

# EPI10 - Análise de Sobrevida

## Modelo de Cox

Rodrigo Citton P. dos Reis  
citton.padilha@ufrgs.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Porto Alegre, 2021



## Relembrando

## Modelo de regressão de Cox

- Assume-se, nesse modelo, que os tempos  $t_i$ ,  $i = 1, \dots, n$ , são independentes e que a **taxa de falha (risco)** tem a seguinte forma:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp\{\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p\}.$$

- O componente não-paramétrico,  $\lambda_0(t)$ , **não é especificado** e é uma função não-negativa do tempo.
  - Ele é usualmente chamado de **função de taxa de falha basal**.
- O componente paramétrico  $\exp\{x'\beta\} = \exp\{\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p\}$  é o nosso interesse, em especial no vetor de parâmetros  $\beta$ , e  $x' = (x_1, x_2, \dots, x_p)$  **é um vetor de covariáveis observadas** (como, por exemplo, **sexo, idade, grupo de tratamento ou exposição**, etc.).

## Modelo de regressão de Cox

- ▶ Estimação pelo método da máxima verossimilhança parcial.
  - ▶ Intervalos de confiança e testes de hipóteses podem ser construídos para cada componente  $\beta_r$  do vetor de coeficientes  $\beta$ .
- ▶ *Hazard ratio* ( $HR_r = e^{\beta_r}$ ) expressa a razão entre taxas de falha entre dois grupos (definidos por alguma variável de tratamento ou exposição).
  - ▶ Por conta da proporcionalidade dos riscos,  $HR$  não depende do tempo  $t$  (constante ao longo do tempo).
  - ▶  $HR = 1$  ( $\beta = 0$ ): a covariável não influencia na função de taxa de falha.
  - ▶  $HR > 1$  ( $\beta > 0$ ): a covariável acelera a função de taxa de falha.
  - ▶  $HR < 1$  ( $\beta < 0$ ): a covariável desacelera a função de taxa de falha.

## Exemplo

## Estudo sobre câncer de laringe

- ▶ Neste exemplo, os dados considerados referem-se a um estudo realizado com 90 pacientes do sexo masculino diagnosticados no período de 1970 a 1978 com câncer de laringe e que foram acompanhados até 01/01/1983.
- ▶ Para cada paciente, foram registrados, no diagnóstico:
  - ▶ a idade (em anos);
  - ▶ o estágio da doença (ordenados por grau de severidade da doença):
    - I. tumor primário;
    - II. envolvimento de nódulos;
    - III. metástases;
    - IV. combinações dos 3 estágios anteriores.
  - ▶ tempos de óbito ou censura (em meses).

# Estudo sobre câncer de laringe

```
df.laringe <- read.table(file = "../dados/laringe.txt",  
                          header = TRUE)
```

```
head(df.laringe)
```

##	id	tempos	cens	idade	estagio
## 1	1	0.6	1	77	1
## 2	2	1.3	1	53	1
## 3	3	2.4	1	45	1
## 4	4	3.2	1	58	1
## 5	5	3.3	1	76	1
## 6	6	3.5	1	43	1

# Estudo sobre câncer de laringe

```
str(df.laringe)
```

```
## 'data.frame':    90 obs. of  5 variables:
## $ id      : int  1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...
## $ tempos  : num  0.6 1.3 2.4 3.2 3.3 3.5 3.5 4 4 4.3 ...
## $ cens    : int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
## $ idade   : int  77 53 45 58 76 43 60 52 63 86 ...
## $ estagio: int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
```

```
summary(df.laringe)
```

##	id	tempos	cens	idade	estagio
## Min.	: 1.00	Min. : 0.100	Min. :0.0000	Min. :41.00	Min. :1.000
## 1st Qu.:	23.25	1st Qu.: 2.000	1st Qu.:0.0000	1st Qu.:57.00	1st Qu.:1.000
## Median :	45.50	Median : 4.000	Median :1.0000	Median :65.00	Median :2.000
## Mean :	45.50	Mean : 4.198	Mean :0.5556	Mean :64.61	Mean :2.222
## 3rd Qu.:	67.75	3rd Qu.: 6.200	3rd Qu.:1.0000	3rd Qu.:72.00	3rd Qu.:3.000
## Max.	:90.00	Max. :10.700	Max. :1.0000	Max. :86.00	Max. :4.000



## Estudo sobre câncer de laringe

```
df.laringe$estagio <- factor(x = df.laringe$estagio,
                             levels = 1:4,
                             labels = c("I", "II", "III", "IV"))

str(df.laringe)
```

```
## 'data.frame':    90 obs. of  5 variables:
## $ id          : int  1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...
## $ tempos      : num  0.6 1.3 2.4 3.2 3.3 3.5 3.5 4 4 4.3 ...
## $ cens        : int  1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...
## $ idade       : int  77 53 45 58 76 43 60 52 63 86 ...
## $ estagio: Factor w/ 4 levels "I","II","III",...: 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 ...

summary(df.laringe)
```

##	id	tempos	cens	idade	estagio
##	Min. : 1.00	Min. : 0.100	Min. :0.0000	Min. :41.00	I :33
##	1st Qu.:23.25	1st Qu.: 2.000	1st Qu.:0.0000	1st Qu.:57.00	II :17
##	Median :45.50	Median : 4.000	Median :1.0000	Median :65.00	III:27
##	Mean :45.50	Mean : 4.198	Mean :0.5556	Mean :64.61	IV :13
##	3rd Qu.:67.75	3rd Qu.: 6.200	3rd Qu.:1.0000	3rd Qu.:72.00	
##	Max. :90.00	Max. :10.700	Max. :1.0000	Max. :86.00	

## Estudo sobre câncer de laringe

```
library(survival)

ekm <- survfit(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
               data = df.laringe,
               conf.type = "log-log")
```

```
ekm
```

```
## Call: survfit(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
##      data = df.laringe, conf.type = "log-log")
##
##              n events median 0.95LCL 0.95UCL
## estagio=I    33      15    6.5     4.3     NA
## estagio=II   17       7    7.0     3.6     NA
## estagio=III  27      17    5.0     1.6     7.8
## estagio=IV   13      11    1.5     0.4     3.6
```

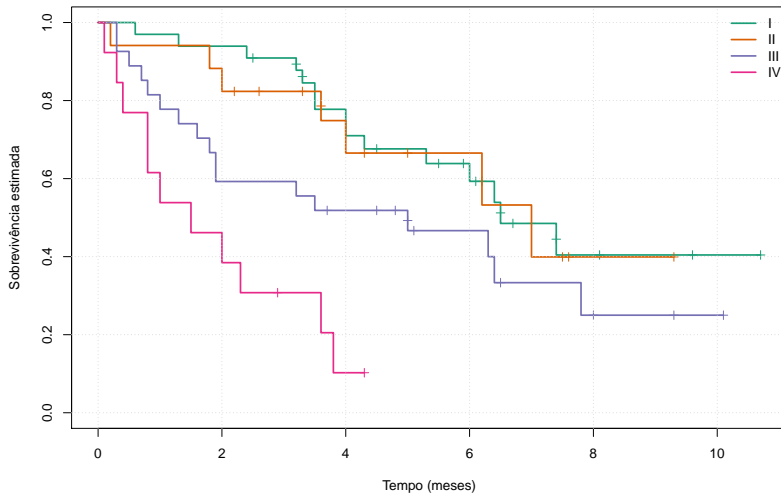
## Estudo sobre câncer de laringe

```
plot(ekm, conf.int = FALSE,
     mark.time = TRUE,
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",
             "#7570B3", "#E7298A"),
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",
     ylab = "Sobrevivência estimada")

abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),
       v = seq(0, 10, by = 2),
       col = "lightgrey", lty = 3)

legend("topright",
      c("I", "II", "III", "IV"),
      col = c("#1B9E77", "#D95F02",
              "#7570B3", "#E7298A"),
      lwd = 2, bty = "n")
```

# Estudo sobre câncer de laringe



## Estudo sobre câncer de laringe

```
survdif(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
        data = df.laringe)
```

```
## Call:
```

```
## survdif(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
##        data = df.laringe)
```

```
##
```

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
estagio=I	33	15	22.57	2.537	4.741
estagio=II	17	7	10.01	0.906	1.152
estagio=III	27	17	14.08	0.603	0.856
estagio=IV	13	11	3.34	17.590	19.827

```
##
```

```
## Chisq= 22.8 on 3 degrees of freedom, p= 5e-05
```

## Estudo sobre câncer de laringe

```
mod1 <- coxph(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
              data = df.laringe, method = "breslow")
```

```
summary(mod1)
```

```
## Call:
```

```
## coxph(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio,
##       data = df.laringe, method = "breslow")
```

```
##
```

```
##    n= 90, number of events= 50
```

```
##
```

```
##              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## estagioII  0.06576   1.06797  0.45844  0.143   0.8859
## estagioIII 0.61206   1.84423  0.35520  1.723   0.0849 .
## estagioIV  1.72284   5.60040  0.41966  4.105 4.04e-05 ***
```

```
## ---
```

```
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
##
```

```
##              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## estagioII      1.068      0.9364   0.4348   2.623
## estagioIII     1.844      0.5422   0.9193   3.700
## estagioIV      5.600      0.1786   2.4604  12.748
```

## Estudo sobre câncer de laringe

```
##  
## Concordance= 0.668 (se = 0.037 )  
## Likelihood ratio test= 16.26 on 3 df, p=0.001  
## Wald test = 18.95 on 3 df, p=3e-04  
## Score (logrank) test = 22.46 on 3 df, p=5e-05
```

## Estudo sobre câncer de laringe

```
mod2 <- coxph(Surv(time = tempos, event = cens) ~ idade,
              data = df.laringe, method = "breslow")
```

```
summary(mod2)
```

```
## Call:
```

```
## coxph(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ idade, data = df.laringe,
##       method = "breslow")
```

```
##
```

```
## n= 90, number of events= 50
```

```
##
```

```
##           coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
```

```
## idade 0.02318  1.02345  0.01447 1.602   0.109
```

```
##
```

```
##           exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
```

```
## idade      1.023      0.9771   0.9948   1.053
```

```
##
```

```
## Concordance= 0.555 (se = 0.046 )
```

```
## Likelihood ratio test= 2.61 on 1 df,  p=0.1
```

```
## Wald test            = 2.57 on 1 df,  p=0.1
```

```
## Score (logrank) test = 2.58 on 1 df,  p=0.1
```



## Estudo sobre câncer de laringe

```
mod3 <- coxph(Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio + idade,
              data = df.laringe, method = "breslow")
```

```
summary(mod3)
```

```
## Call:
```

```
## coxph(formula = Surv(time = tempos, event = cens) ~ estagio +
##       idade, data = df.laringe, method = "breslow")
```

```
##
```

```
##    n= 90, number of events= 50
```

```
##
```

```
##              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
## estagioII  0.13856   1.14862  0.46231  0.300    0.764
## estagioIII 0.63835   1.89335  0.35608  1.793    0.073 .
## estagioIV  1.69306   5.43607  0.42221  4.010 6.07e-05 ***
## idade      0.01890   1.01908  0.01425  1.326    0.185
```

```
## ---
```

```
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
##
```

```
##              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
## estagioII      1.149      0.8706   0.4642   2.842
## estagioIII     1.893     0.5282   0.9422   3.805
```

## Estudo sobre câncer de laringe

```
## estagioIV      5.436      0.1840      2.3763      12.436
## idade          1.019      0.9813      0.9910      1.048
##
## Concordance= 0.682 (se = 0.039 )
## Likelihood ratio test= 18.07 on 4 df,    p=0.001
## Wald test              = 20.82 on 4 df,    p=3e-04
## Score (logrank) test = 24.33 on 4 df,    p=7e-05
```

## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- ▶ Os coeficientes de regressão  $\beta$  são as quantidades de maior interesse na modelagem estatística de dados de sobrevivência.
- ▶ Entretanto, funções relacionadas a  $\lambda_0(t)$  são também importantes no modelo de Cox.
- ▶ Estas funções referem-se referem-se basicamente à função de taxa de falha acumulada de base

$$\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(u) du$$

e à correspondente função de sobrevivência

$$S_0(t) = \exp \{ -\Lambda_0(t) \} .$$

## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- ▶ A maior importância destas funções diz respeito ao uso delas em técnicas gráficas para avaliar a adequação do modelo ajustado.
- ▶ A função de sobrevivência

$$S(t) = [S_0(t)]^{\exp\{x'\beta\}}$$

é também útil quando se deseja concluir a análise em termos de percentis associados a grupos de indivíduos.

- ▶ Ou, como veremos na próxima aula, quando se deseja estimar a função de sobrevivência em um certo tempo  $t$  especificado.

## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- ▶ Se  $\lambda_0(t)$  fosse especificado parametricamente, poderia ser estimado usando a função de verossimilhança.
- ▶ Entretanto, na verossimilhança parcial, o argumento condicional elimina completamente esta função.
- ▶ Desta forma, os estimadores para estas quantidades serão de natureza não-paramétrica.
- ▶ Uma estimativa simples para  $\lambda_0(t)$ , proposta por Breslow (1972)<sup>1</sup>, é uma função escada com saltos nos tempos distintos de falha e expressa por

$$\hat{\lambda}_0(t) = \sum_{j: t_j < t} \frac{d_j}{\sum_{l \in R_j} \exp\{x'_l \hat{\beta}\}},$$

em que  $d_j$  é o número de falhas em  $t_j$ .

---

<sup>1</sup>Breslow, N. (1972), Discussion on Professor Cox's Paper. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 34: 202-220.

## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

- Consequentemente, as funções de sobrevivência  $S_0(t)$  e  $S(t)$  podem ser estimada a partir da expressão acima por

$$\hat{S}_0(t) = \exp \left\{ -\hat{\Lambda}_0(t) \right\}.$$

e

$$\hat{S}(t) = [\hat{S}_0(t)]^{\exp\{x'\hat{\beta}\}}.$$

# Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

## Comentários

- ▶ Tanto  $\hat{S}_0(t)$  quanto  $\hat{S}(t)$  são funções escada decrescentes com o tempo.
- ▶ Na ausência de covariáveis ( $x' = 0$ ), a expressão de  $\hat{\Lambda}_0(t)$  reduz-se a

$$\hat{\Lambda}_0(t) = \sum_{j:t_j < t} \left( \frac{d_j}{n_j} \right).$$

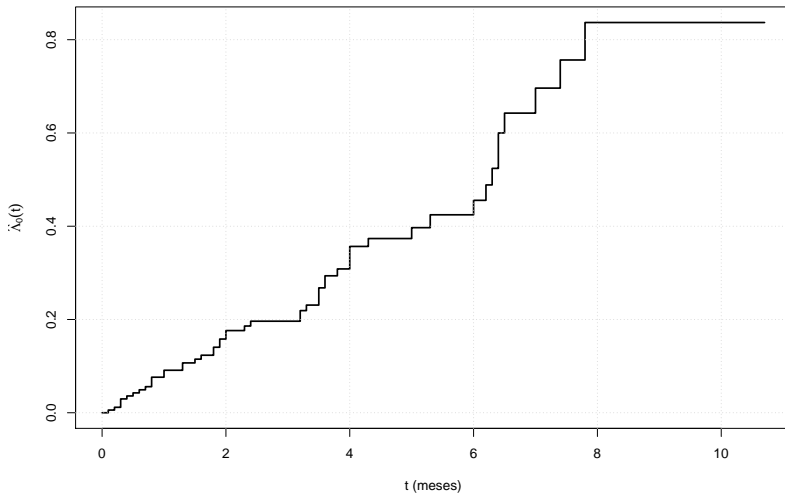
- ▶ Esta expressão acima é conhecida como o estimador de Nelson-Aalen.
  - ▶  $\tilde{S}(t) = \exp\{-\hat{\Lambda}(t)\}$ , em que  $\hat{\Lambda}(t) = \sum_{j:t_j < t} (d_j/n_j)$ , é uma estimativa da função de sobrevivência com base no estimador de Nelson-Aalen, e é um estimador alternativo ao estimador de Kaplan-Meier.



## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

```
plot(survfit(mod1),  
     cumhaz = TRUE,  
     conf.int = FALSE,  
     lwd = 2, xlab = "t (meses)",  
     ylab = expression(hat(Lambda)[0](t)))  
  
abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),  
       v = seq(0, 10, by = 2),  
       col = "lightgrey", lty = 3)
```

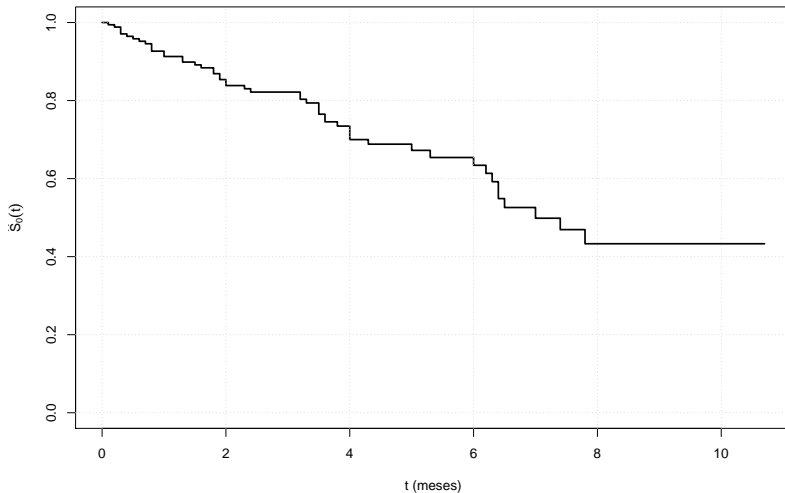
# Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



# Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

```
plot(survfit(mod1),  
     conf.int = FALSE,  
     lwd = 2, xlab = "t (meses)",  
     ylab = expression(hat(S)[0](t)))  
  
abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),  
       v = seq(0, 10, by = 2),  
       col = "lightgrey", lty = 3)
```

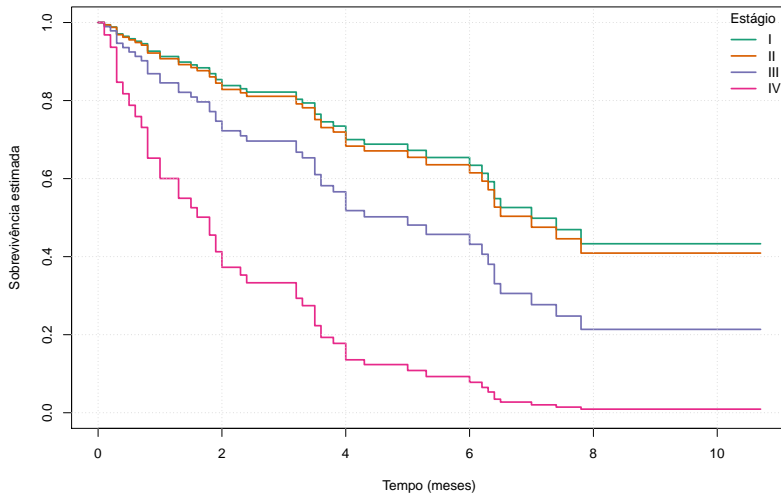
# Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

```
df.novo <- data.frame(  
  estagio = levels(df.laringe$estagio))  
  
plot(survfit(mod1, newdata = df.novo),  
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",  
             "#7570B3", "#E7298A"),  
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",  
     ylab = "Sobrevida estimada")  
  
abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),  
       v = seq(0, 10, by = 2),  
       col = "lightgrey", lty = 3)  
  
legend("topright",  
      c("I", "II", "III", "IV"),  
      title = "Estágio",  
      col = c("#1B9E77", "#D95F02",  
              "#7570B3", "#E7298A"),  
      lwd = 2, bty = "n")
```

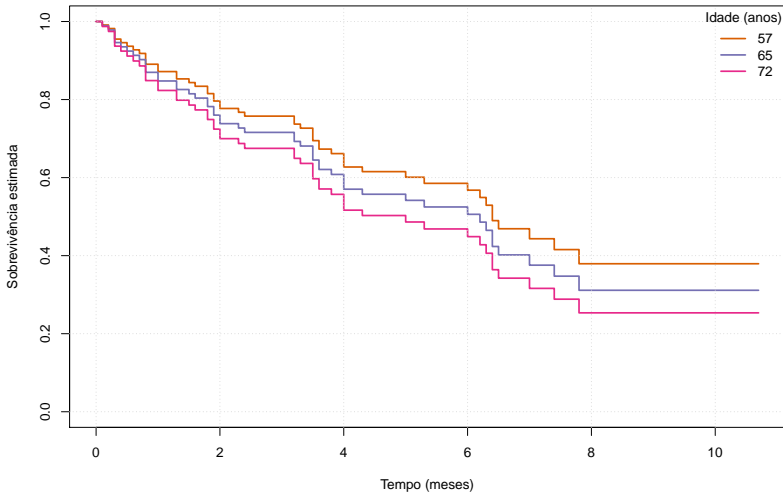
# Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

```
df.novo <- data.frame(  
  idade = c(57, 65, 72))  
  
plot(survfit(mod2, newdata = df.novo),  
     col = c("#D95F02",  
             "#7570B3", "#E7298A"),  
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",  
     ylab = "Sobrevida estimada")  
  
abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),  
       v = seq(0, 10, by = 2),  
       col = "lightgrey", lty = 3)  
  
legend("topright",  
      legend = c(57, 65, 72),  
      col = c("#D95F02",  
              "#7570B3", "#E7298A"),  
      title = "Idade (anos)",  
      lwd = 2, bty = "n")
```

# Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

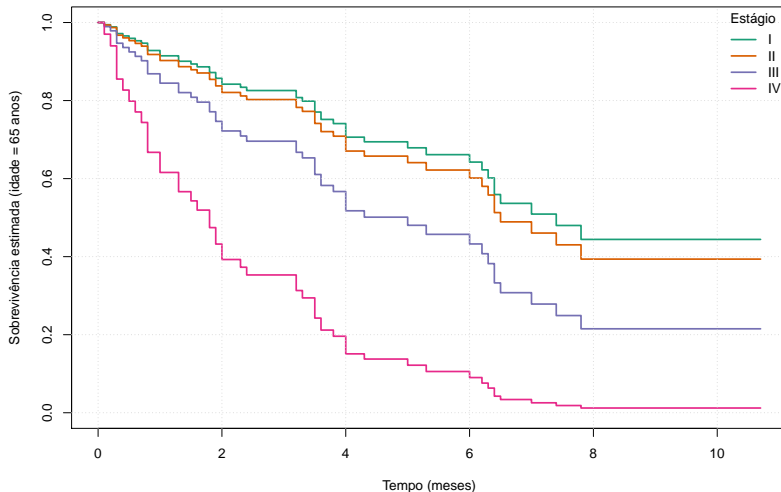




## Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$

```
df.novo <- data.frame(  
  idade = 65,  
  estagio = levels(df.laringe$estagio))  
  
plot(survfit(mod3, newdata = df.novo),  
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",  
             "#7570B3", "#E7298A"),  
     lwd = 2, xlab = "Tempo (meses)",  
     ylab = "Sobrevida estimada (idade = 65 anos)")  
  
abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),  
       v = seq(0, 10, by = 2),  
       col = "lightgrey", lty = 3)  
  
legend("topright",  
      c("I", "II", "III", "IV"),  
      title = "Estágio",  
      col = c("#1B9E77", "#D95F02",  
              "#7570B3", "#E7298A"),  
      lwd = 2, bty = "n")
```

# Estimando funções relacionadas a $\lambda_0(t)$



## Adequação do Modelo de Cox

# Adequação do Modelo de Cox

- ▶ O modelo de regressão de Cox é bastante flexível devido à presença do componente não-paramétrico.
- ▶ Mesmo assim, ele não se ajusta a qualquer situação e como qualquer outro modelo estatístico, requer o uso de técnicas para avaliar a sua adequação.
- ▶ Em particular, a **suposição de riscos proporcionais**.
  - ▶ A violação desta suposição pode acarretar sérios vieses na estimação dos coeficientes do modelo.

# Adequação do Modelo de Cox

- ▶ Diversos métodos para avaliar a adequação deste modelo encontram-se disponíveis na literatura.
- ▶ Estes baseiam-se, essencialmente, em **análise de resíduos**.
- ▶ Alguns desses métodos são apresentados a seguir.

## Avaliação da proporcionalidade dos riscos

# Método gráfico descritivo

- ▶ Para verificar a suposição de riscos proporcionais no modelo de Cox, um gráfico simples e bastante usado é obtido, inicialmente, dividindo os dados em  $m$  estratos, usualmente de acordo com alguma covariável.
  - ▶ Por exemplo, dividir os dados em dois estratos de acordo com a covariável sexo.
- ▶ Em seguida, deve-se estimar  $\hat{\Lambda}_0(t)$  para cada estrato.

## Método gráfico descritivo

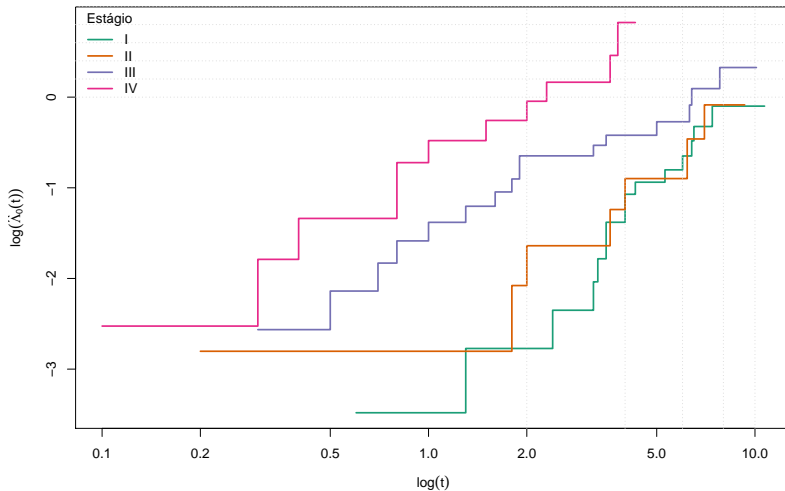
- ▶ Se a suposição for válida, as curvas do logaritmo de  $\hat{\Lambda}_0(t)$  versus  $t$ , ou  $\log(t)$ , devem apresentar diferenças aproximadamente constantes no tempo.
  - ▶ Curvas não paralelas significam desvios da suposição de riscos proporcionais.
- ▶ É razoável construir este gráfico para cada covariável incluída no estudo.
  - ▶ Se a covariável for de natureza contínua, uma sugestão é agrupá-la em um pequeno número de categorias.
- ▶ Situações extremas de violação da suposição ocorrem quando as curvas se cruzam.



## Método gráfico descritivo

```
plot(ekm,  
     fun = "cloglog",  
     conf.int = FALSE,  
     col = c("#1B9E77", "#D95F02",  
             "#7570B3", "#E7298A"),  
     lwd = 2, xlab = expression(log*(t)),  
     ylab = expression(log*(hat(Lambda)[0]*(t))))  
  
abline(h = seq(0, 1, by = 0.2),  
       v = seq(0, 10, by = 2),  
       col = "lightgrey", lty = 3)  
  
legend("topleft",  
       c("I", "II", "III", "IV"),  
       title = "Estágio",  
       col = c("#1B9E77", "#D95F02",  
               "#7570B3", "#E7298A"),  
       lwd = 2, bty = "n")
```

# Método gráfico descritivo



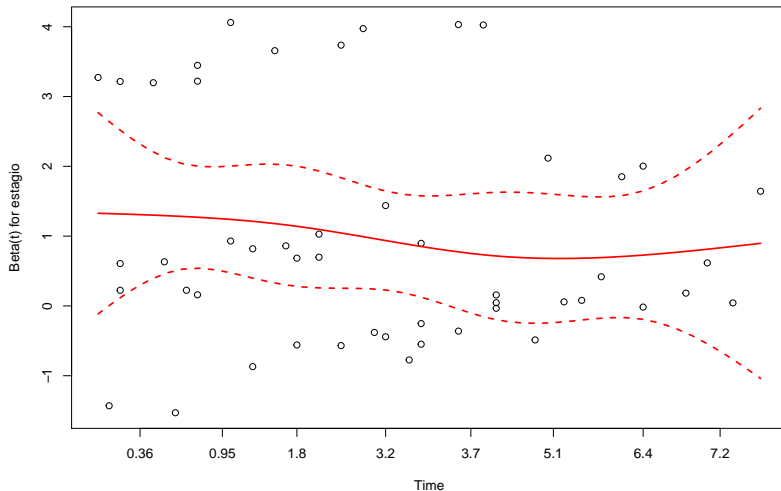
## Método com coeficiente dependente do tempo

- ▶ Uma proposta adicional de análise da suposição de riscos proporcionais é fazer uso dos **resíduos de Schoenfeld**.
- ▶ Existe um conjunto de resíduos para cada covariável.
- ▶ Usar o gráfico dos **resíduos padronizados** contra o tempo para cada covariável.
- ▶ Inclinação zero mostra evidência a favor da proporcionalidade dos riscos.

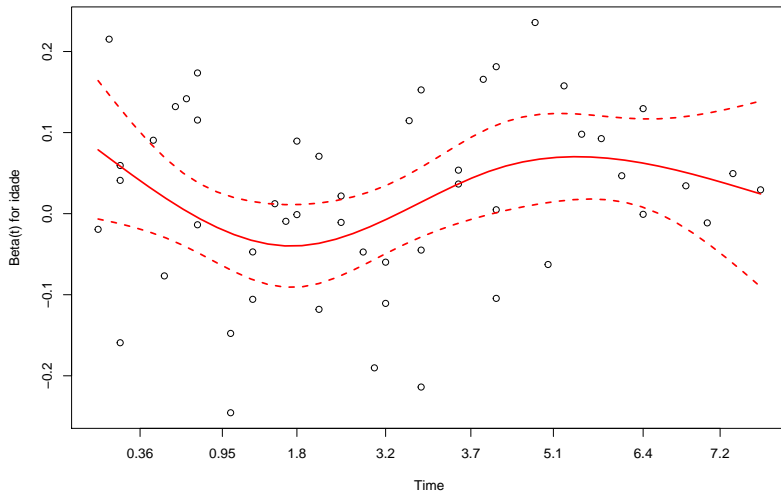
## Método com coeficiente dependente do tempo

```
plot(cox.zph(mod3),  
      col = "red",  
      lwd = 2)
```

# Método com coeficiente dependente do tempo



# Método com coeficiente dependente do tempo



## Medidas estatísticas e testes de hipóteses

- ▶ As técnicas gráficas envolvem uma interpretação com carácter subjetivo.
- ▶ Testes de hipóteses podem auxiliar neste processo de decisão.
- ▶ O coeficiente de correlação de Pearson ( $\rho$ ) entre os **resíduos padronizados de Schoenfeld** e  $g(t)$  para cada covariável é uma dessas medidas.
- ▶ Valores de  $\rho$  próximos de zero mostram evidências em favor da suposição de riscos proporcionais.
- ▶ Um teste hipóteses global de proporcionalidade de riscos sobre todas as covariáveis no modelo pode ser realizado.

# Medidas estatísticas e testes de hipóteses

```
cox.zph(mod3)
```

##		chisq	df	p
##	estagio	3.67	3	0.30
##	idade	1.12	1	0.29
##	GLOBAL	5.07	4	0.28



## Considerações finais

- ▶ **Resíduos *martingale* e *deviance*** podem ser obtidos para a avaliação de outros aspectos do modelo de Cox, tais como:
  - ▶ pontos atípicos
  - ▶ forma funcional da relação das covariáveis (não linearidade, por exemplo)
  - ▶ pontos influentes
- ▶ Retornaremos a estas técnicas nas próximas aulas, quando também discutiremos alternativas ao modelo de Cox quando a suposição de riscos proporcionais é violada.

## Para casa

1. Leia o capítulo 5 do livro **Análise de sobrevivência aplicada**<sup>2</sup>.
2. Leia os capítulo 6 e 7 do livro **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**<sup>3</sup>.

---

<sup>2</sup>Colosimo, E. A. e Giolo, S. R. **Análise de sobrevivência aplicada**, Blucher, 2006.

<sup>3</sup>Carvalho, M. S., Andreozzi, V. L., Codeço, C. T., Campos, D. P., Barbosa, M. T. S. e Shimakura, E. S. **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**, 2ª ed. Editora Fiocruz, 2011.

## Próxima aula

- ▶ Aplicações com o modelo de Cox.

# Por hoje é só!

Bons estudos!

