

FACTORES DE PROGNÓSTICO E MODELO DE SOBREVIDA PARA A CIRROSE HEPÁTICA DESCOMPENSADA

LUÍS CARRILHO RIBEIRO, ANTÓNIO SARAGOÇA, MIGUEL CARNEIRO DE MOURA

Unidade de Hepatologia, Serviço de Medicina II. Hospital de St. Maria. Lisboa.

RESUMO

Um grupo de 207 doentes, internados consecutivamente por cirrose hepática descompensada, de várias etiologias (alcoólica, AgHBs-associada e criptogénica), foi estudado de forma a quantificar o valor prognóstico a longo prazo (até 5 anos) de 13 variáveis clínicas, bioquímicas e etiológicas. Estas foram analisadas de acordo com o Modelo de Regressão de Cox usando um método de eliminação retrógrada. As variáveis incluídas no modelo final foram a bilirrubina ($p=0,003$), AgHBs ($p=0,006$), grau de encefalopatia ($p=0,010$) e um factor misto da ureia e albumina ($p<0,001$). O modelo final foi validado por um método de amostragem seccionada e poderá ser usado para prever a sobrevida em casos de cirrose hepática descompensada. A comparação efectuada com a pontuação de Child-Pugh foi favorável ao nosso modelo. Os autores concluem que este modelo pode ser útil para prever a sobrevida, a curto e a longo prazo, nos três tipos mais frequentes de cirrose hepática e que o tempo extra requerido para o calcular parece justificado numa época de grande disponibilidade de microcomputadores que podem correr programas simples para desempenhar esta tarefa e desenhar as curvas de sobrevida.

SUMMARY

Prognostic factors and survival modelling in decompensated liver cirrhosis

A group of 207 consecutive patients admitted for decompensated liver cirrhosis of different etiologies (alcoholic, HBsAg-associated and cryptogenic), was studied in order to assess the independent long-term (up to 5 years) prognostic value of 13 clinical, biochemical and etiological factors. These were analyzed by the Cox Regression Model using a step-wise backward procedure. The final model included bilirubin ($p=0,003$), HBsAg ($p=0,006$), encephalopathy ($p=0,010$) and a factor comprising urea and albumin ($p<0,001$). The model was validated by a split-sample testing technique and may be used to predict survival in decompensated cirrhosis. A comparison with Child-Pugh's score in terms of survival prediction was carried out and was favorable to our model. We conclude that this model can be useful for predicting short and long-term survival in the three most common types of liver cirrhosis and that the additional overhead to calculate it seems justified in view of the large availability of microcomputers where simple programs can be run to perform this task and draw the predicted survival curves.

A possibilidade de prever a sobrevida na cirrose hepática traz consigo muitas implicações clínicas e terapêuticas. Nos últimos 10 anos tem-se utilizado frequentemente o Modelo de Regressão de Cox¹⁻³ para identificar os factores que se correlacionam de forma independente com a sobrevida⁴⁻⁷ e para derivar modelos para a sua previsão. Alguns investigadores utilizaram a regressão logística com o mesmo fim embora para sobrevidas a curto prazo⁸⁻⁹. Contudo, na prática clínica os doentes são quase sempre classificados com base nos critérios de Child ou modificações destes. Isto será talvez devido aos resultados contraditórios obtidos nas diferentes séries que por sua vez resultam da natureza exploratória destes métodos estatísticos, critérios diferentes na selecção de doentes, do facto de que alguns modelos necessitam de variáveis que não são imediatamente disponíveis na prática clínica e é provável que a simplicidade do modelo de Child tenha tido o seu papel.

Para a Cirrose Biliar Primária (CBP) já foi possível derivar este tipo de modelos¹⁰⁻¹¹, que foram propostos para uso em Decisão Clínica e ensaios com controlos matemáticos¹². Isto terá sido possível provavelmente porque a CBP é um grupo relativamente homogéneo. Para outros tipos de cirrose (alcoólica, AgHBs-associada e criptogénica), mais comuns, a selecção dos doentes é mais difícil porque frequentemente as etiologias se sobrepõem ou não podem ser identificadas com segurança. Por outro lado é no quadro da

cirrose descompensada que a maioria das decisões terapêuticas têm de ser tomadas, incluindo a integração do doente num programa de transplantação, o que sugere a necessidade de modelos de sobrevida para assistirem na classificação e selecção dos doentes. O nosso objectivo foi o de contribuir para a elucidação deste problema actual com uma análise de sobrevida (até 5 anos) de uma população não seleccionada de cirróticos descompensados, incluindo estas três diferentes etiologias, com uma análise de regressão segundo o Modelo de Cox integrando não só variáveis clínicas e bioquímicas mas também variáveis etiológicas. Para além disso analisámos só variáveis facilmente disponíveis e, para limitar o risco de associações fortuitas, incluímos apenas factores que demonstraram correlacionar-se com a sobrevida em outros estudos⁴⁻⁹. Finalmente comparámos o nosso modelo com a classificação de Child-Pugh^{8,13} em termos de capacidade predictiva da sobrevida.

DOENTES E MÉTODOS

Doentes

Entre Janeiro/82 e Abril/84, 207 doentes com cirrose hepática, excluindo a CBP, foram consecutivamente internados pelo primeira vez no nosso Serviço. Não houve casos de etiologias específicas como doença de Wilson ou hemocromatose. Os motivos de internamento foram na maior parte

dos casos hemorragia digestiva alta (HDA) ou qualquer combinação de ascite, encefalopatia porto-sistêmica (EPS) e icterícia. Na Fig. 1 pode observar-se que a maioria tinha cirrose alcoólica, definida como presença de cirrose num doente com consumo de álcool médio acima de 80 gramas por dia, como em dois estudos anteriores^{4,7}. Os restantes casos eram de cirrose AgHBs-associada, criptogénica e havia um grupo de sobreposição de alcoólicos AgHBs positivos.

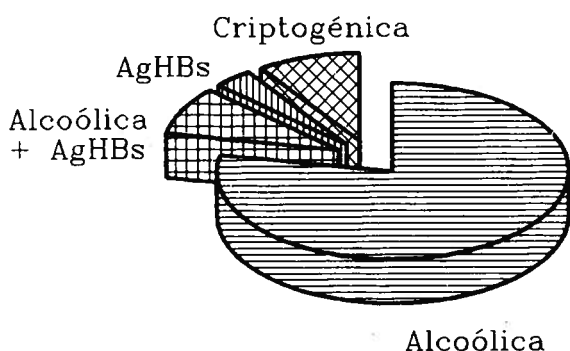


Fig. 1 — Distribuição por etiologias (n=207). Alcoólica = 78%; Alcoólica e AgHBs+ = 9%; AgHBs+ = 4%; Criptogénica = 9%.

Cento e sete doentes (52%) tiveram confirmação do diagnóstico de cirrose por biópsia hepática ou autópsia enquanto que nos restantes a doença era clinicamente evidente. Treze variáveis clínicas, bioquímicas e etiológicas foram registadas à entrada por meio de consulta retrospectiva dos processos clínicos. A pontuação utilizada para as variáveis dicotómicas foi de 0 ou 1 como se observa no Quadro 2. Ambas as variáveis etiológicas alcoolismo e AgHBs igual a 0 definem um caso de cirrose criptogénica.

Depois da alta estes doentes foram seguidos na Consulta de Gastrenterologia. Para aqueles que foram perdidos do follow-up, foi tentado o contacto por correio ou telefone para saber o estado actual e eventuais causas e data da morte. O Quadro 1 contém estatísticas sobre a população e causas de morte.

QUADRO 1 — Características da amostra e causas de morte

Número de doentes	207
Idade (anos, média ± d. padrão)	53,5 ± 11,9
Sexo Masculino	161 (78%)
Confirmação Histológica	107 (52%)
Causas de Morte (n=97)	
HDA	39 (40%)
Insuficiência Hepática	37 (38%)
Carc. Hepato-Celular	9 (9%)
Infecções	6 (6%)
Acid. Vascular-Cerebral	3 (3%)
Úlc. Duodenal Perfurada	1 (1%)
Desconhecida ^(a)	1 (1%)

(a) Foi possível garantir que não foram mortes de causa violenta.

Dos doentes que morreram sob observação no intervalo de 5 anos após o primeiro internamento (n=97), as causas mais frequentes foram a HDA e a insuficiência hepática. Não se registaram mortes de causa violenta nesta amostra.

Métodos Estatísticos

Os valores das variáveis são expressos, quando apropriado, em média ± desvio padrão. De uma forma geral, o valor $\alpha = 0,05$ para um teste bilateral foi usado como critério de significado estatístico. As sobrevidas foram calculadas

pelo método de Kaplan-Meier¹⁴. O Modelo de Cox^{1,3} foi utilizado para a análise de regressão multivariada. A sua forma básica é como na seguinte fórmula:

$$\lambda(t, z) = \lambda_0(t) \exp(b_1 z_1 + \dots + b_n z_n)$$

onde $\lambda(t, z)$ denota a força de mortalidade ao tempo t para um doente com um conjunto quaisquer de variáveis z_1, \dots, z_n e $\lambda_0(t)$ é a força de mortalidade basal ao tempo t , i.e. a $\lambda(t)$ para um doente com um conjunto de variáveis $z_1, \dots, z_n = 0$. Os b_1, \dots, b_n são os coeficientes de regressão. A quantidade $b_1 z_1 + \dots + b_n z_n$ é também conhecida como índice prognóstico (IP). A força de mortalidade é a derivada da mortalidade cumulativa denotada $\Lambda(t)$ que por sua vez é igual ao negativo do logaritmo neperiano da função de sobrevida. Portanto $\Lambda(t) = -\log_e S(t)$. Para uma excelente revisão dos princípios básicos e aplicações do modelo vide Christensen². Os pormenores computacionais são complexos e são dados nas Ref. 1,15.

A análise de Cox foi efectuada por meio de um programa escrito por um dos AA. (L.C.R.), cuja precisão foi testada por confrontação com o BMDP-P2L¹⁵ baseado no sistema operativo UNIX. Esta decisão facilitou a portabilidade da base de dados entre aplicações MS-DOS. A *assumpção de proporcionalidade* foi verificada para cada variável do modelo final com gráficos estratificados do logaritmo da função de mortalidade cumulativa ao longo do tempo. A função mortalidade cumulativa residual também foi observada na forma gráfica para excluir falta de ajustamento do modelo final.

Não se efectuaram transformações a priori das variáveis assim como não houve substituição matemática de dados em falta. Tanto as análises univariadas com as multivariadas foram realizadas só com os doentes com as variáveis em questão registadas. O modelo final foi finalmente recalculado com os 186 doentes com um completo registo das variáveis consideradas como independentemente correlacionadas com a sobrevida.

Os limites de confiança para as curvas de sobrevida do modelo de Cox foram obtidos com a técnica de Tsiatis¹⁶ e de O'Quigley¹⁷ usando a modificação de Christensen¹¹.

O modelo foi validado usando uma técnica de amostragem seccionada: metade dos doentes (n=93) foram aleatoriamente atribuídos ao Grupo I e a outra metade (n=93), ao Grupo II. O Grupo I foi usado para recalcular o modelo de sobrevida — limitado às variáveis do modelo final — e o Grupo II para comparar a sobrevida esperada versus a observada. A sobrevida esperada para cada um dos doentes do Grupo II foi calculada usando o modelo derivado do Grupo I. Em seguida o Grupo II foi estratificado em três sub-grupos (A, B, C) por ordem crescente de IP's e os pontos de separação foram escolhidos de forma que houvesse aproximadamente o mesmo número de mortes em cada sub-grupo. A sobrevida esperada para os sub-grupos IIA, IIB e IIC foi calculada como a média da sobrevida esperada dos seus membros e a sobrevida observada, pelo método de Kaplan-Meier. A comparação entre as curvas de sobrevida esperada e observada foi feita em forma de gráfico e pelo one-sample logrank test¹⁸.

A comparação do valor preditivo do nosso modelo contra um modelo de Cox compreendendo apenas a pontuação de Child-Pugh foi efectuada calculando as curvas de sobrevida esperada para cada doente do modelo final (n=186) de acordo com ambos os modelos. Em seguida estes doentes foram estratificados em três sub-grupos de forma neutral: os IP's foram ordenados separadamente para os dois modelos e a média de ambos os números de ordem foi calculada para cada doente. Finalmente os doentes foram reordenados de acordo com esta média e divididos em três sub-grupos con-

tendo igual número de mortes. As curvas de sobrevivência esperada e observada foram calculadas e comparadas da mesma forma descrita para a validação do modelo final.

RESULTADOS

Modelo de Sobrevivência

Começamos com uma análise univariada de Cox para cada uma das 13 variáveis e os resultados estão no Quadro 2.

QUADRO 2—Forma de registo das variáveis e resultados da análise univariada de Cox

Variáveis	N.º de Doentes	Forma de Registo (Val. Ref.)	Coefficientes de Regressão	p
Etiológicas				
Alcoolismo ^(a)	207	1-presente 0-ausente	-0,4626	0,0828
AgHBs	187	1-positivo 0-negativo	+0,7931	0,0023
Clínicas				
Idade	207	anos	+0,0112	0,2043
Sexo	207	1-masculino 0-feminino	+0,1264	0,6124
Encefalopatia	207	1-ausente 2-grau I/II 3-grau III/IV	+0,6839	<0,0001
Ascite	207	1-ausente 2-ligeira/moderada 3-marcada/tensa	+0,2333	0,0422
Bioquímicas				
Albumina	204	gm/dl (2,8-5,8)	-0,6236	0,0001
Bilirrubina	203	mg/dl (0,25-1,0)	+0,07762	<0,0001
Gama-globulina	204	gm/dl (0,5-1,3)	-0,0102	0,9311
Sódio Plasmático	206	mEq/l (135-145)	-0,0267	0,0456
Tempo de Protrombina	202	% (80-100)	-0,0134	0,0164
Fosfatase Alcalina	205	IU/l (30-90)	+0,0014	<0,1020
Ureia	206	mg/dl (10-50)	+0,0061	<0,0001

^(a) Consumo de álcool mentido superior a 80 g/dia.

Todas as variáveis foram incluídas na análise de regressão por eliminação retrógrada (com 184 doentes com registos completos) obtendo-se um modelo com a albumina, a bilirrubina, o grau de encefalopatia, o AgHBs e a ureia. Na verificação final a ureia não se comportou de acordo com a **assumpção de proporcionalidade** causando apenas um aumento da mortalidade a curto prazo e nem a sua raiz-quadrada nem o logaritmo se mostraram com melhores propriedades estatísticas. A análise de resíduos também foi insatisfatória. Por outro lado estas transformações *expulsavam* a albumina do modelo sugerindo uma interação. Isto seria provavelmente devido a que existe uma grosseira porém significativa correlação entre o \log_e ureia e a albumina nestes doentes ($r = -0,17$; $p = 0,01$). Tentámos resolver este problema substituindo ambas as variáveis pela razão \log_e ureia/albumina e o resultado foi um aumento do *likelihood ratio*, todas as variáveis conformes à *assumpção de proporcionalidade* e uma excelente análise de resíduos. Isto pode ser explicado pelo facto de que a albumina *suaviza* o efeito a curto prazo da ureia com as suas capacidades prognósticas a longo prazo. Finalmente realizámos uma segunda transformação logarítmica neste factor misto para compensar a sua distribuição positivamente assimétrica.

Assim chegámos ao modelo final (Quadro 3), que foi recalculado com os 186 doentes que tinham estas variáveis registadas e que não diferiam significativamente da amostra total de 207 doentes. A Fig. 2 tem um gráfico de *follow-up* e sobrevivência destes doentes dos quais 86 morreram sob observação.

Do modelo final retira-se que o *Índice Prognóstico* (IP) para um dado doente se pode calcular:

$$IP = 0,0561 \text{ bilirrubina} + 0,7608 \text{ AgHBs} + 0,5424 \text{ encefalopatia} + 1,2154 \log_e (\log_e \text{ ureia/albumina})$$

A distribuição desta população em função do IP é algo irregular e positivamente assimétrica (fig. 3). A probabilidade estimada de um doente sobreviver mais que o tempo t pode ser dada por:

$$S(t) = \exp\{-[\Lambda_0(t) \exp(IP)]\}$$

QUADRO 3—Modelo Final

Variáveis	N.º de Doentes=186; Likelihood Ratio=51,6179; p<0,0001	Coefficiente	Erro Padrão	p
Bilirrubina		+0,0561	0,02	0,0031
AgHBs		+0,7608	0,28	0,0062
Encefalopatia		+0,5424	0,21	0,0096
$\log_e (\log_e \text{ Ureia/Albumina})$		+1,2154	0,33	0,0003

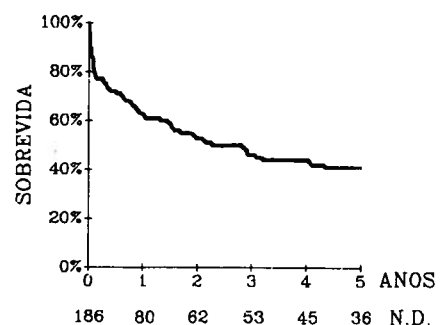


Fig. 2—Sobrevivência dos 186 doentes usados no cálculo do modelo final. O número de doentes sob observação está ao longo da abscissa.

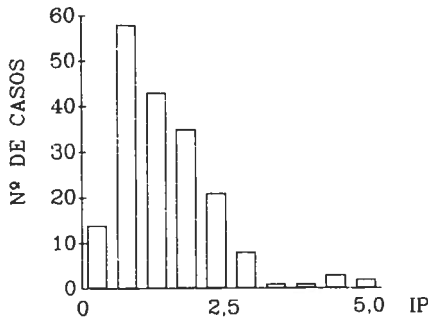


Fig. 3 — Distribuição do IP.

Onde *exp* denota a função exponencial e $\Lambda_0(t)$, a mortalidade cumulativa basal ao tempo *t*. A função $\Lambda_0(t)$ para este modelo observa-se no Quadro 4.

QUADRO 4 — Mortalidade cumulativa basal para o modelo final

TEMPO	$\Lambda_0(t)$
Meses	
1	0,0328
3	0,0566
6	0,0774
Anos	
1	0,1121
2	0,1599
3	0,1995
4	0,2178
5	0,2318

Exemplo 1. Considere-se um doente cirrótico hipotético, baixo/médio risco, sem encefalopatia, albumina = 3,44 g/dl, bilirrubina = 2,4 mg/dl, ureia = 15 mg/dl e AgHBs negativo. Como se verifica no Quadro 2 a pontuação para a ausência de EPS é 1 para AgHBs negativo é 0. Assim o seu IP será:

$$IP = 0,0561 \times 2,4 + 0,7608 \times 0 + 0,5424 \times 1 + 1,2154 \times \log_e[\log_e(15)/3,44] = 0,386$$

Em seguida para estimar a sua probabilidade de sobrevida aos 5 anos procura-se $\Lambda_0(5 \text{ anos})$ no Quadro 4, que é 0,2318, e calcula-se:

$$S(5 \text{ anos}) = \exp\{-[0,2318 \times \exp(0,386)]\} = 0,711$$

Portanto prediz-se que a probabilidade de sobrevida aos 5 anos deste doente é de aproximadamente 71%.

Exemplo 1. Considere-se outro doente, de alto risco, com EPS grau I, albumina = 1,67 g/dl, bilirrubina = 19,4 mg/dl, ureia = 15 mg/dl e AgHBs negativo. A pontuação para EPS grau I é 2 (vide Quadro 2) e calcula-se como no exemplo anterior:

$$IP = 0,0561 \times 19,4 + 0,7608 \times 0 + 0,5424 \times 2 + 1,2154 \times \log_e[\log_e(15)/1,67] = 2,761$$

Para estimar a probabilidade de sobrevida ao ano vê-se que $\Lambda_0(1 \text{ ano}) = 0,1121$ e calcula-se:

$$S(1 \text{ ano}) = \exp\{-[0,1121 \times \exp(2,761)]\} = 0,170$$

Usando estas fórmulas em programas simples de computador (e.g. em BASIC) é possível estimar rapidamente a fun-

ção de sobrevida esperada para um dado doente, precisando apenas de se fornecer as cinco variáveis que interessam ao IP. A Fig. 4 mostra as curvas de sobrevida para estes dois doentes hipotéticos e os intervalos de confiança de 95%. O cálculo destes é extremamente complexo e os métodos são dados nas Ref.^{11,16-17}

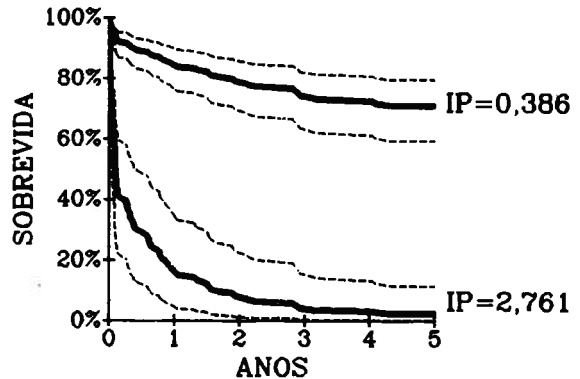


Fig. 4 — Curvas de sobrevida estimada (linhas contínuas) e respectivos intervalos de confiança de 95% (a tracejado) para os casos dos exemplos 1 e 2.

Não é demais realçar que este modelo foi calculado com um grupo de doentes internados por cirrose descompensada e apenas deverá ser usado nesse tipo de doentes. O seu valor predictivo em doentes ambulatoriais é indeterminado.

Validação do Modelo

O modelo foi validado por um método *amostragem seccionada* tal como descrito nos Métodos Estatísticos. O modelo parcial, com apenas metade dos doentes (n=93), resultou apenas em ligeiras modificações dos coeficientes *b*. E quando o modelo foi usado para prever a sobrevida para os outros doentes, o resultado foi excelente e está representado na Fig. 5. Não houve diferenças significativas entre a sobrevida esperada e a observada em nenhum sub-grupo pelo *one-sample logrank test*: os resultados foram, respectivamente para os sub-grupos A, B e C, $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,88$; $\chi^2 = 0,11$, $p = 0,74$; $\chi^2 < 0,01$, $p = 0,96$.

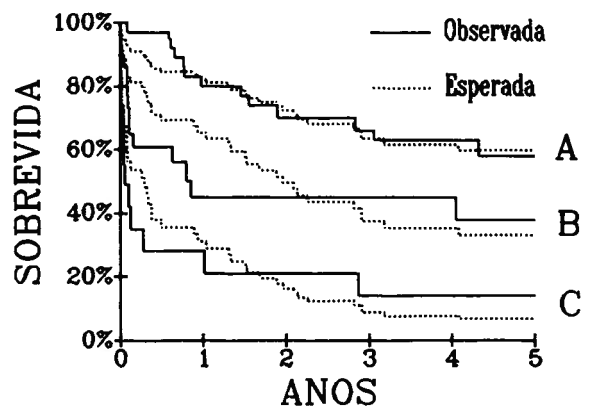


Fig. 5 — Validação do modelo. grupo A, $IP < 1$, n = 46. Grupo B, $1 \leq IP \leq 1,9$, n = 28. Grupo C, $IP > 1,9$, n = 19.

Uma comparação com a capacidade predictiva da pontuação de Child-Pugh

No sentido de comparar a capacidade prognóstica do nosso modelo com a de uma classificação largamente usada, utilizámos os mesmo 186 doentes para estabelecer um modelo de regressão de Cox com uma única variável — a pontuação de Child-Pugh (entre 5 e 15) calculada como nas Ref.^{8,13}. O modelo derivado foi:

$$\lambda(t, z) = \lambda_0(t) \exp(0,2009 \times \text{Pontuação de Pugh}); p < 0,001$$

Calculámos o IP de cada doente para este modelo também e estratificámos os 186 doentes em três grupos de risco (A-baixo, B-médio, C-alto) na maneira descrita nos Métodos Estatísticos. As curvas de sobrevida esperada e observada foram calculadas e apresentam-se na Fig. 6. Pode observar-se que o nosso modelo se ajusta bem à população em qualquer dos estratos enquanto que o *modelo de Pugh* não parece capturar suficiente variância na sobrevida. Isto é sugerido pelo facto de que as curvas de sobrevida esperada pelo *modelo de Pugh* não se afastam o suficiente entre estratos causando um fraco ajustamento nos grupos de alto e baixo risco. No grupo de alto risco (c) a curva observada difere significativamente da esperada pelo *modelo de Pugh* ($p=0,04$). Os resultados das comparações das curvas esperadas versus observadas foram para o nosso modelo $\chi^2=0,23$, $p=0,63$; $\chi^2=0,25$, $p=0,62$; $\chi^2=0,09$, $p=0,76$, para os grupos A, B e C respectivamente, e para o *modelo de Pugh* foram $\chi^2=2,11$, $p=0,15$; $\chi^2=0,03$, $p=0,87$; $\chi^2=4,18$, $p=0,04$.

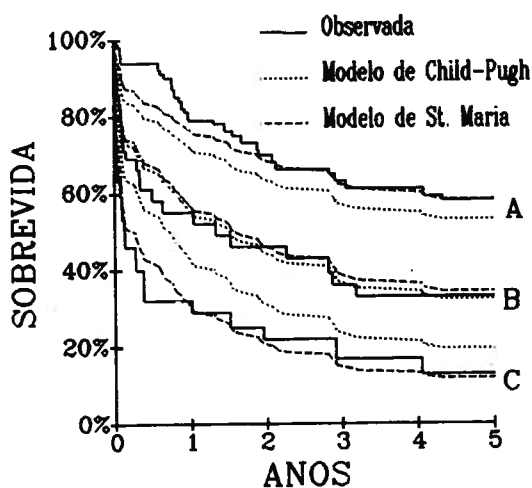


Fig. 6 — Comparação do valor prognóstico do nosso modelo com o do modelo derivado da pontuação de Child-Pugh (186 doentes).

DISCUSSÃO

Os resultados da análise univariada (Quadro 2) mostram que a idade e sexo, dois factores que foram considerados prognósticos noutros trabalhos^{4,5}, não se comportaram como tal neste estudo. Em ambos, a análise multivariada confirmou este aspecto. É possível que a idade possa ser um factor significativo na cirrose compensada mas é compreensível que não o seja num quadro clínico em que a sobrevida aos 5 anos é inferior a 50%. No que diz respeito ao sexo, não foi avançada uma explicação satisfatória mas é possível que

uma maior longevidade dos elementos do sexo feminino em geral tenha o seu papel. Isto está de acordo com o trabalho de d'Amico et al.⁷ no qual o sexo era prognóstico apenas na cirrose compensada. Embora a possibilidade de um erro de tipo II esteja sempre presente, os altos valores de p calculados em análise univariada sugerem claramente que estes factores não são muito importantes na nossa população.

A gama-globulina sérica, que também já foi considerada como factor prognóstico independente em outros estudos^{4,7}, não se correlacionou de forma alguma com a sobrevida na presente análise.

O grau de ascite, sódio plasmático e tempo de protrombina caíram na análise multivariada sugerindo que não veiculam informação prognóstica adicional quando as variáveis do modelo final são consideradas. Estes aspectos já foram demonstrado por outros^{4,9} embora não de uma forma unânime.

Das variáveis etiológicas — alcoolismo e AgHBs — só o último se correlacionou de forma significativa com a sobrevida e, além disso, passou o teste da análise multivariada. Este facto sugere que a cirrose associada ao vírus da hepatite B implica uma mortalidade mais elevada que as alcoólica e criptogénica. Dos dois outros estudos que testaram o AgHBs desta maneira^{4,7} só no de D'Amico se mostrou significativo. Este estudo também mostrou que a cirrose alcoólica e criptogénica não diferem significativamente em termos de prognóstico.

Das outras variáveis do modelo final, o grau de encefalopatia e a bilirrubinemia, têm sido largamente aceites como prognósticas e fazem parte da classificação de Child.

$\text{Log}_e(\text{log}_e \text{ureia/albumina})$ é o último factor prognóstico do nosso modelo. Este factor complexo foi obtido por conveniência tal como descrito nos Resultados. Numa última análise o dividendo deste factor identificaria os riscos a curto prazo tais como doentes com HDA grave ou insuficiência renal funcional enquanto o divisor tomaria conta do efeito a longo prazo da reserva hepática.

Os nossos dados sugerem que um modelo multivariado como o nosso pode prever a sobrevida numa população heterogénea de cirróticos descompensados e que veicula mais informação prognóstica que a classificação clássica de Child-Pugh. O cálculo algo laborioso dos IP's individuais não deverá ter importância numa época de grande disponibilidade de microcomputadores que podem correr programas simples que pedirão apenas as 5 variáveis incluídas no IP para desenhar as curvas de sobrevida esperada. Finalmente, a um dado doente podia ser atribuída uma pontuação, e.g. o *SI* (a probabilidade de sobrevida ao ano), que seria mais intuitiva e informativa que a pontuação de Child ou qualquer índice prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. COX D.R.: Regression models and life tables. *J R Stat Soc (B)* 1972; 34: 187-220.
2. CHRISTENSEN E.: Multivariate survival analysis using Cox's regression model. *Hepatology* 1987; 7: 1346-1358.
3. ELASHOFF J.D.: Surviving proportional hazards. *Hepatology* 1983; 6: 1031-1035.
4. GINÉS P., QUINTERO E., ARROYO V. et al.: Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; 7: 122-128.
5. SCHLICHTING P., CHRISTENSEN E., ANDERSEN P.K., et al.: Prognostic factors in cirrhosis identified by Cox's regression model. *Hepatology* 1983; 3: 889-895.
6. PIGNON J.P., POYNARD T., NAVEAU S., et al.: Analyse multidimensionnelle selon le modèle de Cox de la survie de patients atteints de cirrhose alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 10: 461-467.
7. D'AMICO G., MORABITO A., PAGLIARO L., et al., and the LIVER STUDY GROUP OF V CERVELLO HOSPITAL: Survi-

- val and prognostic indications in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475.
8. INFANTE-RIVARD C., ESNAOLA S., VILLENEUVE J.P.: Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7: 660-664.
 9. ORREGO H., ISRAEL Y., BLAKE J.E., et al.: Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983; 3: 896-905.
 10. DICKSON E.R., GRAMBSCH P., FLEMING T.R., et al.: Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1-7.
 11. CHRISTENSEN E., NEUBERGER J., CROWE J., et al.: Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis: final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89: 1084-1091.
 12. MARKUS B.H., DICKSON E.R., GRAMBSCH P., et al.: Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1709-1713.
 13. PUGH R.W.H., MURRAY-LYON I.M., DAWSON J.L., et al.: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1983; 60: 646-649.
 14. KAPLAN G.L., MEIER P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
 15. DIXON W.J.: *BMDP statistical software* 1981. University of California Press, Los Angeles, 1981.
 16. TSIATIS A.A.: A large sample study of Cox's regression model. *Ann Statist* 1981; 9: 93-108.
 17. O'QUIGLEY J.: Intervalles de confiance pour les estimations des courbes de survie à partir du modèle de Cox. *Rev Stat Appl*, 1984; 32: 39-45.
 18. HARRINGTON D.P., FLEMING T.R.: A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika* 1982; 69: 553-66.

Pedido de Separatas:
 Luís Carrilho Ribeiro
 Serviço de Medicina II
 Hospital de Santa Maria
 1600 Lisboa.

