

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-21P07

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Capacidade de concentração urinária como biomarcador precoce de injúria renal aguda”

Carmen Diva Saldiva de André

Diogo Lowe

Eduardo Yuki Yada

Guilherme Navarro

São Paulo, julho de 2021

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Capacidade de concentração urinária como biomarcador precoce de injúria renal aguda”.

PESQUISADOR: David Gomes de Moraes

ORIENTADORA: Drª. Camila Eleuterio Rodrigues

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP

FINALIDADE DO PROJETO: Mestrado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Carmen Diva Saldiva de André
Diogo Lowe
Eduardo Yuki Yada
Guilherme Navarro

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: ANDRÉ, C. D. S.; LOWE, D.; YADA, E. Y.; NAVARRO, G. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Capacidade de concentração urinária como biomarcador precoce de injúria renal aguda”.** São Paulo, IME-USP, 2021. (RAE–CEA-21P07).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- AGRESTI, A. (2002). **Categorical Data Analysis**, 2.ed. New York: Wiley. 721p.
- AKAIKE, H. (1974). A new look at the statistical model identification. **IEEE Trans. Automat. Control AC-19** 716-723.
- BUSSAB, W.O. e MORETTIN, P.A. (2017). **Estatística Básica**. 9.ed. São Paulo: Saraiva, 540p.
- CONOVER, W. J. (1999). **Practical Nonparametric Statistics**, 3.ed. New York: Wiley. 598p.
- HOSMER D.W. e LEMESHOW J.S. (2013). **Applied Logistic Regression**, 3.ed. New York: Wiley. 500p.
- WITTEN, I.H. et al. (2011). **Data Mining: Practical machine learning tools and techniques**, 3.ed. Burlington: Morgan Kaufmann. 629p.
- PAULA, G.A. (2013). **Modelos de Regressão com Apoio Computacional**. São Paulo. 441p.
- HOPE, A. C. A. (1968). A simplified Monte Carlo significance test procedure. **Journal of the Royal Statistical Society Series B**, **30**, 582-598.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Excel for Windows ®, versão 2016.

Microsoft Word for Windows ®, versão 2016.

R for Windows ®, versão 4.0.5.

RStudio for Windows ®, versão 1.4.1106.

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Testes de Hipóteses Não Paramétricas (05:070)

Análise de Associação e Dependência de Dados Quantitativos (06:010)

Análise de Dados Categorizados (06:030)

Análise de Regressão Logística (07:090)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina - Epidemiologia (14:040)

Resumo

A injúria renal aguda (IRA) é uma doença que ataca os rins e faz com que deixem repentinamente de filtrar os resíduos do sangue. A insuficiência renal aguda desenvolve-se rapidamente dentro de poucas horas ou alguns dias e pode ser fatal. É mais comum em pessoas que estão gravemente doentes e hospitalizadas.

Atualmente a IRA é diagnosticada tarde através do aumento da creatinina sérica ou redução da diurese. O objetivo do presente trabalho é buscar evidências de um biomarcador precoce para o diagnóstico de injúria renal aguda (IRA). Para isso, foi analisada uma série de solutos coletados tanto do sangue quanto da urina de pacientes previamente selecionados do Hospital das Clínicas, considerando também o fator de exposição da IRA, variáveis antropométricas e intra-hospitalares.

De forma geral, utilizando métodos de análise descritiva e um modelo de regressão logística binária, foi possível determinar quais são os fatores mais relevantes e o quanto cada um deles afeta a predição do diagnóstico de IRA. Além disso, o desempenho de um escore clínico para risco de desenvolver a doença foi avaliado e validado.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivos	9
3. Descrição do estudo	10
4. Descrição das variáveis	10
4.1. Variáveis antropométricas	10
4.2. Variáveis relativas às comorbidades	11
4.3. Variáveis intra-hospitalares	12
4.4. Variáveis relativas ao uso de medicação	13
4.5. Variáveis relativas aos solutos	13
4.6. Variáveis relativas à incidência de IRA	15
5. Análise descritiva	16
6. Análise inferencial	18
6.1. Validação	22
7. Determinação de um valor de corte para o escore clínico	23
8. Conclusões	26
APÊNDICE A: Tabelas	27
APÊNDICE B: Figuras	52

1. Introdução

A injúria renal aguda (IRA) é fator preditor de mortalidade e de prolongamento de internações hospitalares, e quanto maior sua gravidade, pior o desfecho clínico, principalmente em pacientes críticos em ambiente de terapia intensiva (Sutherland et al., 2015). Sua incidência em pacientes críticos é alta, e pode variar entre 18% e 77% dos pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a depender do critério diagnóstico utilizado e das características da UTI analisada (Xiong et al., 2015).

Atualmente, a IRA é reconhecida como um fator importante de progressão para doença renal crônica (Cerdá et al., 2008, Takaori e Yanagita, 2016), e sabe-se que a chance de pacientes com IRA que necessitam de diálise desenvolver doença renal crônica em estado terminal é três vezes a de controles pareados (Wald et al., 2009). Um único episódio de IRA dialítica eleva em 28 vezes o risco de desenvolvimento de doença renal crônica avançada, aumentando o risco de mortalidade em duas vezes (Lo et al., 2009). Há estimativas de que até um quarto do aumento na prevalência de doença renal crônica em estado terminal ocorrido entre 1988 e 2002 possa ser atribuído à IRA (Hsu et al., 2004).

A incidência de IRA no mundo é de aproximadamente 2000 pessoas por milhão de habitantes, e destes, apenas metade sobrevive à doença. Dos sobreviventes, cerca de 15% evolui com doença renal crônica avançada em até dois anos (Kaushal e Shah, 2014).

Define-se IRA quando há elevação de creatinina sérica (sCr) em 0,3 mg/dL em 48h, ou aumento de sCr em 1,5 vez seu valor basal em até 7 dias, ou ainda se há redução do débito urinário a valor inferior a 0,5ml/Kg/h por ao menos 6 horas (Group, 2012). A gravidade da IRA pode ser classificada de diversas formas, sendo que a mais utilizada atualmente é a classificação KDIGO (*Kidney Disease - Improving Global Outcomes*) (Group, 2012), que divide a IRA em 3 graus progressivos de intensidade:

- KDIGO 1: elevação de sCr de 1,5 a 1,9 vezes o valor basal, ou aumento de $\geq 0,3\text{mg/dL}$ no valor basal, ou débito urinário $<0,5\text{ml/Kg/h}$ por 6 a 12 horas;

- KDIGO 2: elevação de sCr de 2 a 2,9 vezes o valor basal, ou débito urinário <0,5 ml/Kg/h por ≥12 horas;
- KDIGO 3: elevação de sCr ≥ 3 vezes o valor basal, ou aumento de sCr para ≥4 mg/dL, ou necessidade de terapia de substituição renal, ou anúria por ≥12 horas.

Entretanto, sabemos que a sCr, atualmente utilizada para diagnóstico de IRA altera-se tarde na evolução da lesão, fazendo com que o diagnóstico e as possíveis intervenções nessa doença sejam frequentemente atrasados (a sCr não se eleva significativamente até que a função renal já tenha reduzido em cerca de 50% (Kamis, et al., 2016)). Além disso, há diversos fatores que interferem na concentração de sCr, como a massa muscular, volume intravascular e interações medicamentosas (Baum et al., 2016, Ducharme et al., 1993). O débito urinário, parâmetro clínico um pouco mais precoce, nem sempre se altera em condições de IRA, e pode sofrer influência de outros fatores, como o uso de medicações diuréticas, por exemplo.

2. Objetivos

Os objetivos deste estudo são:

- Avaliar se a disfunção tubular, representada pela capacidade de concentração urinária e excreção de solutos é um biomarcador precoce para diagnóstico de IRA.
- Verificar se o efeito da concentração de um soluto na chance de ocorrência de IRA pode depender da causa ser sepse, isquemia ou nefrotoxicidade.
- Avaliar a habilidade discriminatória do escore clínico utilizado para avaliar o risco de IRA e determinar um possível valor de corte para esse escore.

3. Descrição do estudo

Foram coletadas amostras urinárias de 55 pacientes que estavam internados em UTIs no HCFMUSP de 05/12/2017 a 27/12/2019, não tinham diagnóstico de IRA, mas tinham escore clínico para risco de desenvolver a doença aumentado, isto é, maior ou igual a 5. Essas amostras foram analisadas e determinados os valores de variáveis relacionadas às concentrações de solutos. Os pacientes foram caracterizados quanto a variáveis antropométricas, doenças pré-existentes, uso de drogas durante a internação, índice de gravidade do quadro do paciente ao entrar na UTI, variáveis relacionadas à cirurgia entre outras. Os pacientes foram acompanhados por um período de 7 dias ou alta da UTI (o que ocorrer primeiro) e diagnosticados com ou sem IRA por meio de medidas diárias da creatinina sérica ou redução de diurese. As variáveis relacionadas ao soluto foram observadas diariamente até a ocorrência de IRA ou alta da UTI ou óbito. Assim, nos pacientes que não evoluíram com IRA, essas variáveis foram observadas por um período de acompanhamento de, no máximo, 7 dias de acompanhamento e foram calculadas as médias dos valores diários de cada variável. Nos que evoluíram com IRA, as medidas foram interrompidas no dia em que foi observada a doença, e consideradas as medidas no dia anterior ao diagnóstico da doença.

4. Descrição das variáveis

A seguir são apresentadas as variáveis presentes no estudo.

4.1. Variáveis antropométricas

- **Idade** em anos;
- **IMC**: índice de massa corporal (em Kg/m²);

O IMC é calculado da seguinte maneira:

$$IMC = \frac{Peso}{Altura^2},$$

sendo o peso dado em quilogramas e a altura em metros.

- **Altura** em metros (m);
- **Peso** em quilogramas (kg);
- **Cor** do paciente, variável categórica que assume:
 - 1, se branca;
 - 2, se negra;
 - 3, se pardo;
 - 4, se amarela.

4.2. Variáveis relativas às comorbidades

- **HAS**: se a paciente possui hipertensão arterial sistêmica
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **DM**: se a paciente possui diabetes mellitus
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **ICC**: se a paciente possui insuficiência cardíaca congestiva
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **ASMA_DPOC**: se a paciente possui asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **HIV**: se a paciente possui HIV (*human immunodeficiency virus*) positivo
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **CA_ATIVO**: se a paciente possui câncer ativo
 - 0: Não;
 - 1: Sim.

- **AVC:** se a paciente teve algum acidente vascular cerebral
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **DVP:** se a paciente possui doença vascular periférica
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **Drogadicao:** se a paciente faz o uso de alguma droga recreativa ou ilícita
 - 0: Não;
 - 1: Sim.

4.3. Variáveis intra-hospitalares

- **Ventilacao_mecanica:** se a paciente fez o uso de ventilação mecânica
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **Pos_operatorio:** se a paciente teve um pós operatório de até 7 dias antes da internação na UTI ou do desenvolvimento de IRA
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **MORTALIDADE_INTRA_HOSPITALAR:** se o paciente veio a óbito durante o estudo
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **EGFR_BASAL:** ritmo de filtração glomerular estimado basal;
- **TEMPO_INTERNACAO_HOSPITALAR:** Tempo de internação hospitalar, em dias;
- **SAPS3:** escala que mede a chance de mortalidade do paciente assim que ele entra na UTI. Varia de 0 a 100. Quanto maior, menor é a probabilidade de sobrevida;

- **SOFA:** escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) escala que mede a avaliação da gravidade e predição de mortalidade na UTI. Varia de 0 a 24. Quanto maior, menor é a probabilidade de sobrevida;

4.4. Variáveis relativas ao uso de medicação

- **Diureticos:** se a paciente fez o uso de diuréticos (qualquer dose, furosemida ou espironolactona) em 7 dias antes até apresentar IRA
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **Vasopressina:** se a paciente fez o uso de vasopressina durante o estudo
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **ISRAA:** se a paciente fez o uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona
 - 0: Não;
 - 1: Sim.
- **DVA_MCG_KG_MIN:** dose de droga vasoativa em µg/kg/min;

4.5. Variáveis relativas aos solutos

As variáveis de medições de solutos dos pacientes foram coletadas a cada dia até ser diagnosticada a IRA, após isso as medidas não foram mais realizadas.

- **BH:** balanço hídrico em mL/24h;
- **SU:** concentração de ureia sérica em mg/dL;
- **SCR:** concentração de creatinina sérica em mg/dL;
- **SNA:** concentração de sódio sérico em mEq/L;
- **SK:** concentração de potássio sérico em mEq/L;
- **SOSM:** osmolalidade sérica, conjunto de solutos no sangue como sódio, potássio, ureia, creatinina medido em mOsm/L;

- **UU:** concentração de ureia urinária em g/L;
- **UCR:** concentração de creatinina urinária em g/L;
- **UNA:** concentração de sódio urinário em mEq/L;
- **UK:** concentração de potássio urinário em mEq/L;
- **VOLUME.URINARIO:** volume urinário em mL/24h;
- **UVU24H:** excreção de ureia em 24h, em gramas;
- **FEU:** percentual de excreção de ureia;
- **UU_UCR:** relação entre ureia e creatinina urinária;
- **UNA_UCR:** relação entre sódio e creatinina urinária em mEq/g;
- **UVNA24H:** excreção de sódio em 24h, em mEq;
- **UOSM:** osmolalidade urinária medida em mOsm/Kg;
- **UNAMAIUSK:** adição de sódio e potássio urinário em mEq/L;
- **UOSM_ESTIMADA:** osmolalidade urinária estimada com correção da excreção de solutos entre a adição de sódio e potássio urinário em 2 vezes somado a ureia urinária em mmol/L;
- **FENA:** percentual de excreção de sódio;
- **FEK:** percentual de excreção de potássio;
- **SU_SCR:** relação entre ureia e creatinina sérica;
- **UU_SU:** relação entre ureia urinária e ureia sérica;
- **DELTA_SCR:** diferença entre a concentração de creatinina sérica do dia e a concentração creatinina sérica basal em mg/dL;
- **DIURESE:** volume urinário corrigido pelo peso do paciente no seu volume total por hora (ml/kg/h);
- **sCr_basal:** creatinina sérica basal (em mg/dL);

Podemos observar que há variáveis relacionadas aos solutos que foram avaliadas diretamente no sangue ou na urina: Concentração de sódio urinário, Concentração de potássio urinário, Concentração de ureia sérica, Concentração de sódio sérico, Concentração de potássio sérico, Concentração de ureia urinária, Concentração de creatinina urinária, Creatinina sérica, Osmolalidade sérica e urinária. As demais são obtidas a partir das avaliadas diretamente

4.6. Variáveis relativas à incidência de IRA

- **D_IRA:** Variável categórica que representa o dia de acompanhamento em que houve a ocorrência de IRA, que assume as categorias:
 - 0, não foi diagnosticado com IRA em nenhum dia de acompanhamento;
 - 1, foi diagnosticado com IRA no primeiro dia de acompanhamento;
 - 2, foi diagnosticado com IRA no segundo dia de acompanhamento;
 - 3, foi diagnosticado com IRA no terceiro dia de acompanhamento;
 - 4, foi diagnosticado com IRA no quarto dia de acompanhamento;
 - 5, foi diagnosticado com IRA no quinto dia de acompanhamento.
- **Causa_IRA:** Causa da IRA ou Exposição, variável categórica que assume as categorias:
 - 0, se nefrotoxina;
 - 1, se sepse;
 - 2, se isquemia.
- **KDIGO:** Classificação KDIGO, indica gravidade da IRA, variável categórica que assume que assume as categorias:
 - 0, não foi diagnosticado com IRA;
 - 1, se IRA leve;
 - 2, se IRA moderada;
 - 3, se IRA grave.
- **Criterio_IRA:** Como a IRA foi diagnosticada, variável categórica que assume as categorias as categorias:
 - 0, se diurese;
 - 1, se sCr (*Serum Creatinine*).
- **Diagnostico_IRA:** Variável resposta, indica se o paciente teve diagnóstico de IRA em algum dia de acompanhamento que assume:
 - 0, Não;
 - 1, Sim.
- **Escore_clinico:** Valor utilizado para incluir pacientes no estudo baseado em fatores de risco, variável quantitativa discreta que varia de 0 a 21.

5. Análise descritiva

Observando o banco de dados notamos que em três pacientes, cujas identificações são 30, 67, 76, não foram observadas as variáveis avaliadas na urina e, por solicitação da pesquisadora, estes pacientes foram excluídos da análise.

O objetivo da análise descritiva é resumir os resultados do estudo e avaliar, de forma preliminar, a ocorrência de associação das variáveis observadas no estudo e o diagnóstico de IRA.

As variáveis quantitativas apresentadas na Seção 4 foram descritas em tabelas com as estatísticas descritivas (Tabelas A.1 a A.34 do Apêndice A) e as qualitativas por meio de tabelas com distribuições de frequências e porcentagens (Tabelas A.35 a A.51 do Apêndice A).

Para as variáveis relacionadas aos solutos, a análise foi feita de forma a avaliar também a sua associação com a ocorrência de IRA em cada uma das causas, isto é, se a diferença entre as concentrações da variável nos grupos com e sem IRA depende da causa ser sepse, isquemia ou nefrotoxicidade (Tabelas A.1 a A.26).

Foram construídos *box-plots* e gráficos de barras de acordo com o diagnóstico de IRA (Figuras B.1 a B.44) e um gráfico de pontos das variáveis originais dos solutos em cada combinação de causa e diagnóstico de IRA (Figura B.45).

Não foi considerada na análise a gravidade da IRA, avaliada pela classificação KDIGO, devido ao reduzido número de pacientes em cada nível de gravidade, como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição de frequências e porcentagens do KDIGO

IRA	KDIGO			Total
	Leve	Moderado	Grave	
Sim	13 (57%)	7 (30%)	3 (13%)	23 (100%)

Quando são consideradas as causas da IRA, Sepse, Isquemia e Nefrotoxicidade, não são observadas diferenças de comportamento das concentrações dos solutos nos grupos com e sem IRA em cada categoria de causa (Tabelas A.1 a A.26 e Figura B.45). Por exemplo, nota-se que a ureia sérica tem maior mediana amostral nos pacientes que desenvolveram IRA, porém isso ocorre para as três causas (Tabela A.2 e Figura B.45). A diferença mais notória fica por conta do Potássio urinário (Tabela A.10 e Figura B.45) e Osmolalidade urinária (Tabela A.17 e Figura B.45): os pacientes com isquemia apresentam medianas inferiores para essas variáveis quando desenvolvem IRA, e isso não ocorre nos demais grupos. Vale ressaltar que essa análise fica prejudicada pela baixa quantidade de pacientes classificados com isquemia.

De forma geral, as variáveis tendem a se comportar de forma semelhante nas amostras de indivíduos com e sem IRA. Vamos elencar algumas exceções e indicar os respectivos gráficos e tabelas, restringindo as variáveis relacionadas às concentrações de solutos às que foram avaliadas diretamente:

- Escore SOFA (Tabela A.27, Figura B.9): a maior mediana foi observada no grupo que desenvolveu IRA
- Escore SAPS3 (Tabela A.32, Figura B.10): a maior mediana foi observada no grupo que desenvolveu IRA
- Creatinina Sérica (Tabela A.3, Figura B.18): a maior mediana foi observada no grupo que desenvolveu IRA
- Concentração de sódio urinário (Tabela A.9, Figura B.24): a menor mediana foi observada no grupo que desenvolveu IRA
- Concentração de ureia sérica (Tabela A.2, Figura B.17): a maior mediana foi observada no grupo que desenvolveu IRA
- Ventilação mecânica (Tabela A.45, Figura B.5): a maior frequência foi observada no grupo que desenvolveu IRA

Percebe-se que existe uma forte correlação (Bussab e Morettin, 2017) entre as variáveis originais dos solutos e as calculadas a partir dessas, para o grupo com IRA (Figura B.46) e sem IRA (Figura B.47). Essas figuras sugerem a mesma estrutura de

correlação nos com e sem IRA. Na Figura B.48 é apresentada a matriz de correlação com todos os pacientes, sem considerar o diagnóstico de IRA.

A partir do dendrograma (Figura B.49) verificamos que a estrutura de correlação das variáveis originais dos solutos é muito semelhante no grupo com e sem IRA. A única diferença fica por conta do Sódio urinário, que está mais correlacionado com a Ureia sérica no grupo com a doença. No outro grupo, o Sódio sérico está mais correlacionado com a ureia sérica.

6. Análise inferencial

O objetivo principal do estudo é determinar biomarcadores precoces para diagnóstico de IRA. Para isto, foi ajustado um modelo de regressão logística binária (Hosmer e Lemeshow, 2013) cuja variável resposta é o diagnóstico da IRA. Todas as variáveis medidas a menos do diagnóstico, o dia e o critério pela qual a IRA foi diagnosticada, poderiam ser possíveis variáveis preditoras no modelo de regressão logística. No entanto, como o conjunto de dados possui poucos pacientes e de forma a evitar problemas de multicolinearidade no ajuste do modelo, foi necessário reduzir o número de variáveis preditoras.

Em uma primeira etapa do processo de seleção de variáveis, para identificar as variáveis com maior potencial de discriminação de IRA isoladamente, aplicamos o teste U de Mann-Whitney (Conover, 1999). Este teste compara as distribuições das variáveis numéricas entre os pacientes que desenvolveram e os que não desenvolveram IRA. Com o mesmo objetivo, para avaliar a ocorrência de associação das variáveis qualitativas e a ocorrência de IRA, aplicamos o teste qui-quadrado (Agresti, 2002). Algumas das variáveis possuem poucas observações em pelo menos um de seus níveis, gerando assim um problema na aproximação da distribuição da estatística do teste pela distribuição chi-quadrado. Nestas situações, foram feitas simulações de Monte Carlo (Hope, 1968) para calcular o valor-p: foi gerado o conjunto de todas as tabelas de contingência com as marginais fixadas. Utilizamos os resultados dos testes de hipótese (Tabelas A.51 e A.52)

para filtrar apenas as variáveis, qualitativas, ou quantitativas, com valor-p menor que 0,25 (Hosmer e Lemeshow, 2013). Foram então selecionadas como possíveis variáveis preditoras as 18 primeiras variáveis quantitativas na Tabela A.51 e, dentre as qualitativas, o uso de ventilação mecânica (Tabela A.52).

Na segunda etapa do processo de seleção, removemos as variáveis com alta correlação de Pearson dentre as selecionadas pelos testes de hipótese. Dado um par de variáveis correlacionadas, demos preferência em manter as variáveis originais, por sugestão da pesquisadora. Foram então removidas 5 variáveis (excreção de sódio em 24h, relação entre sódio e creatinina urinária, percentual de excreção de sódio, relação entre ureia e creatinina sérica, escore SAPS3), restando assim 13 variáveis quantitativas.

Na última etapa do processo de seleção, recorremos a métodos automáticos de seleção de variáveis para compor o modelo final. Executamos três métodos de seleção: *forward*, *backward* e *stepwise* implementados na função *step* do R, em que é empregado o uso do AIC (*Akaike information criterion*) como critério de seleção (Akaike, 1974). Foram consideradas como possíveis candidatas todas as variáveis selecionadas nas etapas anteriores e adicionamos termos de interação entre o fator causa da IRA e as variáveis relacionadas aos solutos selecionadas nas etapas anteriores. Estes termos permitirão avaliar se a associação da concentração de um soluto na ocorrência de IRA depende da causa ser sepse, isquemia ou nefrotoxicidade

Após utilizar métodos de seleção automática chegamos a dois modelos diferentes obtidos nos processos de ajuste *backward* e *forward*, cujos resultados estão resumidos nas Tabelas 2 e 5 respectivamente. Notamos que as interações entre a causa da IRA e as variáveis do soluto não foram incluídas nos modelos finais. Nas Tabelas 3 e 6 são apresentados os valores do AIC, desvio do modelo e correspondentes graus de liberdade, respectivamente. Estes dois últimos são da mesma ordem de magnitude, indicando ajustes adequados. Por fim, temos o VIF (*Variance inflation factor*) para cada modelo nas Tabelas 4 e 7 respectivamente, com valores muito próximos de 1 indicando ausência de multicolinearidade.

As adequações dos modelos foram também avaliadas por meio da análise dos resíduos (Figuras B.50 a B.61). Notamos a presença de uma observação (paciente 34) influente nos preditores lineares (Paula, 2013) nas Figuras B.50 e B.51 e também nas Figuras B.56 e B.57. Nas Figuras B.52 e B.53 e nas Figuras B.58 e B.59 temos a maioria dos pontos dentro do intervalo [-2,2]. Por fim, nas Figuras B.54 e B.60, temos o gráfico normal de probabilidades com envelopes simulados para o resíduo componente do desvio e não notamos nenhum indício de que a distribuição utilizada seja inadequada, o que indica um bom ajuste para ambos os modelos. O paciente 34 em destaque é um caso atípico, pois estava em estado grave e não desenvolveu IRA. Reajustamos os modelos removendo este paciente, mas como os resultados inferenciais não se alteraram mantivemos a análise com todos os pacientes.

Ambos os modelos selecionados são similares em termos de qualidade do ajuste, mas como o modelo na Tabela 2 inclui uma variável relacionada à concentração de um soluto (sódio urinário), vamos considerá-lo como o modelo final. Os resultados obtidos indicam que, para um aumento de uma unidade do escore SOFA, a chance de desenvolvimento de IRA é aumentada em 58% (intervalo de confiança de 95%: [13%; 140%], valor-p=0,010)), mantidas as outras variáveis constantes. Para um aumento de um décimo da unidade da creatinina sérica basal, a chance de desenvolvimento de IRA é aumentada em 42% (intervalo de confiança de 95%: [7%; 102%], valor-p=0,030). Embora não significativa, a estimativa do coeficiente do sódio urinário tem sinal negativo, o que vai de encontro com a hipótese de que a chance de IRA tende a aumentar com o decréscimo da concentração do sódio na urina.

Tabela 2 Estimativa, erro padrão e valor-p dos parâmetros da regressão (modelo 1)

	Estimativa	Erro Padrão	Estatística	Valor-p
Intercepto	-3,026	1,335	-2,266	0,023
Escore SOFA	0,460	0,188	2,446	0,014
Sódio urinário	-0,007	0,005	-1,424	0,154
Creatinina sérica basal	3,475	1,589	2,187	0,029

Tabela 3 Métricas referentes ao modelo da Tabela 2

AIC	Desvio	Graus de liberdade do resíduo	Número de observações
63,43	55,43	48	52

Tabela 4 Resultados do VIF (*Variance inflation factor*) referentes ao modelo da Tabela 2

Variável	VIF
Escore SOFA	1,10
Sódio urinário	1,02
Creatinina sérica basal	1,09

Tabela 5 Estimativa, erro padrão e valor-p dos parâmetros da regressão (modelo 2)

	Estimativa	Erro Padrão	Estatística	Valor-p
Intercepto	-4,425	1,435	-3,085	0,002
Escore SOFA	0,463	0,195	2,421	0,015
Ureia sérica	0,028	0,018	1,558	0,119
Creatinina sérica basal	3,188	1,595	1,999	0,046

Tabela 6 Métricas referentes ao modelo da Tabela 4

AIC	Desvio	Graus de liberdade do resíduo	Número de observações
62,68	54,68	48	52

Tabela 7 Resultados do VIF (*Variance inflation factor*) referentes ao modelo da Tabela 4

Variável	VIF
Escore SOFA	1,08
Ureia sérica	1,04
Creatinina sérica basal	1,09

6.1. Validação

Com o objetivo de obter uma regra de classificação que permita discriminar precocemente pacientes que possam vir a desenvolver IRA, foram calculadas a especificidade e a sensibilidade correspondentes a diferentes valores da probabilidade de IRA estimada a partir do modelo ajustado final (Tabela A.53). Selecionamos o valor

de corte de 0,361, ao qual está associado o maior valor da soma da sensibilidade e especificidade, com valores de 87% e 65%, respectivamente. Também avaliamos a curva ROC do modelo de acordo Figura B.55 em que podemos notar uma área sob a curva é de 82%, o que indica uma excelente poder preditivo do modelo (Hosmer e Lemeshow, 2013).

A partir dos coeficientes apresentados na Tabela 2, considerando que o logito de 0,361 é igual a -0,571, um paciente provavelmente terá diagnóstico de IRA se apresentar escore SOFA, concentração de sódio urinário e creatinina basal tais que:

$$0,46 * \text{SOFA} - 0,007 \text{ concentração de sódio urinário} + 3,48 * \text{creatinina basal} > 2,46$$

Entretanto, os valores da sensibilidade e especificidade associados a esta regra de classificação estão superestimados, uma vez que o mesmo conjunto de dados foi utilizado no ajuste do modelo de regressão logística e no cálculo dessas estatísticas. Para uma melhor avaliação da habilidade preditiva da regra de classificação, foi utilizado o método de validação cruzada conhecido como *Leave-One-Out* (Witten et al., 2011). Os valores da sensibilidade e da especificidade para a classificação de novos pacientes são, respectivamente, 74% e 55%.

7. Determinação de um valor de corte para o escore clínico

Essa seção é dedicada ao terceiro objetivo do estudo: verificar a habilidade discriminatória do escore clínico utilizado para avaliar o risco de IRA e determinar um possível valor de corte para esse escore.

De acordo com a Figura 1 há um entendimento melhor desse escore, podendo notar que a maior parte dos pacientes que não desenvolveram IRA obtiveram pontuação abaixo de 5 pontos. Em contraste, os pacientes que desenvolveram IRA têm pontuações homogêneas por toda escala observada do escore. Vale lembrar que para o estudo foram

selecionados apenas os pacientes com pontuação maior ou igual a 5 pontos, acreditando que teriam maior probabilidade de desenvolver IRA.

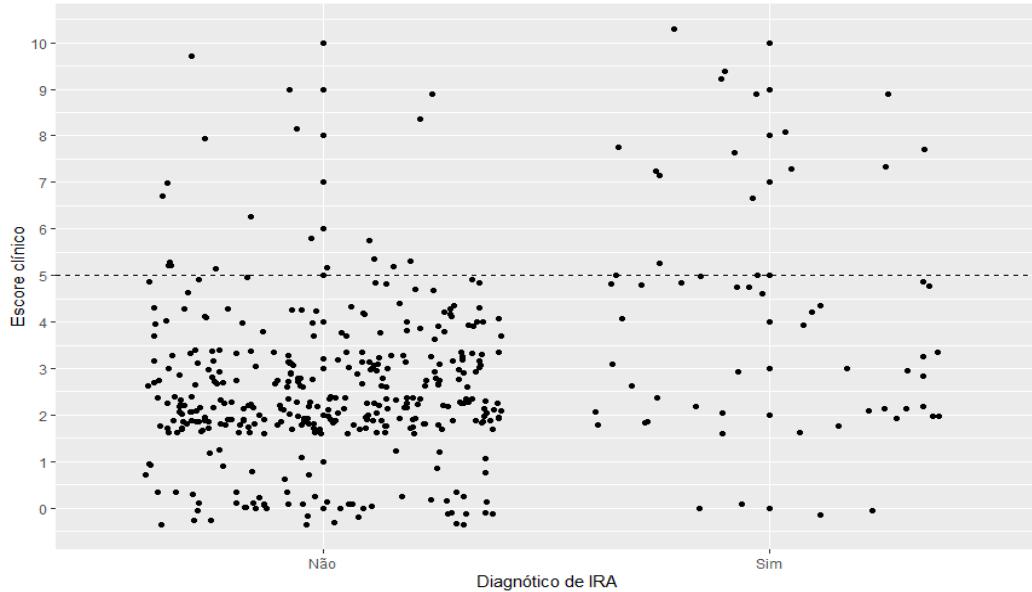


Figura 1: Dot-plot do escore clínico em relação ao diagnóstico de IRA

Para verificar a habilidade discriminatória desse escore construímos uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) (Hosmer e Lemeshow, 2013).

Além dos pacientes acompanhados no estudo, que tinham escore clínico maior ou igual a 5, foram incluídos os pacientes que não fizeram parte da pesquisa por possuírem escore clínico menor que 5. O tamanho da amostra total foi de 427 pacientes para os quais foi observada a ocorrência de IRA e o escore clínico.

A curva ROC é apresentada na Figura 2.

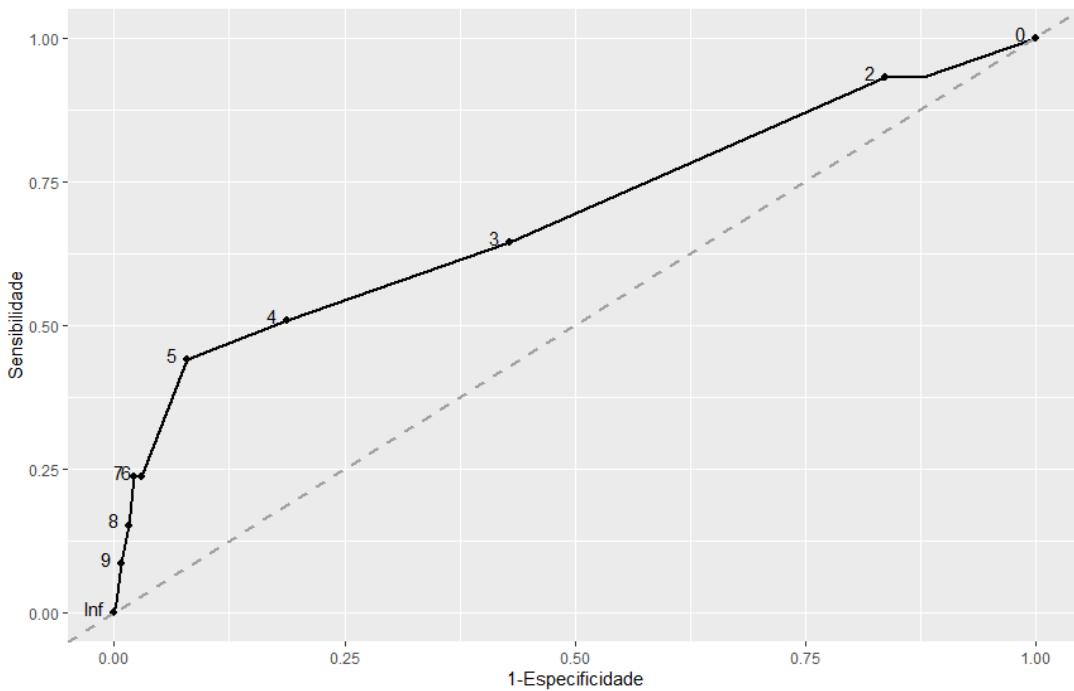


Figura 2: Curva ROC do escore clínico

A área sob a curva é de 69%. Isso indica que esse escore tem poder preditivo pobre, não muito diferente de um cara e coroa (Hosmer e Lemeshow, 2013) e está longe de ser considerado bom.

Tabela 8: Métricas de sensibilidade e especificidade para os possíveis pontos de corte

Ponto de corte	VP	FP	VN	FN	Sensibilidade	Especificidade
10	1	1	367	58	1,70%	99,7%
9	5	3	365	54	8,50%	99,2%
8	9	6	362	50	15,30%	98,4%
7	14	8	360	45	23,70%	97,8%
6	14	11	357	45	23,70%	97,0%
5	26	29	339	33	44,10%	92,1%
4	30	69	299	29	50,80%	81,2%
3	38	158	210	21	64,40%	57,1%
2	55	308	60	4	93,20%	16,3%
1	55	323	45	4	93,20%	12,2%
0	59	368	0	0	100,00%	0,0%

De fato, como observado na Tabela 8, o ponto de corte em 5 apresenta a melhor relação quando somamos a sensibilidade e especificidade, indicando que esse é o corte ótimo. Porém, observamos que a sensibilidade nesse ponto é baixa e dada a gravidade da doença, que pode inclusive levar a óbito, alertamos a pesquisadora que dependendo do uso desse escore, seria adequado adotar um corte mais conservador, como por exemplo 3, priorizando a sensibilidade.

8. Conclusões

De modo geral, pode-se concluir que existem biomarcadores precoces associados ao diagnóstico de IRA. Por meio do modelo de regressão logística foi evidenciado que pacientes com escore SOFA e creatinina basal elevados possuem maior chance de desenvolvimento de IRA, há também indicação de que os pacientes que desenvolvem IRA têm concentração de sódio urinário diminuída. Podemos concluir também que não há dependência significante do efeito da concentração de solutos na chance de ocorrência de IRA para diferentes fatores causa de IRA. Além disso, a avaliação da qualidade do escore clínico nos diz que existe um poder preditivo para o desfecho de IRA mas a sua performance é baixa.

APÊNDICE A:

Tabelas

Tabela A.1 Medidas descritivas para balanço hídrico por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	-306,02	1010,51	-2593,67	110,5	543
	Sim	5	195,00	671,54	-891,00	230,0	932
Nefrotoxicidade	Não	11	38,73	727,54	-1125,00	-73,5	900
	Sim	10	268,90	586,18	-551,00	197,5	1089
Sepse	Não	9	306,79	973,66	-1025,75	337,2	2132
	Sim	8	145,00	780,44	-1170,00	252,5	1106
Total	Não	29	14,93	901,31	-2593,67	110,5	2132
	Sim	23	209,74	647,71	-1170,00	230,0	1106

Tabela A.2 Medidas descritivas para ureia sérica por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	29,36	26,03	10,00	20,33	95,2
	Sim	5	42,00	15,33	21,00	38,00	59,0
Nefrotoxicidade	Não	11	25,45	6,37	19,33	25,00	39,0
	Sim	10	30,70	19,54	10,00	27,00	81,0
Sepse	Não	9	22,78	9,90	14,00	20,75	46,4
	Sim	8	49,88	35,34	18,00	42,00	133,0
Total	Não	29	25,83	15,59	10,00	21,00	95,2
	Sim	23	39,83	25,92	10,00	37,00	133,0

Tabela A.3 Medidas descritivas para creatinina sérica por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	0,65	0,23	0,43	0,58	1,06
	Sim	5	0,94	0,46	0,58	0,71	1,72
Nefrotoxicidade	Não	11	0,70	0,19	0,45	0,66	1,08
	Sim	10	0,76	0,27	0,53	0,66	1,43
Sepse	Não	9	0,58	0,15	0,39	0,60	0,82
	Sim	8	0,74	0,22	0,33	0,77	0,97
Total	Não	29	0,65	0,19	0,39	0,59	1,08
	Sim	23	0,79	0,30	0,33	0,69	1,72

Tabela A.4 Medidas descritivas para sódio sérico por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	143,20	6,41	138,50	140,33	158,00
	Sim	5	138,40	6,31	129,00	141,00	144,00
Nefrotoxicidade	Não	11	140,90	3,28	134,33	142,00	144,00
	Sim	10	145,00	5,03	139,00	144,50	157,00
Sepse	Não	9	142,12	5,10	136,20	140,67	150,25
	Sim	8	142,25	7,91	127,00	141,50	151,00
Total	Não	29	141,99	4,89	134,33	141,00	158,00
	Sim	23	142,61	6,65	127,00	143,00	157,00

Tabela A.5 Medidas descritivas para potássio sérico por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	3,92	0,37	3,52	3,77	4,6
	Sim	5	4,12	0,72	3,30	4,20	5,0
Nefrotoxicidade	Não	11	3,85	0,22	3,60	3,80	4,3
	Sim	10	3,85	0,46	3,30	3,80	4,6
Sepse	Não	9	3,80	0,51	2,95	3,70	4,6
	Sim	8	3,89	0,57	3,10	3,95	4,6
Total	Não	29	3,86	0,36	2,95	3,77	4,6
	Sim	23	3,92	0,54	3,10	4,00	5,0

Tabela A.6 Medidas descritivas para osmolalidade sérica por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	291,29	15,22	280,50	283,96	321,47
	Sim	5	283,80	12,74	264,33	288,17	297,83
Nefrotoxicidade	Não	11	286,04	6,90	273,50	287,33	294,50
	Sim	10	295,12	10,94	281,00	293,67	318,50
Sepse	Não	9	288,20	10,92	275,93	283,94	304,33
	Sim	8	292,81	14,95	263,00	295,50	309,17
Total	Não	29	288,34	11,05	273,50	286,17	321,47
	Sim	23	291,86	13,02	263,00	290,83	318,50

Tabela A.7 Medidas descritivas para uréia urinária por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	15,99	9,13	3,59	13,22	33,75
	Sim	5	11,58	4,35	7,80	9,57	17,24
Nefrotoxicidade	Não	11	14,55	6,52	8,53	12,56	31,61
	Sim	10	13,18	8,26	3,34	10,96	26,58
Sepse	Não	9	10,29	4,11	3,80	10,40	18,02
	Sim	8	16,25	6,16	9,11	16,12	27,48
Total	Não	29	13,67	7,04	3,59	12,42	33,75
	Sim	23	13,90	6,85	3,34	13,46	27,48

Tabela A.8 Medidas descritivas para creatinina urinária por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	1,43	0,72	0,44	1,23	2,41
	Sim	5	0,86	0,22	0,60	0,83	1,22
Nefrotoxicidade	Não	11	1,38	0,67	0,73	1,08	2,79
	Sim	10	1,15	0,74	0,20	1,05	2,91
Sepse	Não	9	0,82	0,43	0,30	0,73	1,67
	Sim	8	1,37	0,75	0,54	1,24	2,44
Total	Não	29	1,22	0,66	0,30	1,08	2,79
	Sim	23	1,16	0,67	0,20	0,91	2,91

Tabela A.9 Medidas descritivas para sódio urinário por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	103,31	78,23	30,6	90,00	293,80
	Sim	5	67,72	38,25	12,4	73,80	107,00
Nefrotoxicidade	Não	11	114,86	76,42	23,3	84,57	234,83
	Sim	10	95,88	75,51	2,0	82,75	236,40
Sepse	Não	9	107,57	65,00	20,8	121,50	220,20
	Sim	8	52,10	46,22	14,5	28,75	135,40
Total	Não	29	109,01	71,17	20,8	90,00	293,80
	Sim	23	74,53	60,66	2,0	59,50	236,40

Tabela A.10 Medidas descritivas para potássio urinário por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	47,48	12,98	30,6	48,10	64,7
	Sim	5	33,56	13,18	16,3	35,20	51,0
Nefrotoxicidade	Não	11	45,00	21,86	11,4	46,00	79,9
	Sim	10	57,94	33,95	3,1	57,55	114,2
Sepse	Não	9	51,96	33,19	11,5	49,27	111,7
	Sim	8	69,66	28,21	18,3	68,20	115,3
Total	Não	29	47,93	23,28	11,4	47,10	111,7
	Sim	23	56,72	30,66	3,1	56,10	115,3

Tabela A.11 Medidas descritivas para volume urinário por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	1481,22	392,77	900	1476,67	2200,0
	Sim	5	1544,00	568,93	1000	1400,00	2400,0
Nefrotoxicidade	Não	11	1314,24	253,31	1000	1370,00	1700,0
	Sim	10	1632,00	772,14	680	1420,00	3200,0
Sepse	Não	9	1720,65	672,87	800	1533,33	3167,5
	Sim	8	1302,50	612,02	800	1100,00	2480,0
Total	Não	29	1492,19	474,98	800	1420,00	3167,5
	Sim	23	1498,26	666,69	680	1240,00	3200,0

Tabela A.12 Medidas descritivas para excreção de uréia em 24h por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	19,13	7,90	6,40	17,50	32,75
	Sim	5	19,42	13,25	8,74	11,33	36,46
Nefrotoxicidade	Não	11	17,85	6,43	9,97	16,15	31,61
	Sim	10	22,87	19,77	3,34	16,64	63,79
Sepse	Não	9	17,70	8,95	6,42	21,22	29,20
	Sim	8	20,34	10,02	7,29	18,93	39,57
Total	Não	29	18,20	7,48	6,40	17,50	32,75
	Sim	23	21,24	15,03	3,34	18,02	63,79

Tabela A.13 Medidas descritivas para fração de excreção de uréia por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	32,06	9,20	15,65	34,98	46,91
	Sim	5	31,07	11,64	12,77	34,45	42,52
Nefrotoxicidade	Não	11	31,30	8,73	20,23	30,40	44,79
	Sim	10	35,22	16,22	10,94	33,67	62,94
Sepse	Não	9	39,39	14,22	14,63	38,26	60,02
	Sim	8	23,93	11,16	8,58	24,51	41,85
Total	Não	29	34,05	11,07	14,63	35,25	60,02
	Sim	23	30,39	14,06	8,58	30,63	62,94

Tabela A.14 Medidas descritivas para razão entre ureia urinária e creatinina urinária por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	13,47	7,18	5,49	11,63	29,63
	Sim	5	13,68	4,55	9,40	12,47	20,46
Nefrotoxicidade	Não	11	11,97	3,44	6,54	11,13	17,42
	Sim	10	15,20	11,78	2,35	11,26	41,24
Sepse	Não	9	14,21	5,31	6,34	11,92	22,46
	Sim	8	13,90	5,58	7,36	13,91	20,76
Total	Não	29	13,14	5,29	5,49	11,40	29,63
	Sim	23	14,42	8,42	2,35	13,23	41,24

Tabela A.15 Medidas descritivas para razão entre sódio urinário e creatinina urinária por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	130,03	142,21	13,36	82,59	485,06
	Sim	5	79,75	48,30	20,60	87,58	128,92
Nefrotoxicidade	Não	11	97,30	54,72	31,83	95,77	230,70
	Sim	10	93,07	72,39	9,35	65,25	189,05
Sepse	Não	9	194,10	168,37	17,82	190,79	532,69
	Sim	8	40,20	27,48	10,42	39,11	91,68
Total	Não	29	137,50	128,96	13,36	95,77	532,69
	Sim	23	71,79	58,23	9,35	55,09	189,05

Tabela A.16 Medidas descritivas para excreção de sódio em 24h por fator de risco

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	153,68	133,72	27,44	126,34	470,08
	Sim	5	103,45	51,54	12,40	119,84	135,52
Nefrotoxicidade	Não	11	152,53	121,78	37,28	99,07	355,05
	Sim	10	133,30	110,84	6,40	103,90	340,80
Sepse	Não	9	191,31	148,79	26,35	127,07	392,54
	Sim	8	62,91	54,18	11,60	44,50	158,11
Total	Não	29	164,93	130,60	26,35	126,34	470,08
	Sim	23	102,33	86,28	6,40	103,00	340,80

Tabela A.17 Medidas descritivas para osmolalidade urinária por fator de risco

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	652,58	185,30	346,00	695,00	921
	Sim	5	440,40	153,79	211,00	483,00	592
Nefrotoxicidade	Não	11	629,73	303,05	371,67	437,67	1153
	Sim	10	666,80	321,08	123,00	648,50	1101
Sepse	Não	9	547,78	204,11	300,50	574,00	978
	Sim	8	597,62	209,97	349,00	633,50	820
Total	Não	29	611,39	237,68	300,50	579,00	1153
	Sim	23	593,52	261,30	123,00	566,00	1101

Tabela A.18 Medidas descritivas para sódio urinário + potássio urinário por fator de risco

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	150,79	77,07	80,50	144,67	340,80
	Sim	5	101,28	43,44	28,70	109,00	136,10
Nefrotoxicidade	Não	11	159,86	87,00	34,70	131,67	308,97
	Sim	10	153,82	88,22	5,10	168,80	334,20
Sepse	Não	9	156,97	61,31	71,12	163,27	269,47
	Sim	8	121,76	46,45	52,80	122,30	191,50
Total	Não	29	156,15	74,09	34,70	137,00	340,80
	Sim	23	131,25	68,42	5,10	133,00	334,20

Tabela A.19 Medidas descritivas para osmolalidade urinária estimada por fator de risco

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	567,91	163,32	377,34	528,14	901,90
	Sim	5	395,45	108,79	216,77	406,98	505,23
Nefrotoxicidade	Não	11	562,14	246,60	281,82	432,00	1022,04
	Sim	10	527,21	203,60	89,67	526,73	797,85
Sepse	Não	9	487,34	111,81	301,64	489,86	639,06
	Sim	8	514,17	172,61	323,00	460,30	802,03
Total	Não	29	540,71	185,05	281,82	526,47	1022,04
	Sim	23	494,03	177,33	89,67	459,76	802,03

Tabela A.20 Medidas descritivas para fração de excreção de sódio por fator de risco

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	0,57	0,59	0,05	0,36	1,96
	Sim	5	0,59	0,57	0,14	0,48	1,54
Nefrotoxicidade	Não	11	0,49	0,32	0,13	0,35	1,02
	Sim	10	0,54	0,57	0,03	0,34	1,86
Sepse	Não	9	0,65	0,58	0,11	0,55	1,84
	Sim	8	0,21	0,14	0,04	0,23	0,39
Total	Não	29	0,56	0,48	0,05	0,39	1,96
	Sim	23	0,44	0,48	0,03	0,24	1,86

Tabela A.21 Medidas descritivas para fração de excreção de potássio por fator de risco

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	6,32	2,41	2,83	5,52	10,74
	Sim	5	8,34	2,73	4,86	8,99	11,71
Nefrotoxicidade	Não	11	6,79	3,16	2,27	6,80	12,36
	Sim	10	10,17	5,11	2,27	9,09	18,72
Sepse	Não	9	9,94	4,89	4,06	9,23	20,22
	Sim	8	11,35	6,69	3,50	10,38	23,07
Total	Não	29	7,62	3,82	2,27	6,96	20,22
	Sim	23	10,18	5,25	2,27	9,47	23,07

Tabela A.22 Medidas descritivas para razão entre uréia sérica e creatinina sérica por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	48,29	44,91	15,09	34,22	163,87
	Sim	5	48,22	19,21	34,30	37,37	79,71
Nefrotoxicidade	Não	11	38,90	12,93	18,45	38,89	55,93
	Sim	10	44,13	30,97	12,05	40,64	122,73
Sepse	Não	9	41,02	17,27	18,68	33,84	76,93
	Sim	8	71,24	44,50	28,12	55,40	143,01
Total	Não	29	42,47	27,16	15,09	34,69	163,87
	Sim	23	54,45	35,35	12,05	42,27	143,01

Tabela A.23 Medidas descritivas para razão entre uréia urinária e uréia sérica por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	0,64	0,37	0,17	0,55	1,23
	Sim	5	0,34	0,25	0,13	0,26	0,72
Nefrotoxicidade	Não	11	0,59	0,24	0,26	0,62	0,96
	Sim	10	0,49	0,32	0,18	0,43	1,11
Sepse	Não	9	0,50	0,15	0,37	0,46	0,86
	Sim	8	0,47	0,35	0,07	0,39	1,17
Total	Não	29	0,58	0,26	0,17	0,51	1,23
	Sim	23	0,45	0,31	0,07	0,40	1,17

Tabela A.24 Medidas descritivas para delta creatinina sérica por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	0,03	0,03	-0,02	0,02	0,08
	Sim	5	0,07	0,09	0,00	0,01	0,18
Nefrotoxicidade	Não	11	0,05	0,04	0,01	0,04	0,15
	Sim	10	0,03	0,23	-0,54	0,04	0,29
Sepse	Não	9	0,04	0,08	-0,06	0,04	0,21
	Sim	8	0,10	0,15	-0,22	0,10	0,26
Total	Não	29	0,04	0,05	-0,06	0,03	0,21
	Sim	23	0,06	0,17	-0,54	0,08	0,29

Tabela A.25 Medidas descritivas para diurese por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	0,95	0,27	0,62	0,95	1,37
	Sim	5	0,96	0,32	0,52	0,95	1,27
Nefrotoxicidade	Não	11	0,82	0,18	0,60	0,77	1,14
	Sim	10	1,06	0,48	0,52	0,80	1,82
Sepse	Não	9	1,21	0,42	0,63	1,21	2,03
	Sim	8	0,78	0,30	0,51	0,69	1,44
Total	Não	29	0,98	0,33	0,60	0,90	2,03
	Sim	23	0,94	0,40	0,51	0,80	1,82

Tabela A.26 Medidas descritivas para creatinina sérica basal por fator de risco e diagnóstico de IRA

Causa da IRA	IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Isquemia	Não	9	0,63	0,23	0,41	0,53	1,03
	Sim	5	0,87	0,41	0,57	0,69	1,54
Nefrotoxicidade	Não	11	0,65	0,21	0,40	0,61	1,06
	Sim	10	0,73	0,31	0,44	0,57	1,32
Sepse	Não	9	0,53	0,16	0,32	0,54	0,78
	Sim	8	0,64	0,17	0,37	0,64	0,83
Total	Não	29	0,60	0,20	0,32	0,56	1,06
	Sim	23	0,73	0,29	0,37	0,59	1,54

Tabela A.27 Medidas descritivas para escore SOFA segundo o diagnóstico de IRA

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	1,83	2,29	0	1,00	10
Sim	23	3,43	1,50	1	3,00	8
Total	52	2,54	2,12	0	2,12	10

Tabela A.28 Medidas descritivas para idade segundo o diagnóstico de IRA

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	54,41	18,36	20	58,0	87
Sim	23	54,57	17,05	23	57,0	82
Total	52	54,48	17,62	20	57,5	87

Tabela A.29 Medidas descritivas para IMC segundo o diagnóstico de IRA

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	23,63	2,95	19,48	23,42	31,02
Sim	23	24,40	4,61	19,10	23,44	38,06
Total	52	23,97	3,75	19,10	23,43	38,06

Tabela A.30 Medidas descritivas para escore clínico segundo o diagnóstico de IRA

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	6,00	1,54	5	5	10
Sim	23	6,61	1,73	5	7	10
Total	52	6,27	1,63	5	5	10

Tabela A.31 Medidas descritivas para dose de droga vasoativa segundo o diagnóstico de IRA

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	0,04	0,07	0	0,00	0,27
Sim	23	0,11	0,23	0	0,04	1,09
Total	52	0,07	0,16	0	0,00	1,09

Tabela A.32 Medidas descritivas para SAPS3 por fator de risco

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	46,00	14,89	21	44	80
Sim	23	55,26	16,69	16	57	83
Total	52	50,10	16,23	16	50	83

Tabela A.33 Medidas descritivas para ritmo de filtração glomerular segundo o diagnóstico de IRA

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	117,62	28,37	74,52	113,20	178,15
Sim	23	114,06	32,55	51,50	116,50	191,00
Total	52	116,05	30,04	51,50	114,12	191,00

Tabela A.34 Medidas descritivas para tempo de internação hospitalar segundo o diagnóstico de IRA

IRA	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana	Máximo
Não	29	19,59	17,93	2	13	76
Sim	23	32,91	37,83	1	16	141
Total	52	25,48	28,96	1	14	141

Tabela A.35 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e o dia do diagnóstico

IRA	d_ira					Total
	0	2	3	4	5	
Não	29 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	29
Sim	0 (0%)	14 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	23
Total	29 (100%)	14 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	52

Tabela A.36 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e cor

IRA	cor			Total
	1	2	3	
Não	21 (52%)	5 (62%)	3 (75%)	29
Sim	19 (48%)	3 (38%)	1 (25%)	23
Total	40 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	52

Tabela A.37 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e hipertensão arterial sistêmica

IRA	has		Total
	0	1	
Não	10 (53%)	19 (58%)	29
Sim	9 (47%)	14 (42%)	23
Total	19 (100%)	33 (100%)	52

Tabela A.38 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e diabetes melitus

IRA	dm		Total
	0	1	
Não	24 (57%)	5 (50%)	29
Sim	18 (43%)	5 (50%)	23
Total	42 (100%)	10 (100%)	52

Tabela A.39 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e insuficiência cardíaca congestiva

IRA	icc		Total
	0	1	
Não	27 (56%)	2 (50%)	29
Sim	21 (44%)	2 (50%)	23
Total	48 (100%)	4 (100%)	52

Tabela A.40 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e asma ou dproc

IRA	asma_dproc		Total
	0	1	
Não	27 (54%)	2 (100%)	29
Sim	23 (46%)	0 (0%)	23
Total	50 (100%)	2 (100%)	52

Tabela A.41 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e HIV

IRA	hiv		Total
	0	1	
Não	29 (56%)	0 (0%)	29
Sim	23 (44%)	0 (0%)	23
Total	52 (100%)	0 (0%)	52

Tabela A.42 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e câncer ativo

IRA	ca_ativo		Total
	0	1	
Não	26 (54%)	3 (75%)	29
Sim	22 (46%)	1 (25%)	23
Total	48 (100%)	4 (100%)	52

Tabela A.43 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e acidente vascular cerebral

IRA	avc		Total
	0	1	
Não	26 (57%)	3 (50%)	29
Sim	20 (43%)	3 (50%)	23
Total	46 (100%)	6 (100%)	52

Tabela A.44 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e doença vascular periférica

IRA	dvp		Total
	0	1	
Não	27 (55%)	2 (67%)	29
Sim	22 (45%)	1 (33%)	23
Total	49 (100%)	3 (100%)	52

Tabela A.45 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e uso de ventilação mecânica

IRA	ventilacao_mecanica		Total
	0	1	
Não	13 (72%)	16 (47%)	29
Sim	5 (28%)	18 (53%)	23
Total	18 (100%)	34 (100%)	52

Tabela A.46 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e uso de diuréticos

IRA	diureticos		Total
	0	1	
Não	27 (55%)	2 (67%)	29
Sim	22 (45%)	1 (33%)	23
Total	49 (100%)	3 (100%)	52

Tabela A.47 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e uso de vassopressina

IRA	vassopressina		Total
	0	1	
Não	28 (56%)	1 (50%)	29
Sim	22 (44%)	1 (50%)	23
Total	50 (100%)	2 (100%)	52

Tabela A.48 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e uso de ieca ou espironolactona (israa)

IRA	israa		Total
	0	1	
Não	24 (55%)	4 (57%)	29
Sim	20 (45%)	3 (43%)	23
Total	44 (100%)	7 (100%)	52

Tabela A.49 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e causa

IRA	causa_ira			Total
	0	1	2	
Não	11 (52%)	9 (53%)	9 (64%)	29
Sim	10 (48%)	8 (47%)	5 (36%)	23
Total	21 (100%)	17 (100%)	14 (100%)	52

Tabela A.50 Tabela de contingência do diagnóstico de IRA e pós operatório

IRA	pos_operatorio		Total
	0	1	
Não	8 (57%)	21 (55%)	29
Sim	6 (43%)	17 (45%)	23
Total	14 (100%)	38 (100%)	52

Tabela A.51 Resultados do teste U de Mann Whitney

Variável	Estatística	valor-p
Escore SOFA	140,5	<0,001
Uréia sérica	176,5	0,004
Creatinina sérica	211,0	0,025
Escore SAPS3	212,5	0,026
Razão entre sódio urinário e creatinina urinária	448,0	0,036
Fração de excreção de potássio	230,0	0,058
Razão entre uréia urinária e uréia sérica	436,0	0,060
Sódio urinário	433,0	0,068
Creatinina sérica basal	244,0	0,101
Osmolalidade sérica	246,0	0,109
Excreção de uréia em 24h	421,0	0,109
Fração de excreção de sódio	392,0	0,188
Delta creatinina sérica	264,0	0,203
Razão entre uréia sérica e creatinina sérica	264,0	0,204
Tempo de internação hospitalar	265,5	0,213
Escore Clínico	272,5	0,219
Dose de dogra vasoativa	273,0	0,224
Potássio urinário	270,0	0,246
Fração de excreção de uréia	394,0	0,269
Sódio sérico	276,5	0,297
Balanço hídrico	282,0	0,347
Sódio urinário + Potássio urinário	383,0	0,367

Tabela A.51 Resultados do teste U de Mann Whitney (continuação)

Variável	Estatística	Valor-p
Diurese	377,0	0,428
Osmolalidade urinária estimada	372,0	0,484
Volume urinário	360,0	0,631
IMC	313,5	0,719
Creatinina urinária	351,0	0,754
Osmolalidade urinária	349,0	0,782
Razão entre uréia urinária e creatinina urinária	320,0	0,811
Excreção de uréia em 24h	328,0	0,927
Sódio sérico	329,5	0,948
Ritmo de filtração glomerular	337,0	0,956
Idade	330,5	0,963
Uréia urinária	332,0	0,985

Tabela A.52 Resultados do teste chi-quadrado

Variável	Estatística	Valor-p
Uso de ventilação mecânica	3,021	0,143
Asma ou DPOC	1,650	0,483
Câncer ativo	0,650	0,610
Cor	0,920	0,701
Diabetes mellitus	0,167	0,740
Hipertensão arterial sistêmica	0,119	0,767
Causa IRA	0,565	0,823
Insuficiência cardíaca congestiva	0,058	>0,999
Acidente vascular cerebral	0,092	>0,999
Doença vascular periférica	0,153	>0,999
Uso de diuréticos	0,153	>0,999
Uso de vasopressina	0,028	>0,999
Uso de iECA ou espironolactona	0,016	>0,999
Pós operatório	0,015	>0,999

Tabela A.53 Ponto de corte, sensibilidade e especificidade do modelo referente à Tabela 2

Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
-Inf	1,000	0,000
0,084	1,000	0,034
0,093	1,000	0,069
0,101	1,000	0,103
0,121	1,000	0,138
0,133	1,000	0,172
0,136	1,000	0,207
0,138	1,000	0,241
0,147	1,000	0,276
0,158	0,957	0,276
0,165	0,957	0,310
0,170	0,957	0,345
0,172	0,957	0,379
0,174	0,957	0,414
0,182	0,957	0,448
0,203	0,957	0,483
0,245	0,913	0,483
0,272	0,913	0,517
0,284	0,913	0,552
0,312	0,870	0,552
0,339	0,870	0,586
0,354	0,870	0,621
0,361	0,870	0,655
0,364	0,826	0,655
0,366	0,783	0,655
0,371	0,783	0,690
0,380	0,739	0,690
0,406	0,739	0,724
0,427	0,739	0,759
0,440	0,696	0,759
0,464	0,696	0,793

Tabela A.53 Ponto de corte, sensibilidade e especificidade do modelo referente à Tabela 2 (continuação)

Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
0,508	0,696	0,828
0,550	0,652	0,828
0,560	0,609	0,828
0,567	0,565	0,828
0,590	0,565	0,862
0,610	0,565	0,897
0,632	0,522	0,897
0,649	0,478	0,897
0,657	0,435	0,897
0,675	0,391	0,897
0,703	0,391	0,931
0,720	0,348	0,931
0,727	0,304	0,931
0,742	0,304	0,966
0,760	0,261	0,966
0,784	0,217	0,966
0,808	0,174	0,966
0,866	0,130	0,966
0,928	0,087	0,966
0,942	0,043	0,966
0,945	0,043	1,000
Inf	0,000	1,000

APÊNDICE B:

Figuras

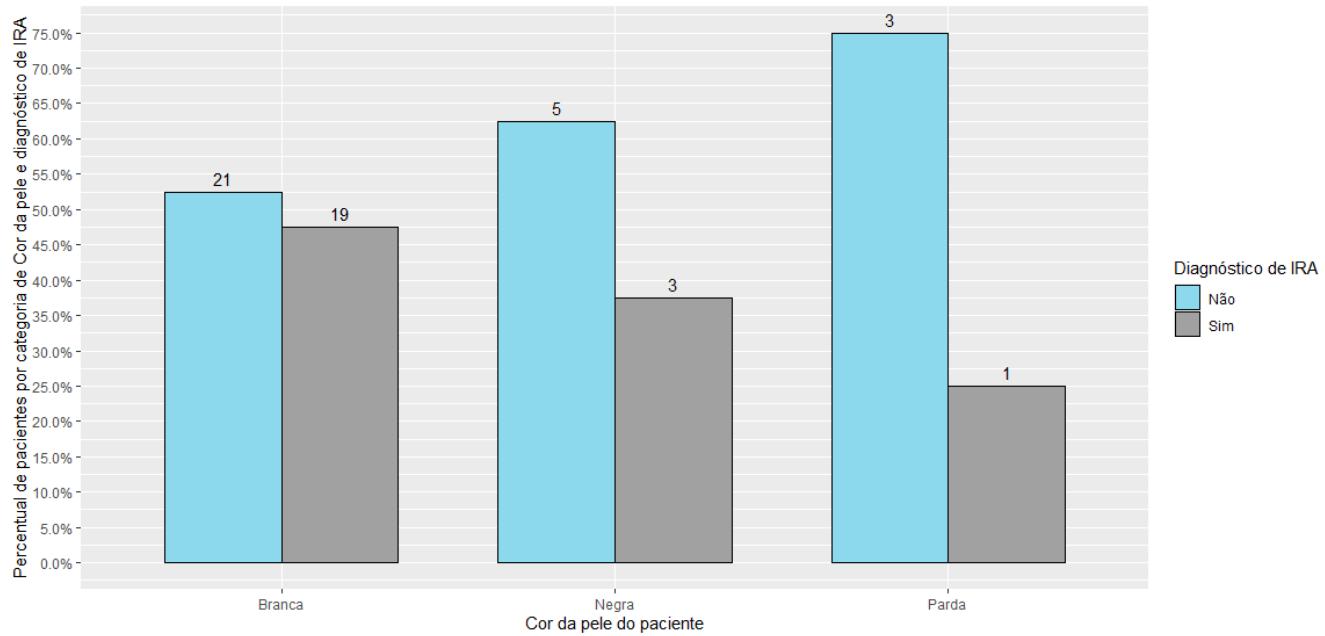


Figura B.1 Gráfico de barras do diagnóstico de IRA pela cor da pele dos pacientes.

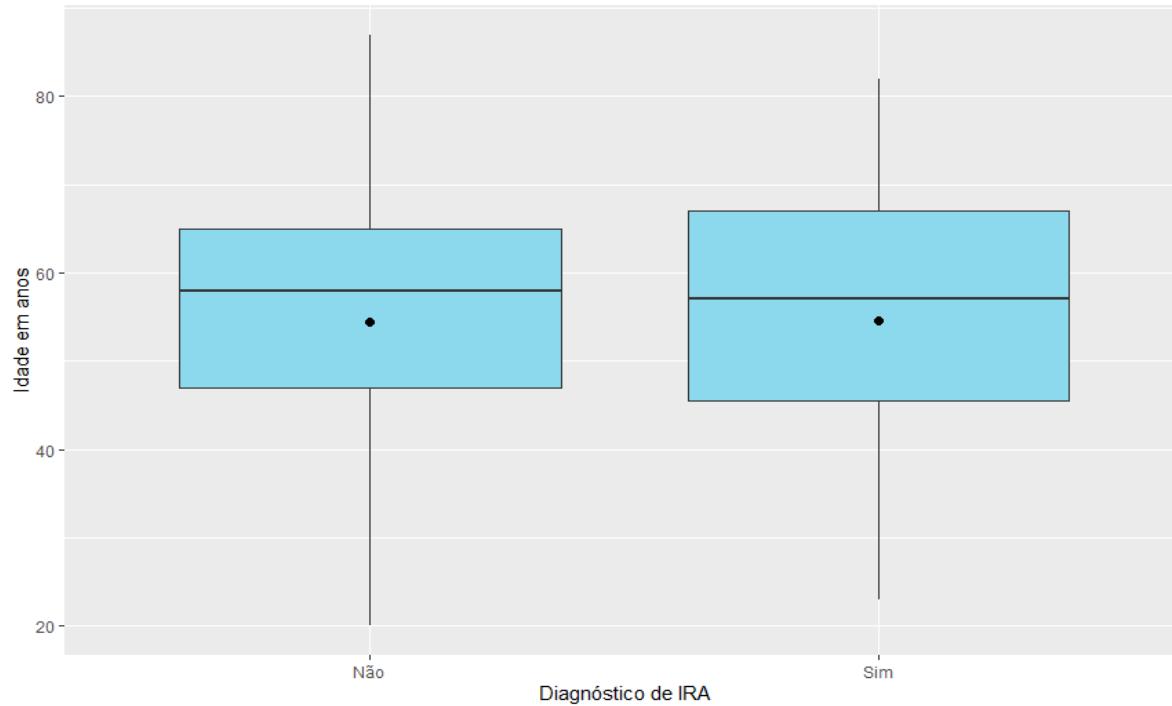


Figura B.2 Box-plots da idade em anos pelo diagnóstico de IRA.

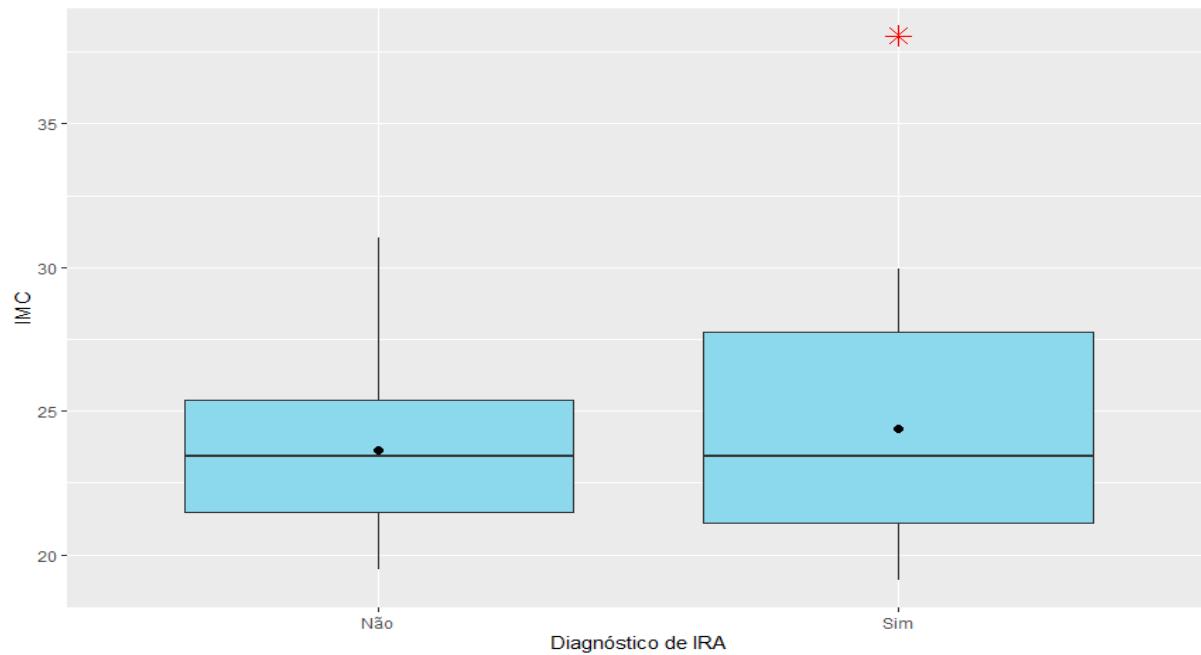


Figura B.3 Box-plots do IMC em Kg/m² pelo diagnóstico de IRA.

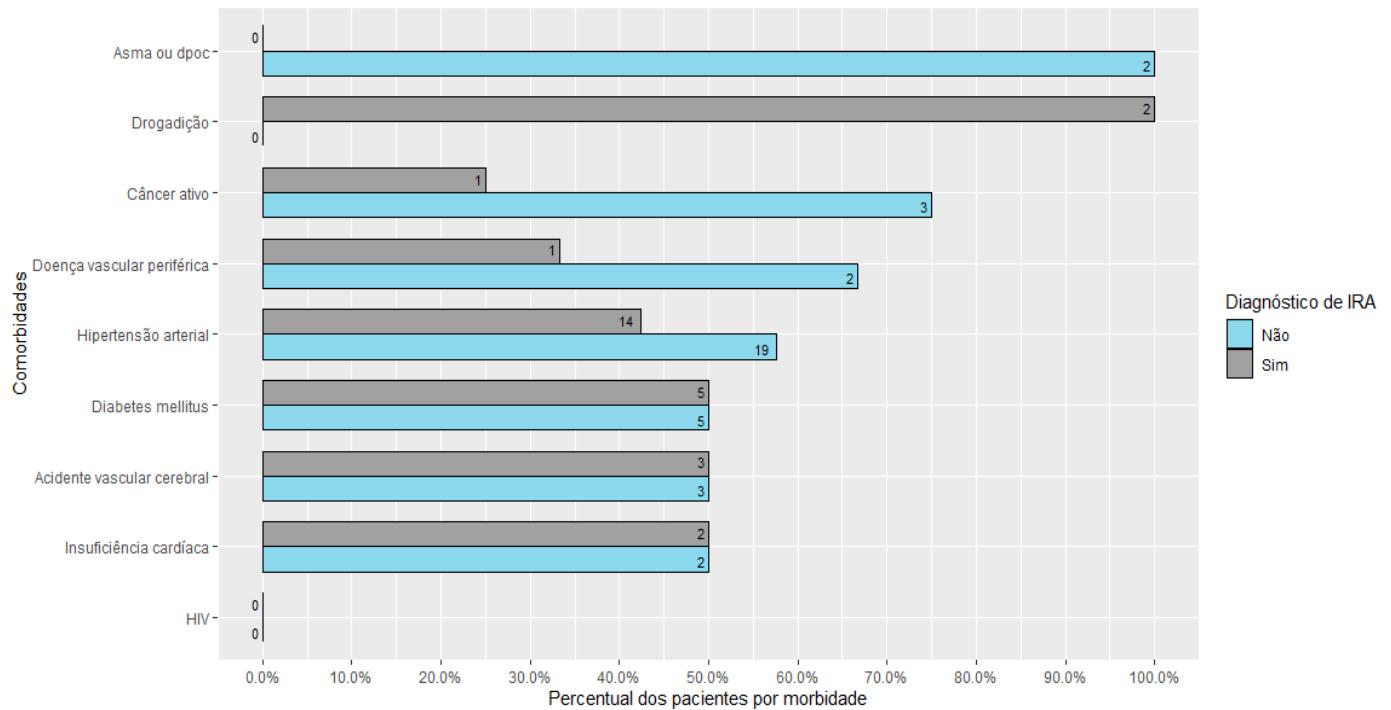


Figura B.4 Gráfico de barras das comorbidades dos pacientes por diagnóstico de IRA.

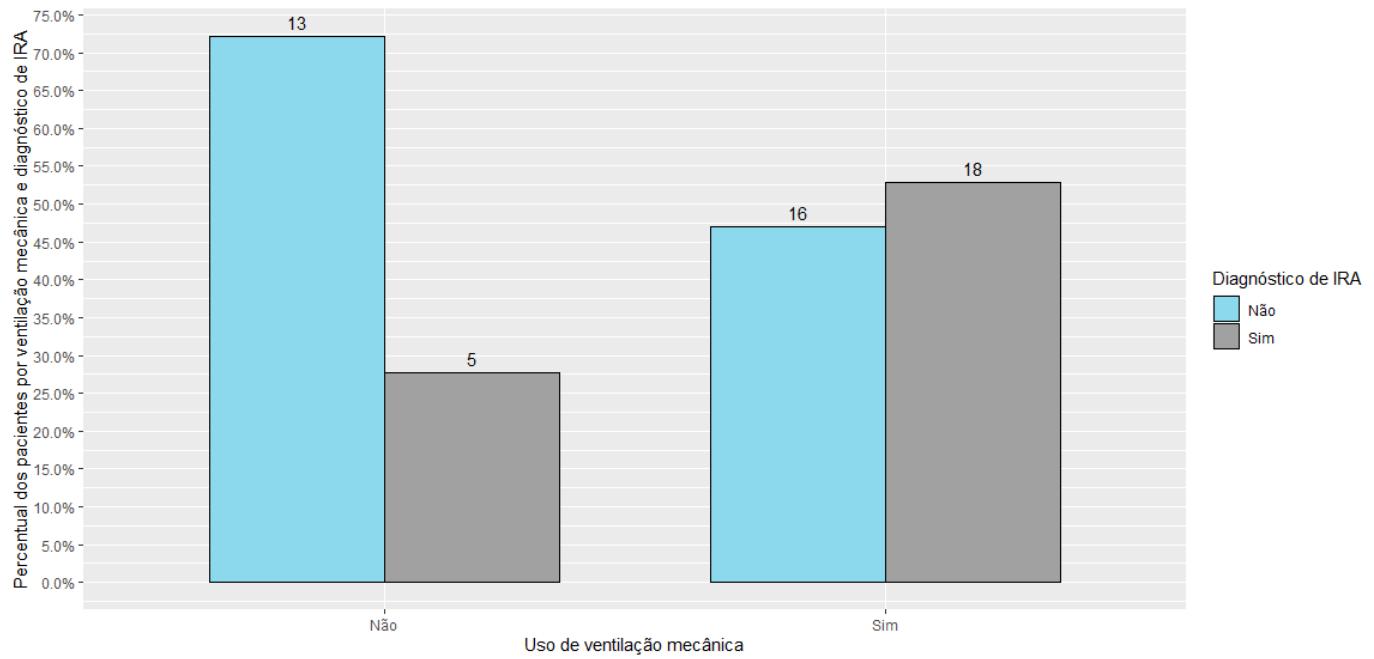


Figura B.5 Gráfico de barras do diagnóstico de IRA pelo uso de ventilação mecânica

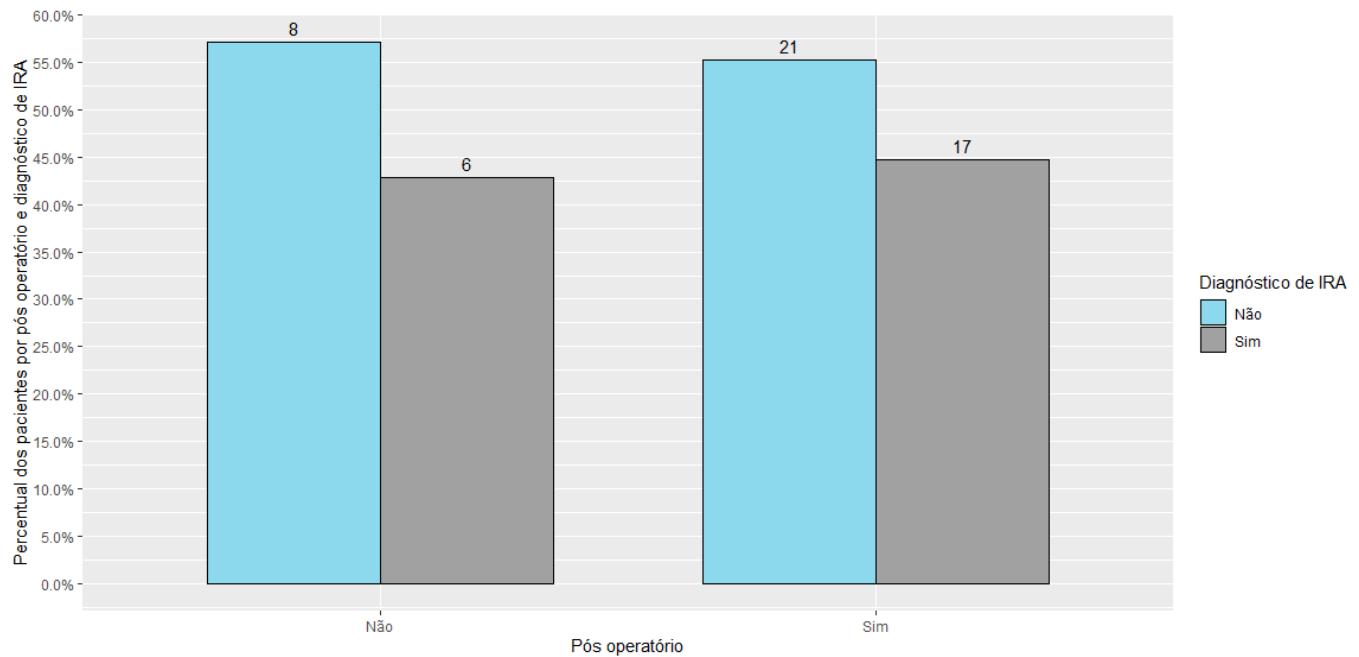


Figura B.6 Gráfico de barras do diagnóstico de IRA por pós-operatório.

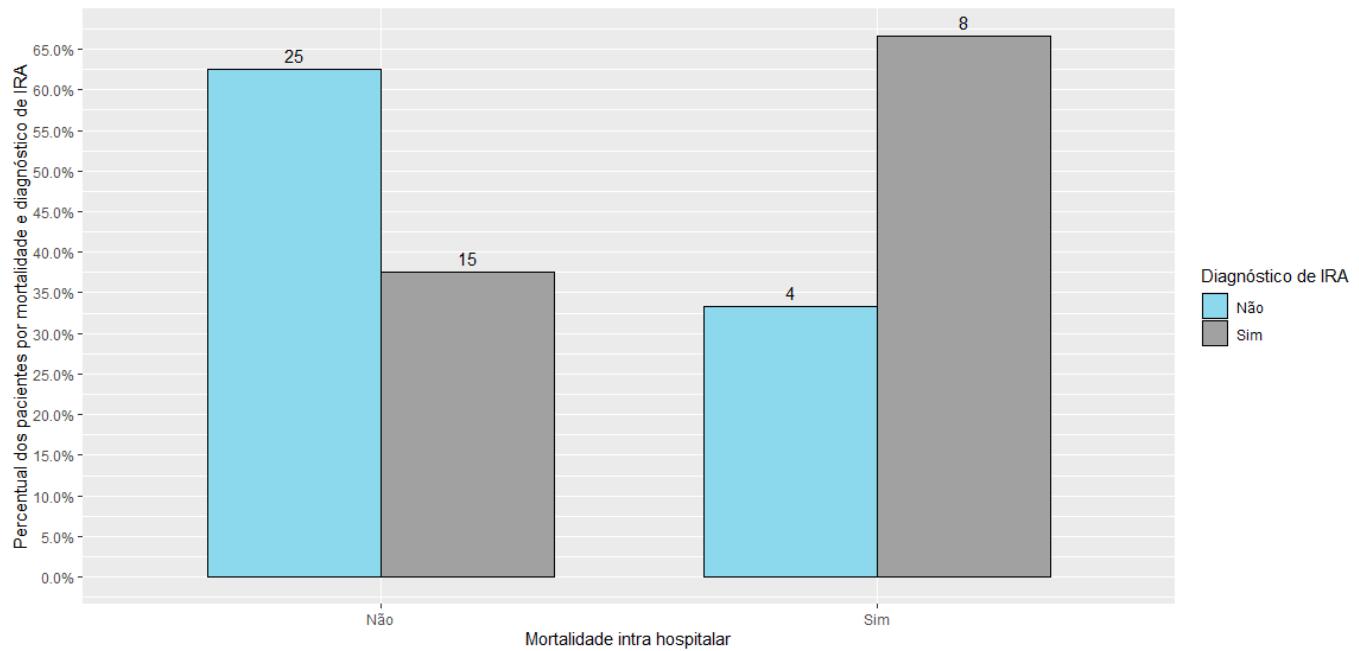


Figura B.7 Gráfico de barras do diagnóstico de IRA pela mortalidade intra-hospitalar

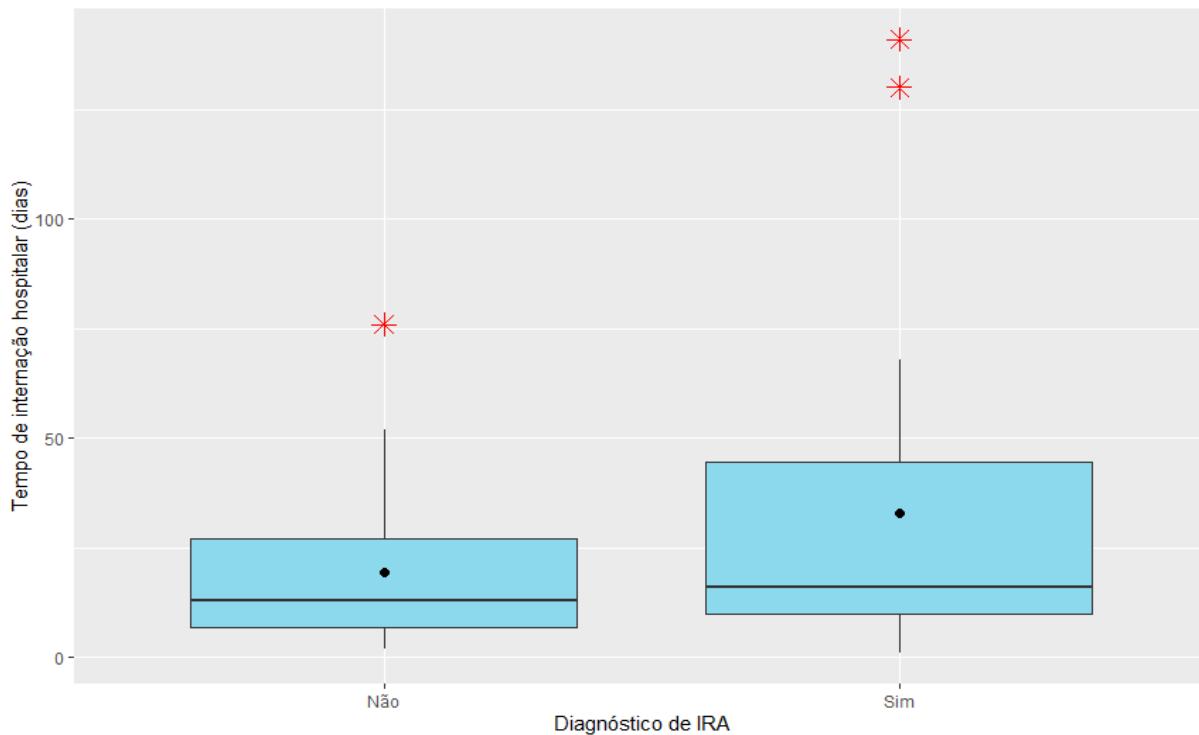


Figura B.8 Box-plots do tempo de internação hospitalar em dias pelo diagnóstico de IRA.

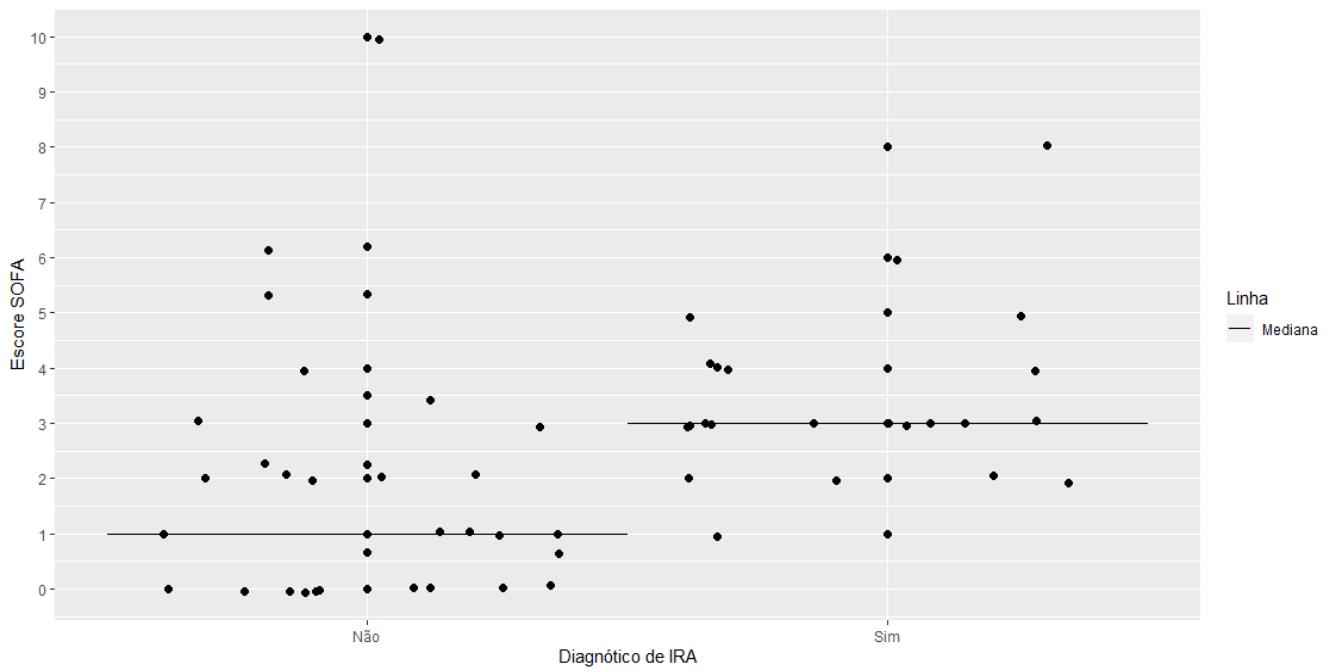


Figura B.9 Dotplot do escore SOFA pelo diagnóstico de IRA.

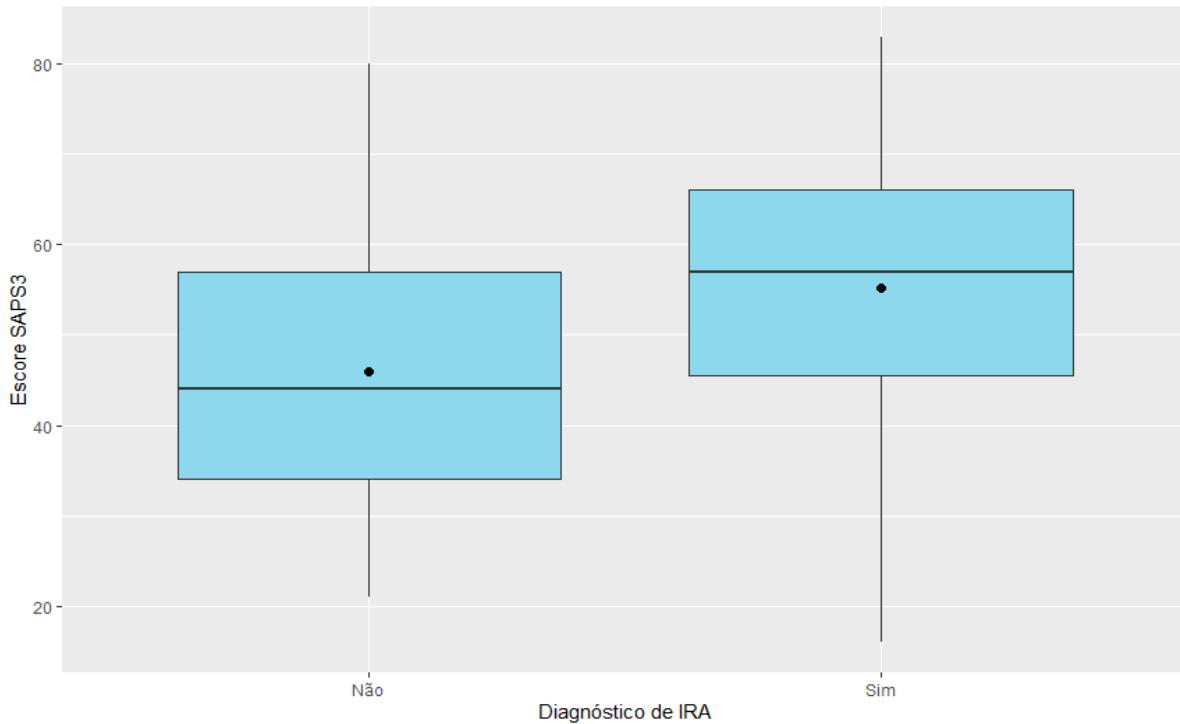


Figura B.10 Box-plots do escore SAPS3 pelo diagnóstico de IRA.

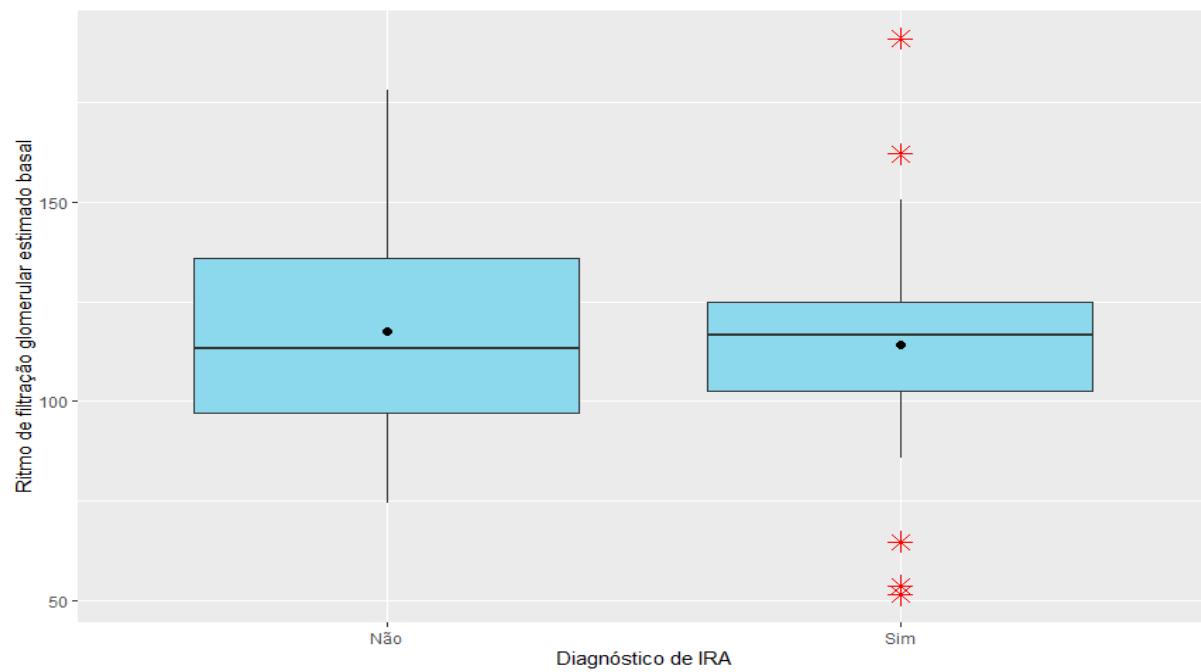


Figura B.11 Box-plots do ritmo de filtração glomerular estimado basal por CKD-EPI pelo diagnóstico de IRA.

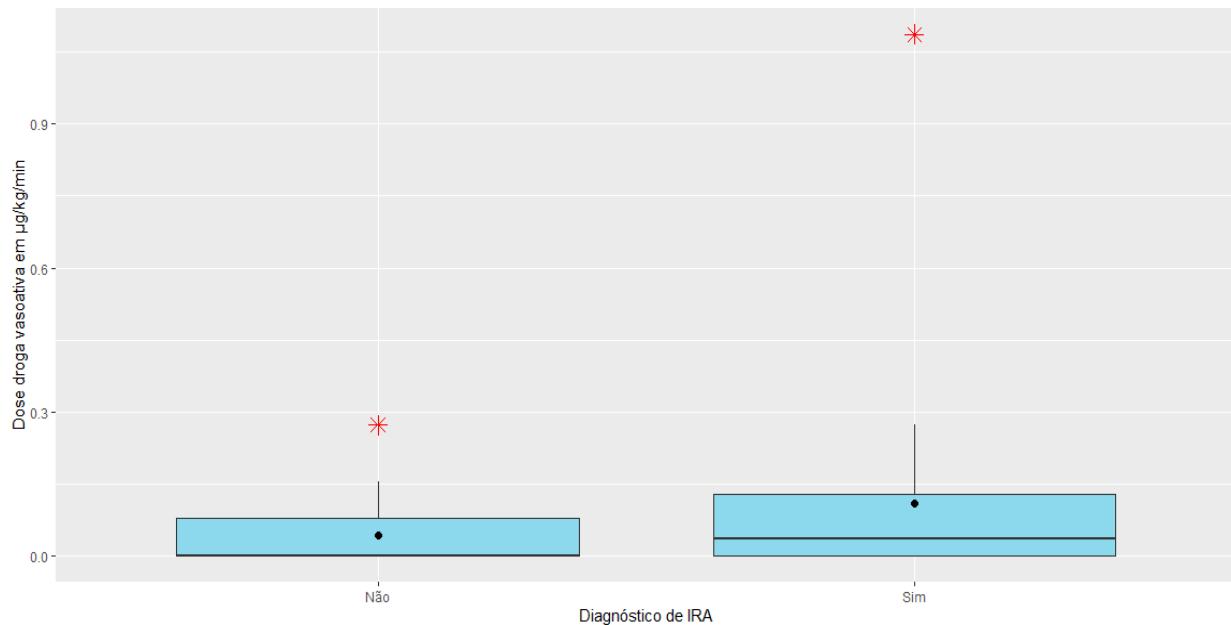


Figura B.12 Box-plots da dose de droga vasoativa em µg/kg/min pelo diagnóstico de IRA.

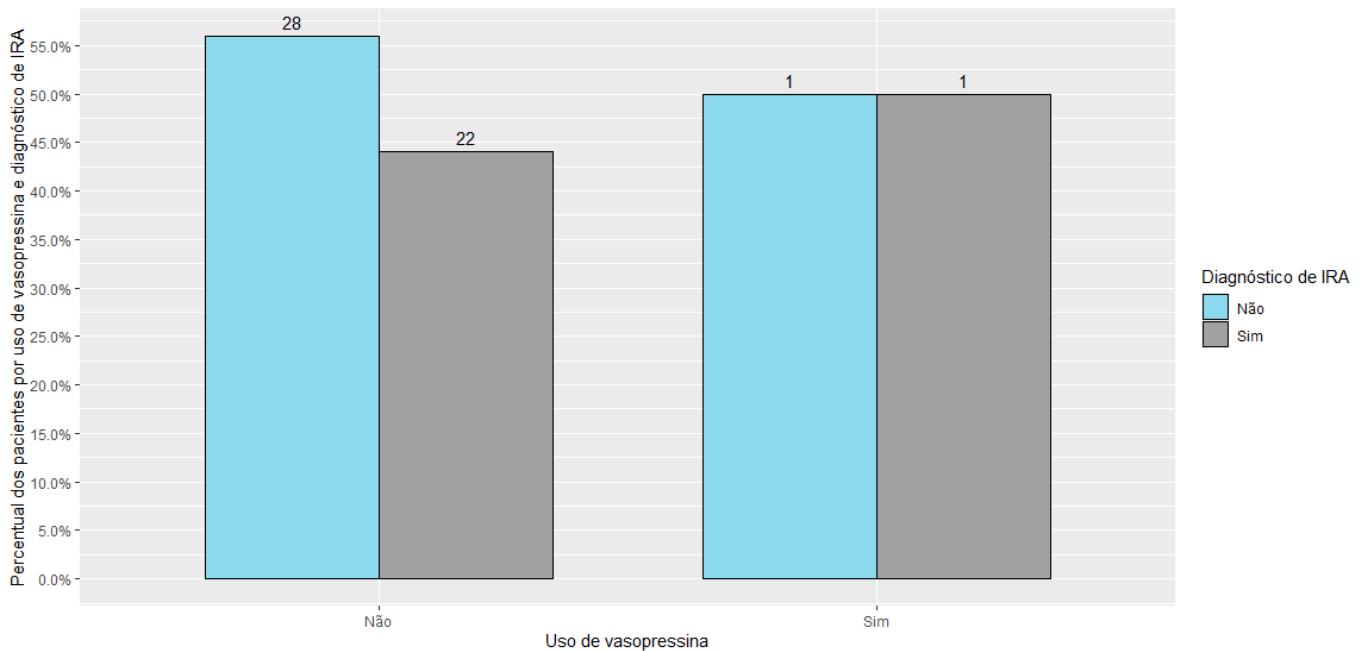


Figura B.13 Gráfico de barras do diagnóstico de IRA pelo uso de vasopressina

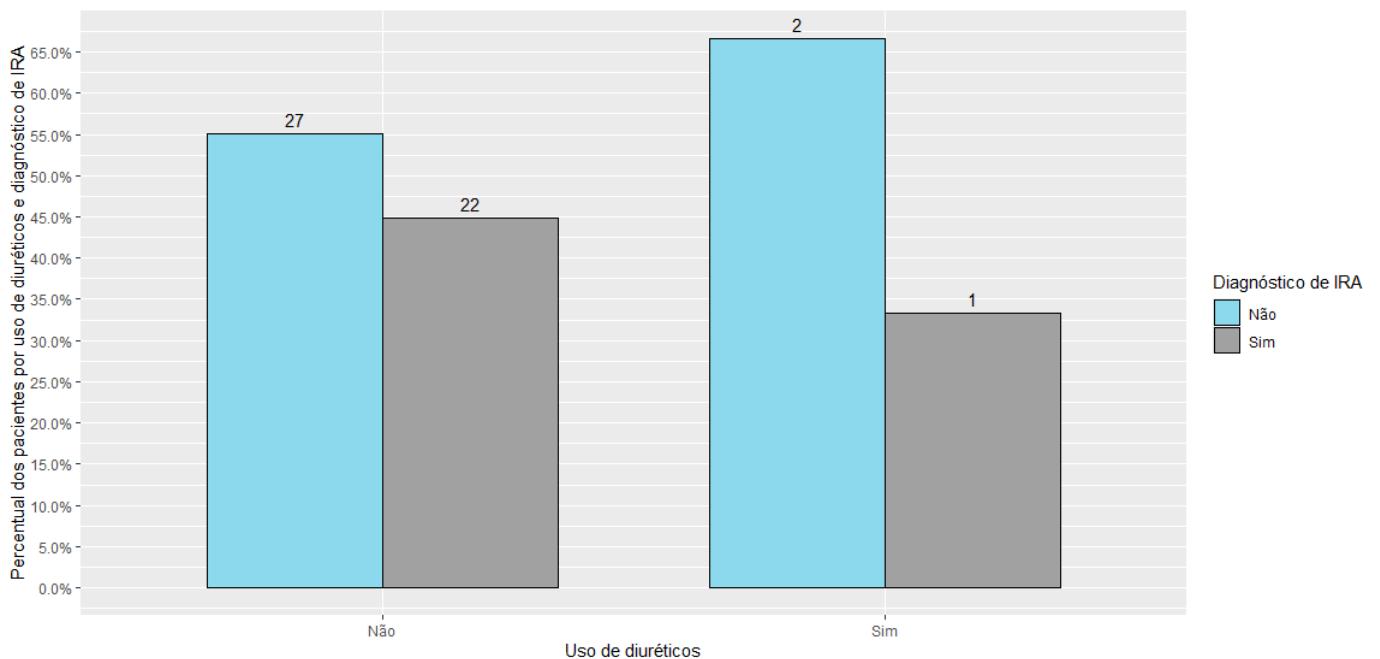


Figura B.14 Gráfico de barras do diagnóstico de IRA pelo uso de diuréticos

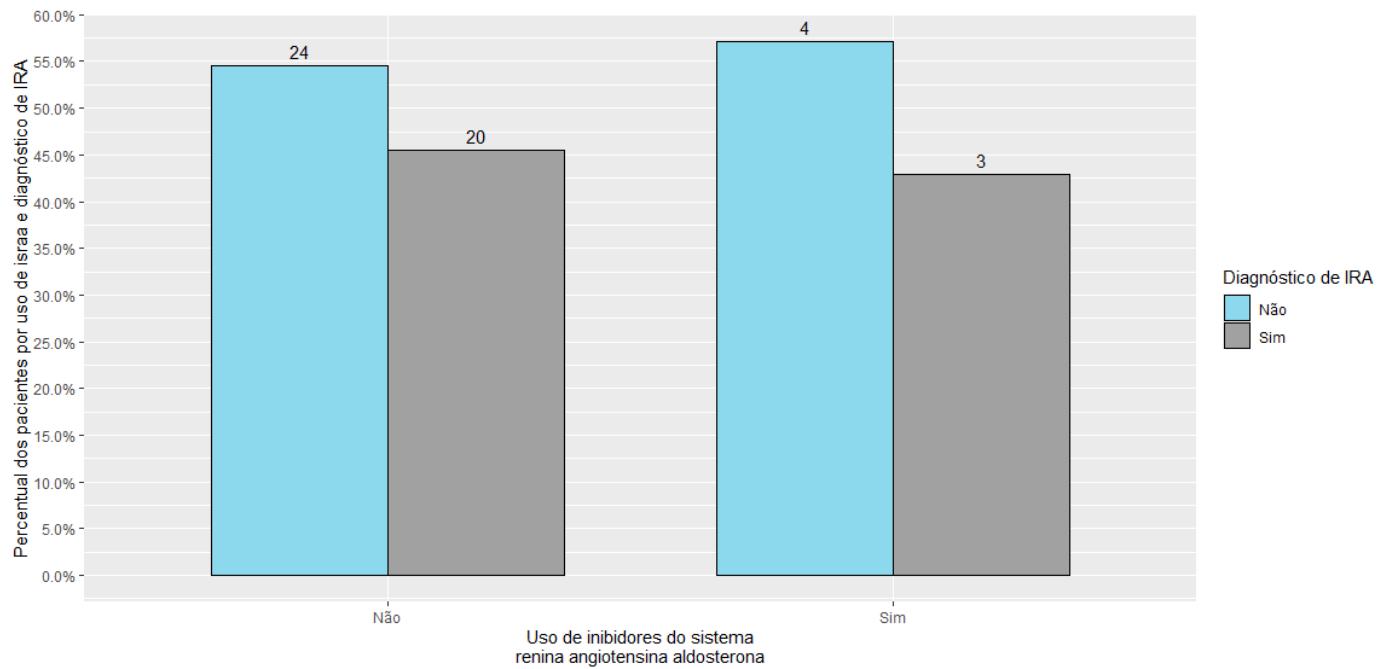


Figura B.15 Gráfico de barras do diagnóstico de IRA pelo uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (israa)

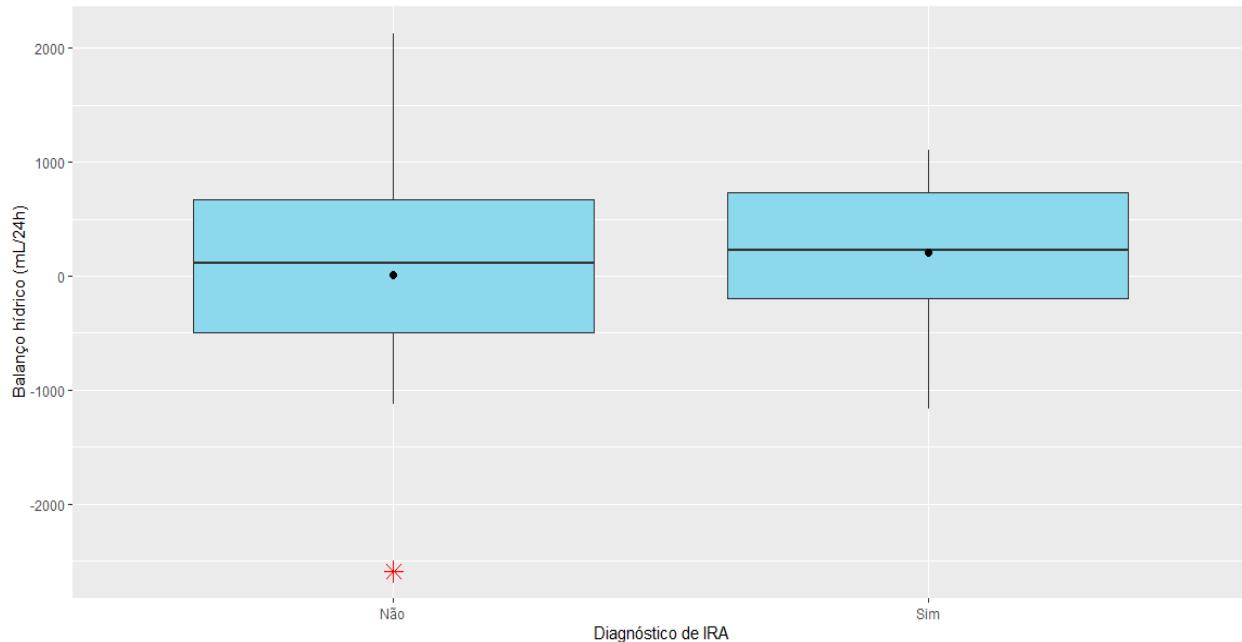


Figura B.16 Box-plots do balanço hídrico em mL/24h pelo diagnóstico de IRA.

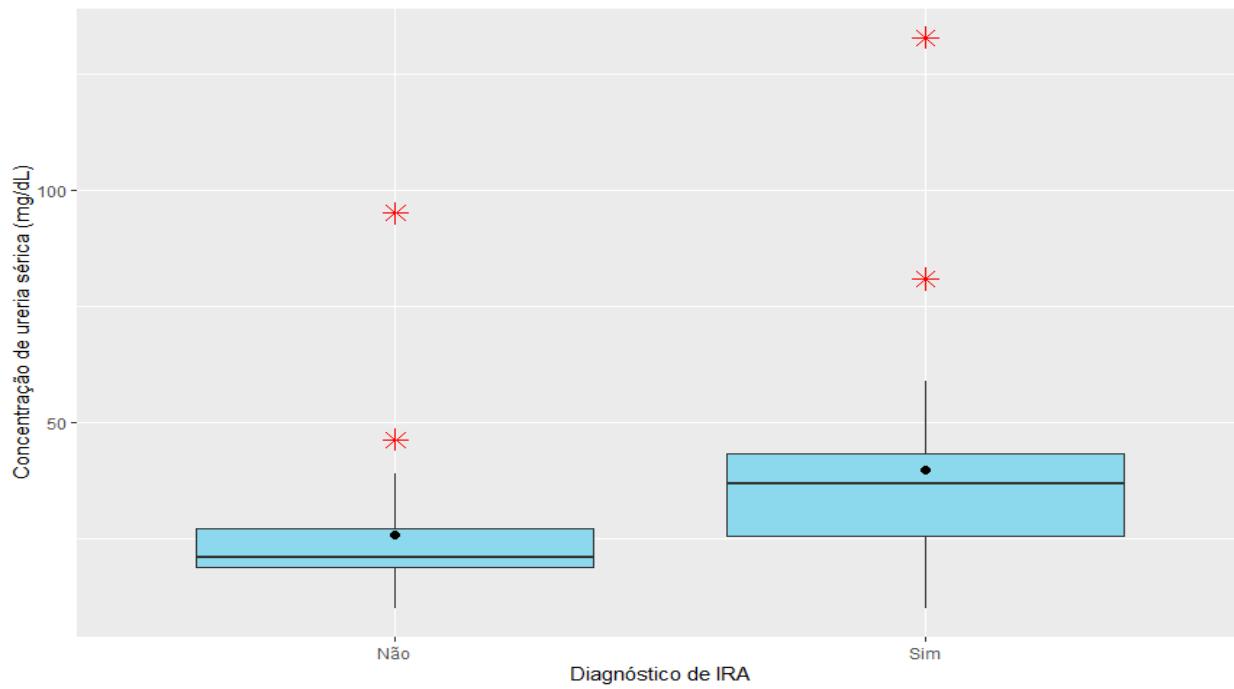


Figura B.17 Box-plots da concentração de ureia sérica em mg/dL pelo diagnóstico de IRA.

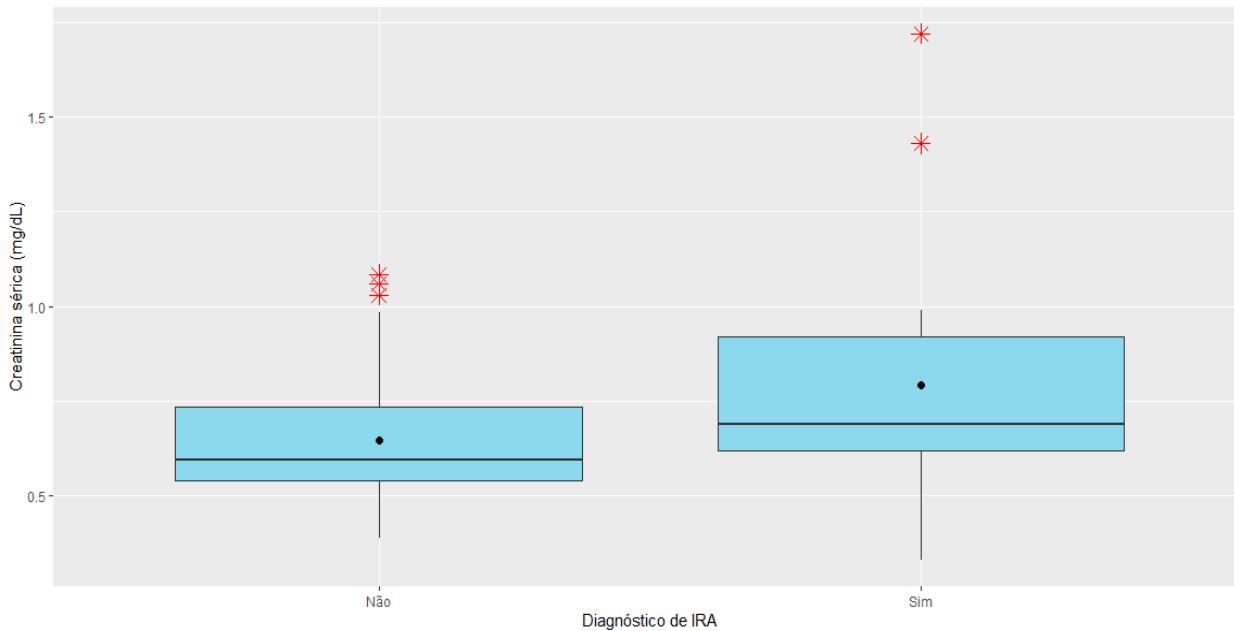


Figura B.18 Box-plots da concentração de creatinina sérica em mg/dL pelo diagnóstico de IRA.

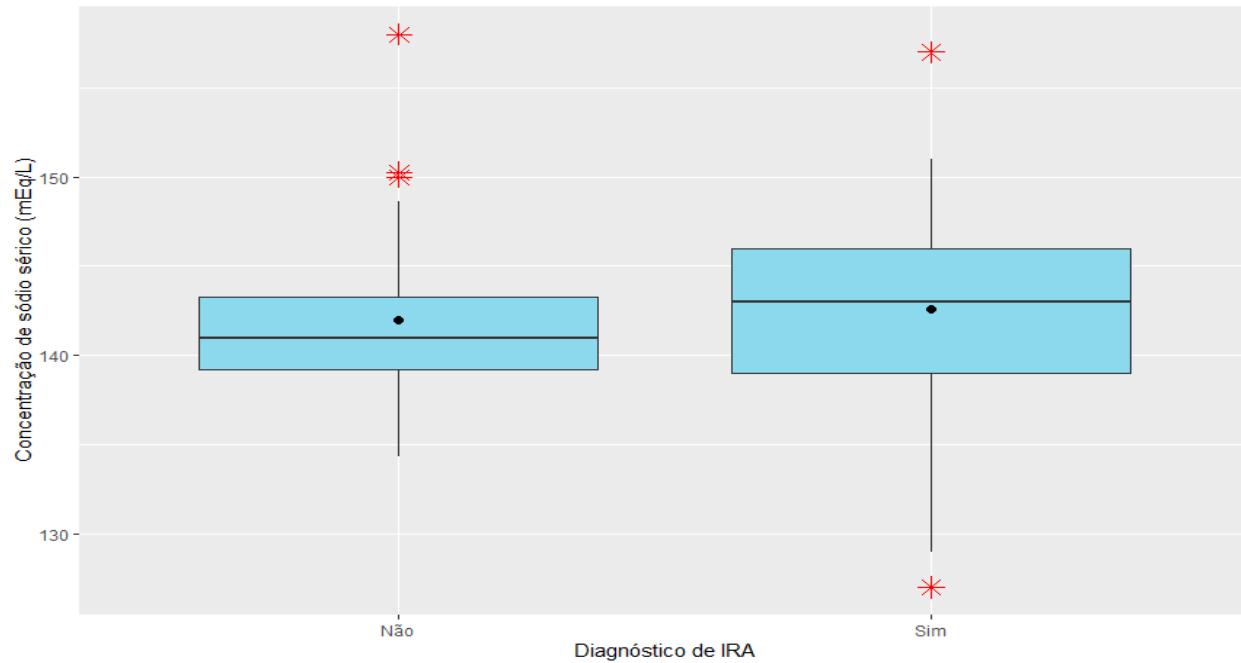


Figura B.19 Box-plots da concentração de sódio sérico em mEq/L pelo diagnóstico de IRA.

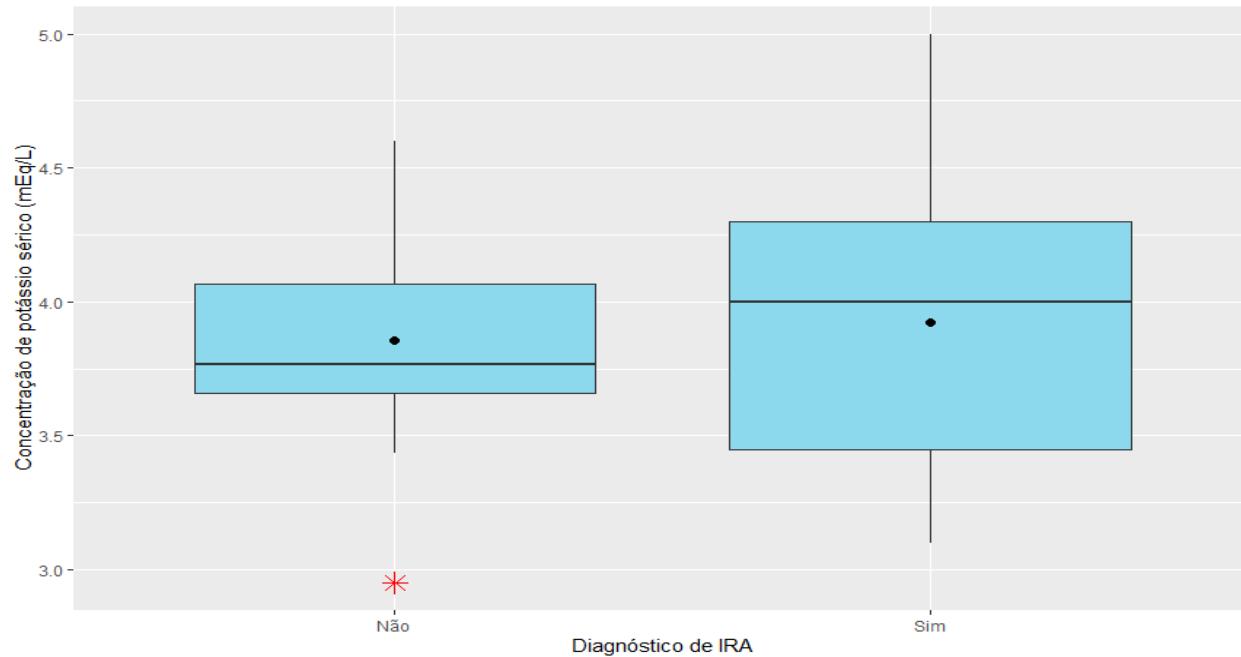


Figura B.20 Box-plots da concentração de potássio sérico em mEq/L pelo diagnóstico de IRA.

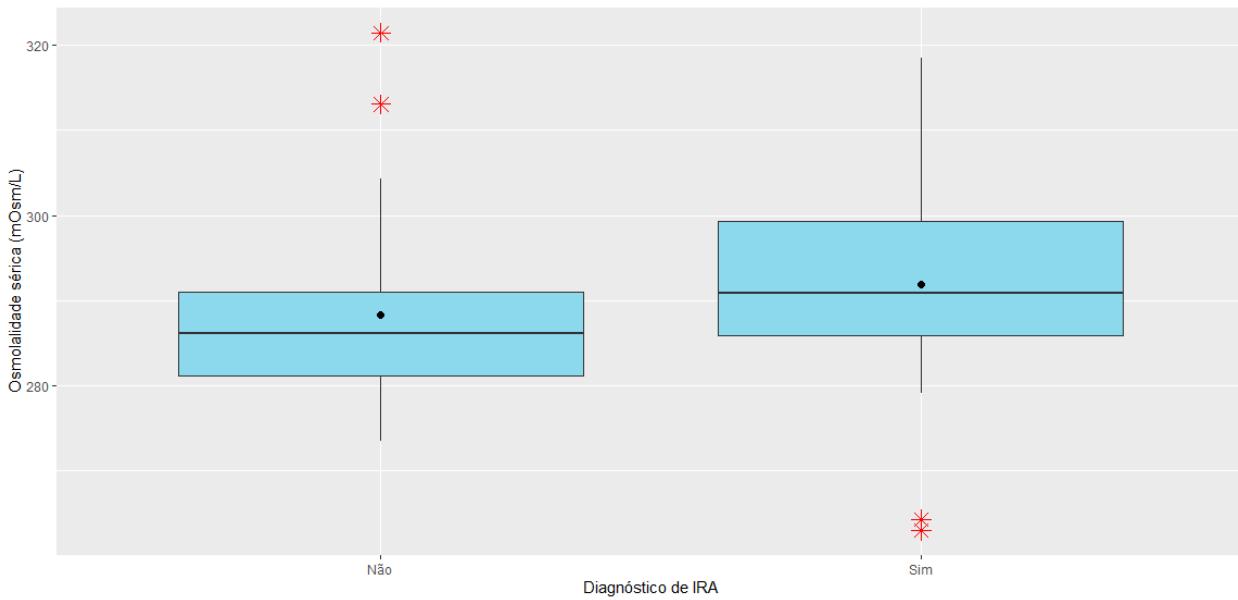


Figura B.21 Box-plots da Osmolalidade sérica (conjunto de solutos no sangue - sódio, potássio, ureia, creatinina) em mOsm/L pelo diagnóstico de IRA.

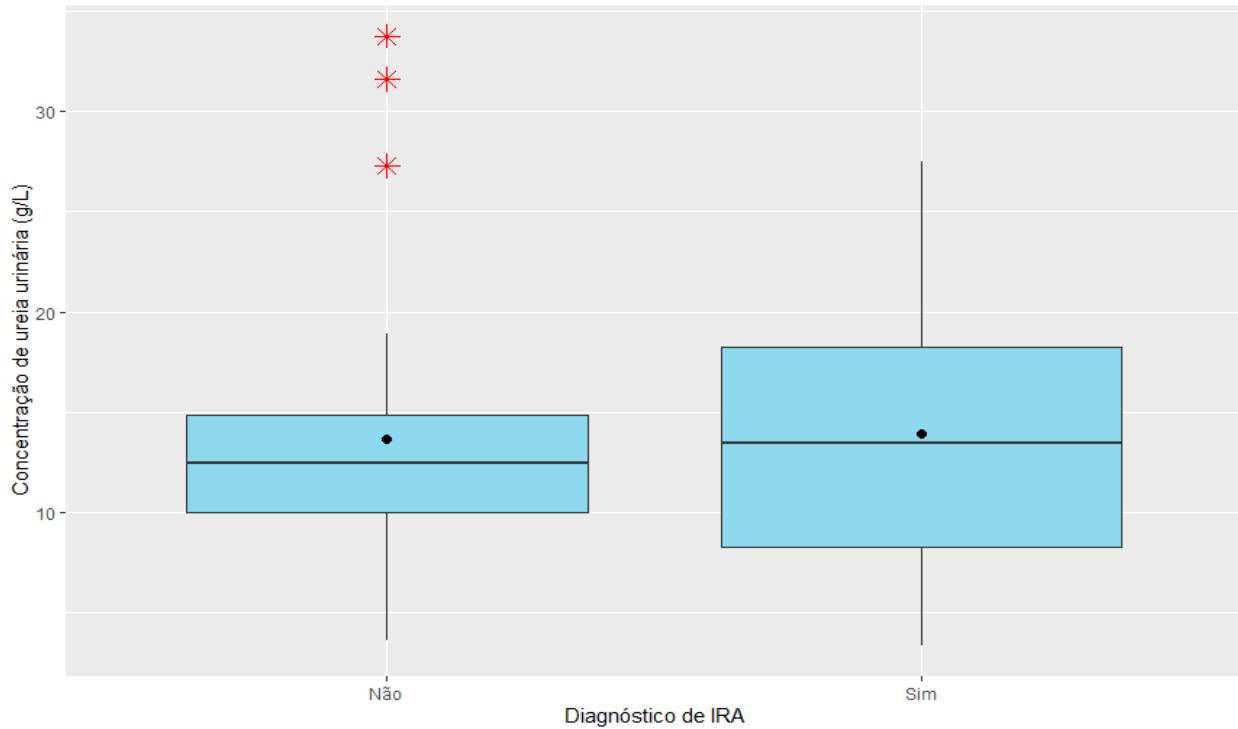


Figura B.22 Box-plots da concentração de ureia urinária em g/L pelo diagnóstico de IRA.

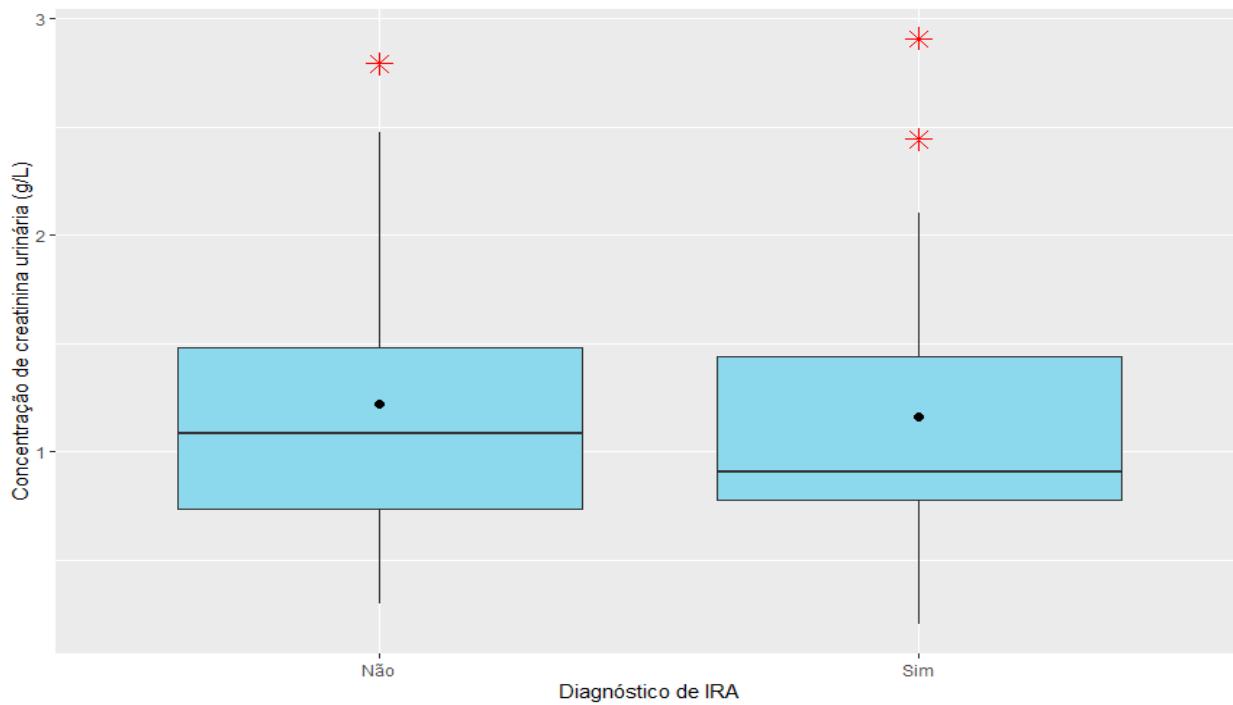


Figura B.23 Box-plots da concentração de creatinina urinária em g/L pelo diagnóstico de IRA.

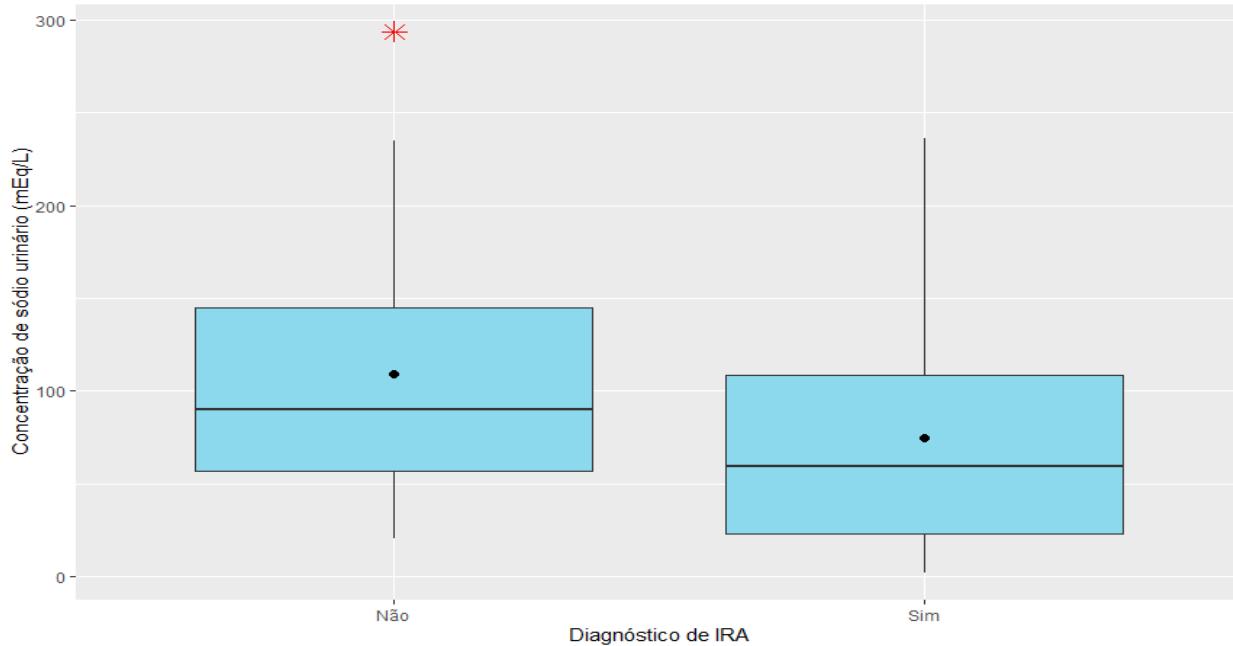


Figura B.24 Box-plots da concentração de sódio urinário em mEq/L pelo diagnóstico de IRA.

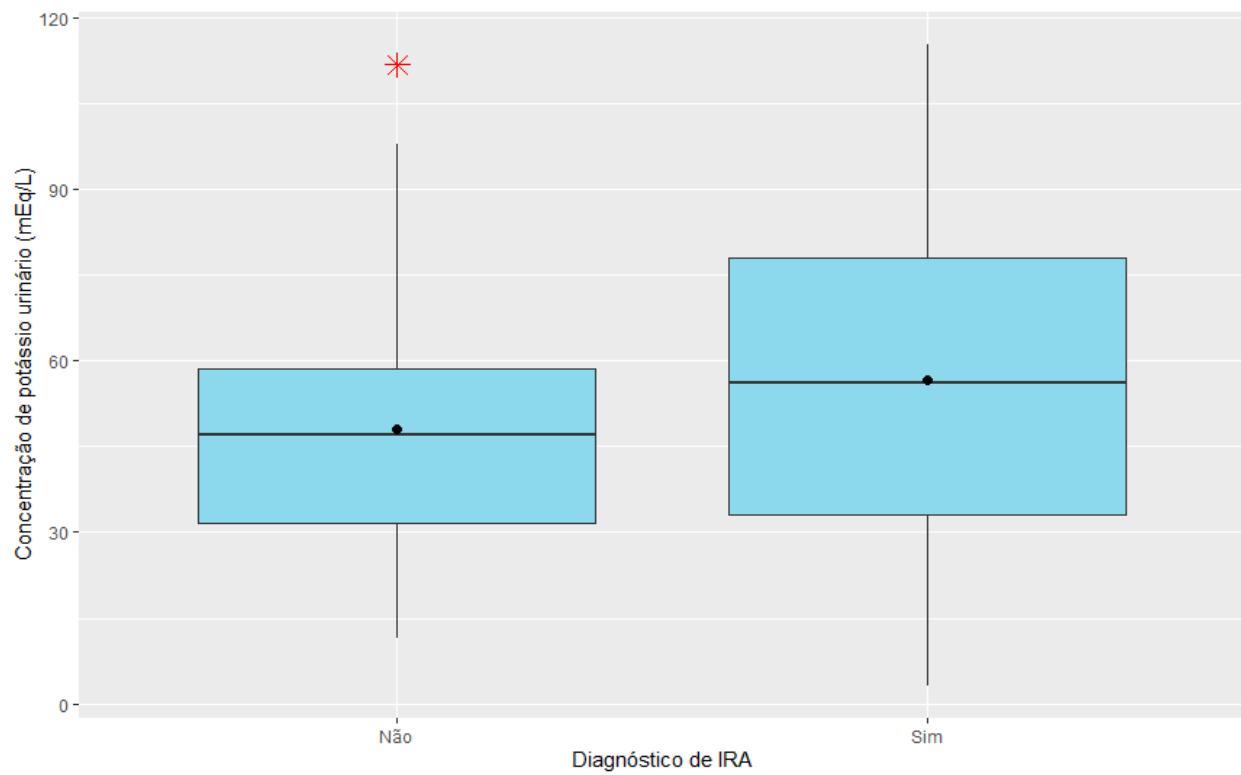


Figura B.25 Box-plots da concentração de potássio urinário em mEq/L pelo diagnóstico de IRA.

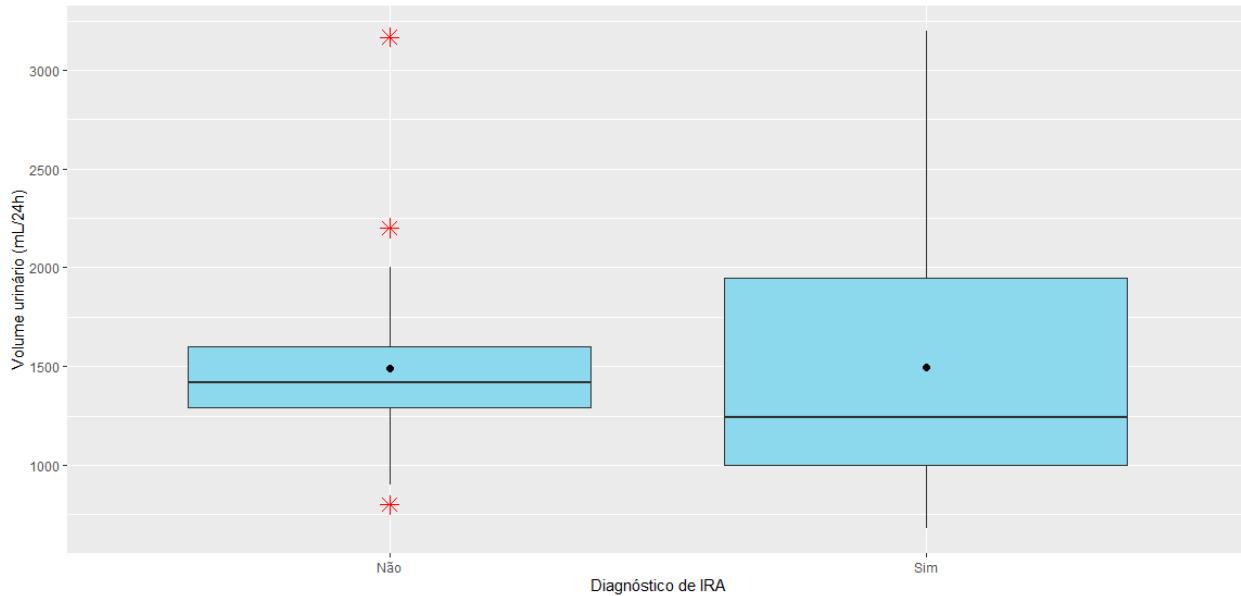


Figura B.26 Box-plots do volume urinário em mL/24h (diurese) pelo diagnóstico de IRA.

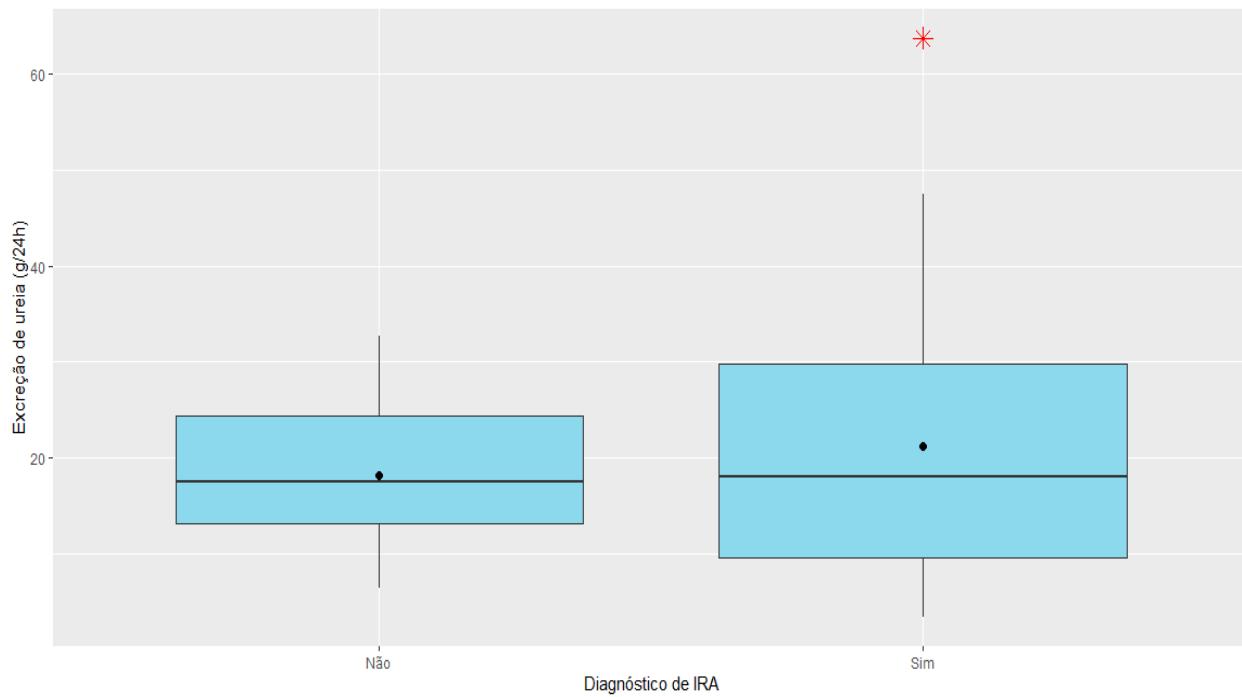


Figura B.27 Box-plots da excreção de ureia em g/24h pelo diagnóstico de IRA.

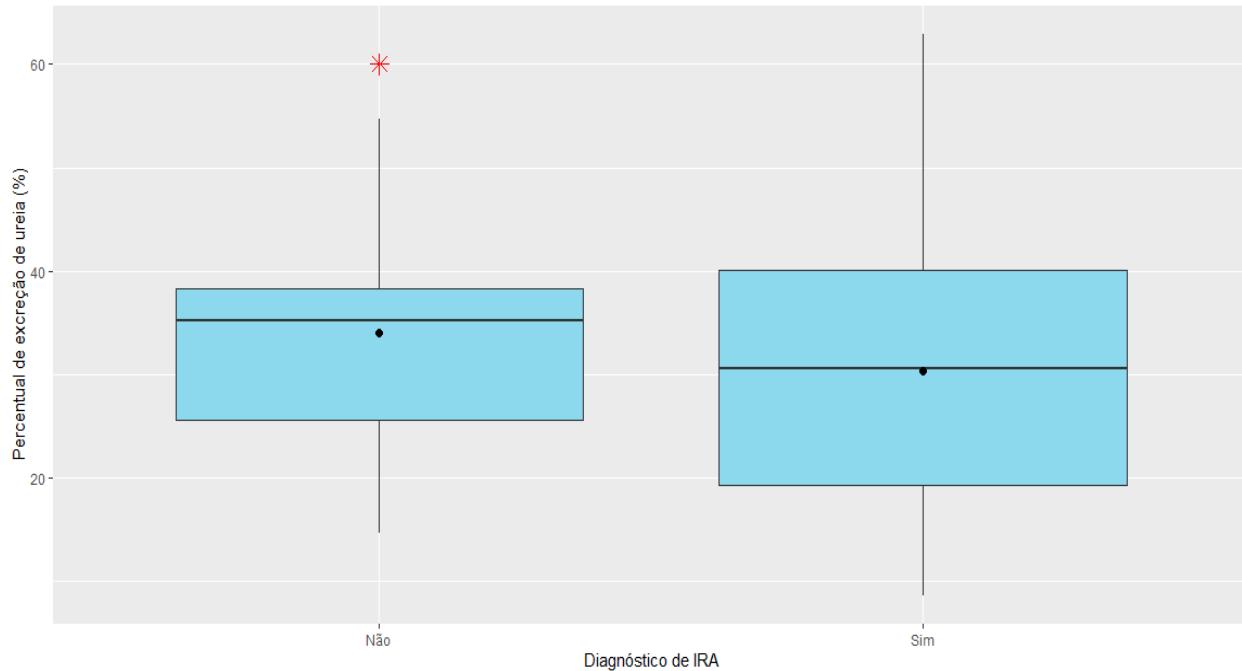


Figura B.28 Box-plots do percentual de excreção de ureia pelo diagnóstico de IRA.

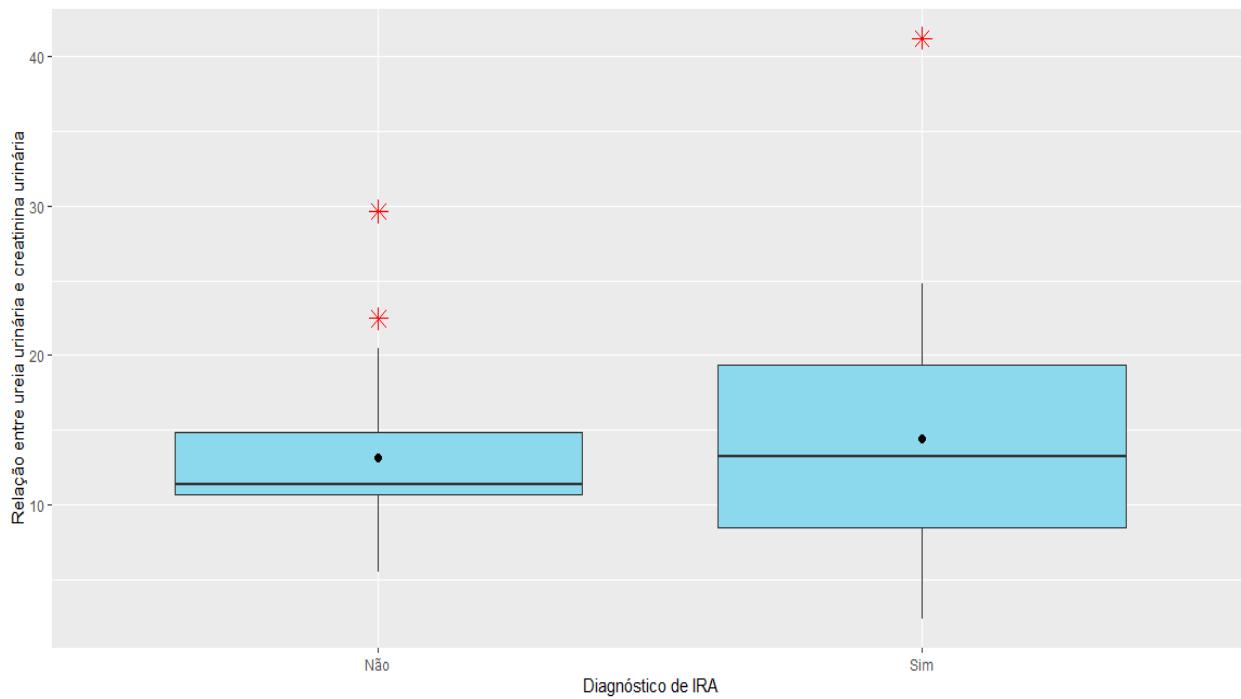


Figura B.29 Box-plots da relação entre ureia urinária e a creatinina urinária pelo diagnóstico de IRA.

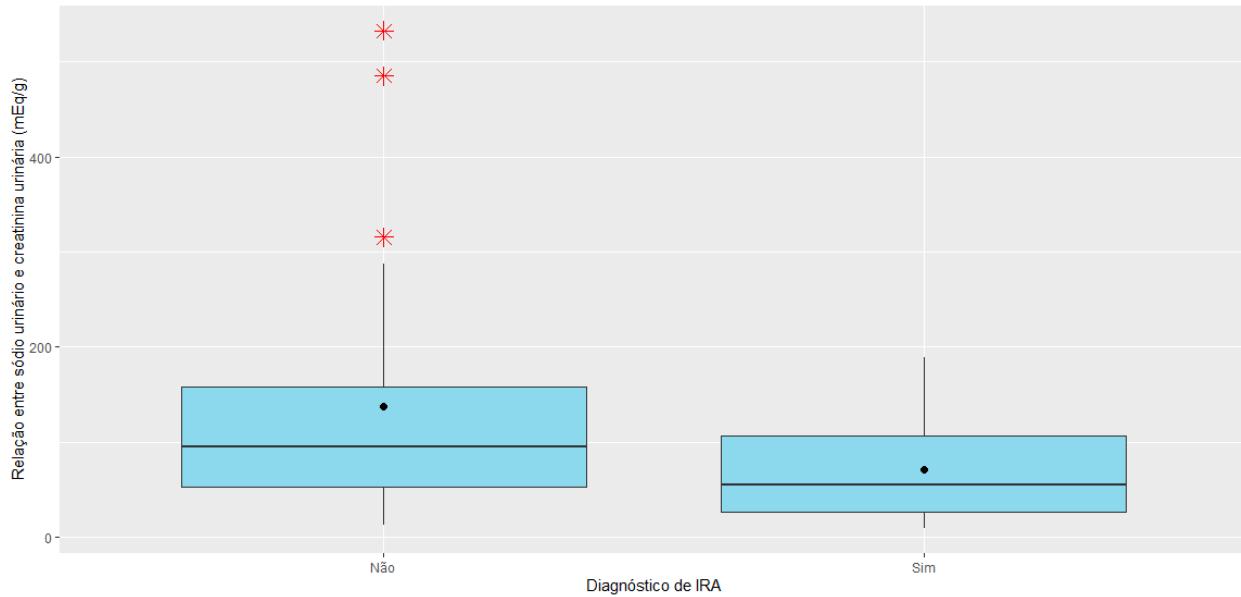


Figura B.30 Box-plots da relação entre o sódio urinário e a creatinina urinária em mEq/g pelo diagnóstico de IRA.

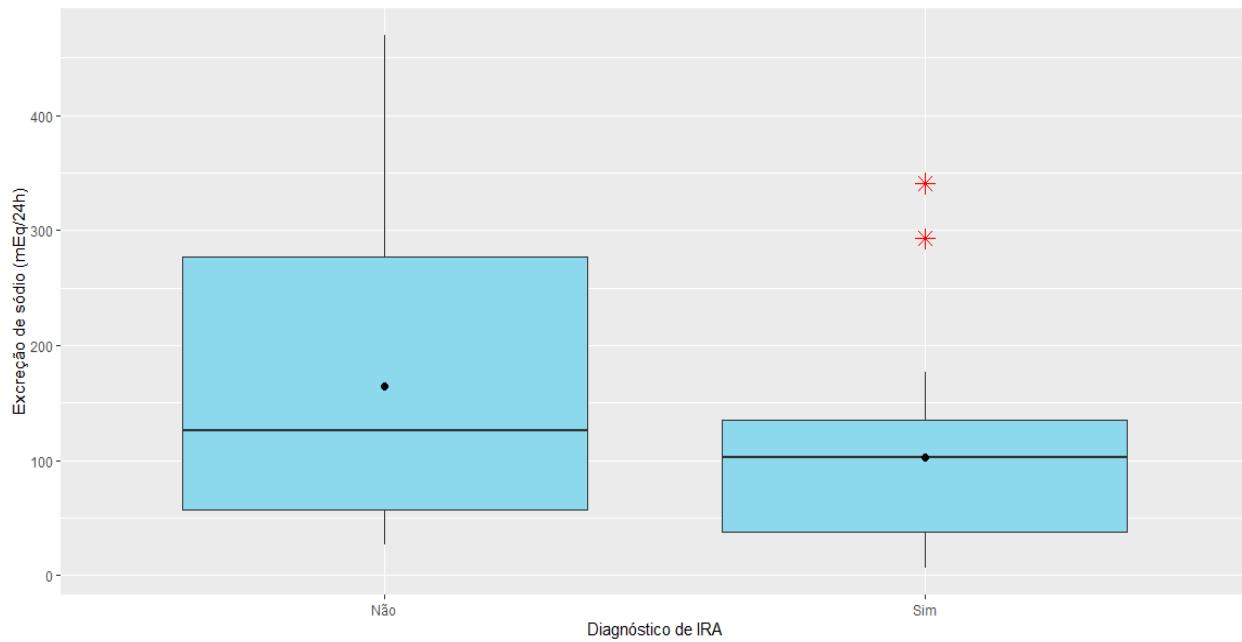


Figura B.31 Box-plots da excreção de sódio urinário em mEq/24h pelo diagnóstico de IRA.

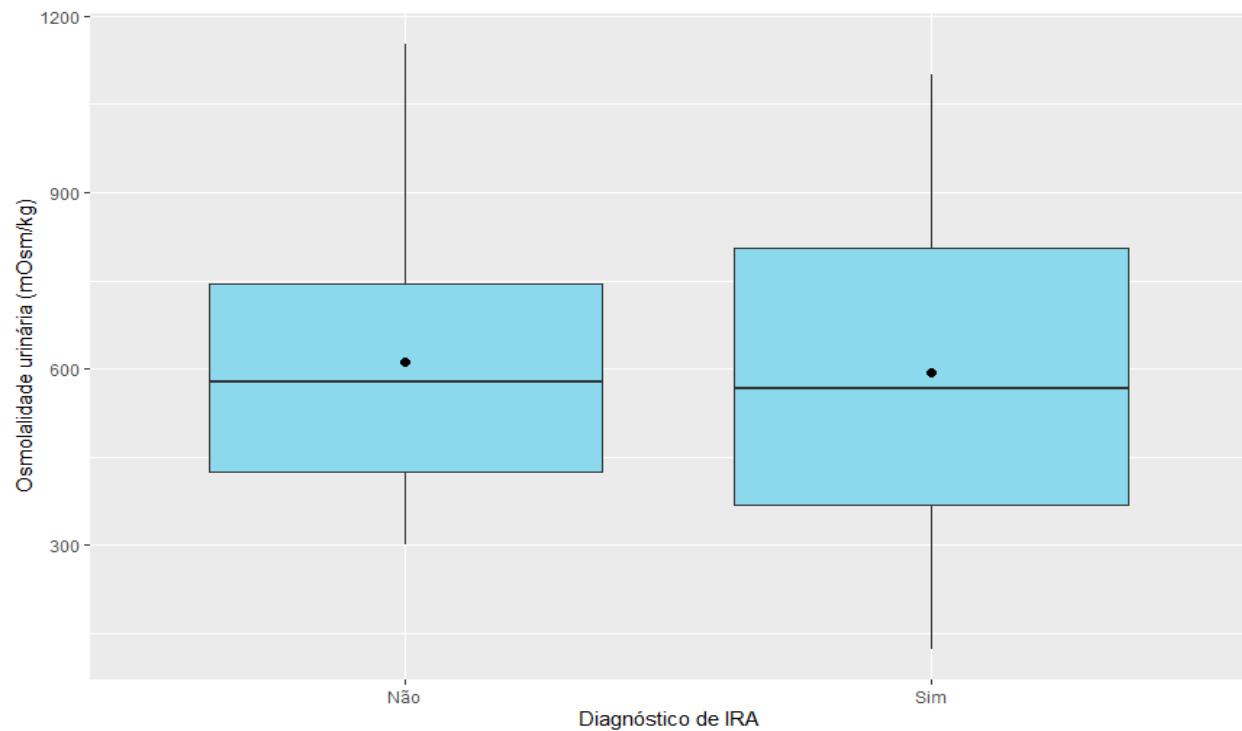


Figura B.32 Box-plots da osmolalidade urinária em mOsm/kg pelo diagnóstico de IRA.

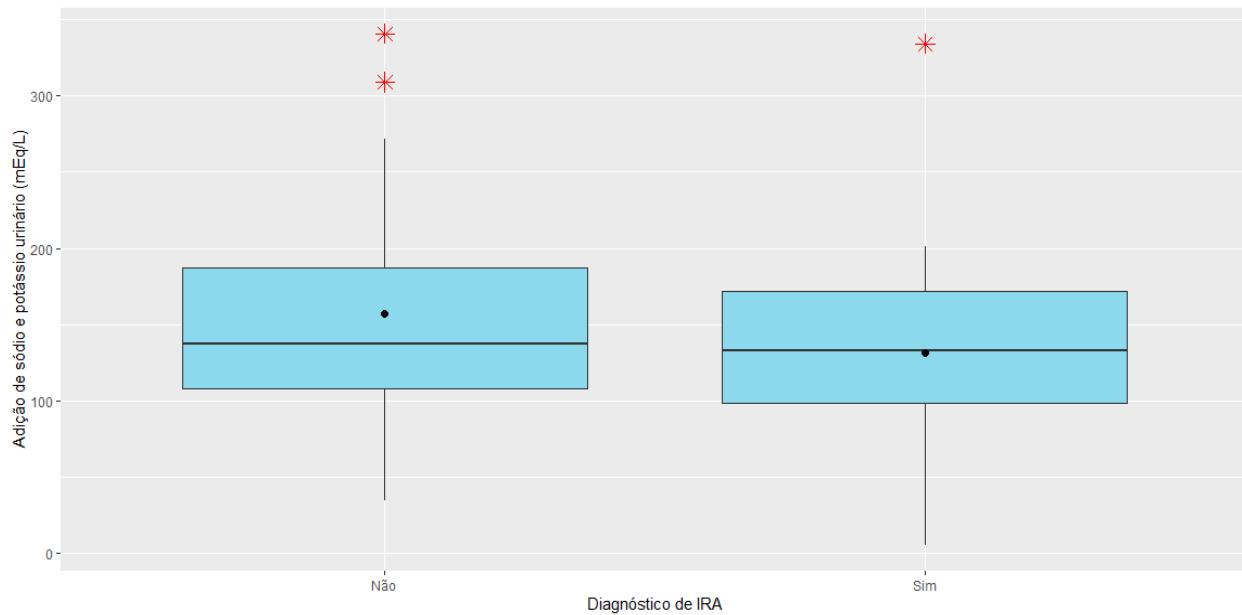


Figura B.33 Box-plots da adição de sódio e potássio urinário em mEq/L pelo diagnóstico de IRA.

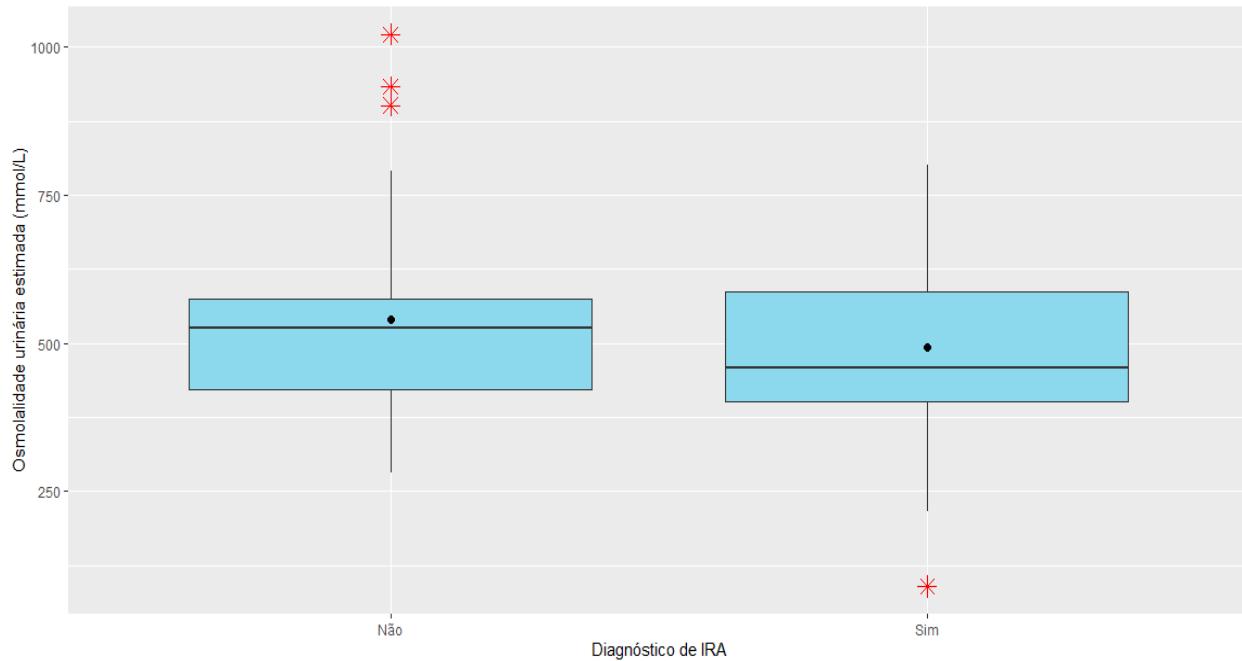


Figura B.34 Box-plots da osmolalidade urinária estimada com correção da excreção de solutos entre a adição de sódio e potássio urinário em 2 vezes somado a ureia urinária em mmol/L pelo diagnóstico de IRA.

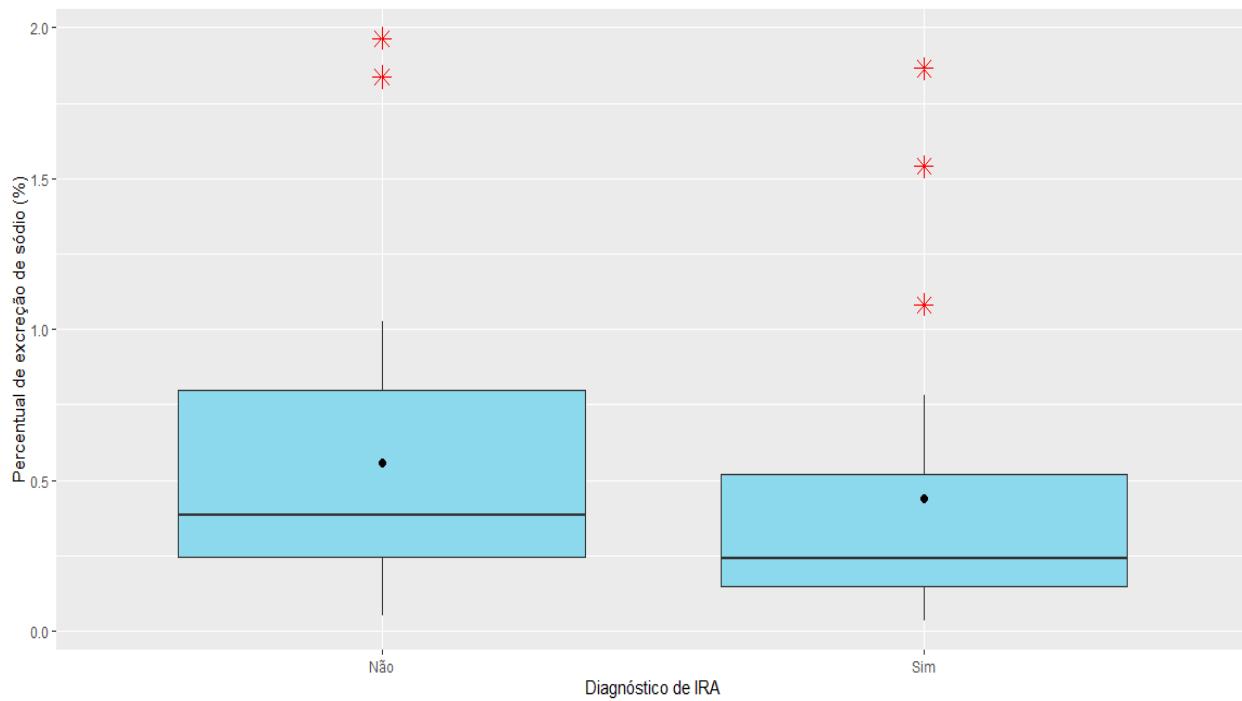


Figura B.35 Box-plots do percentual da excreção de sódio pelo diagnóstico de IRA.

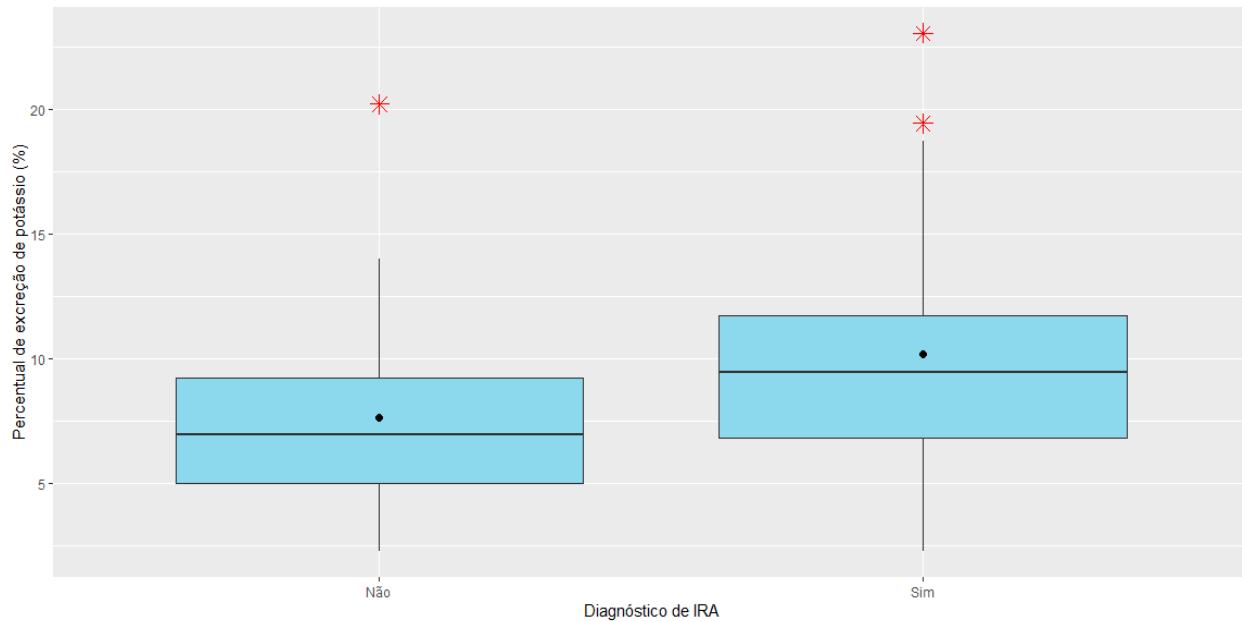


Figura B.36 Box-plots do percentual da excreção de potássio pelo diagnóstico de IRA.

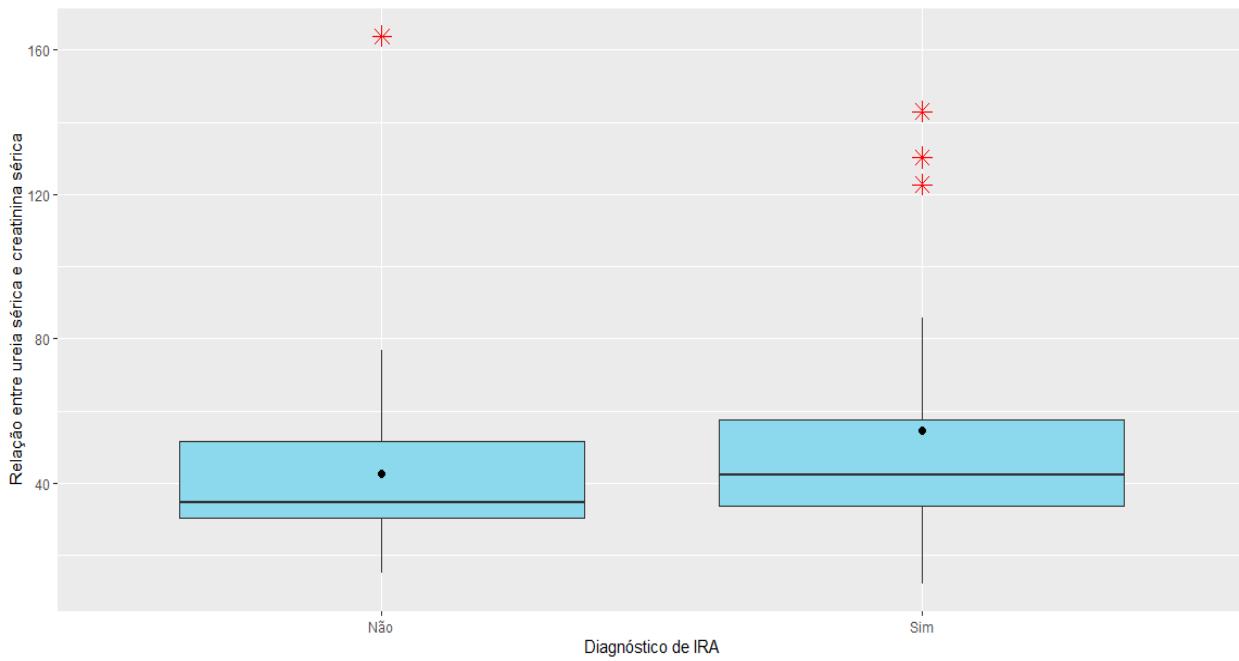


Figura B.37 Box-plots da relação entre ureia sérica e creatinina sérica pelo diagnóstico de IRA.

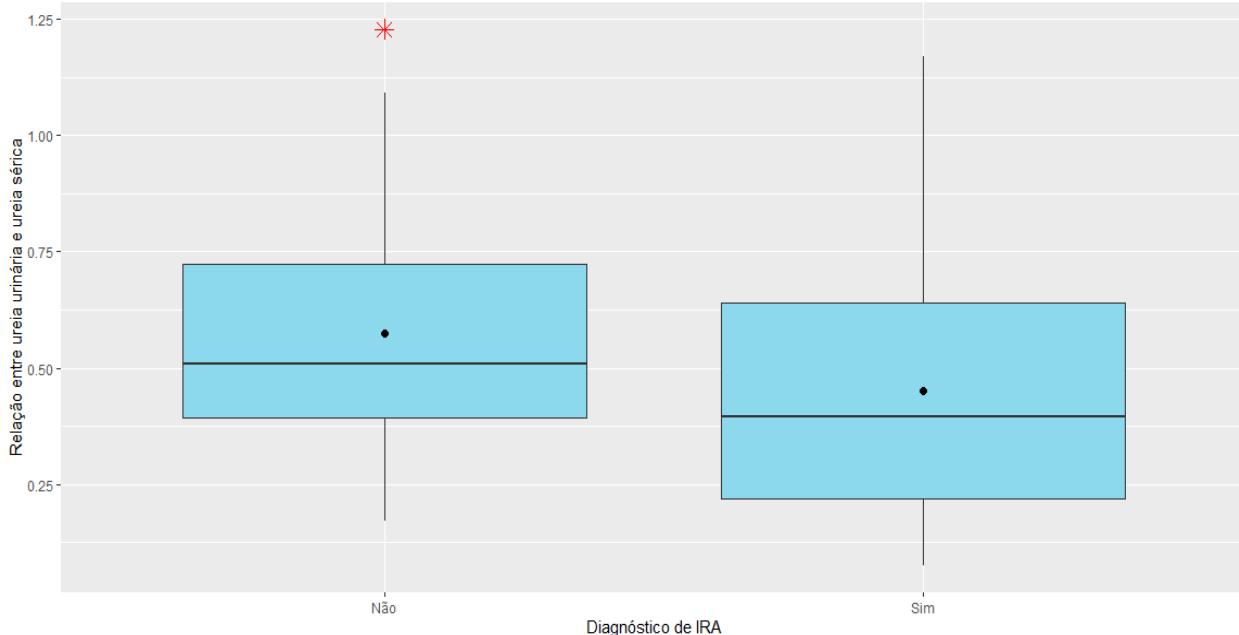


Figura B.38 Box-plots da relação entre ureia urinária e ureia sérica pelo diagnóstico de IRA.

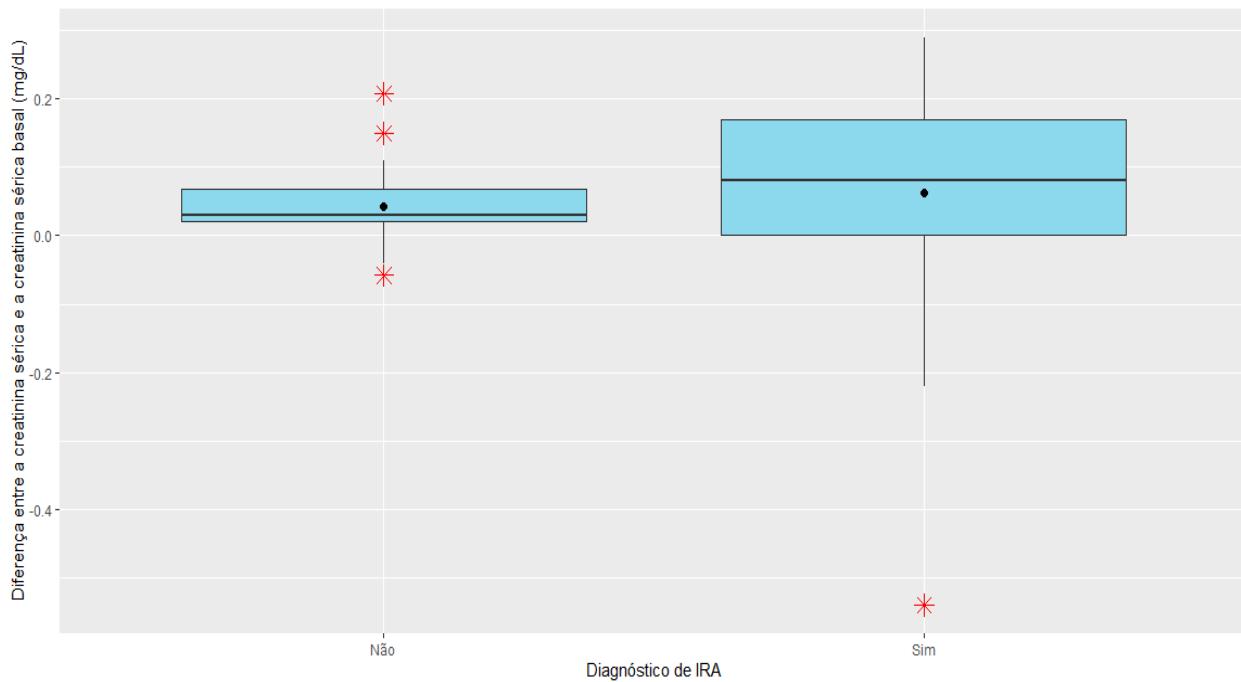


Figura B.39 Box-plots da diferença entre a concentração de creatinina sérica do dia e a concentração creatinina sérica basal em mg/dL pelo diagnóstico de IRA.

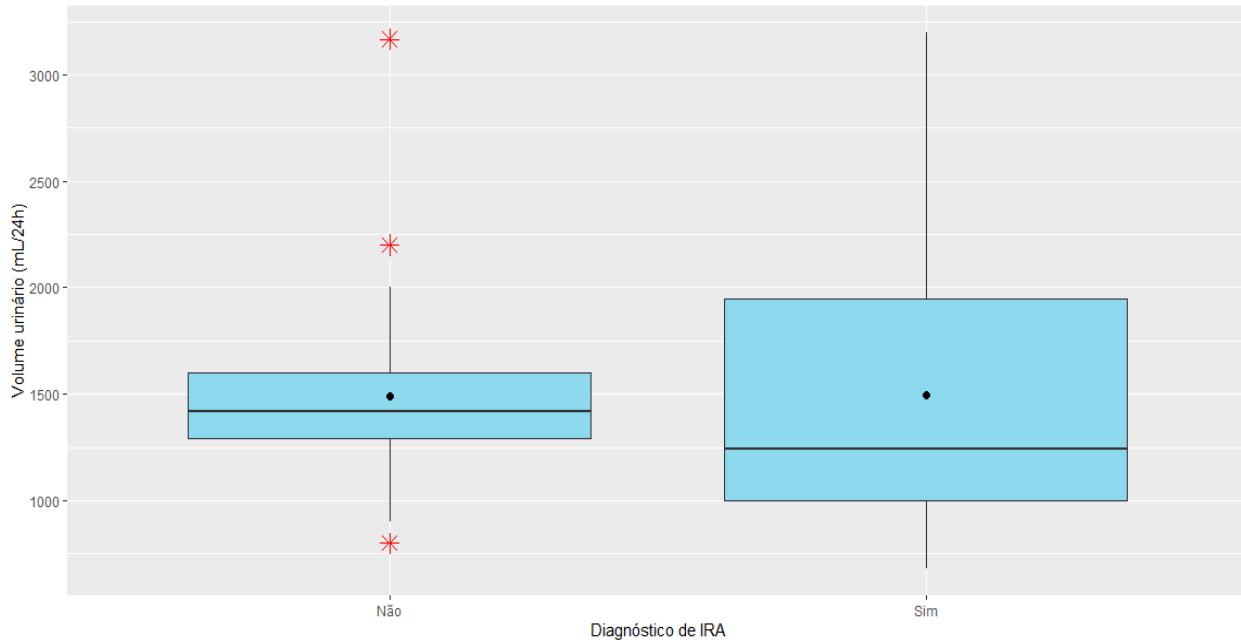


Figura B.40 Box-plots do volume urinário corrigido pelo peso do paciente no seu volume total em ml/kg/h (diurese) pelo diagnóstico de IRA.

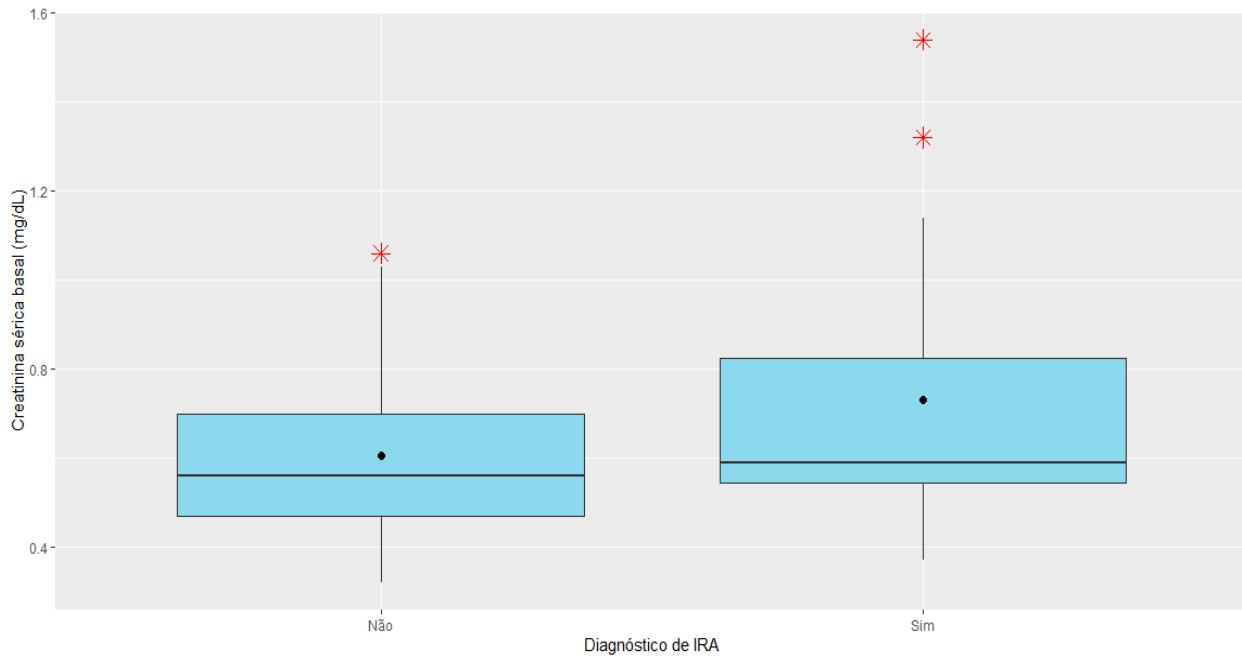


Figura B.41 Box-plots da concentração de creatinina sérica basal em mg/dL pelo diagnóstico de IRA.

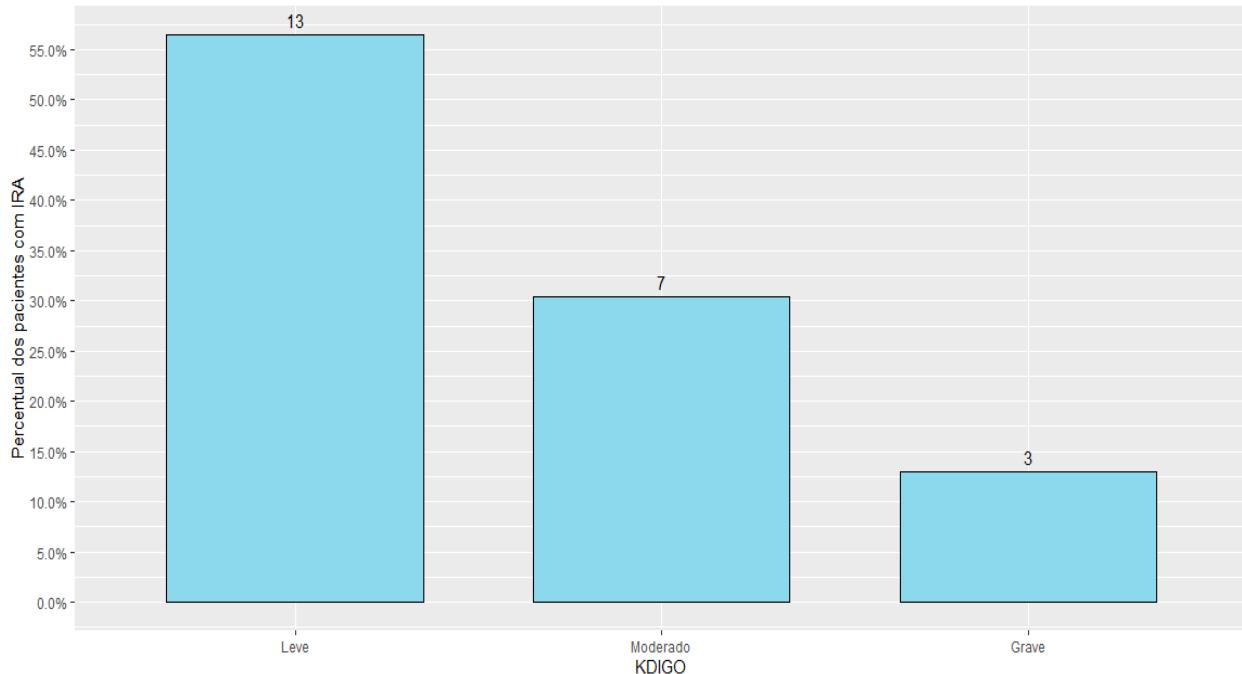


Figura B.42 Gráfico de barras do KDIGO (*Kidney Disease - Improving Global Outcomes*) somente para os pacientes diagnosticados com IRA (n=23)

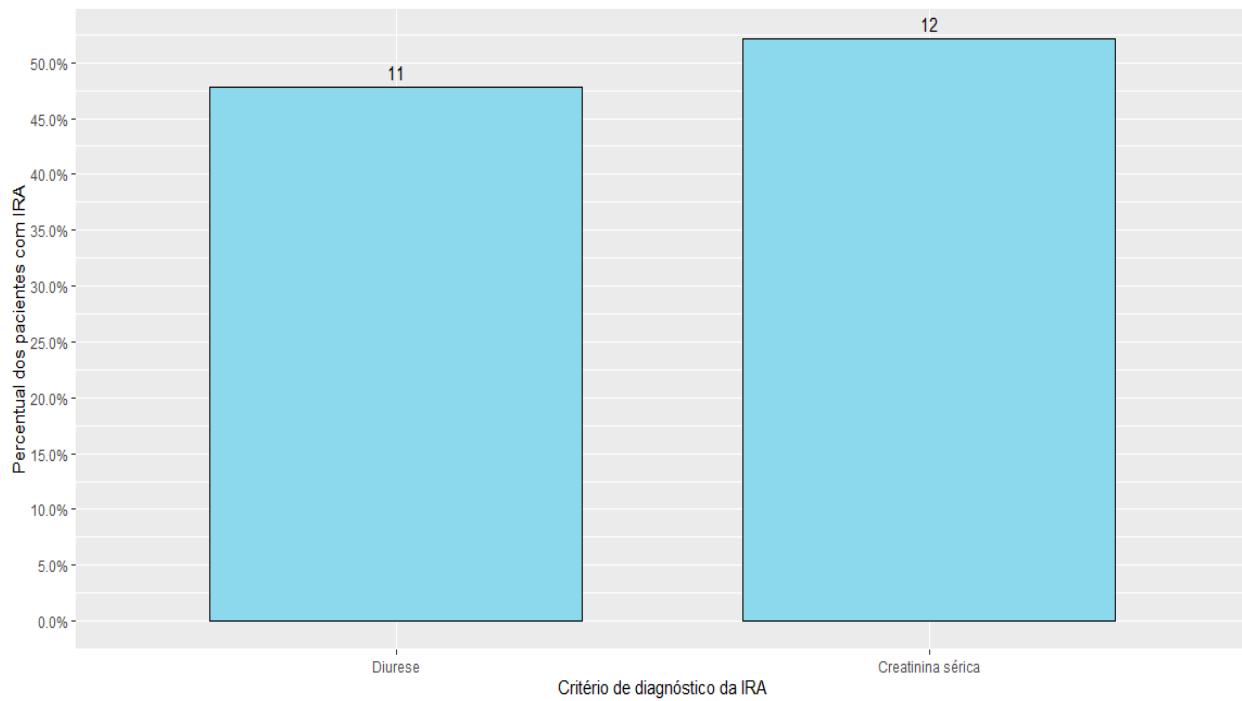


Figura B.43 Gráfico de barras critério de diagnóstico da IRA somente para os pacientes diagnosticados com IRA (n=23)

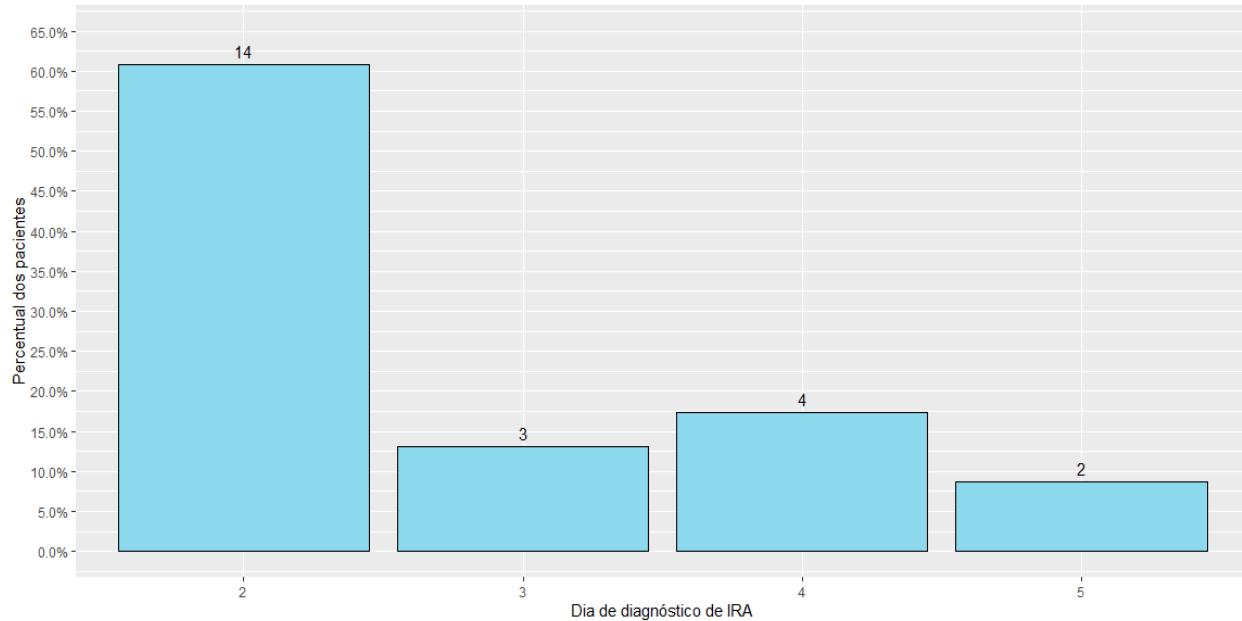


Figura B.44 Gráfico de barras do dia de acompanhamento que a IRA se desenvolveu somente para os pacientes diagnosticados com IRA (n=23)

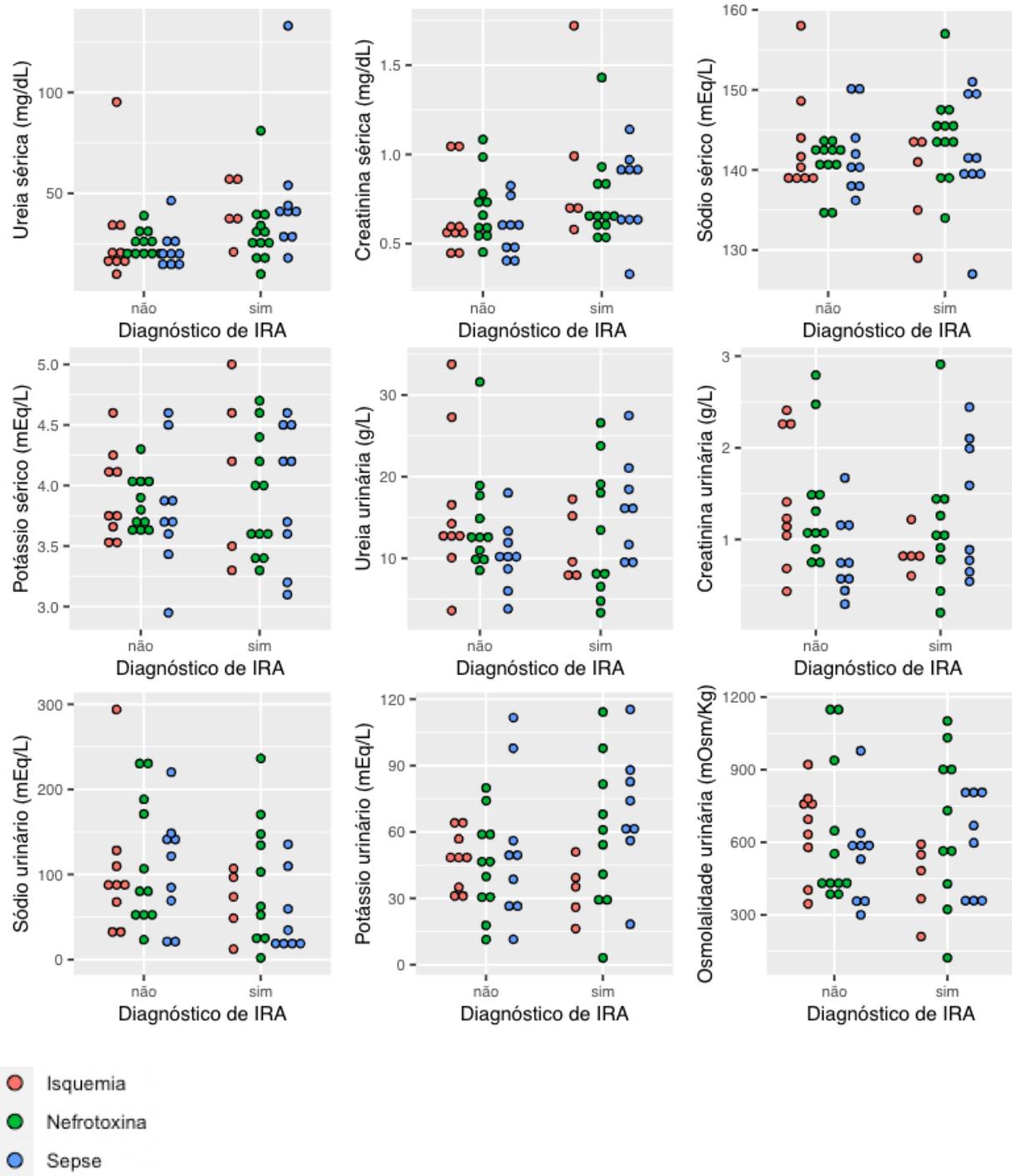


Figura B.45 Diagrama de pontos, para cada causa de IRA, das variáveis originais dos solutos em relação ao diagnóstico de IRA

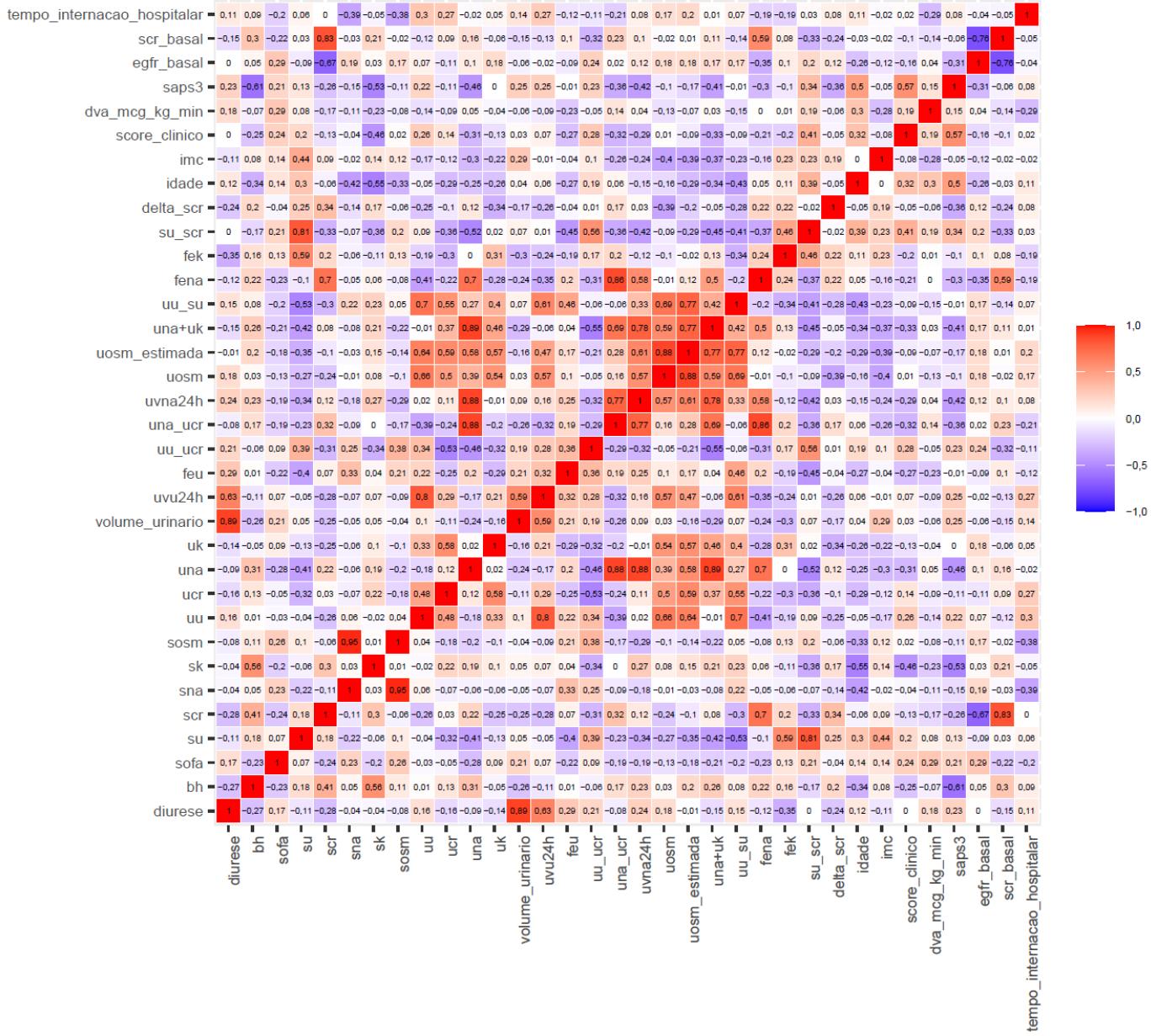


Figura B.46 Matriz de correlação de Pearson com todas as variáveis numéricas para os pacientes que desenvolveram IRA

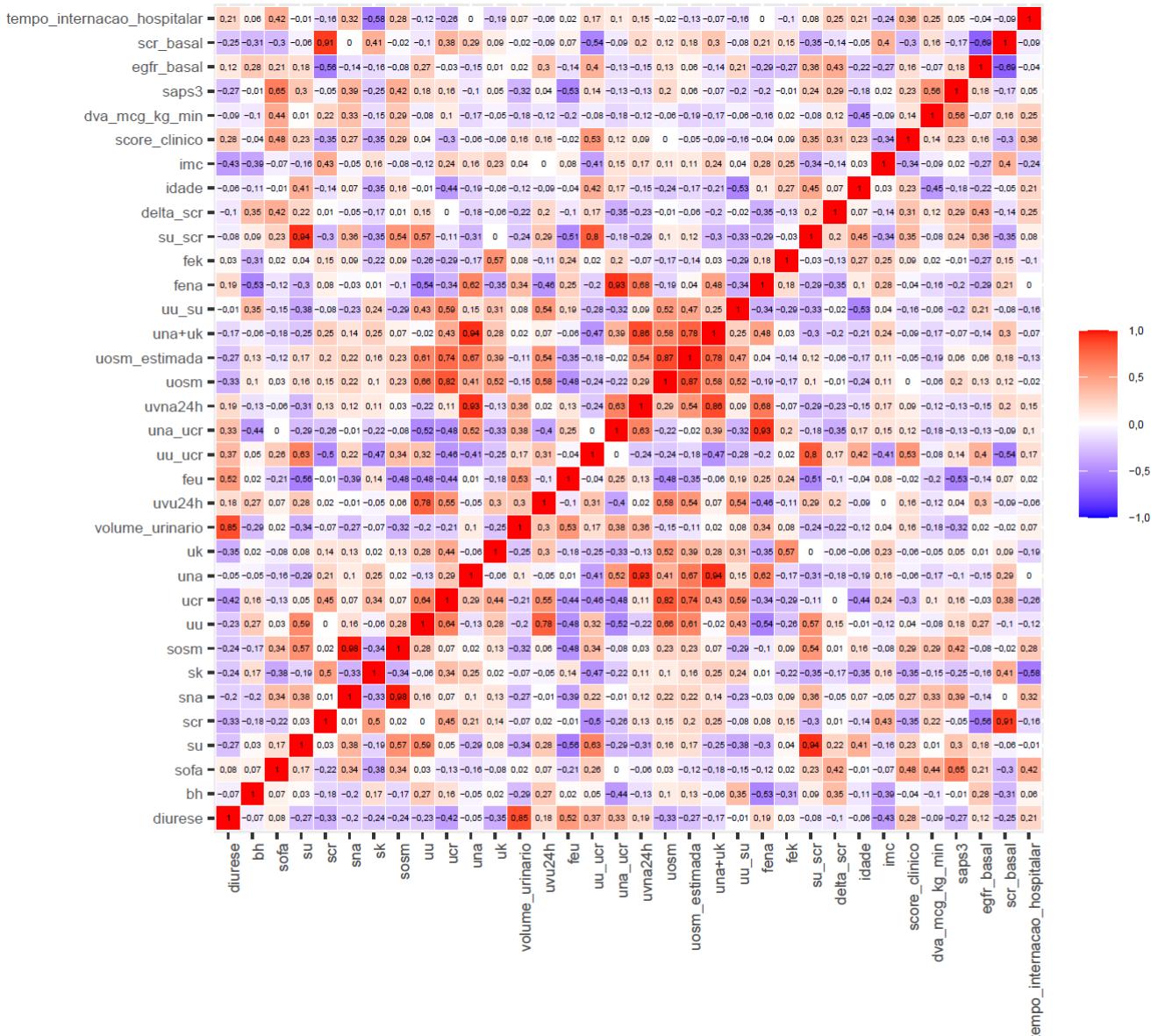


Figura B.47 Matriz de correlação de Pearson com todas as variáveis numéricas para os pacientes que não desenvolveram IRA

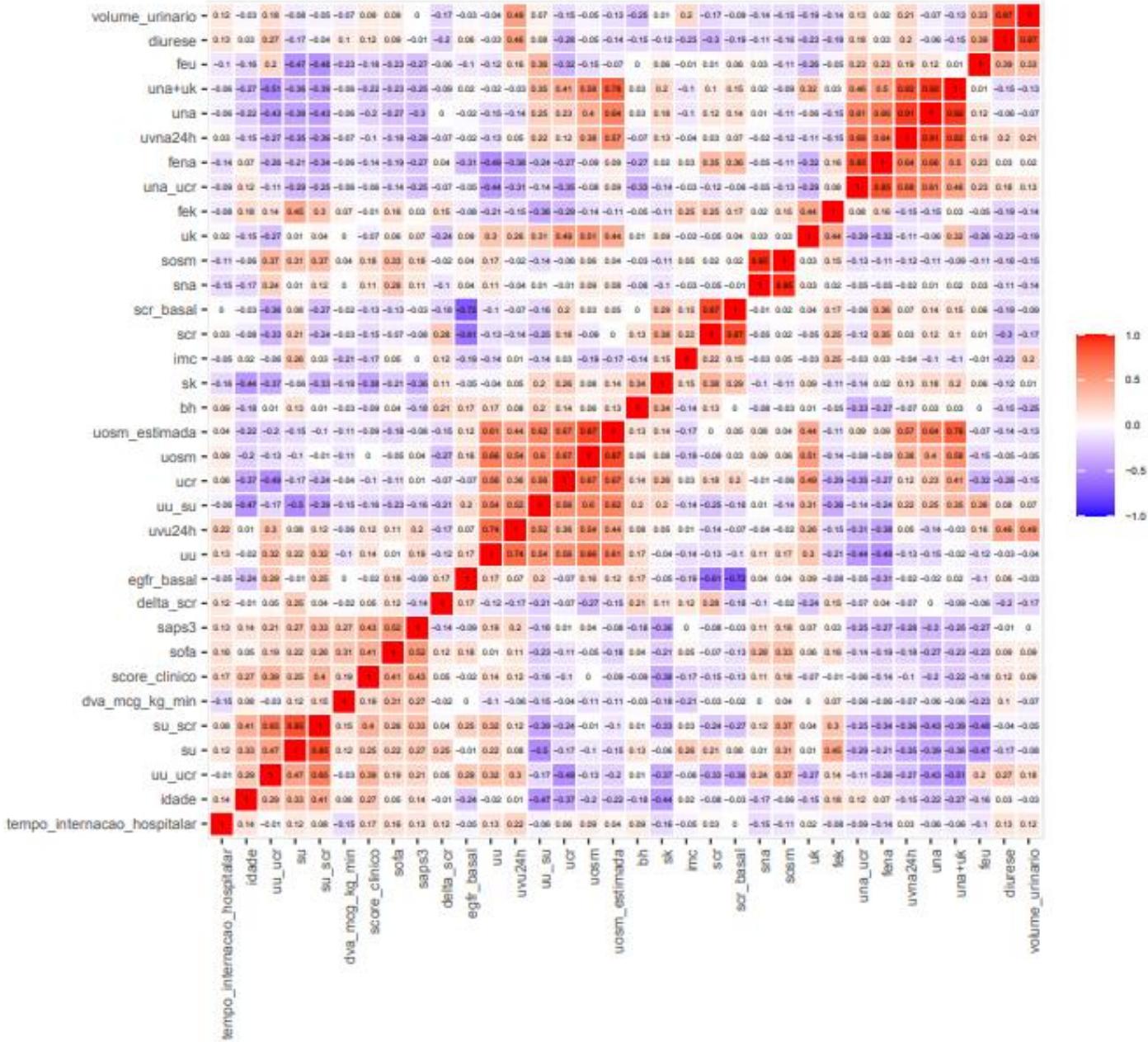


Figura B.48 Matriz de correlação de Pearson com todas as variáveis numéricas

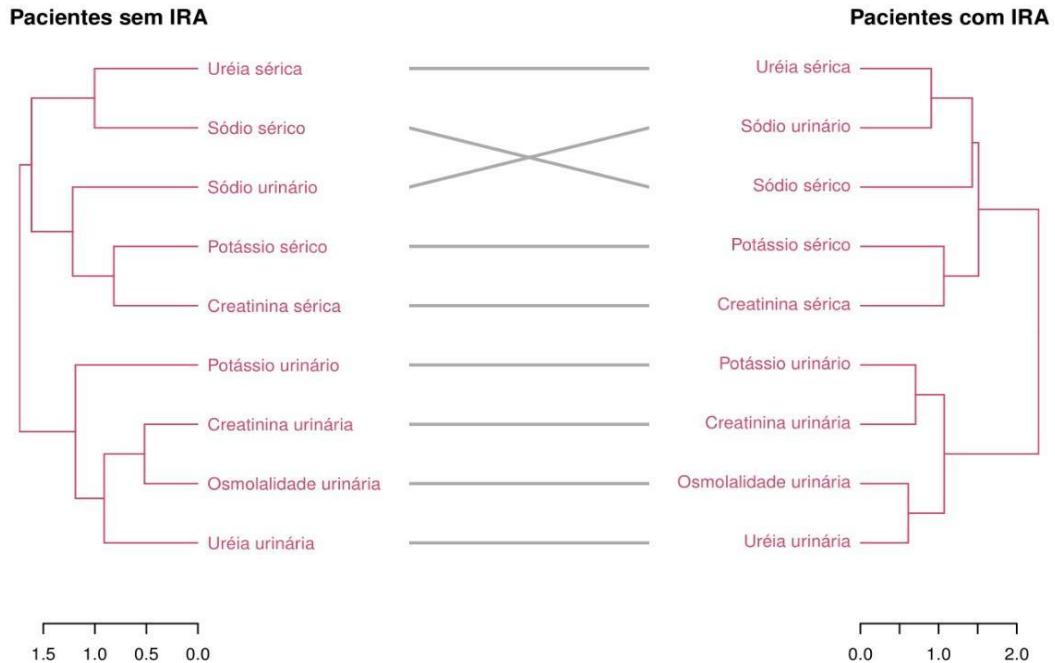
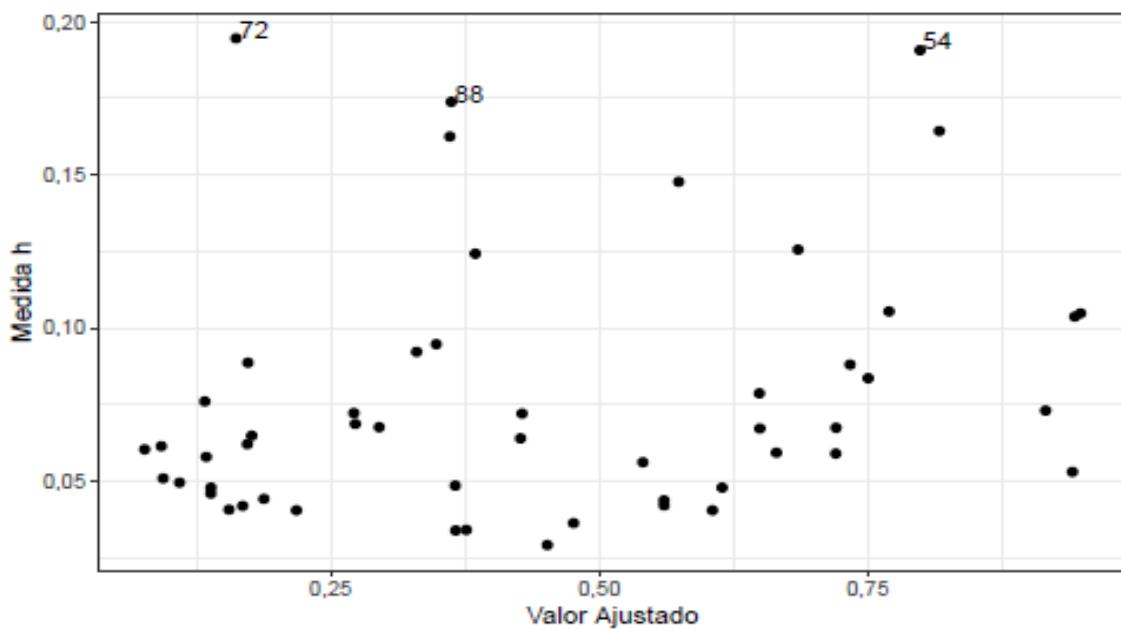


Figura B.49 Dendrograma das variáveis em relação ao diagnóstico de IRA



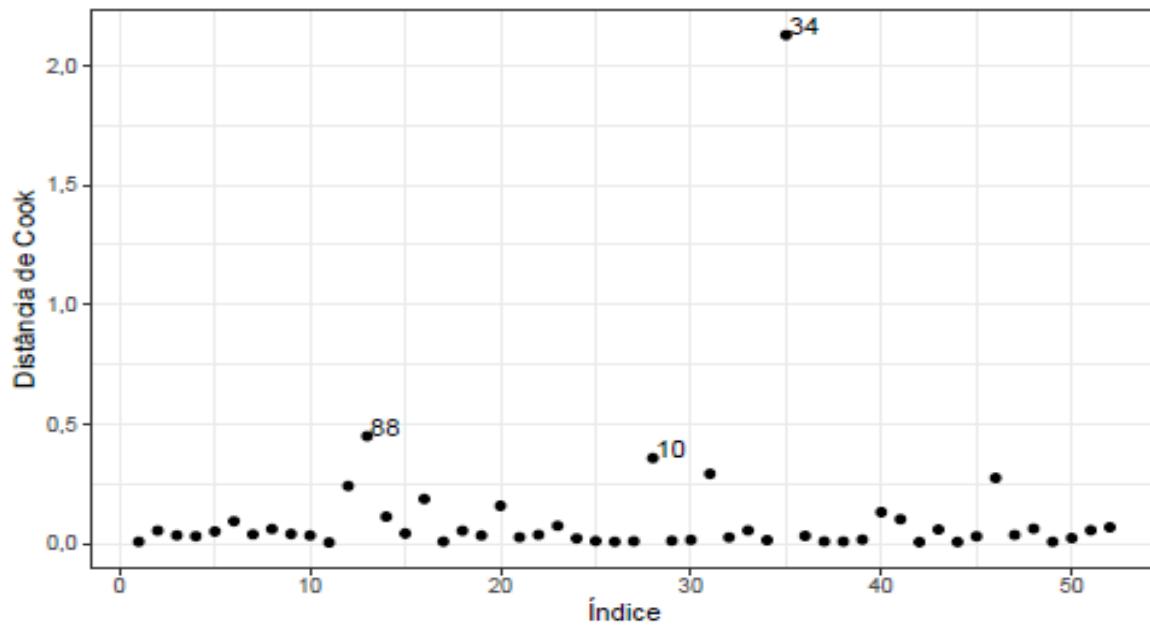


Figura B.51 Distância de Cook pelo índice da observação referente ao modelo da Tabela 2

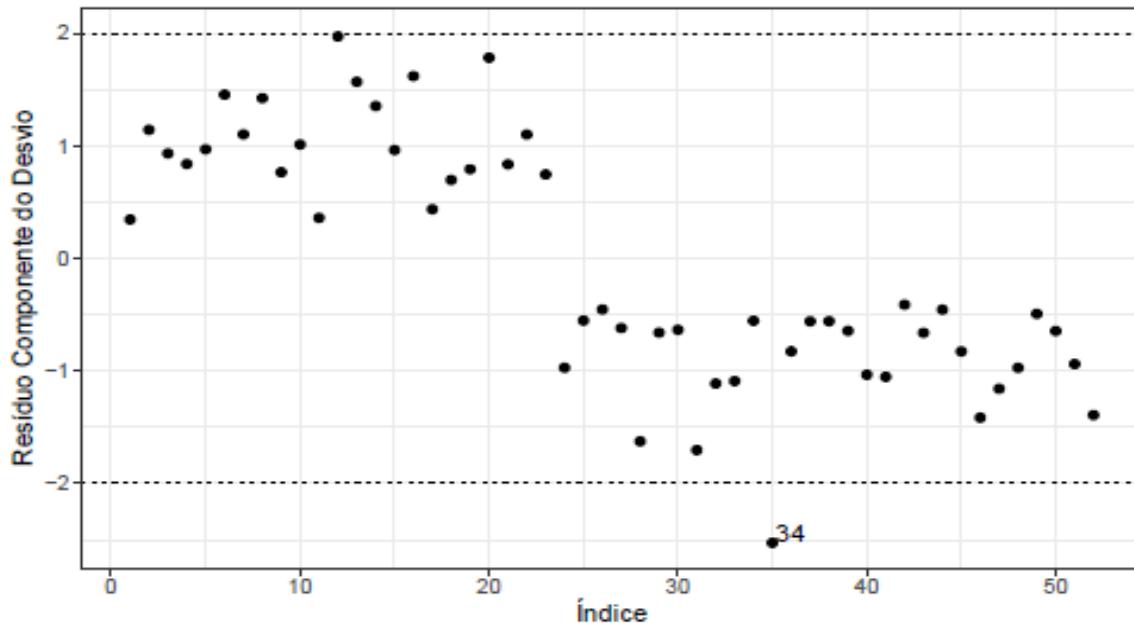


Figura B.52 Resíduo componente do desvio pelo índice da observação referente ao modelo da Tabela 2

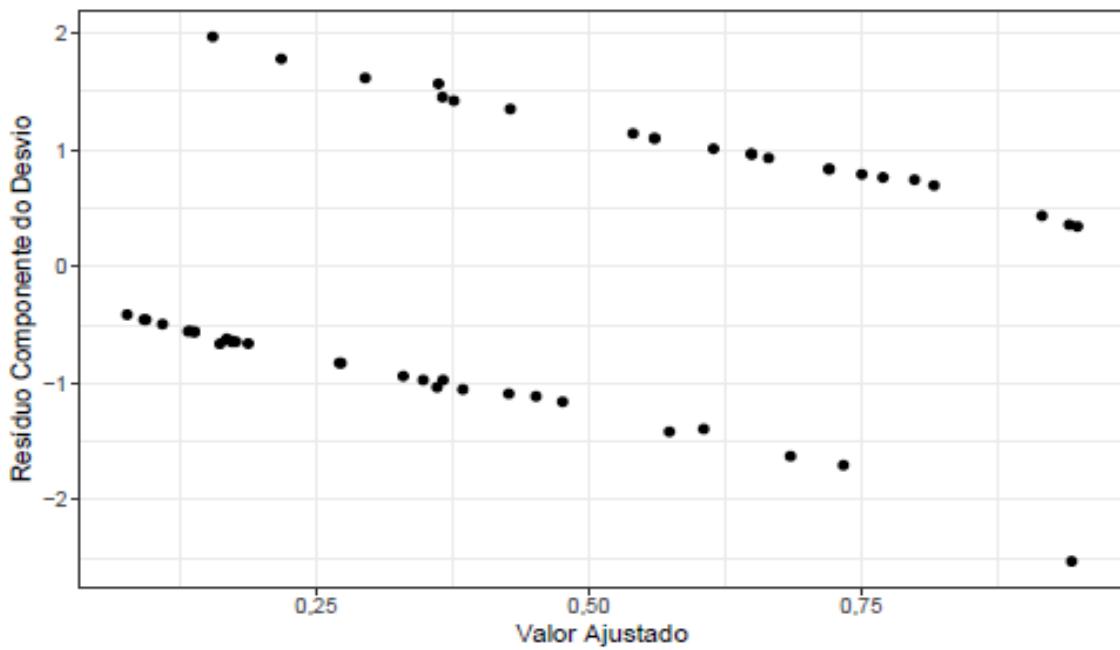


Figura B.53 Resíduo componente do desvio pelo valor ajustado referente ao modelo da Tabela 2

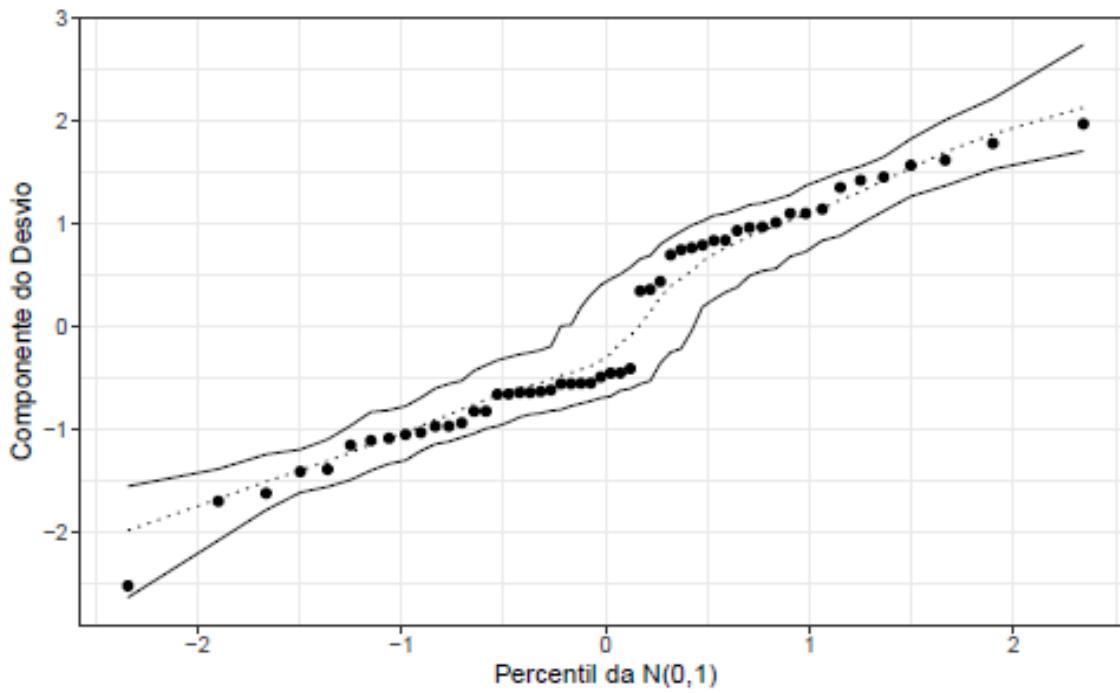


Figura B.54 Envelope simulado referente ao modelo da Tabela 2

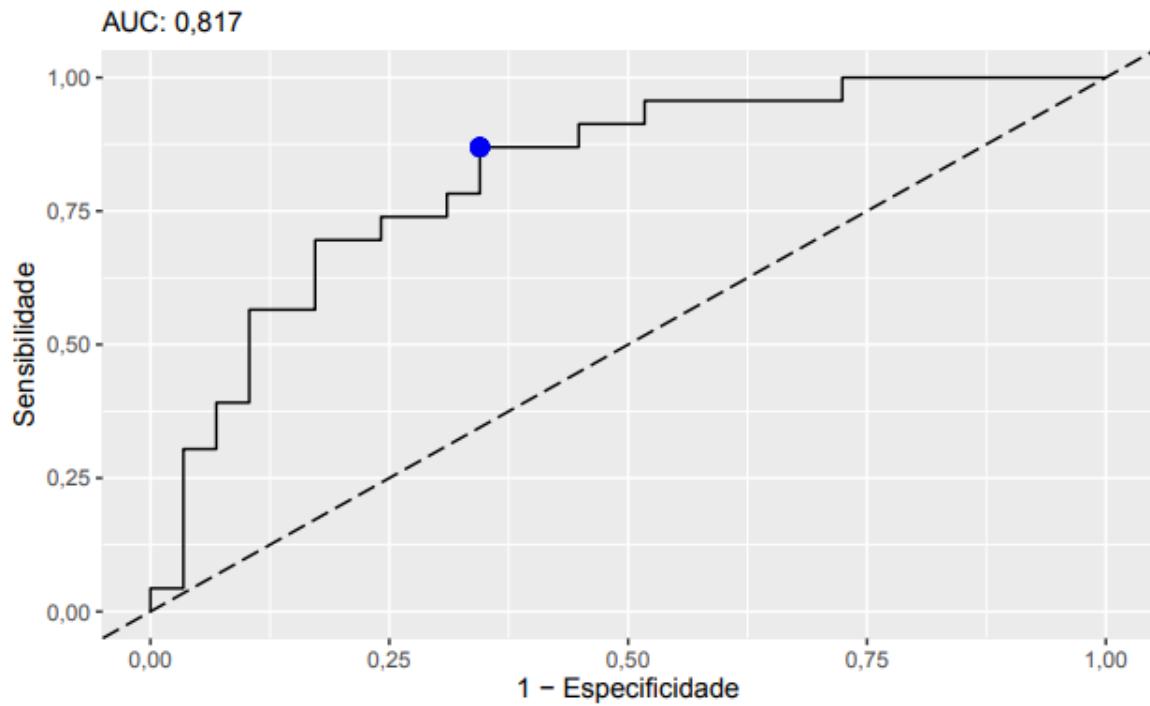


Figura B.55 Curva ROC referente ao modelo da Tabela 2

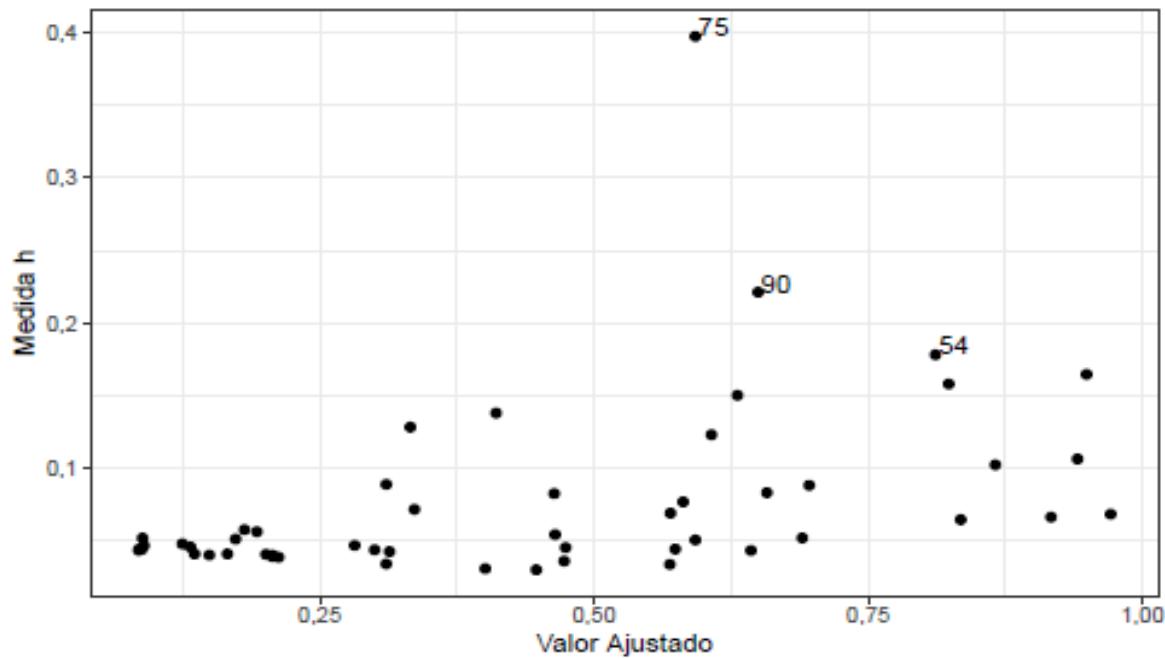


Figura B.56 Medida h pelo valor ajustado referente ao modelo da Tabela 5

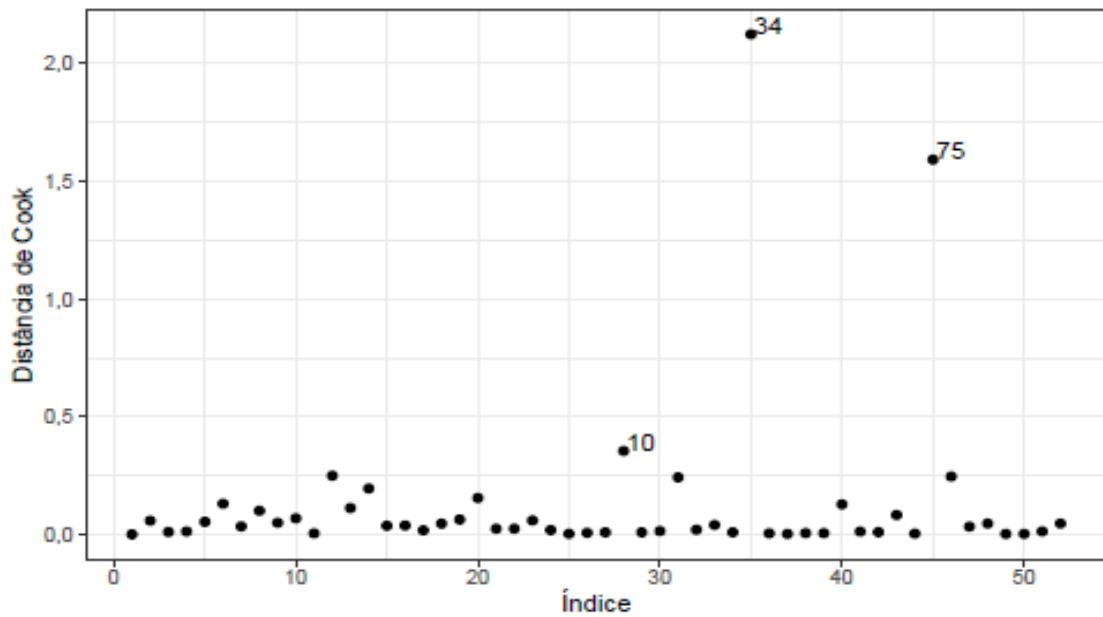


Figura B.57 Distância de Cook pelo índice da observação referente ao modelo da Tabela 5

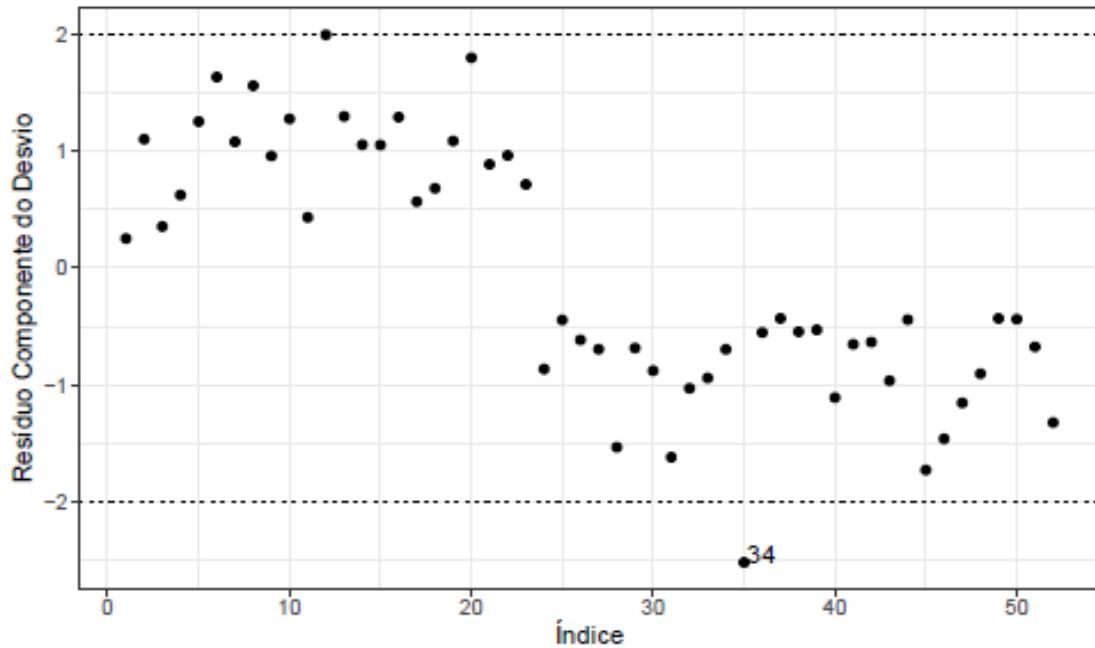


Figura B.58 Resíduo componente do desvio pelo índice da observação referente ao modelo da Tabela 5

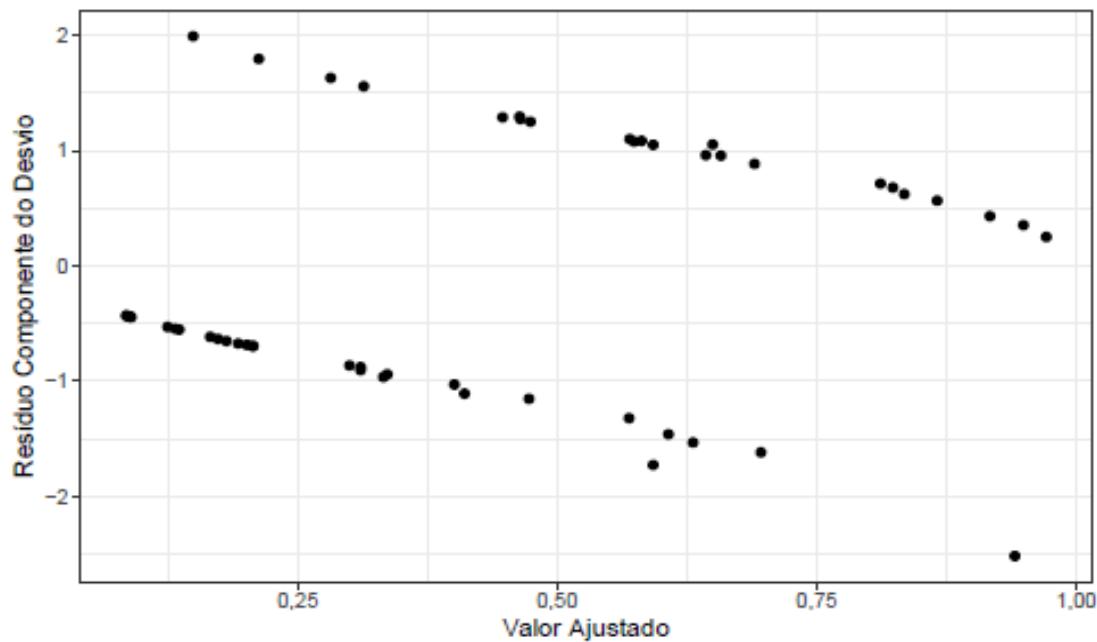


Figura B.59 Resíduo componente do desvio pelo valor ajustado referente ao modelo da Tabela 5

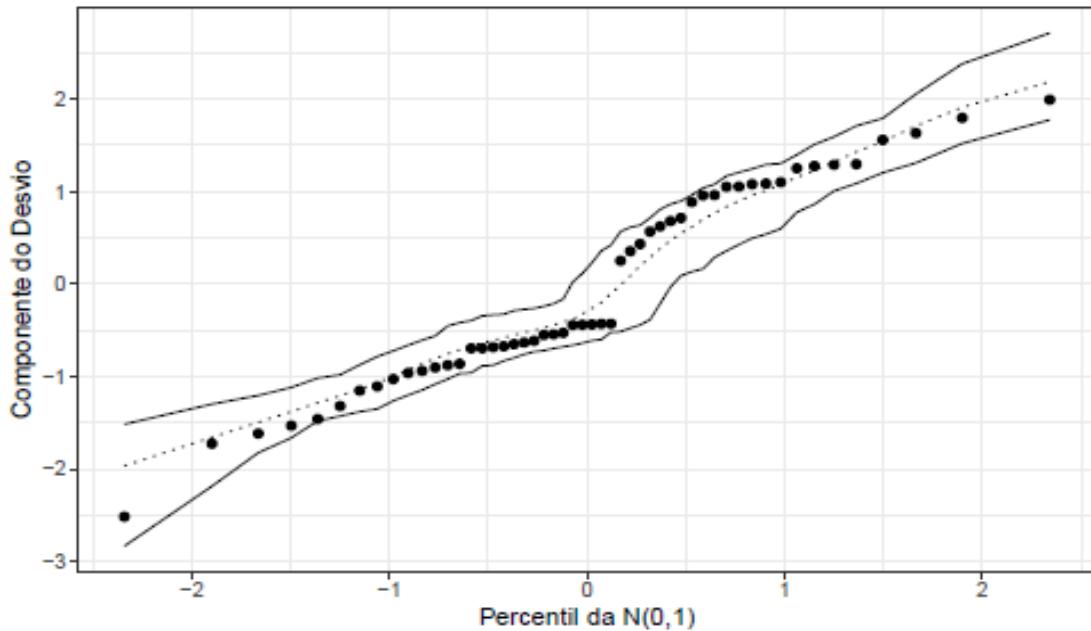


Figura B.60 Envelope simulado referente ao modelo da Tabela 5