

**Universidade de São Paulo
Instituto de Matemática e Estatística**

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA–21P14

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

**Efeito da Recuperação da Injúria Renal Aguda Associada à COVID-19 no
Balanço Hídrico e Equilíbrio Eletrolítico de Pacientes Internados em
Hospital Terciário**

Bruno de Castro Paul Schultze

Gilberto Alvarenga Paula

Guilherme Tamborra Pantaroto

Rubens Santos Andrade Filho

São Paulo, março de 2022

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Efeito da Recuperação da Injúria Renal Aguda Associada à COVID-19 no Balanço Hídrico e Equilíbrio Eletrolítico de Pacientes Internados em Hospital Terciário”.

PESQUISADORA: Camila Eleutério Rodrigues

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

FINALIDADE DO PROJETO: Publicação

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Bruno de Castro Paul Schultze

Gilberto Alvarenga Paula

Guilherme Tamborra Pantaroto

Rubens Santos Andrade Filho

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: SCHULTZE, B.C.P.; PAULA, G.A.; PANTAROTO, G.T.; ANDRADE FILHO, R.S. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Efeito da Recuperação da Injúria Renal Aguda Associada à COVID-19 no Balanço Hídrico e Equilíbrio Eletrolítico de Pacientes Internados em Hospital Terciário”**. São Paulo, IME-USP, 2021. (RAE–CEA-21P14)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRANDÃO NETO, R. A. **Injúria ou Lesão Renal Aguda**. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6551/injuria_ou_lesao_renal_aguda.htm>. Acesso em: 14 maio. 2021.

DIGGLE, P.; HEAGERTY, P.; LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. (2002). **Analysis of Longitudinal Data**. 2. ed. Oxford University Press Inc.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. (2013). **Applied Logistic Regression**. 3. ed. Wiley.

LEWIS III, J. L. **Depleção de Volume - Distúrbios endócrinos e metabólicos**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/disturbios-endocrinos-e-metabolicos/metabolismo-de-liquidos/deplecao-de-volume>>. Acesso em: 16 maio. 2021.

PAULA, G. A. (2013). **Modelos de Regressão - com apoio computacional**.

SBN. **Insuficiência Renal**. Disponível em: <<https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/insuficiencia-renal/>>. Acesso em: 14 maio. 2021.

STASINOPOULOS, D. M.; RIGBY, R.; HELLER, G.; VOUDOURIS, V.; DE BASTIANI, F. (2017). **Flexible Regression and Smoothing: Using GAMLSS in R**. Chapman & Hall/CRC.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Word 2016 *for Windows*;

Microsoft Excel 2016 *for Windows*;

R *for Windows*, versão 4.0.5;

RStudio *for Windows* versão, 1.4.1106.

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Testes de Hipóteses Paramétricas (04:080)

Testes de Hipóteses Não Paramétricas (05:070)

Associação e Dependência de Dados Qualitativos (06:020)

Outros (07:990)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina Epidemiologia (14:040)

RESUMO

A equipe assistencial de Nefrologia do HCFMUSP notou que os pacientes com a infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) que se recuperavam de um episódio de IRA (Injúria Renal Aguda) recebem uma alta carga de diuréticos, motivada pelo risco de congestão pulmonar em um paciente com quadro pulmonar já comprometido. Esses pacientes, quando comparados a outros na mesma situação, mas sem a coexistência de COVID-19, pareciam apresentar também níveis de ureia e sódio maiores.

Dessa forma, coletou-se os dados de 148 pacientes do setor de Nefrologia que estavam em recuperação da IRA, afim de verificar se as impressões acerca do uso indiscriminado de diuréticos e do efeito da COVID-19 sobre o sódio e a ureia séricos se verificam.

A partir da análise presente neste relatório foi constatado que de fato existe uma associação entre fazer uso de diuréticos e ter COVID-19, no entanto não há evidências do efeito direto de COVID-19 ou do uso de diuréticos nas medidas de sódio e da razão ureia/creatinina, indicando que o efeito acontece na verdade a partir das consequências típicas do vírus, como a necessidade de ventilação mecânica e a ocorrência de febre.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivos.....	8
3. Descrição do estudo.....	9
4. Descrição das variáveis	9
4.1. Variáveis demográficas e de diagnóstico	9
4.2. Variáveis de seguimento	11
5. Análise descritiva.....	13
5.1. COVID-19 e uso de diuréticos	13
5.2. Evolução do sódio e da razão ureia/creatinina	15
5.3. Associação entre variáveis explicativas	15
6. Análise inferencial	16
6.1. Modelo EEG para sódio	18
6.2. Modelo EEG para razão ureia/creatinina.....	20
7. Conclusão.....	22
APÊNDICE A	23
APÊNDICE B	35

1. Introdução

A injúria renal aguda (IRA), novo termo consensual utilizado para insuficiência renal aguda, é uma síndrome clínica caracterizada por uma rápida queda da função renal, com o acúmulo de substâncias tais como a creatinina e ureia (Brandão Neto, 2016). Manifestações recorrentes da IRA incluem a diminuição da urina, acúmulo de ácidos e aumento de potássio e fósforo. Os principais sintomas são sonolência, perda de apetite, falta de ar, fadiga, confusão, náuseas e vômitos (“Insuficiência Renal”, [s.d.]).

A depleção volêmica, também conhecida como contração de volume, é um estado de diminuição do volume intravascular, consequência da perda de água ou da diminuição do volume sanguíneo (Lewis III, 2018). As causas incluem vômitos, sudorese excessiva, diarreia, queimaduras, uso de diuréticos e insuficiência renal. A depleção está ligada à perda de líquido extracelular.

A equipe assistencial de Nefrologia do HCFMUSP notou que os pacientes com a infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) que se recuperavam de um episódio de IRA recebem uma alta carga de diuréticos, motivada pelo risco de congestão pulmonar em um paciente com quadro pulmonar já comprometido. Esses pacientes, quando comparados a outros na mesma situação, mas sem a coexistência de COVID-19, apresentavam níveis de ureia e sódio maiores, o que motivou a pesquisa.

Assim, a hipótese é que o uso indiscriminado de diuréticos possa levar a distúrbios de eletrólitos mais significativos em pacientes com Covid.

2. Objetivos

O estudo tem dois objetivos principais, primeiramente quer-se avaliar se existe a associação entre o uso de diuréticos e a presença de COVID-19, como suspeita a equipe de pesquisa. Posteriormente, quer-se avaliar os efeitos de algumas variáveis selecionadas na concentração de sódio sérico e na razão entre ureia sérica e creatinina sérica, de modo a verificar por exemplo se a simples presença de COVID-19 está relacionada com níveis maiores das variáveis citadas. Além disso, deseja-se também avaliar se os efeitos de COVID-19 nessas concentrações são realmente associados diretamente com a doença, ou se na verdade são associados com os sintomas que provêm da existência de COVID-19.

3. Descrição do estudo

Para esse estudo, foram coletados dados retrospectivos de 156 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) que tiveram IRA e se recuperaram, isto é, apresentaram queda espontânea de creatinina sérica. São dados de 100 pacientes com COVID-19 ao longo de 3 meses (abril a junho de 2020) e 56 pacientes sem COVID também em 3 meses (agosto a outubro de 2019) e foram coletados manualmente através da observação de prontuários disponíveis no sistema de saúde. Após uma análise inicial, descobriu-se que 8 observações dentre as 156 eram na verdade re-internações, então ficou decidido por retirá-las, sobrando para o estudo então 148.

Os dados consistem de variáveis demográficas como idade e gênero, além de variáveis clínicas como presença de obesidade, diabetes e doença renal crônica e variáveis que poderiam influenciar as medidas de eletrólitos como febre, diarreia, ventilação mecânica e uso de diuréticos. Além disso, durante os primeiros 5 dias de recuperação da função renal, os pacientes realizaram exames de sangue diariamente para medir a concentração de creatinina, ureia, sódio, bicarbonato e valor de pH, débito urinário, balanço hídrico em 24h e acumulado dos 5 dias. Também foram calculadas variáveis de interesse como a diferença de sódio para cloreto e razão de ureia para creatinina.

4. Descrição das variáveis

As variáveis coletadas foram divididas em dois grupos: variáveis demográficas e de diagnóstico, coletadas uma única vez em cada paciente, e variáveis de seguimento, coletadas diariamente por 5 dias em cada paciente.

4.1. Variáveis demográficas e de diagnóstico

Essas informações foram registradas uma única vez para cada paciente.

- **Covid-19:** variável binária que indica se houve diagnóstico de COVID-19. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Sexo:** variável binária que indica se a pessoa é do sexo “Masculino” ou “Feminino”.
- **Idade** (anos): idade do paciente.

- **Hipertensão arterial sistêmica:** variável binária, indica se há a presença de hipertensão arterial sistêmica. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Diabetes:** variável binária, indica se há a presença de diabetes. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Doença renal crônica:** variável binária, indica se há a presença de doença renal crônica. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Obesidade:** variável binária, indica se há a presença de obesidade. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Doença cardiovascular:** variável binária, indica se há a presença de doença cardiovascular. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Doença arterial periférica:** variável binária, indica se há a presença de doença arterial periférica. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Uso de drogas vasoativas:** variável binária, indica se houve uso de drogas vasoativas. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Necessidade de ventilação mecânica:** variável binária, indica se houve necessidade de ventilação mecânica. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Diarreia:** variável binária, indica se houve diarreia no período estudado. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Febre:** variável binária, indica se houve febre no período estudado. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Classificação da IRA:** classificação da gravidade da Injúria Renal Aguda, podendo ser 1 (leve), 2 (moderada) ou 3 (grave).
- **Tempo entre o diagnóstico de COVID-19 e IRA (dias)**
- **Débito urinário no primeiro dia de diagnóstico da IRA (mL):** quantidade de urina excretada em 24h no primeiro dia de diagnóstico da IRA.
- **Necessidade de diálise:** variável binária, indica se houve necessidade de diálise para tratamento da IRA. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Débito urinário no primeiro dia de diálise (em quem realizou o procedimento) (mL):** quantidade de urina excretada em 24h no primeiro dia de diálise.
- **Valor de ureia sérica no primeiro dia de diálise (mg/dL):** representa a concentração de ureia no sangue.

- **Valor de potássio sérico no primeiro dia de diálise (mEq/L):** representa a concentração de potássio no sangue.
- **Tempo em diálise (dias)**
- **Ultrafiltração média(mL):** volume médio removido nas sessões de diálise.
- **Duração da IRA (dias)**
- **Uso de diurético nos primeiros 5 dias da recuperação:** variável binária, indicando se houve ou não o uso de diurético no período. Pode ser “Sim” ou “Não”.

4.2. Variáveis de seguimento

Essas informações foram coletadas nos primeiros 5 dias de recuperação da injúria renal aguda.

- **Creatinina sérica (mg/dL):** concentração de creatinina no sangue.
- **Ureia sérica (mg/dL):** concentração de ureia no sangue.
- **Sódio sérico (mEq/L):** concentração de sódio no sangue. O valor de referência é entre 135 mEq/L e 145 mEq/L.
- **Cloreto sérico (mEq/L):** concentração de cloreto no sangue. O valor de referência é entre 98 mEq/L e 107 mEq/L.
- **Diferença entre sódio e cloreto séricos (mEq/L):** sódio sérico menos cloreto sérico. Os valores de referência são menores ou iguais a 32 mEq/L. Sua elevação é um indício de depleção volêmica.
- **PH sérico:** valor do PH sanguíneo. Seu valor de referência é entre 7,35 e 7,45. Sua elevação é um indício de depleção volêmica.
- **Bicarbonato sérico (mEq/L):** concentração de bicarbonato no sangue. Seu valor de referência é entre 23 mEq/L e 27 mEq/L. Sua elevação é um indício de depleção volêmica.
- **Balanço hídrico em 24h (mL):** representa a diferença entre o volume de líquidos que entra na pessoa, através de ingestão ou soro, por exemplo, e o volume que sai através de meios quantificáveis, como urina. O líquido perdido através de meios não quantificáveis, como suor, não está incluso. Valores negativos indicam depleção de volume.

- **Balanço hídrico acumulado** (mL): é a soma dos balanços hídricos diários dos primeiros 5 dias de recuperação. Valores negativos indicam depleção de volume.
- **Débito urinário** (mL): quantidade de urina excretada em 24 horas a partir das 6 horas da manhã do dia.
- **Razão entre ureia e creatinina séricas**: seu valor de referência é entre 20 e 40, e sua elevação indica depleção de volume.
- **Dose de diurético administrada**: quantidades diárias de 3 diuréticos diferentes (cada um sendo uma variável separada).

As três variáveis de doses diárias de diuréticos ingeridas por cada paciente durante a recuperação foram usadas para corrigir a variável uso de diuréticos durante a recuperação, que possuía alguns valores incorretos originalmente.

Após uma análise de valores faltantes, retiramos em conjunto com a pesquisadora variáveis com 20% ou mais de valores faltantes, de forma que ficamos no final com as seguintes variáveis:

- **Covid-19**: variável binária que indica se houve diagnóstico de COVID-19. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Sexo**: variável binária que indica se a pessoa é do sexo “Masculino” ou “Feminino”.
- **Idade** (anos): idade do paciente.
- **Hipertensão arterial sistêmica**: variável binária, indica se há a presença de hipertensão arterial sistêmica. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Diabetes**: variável binária, indica se há a presença de diabetes. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Doença renal crônica**: variável binária, indica se há a presença de doença renal crônica. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Obesidade**: variável binária, indica se há a presença de obesidade. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Doença cardiovascular**: variável binária, indica se há a presença de doença cardiovascular. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Doença arterial periférica**: variável binária, indica se há a presença de doença arterial periférica. Pode ser “Sim” ou “Não”.

- **Uso de drogas vasoativas:** variável binária, indica se houve uso de drogas vasoativas. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Necessidade de ventilação mecânica:** variável binária, indica se houve necessidade de ventilação mecânica. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Diarreia:** variável binária, indica se houve diarreia no período estudado. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Febre:** variável binária, indica se houve febre no período estudado. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Classificação da IRA:** classificação da gravidade da Injúria Renal Aguda, podendo ser 1 (leve), 2 (moderada) ou 3 (grave).
- **Necessidade de diálise:** variável binária, indica se houve necessidade de diálise para tratamento da IRA. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Duração da IRA (dias)**
- **Uso de diurético nos primeiros 5 dias da recuperação:** variável binária, indicando se houve ou não o uso de diurético no período. Pode ser “Sim” ou “Não”.
- **Creatinina sérica (mg/dL):** concentração de creatinina no sangue.
- **Ureia sérica (mg/dL):** concentração de ureia no sangue.
- **Sódio sérico (mEq/L):** concentração de sódio no sangue. O valor de referência é entre 135 mEq/L e 145 mEq/L e sua elevação indica depleção de volume.
- **Razão entre ureia e creatinina séricas:** seu valor de referência é entre 20 e 40, e sua elevação indica depleção de volume.

Por fim retiramos também 3 pacientes que não tinham a variável febre, que também é de interesse da pesquisadora.

5. Análise descritiva

5.1. COVID-19 e uso de diuréticos

Uma das motivações para o estudo foi a impressão, por parte dos profissionais da saúde envolvidos, de que pacientes com COVID-19 recebiam diuréticos de forma mais frequente do que pacientes sem a doença.

Nesta seção o objetivo é analisar esses dois fatores para avaliar a existência de associação.

Na Tabela A.1 está a frequência conjunta das variáveis Covid-19 e uso de diuréticos. Aplicando o teste exato de Fisher obtemos um valor-p $< 0,001$ para a hipótese nula de que a razão de chances populacional é igual a um. Além disso, podemos estimar também a razão de chances entre pacientes com Covid e sem Covid terem usado diurético.

Essa razão de chances é então definida por:

$$\frac{\frac{\hat{P}(\text{uso de diuréticos} = \text{Sim} | \text{Covid} = \text{Sim})}{\hat{P}(\text{uso de diuréticos} = \text{Não} | \text{Covid} = \text{Sim})}}{\frac{\hat{P}(\text{uso de diuréticos} = \text{Sim} | \text{Covid} = \text{Não})}{\hat{P}(\text{uso de diuréticos} = \text{Não} | \text{Covid} = \text{Não})}}$$

A estimativa pontual para tal razão de chances é 2.35 e a estimativa intervalar com 95% de confiança é [1,13; 4,91]. Podemos interpretar essa estimativa pontual da seguinte forma: a chance de um paciente com Covid ter usado diurético é 2,35 vezes a chance de um paciente sem Covid ter usado diurético. Assim, torna-se evidente a associação entre uso de diuréticos e a presença de COVID-19.

Além dessa tabela de contingência marginal, também decidimos analisar se a associação entre COVID-19 e uso de diuréticos se mantém constante quando analisamos tais variáveis em diferentes estratos. Fazemos isso para entender se, estratificando as observações segundo outra variável (gênero, por exemplo), a associação entre COVID-19 e uso de diuréticos desaparece ou torna-se diferente em termos de razão de chances.

Com esse fim, primeiro aplicamos o Teste de Breslow-Day que tem como hipótese nula a homogeneidade das razões de chances. Então, no exemplo utilizando gênero como variável de estratificação, o Teste de Breslow-Day tem como hipótese nula que a razão de chances de uso de diuréticos dado COVID é igual tanto para o gênero masculino quanto para o gênero feminino (independentemente do valor dessa razão de chances). Caso a hipótese nula não seja rejeitada ao nível de 5%, então aplicamos o Teste de Cochran-Mantel-Haenszel para verificar se essa razão de chances é igual a um, ou seja, se COVID e uso de diuréticos são independentes em cada estrato. Nas Tabela A.3 e A.3 estão exemplos de tabelas de frequência estratificadas.

Já a Tabela A.4 contém os valores-p para ambos os testes mencionados aqui para diferentes variáveis de estratificação. Podemos notar que para as variáveis exploradas a associação só deixou de ser significativa para as variáveis de estrato drogas vasoativas e ventilação mecânica, indicando que talvez estas estejam associadas com COVID-19 e/ou com o uso de diuréticos (o que será melhor explorado posteriormente).

5.2. Evolução do sódio e da razão ureia/creatinina

O primeiro objetivo do trabalho foi conquistado, a associação entre COVID-19 e uso de diuréticos foi verificada. Para os próximos objetivos, de avaliar o efeito de algumas variáveis na concentração de sódio e na razão de ureia por creatinina, vamos verificar primeiramente alguns gráficos de perfis de média ao longo dos dias, com o objetivo de analisar descritivamente se existe algum efeito.

Nas figuras de B.1 a B.6 podemos verificar a evolução de sódio ao longo dos 5 dias, em algumas quebras de variáveis escolhidas pela pesquisadora. Notemos então que a existência de febre ou do uso de ventilação mecânica parecem aumentar as concentrações de sódio sérico, enquanto que a existência de diálise parece, principalmente nos primeiros dias, diminuir tal concentração. Além disso, é possível observar também uma aparente interação entre algumas variáveis (febre, por exemplo) com o dia, dado que as curvas não são paralelas.

Nas figuras de B.7 a B.12 podemos verificar a evolução da razão ureia/creatinina ao longo dos 5 dias, em algumas quebras de variáveis escolhidas pela pesquisadora. Dessa vez a presença de COVID-19 parece também aumentar os níveis dessa variável, da mesma forma que o uso de ventilação mecânica. Novamente a presença de diálise parece levar a um nível menor dessa variável, principalmente nos dias iniciais e é possível observar interação entre algumas variáveis (ventilação mecânica, por exemplo) com o dia.

5.3. Associação entre variáveis explicativas

Para a modelagem que virá a seguir, conversando com a pesquisadora definimos como variáveis explicativas as seguintes, por terem evidências clínicas de efeitos na concentração de sódio e/ou razão de ureia e creatinina: diarreia, uso de diuréticos, diálise,

ventilação mecânica, febre e COVID-19 (esta última ainda não possui evidências clínicas de efeito, é de interesse da pesquisadora saber se o mesmo existe). É relevante, então, saber se tais variáveis estão associadas entre si, pois isso pode afetar os resultados observados nos modelos (por exemplo, pode haver multicolinearidade, fazendo com que alguns efeitos tenham sinal inverso ao esperado).

Sendo todas variáveis binárias, criamos as tabelas de contingência dois a dois de todas as combinações das variáveis definidas, disponíveis nas Tabelas de Tabela A.5 a Tabela A.18 . Além disso em Tabela A.19 temos os valores p do Teste de Fisher realizado em cada tabela, e observamos alguns valores p baixos (menores que 0,05 por exemplo) indicando que certas variáveis explicativas estão sim associadas, como COVID-19 e ventilação mecânica, o que será levado em conta durante a modelagem.

6. Análise inferencial

Após a análise descritiva, iniciamos os ajustes de modelos para as variáveis resposta sódio e razão de ureia/creatinina. O primeiro passo para definir a classe de modelos a ser testada foi pensar nas medidas repetidas que temos (cada paciente tem cinco medidas de cada variável resposta, uma para cada um dos cinco primeiros dias analisados). A partir disso, pensamos então na classe de Modelos Lineares Generalizados Mistos (MLGM), que nos permite adicionar um intercepto aleatório para cada paciente e assim lida com o fato de existir correlação dentre as medidas de um mesmo paciente.

Com essa primeira classe de modelos definida partimos então para a definição da distribuição de cada variável resposta e também das variáveis explicativas que entrariam no modelo final. Para a distribuição seguimos da seguinte forma: para sódio seguimos com a distribuição Normal inicialmente (pois a média menos dois desvios-padrão continua consideravelmente longe de zero) e para a razão ureia/creatinina seguimos com a distribuição Gama e função de ligação log (pois a média menos dois desvios padrão ultrapassa o zero). Além disso, os gráficos de resíduos dos modelos MLGM valem como suporte de que as distribuições utilizadas são adequadas.

A partir de então, seguimos para a definição das variáveis do modelo final para cada uma. Inicialmente testamos métodos automáticos como o *step GAIC*, tanto *backward* quanto

forward mas o modelo final continha somente a variável dia. Após isso, testamos também uma seleção artesanal conhecida como *purposeful selection* (Hosmer *et al.*, 2013), que foi criada por profissionais renomados da área de pesquisa em saúde, mas ao final o resultado eram modelos com muitas variáveis e um grande número também de interações, dificultando demais a interpretação e gerando um resultado não satisfatório. Conversamos então com a pesquisadora, e com a ajuda dela decidimos seguir a modelagem somente com variáveis que tinham evidência clínica de afetarem as variáveis resposta e/ou que eram de interesse da pesquisadora conhecer o efeito. Tais variáveis foram então: uso de diuréticos, COVID-19, ventilação mecânica, diarreia (somente para a variável resposta razão ureia/creatinina), febre, diálise e o dia em que foi feita a medição (dia 1, 2, 3, 4 ou 5).

Seguimos então com a modelagem usando tais variáveis, e também alterando alguns hiperparâmetros como recomendado por um dos criadores do pacote GAMLSS (Stasinopoulos *et al.*, 2017). No entanto apesar dos resíduos dos modelos ficarem razoáveis, as estimativas geradas após a seleção de variáveis causavam estranheza do ponto de vista clínico (por exemplo, no caso de Sódio o modelo final indicava que COVID-19 agia de maneira a diminuir a estimativa de sódio, quando clinicamente isso não foi o observado pela pesquisadora), de forma que o uso dessa classe de Modelos Lineares Generalizados Misto não parecia adequado.

Decidimos então testar uma outra classe de modelos, conhecida como Equações de Estimação Generalizadas (Paula, 2013), que são parte dos modelos de quase-verossimilhança (que não usam exatamente a função de verossimilhança na estimação, mas tem propriedades parecidas). Essa classe de modelos permite ter um foco adicional no modelo populacional (ao invés de ter um foco em modelar também o efeito aleatório para cada paciente da amostra) e é altamente recomendada por gerar resultados tipicamente robustos mesmo quando a estrutura de correlação não se mostra tão apropriada (Diggle *et al.*, 2002). Para a implementação deste modelo é necessário indicar qual a estrutura de correlação entre as observações da variável resposta de mesmo paciente (matriz de correlação de trabalho), de modo que testamos as estruturas Permutável e Autorregressiva AR(1) e Independente, e escolhemos aquela que levou a melhores resultados nos modelos completos utilizando os seguintes critérios: *Quasi-likelihood under Independence modelo Criterion (QIC)*, *Rotnitzky-Jewells' Criterion (RJC)* e *Gosho-Hamada_Yoshimura's Criterion*

(GHYC), como indicado por nosso orientador. Desta forma a estrutura escolhida para a modelagem foi a Autorregressiva AR(1) para as duas variáveis resposta, e partimos para a seleção de variáveis.

6.1. Modelo EEG para sódio

Primeiramente, convém lembrar que para esta variável consideramos uma distribuição Normal com função de ligação identidade.

As variáveis inicialmente testadas foram: COVID-19, uso de diuréticos, febre, ventilação mecânica, diálise e dia. Além disso, observando os gráficos de perfis de média disponíveis nas Figuras B.1 a B.6 adicionamos também a interação de cada variável com o dia, as interações entre covid e as demais variáveis e as interações de segunda ordem entre dia, covid e as demais variáveis. Para selecionarmos as variáveis do modelo final utilizamos o Teste de Wald para cada parâmetro, começando com um modelo com todas as variáveis e a cada passo retirando o coeficiente com maior valor p (sempre com o cuidado de não retirar um efeito principal se ele fizer parte de uma interação que ainda está no modelo) e deixando todos que tiverem valor p menor ou igual a 5%.

Depois dessa seleção, as variáveis que ficaram no modelo foram dia, febre, ventilação mecânica e diálise como efeitos principais e a interação entre dia e febre. As estimativas pontuais e respectivas estimativas de erros padrão e valor-p dos coeficientes junto com outras estatísticas do modelo final estão na Tabela A.20. Também apresentamos na Tabela A.21 as estimativas intervalares, com 95% de confiança, dos coeficientes estimados.

Observando os gráficos de perfis de média disponíveis nas Figuras de B.1 a B.6 podemos notar que o modelo final parece de acordo com a análise descritiva, e apesar do coeficiente para febre ser negativo, como não existe dia zero devemos sempre somar o efeito principal com o da interação, fazendo com que no fim febre tenha um efeito positivo e crescente ao longo dos dias.

Notemos, então, que nem COVID-19 nem o uso de diuréticos se mostraram significativos ao nível de 5% com relação ao efeito que essas variáveis poderiam ter na concentração de sódio. Apesar disso, é importante lembrarmos que, por exemplo, COVID-19 está intrinsicamente associado com a realização de ventilação mecânica, que por sua vez

foi significativa no modelo final. Dessa forma, avaliamos que a presença de COVID-19 não afeta diretamente a concentração de sódio, mas as consequências que podem surgir da COVID afetam.

Observa-se também, nesse ajuste, altas correlações entre as 5 medidas de sódio, como pode ser observado na matriz trabalho apresentada na Tabela A.22. O procedimento de equações de estimação permite que a estrutura de correlação seja definida de forma independente dos efeitos do modelo, diferentemente dos modelos mistos em que há uma dependência entre essas quantidades. Isso pode ter sido uma das causas das diferenças entre os resultados dos dois procedimentos.

Ainda com a Tabela A.20 podemos realizar a interpretação do modelo, por exemplo, para pacientes sem febre, ventilação mecânica nem diálise, a estimativa da média de sódio é $139,381 + 0,451 = 139,832$ mEq/L no primeiro dia, $139,381 + 2 \times 0,451 = 140,283$ mEq/L no segundo, $140,734$ mEq/L no terceiro, $141,185$ mEq/L no quarto e $141,636$ mEq/L no quinto.

A estimativa da média do sódio diminui $5,536$ mEq/L em pacientes que realizaram diálise, mantendo as outras variáveis constantes.

O uso de ventilação mecânica aumenta em $4,141$ mEq/L a estimativa da média do sódio, mantendo as outras variáveis constantes.

A incidência de febre aumenta em $0,952 - 0,539 = 0,386$ mEq/L a estimativa da média do sódio no primeiro dia, mantendo as outras variáveis constantes.

Os efeitos também podem ser combinados, por exemplo, em pacientes que fizeram uso de ventilação mecânica e tiveram febre no primeiro dia, a estimativa pontual da média de sódio aumenta em $4,141 + 0,952 - 0,539 = 4,527$ mEq/L em relação aos pacientes que não usaram ventilação mecânica nem tiveram febre, no primeiro dia..

Para construir uma estimativa intervalar para o efeito de combinações de fatores na média do sódio precisamos também das estimativas das covariâncias entre os coeficientes estimados. A Tabela A.23 mostra a matriz de variância-covariância dos parâmetros estimados pelo modelo. Com isso, podemos construir estimativas intervalares para a combinação de fatores. Sendo x_1 e x_2 dois fatores distintos e $\hat{\beta}_1$ e $\hat{\beta}_2$ suas respectivas

estimativas intervalares, o intervalo de confiança de 95% conjunto para o efeito de ambos fatores presentes é

$$IC(\beta_1 + \beta_2; 95\%) = \hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 \pm 1,96 \sqrt{(\widehat{Var}(\hat{\beta}_1) + \widehat{Var}(\hat{\beta}_2) + 2\widehat{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2))}$$

Dessa forma, a estimativa intervalar de 95% do efeito da incidência de diálise e ventilação mecânica na média do Sódio é:

$$\begin{aligned} IC(\text{Diálise} + \text{Vent. Mecânica}; 95\%) &= -5,536 + 4,141 \\ &\quad \pm 1,96 \sqrt{1,187 + 1,166 + 2 \times (-0,459)} \\ &= [-3,74; 0,957], \end{aligned}$$

Ou seja, com 95% de confiança, o efeito da incidência de diálise e ventilação mecânica na média do Sódio está contido no intervalo aleatório $[-3,74; 0,957]$ mEq/L. Observando que o valor zero pertence ao intervalo de confiança, podemos concluir que a média do sódio não se altera para pacientes que fizeram diálise e usaram ventilação mecânica quando comparados a pacientes que não fizeram diálise nem usaram ventilação mecânica.

Verificamos também a presença de pontos influentes a partir da Distância de Cook, cujo gráfico está disponível na Figura B.13. Identificamos então cinco pacientes que violam o intervalo permitido (pacientes 13, 45, 122, 124 e 143), no entanto verificamos que a retirada desses pacientes individualmente não altera a inferência do modelo final.

Na Figura B.14 está disponível também o gráfico dos resíduos de Pearson contra os valores ajustados do modelo final, espera-se que os resíduos fiquem igualmente dispersos ao longo do eixo x, se concentrando perto de 0. Por esse gráfico, nota-se que o modelo parece razoavelmente ajustado.

6.2. Modelo EEG para razão ureia/creatinina

Primeiramente, convém lembrar que para esta variável consideramos uma distribuição Gama com função de ligação logarítmica, para evitar estimativas negativas.

Para essa modelagem, foram inicialmente consideradas as variáveis COVID-19, uso de diurético, febre, ventilação mecânica, diálise, diarreia, dia como efeitos principais, as interações de primeira ordem entre dia e demais variáveis e entre covid e as demais variáveis

e as interações de segunda ordem entre dia, covid e demais variáveis. Para a seleção das variáveis realizamos o mesmo processo feito para o modelo de sódio e, após a seleção de variáveis, no modelo final ficaram presentes somente as variáveis ventilação mecânica, dia, diálise e a interação entre dia e ventilação mecânica. As estimativas pontuais (em logaritmo e na escala usual) estão disponíveis nas Tabelas Tabela A.24 e Tabela A.24, e estimativas intervalares estão disponíveis nas Tabelas Tabela A.25 e Tabela A.27.

Analisando as Figuras de B.7 a B.11, de perfis de média, podemos ver que o modelo final corrobora com a análise descritiva, e que novamente o uso de diuréticos e covid foram retiradas do modelo por não se mostrarem significativas ao nível de 5%. Aqui vale a mesma discussão do modelo anterior, apesar de não estarem presentes diretamente, a ventilação mecânica e a diálise (que estão associadas com as duas primeiras) estão.

Nota-se também, nesse ajuste, altas correlações para a matriz trabalho como mostrado na Tabela A.28. Ou seja, altos valores para as correlações entre as 5 medidas de ureia/creatinina.

Após todas essas considerações, partimos então para a interpretação das estimativas geradas. Para isso vamos utilizar a razão de médias.

A ocorrência de ventilação mecânica no dia 1, por exemplo, leva a um aumento de aproximadamente $23,3\% + 5,2\% = 28,5\%$ na média esperada da razão ureia/creatinina, fixando a categoria de diálise.

A ocorrência de diálise leva a uma diminuição de aproximadamente 21,8% na média esperada da razão ureia/creatinina, fixando o dia e a categoria de ventilação mecânica.

A partir de Tabela A.29 podemos construir estimativas intervalares para a combinação de fatores da mesma forma que foi feito para o modelo de sódio, lembrando somente que as estimativas geradas aqui estão na forma logarítmica. Sendo x_1 e x_2 dois fatores distintos e $\hat{\beta}_1$ e $\hat{\beta}_2$ suas respectivas estimativas intervalares, seu intervalo de confiança de 95% conjunto é dado por:

$$IC(\beta_1 + \beta_2; 95\%) = \hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_2 \pm 1,96 \sqrt{(\widehat{Var}(\hat{\beta}_1) + \widehat{Var}(\hat{\beta}_2) + 2\widehat{Cov}(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2))}$$

Verificamos também a presença de pontos influentes a partir da Distância de Cook, cujo gráfico está disponível na Figura B.15. Identificamos então cinco pacientes que violam o intervalo permitido (pacientes 4, 45, 79, 125 e 143), no entanto verificamos que a retirada desses pacientes individualmente não altera a inferência do modelo final.

Na Figura B.16 está disponível também o gráfico dos resíduos de Pearson contra os valores ajustados do modelo final, a expectativa é que os resíduos fiquem igualmente dispersos ao longo do eixo x, e se concentrando perto de 0. Nota-se pelo gráfico que o modelo parece razoavelmente ajustado.

7. Conclusão

Primeiramente comprovou-se a associação entre COVID-19 e uso de diuréticos, além de se mostrar que essas duas variáveis também estão associadas com outras coletadas, como ventilação mecânica e a realização de diálise.

Avaliamos então a evolução do sódio e da razão de ureia e creatinina nos primeiros 5 dias de recuperação de função renal em pacientes com IRA que tiveram COVID-19 e em pacientes não tiveram. Com isso, verificamos nem COVID-19 nem o uso de diuréticos parecem contribuir diretamente para a variação dessas medidas, mas também verificamos que algumas possíveis consequências da presença de covid estão sim relacionadas com tais variações, como ventilação mecânica e, no caso de sódio, a febre.

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1: Tabela de contingência COVID x Uso de diuréticos

Covid	Diurético		Total
	Sim	Não	
Sim	60 (62%)	36 (38%)	96 (100%)
Não	19 (39%)	30 (61%)	49 (100%)
Total	79 (54%)	66 (46%)	145 (100%)

Tabela A.2: Tabela de contingência COVID x Uso de diuréticos por gênero

Covid	Feminino			Masculino		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Sim	20 (65%)	11 (35%)	31 (100%)	40 (62%)	25 (38%)	65 (100%)
Não	5 (31%)	11 (69%)	16 (100%)	14 (42%)	19 (58%)	33 (100%)
Total	25 (53%)	22 (47%)	47 (100%)	54 (55%)	44 (45%)	98 (100%)

Tabela A.3: Tabela de contingência COVID x Uso de diuréticos por ventilação mecânica

Covid	Não			Sim		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Sim	8 (50%)	8 (50%)	16 (100%)	52 (65%)	28 (35%)	80 (100%)
Não	13 (32%)	27 (68%)	40 (100%)	6 (67%)	3 (33%)	9 (100%)
Total	21 (38%)	35 (62%)	56 (100%)	58 (65%)	31 (35%)	89 (100%)

Tabela A.4: Resumo dos resultados da associação estratificada

Estrato	Teste de Breslow-Day	Teste de Mantel-Haenszel
Gênero	0.508	0.024
Idade (maior ou igual a 60)	0.075	0.049
Drogas vasoativas	0.273	0.069
Febre	0.399	0.038
Diálise	0.077	0.015
Ventilação Mecânica	0.399	0.524

Estrato	Teste de Breslow-Day	Teste de Mantel-Haenszel
Diarreia	0.207	0.015

Tabela A.5: Tabela de contingência COVID x Ventilação mecânica

Covid	Ventilação Mecânica		Total
	Sim	Não	
Sim	80 (83%)	16 (17%)	96 (100%)
Não	9 (18%)	40 (82%)	49 (100%)
Total	89 (61%)	56 (39%)	145 (100%)

Tabela A.6: Tabela de contingência COVID x Febre

Febre			
Covid	Sim	Não	Total
Sim	41 (43%)	55 (57%)	96 (100%)
Não	11 (22%)	38 (78%)	49 (100%)
Total	52 (36%)	93 (64%)	145 (100%)

Tabela A.7: Tabela de contingência COVID x Diálise

Diálise			
Covid	Sim	Não	Total
Sim	58 (60%)	38 (40%)	96 (100%)
Não	17 (35%)	32 (65%)	49 (100%)
Total	75 (52%)	70 (48%)	145 (100%)

Tabela A.8: Tabela de contingência COVID x Diarreia

Diálise			
Covid	Sim	Não	Total
Sim	58 (60%)	38 (40%)	96 (100%)
Não	17 (35%)	32 (65%)	49 (100%)
Total	75 (52%)	70 (48%)	145 (100%)

Tabela A.9: Tabela de contingência Uso de diuréticos x Ventilação mecânica

Ventilação Mecânica			
Uso de diuréticos	Sim	Não	Total
Sim	58 (73%)	21 (27%)	79 (100%)
Não	31 (47%)	35 (53%)	66 (100%)
Total	89 (61%)	56 (39%)	145 (100%)

Tabela A.10: Tabela de contingência Uso de diuréticos x Febre

Uso de diuréticos	Febre		Total
	Sim	Não	
Sim	36 (46%)	43 (54%)	79 (100%)
Não	16 (24%)	50 (76%)	66 (100%)
Total	52 (36%)	93 (64%)	145 (100%)

Tabela A.11: Tabela de contingência Uso de diuréticos x Diálise

Uso de diuréticos	Diálise		Total
	Sim	Não	
Sim	43 (54%)	36 (46%)	79 (100%)
Não	32 (48%)	34 (52%)	66 (100%)
Total	75 (52%)	70 (48%)	145 (100%)

Tabela A.12: Tabela de contingência Uso de diuréticos x Diarreia

Uso de diuréticos	Diarreia		Total
	Sim	Não	
Sim	10 (13%)	69 (87%)	79 (100%)
Não	12 (18%)	54 (82%)	66 (100%)
Total	22 (15%)	123 (85%)	145 (100%)

Tabela A.13: Tabela de contingência Ventilação mecânica x Febre

Ventilação mecânica	Febre		Total
	Sim	Não	
Sim	45 (51%)	44 (49%)	89 (100%)
Não	7 (12%)	49 (88%)	56 (100%)
Total	52 (36%)	93 (64%)	145 (100%)

Tabela A.14: Tabela de contingência Ventilação mecânica x Diálise

Ventilação mecânica	Diálise		Total
	Sim	Não	
Sim	64 (72%)	25 (28%)	89 (100%)
Não	11 (20%)	45 (80%)	56 (100%)
Total	75 (52%)	70 (48%)	145 (100%)

Tabela A.15: Tabela de contingência Ventilação mecânica x Diarreia

Ventilação mecânica	Diarreia		Total
	Sim	Não	
Sim	13 (15%)	76 (85%)	89 (100%)
Não	9 (16%)	47 (84%)	56 (100%)
Total	22 (15%)	123 (85%)	145 (100%)

Tabela A.16: Tabela de contingência Febre x Diálise

Febre	Diálise		Total
	Sim	Não	
Sim	33 (63%)	19 (37%)	52 (100%)
Não	42 (45%)	51 (55%)	93 (100%)
Total	75 (52%)	70 (48%)	145 (100%)

Tabela A.17: Tabela de contingência Febre x Diarreia

Febre	Diarreia		Total
	Sim	Não	
Sim	4 (7.7%)	48 (92%)	52 (100%)
Não	18 (19%)	75 (81%)	93 (100%)
Total	22 (15%)	123 (85%)	145 (100%)

Tabela A.18: Tabela de contingência Diálise x Diarreia

Diálise	Diarréia		Total
	Sim	Não	
Sim	12 (16%)	63 (84%)	75 (100%)
Não	10 (14%)	60 (86%)	70 (100%)
Total	22 (15%)	123 (85%)	145 (100%)

Tabela A.19: Resumo dos resultados das associações

Variáveis	Teste de Fisher (valor p)
COVID e ventilação mecânica	<0,001
COVID e febre	0,018
COVID e diálise	0,003
COVID e diarreia	0,2284
Uso de diuréticos e ventilação mecânica	0,004
Uso de diuréticos e febre	0,009
Uso de diuréticos e diálise	0,621
Uso de diuréticos e diarreia	0,488
Ventilação mecânica e febre	<0,001
Ventilação mecânica e diálise	<0,001
Ventilação mecânica e diarreia	0,816
Febre e diálise	0,039
Febre e diarreia	0,089
Diálise e diarreia	0,819

Tabela A.20: Estimativas pontuais do modelo final para o Sódio

Efeito	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Constante	139,381	1,001	<0.001
Dia	0,451	0,142	0,001
Febre=Sim	-0,539	1,068	0,614
Ventilação Mecânica=Sim	4,141	1,089	<0.001
Diálise=Sim	-5,536	1,080	<0.001
Febre=Sim:Dia	0,952	0,305	0,002

Tabela A.21: Estimativas intervalares de 95% de confiança para os coeficientes do modelo final para o Sódio

Efeito	Estimativa	Estimativa Intervalar
Constante	139,381	(137,420; 141,342)
Dia	0,451	(0,173; 0,729)
Febre=Sim	-0,539	(-2,632; 1,554)
Ventilação Mecânica=Sim	4,141	(2,006; 6,276)
Diálise=Sim	-5,536	(-7,652; -3,420)
Febre=Sim:Dia	0,952	(0,355; 1,550)

Tabela A.22: Estimativas da matriz de trabalho para o modelo para Sódio

Dia	1	2	3	4	5
1	1,000	0,887	0,787	0,698	0,620
2	0,887	1,000	0,887	0,787	0,698
3	0,787	0,887	1,000	0,887	0,787
4	0,698	0,787	0,887	1,000	0,887
5	0,620	0,698	0,787	0,887	1,000

Tabela A.23: Matriz de variância-covariância dos parâmetros estimados para o modelo para Sódio

	Constante	Dia	Febre=Sim	Ventilação Mecânica=Si m	Diálise=Sim	Dia:Febre=Si m
Constante	1,0013	-0,06771	-0,4099	-0,46862	-0,36340	0,0394
Dia	-0,0677	0,02006	0,0552	0,00795	0,00874	-0,0201
Febre=Sim	-0,4099	0,05520	1,1403	-0,22387	0,07456	-0,1096
Ventilação Mecânica=Si m	-0,4686	0,00795	-0,2239	1,18646	-0,45895	-0,0167
Diálise=Sim	-0,3634	0,00874	0,0746	-0,45895	1,16565	0,0636
Dia:Febre=Si m	0,0394	-0,02013	-0,1096	-0,01673	0,06355	0,0929

Tabela A.24: Estimativas (logaritmo) do modelo final para a Razão Ureia/Creatinina

Efeito	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Constante	3,770	0,070	<0.001
Dia	0,011	0,012	0,351
Ventilação Mecânica=Sim	0,209	0,105	0,047
Diálise=Sim	-0,246	0,083	0,003
Ventilação Mecânica=Sim :Dia	0,050	0,016	0,001

Tabela A.25: Estimativas intervalares de 95% de confiança para os coeficientes (logaritmo) do modelo final para a Razão Ureia/Creatinina

Efeito	Estimativa	Estimativa Intervalar
Constante	3,770	(3,634; 3,907)
Dia	0,011	(-0,012; 0,034)
Ventilação Mecânica=Sim	0,209	(0,003; 0,416)
Diálise=Sim	-0,246	(-0,409; -0,082)
Ventilação Mecânica=Sim:Dia	0,050	(0,020; 0,081)

Tabela A.26: Estimativas do modelo final para a Razão Ureia/Creatinina

Efeito	Estimativa	Erro Padrão	Valor-p
Constante	43,384	1,072	<0.001
Dia	1,011	1,012	0,351
Ventilação Mecânica=Sim	1,233	1,111	0,047
Diálise=Sim	0,782	1,087	0,003
Ventilação Mecânica=Sim :Dia	1,052	1,016	0,001

Tabela A.27: Estimativas intervalares de 95% de confiança para os coeficientes do modelo final para a Razão Ureia/Creatinina

Efeito	Estimativa	Estimativa Intervalar
Constante	43,384	(37,847; 49,731)
Dia	1,011	(0,988; 1,034)
Ventilação Mecânica=Sim	1,233	(1,003; 1,515)
Diálise=Sim	0,782	(0,664; 0,921)
Ventilação Mecânica=Sim:Dia	1,052	(1,020; 1,085)

Tabela A.28: Estimativas da matriz de trabalho para o modelo para Ureia/Creatinina

Dia	1	2	3	4	5
1	1,000	0,943	0,890	0,840	0,792
2	0,943	1,000	0,943	0,890	0,840
3	0,890	0,943	1,000	0,943	0,890
4	0,840	0,890	0,943	1,000	0,943
5	0,792	0,840	0,890	0,943	1,000

Tabela A.29: Matriz de variância-covariância dos parâmetros estimados para o modelo para Razão Ureia/Creatinina

	Constante	Dia	Ventilação Mecânica=Sim	Diálise=Sim	Ventilação Mecânica=Sim:Dia
Constante	0,004854	-0,000478	-0,004866	-0,000121	0,000485
Dia	-0,000478	0,000137	0,000557	-0,000109	-0,000137
Ventilação Mecânica=Sim	-0,004866	0,000557	0,011080	-0,004363	-0,000954
Diálise=Sim	-0,000121	-0,000109	-0,004363	0,006940	0,000076
Ventilação Mecânica=Sim:Dia	0,000485	-0,000137	-0,000954	0,000076	0,000246

APÊNDICE B

Figuras

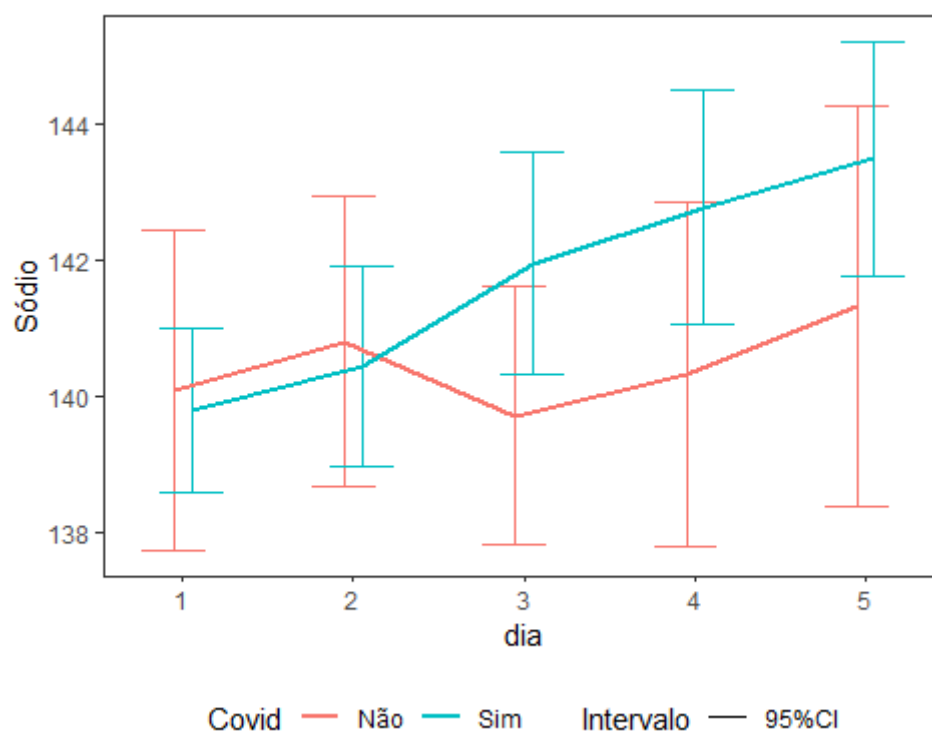


Figura B.1 Perfil de média Sódio para Covid e Dia

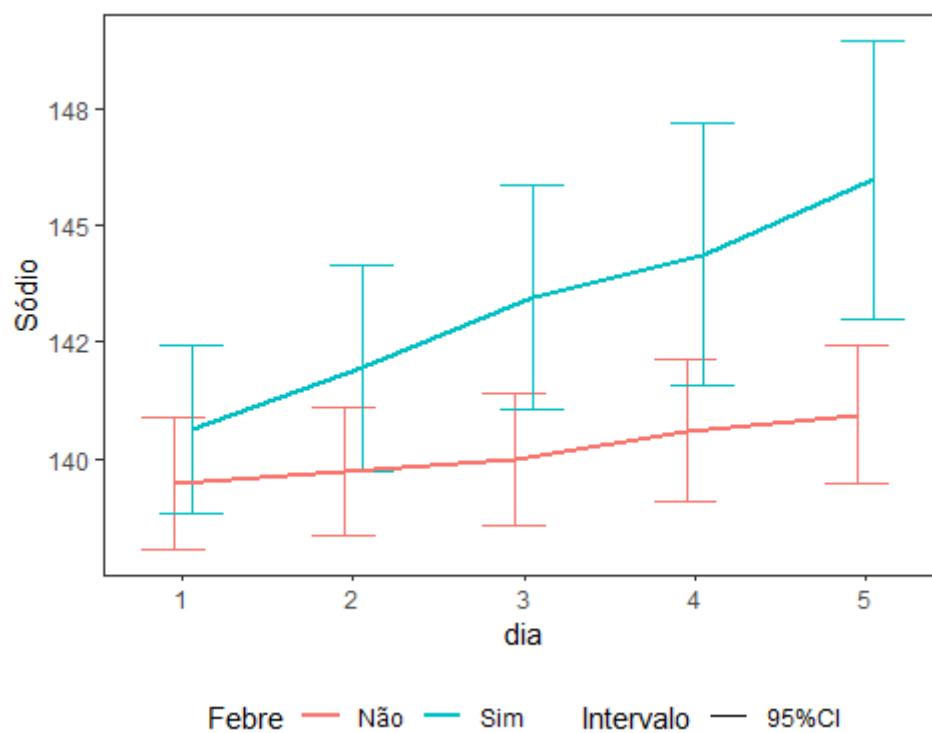


Figura B.2 Perfil de média Sódio para Febre e Dia

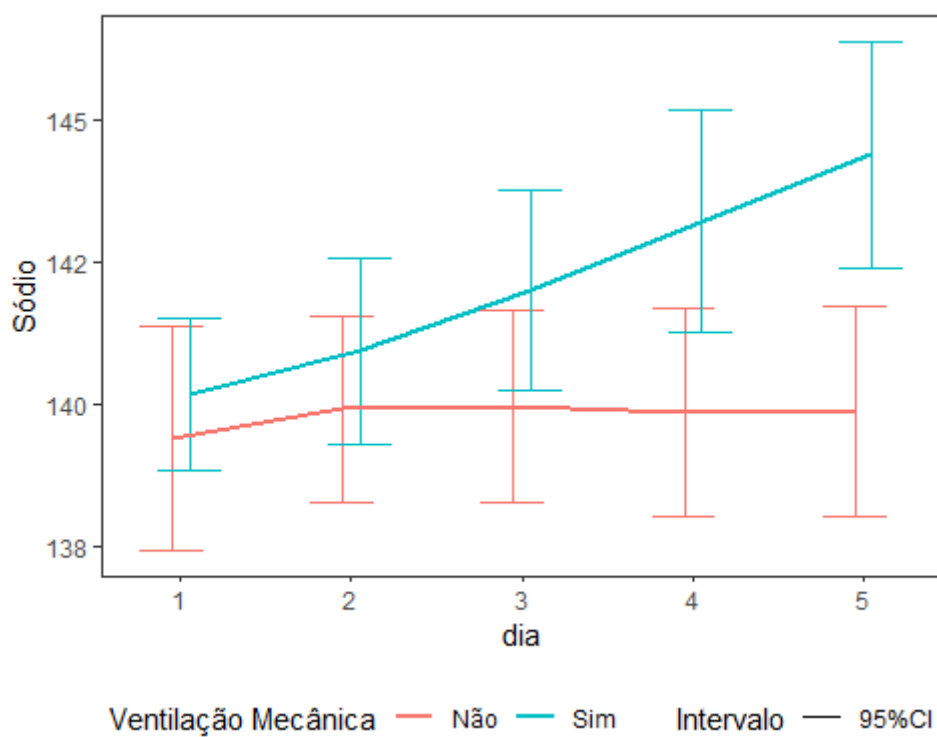


Figura B.3 Perfil de média Sódio para Ventilação mecânica e Dia

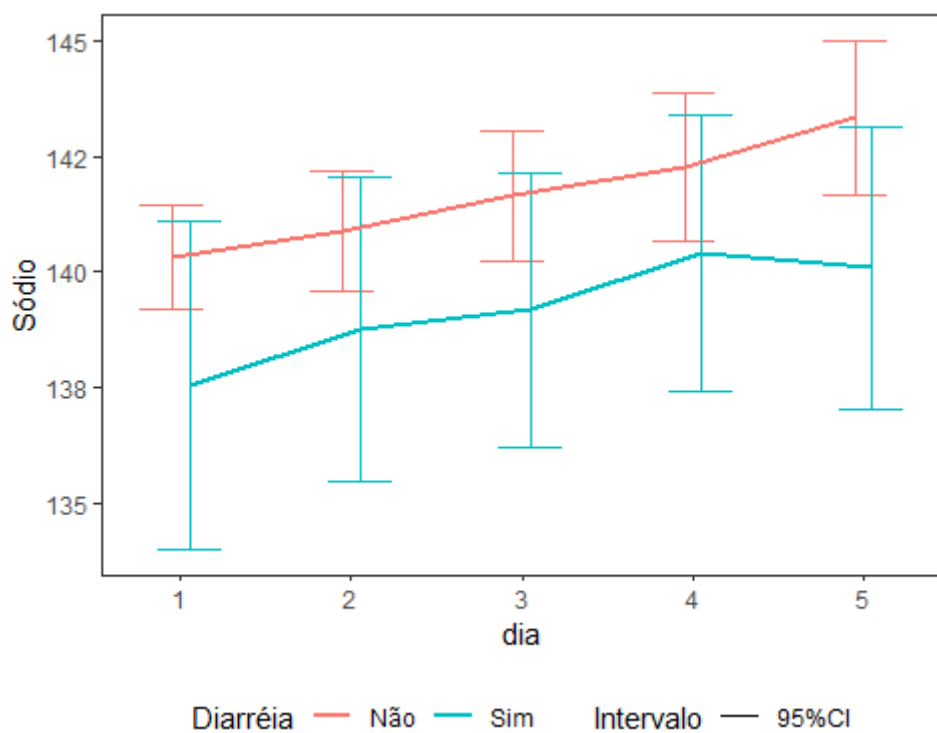


Figura B.4 Perfil de média Sódio para Diarreia e Dia

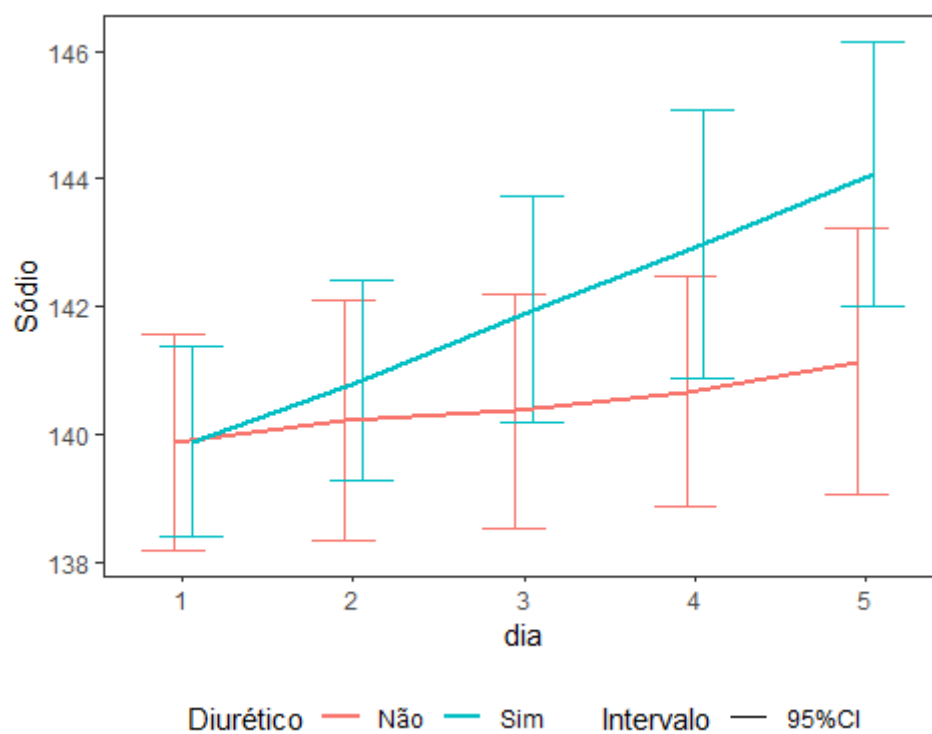


Figura B.5 Perfil de média Sódio para Uso de Diurético e Dia

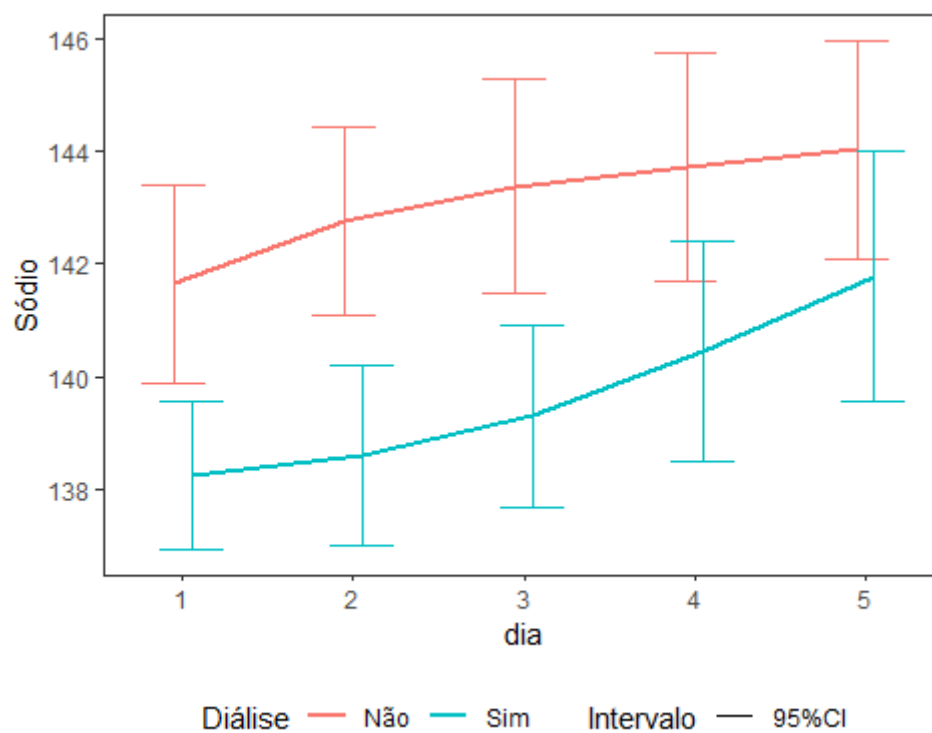


Figura B.6 Perfil de média Sódio para Diálise e Dia

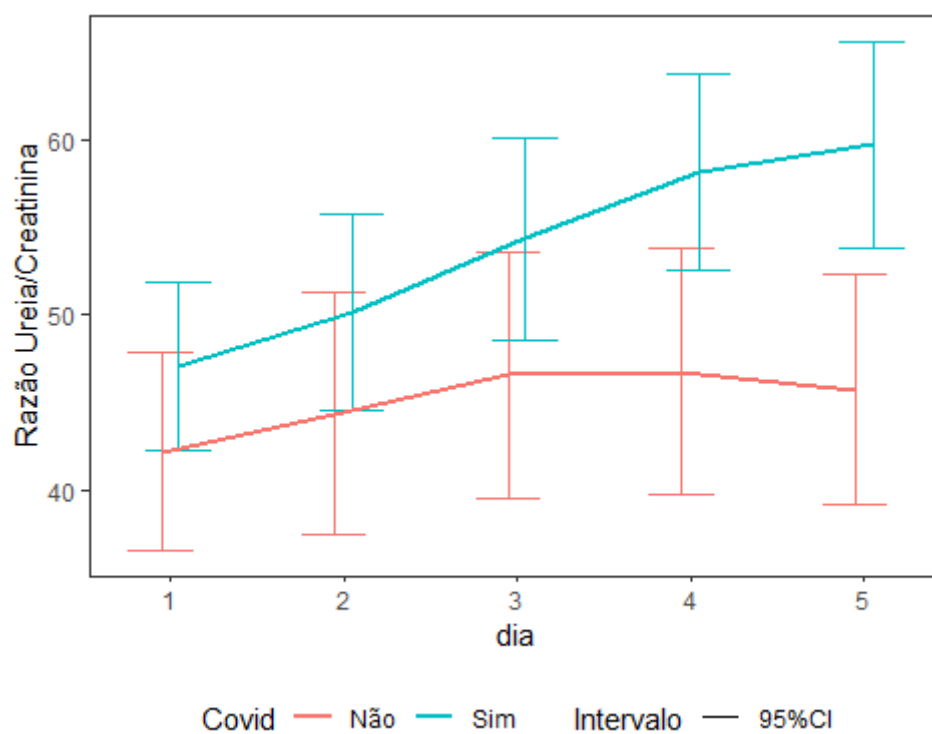


Figura B.7 Perfil de média Ureia/Creatinina para Covid e Dia

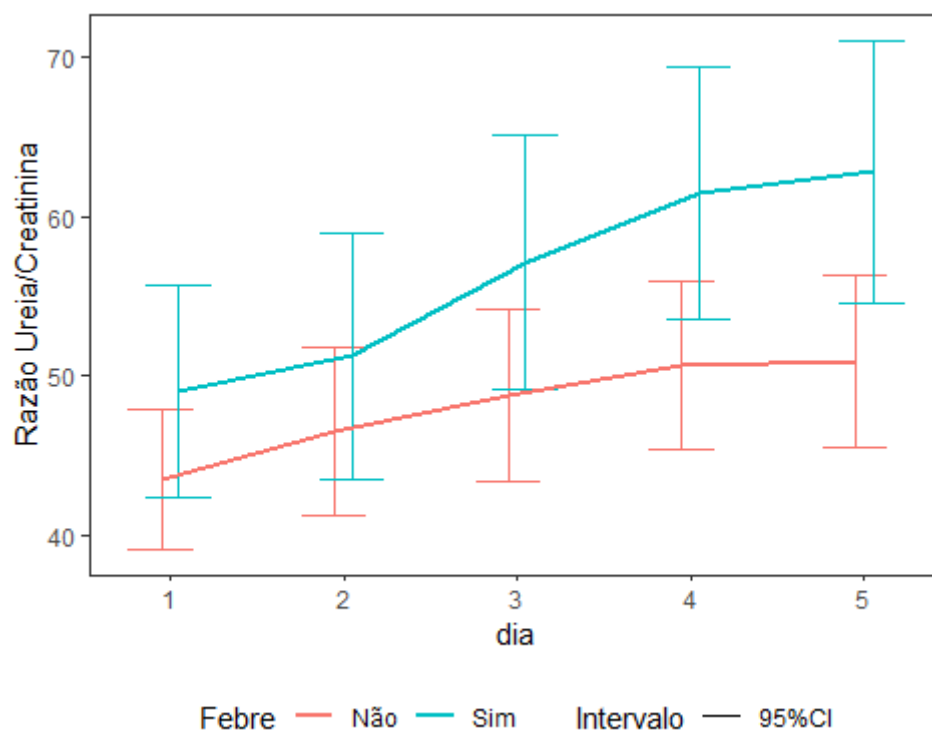


Figura B.8 Perfil de média Ureia/Creatinina para Febre e Dia

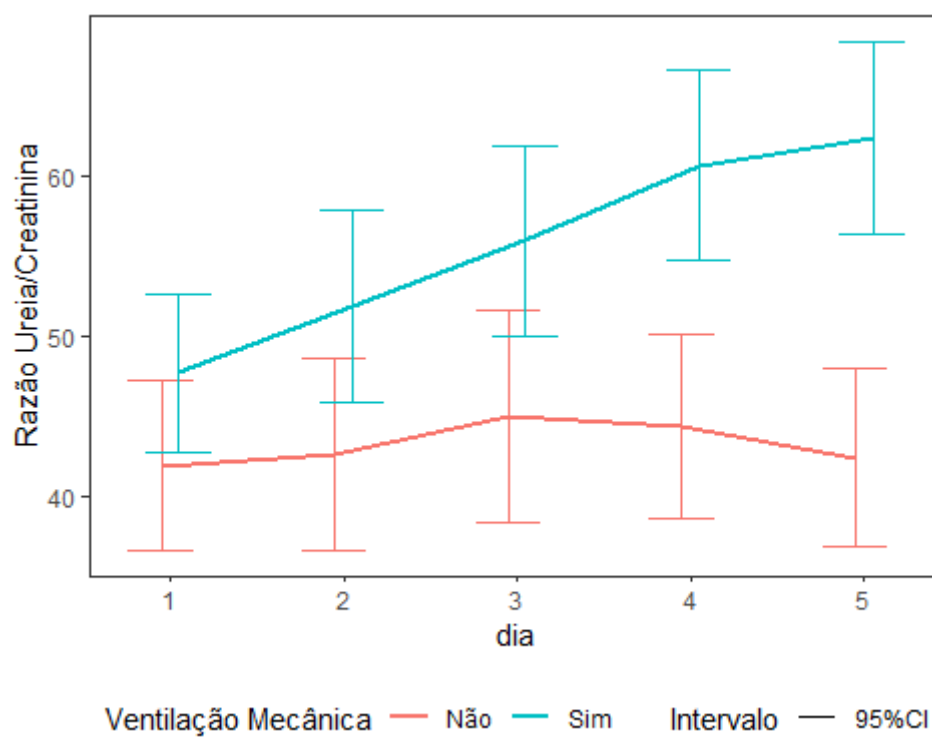


Figura B.9 Perfil de média Ureia/Creatinina para Ventilação mecânica e Dia

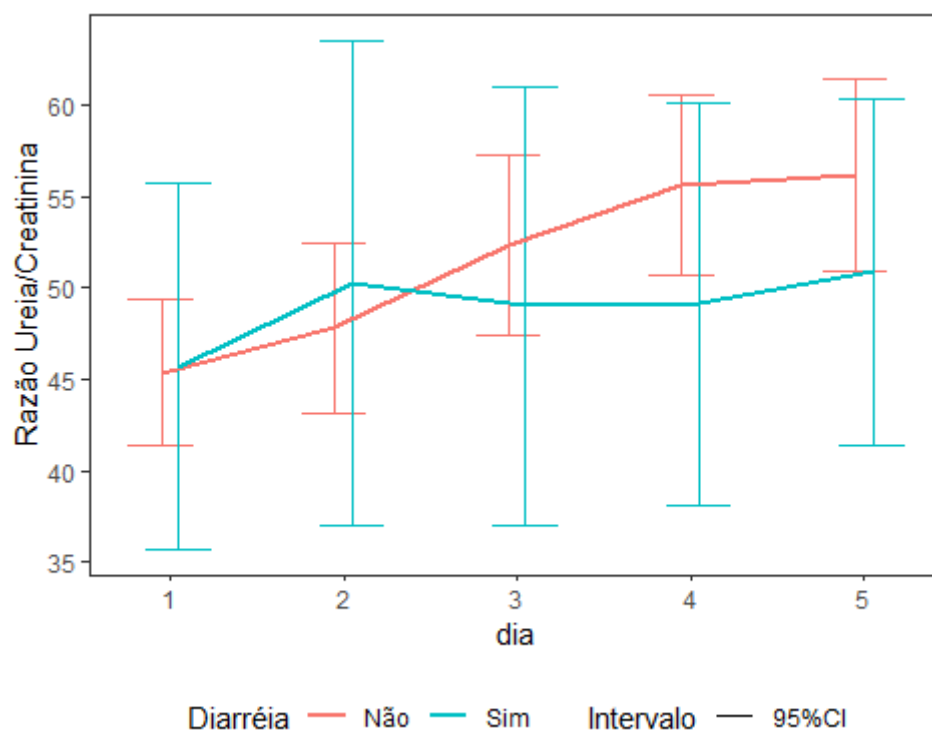


Figura B.10 Perfil de média Ureia/Creatinina para Diarreia e Dia

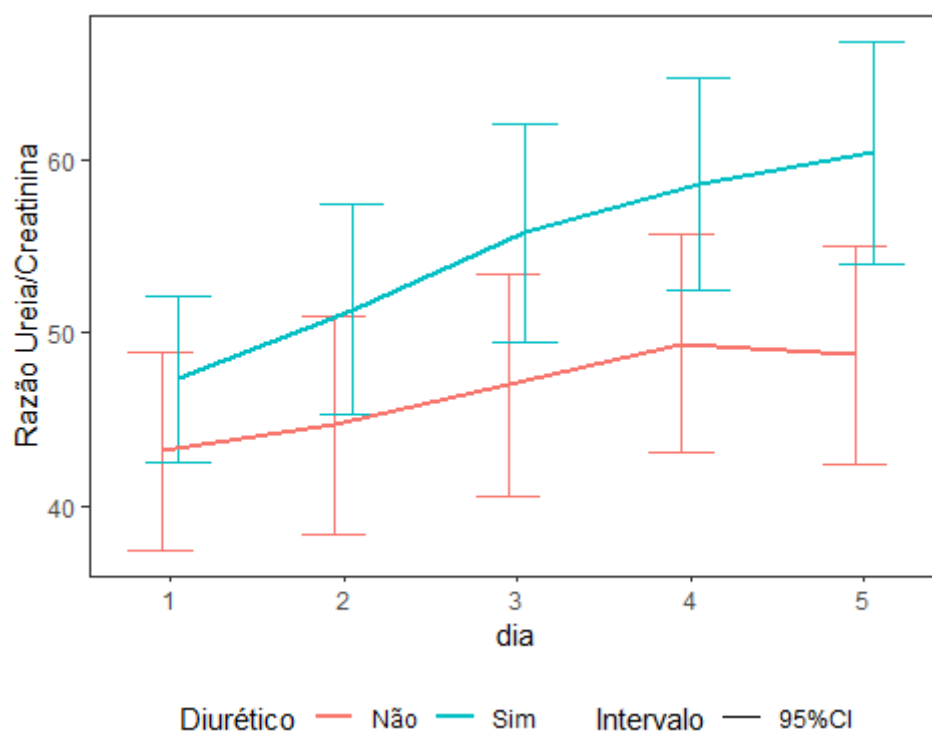


Figura B.11 Perfil de média Ureia/Creatinina para Uso de Diurético e Dia

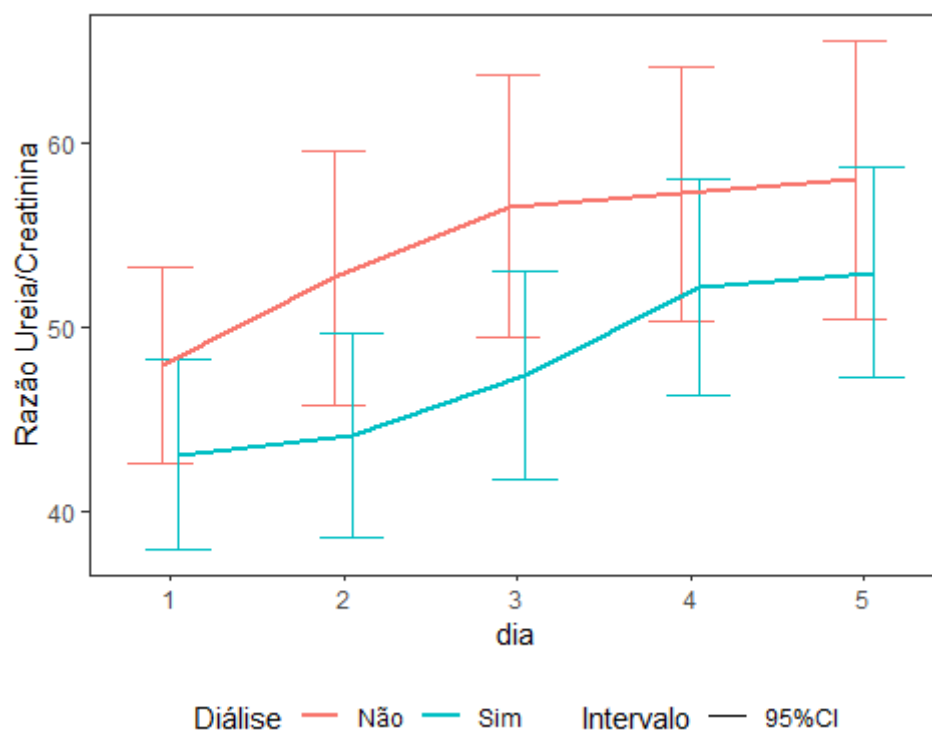


Figura B.12 Perfil de média Ureia/Creatinina para Diálise e Dia

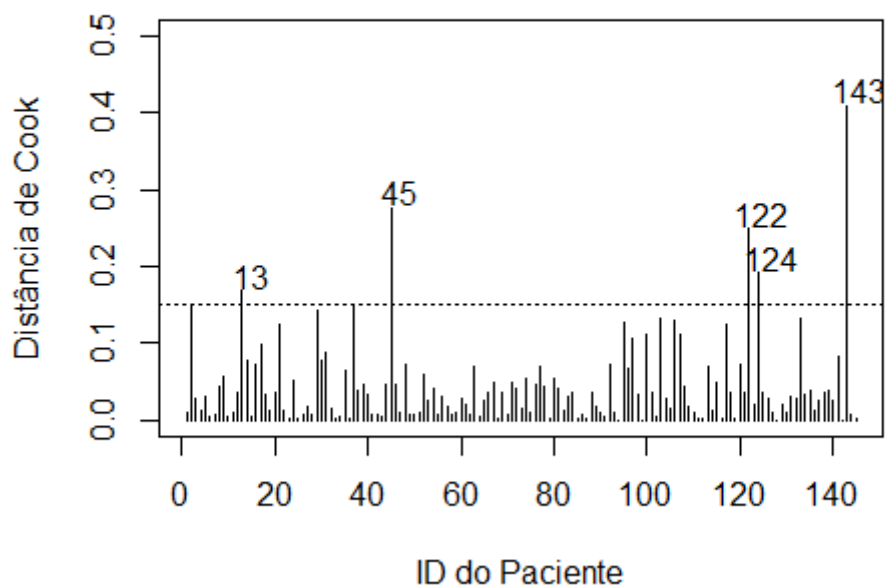


Figura B.13 Distância de Cook para o modelo final de Sódio

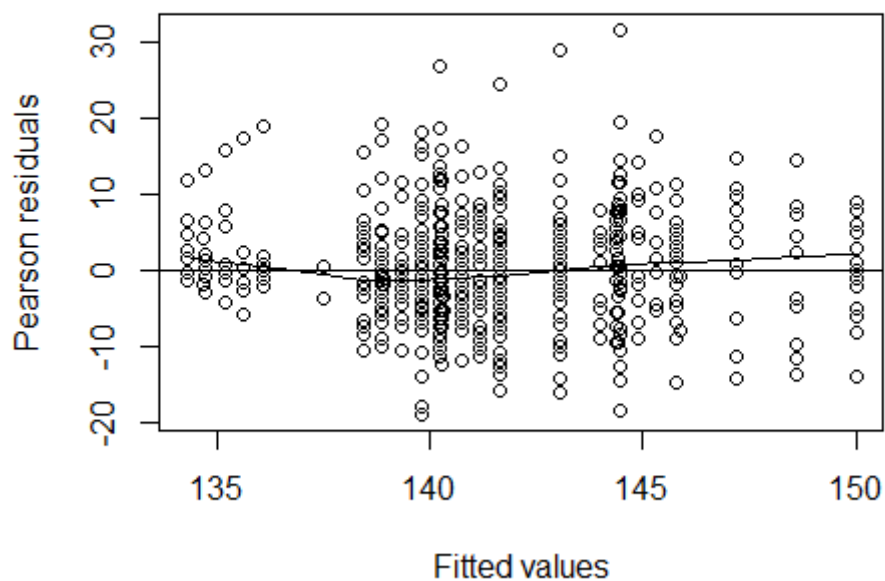


Figura B.14 Resíduos de Pearson x Valores Ajustados do modelo para Sódio

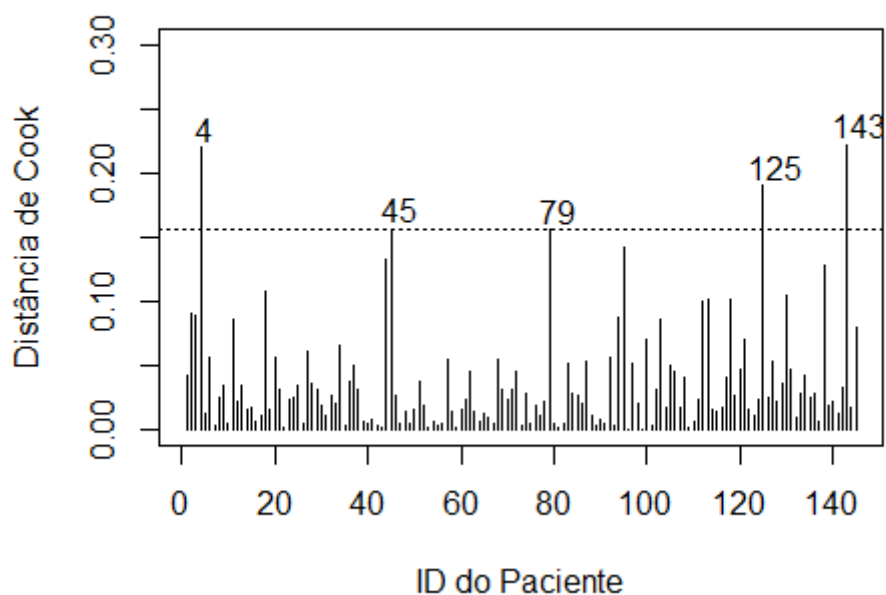


Figura B.15 Distância de Cook para o modelo final de Ureia/Creatinina

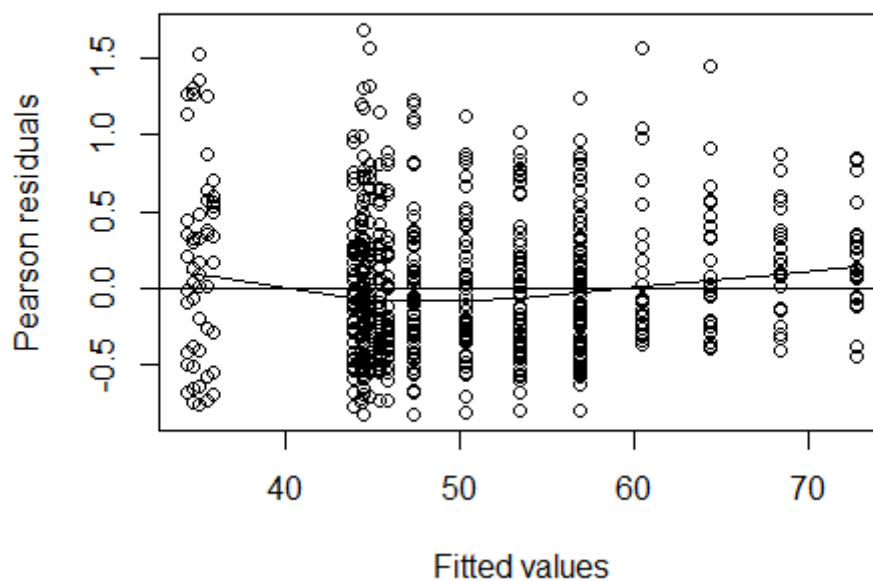


Figura B.16 Resíduos de Pearson x Valores Ajustados do modelo para Ureia/Creatinina