MODELAGEM LONGITUDINAL E PREDITIVA DE ÓBITOS POR CIRROSE ALCOÓLICA (CID-10 K70) NOS MUNICÍPIOS DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Evelyn Nunes Goulart da Silva Pereira[1,2], Soraya de Oliveira Bandeira[3], Yuri Duarte Porto[4], Renato de Queiroz Machado[5], Igor Campos de Almeida Lima[2,6]

[1]Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil (evelyn.pereira@ioc.fiocruz.br)
[2]Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Três Rios, Brasil
[3]Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação de Pesquisa e Engenharia (COPPE) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil
[4]Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil
[5]Instituto Federal do Rio de Janeiro, Nilópolis, Brasil
[6]Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo: Este estudo avaliou modelos para óbitos por cirrose alcoólica (CID-10 K70) nos municípios do Rio de Janeiro, no período de 2008 a 2023, em painel município-ano com ajuste populacional. Compararam-se modelos Poisson, binomial negativo, GEE, GLMM, spline natural e GAM. No teste temporal (2021-2023), o GAM Poisson teve melhor desempenho preditivo, enquanto o GLMM Poisson linear foi mantido como referência longitudinal.

Palavras-chave: cirrose alcoólica; dados longitudinais; modelos de contagem; GAM; Rio de Janeiro

INTRODUÇÃO

A cirrose hepática representa um importante problema de saúde pública, com importante impacto clínico, social e econômico. Entre suas etiologias, a cirrose alcoólica destaca-se pela elevada carga de morbimortalidade, sendo responsável por aproximadamente um quarto das mortes globais por cirrose (Pan et al., 2025). Mackowiak et al. (2024) apontam uma tendência de aumento substancial da mortalidade por cirrose alcoólica até 2040, reforçando a necessidade de monitoramento contínuo e estratégias de vigilância em saúde.

No Brasil, bases nacionais de abrangência populacional, como o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), oferecem oportunidade para investigar padrões de mortalidade em larga escala e avaliar diferenças temporais e territoriais. A mortalidade por cirrose alcoólica, registrada na CID-10 pela categoria K70, constitui um agravo de interesse epidemiológico por envolver mortalidade potencialmente evitável e por apresentar comportamento espaço-temporal heterogêneo, tornando relevantes abordagens capazes de analisar simultaneamente tendências temporais e diferenças geográficas.

Neste estudo, as contagens anuais de óbitos foram analisadas como painel município-ano, e não como séries temporais municipais independentes. Essa escolha decorreu da própria estrutura dos dados: cada município foi observado repetidamente entre 2008 e 2023, com apenas dezesseis registros anuais por município, mas com 1.472 registros no painel completo.

Em estudos sobre cirrose, mortalidade ou letalidade, há aplicações rastreáveis de técnicas semelhantes às * aqui. Hadland et al. (2015) modelaram a mortalidade por cirrose alcoólica nos Estados Unidos por regressão de Poisson; Ratib et al. (2017) utilizaram regressão binomial negativa para estimar razões de taxas de mortalidade por cirrose na Inglaterra; Moon et al. (2007) aplicaram equações de estimação generalizadas para considerar dependência entre complicações em pacientes com cirrose submetidos à artroplastia de quadril; Mokdad et al. (2014) estimaram mortalidade por cirrose em 187 países com modelos de conjunto que incluíram componente binomial negativo de efeitos mistos; Durand et al. (2014) empregaram modelos aditivos com splines suavizadas em pacientes com cirrose; e Qiao et al. (2021) usaram modelo aditivo generalizado para investigar relações não lineares entre bilirrubina total e mortalidade de curto prazo em pacientes hospitalizados com cirrose ou fibrose avançada. Esse conjunto de trabalhos sustenta a comparação entre modelos de contagem, modelos longitudinais e

especificações não lineares no contexto dos óbitos K70.

Os objetivos deste estudo foram: (i) comparar o desempenho preditivo e longitudinal de modelos de contagem, longitudinais e semiparamétricos para óbitos por cirrose alcoólica em municípios do Rio de Janeiro; (ii) selecionar uma estratégia de modelagem compatível com o painel município-ano; e (iii) avaliar a capacidade de extrapolação temporal até 2023.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se estudo ecológico longitudinal com dados secundários de domínio público obtidos no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). No delineamento geral do projeto, foram extraídas informações de internações do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e de óbitos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) relacionados à doença alcoólica do fígado (CID-10: K70), segundo município de residência, para o estado do Rio de Janeiro entre 2008 e 2025. As taxas exploratórias foram calculadas com estimativas populacionais municipais disponibilizadas pelo DATASUS/IBGE, e os municípios foram agrupados segundo as regiões de saúde oficiais do estado para análise espaço-temporal.

Na etapa de modelagem competitiva apresentada neste artigo, utilizou-se a versão consolidada do banco final disponível para análise, composta por 1.472 observações município-ano, referentes aos 92 municípios do estado do Rio de Janeiro acompanhados entre 2008 e 2023. Embora a extração geral contemple atualização até 2025, os anos de 2024 e 2025 não foram incluídos nos modelos porque não constavam no arquivo analisado nesta etapa. O desfecho foi a contagem anual de óbitos por cirrose alcoólica, identificada pela variável obitos_k70. A população municipal anual entrou como offset, de modo que as contagens fossem ajustadas pelo tamanho populacional. A variável ano foi centrada no primeiro ano observado, originando ano_c, e a Região de Saúde foi incluída como covariável categórica.

A partição respeitou a ordem temporal dos dados: os anos de 2008 a 2020 compuseram o conjunto de treino, enquanto 2021 a 2023 formaram o conjunto de teste. Essa estratégia evitou vazamento temporal de informação, pois uma divisão aleatória poderia incluir observações futuras no treinamento e inflar artificialmente o desempenho preditivo. Na implementação em R, usaram-se readr e janitor para importação e padronização, dplyr para preparação, stats::glm para Poisson, MASS::glm.nb para binomial negativo, geepack::geeglm para GEE, lme4::glmer para GLMM, splines::ns para splines naturais e mgcv::gam para GAM.

Covariáveis externas não foram incorporadas nesta etapa porque o objetivo era avaliar até que ponto os modelos extraíam padrão temporal e territorial apenas da base consolidada. Assim, diferenças socioeconômicas, composição etária, acesso a serviços de saúde e indicadores de consumo de álcool não foram interpretados causalmente. A análise limitou-se à comparação preditiva e longitudinal das contagens anuais de óbitos K70.

Como parte das observações apresentava poucos eventos, o desempenho foi avaliado com métricas compatíveis com contagens discretas e com inspeção gráfica dos totais anuais agregados. As predições foram examinadas tanto no nível município-ano quanto no total anual do conjunto de teste. Essa dupla leitura é importante porque um modelo pode ter erro médio municipal aceitável e, ainda assim, superestimar ou subestimar o total estadual em determinado ano.

$$Y_{it} \sim \text{Poisson}(\mu_{it}) \tag{1}$$

Em seguida, relacionou-se a média esperada à população exposta por meio da ligação logarítmica, com $\log(N_{it})$ como offset:

$$\log(\mu_{it}) = \log(N_{it}) + \beta_0 + \beta_1 \text{ano}_{c,t} + \gamma_j \text{região}_{ij} \tag{2}$$

Essa formulação pertence à classe dos modelos lineares generalizados proposta por Nelder e Wedderburn (1972), com tratamento sistemático em McCullagh e Nelder (1989).

Neste trabalho, o modelo Poisson linear foi mantido como base de comparação. Seu papel foi verificar se estruturas mais complexas, como efeitos aleatórios, correlação longitudinal ou suavização temporal, traziam ganho preditivo real. Quando o desempenho fosse semelhante, a opção mais parcimoniosa permaneceria metodologicamente defensável.

Para avaliar sobredispersão, ajustou-se também o modelo binomial negativo linear. Enquanto o Poisson impõe igualdade entre média e variância, a distribuição binomial negativa permite variância superior à média. A média condicional do modelo foi definida por:

$$E(Y_{it}) = \mu_{it} \tag{3}$$

A sobredispersão foi representada pelo parâmetro α, que amplia a variância em relação ao caso Poisson:

$$\text{Var}(Y_{it}) = \mu_{it} + \alpha\mu_{it}^2 \tag{4}$$

A ligação logarítmica preservou o offset populacional e o preditor linear:

$$\log(\mu_{it}) = \log(N_{it}) + \eta_{it} \quad (5)$$

A justificativa metodológica para regressão binomial negativa em contagens está em Lawless (1987), enquanto a implementação computacional seguiu a abordagem do pacote MASS, descrita por Venables e Ripley (2002).

A comparação entre o modelo Poisson linear e o modelo binomial negativo linear foi útil porque a sobredispersão é frequente em dados municipais agregados. Ainda assim, a distribuição mais flexível não foi escolhida automaticamente: a preferência dependeria de redução do erro preditivo ou de melhora substancial na adequação às contagens observadas.

As equações de estimação generalizadas foram usadas no modelo GEE Poisson linear com AR(1) para representar o comportamento marginal dos óbitos em painel longitudinal, considerando a correlação entre observações repetidas do mesmo município. A estrutura de correlação de trabalho AR(1) foi escolhida por respeitar a ordenação anual dos dados. A estimação dos parâmetros beta foi definida pela condição de escore generalizado:

$$\sum_{i=1}^{m} \mathbf{D}_i^T \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{Y}_i - \boldsymbol{\mu}_i) = 0 \quad (6)$$

onde D_i é a matriz de derivadas da média em relação aos parâmetros, V_i é a matriz de variância-covariância de trabalho, Y_i é o vetor de observações do município i e μ_i é o vetor de médias esperadas. A referência metodológica é Liang e Zeger (1986), e a implementação em R foi feita com geepack, descrito por Halekoh et al. (2006).

O modelo GEE foi interpretado como marginal, isto é, voltado à média populacional dos municípios, e não à trajetória específica de cada município. Essa distinção justifica sua permanência na comparação: enquanto o GLMM condiciona as predições aos efeitos aleatórios, o GEE descreve a resposta média do conjunto de unidades correlacionadas.

O modelo GLMM Poisson linear foi ajustado para incorporar heterogeneidade municipal não observada. Diferentemente do GEE, que fornece interpretação marginal, o GLMM é condicional ao efeito aleatório municipal. Inicialmente, assumiu-se que a contagem condicional ao intercepto aleatório segue distribuição de Poisson:

$$Y_{it} \mid b_i \sim \text{Poisson}(\mu_{it}) \quad (7)$$

O preditor linear incluiu offset populacional, efeito do ano, Região de Saúde e intercepto aleatório municipal:

$$\log(\mu_{it}) = \log(N_{it}) + \beta_0 + \beta_1 \text{ano}_{c,t} + \gamma_j \text{Regiãono}_{ij} + b_i \quad (8)$$

O efeito aleatório foi assumido normalmente distribuído, permitindo que cada município tivesse um nível basal próprio de mortalidade:

$$b_i \sim N(0, \sigma_b^2) \quad (9)$$

A fundamentação inferencial para GLMMs é discutida por Breslow e Clayton (1993). A estimação foi realizada com lme4, documentado por Bates et al. (2015), com intercepto aleatório para cod_municipio.

A inclusão do intercepto aleatório foi coerente com a hipótese de que os municípios possuem níveis basais distintos de mortalidade por K70, mesmo após ajuste por Região de Saúde e população. Esse componente é importante para discutir heterogeneidade territorial, pois evita atribuir toda diferença municipal apenas à tendência temporal comum.

Na especificação não linear com spline natural, avaliou-se se o efeito temporal poderia ser representado por uma função suave. Para isso, substituiu-se o termo linear ano_c por uma spline natural com três graus de liberdade, implementada por splines::ns(ano_c, df = 3). O efeito do tempo foi escrito como combinação linear das funções de base B_k:

$$f(\text{ano}_{c,t}) = \sum_{k=1}^{3} \theta_k B_k(\text{ano}_{c,t}) \quad (10)$$

As splines são discutidas classicamente por de Boor (1978). Neste estudo, a spline natural foi aplicada aos modelos Poisson, binomial negativo, GEE Poisson e GLMM Poisson, com o objetivo de comparar a tendência linear com uma alternativa temporal não linear.

Como o conjunto de treino termina em 2020 e o teste inclui 2021 a 2023, as especificações com spline natural foram avaliadas em cenário de extrapolação temporal. Por esse motivo, os resultados foram interpretados com cautela. A flexibilidade adicional pode melhorar a representação de curvaturas históricas, mas também pode induzir subestimação ou superestimação quando a trajetória futura se afasta do padrão aprendido no treino

Nos modelos aditivos generalizados (GAMs), o efeito do ano foi estimado suavemente, sem impor forma paramétrica fixa. Foram avaliados o GAM Poisson e o GAM binomial negativo, ambos com offset log(populacao). A especificação usada para a média esperada foi:

$$\log(\mu_{it}) = \log(N_{it}) + \beta_0 + s(\text{ano}_{c,t}) + \gamma_j \text{Região}_{ij} \quad (11)$$

A formulação de GAMs está associada a Hastie e Tibshirani (1990), com desenvolvimento computacional e inferencial em Wood (2017). Neste estudo, o GAM foi usado para verificar se a queda no período de teste era mais bem descrita por uma tendência temporal suavizada.

O parâmetro k = 5 limitou a complexidade da suavização, evitando uma curva excessivamente flexível para uma série anual curta. A estimação por REML foi adotada por ser uma escolha estável no mgcv para seleção de suavidade. Ainda assim, o GAM foi interpretado prioritariamente como ferramenta preditiva, e não como evidência causal de mudança temporal.

Na avaliação preditiva, as estimativas foram comparadas aos valores observados no nível município-ano do conjunto de teste. O erro absoluto médio (MAE) mediu a magnitude média dos erros em número de óbitos:

$$\mathrm{MAE} = n^{-1}\sum_{i,j}\left|\mathrm{Y_{it}} - \hat{\mu}_{\mathrm{it}}\right| \tag{12}$$

A raiz do erro quadrático médio (RMSE) penalizou erros maiores com mais intensidade:

$$\mathrm{RMSE} = \sqrt{n^{-1}\sum_{i,j}\left(\mathrm{Y_{it}} - \hat{\mu}_{\mathrm{it}}\right)^2} \tag{13}$$

A deviance média de Poisson foi usada para comparar a adequação preditiva em escala compatível com desfechos de contagem:

$$\mathrm{D} = 2\sum_{i,j}\left[\mathrm{Y_{it}}\log\left(\frac{\mathrm{Y_{it}}}{\hat{\mu}_{\mathrm{it}}}\right) - \left(\mathrm{Y_{it}} - \hat{\mu}_{\mathrm{it}}\right)\right] \tag{14}$$

Quando Y_{it} era igual a zero, o termo $Y_{it}\ log\ log\left(\frac{Y_{it}}{\hat{\mu}_{it}}\right)$ foi tratado pelo limite usual, com contribuição nula nessa parcela. A comparação final considerou desempenho preditivo, coerência epidemiológica, parcimônia e adequação ao painel longitudinal município-ano.

A correlação entre observado e predito foi mantida apenas como métrica auxiliar, pois pode ser elevada mesmo quando o modelo erra o nível absoluto das contagens. Por isso, os principais critérios de decisão foram MAE, RMSE, erro agregado e deviance média. O gráfico anual funcionou como diagnóstico visual para verificar se os modelos capturavam a queda observada em 2023.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No conjunto de teste, composto por 276 observações município-ano, o total observado foi de 994 óbitos K70. A Tabela 1 apresenta o desempenho preditivo dos dez modelos comparados. A leitura conjunta das métricas mostra que não houve vencedor único: o GLMM Poisson linear obteve a menor deviance média de Poisson (1,214), enquanto o GAM Poisson apresentou menor MAE (1,252), menor RMSE (1,985) e menor erro agregado total (3,33 óbitos acima do observado, correspondendo a 0,3% de erro relativo).

Tabela 1. Desempenho dos modelos no conjunto de teste (2021-2023).

Cód.	Pred.	Erro %	MAE	RMSE	Dev.
A	1046,8	5,3	1,29	2,06	1,214
B	928,0	-6,6	1,26	2,11	1,217
C	997,3	0,3	1,25	1,99	1,221
D	1036,7	4,3	1,27	2,00	1,299
E	1061,2	6,8	1,28	2,01	1,299
F	1047,7	5,4	1,28	2,02	1,234
G	928,7	-6,6	1,27	2,21	1,236
H	908,0	-8,7	1,30	2,37	1,236
I	913,4	-8,1	1,29	2,27	1,243
J	893,8	-10,1	1,32	2,46	1,247

Legenda dos códigos:
A: GLMM Poisson linear, com tendência temporal linear e intercepto aleatório municipal;
B: GLMM Poisson com spline natural, com 3 graus de liberdade, e intercepto aleatório municipal;
C: GAM Poisson, com suavização temporal do ano;
D: GEE Poisson linear com AR(1), com tendência temporal linear;
E: binomial negativo linear, com tendência temporal linear;
F: Poisson linear, com tendência temporal linear;
G: Poisson com spline natural, com 3 graus de liberdade;
H: GAM binomial negativo, com suavização temporal do ano; I: GEE Poisson com spline natural e AR(1); J: binomial negativo com spline natural, com 3 graus de liberdade.

O GLMM Poisson linear, apesar da menor deviance média, superestimou o total observado em 52,78 óbitos (5,3% de erro agregado). Já o GAM Poisson apresentou erro agregado praticamente nulo (0,3%). Os modelos lineares (Poisson, binomial negativo, GEE e GLMM lineares) reproduziram a tendência decrescente observada, mas consistentemente superestimaram o valor de 2023. As especificações com spline natural e o GAM binomial negativo capturaram queda mais intensa em 2023, porém algumas delas subestimaram o total de óbitos (códigos B, G, H, I, J). A Figura 1 mostra a comparação visual entre as séries observadas e as preditas pelos principais modelos..

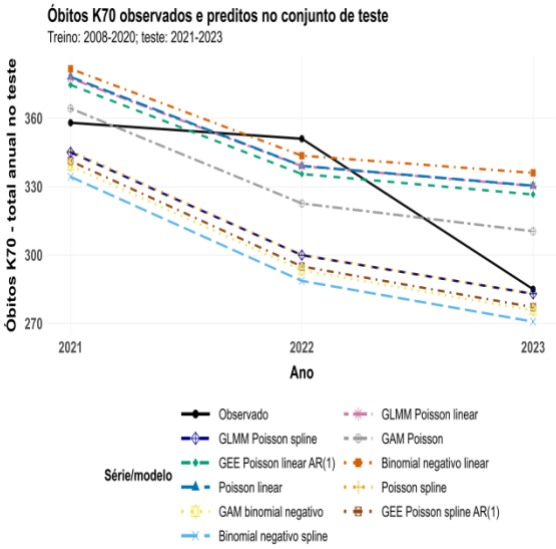


Figura 1. Óbitos K70 observados e preditos pelos modelos no conjunto de teste.

A diferença entre critérios tem implicação prática. Para inferência longitudinal, o GLMM Poisson linear é atraente por representar explicitamente a estrutura município-ano e a heterogeneidade basal entre municípios. Para finalidade preditiva, porém, o GAM Poisson foi mais adequado, pois reduziu MAE e RMSE e quase anulou o erro agregado. Dessa forma, o GAM Poisson ficou mais apropriado para sustentar a análise preditiva, ao passo que o GLMM Poisson linear permaneceu útil como modelo de referência para compreender a estrutura longitudinal dos dados e apoiar a discussão epidemiológica.

Os modelos com spline natural apresentaram comportamento visual distinto. Em geral, suas curvas ficaram mais baixas em 2022 e 2023 do que as curvas lineares, sugerindo maior sensibilidade à mudança temporal. Entretanto, essa flexibilidade não se traduziu necessariamente em melhor desempenho global. O modelo binomial negativo com spline natural, por exemplo, subestimou fortemente o total de óbitos e apresentou o pior RMSE, o que ilustra o risco de usar especificações flexíveis sem validação temporal.

Para previsão agregada de curto prazo, o GAM Poisson é preferível porque reproduziu melhor o total observado entre 2021 e 2023. Por outro lado, para discutir diferenças persistentes entre municípios, o GLMM Poisson linear permanece mais informativo, pois inclui explicitamente a variabilidade municipal não observada. Os dois modelos, portanto, respondem a perguntas complementares.

Porém, algumas limitações devem ser consideradas. O teste contém apenas três anos, o que restringe a estabilidade da avaliação preditiva. Além disso, a base não inclui covariáveis explicativas, como estrutura etária, indicadores socioeconômicos, acesso a serviços de saúde ou medidas diretas de consumo de álcool. Portanto, os resultados não devem ser interpretados como evidência causal sobre determinantes da mortalidade por K70. A análise é preditiva e descritiva longitudinal. Outra limitação é o uso do offset $\log(N_{it})$ que assume proporcionalidade entre risco e população; alterações na estrutura etária ou na letalidade ao longo do tempo podem violar essa premissa.

Outra cautela diz respeito à extrapolação, pois os splines e GAMs foram ajustados com dados até 2020 e projetados para 2021-2023. Embora o GAM Poisson tenha tido melhor desempenho neste teste, esse resultado deve ser reavaliado quando novos anos forem incorporados. A cada atualização da série, recomenda-se repetir a partição temporal, recalcular as métricas e verificar se a vantagem preditiva do GAM permanece.

CONCLUSÃO

A comparação competitiva indicou que a modelagem de óbitos K70 deve preservar duas características do problema: a natureza longitudinal do painel municipal e o caráter de contagem do desfecho. Entre os modelos avaliados, o GAM Poisson foi o mais adequado para previsão no teste, pois apresentou menor MAE, menor RMSE e erro agregado praticamente nulo. O GLMM Poisson linear, por sua vez, foi o modelo longitudinal de referência, por incorporar interceptos aleatórios municipais e obter a menor deviance média de Poisson. Recomenda-se, portanto, relatar ambos: o GAM Poisson para previsão e o GLMM Poisson linear para interpretação longitudinal. Essa conclusão deve ser entendida no escopo dos dados disponíveis: os modelos descrevem e predizem padrões município-ano, mas não identificam causalmente determinantes da mortalidade por cirrose alcoólica. Para etapas futuras, recomenda-se incorporar covariáveis demográficas, socioeconômicas e de atenção à saúde, além de revalidar a seleção do modelo com anos posteriores.

AGRADECIMENTOS

Y.D.P. agradece à Secretaria de Estado de Desenvolvimento Econômico de Mato Grosso (SEDEC-MT), Cuiabá, Brasil, pela bolsa de pós-doutorado concedida no âmbito do projeto SEDEC-PRO-2022/02316 (Projeto Número:3.008.004). S.O.B. agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro concedido por meio de bolsa, processo nº 130848/2026-3.

REFERÊNCIAS

BATES, D.; MÄCHLER, M.; BOLKER, B.; WALKER, S. Fitting linear mixed-effects models

using lme4. Journal of Statistical Software, v. 67, n. 1, p. 1-48, 2015.

BRESLOW, N. E.; CLAYTON, D. G. Approximate inference in generalized linear mixed models. Journal of the American Statistical Association, v. 88, n. 421, p. 9-25, 1993.

DE BOOR, C. A practical guide to splines. New York: Springer, 1978.

DURAND, F.; BUYSE, S.; FRANCIOZ, C. et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. Journal of Hepatology, v. 60, n. 6, p. 1151-1157, 2014.

HADLAND, S. E.; XUAN, Z.; BLANCHETTE, J. G.; HEEREN, T. C.; SWAHN, M. H.; NAIMI, T. S. Alcohol policies and alcoholic cirrhosis mortality in the United States. Preventing Chronic Disease, v. 12, E177, 2015.

HALEKOH, U.; HØJSGAARD, S.; YAN, J. The R package geepack for generalized estimating equations. Journal of Statistical Software, v. 15, n. 2, p. 1-11, 2006.

HASTIE, T. J.; TIBSHIRANI, R. J. Generalized additive models. London: Chapman and Hall, 1990.

LAWLESS, J. F. Negative binomial and mixed Poisson regression. Canadian Journal of Statistics, v. 15, n. 3, p. 209-225, 1987.

LIANG, K.-Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. Biometrika, v. 73, n. 1, p. 13-22, 1986.

MACKOWIAK, B.; STAUFER, K.; HUBER-SCHÖNAUER, U.; MANDORFER, M.; REIBERGER, T. Alcohol-associated liver disease. Journal of Clinical Investigation, v. 134, n. 11, artigo e178956, 2024.

MCCULLAGH, P.; NELDER, J. A. Generalized linear models. 2. ed. London: Chapman and Hall, 1989.

MOKDAD, A. A.; LOPEZ, A. D.; SHAHRAZ, S. et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Medicine, v. 12, artigo 145, 2014.

MOON, Y.-W.; KIM, Y.-S.; KWON, S.-Y.; KIM, S.-Y.; LIM, S.-J.; PARK, Y.-S. Perioperative risk of hip arthroplasty in patients with cirrhotic liver disease. Journal of Korean Medical Science, v. 22, n. 2, p. 223-226, 2007.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized linear models. Journal of the Royal Statistical Society: Series A, v. 135, n. 3, p. 370-384, 1972.

QIAO, L.; TAN, W.; WANG, X. et al. Different effects of total bilirubin on 90-day mortality in hospitalized patients with cirrhosis and advanced fibrosis: a quantitative analysis. Frontiers in Medicine, v. 8, artigo 704452, 2021.

RATIB, S.; WEST, J.; FLEMING, K. M. Liver cirrhosis in England: an observational study: are we measuring its burden occurrence correctly? BMJ Open, v. 7, n. 7, e013752, 2017.

VENABLES, W. N.; RIPLEY, B. D. Modern applied statistics with S. 4. ed. New York: Springer, 2002.

WOOD, S. N. Generalized additive models: an introduction with R. 2. ed. Boca Raton: CRC Press, 2017.