UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

EZIO DE MARTINO NETO

Efeito do tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo da doença arterial coronariana na função renal: estudo de longo prazo

São Paulo
2026

EZIO DE MARTINO NETO

Efeito do tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo da doença arterial coronariana na função renal: estudo de longo prazo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

De Martino Neto, Ezio
Efeito do tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo da doença arterial coronariana na função renal : estudo de longo prazo / Ezio De Martino Neto; Whady Armindo Hueb, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Doença da artéria coronariana 2.Insuficiência renal crônica 3.Taxa de filtração glomerular 4.Revascularização miocárdica 5.Intervenção coronária percutânea I.Hueb, Whady Armindo, orient. II.Título

USP/FM/DBD-393/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: DE MARTINO NETO, Ezio

Título: Efeito do tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo da doença arterial coronariana na função renal: estudo de longo prazo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Aprovado em: _____ / _____ / _____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A Deus, antes de tudo, pela oportunidade concedida e pela providência que, silenciosa e constante, sustentou cada etapa deste percurso.

À minha mãe, Mariana, que me ensinou que o conhecimento se cultiva com constância e humildade, e cujo amor incondicional foi o esteio invisível de toda a minha formação científica.

Ao meu pai, Ezio, à minha avó, Miriam, e à minha madrinha, Luciana, cujo apoio, jamais condicionado e jamais interrompido, acompanhou-me em cada trecho desta travessia. A eles, que souberam esperar e acreditar, dedico esta obra.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Whady Armindo Hueb, orientador desta tese, que me acolheu no grupo do Estudo MASS e me confiou a condução deste projeto. Devo-lhe não apenas o rigor metodológico com que imprime à investigação clínica o selo da exatidão, mas a lição, mais rara, de que a ciência se faz com paciência, ceticismo saudável e fidelidade aos dados — magistério que, espero, ecoe nestas páginas.

Ao Prof. Dr. Paulo Cury Rezende, pela presença constante e pela disponibilidade inesgotável ao longo de toda a construção deste trabalho, sobretudo no escrutínio metodológico e estatístico, em que sua argúcia converteu dúvidas em desenho e hesitações em método.

À equipe de enfermagem e de pesquisa do grupo MASS do Instituto do Coração (InCor), HCFMUSP — Eliana Olimpio Lima, Marcela Francisca da Silva Batista, Danielle Nasser e Cristiane Tomaz do Nascimento Santos —, guardiãs do seguimento dos pacientes ao longo de anos. Toda análise longitudinal é, antes de ser estatística, um ato de perseverança: sem a constância desse trabalho, silencioso e cotidiano, não haveria trajetória alguma a ser modelada.

Aos colegas pós-graduandos Maria Stanislavovna Tairova, Giovana Outuki, Izabela Jacob Martins, Maurício Rigodanzo Mocha, Arthur Cicupira Rodrigues de Assis e Vitor Coutinho Andrade, companheiros de jornada com quem partilhei inquietações, leituras e a alegria própria de quem constrói, em conjunto, o conhecimento.

Aos pacientes do registro MASS, cuja participação continuada, ano após ano, constitui a matéria-prima insubstituível deste estudo e a razão última de sua existência.

Ao Centro de Estatística Aplicada (CEA) do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo, na pessoa do Prof. Dr. Gilberto Alvarenga Paula e dos estatísticos Gabriel da Fonseca Oliveira e Kayke Moreira Vertello, pela análise conduzida com rigor e generosidade didática, consolidada no relatório RAE-CEA-26P09 — colaboração que converteu a complexidade dos dados renais seriados em inferência sólida e replicável.

Ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à sua secretaria, pelo suporte acadêmico e administrativo, discreto e eficiente, ao longo de todo o doutorado.

Ao meu padrinho, Prof. Dr. Fernando De Martino, primeiro mestre desde os albores da formação acadêmica na graduação, cujo exemplo e incentivo me ensinaram a perseguir o aprimoramento como hábito, e não como meta.

Ao Dr. Amarildo Batalha de Almeida, que enxergou em mim horizontes que eu próprio ainda não divisava e me incentivou a partir em busca de novos caminhos — conselho que, mais do que indicar um destino, deu direção a uma trajetória.

Aos meus tios Cacilda Campos Scaff e Prof. Dr. Milberto Scaff, pela acolhida generosa em São Paulo e pelo incentivo permanente à formação de excelência, que neles encontrou modelo e inspiração.

Aos amigos do Hospital de Força Aérea de São Paulo (HFASP) — Marina Rezende de Fázio, Maria Fernanda Gianetti de Sá Barreto, Jorge Alexandre de Araujo Peres, Renata dos Santos Correa e João Luiz Rodrigues de Farias —, pela acolhida em São Paulo e pelo apoio decisivo à edificação de uma carreira acadêmica sólida desde os primeiros passos da pós-graduação.

À Thais Fonseca Ares, pelo apoio, sempre presente, ao longo de todo o processo de construção deste doutorado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo apoio.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver). 3a ed. São Paulo: SIBiUSP; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

De Martino Neto E. Efeito do tratamento clínico, cirúrgico ou percutâneo da doença arterial coronariana na função renal: estudo de longo prazo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

INTRODUÇÃO: O tratamento clínico otimizado (TCO), a intervenção coronariana percutânea (ICP) e a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) na doença arterial coronariana (DAC) multiarterial estável têm desfechos cardiovasculares bem caracterizados; seu efeito renal comparativo a longo prazo, porém, é desconhecido. **OBJETIVOS:** Comparar as trajetórias de cinco anos da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre as três estratégias terapêuticas, tendo a função renal como desfecho primário. **MÉTODOS:** Coorte longitudinal unicêntrica baseada em registro (Medicine, Angioplasty or Surgery Study, MASS). De 1.719 pacientes com DAC multiarterial estável e função ventricular preservada, foram analisados 1.512 com duas ou mais dosagens de creatinina sérica (TCO 467; ICP 528; CRM 517; 8.344 observações de TFGe). A TFGe (CKD-EPI 2021) foi modelada por GAMLSS (modelos aditivos generalizados para posição, escala e forma) com distribuição t de Student e intercepto aleatório por paciente; as interações tratamento-covariável foram submetidas a seleção retrógrada hierárquica. **RESULTADOS:** A TFGe apresentou a maior queda no primeiro ano (mais acentuada após CRM: 75,8 para 70,0 mL/min/1,73 m²), com declínio lento a seguir. A TFGe média ajustada foi discretamente menor após ICP (−0,82; p = 0,014) e CRM (−1,06 mL/min/1,73 m²; p = 0,002) em relação ao TCO, mas o declínio anual (≈ 1 mL/min/1,73 m²) não diferiu entre as estratégias. O sexo foi o único modificador do efeito do tratamento: a diferença de TFGe entre homens e mulheres foi de ≈ 3,6 sob ICP versus 1,7–2,1 mL/min/1,73 m² sob TCO e CRM (p de interação < 0,001). **CONCLUSÕES:** Em cinco anos, o declínio da função renal não diferiu entre TCO, ICP e CRM, e o impacto renal de idade, diabetes, hipertensão e função ventricular foi uniforme entre as estratégias. A trajetória renal de longo prazo é, principalmente, uma propriedade do paciente, e não da estratégia de tratamento.

Palavras-chave: Doença da artéria coronariana. Insuficiência renal crônica. Taxa de filtração glomerular. Revascularização miocárdica. Intervenção coronária percutânea.

ABSTRACT

De Martino Neto E. Effect of medical, surgical, or percutaneous treatment of coronary artery disease on renal function: a long-term study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2026.

INTRODUCTION: Optimized medical therapy (OMT), percutaneous coronary intervention (PCI), and coronary artery bypass grafting (CABG) for stable multivessel coronary artery disease (CAD) have well-characterized cardiovascular outcomes; their comparative long-term renal effect is unknown. **OBJECTIVES:** To compare five-year estimated glomerular filtration rate (eGFR) trajectories across the three strategies, with renal function as the primary outcome. **METHODS:** Single-centre registry-based longitudinal cohort (Medicine, Angioplasty or Surgery Study, MASS). Of 1,719 patients with stable multivessel CAD and preserved ventricular function, 1,512 with two or more serum creatinine measurements were analysed (OMT 467, PCI 528, CABG 517; 8,344 eGFR observations). eGFR (CKD-EPI 2021) was modelled with a Student-t GAMLSS (generalized additive models for location, scale and shape) with a patient-level random intercept; treatment-by-covariate interactions underwent hierarchical backward selection. **RESULTS:** eGFR fell most in the first year (largest decline after CABG: 75.8 to 70.0 mL/min/1.73 m²), then declined slowly. Adjusted mean eGFR was slightly lower after PCI (−0.82; p = 0.014) and CABG (−1.06 mL/min/1.73 m²; p = 0.002) than under OMT, but the annual decline (≈ 1 mL/min/1.73 m²) did not differ across strategies. Sex was the only treatment-effect modifier: the male-female eGFR difference was ≈ 3.6 under PCI versus 1.7–2.1 mL/min/1.73 m² under OMT and CABG (interaction p < 0.001). **CONCLUSIONS:** Over five years, renal decline did not differ between OMT, PCI, and CABG, and the renal impact of age, diabetes, hypertension, and ventricular function was uniform across strategies. The long-term renal trajectory is mainly a property of the patient, not of the treatment strategy.

Keywords: Coronary artery disease. Renal insufficiency, chronic. Glomerular filtration rate. Myocardial revascularization. Percutaneous coronary intervention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Arcabouço conceitual do estudo: mecanismos renais por estratégia de tratamento 24

Figura 2 – Fluxo dos pacientes no estudo 41

Figura 3 – TFGe média (± 1,96 erro padrão) por ano de acompanhamento e grupo de tratamento 42

Figura 4 – Painel de perfil da TFGe por tratamento: distribuição, trajetórias individuais e curvas médias 43

Figura 5 – TFGe média por sexo, ano de acompanhamento e grupo de tratamento 44

Figura 6 – Worm plots dos resíduos quantílicos dos modelos sob família normal (a) e t de Student (b) 45

Figura 7 – Worm plots dos resíduos quantílicos sob as cinco famílias de distribuição avaliadas 46

Figura 8 – Efeitos fixos sobre a TFGe média no modelo misto GAMLSS t de Student final 48

Figura 9 – TFGe predita por sexo segundo o grupo de tratamento (interação tratamento-sexo) 49

Figura 10 – Distribuição dos interceptos aleatórios por paciente, estratificada por tratamento 50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios de inclusão do estudo 29

Quadro 2 – Critérios de exclusão do estudo 29

Quadro 3 – Estadiamento e classificação da doença renal crônica segundo categorias da taxa de filtração glomerular..... 32

Quadro 4 – Síntese da revisão clínica individual dos pacientes com observações atípicas sinalizadas 37

Quadro 5 – Conformidade do relato com a declaração STROBE..... 67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais e eventos de seguimento da coorte analítica por estratégia de tratamento 40

Tabela 2 – TFGe média por ano de seguimento e grupo de tratamento 42

Tabela 3 – Comparação de famílias de distribuição GAMLSS sob preditor idêntico, nos cenários com e sem valores atípicos 45

Tabela 4 – Trajetória da seleção retrógrada hierárquica: termo removido, valor de p e AIC após cada reajuste 47

Tabela 5 – Efeitos fixos sobre a média da TFGe no modelo misto GAMLSS t de Student final (λ = 0,002), nos cenários com e sem valores atípicos 48

Tabela 6 – Sensibilidade ao parâmetro de suavização λ do intercepto aleatório 51

Tabela 7 – Crossover estrito, reintervenção intraestratégia e exposição efetiva por grupo de tratamento 52

Tabela 8 – Momento do primeiro crossover estrito em relação à alocação, por grupo de tratamento 53

Tabela 9 – Coeficientes de tratamento sob diferentes tratamentos analíticos do crossover 54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC – critério de informação de Akaike (*Akaike information criterion*)

BCCG – Box-Cox Cole-Green (família de distribuição)

BCT – Box-Cox-t (família de distribuição)

BLUP – preditor linear não viesado individual (*best linear unbiased predictor*)

BRA – bloqueadores dos receptores de angiotensina

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CA-AKI – injúria renal aguda associada ao contraste (*contrast-associated acute kidney injury*)

CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

CCS – Canadian Cardiovascular Society

CEA – Centro de Estatística Aplicada

CEC – circulação extracorpórea

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CRM – cirurgia de revascularização miocárdica

CSA-AKI – injúria renal aguda associada à cirurgia cardíaca (*cardiac surgery-associated acute kidney injury*)

DAC – doença arterial coronariana

DP – desvio-padrão

DRC – doença renal crônica

EP – erro padrão

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GAMLSS – modelos aditivos generalizados para posição, escala e forma (*generalized additive models for location, scale and shape*)

GLP-1 – peptídeo semelhante ao glucagon 1 (*glucagon-like peptide-1*)

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IC 95% – intervalo de confiança de 95%

ICP – intervenção coronária percutânea

IECA – inibidores da enzima conversora de angiotensina

IME – Instituto de Matemática e Estatística

InCor – Instituto do Coração

iSGLT2 – inibidores do cotransportador sódio-glicose 2

ITT – intenção de tratar (*intention to treat*)

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MASS – Medicine, Angioplasty or Surgery Study

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

RS – Rigby e Stasinopoulos (algoritmo de estimação do GAMLSS)

SBC – critério bayesiano de Schwarz (*Schwarz Bayesian criterion*)

STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SYNTAX – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (escore de complexidade anatômica coronariana)

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCO – tratamento clínico otimizado

TFG – taxa de filtração glomerular

TFGe – taxa de filtração glomerular estimada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17

2 HIPÓTESE 25

3 RELEVÂNCIA 26

4 OBJETIVOS 27

4.1 Objetivo primário 27

4.2 Objetivos secundários 27

5 MÉTODOS 28

5.1 Desenho do estudo 28

5.2 Seleção dos participantes 28

5.3 Critérios de inclusão 29

5.4 Critérios de exclusão 29

5.5 Riscos aos pacientes 30

5.6 Confidencialidade dos dados 30

5.7 Aspectos éticos e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 30

5.8 Exames e descrição da análise 31

5.8.1 Doença renal crônica 31

5.8.2 Doença arterial coronariana 32

5.9 Protocolos de tratamento 32

5.10 Acompanhamento clínico 33

5.11 Análise estatística 33

5.11.1 Tratamento de valores atípicos e revisão clínica individual 36

5.11.2 Considerações sobre precisão amostral 38

5.11.3 Definição e tratamento analítico do crossover terapêutico 38

6 RESULTADOS 40

6.1 População do estudo 40

6.2 Trajetórias não ajustadas da TFGe 41

6.3 Desenvolvimento do modelo 44

6.4 Modelo final 47

6.5 Crossover terapêutico e exposição efetiva ao tratamento 52
7 DISCUSSÃO 55
8 CONCLUSÕES 60
8.1 Implicações clínicas 60
8.2 Perspectivas 60
REFERÊNCIAS 62
APÊNDICE 66
APÊNDICE A – Quadro de conformidade do relato com a declaração STROBE 67
ANEXO 68
ANEXO A – Relatório de análise estatística RAE-CEA-26P09 (CEA/IME-USP), na íntegra, incluindo apêndices de tabelas e figuras e parecer técnico da revisão clínica dos valores atípicos 69

1 INTRODUÇÃO

Ao longo do último século, a história da doença arterial coronariana (DAC) acompanhou a própria evolução conceitual científica da cardiologia. O que era percebido, antes, como uma simples síndrome clínica de isquemia e necrose miocárdica, passou, agora, a ser compreendido como a manifestação de uma aterosclerose sistêmica, biologicamente dinâmica, cuja expressão coronariana se relaciona com inflamação vascular, disfunção endotelial, remodelamento arterial e carga metabólica cumulativa. Ainda assim, o tratamento partiu de um paradigma predominantemente medicamentoso e paliativo para um campo em que coexistem, com racionalidades distintas e frequentemente complementares, o tratamento clínico otimizado (TCO), a intervenção coronariana percutânea com stent (ICP) e a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). As diretrizes atuais da American Heart Association, do American College of Cardiology e da European Society of Cardiology consolidam esse atual e complexo conceito ao enfatizar que a decisão terapêutica deve ser centrada na anatomia, na complexidade da doença, na carga isquêmica, na fração de ejeção, na presença ou não de diabetes, no risco cirúrgico e na discussão estruturada pelo *Heart Team* (1-3).

Essa evolução, porém, trouxe consigo um problema de foco e ênfase, pois a coronariopatia foi tratada, durante muito tempo, como doença do lúmen coronário, e não como essa complexa expressão da síndrome vascular sistêmica com implicações multiorgânicas. A consequência desse processo é uma literatura extraordinariamente extensa em tentar descrever morte, infarto, revascularização repetida e alívio sintomático, mas muito menos articulada para capturar o comportamento de órgãos-alvo cuja biologia acompanha, acentua e às vezes redefine o prognóstico coronariano. O rim, nesse cenário, é um desses principais paradigmas. Em vez de um mero espectador do curso clínico da DAC, ele funciona como órgão-sentinela de doença vascular difusa, integrador de carga hemodinâmica e substrato de risco para eventos cardiovasculares subsequentes. Esta mudança de perspectiva é relacionada justamente com a consolidação do conceito da síndrome cardiorrenal e das revisões que reposicionaram a doença renal crônica (DRC) como fator estruturante, e não simplesmente periférico, da doença coronária (4,5).

A dimensão epidemiológica dessa intersecção é inequívoca. Uma análise combinada dos estudos EUROASPIRE IV e V, por exemplo, mostrou que a DRC é comum em pessoas com DAC e que muitos casos acabam passando despercebidos sem um rastreamento sistemático realizado pela albuminúria; além disso, mesmo após esse ajuste para os fatores de risco convencionais, os estágios de moderado e alto risco renal mantêm uma associação independente com a recorrência de eventos cardiovasculares. O registro CLARIFY demonstrou, através de uma ampla coorte internacional de DAC estável, uma associação graduada entre a piora da função renal e os desfechos adversos. Esses achados são similares aos do CKD Prognosis Consortium, que estabeleceu, através de metanálises de grande escala, que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) reduzida e a albuminúria elevada aumentam, de modo independente e adicional, o risco de mortalidade total e cardiovascular. O que se impõe, portanto, é que se deve encarar a função renal como componente da própria biologia prognóstica da coronariopatia (6-9).

Do ponto de vista técnico, a estimativa da taxa de filtração glomerular é a alternativa mais robusta para trazer o rim ao centro da análise longitudinal. A TFGe representa o melhor índice global da função de excreção renal e, embora a medida direta, realizada por marcadores exógenos, continue sendo a referência conceitual, sua aplicação em coortes clínicas extensas é limitada por custo, logística e baixa reprodutibilidade prática. Em consequência, estudos clínicos e observacionais dependem da estimativa da taxa de filtração glomerular derivada de creatinina, cistatina C ou de ambas. A evolução histórica das equações reflete uma busca constante por maior fidelidade à função renal real: a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) inaugurou a era das estimativas padronizadas em larga escala; a Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 2009 reduziu o viés e o erro de classificação, sobretudo em faixas mais altas de função renal; até que a CKD-EPI de 2021, sem raça, especialmente em sua forma creatinina associada à cistatina C, aprofundou a avaliação de maior acurácia e de menor dependência de correções arbitrárias (10-12).

Segundo a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), o problema não é apenas saber qual equação usar, mas saber como interpretar a função renal ao longo do tempo. A diretriz recente de 2024 recomenda o uso de equações validadas, desencoraja a mudança de fórmula ao longo de uma mesma série temporal, reconhece a TFGe creatinina-cistatina como mais acurada do que a TFGe por

creatinina em diversas populações clínicas e preconiza que alterações menores que 20% na TFGe em teste subsequente excedem a variabilidade esperada, merecendo uma avaliação mais detalhada. Também é recomendada a mensuração, no mínimo anual, de TFGe e albuminúria em indivíduos com DRC, e ressalta-se que quedas maiores que 30% após terapias hemodinamicamente ativas devem ser interpretadas com cautela. Desse modo, para o presente estudo, a variável renal de interesse não é um valor isolado em cada ano, mas uma trajetória que precisa distinguir variabilidade analítica, "hemodynamic *dip*", injúria subclínica e progressão estrutural (13).

Esse raciocínio metodológico se justifica porque, em coronariopatas, a queda de TFGe pode ser o resultado de múltiplas forças simultâneas. A redução do débito cardíaco efetivo pode limitar perfusão renal; a congestão venosa sistêmica e renal pode elevar a pressão intersticial e diminuir o gradiente de filtração; a ativação simpática e do sistema renina–angiotensina–aldosterona pode intensificar vasoconstrição, retenção hidrossalina e hipertensão intraglomerular; e a inflamação crônica, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial podem comprometer a microcirculação renal e acelerar fibrose. A síndrome cardiorrenal, nesse contexto, não é a simples associação entre falência cardíaca e disfunção renal, mas a matriz fisiopatológica que explica por que alterações discretas da TFGe carregam tamanho peso prognóstico em pacientes com DAC (4,5).

A aterosclerose fornece o elo anatômico dessa fisiologia. O coronariopata raramente apresenta lesão restrita às artérias coronárias; ele costuma habitar um fenótipo de doença vascular difusa, com rigidez arterial, disfunção endotelial, microangiopatia, rarefação vascular e, em alguns casos, aterosclerose da circulação renal. Esse pano de fundo significa que o rim exposto à DAC já é, de maneira basal, um órgão de reserva reduzida, mais sensível a hipotensão, contraste, microembolização, inflamação cirúrgica e variações abruptas de volemia. Em outras palavras, a opção terapêutica não atua sobre um rim "normal", mas sobre um rim biologicamente vulnerável e prognosticamente carregado (5,6,9).

O tratamento clínico otimizado transformou-se, nos últimos anos, de simples contraponto à revascularização em plataforma terapêutica complexa, cardiorrenal e metabólica. Na doença coronariana crônica, ele inclui antiagregação, estatinas de alta intensidade, controle rigoroso de pressão arterial e perfil glicêmico, bloqueio do

sistema renina–angiotensina em cenários apropriados, terapia antianginosa e, cada vez mais, inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) e agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) em subgrupos selecionados, inclusive além do diabetes. Sob perspectiva renal, essa sofisticação importa decisivamente: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) podem reduzir a TFGe no curto prazo por efeito hemodinâmico intraglomerular, mas retardam a progressão renal em médio e longo prazo em contextos apropriados; os iSGLT2, por sua vez, produzem o conhecido "*dip*" inicial seguido de desaceleração do declínio crônico da TFGe, como demonstrado em DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY. O TCO contemporâneo é, portanto, um braço biologicamente ativo de proteção renal, embora não neutralize, por si só, a carga anatômica e isquêmica da DAC avançada (2,14,15).

A intervenção coronária percutânea com stent, sobretudo na era dos stents farmacológicos e do acesso radial, consolidou-se como estratégia menos invasiva, altamente modulável e tecnicamente refinada. Ainda assim, sua relação com o rim permanece ambígua. Por um lado, a diretriz de revascularização recomenda acesso radial, minimização de contrastes e medidas específicas para reduzir risco de injúria renal em pacientes com DRC; por outro, a própria essência técnica da ICP expõe o paciente ao contraste iodado, à manipulação intravascular e, em certos cenários, à repetição de procedimentos. A chamada injúria renal aguda associada ao contraste (CA-AKI) — conceito contemporâneo preferido em relação à tradicional "nefropatia induzida por contraste", por reconhecer a multifatorialidade causal — decorre de vasoconstrição intrarrenal, hipóxia medular, toxicidade tubular direta, estresse oxidativo e vulnerabilidade basal amplificada por DRC, diabetes, anemia, idade avançada e insuficiência cardíaca. Em registros amplos, a incidência de injúria renal aguda após ICP não é desprezível e associa-se a desfechos subsequentes relevantes, inclusive persistência de disfunção renal (1,16,17).

A CRM, por sua vez, opera em escala fisiopatológica diversa. Sua maior virtude potencial, revascularização mais completa em anatomias complexas, multivascularidade extensa, diabetes e lesão de tronco, coexiste com uma maior agressão sistêmica, sobretudo quando realizada com circulação extracorpórea (CEC). A injúria renal aguda associada à cirurgia cardíaca (CSA-AKI) resulta da soma de múltiplos mecanismos: fluxo não pulsátil, hemodiluição, isquemia–reperfusão,

hemólise, inflamação sistêmica, microembolização, congestão venosa, hipotensão e transfusão. A discussão entre técnicas *on-pump* e *off-pump*, assim como a escolha de enxertos arteriais ou venosos, não é neutra do ponto de vista renal, nem tampouco é a própria decisão de usar artéria radial como enxerto em indivíduos com DRC e potencial necessidade futura de hemodiálise. A CSA-AKI é frequente, prognosticamente relevante e representa, talvez mais do que qualquer outro evento perioperatório, a tradução aguda do custo sistêmico da cirurgia (1,18,19).

No entanto, a leitura puramente “tóxica” das estratégias invasivas seria cientificamente insuficiente. Há um paradoxo central na interface rim–revascularização: eventos e mecanismos que podem lesar o rim no curtíssimo prazo podem, em determinados subgrupos, gerar benefício renal indireto em horizonte mais longo, ao melhorar a perfusão sistêmica, atenuar isquemia recorrente, reduzir congestão, estabilizar a função ventricular e amortecer ativação neuro-hormonal crônica. Em consequência, a pergunta cientificamente relevante não é qual procedimento “faz mais lesão renal aguda”, mas qual estratégia produz, ao longo de anos, o balanço líquido entre agressão renal aguda e eventual vantagem hemodinâmica tardia. É justamente essa ambivalência, dano imediato versus possível proteção tardia, que justifica a escolha de uma variável longitudinal, e não apenas de desfechos binários agudos (4,13,18).

Historicamente, aliás, pacientes com DRC foram sistematicamente excluídos dos ensaios pivotais da DAC (20), e os estudos que moldaram a terapêutica da DAC estável foram desenhados, sobretudo, para responder perguntas cardíacas. O COURAGE demonstrou que a adição de ICP ao tratamento clínico não reduziu morte nem infarto em DAC estável; o ISCHEMIA mostrou que uma estratégia invasiva inicial não trouxe redução global de desfechos isquêmicos duros em comparação à abordagem conservadora inicial na população geral com isquemia moderada a grave; e o ISCHEMIA-CKD, ao deslocar a pergunta para pacientes com DRC avançada, evidenciou ausência de benefício cardiovascular líquido claro da estratégia invasiva inicial nesse subgrupo. São estudos decisivos, mas construídos em torno da coronária, e não da trajetória renal (21-23).

Já no terreno da comparação entre CRM e ICP, especialmente em pacientes com doença multiarterial, diabetes e maior complexidade anatômica, a literatura aponta em outra direção. O FREEDOM descreveu a superioridade relativa da CRM em muitos

diabéticos com doença multiarterial; a análise renal do SYNTAX mostrou que a DRC agrava desfechos em ambas as estratégias, mas com impacto particularmente desfavorável para ICP em pacientes com diabetes e doença extensa; e o Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II), singular pela sua comparação de tratamento clínico, cirurgia e abordagem percutânea em seguimento prolongado, demonstrou o valor de comparar racionalidades terapêuticas diferentes em doença coronariana multiarterial — inclusive quando a análise se restringe aos eventos relacionados apenas às artérias efetivamente tratadas, cenário em que a revascularização se mostrou superior ao tratamento clínico otimizado (24). No entanto, mesmo quando o rim aparece nessas análises, ele surge mais como modificador basal de risco do que como desfecho longitudinal seriado (25-29).

Coortes e metanálises em DRC adicionaram nova camada a esse debate ao sugerirem, em muitos cenários, melhor prognóstico cardiovascular tardio com CRM do que com ICP, à custa de maior agressão perioperatória e maior risco inicial de injúria renal. Ainda assim, mesmo essa literatura tende a privilegiar morte, infarto, acidente vascular cerebral, revascularização repetida, diálise ou injúria renal aguda, sem captar adequadamente a inclinação anual da TFGe ao longo de um horizonte de cinco anos. Tomados em conjunto, esses estudos nos guiam para uma inferência: a literatura comparativa sobre DAC é densa em eventos cardiovasculares e relativamente densa em injúria renal aguda, mas permanece frágil quando a pergunta é a evolução seriada da função renal crônica entre CRM, ICP e TCO no mesmo arcabouço analítico (18,26,30,31).

O próprio grupo MASS, no Instituto do Coração (InCor), dedicou uma linha de investigação a essa interface, e sua trajetória ilustra tanto o que já se sabe quanto o que permanece em aberto. Na análise post hoc do MASS II estratificada pela TFGe basal, a disfunção renal moderada carregou, em cinco anos, risco de morte mais de quatro vezes maior que o da função preservada, e a CRM associou-se a maior sobrevida livre de eventos e menor mortalidade apenas no estrato de DRC leve (32). Em coorte de diabéticos do registro, a mortalidade cresceu com a piora da TFGe basal, e a CRM associou-se a menor necessidade de nova revascularização em todos os estratos renais (33). No seguimento de dez anos do MASS II, o benefício das estratégias intervencionistas sobre o tratamento clínico concentrou-se novamente na DRC leve, com efeito modificador da função renal sobre o desfecho composto (34); e,

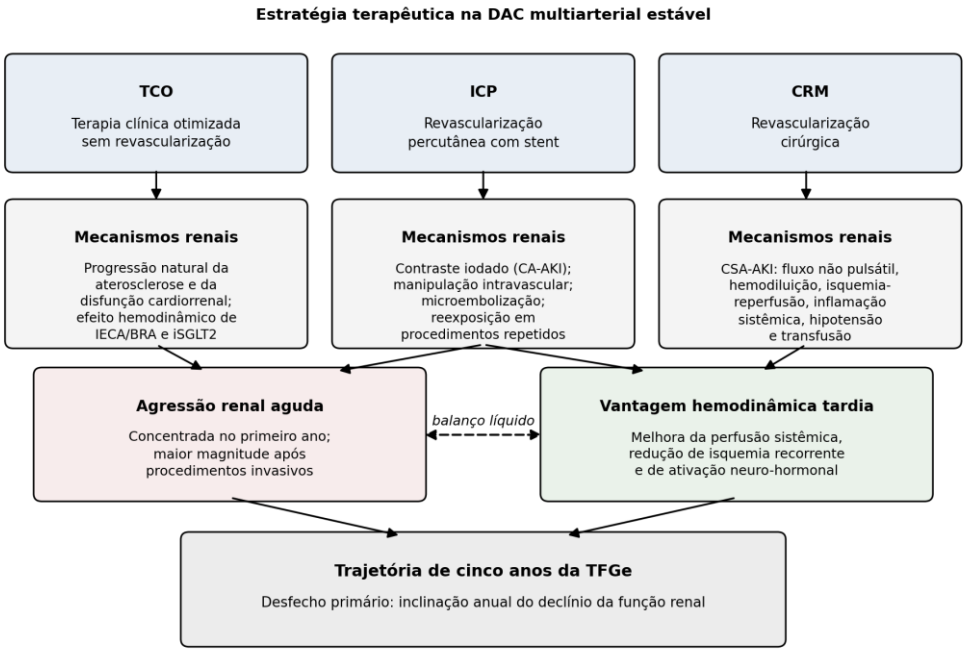
em diabéticos seguidos por uma década, a TFGe basal permaneceu preditor independente de eventos e de morte, qualquer que fosse o tratamento adotado (35). Em todos esses trabalhos, contudo, a função renal foi aferida uma única vez, no momento basal, e empregada como estratificador de risco ou covariável de ajuste para desfechos cardiovasculares; em nenhum deles a própria trajetória da TFGe foi o desfecho — lacuna que a presente tese se propõe a preencher.

Essa lacuna não é trivial, pois, sem um acompanhamento anual da TFGe, não se distingue adequadamente se a cirurgia impõe um dano agudo maior, porém seguido de estabilização, se a ICP produz um efeito intermediário com eventual deterioração subsequente relacionada a reexposição contrastada ou revascularização incompleta, ou se o TCO preserva o rim no curto prazo às custas de deixar a história natural da aterosclerose e da disfunção cardiorrenal seguir seu curso. A pergunta, portanto, não é apenas “qual estratégia é melhor?”, mas “qual estratégia reorganiza, de forma distinta, a linha do tempo da função renal?”. É essa pergunta que ainda não recebeu resposta suficientemente robusta (21-23,25-29).

Duas ressalvas de contexto histórico devem ser registradas desde já. Em um estudo retrospectivo, especialmente se o período de inclusão antecede a incorporação rotineira de iSGLT2, a indisponibilidade desses fármacos deve ser lida como limitação histórica do desenho, e não como evidência contra seu potencial nefroprotetor (14,15). Do mesmo modo, a não realização rotineira de albuminúria/proteinúria/creatininúria e a indisponibilidade ampla de cistatina C em períodos anteriores precisam ser assumidas como restrições metodológicas importantes, pois limitam fenotipagem renal basal, ajuste de risco e acurácia da função renal estimada. Longe de invalidarem a pergunta, essas limitações esclarecem seu contexto histórico e definem, com precisão, o alcance inferencial do estudo.

A Figura 1 sintetiza o arcabouço conceitual que estrutura a presente investigação: cada estratégia terapêutica mobiliza mecanismos renais distintos, cuja resultante — o balanço líquido entre agressão renal aguda e eventual vantagem hemodinâmica tardia — só pode ser aferida por meio de uma variável longitudinal, e não por desfechos binários pontuais.

Figura 1 – Arcabouço conceitual do estudo: mecanismos renais mobilizados por cada estratégia de tratamento da doença arterial coronariana e sua resultante sobre a trajetória de longo prazo da função renal



BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; CA-AKI: injúria renal aguda associada ao contraste; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; CSA-AKI: injúria renal aguda associada à cirurgia cardíaca; DAC: doença arterial coronariana; ICP: intervenção coronária percutânea; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; TCO: tratamento clínico otimizado; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. Fonte: elaborado pelo autor.

2 HIPÓTESE

A hipótese central desta tese pode ser enunciada da seguinte forma: diferentes estratégias de tratamento da DAC associam-se a trajetórias distintas de evolução da TFGe ao longo de cinco anos, refletindo o balanço entre vulnerabilidade renal basal, agressão procedimental aguda, modulação neuro-hormonal, completude da revascularização e progressão natural da aterosclerose sistêmica.

Em formulação mais pragmática, é plausível supor que a CRM imponha maior impacto renal inicial, mas eventualmente estabilize a trajetória em subgrupos com ganho hemodinâmico mais substancial; que a ICP apresente comportamento intermediário, dominado pela exposição ao contraste e pela menor agressão sistêmica; e que o TCO, ainda que biologicamente renoprotetor em parte de seus componentes, reflita de maneira mais direta a evolução natural da doença coronariana e renal coexistentes.

Em termos operacionais, a hipótese nula submetida a teste é a de ausência de diferença entre TCO, ICP e CRM quanto ao nível médio ajustado e à taxa anual de variação da TFGe ao longo dos cinco anos de seguimento, bem como a de que o efeito das covariáveis clínicas sobre a função renal é uniforme entre as três estratégias. A hipótese alternativa admite diferença em qualquer um desses componentes — nível, inclinação ou modificação de efeito por covariável —, o que corresponde, no plano analítico, aos termos de tratamento e às interações tratamento–covariável especificados no item 5.11.

3 RELEVÂNCIA

Dessa constelação de dados emerge a justificativa da presente investigação. Se a DRC é comum em coronariopatas; se sua presença amplifica risco cardiovascular; se a TFGe é um marcador integrado de reserva vascular, hemodinâmica e renal; se CRM, ICP e TCO têm perfis distintos de dano renal agudo e potencial benefício tardio; e se a literatura comparativa carece de séries anuais de TFGe por pelo menos cinco anos em comparação tripla entre essas estratégias, então a pergunta científica desta tese não é apenas pertinente: ela é necessária. Trata-se de deslocar a análise do evento para a trajetória, do rim como variável de ajuste para o rim como desfecho central, e da escolha terapêutica baseada apenas em anatomia para uma decisão potencialmente informada também por comportamento renal longitudinal (1,2,6,7,13).

A relevância desta investigação repousa, antes de tudo, no reconhecimento de que, na DAC, o rim não é um apêndice prognóstico do coração, mas parte constitutiva do problema clínico. Comparar CRM, ICP e TCO a partir da trajetória da TFGe ao longo de cinco anos significa investigar não apenas qual estratégia trata melhor a isquemia coronariana, mas qual delas se associa a modos distintos de “envelhecimento funcional” do sistema cardiorrenal. É nessa passagem — da coronária como alvo anatômico para o eixo coração–rim como unidade biológica de análise — que residem a originalidade, a maturidade e a relevância científica do presente estudo.

A viabilidade da proposta decorre do contexto em que o estudo se insere. O registro do protocolo MASS reúne, em centro único e sob critérios diagnósticos e terapêuticos homogêneos, pacientes com DAC multiarterial estável e função ventricular preservada alocados às três estratégias terapêuticas, com dosagens seriadas de creatinina sérica ao longo de anos de seguimento ambulatorial. É essa combinação — comparação tripla, seguimento prolongado e medidas repetidas analisadas em um único arcabouço estatístico — que permite tratar a função renal como desfecho longitudinal, e não apenas como covariável de ajuste ou evento binário.

4 OBJETIVOS

Os objetivos desta tese, primário e secundários, foram definidos previamente à análise e restringem-se aos desfechos e às análises efetivamente reportados nos capítulos de Resultados e Discussão.

4.1 Objetivo primário

Comparar a evolução longitudinal da taxa de filtração glomerular estimada, do momento basal até o quinto ano de seguimento, entre pacientes com doença arterial coronariana estável multiarterial submetidos ao tratamento clínico otimizado, à intervenção coronária percutânea com stent ou à cirurgia de revascularização miocárdica, tendo a função renal como desfecho primário.

4.2 Objetivos secundários

Descrever a trajetória anual não ajustada da TFGe em cada grupo terapêutico, do momento basal ao quinto ano, quantificando a variação em cada intervalo de seguimento; comparar, entre as três estratégias, o nível médio ajustado e a taxa anual de declínio da TFGe; identificar os fatores clínicos, laboratoriais e angiográficos independentemente associados ao nível da TFGe ao longo do seguimento; verificar se o efeito da estratégia terapêutica sobre a função renal é modificado por sexo, idade, hipertensão, diabetes, fração de ejeção ventricular esquerda, complexidade anatômica coronariana, tabagismo ou TFGe basal, por meio das interações tratamento-covariável; e avaliar a robustez das estimativas de tratamento à presença de valores atípicos, à especificação do intercepto aleatório e ao *crossover* terapêutico.

5 MÉTODOS

Este capítulo descreve o desenho do estudo, a população e os critérios de elegibilidade, os aspectos éticos, as variáveis analisadas, os protocolos terapêuticos, o acompanhamento clínico e a estratégia de análise estatística.

5.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, longitudinal, unicêntrico, baseado em dados prospectivamente coletados no registro geral do protocolo de pesquisa MASS, conduzido no InCor, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (27-29). No âmbito dos protocolos MASS subjacentes, a alocação para TCO, ICP ou CRM ocorreu sob condições randomizadas e dirigidas por protocolo; a presente análise renal, contudo, é retrospectiva e observacional em relação ao desfecho renal. O racional e o desenho do estudo foram publicados previamente (36), e o relato segue as recomendações da declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (37). Para a presente investigação, foi realizada análise dos pacientes elegíveis, com comparação da evolução da TFGe ao longo de cinco anos entre as três estratégias terapêuticas.

5.2 Seleção dos participantes

O registro MASS foi desenhado para incluir pacientes com doença arterial coronariana documentada por cinecoronariografia, acompanhados regularmente por equipe médica e de enfermagem do InCor, HCFMUSP. Para a presente análise, foram considerados elegíveis pacientes com DAC estável multiarterial, definida por estenose angiográfica significativa em vasos epicárdicos, associada à evidência de isquemia miocárdica por prova funcional ou à presença de angina estável classificada como Canadian Cardiovascular Society (CCS) I–III.

Foram incluídos pacientes considerados candidatos, do ponto de vista clínico e anatômico, a uma das três estratégias terapêuticas disponíveis: tratamento clínico otimizado, intervenção coronária percutânea com stent ou cirurgia de revascularização miocárdica. Todos os pacientes incluídos apresentaram acompanhamento clínico regular com disponibilidade de medidas de creatinina sérica no momento basal e durante o seguimento longitudinal.

5.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com doença arterial coronariana estável multiarterial, definida por estenose angiográfica significativa em dois ou mais vasos epicárdicos maiores, com função sistólica ventricular esquerda preservada, submetidos a tratamento clínico otimizado, intervenção coronária percutânea com stent convencional ou farmacológico, ou cirurgia de revascularização miocárdica. Todos os pacientes apresentaram dosagem de creatinina sérica basal e medidas disponíveis durante o seguimento anual de até cinco anos, permitindo o cálculo seriado da TFGe. Dos 1.719 pacientes do registro que atenderam aos critérios do protocolo, 1.512 (88,0%) com creatinina sérica disponível em dois ou mais momentos constituíram a coorte analítica.

Quadro 1 – Critérios de inclusão do estudo

Critérios de inclusão
Doença arterial coronariana estável multiarterial, definida por estenose significativa em dois ou mais vasos epicárdicos maiores.
Evidência de isquemia miocárdica por teste funcional ou angina estável CCS I–III.
Função sistólica ventricular esquerda preservada, conforme ponto de corte definido no protocolo.
Tratamento por uma das três estratégias: TCO, ICP com stent ou CRM.
Creatinina sérica basal disponível.
Disponibilidade de dosagens seriadas de creatinina durante o seguimento de até cinco anos.

Fonte: elaborado pelo autor. CCS: Canadian Cardiovascular Society; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea; TCO: tratamento clínico otimizado.

5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes avaliados no contexto de síndrome coronariana aguda, pacientes com expectativa de vida limitada por doença não cardiovascular, indivíduos incapazes de manter seguimento ambulatorial regular, pacientes com estenose significativa de tronco de coronária esquerda, doença renal crônica grave ou terminal definida por TFGe < 30 mL/min/1,73 m², pacientes em terapia renal substitutiva e pacientes previamente submetidos a transplante renal.

Quadro 2 – Critérios de exclusão do estudo

Critérios de exclusão
1. Síndrome coronariana aguda no momento da inclusão.
2. Expectativa de vida limitada por doença não cardiovascular.

Critérios de exclusão
3. Incapacidade de realizar seguimento ambulatorial regular.
4. Estenose significativa de tronco de coronária esquerda, conforme critério do protocolo.
5. Doença renal crônica grave ou terminal, definida por TFGe < 30 mL/min/1,73 m².
6. Terapia renal substitutiva prévia ou em curso.
7. Transplante renal prévio.

Fonte: elaborado pelo autor. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

5.5 Riscos aos pacientes

Por se tratar de análise de dados clínicos e laboratoriais obtidos durante o acompanhamento assistencial de rotina, sem intervenção adicional, coleta prospectiva específica ou procedimento invasivo adicional, o estudo apresenta risco mínimo aos participantes. O principal risco potencial refere-se à confidencialidade dos dados, que foi mitigado por meio de anonimização ou codificação da base, restrição de acesso aos pesquisadores autorizados e armazenamento seguro das informações.

5.6 Confidencialidade dos dados

Os dados foram tratados de forma confidencial, com identificação dos participantes substituída por códigos numéricos ou alfanuméricos. A chave de identificação, quando necessária, permaneceu armazenada separadamente da base analítica e acessível apenas aos pesquisadores autorizados. As análises foram realizadas em base codificada, sem identificação nominal dos participantes, e os resultados foram apresentados de forma agregada, impossibilitando a identificação individual dos pacientes.

5.7 Aspectos éticos e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A presente análise utilizou dados clínicos e laboratoriais provenientes do registro MASS, com consentimento para utilização dos dados em pesquisa científica. O protocolo do presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 90089225.1.0000.0068 — Parecer Consubstanciado nº 7.752.138, de 7 de agosto de 2025 —, com dispensa de obtenção de novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por se tratar de análise retrospectiva de dados previamente coletados, codificados e analisados de forma agregada, sem intervenção adicional ou contato ativo com os participantes, preservando-se os princípios de confidencialidade, privacidade e proteção dos participantes. O estudo

encontra-se registrado na plataforma ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT07195747.

A identificação nominal dos pacientes não foi utilizada na base analítica, e os resultados são apresentados exclusivamente de forma agregada, sem possibilidade de reconhecimento individual.

5.8 Exames e descrição da análise

As variáveis renais e coronarianas foram definidas e aferidas conforme descrito nos itens 5.8.1 e 5.8.2.

5.8.1 Doença renal crônica

A função renal foi avaliada por meio da taxa de filtração glomerular estimada, calculada a partir da creatinina sérica disponível no momento basal e nas avaliações anuais subsequentes até o quinto ano de seguimento. A TFGe foi estimada pela equação CKD-EPI de 2021 sem coeficiente racial (12), aplicada de forma uniforme a todos os pacientes e a todos os tempos de avaliação, evitando variação metodológica decorrente da mudança de fórmula ao longo da série temporal. Todas as dosagens de creatinina foram realizadas no laboratório clínico central da própria instituição, com o mesmo método enzimático padronizado mantido durante todo o período de seguimento, o que evitou variabilidade analítica interlaboratorial e interensaios entre as visitas. Os óbitos interromperam a observação subsequente da TFGe; os pontos temporais posteriores ao óbito permaneceram ausentes, sem imputação.

A escolha da TFGe como variável renal central decorreu de sua ampla utilização em estudos clínicos e observacionais, de sua aplicabilidade em coortes extensas e de sua capacidade de representar, ainda que de maneira estimada, a função global de excreção renal. Métodos diretos de mensuração da filtração glomerular por marcadores exógenos permanecem como referência conceitual, mas são pouco factíveis em grandes coortes clínicas retrospectivas.

A doença renal crônica foi classificada de acordo com as categorias de TFGe propostas pela KDIGO (13), reconhecendo-se que a definição completa de DRC envolve redução persistente da TFGe por pelo menos três meses e/ou presença de marcadores de lesão renal estrutural ou funcional, como albuminúria.

Quadro 3 – Estadiamento e classificação da doença renal crônica segundo categorias da taxa de filtração glomerular

Estágio	TFG (mL/min/1,73 m²)	Grau de DRC
G1	≥ 90	Função renal normal ou elevada
G2	60 – 89	Função renal discretamente reduzida
G3a	45 – 59	Função renal reduzida de discreta a moderada
G3b	30 – 44	Função renal reduzida de moderada a grave
G4	15 – 29	Função renal gravemente reduzida
G5	< 15	Falência renal

Fonte: adaptado das categorias de TFG da KDIGO (2024) (13). DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular.

5.8.2 Doença arterial coronariana

O diagnóstico de doença arterial coronariana foi estabelecido por cinecoronariografia, considerando-se estenose angiográfica significativa em vaso epicárdico maior associada à presença de angina estável ou evidência objetiva de isquemia miocárdica por teste funcional não invasivo. Para a presente análise, foram considerados pacientes com DAC estável multiarterial, sem síndrome coronariana aguda no momento da inclusão, submetidos a uma das três estratégias terapêuticas avaliadas.

5.9 Protocolos de tratamento

Todos os pacientes receberam acompanhamento clínico regular e tratamento medicamentoso voltado ao controle de sintomas anginosos e à prevenção secundária de eventos cardiovasculares, de acordo com as diretrizes vigentes e a disponibilidade terapêutica correspondente ao período de inclusão e seguimento. O tratamento clínico incluía, conforme indicação individual, antiagregantes plaquetários, anti-hipertensivos, hipolipemiantes, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina, nitratos e fármacos para controle glicêmico, incluindo biguanidas, sulfonilureias e insulina.

Os pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea receberam stents convencionais ou farmacológicos, conforme disponibilidade e indicação clínica. A revascularização anatômica completa foi encorajada sempre que factível, e o sucesso angiográfico foi definido por lesão residual inferior a 50% no vaso tratado. O procedimento foi acompanhado de terapia antiplaquetária conforme protocolos institucionais e recomendações vigentes à época.

Nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, foi encorajado o uso da artéria torácica interna esquerda para a artéria descendente anterior, além de revascularização anatômica completa quando possível. O uso de circulação extracorpórea ficou a critério da equipe cirúrgica, seguindo protocolo institucional nos casos em que foi empregada.

5.10 Acompanhamento clínico

Todos os pacientes foram acompanhados regularmente em ambulatório especializado, com consultas programadas semestrais e consultas adicionais conforme necessidade clínica. Exames laboratoriais eram solicitados periodicamente durante o seguimento, incluindo creatinina sérica para monitoramento da função renal. Para a presente análise, a TFGe foi calculada no momento basal e em avaliações anuais até o quinto ano de seguimento, utilizando-se janelas temporais previamente definidas para cada ponto de avaliação. A coorte analítica de 1.512 pacientes contribuiu com 8.344 observações de TFGe em 9.072 visitas programadas.

Eventos clínicos, internações, procedimentos adicionais e desfechos renais foram contabilizados a partir da data de inclusão no registro. Exames complementares cardiológicos, como ecocardiograma, teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica e cinecoronariografia, foram solicitados conforme indicação clínica. Os pacientes eram orientados a procurar preferencialmente o Pronto-Socorro do InCor, HCFMUSP em caso de descompensação clínica, visando continuidade assistencial, adequada documentação dos eventos e redução de perdas de seguimento.

5.11 Análise estatística

A análise estatística foi realizada em etapas sequenciais, contemplando a caracterização descritiva da população, a comparação basal entre os grupos terapêuticos, a avaliação longitudinal da função renal e a investigação de fatores associados à evolução da TFGe ao longo do seguimento.

Inicialmente, foi realizada análise descritiva das variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais, angiográficas e terapêuticas da população incluída. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição observada, avaliada por inspeção gráfica, histogramas, gráficos quantil-quantil e, quando apropriado, testes formais de

normalidade. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. As características basais foram apresentadas de forma global e estratificadas pela estratégia terapêutica, com comparações por análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas, e por teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

A evolução da TFGe foi inicialmente descrita por medidas-resumo em cada tempo de avaliação, de forma global e segundo o grupo terapêutico, com construção de gráficos de perfil médio para exploração visual do padrão de variação da função renal ao longo do tempo.

Considerando que medidas repetidas de TFGe são correlacionadas dentro de cada paciente e marcadamente heterogêneas entre pacientes (38), a análise principal empregou um modelo misto aditivo generalizado para posição, escala e forma (GAMLSS) (39). Sendo a TFGe do i-ésimo paciente na j-ésima visita a variável resposta (com até seis visitas por paciente, correspondentes ao basal e aos anos 1 a 5), o preditor linear da média compreendeu o tratamento (TCO como categoria de referência), o ano de seguimento, as covariáveis clínicas de ajuste — sexo (referência: feminino), idade (atualizada a cada visita), hipertensão (referência: presença), diabetes (referência: presença), categoria de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE; referência: FEVE < 55%), categoria do escore SYNTAX (referência: SYNTAX ≤ 17), tabagismo (referência: ex-tabagista) e categoria de TFGe basal (referência: < 60 mL/min/1,73 m²) —, todas as interações tratamento-covariável (inclusive tratamento-ano), motivadas pela hipótese clínica de que o efeito do tratamento pode depender do perfil do paciente, e um intercepto aleatório por paciente, que captura o nível médio individual após o ajuste pelas covariáveis. A especificação completa expandiu-se em 19 termos candidatos: 10 efeitos principais e 9 interações tratamento-covariável.

O intercepto aleatório foi estimado com penalização do tipo *ridge* controlada por um parâmetro de suavização λ, inversamente proporcional aos graus de liberdade efetivos da componente aleatória: valores menores de λ deixam os interceptos individuais quase livres, enquanto valores maiores os encolhem em direção à média global — equilíbrio necessário para respeitar a estrutura longitudinal sem tratar medidas repetidas do mesmo paciente como independentes. Além da autoestimativa

de λ por máxima verossimilhança marginal (λ ≈ 0,004), foi conduzida análise de sensibilidade dedicada, com grade log-espaçada cobrindo quatro ordens de magnitude (λ de 0,0005 a 2,0), para identificar empiricamente o valor que melhor equilibra ajuste e parcimônia segundo o critério de informação de Akaike (AIC). A curva AIC(λ) apresentou comportamento em forma de U, com mínimo em λ = 0,002 nos dois cenários analíticos, valor adotado nos modelos finais. Os modelos foram estimados pelo algoritmo RS (Rigby–Stasinopoulos) do pacote gamlss, com limite de 200 ciclos.

Um ajuste inicial sob a família normal mostrou curtose residual de aproximadamente 4,6, com *worm plot* de forma sigmoide e pontos escapando da banda de confiança de 95% nas duas caudas — assinatura visual de caudas mais pesadas que as da distribuição normal —, sem padrão estrutural dos resíduos contra valores ajustados ou contra o índice da observação, indicando que a média condicional estava corretamente capturada e que o desvio era de natureza distribucional. Foram então comparadas, sob preditor idêntico (mesma fórmula, mesmas covariáveis e mesmo efeito aleatório, sem seleção de variáveis), cinco famílias de resposta representativas de diferentes mecanismos de desvio: normal (referência), t de Student (caudas pesadas com simetria), gama (suporte positivo com assimetria intrínseca), Box-Cox Cole-Green (assimetria via transformação Box-Cox) e Box-Cox-t (assimetria e caudas pesadas combinadas). O desempenho foi ordenado por *deviance*, AIC e critério bayesiano de Schwarz (SBC). A família t de Student, que apresentou os menores AIC e SBC em todos os cenários, foi adotada: ela modela a resposta por três parâmetros — μ (posição), σ (escala) e ν (graus de liberdade) —, é simétrica em torno de μ e converge para a normal quando ν tende ao infinito, de modo que acomoda explicitamente a probabilidade não desprezível de observações extremas, sem demandar exclusão de pacientes nem transformação da resposta.

Os efeitos fixos foram então submetidos a eliminação retrógrada manual por valor de p (α = 0,05) sob o princípio hierárquico: a cada passo, identificou-se o termo cujo maior valor de p entre suas variáveis indicadoras excedesse α e fosse máximo dentre todos os candidatos, removendo-o em bloco — a variável inteira, e não indicadoras isoladas — e reajustando o modelo. Efeitos principais contidos em interações ativas permaneceram protegidos da remoção enquanto a interação estivesse no modelo, voltando a ser candidatos apenas após a saída desta, o que garante que os

coeficientes de interação sejam sempre interpretáveis em relação a uma referência coerente de efeito principal. A adequação do modelo foi avaliada por *worm plots*, resíduos quantílicos, gráficos de termos e coeficiente de correlação de Filliben (39).

5.11.1 Tratamento de valores atípicos e revisão clínica individual

Como análise de sensibilidade pré-especificada, observações atípicas de TFGe foram sinalizadas pelo *boxplot* ajustado para distribuições assimétricas (40), que corrige a regra clássica do intervalo interquartil por meio da estatística *medcouple*, com detecção estratificada por ano e tratamento. Foram sinalizadas 48 observações provenientes de 25 pacientes distintos — aproximadamente 0,5% da base longitudinal —, e todas as análises foram conduzidas em paralelo em dois cenários: a base completa (8.344 observações utilizadas no ajuste, após a exclusão de visitas sem TFGe disponível ou com dado ausente em covariável do preditor, dentre as 9.072 visitas programadas) e a base sem as observações sinalizadas (8.296 observações). Importa notar que a exclusão foi por observação, e não por paciente: os 1.512 pacientes permaneceram em ambos os cenários.

Complementarmente à sinalização estatística, os 25 pacientes foram submetidos a revisão clínica individual, conduzida pelo pesquisador com acesso à documentação de prontuário, sob cinco premissas metodológicas: valor atípico não implica erro automático, sendo interpretado como sinalizador para revisão, e não como critério isolado de exclusão; valores compatíveis com evolução clínica documentada (piora renal real, complicações pós-procedimento, melhora após estabilização) foram mantidos ainda que estatisticamente extremos; valores divergentes da documentação conferida foram corrigidos com rastreabilidade da alteração; pacientes com creatinina basal alterada compatível com doença renal crônica pré-estabelecida foram recomendados para exclusão por não atenderem aos critérios de inclusão da avaliação renal longitudinal; e, nos casos de óbito, os pontos temporais subsequentes foram mantidos em branco, sem imputação. Dos 25 pacientes revisados, 12 foram mantidos sem alteração, 9 foram mantidos após correção ou complementação documental (incluindo um caso de censura de registros após o óbito) e 4 foram recomendados para exclusão por creatinina basal incompatível com os critérios de inclusão (Quadro 4). Dada a coincidência estrutural e a proximidade dos coeficientes entre os cenários com e sem as observações sinalizadas — evidência da influência

desprezível desses pontos sobre as inferências —, a base completa foi mantida como análise principal, e o cenário sem as observações sinalizadas, como análise de sensibilidade.

Quadro 4 – Síntese da revisão clínica individual dos pacientes com observações atípicas sinalizadas

Conduta	Pacientes	Fundamentação
Mantidos sem alteração	12	Valores extremos biologicamente plausíveis e documentalmente coerentes
Mantidos após correção documental	9	Inconsistências de transcrição conferidas e corrigidas com base no prontuário; em um caso, censura dos registros posteriores ao óbito
Recomendados para exclusão	4	Creatinina basal alterada, compatível com doença renal crônica pré-estabelecida e incompatível com os critérios de inclusão
Total revisado	25	—

Fonte: elaborado pelo autor; parecer técnico consolidado no relatório RAE-CEA-26P09 (41), Tabela A.13. As 48 observações sinalizadas provieram de 25 pacientes distintos. As condutas recomendadas foram documentadas após o fechamento das rodadas analíticas e, dada a influência desprezível dessas observações sobre as estimativas, não alteraram os modelos reportados.

Os dados faltantes foram descritos quanto à frequência, ao padrão temporal e à distribuição entre os grupos terapêuticos. Como o arcabouço de modelos mistos permite utilizar as observações disponíveis sob pressupostos apropriados de dados faltantes ao acaso, essa foi a abordagem principal para a análise longitudinal. A ocorrência de óbito durante o seguimento foi analisada de forma específica, uma vez que a morte impede a observação posterior da TFGe e pode introduzir viés de sobrevivência: a mortalidade foi descrita segundo o grupo terapêutico e considerada explicitamente na interpretação das trajetórias.

Valores de p bicaudais $< 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. As análises foram realizadas no ambiente R, versão 4.5 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria), com os pacotes gamlss, robustbase, ggplot2, tidyr, dplyr e scales, em colaboração com o Centro de Estatística Aplicada (CEA) do Instituto de Matemática e Estatística (IME) da Universidade de São Paulo, e encontram-se documentadas na íntegra em relatório técnico dedicado (RAE-CEA-26P09) (41), reproduzido no Anexo A, incluindo as tabelas completas de coeficientes, a trajetória passo a passo da seleção retrógrada e os diagnósticos gráficos de todos os modelos ajustados.

5.11.2 Considerações sobre precisão amostral

O tamanho da coorte não decorreu de cálculo prévio de poder, mas da totalidade de pacientes elegíveis do registro, o que caracteriza uma amostra delimitada pelos critérios do protocolo. Por essa razão, e em conformidade com as recomendações contrárias à estimação retrospectiva de poder, a adequação amostral é aqui aferida pela precisão das estimativas obtidas. Com 1.512 pacientes e 8.344 observações longitudinais, os erros padrão dos contrastes de tratamento foram de 0,33 e 0,34 mL/min/1,73 m² (ICP e CRM em relação ao TCO), correspondendo a semiamplitudes de intervalo de confiança de 95% de aproximadamente 0,65 e 0,67 mL/min/1,73 m². O estudo distinguiria, portanto, diferenças de nível médio da ordem de 0,9 a 1,0 mL/min/1,73 m² entre estratégias — magnitude cerca de quinze vezes menor do que a variação de 20% que a KDIGO considera exceder a variabilidade esperada em testes seriados (13).

Para o parâmetro de maior relevância clínica — a interação tratamento-ano, que expressaria trajetórias divergentes —, a ausência de significância não pode, assim, ser atribuída a imprecisão: a coorte dispunha de resolução para detectar diferenças de inclinação muito inferiores ao limiar de relevância clínica. A ressalva de poder aplica-se de modo assimétrico e restringe-se ao subgrupo feminino, que representa um terço da amostra, conforme discutido adiante.

5.11.3 Definição e tratamento analítico do crossover terapêutico

Definiu-se *crossover* como a mudança da estratégia terapêutica inicialmente alocada durante o seguimento: nos pacientes sob tratamento clínico otimizado, a realização de qualquer procedimento de revascularização, percutâneo ou cirúrgico; nos pacientes alocados para ICP, a realização de cirurgia de revascularização miocárdica; e nos pacientes alocados para CRM, a realização de ICP. Novos procedimentos dentro da mesma modalidade — nova ICP em paciente do braço percutâneo, por exemplo — foram classificados separadamente como reintervenção intraestratégia, por representarem evolução própria da estratégia adotada, e não seu abandono. Essa distinção é necessária porque a variável de reintervenção descrita no relatório estatístico (41) agrega ambos os fenômenos, clinicamente distintos quanto ao seu significado para a exposição terapêutica efetiva.

A data do primeiro procedimento qualificador foi utilizada para posicionar o *crossover* em relação à janela analítica de cinco anos, e a métrica de exposição efetiva adotada foi a proporção de observações paciente-tempo posteriores ao evento, e não a proporção de pacientes — uma vez que um *crossover* ocorrido no quarto ano contamina, no máximo, duas das seis observações daquele paciente. As datas de alocação e dos procedimentos foram obtidas do registro MASS; os eventos cujo intervalo até a alocação não pôde ser calculado, por ausência de uma dessas datas, não foram considerados nas análises de momento e de exposição. Os denominadores de pacientes e de observações correspondem à base analítica do relatório RAE-CEA-26P09 (41). As análises primárias seguiram o princípio da intenção de tratar (ITT), mantendo cada paciente no grupo de alocação original.

A robustez dos resultados ao *crossover* foi avaliada por seis análises de sensibilidade: inclusão de indicador fixo de *crossover* ocorrido dentro dos cinco anos (M1); inclusão de indicador dependente do tempo, ativado a partir do ano do procedimento (M2); inclusão da interação entre *crossover* e tratamento, para testar modificação de efeito (M3); censura das observações posteriores ao *crossover* (M4); análise por protocolo, com exclusão dos pacientes que trocaram de estratégia (M5); e inclusão de indicador dependente do tempo para qualquer nova revascularização, na definição ampla (M6). Registre-se, por transparência metodológica, que esses cenários foram ajustados por modelos lineares mistos com intercepto aleatório por paciente, replicando a especificação de efeitos fixos do modelo final — uma aproximação gaussiana do modelo t de Student. As estimativas pontuais são comparáveis entre cenários, que é o objeto de interesse, mas os erros padrão não são diretamente confrontáveis com os do modelo principal.

6 RESULTADOS

Os resultados são apresentados na sequência analítica adotada: caracterização da coorte, trajetórias descritivas da TFGe, desenvolvimento do modelo, modelo final e análises do *crossover* terapêutico.

6.1 População do estudo

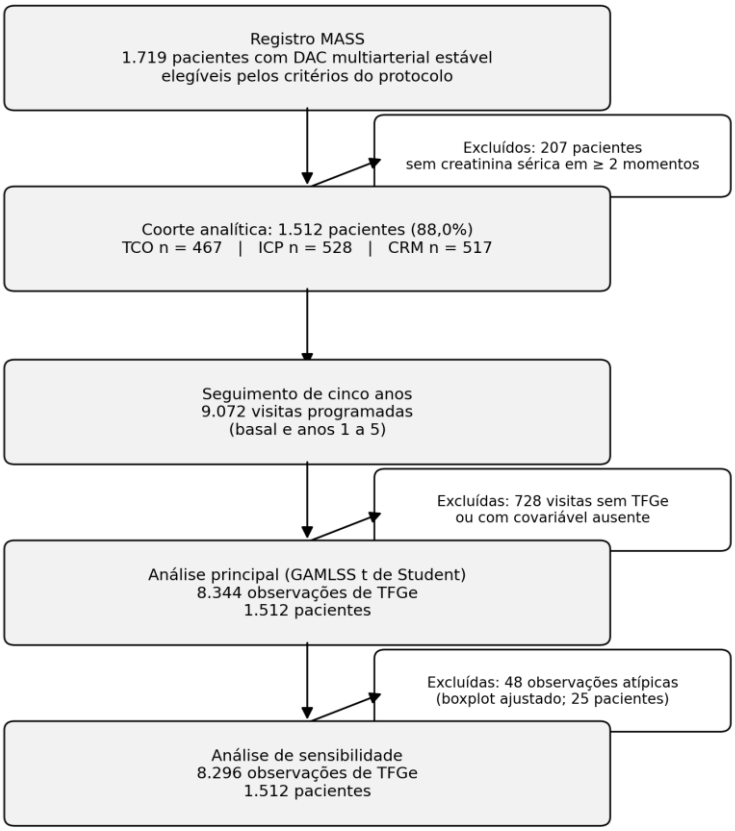
A coorte analítica compreendeu 1.512 pacientes (67% do sexo masculino; TCO n = 467, ICP n = 528, CRM n = 517), acompanhados com até seis determinações anuais de TFGe (Figura 2). As características basais são apresentadas na Tabela 1. A população apresentava elevada carga aterosclerótica — hipertensão em 80–86% e diabetes em 51–56% por grupo — e predomínio de doença triarterial. Como esperado da alocação clínica, a complexidade anatômica foi maior no grupo cirúrgico (escore SYNTAX médio 24,2 ± 8,1 versus 17,3 ± 6,6 na ICP e 19,6 ± 7,6 no TCO), que também concentrou envolvimento de tronco de coronária esquerda (27,9%) e tabagismo atual ou prévio. A TFGe basal foi semelhante entre os grupos (75,8 ± 17,8; 78,2 ± 18,3; e 77,4 ± 18,5 mL/min/1,73 m² para CRM, ICP e TCO, respectivamente). Durante o seguimento, 211 pacientes (14,0%) morreram: 79 (16,9%) sob TCO, 65 (12,3%) após ICP e 67 (13,0%) após CRM. Nova revascularização foi marcadamente menos frequente após CRM (9,1%) do que sob TCO (28,9%) ou após ICP (31,1%).

Tabela 1 – Características basais e eventos de seguimento da coorte analítica por estratégia de tratamento (n = 1.512)

Característica	TCO (n = 467)	ICP (n = 528)	CRM (n = 517)
Idade, anos, média ± DP	60,4 ± 8,7	59,5 ± 8,7	61,7 ± 8,9
Sexo masculino, n (%)	303 (64,9)	346 (65,5)	359 (69,4)
Hipertensão arterial, n (%)	376 (80,5)	454 (86,0)	433 (83,8)
Diabetes mellitus, n (%)	263 (56,3)	269 (50,9)	270 (52,2)
Tabagismo atual ou prévio, n (%)	235 (50,3)	263 (49,8)	320 (61,9)
Fatores de risco metabólicos†, %	66,8	68,5	65,8
Doença triarterial, n (%)	344 (73,7)	316 (59,8)	399 (77,2)
Tronco de coronária esquerda, n (%)	11 (2,4)	19 (3,6)	144 (27,9)
Escore SYNTAX, média ± DP	19,6 ± 7,6	17,3 ± 6,6	24,2 ± 8,1
FEVE ≥ 55%, n (%)	368 (78,8)	431 (81,6)	428 (82,8)
Cirurgia com CEC, n (%)	–	–	296 (57,5)
TFGe basal, mL/min/1,73 m², média ± DP	77,4 ± 18,5	78,2 ± 18,3	75,8 ± 17,8
Nova revascularização no seguimento, n (%)	135 (28,9)	164 (31,1)	47 (9,1)
Óbito durante o seguimento, n (%)	79 (16,9)	65 (12,3)	67 (13,0)

Fonte: elaborado pelo autor a partir do registro MASS. CEC: circulação extracorpórea (n = 515 com dado disponível); CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DP: desvio-padrão; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICP: intervenção coronária percutânea; TCO: tratamento clínico otimizado; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada (CKD-EPI). † Composto de colesterol total ≥ 240 mg/dL, triglicerídeos ≥ 200 mg/dL ou diabetes.

Figura 2 – Fluxo dos pacientes no estudo



DAC: doença arterial coronariana; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; GAMLSS: modelos aditivos generalizados para posição, escala e forma; ICP: intervenção coronária percutânea; MASS: Medicine, Angioplasty or Surgery Study; TCO: tratamento clínico otimizado; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. Fonte: elaborado pelo autor.

6.2 Trajetórias não ajustadas da TFGe

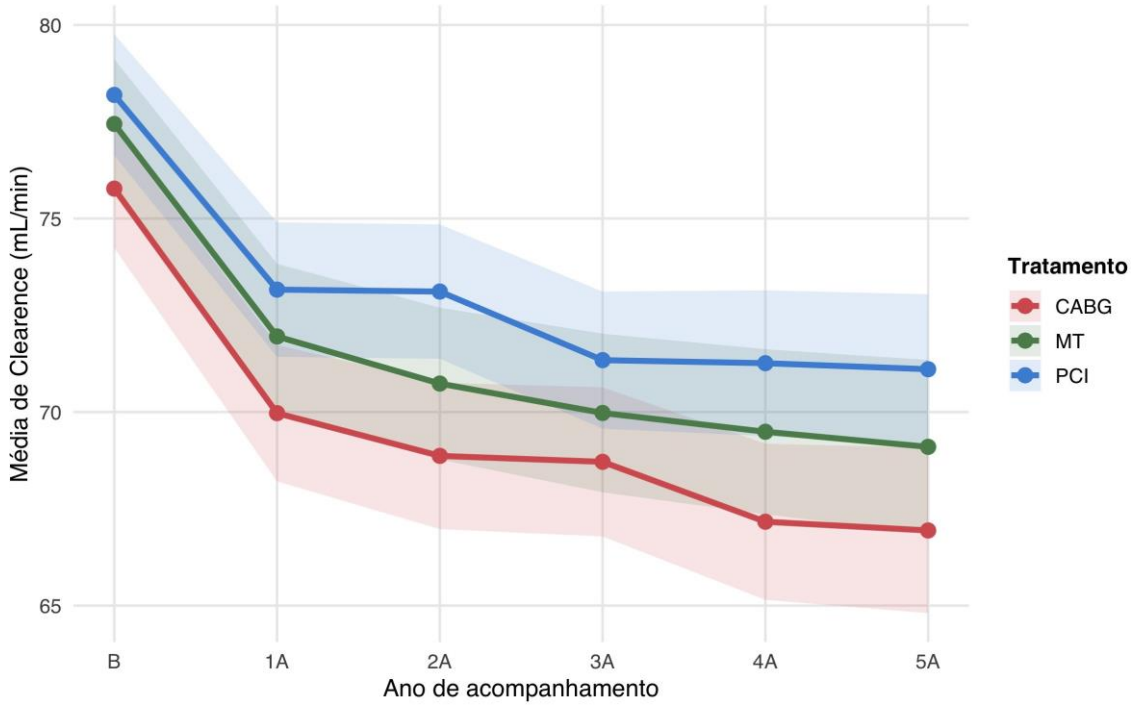
A TFGe média por ano e tratamento é apresentada na Tabela 2 e na Figura 3. Todos os grupos exibiram o declínio mais acentuado entre o basal e o primeiro ano — −5,8 mL/min/1,73 m² após CRM (de 75,8 para 70,0), −5,4 sob TCO (77,4 para 72,0) e −5,0 após ICP (78,2 para 73,2) —, seguido de declínio atenuado e aproximadamente paralelo: entre os anos 1 e 5, a perda adicional foi de 3,1, 2,9 e 2,1 mL/min/1,73 m², respectivamente. O grupo CRM permaneceu no menor nível médio em todos os momentos, e o grupo ICP no maior a partir do primeiro ano. O número de pacientes com TFGe disponível em cada visita, apresentado na Tabela 2, documenta a atrição progressiva da coorte — de 1.512 no basal para 1.235 no quinto ano —, decorrente sobretudo dos óbitos e das perdas de seguimento, aspecto retomado na análise dos dados faltantes e na discussão do viés de sobrevivência.

Tabela 2 – TFGe média por ano de seguimento e grupo de tratamento, média ± DP (n)

Visita	TCO	ICP	CRM
Basal	77,4 ± 18,5 (467)	78,2 ± 18,3 (528)	75,8 ± 17,8 (517)
Ano 1	72,0 ± 20,6 (465)	73,2 ± 20,4 (528)	70,0 ± 20,4 (517)
Ano 2	70,7 ± 21,1 (443)	73,1 ± 19,9 (506)	68,9 ± 21,1 (479)
Ano 3	70,0 ± 21,3 (417)	71,3 ± 19,8 (482)	68,7 ± 21,1 (462)
Ano 4	69,5 ± 21,9 (406)	71,3 ± 20,2 (444)	67,2 ± 21,8 (448)
Ano 5	69,1 ± 22,7 (394)	71,1 ± 20,0 (410)	66,9 ± 22,6 (431)

Fonte: elaborado pelo autor a partir do registro MASS. Valores em mL/min/1,73 m²; médias não ajustadas. Medianas e intervalos interquartílicos encontram-se no relatório RAE-CEA-26P09 (41). CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DP: desvio-padrão; ICP: intervenção coronária percutânea; TCO: tratamento clínico otimizado; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Figura 3 – TFGe média (± 1,96 erro padrão) por ano de acompanhamento e grupo de tratamento

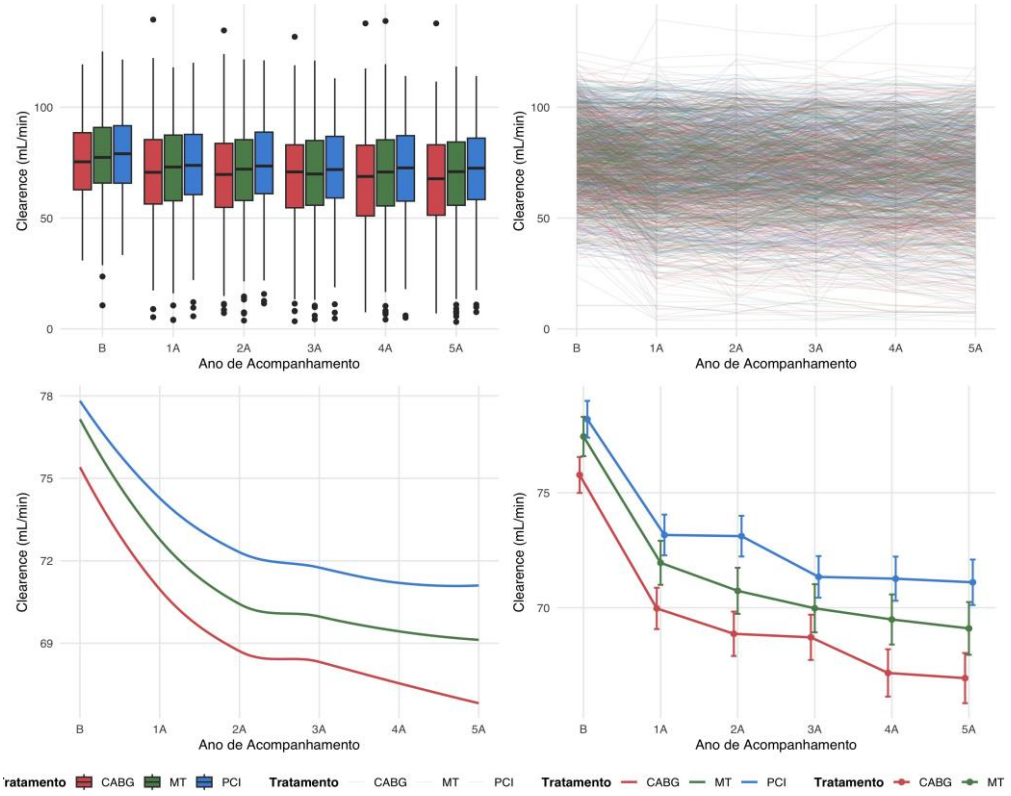


B: basal; 1A–5A: anos 1 a 5 de seguimento. Rótulos conforme o relatório original: MT = TCO; PCI = ICP; CABG = CRM; “Clearence” corresponde à TFGe (mL/min/1,73 m²). Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41), Figura B.8.

O painel da Figura 4 complementa essa leitura ao exibir, lado a lado, a distribuição da TFGe por visita, as trajetórias individuais e as curvas médias suavizadas. Dois aspectos merecem destaque. Primeiro, as distribuições por visita mantêm amplitude interquartílica estável ao longo do seguimento, mas concentram observações extremas na cauda inferior, reflexo de quedas abruptas em intercorrências agudas — comportamento que fundamenta empiricamente a adoção posterior de uma família de resposta com caudas pesadas. Segundo, o emaranhado de trajetórias individuais evidencia acentuada heterogeneidade entre pacientes, com níveis individuais

amplamente dispersos em torno das curvas médias, o que justifica a inclusão do intercepto aleatório por paciente na modelagem.

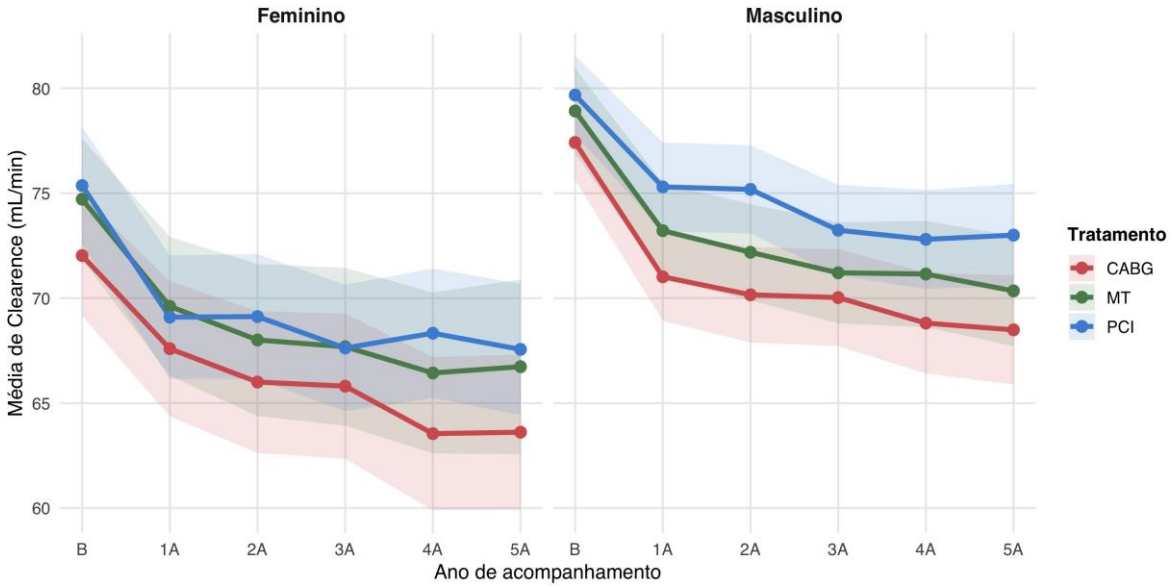
Figura 4 – Painel de perfil da TFGe por tratamento: distribuição por visita (superior esquerdo), trajetórias individuais (superior direito), curvas médias suavizadas (inferior esquerdo) e perfis médios com erro padrão (inferior direito)



Rótulos conforme o relatório original: MT = TCO; PCI = ICP; CABG = CRM; “Clearence” corresponde à TFGe (mL/min/1,73 m²). Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41), Figura B.33.

A estratificação descritiva por sexo (Figura 5) antecipa o achado que viria a ser o único modificador de efeito na análise ajustada: entre os homens, a curva da ICP mantém-se consistentemente acima das demais em todos os pontos do seguimento, ao passo que, entre as mulheres, as três curvas permanecem próximas e com intervalos amplamente sobrepostos, sobretudo a partir do segundo ano. O padrão observado na análise exploratória, portanto, precede e sustenta a interação tratamento-sexo posteriormente estimada no modelo.

Figura 5 – TFGe média (± 1,96 erro padrão) por sexo, ano de acompanhamento e grupo de tratamento

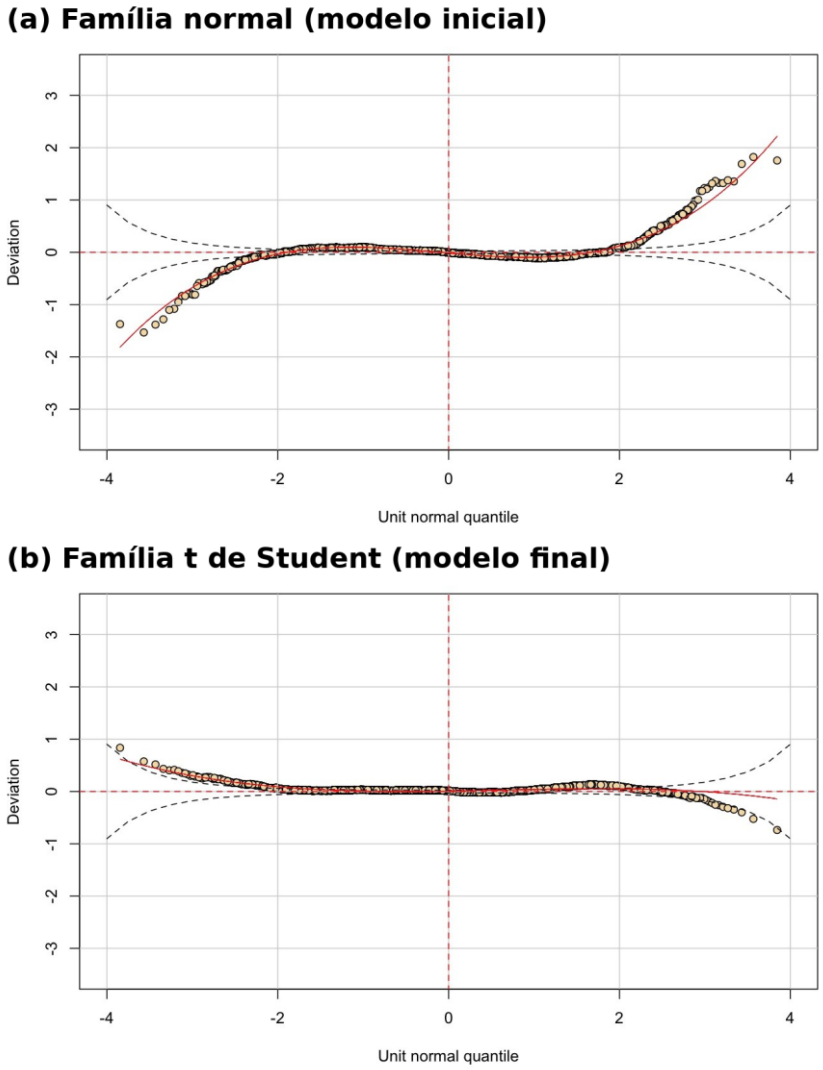


B: basal; 1A–5A: anos 1 a 5 de seguimento. Rótulos conforme o relatório original: MT = TCO; PCI = ICP; CABG = CRM; "Clearence" corresponde à TFGe (mL/min/1,73 m²). Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41), Figura B.12.

6.3 Desenvolvimento do modelo

Os ajustes iniciais sob a família normal convergiram em apenas três iterações do algoritmo RS. Os resíduos quantílicos mostraram curtose de 4,63 (4,48 na base de sensibilidade), com *worm plot* sigmoide e caudas escapando da banda de confiança de 95% (Figura 6a), indicando dados renais de caudas pesadas; não houve padrão estrutural dos resíduos contra valores ajustados ou índice da observação, confirmando média condicional corretamente especificada. Na comparação de famílias sob preditor idêntico (Tabela 3), a família t de Student alcançou os menores AIC e SBC nos dois cenários — ganho de ≈ 1.094 pontos de AIC sobre a família normal na base completa (64.454,3 → 63.360,6) e de ≈ 972 pontos na base de sensibilidade —, e a leitura mecanística foi consistente: a família gama, que modela assimetria sem caudas pesadas, apresentou AIC pior que o da própria normal; a Box-Cox Cole-Green não convergiu em até 200 iterações; e a Box-Cox-t, apesar de combinar assimetria e caudas pesadas, ficou em segundo lugar, sem ganho que compensasse a parametrização adicional. Como a t de Student é simétrica por construção e ainda assim dominou a ordenação, as caudas pesadas — e não a assimetria — constituíram o mecanismo dominante do desvio distribucional.

Figura 6 – *Worm plots* dos resíduos quantílicos: (a) modelo inicial sob família normal, com forma sigmoide e caudas fora da banda de confiança de 95%; (b) modelo final sob família t de Student, com pontos dentro da banda



Cenário da base completa. Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41), Figuras B.34 e B.40.

Tabela 3 – Comparação de famílias de distribuição GAMLSS sob preditor idêntico, nos cenários com e sem valores atípicos

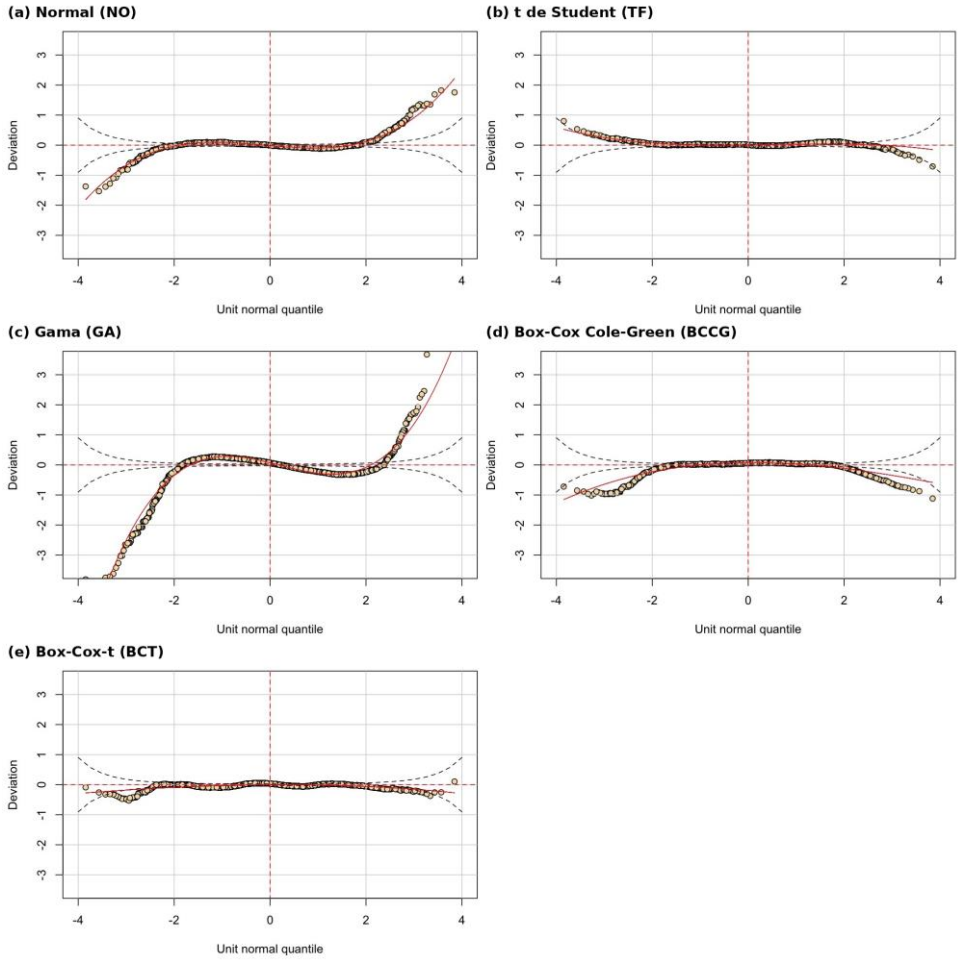
Família	AIC (com)	SBC (com)	AIC (sem)	SBC (sem)	Convergência
Normal (NO)	64.454,26	73.930,58	63.984,65	73.377,73	Sim
t de Student (TF)	63.360,64	73.536,57	63.013,01	73.093,55	Sim
Gama (GA)	67.565,40	77.130,39	66.729,28	76.238,58	Sim
Box-Cox Cole-Green (BCCG)	65.319,71†	74.850,50†	64.814,37†	74.400,92†	Não
Box-Cox-t (BCT)	65.312,93	76.751,55	64.877,37	76.179,26	Sim

Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41). AIC: critério de informação de Akaike; SBC: critério bayesiano de Schwarz. † Ajuste atingiu o limite de 200 iterações sem convergir; valores correspondem ao último estado do algoritmo e devem ser lidos com cautela.

A inspeção dos *worm plots* das cinco famílias (Figura 7) confirma visualmente a ordenação numérica: sob a família normal, a curva de resíduos descreve a forma sigmoide característica de caudas pesadas; sob a t de Student, os pontos alinham-se

ao longo do eixo horizontal e permanecem dentro da banda de confiança; e as famílias com suporte positivo ou assimetria via transformação Box-Cox mantêm desvios nas extremidades, corroborando que o mecanismo de desvio é de curtose, e não de assimetria.

Figura 7 – *Worm plots* dos resíduos quantílicos sob as cinco famílias de distribuição avaliadas, com preditor linear idêntico (cenário da base completa, n = 8.344)



Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41), Figuras B.52, B.54, B.56, B.58 e B.60.

A seleção retrógrada hierárquica convergiu em 11 passos para os mesmos oito termos de efeitos fixos em ambos os cenários — sete efeitos principais (tratamento, ano, sexo, idade, hipertensão, diabetes e categoria de FEVE) e uma única interação tratamento-sexo —, com remoção da categoria SYNTAX, do tabagismo, da categoria de TFGe basal e de todas as demais interações tratamento-covariável, inclusive tratamento-ano (p de remoção = 0,19 com e 0,46 sem os valores atípicos). A trajetória completa da seleção é apresentada na Tabela 4. Todos os passos convergiram, e o AIC decresceu monotonicamente ao longo de toda a poda — de 63.360,6 para

63.311,7 na base completa e de 63.013,0 para 62.959,3 na base de sensibilidade —, indicando que nenhum dos onze termos removidos contribuía para o ajuste além de seu custo em parâmetros.

Tabela 4 – Trajetória da seleção retrógrada hierárquica (família t de Student, α = 0,05): termo removido, valor de p e AIC após cada reajuste

Passo	Termo removido (com atípicos)	p	AIC	Termo removido (sem atípicos)	p	AIC
0	(inicial, 19 termos)	–	63.360,6	(inicial, 19 termos)	–	63.013,0
1	FEVE × tratamento	0,657	63.356,4	FEVE × tratamento	0,919	63.008,9
2	TFGe basal × tratamento	0,510	63.348,7	SYNTAX × tratamento	0,918	63.004,9
3	SYNTAX × tratamento	0,273	63.344,7	Tabagismo × tratamento	0,955	62.997,1
4	SYNTAX	0,527	63.342,7	TFGe basal × tratamento	0,870	62.989,3
5	Tabagismo × tratamento	0,307	63.335,2	SYNTAX	0,497	62.987,6
6	Tabagismo	0,451	63.331,3	Tabagismo	0,505	62.983,7
7	TFGe basal	0,343	63.327,0	TFGe basal	0,487	62.974,6
8	Ano × tratamento	0,194	63.326,4	Ano × tratamento	0,464	62.973,7
9	Diabetes × tratamento	0,076	63.322,0	Idade × tratamento	0,546	62.967,6
10	Hipertensão × tratamento	0,056	63.318,0	Hipertensão × tratamento	0,901	62.963,5
11	Idade × tratamento	0,081	63.311,7	Diabetes × tratamento	0,977	62.959,3

Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41). AIC: critério de informação de Akaike; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. Modelo inicial com 19 termos (10 efeitos principais e 9 interações tratamento-covariável). Os termos foram removidos em bloco, por variável, sob o princípio hierárquico.

A leitura da trajetória é instrutiva em três aspectos. Primeiro, a coincidência estrutural entre os cenários: embora a ordem intermediária de remoção difira — reflexo da influência das 48 observações atípicas sobre os valores de p —, ambos convergem para exatamente os mesmos oito termos finais, evidência de robustez da seleção. Segundo, as interações do tratamento com fatores de risco clássicos saíram sistematicamente do modelo, indicando que o efeito dessas comorbidades sobre a função renal não depende da estratégia adotada. Terceiro, a interação tratamento-diabetes, aparentemente relevante em seleção sem proteção hierárquica, foi eliminada quando os efeitos principais correspondentes foram preservados (p = 0,076 na base completa; p = 0,977 na base de sensibilidade), o que ilustra a importância do princípio hierárquico para evitar a retenção de heterogeneidade espúria.

6.4 Modelo final

Os efeitos fixos do modelo final t de Student são apresentados na Tabela 5 e na Figura 8. Em comparação com o TCO, a TFGe média foi modestamente menor após ICP (−0,82 mL/min/1,73 m²; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] −1,47 a −0,17; p = 0,014) e após CRM (−1,06; IC 95% −1,73 a −0,39; p = 0,002). A TFGe declinou 0,18 mL/min/1,73 m² por ano de seguimento (p < 0,001), além de 0,80 mL/min/1,73 m² por

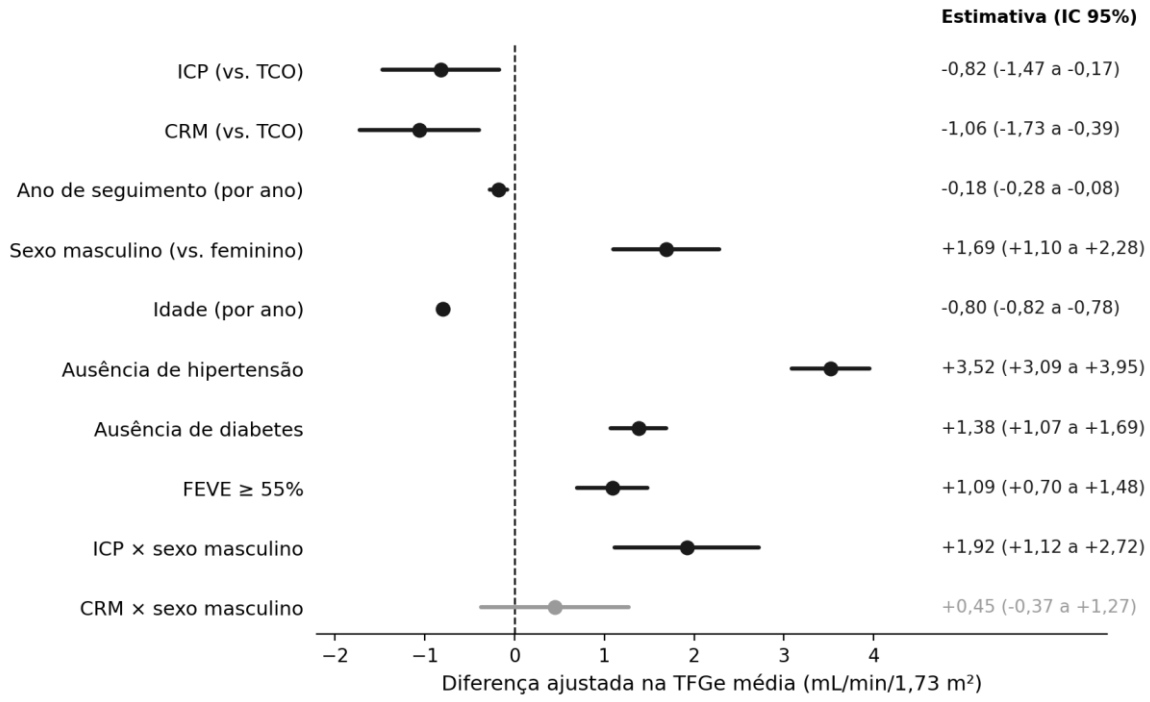
ano de avanço da idade (p < 0,001) — declínio anual combinado de aproximadamente 1 mL/min/1,73 m² — e, como nenhuma interação tratamento-ano sobreviveu à seleção, essa taxa de declínio foi estatisticamente indistinguível entre as três estratégias. A ausência de hipertensão (+3,52), a ausência de diabetes (+1,38) e FEVE ≥ 55% (+1,09 mL/min/1,73 m²; todos p < 0,001) associaram-se a maior TFGe, com efeitos uniformes entre os tratamentos.

Tabela 5 – Efeitos fixos sobre a média da TFGe no modelo misto GAMLSS t de Student final (λ = 0,002), nos cenários com e sem valores atípicos

Termo	Est. (EP) — com	p — com	Est. (EP) — sem	p — sem
Intercepto	118,97 (0,64)	< 0,001	119,22 (0,65)	< 0,001
ICP (vs. TCO)	−0,82 (0,33)	0,014	−0,75 (0,34)	0,025
CRM (vs. TCO)	−1,06 (0,34)	0,002	−1,00 (0,35)	0,004
Ano de seguimento (por ano)	−0,18 (0,05)	< 0,001	−0,19 (0,05)	< 0,001
Sexo masculino (vs. feminino)	1,69 (0,30)	< 0,001	1,81 (0,30)	< 0,001
Idade (por ano)	−0,80 (0,009)	< 0,001	−0,81 (0,009)	< 0,001
Ausência de hipertensão	3,52 (0,22)	< 0,001	3,35 (0,22)	< 0,001
Ausência de diabetes	1,38 (0,16)	< 0,001	1,48 (0,16)	< 0,001
FEVE ≥ 55%	1,09 (0,20)	< 0,001	1,43 (0,21)	< 0,001
ICP × sexo masculino	1,92 (0,41)	< 0,001	2,10 (0,42)	< 0,001
CRM × sexo masculino	0,45 (0,42)	0,279	0,16 (0,42)	0,707

Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41). Est.: estimativa em mL/min/1,73 m²; EP: erro padrão. Categorias de referência: TCO, sexo feminino, presença de hipertensão, presença de diabetes e FEVE < 55%. Base completa: n = 8.344 observações, σ ≈ 5,74, ν ≈ 2,40, AIC = 63.308,10. Base de sensibilidade: n = 8.296, σ ≈ 5,83, ν ≈ 2,49, AIC = 62.945,21.

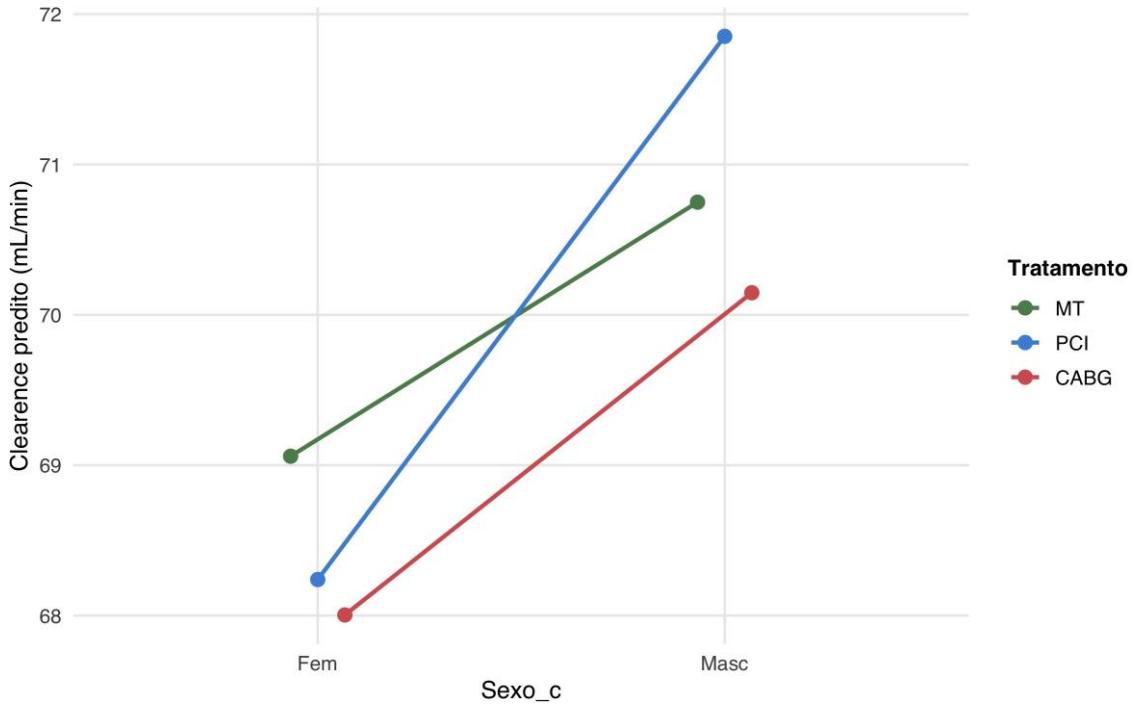
Figura 8 – Efeitos fixos sobre a TFGe média no modelo misto GAMLSS t de Student final (análise principal, base completa, n = 8.344 observações; λ = 0,002)



Pontos: diferenças ajustadas na TFGe média, com intervalos de confiança de 95%; categorias de referência: TCO, sexo feminino, presença de hipertensão, presença de diabetes e FEVE < 55%. Cinza: p ≥ 0,05. Fonte: elaborado pelo autor a partir do relatório RAE-CEA-26P09 (41).

O único modificador do efeito do tratamento que sobreviveu à seleção foi o sexo. A diferença entre homens e mulheres na TFGe média foi de 1,69 mL/min/1,73 m² sob TCO e foi amplificada sob ICP em 1,92 mL/min/1,73 m² adicionais (IC 95% 1,12–2,72; p < 0,001), resultando em diferença de ≈ 3,6 mL/min/1,73 m², enquanto a CRM não a amplificou (interação +0,45; p = 0,28). Lidas da perspectiva feminina, as três estratégias produziram trajetórias de TFGe estatisticamente indistinguíveis nas mulheres (Figura 9).

Figura 9 – TFGe predita por sexo segundo o grupo de tratamento (modelo t de Student hierárquico, base completa), com as demais covariáveis fixadas em seus valores típicos (mediana para numéricas, moda para categóricas)

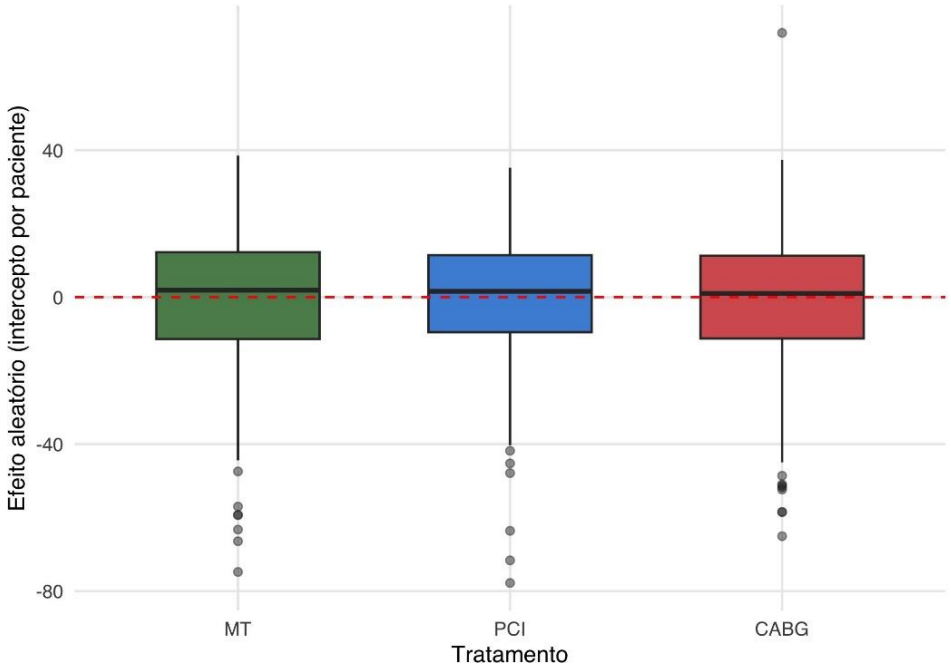


A inclinação mais acentuada da reta da ICP entre os sexos ilustra a interação tratamento-sexo. Rótulos conforme o relatório original: MT = TCO; PCI = ICP; CABG = CRM; “Clearence” corresponde à TFGe (mL/min/1,73 m²). Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41), Figura B.48.

Os diagnósticos do modelo melhoraram acentuadamente com a família t de Student: a curtose residual caiu de ≈ 4,6 para ≈ 2,85 — valor compatível com o regime normal-padrão —, o coeficiente de correlação de Filliben alcançou 0,999, o gráfico quantil-quantil perdeu a forma sigmoide característica do ajuste normal e os pontos do *worm plot* permaneceram majoritariamente dentro da banda de confiança de 95% (Figura 6b). Os parâmetros distribucionais estimados foram σ ≈ 5,74 e ν ≈ 2,40 na base

completa (σ ≈ 5,83 e ν ≈ 2,49 na base de sensibilidade); graus de liberdade dessa magnitude confirmam as caudas pesadas como característica distribucional dominante. Os interceptos aleatórios por paciente (BLUP, *best linear unbiased predictor*) centraram-se em zero nos três grupos (Figura 10), com amplitudes interquartílicas comparáveis (≈ ±10 mL/min/1,73 m²) e caudas estendendo-se a aproximadamente −75 e +70 mL/min/1,73 m², com predomínio de desvios negativos — comportamento coerente com o fato de a TFGe ser limitada inferiormente em zero, mas poder cair de forma abrupta em intercorrências agudas — e indicando importante variabilidade individual não explicada pelas covariáveis.

Figura 10 – Distribuição dos interceptos aleatórios por paciente, estratificada por tratamento (modelo t de Student final, base completa)



Medianas próximas de zero nos três grupos, amplitudes interquartílicas comparáveis e caudas extensas, com predomínio de desvios negativos. Rótulos conforme o relatório original: MT = TCO; PCI = ICP; CABG = CRM. Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41), Figura B.46.

Na análise de sensibilidade do parâmetro de suavização (Tabela 6), a curva AIC(λ) apresentou comportamento em forma de U, com mínimo em λ = 0,002 nos dois cenários, superando a autoestimativa por verossimilhança marginal (λ ≈ 0,004): AIC de 63.308,1 versus 63.311,3 na base completa e de 62.945,2 versus 62.955,3 na base de sensibilidade. Mais importante que o ganho de ajuste é a estabilidade das estimativas de tratamento na vizinhança do ótimo: ao longo da faixa λ ∈ [0,0005; 0,008], os coeficientes da ICP e da CRM permaneceram entre −0,55 e −0,82 e entre −0,99 e −1,06 mL/min/1,73 m², respectivamente, preservando sinal, ordem de

grandeza e conclusão clínica. Fora dessa faixa, o encolhimento excessivo degrada progressivamente o modelo: com λ ≥ 0,02, os graus de liberdade efetivos da componente aleatória caem de aproximadamente 1.500 para menos de 1.120, o desvio-padrão residual infla de 5,7 para mais de 8,5 mL/min/1,73 m² e o coeficiente da ICP colapsa em direção a zero, ilustrando o custo de tratar medidas repetidas do mesmo paciente como se fossem quase independentes da sua trajetória individual.

Tabela 6 – Sensibilidade ao parâmetro de suavização λ do intercepto aleatório: grade log-espaçada, cenário da base completa

λ	AIC	σ residual	gl totais	β ICP (p)	β CRM (p)
0,0005	63.327,7	5,60	1.517,5	−0,64 (0,050)	−0,99 (0,003)
0,001	63.322,2	5,65	1.509,9	−0,68 (0,040)	−1,01 (0,003)
0,002	63.308,1	5,74	1.494,5	−0,82 (0,014)	−1,06 (0,002)
0,004†	63.311,3	5,97	1.462,0	−0,74 (0,031)	−1,04 (0,003)
0,008	63.475,0	6,56	1.388,4	−0,55 (0,135)	−1,01 (0,008)
0,02	65.028,1	8,53	1.119,9	−0,11 (0,815)	−0,99 (0,033)
0,04	68.120,9	11,91	686,1	+0,09 (0,875)	−0,88 (0,151)
0,1	71.170,6	15,63	265,1	+0,18 (0,815)	−0,87 (0,269)
0,2	72.066,1	16,87	134,3	+0,20 (0,807)	−0,87 (0,304)
0,5	72.555,8	17,59	60,4	+0,21 (0,803)	−0,86 (0,324)
1,0	72.711,4	17,83	36,5	+0,22 (0,802)	−0,86 (0,330)
2,0	72.787,8	17,94	24,7	+0,22 (0,801)	−0,86 (0,333)

Fonte: relatório RAE-CEA-26P09 (41). AIC: critério de informação de Akaike; gl: graus de liberdade; β: coeficiente da estratégia em relação ao TCO, em mL/min/1,73 m², com valor de p entre parênteses; σ residual em mL/min/1,73 m². Menor AIC em λ = 0,002, valor adotado nos modelos finais. † Valor autoestimado por máxima verossimilhança marginal.

Em relação ao modelo normal completo, o modelo t de Student final reduziu o AIC em 1.146,2 pontos na base completa (64.454,3 → 63.308,1) e em 1.039,4 pontos na base de sensibilidade, e a estrutura final com oito termos — contra os 19 iniciais — evidencia parcimônia notável sem perda de adequação. Cabe registrar, por transparência, que sob o critério SBC a vantagem se inverte: a penalização mais severa por graus de liberdade favorece o modelo normal, ou valores maiores de λ. Optou-se por privilegiar o AIC, por dois motivos: o objetivo primário da modelagem era a estimação adequada dos efeitos de tratamento, e não a seleção do modelo mais parcimonioso possível; e as conclusões clínicas mostraram-se estáveis em toda a faixa de λ clinicamente plausível, como documentado na Tabela 6.

6.5 *Crossover* terapêutico e exposição efetiva ao tratamento

Durante todo o período de seguimento do registro, cuja mediana é de 9,7 anos, a troca da estratégia alocada foi identificada em 244 dos 1.512 pacientes da coorte analítica (16,1%): 135 de 467 sob TCO (28,9%), 65 de 528 após ICP (12,3%) e 44 de 517 após CRM (8,5%). Em 31 desses registros (16 sob TCO, 13 após ICP e 2 após CRM), a ausência da data de alocação ou da data do procedimento impediu o cálculo do intervalo até o evento; em conformidade com o critério adotado, esses *crossovers* não datados não foram considerados nas análises de momento e de exposição, que se referem, portanto, aos 213 *crossovers* datados (14,1% da coorte): 119 sob TCO (25,5%), 52 após ICP (9,8%) e 42 após CRM (8,1%). Considerando qualquer nova revascularização, incluindo reintervenções dentro da mesma modalidade, a frequência foi de 346 pacientes (22,9%), reproduzindo o padrão já descrito de menor necessidade de novos procedimentos após a cirurgia. A distinção entre os dois fenômenos é substancial: no grupo ICP, dos 164 pacientes com nova revascularização, apenas 65 configuram *crossover* estrito e 120 correspondem a reintervenções percutâneas dentro da própria estratégia, com 21 pacientes contabilizados em ambas as categorias (Tabela 7).

Tabela 7 – *Crossover* estrito, reintervenção intraestratégia e exposição efetiva por grupo de tratamento

Grupo	n	Qualquer nova revascularização n (%)	*Crossover* estrito datado n (%)	Reintervenção intraestratégia n	Observações	Observações pós-crossover n (%)
TCO	467	135 (28,9)	119 (25,5)	—	2.592	198 (7,6)
ICP	528	164 (31,1)	52 (9,8)	120	2.898	57 (2,0)
CRM	517	47 (9,1)	42 (8,1)	3	2.854	46 (1,6)
Total	**1.512**	**346 (22,9)**	**213 (14,1)**	**123**	**8.344**	**301 (3,6)**

Fonte: elaborado pelo autor a partir do registro MASS. *Crossover* estrito: TCO para qualquer revascularização; ICP para CRM; CRM para ICP; consideram-se apenas os eventos com data calculável — 31 registros sem data de alocação ou de procedimento (16 TCO, 13 ICP, 2 CRM) não foram considerados. Denominadores de pacientes e de observações conforme a base analítica do relatório RAE-CEA-26P09 (41). Reintervenção intraestratégia: novo procedimento da mesma modalidade. No grupo ICP, 21 pacientes tiveram tanto nova ICP quanto CRM, sendo contabilizados nas duas colunas. Observações pós-crossover referem-se a medidas de TFGe posteriores ao evento. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea; TCO: tratamento clínico otimizado.

O momento de ocorrência é determinante para a interpretação, uma vez que a análise renal cobre apenas os seis tempos de coleta compreendidos entre o basal e o quinto ano. O tempo mediano até o *crossover* estrito foi de 4,8 anos (intervalo interquartílico 2,2–8,5), de modo que cerca de metade dos eventos datados recai sobre a janela analítica: dentro dos cinco anos ocorreram 108 *crossovers* (7,1% da coorte) — 68 sob

TCO (14,6%), 22 após ICP (4,2%) e 18 após CRM (3,5%) —, enquanto os 105 restantes ocorreram após o quinto ano e, portanto, não contaminam nenhuma observação do modelo (Tabela 8).

Tabela 8 – Momento do primeiro *crossover* estrito em relação à alocação, por grupo de tratamento

Intervalo desde a alocação	TCO	ICP	CRM	Total
0–1 ano	18	7	8	33
1–2 anos	15	2	1	18
2–3 anos	11	2	3	16
3–4 anos	12	5	2	19
4–5 anos	12	6	4	22
Subtotal ≤ 5 anos	**68**	**22**	**18**	**108**
> 5 anos (fora da janela analítica)	51	30	24	105
Total	**119**	**52**	**42**	**213**

Fonte: elaborado pelo autor a partir do registro MASS. A janela analítica da função renal compreende do basal ao quinto ano; eventos posteriores não afetam as observações modeladas. Apenas *crossovers* com data calculável (n = 213); 31 registros sem data de alocação ou de procedimento não foram considerados. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea; TCO: tratamento clínico otimizado.

A exposição efetiva do banco analisado é, por consequência, pequena: das 8.344 observações longitudinais da base analítica, apenas 301 (3,6%) são posteriores a uma troca de estratégia datada — 7,6% no grupo TCO, 2,0% no ICP e 1,6% na CRM. Mesmo sob a definição mais permissiva, que inclui as reintervenções intraestratégia, 93,9% do banco permanece livre de contaminação. A maior proporção no braço clínico é clinicamente coerente, pois é nele que a estratégia pode ser abandonada por progressão sintomática.

Os pacientes que trocaram de estratégia não diferiram dos demais quanto à TFGe basal (77,8 versus 77,2 mL/min/1,73 m²; p = 0,73), ao sexo (67,6% versus 66,5% de homens; p = 0,90), à hipertensão (80,6% versus 83,7%; p = 0,47) ou ao diabetes (46,3% versus 53,7%; p = 0,17), sendo apenas discretamente mais jovens (58,0 versus 60,8 anos; p = 0,001). A ausência de diferença na função renal basal é relevante: afasta a possibilidade de que o *crossover* se confunda com a própria trajetória do desfecho, e a única assimetria observada — a idade — aponta para o *crossover* como marcador de seleção clínica, já que pacientes mais jovens têm maior sobrevida e maior probabilidade de receberem a oferta de um segundo procedimento. Como a idade integra o preditor do modelo final, esse desequilíbrio encontra-se parcialmente ajustado.

Nas análises de sensibilidade (Tabela 9), o *crossover* mostrou-se associado de forma independente a menor TFGe, com magnitude de 3,2 a 3,7 mL/min/1,73 m² após o evento (p = 0,013 no indicador fixo; p < 0,001 no indicador dependente do tempo) — achado que reforça, e não enfraquece, a premissa cardiorrenal do estudo, ao indicar que a necessidade de trocar de estratégia carrega informação prognóstica renal. O ponto decisivo, contudo, é o deslocamento dos contrastes de tratamento: o maior observado foi de 0,66 mL/min/1,73 m² (ICP versus TCO, de −1,34 para −2,00), magnitude sem relevância clínica e inferior ao erro padrão dos próprios modelos. As interações entre *crossover* e tratamento foram nulas (p = 0,75 para ICP e p = 0,998 para CRM), indicando que o *crossover* não afeta um braço de modo diferente dos demais.

Tabela 9 – Coeficientes de tratamento sob diferentes tratamentos analíticos do *crossover*

Cenário	ICP vs. TCO	CRM vs. TCO	ICP × masculino	Efeito do *crossover*
M0 – réplica do modelo final	−1,34	−0,96	+1,77	—
M1 – indicador fixo de *crossover*	−2,00	−1,39	+1,89	−3,23 (p = 0,013)
M2 – indicador dependente do tempo	−1,74	−1,19	+1,78	−3,68 (p < 0,001)
M3 – interação *crossover* × tratamento	−1,70	−1,18	+1,77	p = 0,75 / 0,998
M4 – censura na data do *crossover*	−0,99	−0,95	+0,99	—
M5 – por protocolo (exclui *crossovers*)	−0,62	−1,41	+1,17	—
M6 – qualquer reintervenção (t-dependente)	−1,43	−1,11	+1,73	−2,38 (p = 0,002)

Fonte: elaborado pelo autor. Valores em mL/min/1,73 m². Modelos lineares mistos com intercepto aleatório por paciente, replicando a especificação de efeitos fixos do modelo final (aproximação gaussiana); as estimativas pontuais são comparáveis entre cenários, mas os erros padrão não são diretamente confrontáveis com os do modelo principal. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea; TCO: tratamento clínico otimizado.

A interação tratamento-sexo, achado central desta tese, manteve direção e magnitude nos cenários que ajustam para *crossover* (M1–M3: +1,77 a +1,89, ante +1,77 na réplica do modelo final). Nos dois cenários que descartam observações — censura na data do *crossover* e análise por protocolo —, a estimativa reduziu-se a +0,99 e +1,17, atenuação de aproximadamente 40% que preserva o sinal e permanece dentro da margem de erro amostral esperada pela perda de observações, mas que constitui o único ponto de vulnerabilidade identificado e é retomado explicitamente entre as limitações.

7 DISCUSSÃO

Nesta análise longitudinal de cinco anos de 1.512 pacientes com DAC multiarterial estável, três achados se destacam. Primeiro, após ajuste, a taxa de declínio da função renal — aproximadamente 1 mL/min/1,73 m² por ano quando combinados os efeitos do seguimento e do envelhecimento — não diferiu entre os tratamentos clínico, percutâneo e cirúrgico: nenhuma interação tratamento-tempo sobreviveu em nenhum dos cenários analíticos. Segundo, o impacto renal da idade, da hipertensão, do diabetes e da função ventricular foi uniforme entre as três estratégias, de modo que a sensibilidade da trajetória renal a esses fatores se comporta como propriedade do paciente, e não da escolha terapêutica. Terceiro, o sexo foi o único modificador do efeito do tratamento: os homens apresentaram vantagem de TFGe substancialmente maior sob ICP do que sob TCO ou CRM, enquanto nas mulheres as três estratégias foram estatisticamente indistinguíveis.

As trajetórias descritivas acrescentam uma camada clinicamente intuitiva a esses resultados ajustados. O primeiro ano concentrou a maior parcela da perda renal em todos os grupos, de forma mais proeminente após a CRM, em consonância com os mecanismos perioperatórios da lesão renal aguda associada à cirurgia cardíaca — fluxo não pulsátil, hemodiluição, isquemia-reperfusão, inflamação e transfusão (18,19) — e, no caso da ICP, com a lesão associada ao contraste (16,17). A partir daí, as curvas correram essencialmente paralelas. As diferenças ajustadas de nível médio entre grupos (≈ 0,8–1,1 mL/min/1,73 m² abaixo do TCO) são uma ordem de magnitude menores do que a variação de 20% que a KDIGO considera exceder a variabilidade esperada em testes seriados (13), sendo improvável que tenham relevância clínica individual. Em conjunto, esses resultados sugerem que o insulto procedural inicial não se converte em inclinação crônica acelerada — a preocupação central que motivou o estudo — nem a revascularização confere vantagem renoprotetora mensurável de longo prazo sobre a terapia clínica contemporânea.

A interação tratamento-sexo é, até onde sabemos, uma observação inédita para desfechos renais longitudinais na DAC estável, e sua consistência interna é notável: o padrão emergiu já na análise descritiva estratificada (Figura 5), sobreviveu como o único modificador de efeito à seleção retrógrada hierárquica entre nove interações candidatas e reproduziu-se com magnitude praticamente idêntica na análise de

sensibilidade. Diferenças sexo-específicas na biologia vascular, na completude e no padrão da revascularização e na estimativa da TFG baseada em creatinina são contribuintes plausíveis, e o achado ecoa apelos mais amplos para tratar o sexo como modificador de primeira ordem na avaliação do risco cardiorrenal (4). Duas cautelas se aplicam. A coorte era composta por dois terços de homens, de modo que a precisão das estimativas específicas para mulheres — particularmente para a ICP — é limitada, e a inferência de equivalência entre estratégias nas mulheres carrega menos poder estatístico do que a demonstração da vantagem masculina sob ICP. Ademais, uma interação sobre o nível médio da TFGe não estabelece, por si, um mecanismo; deve ser considerada geradora de hipóteses e testada em coortes com albuminúria sistemática e, idealmente, estimativa baseada em cistatina C.

Nossos achados complementam, mais do que contradizem, a literatura comparativa. Estudos em pacientes com DRC estabelecida ou diabetes geralmente favoreceram a CRM sobre a ICP para desfechos cardiovasculares (25,26,30,31,42,43), e o ISCHEMIA-CKD levantou a possibilidade de que a estratégia invasiva acelere a progressão para diálise na DRC avançada (23). A presente coorte ocupa o espaço complementar — função renal basal preservada ou levemente comprometida — e inverte a perspectiva analítica ao fazer da própria trajetória da TFGe o desfecho. Na população do MASS, a linha de investigação anterior do grupo estabeleceu, de forma consistente, que o estado renal basal modifica o prognóstico cardiovascular: a DRC moderada multiplicou o risco de morte em cinco e em dez anos de seguimento, a TFGe basal comportou-se como preditor independente de eventos em diabéticos, e o benefício da revascularização — sobretudo cirúrgica — sobre o tratamento clínico concentrou-se no estrato de DRC leve (32-35). Aqueles estudos responderam à pergunta de como a função renal basal modifica o efeito do tratamento sobre o coração; a presente análise responde à pergunta inversa — como o tratamento modifica a evolução da função renal — e estende essa linha ao mostrar que, uma vez considerado o perfil basal, as estratégias não reorganizam a linha do tempo renal subsequente. Os dois conjuntos de resultados são complementares: o rim basal discrimina prognóstico e, em determinados estratos, a magnitude do benefício da revascularização, mas a escolha entre as estratégias não impõe ao rim cursos distintos de longo prazo. Para a seleção terapêutica na DAC multiarterial com função renal preservada, a trajetória renal antecipada não parece, portanto, ser critério

discriminante entre estratégias — um negativo informativo para as discussões do *Heart Team* —, enquanto as prioridades renoprotetoras conhecidas (pressão arterial, controle glicêmico) mantêm importância uniforme entre estratégias, e os agentes contemporâneos com benefício renal (14,15) ainda não estavam disponíveis na era de inclusão.

A análise também carrega uma mensagem metodológica para a pesquisa renal longitudinal. Os dados seriados de TFGe mostraram caudas pesadas pronunciadas (curtose residual ≈ 4,6 sob normalidade), e a migração de uma família normal para uma família t de Student no arcabouço GAMLSS melhorou o AIC em mais de 1.000 pontos, normalizando os diagnósticos residuais. Modelar explicitamente a probabilidade de valores extremos — em vez de excluir pacientes ou transformar a resposta — preservou episódios biologicamente plausíveis de deterioração e recuperação e tornou as conclusões robustas: a análise de sensibilidade excluindo os registros sinalizados por revisão clínica individual pré-especificada produziu estrutura de modelo idêntica e coeficientes quase idênticos.

Limitações devem ser reconhecidas, cada uma delas endereçada por salvaguardas específicas de desenho ou análise. Primeiro, trata-se de análise unicêntrica na qual o desfecho renal não foi o objetivo da randomização, de modo que o confundimento por indicação para o desfecho renal não pode ser totalmente excluído — a maior complexidade anatômica do grupo cirúrgico ilustra esse risco. Isso foi mitigado pela alocação randomizada e dirigida por protocolo dos estudos MASS subjacentes, pelo ajuste multivariável que ofereceu ao modelo a categoria SYNTAX e todas as interações tratamento-covariável (o SYNTAX foi eliminado sem alterar materialmente as estimativas de tratamento) e pela reprodução de estrutura final idêntica na análise de sensibilidade. Segundo, o óbito durante o seguimento foi desbalanceado (16,9% sob TCO versus 12,3% após ICP) e interrompe a observação da TFGe, de modo que a perda informativa pode atenuar o declínio observado, particularmente no grupo TCO; a direção desse viés é conservadora para a comparação entre grupos, e a mortalidade foi explicitamente quantificada por braço e considerada na interpretação das trajetórias. Terceiro, o modelo final incluiu intercepto aleatório, mas não inclinações aleatórias, submodelando parcialmente pacientes com trajetórias individuais acentuadamente não lineares; a família t de Student absorve precisamente essas excursões extremas, e os diagnósticos residuais confirmaram ajuste adequado.

Quarto, albuminúria e cistatina C não estavam sistematicamente disponíveis, limitando a fenotipagem renal; isso foi minimizado pela aplicação uniforme da equação CKD-EPI 2021 à creatinina dosada em um único laboratório institucional com método inalterado durante todo o seguimento. Quinto, a era de inclusão precede os iSGLT2 e os agonistas do receptor de GLP-1 (14,15), de modo que o braço clínico deve ser lido como terapia otimizada histórica; isso afeta igualmente todos os braços e restringe a generalização, não a validade interna.

Merece parágrafo próprio, por sua centralidade, a limitação decorrente da troca de estratégia terapêutica ao longo do seguimento. O *crossover* é inerente ao acompanhamento de longo prazo de coortes de revascularização e ocorreu de forma assimétrica entre os braços, sendo mais frequente sob tratamento clínico, no qual a estratégia pode ser abandonada por progressão sintomática. Como as análises seguiram o princípio da ITT, o *crossover* tende a aproximar as trajetórias dos grupos, atuando como viés conservador: pode atenuar diferenças verdadeiras entre as estratégias, mas não é capaz de produzir diferenças inexistentes. Essa direção de viés é particularmente relevante aqui, porque o achado central do estudo é justamente a ausência de heterogeneidade clinicamente significativa na evolução da função renal entre as três modalidades — resultado que, se enviesado, o estaria no sentido de sua própria confirmação, e não contra ela.

Três elementos, no entanto, delimitam o alcance dessa limitação. A exposição efetiva é pequena, com apenas 3,6% das observações modeladas posteriores a uma troca de estratégia, uma vez que o tempo mediano até o *crossover* (4,8 anos) situa cerca de metade dos eventos datados fora da janela analítica de cinco anos. Os pacientes que cruzaram não diferiam quanto à função renal basal, o que afasta a confusão entre *crossover* e trajetória do desfecho. E as análises de sensibilidade demonstraram estabilidade dos coeficientes de tratamento, com deslocamento máximo de 0,7 mL/min/1,73 m², e ausência de interação entre *crossover* e modalidade terapêutica. Persistem, todavia, duas ressalvas que devem ser declaradas: 31 registros de troca de estratégia (12,7% dos identificados) não puderam ser datados e, por isso, não foram considerados nas análises de momento e de exposição; e a estimativa da interação tratamento-sexo sofreu atenuação de cerca de 40% nas análises com censura e por protocolo, o que, embora compatível com a variação amostral decorrente da perda de observações e com preservação do sinal, recomenda cautela

adicional na interpretação desse achado específico — coerentemente com sua natureza geradora de hipóteses, já assinalada.

8 CONCLUSÕES

Em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial estável e função renal preservada, o tratamento clínico otimizado, a intervenção coronária percutânea e a cirurgia de revascularização miocárdica foram seguidos por taxas estatisticamente indistinguíveis de declínio da TFGe ao longo de cinco anos, com pequenas diferenças de nível médio e impacto renal uniforme das comorbidades entre as estratégias. O sexo foi o único modificador do efeito do tratamento sobre a trajetória renal, com maior vantagem masculina sob ICP e equivalência das estratégias nas mulheres. Esses resultados integram o eixo cardiorrenal à seleção terapêutica principalmente ao demonstrar que, nesta população, a escolha entre as três estratégias estabelecidas não compromete o paciente com um curso renal de longo prazo diferente.

8.1 Implicações clínicas

Do ponto de vista prático, três implicações decorrem destes achados. Primeira, para o paciente com DAC multiarterial estável e função renal preservada ou levemente comprometida, a trajetória renal antecipada não constitui critério discriminante entre as três estratégias, e a decisão do *Heart Team* pode permanecer ancorada nos determinantes habituais — anatomia, carga isquêmica, função ventricular, diabetes e risco cirúrgico — sem o receio de que a opção escolhida comprometa a função renal a longo prazo. Segunda, a concentração da perda renal no primeiro ano, mais pronunciada após a cirurgia, reposiciona o cuidado renal no período peri-procedimento: é ali, e não ao longo do seguimento crônico, que reside a janela de intervenção. Terceira, como o impacto renal da hipertensão, do diabetes, da idade e da função ventricular mostrou-se uniforme entre as estratégias, as prioridades renoprotetoras clássicas mantêm a mesma importância nos três braços — a proteção renal é conduzida pelo manejo clínico do paciente, não pela modalidade de revascularização.

8.2 Perspectivas

Os achados desta tese apontam frentes de investigação futura em quatro direções. A primeira é analítica: a perda informativa por óbito, desbalanceada entre os braços, poderá ser formalmente endereçada por modelagem conjunta longitudinal-sobrevida, capaz de estimar simultaneamente a trajetória da TFGe e o processo de censura por

mortalidade. A segunda é de desfechos: os desfechos renais categóricos e de tempo-até-evento — progressão entre categorias KDIGO, injúria renal aguda e necessidade de terapia renal substitutiva — constituem complemento natural à leitura contínua aqui apresentada. A terceira é de fenotipagem: a interação tratamento-sexo, achado inédito e gerador de hipóteses, demanda replicação em coortes com albuminúria sistemática e estimativa baseada em cistatina C, que permitiriam distinguir efeito biológico de artefato da estimativa por creatinina. A quarta é temporal: como a era de inclusão precede a incorporação dos iSGLT2 e dos agonistas do receptor de GLP-1, a repetição desta análise em coortes contemporâneas permitirá avaliar se a equivalência renal entre estratégias se mantém sob terapia clínica farmacologicamente renoprotetora.

Em síntese, ao deslocar a função renal da condição de covariável de ajuste para a de desfecho longitudinal primário, esta tese oferece uma resposta negativa informativa a uma pergunta que permanecia em aberto — e, ao fazê-lo com um arcabouço analítico que acomoda explicitamente a natureza de caudas pesadas dos dados renais seriados, contribui também com um caminho metodológico replicável para a investigação do eixo coração-rim.

REFERÊNCIAS

1. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(3):e18-e114.

2. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023;148(9):e9-e119.

3. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-537.

4. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(16):e840-78.

5. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;74(14):1823-38.

6. Moayad Al-Azzawy S, Coyle M, De Backer G, McEvoy JW, Jennings C, Kotseva K, et al. Prevalence and prognostic importance of chronic kidney disease in patients with coronary heart disease: results from the combined EUROASPIRE IV and V studies. Eur J Prev Cardiol. 2025:zwaf528. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf528.

7. Vidal-Petiot E, Greenlaw N, Kalra PR, Garcia-Moll X, Tardif JC, Ford I, et al. Chronic kidney disease has a graded association with death and cardiovascular outcomes in stable coronary artery disease: an analysis of 21,911 patients from the CLARIFY registry. J Clin Med. 2019;9(1):4.

8. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375(9731):2073-81.

9. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(7):514-25.

10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Ann Intern Med. 1999;130(6):461-70.

11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.

12. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. N Engl J Med. 2021;385(19):1737-49.

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2024;105(4S):S117-S314.

14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46.

15. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-27.

16. Weisbord SD, Palevsky PM, Kaufman JS, Wu H, Androsenko M, Ferguson RE, et al. Contrast-associated acute kidney injury and serious adverse outcomes following angiography. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1311-20.

17. Mandurino-Mirizzi A, Munafò A, Crimi G. Contrast-associated acute kidney injury. J Clin Med. 2022;11(8):2167.

18. Brown JK, Shaw AD, Mythen MG, Guzzi L, Reddy VS, Crisafi C, et al. Adult cardiac surgery-associated acute kidney injury: joint consensus report. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2023;37(9):1579-90.

19. Scurt FG, Bose K, Mertens PR, Chatzikyrkou C, Herzog C. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. Kidney360. 2024;5(6):909-26.

20. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. Kidney Int. 2006;70(11):2021-30.

21. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356(15):1503-16.

22. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. N Engl J Med. 2020;382(15):1395-407.

23. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. N Engl J Med. 2020;382(17):1608-18.

24. Hueb T, Bocchi EA, Rezende PC, Scudeler TL, Lima EG, Soares PR, et al. Impact of revascularization strategies versus optimized medical treatment on coronary events related only to revascularized arteries: a target clinical trial emulation approach. J Cardiothorac Surg. 2026;21. doi: 10.1186/s13019-026-04544-5.

25. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367(25):2375-84.

26. Milojevic M, Head SJ, Mack MJ, Mohr FW, Morice MC, Dawkins KD, et al. The impact of chronic kidney disease on outcomes following percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with complex coronary artery disease: five-year follow-up of the SYNTAX trial. EuroIntervention. 2018;14(1):102-11.

27. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. J Am Coll Cardiol. 2004;43(10):1743-51.

28. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation. 2007;115(9):1082-9.

29. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation. 2010;122(10):949-57.

30. Yang Y, Xiong Y, Wang M, Liu J, Wang J, Wang Y, et al. Survival outcomes and adverse events in patients with chronic kidney disease after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of propensity score-matching studies. Ren Fail. 2021;43(1):912-21.

31. Kwon W, Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, et al. Comparison of long-term cardiovascular and renal outcomes between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with chronic kidney disease. Front Cardiovasc Med. 2022;9:951113.

32. Lopes NH, Paulitsch FS, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(6):1443-9.

33. Lima EG, Hueb W, Gersh BJ, Rezende PC, Garzillo CL, Favarato D, et al. Impact of chronic kidney disease on long-term outcomes in type 2 diabetic patients with coronary artery disease on surgical, angioplasty, or medical treatment. Ann Thorac Surg. 2016;101(5):1735-44.

34. Lima EG, Charytan DM, Hueb W, Azevedo DFC, Garzillo CL, Favarato D, et al. Long-term outcomes of patients with stable coronary disease and chronic kidney dysfunction: 10-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II Trial. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(8):1369-76.

35. Batista DV, Hueb W, Lima EG, Rezende PC, Garzillo CL, Garcia RMR, et al. Effect of diabetic kidney disease on therapeutic strategies for coronary artery disease: ten year follow-up. Aging (Albany NY). 2021;13(16):20081-93.

36. De Martino Neto E, Hueb WA, Rezende PC, De Morais LB, Lima EG, Soares PR, et al. Coronary artery disease treatment strategies and long-term renal function: rationale and design of the Cardiorenal Study. Int J Clin Trials. 2026;13(4). doi: 10.18203/2349-3259.ijct20262800.

37. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet. 2007;370(9596):1453-7.

38. Singer JM, Nobre JS, Rocha FMM. Análise de dados longitudinais. São Paulo: Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo; 2025.

39. Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. J Stat Softw. 2007;23(7):1-46.

40. Hubert M, Vandervieren E. An adjusted boxplot for skewed distributions. Comput Stat Data Anal. 2008;52(12):5186-201.

41. Oliveira GF, Vertello KM, Paula GA. Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Efeito do Tratamento Clínico, Cirúrgico ou Percutâneo da Doença Arterial Coronariana na Função Renal”. São Paulo: Instituto de Matemática e Estatística, Universidade de São Paulo; 2026. Relatório técnico RAE-CEA-26P09.

42. Charytan DM, Desai M, Mathur M, Stern NM, Perlmutter MA, Sethi SS, et al. Reduced risk of myocardial infarct and revascularization following coronary artery bypass grafting compared with percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;90(2):411-21.

43. Baber U, Farkouh ME, Arbel Y, Muntner P, Dangas G, Mack MJ, et al. Comparative efficacy of coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with diabetes and multivessel coronary artery disease with or without chronic kidney disease. Eur Heart J. 2016;37(46):3440-7.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Quadro de conformidade do relato com a declaração STROBE

APÊNDICE A – Quadro de conformidade do relato com a declaração STROBE

O relato deste estudo observacional seguiu a declaração STROBE (37). O quadro abaixo indica a seção da tese em que cada item foi contemplado.

Quadro 5 – Conformidade do relato com a declaração STROBE

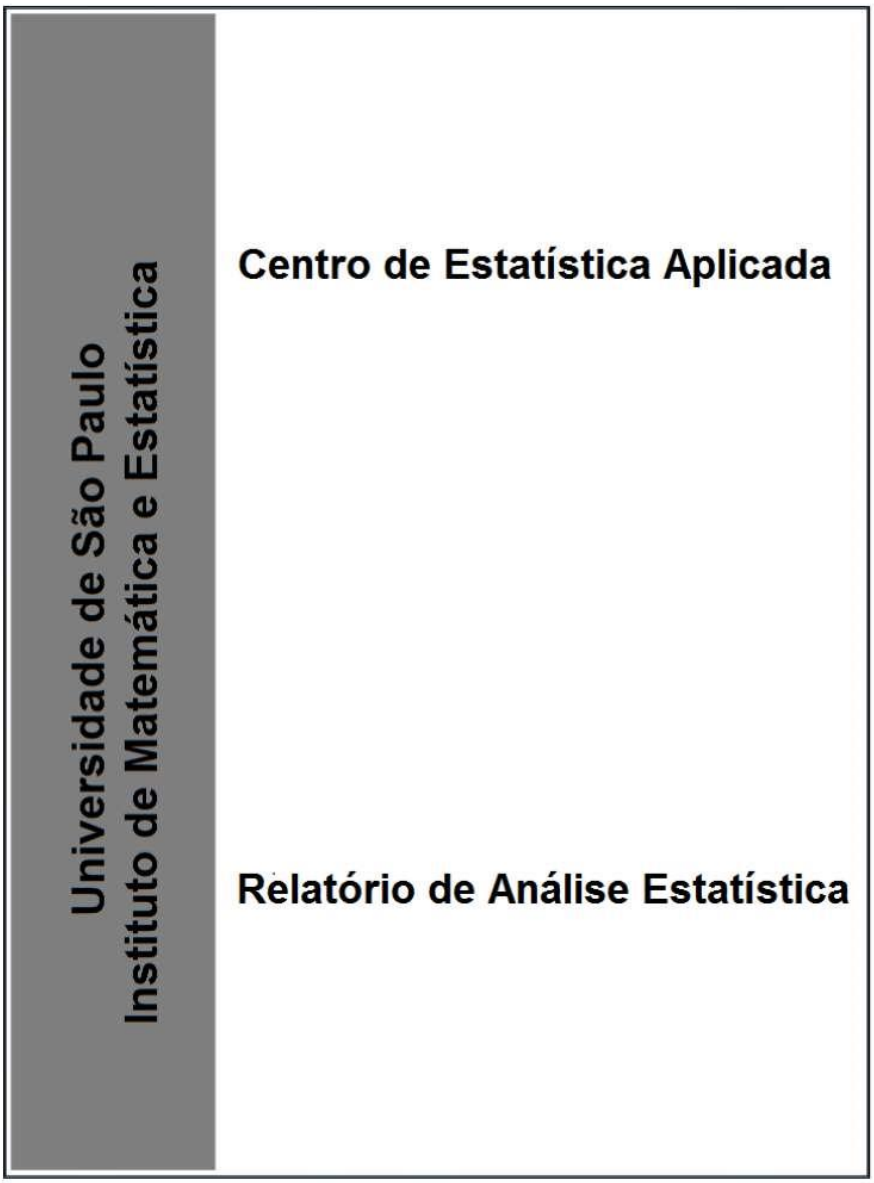
Item	Tópico	Recomendação	Seção
1	Título e resumo	Desenho indicado no resumo; resumo estruturado com o essencial	Resumo; Abstract
2	Contexto/justificativa	Fundamentação científica e lacuna que motiva o estudo	1 Introdução
3	Objetivos	Objetivo primário e objetivos secundários pré-especificados	4 Objetivos
4	Desenho do estudo	Coorte longitudinal retrospectiva baseada em registro	5.1
5	Contexto	Local, período de inclusão e de seguimento	5.1; 5.10
6	Participantes	Critérios de elegibilidade, fontes e método de seleção	5.2; 5.3; 5.4
7	Variáveis	Desfecho, exposição, *crossover*, preditores e confundidores	5.8; 5.11.3
8	Fontes de dados	Método de aferição da creatinina e cálculo da TFGe	5.8.1
9	Viés	Confundimento por indicação, *crossover*, perda informativa e salvaguardas	5.11; 6.5; 7
10	Tamanho do estudo	Justificativa e análise de precisão das estimativas	5.11.2
11	Variáveis quantitativas	Categorização das covariáveis e categorias de referência	5.11
12	Métodos estatísticos	Modelo, seleção de variáveis, dados faltantes e sensibilidade	5.11; 5.11.1
13	Participantes	Número em cada etapa, com fluxograma	6.1; Figura 2
14	Dados descritivos	Características basais e dados faltantes por grupo	6.1; Tabela 1
15	Dados de desfecho	TFGe por visita e grupo; eventos de seguimento	6.2; Tabela 2
16	Resultados principais	Estimativas ajustadas com intervalos de confiança de 95%	6.4; Tabela 5
17	Outras análises	Interações, valores atípicos, sensibilidade a λ e ao *crossover*	6.3; 6.4; 6.5
18	Resultados-chave	Síntese dos achados em relação aos objetivos	7 Discussão
19	Limitações	Limitações e salvaguardas adotadas para cada uma	7 Discussão
20	Interpretação	Interpretação cautelosa à luz da literatura	7; 8.1
21	Generalização	Validade externa e restrições da era de inclusão	7; 8.2
22	Financiamento	Fonte de financiamento e papel dos financiadores	Normalização

Fonte: elaborado pelo autor, com base na declaração STROBE para estudos de coorte (37).

ANEXO

ANEXO A – Relatório de análise estatística RAE-CEA-26P09 (CEA/IME-USP), na íntegra, incluindo apêndices de tabelas e figuras e parecer técnico da revisão clínica dos valores atípicos

ANEXO A – Relatório de análise estatística RAE-CEA-26P09 (CEA/IME-USP), na íntegra, incluindo apêndices de tabelas e figuras e parecer técnico da revisão clínica dos valores atípicos



Anexo A – página 1 de 116.

RAE-CEA-26P09

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

"Efeito do Tratamento Clínico, Cirúrgico ou Percutâneo da Doença Arterial Coronariana na Função Renal: Estudo de Longo Prazo"

Gabriel da Fonseca Oliveira

Kayke Moreira Vertello

Gilberto Alvarenga Paula

São Paulo, julho de 2026

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: "Efeito do Tratamento Clínico, Cirúrgico ou Percutâneo da Doença Arterial Coronariana na Função Renal".

PESQUISADOR: Ezio De Martino Neto

ORIENTADOR: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FINALIDADE DO PROJETO: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Gabriel da Fonseca Oliveira
Kayke Moreira Vertello
Gilberto Alvarenga Paula

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: OLIVEIRA, G.F.; VERTELLO, K.M.; PAULA, G.A. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: "Efeito do Tratamento Clínico, Cirúrgico ou Percutâneo da Doença Arterial Coronariana na Função Renal"**. São Paulo, IME-USP, 2026. (RAE-CEA-26P09)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BUSSAB, W.O.; MORETTIN, P.A. (2024). **Estatística Básica**. 10. ed. São Paulo: Saraiva Uni.

GO, A.S.; CHERTOW, G.M.; FAN, D.; MCCULLOCH, C.E ; HSU, C.Y. (2004). Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. **The New England Journal of Medicine**, **351**, 1296-1305.

HUBERT, M.; VANDERVIEREN, E. (2008). An adjusted boxplot for skewed distributions. **Computational Statistics & Data Analysis**, **52**, 5186–5201.

RONCO, C.; HAAPIO, M.; HOUSE, A.A.; ANAVEKAR, N.; BELLOMO, R. (2008). Cardiorenal Syndrome. **The Lancet**, **371**, 1273-1284.

SINGER, J.M.; NOBRE, J.S.; ROCHA, F.M.M. (2025). **Análise de dados longitudinais**. IME-USP

STASINOPOULOS, M.D.; RIGBY, R.A. (2007). Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape (GAMLSS) in R. **Journal of Statistical Software**, **23**, 1–46.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

R (versão 4.5)

Pacotes: ggplot2, tidyr, dplyr, scales, gamlss, robustbase

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Modelos Aditivos Generalizados para Locação, Escala e Forma (GAMLSS) com efeito aleatório por paciente (07:990)

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Medicina / Cardiologia (14:990)

Resumo

O presente projeto, intitulado "Efeito do Tratamento Clínico, Cirúrgico ou Percutâneo da Doença Arterial Coronariana na Função Renal: Estudo de Longo Prazo", tem como objetivo principal avaliar a evolução da função renal, medida pela taxa de filtração glomerular estimada (eRFG), em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) multiarterial estável acompanhados por até cinco anos no Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP). O estudo busca ampliar a compreensão sobre a interface entre o sistema cardiovascular e o sistema renal, tema de crescente relevância clínica devido à alta prevalência de disfunção renal em indivíduos com DAC.

A utilidade prática deste projeto reside em identificar se diferentes modalidades de tratamento — tratamento clínico otimizado (MT), intervenção coronária percutânea (PCI) e cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) — apresentam efeitos diferentes sobre o declínio da função renal ao longo do tempo.

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte retrospectivo, conduzido a partir do registro MASS (Medicine, Angioplasty or Surgery Study), que reúne dados clínicos, laboratoriais e angiográficos. O acompanhamento dos pacientes por 5 anos permite a análise longitudinal da função renal, possibilitando investigar potenciais diferenças no impacto de cada modalidade terapêutica.

A finalidade da análise solicitada ao Centro de Estatística Aplicada (CEA) é oferecer suporte metodológico para a adequada interpretação dos dados, orientando a seleção dos modelos estatísticos mais apropriados para o estudo. Este relatório consolida a análise descritiva preliminar, o ajuste inicial de um modelo longitudinal via GAMLSS, a exploração sistemática de famílias distribucionais alternativas e a remodelagem final com a família t-Student (TF), incluindo interações de tratamento com covariáveis clínicas e sensibilidade a *outliers*.

Sumário

1. Introdução **9**

2. Objetivos **9**

3. Descrição do estudo **10**

4. Descrição das variáveis **11**

4.1 Identificação 11

4.2 Dados demográficos e clínicos 11

4.3 Mortalidade 11

4.4 Acompanhamento temporal 12

4.5 Variáveis laboratoriais (medidas a cada ano de companhamento) 12

4.6 Variáveis angiográficas e cirúrgicas (medidas uma única vez, no basal) . 12

4.7 Comorbidades e fatores de risco (medidas uma única vez, no basal) 13

5. Análise descritiva **14**

5.1 Distribuição por sexo e tratamento 14

5.2 Distribuição por faixa etária e tratamento 14

5.3 Distribuição de fatores cardíacos por tratamento 15

5.4 Distribuição de outros fatores de risco por tratamento 15

5.5 Distribuição de IMC por tratamento 16

5.6 Distribuição de tabagismo por tratamento 16

5.7 Distribuição de óbitos por tratamento 16

5.8 Distribuição da extensão coronariana por tratamento 17

5.9 Distribuição de TCE por tratamento 17

5.10 Distribuição do Syntax score por tratamento 17

Anexo A – página 6 de 116.

5.11 Distribuição de FEVE por tratamento 18
5.12 Distribuição de HAS por tratamento 18
5.13 Distribuição de DM por tratamento 18
5.14 Distribuição de reintervenção por tratamento 18
5.15 Distribuição de CEC entre pacientes CABG 19
5.16 Relação entre Syntax score basal e Clearence basal 19
5.17 Perfil médio de Clearence ao longo do tempo por tratamento 19
5.18 Perfis estratificados de Clearence 20

6. Modelagem do clearence longitudinal 24
6.1 Motivação e abordagem 25
6.2 Especificação do modelo 25
6.3 Tratamento de *outliers* 27
6.4 Resultados 28
6.5 Diagnóstico do ajuste 32

7. Exploração de famílias de distribuição GAMLSS 33
7.1 Motivação 34
7.2 Famílias avaliadas 34
7.3 Procedimento 35
7.4 Resultados 36
7.5 Família escolhida 37

8. Remodelagem: família TF e seleção de variáveis 38
8.1 Família *t* de Student (TF) 39
8.2 Procedimento de seleção manual 39

8.3 Trajetória da seleção 40
8.4 Especificação dos modelos finais 42
8.5 Modelo final 42
8.6 Diagnóstico do modelo final 44
8.7 Variabilidade individual: efeitos aleatórios por paciente 45
8.8 Sensibilidade e escolha do parâmetro λ 46
8.9 Comparação NO vs TF 48

9. Conclusões finais 49
9.1 Síntese dos achados clínicos 49
9.2 Recomendações metodológicas 50
9.3 Limitações 51

APÊNDICE A 54

Tabelas 54

APÊNDICE B 68

FIGURAS 68

Anexo 105

A. Parecer Técnico sobre *Outliers* 105

1. Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) permanece entre as principais causas de morbimortalidade e, em sua evolução, frequentemente se associa à disfunção renal, o que agrava o prognóstico clínico. Evidências robustas indicam que a redução da taxa de filtração glomerular está associada, de forma independente e progressiva, a maior risco de mortalidade, eventos cardiovasculares e hospitalização, como demonstrado por Go et al. (2004). Esses achados reforçam o papel da função renal como componente central na estratificação de risco de pacientes com DAC.

A interação entre os sistemas cardiovascular e renal é formalmente descrita no contexto da síndrome cardiorrenal, caracterizada pela natureza bidirecional do comprometimento funcional entre esses órgãos. Conforme discutido por Ronco et al. (2008), alterações em um desses sistemas podem desencadear ou agravar disfunções no outro, evidenciando a complexidade fisiopatológica dessa relação, particularmente em pacientes com doença cardiovascular estabelecida.

A disponibilidade de bases de dados longitudinais, como o registro MASS (Medicine, Angioplasty or Surgery Study), possibilita a investigação sistemática dessas relações em cenários do mundo real. Esse tipo de registro reúne informações clínicas, laboratoriais e angiográficas de pacientes acompanhados por períodos prolongados, oferecendo uma oportunidade valiosa para a análise da evolução temporal de desfechos clínicos relevantes, como a função renal.

Diante desse cenário, o presente relatório insere-se no âmbito de uma colaboração com o Centro de Estatística Aplicada (CEA), tendo como propósito estruturar e conduzir a análise estatística dos dados provenientes desse registro.

2. Objetivos

O objetivo principal da pesquisa é entender o comportamento da taxa de filtração glomerular estimada (eRFG), aqui referida como clearence, ao longo de cinco anos de acompanhamento em pacientes com DAC submetidos a cada um dos três tratamentos: Intervenção Coronária Percutânea (PCI), Cirurgia de Revascularização Miocárdica (CABG) e Tratamento Clínico Otimizado (MT).

Adicionalmente, serão analisadas variáveis clínicas e demográficas potencialmente associadas à função renal — incluindo idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), presença de fatores de risco cardiovasculares, tabagismo e outras comorbidades — com o objetivo de investigar como influenciam a trajetória longitudinal da função renal.

3. Descrição do estudo

O estudo é baseado em dados já coletados do registro MASS (Medicine, Angioplasty or Surgery Study), ensaio clínico no qual a alocação entre MT (tratamento clínico otimizado), PCI (intervenção coronária percutânea) e CABG (cirurgia de revascularização miocárdica) foi aleatória. Neste relatório, contudo, as informações desse registro são analisadas de modo observacional e retrospectivo, sem intervenção experimental adicional sobre o cuidado assistencial. Esses pacientes passaram por acompanhamento clínico durante cinco anos, incluindo avaliações periódicas de creatinina sérica e clearence.

Além da função renal, o banco de dados contém diversas informações que ajudam a contextualizar o estado clínico dos pacientes, como idade, sexo, presença de comorbidades (por exemplo, diabetes e hipertensão), dados laboratoriais (perfil lipídico, glicemia), índice de massa corporal e histórico de tabagismo. Também são registrados eventos clínicos relevantes, como ocorrência de óbito.

Por se tratar de uma coorte retrospectiva, o estudo depende exclusivamente dos registros existentes. Isso implica algumas limitações, tais como possíveis perdas de seguimento, dados faltantes e falta de controle direto sobre fatores comportamentais e adesão ao tratamento. O banco de dados original contém 1.719 pacientes; após aplicação do critério de inclusão — presença de creatinina sérica em pelo menos dois tempos de acompanhamento — a amostra analítica utilizada em todo o relatório (descritiva e modelagem) compreende 1.512 pacientes, totalizando 9.072 observações longitudinais (paciente × tempo). Após o descarte interno de linhas com valores ausentes em alguma das covariáveis do preditor, o ajuste efetivo se dá sobre 8.344 observações no cenário com *outliers* e 8.296 observações no cenário sem

outliers (Seção 6.3). O acompanhamento regular permite analisar como a função renal evolui ao longo do tempo e como isso varia entre os tipos de tratamento.

4. Descrição das variáveis

O banco de dados utilizado contém informações clínicas e laboratoriais registradas para cada paciente ao longo do período de acompanhamento. A seguir, são descritas as variáveis presentes no conjunto de dados.

4.1 Identificação

- **Identificador (ID):** código único de cada paciente no estudo.

4.2 Dados demográficos e clínicos

- **Idade** (anos): idade do paciente no momento basal e atualizada a cada ano de acompanhamento.
- **Faixa etária:** categorização binária da idade basal em <60 anos e ≥ 60 anos.
- **Sexo:** sexo biológico do paciente, masculino ou feminino.
- **Tratamento:** modalidade terapêutica recebida, podendo assumir:
  - PCI – Intervenção Coronária Percutânea.
  - CABG – Cirurgia de Revascularização Miocárdica.
  - MT – Tratamento Clínico Otimizado.
- **Índice de massa corporal – IMC** (kg/m²): classificado em três categorias:
  - Abaixo do peso: IMC $<18,5$.
  - Peso normal: $18,5 \leq$ IMC <25.
  - Sobrepeso: IMC ≥ 25.

4.3 Mortalidade

- **Óbito:** variável binária indicando ocorrência do evento (Sim/Não).

4.4 Acompanhamento temporal

- **Ano de acompanhamento:** indica o ponto de tempo relativo no seguimento: basal (B) e anos subsequentes de tratamento (1A, 2A, 3A, 4A e 5A).

4.5 Variáveis laboratoriais (medidas a cada ano de companhamento)

- **Creatinina** (mg/dL): valor de creatinina sérica medido nas avaliações periódicas.
- **Clearence** (mL/min): taxa de filtração glomerular estimada (eRFG), calculada a partir da creatinina pela equação CKD-EPI. É a principal variável de interesse para avaliar a função renal ao longo do estudo. O clearence tem valores no intervalo entre 0 e 140, em que resultados mais altos indicam pacientes com melhor capacidade renal.

Observação: como o clearence é derivado diretamente da creatinina (sendo inversamente proporcional a ela), as análises descritivas focam no clearence, evitando redundância. A leitura por meio do clearence (basal e ao longo do tempo) cobre, do ponto de vista informativo, o que seria observado analisando a creatinina separadamente.

4.6 Variáveis angiográficas e cirúrgicas (medidas uma única vez, no basal)

- **Extensão coronariana (CORONARIA):** número de artérias coronárias acometidas, categorizado em uniarterial (Uni), biarterial (Bi) e triarterial (Tri).
- **Tronco de coronária esquerda (TCE):** variável binária indicando acometimento do tronco da coronária esquerda (Sim/Não).
- **Syntax score:** escore numérico que quantifica a complexidade anatômica das lesões coronarianas. Para análise descritiva, foi dicotomizado em:
  - Baixo: Syntax ≤ 17.
  - Alto: Syntax > 17.

- **Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)** (%): valor percentual da função sistólica ventricular, dicotomizado em FEVE < 55% e FEVE ≥ 55%.
- **Circulação extracorpórea (CEC):** variável aplicável apenas a pacientes submetidos a CABG, indicando se o procedimento foi realizado com CEC ou sem CEC.
- **Reintervenção:** variável binária indicando se o paciente necessitou de novo procedimento (ICP ou CABG) durante o período de acompanhamento.

4.7 Comorbidades e fatores de risco (medidas uma única vez, no basal)

- **Hipertensão arterial sistêmica (HAS):** variável binária (Sim/Não).
- **Diabetes mellitus (DM):** variável binária (Sim/Não).
- **Fatores cardíacos (indicador composto):** variável binária indicando presença de ao menos um dos seguintes fatores: TCE, descendente anterior (DA), circunflexa (CX), coronária direita (CD), infarto agudo do miocárdio prévio (IAM prévio), HAS, DM, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou doença arterial obstrutiva periférica (DAOP).
- **Outros fatores de risco (indicador composto):** variável binária indicando presença de colesterol total elevado (≥ 240 mg/dL), triglicerídeos elevados (≥ 200 mg/dL) ou diabetes (glicose ≥ 126 mg/dL ou HbA1c ≥ 6,5%).
- **Tabagismo:** categorizado em fumante, ex-fumante e não fumante.

5. Análise descritiva

Nesta seção, apresentamos a análise descritiva dos dados, que nos permite ter uma visão inicial dos resultados do estudo (Bussab e Morettin, 2024). O roteiro combina, de forma complementar: (i) distribuições de variáveis demográficas, clínicas e angiográficas na amostra analítica, em geral estratificadas por tratamento (frequências, tabelas e gráficos de barras); (ii) relações bivariadas, como Syntax basal versus clearence basal; (iii) trajetória temporal média do clearence por grupo terapêutico e um painel que integra dispersão, trajetórias individuais, tendência suavizada e médias com erro padrão; e (iv) perfis estratificados do clearence ao longo do tempo segundo covariáveis, para inspecionar o comportamento dentro de cada tratamento. Os tamanhos amostrais por tratamento encontram-se na Tabela A.1. As demais tabelas também estão no Apêndice A e as figuras no Apêndice B.

5.1 Distribuição por sexo e tratamento

Observa-se que a maior parte da amostra é composta por indivíduos do sexo masculino. Ao todo, 66,7% dos registros correspondem a homens (n = 1.008), enquanto 33,3% correspondem a mulheres (n = 504), totalizando 1.512 pacientes (Tabela A.2).

A Figura B.1 apresenta a distribuição de sexo estratificada por tipo de tratamento. A predominância masculina é consistente em todos os grupos terapêuticos, o que é uma característica comum em estudos que envolvem doença arterial coronariana, indicando a maior prevalência da condição neste grupo. Esse desbalanceamento na composição da amostra deve ser considerado como informativo, podendo atuar como fator associado à evolução clínica e à função renal ao longo do tempo.

5.2 Distribuição por faixa etária e tratamento

A variável idade foi categorizada em duas faixas — < 60 e ≥ 60 anos — para facilitar a comparação entre os grupos de tratamento. A Figura B.2 apresenta a distribuição de faixa etária por tratamento.

Observa-se que a distribuição etária varia entre os grupos: o grupo PCI tende a apresentar proporção ligeiramente maior de pacientes mais jovens, enquanto o grupo CABG concentra maior proporção de pacientes com 60 anos ou mais. Essa composição etária deve ser considerada em análises futuras, pois a idade é um importante fator associado tanto ao risco cardiovascular quanto à evolução da função renal.

5.3 Distribuição de fatores cardíacos por tratamento

A presença de fatores cardíacos (incluindo acometimento de artérias coronárias, infarto prévio, hipertensão, diabetes, DPOC e DAOP) foi avaliada como variável binária para cada paciente. A Figura B.3 mostra a distribuição da presença de fatores cardíacos por tipo de tratamento.

Verificou-se que todos os 1.512 pacientes da amostra apresentam ao menos um fator cardíaco (100%), o que é esperado considerando que se trata de uma coorte composta exclusivamente por indivíduos com DAC multiarterial confirmada. Consequentemente, o indicador composto de fatores cardíacos não possui poder discriminante entre os grupos de tratamento e não será utilizado como variável de estratificação em análises subsequentes.

5.4 Distribuição de outros fatores de risco por tratamento

Além dos fatores cardíacos, foram avaliados outros fatores de risco metabólicos, incluindo colesterol total elevado, triglicerídeos elevados e presença de diabetes. A Figura B.4 apresenta a distribuição desses fatores por tipo de tratamento, mostrando que a presença desses fatores é majoritária e semelhante nos três tratamentos (Sim: CABG 65,8%, MT 66,8%, PCI 68,5%)

A presença de fatores de risco metabólicos adicionais pode influenciar a evolução da função renal ao longo do tempo, sendo relevante sua consideração na caracterização basal dos grupos.

5.5 Distribuição de IMC por tratamento

O índice de massa corporal foi classificado em três categorias: abaixo do peso (IMC < 18,5), peso normal (18,5 ≤ IMC < 25) e sobrepeso (IMC ≥ 25). A Figura B.5 apresenta a distribuição dessas categorias por tipo de tratamento.

Observa-se que a categoria "Abaixo do peso" é praticamente vazia, contendo apenas 5 pacientes (0,3% da amostra), enquanto a grande maioria apresenta sobrepeso (n = 1.113; 73,6%). Essa distribuição indica que, na prática, o IMC funciona como uma variável essencialmente binária (peso normal versus sobrepeso) nesta amostra. A distribuição é semelhante entre os grupos de tratamento, sugerindo que o IMC isoladamente não constitui um bom diferenciador entre as modalidades terapêuticas neste estudo.

5.6 Distribuição de tabagismo por tratamento

A variável tabagismo foi categorizada em fumante, ex-fumante e não fumante. A Figura B.6 apresenta a distribuição de tabagismo por tipo de tratamento. Destaca-se a maior concentração de fumantes e ex fumantes na cirugia de revascularização (62%) frente aos 50% nos tratamentos MT e PCI.

O tabagismo é um fator de risco cardiovascular e renal reconhecido. A análise descritiva dessa variável permite identificar eventuais diferenças entre os grupos que possam influenciar os resultados observados na evolução da função renal.

5.7 Distribuição de óbitos por tratamento

A maior parte dos registros corresponde a pacientes que não evoluíram para óbito, totalizando 86,0% da amostra (n = 1.301). Por outro lado, 14,0% das observações (n = 211) referem-se a pacientes que faleceram ao longo do acompanhamento (Tabela A.3).

A Figura B.7 evidencia essa distribuição separada por tratamento. Nota-se que o tratamento clínico otimizado (MT) apresenta o maior número de óbitos (n = 79; 16,9% do grupo), seguido por CABG (n = 67; 13,0%) e PCI (n = 65; 12,3%). Embora

a proporção global de óbitos seja moderada, sua distribuição desigual entre os grupos merece atenção em análises futuras, especialmente considerando que os pacientes que evoluíram para óbito contribuem com menos observações longitudinais, podendo introduzir viés de sobrevivência na análise temporal do clearence.

5.8 Distribuição da extensão coronariana por tratamento

A distribuição da extensão coronariana entre os grupos de tratamento foi avaliada quanto ao número de artérias acometidas (Tabela A.5, Figura B.25). A quase totalidade da amostra apresenta doença biarterial ou triarterial — apenas 5 pacientes (0,3%) possuem acometimento uniarterial, todos nos grupos MT e PCI. O grupo CABG concentra a maior proporção de pacientes triarteriais (77,2%), seguido por MT (73,8%) e PCI (59,8%). Essa distribuição é coerente com a prática clínica, na qual pacientes com doença mais extensa tendem a ser encaminhados para revascularização cirúrgica. A virtual ausência da categoria uniarterial limita análises estratificadas por essa variável, mas a distinção entre bi e triarterial pode ser explorada em fases futuras.

5.9 Distribuição de TCE por tratamento

A distribuição de TCE por tratamento mostra que a presença de acometimento do tronco de coronária esquerda é muito mais frequente no grupo CABG (27,9%; n = 144) do que nos grupos MT (2,4%; n = 11) e PCI (3,6%; n = 19) (Tabela A.6, Figura B.26). Do ponto de vista analítico, o baixo número de pacientes com TCE nos grupos MT e PCI compromete a estabilidade de comparações estratificadas por essa variável fora do grupo cirúrgico.

5.10 Distribuição do Syntax score por tratamento

Observa-se uma diferença clara quanto à distribuição do Syntax score entre os tratamentos (Tabela A.7, Figuras B.27 e B.22). O Syntax score quantifica a complexidade anatômica das lesões coronarianas; o grupo CABG apresenta a maior mediana (24,0; média 24,2 ± 8,1), seguido por MT (18,5; média 19,6 ± 7,6) e PCI (16,0;

média 17,3 ± 6,6). O Syntax score revela-se, portanto, uma variável com bom poder discriminante entre os grupos e potencialmente relevante para a modelagem futura.

5.11 Distribuição de FEVE por tratamento

A distribuição de FEVE entre os grupos de tratamento é bastante semelhante (Tabela A.8, Figuras B.28 e B.23). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo apresenta padrão comparável nos três tratamentos; a maioria dos pacientes possui FEVE categorizada como ≥ 55% em proporção similar nos três grupos (CABG: 82,8%; MT: 78,8%; PCI: 81,6%). Essa homogeneidade indica que a FEVE, nesta amostra, não diferencia os grupos de tratamento de forma relevante.

5.12 Distribuição de HAS por tratamento

A distribuição de HAS por tratamento (Tabela A.9, Figura B.29) mostra prevalência elevada em todos os grupos: CABG 83,8%, PCI 86,0% e MT 80,5%. Dado que a hipertensão é praticamente ubíqua nesta coorte de pacientes com DAC, a variável possui capacidade limitada de discriminação entre os grupos. Ainda assim, sua análise individual é pertinente para a caracterização da amostra.

5.13 Distribuição de DM por tratamento

A distribuição de DM por tratamento (Tabela A.10, Figura B.30) é relativamente equilibrada: CABG 52,2%, MT 56,3% e PCI 50,9%. Assim, essa variável não mostra muito poder de discriminação entre os três tratamentos.

5.14 Distribuição de reintervenção por tratamento

A distribuição de reintervenção varia de forma marcante entre os grupos (Tabela A.11, Figura B.31): CABG apresenta a menor taxa (9,1%; n = 47), enquanto MT (28,9%; n = 135) e PCI (31,1%; n = 164) registram taxas substancialmente maiores. Essa diferença é clinicamente relevante e sugere que a revascularização cirúrgica está associada a menor necessidade de procedimentos adicionais. A

reintervenção pode atuar como fator de confusão ou modificador de efeito na evolução do clearence e deve ser considerada na modelagem.

5.15 Distribuição de CEC entre pacientes CABG

A distribuição do uso de circulação extracorpórea entre os 517 pacientes submetidos a CABG é a seguinte: 296 (57,5%) foram operados com CEC e 219 (42,5%) sem CEC (2 registros sem informação) (Tabela A.12, Figura B.32). Essa distribuição permite investigar, dentro do grupo cirúrgico, se o uso de CEC — que envolve maior agressão hemodinâmica e potencial nefrotoxicidade — está associado a diferenças na trajetória do clearence renal.

5.16 Relação entre Syntax score basal e Clearence basal

A Figura B.24 apresenta o gráfico de dispersão entre o Syntax score e o clearence no momento basal, estratificada por tratamento. Observa-se que pacientes do grupo CABG, com escores Syntax mais elevados, tendem a apresentar clearence basal ligeiramente inferior, embora a dispersão seja ampla. Os grupos MT e PCI concentram-se em faixas de Syntax mais baixas, com distribuição de clearence semelhante.

5.17 Perfil médio de Clearence ao longo do tempo por tratamento

O comportamento do clearence ao longo do período de acompanhamento, estratificado pelos três tipos de tratamento, está representado na Figura B.8, enquanto as médias e desvios padrões correspondentes encontram-se detalhados na Tabela A.4.

A Figura B.33 apresenta uma visão sinóptica do comportamento do clearence ao longo do tempo, combinando quatro perspectivas em um único painel: (a) *boxplots* por ano e tratamento, evidenciando a dispersão e os valores medianos; (b) trajetórias individuais (linhas de spaghetti), revelando a heterogeneidade entre pacientes; (c) curvas suavizadas (LOESS), destacando a tendência média de cada grupo; e (d)

médias com barras de erro padrão, facilitando a comparação pontual entre tratamentos. O conjunto dessas visualizações reforça o padrão de declínio progressivo do clearence, com o grupo CABG consistentemente abaixo dos demais.

Observa-se que, em todos os grupos, o clearence apresenta uma redução entre o momento Basal (B) e o primeiro ano (1A), seguida por um declínio mais gradual ao longo dos anos subsequentes. O grupo submetido à cirurgia de revascularização (CABG) apresenta os menores valores médios de clearence, mantendo-se consistentemente abaixo dos demais grupos em todos os tempos avaliados. A média inicial de 75,8 mL/min reduz-se para 70,0 mL/min no ano 1A e segue em declínio até 66,9 mL/min no quinto ano.

Já os grupos MT (tratamento clínico) e PCI (intervenção percutânea) iniciam o estudo com médias próximas (77,4 e 78,2 mL/min, respectivamente) e apresentam queda do ano B para 1A, porém mantendo valores superiores aos observados no grupo CABG. Do ano 1A em diante, o grupo MT decresce gradualmente, enquanto o grupo PCI se mantém mais constante.

O desvio padrão mantém-se relativamente estável ao longo dos anos, indicando variabilidade semelhante dentro de cada grupo de tratamento. Esse padrão, aliado ao comportamento longitudinal médio, sugere que futuras análises poderão se beneficiar de modelos estatísticos que considerem tanto a variação entre indivíduos quanto a estrutura de medidas repetidas, como modelos lineares mistos (Singer, Nobre e Rocha, 2025).

5.18 Perfis estratificados de Clearence

Para aprofundar a compreensão do comportamento do clearence ao longo do tempo, foram construídos gráficos de perfil estratificados por diferentes variáveis clínicas e demográficas. Em todos os gráficos a seguir, são apresentadas as médias por ano e tratamento com bandas de ±1,96 erros padrão, com painéis separados por categoria da variável de estratificação.

5.18.1 Perfil por faixa etária

A Figura B.9 apresenta o perfil de clearence estratificado por faixa etária (< 60 e ≥ 60 anos). Observa-se que pacientes com 60 anos ou mais apresentam valores médios de clearence consistentemente mais baixos em todos os tempos e tratamentos, confirmando o papel da idade como fator relevante no nível basal e na evolução da função renal.

5.18.2 Perfil por categoria de IMC

A Figura B.10 mostra o perfil de clearence por categoria de IMC (basal). A estratificação permite avaliar se o peso corporal está associado a diferenças na trajetória da função renal entre os grupos de tratamento. A categoria abaixo do peso não possui quantidade significativa de pacientes e, portanto, seu perfil não deve ser levado em consideração. Indivíduos com peso normal apresentam evolução praticamente igual da taxa de filtração glomerular ao longo do tempo, para os três tratamentos, enquanto aqueles com sobrepeso aparentam a mesma trajetória, com magnitude maior para o tratamento PCI, seguido por MT e CABG.

5.18.3 Perfil por presença de outras comorbidades

A Figura B.11 apresenta o perfil de clearence estratificado pela presença (1) ou ausência (0) de outros fatores de risco metabólicos (colesterol elevado, triglicerídeos elevados ou diabetes). A comparação entre os dois grupos permite identificar potenciais diferenças na evolução renal associadas a esses fatores. Na presença desses fatores, as trajetórias de clearence tendem a ser um pouco mais baixas ao longo do tempo do que na ausência deles; ainda assim, o ordenamento entre tratamentos se mantém nos dois cenários, com PCI acima, CABG abaixo e MT intermediário.

5.18.4 Perfil por sexo

A Figura B.12 exibe o perfil de clearence por sexo. É possível observar diferenças entre homens e mulheres tanto nos valores absolutos de clearence quanto nas trajetórias ao longo do tempo, em cada modalidade de tratamento.

O público feminino têm um decréscimo na média da clearence do ano B para o ano 1A e se mantém estável no restante do acompanhamento para PCI e MT, enquanto CABG aparenta ter uma nova queda entre o terceiro e quarto ano de acompanhamento. Já o público masculino apresenta decréscimo no primeiro ano, seguido por estabilidade nos demais anos de acompanhamento para todos os tratamentos, com valores maiores quando comparados ao sexo feminino.

5.18.5 Perfil por tabagismo

A Figura B.13 apresenta o perfil de clearence estratificado por status de tabagismo (fumante, ex-fumante e não fumante). Aqui é possível verificar condições diferentes para cada um dos grupos de pacientes. Para os ex fumantes, a média de clearence passa por uma queda no primeiro ano e se mantém estável nos demais, com o melhor resultado para o tratamento medicamentoso. No público fumante, o tratamento percutâneo mostrou o melhor resultado, com decaimento entre o primeiro e o segundo ano de acompanhamento, seguido por uma leve melhora a partir do terceiro ano; o tratamento medicamentoso demonstou queda em todo o acompanhamento, enquanto a cirurgia aparenta taxas mais constantes a partir do segundo ano. Por fim, pacientes não fumantes apresentaram comportamento semelhante entre os três tratamentos, com destaque para o PCI, com valores mais altos se comparado às demais técnicas.

5.18.6 Perfil por extensão coronariana

A Figura B.14 mostra o perfil de clearence estratificado por extensão coronariana (biarterial e triarterial). Dado que apenas 5 pacientes são uniarteriais, a comparação efetiva ocorre entre bi e triarteriais. Para a extensão coronariana biarterial, as trajetórias médias são bastante próximas, indicando que a extensão coronariana, por si só, não produz separação relevante nos perfis de clearence dentro de cada grupo de tratamento. Já para a extensão triarterial, os perfis parecem seguir a mesma trajetória, com magnitude maior para o tratamento PCI, seguido por MT e CABG.

5.18.7 Perfil por TCE

A Figura B.15 apresenta o perfil de clearence por presença ou ausência de TCE. No grupo CABG, onde a variável possui representatividade adequada, observa-se diferença modesta entre as curvas. Nos grupos MT e PCI, o número muito reduzido de pacientes com TCE torna a curva correspondente instável e de difícil interpretação.

5.18.8 Perfil por Syntax score

A Figura B.16 exibe o perfil de clearence estratificado por categoria de Syntax score basal (baixo, intermediário e alto). Pacientes com Syntax basal alto tendem a apresentar valores de clearence ligeiramente inferiores, sobretudo no grupo CABG, sugerindo que a complexidade angiográfica pode estar associada a um pior prognóstico renal. Pacientes com Syntax basal baixo têm clearence ligeiramente maior, com trajetórias semelhantes para os submetidos aos tratamentos CABG e MT, com magnitude abaixo do PCI.

5.18.9 Perfil por FEVE

A Figura B.17 apresenta o perfil de clearence por categoria de FEVE basal. Pacientes com FEVE abaixo de 55% submetidos a cirurgia de revascularização possuem decréscimo da taxa de filtração glomerular no primeiro ano, seguido por uma retomada entre o primeiro e o terceiro ano e uma estabilidade do terceiro ao quinto; a intervenção percutânea e o tratamento medicamentoso possuem trajetórias praticamente sobrepostas. Para pacientes com FEVE maior ou igual a 55%, a evolução é a mesma entre os tratamentos, em que PCI apresenta o maior valor absoluto, seguido por MT e CABG.

5.18.10 Perfil por HAS

A Figura B.18 mostra o perfil de clearence estratificado por presença de hipertensão. A alta prevalência de HAS em todos os grupos resulta em um desequilíbrio de tamanho amostral entre as curvas (Sim ≫ Não), o que limita a

comparação. Indivíduos com hipertensão têm comportamento e valores muito parecidos ao longo do acompanhamento, enquanto a intervenção percutânea se sobressai em relação às demais para pacientes sem hipertensão.

5.18.11 Perfil por DM

A Figura B.19 apresenta o perfil de clearence por presença de diabetes. As curvas mostram certa separação, com pacientes diabéticos tendendo a valores de clearence ligeiramente inferiores em todos os tratamentos, o que é consistente com o efeito deletério conhecido da diabetes sobre a função renal. Observa-se também um melhor resultado no grupo PCI para o público com diabetes e comportamentos muito semalhantes entre as intervenções para pacientes sem alteração de glicemia.

5.18.12 Perfil por reintervenção

A Figura B.20 mostra o perfil de clearence estratificado por ocorrência de reintervenção. No grupo CABG, o baixo número de reintervenções torna a comparação pouco informativa. Nos grupos MT e PCI, onde a taxa de reintervenção é mais expressiva, as trajetórias dos dois subgrupos são relativamente semelhantes.

5.18.13 Perfil por CEC (pacientes CABG)

A Figura B.21 apresenta o perfil de clearence para pacientes do grupo CABG, estratificado pelo uso ou não de circulação extracorpórea. As curvas médias dos dois subgrupos caminham próximas ao longo dos anos, sugerindo que o uso de CEC não se associa a uma trajetória marcadamente distinta de declínio renal. Essa análise é limitada ao grupo cirúrgico e poderá ser aprofundada com modelagem adequada.

6. Modelagem do clearence longitudinal

A análise descritiva apresentada na Seção 5, em particular o perfil médio do clearence ao longo do tempo (Figura B.8) e o painel sinóptico da Figura B.33, evidencia trajetórias correlacionadas dentro de cada paciente, com declínio progressivo da função renal e variabilidade pronunciada entre indivíduos. Tais características motivam o uso de um modelo estatístico que considere

simultaneamente: (i) a estrutura longitudinal das medidas repetidas e (ii) a heterogeneidade entre pacientes (Singer, Nobre e Rocha, 2025).

Esta seção apresenta o ajuste inicial de um modelo misto via Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape (GAMLSS), conforme proposto por Stasinopoulos e Rigby (2007), com efeito aleatório de intercepto por paciente. Para avaliar a sensibilidade do ajuste a observações atípicas, o modelo foi ajustado em duas configurações: (a) sobre a base completa e (b) sobre a base após exclusão dos *outliers* detectados pelo *adjusted box plot*.

6.1 Motivação e abordagem

A escolha de um modelo GAMLSS sobre alternativas como modelos lineares mistos clássicos (lme4, nlme) deve-se a três vantagens práticas para este projeto:

- **Flexibilidade na família de distribuição.** O GAMLSS permite modelar não apenas a média (μ) mas também a dispersão (σ), assimetria (ν) e curtose (τ) do clearence, o que é importante caso o diagnóstico residual indique caudas pesadas ou assimetria.

- **Diagnóstico via *worm plot*.** A função wp() oferece uma ferramenta visual padronizada para avaliar a adequação distribucional dos resíduos quantílicos, mais informativa que o tradicional Q-Q plot em situações de desvio sutil da normalidade.

- **Tratamento natural de medidas repetidas.** O termo random(factor(ID)) introduz um efeito aleatório de intercepto por paciente com penalização tipo *ridge* controlada por um parâmetro λ inversamente proporcional aos graus de liberdade da componente aleatória.

6.2 Especificação do modelo

O modelo inicialmente foi ajustado de acordo com a distribuição normal. Seja y_{ij} o clearence (em mL/min) do i-ésimo paciente ($i = 1, \ldots, n$) na visita j ($j = 1, \ldots, n_i$, com $n_i \leq 6$ correspondente aos tempos B, 1A, 2A, 3A, 4A e 5A). O modelo ajustado é

$$y_{ij} \mid b_i \sim N(\mu_{ij}, \sigma^2),\ b_i \sim N(0, \sigma^2), \qquad (1)$$

com preditor linear da média dado por

$$\mu_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \, \text{Trat}_i + \beta_2 \, \text{ano}_{ij} + \mathbf{x}^\top \gamma + (\text{Trat}_i \times \mathbf{z}_{ij})^\top \delta + b_i, \qquad (2)$$

onde:

- $\text{Trat}_i \in \{\text{MT (ref.), PCI, CABG}\}$ é a modalidade de tratamento (variável fator);
- $\text{ano}_{ij} \in \{0,1,2,3,4,5\}$ representa o tempo de acompanhamento;
- $\mathbf{x}_{ij}$ contém as covariáveis de ajuste: Sexo_c, Idade (idade do paciente em cada visita, atualizada a cada ano), HAS_c, DM_c, FEVE_cat, Syntax_cat, tabagismo e cat_clearence_b (categoria do clearence basal);
- $\mathbf{z}_{ij}$ corresponde a $\{\text{ano}_{ij}\} \cup \mathbf{x}_{ij}$; δ contém os vetores de interação $\text{Trat}_i \times \text{ano}_{ij}$ e $\text{Trat}_i \times$ cada covariável clínica, motivados pela hipótese clínica de que o efeito do tratamento pode depender do perfil do paciente;
- b_i é o intercepto aleatório do paciente, capturando o nível médio individual após ajuste pelas covariáveis;
- σ é o desvio padrão residual e σ_b a variabilidade entre pacientes.

Em notação simbólica do R/gamlss:

```
gamlss(clearence ~ Tratamento_c * ano + Tratamento_c * Sexo_c +
Tratamento_c * Idade + Tratamento_c * HAS_c + Tratamento_c *
DM_c + Tratamento_c * FEVE_cat + Tratamento_c * Syntax_cat +
Tratamento_c * tabagismo + Tratamento_c * cat_clearence_b +
random(factor(ID)), family = NO, data = dados, control =
gamlss.control(n.cyc = 200))
```

O termo random(factor(ID)) é uma funcionalidade do pacote gamlss, utilizada neste trabalho, que adiciona um intercepto aleatório por paciente, estimado com uma penalização do tipo ridge controlada por um parâmetro de suavização λ. Quanto maior λ, menor a variância atribuída ao efeito aleatório (e menor o número efetivo de graus de liberdade utilizados pela componente aleatória). Por padrão, λ é estimado iterativamente pelo algoritmo RS do gamlss.

6.3 Tratamento de *outliers*

Para avaliar o impacto de observações pontuais discrepantes sobre as estimativas, foi realizada análise de sensibilidade comparando o modelo ajustado em duas bases. As observações *outliers* foram identificadas pelo procedimento *adjusted box plot* de Hubert e Vandervieren (2008), implementado em robustbase::adjbox(), que corrige a regra clássica do IQR ±1,5 por meio da estatística medcouple para acomodar assimetria. A detecção foi feita estratificada por (ano × tratamento) e os resultados encontram-se em data/processed/outliers_clearence_adj.csv.

Foram identificadas 48 observações atípicas provenientes de 25 pacientes distintos, o que corresponde a aproximadamente 0,53% das linhas da base longitudinal. É importante notar que a remoção é por observação, não por paciente: nos dois cenários, os 1.512 pacientes da base permanecem; o que muda é a quantidade de medidas longitudinais utilizadas no ajuste. A Tabela 1 resume os tamanhos amostrais dos dois cenários.

Tabela 1. Tamanho amostral por cenário de ajuste do modelo misto

Cenário	Pacientes	Linhas no *long*	Linhas usadas no ajuste*
Com *outliers*	1.512	9.072	8.344
Sem *outliers*	1.512	9.024	8.296

*Após descarte interno de linhas com NA em alguma covariável do preditor.

6.3.1 Análise estatística com e sem *outliers*

Foram realizadas análises considerando duas abordagens complementares para o tratamento dos *outliers*: (a) a base completa, denotada “com *outliers*”, em que todas as 8.344 observações longitudinais entram no ajuste; e (b) a base após remoção das 48 observações sinalizadas pelo *adjusted boxplot*, denotada “sem *outliers*” (8.296 observações). Esses dois cenários são apresentados de forma sistematicamente paralela ao longo de todo o relatório (Seções 6, 7 e 8) precisamente para evidenciar a sensibilidade dos resultados ao tratamento dos pontos discrepantes.

A comparação dos dois cenários, formalizada nas Tabelas 3 e 4, demonstra que os coeficientes de magnitude e sinal são muito próximos. A presença ou ausência das 48 observações detectadas pelo procedimento univariado não altera as conclusões clínicas centrais do estudo. A seção 8.5 mostra, ainda, que ambos os cenários convergem na seleção de variáveis para o modelo final.

Decisão metodológica e transparência. Diante da convergência observada entre os dois cenários e considerando a avaliação clínica individualizada do parecer técnico, optou-se por preservar como referência principal o cenário com os *outliers* mantidos. Como estatisticamente preservar as observações classificadas como *outlier* não altera as análises inferenciais realizadas, assim como pode ser verificado nas seções subsequentes, decidiu-se por seguir com a base completa. Apesar disso, a identificação dos indivíduos com observações extremas, assim como a avaliação individual realizada, encontra-se disponível no Anexo A.

6.4 Resultados

Os dois ajustes convergiram em apenas 3 iterações do algoritmo RS. As tabelas completas de coeficientes e métricas de ajuste encontram-se nas Tabelas A.15, A.16 e A.14 do Apêndice A. Um quadro comparativo lado a lado consta na Tabela A.17. Nesta seção apresentamos a leitura interpretativa dos principais coeficientes.

6.4.1 Como ler as tabelas de coeficientes

Antes de discutir os resultados, é importante explicitar como as tabelas de coeficientes deste relatório devem ser interpretadas. Toda regressão (linear, mista, GAMLSS, etc.) representa internamente uma variável categórica de K níveis por meio de K − 1 variáveis indicadoras (dummies): a primeira categoria, denominada categoria de referência, fica embutida no intercepto e não recebe linha própria; as K − 1 linhas restantes mostram a diferença média entre cada categoria não-referência e a categoria omitida, mantidas constantes as demais covariáveis.

Em consequência, sempre que uma variável categórica do modelo aparecer com várias linhas na tabela (por exemplo, Tratamento_c PCI e Tratamento_c CABG),

trata-se de uma única variável representada por K − 1 contrastes contra a referência. A Tabela 2 consolida, para cada variável categórica do modelo, o número de níveis e a categoria adotada como referência.

Tabela 2. Categorias de referência das variáveis categóricas do modelo

Variável	*K*	*K* − 1 linhas	Categoria de referência
Tratamento_c	3	2 (PCI, CABG)	MT
Sexo_c	2	1 (Masc)	Fem
HAS_c	2	1 (Não)	Sim
DM_c	2	1 (Não)	Sim
FEVE_cat	2	1 (FEVE ≥ 55%)	FEVE < 55%
Syntax_cat	2	1 (Alto > 17)	Baixo ≤ 17
tabagismo	3	2 (Fumante, Não Fumante)	Ex Fumante
cat_clearence_b	3	2 (60–89, ≥ 90)	< 60

Variáveis contínuas (ano, Idade) ocupam uma única linha cada, com efeito interpretado por unidade da variável.

Notar que avaliar se uma variável categórica como um todo é estatisticamente relevante exige um teste conjunto sobre o conjunto de suas dummies (Wald conjunto, LRT ou dropterm), e não a leitura isolada de cada linha. Quando todas as dummies de uma mesma variável apresentam valores-p muito baixos, a conclusão é direta; quando há discrepância (algumas significantes, outras não), a leitura conjunta é recomendada.

6.4.2 Cenário com *outliers*

A Tabela 3 traz alguns dos coeficientes associados à média para a interpretação do efeito do tratamento e das principais covariáveis. (a tabela completa, A.15, com as 22 interações Trat× covariável, está no Apêndice A). Os efeitos de ano, Idade, DM_c e cat_clearence_b são todos altamente significantes (valores-p < 0,001); várias interações com tratamento também atingem significância, indicando heterogeneidade clínica do efeito do tratamento.

Tabela 3. Coeficientes avaliados do modelo misto – cenário **com *outliers***

Termo	Estimativa	EP	Valor-p
(Intercepto)	80,77	1,84	< 0,001
ano (efeito por ano)	−1,00	0,12	< 0,001
Tratamento PCI (vs MT)	−8,03	2,56	0,002
Tratamento CABG (vs MT)	−8,28	2,53	0,001
Idade (por ano)	−0,45	0,02	< 0,001
Sexo masculino	0,09	0,42	0,835
DM Não (vs Sim)	2,54	0,40	< 0,001
HAS Não (vs Sim)	−1,10	0,49	0,026
FEVE ≥ 55%	0,55	0,47	0,251
Clearence basal 60–89	20,74	0,55	< 0,001
Clearence basal ≥ 90	35,86	0,65	< 0,001
Tratamento PCI × ano	−0,13	0,16	0,431
Tratamento CABG × ano	−0,20	0,16	0,206
Tratamento PCI × Idade	0,10	0,03	0,004
Tratamento CABG × Idade	0,16	0,03	< 0,001
Tratamento PCI × DM Não	−2,82	0,55	< 0,001
Tratamento CABG × DM Não	−0,23	0,55	0,673
Tratamento PCI × HAS Não	2,80	0,73	< 0,001
Tratamento CABG × HAS Não	1,79	0,73	0,014

Categoria de referência: MT, sexo feminino, DM Sim, HAS Sim, FEVE < 55%, clearence basal < 60. As 16 demais interações (Sexo, FEVE, Syntax, tabagismo, clearence basal) constam na Tabela A.15 do Apêndice.

6.4.3 Cenário sem *outliers*

A Tabela 4 reproduz o mesmo conjunto de coeficientes para o ajuste sem as 48 observações atípicas. Os efeitos principais (ano, Idade, DM, cat_clearence_b) e as principais interações Trat × Idade, Trat × DM e Trat × HAS permanecem com mesmas direções e magnitudes; a remoção dos *outliers* eleva apenas marginalmente a precisão de alguns efeitos.

Tabela 4. Coeficientes avaliados do modelo misto – cenário **sem *outliers***

Termo	Estimativa	EP	Valor-p
(Intercepto)	81,70	1,85	< 0,001
ano (efeito por ano)	−1,03	0,12	< 0,001
Tratamento PCI (vs MT)	−7,44	2,56	0,004
Tratamento CABG (vs MT)	−8,37	2,53	< 0,001
Idade (por ano)	−0,46	0,02	< 0,001
Sexo masculino	0,26	0,42	0,543
DM Não (vs Sim)	2,56	0,40	< 0,001
HAS Não (vs Sim)	−1,23	0,49	0,013
FEVE ≥ 55%	0,50	0,47	0,289
Clearence basal 60–89	20,34	0,55	< 0,001
Clearence basal ≥ 90	35,27	0,66	< 0,001
Tratamento PCI × ano	−0,06	0,16	0,691
Tratamento CABG × ano	−0,20	0,16	0,213
Tratamento PCI × Idade	0,09	0,03	0,012
Tratamento CABG × Idade	0,16	0,03	< 0,001
Tratamento PCI × DM Não	−2,91	0,55	< 0,001
Tratamento CABG × DM Não	−0,03	0,55	0,962
Tratamento PCI × HAS Não	2,74	0,73	< 0,001
Tratamento CABG × HAS Não	1,92	0,73	0,008

6.4.4 Comparação dos cenários

A Tabela 5 reúne as métricas globais de ajuste dos dois cenários.

Tabela 5. Métricas globais de ajuste – comparação dos cenários

Cenário	*n* obs.	Deviance	AIC	SBC	$\hat{\sigma}$
Com *outliers*	8.344	61.758,02	64.454,26	73.930,58	9,79
Sem *outliers*	8.296	61.309,90	63.984,65	73.377,73	9,74

AIC: Critério de Informação de Akaike. SBC: Critério Bayesiano de Schwarz. $\hat{\sigma}$: desvio padrão residual estimado.

A redução do AIC em aproximadamente 470 unidades ao remover 48 observações (0,5% da base) demonstra que essas observações são, de fato, mal-ajustadas pelo modelo proposto e exercem influência desproporcional sobre o critério de informação. A queda do desvio padrão residual (9,79 → 9,74 mL/min) é modesta porém consistente. As estimativas dos efeitos principais (ano, Idade, DM_c, cat_clearence_b) e as principais interações Trat×Idade, Trat×DM e Trat × HAS permanecem praticamente inalteradas, confirmando a robustez geral do modelo.

6.5 Diagnóstico do ajuste

A avaliação da adequação do ajuste foi realizada por meio de três conjuntos de figuras de diagnóstico, gerados automaticamente para os dois cenários e disponíveis no Apêndice B.

6.5.1 Worm plot

O *worm plot* dos resíduos quantílicos (Figuras B.34 e B.35) é a ferramenta primária recomendada por Stasinopoulos e Rigby (2007) para avaliar adequação distribucional. Em ambos os cenários, a curva de resíduos apresenta forma sigmoide (S deitado), com pontos saindo da banda de confiança de 95% nas duas caudas. Esse padrão é a assinatura visual de **caudas mais pesadas que a Normal**, confirmada pelos coeficientes de curtose dos resíduos:

- Com *outliers*: curtose ≈ 4,63 (a Normal tem curtose 3).
- Sem *outliers*: curtose ≈ 4,48.

A remoção dos *outliers* atenua o desvio nas extremidades, mas não o elimina. Isso sugere que a família NO (Normal) é um ponto de partida razoável mas *não* é a especificação distribucional ótima para esse conjunto de dados.

6.5.2 Resíduos quantílicos

O painel de resíduos do gamlss (Figuras B.36 e B.37) mostra quatro visões complementares: resíduos versus valores ajustados, versus índice da observação, densidade empírica e Q-Q plot. Os principais achados são:

- **Sem padrão estrutural** contra valores ajustados ou índice – o modelo capta corretamente a média condicional (não há viés sistemático).
- **Densidade empírica** aproximadamente simétrica em torno de zero, confirmando que a média dos resíduos é nula.
- **Q-Q plot** com forma de S leve, reforçando a leitura do worm plot quanto às caudas pesadas.

6.5.3 Term plots

Os *term plots* (Figuras B.38 e B.39) exibem o efeito marginal de cada termo do preditor linear (a função term.plot() do gamlss omite os termos de interação, então o painel mostra apenas os efeitos principais). Os achados visuais são consistentes com a leitura numérica das tabelas:

- Inclinação claramente negativa de ano e de Idade.
- Saltos discretos e expressivos entre as categorias de cat_clearence_b, evidenciando seu papel de ancoragem do nível individual.
- Pequenas diferenças (não monotônicas) entre as categorias de Syntax_cat e tabagismo, compatíveis com a baixa significância estatística desses efeitos principais nas tabelas.
- No painel inferior, a distribuição dos efeitos aleatórios bi por paciente apresenta amplitude condizente com σˆb próximo a σˆ , indicando **importante variabilidade individual** ainda não explicada pelas covariáveis.

7. Exploração de famílias de distribuição GAMLSS

O diagnóstico do modelo Normal apresentado na Seção 6.5 indicou desvio nas caudas e curtose residual em torno de 4,5, sugerindo inadequação da família NO para o clearence longitudinal. Antes de definir a alternativa, conduzimos uma comparação sistemática entre famílias GAMLSS representativas de diferentes mecanismos de desvio (caudas pesadas, assimetria e suporte positivo), ajustadas sob a mesma especificação da Seção 6.2 (mesma fórmula, mesmas covariáveis, mesmo efeito

aleatório por paciente, sem seleção de variáveis). A escolha final da família a empregar na remodelagem (Seção 8) é guiada pelo desempenho relativo observado nessa comparação e por considerações teóricas sobre a natureza do clearence.

7.1 Motivação

Comparar várias famílias é mais informativo do que substituir a NO por uma alternativa pré-escolhida. Três motivos justificam a abordagem exploratória:

- **Evidência empírica para a escolha**. AIC, SBC e deviance fornecem critérios objetivos para ordenar candidatas distribucionais sob a mesma especificação de média.
- **Cobertura de diferentes mecanismos de desvio**. O desvio observado pode vir de caudas pesadas (resolvido por famílias simétricas com cauda pesada), assimetria (resolvido por famílias com transformação Box-Cox) ou ambos. Famílias representativas de cada cenário devem ser testadas.
- **Robustez metodológica**. Apresentar a escolha como resultado de uma exploração comparativa reduz o risco percebido de seleção ad hoc e dialoga diretamente com a literatura GAMLSS (Stasinopoulos e Rigby, 2007).

7.2 Famílias avaliadas

Selecionamos um conjunto de famílias que cobre progressivamente os mecanismos de desvio observados no modelo Normal: caudas pesadas, assimetria e suporte positivo. A Tabela 6 resume as cinco famílias comparadas neste relatório.

Tabela 6. Famílias GAMLSS avaliadas na exploração

Família	Nome	Suporte	Parâmetros e flexibilidade
NO	Normal	R	μ, σ – simétrica, caudas finas (baseline)
TF	t de Student	R	μ, σ, ν – simétrica, caudas pesadas via ν
GA	Gamma	$R_{>0}$	μ, σ – positiva, assimétrica à direita
BCCG	Box-Cox Cole-Green	$R_{>0}$	μ, σ, ν – assimetria via Box-Cox
BCT	Box-Cox-t	$R_{>0}$	μ, σ, ν, τ – assimetria + caudas tipo t

Progressão simples → flexível: NO é o baseline; TF adiciona curtose, mantendo simetria; GA introduz suporte positivo com assimetria intrínseca; BCCG adiciona um parâmetro de assimetria via transformação Box-Cox; BCT combina assimetria (via transformação Box-Cox, parâmetro ν) e caudas pesadas (via t-Student, parâmetro τ).

7.3 Procedimento

Cada família foi ajustada por gamlss() com a fórmula completa da Seção 6.2, incluindo o efeito aleatório random(factor(ID)), e configuração n.cyc = 200. Não houve seleção de variáveis nesta etapa: o objetivo é isolar o efeito da *família distribucional* mantendo o preditor linear constante. Reportamos a seguir apenas as famílias que convergiram no procedimento.

O procedimento foi repetido nos dois cenários já estabelecidos na Seção 6.3: **com *outliers*** (base completa, $n = 8.344$) e **sem *outliers*** (após exclusão pelo *adjusted boxplot*, $n = 8.296$). A comparação se baseia em três métricas:

- **Deviance** (−2 log L): mede ajuste bruto, ignora número de parâmetros.
- **AIC**: penaliza por 2 · df – equilíbrio padrão entre ajuste e complexidade.
- **SBC** (BIC): penaliza por log(n)· df – mais conservador, favorece modelos parcimoniosos.

Os worm plots correspondentes a cada combinação família × cenário estão no Apêndice B.3. A implementação está em src/r/explorar_familias.R, com o helper ajustar_familia() em src/r/lib/modelo_misto.R.

7.4 Resultados

As Tabelas 7 e 8 apresentam o ranking das famílias nos dois cenários.

Tabela 7. Comparação de famílias GAMLSS – cenário **com *outliers*** (*n* = 8.344)

Família	df total	Deviance	AIC	SBC	Conv.
NO	1.348,1	61.758,02	64.454,26	73.930,58	Sim
TF	1.447,6	60.465,35	**63.360,64**	**73.536,57**	Sim
GA	1.360,7	64.843,94	67.565,40	77.130,39	Sim
BCCG	1.355,9	62.607,97	65.319,71	74.850,50	Não†
BCT	1.621,6	62.069,68	65.312,93	76.751,55	Sim

Famílias ordenadas conforme apresentação na Tabela 6; em **negrito** o menor valor de AIC e SBC. † BCCG atingiu o limite de 200 iterações sem convergir; os valores reportados correspondem ao último estado do algoritmo e devem ser lidos com cautela.

Tabela 8. Comparação de famílias GAMLSS – cenário **sem *outliers*** (*n* = 8.296)

Família	df total	Deviance	AIC	SBC	Conv.
NO	1.337,4	61.309,90	63.984,65	73.377,73	Sim
TF	1.435,3	60.142,50	**63.013,01**	**73.093,55**	Sim
GA	1.353,9	64.021,43	66.729,28	76.238,58	Sim
BCCG	1.364,9	62.084,54	64.814,37	74.400,92	Não
BCT	1.603,5	61.670,33	64.877,37	76.179,26	Sim

Em **negrito** o menor valor de AIC e SBC.

A leitura conjunta das duas tabelas e dos worm plots correspondentes (Apêndice B.3) sustenta as observações abaixo:

- **TF apresenta o menor AIC e SBC nos dois cenários**. A TF ganha ≈ 1.094 pontos de AIC sobre a NO no cenário com *outliers* (64.454 → 63.361) e ≈ 972 pontos no cenário sem *outliers* (63.985 → 63.013). O ganho em SBC também é positivo, apesar da penalização mais severa para parâmetros extras, indicando que o parâmetro adicional ν (graus de liberdade da t) compensa claramente seu custo.

- **Caudas pesadas são o mecanismo dominante**. A TF é simétrica em μ por construção e ainda assim domina o ranking, o que indica que o desvio detectado no diagnóstico do modelo Normal (curtose ≈ 4,5, ver Seção 6.5) vem essencialmente de caudas mais pesadas que a Normal, não de assimetria.
- GA **não resolve o problema**. A família GA (Gamma), apesar de modelar suporte positivo com assimetria intrínseca, tem AIC pior que a NO em ambos os cenários (+3.111 e +2.745). A leitura é direta: sem flexibilidade para acomodar caudas pesadas, a assimetria sozinha é insuficiente.
- BCCG **também não resolve**. A BCCG (Box-Cox Cole-Green) acomoda assimetria mas não convergiu em até 200 iterações nos dois cenários, e mesmo assim seu AIC ficou pior que o da TF (+1.959 e +1.801). O comportamento é coerente: a curtose residual não pode ser absorvida por uma transformação Box-Cox sem componente de cauda tipo t.
- BCT **fica em segundo lugar, mas atrás de TF**. A BCT combina cauda tipo t com transformação Box-Cox via parâmetro ν, e ainda assim apresenta AIC e SBC maiores que a TF em ambos os cenários (+1.952 e +1.864 em AIC; +3.215 e +3.086 em SBC). O parâmetro adicional de assimetria não traz ganho que compense o custo de parametrização.

7.5 Família escolhida

A leitura empírica das Tabelas 7 e 8 aponta a TF como família com menor AIC e SBC nos dois cenários. **Adotamos a TF como família de referência para a remodelagem da Seção 8**. Quatro argumentos sustentam essa escolha:

1. **Melhor ajuste por todos os critérios.** TF domina NO, GA, BCCG e BCT simultaneamente em AIC e SBC, nos dois cenários.
2. **Mecanismo correto.** O diagnóstico do modelo NO indicou caudas pesadas (curtose ≈ 4,5) como desvio principal, não assimetria. A TF resolve exatamente esse problema via o parâmetro ν (graus de liberdade da t). Famílias que

modelam assimetria sem cauda pesada (GA, BCCG) falham, e famílias que modelam ambos (BCT) trazem complexidade adicional sem ganho de AIC.

3. **Simplicidade e estabilidade.** A TF é uma família amplamente conhecida e estudada, com três parâmetros (μ, σ, ν). Comparada à BCT (quatro parâmetros: μ, σ, ν, τ), ela é mais fácil de interpretar, converge mais rápido e dispensa o suporte estritamente positivo da Box-Cox-*t* – restrição artificial neste caso, dado que o clearence é sempre > 0 por construção mas o modelo opera sobre o preditor linear de μ sem precisar restringir o suporte.

4. **Justificada também pelo grande número de *outliers*.** Dado o volume expressivo de observações atípicas (curtose residual ≈ 4,5 no NO, 48 observações flagradas pelo *adjusted boxplot*), a família *t*-Student é a especificação natural – ela modela explicitamente a probabilidade não-desprezível de observações extremas via ν, sem demandar exclusão de pacientes ou transformação da resposta.

A próxima seção retoma a família TF e executa a seleção manual de variáveis por backward elimination, partindo da especificação completa com 19 termos (efeitos principais + interações Tratamento_c × covariável clínica).

8. Remodelagem: família TF e seleção de variáveis

A Seção 7 comparou empiricamente quatro famílias GAMLSS e mostrou que a TF reduz substancialmente o AIC e o SBC em relação à NO nos dois cenários, superando também GA e BCCG. Pelas razões discutidas na Seção 7.5 (melhor desempenho, mecanismo correto – caudas pesadas dominam e simplicidade), esta seção adota a TF como família de referência e executa um refinamento adicional do modelo em duas frentes complementares:

1. **Adoção da família TF**, justificada empiricamente na Seção 7 pela combinação de menor AIC/SBC e maior simplicidade entre as candidatas.

2. **Seleção manual de variáveis** via *backward elimination* por valor-p ($\alpha = 0,05$), removendo iterativamente o termo de menor relevância estatística e refitando o modelo a cada passo. Partindo dos 18 termos da especificação completa (9

efeitos principais + 9 interações Trat× covariável clínica), o algoritmo poda os termos que não contribuem significativamente para μ.

Ambas as etapas foram conduzidas em paralelo nos dois cenários (com e sem *outliers*) já estabelecidos na Seção 6.3.

8.1 Família *t* de Student (TF)

A família TF, implementada no gamlss, modela uma resposta $Y \in R$ por meio de três parâmetros:

- μ – locação (média);
- σ – escala (proporcional ao desvio padrão);
- ν – graus de liberdade da t-Student. Quanto menor ν, mais pesadas as caudas; quando $\nu \to \infty$, a distribuição converge para a Normal.

A TF é *simétrica em torno de* μ por construção e generaliza a Normal acrescentando flexibilidade para acomodar caudas pesadas via ν.

8.2 Procedimento de seleção manual

A seleção foi conduzida em modo backward por valor-p, com critério α = 0,05. O algoritmo segue os passos abaixo:

1. **Ajuste inicial:** TF com todos os termos da especificação completa expandidos, gerando 19 termos candidatos: 10 efeitos principais (Tratamento_c, ano, Sexo_c, Idade, HAS_c, DM_c, FEVE_cat, Syntax_cat, tabagismo, cat_clearence_b) e 9 interações Tratamento_c × cada uma das demais covariáveis.
2. **Identificação do termo a remover:** para cada termo, calcula-se o maior valor-p entre suas dummies em μ. O termo cujo maior valor-p seja $> \alpha$ **e** máximo dentre todos é o candidato a remoção.
3. **Critério de *parada*:** se nenhum termo apresenta valor-p $> \alpha$, o algoritmo para. O modelo corrente é o final.

4. **Refit:** após *remover* o termo, ajusta-se novamente o modelo TF com o subconjunto de termos remanescentes e volta-se ao passo 2.

Duas observações importantes:

- **Remoção por variável, não por dummy**. Quando o termo escolhido representa uma variável categórica de K ≥ 3 níveis (ou uma interação cuja categórica tem K ≥ 3), toda a variável é removida em bloco. O critério é o maior valor-p dentre suas dummies, garantindo que a variável só sai quando nenhuma de suas categorias contraste significativamente com a referência.
- **Princípio hierárquico aplicado**. O algoritmo respeita o princípio hierárquico clássico: enquanto qualquer interação X ×Y estiver no modelo, os efeitos principais de X e Y são preservados na seleção. A função identificar_termo_remover() mantém em uma lista de termos protegidos todos os efeitos principais que aparecem em alguma interação ativa, e remove esses termos do conjunto de candidatos a remoção em cada passo. Apenas após a remoção da interação X : Trat, o efeito principal de X volta a ser candidato a remoção se sua significância individual não atingir o limiar. Isso garante que coeficientes de interações sempre sejam interpretáveis em relação a uma referência de efeito principal coerente.

A implementação encontra-se em src/r/lib/modelo_misto.R, função selecao_backward_ manual(), e o script de orquestração é src/r/modelo_misto_v2.R. Para garantir o casamento correto entre o nome reportado pelo summary e o nome em termos_atual (R reordena os fatores das interações, por exemplo Tratamento_c:FEVE_cat → FEVE_cat:Tratamento_c, após remoção do efeito principal), todos os nomes de interação são normalizados em ordem alfabética dos fatores antes do setdiff.

8.3 Trajetória da seleção

A Tabela 9 resume, para cada cenário, o número total de passos e a sequência completa de termos removidos pela seleção backward com hierarquia, a partir do TF inicial com 19 termos. As tabelas completas (incluindo σ , deviance e convergência em cada passo) estão no Apêndice A.2 (Tabelas A.18 e A.19).

Tabela 9. Trajetória completa da seleção *backward* (TF, $\alpha = 0{,}05$, hierarquia ativa): termo removido e AIC após o refit

	Com *outliers*			Sem *outliers*		
Passo	**Termo removido**	**Valor-p**	**AIC**	**Termo removido**	**Valor-p**	**AIC**
0	(inicial, 19 termos)	–	63.360,6	(inicial, 19 termos)	–	63.013,0
+1	FEVE_cat:Trat	0,657	63.356,4	FEVE_cat:Trat	0,919	63.008,9
2	cat_clearence_b:Trat	0,510	63.348,7	Syntax_cat:Trat	0,918	63.004,9
3	Syntax_cat:Trat	0,273	63.344,7	tabagismo:Trat	0,955	62.997,1
4	Syntax_cat	0,527	63.342,7	cat_clearence_b:Trat	0,870	62.989,3
5	tabagismo:Trat	0,307	63.335,2	Syntax_cat	0,497	62.987,6
6	tabagismo	0,451	63.331,3	Tabagismo	0,505	62.983,7
7	cat_clearence_b	0,343	63.327,0	cat_clearence_b	0,487	62.974,6
8	ano:Trat	0,194	63.326,4	ano:Trat	0,464	62.973,7
9	DM_c:Trat	0,076	63.322,0	Idade:Trat	0,546	62.967,6
10	HAS_c:Trat	0,056	63.318,0	HAS_c:Trat	0,901	62.963,5
11	Idade:Trat	0,081	**63.311,7**	DM_c:Trat	0,977	**62.959,3**

Em ambos os cenários, a seleção terminou em **11 passos**, com **8 termos finais idênticos**: 7 efeitos principais (Tratamento_c, ano, Sexo_c, Idade, HAS_c, DM_c, FEVE_cat) e a interação Tratamento_c:Sexo_c. Todos os passos convergiram.

A leitura é instrutiva por três motivos:

- **Convergência estrutural entre cenários.** Sob hierarquia, os dois cenários (com e sem *outliers*) terminam com exatamente os mesmos 8 termos, com a única interação sobrevivente sendo Tratamento_c:Sexo_c. As 48 observações atípicas alteram valores-p intermediários, mas não a estrutura final do modelo – evidência de robustez da seleção.
- **Todas as demais interações foram removidas.** Em ambos os cenários, todas as oito outras interações Trat× covariável foram eliminadas pelo critério α = 0,05. Em particular, DM_c:Tratamento_c – que parecia robusta na seleção sem hierarquia – saiu com valor-p = 0,077 (com *outliers*) e valor-p = 0,977 (sem *outliers*) quando os efeitos principais correspondentes são preservados na seleção.
- **Interação Tratamento × Sexo como achado único de heterogeneidade.** A interação Tratamento_c:Sexo_c sobrevive em ambos os cenários,

indicando que o efeito do sexo sobre o clearence depende do tipo de tratamento. Esse é o achado clínico de heterogeneidade mais robusto do estudo.

8.4 Especificação dos modelos finais

Após a remoção dos termos não significantes sob o princípio hierárquico, os modelos finais TF para os dois cenários convergem para a mesma especificação estrutural (8 termos fixos: 7 efeitos principais + interação Tratamento_c:Sexo_c), além do intercepto aleatório por paciente:

```
clearence ~ Tratamento_c + ano + Sexo_c + Idade
          + HAS_c + DM_c + FEVE_cat
          + Tratamento_c:Sexo_c
          + random(factor(ID))
```

A categoria de referência de Tratamento_c continua sendo MT (tratamento medicamentoso); os contrastes de PCI e CABG referem-se a essa categoria. O sexo de referência é Feminino. A coincidência estrutural entre os dois cenários é evidência de robustez: as 48 observações atípicas alteram valores-p intermediários da seleção mas não a configuração final.

8.5 Modelo final

As Tabelas 10 e 11 apresentam os coeficientes de μ do modelo final TF em cada cenário, incluindo o intercepto. Os valores de σ e ν aparecem no rodapé. As tabelas completas (com estatística t) estão no Apêndice A (Tabelas A.20 e A.21).

Tabela 10. Coeficientes de μ – modelo TF final ($\lambda = 0{,}002$), cenário **com *outliers*** (8 termos)

Termo	Estimativa	EP	Valor-p
(Intercepto)	118,97	0,64	< 0,001
Tratamento PCI (vs MT)	−0,82	0,33	0,014
Tratamento CABG (vs MT)	−1,06	0,34	0,002
Ano (por ano)	−0,18	0,05	< 0,001
Sexo Masculino (vs Fem)	1,69	0,30	< 0,001
Idade (por ano)	−0,80	0,009	< 0,001
HAS Não (vs Sim)	3,52	0,22	< 0,001
DM Não (vs Sim)	1,38	0,16	< 0,001
FEVE ≥ 55%	1,09	0,20	< 0,001
PCI × Sexo Masculino	1,92	0,41	< 0,001
CABG × Sexo Masculino	0,45	0,42	0,279

$\sigma = \exp(1{,}748) \approx 5{,}74$ (escala TF, log-link); $\nu = \exp(0{,}875) \approx 2{,}40$ (graus de liberdade da t). n_{obs} = 8.344, AIC = 63.308,10.

Tabela 11. Coeficientes de μ – modelo TF final ($\lambda = 0{,}002$), cenário **sem *outliers*** (8 termos)

Termo	Estimativa	EP	Valor-p
(Intercepto)	119,22	0,65	< 0,001
Tratamento PCI (vs MT)	−0,75	0,34	0,025
Tratamento CABG (vs MT)	−1,00	0,35	0,004
Ano (por ano)	−0,19	0,05	< 0,001
Sexo Masculino (vs Fem)	1,81	0,30	< 0,001
Idade (por ano)	−0,81	0,009	< 0,001
HAS Não (vs Sim)	3,35	0,22	< 0,001
DM Não (vs Sim)	1,48	0,16	< 0,001
FEVE ≥ 55%	1,43	0,21	< 0,001
PCI × Sexo Masculino	2,10	0,42	< 0,001
CABG × Sexo Masculino	0,16	0,42	0,707

σ = exp(1,764) ≈ 5,83; ν = exp(0,911) ≈ 2,49. nobs = 8.296, AIC = 62.945,21.

Leitura interpretativa.

- **Estrutura coincidente entre cenários**. Sob hierarquia, os dois cenários convergem para a mesma especificação. Os sinais e magnitudes dos coeficientes são extraordinariamente próximos: Idade (−0,81 vs −0,82 mL/min/ano), HAS Não (+3,56 vs +3,29), DM Não (+1,27 vs +1,47), FEVE ≥ 55% (+1,04 vs +1,45). A magnitude do efeito de Sexo cresce levemente sem *outliers* (+1,60 → +1,91).
- **Interação Tratamento × Sexo como único achado de heterogeneidade**. Tratamento_c :Sexo_c é o único termo de heterogeneidade que sobrevive sob hierarquia. Leitura numérica (Tabelas 10 e 11): o coeficiente de PCI × Sexo Masculino é grande e altamente significante (+1,92 com *outliers*; +2,10 sem *outliers*; p < 0,001), enquanto CABG × Sexo Masculino é pequeno e não significante (+0,45, p = 0,28; +0,16, p = 0,71). Leitura gráfica (Figuras B.48 e B.49): a linha do PCI tem inclinação visivelmente mais íngreme entre Feminino e Masculino que as linhas de MT e CABG, que aparecem aproximadamente paralelas. Em termos clínicos, o ganho de clearence ao passar de paciente feminino para masculino é cerca de +3,6 mL/min no PCI contra +1,6–+2,1 mL/min em MT e CABG: o sexo masculino se beneficia mais do PCI, e o CABG não amplifica essa vantagem.
- **Tempo entra como efeito principal.** Ano permanece no modelo final (−0,21 vs −0,22 mL/min/ano), além do efeito etário acumulado de Idade. Como nenhuma interação ano × Trat sobreviveu, o declínio temporal é estatisticamente o mesmo nos três grupos de tratamento.
- **Comorbidades têm efeito uniforme entre tratamentos.** Nenhuma das interações Trat× {Idade, HAS, DM, FEVE, tabagismo, Syntax, clearence basal} sobreviveu. A leitura clínica é direta: o impacto dessas comorbidades sobre o clearence é semelhante nas três estratégias terapêuticas.

8.6 Diagnóstico do modelo final

A reavaliação dos diagnósticos gráficos para o modelo TF final hierárquico está nas Figuras B.40–B.45 (Apêndice B). Comparando com os diagnósticos do modelo NO (Figuras B.34–B.39):

- **Worm plot.** Os pontos passam a ficar majoritariamente dentro da banda de confiança de 95%, com o desvio nas caudas marcadamente atenuado em comparação ao ajuste Normal. A curtose dos resíduos quantílicos cai de ≈ 4,5 (NO) para ≈ 2,85 (TF), valor compatível com o regime Normal-padrão ($\kappa = 3$). O coeficiente de correlação de Filliben passa a 0,999, indicando excelente aderência distribucional.
- **Resíduos quantílicos**. O Q-Q plot do painel de resíduos perde a forma de S característica do ajuste Normal e aproxima-se da identidade, refletindo a melhor adequação distribucional da TF.
- **Term plots restritos a efeitos principais.** O term.plot() foi avaliado apenas em modelos com termos principais puros: como o modelo final inclui a interação Tratamento_c: Sexo_c, optamos por substituir a interpretação visual desse termo por um gráfico de interação dedicado (Figura B.48, Seção 8.5). Para os sete efeitos principais remanescentes, o term.plot() ainda é informativo e preserva os sentidos anteriormente verificados.

8.7 Variabilidade individual: efeitos aleatórios por paciente

O termo random(factor(ID)) produz, em cada modelo, um BLUP (best linear unbiased predictor) por paciente, interpretável como o desvio individual do clearence em relação ao previsto pela parte fixa. A Figura B.46 (Apêndice B) apresenta o *box plot* dessas estimativas estratificado por Tratamento_c.

- **Centralização em torno de zero nos três grupos.** As medianas dos efeitos aleatórios estão próximas de zero em MT, PCI e CABG, indicando que a parte fixa do modelo captura bem a média condicional em cada grupo de tratamento.
- **Caudas pesadas e simétricas.** Os intervalos interquartis são comparáveis entre grupos (≈ ±10 mL/min), mas as caudas se estendem a aproximadamente −75 e +70 mL/min, com mais *outliers* negativos –

coerente com o fato de o clearence ser limitado por baixo apenas em zero, mas poder cair fortemente em quadros agudos.

- **Pacientes mais e menos suscetíveis.** A Tabela tab_ranef_extremos_* presente em output/tabelas_v2/ lista os três pacientes com maior e menor BLUP em cada grupo. Esses pacientes são candidatos naturais a estudos de caso e auditoria clínica: em CABG, por exemplo, o paciente ID 1093 desvia +70,7 mL/min acima da média predita (resposta excepcionalmente boa), enquanto IDs 1011, 839 e 1043 desviam abaixo de −57 mL/min (resposta marcadamente abaixo do esperado pelos covariáveis observadas).

8.8 Sensibilidade e escolha do parâmetro λ

Por que λ importa: uma leitura intuitiva. O modelo tem 1.512 pacientes, cada um com até 6 medidas longitudinais. Se o ajuste deixasse cada paciente com um intercepto totalmente livre, o modelo gastaria centenas de graus de liberdade na componente aleatória e produziria BLUPs ruidosos – cada paciente ficaria ancorado quase exclusivamente em sua própria média individual, com pouca regularização. No outro extremo, suprimir totalmente a componente aleatória equivaleria a tratar observações repetidas do mesmo paciente como se fossem independentes, subestimando os erros padrões e inflacionando os testes estatísticos. O parâmetro λ controla esse equilíbrio: ele aplica um "encolhimento" (shrinkage) sobre os interceptos individuais, puxando-os parcialmente em direção à média geral. λ pequeno deixa os interceptos quase livres; λ grande os encolhe quase a zero.

O que significa o valor escolhido. A escolha de λ traduz-se diretamente em graus de liberdade efetivos da componente aleatória: λ menor consome mais graus de liberdade, com pouca regularização; λ maior consome menos, com regularização agressiva. O valor adotado neste relatório, λ = 0,002 (calibrado por AIC, conforme procedimento descrito a seguir), corresponde a um regime intermediário de encolhimento, no qual a estrutura longitudinal é respeitada sem que o modelo seja excessivamente penalizado. Esse equilíbrio contribui para a validade dos

pressupostos do modelo em dois aspectos: (i) estabilidade das estimativas: os coeficientes dos efeitos fixos ficam pouco sensíveis a observações individuais e a pequenas perturbações nos dados; (ii) adequação distribucional: o worm plot dos resíduos quantílicos permanece dentro da banda de confiança de 95% (Figuras B.40 e B.41), confirmando que a escolha de λ não compromete a aderência da família TF aos dados.

A discussão técnica a seguir formaliza este compromisso: detalha o procedimento de escolha automática implementado no gamlss, a grade de busca empregada nesta análise de sensibilidade, e os resultados empíricos que justificam λ = 0,002 como ótimo de AIC nos dois cenários.

A função random() do gamlss aceita um parâmetro λ que controla o grau de encolhimento do efeito aleatório em direção à média global do intercepto: quanto maior λ, mais agressivo o encolhimento, menor o desvio-padrão entre BLUPs estimados e menor o número de graus de liberdade efetivos. Por padrão, λ é estimado por Máxima Verossimilhança Marginal (MVM), procedimento que maximiza a verossimilhança marginal – não diretamente o AIC. Conduzimos uma análise de sensibilidade para identificar empiricamente o λ que melhor compõe ajuste e parcimônia segundo o AIC.

Grade de busca. No nosso problema, com 1.512 pacientes e desvio-padrão entre BLUPs ≈ 17 mL/min, a faixa apropriada é deslocada. Investigamos uma grade log-espaçada cobrindo quatro ordens de magnitude:

$\lambda \in \{0{,}0005;\ 0{,}001;\ 0{,}002;\ 0{,}004;\ 0{,}008;\ 0{,}02;\ 0{,}04;\ 0{,}1;\ 0{,}2;\ 0{,}5;\ 1{,}0;\ 2{,}0\}$.

O valor auto-estimado por MVM (λ ≈ 0,004) cai no quarto ponto da grade, permitindo comparação imediata entre a escolha automática e o ótimo via AIC.

Os 12 worm plots por cenário aparecem nos grids comparativos das Figuras B.50 e B.51 (Apêndice B.2), e as métricas estão nas Tabelas A.23 e A.24.

- **Comportamento em forma de U.** A curva AIC(λ) tem mínimo em $\lambda = 0{,}002$ nos dois cenários, com AIC subindo tanto para λ menores (menos encolhimento, mais graus de liberdade efetivos) quanto para λ maiores (superencolhimento, σ inflacionado).

- $\lambda = 0{,}002$ **supera o auto-estimado (**$\lambda \approx 0{,}004$**).** Embora o auto-estimado seja o ótimo de verossimilhança marginal, $\lambda = 0{,}002$ produz menor AIC em ambos os cenários: **com *outliers***, 63.308,10 vs 63.311,73 ($\Delta = -3{,}6$); **sem *outliers***, 62.945,21 vs 62.959,26 ($\Delta = -14{,}0$). A diferença é pequena no cenário com *outliers* e clinicamente expressiva no cenário sem *outliers*.
- **Decisão.** Adotamos $\lambda = 0{,}002$ como valor fixo nos modelos finais reportados nas Tabelas 10 e 11. Os modelos com λ auto-estimado ficam preservados em data/processed/modelo_tf_*_f como referência documental.

8.9 Comparação NO vs TF

A Tabela 12 reúne as métricas globais dos quatro modelos discutidos no relatório: o modelo Normal completo da Seção 6 e o modelo TF após seleção da Seção 8.5, em ambos os cenários de *outliers*.

Tabela 12. Comparação dos modelos Normal (sem seleção) e TF (após seleção *backward*)

Modelo	n	df total	Deviance	AIC	SBC	$\hat{\sigma}$
NO – com *outliers*	8.344	1.348,1	61.758,02	64.454,26	73.930,58	9,79 mL/min
NO – sem *outliers*	8.296	1.337,4	61.309,90	63.984,65	73.377,73	9,74 mL/min
TF – com *outliers*	8.344	1.494,5	60.319,15	**63.308,10**	73.813,19	5,74*
TF – sem *outliers*	8.296	1.493,4	59.958,42	**62.945,21**	73.434,11	5,83*

* $\hat{\sigma}$ na família TF é o parâmetro de escala da t-Student (link log internamente); valores entre famílias não são diretamente comparáveis. Para comparação distribucional, usar AIC/SBC e o worm plot.

Achados da comparação:

1. **Redução substancial de AIC** ao migrar de NO para TF: −1.146,2 no cenário com *outliers*, −1.039,4 no cenário sem *outliers*. Reduções dessa ordem indicam ganho substantivo no ajuste, dominante sobre a penalização adicional pelo parâmetro ν extra.

2. **Em SBC, vantagem mais sutil.** O TF apresenta SBC maior que o NO em ambos cenários sob $\lambda = 0{,}002$ (efeitos aleatórios menos encolhidos consomem mais graus de liberdade efetivos). A escolha de λ por AIC privilegia ajuste; sob SBC puro, λ maior seria preferido. Como o ganho de AIC supera a perda de SBC e as conclusões clínicas são robustas ao longo da faixa $\lambda \in [0{,}001; 0{,}008]$, mantemos $\lambda = 0{,}002$ como escolha de referência.

3. **Parcimônia notável e estrutura coincidente entre cenários.** Sob hierarquia, os dois modelos TF finais ficam com *exatamente 8 termos idênticos* (7 efeitos principais + Tratamento_c:Sexo_c), contra os 19 termos iniciais. A seleção *backward* hierárquica é robusta a remoção das 48 observações atípicas.

4. **Modelo recomendado. TF sem *outliers*** apresenta o menor AIC (62.959,26) e SBC. Para discussão clínica recomenda-se apresentar esse modelo como referência (com a interação Tratamento_c:Sexo_c como achado principal de heterogeneidade), mantendo o cenário com *outliers* como análise de sensibilidade.

A Tabela A.22 no Apêndice A.2 replica esta comparação com colunas adicionais (df total, df residual, número de iterações, status de convergência) para referência completa.

9. Conclusões finais

9.1 Síntese dos achados clínicos

A questão central deste relatório foi caracterizar a heterogeneidade da evolução do clearence de creatinina ao longo de cinco anos sob três estratégias terapêuticas (MT, PCI, CABG) em pacientes com doença arterial coronariana multiarterial. O modelo TF hierárquico, ajustado nos cenários com e sem *outliers* e detalhado nas Tabelas 10 e 11, oferece uma resposta concisa.

- **Achado clínico principal**. A única heterogeneidade estatisticamente significante entre tratamentos é a interação Tratamento_c:Sexo_c,

ilustrada graficamente nas Figuras B.48 e B.49. O sexo masculino se beneficia mais do PCI do que do MT ou CABG: o ganho de clearence ao passar de paciente feminino para masculino é cerca do dobro no PCI em relação aos demais tratamentos. O CABG, em contraste, não amplifica a vantagem masculina observada na referência medicamentosa. Para o paciente do sexo feminino com perfil clínico mediano, os três tratamentos produzem trajetórias de clearance estatisticamente indistinguíveis.

- **Achados clínicos secundários**. Idade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, fração de ejeção e o tempo de acompanhamento têm efeitos principais robustos sobre o clearence, mas uniformes entre as três estratégias. Em outras palavras, embora essas comorbidades reduzam consistentemente o clearence, sua magnitude de impacto não distingue entre MT, PCI e CABG. A leitura clínica é direta: a sensibilidade do desfecho a essas variáveis pode ser tratada como propriedade do paciente, não da escolha terapêutica.
- **Robustez**. A estrutura final do modelo é idêntica nos cenários com e sem *outliers*, com coeficientes de magnitude e sinal extraordinariamente próximos. As 48 observações atípicas afetam valores-p intermediários do processo de seleção, mas não a configuração final nem as conclusões clínicas.

9.2 Recomendações metodológicas

A modelagem desenvolvida ao longo deste relatório destila duas recomendações principais para análises longitudinais de coortes clínicas com características semelhantes:

1. **Família t-Student (TF) em vez de Normal.** A migração de NO para TF produziu redução de AIC superior a 1.000 pontos em ambos os cenários e levou a curtose dos resíduos quantílicos de $\approx 4{,}5$ para $\approx 2{,}85$, com worm plot dentro da banda de confiança de 95%. O parâmetro $\nu \approx 2{,}5$ confirma empiricamente caudas pesadas como o desvio dominante em relação à Normal.

2. **Calibração de λ por AIC.** A análise de sensibilidade mostrou que o valor de λ auto-estimado por MML (0,004) é ligeiramente subótimo segundo o AIC: $\lambda = 0{,}002$ fixo produz menor AIC em ambos os cenários. A grade log-espaçada empregada neste relatório é uma calibração adequada para problemas com 1.500+ unidades hierárquicas.

9.3 Limitações

Três limitações condicionam a interpretação dos resultados:

- **Desbalanceamento por sexo.** O predomínio masculino na coorte limita a precisão da estimativa da interação Tratamento_c:Sexo_c no subgrupo feminino, especialmente para PCI. As conclusões sobre o ganho diferencial do PCI no sexo masculino são robustas; a inferência inversa (ausência de ganho no sexo feminino) tem menor poder estatístico.
- **Perda informativa.** A perda de seguimento por óbito é desbalanceada entre tratamentos (16,9% em MT vs 12,3% em PCI), introduzindo potencial viés de sobrevivência. Pacientes que morrem cedo no MT podem ser justamente aqueles cuja trajetória de *clearence* pioraria mais rapidamente, atenuando artificialmente o declínio temporal observado nesse grupo.
- **Trajetória individual modelada linearmente.** O modelo final inclui apenas intercepto aleatório por paciente; a heterogeneidade na *taxa* de declínio individual está absorvida no efeito linear de ano. Pacientes com trajetórias acentuadamente não lineares (recuperação ou piora abrupta) ficam parcialmente submodelados.

9.4 Revisão clínica individual dos pacientes *outliers*

Embora o *adjusted box plot* (Seção 6.3) tenha sinalizado observações estatisticamente discrepantes, remover automaticamente esses pontos seria inadequado em um contexto clínico longitudinal: valores extremos podem refletir evolução biologicamente plausível (piora real da função renal, complicações pós-procedimento, melhora pontual após estabilização clínica) ou, alternativamente, erros

de transcrição na planilha. A distinção entre essas duas possibilidades exige análise individual com acesso à documentação clínica do paciente, não passível de automação.

Por essa razão, todos os 25 pacientes identificados pelo procedimento univariado foram submetidos a uma revisão clínica individual conduzida pelo pesquisador, responsável pela revisão clínica e metodológica dos *outliers* do estudo. No entanto, o parecer técnico correspondente foi enviado pelo pesquisador apenas em 05/06/2026, próximo ao término do relatório. Embora o parecer registre o processo de avaliação e as condutas recomendadas por identificação (a síntese a seguir está consolidada na Tabela A.13 do Apêndice A), estas não foram incorporadas à ánálise estatística devido ao prazo e a baixa influência estatística no resultado.

A revisão adotou cinco premissas metodológicas:

- ***Outlier* não implica erro automático.** A presença de valor extremo foi interpretada como sinalizador para revisão individual, e não como critério isolado de exclusão.
- **Plausibilidade clínica.** Valores compatíveis com piora renal, complicações ou evolução desfavorável documentada no prontuário foram mantidos quando coerentes com o contexto clínico documental, ainda que estatisticamente extremos.
- **Correção documental.** Valores divergentes da documentação conferida foram corrigidos, preservando rastreabilidade da alteração e mantendo campos em branco quando não havia dado válido para aquele ponto temporal.
- **Critério de inclusão.** Pacientes com creatinina basal alterada *compatível com doença renal crônica pré-estabelecida* foram recomendados para exclusão por não atenderem aos critérios definidos para a avaliação renal longitudinal, ainda que os dados estivessem corretamente registrados.
- **Óbito durante o seguimento.** Quando o paciente evoluiu a óbito, os anos subsequentes ao evento foram mantidos em branco, evitando imputação indevida de valores não observados.

Síntese da revisão. Dos 25 pacientes avaliados: **12 foram mantidos sem alteração** (valores extremos biologicamente plausíveis e documentalmente coerentes); **9 foram mantidos após correção/complementação dos dados** (inconsistências de transcrição conferidas e corrigidas com base no prontuário; em um caso – ID 968 – houve censura após óbito); e **4 foram recomendados para exclusão** (IDs 1160, 1332, 1637 e 1680, todos com creatinina basal alterada incompatível com os critérios de inclusão para avaliação renal longitudinal). O quadro detalhado por identificação encontra-se na Tabela A.13.

Caso o pesquisador queira refazer a análise estatística com a base de dados revisada, basta agendar uma consulta junto ao CEA.

APÊNDICE A

Tabelas

Anexo A – página 54 de 116.

Tabela A.1. Distribuição do Número de indivíduos por Tratamento

Sexo	Frequência (*n*)	Percentual (%)
Feminino	504	33,3
Masculino	1.008	66,7
Total	**1.512**	**100,0**

Tabela A.2. Distribuição de frequências de Sexo

Tratamento	Frequência (*n*)	Percentual (%)
CABG	517	34,2
MT	467	30,9
PCI	528	34,9
Total	**1.512**	**100,0**

Tabela A.3. Distribuição de frequências de Óbito por Tratamento

Tratamento	Óbito	Frequência (*n*)	Percentual (%)
CABG	Não	450	29,8
	Sim	67	4,4
MT	Não	388	25,7
	Sim	79	5,2
PCI	Não	463	30,6
	Sim	65	4,3
Total		**1.512**	**100,0**

Tabela A.4. Medidas resumo de Clearence (mL/min) por Ano e Tratamento

Ano	Tratamento	*n*	Média	Desvio padrão	Mediana	Q_1	Q_3
	CABG	517	75,8	17,8	75,4	62,8	88,5
B	MT	467	77,4	18,5	77,4	65,8	90,9
	PCI	528	78,2	18,3	79,0	65,7	91,7
	CABG	517	70,0	20,4	70,6	56,4	85,4
1A	MT	465	72,0	20,6	73,0	57,8	87,4
	PCI	528	73,2	20,4	73,8	60,6	87,7
	CABG	479	68,9	21,1	69,7	54,8	83,7
2A	MT	443	70,7	21,1	72,1	57,9	85,4
	PCI	506	73,1	19,9	73,5	61,0	88,8
	CABG	462	68,7	21,1	70,8	54,6	83,0
3A	MT	417	70,0	21,3	69,9	55,8	85,0
	PCI	482	71,3	19,8	71,9	59,1	86,9
	CABG	448	67,2	21,8	68,8	51,0	82,9
4A	MT	406	69,5	21,9	70,8	55,5	85,3
	PCI	444	71,3	20,2	72,6	57,7	87,2
	CABG	431	66,9	22,6	67,7	51,3	83,1
5A	MT	394	69,1	22,7	70,9	55,8	84,3
	PCI	410	71,1	20,0	72,5	58,3	86,1

Tabela A.5. Distribuição de frequências de extensão coronaria por Tratamento

Tratamento	Extensão	*n*	%
CABG	Bi	118	22,8
	Tri	399	77,2
MT	Uni	1	0,2
	Bi	122	26,1
	Tri	344	73,7
PCI	Uni	4	0,8
	Bi	208	39,4
	Tri	316	59,8

Tabela A.6. Distribuição de frequências de TCE por Tratamento

Tratamento	TCE	*n*	%
CABG	Sim	144	27,9
	Não	373	72,1
MT	Sim	11	2,4
	Não	456	97,6
PCI	Sim	19	3,6
	Não	509	96,4

Tabela A.7. Medidas resumo do Syntax score por Tratamento

Tratamento	*n*	Média	Desvio padrão	Mediana	Q_1–Q_3
CABG	517	24,2	8,1	24,0	18,0–30,0
MT	467	19,6	7,6	18,5	14,0–24,0
PCI	528	17,3	6,6	16,0	12,0–22,0

Tabela A.8. Distribuição de frequências de FEVE por

Tratamento	FEVE	*n*	%
CABG	< 55%	89	17,2
	≥ 55%	428	82,8
MT	< 55%	99	21,2
	≥ 55%	368	78,8
PCI	< 55%	97	18,4
	≥ 55%	431	81,6

Tabela A.9. Distribuição de frequências de HAS por Tratamento

Tratamento	HAS	*n*	%
CABG	Sim	433	83,8
	Não	84	16,2
MT	Sim	376	80,5
	Não	91	19,5
PCI	Sim	454	86,0
	Não	74	14,0

Tabela A.10. Distribuição de frequências de Diabetes por Tratamento

Tratamento	DM	*n*	%
CABG	Sim	270	52,2
	Não	247	47,8
MT	Sim	263	56,3
	Não	204	43,7
PCI	Sim	269	50,9
	Não	259	49,1

Tabela A.11. Distribuição de frequências de Reintervenção por Tratamento

Tratamento	Reintervenção	*n*	%
CABG	Não	470	90,9
	Sim	47	9,1
MT	Não	332	71,1
	Sim	135	28,9
PCI	Não	364	68,9
	Sim	164	31,1

Tabela A.12. Distribuição de frequências de CEC (pacientes CABG)

CEC	*n*	%
Com CEC	296	57,5
Sem CEC	219	42,5
Total	**515**	**100,0**

Tabela A.13. Parecer técnico de *outliers* – quadro-resumo por identificação

ID	Ponto(s) sinalizado(s)	Conduta recomendada	Parecer
91	1A, 2A e 3A	Manter sem alteração	Correto
358	1A	Manter com correções	Correto com correções
438	2A, 3A e 5A	Manter sem alteração	Correto
461	1A, 2A e 3A	Manter com correções	Correto com correções
617	3A	Manter com correções	Correto com correções
770	3A	Manter sem alteração	Correto
827	2A e 3A	Manter sem alteração	Correto
839	1A, 2A e 3A	Manter sem alteração	Correto
886	4A	Manter sem alteração	Correto
968	1A	Manter com correções e censura após óbito	Correto com correções
1043	1A e 2A	Manter com correções	Correto com correções
1054	3A	Manter com correções	Correto com correções
1093	5A	Manter com correções	Correto com correções
1146	3A	Manter com correções	Correto com correções
1160	B, 2A e 3A	Excluir da análise	**Excluir**
1177	2A e 4A	Manter com correções	Correto com correções
1279	3A	Manter sem alteração	Correto
1308	2A e 5A	Manter sem alteração	Correto
1332	B, 2A e 3A	Excluir da análise	**Excluir**
1433	3A	Manter sem alteração	Correto
1472	5A	Manter sem alteração	Correto
1554	B	Manter sem alteração	Correto
1637	1A, 2A e 3A	Excluir da análise	**Excluir**
1680	1A, 2A e 3A	Excluir da análise	**Excluir**
1698	3A	Manter sem alteração	Correto

Tabela A.14. Métricas globais de ajuste do modelo misto – cenários com e sem *outliers*

Métrica	Com *outliers*	Sem *outliers*
Nº de observações (n)	8.344	8.296
Graus de liberdade totais	1.348,12	1.337,37
Graus de liberdade residuais	6.995,88	6.958,63
Deviance global	61.758,02	61.309,90
AIC	64.454,26	63.984,65
SBC	73.930,58	73.377,73
$\hat{\sigma}$ (mL/min)	9,79	9,74
Nº de iterações	3	3
Convergência	Sim	Sim

Ambos os ajustes utilizaram a mesma especificação completa do modelo NO, com efeitos principais de Tratamento_c, ano, Sexo_c, Idade, HAS_c, DM_c, FEVE_cat, Syntax_cat, tabagismo, cat_clearence_b e as 9 interações Tratamento_c × cada uma das demais covariáveis, mais random(factor(ID)), sob família NO (Normal). Erros padrão calculados via decomposição QR.

Tabela A.15. Coeficientes do modelo misto NO – cenário com *outliers* (todas as 37 entradas)

Param.	Termo	Estimativa	EP	t	Valor-p
μ	(Intercepto)	80,77	1,84	43,88	< 0,001
	Tratamento_c PCI	-8,03	2,56	-3,14	0,002
	Tratamento_c CABG	-8,28	2,53	-3,27	0,001
	ano	-1,00	0,12	-8,66	< 0,001
	Sexo_c Masc	0,09	0,42	0,21	0,835
	Idade	-0,45	0,02	-18,09	< 0,001
	HAS_c Não	-1,10	0,49	-2,23	0,026
	DM_c Não	2,54	0,40	6,39	< 0,001
	FEVE_cat ≥ 55%	0,55	0,47	1,15	0,251
	Syntax_cat Alto (> 17)	-0,23	0,39	-0,59	0,553
	tabagismo Fumante	-1,58	0,56	-2,81	0,005
	tabagismo Não Fumante	-1,52	0,47	-3,24	0,001
	cat_clearence_b ≥ 90	35,86	0,65	54,96	< 0,001
	cat_clearence_b 60–89	20,74	0,55	37,77	< 0,001
	Tratamento_c PCI × ano	-0,13	0,16	-0,79	0,431
	Tratamento_c CABG × ano	-0,20	0,16	-1,26	0,206
	Tratamento_c PCI × Sexo Masc	2,56	0,58	4,39	< 0,001
	Tratamento_c CABG × Sexo Masc	0,87	0,60	1,45	0,147
	Tratamento_c PCI × Idade	0,10	0,03	2,86	0,004
	Tratamento_c CABG × Idade	0,16	0,03	4,92	< 0,001
	Tratamento_c PCI × HAS Não	2,80	0,73	3,82	< 0,001
	Tratamento_c CABG × HAS Não	1,79	0,73	2,46	0,014
	Tratamento_c PCI × DM Não	-2,82	0,55	-5,15	< 0,001
	Tratamento_c CABG × DM Não	-0,23	0,55	-0,42	0,673
	Tratamento_c PCI × FEVE ≥ 55%	1,06	0,68	1,57	0,117
	Tratamento_c CABG × FEVE ≥ 55%	-1,63	0,68	-2,39	0,017
	Tratamento_c PCI × Syntax Alto	0,67	0,54	1,24	0,214
	Tratamento_c CABG × Syntax Alto	-0,88	0,59	-1,51	0,131
	Tratamento_c PCI × Fumante	2,85	0,79	3,61	< 0,001
	Tratamento_c CABG × Fumante	2,52	0,74	3,40	< 0,001
	Tratamento_c PCI × Não Fumante	2,36	0,64	3,68	< 0,001
	Tratamento_c CABG × Não Fumante	1,78	0,65	2,73	0,006
	Tratamento_c PCI × clear. b. ≥ 90	-2,76	0,91	-3,04	0,002
	Tratamento_c CABG × clear. b. ≥ 90	-2,33	0,89	-2,61	0,009
	Tratamento_c PCI × clear. b. 60–89	-0,81	0,77	-1,05	0,294
	Tratamento_c CABG × clear. b. 60–89	-3,12	0,74	-4,23	< 0,001
σ	(Intercepto, escala log)	2,28	0,01	294,77	< 0,001

Categorias de referência: Tratamento MT, Sexo feminino, HAS Sim, DM Sim, FEVE <55%, Syntax baixo (≤ 17), tabagismo Ex Fumante, clearence basal <60. $\sigma^* = \exp(2{,}28) \approx 9{,}79$ mL/min.

Tabela A.16. Coeficientes do modelo misto NO – cenário sem *outliers* (todas as 37 entradas)

Param.	Termo	Estimativa	EP	t	Valor-p
μ	(Intercepto)	81,70	1,85	44,25	< 0,001
	Tratamento_c PCI	-7,44	2,56	-2,90	0,004
	Tratamento_c CABG	-8,37	2,53	-3,31	< 0,001
	ano	-1,03	0,12	-8,95	< 0,001
	Sexo_c Masc	0,26	0,42	0,61	0,543
	Idade	-0,46	0,02	-18,40	< 0,001
	HAS_c Não	-1,23	0,49	-2,49	0,013
	DM_c Não	2,56	0,40	6,43	< 0,001
	FEVE_cat ≥ 55%	0,50	0,47	1,06	0,289
	Syntax_cat Alto (> 17)	-0,29	0,39	-0,73	0,465
	tabagismo Fumante	-1,63	0,56	-2,90	0,004
	tabagismo Não Fumante	-1,47	0,47	-3,14	0,002
	cat_clearence_b ≥ 90	35,27	0,66	53,68	< 0,001
	cat_clearence_b 60–89	20,34	0,55	36,66	< 0,001
	Tratamento_c PCI × ano	-0,06	0,16	-0,40	0,691
	Tratamento_c CABG × ano	-0,20	0,16	-1,25	0,213
	Tratamento_c PCI × Sexo Masc	2,66	0,58	4,56	< 0,001
	Tratamento_c CABG × Sexo Masc	0,58	0,60	0,98	0,329
	Tratamento_c PCI × Idade	0,09	0,03	2,51	0,012
	Tratamento_c CABG × Idade	0,16	0,03	4,76	< 0,001
	Tratamento_c PCI × HAS Não	2,74	0,73	3,75	< 0,001
	Tratamento_c CABG × HAS Não	1,92	0,73	2,65	0,008
	Tratamento_c PCI × DM Não	-2,91	0,55	-5,32	< 0,001
	Tratamento_c CABG × DM Não	-0,03	0,55	-0,05	0,962
	Tratamento_c PCI × FEVE ≥ 55%	1,41	0,68	2,08	0,038
	Tratamento_c CABG × FEVE ≥ 55%	-0,95	0,68	-1,39	0,165
	Tratamento_c PCI × Syntax Alto	0,59	0,54	1,09	0,277
	Tratamento_c CABG × Syntax Alto	-1,02	0,58	-1,75	0,081
	Tratamento_c PCI × Fumante	2,58	0,79	3,27	0,001
	Tratamento_c CABG × Fumante	2,03	0,74	2,74	0,006
	Tratamento_c PCI × Não Fumante	2,13	0,64	3,33	< 0,001
	Tratamento_c CABG × Não Fumante	1,69	0,65	2,58	0,010
	Tratamento_c PCI × clear. b. ≥ 90	-2,80	0,91	-3,07	0,002
	Tratamento_c CABG × clear. b. ≥ 90	-2,10	0,89	-2,35	0,019
	Tratamento_c PCI × clear. b. 60–89	-0,74	0,77	-0,96	0,336
	Tratamento_c CABG × clear. b. 60–89	-3,11	0,74	-4,19	< 0,001
σ	(Intercepto, escala log)	2,28	0,01	293,20	< 0,001

Mesmas categorias de referência da Tabela A.15. $\hat{\sigma} = \exp(2{,}28) \approx 9{,}74$ mL/min.

Tabela A.17. Comparação lado a lado dos coeficientes do modelo NO – cenários com e sem *outliers*

		Com *outliers*			Sem *outliers*		
Param.	**Termo**	**Est.**	**EP**	Valor-p	**Est.**	**EP**	Valor-p
μ	(Intercepto)	80,77	1,84	< 0,001	81,70	1,85	< 0,001
	Tratamento_c PCI	-8,03	2,56	0,002	-7,44	2,56	0,004
	Tratamento_c CABG	-8,28	2,53	0,001	-8,37	2,53	< 0,001
	ano	-1,00	0,12	< 0,001	-1,03	0,12	< 0,001
	Sexo_c Masc	0,09	0,42	0,835	0,26	0,42	0,543
	Idade	-0,45	0,02	< 0,001	-0,46	0,02	< 0,001
	HAS_c Não	-1,10	0,49	0,026	-1,23	0,49	0,013
	DM_c Não	2,54	0,40	< 0,001	2,56	0,40	< 0,001
	FEVE_cat ≥ 55%	0,55	0,47	0,251	0,50	0,47	0,289
	Syntax_cat Alto (> 17)	-0,23	0,39	0,553	-0,29	0,39	0,465
	tabagismo Fumante	-1,58	0,56	0,005	-1,63	0,56	0,004
	tabagismo Não Fumante	-1,52	0,47	0,001	-1,47	0,47	0,002
	cat_clearence_b ≥ 90	35,86	0,65	< 0,001	35,27	0,66	< 0,001
	cat_clearence_b 60–89	20,74	0,55	< 0,001	20,34	0,55	< 0,001
	Trat PCI × ano	-0,13	0,16	0,431	-0,06	0,16	0,691
	Trat CABG × ano	-0,20	0,16	0,206	-0,20	0,16	0,213
	Trat PCI × Sexo Masc	2,56	0,58	< 0,001	2,66	0,58	< 0,001
	Trat CABG × Sexo Masc	0,87	0,60	0,147	0,58	0,60	0,329
	Trat PCI × Idade	0,10	0,03	0,004	0,09	0,03	0,012
	Trat CABG × Idade	0,16	0,03	< 0,001	0,16	0,03	< 0,001
	Trat PCI × HAS Não	2,80	0,73	< 0,001	2,74	0,73	< 0,001
	Trat CABG × HAS Não	1,79	0,73	0,014	1,92	0,73	0,008
	Trat PCI × DM Não	-2,82	0,55	< 0,001	-2,91	0,55	< 0,001
	Trat CABG × DM Não	-0,23	0,55	0,673	-0,03	0,55	0,962
	Trat PCI × FEVE ≥ 55%	1,06	0,68	0,117	1,41	0,68	**0,038**
	Trat CABG × FEVE ≥ 55%	-1,63	0,68	0,017	-0,95	0,68	0,165
	Trat PCI × Syntax Alto	0,67	0,54	0,214	0,59	0,54	0,277
	Trat CABG × Syntax Alto	-0,88	0,59	0,131	-1,02	0,58	0,081
	Trat PCI × Fumante	2,85	0,79	< 0,001	2,58	0,79	0,001
	Trat CABG × Fumante	2,52	0,74	< 0,001	2,03	0,74	0,006
	Trat PCI × Não Fumante	2,36	0,64	< 0,001	2,13	0,64	< 0,001
	Trat CABG × Não Fumante	1,78	0,65	0,006	1,69	0,65	0,010
	Trat PCI × clear. b. ≥ 90	-2,76	0,91	0,002	-2,80	0,91	0,002
	Trat CABG × clear. b. ≥ 90	-2,33	0,89	0,009	-2,10	0,89	0,019
	Trat PCI × clear. b. 60–89	-0,81	0,77	0,294	-0,74	0,77	0,336
	Trat CABG × clear. b. 60–89	-3,12	0,74	< 0,001	-3,11	0,74	< 0,001
σ	(Intercepto, log)	2,28	0,01	< 0,001	2,28	0,01	< 0,001

Coeficientes em **negrito** no cenário sem *outliers* indicam mudança de classificação de significância em relação ao cenário com *outliers*.

Tabela A.18. Trajetória da seleção *backward* hierárquica (TF, $\alpha = 0{,}05$) – cenário **com *outliers***

Passo	Termo removido	Valor-p	n termos	AIC
0	(modelo inicial)	–	19	63.360,64
1	FEVE_cat:Tratamento_c	0,657	18	63.356,41
2	cat_clearence_b:Tratamento_c	0,510	17	63.348,67
3	Syntax_cat:Tratamento_c	0,273	16	63.344,68
4	Syntax_cat	0,527	15	63.342,66
5	tabagismo:Tratamento_c	0,307	14	63.335,22
6	tabagismo	0,451	13	63.331,25
7	cat_clearence_b	0,343	12	63.327,01
8	ano:Tratamento_c	0,194	11	63.326,35
9	DM_c:Tratamento_c	0,076	10	63.321,99
10	HAS_c:Tratamento_c	0,056	9	63.317,98
11	Idade:Tratamento_c	0,081	8	**63.311,73**

Termos finais (8): Tratamento_c, ano, Sexo_c, Idade, HAS_c, DM_c, FEVE_cat, Tratamento_c:Sexo_c. Todos os passos convergiram.

Tabela A.19. Trajetória da seleção *backward* hierárquica (TF, $\alpha = 0{,}05$) – cenário **sem *outliers***

Passo	Termo removido	Valor-p	n termos	AIC
0	(modelo inicial)	–	19	63.013,01
1	FEVE_cat:Tratamento_c	0,919	18	63.008,91
2	Syntax_cat:Tratamento_c	0,918	17	63.004,95
3	tabagismo:Tratamento_c	0,955	16	62.997,10
4	cat_clearence_b:Tratamento_c	0,870	15	62.989,34
5	Syntax_cat	0,497	14	62.987,61
6	tabagismo	0,505	13	62.983,73
7	cat_clearence_b	0,487	12	62.974,56
8	ano:Tratamento_c	0,464	11	62.973,74
9	Idade:Tratamento_c	0,546	10	62.967,55
10	HAS_c:Tratamento_c	0,901	9	62.963,53
11	DM_c:Tratamento_c	0,977	8	**62.959,26**

Termos finais (8): mesma estrutura do cenário com *outliers*. Todos os passos convergiram.

Tabela A.20. Coeficientes finais do modelo TF hierárquico ($\lambda = 0{,}002$) – cenário **com *outliers*** (todos os parâmetros)

Param.	Termo	Estimativa	EP	t	Valor-p
μ	(Intercept)	118,970	0,645	184,55	< 0,001
	Tratamento_c PCI	−0,820	0,333	−2,47	0,014
	Tratamento_c CABG	−1,056	0,343	−3,08	0,002
	ano	−0,183	0,048	−3,85	< 0,001
	Sexo_c Masc	1,690	0,300	5,64	< 0,001
	Idade	−0,804	0,009	−87,36	< 0,001
	HAS_c Não	3,522	0,219	16,09	< 0,001
	DM_c Não	1,382	0,161	8,58	< 0,001
	FEVE_cat ≥ 55%	1,090	0,204	5,34	< 0,001
	Tratamento_c PCI : Sexo_c Masc	1,923	0,411	4,68	< 0,001
	Tratamento_c CABG : Sexo_c Masc	0,453	0,419	1,08	0,279
σ	(Intercept, log link)	1,748	0,012	150,51	< 0,001
ν	(Intercept, log link)	0,875	0,025	35,67	< 0,001

Categorias de referência: Tratamento MT, Sexo Feminino, HAS Sim, DM Sim, FEVE <55%. $\sigma_{original} = \exp(1{,}748) \approx 5{,}74$; graus de liberdade da t: $\nu_{original} = \exp(0{,}875) \approx 2{,}40$. $n = 8.344$. AIC = 63.308,10.

Tabela A.21. Coeficientes finais do modelo TF hierárquico ($\lambda = 0{,}002$) – cenário **sem *outliers*** (todos os parâmetros)

Param.	Termo	Estimativa	EP	t	Valor-p
μ	(Intercept)	119,219	0,654	182,17	< 0,001
	Tratamento_c PCI	−0,754	0,337	−2,24	0,025
	Tratamento_c CABG	−1,003	0,348	−2,88	0,004
	ano	−0,193	0,048	−4,01	< 0,001
	Sexo_c Masc	1,808	0,304	5,94	< 0,001
	Idade	−0,813	0,009	−87,01	< 0,001
	HAS_c Não	3,349	0,222	15,08	< 0,001
	DM_c Não	1,484	0,163	9,08	< 0,001
	FEVE_cat ≥ 55%	1,431	0,207	6,91	< 0,001
	Tratamento_c PCI : Sexo_c Masc	2,096	0,417	5,03	< 0,001
	Tratamento_c CABG : Sexo_c Masc	0,159	0,424	0,38	0,707
σ	(Intercept, log link)	1,764	0,012	152,93	< 0,001
ν	(Intercept, log link)	0,911	0,025	36,26	< 0,001

Categorias de referência: Tratamento MT, Sexo Feminino, HAS Sim, DM Sim, FEVE <55%. $\sigma_{original} = \exp(1{,}764) \approx 5{,}83$; $\nu_{original} = \exp(0{,}911) \approx 2{,}49$. $n = 8.296$. AIC = 62.945,21.

Tabela A.22. Métricas globais comparadas: modelos NO e TF em cada cenário

Modelo	n	df total	df res.	Deviance	AIC	SBC	Iter.
NO – com *outliers*	8.344	1.348,1	6.995,9	61.758,02	64.454,26	**73.930,58**	3
NO – sem *outliers*	8.296	1.337,4	6.958,6	61.309,90	63.984,65	**73.377,73**	3
TF – com *outliers*	8.344	1.494,5	6.849,5	60.319,15	**63.308,10**	73.813,19	44
TF – sem *outliers*	8.296	1.493,4	6.802,6	59.958,42	**62.945,21**	73.434,11	39

Todos os modelos convergiram. O número maior de iterações na TF reflete a estimação adicional do parâmetro ν (graus de liberdade da t); ainda assim a convergência é rápida em ambos os cenários.

Tabela A.23. Sensibilidade ao parâmetro de suavização λ do efeito aleatório random(factor(ID)) – cenário **com *outliers*** (grade log-espaçada)

λ	AIC	Deviance	$\hat{\sigma}_{\text{resid}}$	df total	$\hat{\beta}_{\text{PCI}}\,(p)$	$\hat{\beta}_{\text{CABG}}\,(p)$
0,0005	63.327,7	60.292,6	5,60	1.517,5	−0,64 (0,050)	−0,99 (0,003)
0,001	63.322,2	60.302,4	5,65	1.509,9	−0,68 (0,040)	−1,01 (0,003)
0,002	**63.308,1**	60.319,2	5,74	1.494,5	−0,82 (0,014)	−1,06 (0,002)
0,004†	63.311,3	60.387,4	5,97	1.462,0	−0,74 (0,031)	−1,04 (0,003)
0,008	63.475,0	60.698,1	6,56	1.388,4	−0,55 (0,135)	−1,01 (0,008)
0,02	65.028,1	62.788,2	8,53	1.119,9	−0,11 (0,815)	−0,99 (0,033)
0,04	68.120,9	66.748,7	11,91	686,1	+0,09 (0,875)	−0,88 (0,151)
0,1	71.170,6	70.640,3	15,63	265,1	+0,18 (0,815)	−0,87 (0,269)
0,2	72.066,1	71.797,5	16,87	134,3	+0,20 (0,807)	−0,87 (0,304)
0,5	72.555,8	72.435,1	17,59	60,4	+0,21 (0,803)	−0,86 (0,324)
1,0	72.711,4	72.638,4	17,83	36,5	+0,22 (0,802)	−0,86 (0,330)
2,0	72.787,8	72.738,4	17,94	24,7	+0,22 (0,801)	−0,86 (0,333)

Em **negrito** a linha com menor AIC ($\lambda = 0{,}002$, valor adotado). † $\lambda \approx 0{,}004$ é o valor auto-estimado por MVM (ótimo de verossimilhança marginal). A inversão entre os critérios ocorre porque MVM não pondera diretamente os graus de liberdade. Fonte: output/tabelas_v2/tab_sensibilidade_lambda_com_outliers.csv.

Tabela A.24. Sensibilidade ao parâmetro de suavização λ – cenário **sem *outliers***
(grade log-espaçada)

λ	AIC	Deviance	$\hat{\sigma}_{\text{resid}}$	df total	$\hat{\beta}_{\text{PCI}}(p)$	$\hat{\beta}_{\text{CABG}}(p)$
0,0005	62.969,4	59.934,9	5,69	1.517,2	−0,57 (0,088)	−0,94 (0,006)
0,001	62.959,1	59.940,3	5,74	1.509,4	−0,64 (0,056)	−0,98 (0,004)
0,002	**62.945,2**	59.958,4	5,83	1.493,4	−0,75 (0,025)	−1,00 (0,004)
0,004†	62.955,3	60.035,1	6,05	1.460,1	−0,71 (0,041)	−1,02 (0,004)
0,008	63.125,3	60.352,6	6,59	1.386,3	−0,61 (0,097)	−1,07 (0,005)
0,02	64.498,7	62.254,1	8,46	1.122,3	−0,14 (0,750)	−1,03 (0,025)
0,04	67.344,2	65.957,2	12,06	693,5	+0,09 (0,881)	−0,92 (0,128)
0,1	70.317,7	69.772,7	15,89	272,5	+0,20 (0,785)	−0,89 (0,246)
0,2	71.212,3	70.935,7	17,16	138,3	+0,23 (0,771)	−0,89 (0,283)
0,5	71.703,4	71.579,3	17,89	62,0	+0,25 (0,765)	−0,88 (0,304)
1,0	71.859,5	71.785,0	18,12	37,3	+0,25 (0,764)	−0,88 (0,311)
2,0	71.936,1	71.885,9	18,24	25,1	+0,26 (0,763)	−0,88 (0,314)

Em **negrito** a linha com menor AIC ($\lambda = 0{,}002$). † $\lambda \approx 0{,}004$ é o auto-estimado por MVM.

APÊNDICE B

FIGURAS

Anexo A – página 68 de 116.

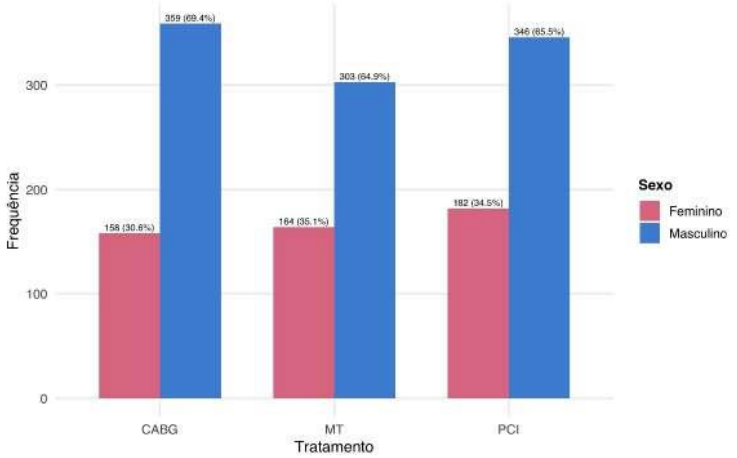


Figura B.1. Distribuição de frequências de Sexo por Tratamento

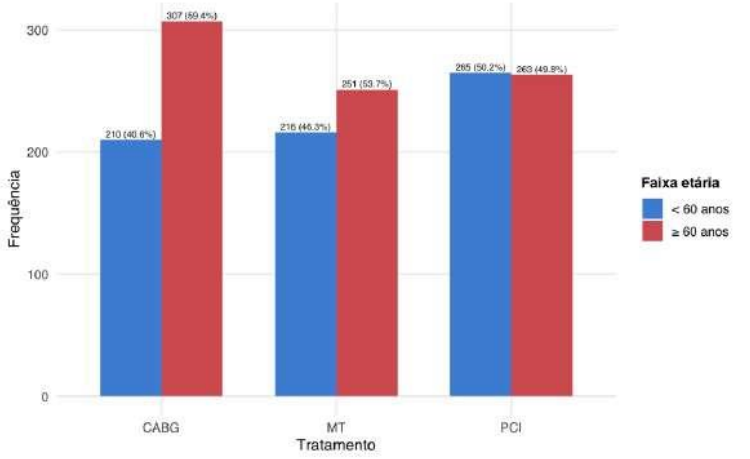


Figura B.2. Distribuição de frequências de Faixa etária por Tratamento

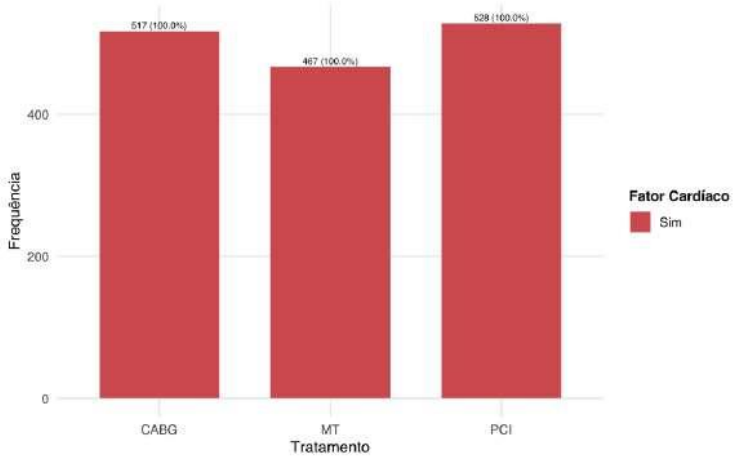


Figura B.3. Distribuição de frequências de Fatores cardíacos por Tratamento

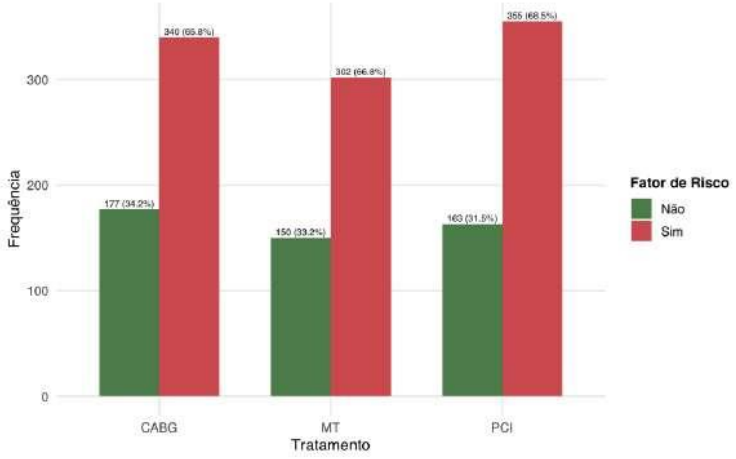


Figura B.4. Distribuição de frequências de Outros fatores de risco por Tratamento

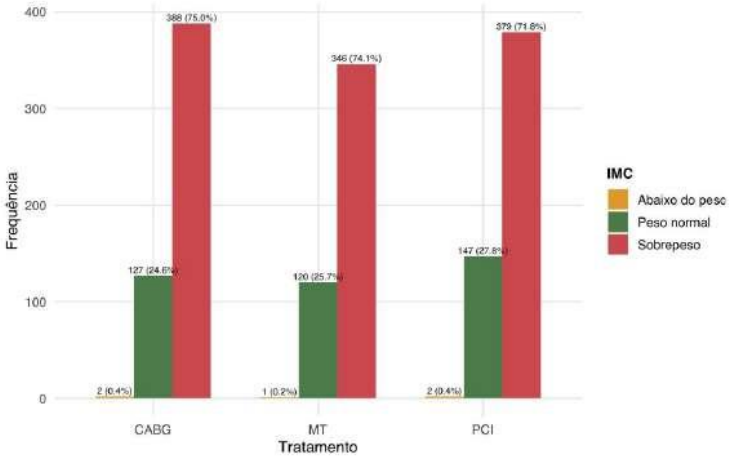


Figura B.5. Distribuição de frequências de IMC por Tratamento

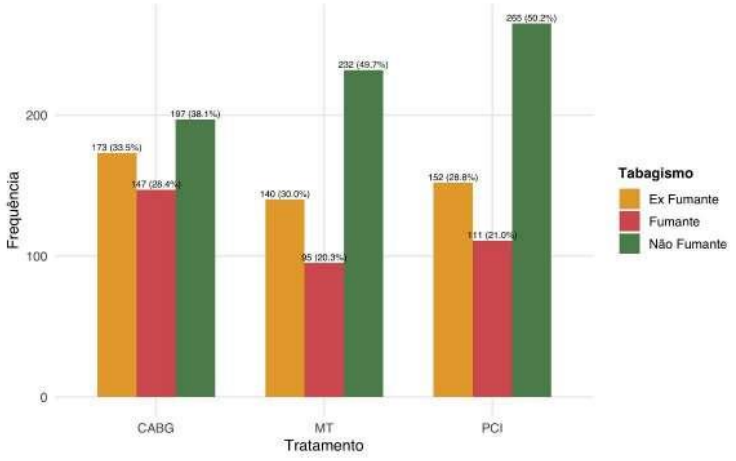


Figura B.6. Distribuição de frequências de Tabagismo por Tratamento

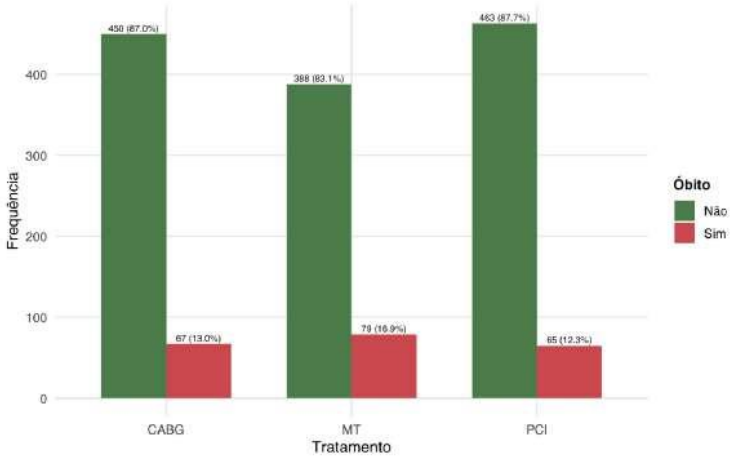


Figura B.7. Distribuição de frequências de Óbito por Tratamento

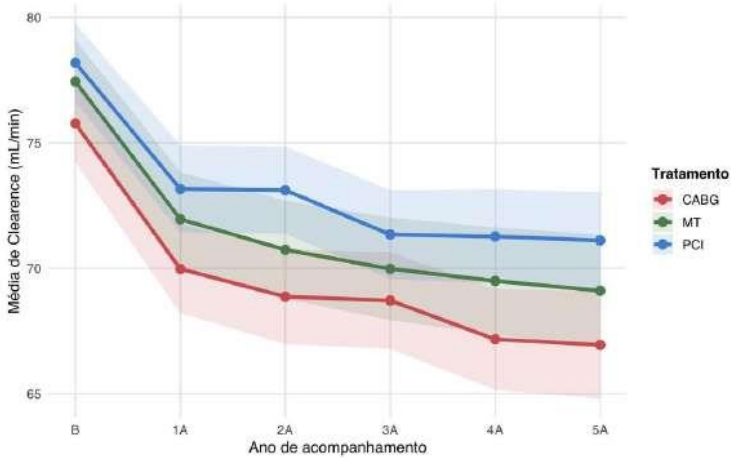


Figura B.8. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Ano de acompanhamento e Tratamento

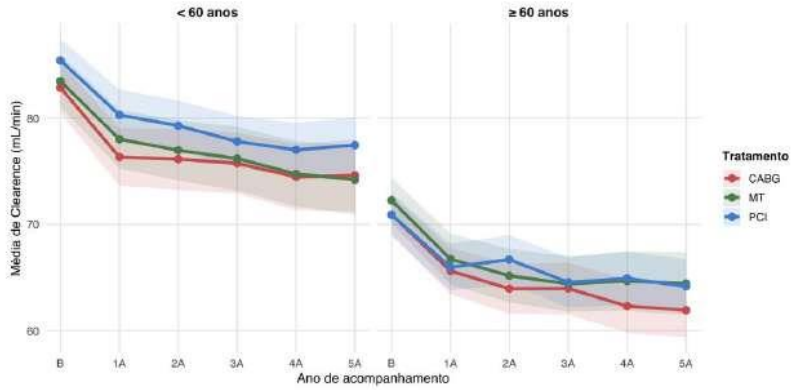


Figura B.9. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Faixa etária, Ano de acompanhamento e Tratamento

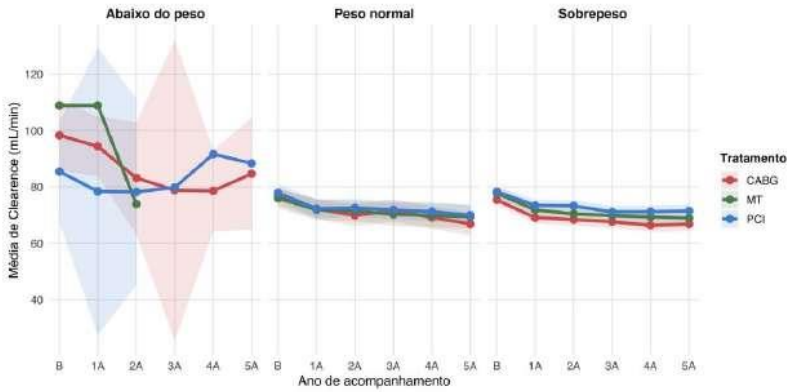


Figura B.10. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por IMC, Ano de acompanhamento e Tratamento

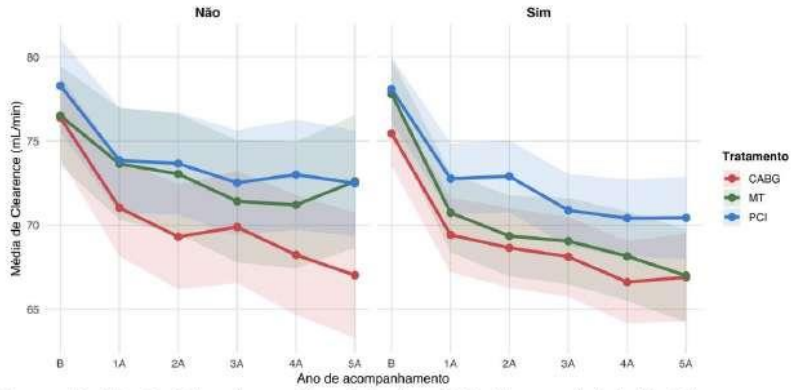


Figura B.11. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por presença de Comorbidades, Ano de acompanhamento e Tratamento

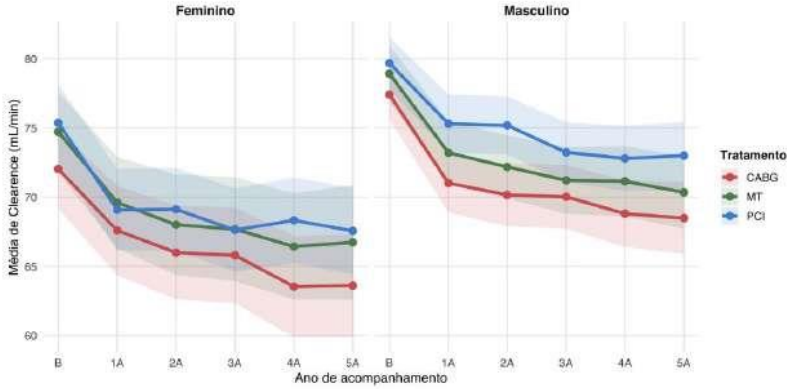


Figura B.12. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Sexo, Ano de acompanhamento e Tratamento

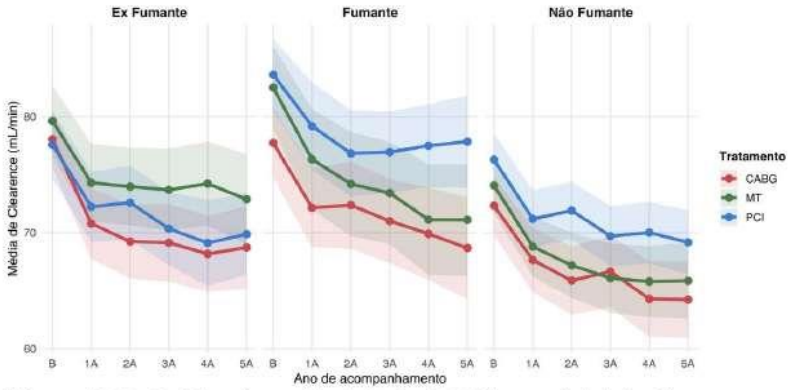


Figura B.13. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Tabagismo, Ano de acompanhamento e Tratamento

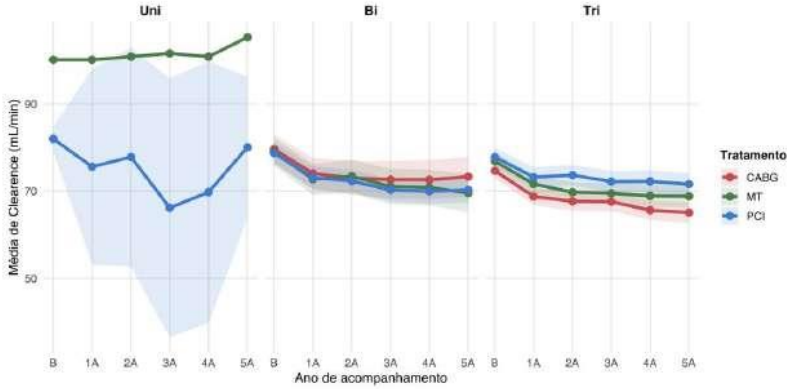


Figura B.14. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Extensão coronariana, Ano de acompanhamento e Tratamento

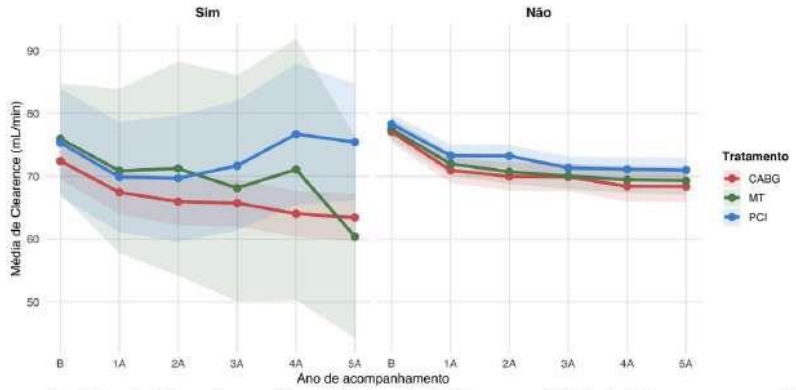


Figura B.15. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por TCE, Ano de acompanhamento e Tratamento

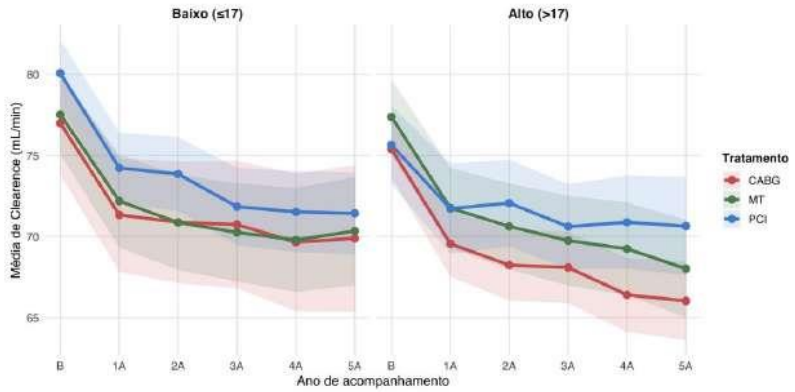


Figura B.16. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Syntax score categorizada, Ano de acompanhamento e Tratamento

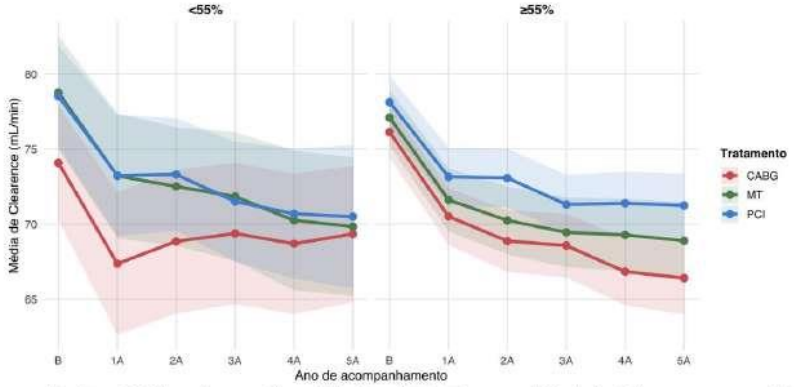


Figura B.17. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por FEVE, Ano de acompanhamento e Tratamento

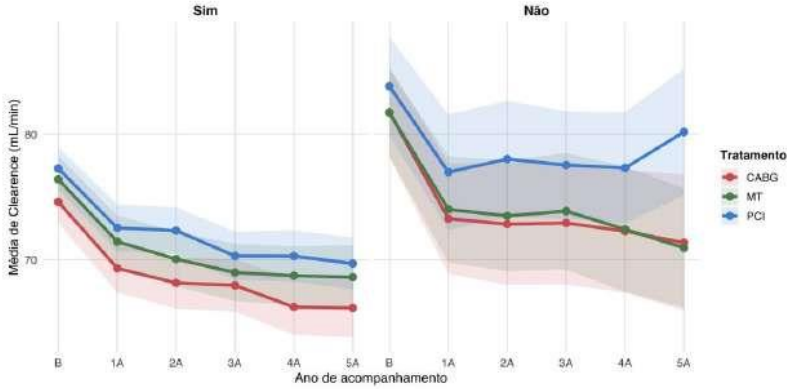


Figura B.18. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por HAS, Ano de acompanhamento e Tratamento

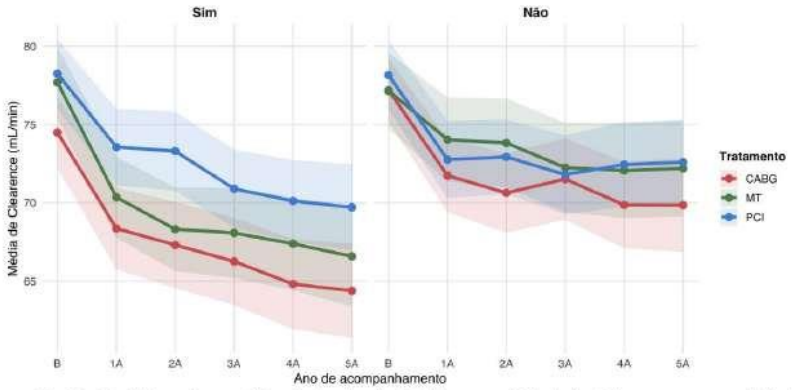


Figura B.19. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Diabetes, Ano de acompanhamento e Tratamento

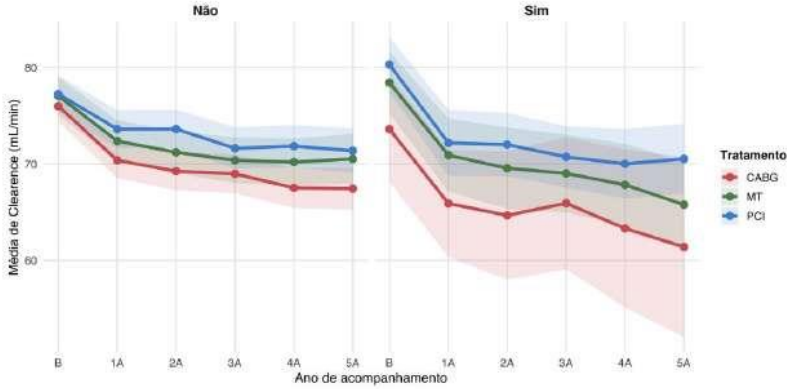


Figura B.20. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por Reintervenção, Ano de acompanhamento e Tratamento

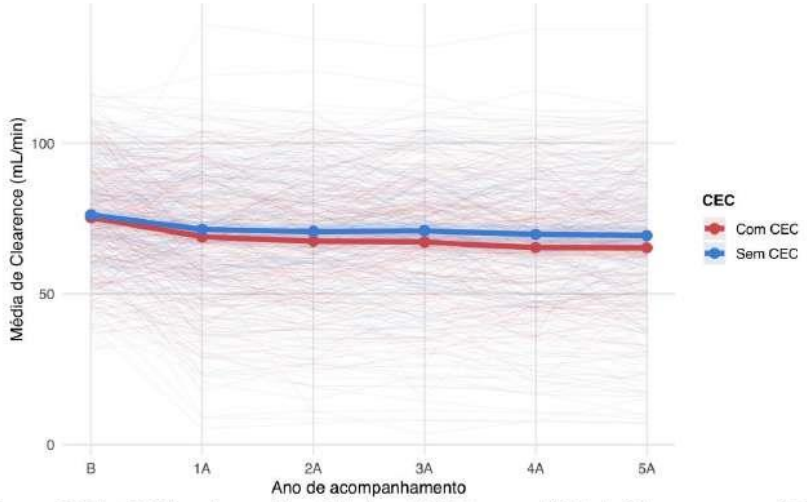


Figura B.21. Gráfico de perfil médio (± 1,96 Erro padrão) de Clearence por CEC (pacientes CABG), Ano de acompanhamento

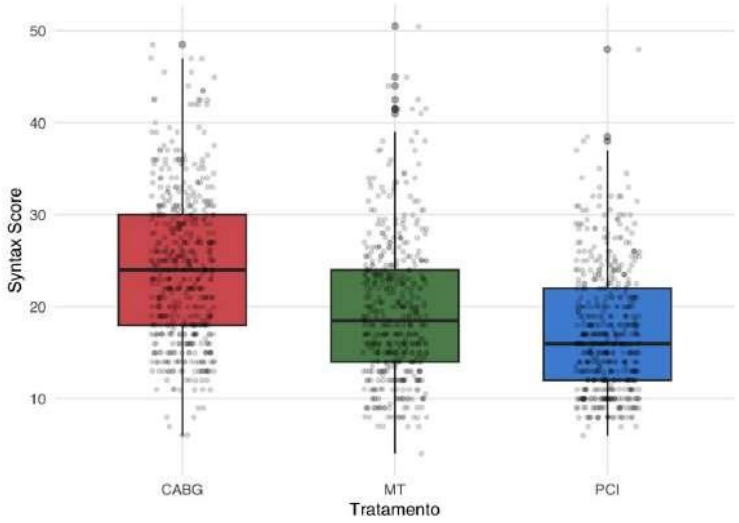


Figura B.22. *Box plot* do Syntax score por Tratamento

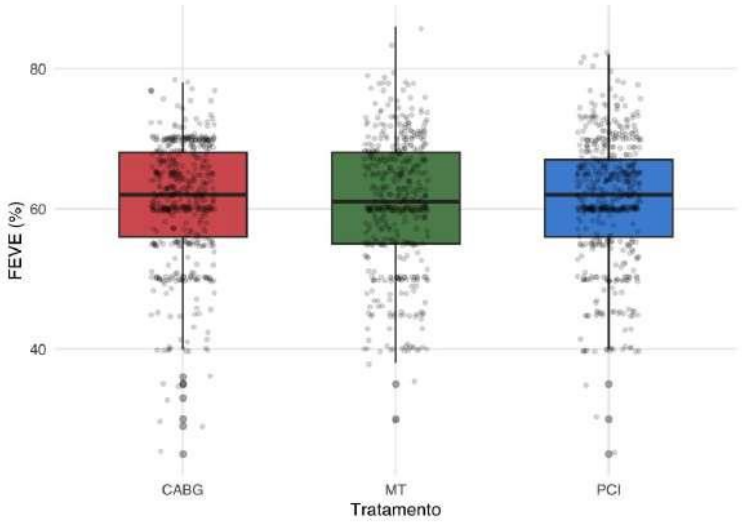


Figura B.23. *Box plot* da FEVE por Tratamento

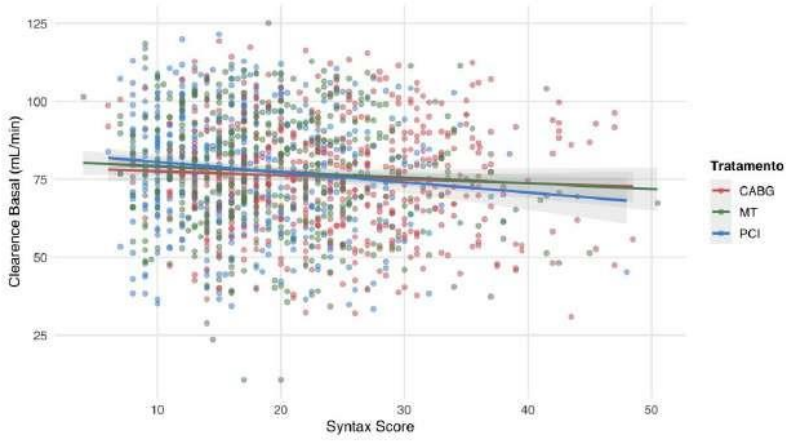


Figura B.24. Gráfico de dispersão do Syntax score basal vs Clearence basal, por Tratamento

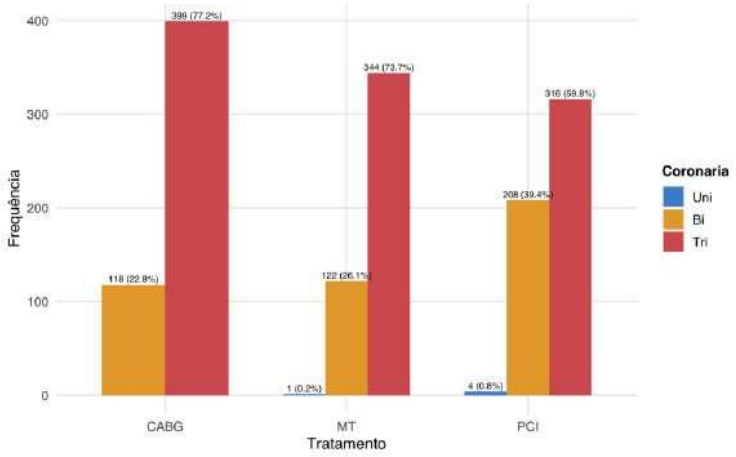


Figura B.25. Distribuição de frequências de Extensão coronariana por Tratamento

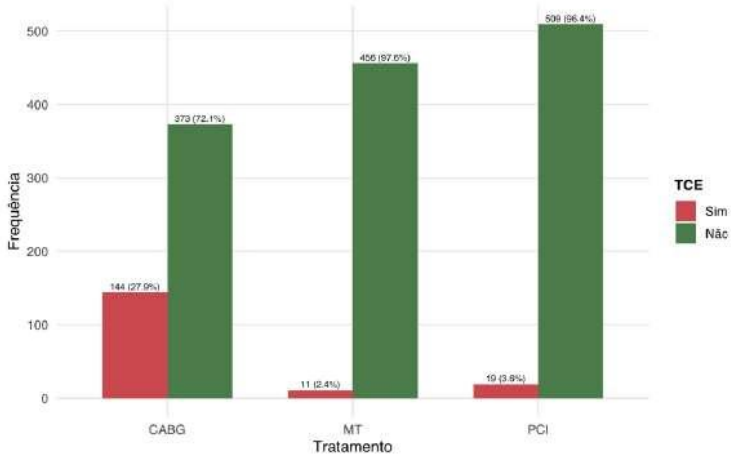


Figura B.26. Distribuição de frequências de TCE por Tratamento

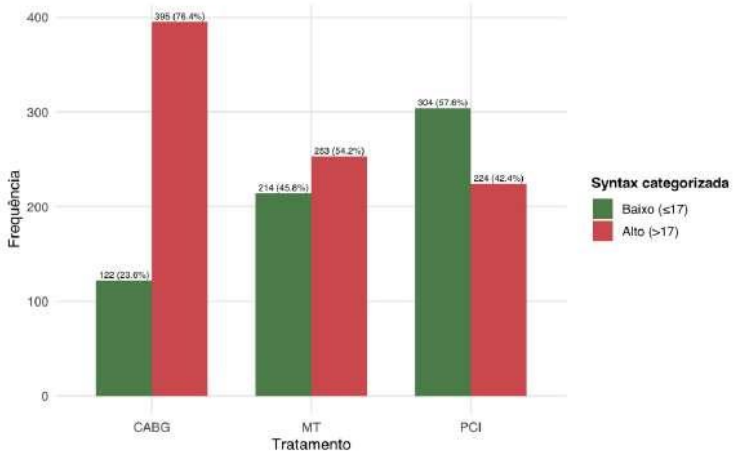


Figura B.27. Distribuição de frequências de Syntax score categorizada por Tratamento

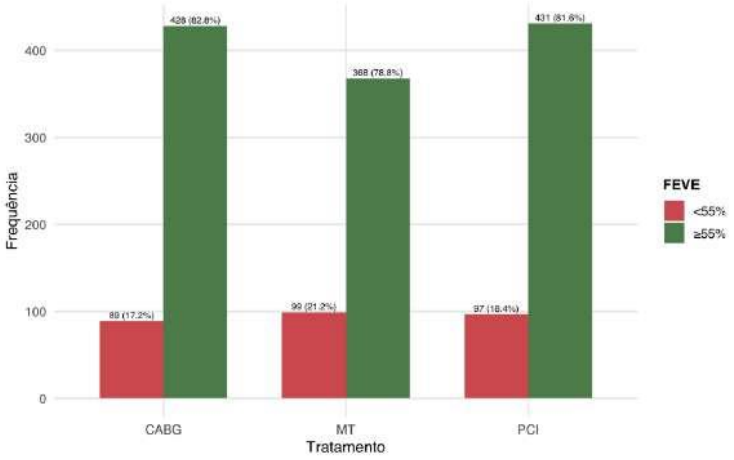


Figura B.28. Distribuição de frequências de FEVE por Tratamento

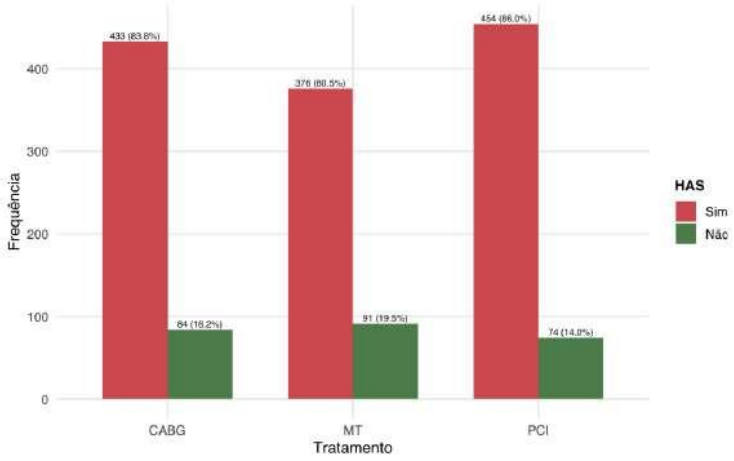


Figura B.29. Distribuição de frequências de HAS por Tratamento

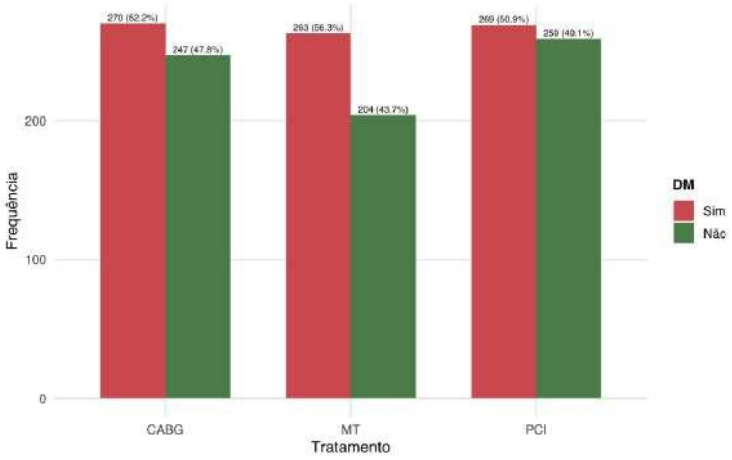


Figura B.30. Distribuição de frequências de Diabetes por Tratamento

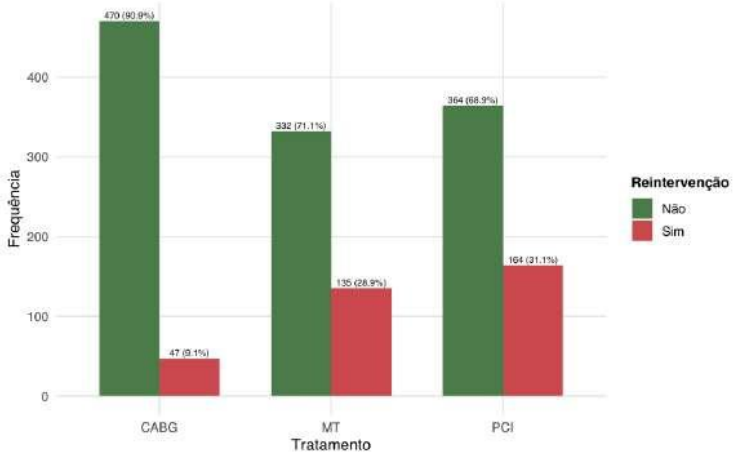


Figura B.31. Distribuição de frequências de Reintervenção por Tratamento

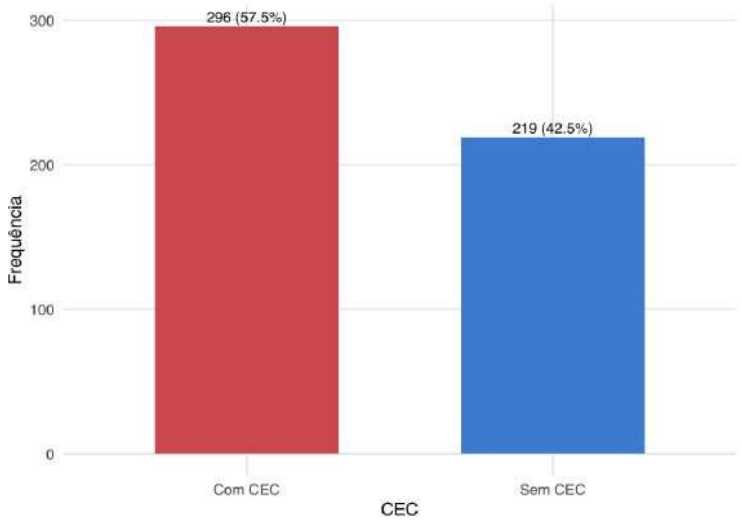


Figura B.32. Distribuição de frequências de CEC (pacientes CABG)

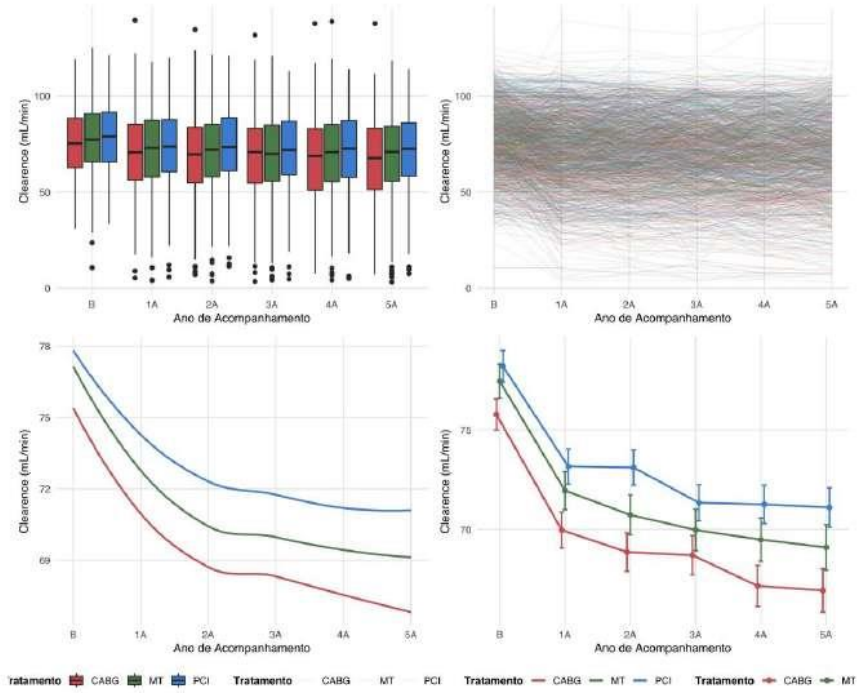


Figura B.33. Painel de perfil do Clearence por Tratamento: *box plot* (a), trajetórias individuais (b), curva suavizada LOESS (c) e média ± EP (d)

Esta subseção reúne as figuras geradas pelas funções de diagnóstico do pacote gamlss. Cada cenário (com e sem *outliers*) é apresentado em três visualizações: *worm plot*, painel de resíduos quantílicos aleatorizados e *term plots*. As figuras correspondem aos arquivos exportados em output/figuras_v2/ pelo script src/r/modelo_misto.R

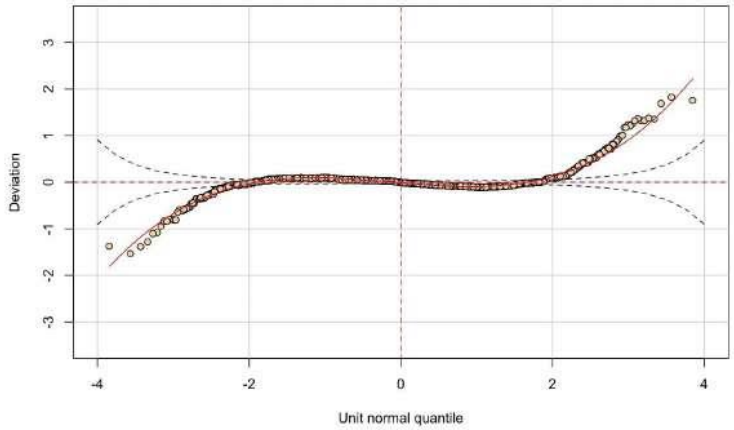


Figura B.34. Worm plot do modelo misto NO – cenário **com *outliers***.

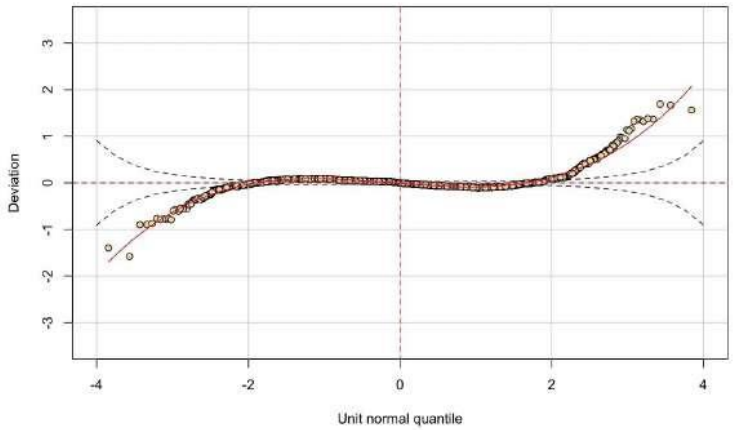


Figura B.35. Worm plot do modelo misto NO – cenário **sem *outliers***.

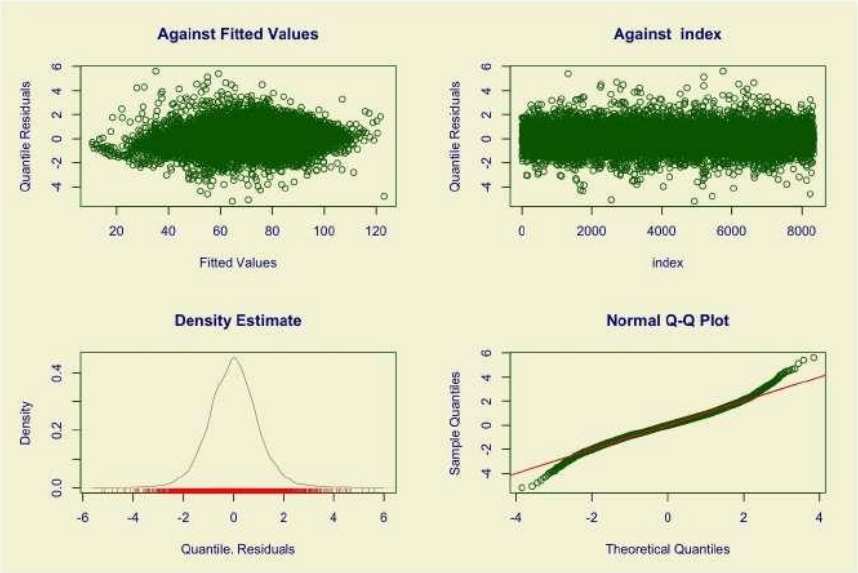


Figura B.36. Resíduos quantílicos aleatorizados do modelo misto – cenário **com *outliers***. Quatro painéis: resíduos vs. valores ajustados, resíduos vs. índice da observação, densidade empírica e Q-Q plot.

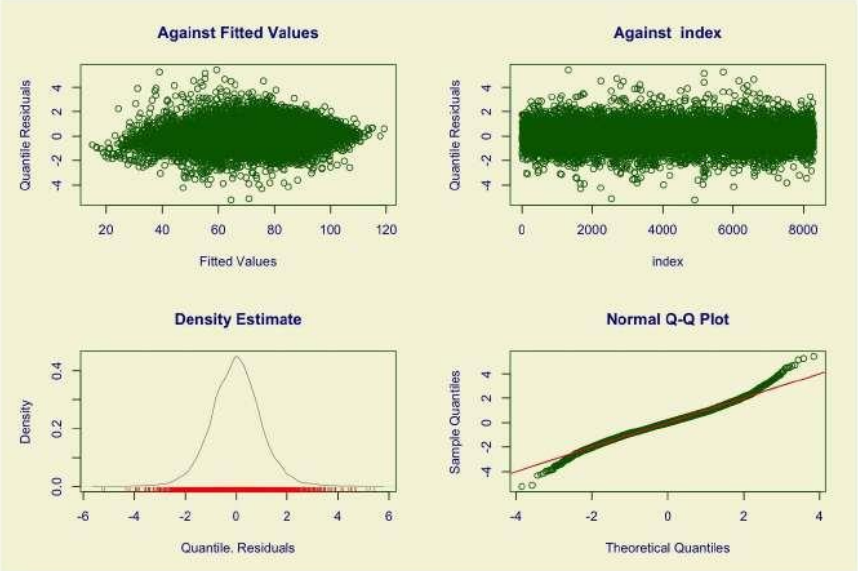


Figura B.37. Resíduos quantílicos aleatorizados do modelo misto – cenário **sem *outliers***.

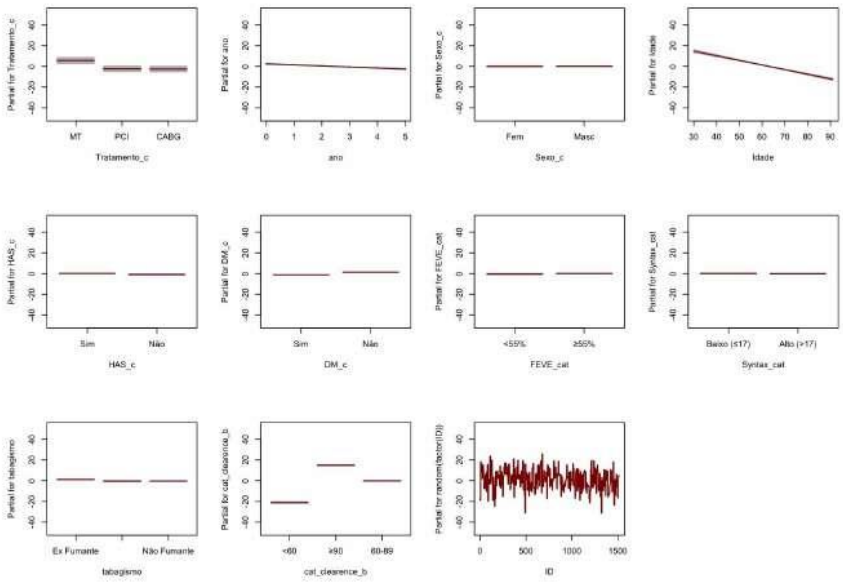


Figura B.38. Term plots do modelo misto – cenário **com *outliers***. Cada painel mostra o efeito parcial de uma covariável após ajuste pelas demais.

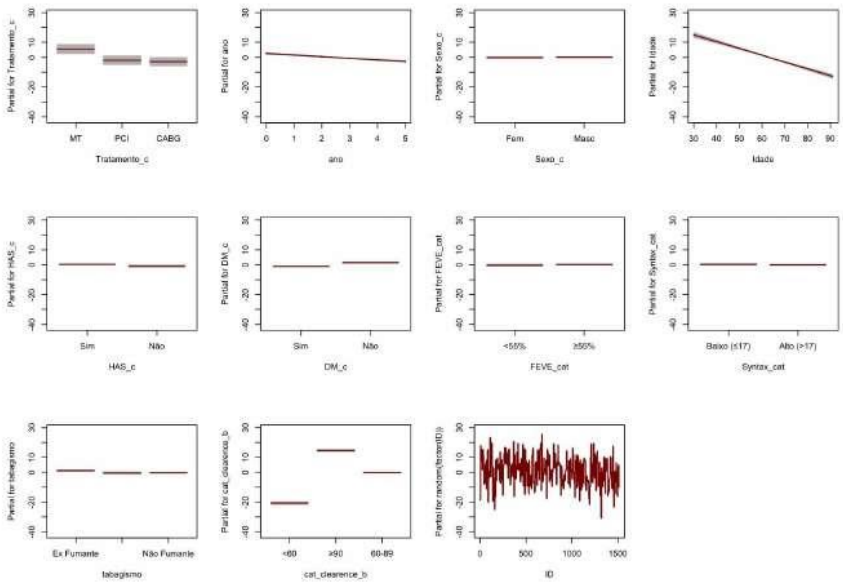


Figura B.39. Term plots do modelo misto – cenário **sem *outliers***.

Esta subseção reproduz, para o modelo final TF após seleção manual de variáveis, os mesmos três conjuntos de diagnósticos apresentados para o modelo NO inicial: *worm plot*, painel de re-síduos quantílicos aleatorizados e *term plots*. As figuras correspondem aos arquivos exportados em output/figuras_v2/ pelo script src/r/modelo_misto_v2.R.

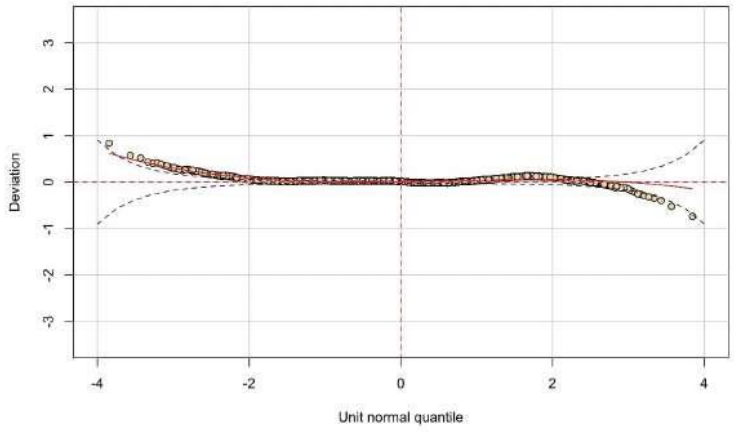


Figura B.40. Worm plot do modelo TF final – cenário **com *outliers***.

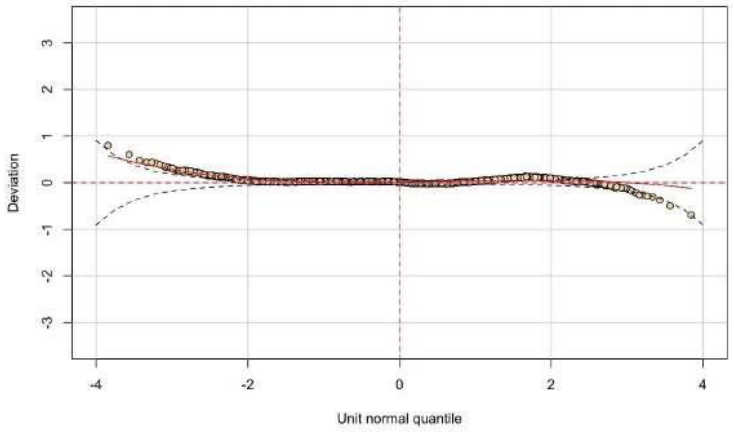


Figura B.41. Worm plot do modelo TF final – cenário **sem *outliers***.

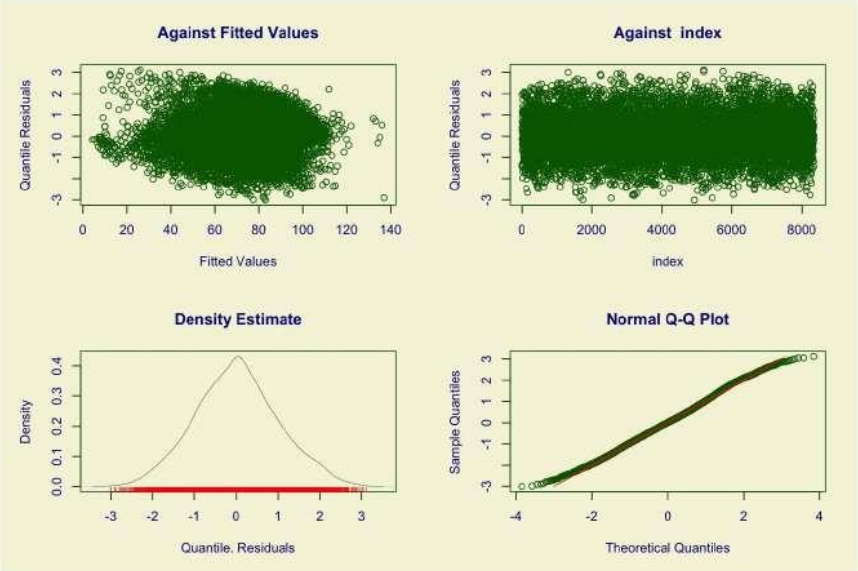


Figura B.42. Resíduos quantílicos aleatorizados do modelo TF final – cenário **com *outliers***.

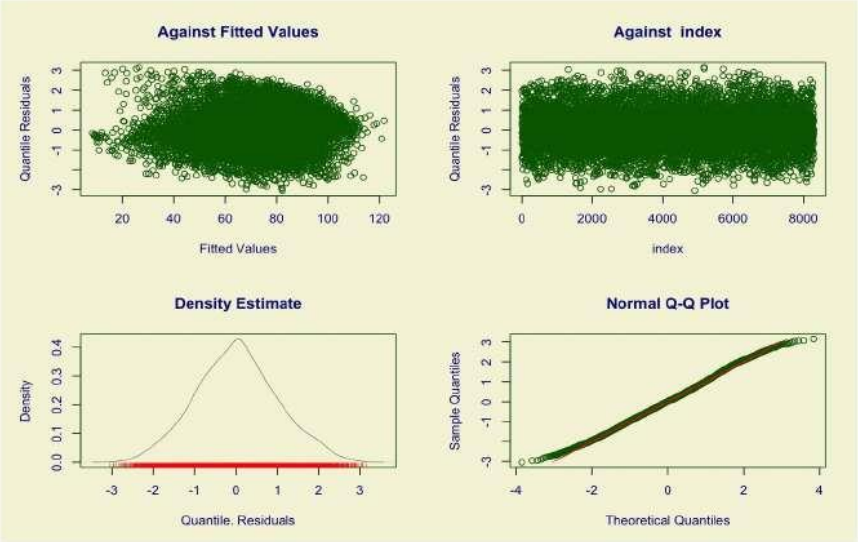


Figura B.43. Resíduos quantílicos aleatorizados do modelo TF final – cenário **sem *outliers***.

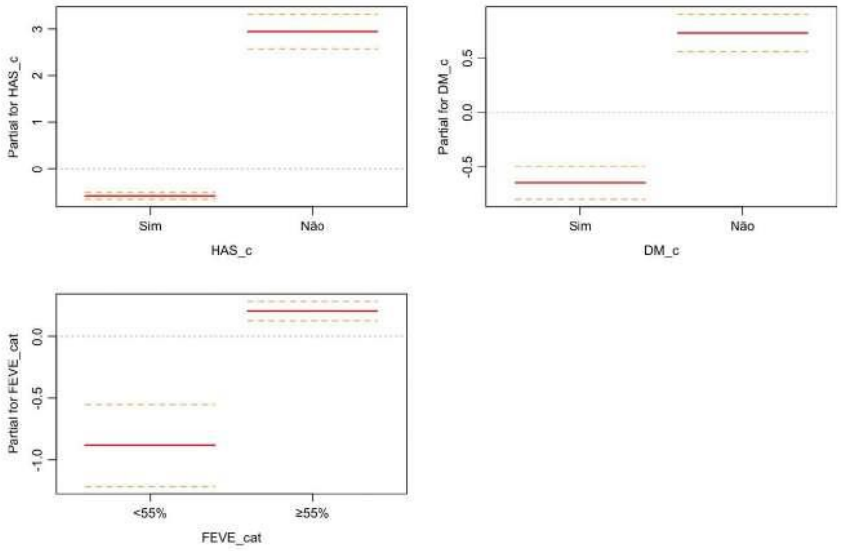


Figura B.44. Term plots do modelo TF final – cenário **com *outliers***. Variáveis clínicas

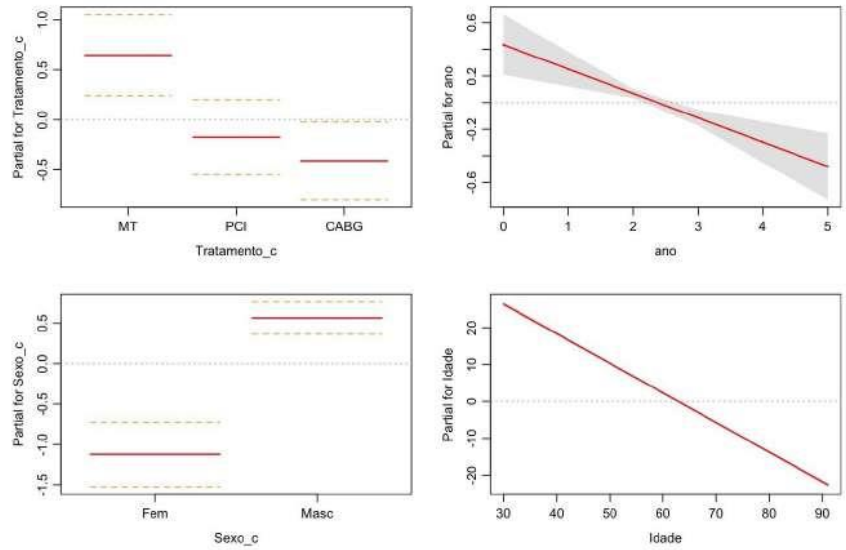


Figura B.45. Term plots do modelo TF final – cenário **com *outliers***. Variáveis demográficas.

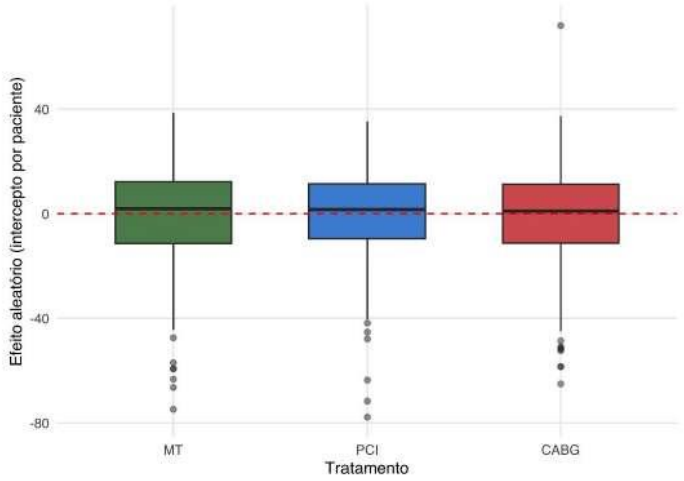


Figura B.46. Distribuição dos efeitos aleatórios (interceptos por paciente) estratificada por Tratamento_c – modelo TF hierárquico, cenário **com *outliers***.

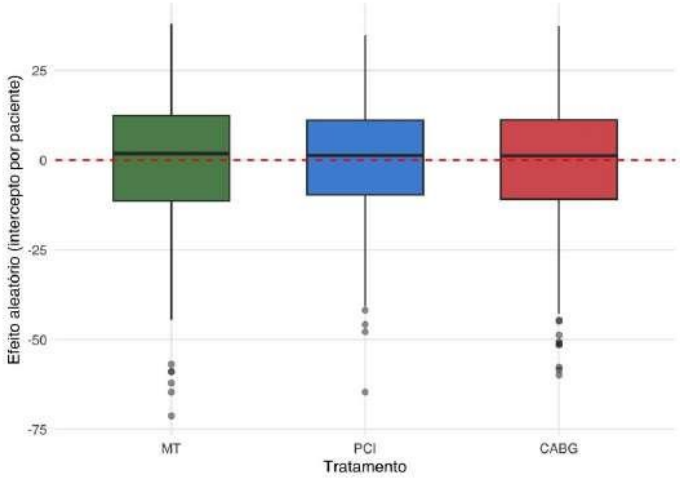


Figura B.47. Distribuição dos efeitos aleatórios estratificada por Tratamento_c – modelo TF hierárquico, cenário **sem *outliers***.

Interação Tratamento × Sexo – interpretação gráfica

A interação Tratamento_c:Sexo_c é interpretada graficamente (e não via term.plot). Cada figura mostra o clearence predito para cada nível de Sexo_c, separado por tratamento, com as demais covariáveis fixadas em seus valores típicos (mediana para numéricas, moda para categóricas).

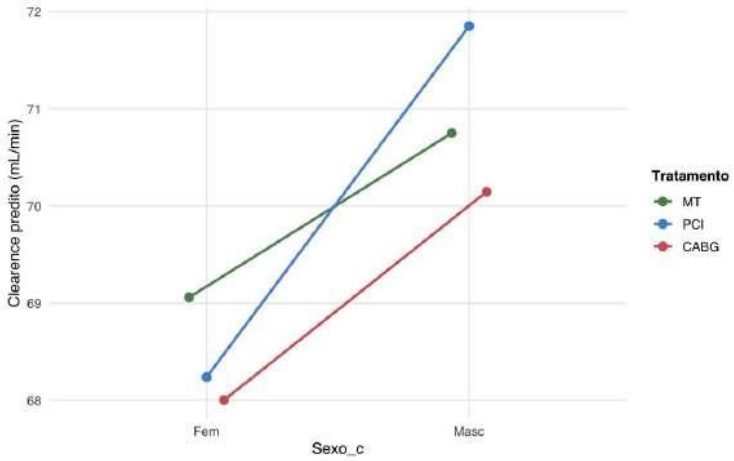


Figura B.48. Clearence predito por Sexo_c segundo Tratamento_c – modelo TF hierárquico, cenário **com *outliers***.

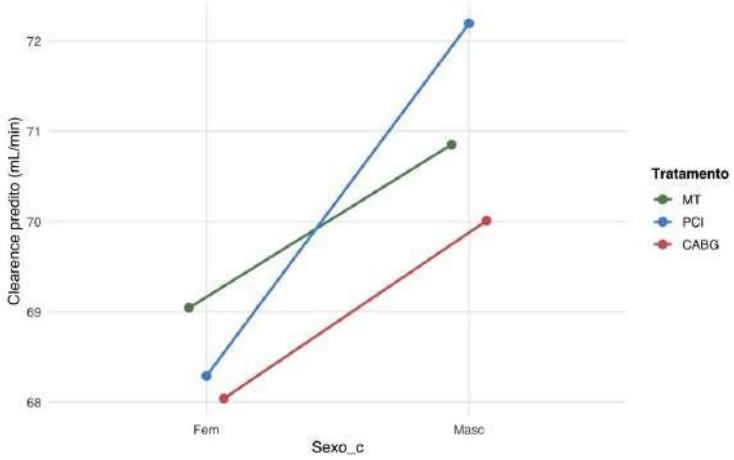


Figura B.49. Clearence predito por Sexo_c segundo Tratamento_c – modelo TF hierárquico, cenário **sem *outliers***.

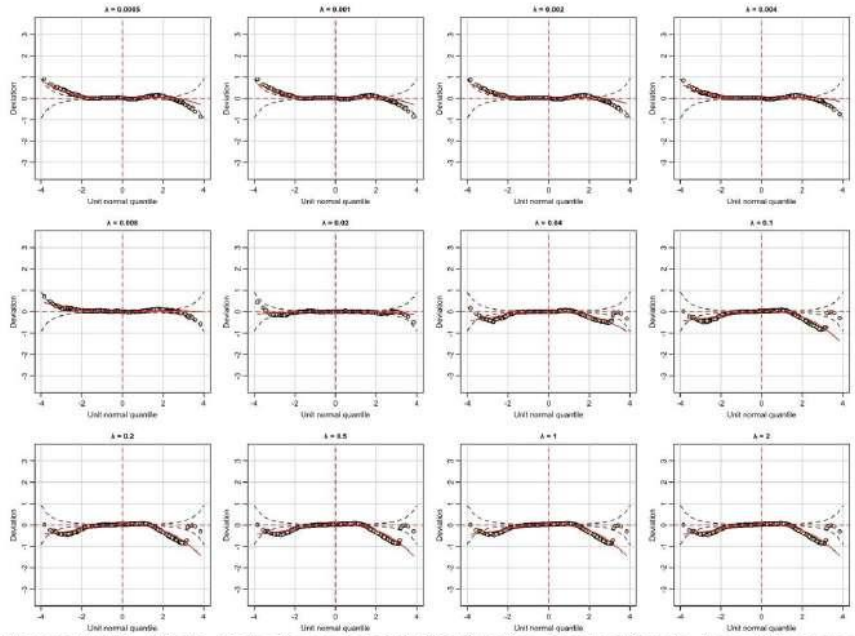


Figura B.50. Worm plots do modelo TF hierárquico final variando λ em 12 valores log-espaçados – cenário **com *outliers***.

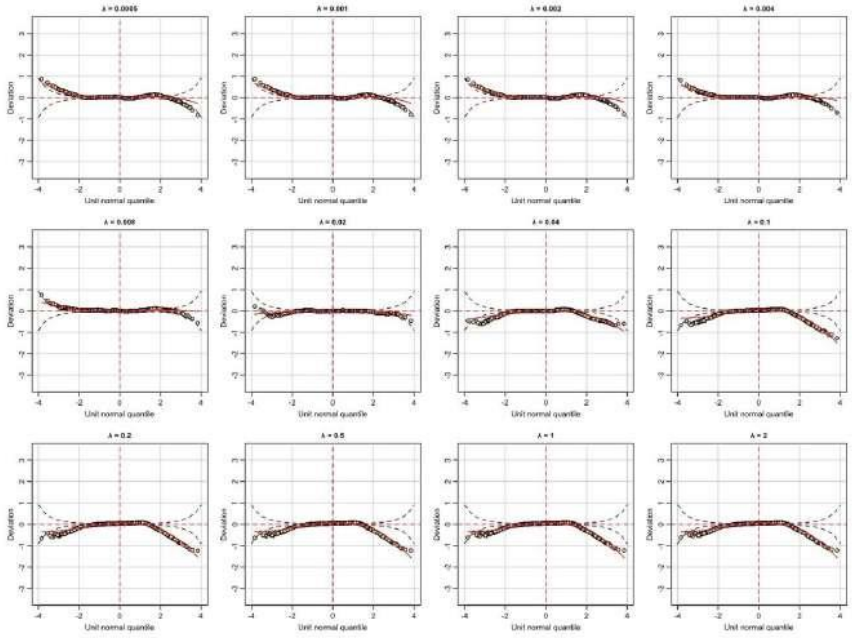


Figura B.51. Worm plots variando λ – cenário **sem *outliers***.

As figuras abaixo apresentam o worm plot de cada família GAMLSS comparada na Seção 7, em ambos os cenários (com e sem *outliers*), sob a mesma especificação de efeitos fixos e ale-atórios. Cada par (família × cenário) foi exportado por src/r/explorar_familias.R para output/figuras_v2/.

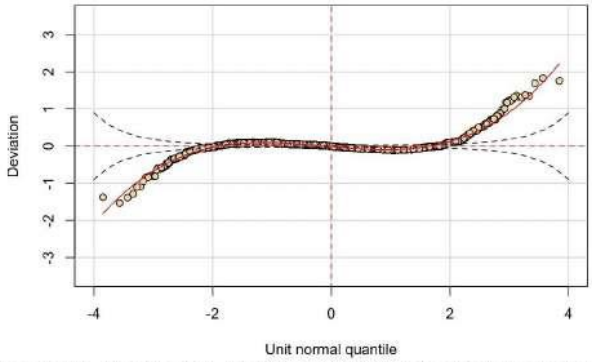


Figura B.52. Worm plot – família NO (Normal), cenário **com *outliers***.

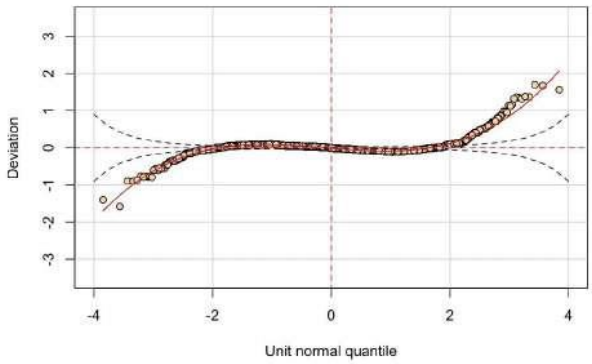


Figura B.53. Worm plot – família NO (Normal), cenário **sem *outliers***.

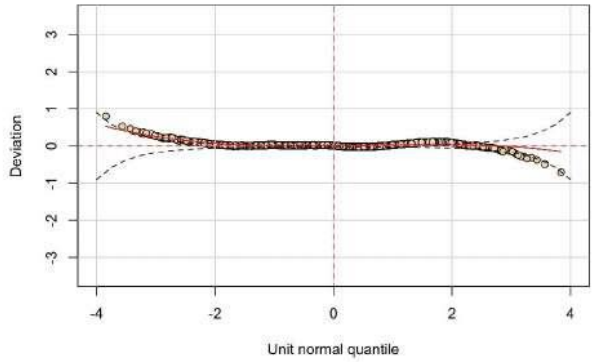


Figura B.54. Worm plot – família TF (*t*-Student), cenário **com *outliers***.

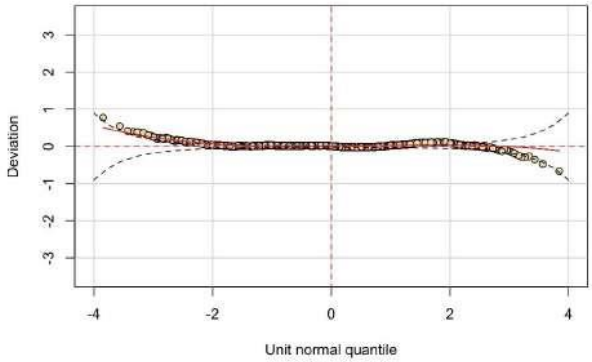


Figura B.55. Worm plot – família TF (*t*-Student), cenário **sem *outliers***.

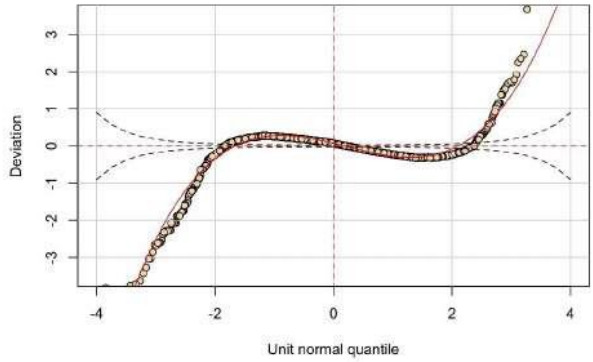


Figura B.56. Worm plot – família GA (Gamma), cenário **com *outliers***.

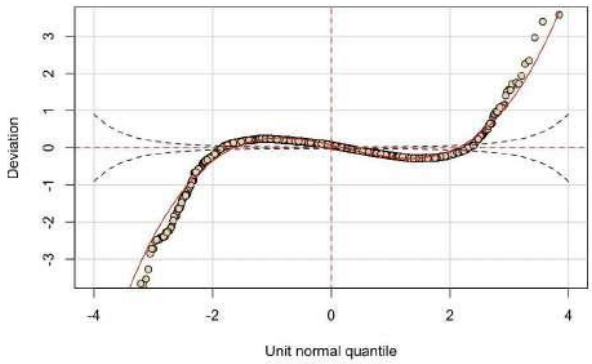


Figura B.57. Worm plot – família GA (Gamma), cenário **sem *outliers***.

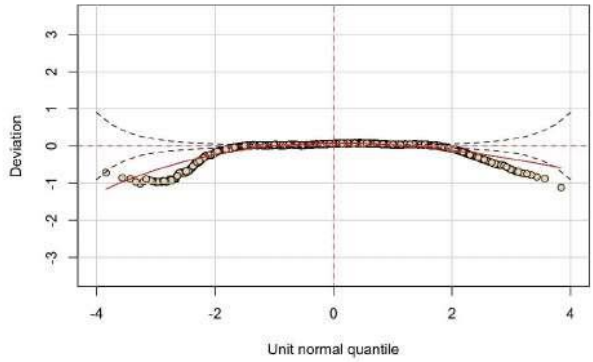


Figura B.58. Worm plot – família BCCG (Box-Cox Cole-Green), cenário **com *outliers***.

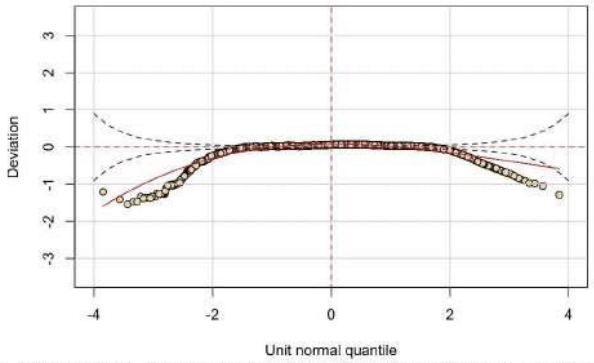


Figura B.59. Worm plot – família BCCG (Box-Cox Cole-Green), cenário **sem *outliers***.

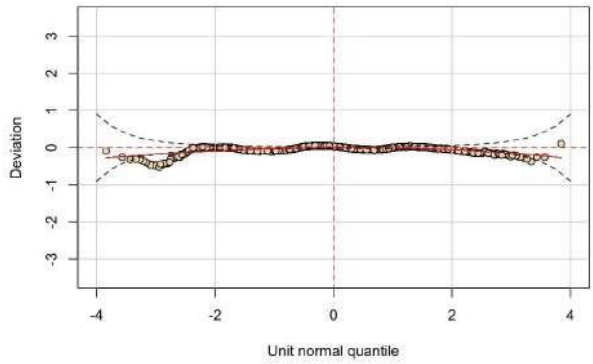


Figura B.60. Worm plot – família BCT (Box-Cox-*t*), cenário **com *outliers***.

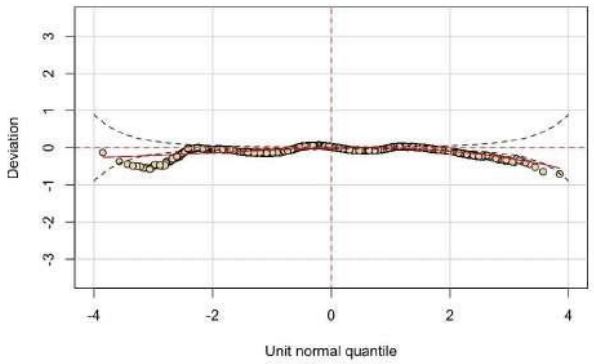


Figura B.61. Worm plot – família BCT (Box-Cox-*t*), cenário **sem *outliers***.

Anexo

A. Parecer Técnico sobre *Outliers*

1. Objetivo do parecer

Este documento tem como objetivo registrar a revisão técnica dos registros sinalizados como *outliers* no banco de dados do estudo, especialmente em relação à evolução da creatinina sérica e, por consequência, da função renal ao longo do seguimento. A análise individual buscou diferenciar valores biologicamente plausíveis de possíveis erros de transcrição, inconsistências de preenchimento ou casos que não atendem aos critérios de inclusão da análise.

2. Premissas metodológicas adotadas

- ***Outlier* não implica erro automaticamente:** a presença de valor extremo foi interpretada como um sinalizador para revisão individual, e não como critério isolado de exclusão.
- **Plausibilidade clínica:** valores compatíveis com piora renal, melhora pontual de função renal, complicações clínicas ou evolução desfavorável foram mantidos quando coerentes com o contexto clínico documental.
- **Correção do banco:** valores divergentes da documentação conferida foram corrigidos, preservando a rastreabilidade da alteração e mantendo campos em branco quando não havia dado válido para aquele ponto temporal.
- **Critério de inclusão:** pacientes com alteração basal compatível com doença renal crônica pré-estabelecida e incompatível com os critérios definidos para esta análise foram recomendados para exclusão, ainda que os dados estivessem corretamente registrados.
- **Óbito durante o seguimento:** quando o paciente evoluiu a óbito, os anos subsequentes ao evento foram mantidos em branco, evitando imputação indevida de valores não observados.

3. Síntese da revisão

Categoria	N
Total de IDs avaliados	25
Mantidos sem alteração	12
Mantidos com correção de dados	9
Exclusão recomendada da análise	4

Conclusão sintética: dos 25 registros avaliados, recomenda-se manter 21 pacientes na análise estatística, sendo 12 sem alteração e 9 após correção/complementação dos dados. Quatro pacientes devem ser excluídos da análise por não atenderem aos critérios de inclusão definidos para a avaliação renal longitudinal.

4. Quadro-resumo por identificação

ID	Ponto(s) sinalizado(s)	Conduta recomendada	Parecer
91	1A, 2A e 3A	Manter sem alteração	Correto
358	1A	Manter com correções	Correto com correções
438	2A, 3A e 5A	Manter sem alteração	Correto
461	1A, 2A e 3A	Manter com correções	Correto com correções
617	3A	Manter com correções	Correto com correções
770	3A	Manter sem alteração	Correto
827	2A e 3A	Manter sem alteração	Correto
839	1A, 2A e 3A	Manter sem alteração	Correto
886	4A	Manter sem alteração	Correto
968	1A	Manter com correções e censura após óbito	Correto com correções
1043	1A e 2A	Manter com correções	Correto com correções
1054	3A	Manter com correções	Correto com correções
1093	5A	Manter com correções	Correto com correções
1146	3A	Manter com correções	Correto com correções
1160	B, 2A e 3A	Excluir da análise	Excluir
1177	2A e 4A	Manter com correções	Correto com correções
1279	3A	Manter sem alteração	Correto
1308	2A e 5A	Manter sem alteração	Correto
1332	B, 2A e 3A	Excluir da análise	Excluir
1433	3A	Manter sem alteração	Correto
1472	5A	Manter sem alteração	Correto
1554	B	Manter sem alteração	Correto
1637	1A, 2A e 3A	Excluir da análise	Excluir
1680	1A, 2A e 3A	Excluir da análise	Excluir
1698	3A	Manter sem alteração	Correto

5. Parecer individual dos registros sinalizados

1. ID 91 — ponto(s) sinalizado(s): 1A, 2A e 3A

Observação técnica: observou-se piora progressiva da função renal, compatível com o quadro clínico e com a evolução desfavorável documentada para o paciente. Na randomização, não foram identificados critérios que justificassem sua exclusão da coorte analisada.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

2. ID 358 — ponto(s) sinalizado(s): 1A

Observação técnica: observou-se queda acentuada da função renal no primeiro ano em relação ao basal. A revisão individual dos exames confirmou esse padrão de deterioração, com valores adicionais de creatinina que sustentam a tendência observada. Não foram identificados critérios que impedissem a permanência do paciente no estudo.

Plano de ação: corrigir/complementar a tabela com os valores de creatinina sérica: 1A = 2,37; 2A = 2,87; 3A = 3,50; 4A = 6,73; 5A = em branco.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

3. ID 438 — ponto(s) sinalizado(s): 2A, 3A e 5A

Observação técnica: observou-se piora da função renal compatível com o quadro clínico e com a evolução desfavorável do paciente, que posteriormente progrediu para diálise, caracterizando estágio final da doença renal. No momento da randomização, não foram identificados critérios de exclusão.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

4. ID 461 — ponto(s) sinalizado(s): 1A, 2A e 3A

Observação técnica: identificou-se inconsistência na inserção dos dados na planilha, sem justificativa clínica ou documental aparente para os valores previamente registrados.

Plano de ação: corrigir a tabela com os valores de creatinina sérica: 1A = 1,23; 2A = 1,40; 3A

= 1,24; 4A = 1,24; 5A = 1,20.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

5. ID 617 — ponto(s) sinalizado(s): 3A

Observação técnica: identificou-se inconsistência de inserção na planilha. Embora os valores verdadeiros preservem a tendência clínica aparente, os números previamente registrados não correspondiam aos dados conferidos.

Plano de ação: corrigir a tabela com os valores de creatinina sérica: 1A = 1,11; 2A = 1,13; 3A

= 0,84; 4A = 0,96; 5A = 1,22.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

6. ID 770 — ponto(s) sinalizado(s): 3A

Observação técnica: observou-se melhora acentuada da taxa de filtração glomerular no terceiro ano. Embora a trajetória esperada seja de declínio progressivo

ao longo do tempo, melhoras pontuais podem ocorrer e, neste caso, não foi identificada inconsistência documental que justificasse correção.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

7. ID 827 — ponto(s) sinalizado(s): 2A e 3A

Observação técnica: observou-se melhora acentuada da taxa de filtração glomerular no segundo e no terceiro anos. Apesar de a tendência esperada ser de declínio progressivo, variações favoráveis pontuais são plausíveis e não configuram, isoladamente, erro de banco.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

8. ID 839 — ponto(s) sinalizado(s): 1A, 2A e 3A

Observação técnica: observou-se piora da função renal compatível com o quadro clínico e com a evolução desfavorável do paciente. Na randomização, não havia critérios que justificassem exclusão do estudo.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

9. ID 886 — ponto(s) sinalizado(s): 4A

Observação técnica: observou-se melhora acentuada da taxa de filtração glomerular no quarto ano. A melhora pontual, embora fora do padrão esperado de declínio progressivo, foi considerada biologicamente plausível após revisão.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

10. ID 968 — ponto(s) sinalizado(s): 1A

Observação técnica: observou-se piora acentuada da função renal no primeiro ano. A revisão detalhada do prontuário identificou complicações pós-procedimento e óbito no primeiro ano de seguimento.

Plano de ação: corrigir o valor do primeiro ano e deixar em branco os anos subsequentes, em razão do óbito: 1A = 7,83; 2A = em branco; 3A = em branco; 4A = em branco; 5A = em branco.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

11. ID 1043 — ponto(s) sinalizado(s): 1A e 2A

Observação técnica: observou-se piora acentuada da função renal no primeiro e no segundo anos. A conferência individual indicou erro de inserção na planilha; apesar disso, os dados corretos mantêm a mesma tendência clínica de deterioração.

Plano de ação: corrigir/complementar a tabela com os valores de creatinina sérica: 1A = 2,35; 2A = 10,07; 3A = 7,97; 4A = em branco; 5A = em branco.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

12. ID 1054 — ponto(s) sinalizado(s): 3A

Observação técnica: identificou-se inconsistência de inserção dos dados na planilha, sem justificativa clínica ou documental aparente para os valores previamente registrados.

Plano de ação: corrigir a tabela com os valores disponíveis de creatinina sérica: 1A = 0,74; 2A

= em branco; 3A = em branco; 4A = em branco; 5A = em branco.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

13. ID 1093 — ponto(s) sinalizado(s): 5A

Observação técnica: identificou-se inconsistência de inserção dos dados na planilha, sem justificativa clínica ou documental aparente para os valores previamente registrados.

Plano de ação: corrigir a tabela com os valores disponíveis de creatinina sérica: 1A = 1,41; 2A

= em branco; 3A = em branco; 4A = em branco; 5A = em branco.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

14. ID 1146 — ponto(s) sinalizado(s): 3A

Observação técnica: identificou-se inconsistência de inserção dos dados na planilha, sem justificativa clínica ou documental aparente para os valores previamente registrados.

Plano de ação: corrigir a tabela com os valores de creatinina sérica: 1A = 1,62; 2A = 1,33; 3A

= 1,82; 4A = 1,82; 5A = 5,71.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

15. ID 1160 — ponto(s) sinalizado(s): B, 2A e 3A

Observação técnica: observou-se que o paciente foi randomizado com creatinina basal alterada, compatível com doença renal crônica pré-estabelecida antes da randomização.

Plano de ação: apesar de os dados estarem corretos, excluir o paciente da análise deste estudo por não atender aos critérios de inclusão definidos para a avaliação renal longitudinal.

Parecer final: incorreto para inclusão na análise. *Status técnico: exclusão recomendada da análise.*

16. ID 1177 — ponto(s) sinalizado(s): 2A e 4A

Observação técnica: identificou-se inconsistência de inserção dos dados na planilha, sem justificativa clínica ou documental aparente para os valores previamente registrados.

Plano de ação: corrigir a tabela com os valores de creatinina sérica: 1A = 0,70; 2A = 0,59; 3A

= 0,65; 4A = 0,68; 5A = 0,62.

Parecer final: correto, com correções. *Status técnico: manter após correção/complementação dos dados.*

17. ID 1279 — ponto(s) sinalizado(s): 3A

Observação técnica: observou-se piora da função renal compatível com o quadro clínico e com a evolução desfavorável do paciente. No momento da randomização, não havia critérios que justificassem exclusão do estudo.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

18. ID 1308 — ponto(s) sinalizado(s): 2A e 5A

Observação técnica: observou-se variação favorável da função renal em pontos do seguimento. Embora a trajetória esperada seja de declínio progressivo ao longo do tempo, melhoras pontuais podem ocorrer e não constituem, isoladamente, erro de banco.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

19. ID 1332 — ponto(s) sinalizado(s): B, 2A e 3A

Observação técnica: observou-se que o paciente foi randomizado com creatinina basal alterada, compatível com doença renal crônica pré-estabelecida antes da randomização.

Plano de ação: apesar de os dados estarem corretos, excluir o paciente da análise deste estudo por não atender aos critérios de inclusão definidos para a avaliação renal longitudinal.

Parecer final: incorreto para inclusão na análise. *Status técnico: exclusão recomendada da análise.*

20. ID 1433 — ponto(s) sinalizado(s): 3A

Observação técnica: observou-se piora da função renal compatível com o quadro clínico e com a evolução desfavorável do paciente. No momento da randomização, não havia critérios que justificassem exclusão do estudo.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

21. ID 1472 — ponto(s) sinalizado(s): 5A

Observação técnica: observou-se melhora pontual da função renal no quinto ano. Embora a tendência esperada seja de declínio progressivo com o tempo, variações favoráveis isoladas são plausíveis e não indicam, por si só, erro de banco.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

22. ID 1554 — ponto(s) sinalizado(s): B

Observação técnica: observou-se piora da função renal compatível com o quadro clínico e com a evolução desfavorável do paciente. Na randomização, não foram identificados critérios que justificassem exclusão do estudo.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

23. ID 1637 — ponto(s) sinalizado(s): 1A, 2A e 3A

Observação técnica: observou-se que o paciente foi randomizado com creatinina basal alterada, compatível com doença renal crônica pré-estabelecida antes da randomização.

Plano de ação: apesar de os dados estarem corretos, excluir o paciente da análise deste estudo por não atender aos critérios de inclusão definidos para a avaliação renal longitudinal.

Parecer final: incorreto para inclusão na análise. *Status técnico: exclusão recomendada da análise.*

24. ID 1680 — ponto(s) sinalizado(s): 1A, 2A e 3A

Observação técnica: observou-se que o paciente foi randomizado com creatinina basal alterada, compatível com doença renal crônica pré-estabelecida antes da randomização.

Plano de ação: apesar de os dados estarem corretos, excluir o paciente da análise deste estudo por não atender aos critérios de inclusão definidos para a avaliação renal longitudinal.

Parecer final: incorreto para inclusão na análise. *Status técnico: exclusão recomendada da análise.*

25. ID 1698 — ponto(s) sinalizado(s): 3A

Observação técnica: observou-se piora da função renal compatível com o quadro clínico e com a evolução desfavorável do paciente. Na randomização, não foram identificados critérios que justificassem exclusão do estudo.

Plano de ação: manter os dados originalmente inseridos e incluir o paciente na avaliação estatística.

Parecer final: correto. *Status técnico: manter sem alteração.*

6. Recomendação final

Recomenda-se que a versão analítica do banco de dados incorpore as correções descritas neste parecer antes da etapa estatística final. Os registros mantidos sem alteração devem permanecer na análise principal, pois os valores extremos foram considerados clinicamente plausíveis ou documentalmente coerentes. Os registros corrigidos devem ser analisados com os novos valores informados. Os registros com exclusão recomendada não devem compor a análise renal longitudinal por incompatibilidade com os critérios de inclusão definidos para o estudo.

Sugere-se, adicionalmente, preservar no banco uma variável de rastreabilidade indicando a conduta adotada para cada ID: mantido sem alteração, mantido com

correção ou excluído da análise. Essa medida facilita auditoria, reprodutibilidade e transparência metodológica.

Anexo A – página 116 de 116. Fonte: Oliveira GF, Vertello KM, Paula GA. Relatório de análise estatística RAE-CEA-26P09. São Paulo: Centro de Estatística Aplicada, IME-USP; julho de 2026. Reproduzido com autorização dos autores.