



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA
CURSO DE ESTATÍSTICA

Sheila Aparecida Matias
Vanessa Mazurek

**SOBREVIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE
FÍGADO EM UM CENTRO MÉDICO DE CURITIBA**

CURITIBA
2013

**Sheila Aparecida Matias
Vanessa Mazurek**

**SOBREVIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE
FÍGADO EM UM CENTRO MÉDICO DE CURITIBA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina Laboratório de Estatística do Curso de Graduação em Estatística da Universidade Federal do Paraná, como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Estatística.

Orientadora: Profa. Dra. Suely Ruiz Giolo

**CURITIBA
2013**

Aos nossos pais, que sempre nos deram
apoio e incentivo para que nossos
sonhos se tornassem realidade.

A vocês nossa eterna gratidão!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por nos manter sempre fortes e confiantes, mesmo nos momentos difíceis.

As nossas famílias, pelo apoio no decorrer desses anos de graduação.

Ao Cleverton Freitas e ao Túlio Tonini, pela compreensão de nossa ausência durante o período de elaboração deste trabalho.

Aos nossos amigos, pelo companheirismo nos bons e maus momentos.

Ao colega Vitor Bertoli Nascimento, que nos cedeu os dados utilizados neste trabalho.

A nossa orientadora Professora Dra. Suely Ruiz Giolo, os ensinamentos compartilhados, a paciência, a compreensão e a confiança depositada.

Ao Professor Adilson dos Anjos por sua disponibilidade em participar da banca deste trabalho.

*“Deus dá a todos uma estrela,
uns fazem da estrela um sol,
outros nem conseguem vê-la”.*

Helena Kolody

RESUMO

Sobrevida de pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba

O transplante de fígado é um dos procedimentos mais complexos da cirurgia moderna, pois interfere em diversas funções do organismo. A substituição do órgão doente do paciente é necessária se o mesmo apresentar insuficiência hepática em fase terminal ou tumores no fígado. O órgão transplantado pode ser inteiro ou apenas uma parte, vindo de um doador vivo ou cadáver. Este trabalho apresenta um estudo sobre a sobrevida de 159 pacientes submetidos a transplante de fígado, no período de 2006 a 2008, em um centro médico de Curitiba. Para análise dos dados foram utilizadas técnicas no contexto de análise de sobrevivência, visando estudar o tempo de sobrevida do paciente após o transplante de fígado. Para isso, utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier, o teste *logrank* e o modelo de riscos proporcionais de Cox. O modelo ajustado mostrou que as variáveis: gênero do receptor, gênero do doador, número de hemácias e escore MELD foram significativas para explicar o tempo de sobrevida dos pacientes submetidos a transplante de fígado. Pacientes do gênero masculino com número de hemácias e valor do escore MELD baixos e que receberam o órgão transplantado de doador do gênero masculino foram os que apresentaram este tipo de transplante com maior probabilidade de sobrevida.

Palavras-chave: Fígado. Transplante Hepático. Análise de Sobrevivência. Modelo de Cox. Kaplan-Meier. Análise de Resíduos. Riscos Proporcionais.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo estimador de Kaplan-Meier para as covariáveis: (a) gênero do receptor, (b) causa da morte do doador, (c) escore MELD do receptor e (d) gênero do doador.....17
- Figura 2 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo estimador de Kaplan-Meier para as covariáveis: (a) hemácias, (b) plasma e (c) plaquetas.17
- Figura 3 – $\text{Log}(10j(t))$ versus o tempo para as covariáveis categóricas no modelo de Cox (a) gênero do receptor e (b) gênero do doador.....19
- Figura 4 – Resíduos padronizados de Schoenfeld associados às covariáveis categóricas e contínuas no modelo de Cox.....19
- Figura 5 – Resíduos *martingal* e resíduos *deviance* associados ao modelo de Cox final ajustado para os dados dos pacientes submetidos ao transplante de fígado....21
- Figura 6 – Sobrevivências dos resíduos *ei* * estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão.....21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise descritiva das covariáveis categorizadas a partir da base de dados de 159 pacientes submetidos ao transplante de fígado em um centro médico de Curitiba.....	15
Tabela 2 - Resultados do teste <i>logrank</i> associados às covariáveis disponíveis no estudo de pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba.....	16
Tabela 3 - Estimativas associadas ao modelo de Cox ajustado aos dados dos pacientes submetidos ao transplante de fígado e as razões de taxa de falha (RTF) 18	
Tabela 4 - Testes associados à proporcionalidade de taxas de falha no modelo de Cox ajustado	20
Tabela 5 – Estimativas de $\hat{S}(t x)$ obtidas por meio do modelo de regressão de Cox ajustado considerando tempos crescentes	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
3 MATERIAL E MÉTODOS	6
3.1 MATERIAL.....	6
3.1.1 Conjunto de Dados.....	6
3.1.2 Recursos Computacionais.....	7
3.2 MÉTODOS	7
3.2.1 Estimador de Kaplan-Meier	7
3.2.2 Teste <i>logrank</i>	8
3.2.3 Modelo de Cox	8
3.2.4 Teste de Wald	9
3.2.5 Resíduos de Schoenfeld	10
3.2.5 Resíduos de Cox-Snell.....	11
3.2.6 Resíduos Martingal.....	11
3.2.7 Resíduos Deviance	12
3.2.8 Interpretação dos Parâmetros	12
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA.....	13
4.2 RESULTADOS DO MODELO DE REGRESSÃO DE COX	18
5 CONCLUSÕES	23
REFERÊNCIAS.....	25
APÊNDICES	27

1 INTRODUÇÃO

O fígado é uma glândula constituída por milhões de células (hepatócitos), localizado no lado direito do abdômen e que produz substâncias essenciais para o equilíbrio do organismo. Apesar de possuir uma capacidade alta de recuperação, certas doenças provocam insuficiência hepática aguda ou crônica grave que podem levar ao óbito. Nesses casos, o único recurso terapêutico é a substituição do fígado doente do paciente por um órgão saudável, este pode ser transplantado inteiro ou apenas uma parte, podendo vir de um doador vivo ou cadáver (VARELLA, 2013).

O transplante de fígado é um dos procedimentos mais complexos da cirurgia moderna, pois interfere em inúmeras funções do organismo. Para seu sucesso é necessária uma infraestrutura hospitalar completa e uma equipe altamente treinada neste tipo de procedimento e no acompanhamento de pacientes debilitados pela doença causa do transplante (MIES, 1998).

Em 1963, na cidade de Denver, nos Estados Unidos, foi realizada por Thomas Starzl a primeira tentativa de transplante de fígado, porém o paciente veio a óbito durante a cirurgia por sangramento. Até 1967 ocorreram dezenas de tentativas em diversos países, todas sem sucesso. Neste ano, contudo, ocorreu o primeiro resultado satisfatório, com o paciente transplantado sobrevivendo 13 meses após o procedimento. Thomas Starzl apresentou à imprensa de seu país, neste mesmo ano, os quatro primeiros sobreviventes ao transplante de fígado, mostrando que o procedimento já era realidade (MIES, 1998).

Em 1983, o *National Health Institute* (EUA) aprovou o transplante de fígado como terapia para doenças hepáticas terminais. A partir daí, os transplantes aumentaram significativamente. Entretanto, as listas de espera dos centros transplantadores cresceram gradativamente, ocasionando a morte de diversos pacientes antes mesmo de serem submetidos ao transplante. Este fato levou à adoção de uma nova estratégia, a utilização do transplante intervivos (BOIN *et. al.*, 2008). No transplante intervivos, é feita a retirada de parte do lobo esquerdo ou do lobo direito do fígado do doador. Apesar de apresentar risco ao doador, esta técnica cirúrgica mostrou-se bem indicada e aceita.

Na América Latina o primeiro transplante bem sucedido ocorreu em 1985 na Unidade do Fígado do Hospital das Clínicas, localizado em São Paulo, Brasil. Desde então, a técnica vem sendo aprimorada com o número de transplantes aumentando

a cada ano. Em 2010, por exemplo, o Hospital Israelita Albert Einstein realizou 198 transplantes de fígado, tornando-se líder mundial neste tipo de procedimento em adultos (VEJA, 2011).

O Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná, localizado em Curitiba, Paraná, é também outro centro de referência neste tipo de transplante. Segundo o professor Júlio Coelho, médico chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo e de Transplante Hepático do hospital, o HC foi o primeiro em transplantes hepáticos no Sul do Brasil e o terceiro a oferecer o procedimento no país. Em 2012, o hospital chegou à marca de 500 transplantes de fígado desde 1991, dos quais aproximadamente 80 foram com doadores vivos (FADINO, 2012).

Um dos interesses no que diz respeito aos pacientes transplantados é, sem dúvida, avaliar o tempo de sobrevida pós-transplante. Nesse sentido, este trabalho pretende analisar a sobrevida de um grupo de pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba, Paraná, buscando encontrar covariáveis que estejam associadas ao tempo de sobrevida desses pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A necessidade de transplante de fígado afeta milhares de indivíduos em todas as partes do mundo. Desde os primeiros transplantes, houve uma enorme evolução na técnica cirúrgica para este tipo de procedimento, assim como foram controladas as complicações pós-operatórias, a rejeição e as infecções (VARELLA, 2013). Ainda, a técnica de transplante intervivos surgiu como uma alternativa para diminuir o tempo de espera nas filas de transplante.

Resultados de diversos estudos sobre transplante de fígado encontram-se publicados na literatura. Por exemplo, no que diz respeito ao transplante de fígado em pacientes com doença hepática alcoólica, Parolin (2001) relatou, com base em um estudo retrospectivo em que vinte pacientes com cirrose alcoólica foram submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que a recidiva de consumo de álcool entre os pacientes no estudo foi pequena (15%) e que o transplante hepático na cirrose alcoólica associou-se a níveis satisfatórios de sobrevida, a curto e médio prazo.

No artigo de Jain *et al.* (2000) é descrito a análise de sobrevida de 4 mil pacientes que foram submetidos a transplante de fígado entre fevereiro de 1981 e abril de 1998 na universidade de Petersburgo. Nesse estudo, a sobrevivência global foi de 59%; já a sobrevida para os pacientes de 18 anos foi de 48%. A sobrevida foi significativamente superior em crianças, mulheres e em pacientes que receberam o transplante após 1990. Os riscos de falha do enxerto e de morte permaneceram estáveis após o primeiro ano, com recorrência da doença, tumores malignos e complicações devido à idade sendo os principais fatores de perda.

Quanto ao estudo de Schreen (2006), realizado com sessenta e um pacientes com o objetivo de descrever o comportamento hemodinâmico durante as primeiras 48 horas do transplante de fígado, os resultados mostraram que é necessária uma vigilância contínua pós-transplante, pois a pressão arterial começa a apresentar alterações nas primeiras horas, alcançando valores significativamente elevados após 24 horas. Também o índice cardíaco e a resistência vascular sistêmica apresentam aumento e queda, respectivamente, após a revascularização, voltando a valores próximos ao do pré-transplante após 24 horas.

Já no trabalho de Boin *et al.* (2008), os autores procuraram contextualizar a

aplicação do Escore MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) como predição de sobrevida em 232 pacientes submetidos a transplante de fígado (escores mais altos indicam pacientes mais graves). Os resultados obtidos mostraram que a sobrevida dos receptores a curto e longo prazo está associada, dentre outros, a escores MELD maiores que 25, ao volume de sangue transfundido, à disfunção do enxerto, à hiponatremia e a idade do doador.

Quanto ao uso de hemocomponentes, Morais (2010) relatou que o transplante hepático está associado a grande perda e necessidade de transfusão sanguínea. Desse modo, avaliou em 93 pacientes adultos no período entre 2001 e 2004, o impacto do uso de diferentes hemocomponentes durante toda a hospitalização e em cinco anos após o transplante hepático. Os resultados mostraram que a sobrevida aos cinco anos após o transplante de fígado diminuiu de 81,7% para 76,5% com a transfusão de concentrado de hemácias, plasma ou plaquetas durante a internação hospitalar.

Em outro estudo apresentado por Salvalaggio (2012), foi realizada uma avaliação do escore MELD (escore utilizado para priorizar a alocação dos pacientes que aguardam pelo transplante) e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento. No estudo, o Estado de São Paulo foi considerado como referência a fim de se comparar o período anterior e posterior à aplicação do escore MELD nas filas de espera. Os resultados mostraram que em São Paulo houve redução tanto do tempo de espera quanto da taxa de mortalidade na lista de espera após a implantação do escore MELD. Para os pacientes na lista de espera no período em que o escore MELD foi utilizado, houve uma redução significativa no risco de mortalidade, porém este não se alterou nos resultados pós-transplante. No Apêndice C é apresentado o cálculo desse escore.

No Paraná, Brasil, Silveira (2012) retratou uma análise da mortalidade na lista de espera por um transplante de fígado. Foram analisados 65 pacientes registrados na lista de espera de fígado do Instituto para Cuidado do Fígado, durante um período de 32 meses. Os resultados mostraram que a morte em lista de espera foi de 41,5%, indicando que é crítica a escassez de doadores de órgãos nessa região e que a taxa de mortalidade em lista de espera excede em muito o risco inerente de um transplante de fígado, especialmente entre pacientes com escore MELD mais baixos.

Visando contribuir com o presente tema, este trabalho apresenta um estudo que visa identificar características (covariáveis) que podem influenciar o tempo de sobrevida dos pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba, Paraná, no período de 2006 a 2008.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

3.1.1 Conjunto de Dados

As análises apresentadas neste trabalho foram realizadas com base em informações de 159 pacientes que foram submetidos a transplante de fígado entre 2006 e 2008 em um centro médico de Curitiba, Paraná, bem como em informações de seus doadores. A data final de acompanhamento dos pacientes foi 08/01/2009.

Para os transplantados observaram-se diversas informações (covariáveis), dentre elas: gênero, idade, data da realização do transplante, causa do transplante, escore MELD (BOIN *et al.*, 2008), resultados de alguns exames pré-operatórios, tempo de duração da cirurgia, data de alta da UTI, data de alta hospitalar e data de óbito (se ocorreu antes do término do estudo). Já para os doadores, as covariáveis observadas foram: gênero, idade, tipo de doador (vivo ou cadáver) e tipo de morte do doador (se este não era doador vivo). Na Tabela 1 (Seção 4) é apresentada uma análise descritiva das covariáveis que foram utilizadas nas análises. Não foram utilizadas somente as que apresentaram percentuais acima de 40% de dados faltantes (*missing*).

Dentre os pacientes que realizaram o transplante de fígado, 75% deles são do sexo masculino e 25% do sexo feminino. Quanto às causas do transplante, foram registradas: cirrose biliar primária, cirrose criptogenica, cirrose hepática VHB, cirrose hepática VHC, cirrose alcoólica, colangite esclerosante, doença *caroli*, doença Wilson, hepatite auto imune, síndrome de *budd chiari*, esteato hepatite não alcoólico, hepatite fulminante, hepatocarcinoma, trombose arterial hepática e casos de retransplante.

Quanto à variável resposta, foi considerado o tempo (em meses) decorrido desde o transplante até o óbito do paciente. Para os que não vieram a óbito, os tempos considerados correspondem ao tempo contado desde o transplante até o final do acompanhamento (08/01/2009). No contexto de análise de sobrevivência, tais tempos são denominados tempos de censura. Para os dados descritos, foram observados 17% de óbitos.

3.1.2 Recursos Computacionais

Para as análises estatísticas, análises gráficas e tratamento do banco de dados, foram utilizados os recursos do *software* livre R versão 3.0.1 (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2013) e o pacote *survival* disponível neste *software*.

3.2 MÉTODOS

A variável resposta em análise de sobrevivência é o tempo decorrido até um evento de interesse, denominado tempo de falha. Nos dados analisados neste trabalho, tal variável é o tempo de sobrevida de pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba.

A principal característica em análise de sobrevivência é a presença de observações incompletas ou parciais, devido à perda de acompanhamento do paciente no decorrer do estudo e a não ocorrência do evento de interesse até o termino do experimento, estas informações são denominadas censuras (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Para um estudo com n indivíduos ($i = 1, \dots, n$), os dados de sobrevivência são representados pelos tempos de falha e de censuras (t_i, δ_i). As funções de taxa de falha e de sobrevivência são as de maior interesse em dados deste tipo de estudo. A função de sobrevivência ($S(t | \mathbf{x})$) é definida como a probabilidade de uma observação não falhar até certo tempo t . Já a função taxa de falha ($\lambda(t | \mathbf{x})$) é definida como a probabilidade condicional do indivíduo falhar em um intervalo de tempo $[t, t + \Delta t)$.

A seguir são apresentados os métodos utilizados para a análise dos dados descritos na Seção 3.1.

3.2.1 Estimador de Kaplan-Meier

O estimador de Kaplan-Meier (KAPLAN; MEIER, 1958), também conhecido como estimador limite-produto é dito não paramétrico por não assumir nenhuma distribuição de probabilidade para a variável resposta tempo de sobrevida T .

Este é largamente utilizado em análises clínicas, sendo que, em sua construção, considera tantos intervalos de tempo quantos forem o número de

tempos distintos de falha. Os limites dos intervalos de tempo são os tempos distintos de falha. Sua expressão é dada por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j < t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right),$$

em que $t_1 < t_2 \dots < t_k$ denotam os k tempos distintos e ordenados de falha, d_j o número de falhas em t_j , $j = 1, \dots, k$, e n_j o número de indivíduos sob risco em t_j , isto é, os indivíduos que não falharam e não foram censurados até o instante imediatamente anterior a t_j .

As principais propriedades deste estimador são basicamente as seguintes:

- i. é não viciado para amostras grandes,
- ii. é fracamente consistente,
- iii. converge assintoticamente para um processo gaussiano e,
- iv. é estimador de máxima verossimilhança de $S(t)$.

3.2.2 Teste *logrank*

O teste *logrank* (MANTEL, 1966) é um dos mais utilizados para comparar curvas de sobrevivência e determinar a existência de diferenças estatisticamente significativa entre elas. A hipótese nula deste teste estabelece a igualdade entre as curvas de sobrevivência, no qual a estatística de teste para comparação de duas curvas é expressa por:

$$T = \frac{\left[\sum_{j=1}^k (d_{2j} - w_{2j}) \right]^2}{\sum_{j=1}^k (V_j)_2},$$

sendo k a quantidade de tempos de falha, d_{2j} o número de falhas observado no grupo 2 em t_j ($j = 1, \dots, k$) e, w_{2j} e $(V_j)_2$ o valor esperado e a variância de d_{2j} sob H_0 , respectivamente. A estatística T segue distribuição qui-quadrado com 1 grau de liberdade para grandes amostras.

3.2.3 Modelo de Cox

O modelo de regressão de Cox é também denominado modelo de riscos

proporcionais devido à suposição de taxa de falhas proporcionais, que deve ser atendida, Cox (1972). A expressão geral deste modelo para p covariáveis de modo que \mathbf{x} seja um vetor com os componentes $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)'$ é:

$$\lambda(t | \mathbf{x}) = \lambda_0(t) g(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}),$$

sendo $\lambda_0(t)$ a função de taxa de falha de base, com $\lambda_0(t)$ e $g(\cdot)$ funções não-negativas em que $g(\cdot)$ é especificada de tal forma que $g(0) = 1$. Usualmente $g(\cdot)$ é expressa por:

$$g(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}) = \exp\{\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}\} = \exp\{\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p\},$$

sendo $\boldsymbol{\beta}$ o vetor de parâmetros associados às covariáveis. Esta forma para $g(\cdot)$ garante que $\lambda(t)$ seja sempre não negativa.

O modelo de regressão de Cox é caracterizado pelos coeficientes β 's, que medem os efeitos das covariáveis sobre a função de taxa de falha. Estas quantidades devem ser estimadas a partir das observações amostrais para que o modelo fique determinado (COLOSIMO; GIOLO, 2006). Para realizar inferências dos parâmetros do modelo é necessário um método de estimação. Pela existência de um componente não paramétrico $\lambda_0(t)$, a função de verossimilhança padrão (Cox e Hinkley, 1974) não pode ser utilizada. Para contornar isto, Cox (1975) propôs a função de verossimilhança parcial (utilizada neste trabalho), expressa por:

$$L(\boldsymbol{\beta}) = \prod_{i=1}^n \left(\frac{\exp\{\mathbf{x}'_i \boldsymbol{\beta}\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \boldsymbol{\beta}\}} \right)^{\delta_i},$$

em que $\delta_i = 1$ se o tempo do indivíduo i corresponde a uma falha e $\delta_i = 0$, caso contrário, e $R(t_i)$ o conjunto de indivíduos sob risco em t_i .

3.2.4 Teste de Wald

Juntamente ao ajuste dos modelos, foi utilizado o teste de Wald com a finalidade de testar a significância das covariáveis. As hipóteses associadas a este teste são:

$$H_0 : \beta_m = 0$$

$$H_1 : \beta_m \neq 0$$

para $m = 1, \dots, p$, sendo a estatística de teste dada por:

$$W = \frac{\hat{\beta}_m}{\sigma(\hat{\beta}_m)},$$

no qual $\sigma(\hat{\beta}_m)$ denota o desvio padrão de $\hat{\beta}_m$.

Caso a hipótese nula H_0 seja rejeitada, a covariável é dita apresentar efeito significativo, ou seja, contribui para a explicação da variável resposta.

3.2.5 Resíduos de Schoenfeld

Para analisar a suposição de riscos proporcionais do modelo ajustado foram utilizados os resíduos de Schoenfeld (1982); estes são obtidos apenas para as falhas e são calculados da seguinte forma:

$$r_{iq} = x_{iq} - \frac{\sum_{j \in R(t_i)} x_{jq} \exp\{\mathbf{x}'_j \hat{\beta}\}}{\sum_{j \in R(t_i)} \exp\{\mathbf{x}'_j \hat{\beta}\}},$$

sendo x_j o vetor com os valores das covariáveis do modelo e $R(t_i)$ o conjunto de indivíduos sob risco em t_i .

Caso a suposição de riscos proporcionais seja atendida, o gráfico dos resíduos padronizados de Schoenfeld + $\hat{\beta}_m$ ($m = 1, \dots, p$) versus t deverá apresentar a forma de uma linha horizontal.

A obtenção de medidas estatísticas, bem como a realização de testes de hipóteses são, desse modo, de grande utilidade nessas situações. O coeficiente de correlação de Pearson (ρ) entre os resíduos padronizados de Schoenfeld e $g(t)$, para cada covariável, é uma dessas medidas. Valores de ρ próximos de zero mostram não haver evidências para a rejeição da suposição de riscos proporcionais (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Um teste para a hipótese global de proporcionalidade dos riscos sobre todas as covariáveis no modelo, assumindo $g_q(t) = g(t)$, pode ser realizado usando-se a estatística de teste:

$$T = \frac{(g - \bar{g})' S * I S *' (g - \bar{g})}{d \sum_k (g_k - \bar{g})^2},$$

em que I é a matriz de informação observada, d o número de falhas e $S * = 1/dRI$, sendo R a matriz $d \times p$ dos resíduos de Schoenfeld não padronizados. Valores de

$T > X_{p,1-\alpha}^2$ mostram evidências contra a suposição de riscos proporcionais.

Uma outra maneira gráfica para checar a suposição de taxas de falhas proporcionais consiste em dividir cada covariável em m estratos e plotar as curvas do logaritmo de $\widehat{\Lambda}_{0_j}(t)$ de cada estrato versus t , para que tal suposição seja atendida, essas curvas devem apresentar diferenças constantes no tempo.

A estimativa para $\Lambda_0(t)$ (BRESLOW,1972) é dada pela expressão:

$$\widehat{\Lambda}_{0_j}(t) = \sum_{j:t_j < t} \frac{d_j}{\sum_{l \in R_j} \exp\{\mathbf{x}_l' \widehat{\boldsymbol{\beta}}\}},$$

em que d_j é o número de falhas em t_j .

3.2.5 Resíduos de Cox-Snell

Os resíduos de Cox-Snell (1968) foram também utilizados com o propósito de testar a qualidade de ajuste global do modelo de regressão de Cox. Estes resíduos são quantidades definidas por:

$$\widehat{e}_i = \widehat{\Lambda}(t_i | \mathbf{x}_i),$$

$i = 1, \dots, n$, em que $\widehat{\Lambda}(\cdot) = \int_0^{t_i} \widehat{\lambda}(u | \mathbf{x}_i) du$ é a função de risco acumulada obtida a partir do modelo ajustado. Caso o modelo esteja bem ajustado, estes resíduos devem seguir distribuição exponencial padrão.

Lawless (1982) sugere que para as observações censuradas seja realizado um ajuste para estes resíduos, de modo que os mesmos ficam definidos por:

$$\widehat{e}_i = \begin{cases} \widehat{\Lambda}(t_i | \mathbf{x}_i) + 1, & \text{se } t_i \text{ corresponde a um tempo de censura} \\ \widehat{\Lambda}(t_i | \mathbf{x}_i), & \text{se } t_i \text{ corresponde a um tempo de falha.} \end{cases}$$

3.2.6 Resíduos *Martingal*

Os resíduos *martingal* são definidos por:

$$\widehat{m}_i = \delta_i - \widehat{e}_i,$$

$i = 1, \dots, n$, em que δ_i é a variável indicadora de falha e \widehat{e}_i os resíduos de Cox-Snell. Esses resíduos, que na realidade são uma ligeira modificação dos resíduos de Cox-Snell, são vistos como uma estimativa do número de falhas em excesso observada nos dados, mas não predito para o modelo. Os mesmos são usados, em geral, para examinar a melhor forma funcional para uma dada covariável em um modelo de

regressão assumido para os dados em estudo (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

3.2.7 Resíduos *Deviance*

Os resíduos *deviance* são definidos por:

$$\hat{d}_i = \text{sign}(\hat{m}_i) \left[-2 \left(\hat{m}_i + \delta_i \log(\delta_i - \hat{m}_i) \right) \right]^{1/2},$$

$i = 1, \dots, n$, sendo utilizados como uma tentativa de tornar os resíduos *martingal* mais simétricos em torno de zero, facilitando, assim, a detecção de pontos atípicos (*outliers*). Se o modelo estiver apropriado, estes resíduos devem apresentar um comportamento aleatório em torno de zero.

3.2.8 Interpretação dos Parâmetros

Quanto à interpretação dos parâmetros deve-se observar o exponencial do coeficiente estimado, este representa a razão de taxas de falha entre as categorias de cada covariável.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

Inicialmente, com o auxílio do *software* R, foi realizada uma análise exploratória, com a Tabela 1 apresentando as frequências, falhas e censuras dos 159 pacientes transplantados, de acordo com as covariáveis disponíveis. Para definir as categorias para estas covariáveis foram utilizados valores de referências adotados na literatura médica (MORAIS, 2010). A partir dessa tabela, nota-se que cerca de 75% dos transplantados são do gênero masculino, com proporção maior de falha, contudo, entre os pacientes do gênero feminino (28% *versus* 13%).

Quanto aos doadores, foi observado um número maior de doadores do gênero masculino. Porém, a maior proporção de óbitos (falhas) foi observada dentre os que receberam o órgão transplantado de doadores do sexo feminino (22% *versus* 12%). Para 31 doadores não foi registrado se estes eram homens ou mulheres.

Dentre as causas do transplante (diagnóstico do paciente), a que ocorreu com maior frequência foi a cirrose hepática, seguida por cirrose alcoólica e hepatocarcinoma, respectivamente. Na categoria “OUTROS” se encontram agrupadas as doenças com menor frequência: cirrose biliar primária, cirrose criptogenica, colangite esclerosante, doença *caroli*, doença Wilson, hepatite auto imune, síndrome de *budd chiari*, esteato hepatite não alcoólico, hepatite fulminante, trombose arterial hepática, assim como os casos de retransplante. A categoria OUTROS apresentou a maior proporção de falhas (22%), seguida por cirrose hepática (18%), cirrose alcoólica (13%) e hepatocarcinoma (13%).

O escore MELD é um modelo utilizado para alocar órgãos doados entre os pacientes que aguardam na fila por um transplante, quanto menor o seu valor, menor a prioridade do paciente em ser selecionado para o transplante. Neste estudo, a variação ficou entre 0 e 64, sendo a maior frequência observada na primeira classe. Como esperado a maior proporção de taxa de falha ocorreu na última classe (23%). Para nove pacientes o escore MELD não foi observado, estes apresentaram uma proporção de falha de 22%.

Para a covariável causa da morte do doador foram observadas quatro categorias: Traumatismo Cranioencefálico (TCE) com a maior frequência, seguida por acidente vascular cerebral (AVC), doadores intervivos e a categoria “OUTROS”,

que engloba as causas que não foram contempladas em nenhuma das três categorias anteriores. A maior proporção de falha ocorreu dentre os transplantados que receberam os órgãos de doadores na categoria OUTROS (33%), seguidos das categorias AVC (17%) e TCE (16%). Na categoria intervivos, houve uma proporção de falhas de 14%.

Hemácias são unidades morfológicas da série vermelha do sangue, também conhecidas por glóbulos vermelhos, que estão presentes no sangue entre 4,5 a 6,5 X 10⁶/mm³, em condições normais (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Para os dados do presente estudo, optou-se por utilizar esta variável dividida em três categorias: a) igual a zero, que apresentou a menor frequência e a segunda maior proporção de falhas (13%), b) entre um e quatro, que apresentou a maior frequência e a menor proporção de falhas (12%) e, c) maior que cinco, que apresentou a maior proporção de falhas (33%).

Quanto à variável plasma, esta apresentou a maior proporção de falhas (44%) e menor frequência na última categoria (valores maiores que oito). A maior frequência ocorreu na segunda categoria (entre 1 e 8), com correspondente proporção de falhas igual a 15%. Esta mesma taxa foi também observada para a primeira categoria. Plasma é um componente líquido do sangue, no qual as células sanguíneas estão suspensas. É responsável por transportar os elementos figurados e substâncias dissolvidas, como nutrientes, medicamentos e produtos tóxicos.

Plaqueta é um fragmento coroplasmático anucleado, presente no sangue que é formado na medula óssea. A sua principal função é a formação de coágulos, participando, portanto, do processo de coagulação sanguínea. Os valores desta variável foram divididos neste trabalho em três categorias (Tabela 1), sendo a maior proporção de falhas (27%) observada na terceira categoria.

Para a variável duração da cirurgia (em horas), foram consideradas duas categorias: a) até seis horas e b) maior que seis horas. A maior frequência e maior proporção de falhas (16%) ocorreram na primeira categoria. Para quatro pacientes não foram registrados seus respectivos tempos de cirurgia.

Quanto ao tempo de isquemia (em minutos), isto é, o tempo decorrido entre a retirada do órgão do doador e o seu implante no receptor, optou-se em classificá-la em quatro categorias (Tabela 1), com a maior proporção de falhas ocorrendo na última categoria (21%). Apenas um indivíduo não apresentou esta informação.

Tabela 1 – Análise descritiva das covariáveis categorizadas a partir da base de dados de 159 pacientes submetidos ao transplante de fígado em um centro médico de Curitiba

Covariável	Categorias	N	Censura	Falha	% Censura	% Falha
Gênero do paciente	Feminino	39	28	11	72%	28%
	Masculino	120	104	16	87%	13%
Diagnóstico do paciente	Cirrose hepática	67	55	12	82%	18%
	Cirrose alcoólica	24	21	3	88%	13%
	Hepatocarcinoma	32	28	4	88%	13%
	Outros	36	28	8	78%	22%
Idade do paciente	0-53	86	69	17	80%	20%
	54-72	73	63	10	86%	14%
Escore MELD paciente	0-18	60	53	7	88%	12%
	19-24	38	32	6	84%	16%
	25-64	52	40	12	77%	23%
	NA	9	7	2	78%	22%
Gênero do doador	Feminino	46	36	10	78%	22%
	Masculino	82	72	10	88%	12%
	NA	31	24	7	77%	23%
Causa morte do doador	AVC	58	48	10	83%	17%
	TCE	74	62	12	84%	16%
	Intervivos	21	3	3	14%	14%
	Outras	6	19	2	317%	33%
Idade do doador	0-37	80	69	11	86%	14%
	38-65	74	61	13	82%	18%
	NA	5	2	3	40%	60%
Hemácias	0	24	21	3	88%	13%
	1-4	92	81	11	88%	12%
	5-18	43	30	13	70%	30%
Plasma	0	39	33	6	85%	15%
	1-8	111	94	17	85%	15%
	9-14	9	5	4	56%	44%
Plaquetas	0	90	74	16	82%	18%
	1-8	36	34	2	94%	6%
	9-24	33	24	9	73%	27%
Duração da cirurgia (em horas)	0-6	135	113	22	84%	16%
	7-21	20	18	2	90%	10%
	NA	4	1	3	25%	75%
Tempo de isquemia (em minutos)	0-350	27	22	5	81%	19%
	351-500	44	37	7	84%	16%
	501-700	54	46	8	85%	15%
	701-930	33	26	7	79%	21%
	NA	1	1	-	100%	-

Fonte: Os autores (2013).

Uma das dificuldades em analisar dados com a presença de censuras é o fato de técnicas usuais de estatística (tais como, média e variância) tornarem-se inviáveis. Devido a isso, para a análise descritiva dos dados dos pacientes transplantados, optou-se, nesse trabalho, pelo estimador de Kaplan-Meier.

Com ele, foram estimadas as curvas de sobrevida associadas às categorias de cada covariável, a fim de investigar quais covariáveis estariam associadas com o tempo de sobrevida dos pacientes e que, conseqüentemente, seriam consideradas candidatas ao modelo de Cox. Para testar diferenças estatisticamente significativas entre as curvas foi utilizado o teste *logrank*, cujos resultados estão dispostos na Tabela 2. Foi considerada evidência significativa, p-valor inferior ou igual a 0,25.

Tabela 2 - Resultados do teste *logrank* associados às covariáveis disponíveis no estudo de pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba

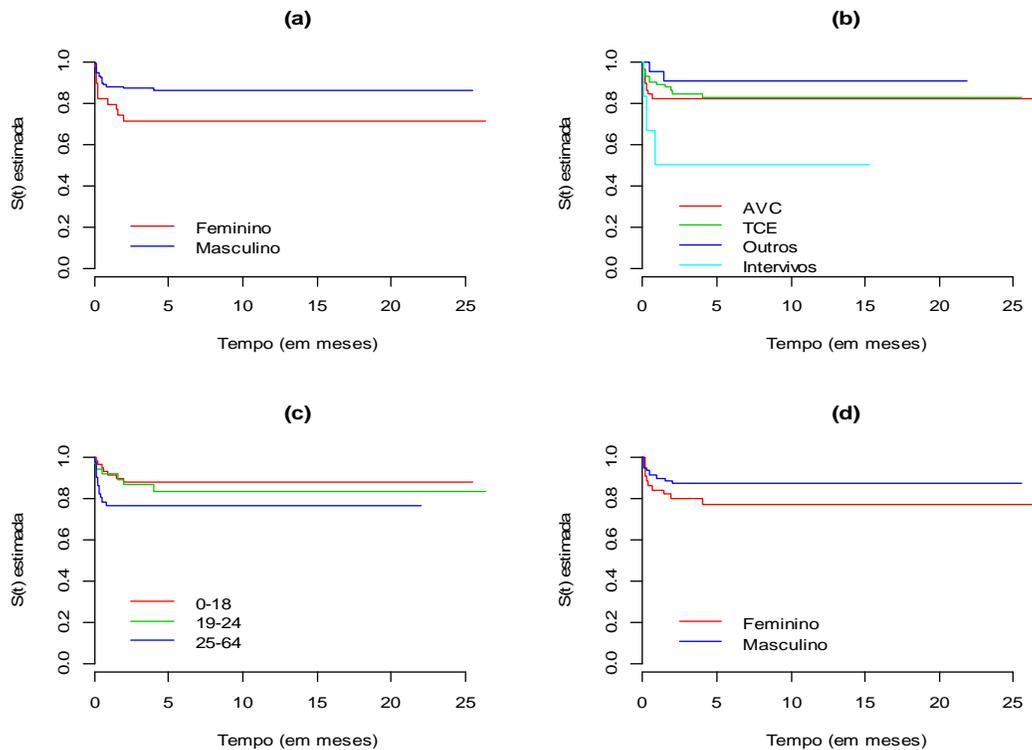
Covariável	Valor do teste χ^2	p-valor
Gênero do receptor	4,6	0,0328
Causa morte do doador	6,9	0,0768
Escore MELD receptor	3,3	0,1880
Gênero do doador	1,9	0,1630
Hemácias	9,9	0,0072
Plasma	7,1	0,0256
Plaquetas	5,8	0,0538

Fonte: Os autores (2013).

As covariáveis que apresentaram curvas de sobrevida distintas ($p \leq 0,25$) estão apresentadas nas Figuras 1 e 2.

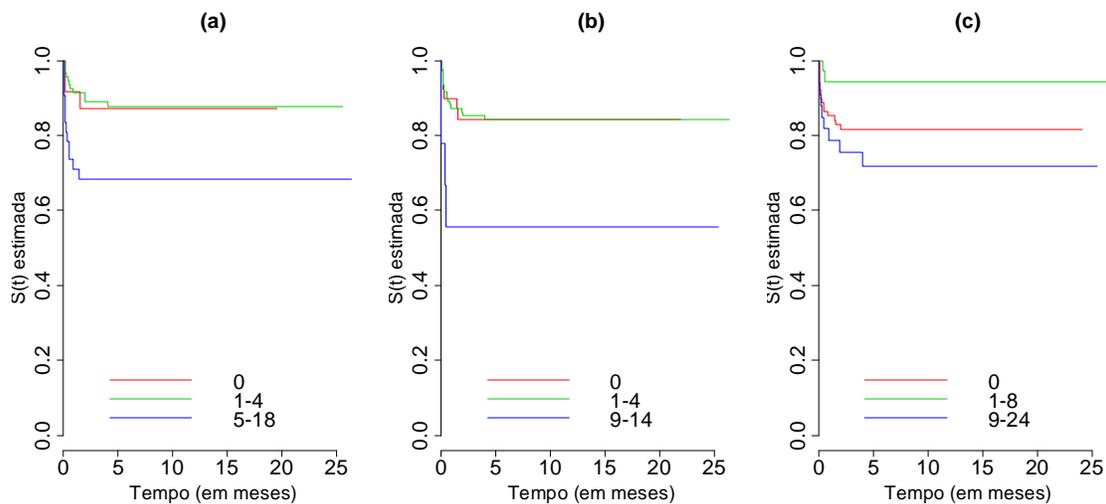
Nos Apêndices A e B podem ser observadas as curvas de sobrevida das covariáveis que não apresentaram diferenças significativas ($p > 0,25$), bem como o resultado do teste *logrank*, respectivamente. Os comandos em R utilizados para obtenção dos resultados e gráficos apresentados são também fornecidos no Apêndice C.

Figura 1 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo estimador de Kaplan-Meier para as covariáveis: (a) gênero do receptor, (b) causa da morte do doador, (c) escore MELD do receptor e (d) gênero do doador



Fonte: Os autores (2013).

Figura 2 - Curvas de sobrevivência obtidas pelo estimador de Kaplan-Meier para as covariáveis: (a) hemácias, (b) plasma e (c) plaquetas



Fonte: Os autores (2013).

4.2 RESULTADOS DO MODELO DE REGRESSÃO DE COX

Considerando o modelo de Cox e a estratégia de seleção *backward*, foram selecionadas para o modelo final, ao nível de 10% de significância, as seguintes covariáveis: gênero do receptor, escore MELD, hemácias e gênero do doador. As estimativas dos parâmetros associados a essas covariáveis estão na Tabela 3.

Observa-se para as covariáveis categóricas, gênero do receptor e gênero do doador, que *feminino* foi utilizada como a categoria referência. Embora as covariáveis MELD e hemácias nas análises descritivas foram categorizadas, as mesmas foram incluídas como contínuas no modelo de Cox.

Tabela 3 - Estimativas associadas ao modelo de Cox ajustado aos dados dos pacientes submetidos ao transplante de fígado e as razões de taxa de falha (RTF)

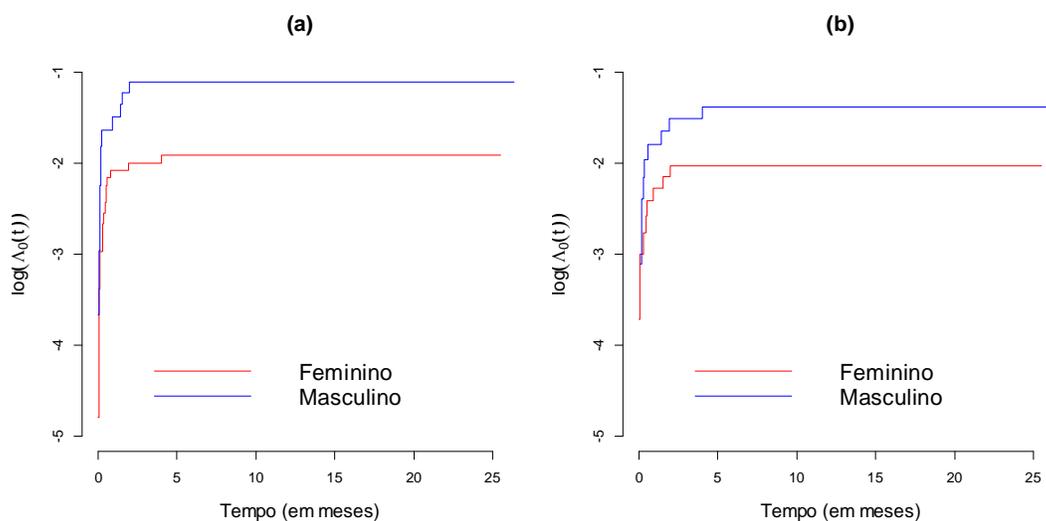
Covariável	Estimativa	Erro Padrão	RTF	I.C 95%	p-valor
Gênero receptor: Masculino	-1,1503	0,4784	0,3165	(0,1239; 0,8084)	0,0162
MELD	0,0580	0,0183	1,0597	(1,0224; 1,0984)	0,0015
Hemácias	0,1822	0,0529	1,1999	(1,0816; 1,3310)	0,0006
Gênero doador: Masculino	-0,8740	0,4901	0,4173	(0,1597; 1,0905)	0,0745

Fonte: Os autores (2013).

Conforme apresentado na Seção 3.2, para que o modelo de Cox ajustado seja considerado adequado, a suposição de taxas de falhas proporcionais deve ser atendida. Para checar essa suposição, são apresentados nas Figuras 3 e 4 os resultados de dois métodos gráficos.

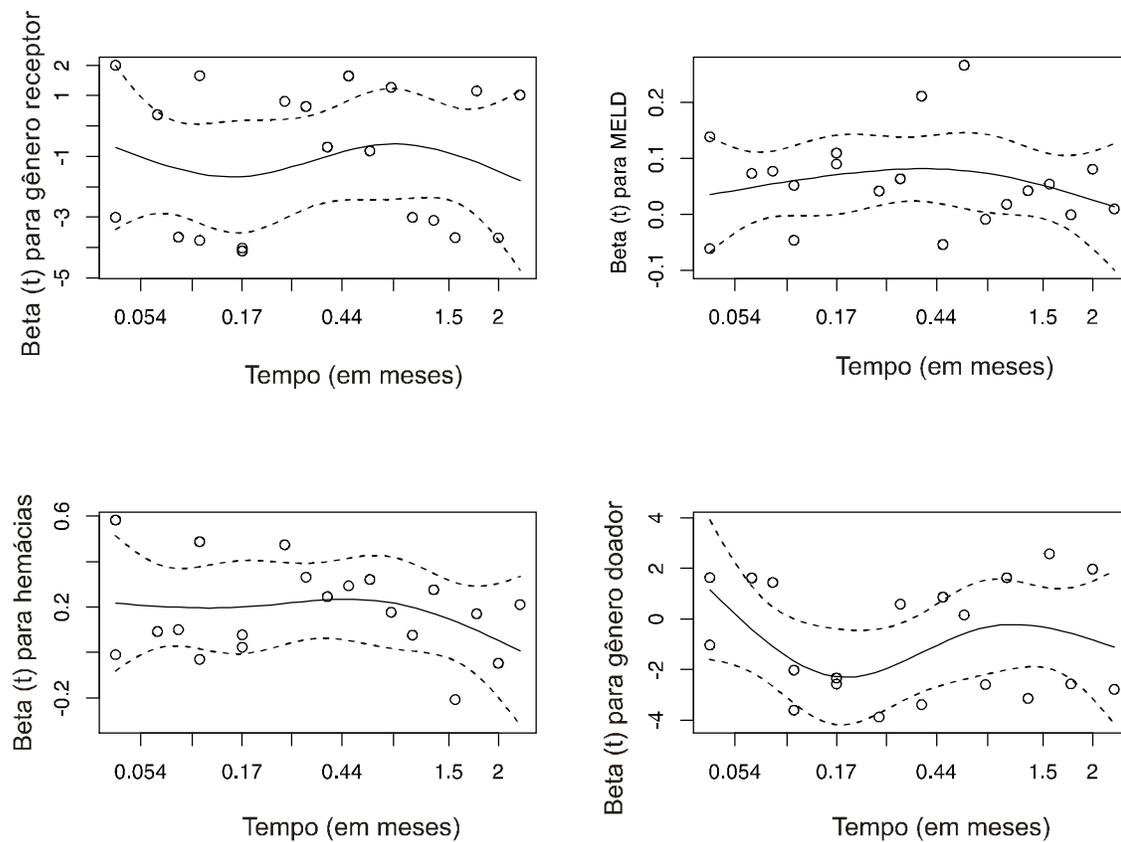
A partir da Figura 3, podem ser observados os gráficos referentes ao logaritmo da função de taxa de falha acumulada de base *versus* o tempo para as covariáveis gênero do receptor e gênero do doador. Nota-se, desta figura, que as curvas não se cruzam ao longo do tempo, indicando desta forma a não violação da suposição de taxas de falha proporcionais. Ainda, a partir dos gráficos dos resíduos padronizados de Schoenfeld, apresentados na Figura 4, pode-se notar a ausência de tendências acentuadas no decorrer do tempo, indicando que os coeficientes associados às covariáveis presentes no modelo não apresentam efeito variando no tempo, indicando, assim, proporcionalidade dos riscos.

Figura 3 – $\text{Log}(\hat{\Lambda}_{0j}(t))$ versus o tempo para as covariáveis categóricas no modelo de Cox (a) gênero do receptor e (b) gênero do doador



Fonte: Os autores (2013).

Figura 4 – Resíduos padronizados de Schoenfeld associados às covariáveis categóricas e contínuas no modelo de Cox



Fonte: Os autores (2013).

A ausência de violação da suposição de taxas de falha proporcionais também fica evidenciada por meio dos testes apresentados na Tabela 4, os quais apresentam p-valores $> 0,45$, mostrando a não rejeição da suposição, bem como por meio dos valores do coeficiente rho (ρ), que são todos próximos de zero.

Tabela 4 - Testes associados à proporcionalidade de taxas de falha no modelo de Cox ajustado

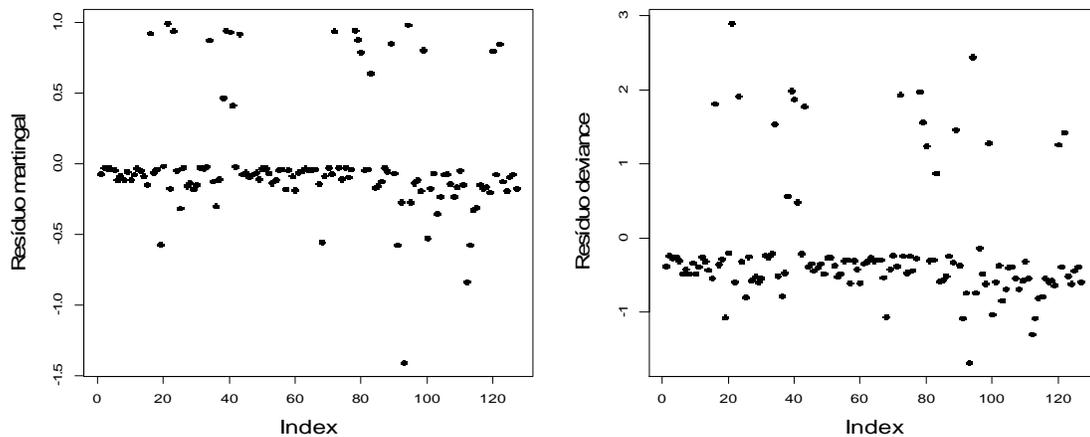
Covariável	rho(ρ)	χ^2	p-valor
Gênero receptor: masculino	0,0644	0,0951	0,758
Escore MELD receptor	-0,1654	0,5239	0,469
Hemácias	-0,1851	0,4617	0,497
Gênero doador: masculino	-0,0613	0,0738	0,786
GLOBAL	-	1,4751	0,831

Fonte: Os autores (2013).

Para complementar o diagnóstico relativo à qualidade do modelo, a Figura 5 apresenta os gráficos dos resíduos *martingal* e dos resíduos *deviance* para o modelo de Cox ajustado. Análise visual de tais resíduos sugere adequação satisfatória do modelo aos dados, bem como ausência de pontos que possam ser considerados atípicos (*outliers*), tem em vista estarem distribuídos aleatoriamente em torno de zero e dentro de uma faixa de variação aceitável, entre $-2,5$ e $2,5$.

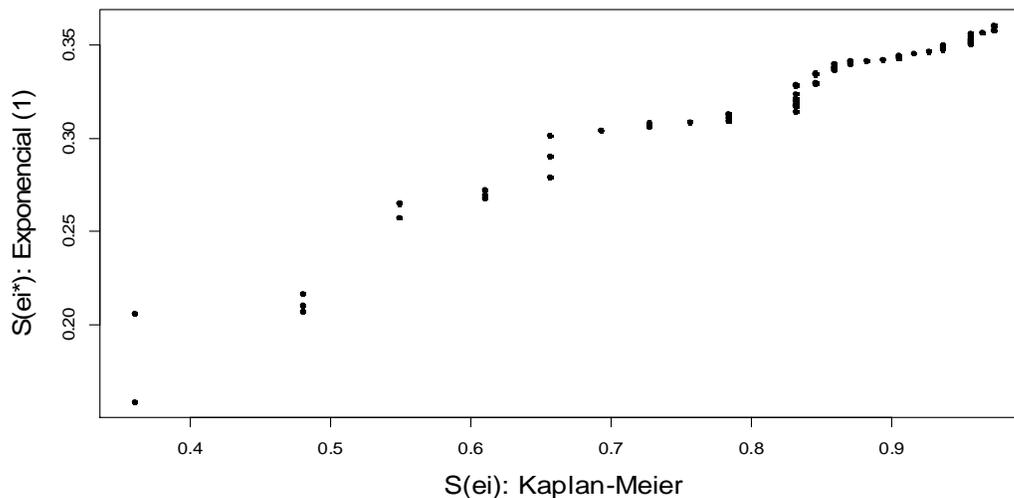
Tendo em vista que os resíduos de Cox-Snell devem seguir distribuição aproximadamente exponencial padrão, caso o modelo esteja bem ajustado aos dados, tem-se a partir da Figura 6 que tal aproximação foi razoável, mesmo na presença de um percentual elevado de censuras nos dados analisados.

Figura 5 – Resíduos *martingal* e resíduos *deviance* associados ao modelo de Cox final ajustado para os dados dos pacientes submetidos ao transplante de fígado



Fonte: Os autores (2013).

Figura 6 – Sobrevivências dos resíduos \hat{e}_i^* estimadas pelo método de Kaplan-Meier e pelo modelo exponencial padrão



Fonte: Os autores (2013).

Como o modelo apresentou ajuste satisfatório aos dados, pode-se concluir a partir das estimativas apresentadas na Tabela 3 que a taxa de óbito entre os pacientes transplantados do gênero feminino foi 3 vezes a dos pacientes do gênero masculino. Por outro lado, tal taxa de óbito entre os pacientes que receberam o órgão de um doador do gênero feminino foi 2,4 vezes a daqueles que o receberam de um doador do gênero masculino.

Já para o escore MELD, tem-se para pacientes com escore 40 em relação

aos com escore 20 (20 unidades de diferença), um aumento na taxa de óbito dos com escore 40 de $\exp(0,0580 \cdot 20) \approx 3,2$ vezes. O mesmo ocorre com a covariável hemácias, de modo que com o aumento de seus valores aumenta também a taxa de óbito dos pacientes.

A partir da Tabela 5, que mostra as estimativas das sobrevidas em tempos crescentes para diversas combinações das categorias das covariáveis, pode-se observar que os pacientes que apresentaram os valores score MELD e hemácias elevados, 50 e 18, respectivamente, tiveram um tempo de sobrevida menor em todos os tempos, sendo que o tempo de sobrevida dos pacientes do gênero feminino se mostrou sempre inferior quando comparado com os do gênero masculino. A partir do quarto mês o tempo de sobrevida permaneceu estável para todos pacientes.

Tabela 5 – Estimativas de $\hat{S}(t|x)$ obtidas por meio do modelo de regressão de Cox ajustado considerando tempos (em meses) crescentes

Combinação das Covariáveis				Tempos (meses)						
Gênero Receptor	Gênero Doador	Escore Meld	Hemácias	$\hat{S}(0,03)$	$\hat{S}(0,27)$	$\hat{S}(0,50)$	$\hat{S}(1,13)$	$\hat{S}(2,00)$	$\hat{S}(3,10)$	$\hat{S}(4,03)$
Feminino	Feminino	50	18	0,9708	0,8280	0,7457	0,7016	0,6170	0,6170	0,5951
Masculino	Masculino	50	18	0,9770	0,8626	0,7947	0,7577	0,6852	0,6852	0,6660
Masculino	Feminino	25	10	0,9853	0,9100	0,8636	0,8377	0,7856	0,7856	0,7715
Feminino	Masculino	25	9	0,9868	0,9189	0,8768	0,8532	0,8055	0,8055	0,7926
Feminino	Feminino	30	10	0,9876	0,9240	0,8843	0,8620	0,8168	0,8168	0,8045
Masculino	Feminino	15	8	0,9891	0,9328	0,8976	0,8777	0,8371	0,8371	0,8260
Feminino	Masculino	15	8	0,9899	0,9375	0,9046	0,8860	0,8479	0,8479	0,8375
Feminino	Feminino	11	0	0,9933	0,9579	0,9352	0,9223	0,8957	0,8957	0,8883
Masculino	Masculino	10	5	0,9961	0,9758	0,9626	0,9550	0,9392	0,9392	0,9347
Masculino	Masculino	11	0	0,9997	0,9979	0,9967	0,9960	0,9946	0,9946	0,9942

Fonte: Os autores (2013).

5 CONCLUSÕES

A necessidade de realizar um transplante de fígado afeta milhares de indivíduos de todas as partes do mundo. Desde a criação da técnica até os dias atuais houve uma grande evolução nesta modalidade de transplante.

As análises realizadas neste trabalho tiveram como objetivo estudar o tempo de sobrevida de um grupo de pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba, Paraná. Para isso, foram utilizadas técnicas de análise de sobrevivência. Neste sentido, foi realizado, inicialmente, um estudo descritivo do tempo de sobrevida pós-transplante utilizando o estimador de Kaplan-Meier. Este estudo inicial contribuiu para um melhor conhecimento dos dados e, assim, pôde-se avaliar com melhor assertividade as técnicas que poderiam ser utilizadas nas análises estatísticas.

Na sequência, foi ajustado o modelo de Cox que permaneceu com as covariáveis: gênero do doador, gênero do receptor, hemácias e escore MELD. Foram realizadas análises gráficas a fim de verificar a suposição de riscos proporcionais e adequação do modelo selecionado, ambos foram satisfeitos.

O resultado final das análises mostrou que a taxa de óbito entre os pacientes transplantados do gênero feminino foi maior que a dos pacientes do gênero masculino. A taxa de óbito entre os pacientes que receberam o órgão de um doador do gênero feminino também foi superior a daqueles que o receberam de um doador do gênero masculino. Analisando as covariáveis escore MELD e hemácias, observou-se que pacientes com valores mais elevados das mesmas apresentaram uma taxa de óbito maior.

Pacientes do gênero masculino com número de hemácias e escore MELD baixos e que receberam o órgão transplantado de doador do gênero masculino foram os que apresentaram este tipo de transplante com maior probabilidade de sobrevida.

Os resultados do estudo foram satisfatórios, mostrando um percentual de óbitos baixo e concentrado nos primeiros meses. Indicando, portanto, que após um determinado período a situação do paciente se estabiliza e que a possibilidade de ocorrência de óbito ou necessidade de retransplante é baixa.

Apesar disso, ainda é necessária uma grande evolução no que diz respeito ao transplante de fígado e transplantes em geral. Principalmente quando se fala na

questão de doadores. Apesar das campanhas existentes na mídia e da popularidade do tema, este número ainda é baixo e está muito longe de atingir números satisfatórios. Se faz necessário a continuidade de esforços de todos os órgãos da saúde e da sociedade em geral, a fim de assegurar uma evolução constante neste tipo de procedimento.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia para uso de hemocomponentes**. Brasília: Ministério da Saúde (Série A. Normas e Manuais Técnicos), 2008. 140 p. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hemocomponentes.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2013.
- BRESLOW, N.E. Discussion of Professor Cox's paper. **Journal Royal Statistical Society, Series B**, v. 34, p. 216-217, 1972.
- BOIN, I.F.S.F. *et al.* Aplicação do escore meld em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospectiva da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n. 4, p. 275-283, 2008.
- COLOSIMO, E.A, GIOLO, S.R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. São Paulo: Edgard Blucher, 2006. 370p.
- COX, D.R. Regression models and life tables. **Journal Royal Statistical Society, Series B**, v. 34, n. 2, p. 187-220, 1972.
- COX, D.R. Partial Likelihood. **Biometrika**, v. 62, p. 269-276, 1975.
- COX, D.R., HUNKLEY, D.V. **Theoretical Statistics**. London: Chapman and Hall, 1974.
- COX, D.R, SNELL, E.J. A general definition of residuals. **Journal Royal Statistical Society B**, v.30, p. 248-275, 1968.
- VARELLA, D. Reportagem do site sobre transplante de fígado. **Dr. Drauzio**. Disponível em: <[http:// drauziovarella.com.br/clinica-geral/transplante-de-figado/](http://drauziovarella.com.br/clinica-geral/transplante-de-figado/)>. Acesso em 05 set. 2013.
- FADINO, J.C. HC celebra a marca de 500 transplantes de fígado realizados desde 1991. **Gazeta do Povo**, Curitiba, 16 out. 2012. Disponível em: <<http://www.gazeta dopovo.com.br/saude/conteudo.phtml?id=1308349&tit=HC-celebra-a-marca-de-500-transplantes-de-figado-realizados-desde-1991>>. Acesso em 05 set. 2013.
- JAIN, M.D.A. *et al.* Long-term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. **Annals of Surgery**, v. 232, n. 4, p. 490-500, 2000.
- KAPLAN, E.L.; MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations, **Journal of the American Statistical Association**, v. 53, p. 457-481, 1958.
- LAWLESS, J.F. **Statistical Models and Methods for Lifetime Data**. New York: John Wiley & Sons, 1982. 580p.
- MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank-order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemotherapy Reports**, v. 50, p. 163-170, 1966.

MORAIS, B.S. **Associação entre o uso de hemocomponentes no perioperatório de transplante hepático e sobrevida em cinco anos.** 2010. 57p. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

MIES, S. Transplante de fígado. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 44, n.2, p.127-134, 1998.

PAROLIN, M.B. *et al.* Resultados do transplante de fígado na doença hepática alcoólica. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 39, n. 3, p. 147-152, 2002.

SCHOENFELD, D.A. Partial residuals for the proportional hazard regression model. **Biometrika**, v. 69, p. 239-241, 1982.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. 2013. **R: A language and environment for statistical computing.** R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

SALVALAGGIO, P. *et al.* O Sistema MELD e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento: lições aprendidas em São Paulo. **Einstein**, v. 10, n. 3, p. 278-285, 2012.

SCHREEN, D., CARAMELLI, B. A instabilidade hemodinâmica no transplante de fígado: um desafio para o intensivista. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n.2, p.113-117, 2006.

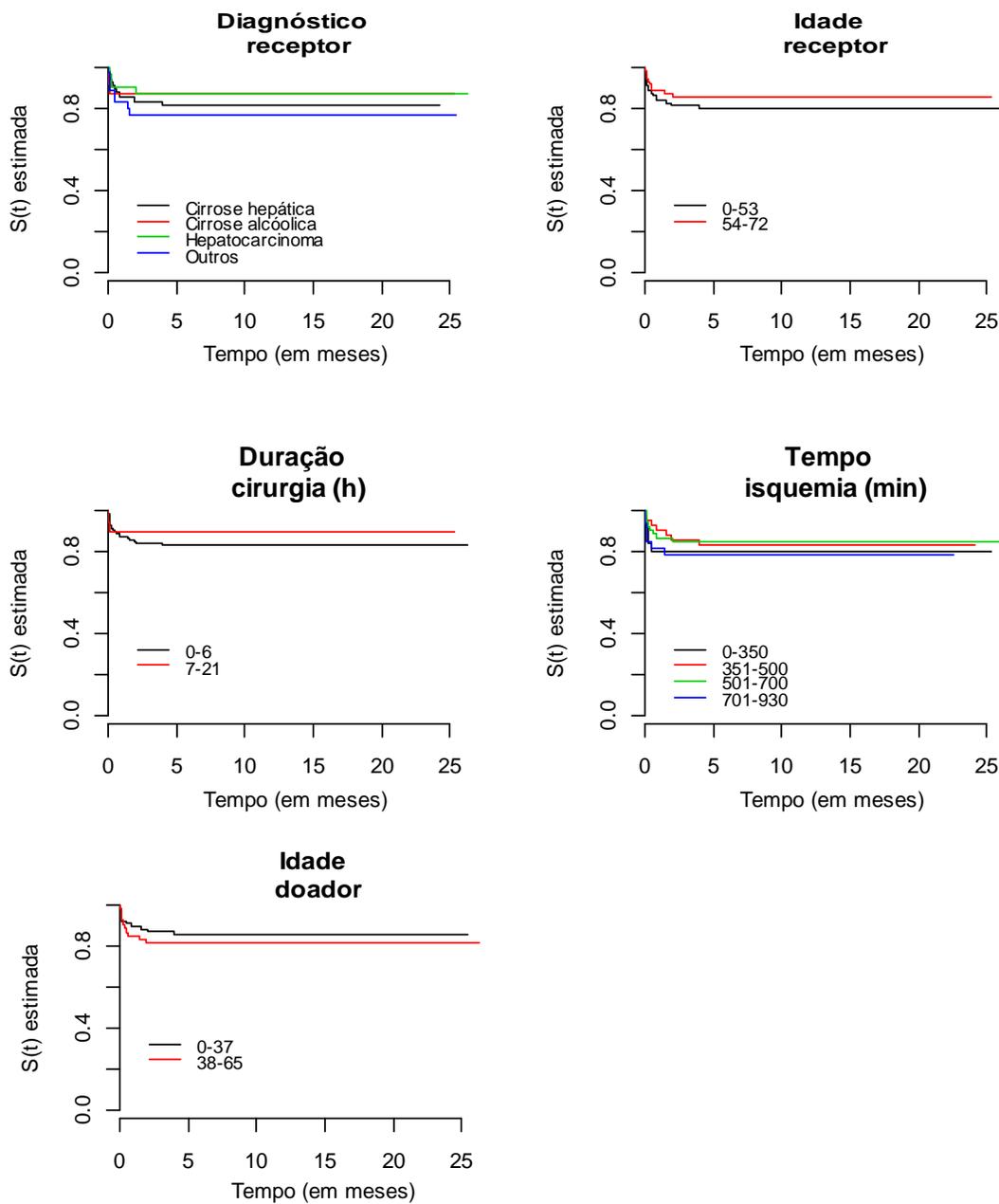
SILVEIRA, F. *et al.* Análise da mortalidade na lista de espera de fígado no Paraná, Brasil. O que devemos fazer para enfrentar a escassez de órgãos?. **ABCD: Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 25, n. 2, p. 110-113, 2012.

VEJA. Reportagem da revista Veja mostra como o Hospital Albert Einstein, em São Paulo, conquistou o primeiro lugar no mundo em número de transplantes de fígado. **Agência de Notícias da Aids**. São Paulo, fev. 2011. Disponível em: <<http://www.agenciaaids.com.br/noticias/interna.php?id=16459>>. Acesso em 05 set. 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Figura A1 - Curvas de sobrevida obtidas pelo estimador de Kaplan-Meier



Fonte: Os autores (2013).

APÊNDICE B

TABELA B1 - Resultados do teste *logrank* associados às covariáveis disponíveis no estudo de pacientes submetidos a transplante de fígado em um centro médico de Curitiba

Covariável	Valor do teste λ^2	p-valor
Diagnóstico do receptor	1,5	0,6780
Idade do receptor	0,9	0,3330
Idade do doador	0,5	0,4950
Duração cirurgia (h)	0,3	0,5860
Tempo de isquemia (min)	1,1	0,7880

Fonte: Os autores (2013).

APÊNDICE C

C1 Cálculo do escore MELD

$$\text{MELD} = \{0,957 \times \log_e [\text{creatinina mg/dL}] + 0,378 \times \log_e [\text{biliburrina (mg/dL)}] + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643\} \times 10$$

INR = índice internacional normalizado para predizer sobrevida.

APÊNDICE D

Comandos Utilizados no Pacote Estatístico R

D1 Obtenção da Tabela 2

```
> survdiff(Surv(tempomes,censura)~factor(genero), rho=0)
```

D2 Obtenção da Figura 1

```
> ekm <- survfit(Surv(tempomes,censura)~factor(genero))
> plot(ekm, main="(a)", xlab="Tempo (em meses)", ylab="S(t) estimada", bty="n",
mark.time=F)
> legend(1,0.3,lty=c(2,1), col=c(2,4), c("Feminino","Masculino"), lwd=1, bty="n")
```

D3 Obtenção da Tabela 3

```
> modelo <- coxph(Surv(tempomes,censura)~ factor(genero) + meld + hemacias +
factor(generod), x=T, method="breslow")
```

D4 Obtenção da Figura 3

```
> fit <- coxph(Surv(tempomes[genero==1], censura[genero==1]) ~1, x=T,
method="breslow")
> ss <- survfit(fit)
> s0 <- round(ss$surv,digits=4)
> h0 <- -log(s0)
> plot(ss$time, log(h0), main="(a)",col=2,xlab="Tempo", ylim=range(c(-5,-1)),
ylab=expression(log(Lambda[0]*(t))), bty="n", type="s")
> fit <- coxph(Surv(tempomes[genero==0], censura[genero==0]) ~1, x=T,
method="breslow")
> ss <- survfit(fit)
> s0 <- round(ss$surv,digits=4)
> h0 <- -log(s0)
> lines(ss$time,log(h0),col=4,type="s",lty=1)
> legend(0.5,-4,lty=c(1,1), col=c(2,4), c("Feminino","Masculino"), lwd=1,bty="n")
```

D5 Obtenção da Figura 4

```
> resid(modelo,type="scaledsch")
> cox.zph(modelo, transform="identity")
> par(mfrow=c(2,2))
> plot(cox.zph(modelo),cex.lab=1.6,cex.axis=2)
```

D6 Obtenção da Tabela 4

```
> cox.zph(modelo, transform="identity")
```

D7 Obtenção da Figura 5

```
> Ht <- basehaz(modelo,centered=F)
> tempos <- Ht$time
> H0 <- Ht$hazard
> S0 <- exp(-H0)
> round(cbind(tempos, S0,H0),digits=5)
> par(mfrow=c(1,2))
> rd<-resid(modelo,type="deviance")
> rm<-resid(modelo,type="martingale")
> plot(rm,xlab="Index",ylab="Resíduo martingal",pch=16)
> plot(rd,xlab="Index",ylab="Resíduo deviance",pch=16)
```

D8 Obtenção da Figura 6

```
> res <- censura-rm
> res1 <- ifelse(censura==1,res,res+1)
> ekm1 <- survfit(Surv(res1,censura)~1)
> t <- ekm1$time
> st <- ekm1$surv
> sexp <- exp(-t)
> plot(st[20:105], sexp[20:105], xlab="S(ei): Kaplan-Meier", ylab="S(ei*): Exponencial
(1)", pch=20)
```