

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

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-23P07

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Associação entre dose de medicação e distúrbios do potássio - Coorte retrospectiva”

Ana Luisa Leandro Pinheiro

Ayrton Amaral Alves Vitor

Carlos Alberto de Bragança Pereira

Luigi Pavarini de Lima

Simone Bega Harnik

São Paulo, julho de 2023

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Associação entre dose de medicação e distúrbios do potássio - Coorte retrospectiva”.

PESQUISADORA: Ivna Girard Cunha Vieira Lima

ORIENTADOR: Edimar Alcides Bocchi

INSTITUIÇÃO: Instituto do Coração - FMUSP

FINALIDADE DO PROJETO: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Ana Luisa Leandro Pinheiro

Ayrton Amaral Alves Vitor

Carlos Alberto de Bragança Pereira

Luigi Pavarini de Lima

Simone Bega Harnik

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: PINHEIRO, A.L.P; VITOR, A.A.A; PEREIRA, C.A.B; LIMA, L.P; HARNIK, S.B. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Associação entre dose de medicação e distúrbios do potássio - Coorte retrospectiva”.** São Paulo, IME-USP, 2023. (RAE–CEA-23P07)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ROSSIGNOL, P.; LAINSCAK, M.; CRESPO-LEIRO, M.G.; LAROCHE, C.; PIEPOLI, M.F.; FILIPPATOS, G.; ROSANO, G.M.C.; SAVARESE, G.; ANKER, S.D.; SEFEROVIC, P.M.; RUSCHITZKA, F.; COATS, A.J.S.; MEBAZAA, A.; MCDONAGH, T.; SAHUQUILLO, A.; PENCO, M.; MAGGIONI, A.P.; LUND, L.H. On behalf of the Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. (2020). Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin–angiotensin–aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. **European Journal of Heart Failure**, **22**, 1378–1389.

STASINOPOULOS, M.D.; DE BASTIANI, F.; HELLER, G.Z.; VOUDOURIS, V.; RIGBY, R.A. (2017). **Flexible Regression and Smoothing: Using GAMLSS in R**. 1.ed. Boca Raton: CRC Press.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Word *for Windows* (versão 2023);
 Microsoft Excel *for Windows* (versão 2023);
 R *for Windows* versão 4.2.2;
 RStudio *for Windows* versão 2022.12.0.353;
 GAMLSS versão 5.4-12;

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)
 Modelos Lineares Generalizados - MLG (07:990)

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Medicina - Epidemiologia (14:040)

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. O tratamento medicamentoso dessa condição se faz por drogas que afetam sistemas que regulam a concentração de potássio (calemia) no sangue dos pacientes. É sabido que alterações nos níveis de potássio estão associadas a níveis de mortalidade aumentados em pacientes com IC (Rossignol et al, 2020), visto que a concentração normal de potássio no sangue é um importante fator para o bom funcionamento do músculo cardíaco. Neste estudo retrospectivo, quantificou-se o efeito de doses de medicamentos e outras comorbidades na calemia de pacientes observados de 2013 a 2020 no estado de São Paulo, Brasil. Foi constatado que pacientes que estavam em normocalemia e ficaram hipocalêmicos em algum momento do período observado tiveram as doses isoladas de Digoxina e Monocordil e a interação desses medicamentos importantes na diminuição da calemia. Não foram encontrados medicamentos com possíveis importâncias clínicas quanto ao nível de potássio para os pacientes normocalêmicos que tiveram um episódio de hipercalemia.

Sumário

1. Introdução	7
2. Objetivo	7
3. Descrição do estudo	8
4. Descrição das variáveis	9
4.1 Variáveis de caracterização da amostra	9
4.2 Drogas e dosagens	9
4.3 Medidas de potássio	11
5. Análise descritiva	11
5.1 Pré-processamento dos dados	12
5.2 Caracterização dos dados	12
6. Análise inferencial	16
6.1 Modelo de potássio máximo	16
6.2 Modelo para potássio mínimo	19
7. Conclusão	22
APÊNDICE A	24
APÊNDICE B	34
APÊNDICE C	37

1. Introdução

A insuficiência cardíaca é uma condição clínica complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Com isso, os tratamentos dessa enfermidade envolvem comumente o uso de terapias modificadoras, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), betabloqueadores e antagonistas dos receptores de mineralocorticóides, entre outros medicamentos que visam melhorar a função cardíaca e aumentar a sobrevida dos pacientes.

No entanto, as interações dos medicamentos com o organismo causam distúrbios nos níveis de potássio, um mineral que desempenha um papel de grande importância para o funcionamento adequado do organismo, sendo essencial para a manutenção do equilíbrio eletrolítico, a regulação do ritmo cardíaco, a condução nervosa e a função muscular, entre outras.

Estudos observacionais prévios (Rossigno et al., 2020) sugerem que as alterações nos níveis de potássio apresentam uma relação em forma de “V” com a mortalidade, assim, tanto níveis elevados (hipercalemia) quanto níveis baixos (hipocalemia) de potássio podem aumentar o risco de óbito de pacientes. Além disso, é importante ressaltar que essas variações estão possivelmente associadas com outros fatores biológicos como idade, peso, sexo e comorbidades de cada paciente.

Diante desse cenário, este estudo busca avaliar o efeito das diferentes doses de terapia modificadora para insuficiência cardíaca nos distúrbios de potássio. Procura-se, portanto, compreender se doses mais elevadas ou mais baixas dessas terapias estão associadas a alterações significativas nos níveis de potássio.

2. Objetivo

O objetivo deste estudo é avaliar a existência de uma possível associação entre as doses da terapia modificadora utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca e as alterações nos níveis de potássio no sangue.

3. Descrição do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo no qual foram coletadas informações de 10376 pacientes com insuficiência cardíaca, acompanhados desde a primeira consulta. Foram registradas 663 variáveis, abrangendo a concentração de potássio no sangue, o histórico etiológico da insuficiência cardíaca, a presença ou ausência de doenças específicas, além de características dos pacientes, como idade, peso e sexo.

Também foram registrados os medicamentos prescritos para cada paciente, juntamente com as respectivas dosagens diárias em miligramas (mg). Cada medicamento possui uma dosagem inicial e final, referente à primeira e última dosagem registrada do medicamento em questão, respectivamente. É importante ressaltar que, dos diversos medicamentos registrados, foram selecionados os 13 considerados mais relevantes para o estudo, com base na perspectiva médica e na análise da pesquisadora.

Como o estudo tem como objetivo avaliar os distúrbios de potássio decorrentes do uso de medicamentos, foram selecionados os pacientes que tinham mais de uma medição de potássio ao longo das consultas, totalizando uma amostra de 6161 pacientes. Para cada paciente, foram observadas as medidas máxima e mínima de potássio no sangue, além da data de ocorrência dessas medidas.

Por fim, para cada medicamento, definiu-se quais doses estavam sendo ministradas quando foram atingidas as medidas máximas e mínimas de potássio. Uma vez que a evolução da dosagem ao longo do tempo dos medicamentos não está disponível na base de dados, foi utilizado o seguinte critério para determinar as doses nos momentos de menor e maior calemia. Primeiro, se a data de menor (ou maior) calemia não estivesse no intervalo em que o remédio foi tomado, considerou-se que naquele momento a dose era 0 mg, pois o paciente não tomava o remédio. Caso contrário, se a data da menor calemia estivesse mais próxima da data de início do medicamento do que da data de fim do medicamento, considerou-se a dose de início. Foi feito o mesmo para a dose na data de maior calemia.

4. Descrição das variáveis

O critério de determinação das variáveis ocorreu em conformidade com a pesquisadora, em que foi decidida a inclusão de variáveis relevantes para a resolução do problema. Essas variáveis foram divididas em três grupos:

- variáveis de caracterização da amostra,
- drogas e dosagens e
- medidas de potássio.

4.1 Variáveis de caracterização da amostra

As variáveis de caracterização da amostra são informações de cada paciente, que incluem dados cadastrais, demográficos, presença/ausência de comorbidades e a origem da insuficiência cardíaca. São elas:

- **Sexo:** Feminino, Masculino ou Outro.
- **Peso** (kg).
- **Idade** (anos).
- **Etiologia:** origem da insuficiência cardíaca - Chagásica, Hipertensiva, Idiopática, Isquêmica, Valvar, Outras.
- **Comorbidade:** Diabetes, Fibrilação, Acidente Vascular Cerebral (AVC), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Doença de Valvar, Doença de Chagas, Insuficiência Renal (IR).

4.2 Drogas e dosagens

As drogas e dosagens contemplam os vários tipos de medicamentos, como betabloqueadores, bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), tiazídicos, entre outros, com suas respectivas dosagens diárias em mg (miligramas). No total, foram selecionados 13 medicamentos e, para cada um deles, foi considerada uma dosagem “máxima” e “mínima”, referente às dosagens utilizadas quando foram observadas as medições máximas e mínimas de potássio. Vale mencionar que dosagens igual a 0 mg indicam que o paciente não tomava determinado medicamento no período observado. Os medicamentos estão divididos assim:

- **Betabloqueadores:**
 - **Carvedilol Máximo:** dosagens de 0 a 100 mg
 - **Carvedilol Mínimo:** dosagens de 0 a 100 mg
 - **Bisoprolol Máximo:** dosagens de 0 a 20 mg
 - **Bisoprolol Mínimo:** dosagens de 0 a 20 mg
- **Bloqueador do Receptor de Angiotensina - BRA:**
 - **Losartana Máximo:** dosagens de 0 a 150 mg
 - **Losartana Mínimo:** dosagens de 0 a 150 mg
- **Espironolactona:**
 - **Espironolactona Máximo:** dosagens de 0 a 150 mg
 - **Espironolactona Mínimo:** dosagens de 0 a 150 mg
- **Furosemida:**
 - **Furosemida Máximo:** dosagens de 0 a 200 mg
 - **Furosemida Mínimo:** dosagens de 0 a 200 mg
- **Tiazídico:**
 - **Hidroclorotiazida Máximo:** dosagens de 0 a 100 mg
 - **Hidroclorotiazida Mínimo:** dosagens de 0 a 100 mg
 - **Clortalidona Máximo:** dosagens de 0 a 50 mg
 - **Clortalidona Mínimo:** dosagens de 0 a 50 mg
- **Digitálico:**
 - **Digoxina Máximo:** dosagens de 0 a 1.25 mg
 - **Digoxina Mínimo:** dosagens de 0 a 1.25 mg
- **Nitrato:**
 - **Monocordil Máximo:** dosagens de 0 a 160 mg

- **Monocordil Mínimo:** dosagens de 0 a 160 mg
- **Hidralazina:**
 - **Hidralazina Máximo:** dosagens de 0 a 250 mg
 - **Hidralazina Mínimo:** dosagens de 0 a 250 mg
- **IECA:**
 - **Captopril Máximo:** dosagens de 0 a 50 mg
 - **Captopril Mínimo:** dosagens de 0 a 50 mg
 - **Lisinopril Máximo:** dosagens de 0 a 40 mg
 - **Lisinopril Mínimo:** dosagens de 0 a 40 mg
 - **Enalapril Máximo:** dosagens de 0 a 40 mg
 - **Enalapril Mínimo:** dosagens de 0 a 40 mg

4.3 Medidas de potássio

As variáveis presentes neste grupo se referem ao nível de concentração de potássio no sangue de cada paciente, e são as seguintes:

- **Potássio máximo** (mEq/L).
- **Potássio mínimo** (mEq/L).
- **Categoria de Potássio:** Hipocalemia (nível de concentração de potássio abaixo de 3.5 mEq/L), Normocalemia (nível de concentração de potássio entre 3.5 mEq/L e 5.0 mEq/L), Hipercalemia Leve (nível de concentração de potássio entre de 5.0 mEq/L e 5.5 mEq/L), Hipercalemia Moderada (nível de concentração de potássio entre de 5.5 mEq/L e 6.0 mEq/L) e Hipercalemia Grave (nível de concentração de potássio acima de 6.0 mEq/L).

5. Análise descritiva

Esta seção está dividida em duas etapas. Na primeira etapa, é realizada uma descrição detalhada do pré-processamento dos dados, a fim de esclarecer os procedimentos adotados para a construção da base final. Na segunda etapa, é feita a

análise descritiva dos dados, com o objetivo de explorar as características de distribuição e associação entre as variáveis de interesse. Para isso, são examinadas medidas de tendência central e dispersão, bem como possíveis correlações entre as variáveis, a fim de ressaltar características relevantes para uma compreensão prévia dos dados em questão.

5.1 Pré-processamento dos dados

Atendendo ao contexto do estudo, os dados explorados foram acessados a partir de fontes dos serviços de saúde pública. Notou-se um volume importante de inconsistências, erros e informações incompletas nos dados, devido à abrangência das informações provenientes de diversas fontes e com diferentes níveis de qualidade. Para contornar essa situação, foi necessária uma análise mais detalhada e um pré-processamento mais rigoroso, visando garantir a confiabilidade dos resultados.

Durante o pré-processamento, foi verificado que vários medicamentos estavam agrupados em classes, de modo que, para cada conjunto de colunas referentes a dosagens e datas de uso, poderiam existir mais de um medicamento. Dessa forma, esses grupos foram separados em várias colunas correspondentes a cada medicamento, especificando a dosagem designada para cada paciente. Além disso, foi realizado um trabalho de verificação e correção da escala dos valores dessas dosagens, a fim de assegurar a precisão dos resultados.

Em seguida, foram separados os níveis máximos e mínimos de potássio, registrando também as datas em que essas medidas foram observadas. Foram selecionadas as demais variáveis relevantes ao estudo e a base de dados foi preparada para o início das análises.

5.2 Caracterização dos dados

Na Tabela 1, é possível verificar que a proporção de pacientes do sexo masculino (64.0%) é aproximadamente duas vezes a de pacientes do sexo feminino (35.5%). Em relação ao peso dos pacientes, observa-se na Figura A.1 uma certa assimetria à direita, visto que a média é maior que a mediana (ver Tabela 2). É

importante ressaltar que foram registrados 741 dados faltantes dessa variável. Pela Tabela 2, pode-se observar que tanto peso quanto idade possuem grande amplitude, variando de 36 a 165 kg e 2 a 96 anos, respectivamente. Vale destacar também a leve assimetria à esquerda para a variável idade (ver Figura A.2) e a forte simetria para as medidas de potássio máximo e mínimo (ver Figura A.3 e A.4), com um desvio padrão menor do que 1.

Tabela 1: Distribuição do Sexo dos pacientes

Sexo	Número de pacientes	Proporção (%)
Feminino	2186	35.5
Masculino	3942	64.0
Outros	33	0.5
Total	6161	100

Tabela 2: Resumo descritivo para as variáveis Peso, Idade, Potássio mínimo e Potássio máximo

	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Peso (kg)	5420	76	16	36	65	74	86	165
Idade (anos)	6161	54	13	2	47	56	63	96
Potássio mínimo (mEq/L)	6161	4.1	0.4	2.2	3.8	4.1	4.3	6.1
Potássio máximo (mEq/L)	6161	5.0	0.5	3.3	4.7	5.0	5.3	9.2

Quanto à etiologia, percebe-se uma grande prevalência de causa isquêmica, hipertensiva e idiopática (Figura A.5), o que é compatível com a distribuição de comorbidades dos pacientes na amostra, com uma grande proporção de hipertensos e

pacientes que apresentam fibrilação (Figura A.6). Estratificando a distribuição de potássio pelas etiologias, nota-se que as distribuições são muito semelhantes entre si (Figuras A.7 e A.8).

Os gráficos de dispersão para peso contra as medidas máximas e mínimas de potássio (Figuras A.9 e A.10) não sugerem uma associação clara entre as variáveis, mesmo quando segmentadas por etiologia dos pacientes (Figuras A.11 e A.12). No entanto, essas variáveis aparentam se relacionar linearmente com a idade dos pacientes, mesmo que de maneira sutil (Figuras A.13 e A.14). Quando há a segmentação por etiologia (Figuras A.15 e A.16), algumas causas aparentam ter variância dependente do peso e da idade. Os gráficos que mais evidenciam tal padrão são de causa isquêmica e hipertensiva.

Computando os coeficientes de correlação entre as medidas de potássio e as doses dos medicamentos, observam-se correlações lineares com valores muito baixos. Para Potássio máximo, os três remédios que apresentaram maior correlação foram Hidralazina (0.092), Monocordil (0.091) e Furosemida (0.086). Já para Potássio mínimo, esses medicamentos foram Hidroclorotiazida (-0.154), Clortalidona (-0.104) e Furosemida (-0.101).

Fica claro que nenhuma das variáveis parece explicar os níveis de potássio de maneira isolada. Este será um desafio para a próxima etapa de análise inferencial, pois não está exatamente claro que modelo estatístico modela razoavelmente o problema e serão realizados testes para conseguir uma abordagem satisfatória. Por outro lado, existem variáveis que podem ser mais informativas, como idade ou mesmo combinações de remédios diferentes em um mesmo paciente.

Na Tabela 3, são apresentadas informações sobre as transições entre diferentes categorias de níveis de potássio ao longo do tempo. Os níveis de potássio são classificados em categorias, como hipercalemia grave, hipercalemia moderada, hipercalemia leve, normocalemia e hipocalemia e essas categorias estão indicadas nas linhas da tabela como "antes", pois representam os quadros calêmicos da primeira

medição registrada na linha do tempo, seja ela a máxima ou a mínima. De maneira análoga, ocorre nas categorias indicadas nas colunas como "depois".

Naturalmente, os pacientes normocalêmicos aparecem sendo a categoria com maior número de indivíduos, sugerindo assim que a maioria dos analisados tinham níveis de potássio dentro das faixas normais. No entanto, é notável também que um número significativo de pacientes com normocalemia experimentou mudanças: alguns migrando para hipercalemia leve e moderada e outro grupo menor migrando para hipocalemia.

Pode-se notar um movimento de forma geral, em que os pacientes com níveis mais elevados de potássio apresentam uma ligeira tendência a diminuir seus níveis para faixas mais baixas de calemia. Além disso, verificam-se transições significativas em direção à faixa de potássio normal para todas as categorias iniciais.

Tabela 3: Total de pacientes nas Categorias de Potássio nas datas de maior e menor concentração de potássio ($n = 6161$)

Categoria de Potássio (Antes)	Categoria de Potássio (Depois)				
	Hipercalemia Grave	Hipercalemia Moderada	Hipercalemia Leve	Normocalemia	Hipocalemia
Hipercalemia Grave	1	2	9	137	16
Hipercalemia Moderada	4	1	14	251	23
Hipercalemia Leve	8	10	22	742	47
Normocalemia	91	273	793	3329	193
Hipocalemia	6	9	33	143	4

6. Análise inferencial

Nesta seção é realizada a análise inferencial, a fim de obter uma compreensão mais aprofundada dos dados e identificar possíveis relações estatisticamente significativas entre os níveis de potássio e as dosagens dos medicamentos (ou interações entre elas).

Como estratégia, foram utilizados modelos aditivos generalizados (Rigby e Stasinopoulos, 2006) para localização, escala e forma (em inglês Generalized additive model for location, scale and shape - GAMLSS). Estes modelos são bastante aplicados quando os dados apresentam características complexas, como assimetria ou variância não constante, pois permitem uma modelagem mais flexível.

A ferramenta que permite a aplicação desses modelos está disponível no pacote GAMLSS do R, e permite escolher entre várias famílias de distribuições, dependendo da natureza e distribuição dos resíduos. Além disso, oferece métodos de seleção de variáveis e análise de resíduos quantílicos.

Como os níveis de potássio no sangue são influenciados por uma série de processos biológicos complexos e havia na amostra um grande número de pacientes normocalêmicos (que permaneceram normocalêmicos durante o período), optou-se por colocar foco apenas nos pacientes que apresentaram piora clínica de normocalemia para hipercalemia leve, moderada e grave ou de normocalemia para hipocalemia. Assim, foram construídos dois modelos: o primeiro para os pacientes que tiveram aumento e piora no nível de potássio, e o segundo para os pacientes que tiveram diminuição e piora.

6.1 Modelo de potássio máximo

Para esse modelo foram considerados 1203 pacientes que apresentaram piora do quadro calêmico para níveis de potássio maiores que os normais. Nesse sentido, as variáveis utilizadas foram os níveis de potássio máximo como resposta, os medicamentos e suas interações como variáveis explicativas, além das variáveis de

controle, como idade, comorbidades e insuficiência renal. Das famílias disponíveis no pacote GAMLSS, a distribuição que obteve o melhor ajuste foi a distribuição Gama Generalizada (GG). Na Figura A.17 e na Tabela B.1 pode ser verificado que os resíduos quantílicos são aproximadamente normais com variância homogênea, indicando um ajuste razoável do modelo.

Devido à grande quantidade de variáveis explicativas, decidiu-se utilizar o método *backward* para selecionar as variáveis. Este método começa com um modelo completo e remove-se manualmente as interações de menor significância no modelo até obtermos apenas interações significativas a um nível de 5%. Em seguida, removem-se os medicamentos não significantes, um a um, que não interagem com nenhum outro medicamento. Vale ressaltar que as variáveis escolhidas como controle não serão retiradas do modelo, mesmo não sendo significativas. A Tabela 4 abaixo mostra as estimativas dos coeficientes obtidos e seus respectivos erros padrões e valores-p. Os coeficientes significativos estão destacados em negrito.

Tabela 4: Estimativa, erro padrão e valor-p dos coeficientes da regressão para o modelo de potássio máximo.

	Estimativa	Erro padrão	valor-p
Intercepto	1.6430	0.0053	<0.001
Bisoprolol	-0.0013	0.0009	0.129
Losartana	<0.0001	0.0001	0.874
Espironolactona	-0.0002	0.0001	0.050
Furosemida	<0.0001	<0.0001	0.514
Hidroclorotiazida	<0.0001	0.0001	0.739
Clortalidona	0.0001	0.0002	0.785
Digoxina	0.0233	0.0206	0.259
Hidralazina	0.0002	0.0001	0.003
Captopril	0.0012	0.0008	0.159
Lisinopril	0.0001	0.0008	0.870
Enalapril	-0.0001	0.0001	0.488

Bisoprolol:Furosemida	0.0002	<0.0001	<0.001
Bisoprolol:Clortalidona	-0.0004	0.0001	0.005
Bisoprolol:Digoxina	-0.0303	0.0127	0.018
Losartana:Hidralazina	<0.0001	<0.0001	0.050
Losartana:Enalapril	0.0001	<0.0001	0.001
Espironolactona:Captopril	-0.0003	0.0001	0.001
Furosemida:Clortalidona	<0.0001	<0.0001	0.024
Furosemida:Captopril	0.0002	0.0001	0.004
Furosemida:Lisinopril	-0.0001	<0.0001	0.012
Hidroclorotiazida:Digoxina	0.0041	0.0015	0.008
Clortalidona:Captopril	0.0004	0.0001	0.001
Clortalidona:Lisinopril	0.0002	<0.0001	<0.001
Digoxina:Hidralazina	-0.0021	0.0008	0.005
IR Leve	0.0023	0.0037	0.525
IR Moderada	0.0080	0.0038	0.036
IR Severa	0.0130	0.0054	0.017
IR Terminal	0.0143	0.0064	0.026
IR Não disponível	0.0013	0.0039	0.739
Idade	0.0001	0.0001	0.273
Fibrilação	-0.0001	0.0020	0.971
Doença de Valvar	0.0003	0.0069	0.970
Doença de Chagas	0.0016	0.0046	0.738

No modelo, há uma função de ligação que descreve a relação entre o parâmetro de localização da variável resposta e os preditores. Ela especifica como os preditores influenciam o parâmetro de localização da variável resposta, levando em consideração sua distribuição e a estrutura do modelo. Como o parâmetro de localização da família Gama Generalizada é a média, as conclusões do modelo dizem respeito ao impacto na média de potássio.

Neste primeiro modelo, a função de ligação adotada é o logaritmo na base e . Assim, sendo β_1 a estimativa do coeficiente de um medicamento isolado X que queremos avaliar, β_2 a estimativa do coeficiente da interação deste medicamento com um outro medicamento Y, e β_3 a estimativa do coeficiente da interação entre X e Z, temos que o aumento de um miligrama do medicamento X, mantendo as doses dos medicamentos Y e Z fixadas, aumenta(diminui) os níveis de potássio em $(e^{\beta_1 + \beta_2 * 1 * dose\ fixada\ de\ Y + \beta_3 * 1 * dose\ fixada\ de\ Z} - 1)\%$. Para o medicamento Espironolactona, por exemplo, que tem interação com Captopril, fixando a dose do Captopril em 25 mg, o aumento da dosagem de Espironolactona de 25 para 50 miligramas implica numa diminuição do nível máximo de potássio em 19.8% $(e^{-0.0002*(50 - 25) - 0.0003*(50-25)*25} - 1 = -19.8\%)$.

Em relação às variáveis de controle, verificou-se que apenas IR é significativa nesse modelo. Assim, os pacientes com insuficiência renal moderada apresentam a calemia esperada 0.8% maior $(e^{0.008} - 1 = 0.8\%)$ que aqueles pacientes com função renal normal. Já os pacientes com insuficiência renal severa apresentam a calemia esperada 1.3% maior $(e^{0.013} - 1 = 1.3\%)$ que os pacientes com função renal normal e, por fim, os pacientes que apresentam insuficiência renal severa possuem calemia esperada 1.4% $(e^{0.0143} - 1 = 1.4\%)$ maior que os pacientes com função renal normal.

6.2 Modelo para potássio mínimo

Já para este modelo foram considerados 197 pacientes que apresentaram piora do quadro calêmico para níveis de potássio menores que os normais. Nesse sentido, as variáveis utilizadas foram os níveis de potássio mínimo como resposta, os medicamentos e suas interações como explicação, além das variáveis de controle, como idade e comorbidades. Neste caso, a distribuição que obteve o melhor ajuste foi a distribuição Box-Cox t. Na Figura A.18 e na Tabela B.2 pode ser verificado que o ajuste do modelo tem resíduos quantílicos aproximadamente normais e variância homogênea, indicando ser razoável.

Para a seleção das variáveis, foi utilizado o mesmo método citado anteriormente e novamente, manteve-se as variáveis de controle no modelo, mesmo quando não significantes a 5%. A Tabela 5 abaixo mostra as estimativas dos coeficientes obtidos e seus respectivos erros padrões e valores-p, com os coeficientes significativos destacados em negrito.

Tabela 5: Estimativa, erro padrão e valor-p dos coeficientes da regressão para o modelo de potássio mínimo.

	Estimativa	Erro padrão	valor-p
Intercepto	1.1810	0.0154	<0.001
Carvedilol	0.0004	0.0003	0.198
Bisoprolol	-0.0259	0.0063	<0.001
Losartana	<0.0001	0.0002	0.902
Espironolactona	<0.0001	0.0003	0.895
Furosemida	0.0002	0.0002	0.251
Hidroclorotiazida	<0.0001	0.0005	0.929
Clortalidona	-0.0015	0.0006	0.010
Digoxina	-0.4835	0.1249	<0.001
Monocordil	-0.0032	0.0007	<0.001
Hidralazina	0.0001	0.0005	0.798
Enalapril	-0.0010	0.0009	0.269
Carvedilol:Furosemida	<0.0001	<0.0001	0.001
Carvedilol:Clortalidona	<0.0001	<0.0001	0.028
Carvedilol:Monocordil	0.0001	<0.0001	0.002
Carvedilol:Hidralazina	<0.0001	<0.0001	0.001
Bisoprolol:Losartana	0.0013	0.0003	<0.001
Bisoprolol:Clortalidona	0.0007	0.0002	<0.001
Losartana:Hidralazina	<0.0001	<0.0001	<0.001
Losartana:Enalapril	-0.0002	0.0001	<0.001

Espironolactona:Hidroclorotiazida	<0.0001	<0.0001	0.037
Espironolactona:Monocordil	-0.0001	<0.0001	<0.001
Espironolactona:Hidralazina	0.0001	<0.0001	0.002
Espironolactona:Enalapril	0.0001	<0.0001	0.001
Furosemida:Digoxina	0.0075	0.0018	<0.001
Hidroclorotiazida:Hidralazina	-0.0001	<0.0001	0.003
Digoxina:Monocordil	-0.0236	0.0047	<0.001
Digoxina:Hidralazina	0.0086	0.0024	<0.001
Monocordil:Hidralazina	0.0001	<0.0001	<0.001
Monocordil:Enalapril	0.0001	<0.0001	0.006
IR Leve	-0.0139	0.0117	0.240
IR Moderada	-0.0179	0.0120	0.137
IR Severa	-0.0170	0.0157	0.280
IR Terminal	-0.0809	0.0259	0.002
IR Não disponível	-0.0049	0.0124	0.692
Idade	0.0001	0.0002	0.811
Fibrilação	-0.0115	0.0064	0.078
Doença de Valvar	-0.0005	0.0188	0.977
Doença de Chagas	-0.0635	0.0199	0.002

Para este modelo, a função de ligação adotada também foi o logaritmo na base e e, então, temos uma interpretação semelhante à do primeiro modelo. Por exemplo, considerando apenas os pacientes que tiveram diminuição da concentração de potássio para níveis abaixo do normal, verificou-se que para um paciente que toma apenas Monocordil e Digoxina, o aumento da dose de 20 miligramas para 40 miligramas de Monocordil, fixada a dose de 0.125 miligramas de Digoxina, a diminuição esperada é de aproximadamente 11.5% nos níveis de potássio ($e^{-0.0032*(40-20)-0.0236*(40-20)*0.125} - 1 == -11.5\%$). É importante ressaltar que existem muitas interações duas a duas significantes no modelo, de modo que não é

inteiramente óbvio o efeito das dosagens dos medicamentos quando utilizados em conjunto, devido ao tamanho da amostra.

Para além das doses de medicamentos, a presença de doença de chagas ou de insuficiência renal terminal também se apresentaram como variáveis significativas para aqueles pacientes que ficaram hipocalêmicos. Destes, os com diagnóstico de Doença de Chagas têm a calemia esperada 6.2% menor ($e^{-0.0635} - 1 = -6.2\%$) do que aqueles pacientes sem esse diagnóstico, enquanto aqueles com insuficiência renal terminal têm a calemia esperada 7.8% menor ($e^{-0.0809} - 1 = -7.8\%$) que aqueles pacientes com função renal normal.

7. Conclusão

O fenômeno de variação do potássio é complexo e depende de variáveis muitas vezes desconhecidas e não mensuráveis. Extrair padrões e relações altamente significativas entre medicamentos e a piora nos níveis de calemia mostrou-se desafiador. Com isso, entende-se que esta é uma primeira abordagem para o problema, indicando como doses e interações medicamentosas podem impactar a concentração de potássio.

Outra grande dificuldade foi o fato de que a maioria dos pacientes se manteve em normocalemia durante todo o período observado. Deste modo, considerando apenas os pacientes que tiveram uma piora no quadro clínico, temos que os pacientes que foram de normocalemia a hipercalemia tiveram Espironolactona e Hidralazina como medicamentos isolados significativamente importantes na mudança dos níveis de potássio sanguíneo. Por outro lado, os valores pequenos estimados de quase todos os coeficientes do modelo podem ou não ter implicações clínicas relevantes, a depender da dosagem do medicamento em questão e das diversas interações. A Planilha C.1 traz a estimação dos níveis e efeitos de potássio para diferentes dosagens dos medicamentos.

Para os pacientes que foram de normocalemia a hipocalemia, diversos medicamentos isolados foram significativos. Em especial, Monocordil, Digoxina e sua

interação apresentam coeficientes expressivos e o uso conjunto nesse segmento da base de dados pode implicar em diminuições substanciais da calemia dos pacientes.

É importante ressaltar que os modelos foram ajustados com a base de dados condicionada à ocorrência de piora clínica dos pacientes. Deste modo, não é possível afirmar que os medicamentos causam as alterações de calemia. Porém, eles estão associados nos casos em que os pacientes apresentaram piora e indicam caminhos para futuras investigações.

APÊNDICE A

Figuras

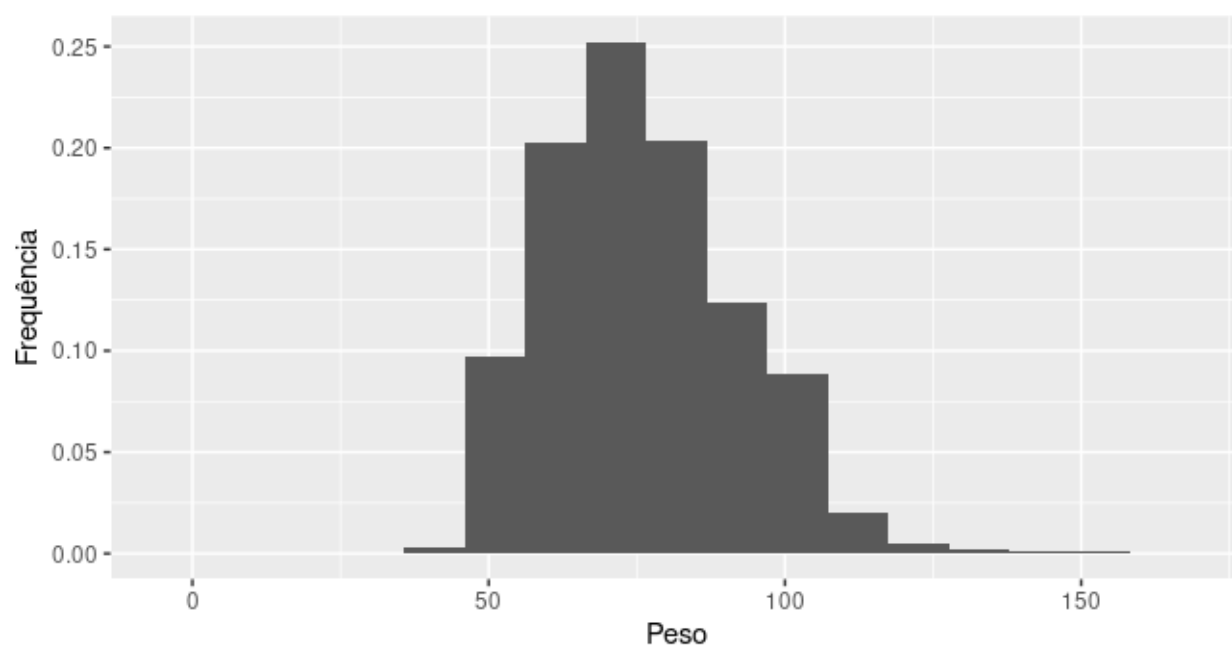


Figura A.1 Distribuição do Peso dos pacientes

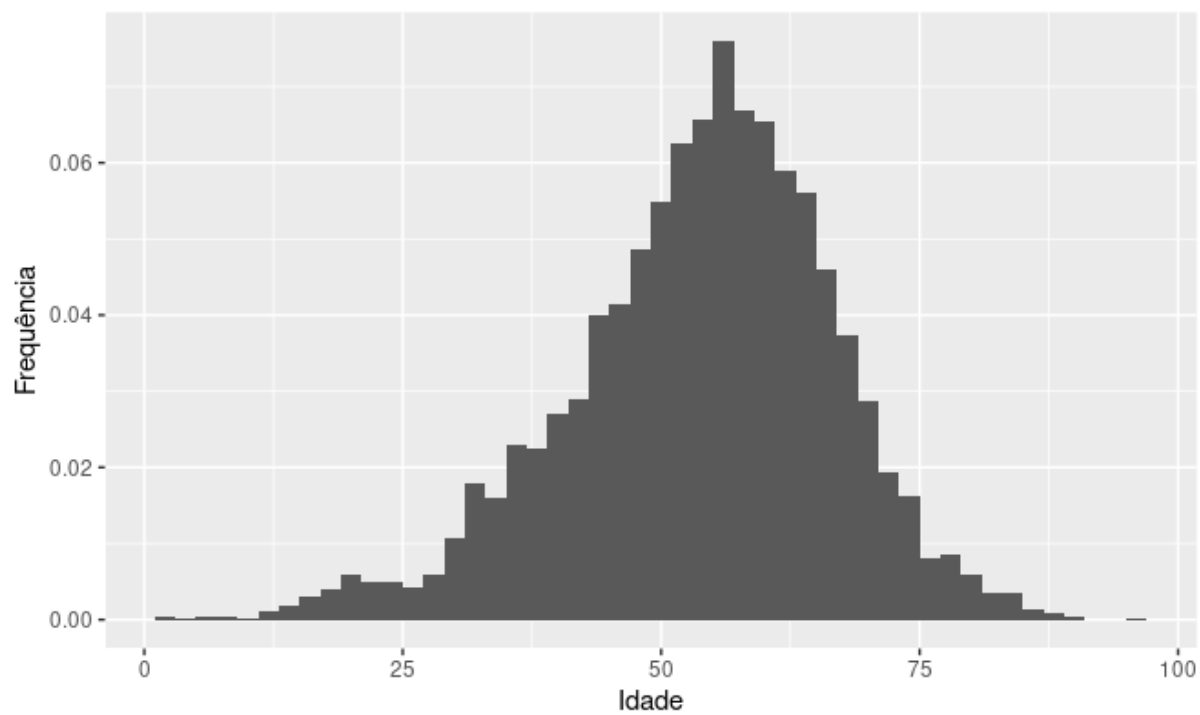


Figura A.2 Distribuição da Idade dos pacientes

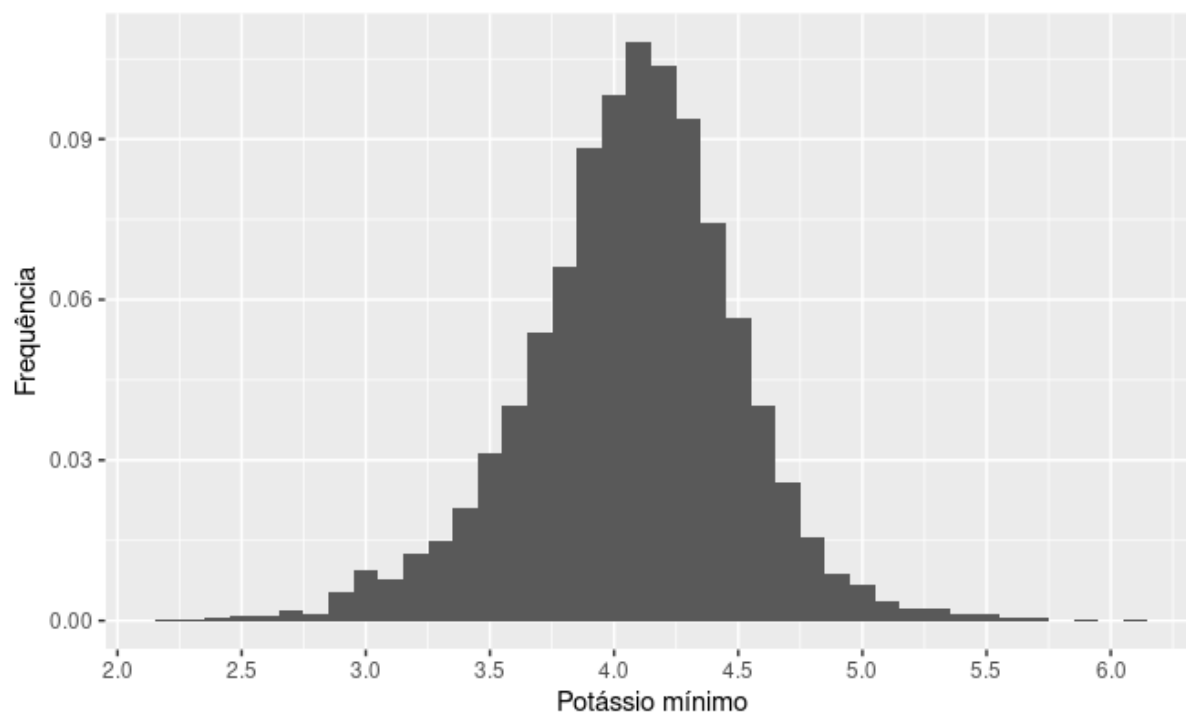


Figura A.3 Distribuição do Potássio mínimo

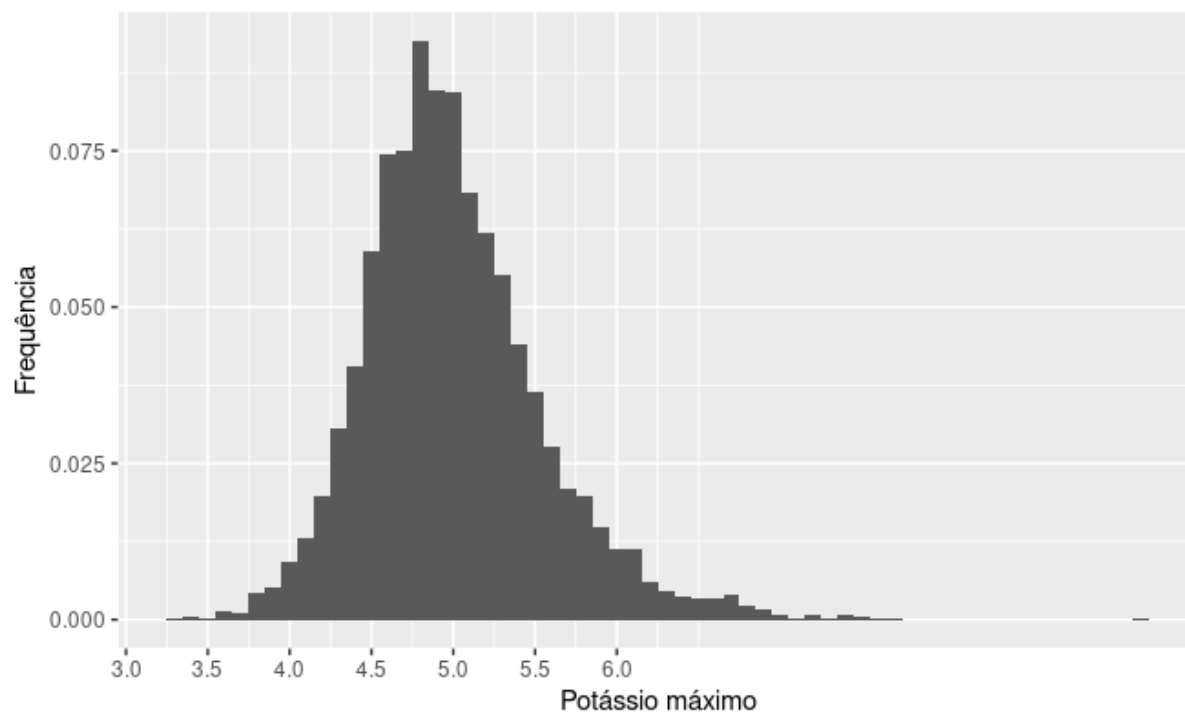


Figura A.4 Distribuição do Potássio máximo

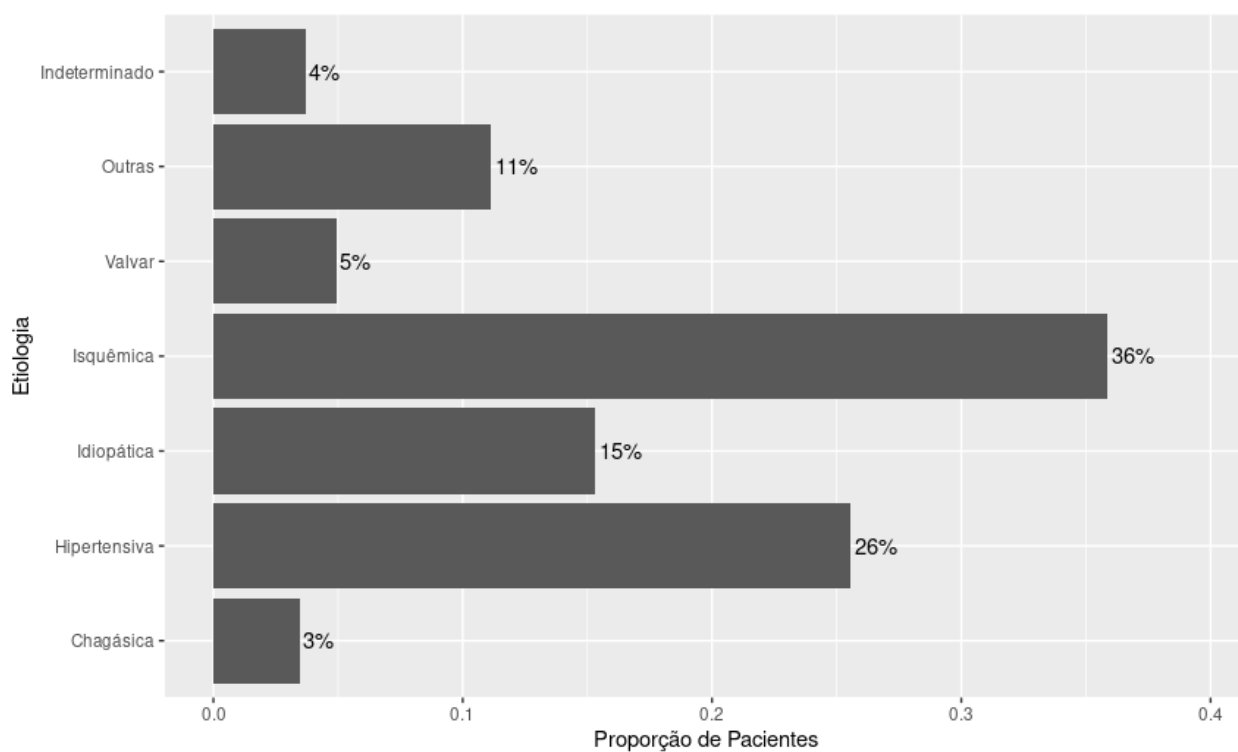


Figura A.5 Distribuição da Etiologia dos pacientes

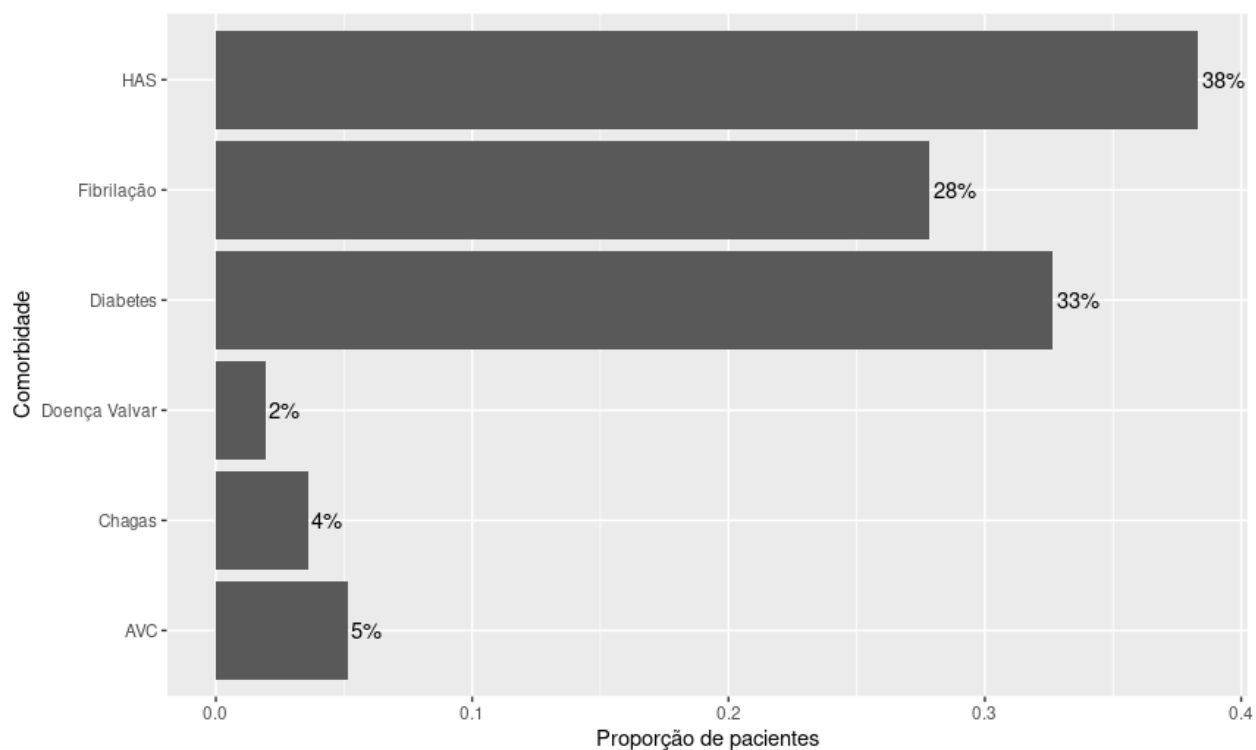


Figura A.6 Distribuição de Comorbidade dos pacientes

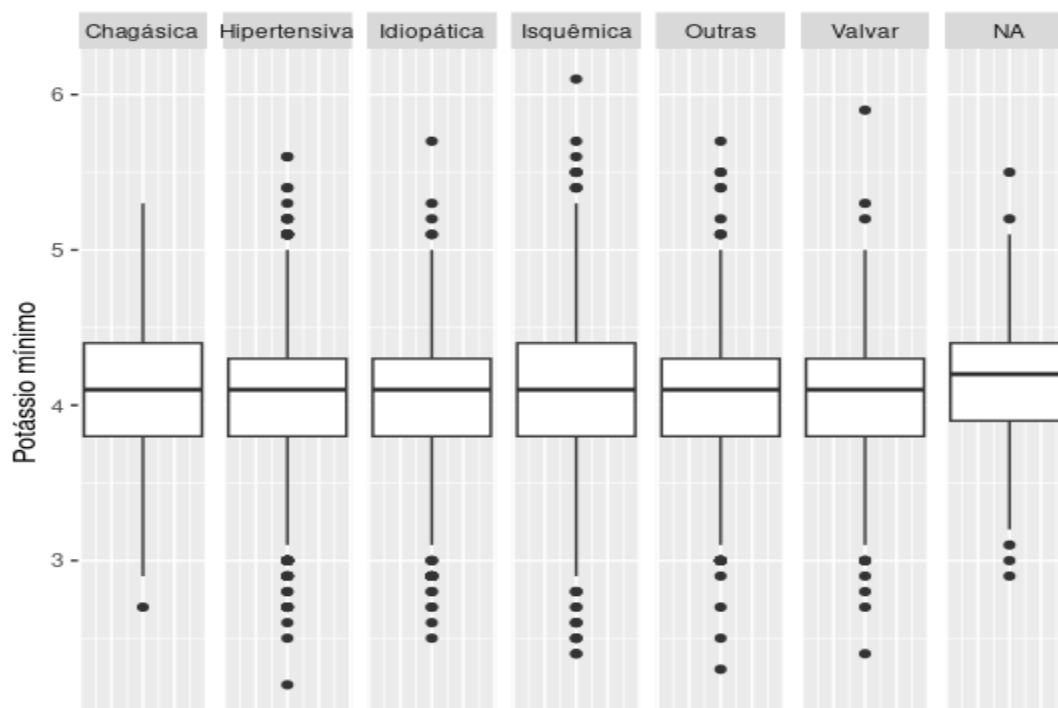


Figura A.7 Distribuição do Potássio mínimo por Etiologia

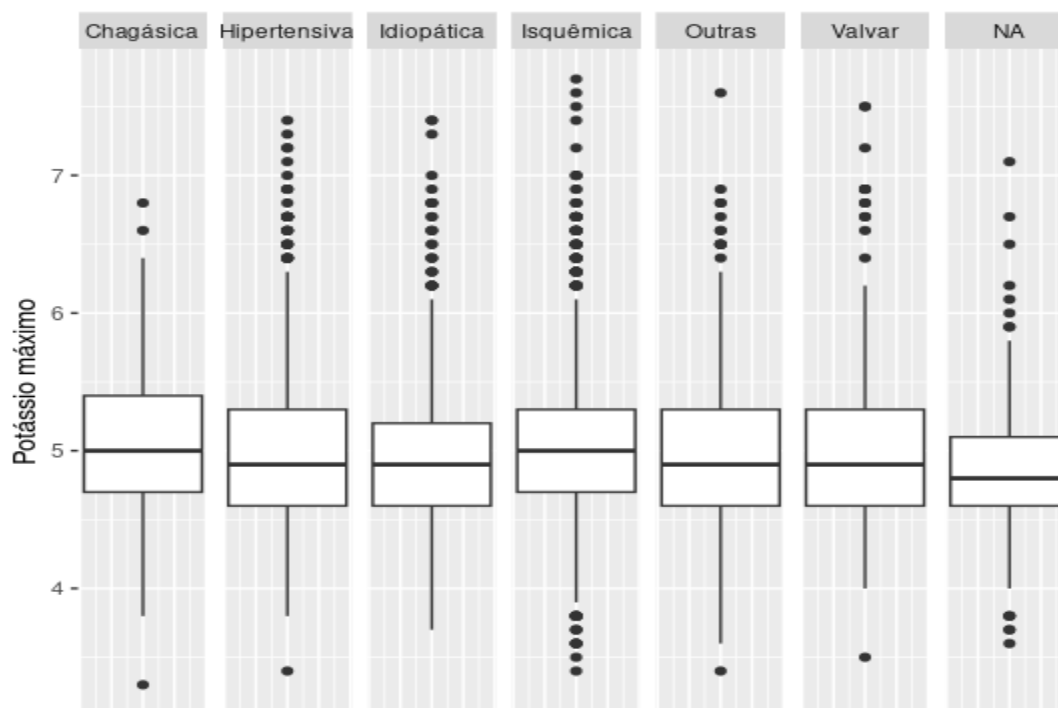


Figura A.8 Distribuição do Potássio máximo por Etiologia

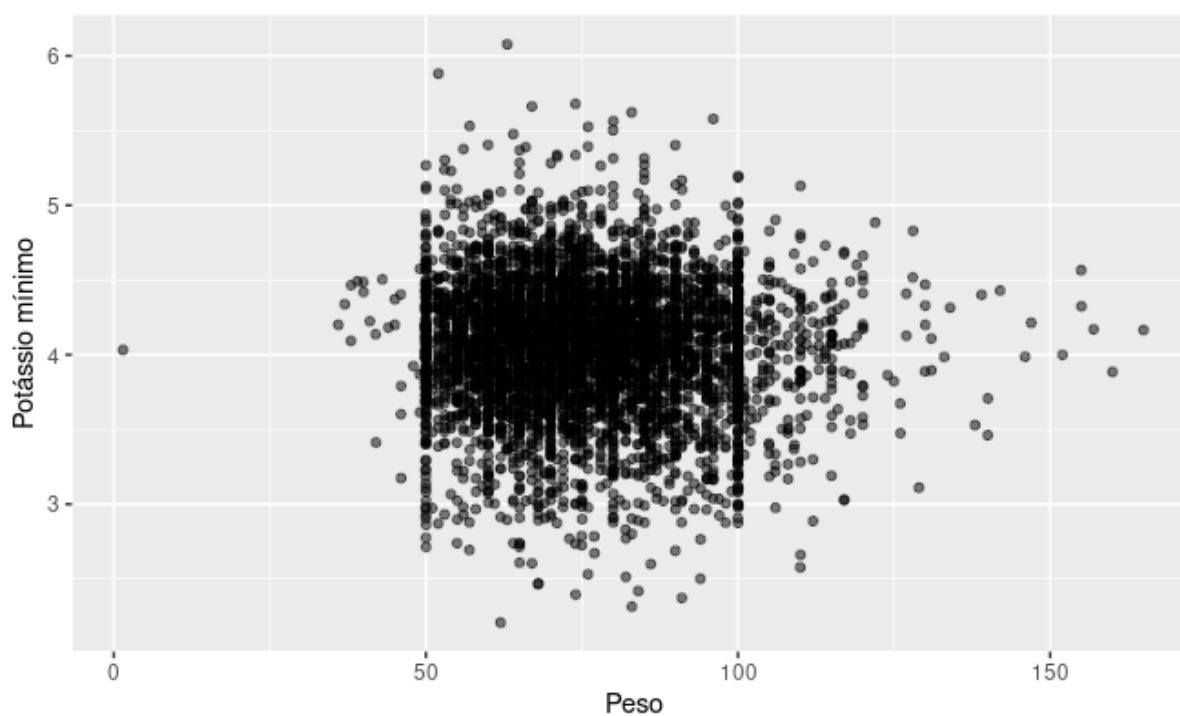


Figura A.9 Gráfico de dispersão para Peso contra Potássio mínimo

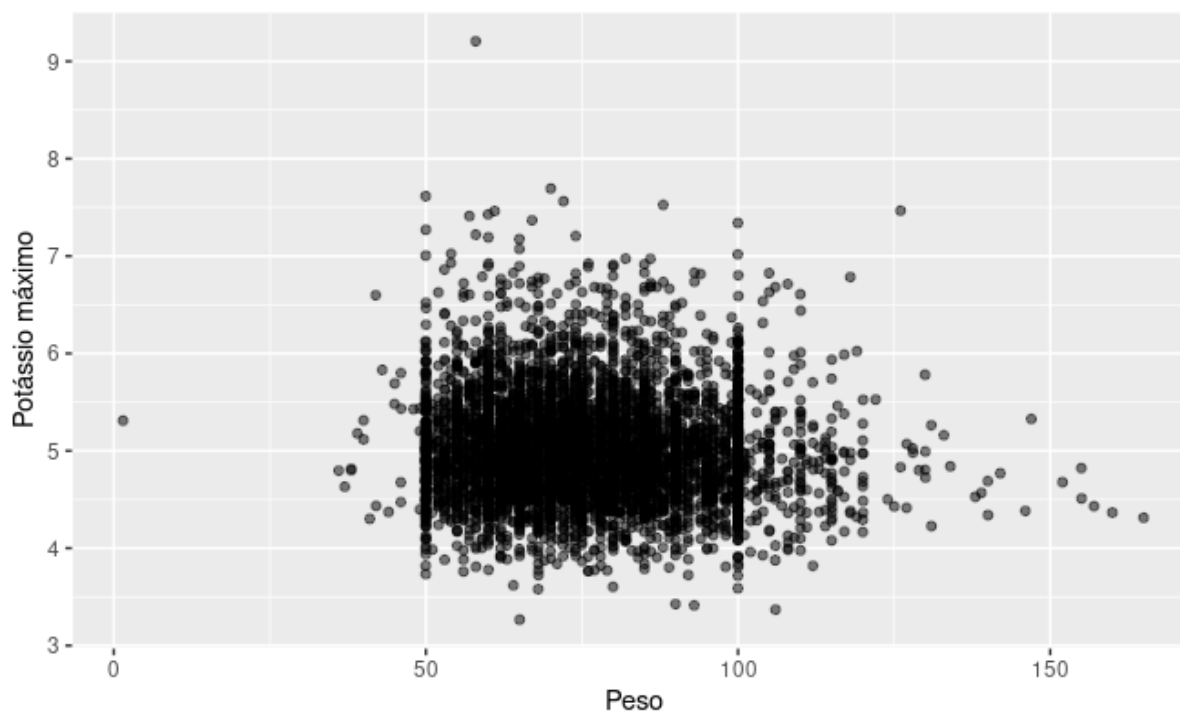


Figura A.10 Gráfico de dispersão para Peso contra Potássio máximo

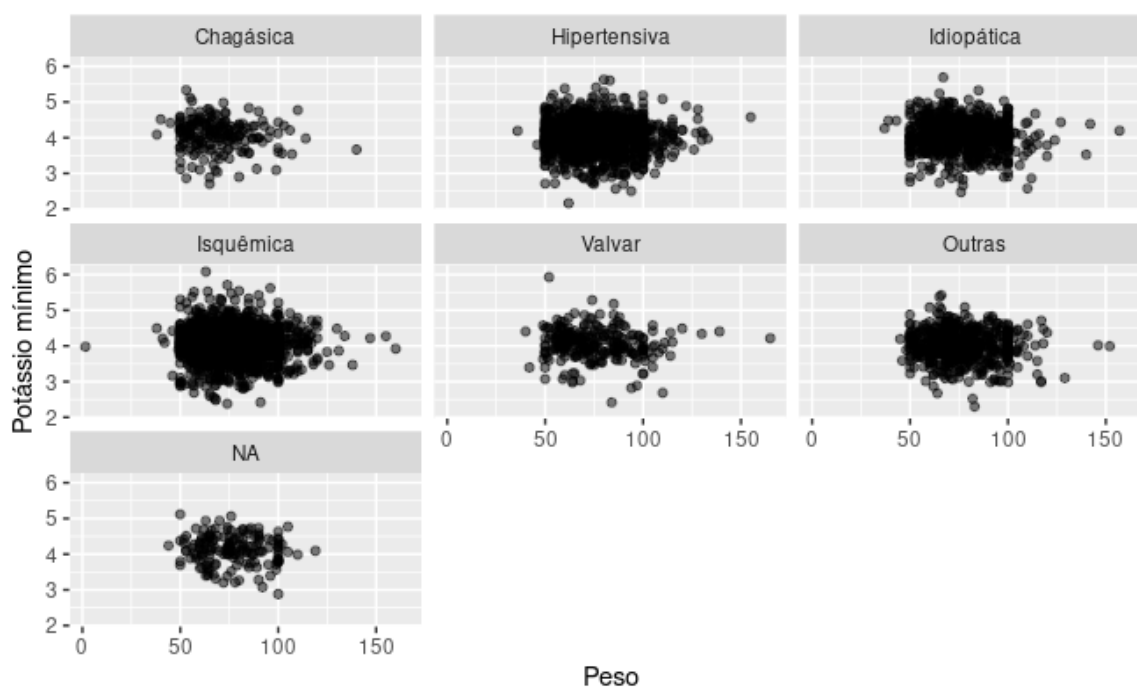


Figura A.11 Gráfico de dispersão para Peso contra Potássio mínimo por Etiologia

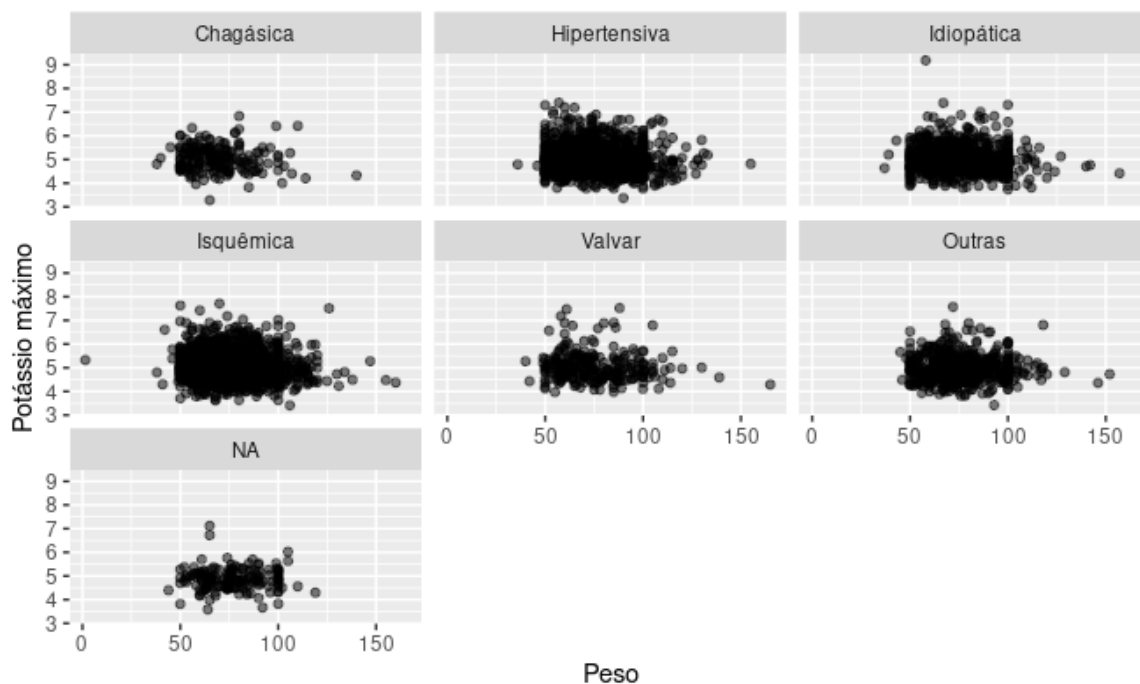


Figura A.12 Gráfico de dispersão para Peso contra Potássio máximo por Etiologia

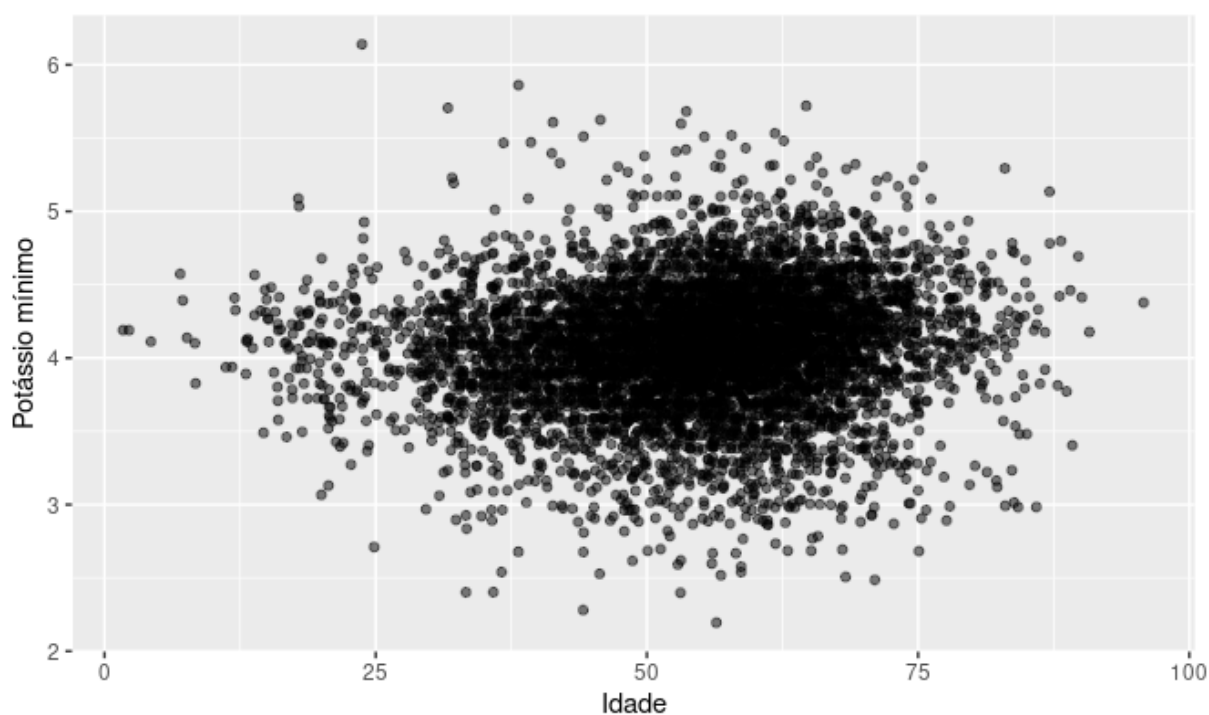


Figura A.13 Gráfico de dispersão para Idade contra Potássio mínimo

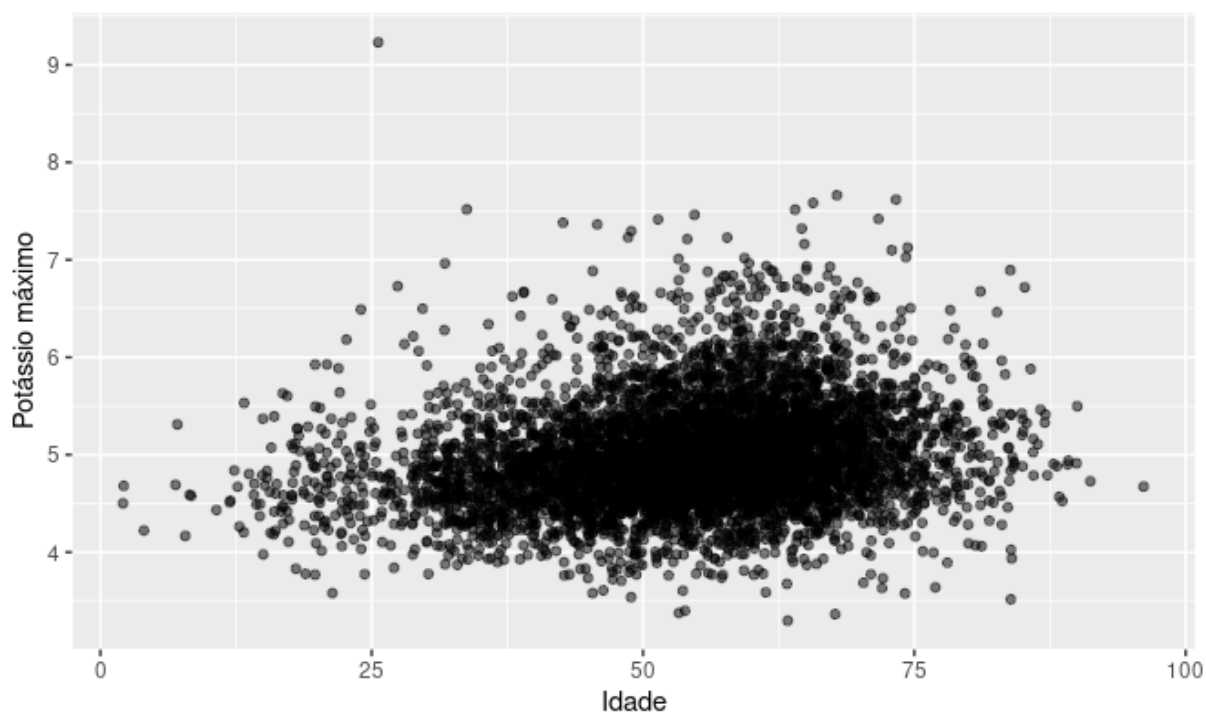


Figura A.14 Gráfico de dispersão para Idade contra Potássio máximo

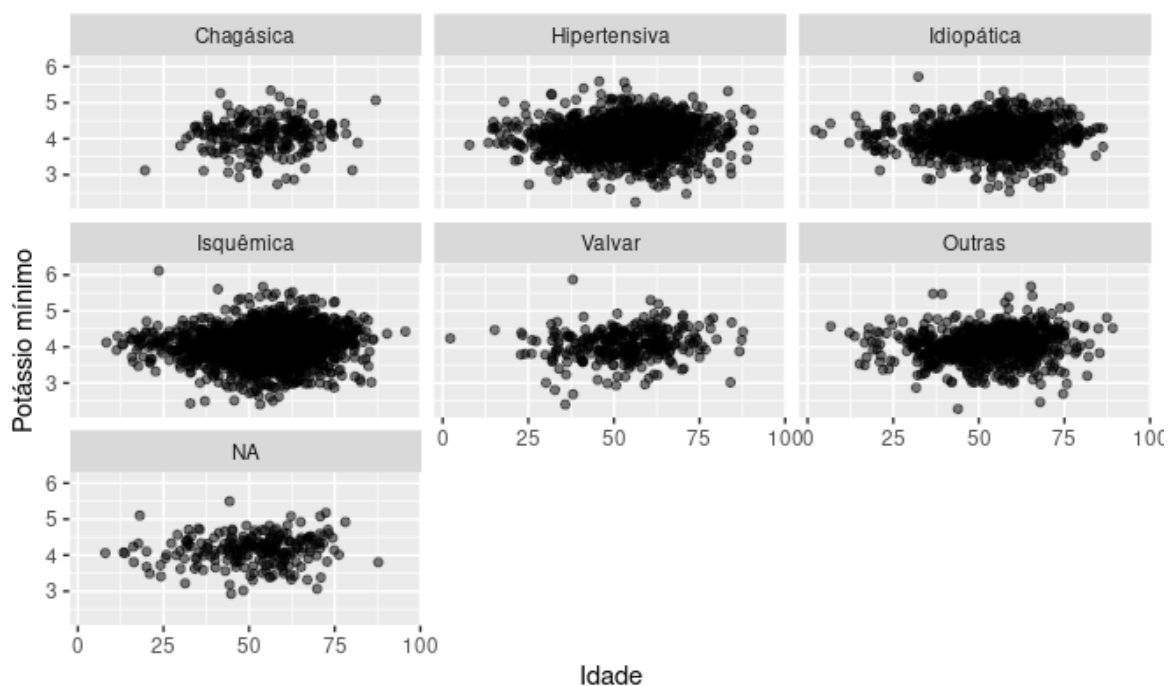


Figura A.15 Gráfico de dispersão para Idade contra Potássio mínimo por Etiologia

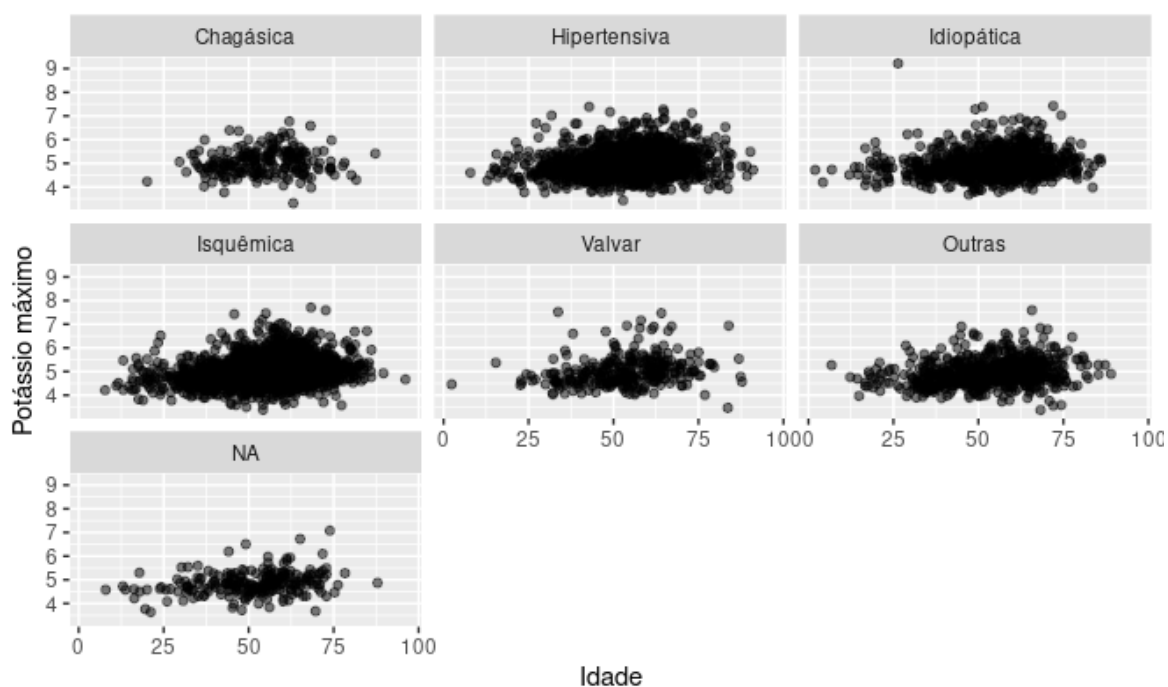


Figura A.16 Gráfico de dispersão para Idade contra Potássio máximo por Etiologia

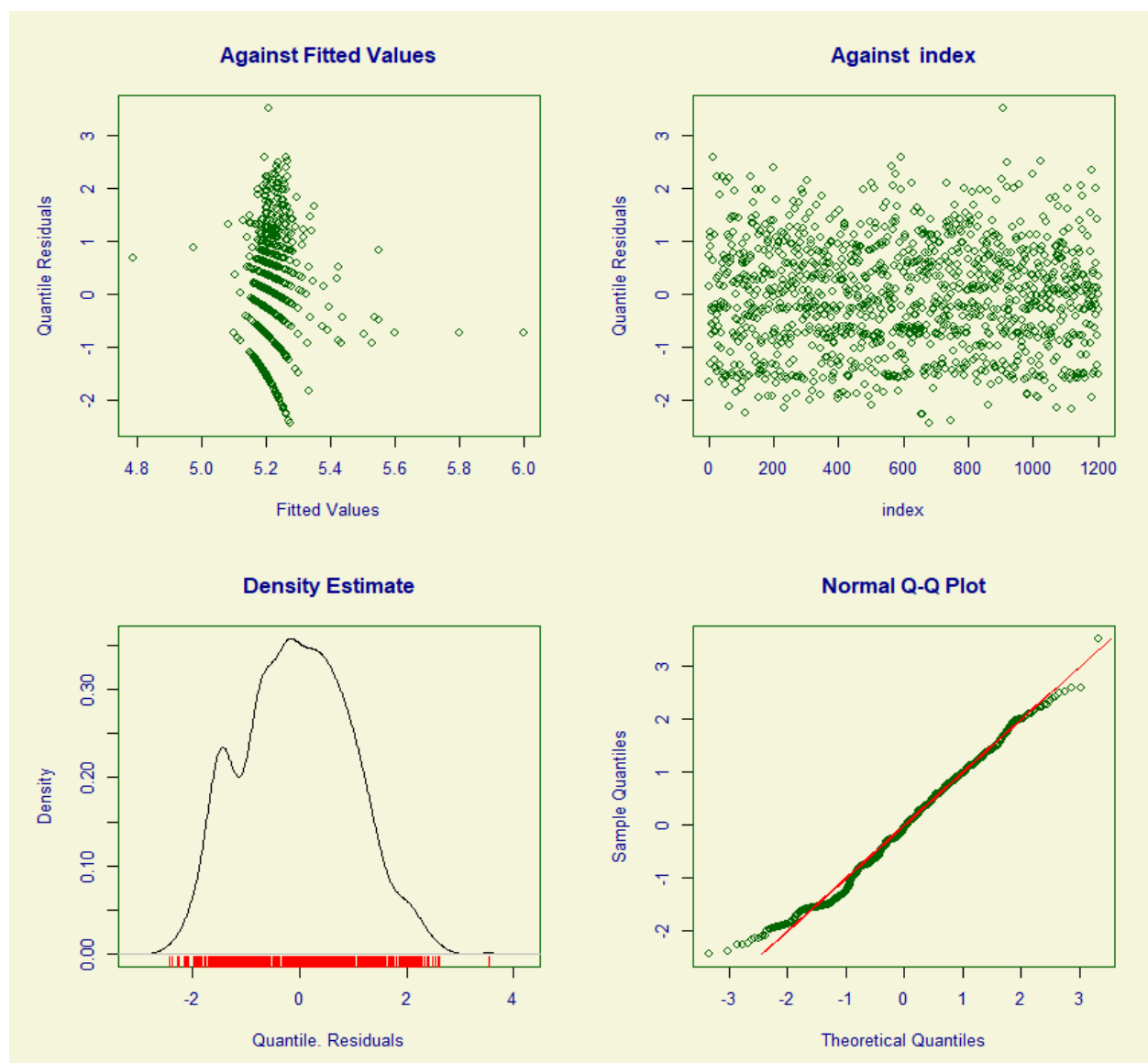


Figura A.17 Gráficos de diagnóstico para o modelo de potássio máximo.

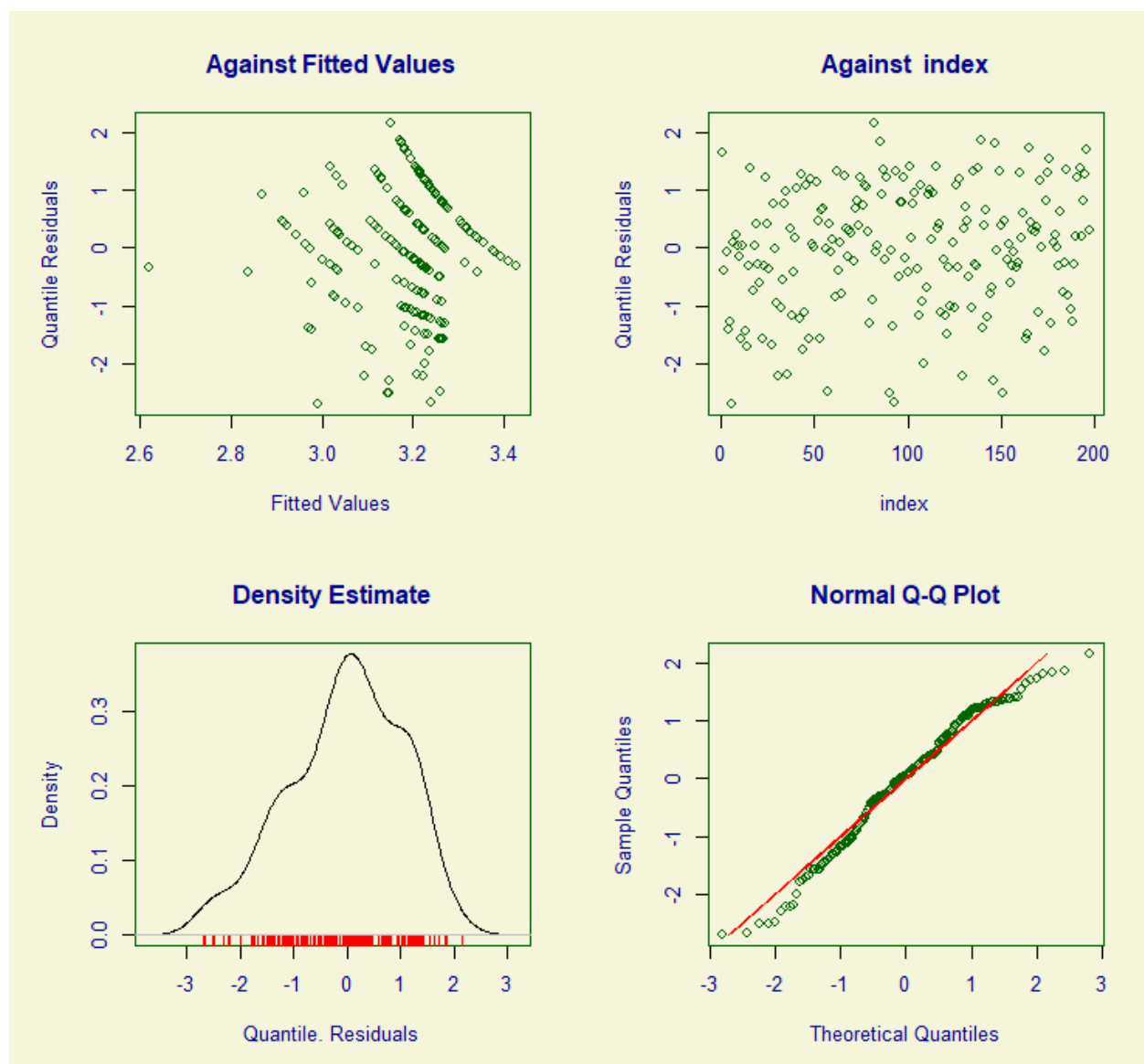


Figura A.18 Gráficos de diagnóstico para o modelo de potássio mínimo.

APÊNDICE B

Tabelas

Tabela B.1: Resumo de resíduos quantílicos para o modelo de potássio máximo.

Resumo de Resíduos Quantílicos		
Média	=	-0.049
Variancia	=	1.009
Coef. de Assimetria	=	0.112
Coef. de Curtose	=	2.5003
Coef. Correlação de Filliben	=	0.995

Tabela B.2: Resumo de resíduos quantílicos para o modelo de potássio mínimo.

Resumo de Resíduos Quantílicos		
Média	=	-0.033
Variancia	=	1.122
Coef. de Assimetria	=	-0.389
Coef. de Curtose	=	2.547
Coef. Correlação de Filliben	=	0.989

Tabela B.3: Medidas descritivas das idades dos pacientes para cada modelo.

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Potássio					
Mínimo	55	13.4	56	20	89
Potássio					
Máximo	58	11.3	59	13	90

Tabela B.4: Número de diagnosticados com comorbidades para cada modelo.

	Doença Valvar	Doença de Chagas	Fibrilação
Potássio máximo	21	48	355
Potássio mínimo	5	4	66

Tabela B.5: Número de pacientes por função renal para cada modelo.

	Normal	IR Leve	IR Moderada	IR Severa	IR Terminal	Indisponível
Potássio Mínimo	19	61	46	18	3	50
Potássio Máximo	95	373	359	56	33	287

APÊNDICE C

Planilha de Cálculo de Efeitos

Estimação Potássio

Arquivo Editar Ver Inserir Formatar Dados Ferramentas Extensões Ajuda

100% 123 Padrão 10 B I A

B36

Medicamentos:	Beta	Potássio Mínimo	Potássio Máximo	Dosagem 1	
Bisoprolol	-0.0259	-0.001311	0	0	
Captopril	0	0.001161	0	0	
Carvedilol	0.0004387	0	0	0	
Clortalidona	-0.001456	0.00005693	0	0	
Digoxina	-0.4835	0.02331	0.125	0.125	
Enalapril	-0.0009623	-0.00009449	0	0	
Espironolactona	-0.00003348	-0.000157	0	0	
Furosemida	0.0002093	-0.00003057	0	0	
Hidralazina	0.0001277	0.0001912	0	0	
Hidroclorotiazida	-0.00004136	-0.0000412	0	0	
Lisinopril	0	0.0001248	0	0	
Losartana	-0.00002889	-0.00001247	0	0	
Monocordil	-0.003161	0	20	40	
Intercepto	1.1810	1.6430			

Comorbidades:		Beta Mínimo	Beta Máximo
IR Leve		-0.01386	0.002341
Idade	50	0.000056	0.000094
Fibrilação	1	-0.011450	-0.000074
Doença de Valvar	1	-0.000540	0.000264
Doença de Chagas	1	-0.063520	0.001551

Potássio Estimado	
Mínimo:	Máximo:
2.4887 mmol/L	5.2314 mmol/L

Selecione o medicamento para variação de dosagem:			Efeito Potássio Mínimo	Efeito Potássio Máximo
Monocordil				
Dosagem 1	Dosagem 2	Varição	-11.51%	0%
20	40	20		

Manual Estimação potássio Calc. interações Potássio max&min

Planilha C.1: Planilha com a estimativa dos níveis de potássio: [Estimação Potássio](#)