

## **Centro de Estatística Aplicada**

### **Relatório de Análise Estatística**

RAE-CEA-21P09

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:**

**“Avaliação dos fatores do envelhecimento da população que afetam a administração de medicamentos e desenvolvimento de soluções tecnológicas”**

**Caique Barros Marinho**

**Gabriel Vinícius dos Santos**

**Luís Gustavo Esteves**

**Pedro Luis Freitas Tótolo**

**São Paulo, julho de 2021**

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP**

**TÍTULO:** Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Avaliação dos fatores do envelhecimento da população que afetam a administração de medicamentos e desenvolvimento de soluções tecnológicas”.

**PESQUISADORA:** Larissa Nakano

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Cleuber Chagas

**INSTITUIÇÃO:** HCFMUSP

**FINALIDADE DO PROJETO:** Dissertação de mestrado e pesquisa para indústria farmacêutica

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:** Caique Barros Marinho  
Gabriel Vinícius dos Santos  
Luís Gustavo Esteves  
Pedro Luis Freitas Tótolo

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:** MARINHO, C.B.; DOS SANTOS, G.V.; ESTEVES, L.G.; TÓTOLO, P.L.F. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Avaliação dos fatores do envelhecimento da população que afetam a administração de medicamentos e desenvolvimento de soluções tecnológicas”.** São Paulo, IME-USP, 2021. (RAE–CEA-21P09)

## FICHA TÉCNICA

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AGRESTI, A. (2012) **Categorical Data Analysis**. 3rd revised ed. Wiley.

BRONNER, F. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 60, Issue 6, December 1994.

**Calcium and osteoporosis.** Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/60/6/831/4732120>> Acesso em junho de 2021.

VEHTARI, A.; SIMPSON, D.; GELMAN, A.; YULING, Y.; GABRY, J. **Pareto Smoothed Importance Sampling**. Cornell University - Submetido em 9 Jul 2015 (v1), última revisão em 23 Fev 2021. Disponível em: <<https://arxiv.org/abs/1507.02646>> Acesso em junho de 2021.

R Foundation for Statistical Computing. R Core Team (2021). **R: A Language and Environment for Statistical Computing**, Vienna, Austria.

Stan Development Team. 2021. **Stan Modeling Language Users Guide and Reference Manual**, 2.27.

The World Bank Group. **Population ages 65 and above (% of total population)**. Disponível em: <<https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS?end=2019&start=1960>> Acesso em: 18 de maio de 2021.

MANTEUFFEL M., WILLIAMS S, CHEN W, VERBRUGGE R. R., PITTMAN D. G., STEINKELLNER A. **Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines**. J Womens Health (Larchmt). 2014 Feb;23(2):112-9. doi: 10.1089/jwh.2012.3972. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24206025.

PEREIRA, C.A.B., STERN, J.M. **The e-value: a fully Bayesian significance measure for precise statistical hypotheses and its research program**. São Paulo J. Math. Sci. (2020). <https://doi.org/10.1007/s40863-020-00171-7>

VEHTARI, A.; SIMPSON, D.; GELMAN, A.; YULING, Y.; GABRY, J. **Pareto Smoothed Importance Sampling**. Cornell University - Submetido em 9 Jul 2015 (v1), última revisão em 23 Fev 2021. Disponível em: <<https://arxiv.org/abs/1507.02646>> Acesso em junho de 2021.

**PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:**

R (versão 4.1)

RStudio (versão 1.4)

Stan (versão 2.27)

Excel (versão 2016)

Google Docs (versão 2016)

Google Sheets (versão 2016)

Google Drive (versão 2016)

PowerBI (versão 2020)

**TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS**

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Análise de Dados Categorizados (06:030)

Estimação Bayesiana (04:070)

Testes Bayesianos (05:060)

Regressão Logística (07:090)

**ÁREA DE APLICAÇÃO**

Medicina - Epidemiologia (14:040)

## Resumo

Neste trabalho analisamos dados de um estudo conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Investigamos fatores que influenciam a qualidade de vida e a administração de medicamentos em idosos com o objetivo de nortear o futuro desenvolvimento de possíveis soluções farmacológicas.

Destacamos os medicamentos que apresentam mais problemas aos pacientes através de uma análise descritiva e, com modelos de regressão logística, identificamos os fatores que impactam na probabilidade desses pacientes apresentarem queixas. Além disso, também mapeamos os medicamentos mais utilizados em conjunto.

## Sumário

<b>1. Introdução</b>	8
<b>2. Objetivo</b>	9
<b>3. Descrição do estudo</b>	9
<b>4. Descrição das variáveis</b>	10
<b>5. Análise estatística</b>	12
<b>6. Conclusões</b>	16
<b>APÊNDICE A</b>	18
<b>APÊNDICE B</b>	21

## 1. Introdução

A segunda metade do século XX viu um grande crescimento da população idosa no mundo (vide Figura B.1). Essa nova realidade introduziu grandes desafios que envolvem diferentes âmbitos da sociedade, em particular a saúde.

Esta faixa etária comumente faz uso de medicamentos e convive com comorbidades. Para lidar com os desafios envolvidos é muito importante que sejam desenvolvidas novas tecnologias e soluções que simplifiquem o regime farmacológico do paciente idoso. Especialmente nessa faixa etária, é essencial para a manutenção da vida que o uso de medicamentos seja criterioso e cauteloso.

Uma característica comum dessa população é o uso de múltiplos medicamentos, chamado polifarmácia (uso de 5 ou mais remédios). A complexidade do regime terapêutico decorrentes da polifarmácia em associação a doenças crônicas pode levar a diversos problemas como interações medicamentosas, reações adversas e mau uso. Portanto, é fundamental compreender as necessidades do paciente idoso para que estratégias sejam implementadas visando proporcionar melhor qualidade de vida a essa população vulnerável.

O estudo busca compreender esses problemas para que por meio da indústria farmacêutica os mesmos possam ser resolvidos de maneira eficiente: seja criando medicamentos polifármacos (que são compostos por múltiplas substâncias), mudando a forma de administração de um determinado medicamento ou por meio de outras soluções.

Nas Seções 3 e 4 introduzimos em mais detalhes o estudo e as variáveis envolvidas. Na Seção 5, que foi subdividida em duas partes, analisamos o uso conjunto de medicamentos e o efeito de alguns fatores de interesse na ocorrência de queixas por parte dos pacientes. Por fim, na Seção 6, concluímos com os resultados que foram obtidos.

## **2. Objetivo**

O principal objetivo do estudo é mapear o perfil dos pacientes idosos que frequentam o Hospital das Clínicas e avaliar suas queixas para que seja possível desenvolver soluções que aprimorem os produtos e serviços oferecidos aos que se encontram nesta fase da vida.

Um exemplo de uma possível mudança na administração de fármacos é diminuir o número de medicamentos que um paciente tem de consumir. Isso pode ser feito através do desenvolvimento de polifármacos, que são constituídos por múltiplas substâncias, podendo substituir o uso de vários medicamentos. Outra possibilidade seria mudar a forma que um medicamento problemático é administrado, alterando sua posologia ou apresentação (como mudar uma solução para comprimidos entre outras possibilidades).

## **3. Descrição do estudo**

O estudo começou no ano de 2020, quando foram entrevistados 302 idosos na farmácia ambulatorial do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Foram incluídos no estudo somente pacientes com idade maior ou igual a 60 anos e sem déficit cognitivo.

Durante a entrevista, cada idoso respondeu uma série de perguntas sobre seu estado de saúde e sobre suas dificuldades em relação ao uso de medicamentos. Como temos perguntas para cada medicamento, no total existem 1942 registros de uso de medicamentos.

Também cruzamos os dados da pesquisa com um banco de dados fornecido pelos pesquisadores com as prescrições médicas dos pacientes que frequentam o HC.

## **4. Descrição das variáveis**

Para o estudo, dividimos as variáveis em três grupos: variáveis demográficas, variáveis de saúde, e variáveis acerca dos medicamentos.

#### 4.1 Variáveis demográficas

São as variáveis que permitem conhecer as características gerais do paciente e definir uma “pessoa típica” da pesquisa.

- **idade**: idade do paciente em anos
- **gênero**: feminino e masculino

#### 4.2 Variáveis de saúde

As variáveis de saúde nos listam quais são as comorbidades presentes nos indivíduos da pesquisa. Essas variáveis, em associação com os medicamentos, nos permitem conhecer quais remédios são mais administrados em pacientes com determinadas comorbidades.

##### 4.2.1 Comorbidades e outras dificuldades

Cada paciente assinalou quais comorbidades possuía, assim, as seguintes variáveis foram respondidas em um formato de “sim” ou “não”.

- **hipertensão arterial sistêmica**
- **diabetes**
- **dislipidemia**
- **hipotireoidismo/hipertireoidismo**
- **artrite/artrose**
- **osteoporose**
- **depressão**

### 4.3 Variáveis sobre medicamentos

São todos os fatores específicos atrelados a cada medicamento, desde a dose de determinado medicamento, até detalhes pessoais de cada paciente a respeito de cada fármaco.

#### 4.3.1 Variáveis que detalham o tratamento

- **número de medicamentos:** o número de medicamentos utilizado por cada paciente.

Para cada medicamento e para cada paciente são registradas as características

- **dose:** indica a dosagem do medicamento em miligramas(mg), mililitros(ml) ou unidade internacional(UI/ml).
- **posologia:** indica a frequência em que o medicamento é utilizado: número de vezes ao dia, semana ou mês.

#### 4.3.2 Queixas sobre os medicamentos

Cada paciente assinalou quais queixas possuía em relação às seguintes variáveis que foram respondidas em um formato de “sim” ou “não”.

- **tamanho**
- **sabor**
- **deglutição**
- **formato**
- **aparência**
- **textura**
- **odor**

## 5. Análise estatística

Em concordância com os objetivos delineados, o primeiro passo foi caracterizar os pacientes que apresentaram queixas em relação aos medicamentos que consomem.

A amostra apresenta 166 (55%) pacientes do sexo feminino. Temos na Figura B.2 a distribuição de idades e vale notar que metade dos pacientes têm de 60 a 70 anos. Na Figura B.3 vemos a distribuição do número de medicamentos utilizados por cada paciente e ressaltamos que 195 (65%) dos pacientes são polifármacos. Dentre os 302 pacientes, 59 (20%) apresentaram alguma queixa.

Além disso, na Figura B.4 temos a prevalência de cada comorbidade, na qual temos que 57% dos pacientes são hipertensos, 38% são diabéticos e 35% são cardíacos. Na Figura B.5 foram destacados em uma nuvem de palavras os medicamentos mais comuns na amostra, como o Omeprazol 20mg, que é utilizado por 105 (42%) dos pacientes da amostra que recebem receita do HC.

O próximo passo da análise foi identificar fatores associados à variável ocorrência de queixas (não tem queixa; tem pelo menos uma queixa). Para isso, ajustamos um modelo de regressão logística (Agresti, 2012) com as seguintes variáveis explicativas: gênero, número de medicamentos e idade. Nas Figuras B.6 e B.7 vemos que nenhum paciente em particular apresenta grande influência nos resultados e que o modelo se ajusta bem.

Na Tabela A.1 são apresentados os efeitos estimados de cada variável explicativa. Segundo o modelo, o intercepto foi estimado em  $-1,38$ . Isso significa que a chance de uma mulher com idade de 70 anos (a idade mediana) que utiliza 5 medicamentos (em polifarmácia) apresentar alguma queixa é cerca de  $e^{-1,38} \approx 0,25$ , o que é equivalente a uma probabilidade de apresentar queixa igual a  $\frac{0,25}{1+0,25} = 0,2$ .

Os demais coeficientes, quando transformados da mesma maneira, são interpretados como razões de chances. Por exemplo, a variável número de medicamentos é a que apresenta efeito mais significativo, com e-value de 0,02 e p-value menor que 0,001. Assim como para o p-value, valores pequenos do e-value favorecem a

hipótese de que a covariável testada apresenta efeito sobre a probabilidade de queixa (Pereira e Stern, 2020). Dessa forma, o incremento de um medicamento utilizado está associado a um aumento de 15% na chance de um paciente apresentar queixas ( $\square^{0.14} \simeq 1,15$ ).

A variável gênero também foi significativa segundo o *p-value* de 0,006, mas não a partir do *e-value* de 0,13. Segundo o modelo, fixados os valores das demais variáveis explicativas, a chance de um paciente do sexo masculino apresentar queixa é estimada em  $\square^{-0,84} \simeq 0,43$  vezes a chance de um paciente do sexo feminino apresentar queixas, ou seja, é cerca de 57% menor.

A associação entre o número de medicamentos utilizados e a ocorrência de queixas motiva o desenvolvimento de polifármacos, medicamentos que são compostos por múltiplas substâncias, pois com eles é possível reduzir o número de medicamentos consumidos e assim evitar os possíveis problemas que emergem das complexidades decorrentes do consumo de muitos medicamentos. Essa possibilidade será explorada na Seção 5.1.

Outro passo inicial importante foi identificar quais medicamentos são de fato problemáticos para os pacientes que os utilizam.

A Figura B.8 apresenta os medicamentos que receberam maior número de queixas. O fato do cálcio 1250mg apresentar o maior número de queixas é interessante, pois a proporção de pacientes do gênero feminino entre os usuários de cálcio é muito alta: 40 (83%) dos 48 pacientes que utilizam cálcio são mulheres. Isso explica em parte por que existe, na amostra, maior ocorrência de reclamações entre as mulheres, uma vez que o cálcio é o medicamento que recebeu mais queixas. Essa discrepância existe por razões hormonais: após a menopausa, é muito comum a perda de densidade óssea, e uma medida preventiva das complicações que podem decorrer disso é a suplementação de cálcio. Para mais detalhes, veja, por exemplo, Bronner (1994).

Na Seção 5.2 serão investigados os fatores envolvidos na ocorrência de queixas específicas para os medicamentos que apresentam maior número de reclamações: o cálcio e a metformina.

## 5.1 Análise do uso conjunto de medicamentos

Como a polifarmácia é associada a uma maior proporção de queixas pelos pacientes, um dos objetivos da análise foi identificar medicamentos que fossem comumente usados juntos pelos pacientes. Medicamentos frequentemente usados em conjunto podem indicar uma oportunidade à indústria farmacêutica: o desenvolvimento de polifármacos.

Para mensurar a associação entre o uso de dois medicamentos na população, utilizamos a proporção de pacientes que usam os dois medicamentos entre os pacientes que usam ao menos um deles. Daqui em diante, nos referimos a esta quantidade como o “índice de associação” entre esses dois medicamentos.

Por exemplo, como vemos na Figura B.9 temos 78 pacientes que utilizam AAS 100mg ou Atorvastatina 40mg. Destes, 33 utilizam os dois medicamentos, portanto temos que para esse par, o *índice de associação* tem o valor de  $\frac{33}{78} \simeq 0,423$ , ou cerca de 42%.

Na Figura B.10 temos os valores do *índice de associação* para os medicamentos que são utilizados continuamente por pelo menos 10% dos pacientes (25) da amostra que recebem receita do HC. Para os pares que apresentaram valores acima de 0,25, construímos intervalos de 95% de probabilidade, estes apresentados na Tabela A.2.

Variações deste *índice de associação* foram propostas, mas todas apresentaram alta correlação com o original. Dessa forma, devido a simplicidade de interpretação, optamos por ter o índice acima como única medida de associação.

## 5.2 Análise das queixas

As queixas relatadas pelos pacientes podem ser de diferentes tipos, como detalhado na Seção 4.4.3, mas como podemos ver na Figura B.11, grande parte delas é em relação ao tamanho de comprimidos, que é a apresentação mais comum de medicamentos.

Dentre os medicamentos que receberam queixa de pelo menos dois pacientes, a metformina e o cálcio 1250mg se destacam por serem medicamentos muito utilizados e terem recebido queixas de vários pacientes, como visto na Figura B.8. Para esses medicamentos foram ajustados modelos de regressão logística com o objetivo de identificar fatores associados à ocorrência de reclamações por parte dos pacientes. No caso da metformina foram considerados os fatores idade, posologia e dose. No caso do cálcio, foram considerados os fatores posologia, idade e gênero.

Para os dois modelos temos que nenhum dos fatores considerados apresenta efeito significativo a níveis usuais de significância, com *e-values* de 0,81 para o cálcio e 0,31 para a metformina e *p-values* de 0,54 e 0,12, respectivamente. Em outras palavras, não foi possível detectar diferenças nas proporções de queixa quanto ao tamanho do comprimido entre homens e mulheres, entre pessoas de diferentes idades, entre tratamentos com diferentes posologias e, no caso da metformina, entre diferentes dosagens do medicamento.

## 6. Conclusões

Das análises feitas, podemos chegar a algumas conclusões que nos permitem, além de ter um melhor entendimento acerca das necessidades da população idosa, também nortear possíveis direções de estudo.

Primeiramente, os resultados apontam uma associação positiva entre a quantidade de medicamentos que um indivíduo utiliza e a probabilidade deste relatar alguma queixa, como pode ser observado também na Figura B.12. Essa afirmação é uma

corroboração estatística da expectativa dos pesquisadores: quanto mais medicamentos um indivíduo usa, maiores as oportunidades do paciente enfrentar alguma dificuldade.

Em seguida, as análises de regressão apontam que o gênero é um fator preponderante nas respostas de queixas. Isso se deve a uma variedade de motivos, como ao conhecido fato de mulheres aderirem de maneira mais adequada a tratamentos medicamentosos quando comparadas aos homens (Manteufell et al., 2014).

Nas investigações por efeitos de características dos pacientes na ocorrência de queixas para os comprimidos de cálcio e metformina, não encontramos efeitos de variáveis de interesse como a idade, o gênero ou a posologia. O número reduzido de pacientes ao qual essa análise foi aplicada explica, em parte, o porquê de não terem sido detectados quaisquer efeitos.

Quando foram verificados quais medicamentos são mais usados em conjunto, notamos que três deles, Atorvastatina 40mg, AAS 100mg e Anlodipino 5mg, são usados com bastante frequência juntos. Isso não é uma grande surpresa, uma vez que estes medicamentos são todos utilizados no tratamento de doenças vasculares. Esse é o único trio de medicamentos para o qual, quando analisados em conjunto, vemos uma proporção notável de uso simultâneo (Figura B.13).

Por fim, identificamos os medicamentos mais usados juntos, o que é uma informação relevante aos pesquisadores e pode nortear os desdobramentos do estudo sob análise.

# **APÊNDICE A**

## **Tabelas**

**Tabela A.1** Resultado da regressão logística para ocorrência de queixas:

Variável	Estimativa Pontual (Medianas)	Estimativa Intervalar (probabilidade de 95%)	e-value
<b>Intercepto</b>	-1,38	(-1,82; -0,99)	
<b>Idade</b>	-0,03	(-0,07; 0,01)	0,79
<b>Nº de medicamentos</b>	0,14	(0,06; 0,22)	0,02
<b>Gênero masculino</b>	-0,84	(-1,5; -0,22)	0,13

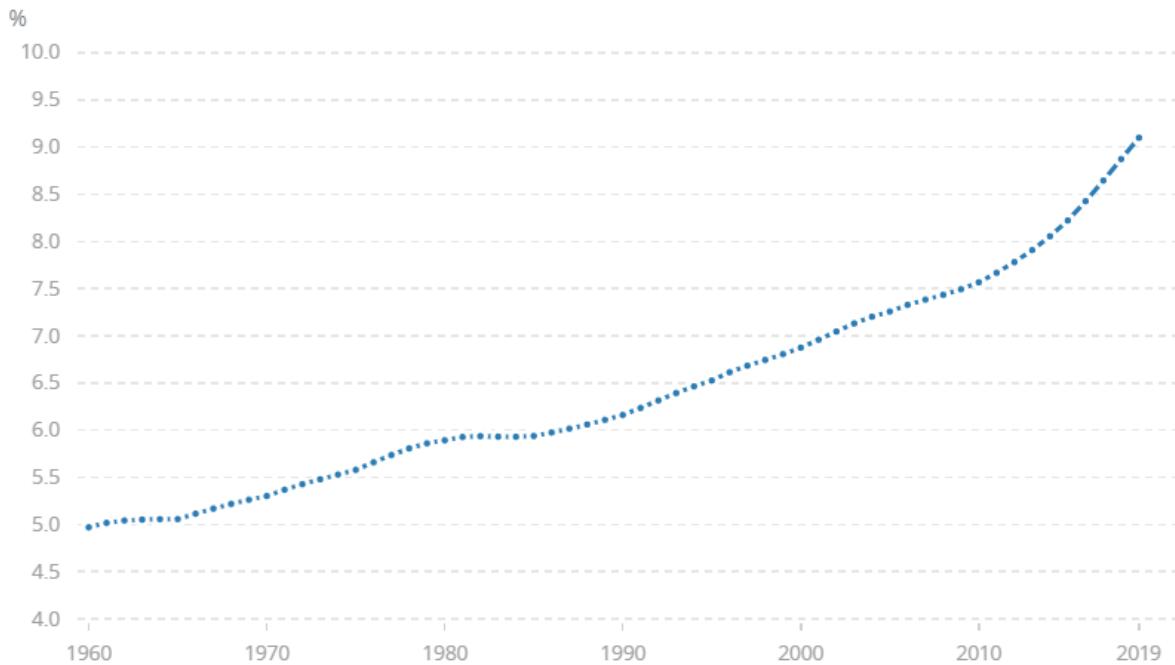
**Tabela A.2** Estimativas para os maiores valores do *índice de associação*.

Par de medicamentos	Tamanho amostral *	Estimativa Pontual (Mediana)	Estimativa Intervalar (probabilidade de 95%)
<b>Omeprazol 20mg</b> + <b>AAS 100mg</b>	131	0,29	(0,22; 0,37)
<b>Omeprazol 20mg</b> + <b>Vitamina D3 1000UI</b>	131	0,27	(0,20; 0,34)
<b>AAS 100mg</b> + <b>Anlodipino 5mg</b>	88	0,32	(0,23; 0,41)
<b>AAS 100mg</b> + <b>Atorvastatina 40mg</b>	78	0,42	(0,31; 0,53)
<b>Vitamina D3 1000UI</b> + <b>Losartana 50mg</b>	89	0,27	(0,18; 0,36)
<b>Vitamina D3 1000UI</b> + <b>Carbonato de cálcio 1250mg</b>	76	0,29	(0,19; 0,39)
<b>Anlodipino 5mg</b> + <b>Hidroclorotiazida 25mg</b>	78	0,28	(0,19; 0,38)
<b>Anlodipino 5mg</b> + <b>Atorvastatina 40mg</b>	76	0,30	(0,20; 0,41)
<b>Anlodipino 5mg</b> + <b>Atenolol 50mg</b>	69	0,29	(0,19; 0,40)
<b>Hidroclorotiazida 25mg</b> + <b>Metformina 850mg</b>	63	0,33	(0,22; 0,45)
<b>Atorvastatina 40mg</b> + <b>Atenolol 50mg</b>	66	0,27	(0,17; 0,38)

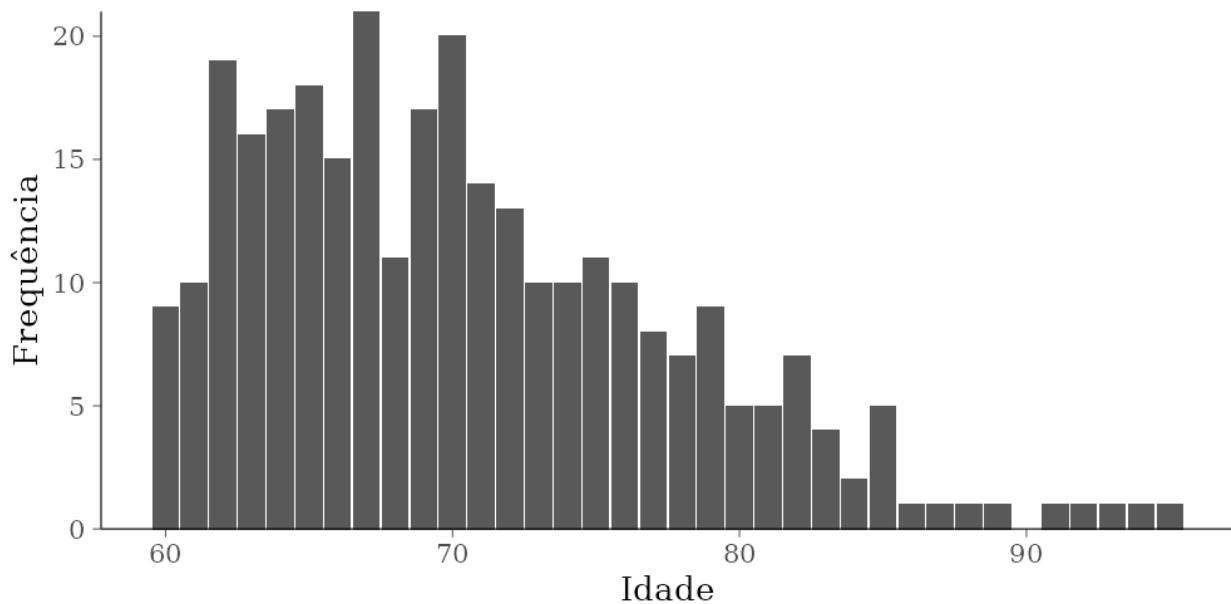
\* Número de pacientes que utilizam ao menos um dos dois medicamentos.

# APÊNDICE B

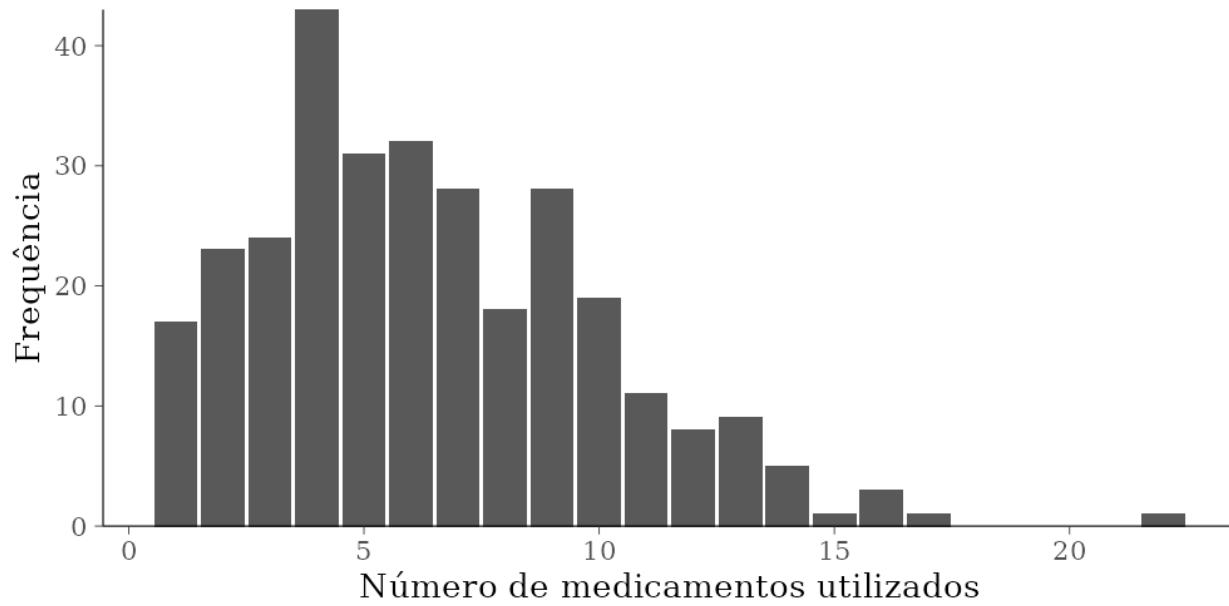
## Figuras



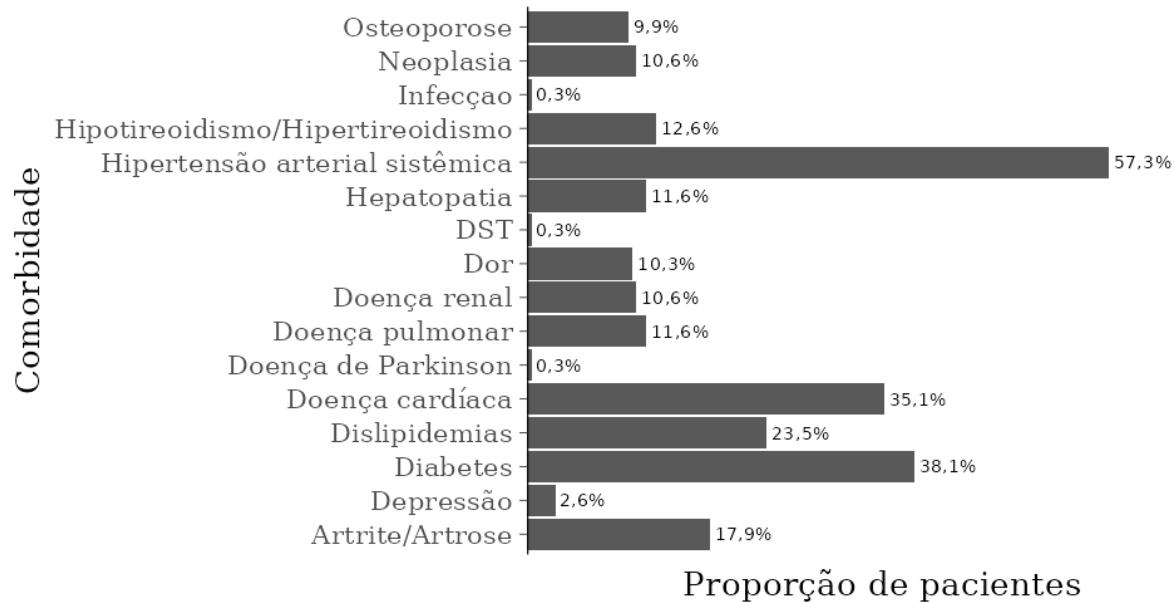
**Figura B.1** Gráfico representativo do crescimento da proporção da população mundial dos anos 60 até o ano de 2019. Fonte: *World Bank Group*.



**Figura B.2** Gráfico de barras da Idade (anos) dos idosos que participaram do estudo



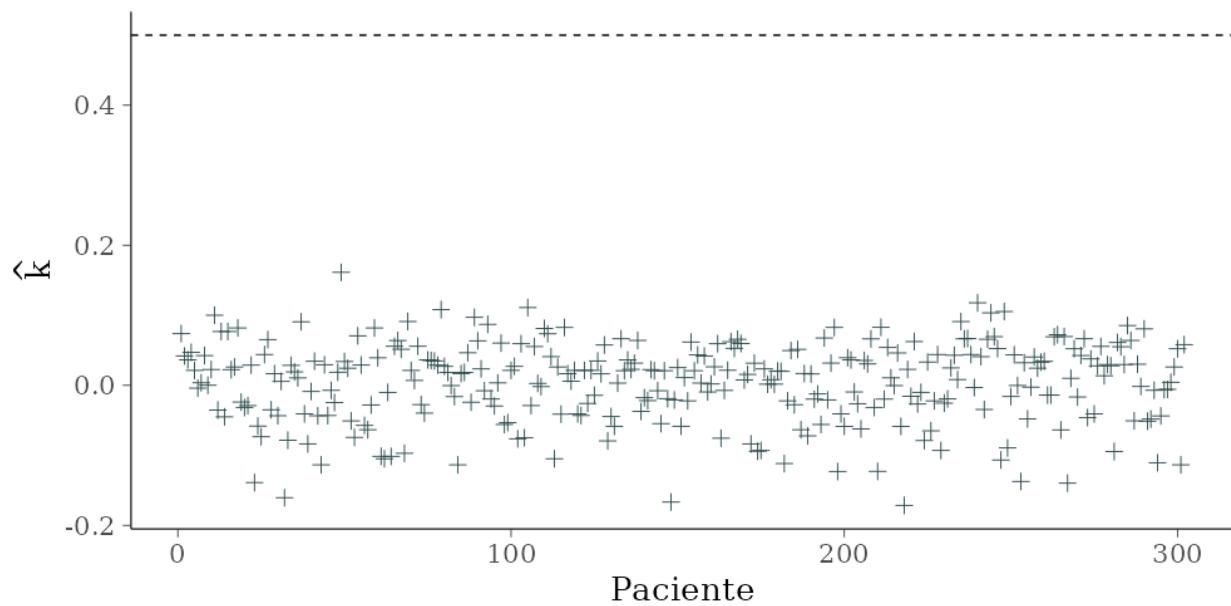
**Figura B.3** Gráfico de barras do número de medicamentos utilizados pelos idosos que participaram do estudo



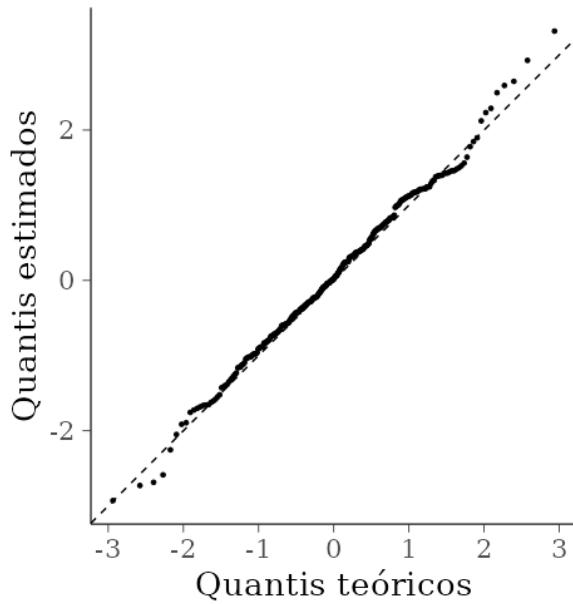
**Figura B.4** Gráfico de barras da proporção de pacientes na amostra que convivem com cada comorbidade



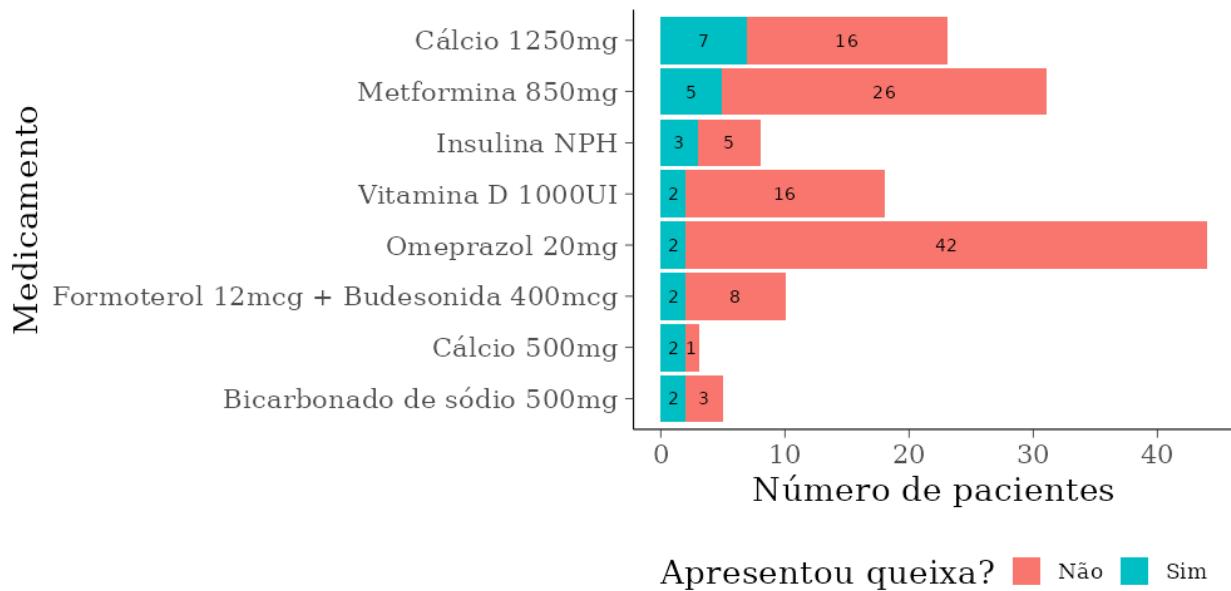
**Figura B.5** Nuvem de palavras dos medicamentos utilizados pelos pacientes na amostra. A fonte do texto é proporcional à frequência do medicamento nas prescrições.



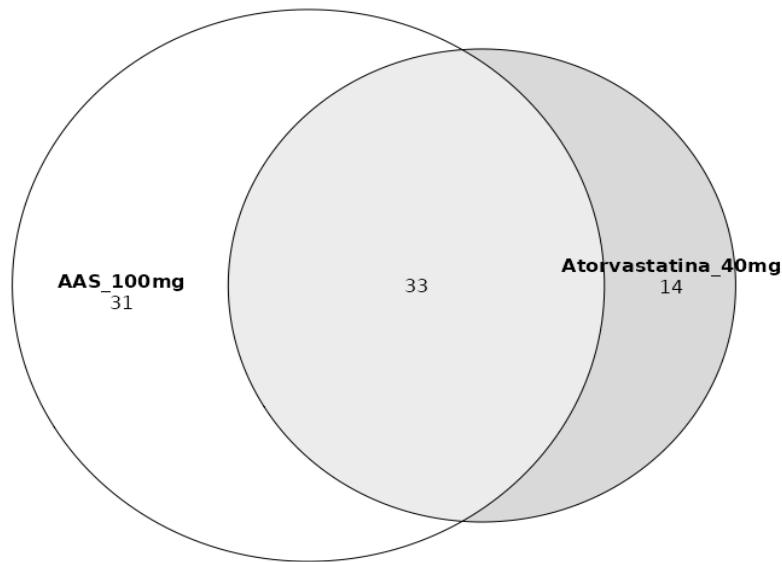
**Figura B.6** Diagnósticos da regressão logística para ocorrência de queixas: medida de influência preditiva PSIS-LOO  $\widehat{\wedge}$  (Vehtari et al., 2021).



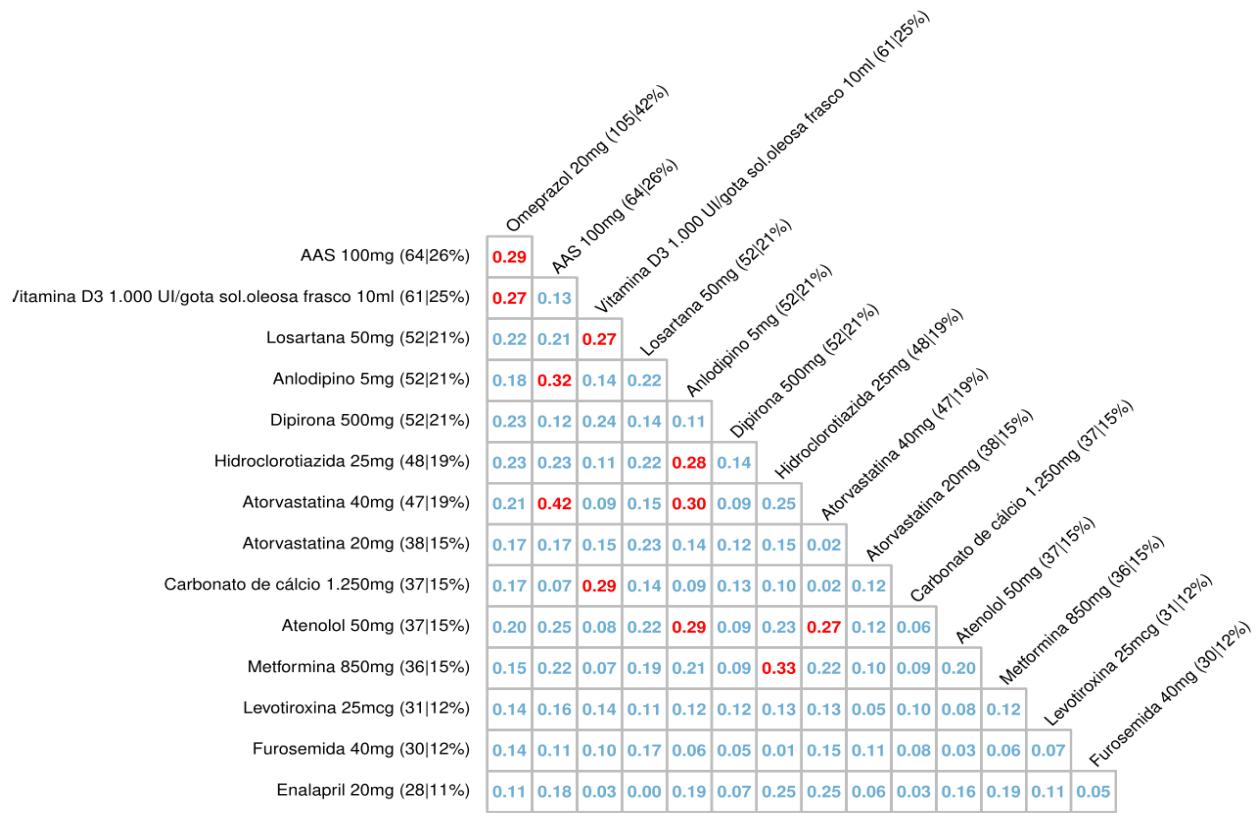
**Figura B.7** Diagnósticos da regressão logística para ocorrência de queixas: gráfico Q-Q de resíduos quantílicos aleatorizados. Sob um bom ajuste do modelo espera-se que os pontos estejam próximos da reta pontilhada.



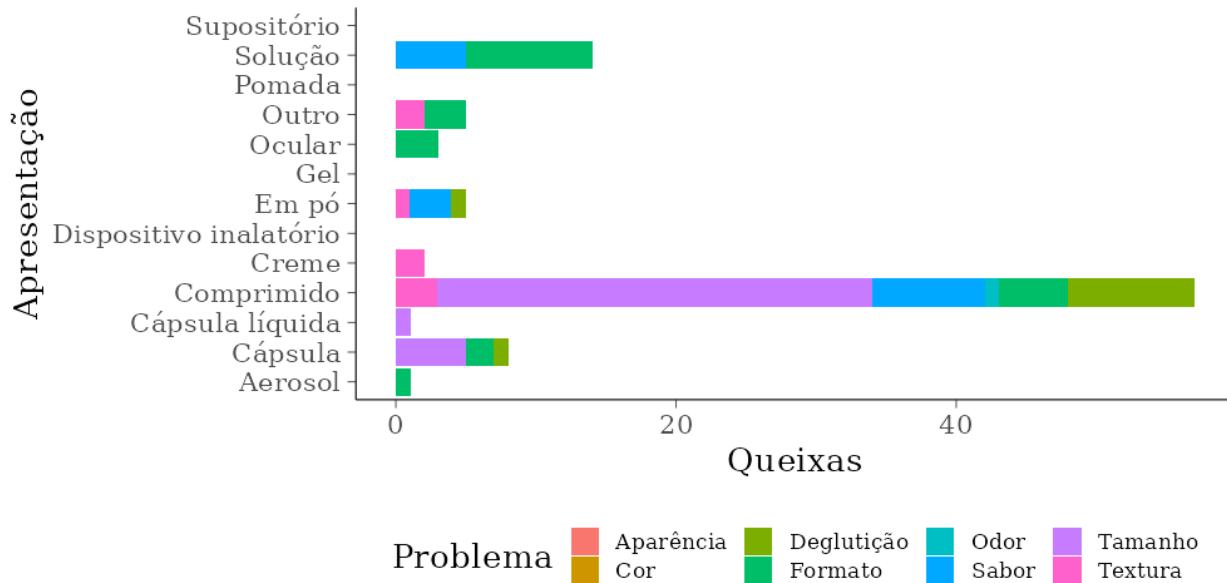
**Figura B.8** Número de pacientes que apresentam ou não queixas para medicamentos que receberam pelo menos duas queixas.



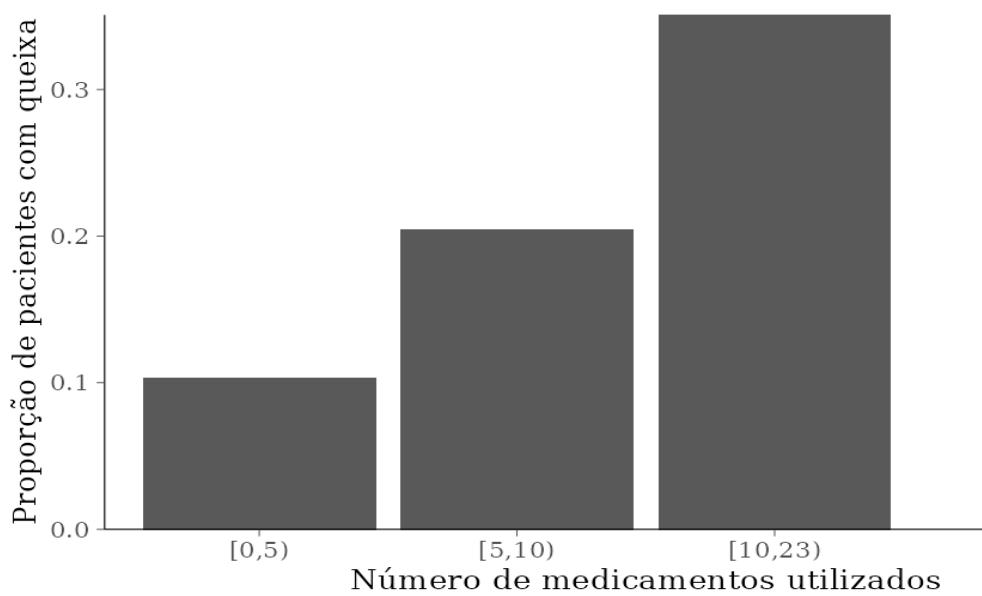
**Figura B.9** Diagrama de Venn ilustrando o uso conjunto dos fármacos AAS 100mg e Atorvastatina 40mg. É o par de medicamentos com maior *índice de associação*.



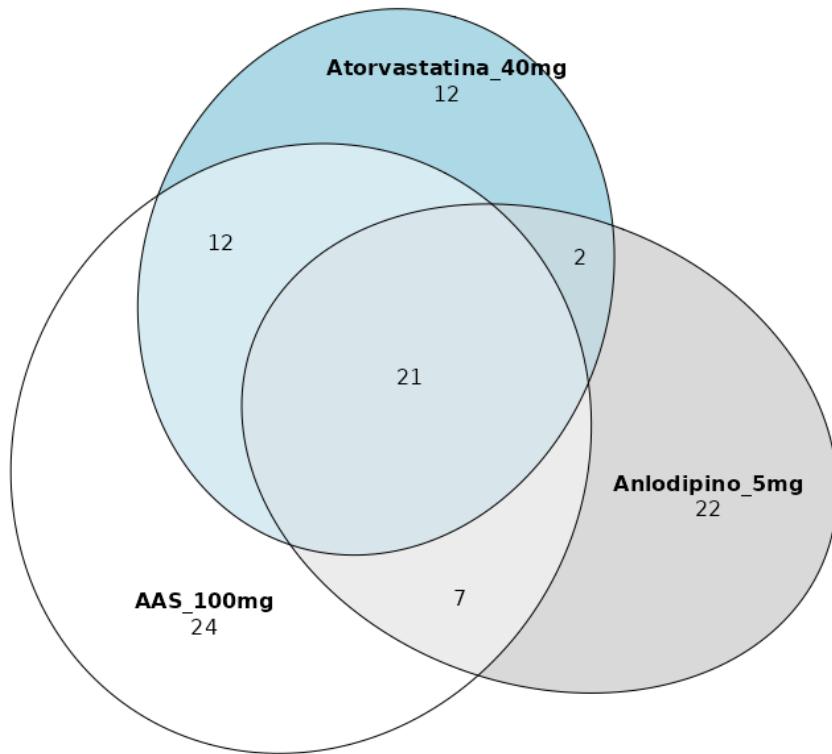
**Figura B.10** Valores do *índice de Associação* para os medicamentos utilizados por pelo menos 10% dos pacientes da amostra. Em vermelho temos valores acima de 0,25, proporção considerada significativa pelos pesquisadores.



**Figura B.11** Gráfico de barras do número de reclamações dividido por apresentação e tipo de queixa.



**Figura B.12** Gráfico de barras associando o número de medicamentos utilizados com a proporção de queixas.



**Figura B.13** Diagrama de Venn ilustrando o uso conjunto dos fármacos AAS 100mg, Anlodipino 5mg e Atorvastatina 40mg. É o único trio de medicamentos em que se observa tal associação.