

RAE – CEA 10P08
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:
“PROGNÓSTICO EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM UMA
COORTE COM ATÉ 18 ANOS DE SEGUIMENTO”

Gisela Tunes da Silva
Felipe Lunardi Bhering
Rodrigo da Silva Cesar

São Paulo, 18 de junho de 2010

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA CÓDIGO 10P08

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca em uma coorte com até 18 anos de seguimento”.

PESQUISADORA: Magaly Marçula

ORIENTADOR: Alfredo José Mansur

INSTITUIÇÃO: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor).

FINALIDADE DO PROJETO: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Gisela Tunes da Silva
Felipe Lunardi Bhering
Rodrigo da Silva Cesar

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

DA SILVA, G. T.; BHERING, F. L.; CESAR, R. S. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca em uma coorte com até 18 anos de seguimento”**. São Paulo, IME-USP, 2010. (RAE – CEA – 10P08).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COLOSIMO, E. A. e GIOL, S. R. (2006). **Análise de sobrevivência aplicada**. 1ª edição. São Paulo: Edgard Blücher.

BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (2010). **Estatística Básica**. 6ª edição. São Paulo: Saraiva.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

R versão 2.9.1

SAS Enterprise Guide versão 4.2

Microsoft Excel para Windows (versão 2007);

Microsoft Access para Windows (versão 2007);

Microsoft Word para Windows (versão 2007).

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Bioestatística (14:030)

Índice

Resumo.....	vi
1. Introdução.....	07
2. Descrição da condução do estudo.....	07
3. Descrição das variáveis.....	08
4. Análise descritiva.....	15
5. Análise inferencial.....	18
6. Conclusões.....	24
Apêndice A: Caracterização da amostra.....	25
Apêndice B: Tabelas.....	31
Apêndice C: Curvas de Kaplan-Meier.....	39
Apêndice D: Resultados do modelo final.....	56
Apêndice E: Gráficos de Resíduos.....	59

Resumo

Este trabalho tem como principal objetivo a análise prognóstica de sobrevivência dos pacientes avaliados com insuficiência cardíaca. Para a realização deste estudo, foram analisados dados clínicos, demográficos e laboratoriais de pacientes que tiveram entrada no ambulatório de Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de janeiro de 1991 a fevereiro de 2010. Este relatório apresenta uma análise estatística descritiva e inferencial dos dados. As principais características dos pacientes foram analisadas com base em técnicas gráficas e medidas resumo. Primeiramente, para avaliar a sobrevida dos pacientes foram feitas curvas de Kaplan-Meier, construídas segundo as principais variáveis coletadas no estudo. Na parte inferencial, foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox de modo a obter as variáveis mais influentes no efeito de risco de óbito. Com estas análises desenvolvidas, pode-se chegar à conclusão de que as variáveis com influência significativa na sobrevida dos pacientes avaliados com insuficiência cardíaca no estudo são: diagnóstico, sexo, classe funcional, idade, colesterol total, triglicérides, IMC, leucócitos, sódio sérico, creatinina e colesterol HDL. Com relação à variável diagnóstico, observou-se que é maior a taxa de óbito de pacientes portadores de doença chagásica crônica quando comparada a taxa de pacientes com outras etiologias. Além disso, pacientes com limitações para exercer atividades físicas com ou sem sintomas quando em repouso apresentam menor sobrevida comparando-se com pacientes com sintomas leves e limitações em atividades rotineiras ou pacientes sem sintomas ou dificuldades para realizar atividades físicas.

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva) é uma condição grave na qual o volume de sangue bombeado pelo coração a cada minuto (débito cardíaco) é insuficiente para suprir as demandas normais de oxigênio e de nutrientes do organismo, sendo um critério de muita importância para a vida do paciente em estudo. Ela é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração.

Embora existam pessoas que, de modo incorreto, pensem que insuficiência cardíaca signifique parada cardíaca, na realidade, significa a diminuição da capacidade do coração resistir a demanda de trabalho. A insuficiência cardíaca tem muitas causas, incluindo várias doenças. Ela é muito mais comum entre os idosos, pelo fato deles apresentarem maior probabilidade de apresentar alguma doença que a desencadeie. Apesar de o quadro apresentar um agravamento no decorrer do tempo, os indivíduos com insuficiência cardíaca podem viver muitos anos.

Este relatório visa apresentar uma análise estatística para avaliar possíveis influências de características clínicas, demográficas e aquelas obtidas de exames relacionados ao prognóstico da doença na sobrevida dos indivíduos com insuficiência cardíaca.

2. Descrição da condução do estudo

A população do estudo pode ser definida como os portadores de insuficiência cardíaca sintomática da população de usuários do INCOR. Este projeto foi realizado a partir da observação dos dados obtidos de 1352 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, que tiveram atendimento, no período de 29 de janeiro de 1991 a 02 de fevereiro de 2010, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Eram inicialmente 1400 pacientes, no entanto, devido a problemas na coleta de dados, serão utilizados na análise apenas 1352.

Há um grande destaque neste estudo pelo fato de ser, no Brasil, a primeira casuística com 18 anos de seguimento, apresentando assim um grande avanço na pesquisa médica no Brasil.

Foram avaliados pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou inferior a 72 anos e maiores do que 13 anos, portadores de insuficiência cardíaca sintomática, por disfunção ventricular sistólica, de diferentes etiologias, com alguns encaminhados para tratamento cirúrgico de insuficiência cardíaca. Os pacientes foram classificados segundo as classes funcionais de I a IV do critério da *New York Heart Association (NYHA)*.

3. Descrição das variáveis

A seguir serão descritas todas as variáveis coletadas durante o estudo, sendo agrupadas segundo a categoria de dados em que ela está inserida. São no total 5 grupos de variáveis, divididas nas seguintes categorias: demográficas, clínicas, exames complementares, laboratoriais e de evolução. Caso a variável seja categorizada, logo após ela são listadas as suas categorias.

3.1 Variáveis demográficas

As variáveis demográficas são aquelas que foram coletados na avaliação inicial do paciente, informada pelo paciente ou referida pelo profissional responsável pelo diagnóstico. As variáveis coletadas foram as seguintes:

- Idade: em anos, avaliada na data de entrada no ambulatório;
- Sexo:
 - Masculino;
 - Feminino.
- Etnia:
 - Branca;
 - Negra;
 - Mulata;

- Asiática;
- Indígena;
- Não referida.

3.2 Variáveis clínicas

São variáveis coletadas com o auxílio de instrumentos de medição, tais como balança, esfigmomanômetro (“aparelho de pressão”) e com questionamento ao paciente sobre a condição dele frente algumas condições impostas pelo profissional em que ele se submeteu na coleta dos dados. Foram coletadas informações sobre as seguintes variáveis:

- Peso: massa corporal do indivíduo medida em quilogramas (Kg);
- Altura: altura em centímetros (cm);
- IMC: índice massa corporal, medido pela massa corporal dividido pela altura em metros ao quadrado (Kg/m^2);
- Classe funcional: classificação dos indivíduos com insuficiência cardíaca de acordo com suas limitações quanto à realização de atividades físicas. São elas:
 - I – Não apresenta sintomas ou dificuldade para a realização de atividades físicas;
 - II – Apresenta sintomas leves e limitações em atividades rotineiras;
 - III – Com limitações em exercer atividades físicas, o exercício de atividades menos intensas que as rotineiras produzem sintomas e há sensação de conforto somente quando em repouso;
 - IV – Apresenta limitações severas e sintomas mesmo quando em estado de repouso.

- Hipertensão arterial: doença caracterizada pelo aumento da pressão arterial, medida através de um esfigmomanômetro (medidor de pressão). Classifica-se como:
 - Apresenta;
 - Não apresenta;
 - Não referido.

- Diabetes melito: doença metabólica caracterizada pelo aumento anormal de glicose no sangue. O status da doença é dado por:
 - Sim, depende da insulina;
 - Sim, não depende da insulina;
 - Não;
 - Não referido.

- Etilismo: sinônimo de alcoolismo. Classifica-se como:
 - Sim, leve;
 - Sim, moderado;
 - Sim, intenso;
 - Sim, não quantificado;
 - Ex-estilista;
 - Não;
 - Não referido.

- Tabagismo: Suas categorias são:
 - Até 20 cigarros por dia;
 - Mais do que 20 cigarros por dia;
 - Não tabagista;
 - Ex-tabagista;
 - Não referido.

- Diagnóstico: segundo o código CID10 (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde).
- Descrição padronizada do diagnóstico:
 - Cardiomiopatia alcoólica;
 - Cardiomiopatia isquêmica;
 - Cardiomiopatia em outras doenças classificadas em outras partes;
 - Doença cardíaca hipertensiva com insuficiência cardíaca;
 - Doença de chagas (crônica) com comprometimento cardíaco;
 - Insuficiência não especificada;
 - Não avaliado.

3.3 Variáveis de exames complementares

Essas variáveis são referentes a dados coletados por meio de exames solicitados pelo médico cardiologista, que visam relatar a fisiologia e funcionamento das diversas estruturas do coração. A seguir, foram considerados quatro exames: ecocardiograma, radiocardiografia, eletrocardiograma e cateterismo cardíaca.

3.3.1 Ecocardiograma (ECO): exame que utiliza ondas sonoras de modo a construir imagens, permitindo obter dados sobre a estrutura e funcionamento do coração. As seguintes medidas foram obtidas:

- Espessura diastólica do septo interventricular: em milímetros (mm).
- Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (VE): em milímetros (mm).
- Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo: em milímetros (mm).
- Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo: em milímetros (mm).

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo: representa o percentual do volume ventricular diastólico final que foi ejetado na sístole, em porcentagem (%).
- Diâmetro do átrio esquerdo (AE): em milímetros (mm).

3.3.2 Radiocardiografia: exame que avalia a função cardíaca, o débito cardíaco e a circulação pulmonar por meio da cintilografia. Foram medidas as seguintes variáveis:

- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo: em porcentagem (%).
- Fração de ejeção do ventrículo direito: em porcentagem (%).

3.3.3 Eletrocardiograma: exame no qual é registrado a variação dos potenciais elétricos gerados pela atividade elétrica do coração. A variável que foi obtida a partir deste exame é:

- Ritmo: descrição padronizada do ritmo cardíaco.

3.3.4 Cateterismo cardíaco: exame cardiológico invasivo para diagnosticar ou corrigir problemas cardíacos. Classificou-se como:

- Realizou;
- Não realizou;
- Não referido.

3.4 Variáveis laboratoriais

Variáveis laboratoriais referem-se a dados coletados a partir da realização de exames de sangue e de sorologia chagásica. As variáveis relacionadas a estes dados são:

- Sorologia da doença de chagas:
 - Reagente;
 - Não reagente;
 - Não referido.

- Sódio sérico: nível sérico de sódio em relação à quantidade de água no corpo, medido em mEq/L.

- Hemoglobina sérico: concentração de hemoglobina no sangue (mg/dL);

- Hematócrito sérico: relação entre o volume de células vermelhas e o volume total de sangue, em porcentagem (%);

- Taxa de leucócitos: quantidade de leucócitos no sangue (mm³);

- Taxa de linfócitos: quantidade de linfócitos no sangue (mm³);

- Colesterol total: taxa de colesterol no sangue (mg/dL);

- Triglicérides: taxa de triglicérides no sangue (mg/dL);

- Fração colesterol HDL: taxa de HDL colesterol no sangue (mg/dL);

- Fração de colesterol LDL: taxa de LDL colesterol no sangue (mg/dL);

- Glicemia: taxa de glicose no sangue, obtida em indivíduos em jejum (mg/dL);

- Creatinina sérica: taxa de creatinina no sangue (mg/dL).

3.5 Variáveis sobre evolução

Foram denominados variáveis sobre evolução aquelas que descrevem a situação do paciente frente à realização de procedimentos cirúrgicos, e dados sobre óbito e tempo de vida no decorrer do estudo. São eles:

- Transplante: realização do procedimento cirúrgico de transplante de coração. Suas categorias são:
 - Sim;
 - Não.
- Óbito: verificação se o indivíduo já faleceu. As categorias dessa variável são:
 - Sim;
 - Não.
- Evento cirúrgico: ocorrência ou não de algum evento cirúrgico diferente de transplante. A seguir, são descritas suas categorias:
 - Sim;
 - Não.
- Tempo de vida: intervalo de diferença (em anos) entre a data de óbito e a data de entrada no ambulatório do InCor. Para alguns pacientes, no entanto, o óbito pode não ser observado e essas observações são chamadas de observações censuradas do paciente. Nesse caso o tempo é dado pela diferença entre a data relativa a censura e a data de entrada.
- Censura: a censura pode ser ocasionada por perda de contato (nessa circunstância, a data final será dada pela última revisão feita do indivíduo) ou por um transplante e, nesse caso, o evento final será a data desse procedimento. Suas categorias são:

- Sim;
- Não.

4. Análise descritiva

A análise descritiva visa caracterizar todos os pacientes que fazem parte desta amostra em estudo. No total, foram avaliados 1352 indivíduos. Serão utilizados gráficos de proporção e de distribuição de frequência. O primeiro tipo de gráfico visa mostrar, em cada faixa preenchida de cor diferente, a área correspondente a porcentagem de indivíduos classificados em determinada categoria indicada no gráfico, tanto por meio de flechas indicativas ou quanto a correspondência com a legenda de cada gráfico. O segundo gráfico visa mostrar a frequência de cada variável no eixo vertical, para cada intervalo da variável representada no eixo horizontal.

Destes indivíduos em estudo, 77,37% são do sexo masculino (Gráfico A.1); tem-se também que 75,59% não possuem informações sobre sua etnia e 17,31% são de etnia branca, como pode ser observado no Gráfico A.2.

A partir do Gráfico A.3, verifica-se que 42,90% dos indivíduos foram classificados no nível II segundo a classe funcional que foram avaliados durante o tratamento. Verifica-se também que 16,19% da amostra é composta por indivíduos etilistas, e não há informação sobre etilismo para 59,84% dos pacientes (Gráfico A.4).

As frequências com relação ao tabagismo e o status da hipertensão arterial e dos indivíduos são apresentados, respectivamente, nos Gráficos A.5 e A.6, nos quais se observa que a mais da metade da amostra não tem informação sobre o tabagismo, nem sobre a hipertensão arterial.

Analisando o Gráfico A.7, verifica-se que 52,51% da amostra não apresenta status positivo da sorologia de chagas. Já no Gráfico A.8, observa-se que apenas 5,25% dos pacientes possuem diabetes e são dependentes de insulina.

A partir dos Gráficos A.9 e A.10, verifica-se que as distribuições da idade e altura parecem ser bem simétricas em relação à média e mediana das respectivas variáveis.

Apresenta-se também uma tabela com as principais medidas descritivas das variáveis contínuas na Tabela B.2. Nota-se por essa tabela que existem diversas variáveis com muitos valores faltantes.

Algumas variáveis coletadas neste trabalho estão muito relacionadas biologicamente a alguma outra ou até mesmo são medidas relativas às mesmas características (por exemplo, hematócrito e hemoglobina). Tendo em vista isso, algumas correlações foram calculadas e estão apresentadas nas Tabelas B.22 a B.25. Observando a Tabela B.22, consegue-se ressaltar a alta correlação positiva (0,897) observada entre as variáveis colesterol total e colesterol HDL, ou seja, com o incremento de uma destas variáveis, espera-se uma modificação na medida da outra variável na mesma direção. A partir da Tabela B.23, consegue-se observar também a alta correlação existente entre as variáveis hemoglobina e hematócrito (0,937). Na Tabela B.25, percebe-se uma alta correlação (0,955) entre as variáveis hipertensão arterial e diabetes melito.

4.1. Curvas de Kaplan-Meier

Como o objetivo do estudo é analisar as variáveis que mais influenciam no tempo de vida de um paciente, inicialmente fez-se a análise descritiva unidimensional das variáveis baseadas nas estimativas para a curva de sobrevivência.

Para análise gráfica da proporção dos sobreviventes, foi necessário dividir as variáveis quantitativas em categorias feitas pelo pesquisador de acordo com critérios clínicos. As categorias de cada variável e suas respectivas frequências estão apresentadas no Apêndice B, nas Tabelas B.3 a B.21. Além disso, ressalta-se que a Tabela B.1 mostra que 53% da população é composta por indivíduos censurados, indicando um número muito elevado, considerando-se o longo período de seguimento. No Apêndice C, encontram-se os gráficos das variáveis que se mostraram mais influentes com relação ao efeito no risco de óbito dos indivíduos da população. O Gráfico C.1 mostra a proporção de sobreviventes a cada instante de tempo. Assim, no instante zero, ou seja, momento em que o paciente entra no estudo, todos estão vivos e, assim, a proporção de sobrevivência é igual a 100%. Após um seguimento de cinco

anos, tem-se que aproximadamente 50% dos pacientes ainda permanecem vivos. Ao longo do tempo, a curva decresce mais e parece se estabilizar em cerca de 30% dos pacientes após os 18 anos de estudo.

O Gráfico C.2 nos indica que quanto maior a idade de uma pessoa, menor sobrevida ela apresenta. Verifica-se também a presença de uma curva verde bem distinta das demais: esta diferença é devido a ela ter sido construída com apenas quatro indivíduos pertencentes à categoria que ela representa. No caso do Gráfico C.3, há indicativas de menor sobrevida dos pacientes do gênero masculino.

O Gráfico C.4 sugere que, quanto menor for o IMC do indivíduo, menor a será a sobrevida do paciente. Este fato pode acontecer porque a insuficiência cardíaca pode fazer com que o paciente tenha perda de peso ao passar do tempo. O Gráfico C.5 mostra que as classes funcionais I e II têm maior tempo de sobrevivência que as III e IV. Observa-se que no Gráfico C.6 que a maior sobrevida de pacientes hipertensos, que ocorre pelo fato de os tipos de insuficiência cardíaca existentes por hipertensão serem menos danosas que as outras. Já no Gráfico C.7, observa-se que os etilistas têm menor sobrevida, conforme esperado.

Além disso, no Gráfico C.8, observa-se que os pacientes com doença de chagas crônica têm uma probabilidade estimada de sobrevida bem menor que nos outros diagnósticos.

Pelo Gráfico C.9, tem-se que um nível alto de triglicérides leva a uma menor sobrevida quando comparado aos que tem um nível normal. No caso do Gráfico C.10, quanto o maior o déficit da fração de ejeção do ventrículo esquerdo do ecocardiograma (ECO), menor a sobrevida do paciente.

O Gráfico C.11 indica que os pacientes com sorologia positiva para doença de chagas têm uma sobrevida menor, bem como o nível não aumentado de sódio (Gráfico C.12).

Já os Gráficos C.13 e C.14 mostram que quanto mais alto o nível de colesterol HDL e mais baixo de creatinina, maior a sobrevivência do paciente. Nota-se que no caso da creatinina, bem como ocorre no Gráfico C.2, existem curvas bem diferentes por terem sido construídas com muito poucos dados.

Para finalizar, o Gráfico C.15 apresenta a curva da classe ótimo de colesterol total com sobrevida bem menor que as outras, indicando parecer existir a relação quanto menor o nível total, menor a sobrevivência, apesar do alto índice de dados faltantes. O Gráfico C.16 mostra que indivíduos com baixo nível de leucócitos apresentam uma curva de sobrevivência bem abaixo daqueles indivíduos com outros níveis de leucócitos.

5. Análise Inferencial

Inicialmente, planejou-se usar um modelo de fração de cura semiparamétrico, mas devido primeiramente à incerteza se a causalidade de muitas das falhas (óbitos) era devido exatamente à insuficiência cardíaca ou por complicações devido à dela, e além disso, pelos gráficos Kaplan-Meier demonstrarem que as taxas de sobrevida decrescem bastante ao longo do tempo, decidiu-se utilizar um modelo mais simples e com técnicas de verificações de suposições. Assim, o modelo utilizado foi o de riscos proporcionais de Cox¹, um modelo no qual se supõe que as taxas de falha de quaisquer dois pacientes são proporcionais ao longo do tempo.

5.1 Etapas

Devido à alta proporção de dados faltantes (*missings*) na amostra, foi feita a categorização apenas das variáveis contínuas descritas no Apêndice B, criando-se a categoria dos faltantes para essas classes. As variáveis ritmo, etnia, etilismo, tabagismo, diabetes melito, hipertensão arterial, cateterismo cardíaco, bem como o colesterol LDL foram retiradas na análise por terem todas acima de 50% de dados faltantes. A variável colesterol HDL, no entanto, apesar de ter muitos valores faltantes, foi mantida na análise pelo fato do pesquisador julgar necessária a inclusão dela. Ressalta-se que as variáveis peso e altura, por sua relação intrínseca com o IMC, foram também excluídas da modelagem.

¹ Para mais detalhes, ver Colosimo (2006).

Em discussão com o pesquisador, pelo fato de hemoglobina e hematócrito medirem essencialmente características relativas às hemácias e, além disso, terem uma alta correlação, vista na Tabela B.23, a variável hemoglobina foi selecionada frente à variável hematócrito por fatores interpretativos. Analogamente, dentre as variáveis relativas à fração de ejeção, foi escolhida a fração de ejeção do ventrículo esquerdo do ecocardiograma. Finalmente, entre espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e espessura do septo interventricular, foi escolhida a primeira.

Além disso, as variáveis restantes com poucas observações em algumas categorias tiveram de ser agrupadas. Isto ocorreu com leucócitos (baixo e normal), triglicérides (alto e muito alto), creatinina (baixo e normal; alto e muito alto) e classe funcional (I e II; III e IV). No caso das variáveis diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, a junção das categorias não aumentado e aumentado ocasionou a existência apenas de duas categorias, sendo uma delas a de faltantes e, por isto, foram também retiradas da análise inferencial.

Considerou-se cinco etapas para a obtenção de um modelo final com as variáveis que mais têm efeito no risco de óbito por insuficiência cardíaca.

Etapas 1: Modelos unidimensionais

Foram ajustados 19 modelos unidimensionais separadamente para as variáveis não excluídas da modelagem. Em cada um dos modelos, a variável diagnóstico foi sempre incluída dada a importância dela para o estudo. Foi feito o teste para verificar se alguma das variáveis tinha categorias iguais comparando-se com a referência delas. Considerou-se pouco influente no risco de óbito as variáveis nas quais todos níveis descritivos eram maiores que 10% e, assim, retirada da análise posterior. No caso de apenas ocorrer o nível descritivo maior que 10% para a categoria dos faltantes, a variável era também considerada pouco influente.

Desse modo, foram excluídas nesse processo as variáveis sorologia da doença de chagas, evento cirúrgico, espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo do ecocardiograma e glicemia.

Etapa 2: Modelos multidimensionais e seleção de fatores prognósticos

Após a primeira etapa de pré-seleção, restaram 14 variáveis. Foram conjuntamente ajustadas em um modelo multidimensional as seguintes variáveis: diagnóstico, sexo, classe funcional, idade, hemoglobina, colesterol total, triglicérides, linfócitos, IMC, leucócitos, diâmetro do átrio esquerdo, sódio sérico, creatinina e colesterol HDL.

A seleção de fatores prognósticos foi feita por meio dos testes de igualdade entre as categorias de referência e as demais categorias de cada uma dessas variáveis resultantes. A regra de seleção foi a seguinte: para cada variável cujas categorias tinham valores p acima de 10% (sem os faltantes), selecionou-se o menor deles e após isso retirou-se a variável com maior valor p destes selecionados previamente. As variáveis foram retiradas uma de cada vez e o procedimento foi repetido até que cada variável apresentasse ao menos uma categoria com valor p menor que 10% (sem os faltantes).

Tabela 1: Exemplo de resultado

Valor	Valor p
Sódio sérico (não aumentado)	0,834
Sódio sérico (aumentado)	0,521
Sódio sérico (faltante)	0,348
Creatinina (baixo ou normal)	0,297
Creatinina (alto ou muito alto)	0,613
Creatinina (faltantes)	0,441

Exemplificando, na tabela acima, fictícia, pode-se verificar que todos valores p estão acima de 10% e, além disso, o menor para a variável sódio é de 0,348 e para a creatinina é de 0,297. Deste modo, como o maior dos dois é o referente a sódio sérico, essa variável seria retirada da análise nesse caso.

As variáveis retiradas da análise nesse passo foram, em ordem de exclusão: linfócitos, diâmetro do átrio esquerdo e hemoglobina.

Etapas 3: Inclusão de interações

De acordo com os pesquisadores, foi de interesse testar a interação entre diagnóstico e classe funcional, no entanto a interação entre essas duas variáveis não apresentou efeito significativo no risco de óbito.

Etapas 4: Agrupamentos das categorias

Foram testadas as igualdades de categorias e, com base nos testes, foram agrupadas as categorias normal e alto do colesterol HDL, ótimo e limítrofe de triglicérides e três categorias do IMC: normal, acima do peso e obeso.

Etapas 5: Modelo final

Após as etapas descritas acima, encontrou-se um modelo final com as variáveis estatisticamente mais influentes no risco de óbito. Elas foram as seguintes: diagnóstico, sexo, classe funcional, idade, colesterol total, triglicérides, IMC, leucócitos, sódio sérico, creatinina e colesterol HDL. É importante ressaltar que algumas tiveram classes agrupadas. A Tabela D.1 mostra os resultados do modelo final. Nota-se que os valores das categorias faltantes e da categoria alta do colesterol são relativamente altos em relação aos demais.

5.2 Interpretação dos resultados

As interpretações dos coeficientes do modelo podem ser feitas pela razão de taxas de óbito (falha) e dos coeficientes estimados. A taxa de falha é uma função que mede a força de mortalidade instantânea. Fazendo a razão de taxas de óbito de indivíduos com todas variáveis em comum exceto uma, obtém-se uma estimativa da razão entre os riscos de óbito (risco relativo). Todos intervalos de confiança obtidos, apresentados na Tabela D.1, foram baseados em 95% de nível de confiança. A seguir as interpretações dos resultados estão detalhadas para as variáveis do estudo:

- Verificou-se que a taxa de óbito de pacientes classificados como portadores de outras etiologias comparando-se com chagásica crônica é menor. No caso da doença cardíaca hipertensiva, a taxa de óbito é 0,46 [0,35; 0,61] vezes a etiologia chagásica; da cardiomiopatia isquêmica é 0,64 [0,49; 0,83] vezes a da chagásica; da cardiomiopatia alcoólica, 0,59 [0,39; 0,88] vezes; e de cardiomiopatia em outras doenças, 0,48 [0,33; 0,69] vezes.
- Os indivíduos do sexo feminino têm taxa de óbito de aproximadamente 0,75 [0,61;0,93] vezes a taxa do sexo masculino, ou seja, os indivíduos do sexo masculino têm propensão a menos sobrevivência.
- Comparando-se os pacientes com classe funcional III ou IV, eles apresentam taxa de óbito de 1,21 [1,02;1,44] vezes a taxa de indivíduos com classe funcional I ou II. Comparativamente, quanto mais grave for a insuficiência cardíaca, mais risco de morte.
- Aumentando-se a idade do indivíduo em 1 ano, a taxa de óbito aumenta em 1%, ou seja, a taxa de óbito fica igual a 1,01 [1,01;1,02] vezes a taxa relativa ao ano anterior. Assim, quanto mais velho um indivíduo maior é o risco de óbito.
- A taxa de óbito de pacientes com taxa de colesterol total limítrofe é de 0,62 [0,47; 0,81] vezes a do nível ótimo e no caso do nível alto essa taxa sobe para 0,99 [0,71; 1,38] vezes a do nível ótimo. De acordo com o pesquisador, de fato faz sentido indivíduos com colesterol menor terem uma taxa de óbito mais alta, pois pessoas com insuficiência cardíaca acabam ficando mais desnutridas, o que gera uma taxa de colesterol mais baixa.
- Indivíduos com nível de triglicérides alto ou muito alto têm taxa de óbito 0,70 [0,5;0,99] vezes a taxa de óbito de pacientes na categoria ótimo ou limítrofe.
- Observou-se que indivíduos com nível normal do peso acima do peso ou obeso têm taxa de óbito de 0,58 [0,35;0,98] vezes a taxa de outros com nível abaixo do peso.
- A taxa de óbito de pacientes com nível leucócitos alto é de 1,37 [1,04; 1,79] vezes a de pacientes com nível normal ou baixo da variável.

- Verificou-se que a taxa de óbito de indivíduos com nível de sódio sérico aumentado é de 0,70 [0,56; 0,87] vezes a de pacientes com nível não aumentado.
- A taxa de óbito de pacientes com nível de creatinina alto ou muito alto é de 1,20 [1,00; 1,44] vezes a taxa daqueles com nível baixo ou normal.
- Finalmente, a taxa de óbito de pacientes com nível de colesterol HDL normal ou alto é 0,67 [0,53; 0,87] vezes a taxa de óbito daqueles com nível baixo.

5.3 Análise de resíduos

A análise de resíduos foi realizada com a finalidade de avaliar se a suposição de riscos proporcionais adotada na implementação do modelo é verificada neste conjunto de dados.

Nos Gráficos E.1 a E.12 observa-se que há o traçado de curvas suavizadas, que representam as bandas de confiança para verificar o atendimento da suposição do modelo. Pelos resíduos de Schoenfeld, tem-se uma idéia do que ocorre em termos de proporcionalidade ao longo do tempo. Para a maioria dos gráficos, nota-se que não há evidências para não considerarmos os riscos não proporcionais, já que pode-se construir uma reta constante horizontal dentro das bandas de confiança. No entanto, no caso dos gráficos para diagnósticos de doenças não especificadas, para leucócitos faltantes e sódio faltantes parecem não ocorrer isto, mas como as maiores oscilações são no começo e no final do tempo, quando ocorrem poucas observações, não há evidências suficientes para rejeitar a hipótese de proporcionalidade dos riscos.

O Gráfico E.13 é um gráfico de resíduos Deviance, que deve ser utilizado para se encontrar observações atípicas. Verifica-se que há uma concentração em torno do intervalo de -2 à -2, indicando que não há pontos aberrantes ou influentes.

Portanto, avaliando de maneira global, não há evidências fortes de violação da suposição de proporcionalidade dos riscos e o modelo parece ser adequado.

6. Conclusões

Esse trabalho teve o intuito de avaliar o prognóstico de indivíduos com insuficiência cardíaca. Foram analisados dados médicos de modo a obter os fatores mais influentes para efeito no risco de óbito devido a insuficiência cardíaca.

A partir das análises descritiva e inferencial, concluiu-se que as variáveis diagnóstico, sexo, classe funcional, idade, colesterol total, triglicérides, IMC, leucócitos, sódio sérico, creatinina, colesterol HDL são as variáveis com efeito significativo na sobrevida.

Verificou-se que é menor a taxa de óbito de outras etiologias comparadas a chagásica crônica e também que as classes funcionais III e IV apresentam menor sobrevida comparadas à I e II.

APÊNDICE A

Caracterização da amostra

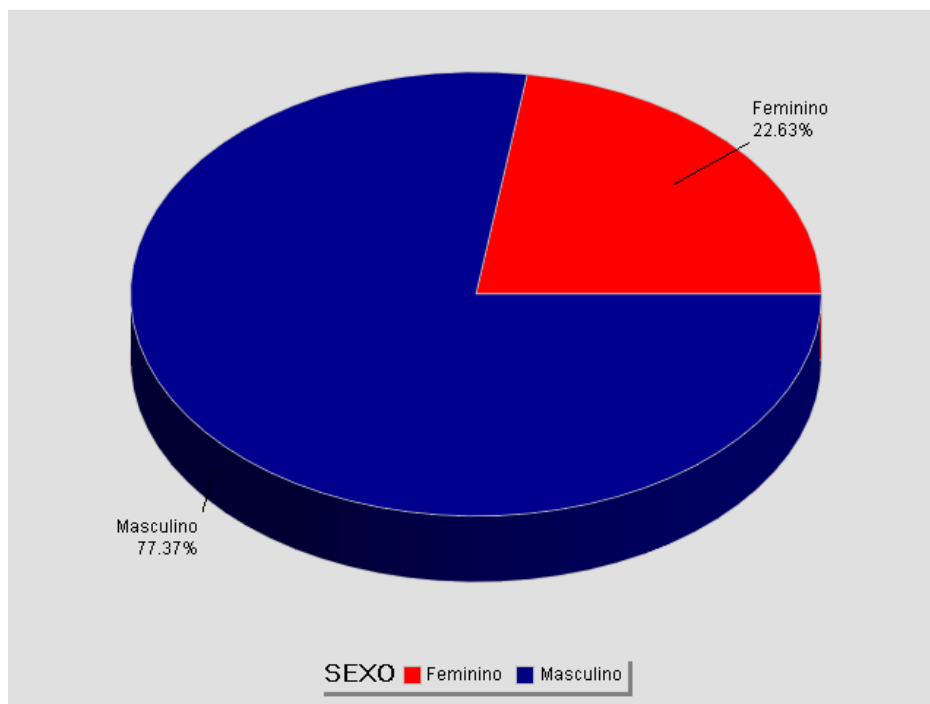
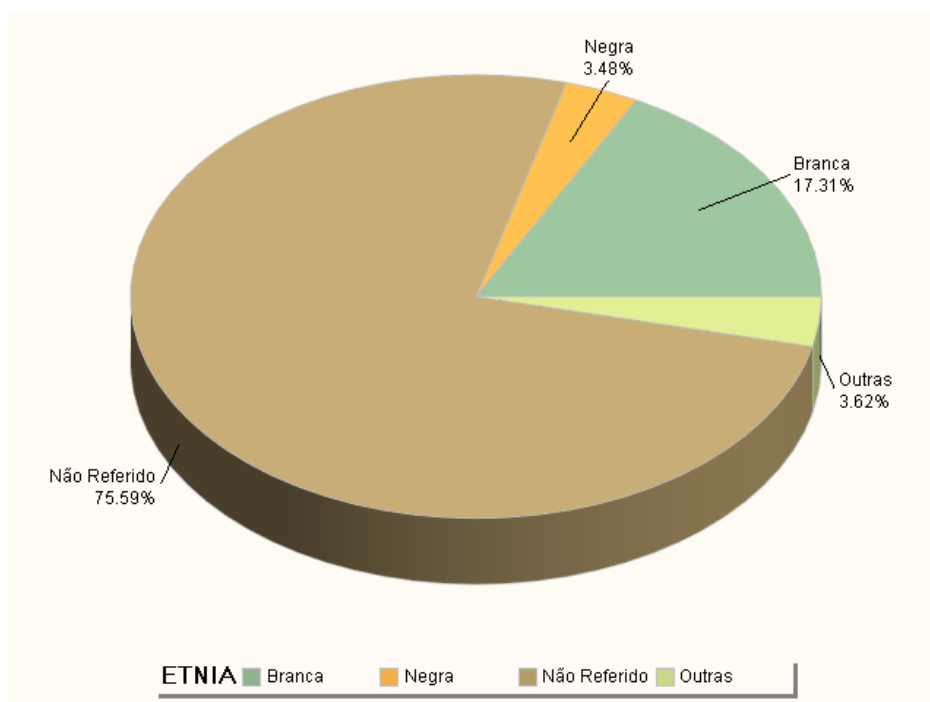
Gráfico A.1: Frequência da variável sexo.**Gráfico A.2:** Frequência da etnia.

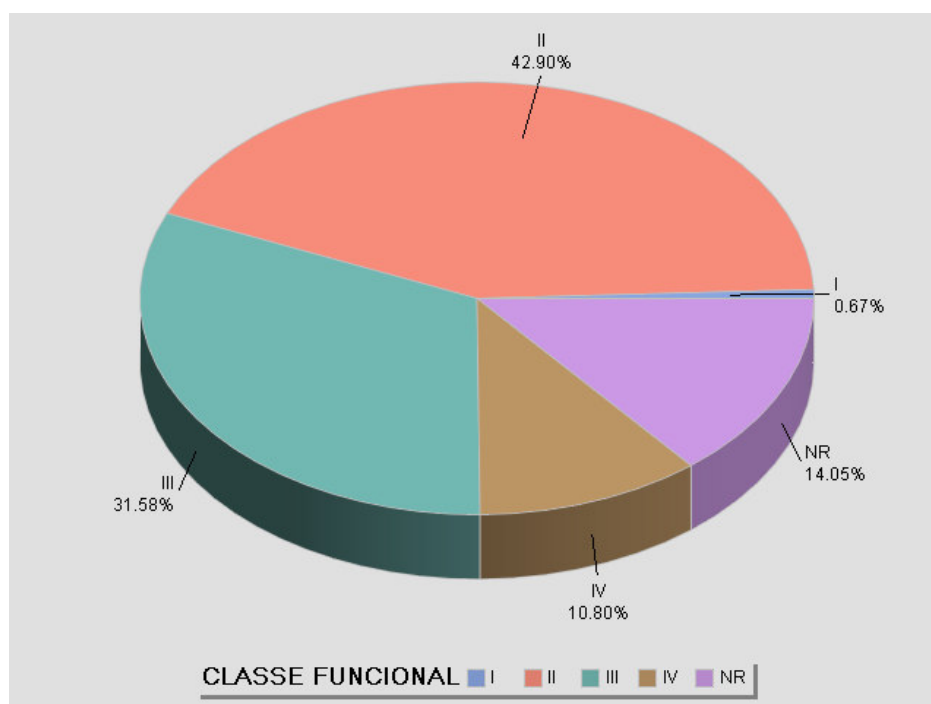
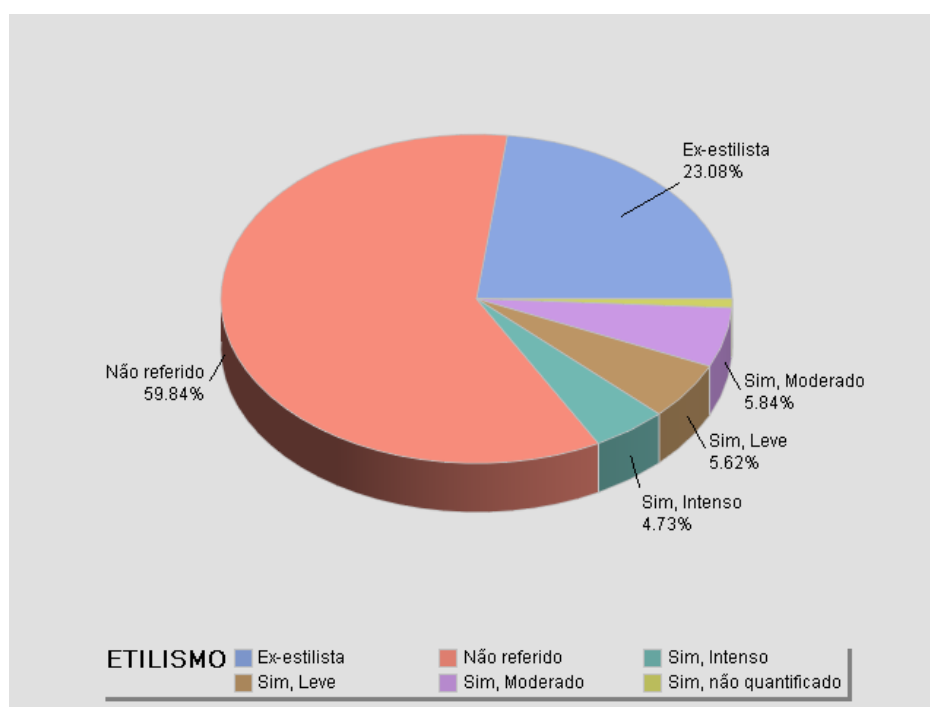
Gráfico A.3: Freqüência da classe funcional.**Gráfico A.4:** Freqüência de etilismo.

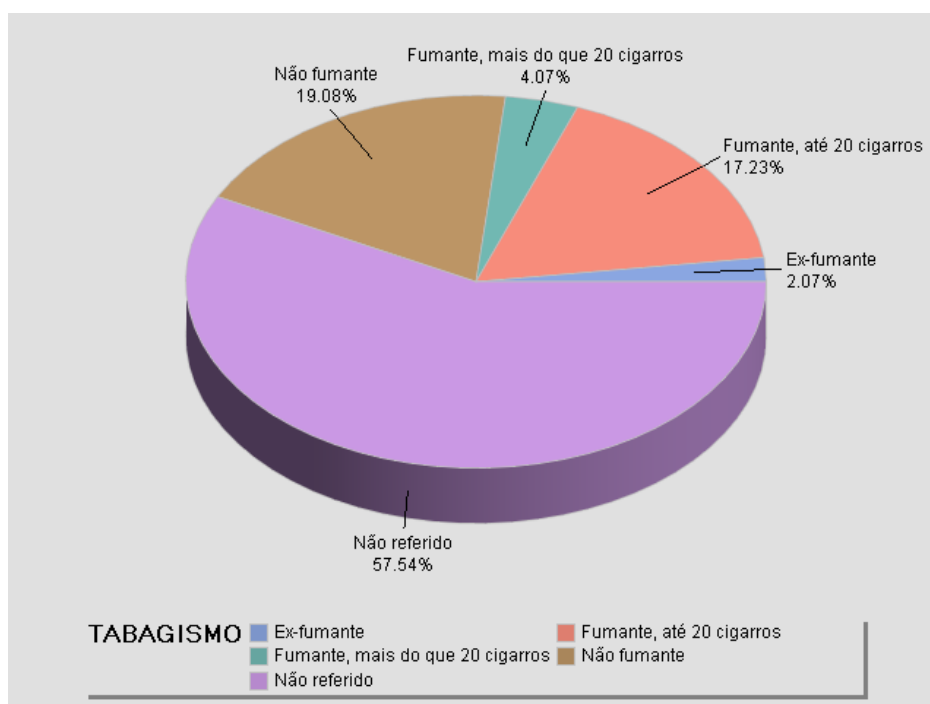
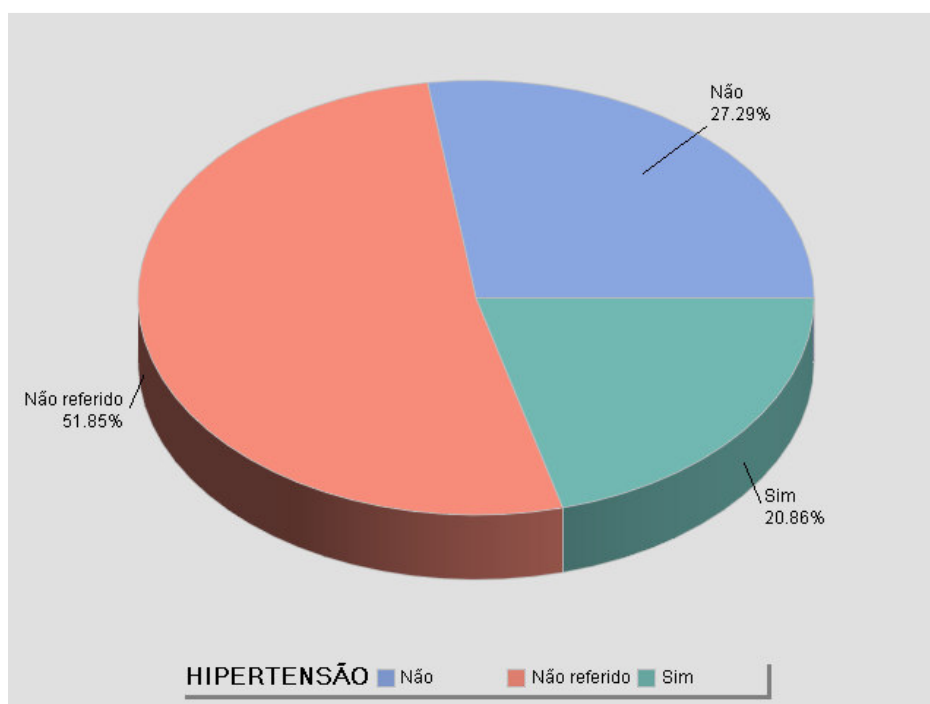
Gráfico A.5: Freqüência de tabagismo.**Gráfico A.6:** Freqüência da hipertensão arterial.

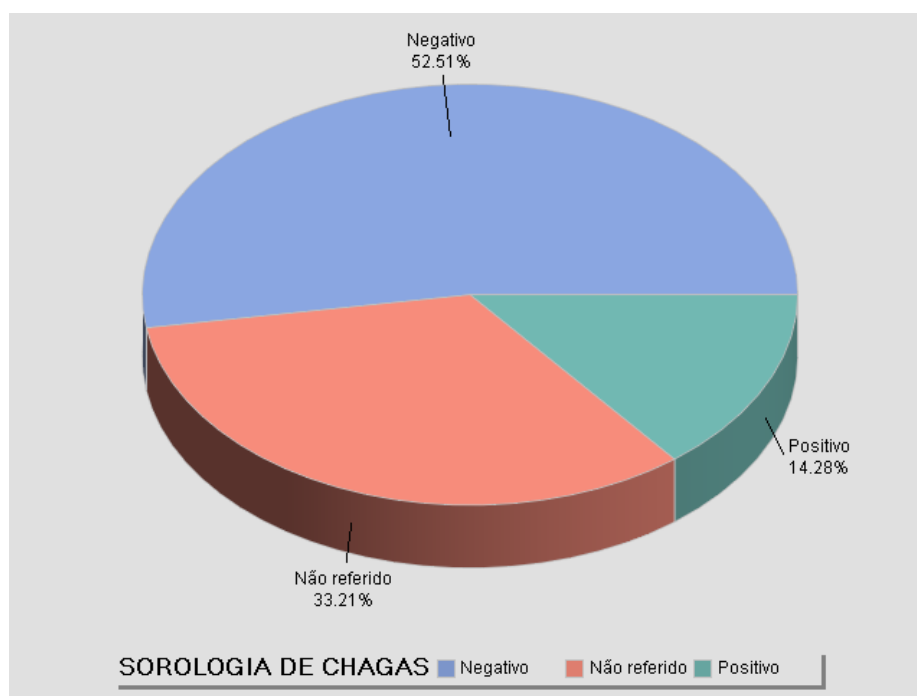
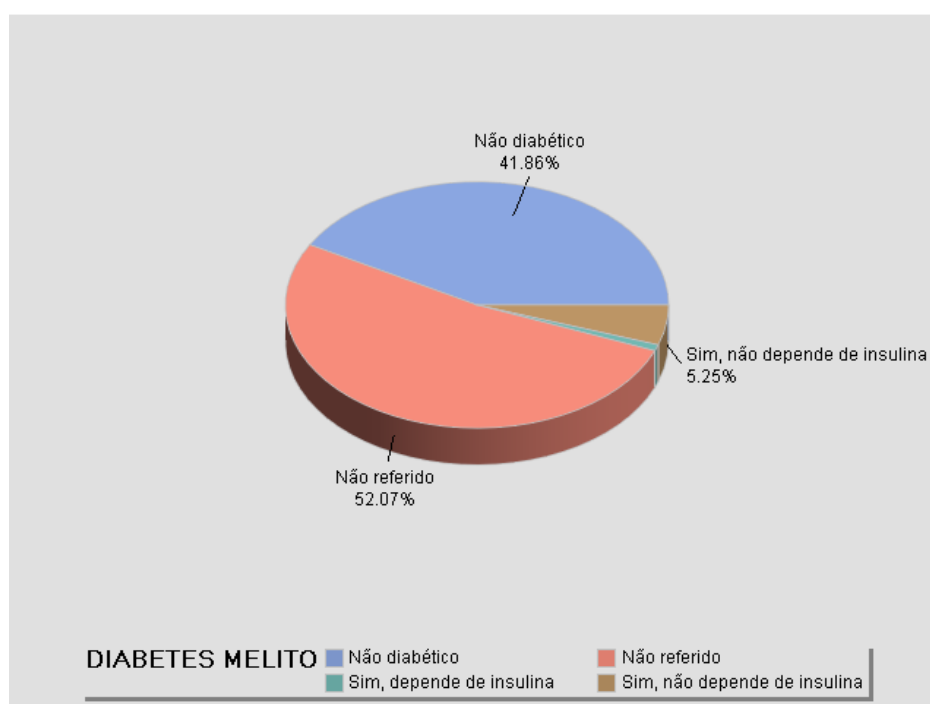
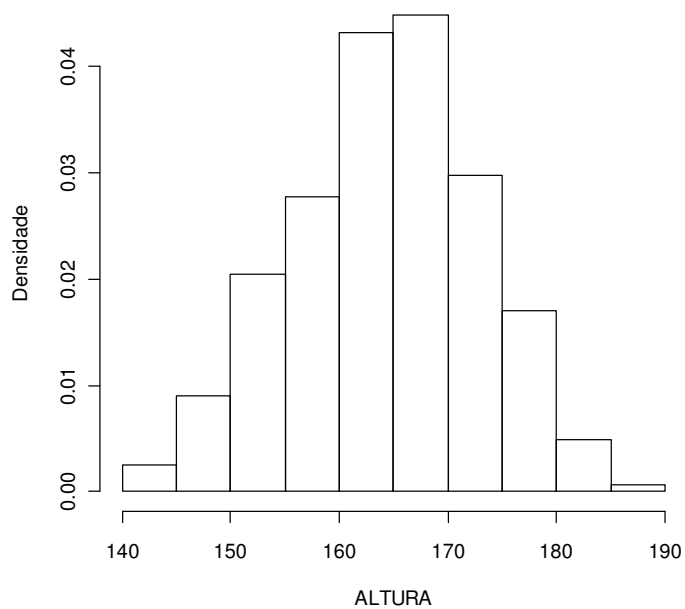
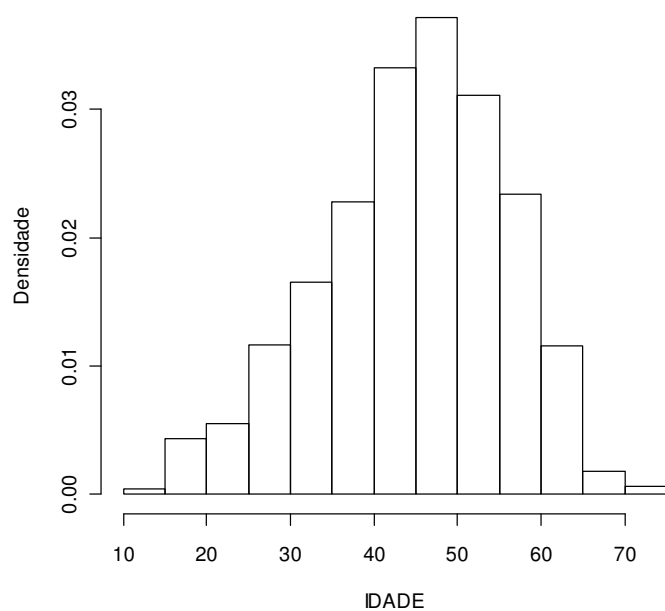
Gráfico A.7: Frequência de sorologia de chagas.**Gráfico A.8:** Frequência de diabetes melito.

Gráfico A.9: Histograma da variável altura.**Gráfico A.10:** Histograma da variável idade.

APÊNDICE B

Tabelas

Tabela B.1: Proporção de Indivíduos não-censurados e censurados

Indivíduos censurados	Indivíduos não-censurados
719 (53%)	633 (47%)

Tabela B.2: Medidas descritivas das variáveis contínuas

Variável	N	Faltantes	Mín	Média	Mediana	Máximo	Desvio Padrão
Altura	893	459	140,0	165,0	165,0	190,0	8,7
D. Átrio esquerdo	1155	197	25,0	46,7	46,0	120,0	8,0
Colesterol total	789	563	90,0	196,1	191,0	392,0	46,5
Creatinina	1244	108	0,5	1,3	1,2	6,3	0,4
Espessura parede posterior	1154	198	5,0	8,4	8,0	16,0	1,3
Espessura septo	1155	197	4,0	8,4	8,0	20,0	1,4
Fração ejeção ventrículo esquerdo ECO	1164	188	14,0	36,4	36,0	79,0	9,0
Fração ejeção ventrículo direito ECO	725	627	8,0	25,7	25,0	70,0	9,6
Fração ejeção ventrículo esquerdo	1033	319	8,0	23,2	21,0	63,0	8,3
Glicemia	1016	336	56,0	110,9	99,0	619,0	50,2
Hemoglobina sérico	1266	86	7,0	14,5	14,6	23,3	1,8
Colesterol HDL	676	676	12,0	41,2	39,0	110,0	13,8
Hematócrito sérico	1266	86	13,0	44,2	44,0	78,0	5,4
Idade	1352	0	14,0	45,3	46,0	72,0	11,0
IMC	865	487	13,9	25,0	24,3	46,7	4,7
Colesterol LDL	677	675	41,0	128,6	125,0	316,0	38,3
Leucócitos	1075	277	1100,0	8056,5	7800,0	24700,0	2535,4
Linfócitos	837	515	0,0	26,0	25,0	68,0	10,0
Peso	872	480	30,0	68,4	66,0	141,9	15,5

Sódio sérico	1241	111	118,0	138,6	139,0	148,0	3,8
Triglicérides	784	568	42,0	137,5	105,0	2119,0	123,8
Diâmetro Diastólico do VE	1169	183	20,0	73,4	73,0	111,0	9,4
Diâmetro Sistólico do VE	908	444	30,0	63,2	63,0	94,0	9,4

Tabela B.3: Categorização da variável idade (anos)

Valor	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
[14,31)	148	10,95
[31,51)	742	54,88
[51,71)	458	33,88
71 ou mais	4	0,30
Total	1352	100

Tabela B.4: Categorização da variável IMC (kg/m²)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Abaixo do peso	[0,0;18,5)	37	2,74
Normal	[18,5;25,0)	445	32,91
Acima do peso	[25,0;30,0)	265	19,60
Obeso	30,0 ou mais	118	8,73
Faltante		487	36,02
Total		1352	100

Tabela B.5: Categorização da variável diâmetro do átrio esquerdo (mm)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Não aumentado	[0,0;38,0)	121	8,95
Aumentado	38,0 ou mais	1034	76,48
Faltante		197	14,57
Total		1352	100

Tabela B.6: Categorização da variável diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Não aumentado	[0,0;53,0)	14	1,04
Aumentado	53,0 ou mais	1155	85,43
Faltante		183	13,54
Total		1352	100

Tabela B.7: Categorização da variável diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (mm)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Não aumentado	[0,0;37,0)	7	0,52
Aumentado	37,0 ou mais	901	66,64
Faltante		444	32,84
Total		1352	100

Tabela B.8: Categorização da variável espessura do septo interventricular (mm)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Não aumentado	[0,0;9,0)	738	54,59
Aumentado	9,0 ou mais	417	30,84
Faltante		197	14,57
Total		1352	100

Tabela B.9: Categorização da variável espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (mm)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Não aumentado	[0,0;9,0)	734	54,29
Aumentado	9,0 ou mais	420	31,07
Faltante		198	14,64
Total		1352	100

Tabela B.10: Categorização da variável fração de ejeção do ventrículo esquerdo ECO (%)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Déficit importante	[0,0;30,0)	203	15,01
Déficit moderado	[30,0;45,0)	822	60,80
Déficit leve	[45,0;55,0)	99	7,32
Normal	55,0 ou mais	40	2,96
Faltante		188	13,91
Total		1352	100

Tabela B.11: Categorização da variável sódio sérico (mEq/l)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Reduzido	[0,0;136,0)	200	14,79
Não reduzido	136,0 ou mais	1041	77,00
Faltante		111	8,21
Total		1352	100

Tabela B.12: Categorização da variável hemoglobina (mg/dL)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Reduzido	[0,0;12,0)	101	7,47
Não reduzido	12,0 ou mais	1165	86,17
Faltante		86	6,36
Total		1352	100

Tabela B.13: Categorização da variável hematócrito (%)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Reduzido	[0,0;40,0)	223	16,49
Não reduzido	40 ou mais	1043	77,14
Faltante		86	6,36
Total		1352	100

Tabela B.14: Categorização da variável leucócitos (mm³)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Baixo	[0;4000)	21	1,55
Normal	[4000;11000)	946	69,97
Alto	11000 ou mais	108	7,99
Faltante		177	13,09
Total		1352	100

Tabela B.15: Categorização da variável linfócitos (mm³)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Baixo	[0;20)	224	16,57
Normal	[20;40)	538	39,79
Alto	40 ou mais	75	5,55
Faltante		515	38,09
Total		1352	100

Tabela B.16: Categorização da variável colesterol total (mg/dL)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Ótimo	[0;200)	446	32,99
Limítrofe	[200;240)	216	15,98
Alto	240 ou mais	127	9,39
Faltante		563	41,64
Total		1352	100

Tabela B.17: Categorização da variável triglicérides (mg/dL)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Ótimo	[0;150)	570	42,16
Limítrofe	[150;200)	95	7,03
Alto	200 ou mais	119	8,80
Faltante		568	42,01
Total		1352	100

Tabela B.18: Categorização da variável colesterol LDL (mg/dL)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Ótimo	[0;100)	156	11,54
Desejável	[100;130)	218	16,12
Limítrofe	[130;160)	171	12,65
Alto	[160;190)	88	6,51
Muito alto	190 ou mais	44	3,25
Faltante		675	49,93
Total		1352	100

Tabela B.19: Categorização da variável colesterol HDL (mg/dL)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Baixo	[0;40)	348	25,74
Normal	[40;60)	264	19,53
Alto	60 ou mais	64	4,73
Faltante		676	50,00
Total		1352	100

Tabela B.20: Categorização da variável creatinina (mg/dL)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Baixo	[0,0;0,8)	34	2,51
Normal	[0,8;1,4)	813	60,13
Alta	[1,4;2,6)	383	28,33
Muito alta	2,6 ou mais	14	1,04
Faltante		108	7,99
Total		1352	100

Tabela B.21: Categorização da variável glicemia (mg/dL)

Classificação	Valor	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Normal	[0;99)	503	37,20
Inapropriada	[99;126)	347	25,67
Elevada	126 ou mais	166	12,28
Faltante		336	24,85
Total		1352	100

Tabela B.22: Correlação entre as variáveis colesterol total e colesterol HDL

	Colesterol total	Colesterol HDL
Colesterol total	1,000	0,897
Colesterol LDL	0,897	1,000

Tabela B.23: Correlação entre as variáveis hemoglobina e hematócrito

	Hemoglobina	Hematócrito
Hemoglobina	1,000	0,937
Hematócrito	0,937	1,000

Tabela B.24: Correlação entre as variáveis diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

	D. diast. VE	D. sist. VE
D. diast. VE	1,000	0,917
D. sist. VE	0,917	1,000

Tabela B.25: Correlação entre as variáveis Tabagismo, Etilismo, diabetes melito e Hipertensão Arterial

	Tabagismo	Etilismo	Diabetes M.	Hipertensão A.
Tabagismo	1,000	0,698	0,841	0,845
Etilismo	0,698	1,000	0,622	0,627
Diabetes m.	0,841	0,622	1,000	0,955
Hipertensão a.	0,845	0,627	0,955	1,000

APÊNDICE C

Curvas de Kaplan-Meier

Gráfico C.1: Curva de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência.

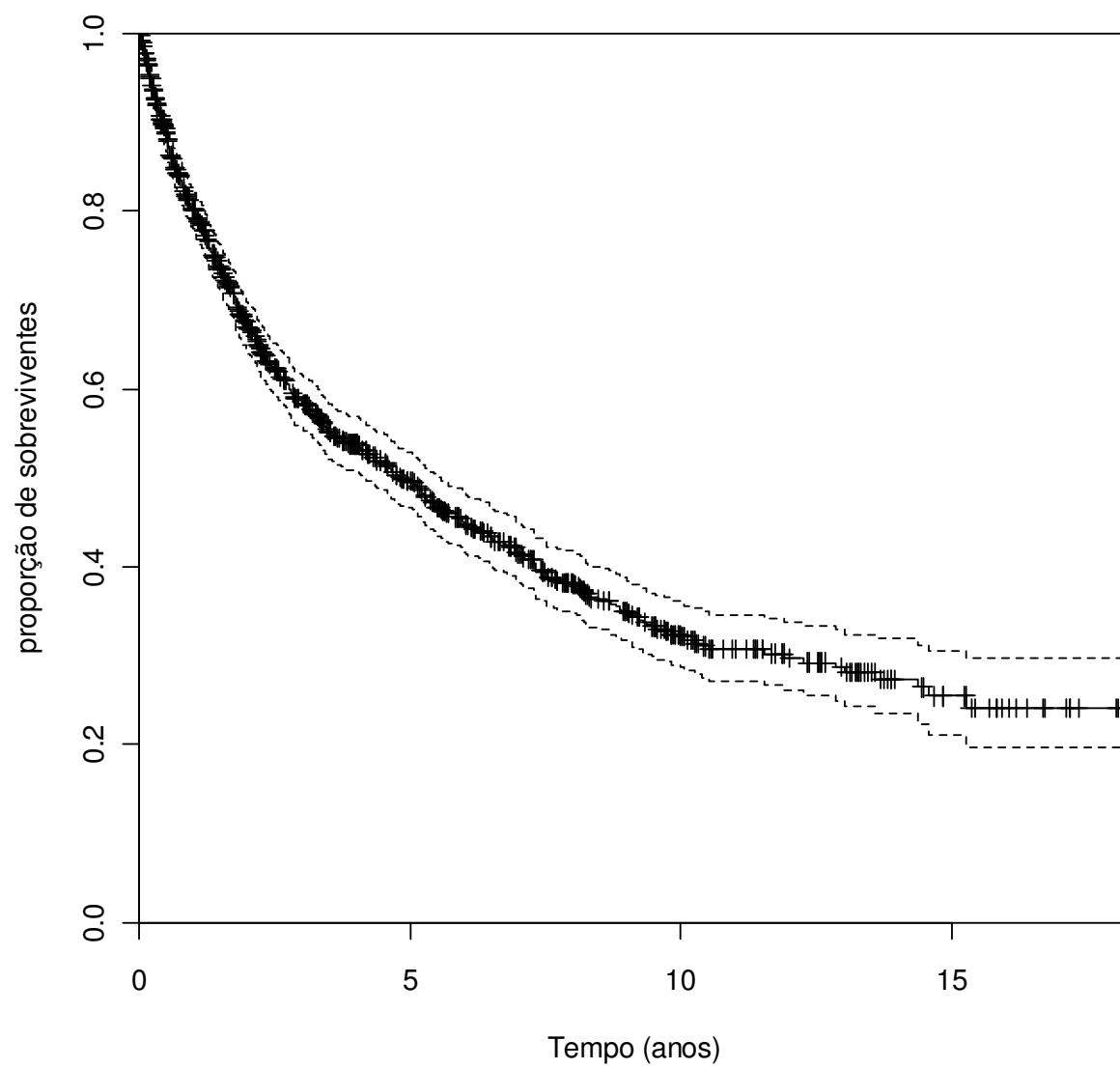


Gráfico C.2: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo idade (anos).

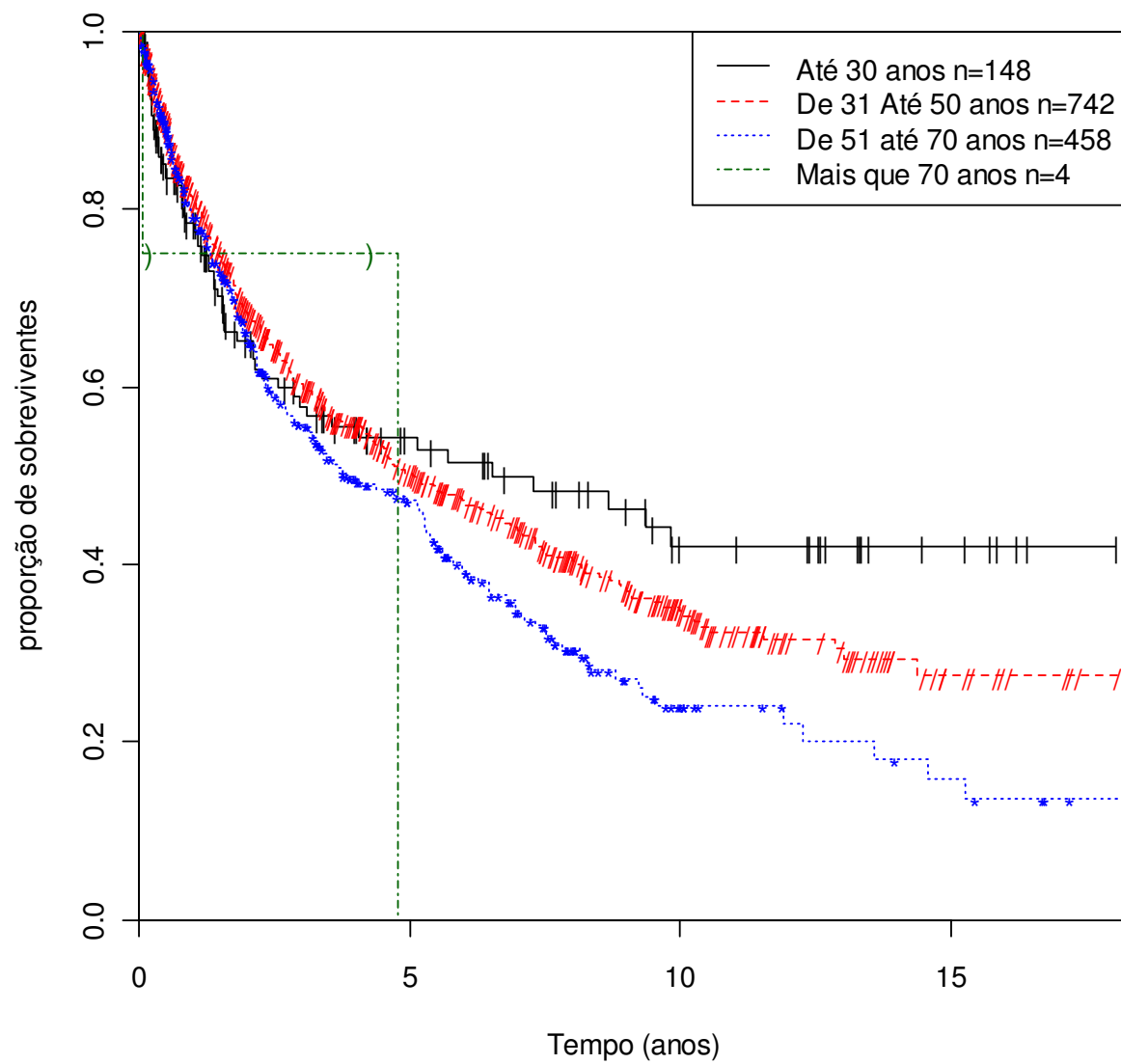


Gráfico C.3: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo a variável sexo.

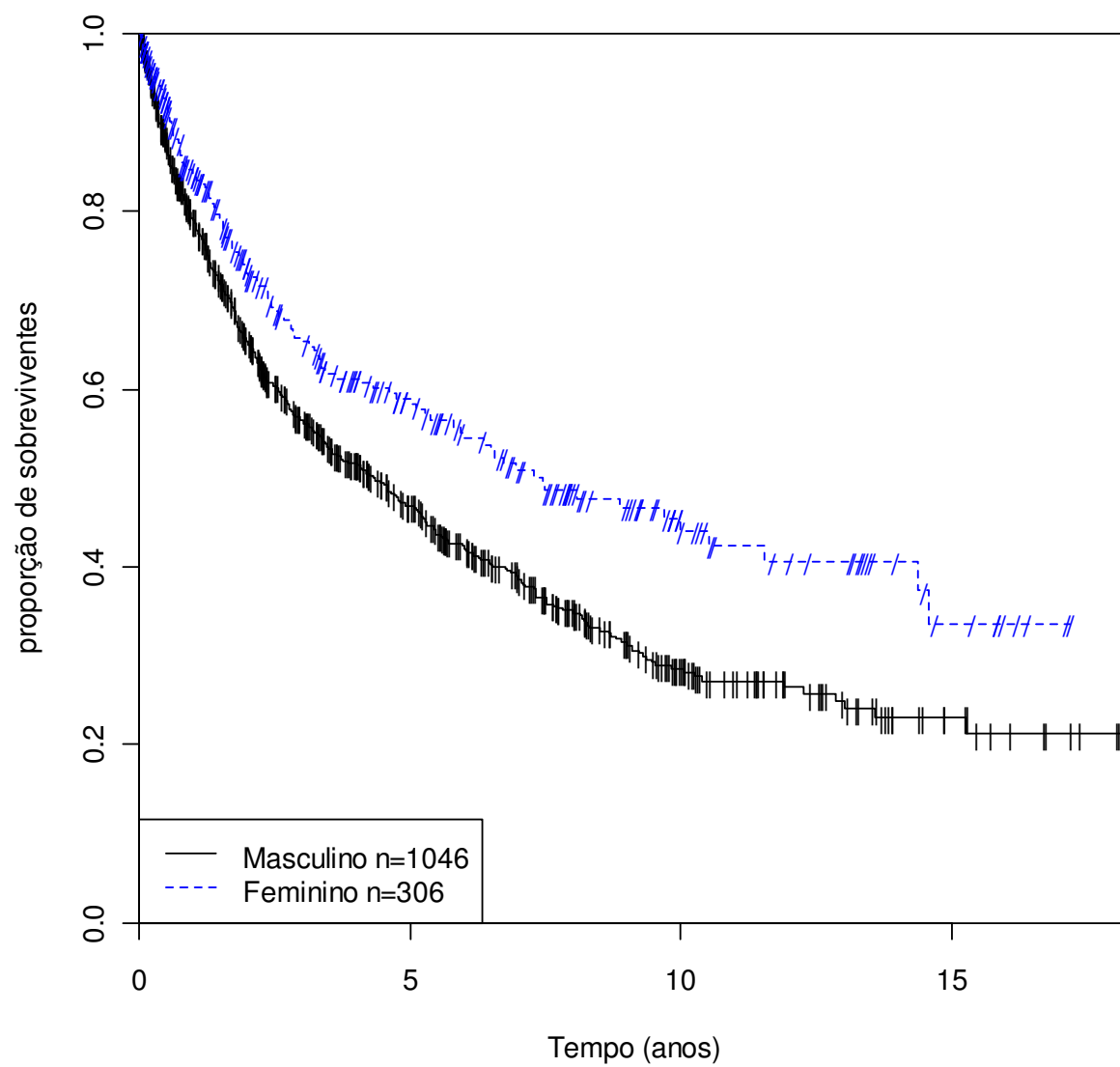


Gráfico C.4: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo IMC (kg/m²).

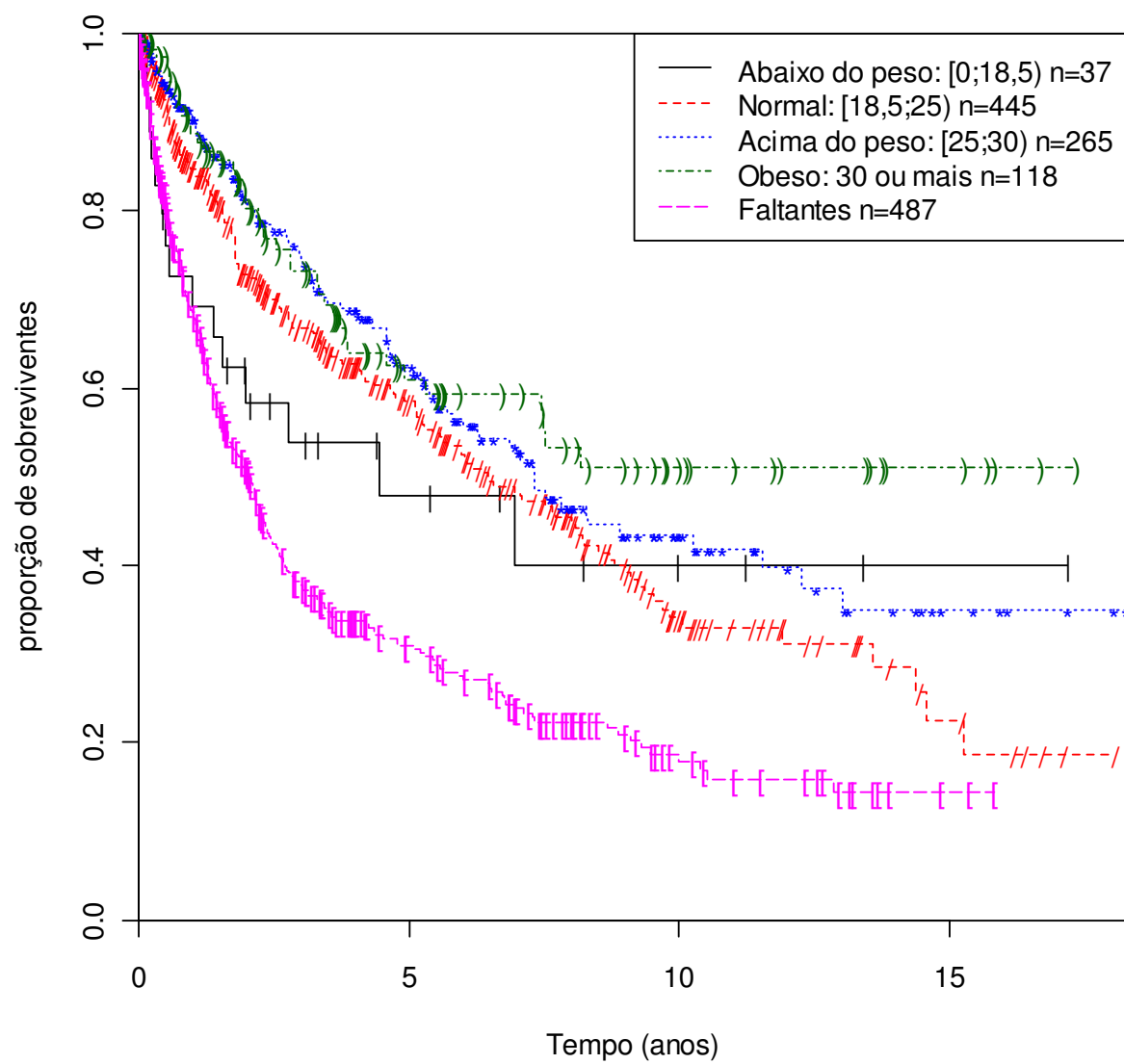


Gráfico C5: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo classe funcional.

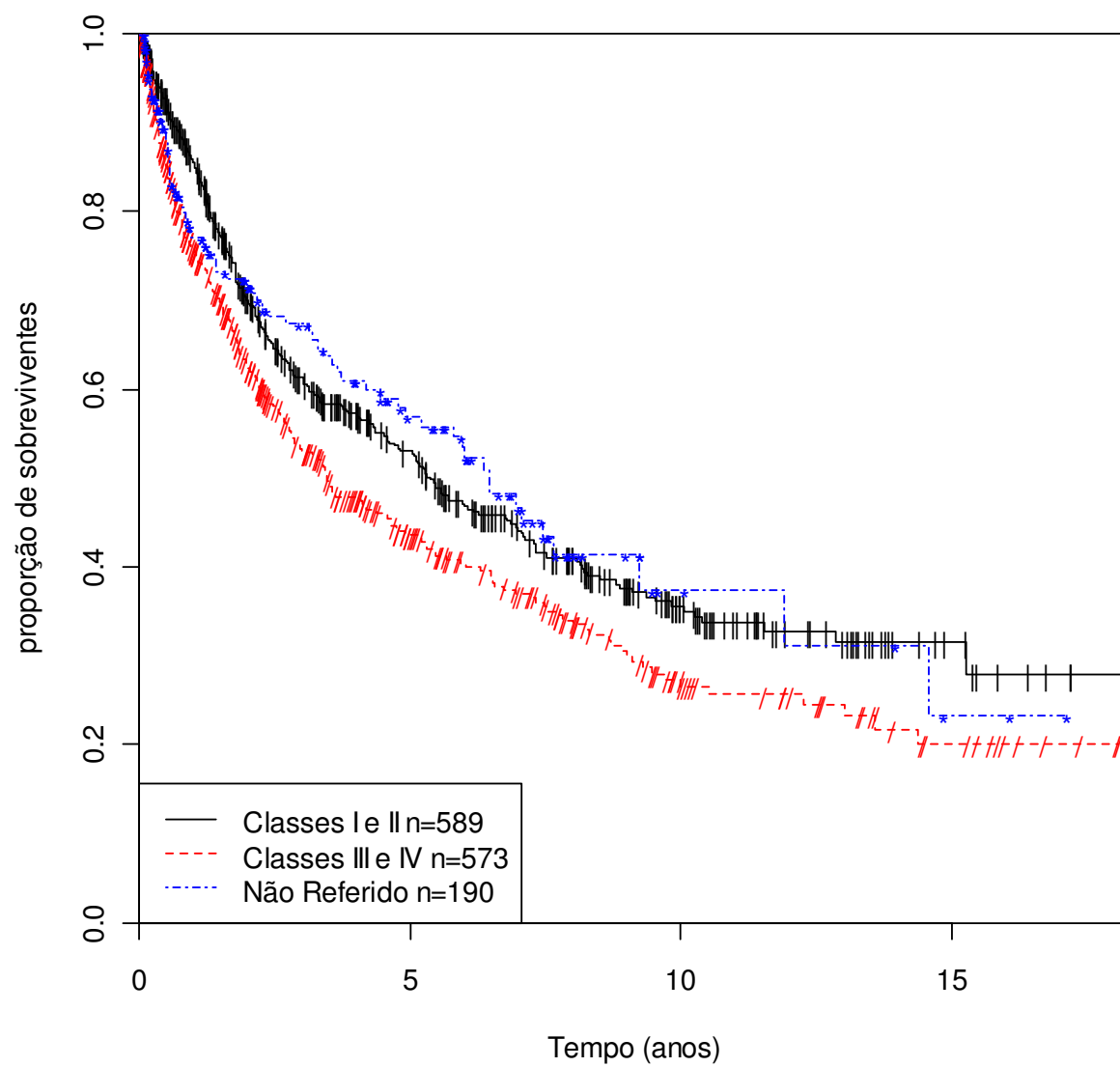


Gráfico C6: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo hipertensão arterial.

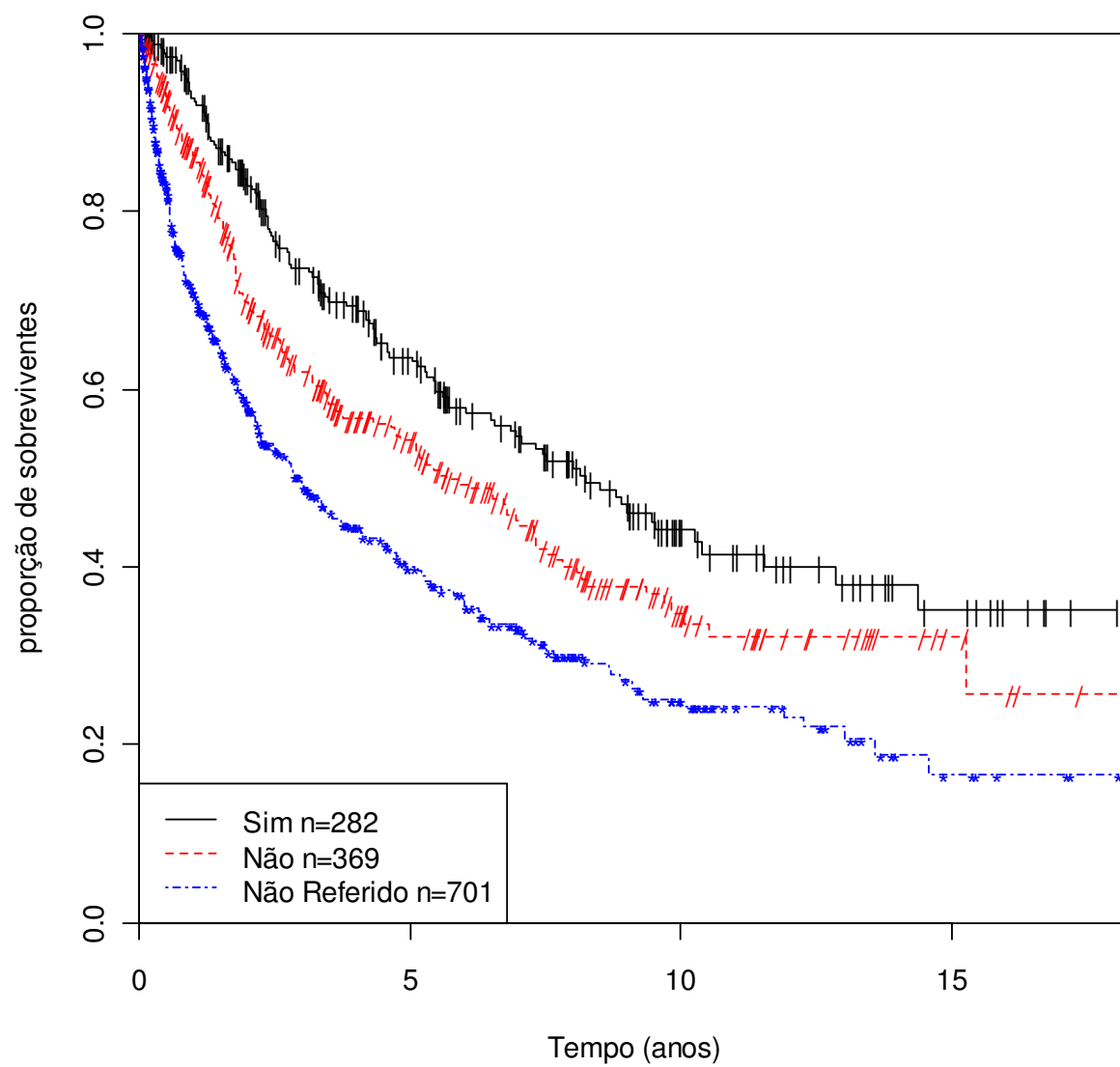


Gráfico C.7: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo etilismo.

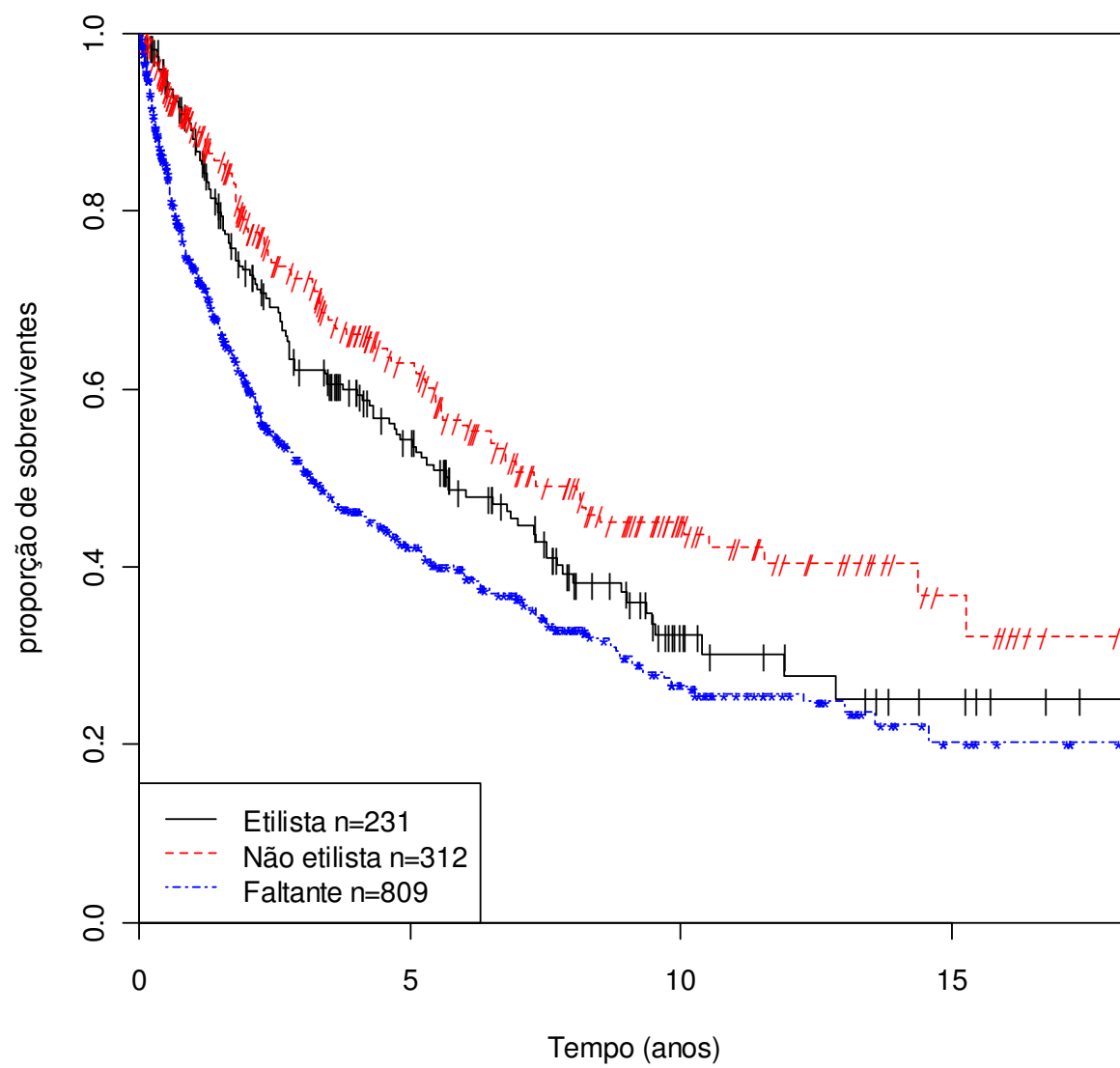


Gráfico C.8: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo diagnóstico.

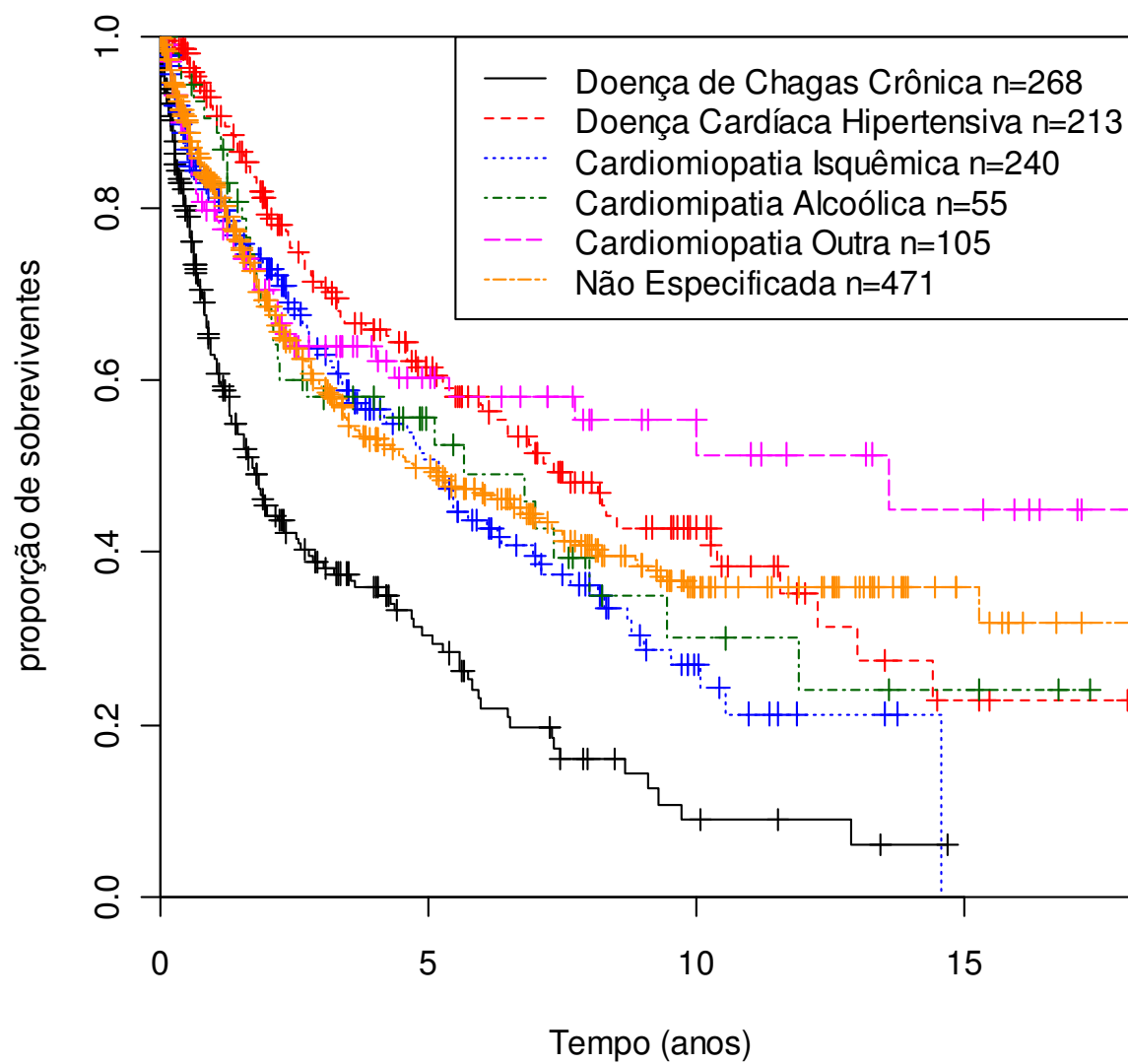


Gráfico C.9: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo triglicérides (mg/dL).

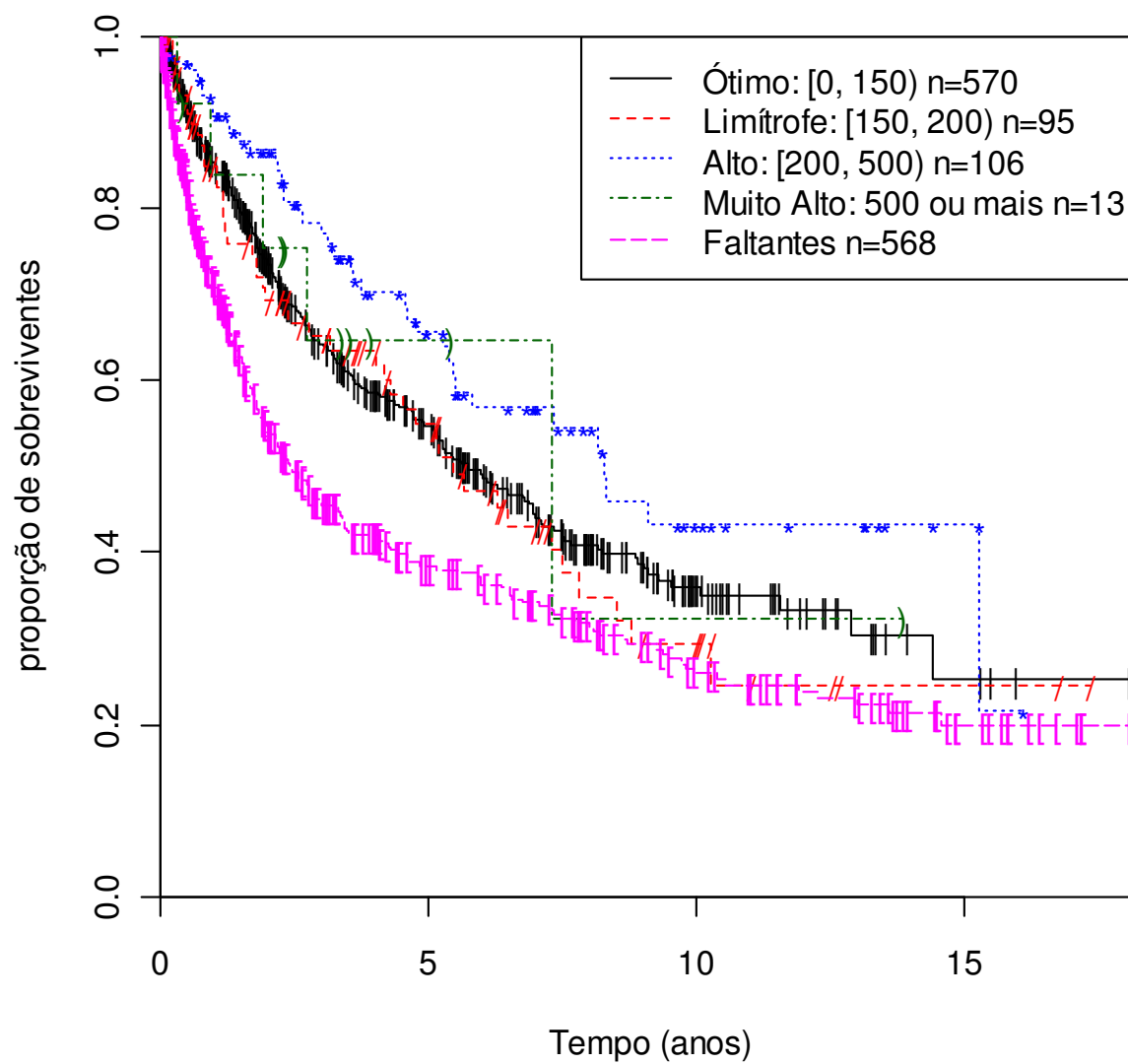


Gráfico C.10: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo fração de ejeção do exame de cintilografia (%).

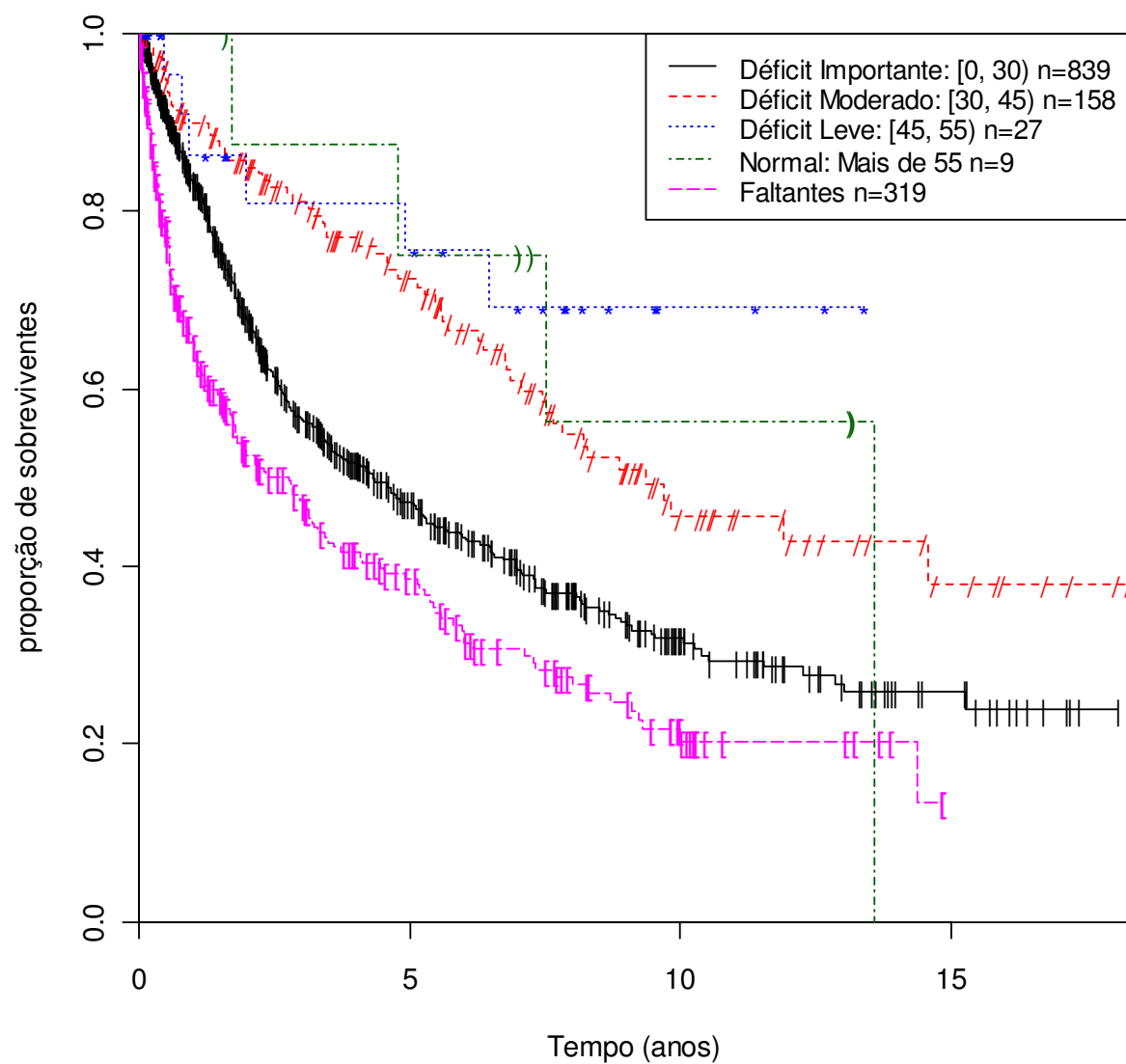


Gráfico C.11: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo sorologia de chagas.

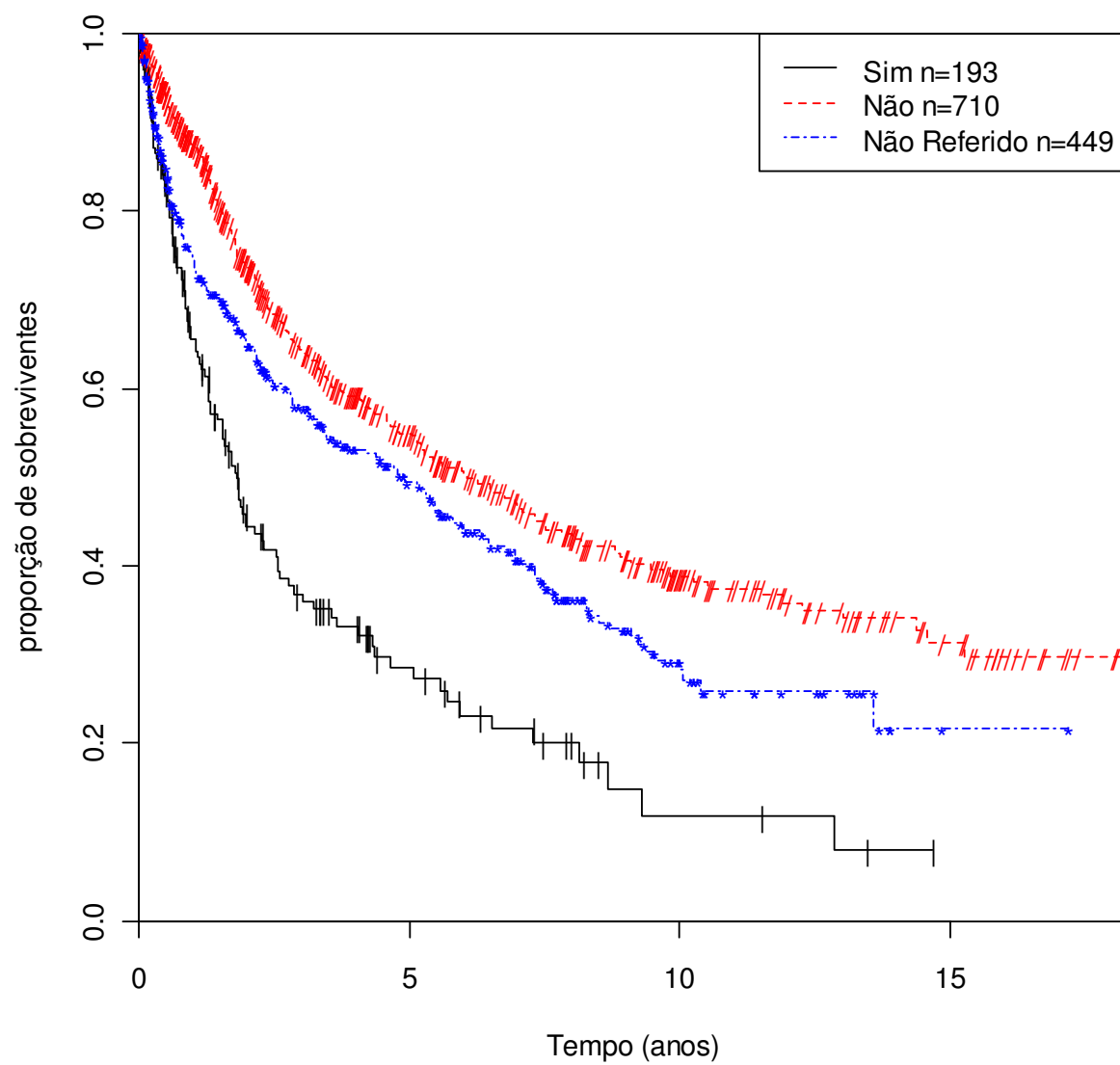


Gráfico C.12: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo sódio sérico (mEq).

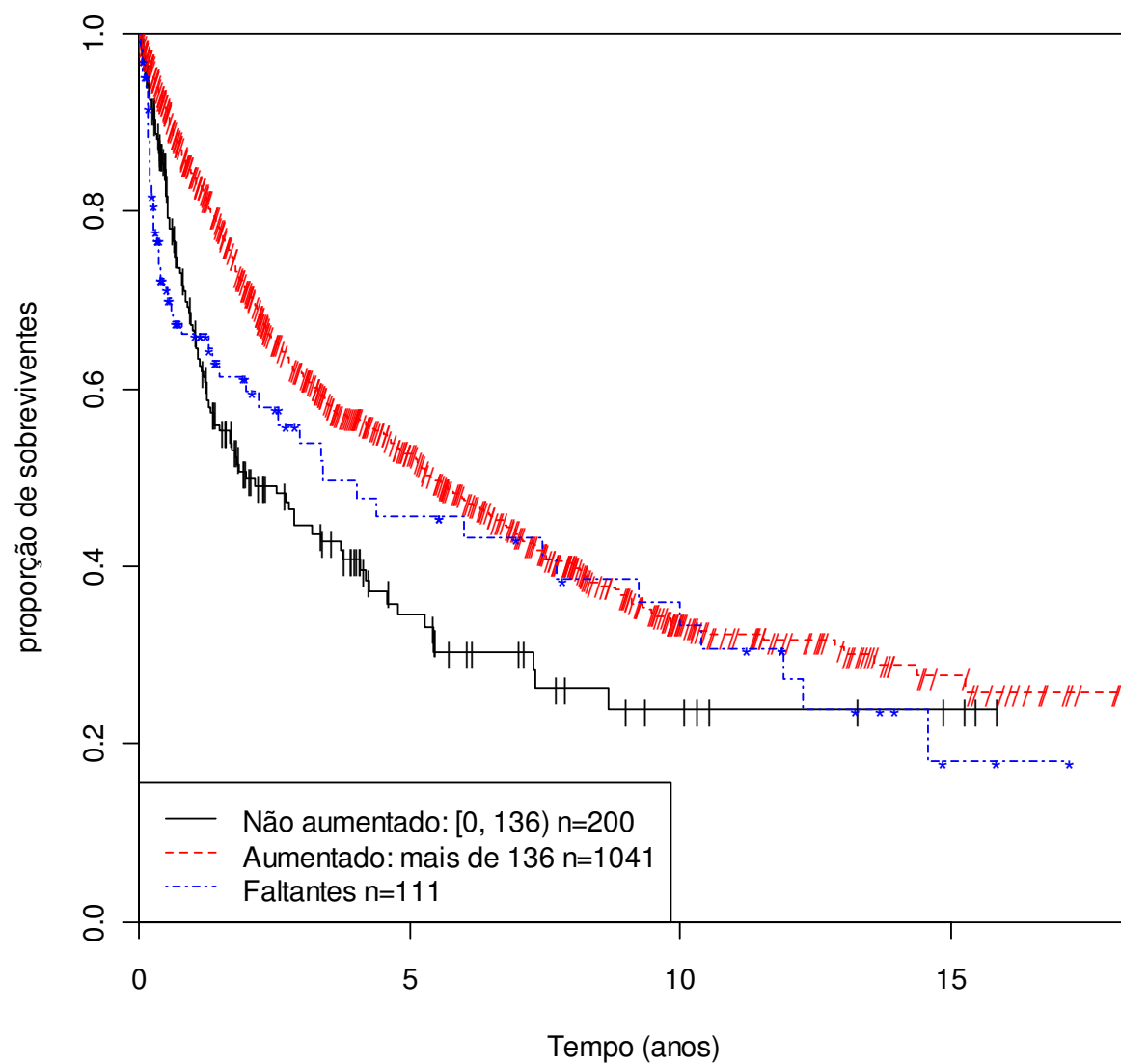


Gráfico C.13: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo colesterol HDL(mg/dL).

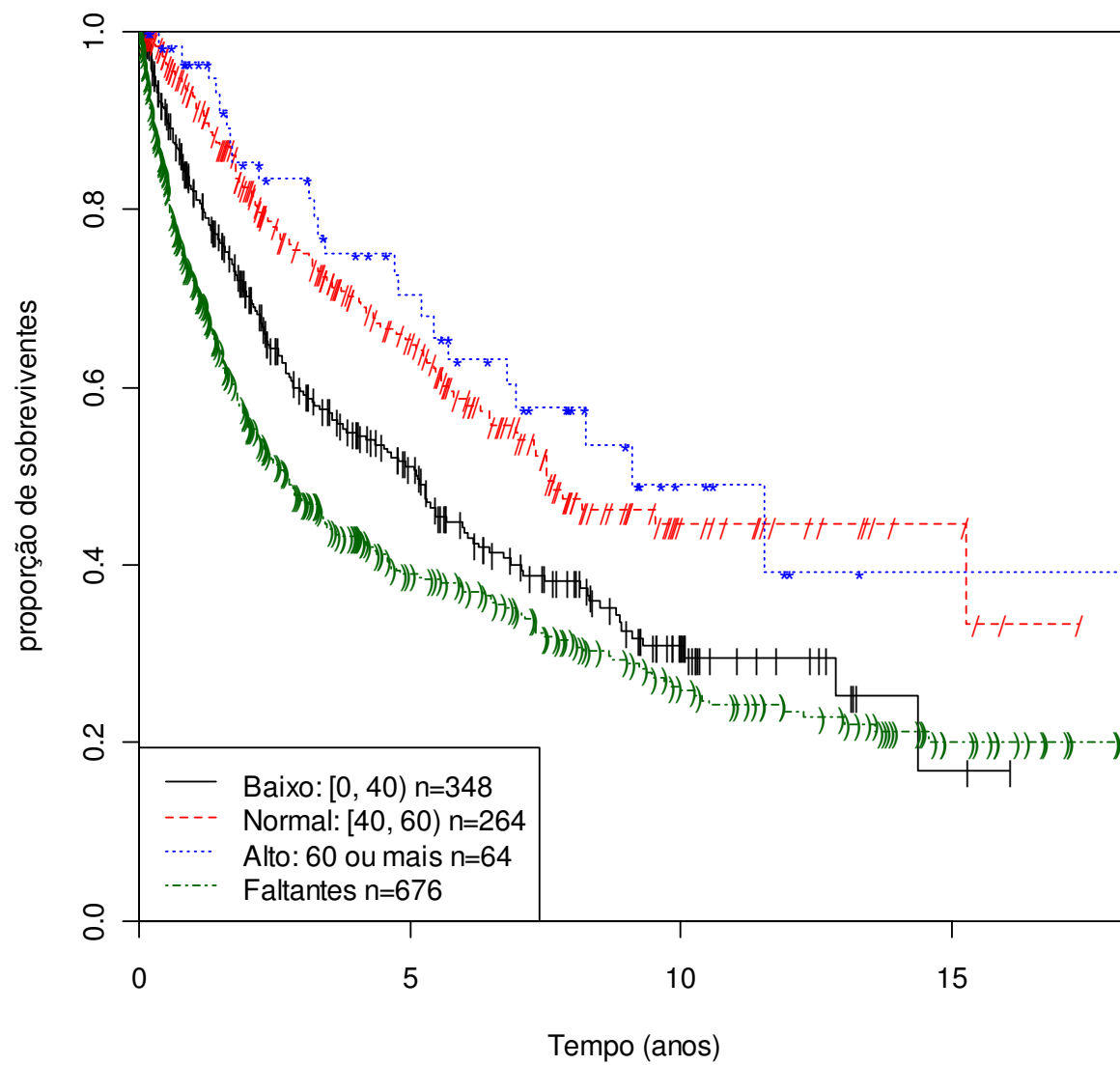


Gráfico C.14: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo creatinina (mg/dL).

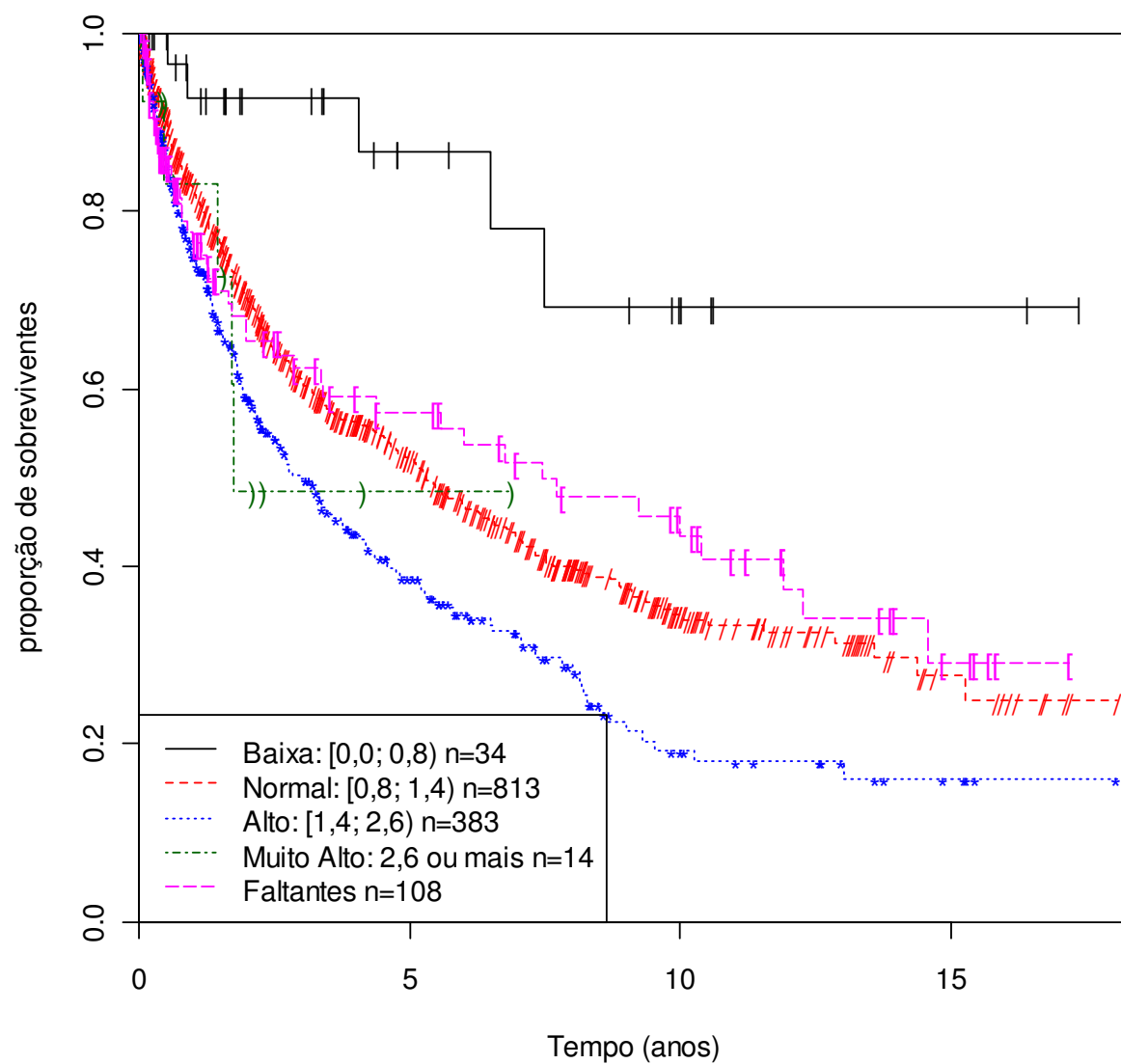


Gráfico C.15: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo colesterol total (mg/dL) .

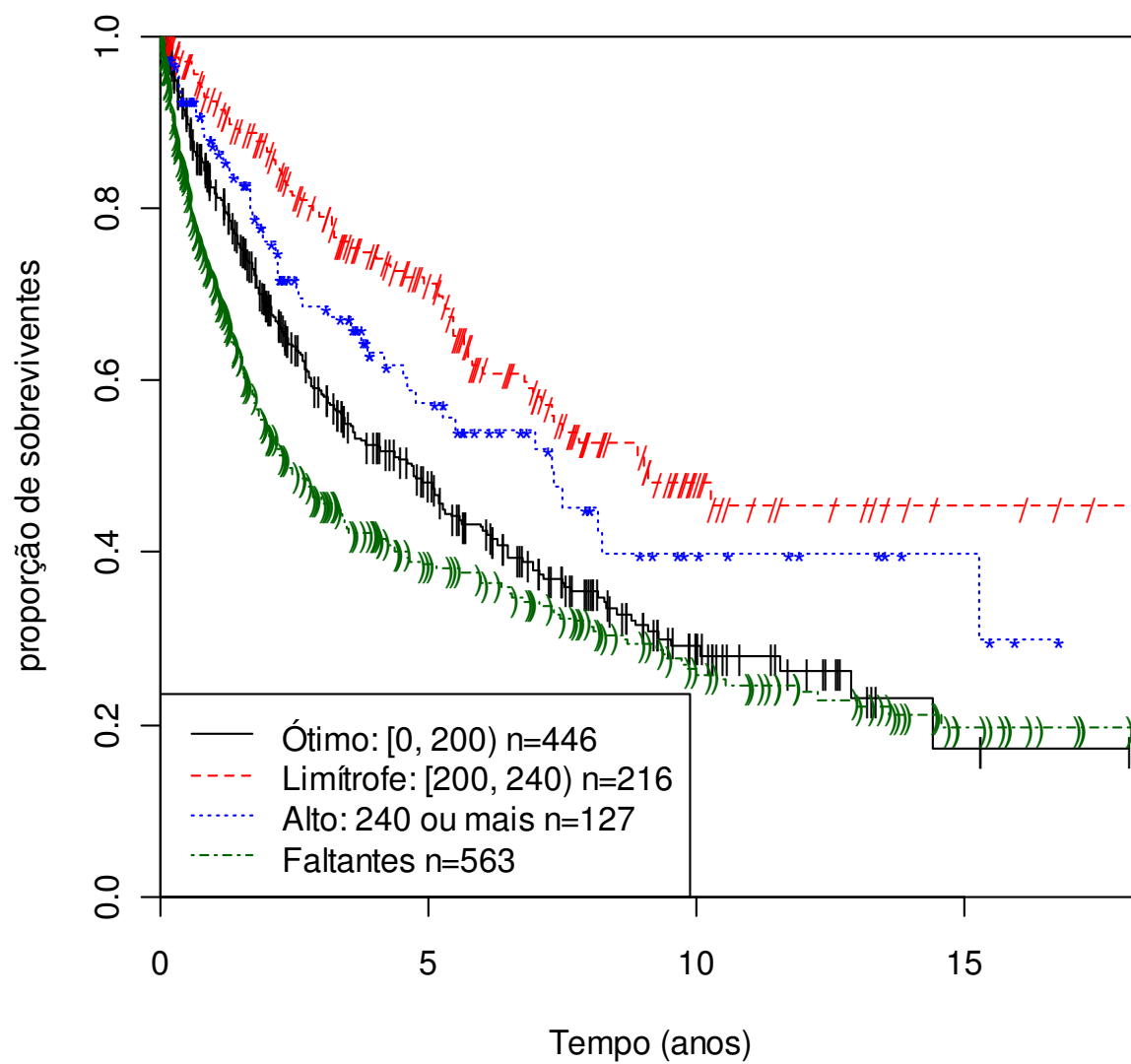
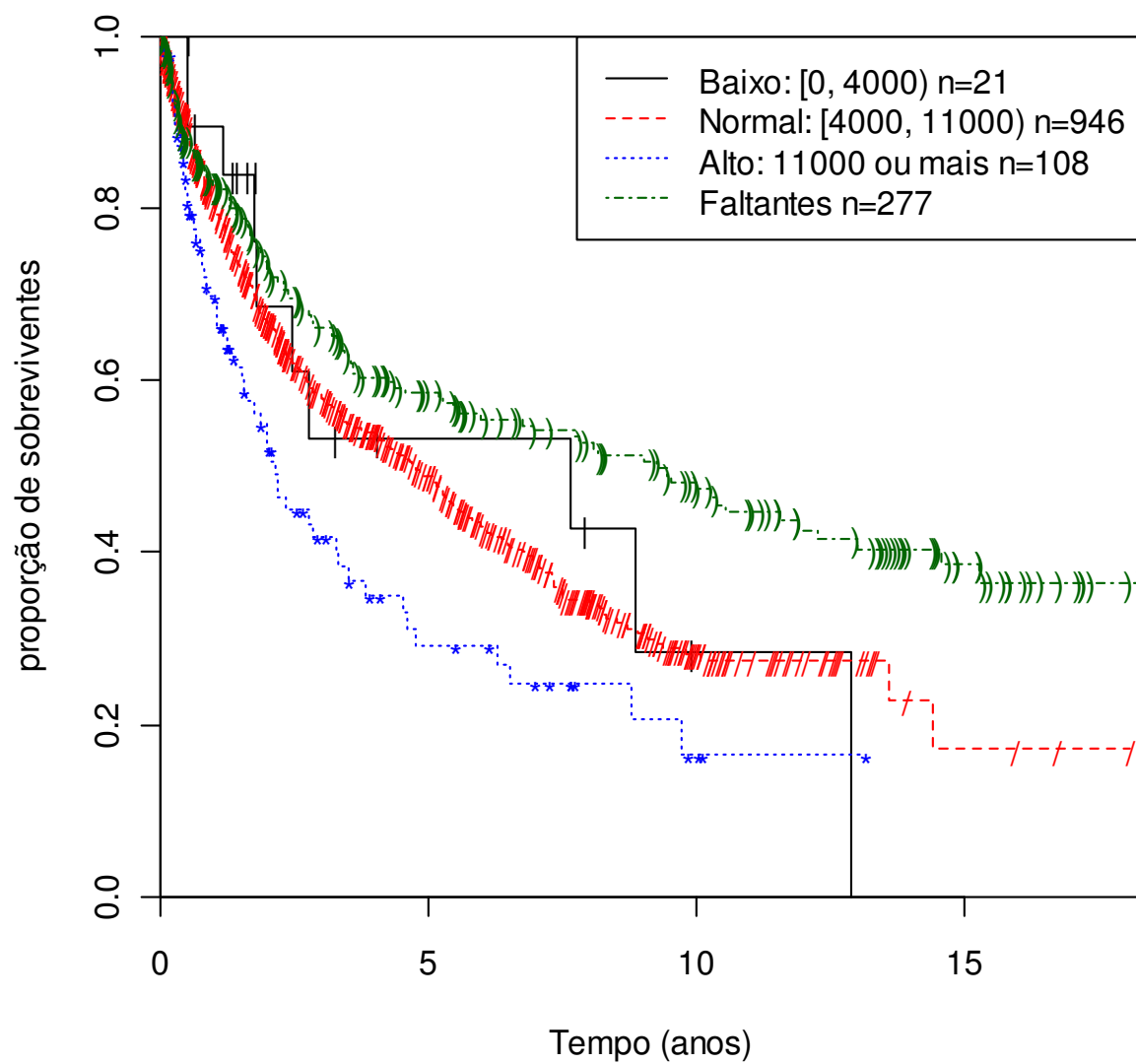


Gráfico C.16: Curvas de Kaplan-Meier para o tempo de sobrevivência segundo leucócitos (mm^3).



APÊNDICE D

Resultados do modelo final

Tabela D.1: Níveis descritivos (valores p), risco relativo e limite inferior e superior com 95% de confiança para os fatores prognósticos no modelo final

Variáveis	Categorias	Valor p	Risco Relativo	Lim.inf	Lim.sup.
Diagnóstico	Chagas Crônica	-	-	-	-
	D.C. Hipertensiva	<0,001	0,462	0,350	0,608
	C. Isquêmica	<0,001	0,636	0,490	0,825
	C. Alcoólica	0,009	0,587	0,394	0,876
	Outras doenças	<0,001	0,481	0,334	0,692
	Não especificada	<0,001	0,571	0,461	0,707
Sexo	Masculino	-	-	-	-
	Feminino	0,008	0,751	0,607	0,929
Classe funcional	I ou II	-	-	-	-
	III ou IV	0,028	1,212	1,021	1,437
	Faltantes	0,73	0,955	0,735	1,243
Idade (contínua)		0,002	1,012	1,005	1,020
Colesterol total	Ótimo	-	-	-	-
	Limítrofe	<0,001	0,618	0,471	0,811
	Alto	0,94	0,987	0,706	1,379
	Faltantes	0,45	0,729	0,321	1,654
Triglicérides	Ótimo ou limítrofe	-	-	-	-
	Alto ou muito alto	0,04	0,701	0,500	0,985
	Faltantes	0,58	1,260	0,552	2,874
IMC	Abaixo do peso	-	-	-	-
	Normal, acima do peso ou obeso	0,041	0,582	0,346	0,977
	Faltantes	0,55	1,172	0,697	1,969

Leucócitos	Baixo ou normal	-	-	-	-
	Alto	0,024	1,366	1,042	1,792
	Faltantes	<0,001	0,646	0,506	0,824
Sódio sérico	Não aumentado	-	-	-	-
	Aumentado	0,002	0,700	0,561	0,874
	Faltantes	0,16	1,341	0,890	2,020
Creatinina	Baixo ou normal	-	-	-	-
	Alto ou muito alto	0,05	1,199	1,000	1,438
	Faltantes	0,017	0,587	0,378	0,910
Colesterol HDL	Baixo	-	-	-	-
	Normal ou alto	0,002	0,674	0,526	0,866
	Faltantes	0,067	1,347	0,980	1,851

APÊNDICE E

Gráficos de Resíduos

Gráfico E.1: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para diagnóstico de doença cardíaca hipertensiva e doença cardíaca isquêmica do modelo final.

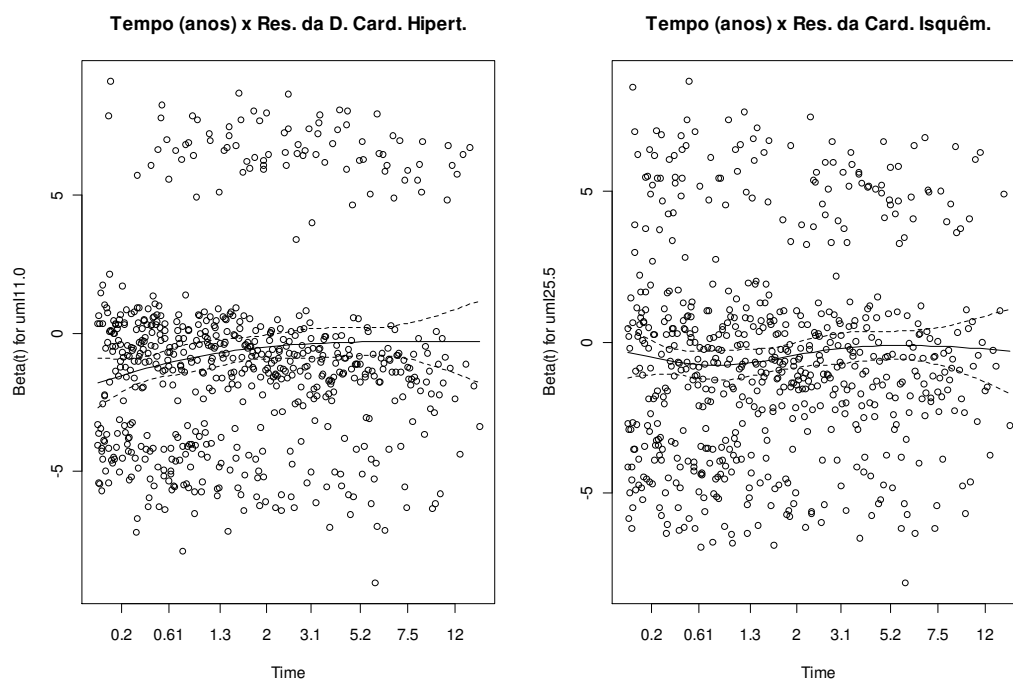


Gráfico E.2: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para diagnóstico de doença cardíaca alcoólica e outras doenças do modelo final.

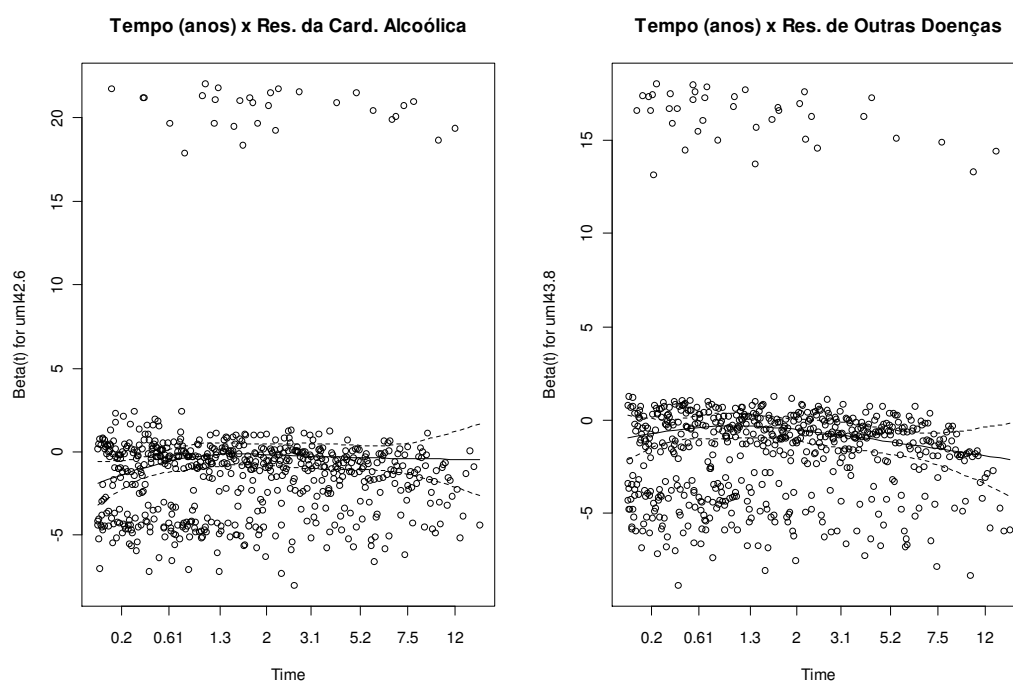


Gráfico E.3: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para diagnóstico de doenças não especificadas e sexo feminino do modelo final.

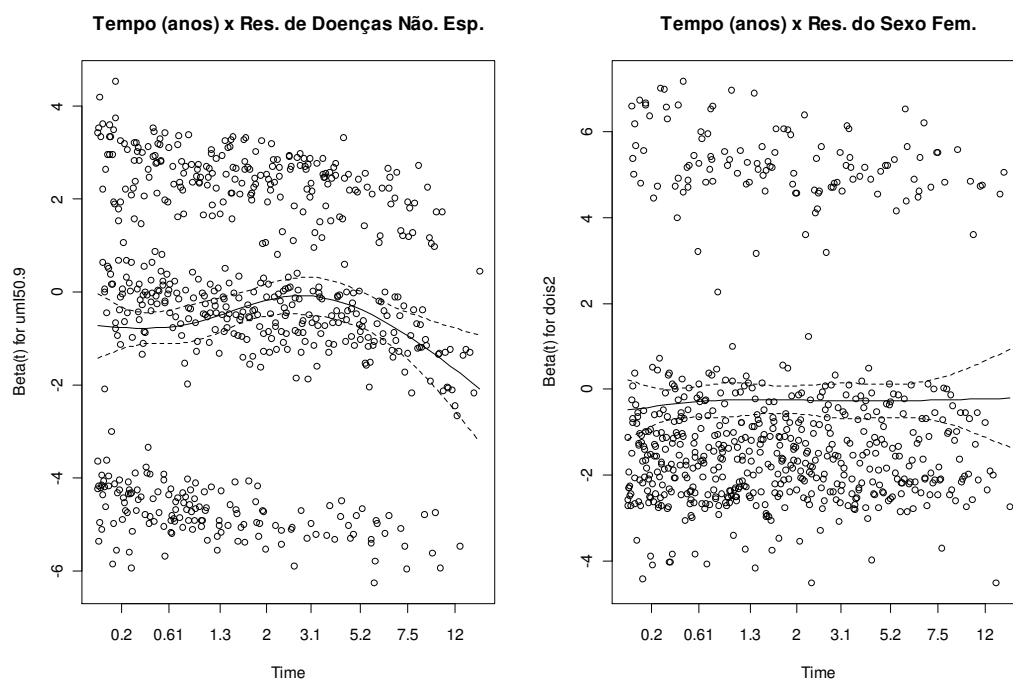


Gráfico E.4: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para classe funcional I ou II e III ou IV do modelo final.

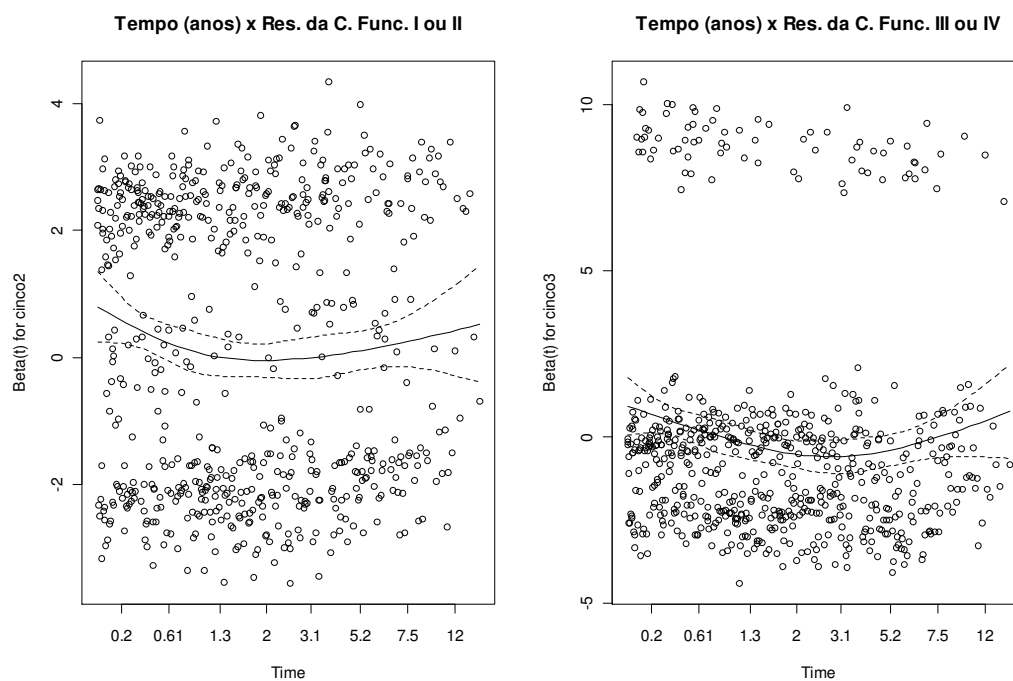


Gráfico E.5: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para classe funcional faltantes e colesterol total limítrofe do modelo final.

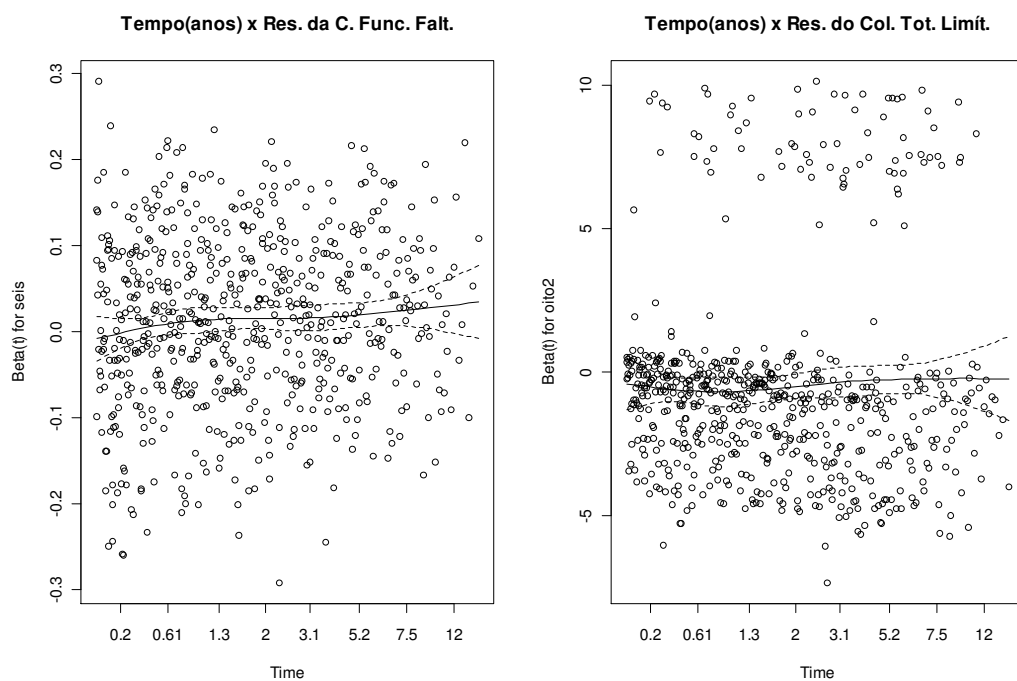


Gráfico E.6: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para colesterol total alto e faltantes do modelo final.

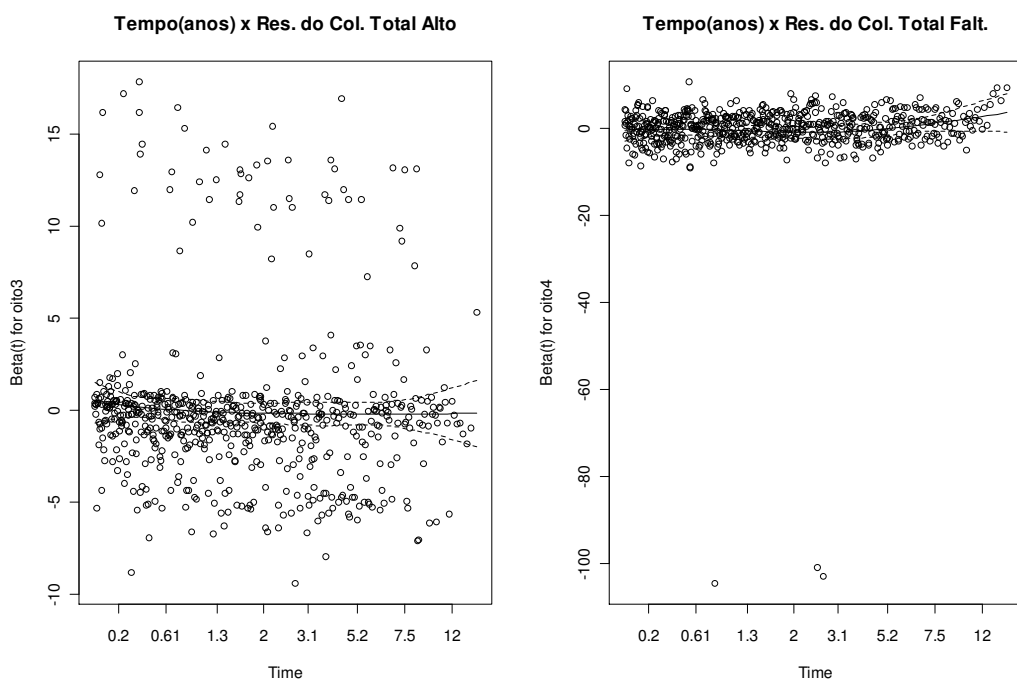


Gráfico E.7: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para triglicérides alto ou muito alto e faltantes do modelo final.

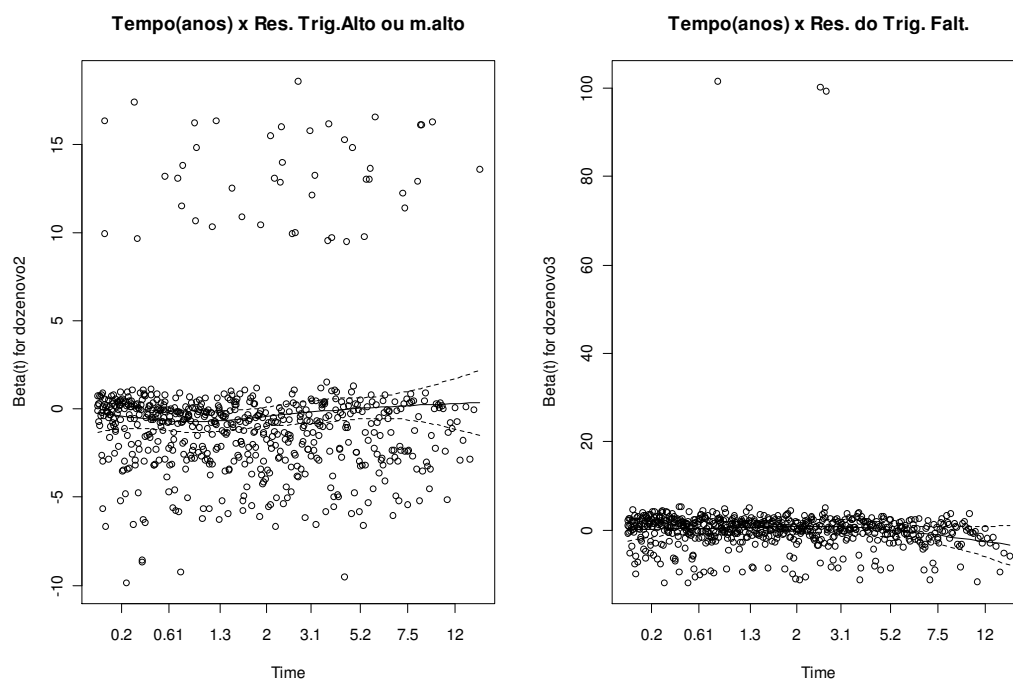


Gráfico E.8: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para IMC normal ou acima do peso ou obeso e IMC faltantes do modelo final.

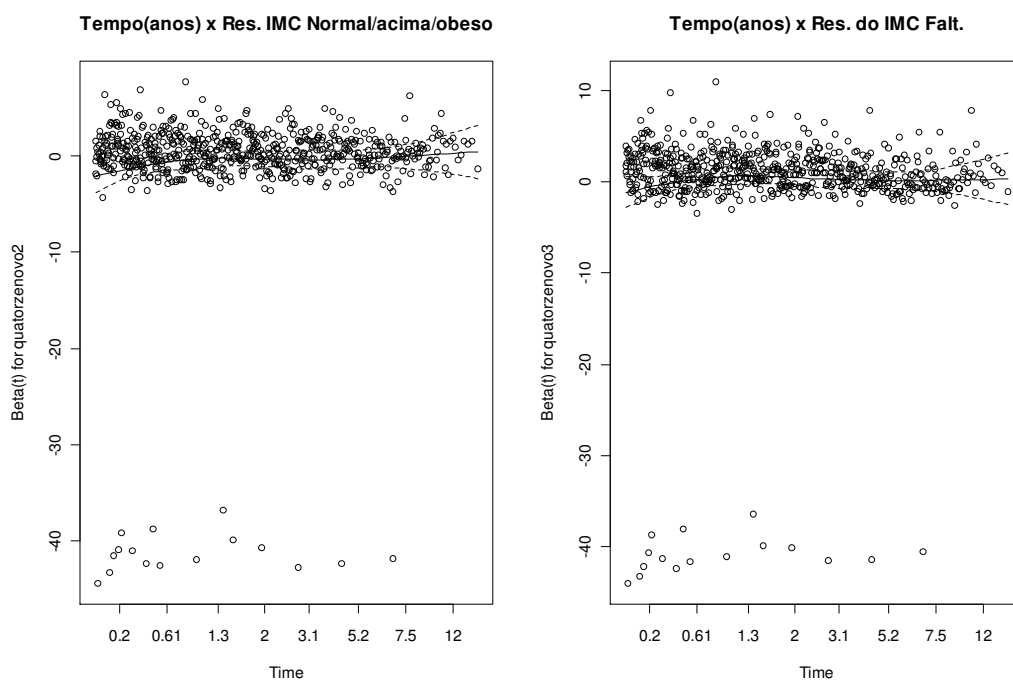


Gráfico E.9: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para leucócitos alto e faltantes do modelo final.

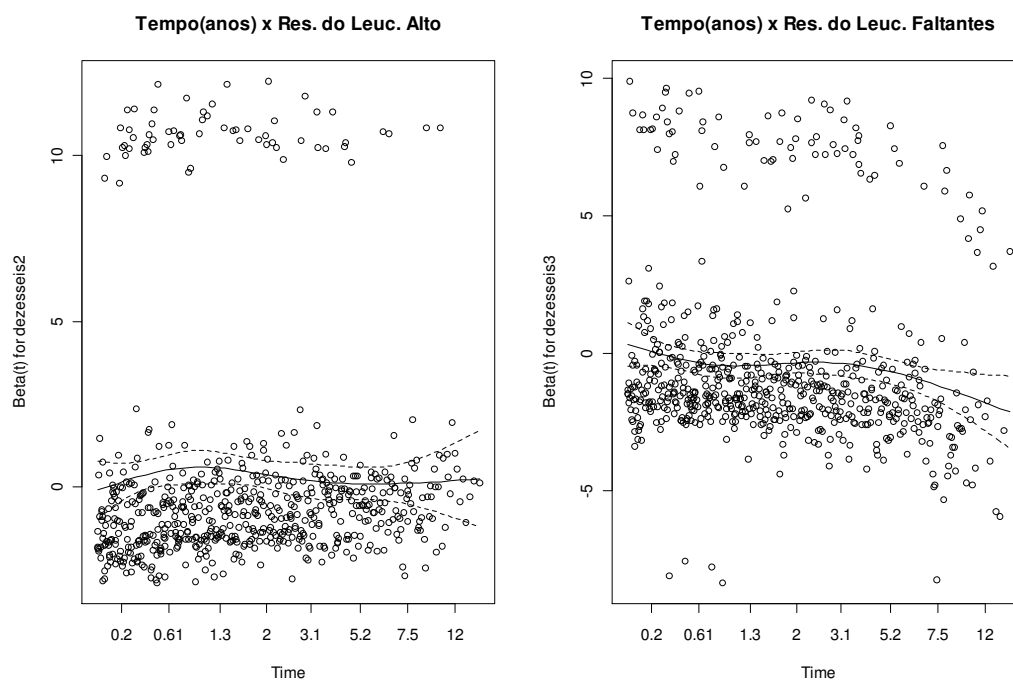


Gráfico E.10: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para sódio sérico aumentado e faltantes do modelo final.

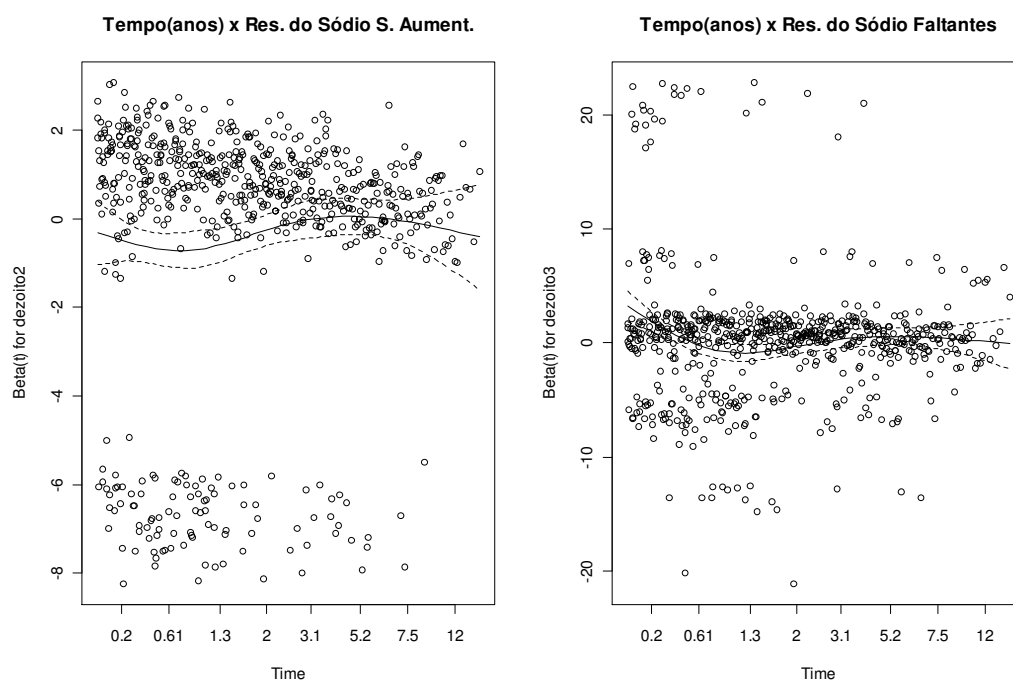


Gráfico E.11: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para creatinina alto ou muito alto e faltantes do modelo final.

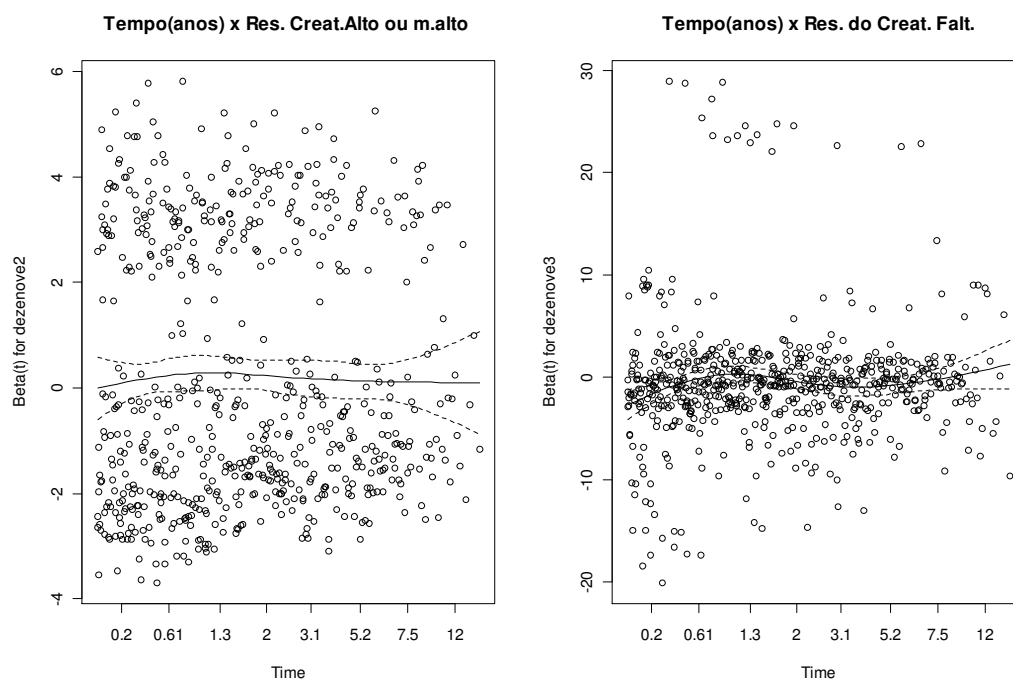


Gráfico E.12: Gráficos de Resíduos Schoenfeld para colesterol HDL normal ou alto e faltantes do modelo final.

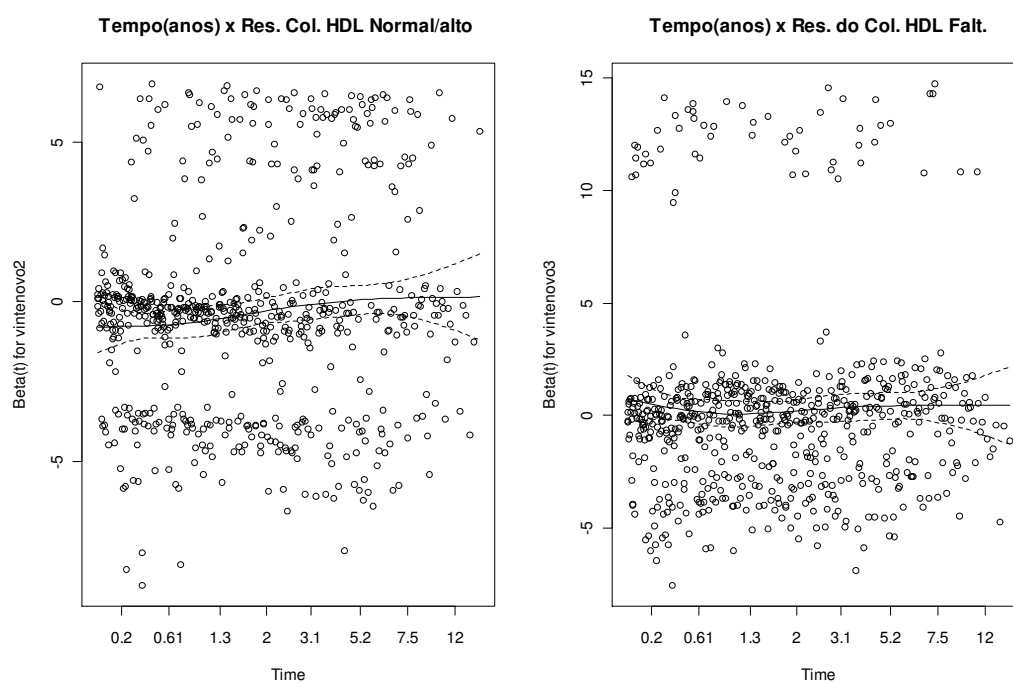


Gráfico E.13: Gráficos de Resíduos Deviance do modelo final.

