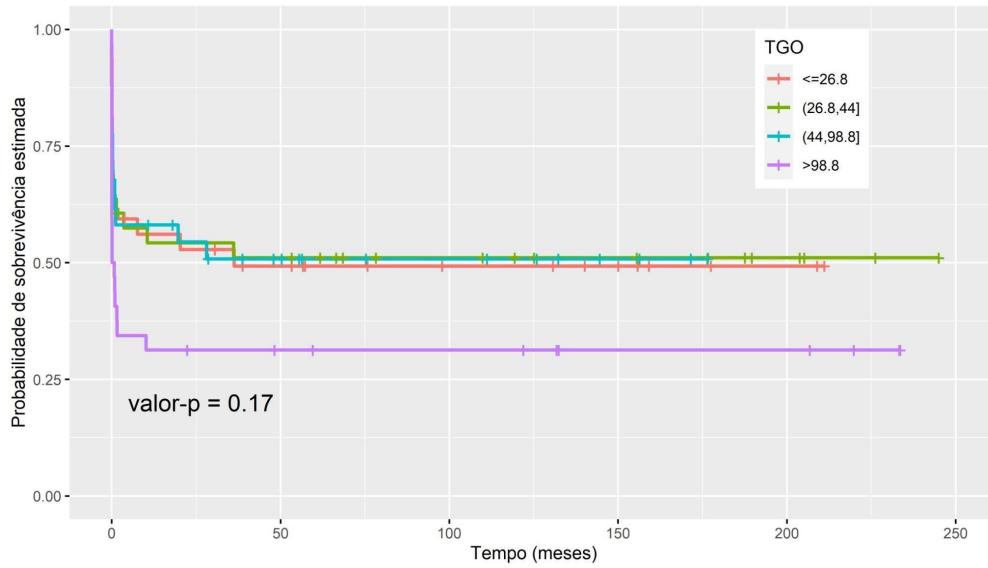


Figura B.41 Estimador de Kaplan-Meier por TGO do doador

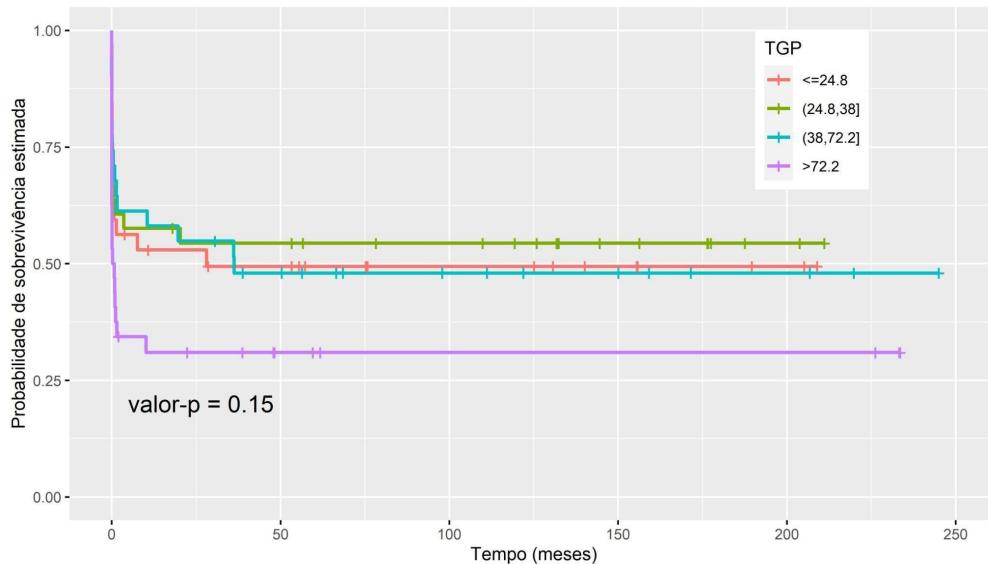


Figura B.42 Estimador de Kaplan-Meier por TGP do doador

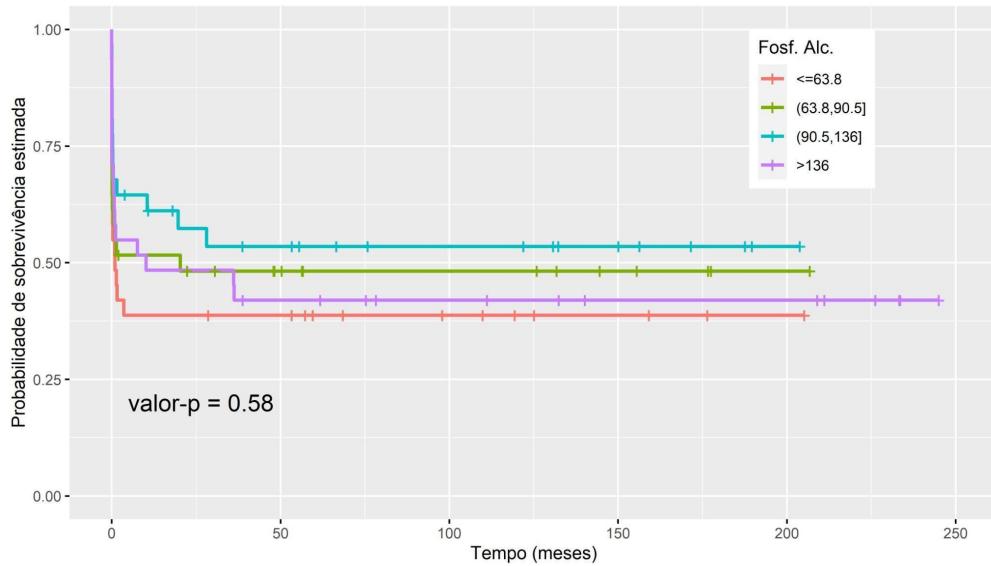


Figura B.43 Estimador de Kaplan-Meier por fosfocalcina do doador

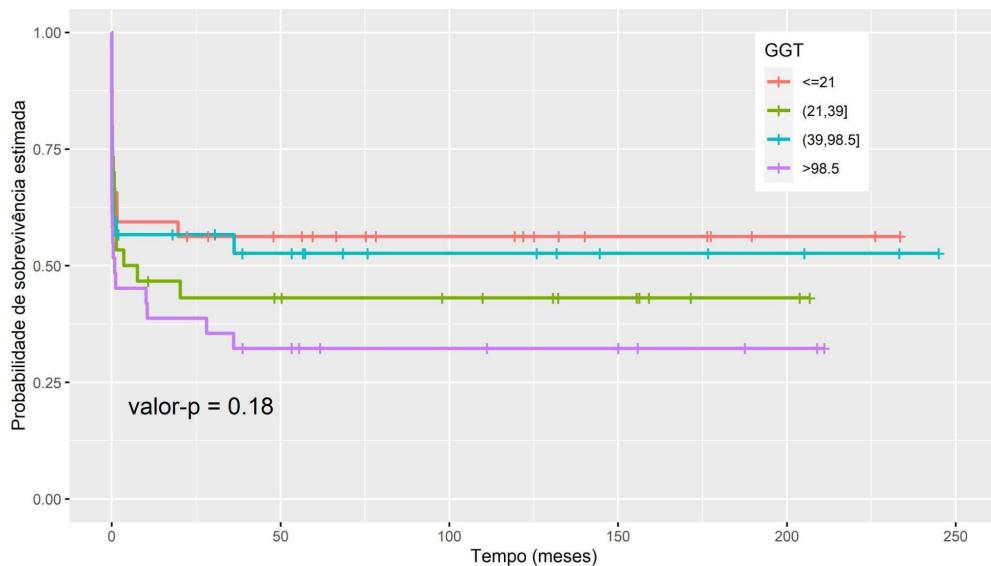


Figura B.44 Estimador de Kaplan-Meier por GGT do doador

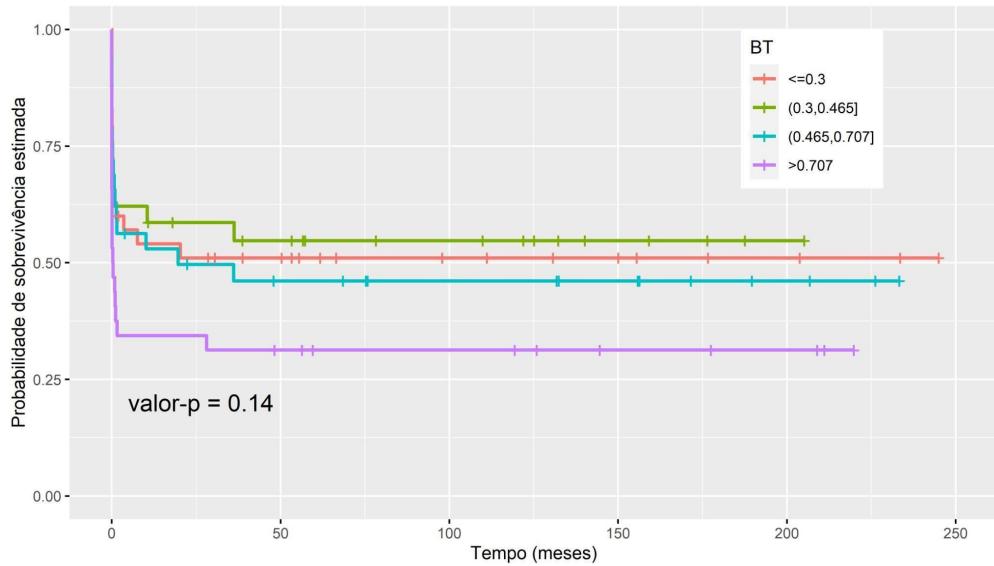


Figura B.45 Estimador de Kaplan-Meier por BT do doador

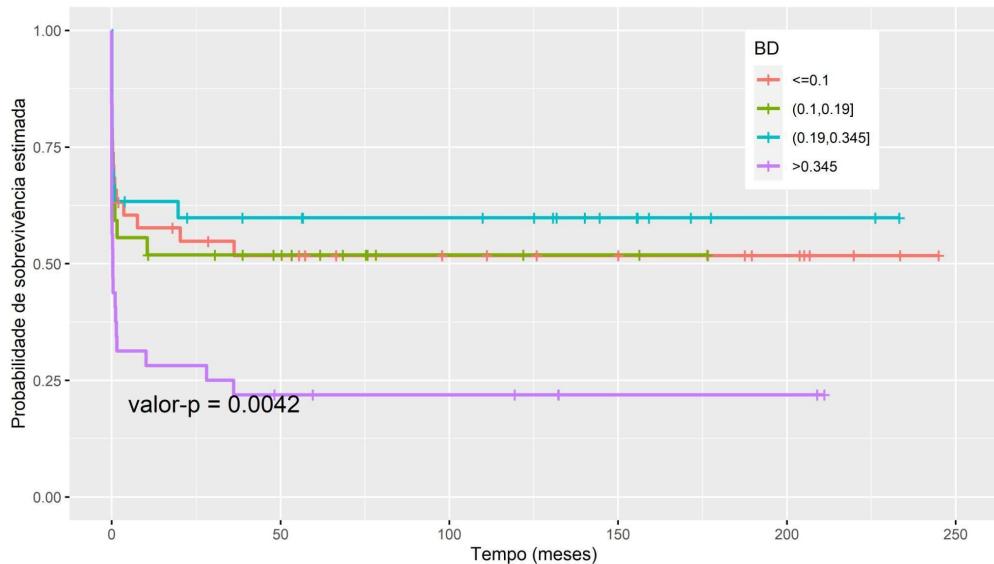


Figura B.46 Estimador de Kaplan-Meier por BD do doador

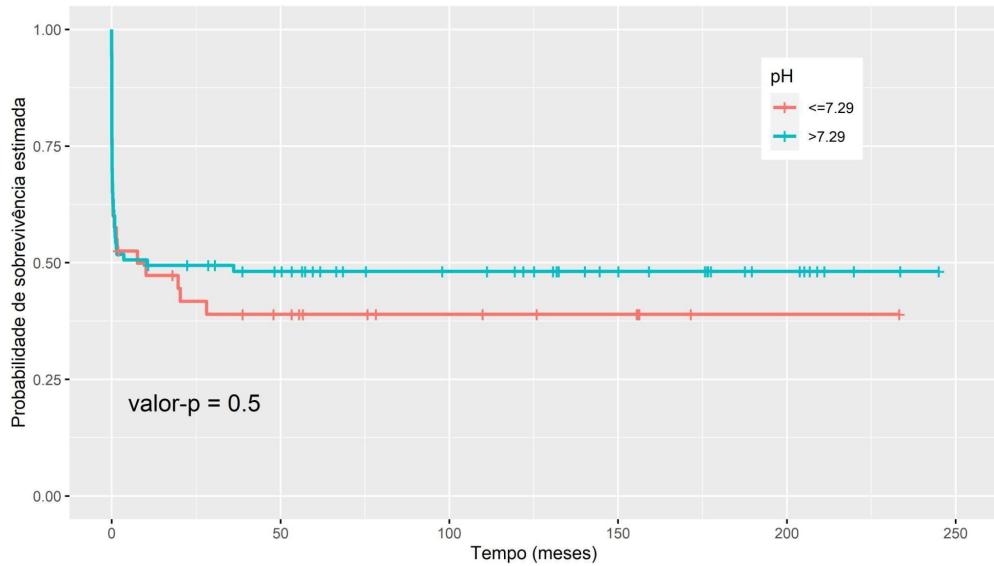


Figura B.47 Estimador de Kaplan-Meier por pH do doador

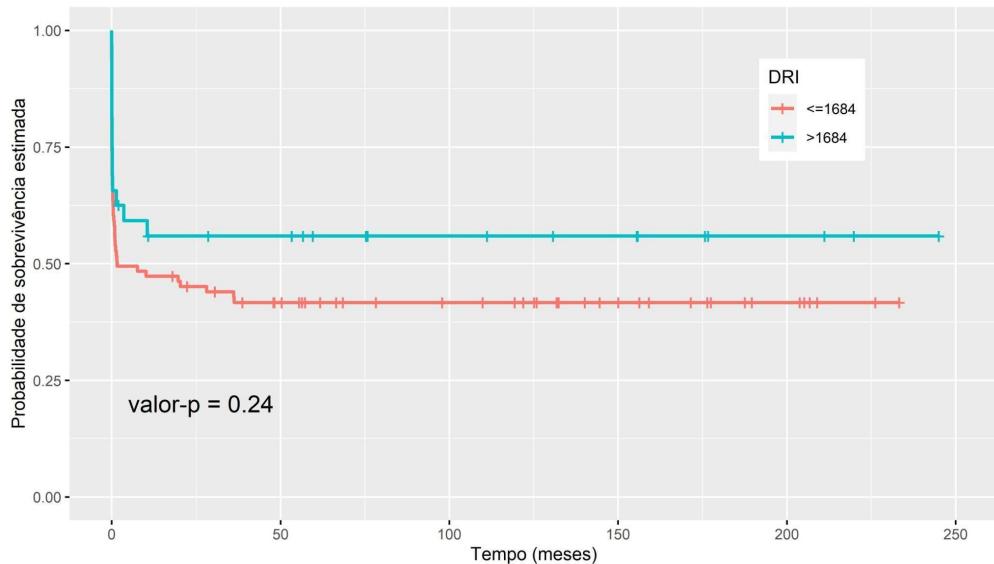


Figura B.48 Estimador de Kaplan-Meier por DRI do doador

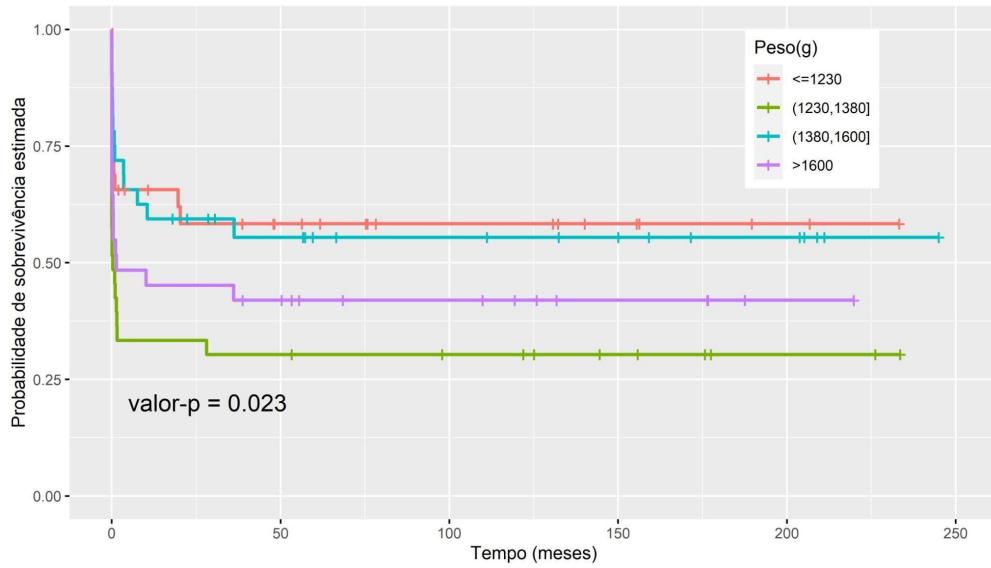


Figura B.49 Estimador de Kaplan-Meier por peso do implante

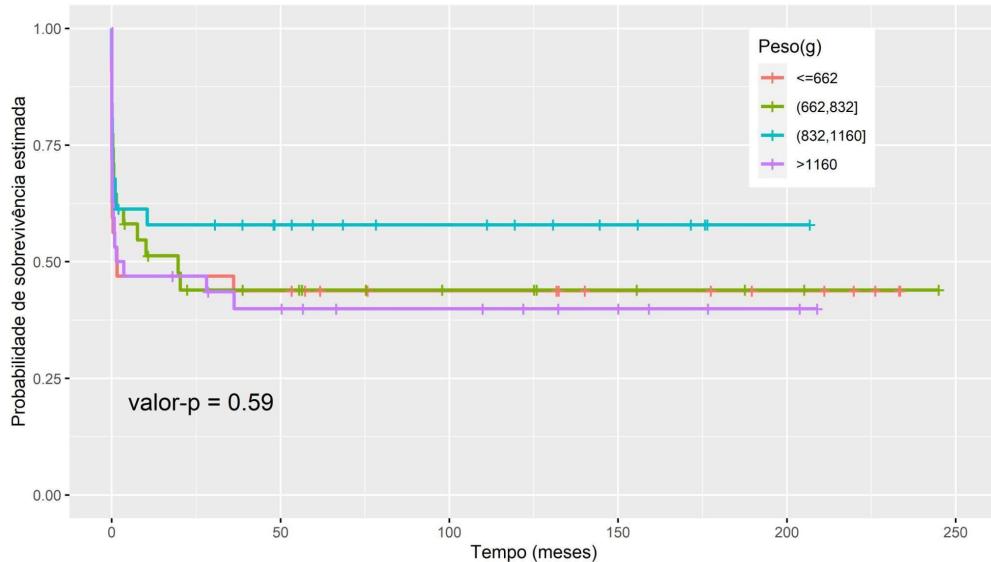


Figura B.50 Estimador de Kaplan-Meier por peso do explante

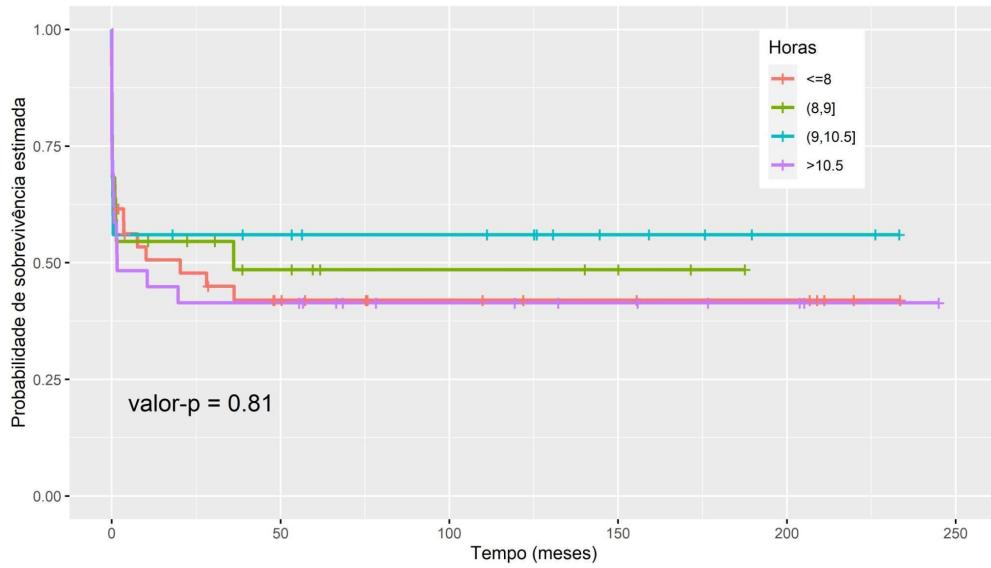


Figura B.51 Estimador de Kaplan-Meier por tempo de anestesia

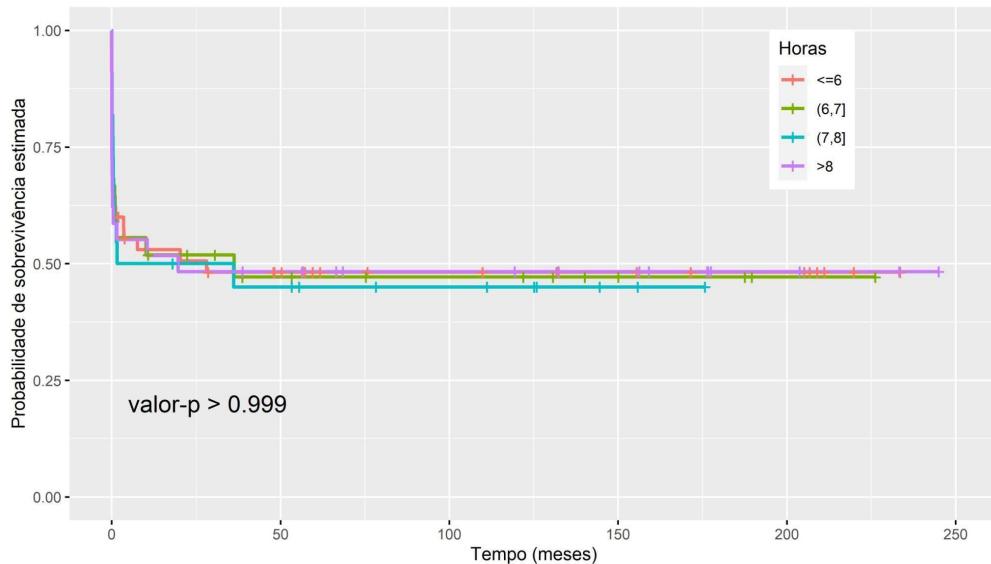


Figura B.52 Estimador de Kaplan-Meier por tempo de cirurgia

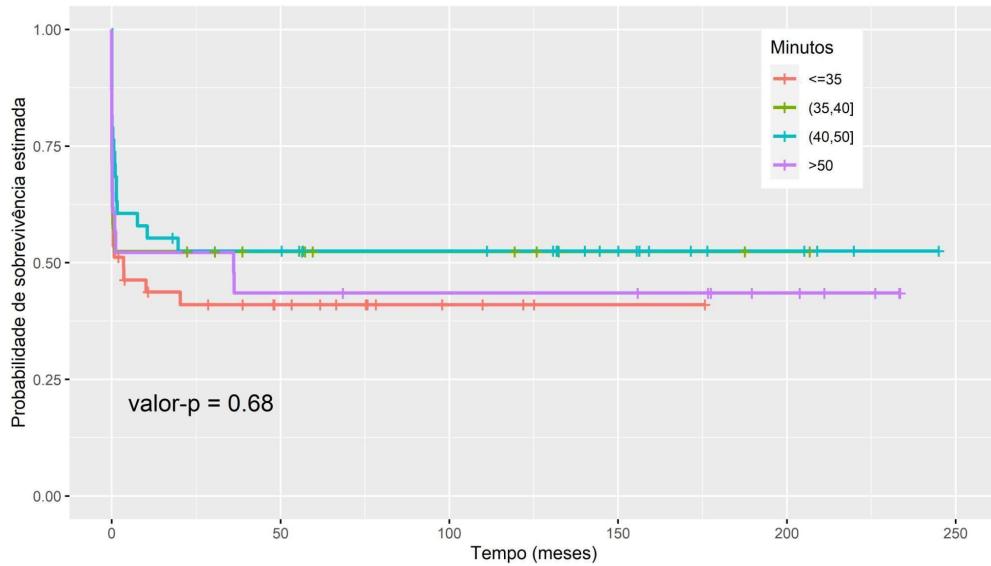


Figura B.53 Estimador de Kaplan-Meier por isquemia fria

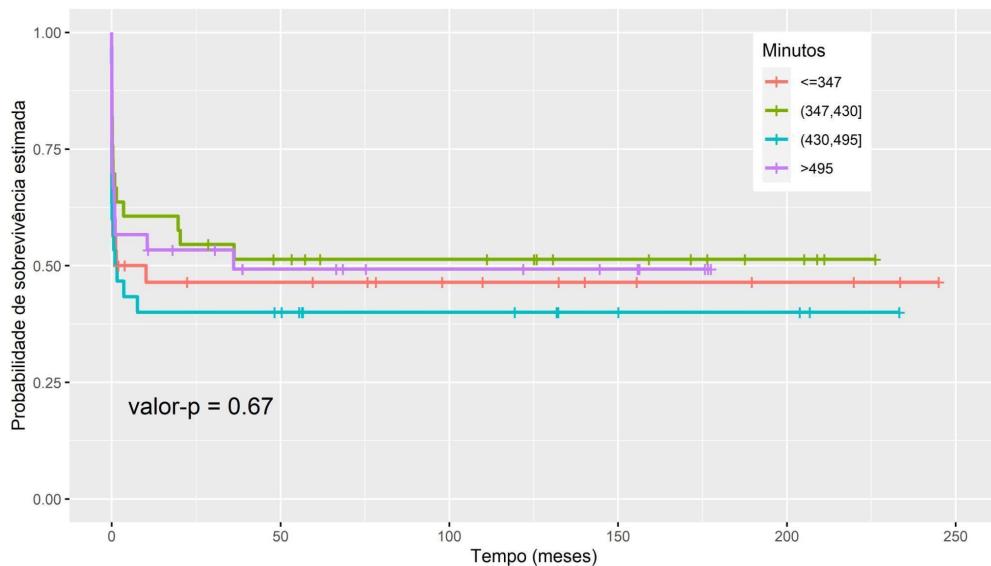


Figura B.54 Estimador de Kaplan-Meier por isquemia quente

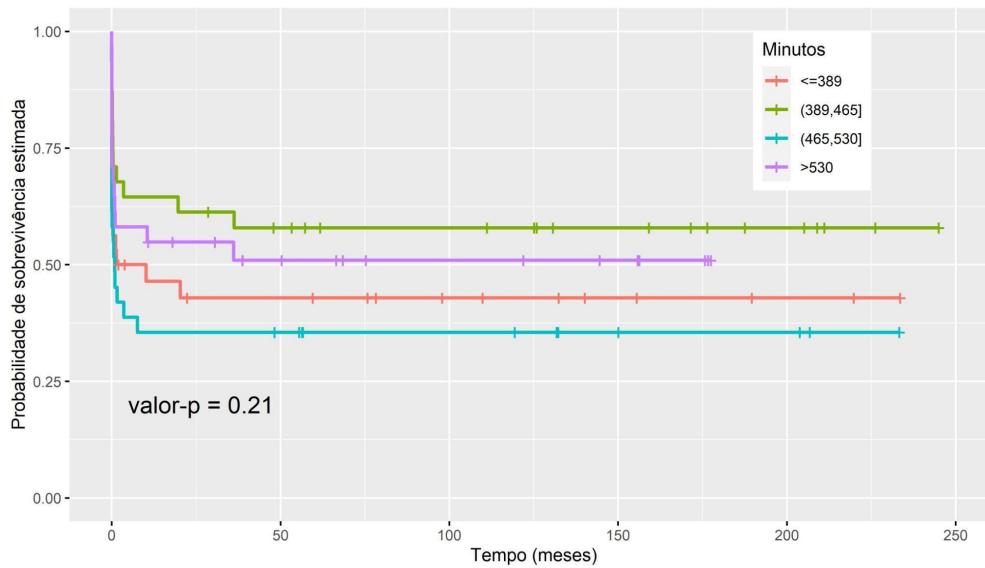


Figura B.55 Estimador de Kaplan-Meier por isquemia total

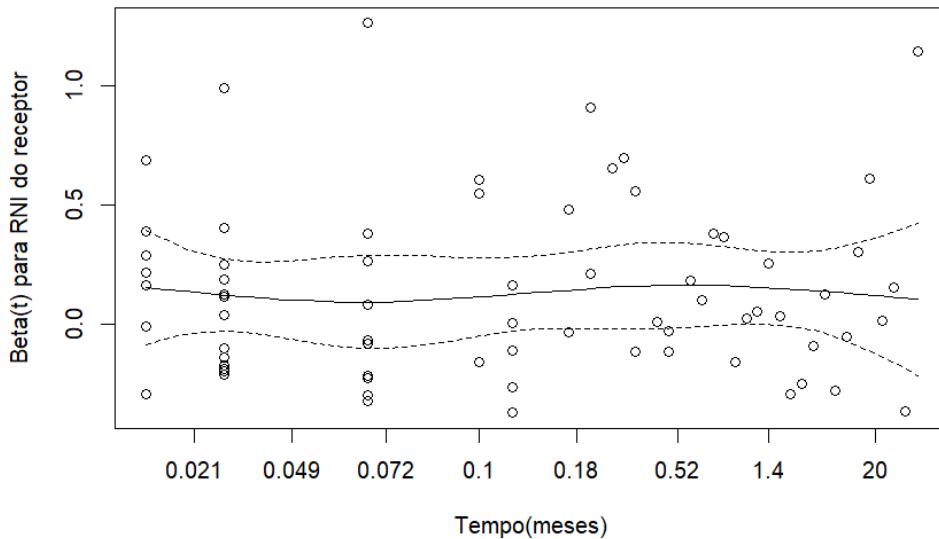


Figura B.56 Gráfico dos resíduos de Schoenfeld padronizados para RNI do receptor

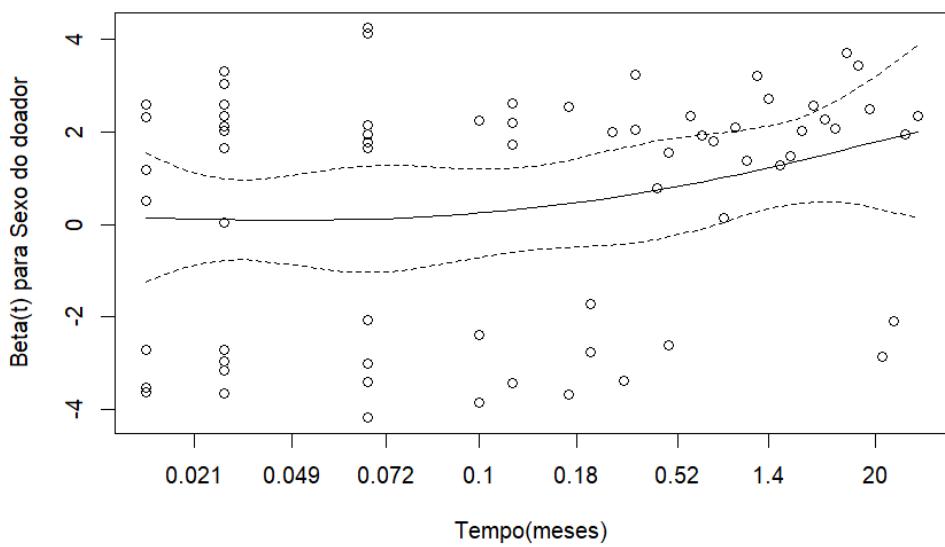


Figura B.57 Gráfico dos resíduos de Schoenfeld padronizados para sexo do doador

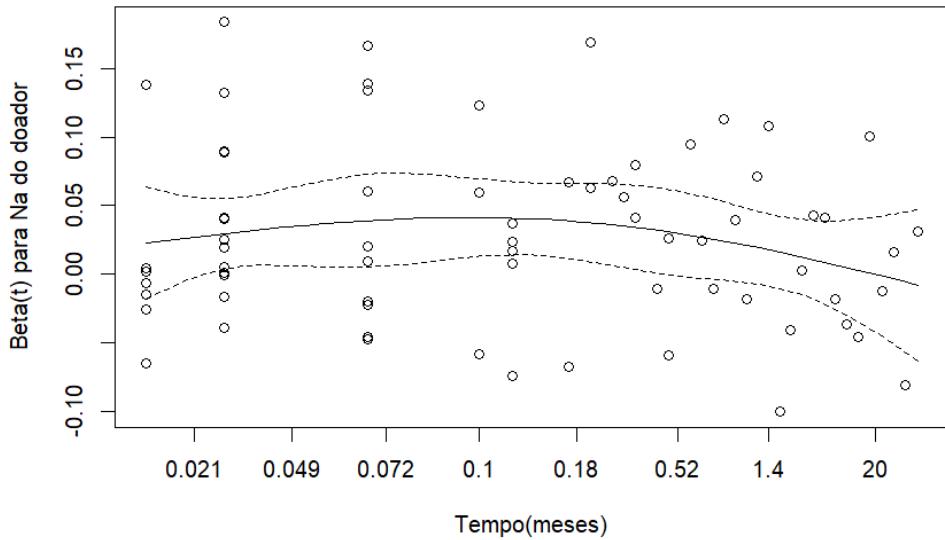


Figura B.58 Gráfico dos resíduos de Schoenfeld padronizados para Na do doador

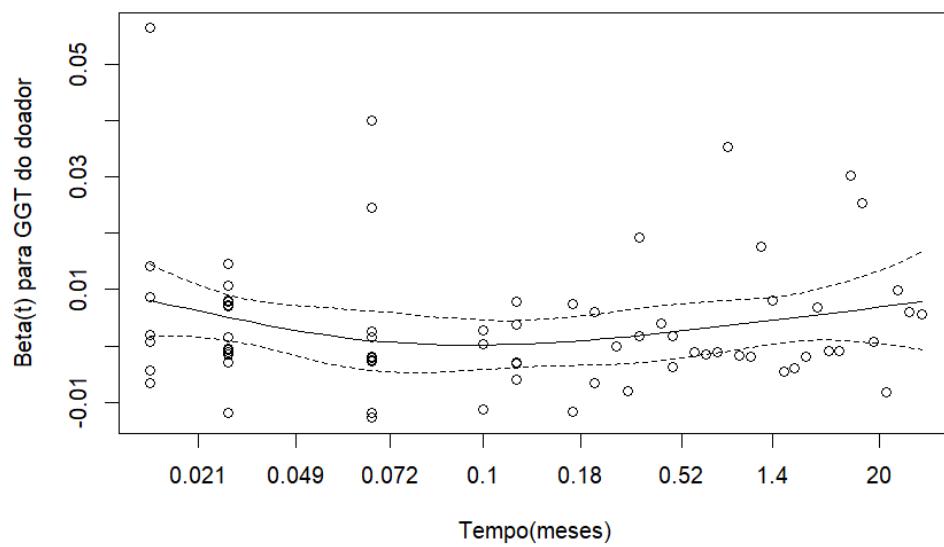


Figura B.59 Gráfico dos resíduos de Schoenfeld padronizados para GGT do doador

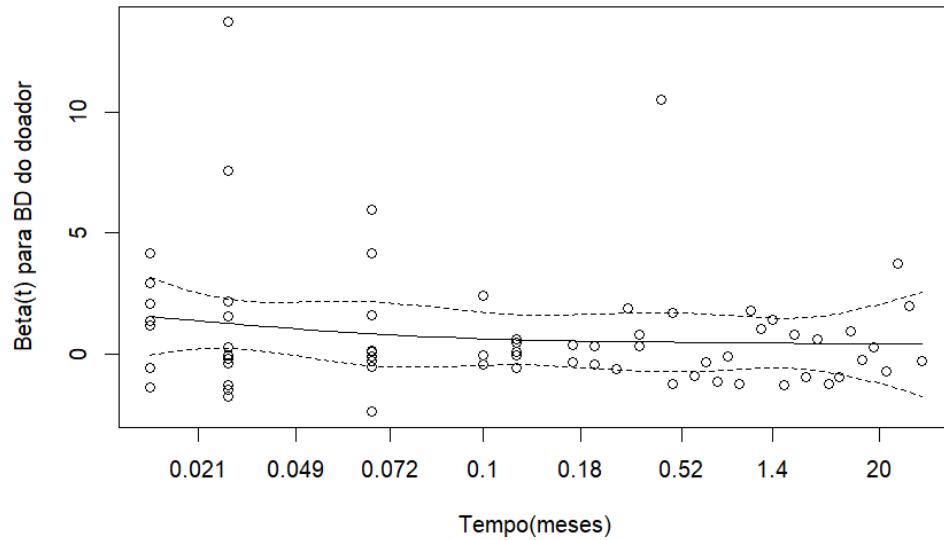


Figura B.60 Gráfico dos resíduos de Schoenfeld padronizados para BD do doador

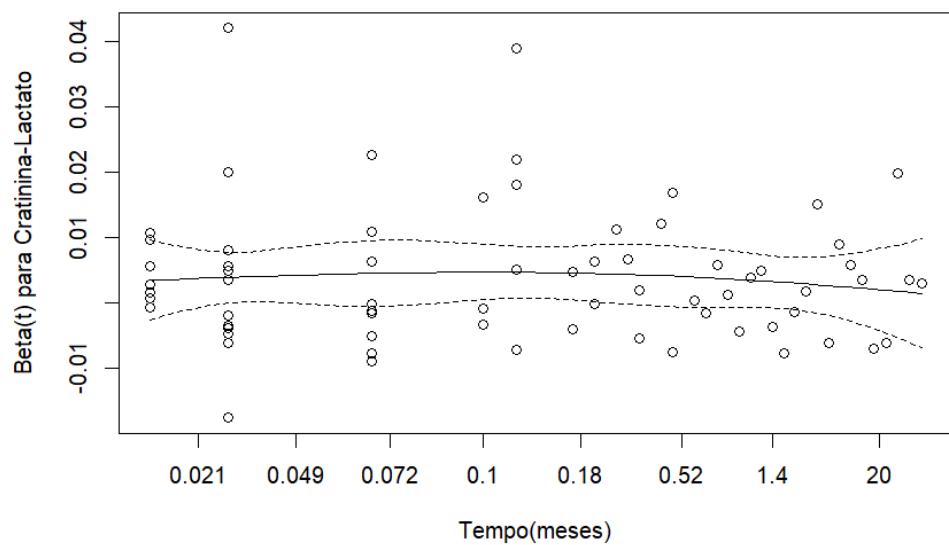


Figura B.61 Gráfico dos resíduos de Schoenfeld padronizados para Creatinina-Lactato

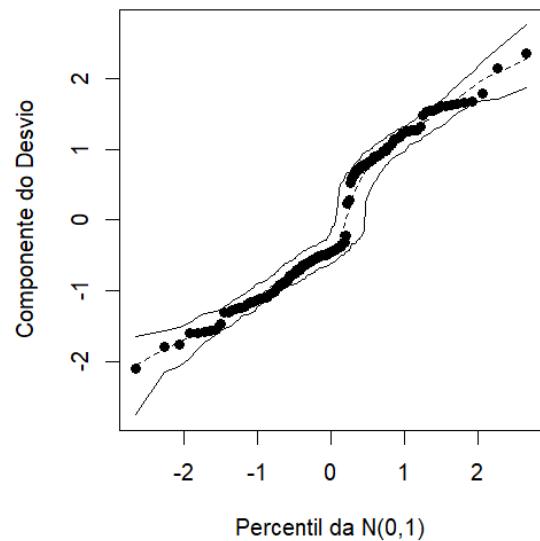


Figura B.62 Gráfico dos resíduos agrupados do modelo de regressão logística

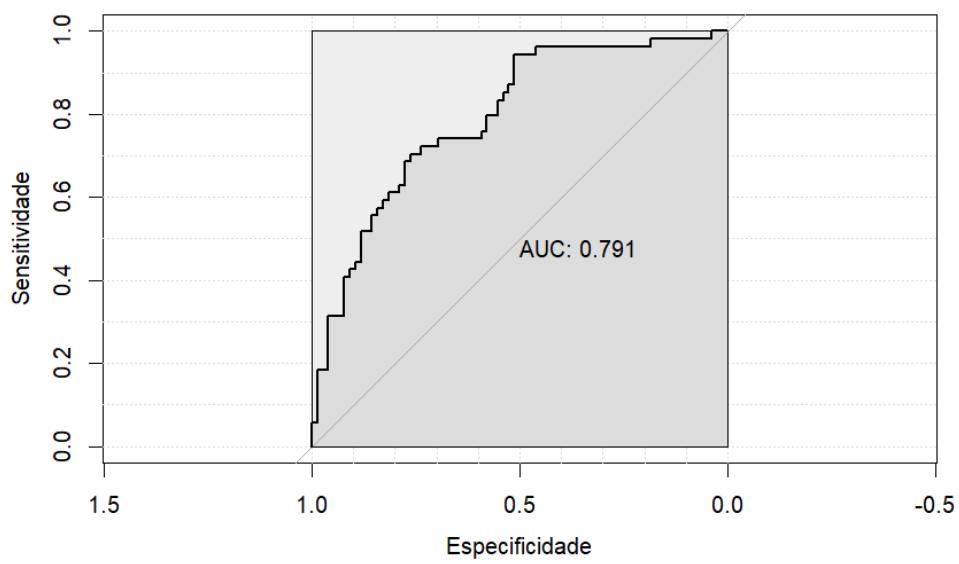


Figura B.63 Gráfico da curva ROC para o modelo de regressão logística para óbitos precoces