

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-20P17

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Níveis de epinefrina e norepinefrina séricos usados para medir interações do sistema nervoso simpático com drogas vasoativas e predizer morbimortalidade em unidade de terapia intensiva de um centro de trauma”

Acácio Torres de Andrade

Elisabeti Kira

Elisete da Conceição Quintaneiro Aubin

São Paulo, outubro de 2020

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA - USP

TÍTULO: Níveis de epinefrina e norepinefrina séricos usados para medir interações do sistema nervoso simpático com drogas vasoativas e predizer morbimortalidade em unidade de terapia intensiva de um centro de trauma.

PESQUISADOR(A): Prof. Dr. João Isuk Suh

ORIENTADOR(A): Prof. Dr. Lucia C. Andrade

INSTITUIÇÃO: Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da USP

FINALIDADE DO PROJETO: Pós-doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Acácio Torres de Andrade

Elisabeti Kira

Elisete da Conceição Quintaneiro Aubin

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: ANDRADE, A. T.; KIRA, E.; AUBIN, E.C.Q.;
Níveis de epinefrina e norepinefrina séricos usados para medir interações do sistema nervoso simpático com drogas vasoativas e predizer morbimortalidade em unidade de terapia intensiva de um centro de trauma. São Paulo, IME-USP, 2020. (RAE-CEA-20P17)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ANDREIS, D.; SINGER, M. (2016). Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. **Intensive Care Med**, **42**, 87-97.
- ATKINSON, A. (1981). Two graphical displays for outlying and influential observations in regression. **Biometrika**, **68**, 1, 13–20.
- COOK, R.; WEISBERG, S. (1982); **Residuals and influence in regression**. Chapman & Hall. p. 101-108
- GIOLO, S. (2017). **Introdução à Análise de Dados Categóricos com Aplicações**. Blucher. p. 119-134.
- JOHNSON, R.; WICHERN, D. (2008). **Applied Multivariate Statistical Analysis**. 6.ed. Pearson. p. 634-640
- MARCHICK, M.; KLINE, J.; JONES, A. (2009). The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. **Intensive Care Med**, **35**, 1261–1264.
- RHODES, A. et al. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Critical Care Medicine**, **45**, 486-552.
- STONE, M. (1974). Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions. **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, **36**, 111–147.
- YODDEN, W. (1950). Index for rating diagnostic tests. **Cancer**, **3**, 32–35.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

R, versão 4.0.2

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Análise de Dados Categorizados (06:030)

Teste de Hipótese Paramétricas (05:010)

Regressão Logística (07:140)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina (14:030)

Resumo

Estudos apontam que a infusão de drogas vasoativas em pacientes admitidos em UTIs pode causar alterações fisiológicas. Para avaliar os efeitos na mortalidade hospitalar foram dosadas a epinefrina e a norepinefrina séricas de 90 pacientes no momento de suas admissões em uma UTI. Modelos de regressão logística foram ajustados para os dois eventos de interesse do estudo, a indetecção de epinefrina sérica e a mortalidade hospitalar. Concluiu-se que entre pacientes mais idosos a infusão de norepinefrina e/ou vasopressina está associada a indetecção de epinefrina sérica. O modelo para a mortalidade hospitalar com a presença da dosagem de epinefrina como variável independente apresentou área de 0,824 sob a curva ROC. As variáveis sexo, idade e escore SOFA também foram relevantes para a predição da mortalidade.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivos	8
3. Descrição do estudo	8
4. Descrição das variáveis	9
5. Análise descritiva	10
5.1 Variáveis demográficas	10
5.2 Epinefrina e norepinefrina séricas	10
5.3 Indetecção de epinefrina	11
5.4 Mortalidade hospitalar	12
5.4.1 Escores de risco	12
5.4.2 Idade	13
5.4.3 Dosagens de epinefrina e norepinefrina	13
5.5 Comentários	14
6. Análise Inferencial	14
6.1 Indetecção de epinefrina	14
6.1.1 Diagnóstico	15
6.1.2 Interpretações	16
6.2 Mortalidade hospitalar	17
6.2.1 Diagnóstico	18
6.2.2 Interpretações	18
6.2.3 Predição	19
7. Conclusões	20
APÊNDICE A	21
APÊNDICE B	31

1. Introdução

O choque circulatório é caracterizado pela incapacidade do sistema cardiovascular em fornecer oxigênio e nutrientes aos tecidos de forma a atender suas necessidades metabólicas. O choque séptico, por sua vez, é caracterizado pelo comprometimento do sistema cardiovascular e metabólico devido à sepse (resposta desregulada do organismo a uma infecção pré-existente).

A infusão de norepinefrina, em certos casos combinada com epinefrina ou vasopressina, é recomendada para pacientes dando entrada em unidades de terapia intensiva (UTI) com suspeita de estarem em estado de choque séptico ou circulatório (Rhodes et al., 2017), condições evidenciadas pela baixa pressão arterial e associadas à mortalidade hospitalar (Marchick, Kline e Jones, 2009). Tal opção terapêutica, entretanto, tem apresentado efeitos adversos (Andreis e Singer, 2016).

2. Objetivos

O objetivo do estudo é medir o efeito do uso de drogas vasoativas no sistema nervoso simpático de pacientes admitidos em UTIs. Para tanto, são estudadas as dosagens séricas de epinefrina e norepinefrina, hormônios sintetizados por tal sistema. Além disso, pretende-se verificar como essas duas medidas estão associadas com a mortalidade hospitalar e estimar a capacidade de predição deste desfecho.

3. Descrição do estudo

O estudo, de caráter prospectivo observacional de coorte, foi realizado entre os meses de outubro e dezembro de 2019, em uma UTI especializada em cuidados pós-

operatórios e de atendimento a vítimas de grandes traumas na cidade de São Paulo. Foram selecionados todos os pacientes admitidos que respeitassem os seguintes critérios de inclusão: ter ao menos 18 anos e não ser gestante.

Respeitados os critérios de inclusão, foram coletados os dados do prontuário de admissão à UTI e uma amostra de sangue para as dosagens de epinefrina e norepinefrina.

4. Descrição das variáveis

Variáveis demográficas:

- Sexo: feminino e masculino
- Idade (anos)

Variáveis referentes à situação do paciente previamente à internação:

- Doenças prévias: diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial sistêmica, imunossupressão, infecção articular periprotética, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência coronariana, insuficiência renal crônica, neoplasia, outras ou nenhuma
- Setor hospitalar de origem: centro cirúrgico, enfermaria, pronto socorro ou outro
- Motivo da cirurgia: trauma ou outros
- Região da cirurgia: abdômen, crânio, extremidades ou tórax
- Dose infundida de norepinefrina ($\square\square/\square\square$ por minuto)
- Dose infundida de epinefrina ($\square\square/\square\square$ por minuto)
- Dose infundida de vasopressina (unidades por hora)
- Escala de coma de Glasgow: escore assumindo valores entre 3 e 15, avalia o grau de comprometimento da consciência

Hormônios dosados em amostra de sangue coletada no momento da admissão:

- Dosagem de epinefrina ($\square\square/\square\square$)

- Dosagem de norepinefrina (□□/□□)

Escores de risco:

- SOFA: escore assumindo valores entre 0 e 24, avalia disfunção de 6 sistemas do corpo através de exames laboratoriais, padrão ouro no diagnóstico da sepse
- SAPS III: escore assumindo valores entre 16 e 217, avalia estado prévio à internação e estado fisiológico no momento da admissão

Desfecho:

- Mortalidade hospitalar: sim ou não

5. Análise descritiva

Nessa seção será feito um estudo descritivo das variáveis coletadas. Inicialmente será desenvolvida a análise das variáveis que caracterizam a amostra e então das dosagens de epinefrina e norepinefrina. Em seguida, serão exploradas associações entre essas e as demais variáveis a fim de analisar, primeiro, a indetectação da epinefrina no sangue, e por fim, a morbimortalidade hospitalar.

5.1 Variáveis demográficas

A amostra de 90 pacientes é composta de, aproximadamente, duas vezes mais pacientes do sexo masculino (62) do que feminino (28) (Tabela A.1). O grupo de pacientes do sexo feminino é composto em sua maioria por pacientes com idade mais elevada, 75% das pacientes têm idade maior que 59 anos, valor maior que a idade mediana geral. A distribuição da idade de pacientes do sexo masculino apresenta duas modas, sendo elas em torno de 40 e 75 anos, como mostra a Figura B.1.

5.2 Epinefrina e norepinefrina séricas

As medidas descritivas dispostas na Tabela A.2 mostram que ambas as dosagens de epinefrina e norepinefrina apresentaram uma grande dispersão, com desvios padrões em torno de 3 e 2 vezes maiores que as respectivas médias. Observa-

se ainda, que as dosagens médias de epinefrina e norepinefrina são bem maiores que os correspondentes valores medianos e terceiros quartis, sugerindo distribuição assimétrica para essas variáveis. Destaca-se que 59 pacientes tiveram epinefrina sérica indetectável, os quais foram omitidos para o cálculo das medidas descritivas. Tal indetecção é um evento de interesse a ser estudado, principalmente, em função da idade e da infusão de drogas vasoativas.

5.3 Indetecção de epinefrina

A Tabela A.3 mostra a frequência com que cada combinação de hormônios exógenos foi infundida em pacientes previamente à internação. Observa-se que, alinhado com as recomendações (Rhodes et al., 2017), a norepinefrina é o hormônio exógeno mais comumente usado como vasopressor. Há também registros de infusão de combinações de norepinefrina com epinefrina e/ou vasopressina.

Nenhum dos 59 pacientes que apresentaram epinefrina sérica indetectável tiveram infusão de epinefrina exógena (Tabela A.4). As dosagens de epinefrina dos 7 pacientes que tiveram infusão de epinefrina exógena figuraram entre as 8 maiores, isto é, as dosagens são sensíveis ao hormônio sintético.

A Tabela A.5 apresenta a distribuição de frequência de pacientes, segundo detecção de epinefrina e infusão de vasopressina e/ou norepinefrina, sendo que para fins de controle, foram excluídos pacientes que tiveram também infusão de epinefrina, pois como verificado, nestes a detecção é explicada pela presença do hormônio sintético no sangue. Observa-se uma maior heterogeneidade de respostas comparado à Tabela A.4. A proporção de indetecções é 15 pontos percentuais maior entre pacientes que tiveram infusão de alguma combinação de norepinefrina e vasopressina (78%, contra 63% de pacientes que não tiveram infusão de drogas vasoativas). O nível descritivo do teste exato de Fisher para a hipótese nula de igualdade dessas proporções é 0,15.

Para investigar a associação da idade com a indetecção da epinefrina e infusão de vasopressina e/ou norepinefrina, foi escolhido em conjunto com os pesquisadores um valor que separasse os pacientes de acordo com dois grupos de idade

convenientes de serem analisados separadamente. O valor da idade escolhido foi 54, que, coincidentemente, é próximo da idade mediana da amostra, caracterizando grupos balanceados para análise (Tabela A.6). Em cada estrato de idade é estimada a razão de chances de indetecção, que corresponde ao quociente entre a chance de indetecção de epinefrina entre pacientes que tiveram infusão de vasopressina e/ou norepinefrina e a chance de indetecção entre pacientes que não tiveram infusão de drogas vasoativas. Para pacientes com idade maior que 54 anos a estimativa da razão de chances é 5,38 (IC, 90%: [1,27; 22,80]), ou seja, a infusão de alguma combinação das duas drogas está associada a uma chance 4,38 vezes maior de indetecção. Para pacientes com idade menor ou igual a 54 anos essa estimativa é 1,27 (IC, 90%: [0,43; 3,70]), o valor 1 contido no intervalo de confiança indica que, nesse estrato, não há evidências que sugiram que a infusão de drogas vasoativas está associada à indetecção de epinefrina.

Outra relação relevante observada descritivamente foi entre a epinefrina sérica, a infusão de drogas vasoativas e a região da cirurgia, como ilustrado pela Figura B.2. Para pacientes submetidos a cirurgias no crânio a proporção de indetecções de epinefrina foi 29 pontos percentuais maior entre aqueles em que foi necessária a infusão de drogas vasoativas (89%) comparado à pacientes em que não foi necessária (60%). Além disso, observa-se que, no geral, pacientes submetidos a cirurgias no Tórax apresentam menor proporção de indetecções (47%) comparado à pacientes submetidos a cirurgias em demais regiões (77%).

5.4 Mortalidade hospitalar

Nesta subseção é feita a análise descritiva das variáveis discriminando os pacientes por desfecho hospitalar, buscando encontrar as variáveis que ajudem a explicar a mortalidade.

5.4.1 Escores de risco

Os escores de risco SOFA E SAPS III apresentam moderada correlação (coeficiente de correlação linear de Pearson = 0,55). O gráfico de dispersão na Figura B.3 sugere que pacientes que vieram a óbito apresentam valores altos em ambos os escores, enquanto pacientes que receberam alta apresentam valores baixos em ambos

os escores. Pacientes com escores de risco intermediários não apresentam desfechos determinados. As medidas descritivas dos escores são apresentadas nas Tabelas A.7 e A.8.

As Figuras B.4 e B.5 sugerem que as distribuições de frequência dos escores são semelhantes para pacientes de ambos os sexos; entretanto, a proporção de pacientes do sexo feminino que vão a óbito é duas vezes a de pacientes do sexo masculino (48% contra 24%).

5.4.2 Idade

No grupo de pacientes mais idosos, isto é, aqueles com idade acima de 54 anos, observa-se que a mortalidade é de 49%, ao passo que a de pacientes com idade menor ou igual a 54 anos é de 16%, conforme a Tabela A.9. Ainda entre os pacientes mais idosos, observa-se que a proporção de pacientes do sexo feminino que vão a óbito é duas vezes a de pacientes do sexo masculino (67% contra 38%).

5.4.3 Dosagens de epinefrina e norepinefrina

Pelo gráfico de dispersão da dosagem de epinefrina pela dosagem de norepinefrina (Figura B.6) observa-se que para os pacientes que tiveram epinefrina sérica indetectada, há uma maior concentração de óbitos entre os que tiveram maior dosagem de norepinefrina. Portanto, a partir de inspeção visual, esses pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles que tiveram dosagem de norepinefrina maior ou igual a 1807,04 e aqueles que tiveram dosagem de norepinefrina sérica menor que 1807,04. A mortalidade é de 15% no primeiro grupo e 53% no segundo, conforme a Tabela A.10. Para explorar essa relação foi estimada a razão de chances de mortalidade entre pacientes destes grupos. O valor de 6,5 (IC, 90%: [2,24; 18,89]) indica que, frente a indetecção de epinefrina, a dosagem de norepinefrina acima de 1807,04 está associada a uma chance 5,5 vezes maior de mortalidade.

Para pacientes com epinefrina sérica detectada, a estimativa da razão de chances é de 1,6 (IC, 90%: [0,35; 7,34]). O valor 1 contido no intervalo de confiança, indica que, frente a detecção de epinefrina, não há evidências que sugiram que a

dosagem de norepinefrina acima ou abaixo de 1807,04 esteja associada a chances diferentes de mortalidade hospitalar.

5.5 Comentários

Observou-se descritivamente que, aderente às suposições que motivaram o estudo, a dosagem de epinefrina aparenta estar associada com a infusão de drogas vasoativas, além disso, o efeito em pacientes de grupo diferentes de idade parece ser diferente. Pacientes submetidos a cirurgias em diferentes regiões do corpo apresentam proporções diferentes de indetecção, no geral, ou quando discriminados por infusão de drogas vasoativas. Destaca-se que a frequência desbalanceada com a qual há registros da infusão de cada combinação de hormônios exógenos diminui a precisão com que certos efeitos são estimados.

Com relação a mortalidade hospitalar, destaca-se o fato de pacientes do sexo masculino apresentaram menor proporção de óbitos, tanto no geral como em grupos de pacientes de mesma idade e em grupos de pacientes de mesmos escores de risco.

6. Análise Inferencial

A técnica de regressão logística foi aplicada para modelar tanto a chance de indetecção de epinefrina no sangue quanto a chance de mortalidade hospitalar. Para ambos os ajustes a seleção de variáveis é realizada, principalmente, com base na análise descritiva e orientação dos pesquisadores. É realizado o diagnóstico dos ajustes e a interpretação dos resultados obtidos. Em particular ao estudo da mortalidade hospitalar, serão abordadas técnicas adequadas para a análise da capacidade de predição do ajuste final.

6.1 Indetecção de epinefrina

É proposto inicialmente um ajuste de regressão logística em que a chance de indetecção é modelada como uma função da idade e de uma variável indicadora de infusão de vasopressina e/ou norepinefrina, assim como a interação entre essas duas variáveis. Conforme já observado descritivamente, nota-se que a interação entre as

variáveis é estatisticamente significante a um nível de significância de 10% (Tabela A.11).

Em seguida, tentou-se introduzir neste modelo inicial, de forma separada, duas variáveis: indicadora de cirurgia na região do crânio (e interação com variável indicadora de infusão de vasopressina e/ou norepinefrina) e indicadora de cirurgia na região do tórax, conforme análise descritiva, não pareceu pertinente avaliar interação entre essa última variável e a infusão de vasopressina e/ou norepinefrina. As estimativas do modelo são apresentadas nas Tabelas A.12 e A.13. Com base nos valores- \square apresentados pelas variáveis introduzidas, optou-se por adotar, parcialmente, o modelo inicial com a introdução da variável indicadora de cirurgia na região do tórax.

Posteriormente, tentou-se introduzir outras variáveis ao conjunto adotado pelo ajuste parcial. Cada variável foi acrescentada de maneira separada, uma a uma, e, conforme resultados apresentados na Tabela A.14, nenhuma apresentou nível descritivo que justificasse a sua introdução, isto é, não foram estatisticamente significantes ($\text{valor-}\square > 0,10$). Dessa forma, o ajuste de regressão logística final proposto modela a chance de indetecção de epinefrina como uma função da idade, infusão de vasopressina e/ou norepinefrina e região da cirurgia. As estimativas estão apresentadas na Tabela A.13.

6.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico do ajuste baseia-se em duas medidas: os componentes do desvio e as distâncias de Cook (Cook, 1982).

No gráfico à esquerda da Figura B.7 os componentes de desvio são dispostos ao longo do eixo das ordenadas em função dos correspondentes quantis da distribuição Normal padrão. Não é suposta nenhuma distribuição para os componentes do desvio, mas a sua soma deve ter distribuição aproximadamente Qui-Quadrado, com graus de liberdade igual a diferença entre o número de observações, \square , e o número de parâmetros do modelo, e essa suposição foi validada ($\text{valor-}\square: 0,29$). Além disso, através da técnica de envelope simulado (Atkinson, 1981) são construídas bandas de 95% de confiança para os componentes de desvio, supondo válido o modelo proposto.

Verifica-se que os resíduos comportam-se conforme o esperado, estão todos dentro das bandas.

No gráfico à direita da Figura B.7 são dispostas ao longo do eixo das ordenadas as distâncias de Cook em função dos respectivos índices da observação. A distância de Cook é uma medida utilizada para identificar pontos influentes na estimação dos parâmetros, isto é, efeitos estimados que não se refletem na amostra como um todo, mas somente em uma, ou um conjunto pequeno de observações. Um limiar proposto na literatura para identificar essas observações influentes é $4/\sqrt{n}$, esse corte, entretanto, é extremamente conservador. No estudo em questão, verifica-se que a inferência com base em ajustes realizados sem as observações de maior distância de Cook não se altera, isto é, não há indícios de pontos influentes.

Com base nessas duas análises, conclui-se que o ajuste proposto é adequado.

6.1.2 Interpretações

Segundo o modelo de regressão logística final ajustado, estima-se que pacientes de mesma idade e submetidos a cirurgias na mesma região do corpo apresentaram chances diferentes de indetecção conforme a necessidade de infusão de vasopressina e/ou norepinefrina. Para estudar essas diferenças, é calculada para cada idade a razão de chances correspondente ao quociente entre a chance de indetecção de epinefrina entre pacientes desta idade que tiveram infusão de vasopressina e/ou norepinefrina e a chance de indetecção entre pacientes desta idade que não tiveram infusão de drogas vasoativas. Nota-se pela Figura B.8 que o intervalo de confiança para a estimativa da razão de chances deixa de conter o valor 1 a partir de 53 anos, indicando que há evidências para se concluir que a infusão de vasopressina e/ou norepinefrina está associada a um aumento na chance de indetecção entre os pacientes com idade maiores ou iguais a esse valor. Além disso, quanto mais idoso o paciente, maior é o aumento na chance de indetecção.

A região do corpo na qual o paciente foi submetido à cirurgia também apresentou efeito significativo na dosagem de epinefrina. De acordo com o modelo, estima-se que pacientes submetidos a cirurgias na região do Tórax tenham menor chance de

indetecção comparados a pacientes submetidos a cirurgias nas demais regiões. A estimativa da razão de chances é de 0,35 (IC, 90%: [0,13; 0,97]). A interação entre uma variável indicadora de cirurgia na região do crânio e a variável indicadora de infusão de vasopressina e/ou norepinefrina apresentou valor- \square igual a 0,22. Com base nisso, julgou-se adequado não introduzi-la no ajuste, apesar da relação observada descritivamente.

6.2 Mortalidade hospitalar

A chance de mortalidade hospitalar é modelada também através da técnica de regressão logística. O conjunto de variáveis independentes introduzidas no modelo é escolhido com base nas relações observadas descritivamente. Foram realizados ajustes com combinações das variáveis sexo, idade, escore SOFA, escore SAPS III e interações dessas variáveis com dosagem de epinefrina e dosagem de norepinefrina. Foram exploradas também transformações na dosagem de epinefrina e na dosagem da norepinefrina, pois essas eram variáveis importantes no contexto do estudo. Foi utilizado o critério AIC para seleção do conjunto de variáveis adotados pelo ajuste final, cujas estimativas são apresentadas na Tabela A.15.

Foi observado que o escore SOFA agrega mais informação quanto a mortalidade comparado ao escore SAPS III. Além disso, diante da presença do escore SOFA, o escore SAPS III contém informação redundante nesse mesmo aspecto. Não houve transformação ou interação envolvendo a dosagem de norepinefrina que justificasse a sua introdução no modelo. A Tabela A.18 apresenta o nível descritivo dessas e outras variáveis quando acrescentadas no conjunto obtido para o modelo final. Foi então realizado um novo ajuste.

Nota-se que no ajuste final, o log do valor da dosagem acrescido de uma unidade apresentou efeito significativo a um nível de significância de 10%. Além da dosagem de epinefrina, o sexo, a idade e o escore SOFA do paciente apresentaram efeitos significativos na mortalidade hospitalar.

6.2.1 Diagnóstico

Por argumentos idênticos aos da Seção 6.1.1, verifica-se através da Figura B.9 que o ajuste proposto é adequado. Cada componente do desvio se comporta dentro do esperado, como visto pelas bandas de confiança. Além disso, a suposição de distribuição Qui-quadrado para a soma dos componentes do resíduo é verificada (valor- χ^2 : 0,78). Algumas observações apresentam distância de Cook maior que $4/\sqrt{n}$, entretanto, a inferência é a mesma quando omitidas essas observações.

6.2.2 Interpretações

Conforme o gráfico à esquerda da Figura B.10, nota-se que o acréscimo na dosagem da epinefrina está associado a um decréscimo na chance de óbito. De acordo com o modelo, estima-se que o acréscimo em uma unidade no log da dosagem de epinefrina acrescida de 1 esteja associado a uma chance de óbito 15% menor (Tabela A.17). Pacientes de mesmo sexo, idade e escore SOFA apresentam, portanto, maior chance de óbito quando a epinefrina sérica é indetectável.

De forma a verificar a suposição dos pesquisadores de que a chance de óbito em função da dosagem de epinefrina deveria ter formato de "U", foi ajustado um modelo em que duas variáveis indicadoras foram introduzidas alternativamente à dosagem de epinefrina, categorizando-a da seguinte forma: dosagem de epinefrina no intervalo (0, 4057] e dosagem de epinefrina no intervalo (4057, ∞). O valor 4057 foi escolhido por ser a menor dosagem entre os 7 pacientes que tiveram infusão de epinefrina exógena, e corresponde à oitava maior dosagem geral. Pelo gráfico à direita da Figura B.10, o que observou-se, entretanto, foi um comportamento semelhante ao visto anteriormente, isto é, pacientes com altas dosagens de epinefrina são, de fato, os que apresentam as menores chances de óbito. As estimativas do ajuste com as variáveis indicadoras são dispostas na Tabela A.16.

As demais variáveis independentes que apresentaram efeito significativo na mortalidade hospitalar foram sexo, idade e escore SOFA. De acordo com o modelo estima-se que:

- pacientes do sexo masculino apresentam chance de óbito 78% menor comparada a uma paciente do sexo feminino de mesma idade, escore SOFA e dosagem de epinefrina (Razão de chances: 0,22; IC(90%) = [0,07; 0,68])
- pacientes 1 ano mais velhos apresentam chance de óbito 4% maior comparada a de pacientes de mesmo sexo, escore SOFA e dosagem de epinefrina (Razão de chances: 1,04; IC(90%) = [1,01; 1,07])
- pacientes com escore SOFA 1 unidade maior apresentam chance de óbito 53% maior comparada a de pacientes de mesmo sexo, idade e dosagem de epinefrina (Razão de chances: 1,53; IC(90%) = [1,31; 1,85])

6.2.3 Predição

Tendo em vista o interesse por parte dos pesquisadores na capacidade preditiva do modelo, foi aplicada uma técnica apropriada para a avaliação desse aspecto, o esquema *leave-one-out* de validação cruzada (LOOCV) (Stone, 1974). A técnica consiste no ajuste de \square modelos, todos com base no mesmo conjunto de variáveis independentes (sexo, idade, escore SOFA e dosagem de epinefrina), mas com conjuntos diferentes de $\square - 1$ observações, isto é, para cada ajuste é reservada uma observação para se estimar a probabilidade de óbito de maneira independente às observações utilizadas para a estimação dos coeficientes do modelo. A área sob a curva ROC (Figura B.11) apresentada com base nas probabilidades estimadas através do método LOOCV foi de 0,824, o que sugere uma desempenho satisfatório. Esse valor deve ser comparado com valores apresentados na literatura.

Além de se estimar as probabilidades de óbito, é de interesse a definição de um limiar ótimo que discrimine os pacientes quanto ao desfecho. A Figura B.12 apresenta a densidade de frequência de pacientes por probabilidade de óbito estimada, discriminando-os por desfecho hospitalar. É da alcada dos pesquisadores avaliar descritivamente qual seria um bom limiar. Uma sugestão, baseada na estatística J de Youden (Youden, 1950) é 0,22. Nota-se que essa estatística é obtida de maneira a otimizar a sensibilidade (taxa de verdadeiros positivos) e a especificidade (taxa de verdadeiros negativos) do conjunto de observações em que está se estimando as probabilidades de óbito. Logo, seria necessário um estudo mais aprofundado com

aumento do tamanho da amostra para uma avaliação mais adequada do limiar proposto.

7. Conclusões

Das análises realizadas, temos que pacientes com idade a partir de 53 anos submetidos a cirurgias na mesma região do corpo têm maior chance de indetecção de epinefrina sérica quando é necessária a infusão de vasopressina e/ou norepinefrina. A magnitude da razão entre as chances é maior entre os pacientes mais idosos.

Sob as condições a que foram submetidos os pacientes da amostra, inferiu-se que a dosagem de epinefrina apresenta efeito significativo na mortalidade hospitalar, destacando-se, entretanto, que o valor da dosagem é sensível à opção terapêutica adotada, a infusão de vasopressina e/ou norepinefrina está associada à indetecção, ao passo que a infusão de epinefrina está associada a dosagens mais elevadas. Isso sugere que estudos podem ser desenhados de forma a se controlar esses fatores e estimar com mais precisão o efeito de interesse.

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1 Medidas descritivas da variável Idade, por Sexo

Sexo	n	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Média	Desvio Padrão
Feminino	28	18	59,25	64,50	73,00	91	62,35	17,65
Masculino	62	18	35,00	46,50	68,00	87	50,37	19,69
Total	90	18	38,00	54,50	71,75	91	54,10	19,78

Tabela A.2 Medidas descritivas das variáveis Dosagem de epinefrina (59 indetectões omitidas) e Dosagem de Norepinefrina

	n	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Média	Desvio Padrão
Dosagem de epinefrina	31	62,00	268,00	487,00	3339,50	410994,00	23866,23	789840,43
Dosagem de norepinefrina	90	119,00	607,25	2485,00	12242,00	120601,00	10521,37	20894,40

Tabela A.3 Frequência de pacientes segundo combinações de hormônios exógenos infundidos previamente à internação

Epinefrina	Infusão de		n
	Vasopressina	Norepinefrina	
Não	Não	Não	38
Não	Não	Sim	34
Não	Sim	Sim	11
Sim	Não	Sim	1
Sim	Sim	Sim	6

Tabela A.4 Distribuição de frequências conjuntas entre Detecção de Epinefrina sérica e Infusão de epinefrina

Infusão de epinefrina	Epinefrina sérica		Total
	Não detectada	Detectada	
Não	59 (71%)	24	83
Sim	0 (0%)	7	7
Total	59 (66%)	31	90

Tabela A.5 Distribuição de frequências conjuntas entre Detecção de Epinefrina sérica e Infusão de vasopressina e/ou norepinefrina

Infusão de vasopressina e/ou norepinefrina	Epinefrina sérica		Total
	Não detectada	Detectada	
Não	24 (63%)	14	38
Sim	35 (78%)	10	45
Total	59 (71%)	24	83

Tabela A.6 Distribuição de frequências conjuntas entre Detecção de Epinefrina sérica e Infusão de vasopressina e/ou norepinefrina, por grupo de idade

Idade menor ou igual a 54 anos	Infusão de vasopressina e/ou norepinefrina	Epinefrina sérica		Total
		Não detectada	Detectada	
Não	11 (61%)	7	18	
Sim	15 (65%)	8	23	
Total	26 (63%)	15	41	

Idade maior que 54 anos	Infusão de vasopressina e/ou norepinefrina	Epinefrina sérica		Total
		Não detectada	Detetada	
	Não	13 (65%)	7	20
	Sim	20 (91%)	2	22
	Total	33 (79%)	9	42

Tabela A.7 Medidas descritivas da variável Escore SOFA, por Sexo

Sexo	n	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Média	Desvio Padrão
Feminino	28	0	3,00	6,50	9,00	16	6,28	4,44
Masculino	62	0	4,25	8,00	10,00	18	7,39	4,10
Total	90	0	4,00	7,00	10,00	18	7,04	4,21

Tabela A.8 Medidas descritivas da variável Escore SAPS III, por Sexo

Sexo	n	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo	Média	Desvio Padrão
Feminino	28	27	46,75	54,50	69,00	102	56,93	17,49
Masculino	62	17	38,25	50,00	61,75	103	50,56	16,91
Total	90	17	40,25	53,00	64,00	103	52,54	17,25

Tabela A.8 Distribuição de frequências conjuntas entre Detecção de Epinefrina sérica e Infusão de vasopressina e/ou norepinefrina, por grupo de idade

Sexo	Mortalidade hospitalar		Total
	Não	Sim	
Idade menor ou igual a 54 anos			
Masculino	31	7 (18%)	38
Feminino	7	0 (0%)	7

	Total	38	7 (15%)	45
Sexo	Mortalidade hospitalar		Total	
	Não	Sim		
Idade maior que 54 anos	Masculino	16	8 (33%)	24
	Feminino	7	14 (67%)	21
Total		23	22 (49%)	45

Tabela A.10 Distribuição de frequências conjuntas entre Mortalidade Hospitalar e dosagem de Norepinefrina, por detecção de epinefrina sérica

Pacientes com Epinefrina sérica indetectada	Dosagem de norepinefrina $\geq 1807,04$	Mortalidade hospitalar		Total
		Não	Sim	
Pacientes com Epinefrina sérica indetectada	Não	23	4 (15%)	27
	Sim	15	17 (53%)	32
Total		39	21 (35%)	60

Pacientes com Epinefrina sérica detectada	Dosagem de norepinefrina $\geq 1807,04$	Mortalidade hospitalar		Total
		Não	Sim	
Pacientes com Epinefrina sérica detectada	Não	8	2 (20%)	10
	Sim	15	6 (29%)	21
Total		23	8 (26%)	31

Tabela A.11 Ajuste da regressão logística para indetecção de epinefrina

Efeito	Estimativa	Erro padrão	valor- \square
Constante	-0,18	0,97	0,85
Idade	0,01	0,01	0,43
Infusão Va. e/ou Ne.	-1,75	1,50	0,24
Idade x Infusão Va. e/ou Ne.	0,06	0,03	0,07

Tabela A.12 Ajuste da regressão logística para indetecção de epinefrina

Efeito	Estimativa	Erro padrão	valor- \square
Constante	-0,13	0,99	0,88
Idade	0,01	0,01	0,43
Infusão va. e/ou Ne.	-2,10	1,53	0,17
Idade x Infusão va. e/ou Ne.	0,05	0,03	0,08
Cirurgia no Crânio	-0,18	0,76	0,80
Cirurgia no Crânio x Infusão va. e/ou Ne.	1,40	1,2	0,24

Tabela A.13 Ajuste da regressão logística para indetecção de epinefrina

Efeito	Estimativa	Erro padrão	valor- \square
Constante	-0,31	1,04	0,76
Idade	0,01	0,01	0,58
Infusão va. e/ou Ne.	-1,81	1,52	0,23
Idade x Infusão va. e/ou Ne.	0,05	0,03	0,08
Cirurgia no Tórax	-1,04	0,61	0,09

Tabela A.14 Testes para cada variável quando esta é acrescentada ao ajuste de regressão logística final para a chance de indetecção

Efeito	valor- \square
Presença de comorbidades	0,90
Presença de Diabetes mellitus	0,99
Presença de Hipertensão arterial sistêmica	0,12
Setor hospitalar de origem: Centro cirúrgico	0,39
Cirurgia por trauma	0,57

Cirurgia na região do crânio	0,92
Cirurgia na região do crânio x Infusão va. e/ou Ne.	0,22

Tabela A.15 Ajuste de regressão logística para a mortalidade hospitalar

Efeito	Estimativa	Erro padrão	valor- \square
Constante	-4,66	1,49	0,001
Sexo Masculino	-1,49	0,69	0,031
Idade	0,04	0,02	0,038
Escore SOFA	0,42	0,10	< 0,001
$\log_e (1 + \text{Dosagem epi.})$	-0,16	0,09	0,068

Tabela A.16 Ajuste de regressão logística para a mortalidade hospitalar

Efeito	Estimativa	Erro padrão	valor- \square
Constante	-4,57	1,53	0,003
Sexo Masculino	-1,48	0,68	0,030

Idade	0,04	0,02	0,040
Escore SOFA	0,41	0,10	< 0,001
Dosagem epi. $\in (0, 4057]$	-1,01	0,76	0,18
Dosagem epi. $\in (4057, \infty)$	-1,35	1,03	0,19

Tabela A.17 Modelo final do ajuste de regressão logística para a mortalidade hospitalar

Efeito	Razão de chances	IC(90%)
Sexo Masculino	0,22	[0,07; 0,68]
Idade	1,04	[1,01; 1,07]
Escore SOFA	1,53	[1,31; 1,85]
$\log_e (1 + \text{Dosagem epi.})$	0,85	[0,74; 0,98]

Tabela A.18 Teste para cada variável acrescentada individualmente no ajuste de regressão logística para a mortalidade hospitalar

Efeito	Nível descritivo (valor- \square)
Cirurgia por trauma	0,71
Presença de comorbidades	0,90
SAPS III	0,36
Dosagem de Ne.	0,21
$\log(1 + \text{Dosagem de Ne.})$	0,59
$\log(1 + \text{Dosagem de Epi.}) \times \log(1 + \text{Dosagem de Ne.})$	0,94

APÊNDICE B

Figuras

Figura B.1 Histograma para idade, segundo sexo

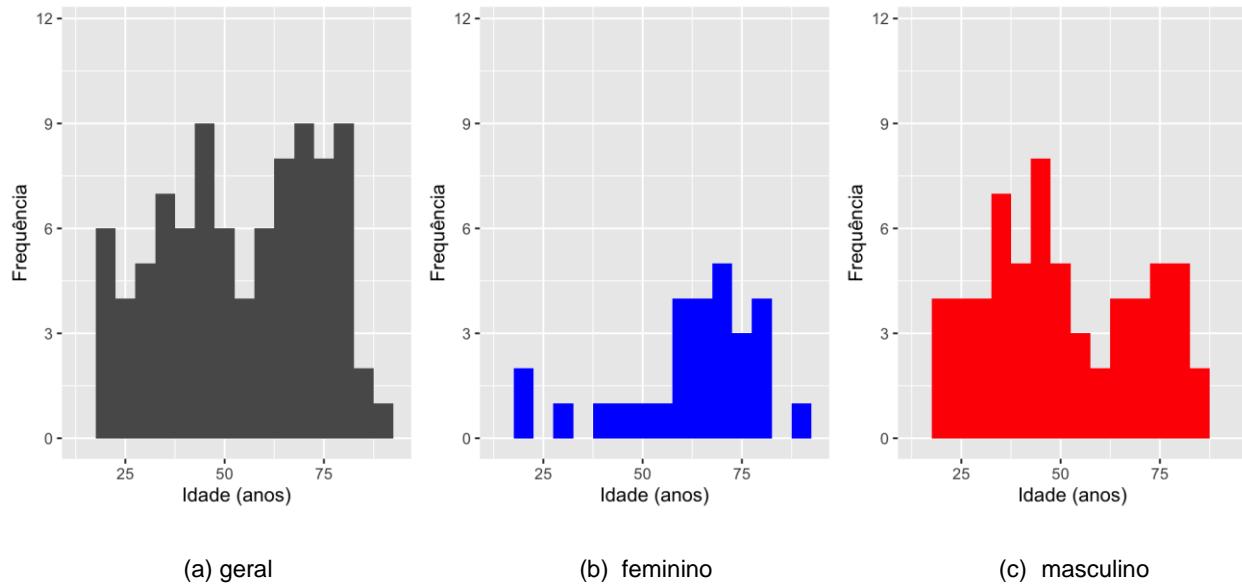


Figura B.2 Frequência de pacientes e proporção de indetecções de epinefrina sérica, segundo região da cirurgia e infusão de drogas vasoativas

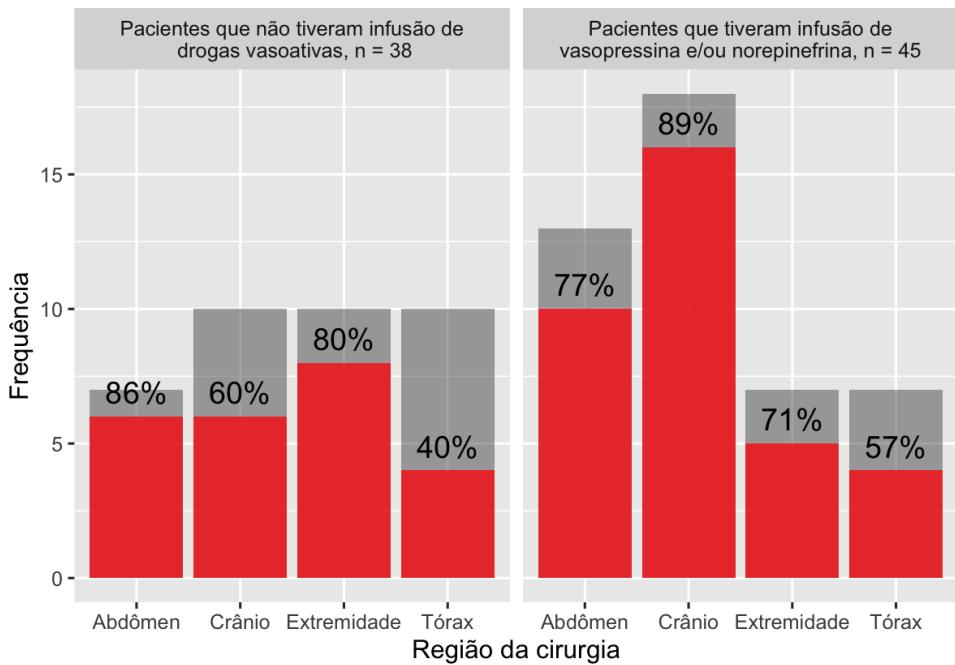


Figura B.3 Gráfico de dispersão entre Escore SOFA e Escore SAPS III, discriminado por desfecho hospitalar

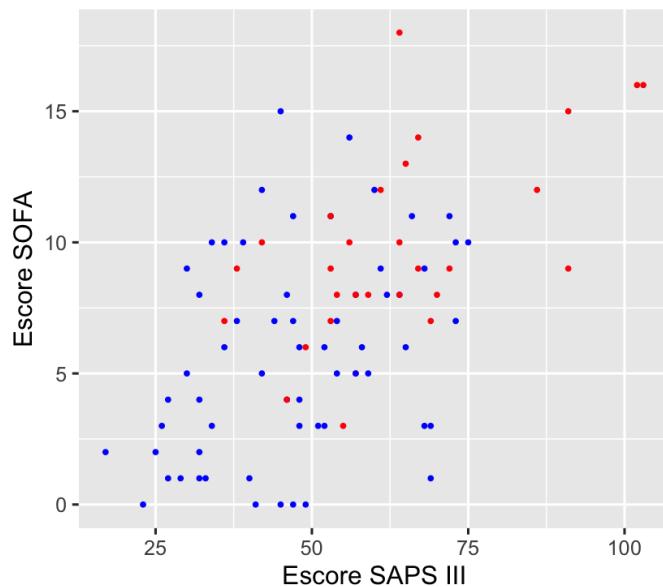


Figura B.4 Densidade de frequência por Escore SOFA

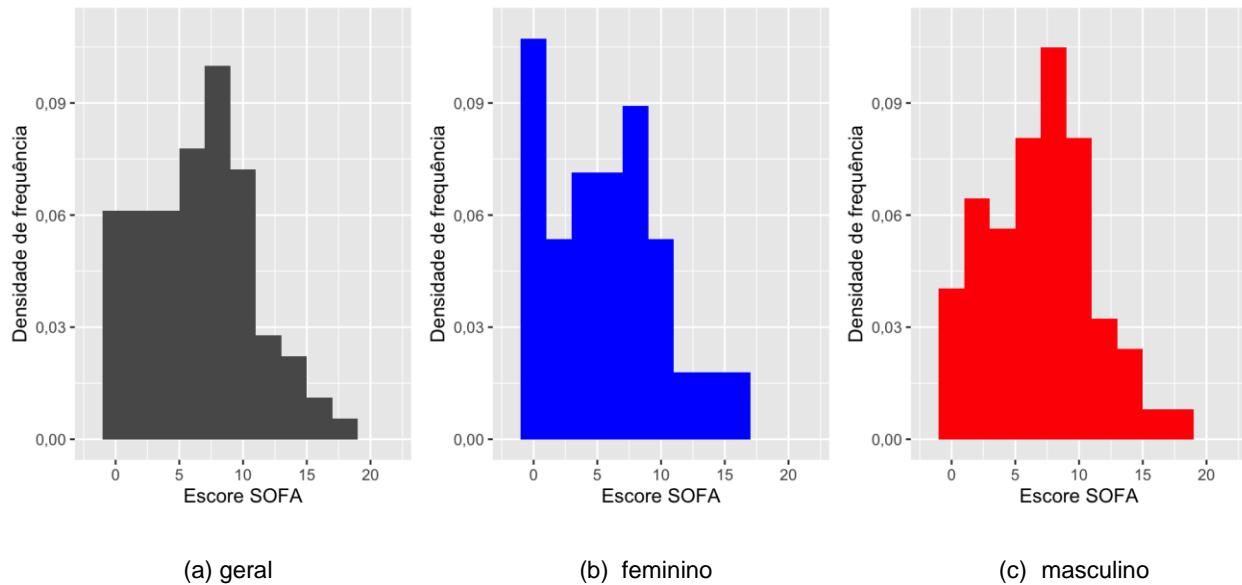


Figura B.5 Densidade de frequência por Escore SAPS III

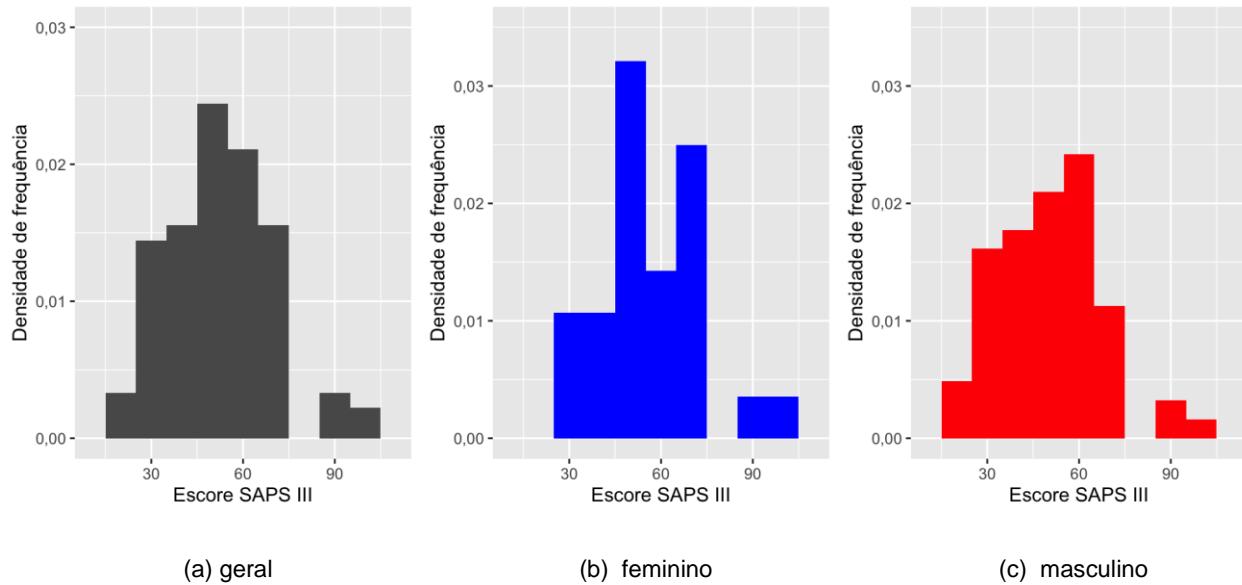


Figura B.6 Gráfico de dispersão entre Dosagem de epinefrina e Dosagem de norepinefrina, discriminado por desfecho hospitalar

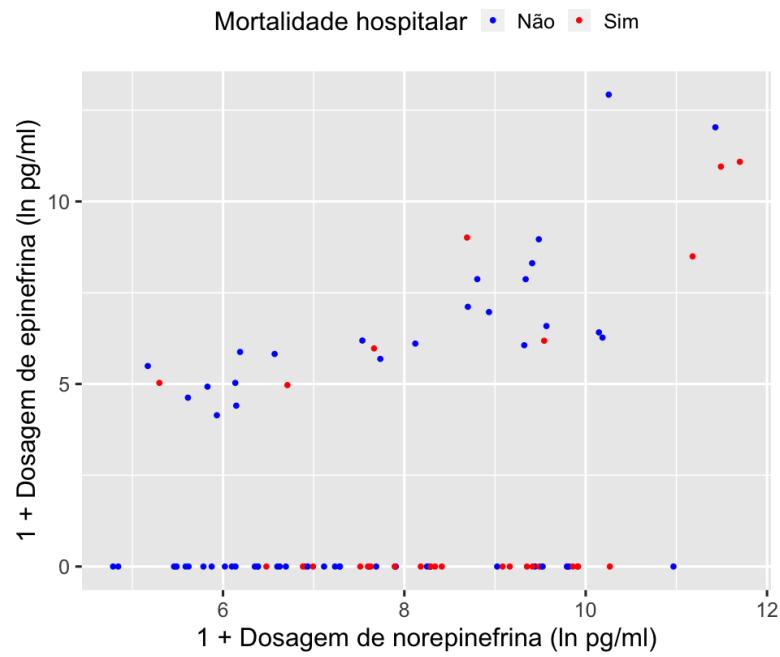


Figura B.7 Gráficos de diagnóstico de ajuste de regressão logística para a indetecção de epinefrina

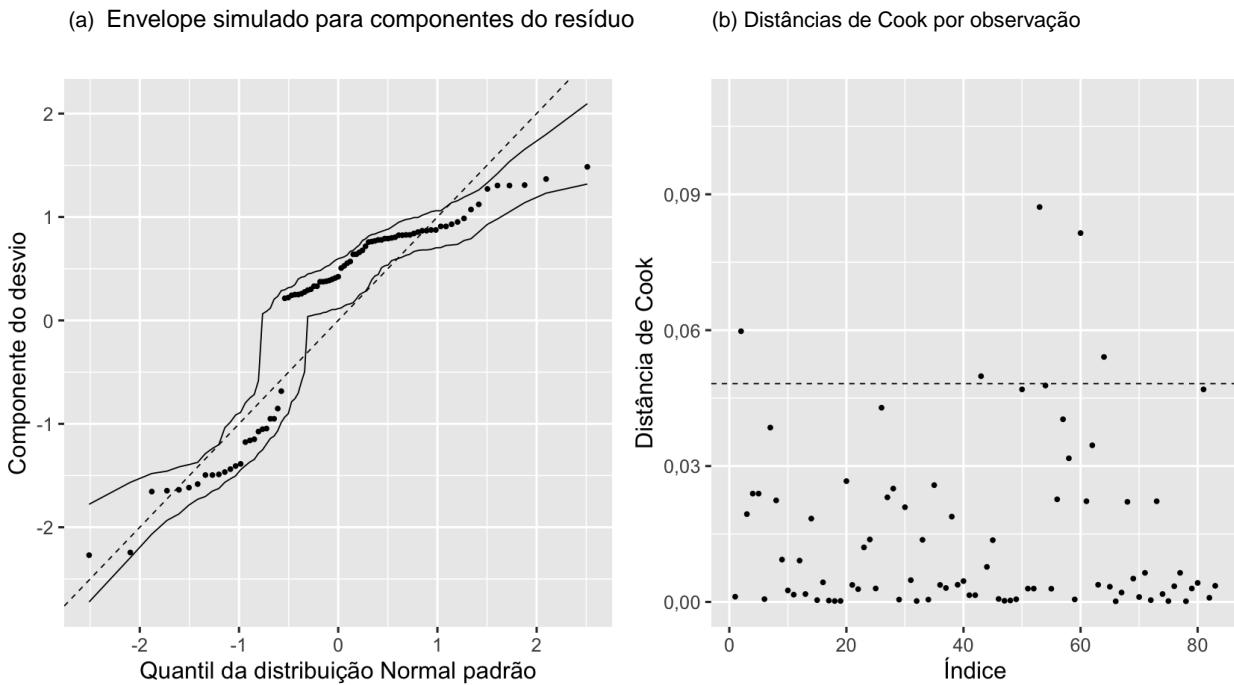


Figura B.8 Razão de chances associada à infusão de DVAs, por idade, estimada de acordo com regressão logística para a indetecção de epinefrina

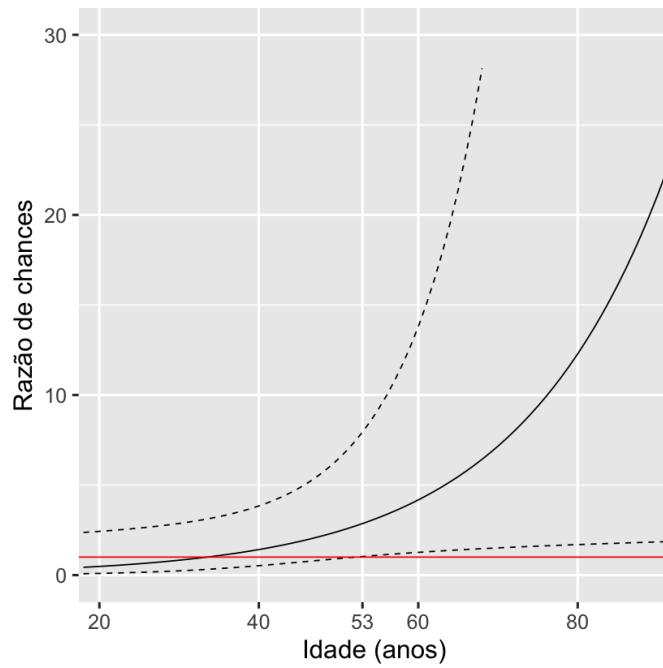


Figura B.9 Gráficos de diagnóstico de ajuste de regressão logística para a mortalidade hospitalar

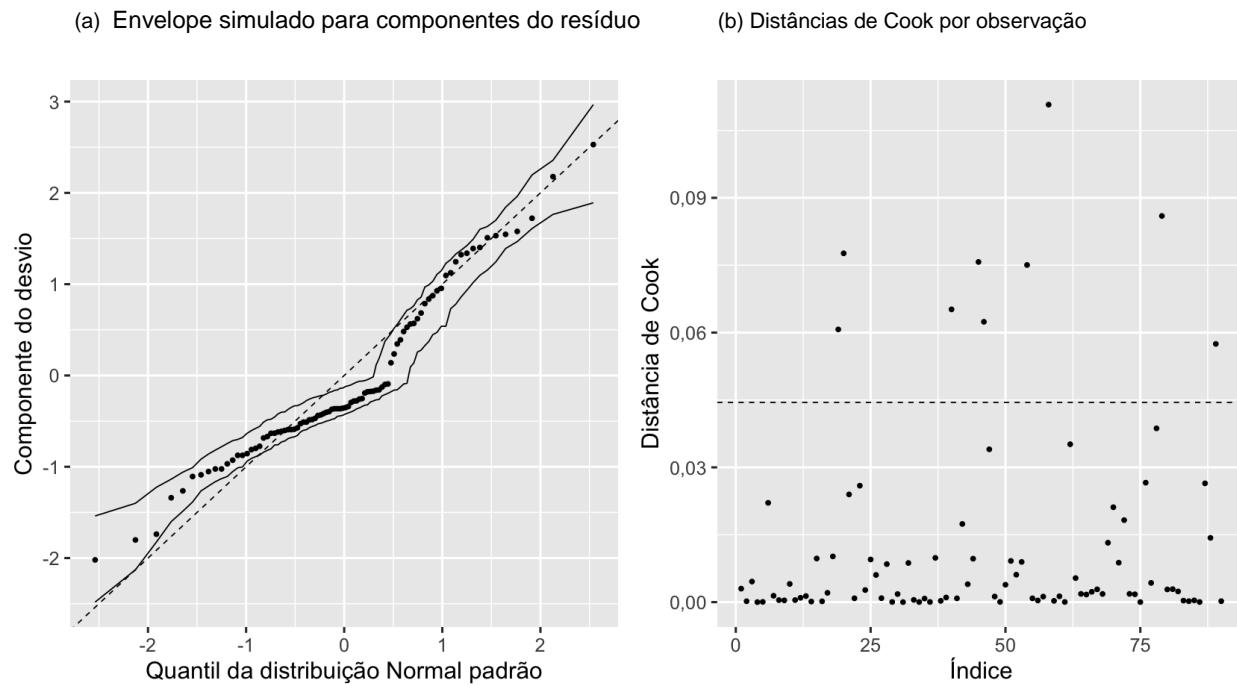
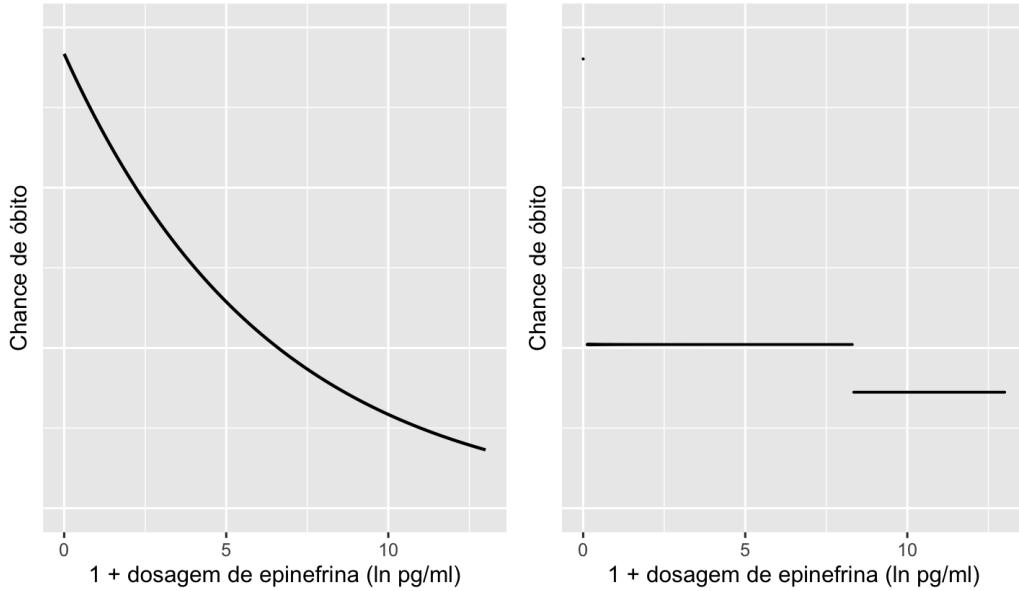


Figura B.10 Chance de óbito, por dosagem de epinefrina, estimada de acordo com ajuste de regressão logística com:

(a) dosagem de epinefrina como variável contínua (b) dosagem de epinefrina como variável categórica



Os valores do eixo das ordenadas é omitido pois difere para pacientes de diferentes sexos e idade, as relações observadas, entretanto, são constantes.

Figura B.11 Curva ROC de ajuste de regressão logística para a mortalidade hospitalar

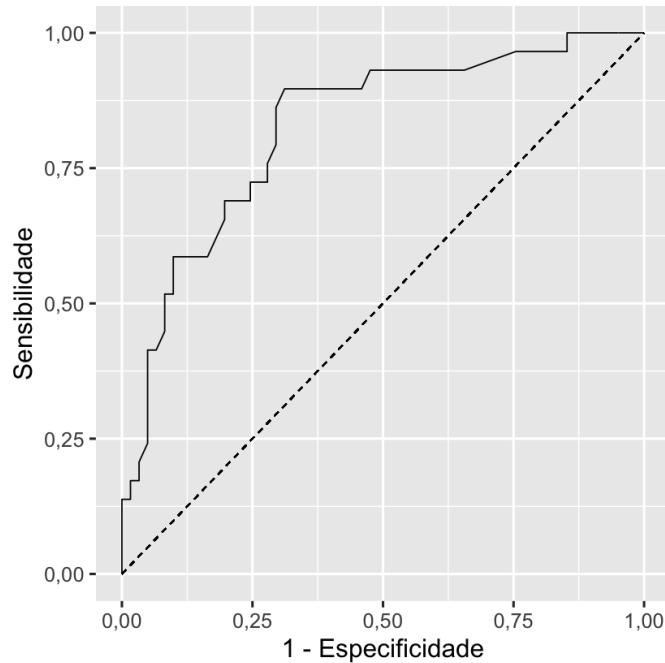


Figura B.12 Histograma para probabilidades estimadas, segundo desfecho hospitalar

