

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

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-24P01

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Covid-19 em profissionais do Hospital das Clínicas da FM-USP”

Carlos Alberto Silva de Souza

Elisabeti Kira

Elisete da Conceição Quintaneiro Aubin

São Paulo, julho de 2024

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Covid-19 em profissionais do Hospital das Clínicas da FM-USP”.

PESQUISADOR: Dr. Fábio Luís Recio

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luís Fernandez Lopez

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina da USP

FINALIDADE DO PROJETO: Dissertação de Mestrado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Carlos Alberto Silva de Souza
Elisabeti Kira
Elisete da Conceição Quintaneira Aubin

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: SOUZA, C.A.S.; KIRA, E.; AUBIN, E.C.Q. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Covid-19 em profissionais do Hospital das Clínicas da FM-USP”.** São Paulo, IME-USP, 2024. (RAE–CEA-24P01)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

AGRESTI, A. (2013). **Categorical data analysis**. 3.ed. Nova Iorque: Wiley.

CUERVO-ZANATTA, D.; GARCÍA-MENA, J.; PEREZ-CRUZ, C. (2021). Gut microbiota in a population highly affected by obesity and type 2 Diabetes and susceptibility to COVID-19. **World Journal of Gastroenterology**, **27**, 7065.

DONOVAN-BANFIELD, I. A.; HARTMAN, H.; HISNER, R.; LØCHEN, A.; PEACOCK, T. P.; RUIS, C.; SANDERSON, T. (2023). A molnupiravir-associated mutational signature in global SARS-CoV-2 genomes. **Nature**, **623**, 594-600.

FINSTERER, J. (2023). SARS-CoV-2 associated posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) - a review of 82 cases. **Med J Malaysia**, **78**, 421.

GOLDSTEIN-GREENWOOD, J. (2022). Detecting Influential Points in Regression with DFBETA(s). **Library of the University of Virginia**. Disponível em:

<https://library.virginia.edu/data/articles/detecting-influential-points-in-regression-with-dfbetas> .

Acesso em: 05 de junho de 2024.

MONTGOMERY, D. C.; PECK, E. A.; VINING, G. G. (2012). **Introduction to linear regression analysis**. 5.ed. Nova Iorque: Wiley.

PAULA, G.A. (2024). Modelos de regressão com apoio computacional. **Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (IME-USP)**. Disponível em:

https://www.ime.usp.br/~giapaula/texto_2024.pdf . Acesso em: 05 de junho de 2024.

PONTES, E. (2018). Probabilidade ou chance. **Rev. Saúde Pública de Mato Grosso do Sul**, **1**, 125-129.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Google Colab – Jupyter Notebook – (versão 2024-02-21)

Microsoft Word versão 2403

Python versão 3.10.12

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Testes de Hipóteses Não Paramétricas (05:070)

Análise de Dados Categorizados (06:030)

Regressão Logística (07:090)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina Epidemiologia (14:040)

RESUMO

A COVID-19 é uma doença viral infecciosa que afeta principalmente o sistema respiratório. Nos últimos anos, diversos estudos relacionaram o agravamento da infecção de COVID-19 com dados demográficos, clínicos e laboratoriais. Nesse trabalho, os dados de pacientes com COVID-19, funcionários do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo foram analisados. Por meio de um modelo de regressão logística foi estabelecido quais variáveis clínicas e laboratoriais são mais influentes para ter um desfecho desfavorável da doença nessa população diferenciada.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivo	8
3. Descrição do estudo	9
4. Descrição das variáveis	9
5. Análise estatística	10
6. Conclusão e limitações desse estudo	27
APÊNDICE A	28
APÊNDICE B	21

1. Introdução

Desde sua emergência no final de 2019, o novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) espalhou-se rapidamente em todo o mundo, causando uma pandemia que impactou significativamente a saúde pública e as economias em nível global. A gravidade da doença pode variar significativamente dependendo de vários fatores, incluindo Idade e condições de saúde pré-existent. Estudos têm mostrado que indivíduos com comorbidades, tais como: diabetes, hipertensão e obesidade, estão em maior risco de desenvolver COVID-19 grave e experimentar desfechos piores (FINSTERER, 2023).

Segundo Cuervo-Zanatta et. al (2021), um dos fatores mais significativos que afetam a gravidade da COVID-19 é a idade. Adultos mais velhos são mais suscetíveis a doenças graves e morte devido à COVID-19, e esse risco é aumentado com a idade avançada. Além disso, os homens têm maior probabilidade de apresentar doença grave e morte do que as mulheres, e essa disparidade de gênero é observada em várias faixas etárias (CUERVO-ZANATTA et al, 2021; DONOVAN-BANFIELD et al, 2023).

Nesse estudo, a amostra coletada é composta por funcionários do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP) (referido como HC-FM-USP). Todos esses funcionários foram infectados pelo vírus COVID-19 entre março de 2020 e março de 2022. Nesse contexto, deseja-se verificar como algumas comorbidades e outras variáveis clínicas e demográficas se relacionam com o agravamento (internação ou óbito) da infecção de COVID-19 em uma população de funcionários do ramo da saúde. Isso se deve a algumas peculiaridades como a possibilidade de atendimento médico especializado no próprio local de trabalho, diferente da realidade da população geral.

2. Objetivo

O estudo tem como objetivo verificar como a presença de doenças crônicas e demais variáveis clínicas e demográficas em profissionais do HC-FM-USP que tiveram a Covid-19 se relacionam com o agravamento da doença.

3. Descrição do estudo

A amostra é constituída por 565 funcionários do HC-FM-USP, infectados por COVID-19 e que foram atendidos pelo CeAC (Centro de Atendimento ao Colaborador). A amostra é dividida em dois períodos: o primeiro período vai de março de 2020 a março de 2021, com 313 pacientes e o segundo período vai de março de 2021 a março de 2022, com 252 pacientes, sendo que 20 pacientes constam em ambos os períodos.

4. Descrição das variáveis

Os dados são provenientes de prontuário dos pacientes obtidos diretamente do sistema MV SOUL. Foram coletadas variáveis demográficas, variáveis clínicas e resultados de exames laboratoriais, descritos a seguir.

- **Idade:** em anos
- **Sexo:** masculino; feminino
- **Diabetes:** sim; não
- **Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS):** sim; não
- **Comorbidades:** quantidade (maior ou igual a zero) de comorbidades declaradas pelo paciente.
- **Período:** primeiro período (março de 2020 a março de 2021) e segundo período (março de 2021 a março de 2022)
- **Desfecho:** desfavorável (o paciente foi internado e/ou veio a óbito); favorável (o paciente não foi internado, nem veio a óbito)
- **IMC** (Índice de Massa Corpórea, kg/m²)
- **Proteína C-Reativa** (mg/dL)
- **Ureia** (mg/dL)
- **Creatinina** (mg/dL)
- **Colesterol HDL** (mg/dL)
- **Colesterol LDL** (mg/dL)
- **Colesterol Total** (mg/dL)

- **Triglicérides** (mg/dL)
- **Hemoglobina Glicada** (%)

As variáveis IMC e laboratoriais podem ser categorizadas segundo as Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 Categorização de IMC

IMC (kg/m²)	Classificação
Menor do que 18,5	Abaixo do peso normal
18,5-24,9	Peso normal
25,0-29,9	Excesso de peso
30,0-34,9	Obesidade classe I
35,0-39,9	Obesidade classe II
Maior ou igual a 40,0	Obesidade classe III

Tabela 2 Valores de referência dos exames laboratoriais

Tipo de Exame	Referência de exame alterado
Proteína C-Reativa	>1,0 mg/dL
Ureia	Homens: >55 mg/dL Mulheres: >44 mg/dL
Creatinina	Homens: >1,25 mg/dL Mulheres: >1,11 mg/dL
Hemoglobina Glicada	Pré-diabetes: 5,7-6,4 mg/dL Diabetes: >6,4 mg/dL
Colesterol Total	>190 mg/dL
Colesterol LDL	>130 mg/dL
Colesterol HDL	<40 mg/dL
Triglicérides	>150 mg/dL

5. Análise estatística

Nesta seção, é apresentada a análise estatística dos dados. Como há grande interesse pelo desfecho e sabe-se que a idade é um fator importante (CUERVO-ZANATTA et al, 2021; DONOVAN-BANFIELD et al, 2023), foram considerados dois grupos etários: o grupo de

pacientes não idosos (idade até 60 anos) e o grupo de pacientes idosos (idade igual ou superior a 60 anos).

Nos dois períodos, há muito mais desfechos favoráveis que desfavoráveis, como pode ser observado na Tabela 3. Em particular, no grupo de não idosos, há apenas 3 desfechos desfavoráveis, 1 no primeiro período e 2 no segundo período. Já entre os idosos, há uma porcentagem maior de desfechos desfavoráveis (15%) no primeiro período em relação ao segundo período (4%).

Tabela 3: Distribuição conjunta do desfecho e grupo etário, por período – 565 indivíduos

Período	Desfecho	Idosos (>= 60)	Não idosos (<60)	Total
1	Favorável	135 (85%)	153 (99%)	288 (92%)
	Desfavorável	24 (15%)	1 (1%)	25 (8%)
	Total	159 (100%)	154 (100%)	313 (100%)
2	Favorável	125 (96%)	120 (99%)	245 (97%)
	Desfavorável	5 (4%)	2 (1%)	7 (3%)
	Total	130 (100%)	122 (100%)	252 (100%)

Para testar possíveis associações entre variáveis categóricas nominais foi utilizado o teste exato de Fisher (AGRESTI, 2013) e para as variáveis categóricas ordinais o teste de Cochran-Armitage (AGRESTI, 2013). Foi adotado um nível de significância de 10%, a menos que especificado outro.

Primeiramente, foi testada, para cada período, a associação entre as variáveis desfecho e grupo etário. Para o período 1, a associação foi significativa (valor-p < 0,001), ou seja, há evidência de que a proporção de desfechos desfavoráveis seja maior entre os idosos do que entre os não idosos. Para o período 2, a associação foi não significativa (valor-p = 0,448), ou seja, não há evidências de que a proporção de desfechos desfavoráveis difira entre os idosos e não idosos.

Em seguida, foi testada, para cada grupo etário, a associação entre as variáveis desfecho e período. Para tanto, foram retirados de cada período os funcionários que constavam em ambos (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição conjunta do desfecho e grupo etário, por período – 525 indivíduos

Período	Desfecho	Idosos (≥ 60)	Não idosos (<60)	Total
1	Favorável	123 (84%)	145 (99%)	268 (91%)
	Desfavorável	24 (16%)	1 (1%)	25 (9%)
	Total	147 (100%)	146 (100%)	293 (100%)
2	Favorável	114 (97%)	112 (98%)	226 (97%)
	Desfavorável	4 (3%)	2 (2%)	6 (3%)
	Total	118 (100%)	114 (100%)	232 (100%)

Para idosos, a associação foi significativa (valor-p $< 0,001$), ou seja, há evidência de que a proporção de desfechos desfavoráveis seja maior no período 1 do que no 2. Para não idosos, a associação foi não significativa (valor-p = 0,583), ou seja, não há evidências de que a proporção de desfechos desfavoráveis difira entre os períodos.

Por conta disso, a análise foi separada em duas partes: a primeira apenas com não idosos (<60), sem levar em conta o desfecho, e a segunda, apenas com idosos (≥ 60), levando em conta o desfecho.

Para ambos os grupos etários, será seguida a mesma estrutura: primeiro será apresentada uma análise univariada dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais. Após essa primeira análise, são apresentados alguns resultados referentes às associações entre as variáveis. Para o grupo de idosos, é feita a análise da associação das variáveis com o desfecho e um modelo de regressão logística. Para todas as variáveis, a análise foi feita por período.

5.1 Pacientes não idosos (idade menor que 60 anos)

Nesta seção, será traçado um perfil dos pacientes não idosos e analisada a associação entre variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e de comorbidades com o período,

eliminando os 8 funcionários que foram considerados nos dois períodos, sem levar em conta o desfecho, já que há apenas 3 desfechos desfavoráveis (Tabelas 3 e 4).

5.1.1 Variáveis demográficas, clínicas e comorbidades

Ao traçar um perfil clínico-demográfico dos pacientes, foi obtido que: 73% dos pacientes são do sexo feminino (Tabela A.1), 67% dos pacientes estão acima do peso (Tabela A.2), 13% dos pacientes declaram ter Diabetes (Tabela A.3) e 23% declaram ter HAS (Tabela A.4).

Ao analisar a quantidade de comorbidades declaradas (Tabela A.5), tem-se 86 pacientes não respondentes no primeiro período e 42 pacientes não respondentes no segundo período. No primeiro período, esse número representa 59% da amostra. No segundo período, esse número representa 37% da amostra. Entre os respondentes, 52% declaram ter apenas 1 comorbidade.

Para as variáveis Sexo, Diabetes, HAS, IMC categorizada e Comorbidades, foi testada a associação com o período. As seguintes associações não foram significativas para: Sexo (valor-p=0,57), IMC categorizada (valor-p=0,89) e Comorbidades (excluindo-se os não respondentes, valor-p=0,65). Para Diabetes, a associação foi significativa (valor-p=0,03), sendo que a chance¹ de um paciente possuir Diabetes no segundo período é aproximadamente o dobro do primeiro período (Tabela A.3). A associação entre HAS e período

¹ “Chance” e “probabilidade” são palavras comumente usadas de forma intercambiável na língua portuguesa (PONTES,2018). Porém, a chance tem um significado preciso em estatística, diferente de probabilidade: a chance de um paciente possuir Diabetes é definida como a razão entre a probabilidade de possuir Diabetes e a probabilidade de não possuir Diabetes. No caso em questão, a probabilidade de possuir Diabetes no primeiro período é de 9%, a chance de possuir Diabetes é, portanto, $0,09/(1-0,09) = 0,10$. Diz-se que, no primeiro período, um paciente tem 10% de chance de possuir Diabetes. Para o segundo período, a probabilidade de possuir Diabetes é 18%, então a chance de possuir Diabetes é $0,18/(1-0,18) = 0,22$. Diz-se que, no segundo período, um paciente tem 22% de chance de possuir Diabetes. Portanto, a chance de, no segundo período, um paciente possuir Diabetes é cerca de $0,22/0,10 = 2,2$ vezes a de um paciente no primeiro período (razão de chances).

também é significativa (valor- $p < 0,01$), com os pacientes do segundo período tendo aproximadamente o dobro da chance de possuir HAS em relação aos pacientes do primeiro período (Tabela A.4).

5.1.2 Variáveis laboratoriais

Para as variáveis laboratoriais, os dados são analisados na sua medição original ou de forma categorizada (em alterado ou normal).

▪ Proteína C-Reativa (PCR)

Na amostra, 71% dos pacientes possuem o exame de PCR alterado (Tabela A.7), com valores máximos de mais de 50 vezes o limiar do exame alterado (Tabela 2 e Tabela A.6). As distribuições de ambos os períodos são similares em relação às médias e quartis (Tabela A.6 e Figura B.1). Não há associação entre PCR categorizado e período (valor- $p = 0,68$).

▪ Ureia

A distribuição da Ureia apresenta comportamento similar em ambos os períodos quando se consideram a média e os quartis (Tabela A.8 e Figura B.2). O valor mínimo do primeiro período (0,60 mg/dL, Tabela A.8) chama a atenção, por estar uma ordem de grandeza abaixo do restante das medidas. O desvio padrão no segundo período é ligeiramente maior que no primeiro período (9,89 mg/dL contra 7,26 mg/dL), o mesmo ocorrendo com o valor máximo (81,00 mg/dL contra 44,00 mg/dL no primeiro período). Observa-se que, para o primeiro período, não há qualquer paciente com o exame de Ureia alterado (Tabela A.9). Não há associação entre Ureia categorizada e período (valor- $p = 0,19$).

▪ Creatinina

Com relação à Creatinina, o primeiro período possui *outliers* à direita que influenciam significativamente na média e desvio padrão (Figura B.3 e Tabela A.10). O valor máximo de Creatinina para o primeiro período é de 98,00 mg/dL, duas ordens de grandeza superior às demais estatísticas, contra 1,69 mg/dL no segundo período, uma ordem de grandeza superior às demais estatísticas (Tabela A.10). Para ambos os períodos, tem-se que 92% dos pacientes

possuem o exame de Creatinina normal (Tabela A.11). Não há associação entre creatinina categorizada e período (valor-p > 0,999).

- **Colesterol HDL**

Para o Colesterol HDL, ambos os períodos possuem estatísticas similares (Figura B.4), com a média e mediana em ambos os períodos entre 50 e 54 mg/dL (Tabela A.12). Quando se considera o exame categorizado, 12% da amostra total (primeiro e segundo períodos) possui o exame alterado (Tabela A.13). Não há associação entre Colesterol HDL categorizado e período (valor-p = 0,26).

- **Colesterol LDL**

Todas as considerações feitas para o Colesterol HDL podem ser aplicadas para o Colesterol LDL: a distribuição do exame é similar em ambos os períodos (Figura B.5), com a média e mediana em ambos os períodos entre 110 e 118 mg/dL (Tabela A.14). Quando se considera o exame categorizado, 27% da amostra total (primeiro e segundo períodos) possui o mesmo alterado (Tabela A.15). Não há associação entre Colesterol LDL categorizado e período (valor-p = 0,12).

- **Colesterol Total**

Quando se considera o Colesterol total (Tabela A.16 e Figura B.6), há pontos de atenção: o valor mínimo do segundo período (92,00 mg/dL) é cerca de 8 vezes maior que o valor mínimo do primeiro período (13,00 mg/dL). O valor máximo do segundo período (340,00 mg/dL) é cerca de 18% maior que o valor máximo do primeiro período (278,00 mg/dL). Por fim, o número de pacientes com o exame alterado é mais de 52% no segundo período, e de 47% no primeiro período (Tabela A.17). Não há associação entre Colesterol total categorizado e período (valor-p = 0,17).

- **Triglicérides**

Para o exame de Triglicérides, a distribuição é similar em ambos os períodos quando se consideram média e mediana (Tabela A.18 e Figura B.7). O primeiro período possui um

valor mínimo de 12,00 mg/dL, cerca de 3 vezes menor que o valor mínimo do segundo período (Tabela A.18). O valor máximo do primeiro período é de 361,00 mg/dL, cerca de 22% maior que o valor máximo do segundo período. Finalmente, 17% dos pacientes possuem o exame alterado em ambos os períodos. Não há associação entre Triglicérides categorizado e período (valor-p > 0,999).

▪ **Hemoglobina Glicada**

Para o exame de Hemoglobina Glicada, a distribuição é similar em ambos os períodos em média, mediana e quartis (Tabela A.20 e Figura B.8). Para o primeiro período, o valor mínimo (0,80%) é uma ordem de grandeza menor que as demais estatísticas. Para o segundo período, o valor máximo (15,30%) é uma ordem de grandeza maior que as demais estatísticas. Cerca de 32% dos pacientes possuem o exame alterado em ambos os períodos (Tabela A.22). Não há associação entre PCR categorizado e período (valor-p = 0,68).

5.2 Pacientes idosos (idade maior ou igual a 60 anos)

Nesta seção, as análises são realizadas por período considerando o desfecho. Além disso, para pacientes idosos é realizada a modelagem via regressão logística para a probabilidade de desfecho desfavorável.

5.2.1 Variáveis demográficas, clínicas e comorbidades

Em relação ao Sexo, no primeiro período (Tabela A.22), pacientes do sexo feminino são a maioria (99 pacientes), 62% do total de 159. Essa tendência se repete no segundo período (Tabela A.23 com 75 pacientes do sexo feminino, 58% do total de 130. Ainda observando a Tabela A.22, que considera a relação entre sexo e desfecho, verifica-se que no primeiro período, a porcentagem de casos desfavoráveis para pacientes do sexo masculino é 25%, quase 3 vezes a porcentagem entre pacientes do sexo feminino (9%). No segundo período, essa porcentagem é a mesma para ambos os sexos (4% e 4%, respectivamente, ver Tabela A.23).

Nos dois períodos, testou-se se havia associação entre sexo e desfecho, através do teste exato de Fisher. Para o primeiro período, encontra-se uma associação significativa (valor- $p = 0,01$). A estimativa da chance de um paciente do sexo masculino ter um desfecho desfavorável é cerca de 3,3 vezes a de uma paciente do sexo feminino (Tabela A.22). Para o segundo período, por outro lado, não se encontra uma associação significativa entre Sexo e Desfecho (valor- $p > 0,999$).

Pelas Tabelas A.24 e A.25, observa-se que, nos dois períodos, nenhum funcionário está abaixo do peso. No primeiro período, 23% têm peso normal enquanto no segundo há 31%. Ao observar apenas pacientes com obesidade classe III, 3 (60%) apresentaram desfecho desfavorável, no primeiro período e 1 (25%) no segundo período. Essas porcentagens são bem maiores do que as porcentagens de desfecho desfavorável para idosos no primeiro período (15%) e no segundo período (4%). Ao testar a associação entre desfecho e IMC categorizado, obtém-se uma associação significativa tanto para o primeiro período (valor- $p < 0,01$) quando para o segundo período (valor- $p = 0,07$).

▪ **Diabetes**

Ao se estudar a prevalência de diabetes, verifica-se que ela é similar em ambos os períodos. No primeiro período (Tabela A.26), tem-se 50 pacientes que declararam ter diabetes, correspondendo a 31% do total de 159 pacientes. No segundo período, 40 pacientes declararam ter diabetes, representando também 31% do total de 130 pacientes (Tabela A.27).

Em relação ao desfecho, observa-se, pela Tabela A.26, que no primeiro período, dentre os pacientes que declararam ter diabetes, 14% tiveram um desfecho desfavorável; e dentre os que não possuem diabetes, 16% tiveram desfecho desfavorável. Essas porcentagens são similares aos 15% de desfecho desfavorável para idosos no primeiro período. Ao aplicar o teste exato de Fisher para o primeiro período, não foi detectada associação significativa entre diabetes e desfecho (valor- $p > 0,999$). No segundo período, essa similaridade não se mantém. Conforme Tabela A.27, dentre os pacientes que declararam ter diabetes, 8% apresentaram desfecho desfavorável, e dentre os que não possuem diabetes, 2% apresentaram desfecho

desfavorável. Lembrando que no segundo período, 4% apresentaram desfecho desfavorável. Ao aplicar o teste exato de Fisher para o segundo período, também não foi detectada associação significativa entre diabetes e desfecho (valor-p = 0,17).

▪ **Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)**

No caso de HAS, a maioria (62%) da amostra (de 289 pacientes idosos) declara possuir a condição. No primeiro período, aqueles que possuem HAS são 108 (68% de 159) pacientes e, no segundo período, 72 (55% de 130) pacientes, conforme Tabelas A.28 e A.29.

No primeiro período, dos pacientes que declararam possuir HAS, 20% tiveram desfecho desfavorável, contra 4% desfavoráveis dentre os pacientes sem HAS. Foi detectada associação entre HAS e desfecho (valor-p = 0,01), com um paciente com HAS possuindo cerca de 6 vezes a chance de desfecho desfavorável de um paciente sem HAS (Tabela A.28). No segundo período, todos os pacientes que tiveram um desfecho desfavorável possuíam HAS. Aqui também foi detectada associação entre desfecho e HAS, a um nível de significância de 10% (valor-p = 0,06).

▪ **Comorbidades**

Ao analisar a quantidade de comorbidades declaradas, tem-se 22 pacientes não respondentes em cada período (Tabelas A.30 e A.31) No primeiro período, esse número representa 14% do total de 159 pacientes. No segundo período, esse número representa 17% do total de 130 pacientes.

Aparentemente, não há relação entre a quantidade de comorbidades e a quantidade de desfechos desfavoráveis. No primeiro período, a maior porcentagem de desfechos desfavoráveis ocorre em pacientes com 1 comorbidade declarada (7 pacientes, 23% dos 31), e a menor, em pacientes com pelo menos 3 comorbidades declaradas (5 pacientes, 10% dos 51). No segundo período, parece ocorrer o mesmo comportamento (de não associação): pacientes com pelo menos 3 comorbidades declaradas tiveram a maior porcentagem de

desfecho desfavorável (2 pacientes, 6% dos 32) e pacientes com 1 comorbidade tiveram a menor porcentagem de desfecho desfavorável (1 paciente, 3% dos 33).

Não foi encontrada associação entre o desfecho e o número de comorbidades nem para o primeiro período (valor-p = 0,19) nem para o segundo período (valor-p = 0,83).

5.2.2 Variáveis laboratoriais

Para a análise das variáveis laboratoriais, novamente, foram usadas duas abordagens: unidade original e exame categorizado.

- **Proteína C-Reativa (PCR)**

A PCR é um dos exames que aparenta ter, isoladamente, uma forte relação com desfecho (Figura B.9). Os valores medianos de PCR para pacientes com desfecho favorável (1,60 mg/dL para o primeiro período e 1,82 mg/dL para o segundo período) são sempre menores que a mediana de PCR para pacientes com desfecho desfavorável (7,50 mg/dL para o primeiro período e 49 mg/dL para o segundo), conforme Tabela A.32.

Em especial, quando se considera o resultado do exame categorizado (normal ou alterado), a porcentagem de desfechos desfavoráveis para quem teve o exame alterado é maior do que para quem teve o exame normal, nos dois períodos. No primeiro período (Tabela A.33), essa porcentagem é de 19% (21 pacientes) contra 6% (3 pacientes), entre aqueles com resultado normal de PCR. Em particular, é detectada associação significativa via teste de Fisher (valor-p = 0,05). No segundo período (Tabela A.34), essa porcentagem é de 4% (4 pacientes), contra 3% (1 paciente), respectivamente. Não foi detectada associação para esse período (valor-p > 0,999).

- **Ureia**

No primeiro período, o exame de ureia aparenta estar associado com desfechos desfavoráveis: o valor médio para pacientes com desfecho favorável é de 34 mg/dL (Tabela A.35), enquanto para pacientes com desfecho desfavorável, o valor é de 60 mg/dL. Ressalta-se, no primeiro período, a grande diferença entre os desvios padrões entre desfechos

desfavorável e favorável. Para o segundo período, por outro lado, observa-se valores médios e medianos entre 30 mg/dL e 35 mg/dL para ambos os desfechos; no entanto, como no primeiro período, há grande diferença nos desvios padrões. Também, há diversos valores discrepantes em ambos os períodos, como pode ser visualizado no *box plot* da Figura B.10.

Quanto ao exame categorizado (normal ou alterado), no primeiro período, pacientes com exame alterado apresentam maior proporção de desfecho desfavorável: dos 20 pacientes com o exame alterado, 7 (35%) tiveram um desfecho desfavorável. Por outro lado, dos 135 pacientes com exame normal, 16 (12%) tiveram um desfecho favorável (Tabela A.36). Para esse período, é detectada associação (valor-p = 0,02) entre ureia e desfecho. Ademais, no segundo período, os únicos pacientes que apresentaram desfecho desfavorável possuíam o exame em nível normal, conforme Tabelas A.37. Não foi detectada associação entre Ureia e desfecho (valor-p > 0,999).

▪ **Creatinina**

Quando se considera o exame de creatinina, altos valores dele também aparentam estar associados a desfechos desfavoráveis (Figura B.11), como no exame de ureia. Para o primeiro período, a média para pacientes com desfecho favorável é de 0,95 mg/dL (Tabela A.38), enquanto os pacientes com desfecho desfavorável apresentam uma média de creatinina de 1,32 mg/dL. Para o segundo período, por outro lado, observa-se a relação inversa: uma mediana de 3,55 mg/dL (favorável) contra 0,80 (desfavorável), conforme Tabela A.38. O desvio padrão para pacientes com desfecho favorável no segundo período, 14,92mg/dL, é uma ordem de grandeza maior que os demais desvios padrões. Além disso, no primeiro período, há diversos valores discrepantes para ambos os desfechos e no segundo período há um valor (máximo, 90 mg/dL) discrepante para desfecho favorável, conforme Figura B.11.

Ao considerar o exame categorizado (normal ou alterado), no primeiro período, dos 17 pacientes com exame alterado, 5 (29%) tiveram desfechos desfavoráveis. No entanto, dos 142 pacientes com exame de creatinina normal, houve 19 (13%) desfechos desfavoráveis (Tabela A.39). Não há associação entre creatinina e desfecho (valor-p = 0,14). No segundo período,

todos os pacientes que apresentaram desfecho desfavorável tiveram o exame de creatinina classificado como normal (Tabela A.40). Novamente, não foi encontrada associação entre creatinina e desfecho (valor-p > 0,999).

▪ **Colesterol HDL**

Para o primeiro período, baixos níveis de colesterol HDL parecem se relacionar com desfechos desfavoráveis: a mediana de HDL para pacientes com desfecho desfavorável é 43,50 mg/dL, contra 53 mg/dL para pacientes com desfecho favorável (Tabela A.41 e Figura B.12). Para o segundo período, comportamento similar ocorre, com uma mediana de 35 mg/dL para pacientes com desfecho desfavorável contra 52 mg/dL para pacientes com desfecho favorável (Tabela A.41).

Ao analisar o exame categorizado (normal ou alterado), pacientes com o exame de HDL alterado aparentam ter uma proporção maior de desfecho desfavorável: no primeiro período, dos 23 pacientes com HDL alterado, há 8 (35%) desfechos desfavoráveis. Por outro lado, dos 136 pacientes com HDL normal, há 16 (12%) desfechos desfavoráveis, conforme Tabela A.42. Ao realizar o teste exato de Fisher, é detectada associação entre Colesterol HDL categorizado e desfecho (valor-p < 0,01). No segundo período, os pacientes com desfecho desfavorável são, respectivamente, 3 (27% de 11 com HDL alterado) contra 2 (2% de 119 com HDL normal) conforme Tabela A.43. Aqui também é detectada associação entre HDL e desfecho (valor-p < 0,01).

▪ **Colesterol LDL**

O colesterol LDL, por sua vez, aparenta não possuir uma relação com o desfecho. Para o primeiro período, a mediana de LDL para pacientes com desfecho favorável (113 mg/dL) é similar àquela para pacientes com desfecho desfavorável (114 mg/dL), ver Tabela A.44 e Figura B.13. Para o segundo período, o valor da mediana para pacientes com desfecho favorável é muito semelhante (116 mg/dL), mas o valor da mediana para pacientes com desfecho desfavorável é menor (69 mg/dL), conforme Tabela A.44.

Quando se analisa o exame categorizado (normal ou alterado), no primeiro período, dos 40 pacientes com exame de colesterol LDL alterado, 8 (20% de 40 pacientes) tiveram um desfecho desfavorável, contra 16 (13% de 119) pacientes com exame normal, conforme Tabela A.45. Não foi detectada associação entre desfecho e colesterol LDL (valor-p = 0,32). No segundo período, esses números são, respectivamente, 2 (4% de 45 pacientes com LDL alterado) e 3 (4% de 85 pacientes com LDL normal), ver Tabela A.46. Para o segundo período, também não foi detectada associação entre colesterol LDL e desfecho (valor-p > 0,999).

▪ **Colesterol total**

Quanto ao colesterol total, em ambos os períodos, há uma aparente relação entre menores valores de colesterol total e desfecho desfavorável: no primeiro período as medianas dos pacientes com desfecho favorável e desfavorável são, respectivamente, 193 mg/dL e 181 mg/dL (Tabela A.47 e Figura B.14). No segundo período, esses valores são 199 mg/dL e 165 mg/dL, respectivamente (Tabela A.47).

Para o exame categorizado (normal ou alterado), observa-se que a porcentagem de pacientes com desfecho desfavorável é maior para pacientes com o nível de colesterol total normal (em relação aos pacientes com nível alterado) para ambos os períodos: no primeiro período, dos 80 pacientes com exame alterado, 8 (10%) tiveram um desfecho desfavorável, frente a 15 (20% de 75) pacientes com exame normal que tiveram o mesmo desfecho (Tabela A.48). Não foi detectada associação entre colesterol total e desfecho (valor-p = 0,18). No segundo período, esses números são 2 (3%) desfechos desfavoráveis dentre os 74 para pacientes com colesterol total alterado e 3 (5%) desfechos desfavoráveis dentre os 56 pacientes com colesterol total normal (Tabela A.49). No segundo período, também não foi detectada associação entre colesterol total e desfecho (valor-p = 0,65).

▪ **Triglicérides**

Para triglicérides, observa-se uma relação entre maiores valores de triglicérides e desfecho desfavorável, sendo mais sutil no primeiro período e mais acentuada no segundo período: no primeiro período, a mediana de triglicérides para pacientes com desfecho favorável

é 110 mg/dL, contra 117 mg/dL para pacientes com desfecho desfavorável (Tabela A.50 e Figura B.15). No segundo período esses valores são, respectivamente, 95 mg/dL contra 125 mg/dL (Tabela A.50).

Ao analisar o exame categorizado, para o primeiro período, temos que, dos 49 pacientes com exame alterado, 10 (20% de 49) tiveram um desfecho desfavorável, contra 14 (13% de 108) dos pacientes com exame normal (Tabela A.51). Não se detecta associação entre triglicérides e desfecho (valor-p = 0,23). Para o segundo período, esses valores são, respectivamente, 2 (6% de 31) para pacientes com exame alterado e 3 (3% de 99) para pacientes com exame normal (Tabela A.52). Também não se detecta associação (valor-p = 0,59).

▪ Hemoglobina Glicada

Ao analisar a mediana de hemoglobina glicada, verifica-se que, no primeiro período, ela é de 5,70% para os pacientes com desfecho favorável contra 5,80% para pacientes com desfecho desfavorável (Tabela A.53). Para o segundo período, encontram-se os valores de mediana de 5,70% para desfecho favorável e 5,90% para desfecho desfavorável (Tabela A.53). Também, há alguns valores discrepantes do exame para ambos os níveis de desfecho e período, conforme Figura B.16.

Aquela aparente ausência de relação com o desfecho se mantém ao fazer uma análise do exame categorizado (normal, pré-diabetes e diabetes). No primeiro período, a distribuição de desfechos desfavoráveis parece homogênea entre os níveis de hemoglobina glicada (14% para exame normal, 14% para pré-diabetes e 20% para diabetes, conforme Tabela A.54). Ao aplicar o teste de Cochran-Armitage foi obtido um valor-p de 0,55, indicando a falta de associação entre hemoglobina glicada categorizada e desfecho. No segundo período há uma variação relativa maior. Dentre os pacientes com exame normal, 2 (2%) tiveram desfecho desfavorável. Para os pacientes com pré-diabetes, 2 (4%) tiveram desfecho desfavorável e, dentre os pacientes com diabetes, há 1 (3%) com desfecho desfavorável (Tabela A.55).

Novamente, após aplicar o teste de Cochran-Armitage, foi obtido o valor-p > 0,999, indicando ausência de associação entre hemoglobina glicada categorizada e desfecho.

5.2.3 Ajuste de modelo

Na etapa de modelagem, o objetivo é estudar como as diferentes variáveis, tomadas em conjunto, explicam o desfecho. As variáveis laboratoriais foram consideradas como categorizadas (e não em sua unidade original).

❖ Descrição do modelo ajustado

O modelo escolhido foi o de regressão logística (AGRESTI, 2013) levando-se em conta: interpretabilidade, rapidez de ajuste e poucos pressupostos sobre a distribuição dos dados. O modelo de regressão logística é representado por uma parte aleatória e uma parte sistemática, conforme equações 1 e 2, respectivamente, a seguir:

Equação 1: distribuição de probabilidade de desfecho desfavorável para o paciente i , dados os valores das r covariáveis (variáveis explicativas)

$$Y_i | x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ir} \sim \text{Bernoulli}(p_i)$$

Equação 2: relação entre o log da chance de desfecho desfavorável e covariáveis para o paciente i

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \sum_{k=1}^r \beta_k x_{ik}$$

em que:

- $i \in \{1, \dots, n\}$ é o índice do paciente e n é o tamanho da amostra
- Y_i é a indicadora de desfecho desfavorável para o paciente i (1 se desfecho desfavorável, 0 se desfecho favorável)
- p_i é a probabilidade de desfecho desfavorável para o paciente i

- $x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip}$ é o vetor de valores das covariáveis para o paciente i . Por exemplo, x_{i1} pode representar a presença de HAS (1 se possui HAS, 0 se não possui) do paciente i e x_{i2} representar o resultado do exame de HDL (1 se exame alterado, 0 se exame normal).
- β_k , $k = 0, \dots, r$ são os coeficientes associados às covariáveis para as r covariáveis consideradas, sendo β_0 o intercepto
- Considera-se que os n pacientes da amostra são independentes entre si.

❖ Seleção de variáveis e verificação dos pressupostos do modelo

Considerando o tamanho da amostra e os poucos casos de desfecho desfavorável, foi necessário restringir o rol de potenciais variáveis que afetam o desfecho. Baseado na análise das Seções 5.2.1 e 5.2.2 as variáveis selecionadas a serem testadas no modelo foram:

- **Laboratoriais** (categorizadas): proteína C-Reativa, ureia, colesterol HDL
- **Clínico-demográficas**: sexo, período, HAS, IMC

além das interações entre sexo e período, PCR e período e ureia e período. O modelo final foi selecionado a partir do método *forward* (PAULA, 2024). Em relação aos pressupostos do modelo, foram verificados: ausência de multicolinearidade (Tabela A.56), ausência de pontos influentes (Figura B.20), adequação do modelo (valor-p = 0,91, no teste de Hosmer-Lemeshow), independência dos resíduos (Figura B.19). A qualidade do ajuste global se mostrou satisfatória.

❖ Resultados do modelo e interpretação dos coeficientes

Na Tabela 5, são apresentados os principais resultados do modelo final ajustado:

Tabela 5: Resultados do modelo final de regressão logística

Coefficiente	Estimativa	Razão de chances	Erro padrão	Valor-p
Constante	-6,24	$\exp(-6,24) = 0,002$	1,07	<0,01
Primeiro período	1,63	$\exp(1,63) = 5,10$	0,58	<0,01
Colesterol HDL alterado	1,21	$\exp(1,21) = 3,35$	0,51	0,02
Presença de HAS	1,90	$\exp(1,90) = 6,69$	0,77	0,01
Sexo masculino	0,88	$\exp(0,88) = 2,41$	0,47	0,06
Proteína C-Reativa alterada	0,98	$\exp(0,98) = 2,66$	0,60	0,10

Como pode ser visto na Tabela 5, todos os coeficientes são significativos (valor-p menor ou igual a 0,10). A interpretação do coeficiente “constante” (intercepto) é a seguinte: para um paciente com exame de colesterol HDL normal, sem HAS, no segundo período, sexo feminino e com o exame de proteína C-Reativa normal, a chance de ter um desfecho desfavorável é de 0,002.

A interpretação dos demais coeficientes é obtida observando os valores da coluna “Razão de chances”, mantendo os valores das demais variáveis fixas:

- Um paciente do primeiro período possui 5,10 vezes a chance de ter um desfecho desfavorável em relação a um paciente do segundo período.
- Um paciente que possui o exame de HDL alterado possui 3,35 vezes a chance de ter um desfecho desfavorável em relação a um paciente com HDL normal.
- Um paciente que possui HAS tem 6,69 vezes a chance de ter um desfecho desfavorável em relação a um paciente que não possui HAS.
- Um paciente do sexo masculino tem 2,41 vezes a chance de ter um desfecho desfavorável em relação a um paciente do sexo feminino.

- Um paciente que possui o exame de Proteína C-Reativa alterado possui 2,66 vezes a chance de ter um desfecho desfavorável em relação a um paciente com HDL normal.

6. Conclusão e limitações desse estudo

Há algumas conclusões clínicas que independem do desfecho, como, por exemplo, no grupo dos não idosos, os pacientes do segundo período possuem maior chance (estatisticamente significativa) de apresentar HAS ou diabetes em comparação ao primeiro período.

Ao considerar o desfecho (a complicação da infecção de covid-19, resultando em interação ou óbito), o estudo foi capaz de estabelecer algumas relações entre o desfecho e as variáveis demográfico-clínico-laboratoriais para pacientes idosos (idade \geq 60 anos). Uma delas é que a porcentagem de desfechos desfavoráveis (internação ou óbito) diminui pela metade no segundo período em relação ao primeiro período. Verificou-se também que sexo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), IMC, proteína C-Reativa, ureia e colesterol HDL possuem uma associação significativa com o desfecho, em pelo menos um período. Ademais, o modelo de regressão logística apresentou um bom ajuste, quantificando as relações das variáveis estatisticamente significantes (proteína C-Reativa categorizada, colesterol HDL categorizado, HAS, sexo e período) com o desfecho.

Como limitações do estudo pode-se citar: baixa quantidade de desfechos desfavoráveis, o que impediu parte da análise para o grupo de não-idosos (menores de 60 anos) e baixo número de pacientes para realização de um estudo pareado (comparação entre períodos).

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1 Distribuição conjunta de Sexo e Período para pacientes não idosos

Período	Masculino	Feminino	Total
Primeiro	41 (28%)	105 (72%)	146 (100%)
Segundo	28 (25%)	86 (75%)	114 (100%)
Total	69 (27%)	191 (73%)	260 (100%)

Tabela A.2 Distribuição conjunta de IMC categorizado e Período para pacientes não idosos

Período	Abaixo do peso	Normal	Excesso de peso	Obesidade Classe I	Obesidade Classe II	Obesidade Classe III	Total
Primeiro	3 (2%)	44 (30%)	58 (40%)	26 (18%)	13 (9%)	1 (1%)	146 (100%)
Segundo	0 (0%)	36 (32%)	49 (43%)	21 (18%)	5 (4%)	3 (3%)	114 (100%)
Total	3 (2%)	80 (31%)	107 (41%)	47 (18%)	18 (7%)	4 (1%)	260 (100%)

Tabela A.3 Distribuição conjunta de Diabetes e Período para pacientes não idosos

Período	Possui	Não possui	Total
Primeiro	13 (9%)	133 (91%)	146 (100%)
Segundo	21 (18%)	93 (82%)	114 (100%)
Total	34 (13%)	226 (87%)	260 (100%)

Tabela A.4 Distribuição conjunta de HAS e Período para pacientes não idosos

Período	Possui	Não possui	Total
Primeiro	24 (16%)	122 (84%)	146 (100%)
Segundo	36 (32%)	78 (68%)	114 (100%)
Total	60 (23%)	200 (77%)	260 (100%)

Tabela A.5 Distribuição conjunta de Comorbidades e Período para pacientes não idosos

Período	NR	1	2	>=3	Total
Primeiro	86 (59%)	34 (23%)	15 (10%)	11 (8%)	146 (100%)
Segundo	42 (37%)	35 (31%)	22 (19%)	15 (13%)	114 (100%)
Total	128 (49%)	69 (27%)	37 (14%)	26 (10%)	260 (100%)

Tabela A.6 Medidas-resumo para Proteína C-Reativa (mg/dL) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	5,85	12,49	0,30	0,90	1,55	5,28	108,00
Segundo	114	5,67	8,12	0,19	1,00	2,45	6,97	53,70

Tabela A.7 Distribuição conjunta de PCR categorizado e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Alterado	Total
Primeiro	44 (30%)	102 (70%)	146 (100%)
Segundo	31 (27%)	83 (73%)	114 (100%)
Total	75 (29%)	185 (71%)	260 (100%)

Tabela A.8 Medidas-resumo para Ureia (mg/dL) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	28,62	7,26	0,60	24,00	30,0	34,00	44,00
Segundo	114	29,95	9,89	15,00	24,00	29,00	33,00	81,00

Tabela A.9 Distribuição conjunta de Ureia categorizada e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Alterado	Total
Primeiro	0 (0%)	146 (100%)	146 (100%)
Segundo	2 (2%)	112 (98%)	114 (100%)
Total	2 (1%)	258 (99%)	260 (100%)

Tabela A.10 Medidas-resumo para Creatinina (mg/dL) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	2,02	9,17	0,50	0,68	0,81	0,98	98,00
Segundo	114	0,84	0,22	0,46	0,68	0,80	0,92	1,69

Tabela A.11 Distribuição conjunta de Creatinina categorizada e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Alterado	Total
Primeiro	135 (92%)	11 (8%)	146 (100%)
Segundo	105 (92%)	9 (8%)	114 (100%)
Total	240 (92%)	20 (8%)	260 (100%)

Tabela A.12 Medidas-resumo para Colesterol HDL (mg/dL) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	52,55	15,16	23,00	42,00	50,00	60,75	113,00
Segundo	114	54,25	14,05	25,00	44,25	53,00	60,00	100,00

Tabela A.13 Distribuição conjunta de Colesterol HDL categorizado e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Alterado	Total
Primeiro	125 (86%)	21 (14%)	146 (100%)
Segundo	103 (90%)	11 (10%)	114 (100%)
Total	228 (88%)	32 (12%)	260 (100%)

Tabela A.14 Medidas-resumo para Colesterol LDL (mg/dL) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	110,23	28,53	59,00	87,25	110,00	129,75	201,00
Segundo	114	118,58	32,55	58,00	95,25	117,00	140,00	245,00

Tabela A.15 Distribuição conjunta de Colesterol LDL categorizado e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Alterado	Total
Primeiro	112 (77%)	34 (23%)	146 (100%)
Segundo	77 (68%)	37 (32%)	114 (100%)
Total	189 (73%)	71 (27%)	260 (100%)

Tabela A.16 Medidas-resumo para Colesterol Total (mg/dL) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	183,38	36,70	92,00	155,00	178,00	209,00	278,00
Segundo	114	191,84	42,28	13,00	164,00	192,00	217,00	340,00

Tabela A.17 Distribuição conjunta de Colesterol total categorizado e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Alterado	Total
Primeiro	83 (57%)	63 (43%)	146 (100%)
Segundo	55 (48%)	59 (52%)	114 (100%)
Total	138 (53%)	122 (47%)	260 (100%)

Tabela A.18 Medidas-resumo para Triglicérides (mg/dL) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	109,18	63,79	12,00	63,00	98,50	139,75	361,00
Segundo	114	102,62	49,44	31,00	62,25	93,50	128,00	279,00

Tabela A.19 Distribuição conjunta de Triglicérides categorizado e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Alterado	Total
Primeiro	121 (83%)	25 (17%)	146 (100%)
Segundo	95 (83%)	19 (17%)	114 (100%)
Total	216 (83%)	44 (17%)	260 (100%)

Tabela A.20 Medidas-resumo para Hemoglobina Glicada (%) para pacientes não idosos, por Período

Período	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	146	5,49	0,84	0,80	5,20	5,50	5,70	9,50
Segundo	114	5,79	1,44	4,50	5,30	5,50	5,70	15,30

Tabela A.21 Distribuição conjunta de Hemoglobina Glicada categorizada e Período para pacientes não idosos

Período	Normal	Pré-diabetes	Diabetes	Total
Primeiro	99 (68%)	41 (28%)	6 (4%)	146 (100%)
Segundo	79 (69%)	24 (21%)	11 (10%)	114 (100%)
Total	178 (68%)	65 (25%)	17 (7%)	260 (100%)

Tabela A.22 Distribuição conjunta de Desfecho e Sexo para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Feminino	Masculino	Total
Desfavorável	9 (9%)	15 (25%)	24 (15%)
Favorável	90 (91%)	45 (75%)	135 (85%)
Total	99 (100%)	60 (100%)	159 (100%)

Tabela A.23 Distribuição conjunta de Desfecho e Sexo para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Feminino	Masculino	Total
Desfavorável	3 (4%)	2 (4%)	5 (4%)
Favorável	72 (96%)	53 (96%)	125 (96%)
Total	75 (100%)	55 (100%)	130 (100%)

Tabela A.24 Distribuição conjunta de Desfecho e IMC categorizado para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Abaixo do peso	Normal	Excesso de peso	Obesidade Classe I	Obesidade Classe II	Obesidade Classe III	Total
Desfavorável	0	1 (3%)	10 (15%)	8 (20%)	2 (18%)	3 (60%)	24 (15%)
Favorável	0	36 (97%)	56 (85%)	32 (80%)	9 (82%)	2 (40%)	135 (85%)
Total	0	37 (100%)	66 (100%)	40 (100%)	11 (100%)	5 (100%)	159 (100%)

Tabela A.25 Distribuição conjunta de Desfecho e IMC categorizado para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Abaixo do peso	Normal	Excesso de peso	Obesidade Classe I	Obesidade Classe II	Obesidade Classe III	Total
Desfavorável	0	0 (0%)	3 (5%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (25%)	5 (4%)
Favorável	0	40 (100%)	54 (95%)	23 (96%)	5 (100%)	3 (75%)	125 (96%)
Total	0	40 (100%)	57 (100%)	24 (100%)	5 (100%)	4 (100%)	130 (100%)

Tabela A.26 Distribuição conjunta de Desfecho e Diabetes para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Possui	Não possui	Total
Desfavorável	7 (14%)	17 (16%)	24 (15%)
Favorável	43 (86%)	92 (84%)	135 (85%)
Total	50 (100%)	109 (100%)	159 (100%)

Tabela A.27 Distribuição conjunta de Desfecho e Diabetes para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Possui	Não possui	Total
Desfavorável	3 (8%)	2 (2%)	5 (4%)
Favorável	37 (92%)	88 (98%)	125 (96%)
Total	40 (100%)	90 (100%)	130 (100%)

Tabela A.28 Distribuição conjunta de Desfecho e HAS para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Possui	Não possui	Total
Desfavorável	22 (20%)	2 (4%)	24 (15%)
Favorável	86 (80%)	49 (96%)	135 (85%)
Total	108 (100%)	51 (100%)	159 (100%)

Tabela A.29 Distribuição conjunta de Desfecho e HAS para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Possui	Não possui	Total
Desfavorável	5 (7%)	0 (0%)	5 (4%)
Favorável	67 (93%)	58 (100%)	125 (96%)
Total	72 (100%)	58 (100%)	130 (100%)

Tabela A.30 Distribuição conjunta de Desfecho e Comorbidades para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	NR	1	2	>=3	Total
Desfavorável	0 (0%)	7 (23%)	12 (22%)	5 (10%)	24 (15%)
Favorável	22 (100%)	24 (77%)	43 (78%)	46 (90%)	135 (85%)
Total	22 (100%)	31 (100%)	55 (100%)	51 (100%)	159 (100%)

Tabela A.31 Distribuição conjunta de Desfecho e Comorbidades para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	NR	1	2	>=3	Total
Desfavorável	0 (0%)	1 (3%)	2 (5%)	2 (6%)	5 (4%)
Favorável	22 (100%)	32 (97%)	41 (95%)	30 (94%)	125 (96%)
Total	22 (100%)	33 (100%)	43 (100%)	32 (100%)	130 (100%)

Tabela A.32 Medidas-resumo para Proteína C-Reativa (mg/dL) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	50,89	94,21	0,60	2,77	7,50	61,70	364,70
	Favorável	135	4,23	11,79	0,07	0,80	1,60	4,55	127,80
Segundo	Desfavorável	5	73,02	89,62	0,50	27,00	49,00	60,60	228,00
	Favorável	125	5,96	21,72	0,22	1,00	1,82	3,70	213,20

Tabela A.33 Distribuição conjunta de Desfecho e PCR categorizado para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	3 (6%)	21 (19%)	24 (15%)
Favorável	46 (94%)	89 (81%)	135 (85%)
Total	49 (100%)	110 (100%)	159 (100%)

Tabela A.34 Distribuição conjunta de Desfecho e PCR categorizado para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	1 (3%)	4 (4%)	5 (4%)
Favorável	38 (97%)	87 (96%)	125 (96%)
Total	39 (100%)	91 (100%)	130 (100%)

Tabela A.35 Medidas-resumo para Ureia (mg/dL) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	59,54	58,32	20,00	30,75	37,00	54,50	259,00
	Favorável	135	33,91	10,95	0,64	28,00	32,00	37,00	75,00
Segundo	Desfavorável	5	29,80	2,28	27,00	28,00	30,00	32,00	32,00
	Favorável	125	34,75	12,94	6,00	27,00	33,00	39,00	125,00

Tabela A.36 Distribuição conjunta de Desfecho e Ureia categorizada para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	17 (12%)	7 (35%)	24 (15%)
Favorável	122 (88%)	13 (65%)	135 (85%)
Total	139 (100%)	20 (100%)	159 (100%)

Tabela A.37 Distribuição conjunta de Desfecho e Ureia categorizada para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	5 (4%)	0 (0%)	5 (4%)
Favorável	118 (96%)	7 (100%)	125 (96%)
Total	123 (100%)	7 (100%)	130 (100%)

Tabela A.38 Medidas-resumo para Creatinina (mg/dL) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	1,32	0,95	0,58	0,82	1,10	1,20	4,90
	Favorável	135	0,95	0,58	0,48	0,74	0,88	1,01	7,04
Segundo	Desfavorável	5	0,80	0,21	0,51	0,68	0,83	0,99	1,00

Favorável	125	3,55	14,49	0,59	0,75	0,89	1,08	90,00
-----------	-----	------	-------	------	------	------	------	-------

Tabela A.39 Distribuição conjunta de Desfecho e Creatinina categorizada para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	19 (13%)	5 (29%)	24 (15%)
Favorável	123 (87%)	12 (71%)	135 (85%)
Total	142 (100%)	17 (100%)	159 (100%)

Tabela A.40 Distribuição conjunta de Desfecho e Creatinina categorizada para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	5 (4%)	0 (0%)	5 (4%)
Favorável	110 (96%)	15 (100%)	125 (96%)
Total	115 (100%)	15 (100%)	130 (100%)

Tabela A.41 Medidas-resumo para Colesterol HDL (mg/dL) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	45,75	12,72	22,00	37,25	43,50	55,25	70,00
	Favorável	135	55,53	15,30	24,00	46,00	53,00	64,00	103,00
Segundo	Desfavorável	5	48,80	22,32	31,00	33,00	35,00	65,00	80,00
	Favorável	125	57,97	22,69	30,00	46,00	52,00	62,00	170,00

Tabela A.42 Distribuição conjunta de Desfecho e Colesterol HDL categorizada para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	16 (12%)	8 (35%)	24 (15%)
Favorável	120 (88%)	15 (65%)	135 (85%)
Total	136 (100%)	23 (100%)	159 (100%)

Tabela A.43 Distribuição conjunta de Desfecho e Colesterol HDL categorizado para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	2 (2%)	3 (27%)	5 (4%)
Favorável	117 (98%)	8 (73%)	125 (96%)
Total	119 (100%)	11 (100%)	130 (100%)

Tabela A.44 Medidas-resumo para Colesterol LDL (mg/dL) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	112,50	34,61	59,00	91,00	114,00	136,75	178,00
	Favorável	135	110,86	32,11	47,00	87,00	113,00	129,50	222,00
Segundo	Desfavorável	5	100,60	58,41	40,00	68,00	69,00	155,00	171,00
	Favorável	125	117,53	34,41	6,00	94,00	116,00	140,00	199,00

Tabela A.45 Distribuição conjunta de Desfecho e Colesterol LDL categorizado para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	16 (13%)	8 (20%)	24 (15%)
Favorável	103 (87%)	32 (80%)	135 (85%)
Total	119 (100%)	40 (100%)	159 (100%)

Tabela A.46 Distribuição conjunta de Desfecho e Colesterol LDL categorizado para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	3 (4%)	2 (4%)	5 (4%)
Favorável	82 (96%)	43 (96%)	125 (96%)
Total	85 (100%)	45 (100%)	130 (100%)

Tabela A.47 Medidas-resumo para Colesterol total (mg/dL) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	183,42	39,91	108,00	157,75	181,50	203,00	266,00
	Favorável	135	192,74	49,35	96,00	165,00	193,00	216,50	541,00
Segundo	Desfavorável	5	176,60	49,03	129,00	133,00	165,00	224,00	232,00
	Favorável	125	198,20	38,45	112,00	173,00	199,00	228,00	293,00

Tabela A.48 Distribuição conjunta de Desfecho e Colesterol total categorizado para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	15 (19%)	9 (11%)	24 (15%)
Favorável	62 (81%)	73 (89%)	135 (85%)
Total	77 (100%)	82 (100%)	159 (100%)

Tabela A.49 Distribuição conjunta de Desfecho e Colesterol total categorizado para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	3 (5%)	2 (3%)	5 (4%)
Favorável	53 (95%)	72 (97%)	125 (96%)
Total	56 (100%)	74 (100%)	130 (100%)

Tabela A.50 Medidas-resumo para Triglicérides (mg/dL) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	155,58	92,11	43,00	99,25	117,50	172,00	403,00
	Favorável	135	125,96	70,25	42,00	77,50	110,00	161,00	590,00
Segundo	Desfavorável	5	155,40	65,34	86,00	122,00	125,00	196,00	248,00
	Favorável	125	115,90	61,66	28,00	73,00	95,00	147,00	415,00

Tabela A.51 Distribuição conjunta de Desfecho e Triglicérides categorizado para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	14 (13%)	10 (20%)	24 (15%)
Favorável	96 (87%)	39 (80%)	135 (85%)
Total	110 (100%)	49 (100%)	159 (100%)

Tabela A.52 Distribuição conjunta de Desfecho e Triglicérides categorizado para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Alterado	Total
Desfavorável	3 (3%)	2 (6%)	5 (4%)
Favorável	96 (97%)	29 (94%)	125 (96%)
Total	99 (100%)	31 (100%)	130 (100%)

Tabela A.53 Medidas-resumo para Hemoglobina Glicada (%) de pacientes idosos, por Período e por Desfecho

Período	Desfecho	n	Média	Desvio padrão	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo
Primeiro	Desfavorável	24	6,28	1,20	4,80	5,60	5,80	6,45	10,10
	Favorável	135	6,09	1,16	4,40	5,50	5,70	6,20	12,00
Segundo	Desfavorável	5	6,60	2,16	5,20	5,30	5,90	6,20	10,40
	Favorável	125	5,97	0,97	4,90	5,50	5,70	6,10	11,00

Tabela A.54 Distribuição conjunta de Desfecho e Hemoglobina Glicada categorizada para pacientes idosos no primeiro período

Desfecho	Normal	Pré-diabetes	Diabetes	Total
Desfavorável	9 (14%)	9 (14%)	6 (20%)	24 (15%)
Favorável	57 (86%)	54 (86%)	24 (80%)	135 (85%)
Total	66 (100%)	63 (100%)	30 (100%)	159 (100%)

Tabela A.55 Distribuição conjunta de Desfecho e Hemoglobina Glicada categorizada para pacientes idosos no segundo período

Desfecho	Normal	Pré-diabetes	Diabetes	Total
Desfavorável	2 (2%)	2 (4%)	1 (3%)	5 (4%)
Favorável	60 (98%)	45 (96%)	20 (97%)	125 (96%)
Total	110 (100%)	49 (100%)	30 (100%)	130 (100%)

Tabela A.56: Fatores de Inflação de Variância (VIF) para as variáveis escolhidas

Variável	VIF
Indicadora da presença de HAS	2,46
Indicadora de Proteína C-Reativa alterada	2,34
Indicadora de sexo masculino	2,10
Indicadora de primeiro período	2,04
Indicadora de Colesterol HDL alterado	1,23

APÊNDICE B

Figuras

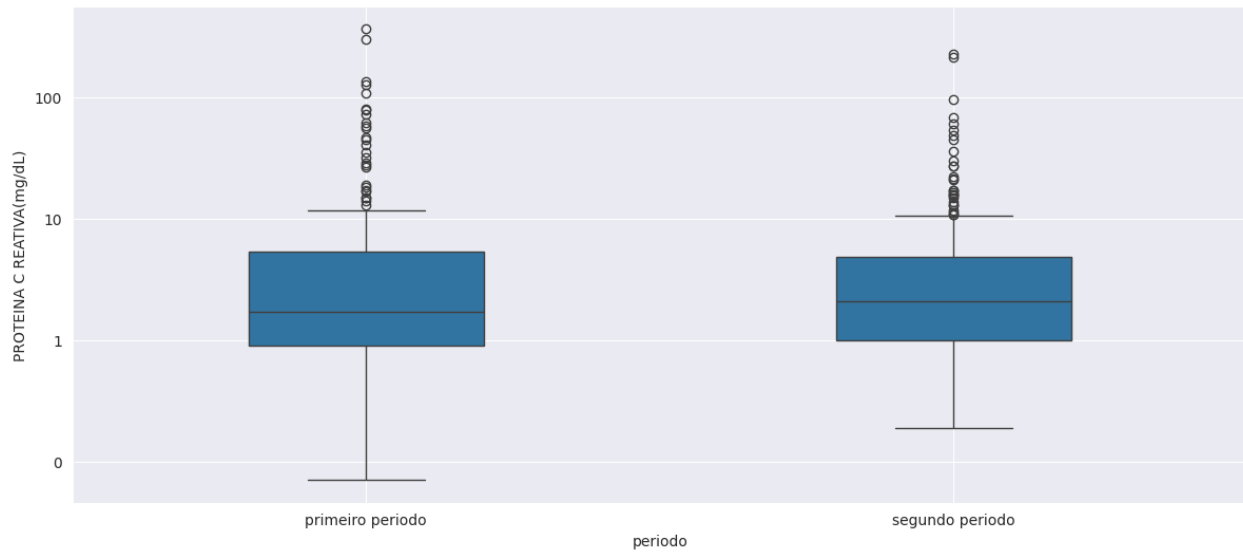


Figura B.1 Distribuição de Proteína C-Reativa (mg/dL), por período, para pacientes não idosos

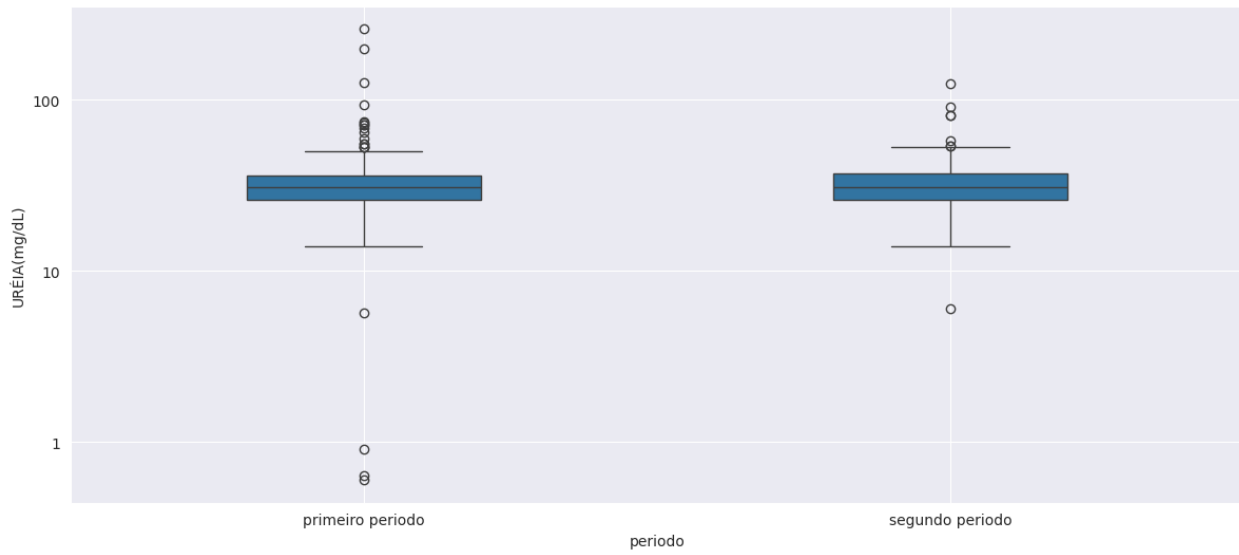


Figura B.2 Distribuição de Ureia (mg/dL), por período, para pacientes não idosos

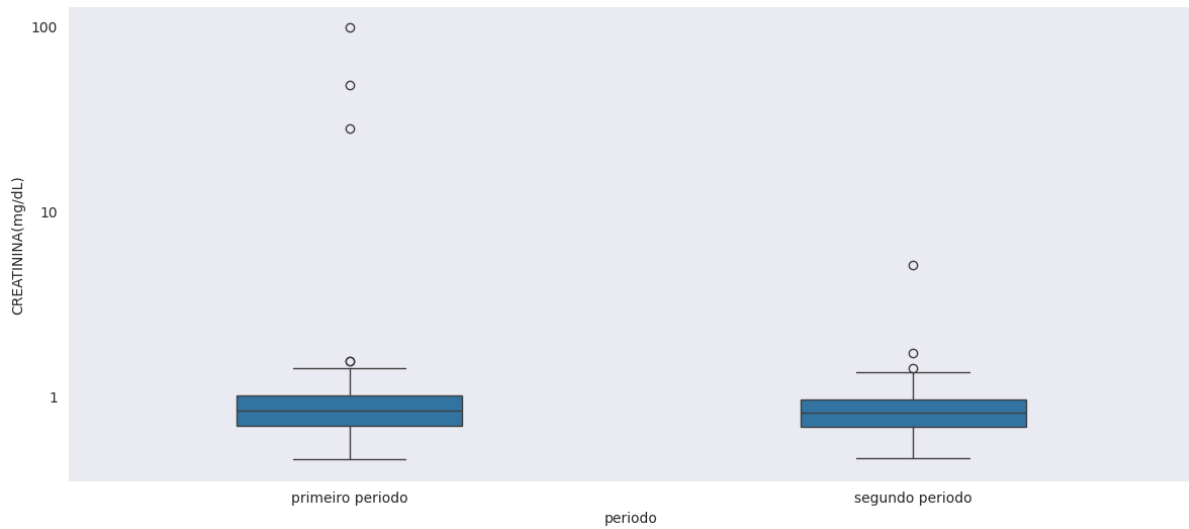


Figura B.3 Distribuição de Creatinina (mg/dL), por período, para pacientes não idosos

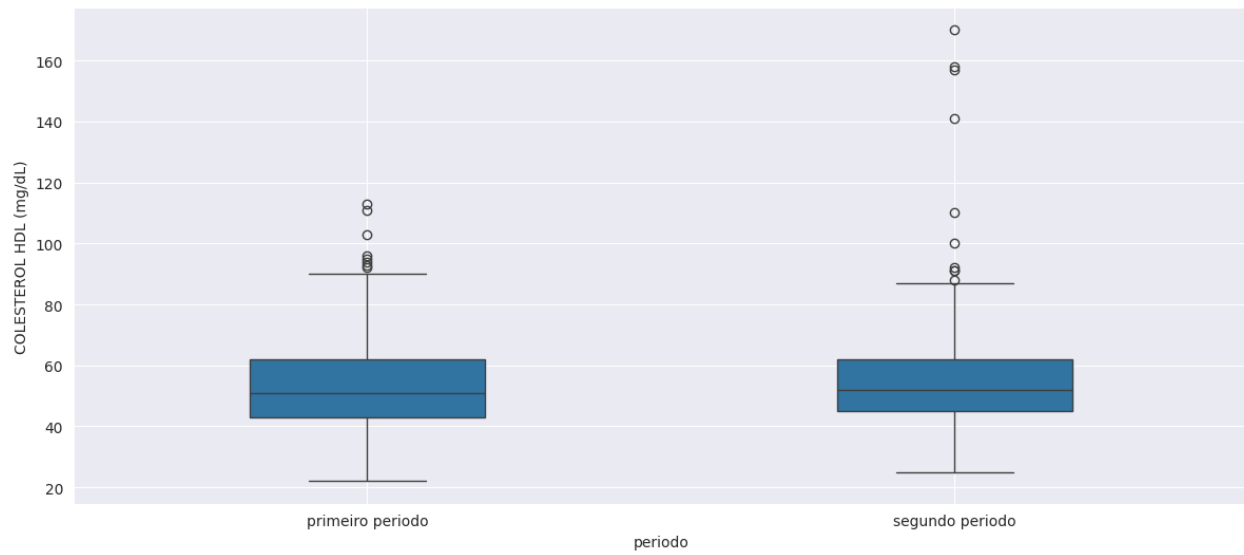


Figura B.4 Distribuição de Colesterol HDL (mg/dL), por período, para pacientes não idosos

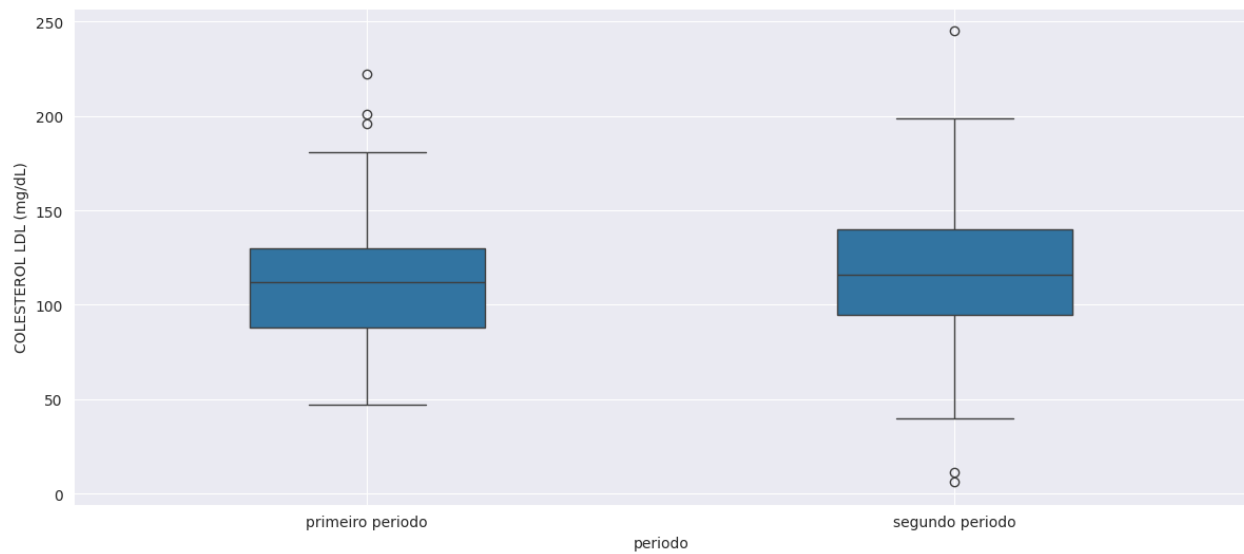


Figura B.5 Distribuição de Colesterol LDL (mg/dL), por período, para pacientes não idosos

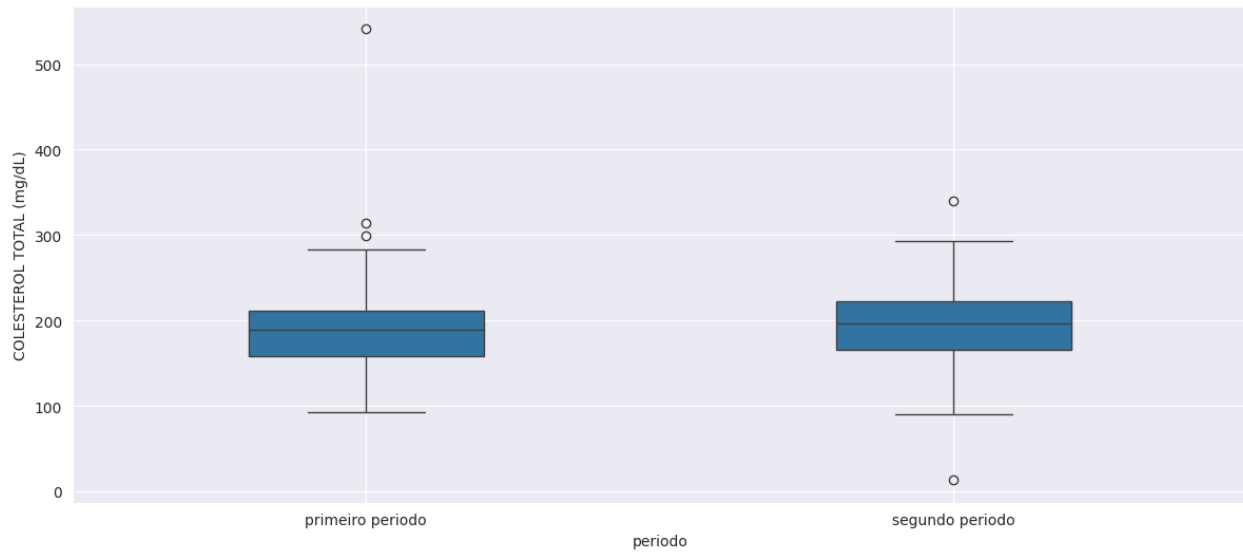


Figura B.6 Distribuição de Colesterol total (mg/dL), por período, para pacientes não idosos

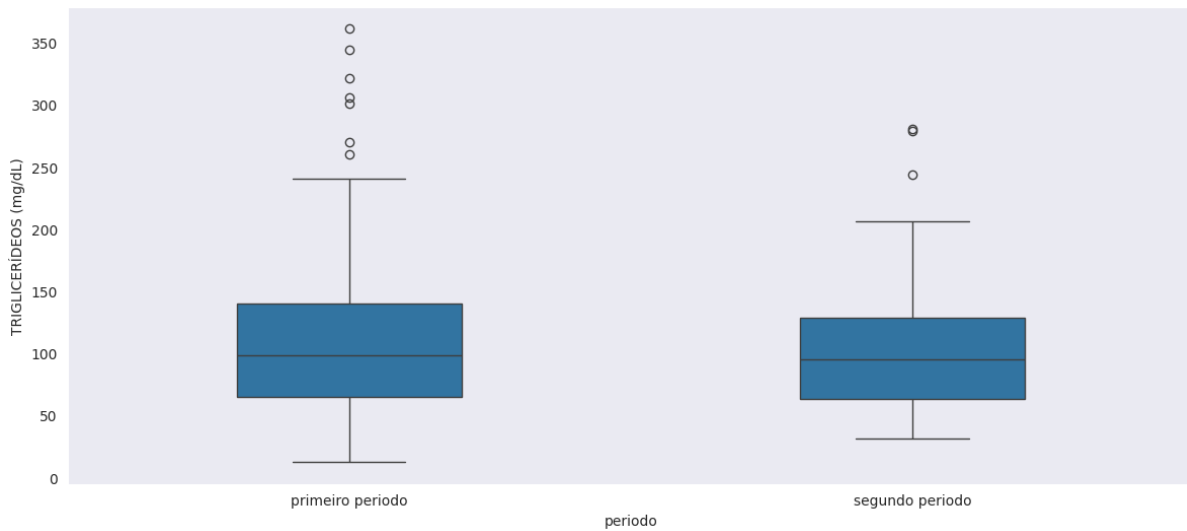


Figura B.7 Distribuição de Triglicérides (mg/dL), por período, para pacientes não idosos

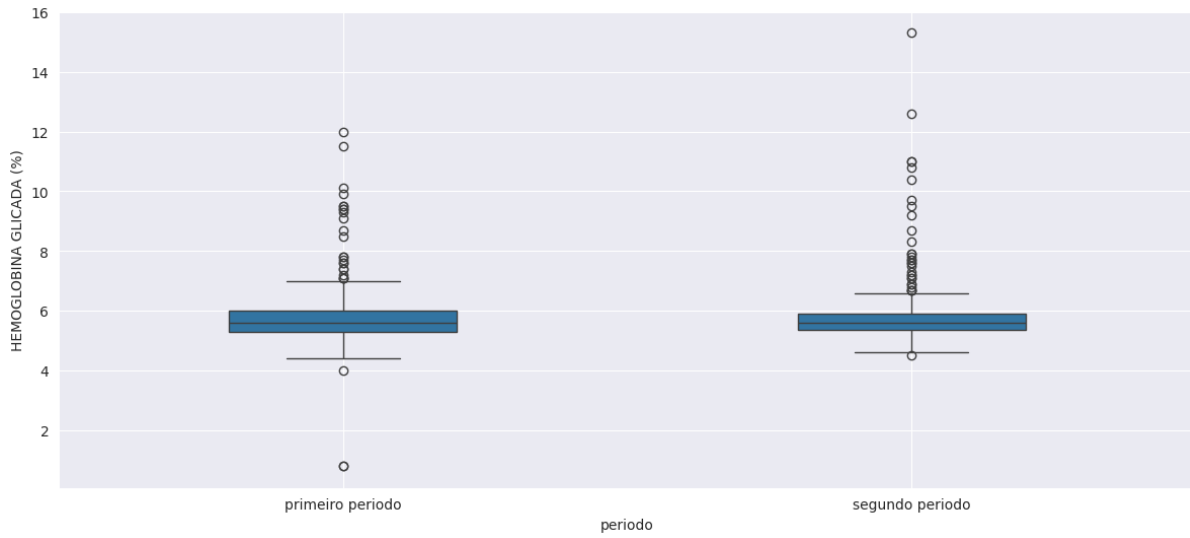


Figura B.8 Distribuição de Hemoglobina Glicada (%), por período, para pacientes não idosos

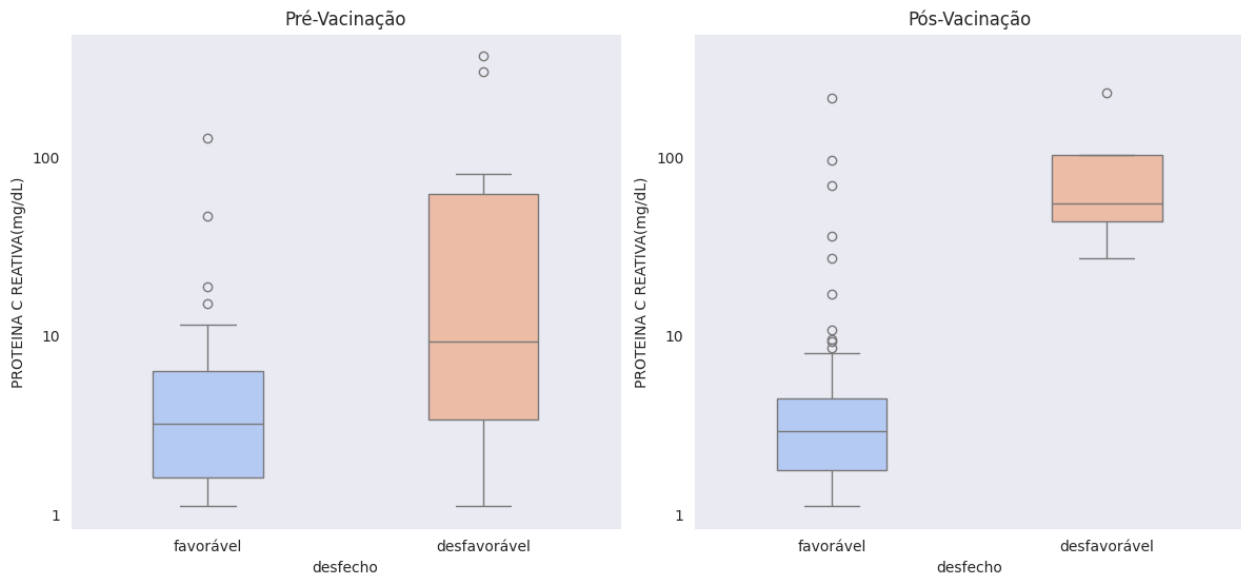


Figura B.9 Box plot de Proteína C-Reativa para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

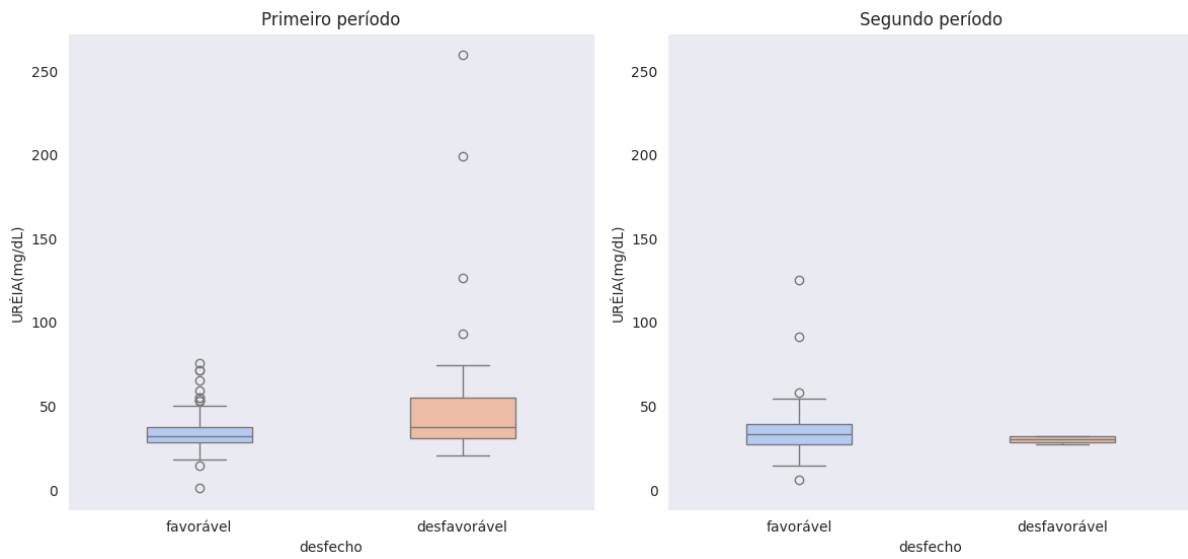


Figura B.10 *Box plot* de Ureia para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

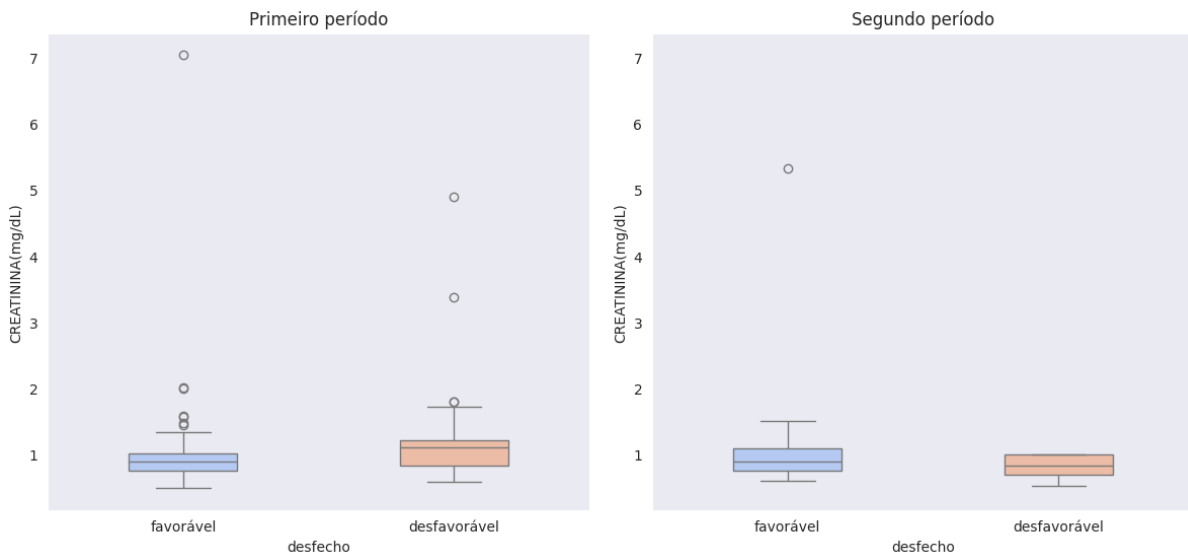


Figura B.11 *Box plot* de Creatinina para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

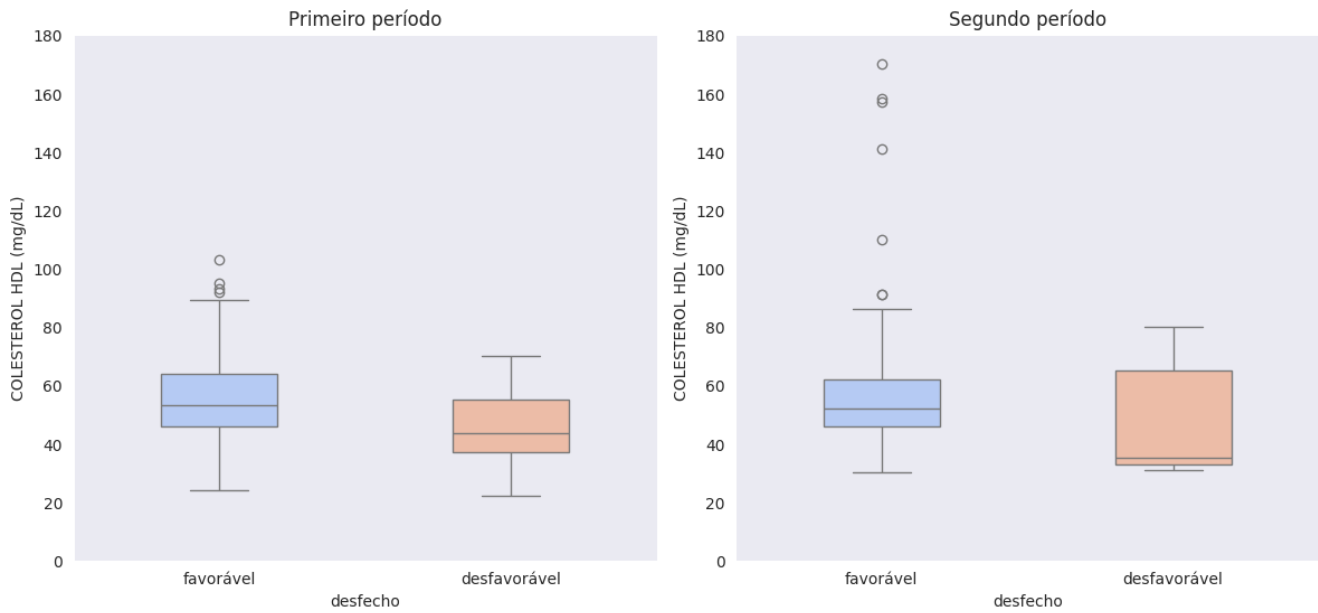


Figura B.12 *Box plot* de Colesterol HDL (mg/dL) para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

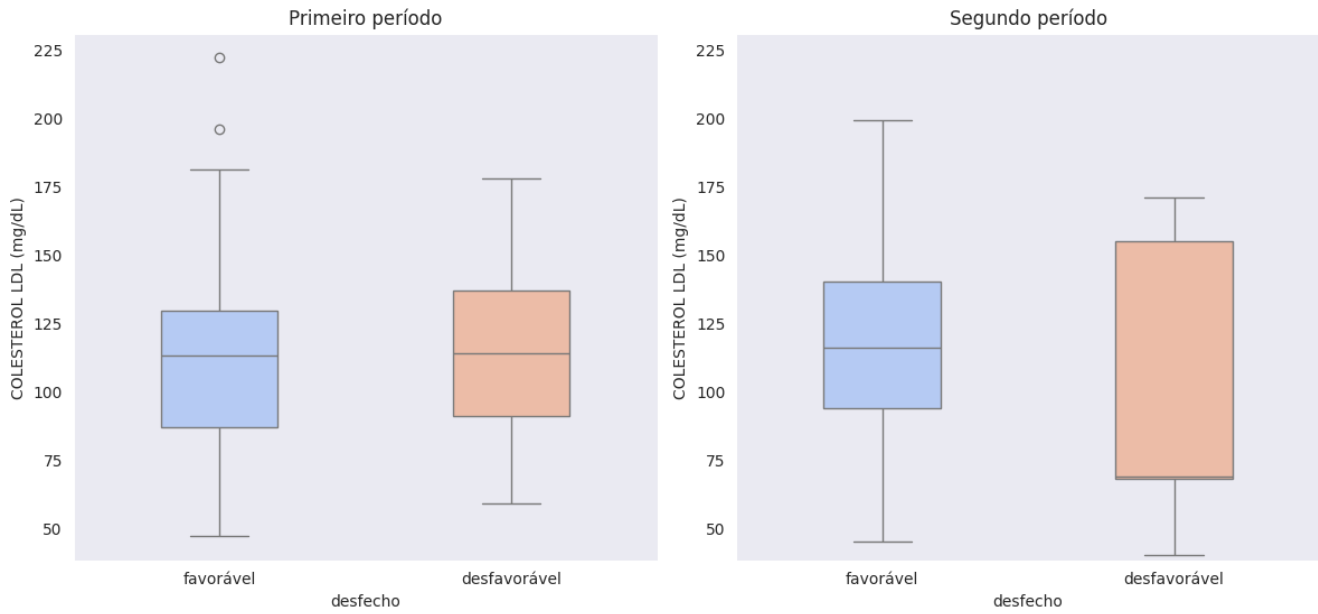


Figura B.13 *Box plot* de Colesterol LDL (mg/dL) para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

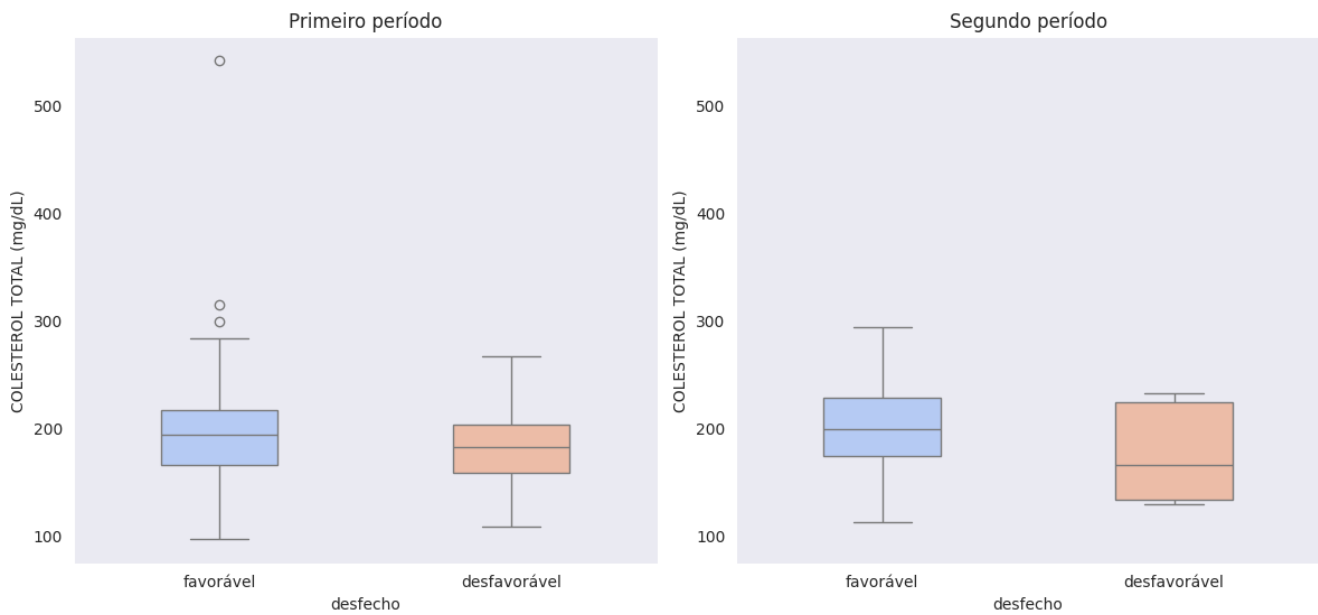


Figura B.14 *Box plot* de Colesterol total (mg/dL) para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

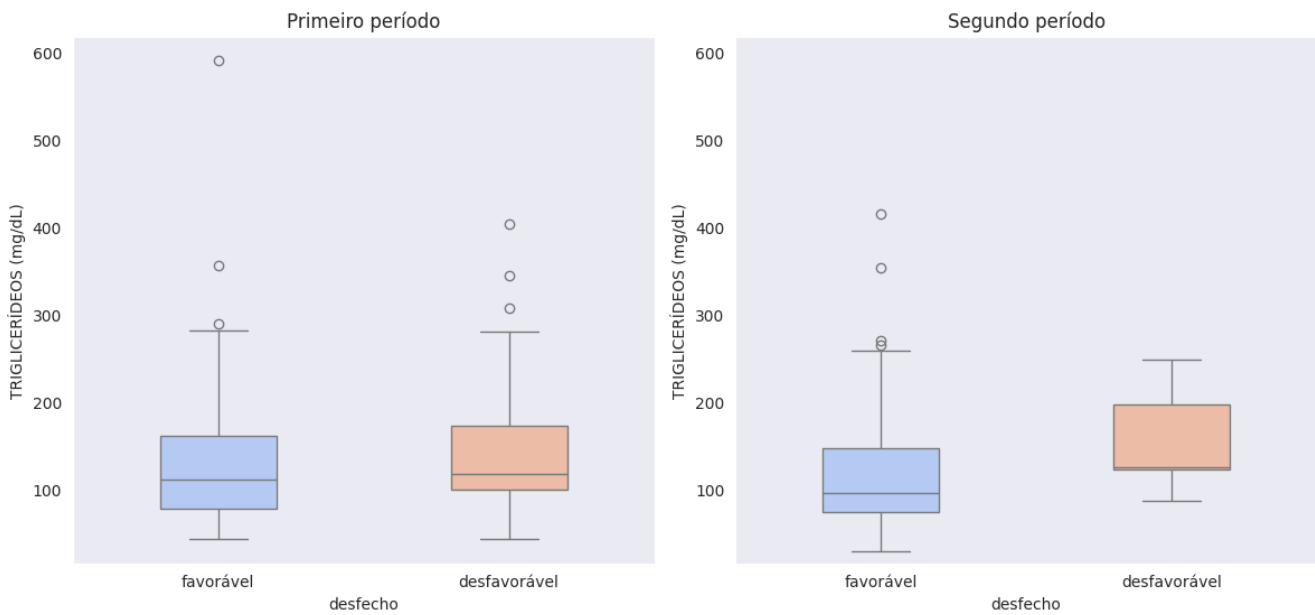


Figura B.15 *Box plot* de Triglicérides (mg/dL) para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

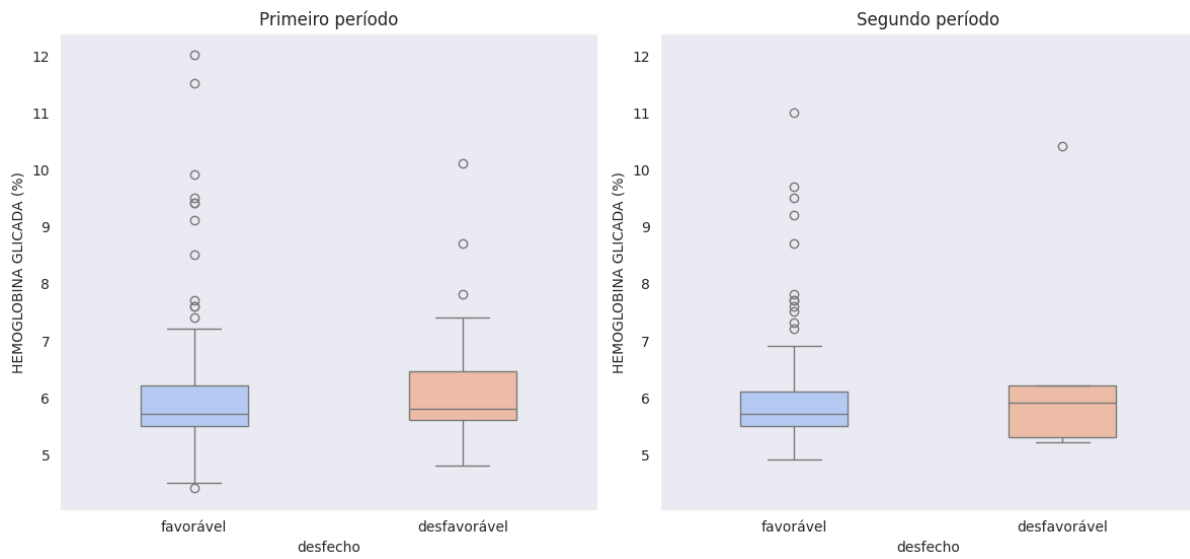


Figura B.18 *Box plot* de Hemoglobina Glicada (%) para pacientes idosos, por Desfecho e por Período

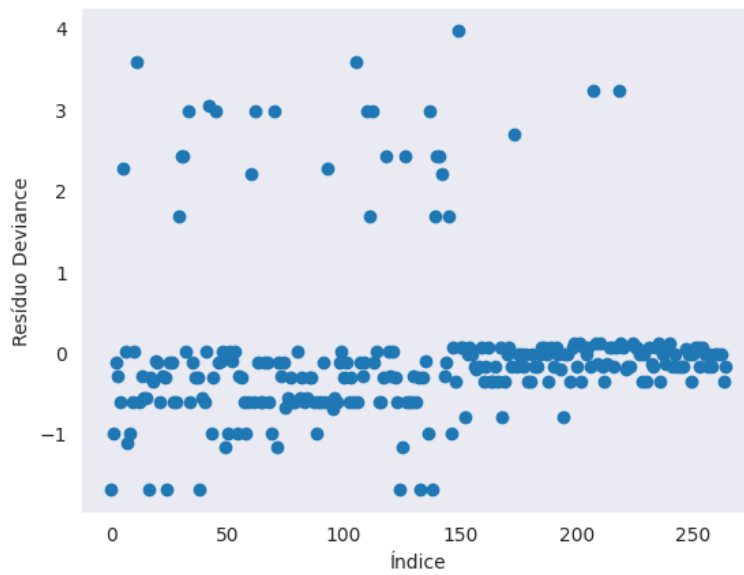


Figura B.19 Resíduo *deviance* contra índice de observações

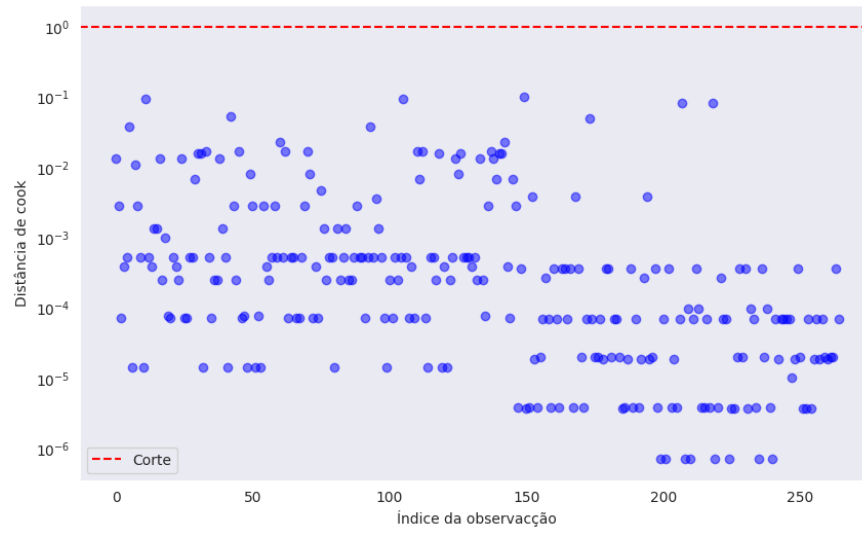


Figura B.20: Gráfico de distâncias de Cook