

TAILON GUSTAVO KÜSTER AZEREDO

**MODELAGEM LONGITUDINAL DA UREIA EM PACIENTES CRÍTICOS
COM INJÚRIA RENAL AGUDA: COMPARAÇÃO ENTRE
ESTRUTURAS INTERNAS DE MODELOS ADITIVOS
GENERALIZADOS E ABORDAGENS TRADICIONAIS DE
INFERÊNCIA ESTATÍSTICA**

MARINGÁ - PR
2025



TAILON GUSTAVO KÜSTER AZEREDO

MODELAGEM LONGITUDINAL DA UREIA EM PACIENTES CRÍTICOS
COM INJÚRIA RENAL AGUDA: COMPARAÇÃO ENTRE
ESTRUTURAS INTERNAS DE MODELOS ADITIVOS
GENERALIZADOS E ABORDAGENS TRADICIONAIS DE INFERÊNCIA
ESTATÍSTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioestatística da Universidade Estadual de Maringá como requisito para obtenção do título de Mestre em Bioestatística.

Orientador: Prof. Dr. Edson Zangiacomi
Martinez

MARINGÁ - PR
2025



FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

A993m

Azeredo, Tailon Gustavo Küster

Modelagem longitudinal da ureia em pacientes críticos com injúria renal aguda : comparação entre estruturas internas de modelos aditivos generalizados e abordagens tradicionais de inferência estatística / Tailon Gustavo Küster Azeredo. -- Maringá, PR, 2025.

127 f. : il. color., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Bioestatística, 2025.

1. Injúria renal aguda. 2. Terapia renal substitutiva. 3. Ureia. 4. Modelos aditivos generalizados. 5. Dados longitudinais. I. Martinez, Edson Zangiacomi, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Bioestatística. III. Título.

CDD 23.ed. 519.5

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ – UEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOESTATÍSTICA



FOLHA DE APROVAÇÃO



Universidade Estadual de Maringá
Centro de Ciências Exatas

Programa de Pós-Graduação em Bioestatística

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado nº. 079 - Curso de Mestrado em Bioestatística

Ata da banca examinadora da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO a que se submeteu o Sr. TAILON GUSTAVO KÜSTER AZEREDO, portador do RA nº 404801, aluno regularmente matriculado no Programa de Pós-Graduação em Bioestatística, do Centro de Ciências Exatas da Universidade Estadual de Maringá. Aos seis dias do mês de agosto de 2025, com início às treze horas, reuniu-se a banca examinadora da dissertação em epígrafe, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez – PBE/USP (Orientador/Presidente), Prof. Dr. Willian Luís de Oliveira – PBE/UEM (Membro Titular Interno), Prof. Dr. Gizelton Pereira Alencar – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – FSP/USP (Membro Titular Externo), todos reunidos de forma remota via aplicativo *Google Meet*. Na sequência, os trabalhos foram abertos pelo presidente, que prestou esclarecimentos de como o candidato deveria proceder à apresentação da dissertação, informando que teria no máximo 50 (cinquenta) minutos para a exposição de seus trabalhos intitulados, “*Modelagem Longitudinal da Ureia em Pacientes Críticos com Injúria Renal Aguda: Comparação entre Estruturas Internas de Modelos Aditivos Generalizados e Abordagens Tradicionais de Inferência Estatística*”. Terminada a exposição, o candidato foi argüido pelos membros da banca examinadora. Após as argüições, foi determinado um intervalo de tempo sem a sua presença para que os membros da banca examinadora procedessem ao julgamento. E o resultado foi o seguinte:

Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez – PBE/USP

Resultado: **Aprovado**

Prof. Dr. Willian Luís de Oliveira – PBE/UEM

Resultado: **Aprovado**

Prof. Dr. Gizelton Pereira Alencar – FSP/USP

Resultado: **Aprovado**

A seguir, com a presença do público e do pós-graduando, ainda de forma remota via aplicativo *Google Meet*, o senhor presidente anunciou que o Sr. Tailon Gustavo Küster Azeredo, portador do RA nº 404801, candidato ao título de Mestre em Bioestatística, foi **aprovado**. Nada mais havendo a tratar, o senhor presidente encerrou os trabalhos, e, para constar, lavrou a presente Ata, que após lida e aprovada, vai assinada por todos os membros.

Prof. Dr. Edson Zangiacomi Martinez – PBE/USP

Prof. Dr. Willian Luís de Oliveira – PBE/UEM

Prof. Dr. Gizelton Pereira Alencar – FSP/USP


Willian Luís de Oliveira
Documento assinado digitalmente
gov.br GIZELTON PEREIRA ALENCAR
Data: 06/08/2025 15:42:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>



EPÍGRAFE.

“O objetivo da modelagem estatística é revelar estruturas nos dados, e quando essa estrutura é não linear, devemos empregar ferramentas não lineares.”

Simon Wood, Generalized Additive Models: An Introduction with R



AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela vida, pela saúde e pela oportunidade de concluir esta etapa. Aos Orixás que caminham comigo desde o nascimento, com reverência especial ao meu pai Ogum, por abrir meus caminhos com firmeza, coragem e proteção constante. Agradeço também a Exu, senhor das encruzilhadas, e, com devoção, ao meu guardião Seu Meia-Noite, pela força, pelo equilíbrio e por nunca me deixar esquecer quem sou e de onde vim.

Aos meus pais Pedro Tadeu e Jocelaine, que são a base da minha existência. Agradeço não apenas pelo amor e pelo apoio emocional, mas pela luta incansável em garantir minha educação, mesmo diante das adversidades. Cada conquista minha é reflexo direto do esforço e da renúncia de vocês. Esta vitória é, também, de vocês.

À CAPES, pelo suporte financeiro que tornou possível a dedicação exclusiva a esta formação, em um país onde fazer ciência requer resistência, persistência e fé.

Ao Programa de Pós-Graduação em Bioestatística da Universidade Estadual de Maringá, por me acolher e proporcionar uma formação científica rigorosa, plural e comprometida com a excelência acadêmica. A todos os docentes e técnicos, meu reconhecimento pelo empenho em construir um espaço de conhecimento crítico e transformador.

Ao meu orientador e coorientador, pela orientação dedicada, pelos diálogos técnicos e humanos, pela confiança depositada e pela contribuição inestimável à construção desta dissertação. Suas orientações foram determinantes para meu crescimento acadêmico e pessoal.

Ao meu companheiro Diego, por estar ao meu lado em todas as fases deste percurso. Por sua paciência nos dias difíceis, por seu amor nos dias bons e por me lembrar, todos os dias, que não estou sozinho. Sua presença foi âncora e impulso ao mesmo tempo.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para que esta jornada fosse possível: - minha eterna gratidão.

RESUMO

Introdução: A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma síndrome clínica prevalente em pacientes críticos internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), frequentemente associada à necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). A ureia sérica é um marcador amplamente utilizado para monitorar a resposta dialítica, embora sua interpretação clínica dependa da modelagem adequada da trajetória temporal. Este estudo teve como objetivo comparar diferentes estruturas de Modelos Aditivos Generalizados (GAM) na modelagem longitudinal da ureia em pacientes críticos com IRA submetidos à TRS, além de confrontar o desempenho do GAM com modelos estatísticos convencionais, incluindo GLM, GEE, LMM e GLMM.

Metodologia: Foi utilizada uma base de dados clínicos retrospectiva composta por 168 observações de 56 pacientes, com medidas coletadas em três tempos (admissão, pré e pós-diálise). Foram ajustadas estruturas GAM com e sem suavização penalizada, efeitos aleatórios por paciente e seleção automática de termos, avaliadas por critérios de informação (AIC, GCV), *deviance* explicada, erro quadrático médio (RMSE), erro absoluto médio (MAE) e inspeção gráfica dos resíduos. **Resultados:** Os resultados indicaram superioridade do modelo GAM com suavizações adaptativas e efeito aleatório (GAM4), que apresentou menor AIC (1717.0), menor GCV (905.0), *deviance* explicada de 73,6% e melhor aderência aos pressupostos. A comparação com métodos tradicionais também demonstrou vantagem clara do GAM em termos de ajuste, estabilidade e capacidade preditiva. **Considerações finais:** Conclui-se que o uso de GAM com penalização e termos aleatórios representa uma estratégia robusta para análise de dados longitudinais clínicos, oferecendo maior sensibilidade estatística e relevância clínica na avaliação da resposta dialítica.

Palavras-chave: Injúria Renal Aguda; Terapia Renal Substitutiva; Ureia; Modelos Aditivos Generalizados; Dados Longitudinais.

ABSTRACT

Introduction: Acute Kidney Injury (AKI) is a prevalent clinical syndrome among critically ill patients admitted to Intensive Care Units (ICUs), frequently requiring renal replacement therapy (RRT). Serum urea is a widely used marker to monitor dialysis response, although its clinical interpretation depends on adequately modeling its temporal trajectory. This study aimed to compare different structures of Generalized Additive Models (GAM) for the longitudinal modeling of urea in critically ill patients with AKI undergoing RRT, as well as to evaluate the performance of GAM in comparison with conventional statistical approaches, including GLM, GEE, LMM, and GLMM. **Methods:** A retrospective clinical database was used, consisting of 168 observations from 56 patients, with measurements collected at three time points (admission, pre-dialysis, and post-dialysis). GAM structures with and without penalized smoothing, random effects by patient, and automatic term selection were fitted. Model performance was assessed using information criteria (AIC, GCV), explained deviance, root mean squared error (RMSE), mean absolute error (MAE), and residual diagnostic plots. **Results:** The results indicated superior performance of the GAM structure with adaptive smoothing and random effects (GAM4), which showed the lowest AIC (1717.0), lowest GCV (905.0), 73.6% explained deviance, and better adherence to model assumptions. Comparisons with traditional methods also demonstrated the clear advantage of GAM in terms of fit, stability, and predictive capacity. **Conclusion:** The use of GAM with penalization and random terms proves to be a robust strategy for analyzing longitudinal clinical data, offering greater statistical sensitivity and clinical relevance in evaluating dialysis response.

Keywords: Acute Kidney Injury; Renal Replacement Therapy; Urea; Generalized Additive Models; Longitudinal Data.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estatísticas descritivas globais das variáveis numéricas.....	54
Tabela 2 – VIF.....	56
Tabela 3 – Estatísticas descritivas por tempo clínico.....	57
Tabela 4 – Estatísticas dos testes de aderência às distribuições ajustadas à variável ureia.....	64
Tabela 5 – Testes formais de linearidade e complexidade.....	68
Tabela 6 – Comparação entre estruturas internas dos modelos GAM.....	69
Tabela 7 – Métricas de desempenho dos modelos ajustados à variável ureia.....	73
Tabela 8 – Métricas de ajuste do GAM.....	78
Tabela 9 – Termos suavizados do GAM.....	81
Tabela 10 – Avaliação do número de bases k para suavizadores.....	81

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Correlação de Spearman entre variáveis numéricas.....	55
Figura 2 – Distribuição dos principais biomarcadores nos tempos T0, T1 e T2.	58
Figura 3 – Perfil longitudinal individual para as principais variáveis tempos T0, T1 e T2.	60
Figura 4 – Histograma da ureia com curvas de densidade teórica ajustadas.	61
Figura 5 – Densidade empírica da variável ureia obtida por núcleo gaussiano.	62
Figura 6 – Gráfico de Cullen & Frey.....	63
Figura 7 – Quantis empíricos da ureia e os quantis teóricos das distribuições.	63
Figura 8 – Dispersão entre a ureia e as covariáveis contínuas.	66
Figura 9 – Dispersão dos valores observados e ajustados para os modelos GAM comparados.	70
Figura 10 – Erro absoluto por plano estatístico.	71
Figura 11 – Distribuição dos resíduos padronizados por modelo.....	71
Figura 12 – Comparação dos resíduos versus valores ajustados entre modelos GAM comparados..	72
Figura 13 – Comparação do erro absoluto (observado – ajustado).	75
Figura 14 – Comparação dos resíduos padronizados GLM, GEE, GLMM, LMM e GAM.	75
Figura 15 – Resíduos padronizados em função dos valores ajustados.	76
Figura 16 – Comparação entre valores ajustados e observados da ureia.	77
Figura 17 – Painel de diagnóstico de resíduos para o modelo GAM final.	79
Figura 18 – ACF dos resíduos.	80
Figura 19 – Suavizações aplicadas.	82
Figura 20 – Histograma dos efeitos aleatórios estimados por paciente.	83
Figura 21 – <i>Boxplot</i> dos efeitos aleatórios estimados.....	84
Figura 22 – Resíduos padronizados por paciente.	84

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Coeficiente de correlação de Spearman	28
Equação 2 – Estimativa de densidade por núcleo	29
Equação 3 – Função de distribuição acumulada empírica (ECDF)	29
Equação 4 – Coeficiente de assimetria (Skewness).....	30
Equação 5 – Coeficiente de curtose excessiva (Kurtosis).....	30
Equação 6 – Quantil teórico para construção do gráfico QQ-plot	30
Equação 7 – Estatística do teste de Kolmogorov–Smirnov (KS).....	31
Equação 8 – Estatística do teste de Cramér–von Mises (CvM)	32
Equação 9 – Estatística do teste de Anderson–Darling (AD)	32
Equação 10 – Critério de Informação de Akaike (AIC)	33
Equação 11 – Critério de Informação Bayesiano (BIC)	33
Equação 12 – Função densidade da distribuição Gamma	34
Equação 13 – Função de ligação logarítmica (link log)	34
Equação 14 – Penalização da suavização das funções splines.....	36
Equação 15 – Penalização adaptativa para exclusão de termos não informativos.....	37
Equação 16 – Estrutura funcional geral do Modelo Aditivo Generalizado (GAM)	38
Equação 17 – Cálculo da deviance explicada do modelo	39
Equação 18 – Formulação do modelo GAM1 – estrutura linear.....	41
Equação 19 – Formulação do modelo GAM2 – com suavizações	41
Equação 20 – Formulação do modelo GAM3 – com suavizações e efeito aleatório	42
Equação 21 – Formulação do modelo GAM4 – com seleção adaptativa	42
Equação 22 – Formulação do modelo GLM – modelo linear generalizado	44
Equação 23 – Formulação do modelo GEE – estimação por equações generalizadas.....	45
Equação 24 – Formulação do modelo GLMM – modelo linear generalizado com efeitos mistos	46
Equação 25 – Formulação do modelo LMM – modelo linear misto com transformação logarítmica ...	46
Equação 26 – Estatística de influência de Cook (Distância de Cook)	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD – *Anderson-Darling*

AIC – *Akaike Information Criterion*

AUC – Área Sob a Curva

BIC – *Bayesian Information Criterion*

bs – *Basis Splines (spline base)*

be – *Basis Expansion (expansão de base)*

cr – Creatinina

CvM – *Cramér-von Mises*

DM – *Diabetes Mellitus*

DP – Desvio Padrão

DRC – Doença Renal Crônica

ECDF – *Empirical Cumulative Distribution Function*

EDF – *Effective Degrees of Freedom*

EP – Erro Padrão

FACIMED – Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal

GAM – *Generalized Additive Model*

GAM1–4 – Modelos aditivos generalizados comparativos

GAMM – *Generalized Additive Mixed Model*

GCV – *Generalized Cross-Validation*

GEE – *Generalized Estimating Equations*

GLM – *Generalized Linear Model*

GLMM – *Generalized Linear Mixed Model*

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HD – Hemodiálise

IC – Intervalo de Confiança

IRA – Injúria Renal Aguda

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

KS – *Kolmogorov–Smirnov*

LASSO – *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*

LM – Modelo Linear

LOESS – *Locally Estimated Scatterplot Smoothing*

MAE – *Mean Absolute Error*

mg/dL – miligramas por decilitro

OR – *Odds Ratio*

pct – Identificador de paciente

QIC – *Quasi-likelihood under the Independence Model Criterion*

QQ – *Quantile-Quantile*

REML – *Restricted Maximum Likelihood*

RESET – *Regression Equation Specification Error Test*

RMSE – *Root Mean Square Error*

ROC – *Receiver Operating Characteristic*

RO – Rondônia

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

T0, T1, T2 – Tempos clínicos (admissão, pré-diálise, pós-diálise)

TRS – Terapia Renal Substitutiva

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VIF – *Variance Inflation Factor*

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	16
1.1	A IRA na UTI.....	16
1.2	A ureia como variável resposta	17
1.3	Análise estatística de dados longitudinais e seus desafios	19
1.4	Modelos GAM como Abordagem Flexível e Aplicável.....	21
2.	Objetivos.....	23
2.1	Objetivo Geral	23
2.2	Objetivos específicos.....	23
3.	Metodologia	24
3.1	Tipo de estudo.....	24
3.2	Local e período da pesquisa.....	24
3.3	CrITÉRIOS de elegibilidade	24
3.4	Aspectos éticos	25
3.5	Variáveis e estrutura dos dados	25
3.6	Análise exploratória inicial	27
3.7	Testes de aderência e escolha da distribuição	28
3.8	Função de ligação logarítmica.....	34
3.9	Avaliação da necessidade de suavização	35
3.10	Estimação dos parâmetros de suavização	36
3.11	Seleção de variáveis com penalização adaptativa.....	37
3.12	Comparação entre Estruturas de Modelos GAM	38
3.12.1	CrITÉRIOS Utilizados para Comparação dos Modelos.....	39
3.12.2	Estratégia de Avaliação Visual Comparativa entre Modelos	40
3.13	Estruturas Internas Testadas no Modelo GAM	40
3.14	Modelos alternativos testados	43
3.15	Avaliação do Ajuste do Modelo Final.....	47
3.15.1	Avaliação dos resíduos.....	47
3.15.2	Adequação dos suavizadores	48
3.15.3	Diagnóstico de influência e estabilidade	49
3.16	Gráficos complementares.....	50
3.17	Verificação dos pressupostos estruturais	51
4.	Resultados.....	53
4.1	Caracterização da amostra.....	53
4.2	Variáveis numéricas	53
4.3	Correlação de <i>Spearman</i> entre variáveis numéricas	54
4.4	Avaliação de multicolinearidade	56
4.5	Análise descritiva longitudinal dos dados	56

4.6	Análise gráfica longitudinal	57
4.7	Trajetória individual dos pacientes.....	59
4.8	Análise da distribuição da variável resposta	61
4.9	Avaliação da necessidade de suavização das covariáveis	64
4.10	Testes de linearidade	67
4.11	Comparação entre estruturas de modelos GAM	68
4.11.1	Avaliação visual comparativa dos modelos GAM.....	70
4.12	Comparação entre abordagens: GLM, GEE, LMM, GLMM e GAM.....	72
4.12.1	Avaliação visual comparativa dos modelos.....	74
4.13	Diagnóstico do Modelo GAM	77
4.13.1	Avaliação gráfica dos resíduos	78
4.13.2	Complexidade e significância dos termos suavizados	80
4.13.3	Avaliação da suficiência de bases (<i>k-index</i>).....	81
4.13.4	Visualização dos efeitos funcionais e aleatórios	82
5.	DISCUSSÃO	85
5.1	Características da amostra.....	85
5.2	Ureia e resposta temporal ao tratamento.....	87
5.3	Padrão funcional da creatinina e saturação nitrogenada	90
5.4	Potássio como marcador de instabilidade eletrolítica	92
5.5	Efeitos fixos clínicos: desfechos, comorbidades e tempo de internação	94
5.6	Heterogeneidade intraindividual e variabilidade não observada	96
5.7	Estrutura funcional e ganhos de ajuste com suavização	98
5.8	Exclusão automática de termos: relevância clínica dos preditores	101
5.9	Diagnóstico do modelo ajustado e aderência aos pressupostos.....	103
5.10	Comparação entre Estruturas Tradicionais para Modelagem Longitudinal	105
5.11	Limitações do Estudo e Perspectivas Futuras	107
6.	Considerações Finais	109
7.	REFERÊNCIAS	111
	apêndices	119
	APÊNDICE A – Saída do modelo GAM1	120
	APÊNDICE B – Saída do modelo GAM2.....	121
	APÊNDICE C – Saída do modelo GAM3.....	122
	APÊNDICE D – Saída do modelo GAM4.....	123
	APÊNDICE E – Saída do modelo GEE	124
	APÊNDICE F – Saída do modelo GLM	125
	APÊNDICE G – Saída do modelo GLMM.....	126
	APÊNDICE H – Saída do modelo LMM.....	127

1. INTRODUÇÃO

1.1 A IRA na UTI.

A Injúria Renal Aguda (IRA) é uma condição clínica caracterizada pela rápida deterioração da função renal, levando ao acúmulo de produtos nitrogenados, como ureia e creatinina, conforme descrito por Muaddi et al. (2022). Este quadro é comumente observado em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e está associado a distúrbios eletrolíticos graves, como hiponatremia e hiperpotassemia, os quais podem desencadear complicações potencialmente fatais, segundo Tan et al. (2023). De acordo com Neyra et al. (2023), o manejo clínico da IRA em pacientes críticos é complexo, pois frequentemente apresentam outras comorbidades graves coexistentes com a disfunção renal.

Estudos de coorte demonstraram que inclusive episódios leves de IRA aumentam significativamente a mortalidade, o risco de progressão para doença renal crônica (DRC), necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) e desenvolvimento de eventos cardiovasculares com impacto negativo na qualidade de vida (KOH e CHUNG, 2024; SCHYTZ et al., 2022).

A IRA é altamente prevalente entre pacientes de UTI, com incidência de 20 % a 70 %, a depender dos critérios diagnósticos e das características clínicas da população. Um estudo prospectivo realizado na Amazônia Legal com 1.029 pacientes de UTI, a prevalência de IRA foi de 72,5 %, com 53,3 % dos casos surgindo nos primeiros sete dias de internação (MELO et al., 2024). Outra coorte brasileira envolvendo 8.131 pacientes críticos no Distrito Federal (outubro/2017 a dezembro/2018), demonstrou incidência global de IRA de 21,3 %, sendo 61,3 % dos casos leves e 26,6 % necessitaram de hemodiálise (HD) (INDA-FILHO et al., 2021).

A mortalidade entre pacientes com IRA que requerem TRS é elevada, em coortes multicêntricas recentes, as taxas de óbito em pacientes submetidos à diálise variaram de 40 % a 50 % (GRIFFIN et al., 2020; TAN et al., 2023). Nesse contexto, é importante o desenvolvimento de modelos prognósticos mais precisos. Em 2023, NEYRA et al., conduziram um estudo multicêntrico com 9.587 pacientes adultos com IRA nos três primeiros dias de UTI, aplicando algoritmos de aprendizado de máquina a dados clínicos iniciais. O modelo desenvolvido apresentou desempenho superior aos escores clínicos tradicionais, com área sob a curva ROC (AUC) de 0,79 para

predição de mortalidade hospitalar, superando o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), cuja AUC foi de 0,71. Para eventos renais adversos maiores, a AUC foi de 0,78, significativamente superior ao desempenho do estadiamento da IRA baseado nas diretrizes *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), cuja AUC foi de 0,66, com $P < 0,001$.

Em termos terapêuticos, a HD intermitente é a modalidade de tratamento mais frequentemente utilizada em pacientes com IRA e relativa estabilidade hemodinâmica (CHAN et al., 2023). Conforme Gaudry et al. (2022), sua principal finalidade é restaurar a homeostase por meio da remoção de solutos nitrogenados, correção de distúrbios eletrolíticos e controle da volemia. Contudo, o monitoramento da resposta individual a essa terapia é um desafio, uma vez que a trajetória dos biomarcadores é complexa e influenciada por múltiplos fatores. Isso cria a necessidade de métodos estatísticos capazes de analisar esses dados longitudinais de forma adequada, o que representa a principal motivação deste trabalho.

1.2 A ureia como variável resposta

Neste estudo, escolheu-se a ureia como variável de resposta, por sua relevância clínica e boa correlação com desfechos adversos em pacientes críticos. Embora a creatinina seja um marcador específico da filtração glomerular, a escolha da ureia é deliberada. Diferentemente da creatinina, a ureia não reflete apenas a função renal, mas também um espectro mais amplo de desordens metabólicas, como o estado hipercatabólico, sendo um biomarcador da carga urêmica total (Haines et al., 2019; Cozzolino et al., 2025).

A trajetória da ureia é, portanto, influenciada por múltiplos fatores extrarrenais, tornando sua dinâmica temporal mais complexa e frequentemente não linear, especialmente no cenário de instabilidade fisiológica do paciente crítico (Ronco et al., 2019). Essa complexidade inerente, que representa um desafio para modelos estatísticos tradicionais, torna a ureia um candidato ideal para explorar o potencial metodológico dos GAM.

Fatores extrarrenais como dieta proteica, estado hipercatabólico, uso de corticosteroides e sangramentos digestivos podem elevar os níveis de ureia, entretanto, continua sendo um dos marcadores mais utilizados na prática clínica

devido à sua ampla viabilidade em ambientes assistenciais (PAULUS et al., 2025; SCHYTZ et al., 2022; ZIJLSTRA et al., 2024).

Segundo (HAINES et al., 2019), o aumento na razão ureia/creatinina representa um biomarcador de catabolismo muscular e maior gravidade, como em casos de politraumas. Recentemente JIANG et al., (2025) confirmaram essa associação em pacientes críticos com sepse, observaram que aumentos nessa razão durante os dias iniciais da internação em UTI foram associados à perda rápida de massa muscular em pacientes sépticos (OR = 1,02; AUC = 0,76).

Em condições fisiológicas, a ureia é filtrada pelos glomérulos e parcialmente reabsorvida nos túbulos proximais, com sua excreção final sendo diretamente proporcional à função renal. Na presença de IRA, há redução na taxa de filtração glomerular, resultando no acúmulo desse metabólito no plasma. Dessa forma, a ureia torna-se um marcador acessível e prático tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da resposta à terapia renal substitutiva (CHEN, Yi Kong et al., 2023).

Historicamente, um estudo clássico publicado no *New England Journal of Medicine*, demonstrou que menores reduções de ureia em pacientes dialíticos estavam associadas a maior risco de mortalidade. O trabalho destacou que pacientes submetidos à hemodiálise com menor depuração de ureia apresentavam piores desfechos clínicos, o que consolidou o uso da ureia como parâmetro de controle da adequação do tratamento dialítico (OWEN et al., 1993).

A elevação persistente da ureia sérica, além de sinalizar disfunção renal aguda, representa um estado clínico sistêmico denominado uremia, essa condição resulta do acúmulo de uma ampla gama de substâncias tóxicas, denominadas toxinas urêmicas, que incluem compostos solúveis pequenos (como a própria ureia), toxinas ligadas a proteínas (como indoxil sulfato, p-cresyl sulfato, ADMA) e moléculas de peso molecular intermediário, como β_2 -microglobulina, FGF-23 e citocinas inflamatórias, conforme a classificação do *European Uremic Toxin Work Group* (VANHOLDER et al., 2003, 2021).

Essas toxinas exercem efeitos deletérios sobre diversos sistemas orgânicos. Induzem estresse oxidativo, promovem disfunção endotelial, reduzem a resposta imune inata e adaptativa, comprometem a função neurológica e afetam a agregação plaquetária. A ureia elevada funciona como marcador da carga urêmica total, uma vez que seus níveis geralmente acompanham a retenção simultânea dessas toxinas (COZZOLINO et al., 2025; HALL, 2021).

Portanto, sua elevação deve ser compreendida como um sinal de toxicidade sistêmica progressiva, com implicações clínicas relevantes sobre os sistemas cardiovascular, neurológico, hematológico e imunológico (OWEN et al., 1993; VANHOLDER et al., 2021). Essa amplitude fisiopatológica fundamenta e fortalece a escolha da ureia como variável dependente neste estudo, cuja trajetória clínica longitudinal foi analisada à luz da resposta terapêutica e de fatores modificadores associados.

1.3 Análise estatística de dados longitudinais e seus desafios

O presente estudo foi desenvolvido a partir de uma estrutura de dados longitudinais, na qual cada paciente possui múltiplas observações registradas ao longo do tempo, correspondentes aos diferentes momentos de coleta clínica. Essa configuração impõe desafios estatísticos importantes, entre eles a correlação entre medidas repetidas, a possibilidade de relações não lineares entre variáveis explicativas e desfecho, e a heterogeneidade individual no padrão de resposta laboratorial ao tratamento recebido.

A correlação intraindividual entre observações sucessivas de um mesmo sujeito compromete o pressuposto de independência amostral exigido por modelos lineares tradicionais, como os modelos lineares (LM) e os modelos lineares generalizados (GLM). Quando esse aspecto é negligenciado, há risco de viés nas estimativas dos coeficientes e aumento da taxa de erro tipo I, comprometendo a validade inferencial dos resultados (OUKO et al., 2025).

Adicionalmente, associações não monotônicas entre variáveis contínuas e a variável resposta são frequentes em contextos clínicos, especialmente em ambientes críticos. A distribuição da variável resposta também pode ser assimétrica e estritamente positiva, como é típico de marcadores como a ureia, o que viola os pressupostos de normalidade, linearidade e homocedasticidade exigidos por abordagens paramétricas tradicionais. Essa combinação de características demanda o uso de métodos estatísticos mais flexíveis, capazes de modelar estruturas funcionais complexas (CHATTOPADHYAY, 2024; FERREDE et al., 2024). A inadequação de uma abordagem puramente linear é visualmente sugerida pela heterogeneidade das trajetórias individuais da ureia (apresentada adiante na Figura

3), onde múltiplos pacientes exibem padrões não monotônicos que uma reta única seria incapaz de capturar.

A heterogeneidade interindividual também representa um aspecto central na modelagem de dados longitudinais em terapia intensiva. Mesmo diante de protocolos terapêuticos uniformes, pacientes podem apresentar trajetórias laboratoriais distintas em função de características fisiopatológicas, genéticas e clínicas. Segundo Gewandter et al. (2019), essas diferenças devem ser incorporadas ao modelo estatístico por meio de estruturas hierárquicas, como os efeitos aleatórios, permitindo que cada indivíduo possua sua própria curva de evolução. Essa abordagem é particularmente eficaz para acomodar a variabilidade biológica não explicada por covariáveis observadas, como também para lidar com medidas desbalanceadas ou ausentes, comuns em estudos clínicos observacionais. Representar essa heterogeneidade interindividual requer a incorporação de componentes aleatórios ou hierárquicos nos modelos, para acomodar a organização dos dados por sujeito (SHARDELL e FERRUCCI, 2017).

Outro desafio recorrente na análise estatística de dados longitudinais refere-se à irregularidade nos intervalos de tempo entre as observações e à ausência de balanceamento completo entre os indivíduos. Em estudos observacionais, é comum que diferentes sujeitos apresentem número variável de medições e que os tempos de coleta não sejam uniformemente espaçados, o que compromete pressupostos fundamentais de métodos que exigem estrutura temporal regular ou completa. Tal configuração dificulta a estimação precisa de efeitos fixos e aleatórios, além de afetar a modelagem da variância residual e a acurácia preditiva (DIGGLE et al., 2023; FEREDÉ et al., 2024; OUKO et al., 2025; SHARDELL e FERRUCCI, 2017).

Entre as abordagens mais utilizadas para esse fim, os Modelos Lineares Mistos (LMM) permitem modelar a dependência serial das observações por meio de componentes aleatórios que representam variações entre indivíduos. No entanto, sua formulação assume relações lineares entre covariáveis e resposta, uma premissa que limita sua aplicabilidade em contextos clínicos agudos. Na UTI, os padrões de associação entre biomarcadores são frequentemente complexos e não monotônicos por natureza (Mundo et al., 2022; Ferede et al., 2024), justificando a necessidade de uma abordagem que não imponha a linearidade a priori, mesmo antes da confirmação via análise exploratória.

1.4 Modelos GAM como Abordagem Flexível e Aplicável

A análise de dados longitudinais em contextos clínicos complexos frequentemente envolve características que violam os pressupostos de modelos estatísticos tradicionais, como linearidade funcional, homocedasticidade e independência entre observações.

De acordo com Diggle et al. (2023), essas suposições raramente se sustentam em séries clínicas com múltiplas medições por indivíduo, especialmente em ambientes dinâmicos e de instabilidade fisiológica, como a UTI. MCCULLAGH e NELDER, (2019) reforçam que os GLM, embora amplamente utilizados, apresentam estrutura rígida de especificação funcional e são sensíveis à presença de assimetrias, efeitos não lineares e variância heterogênea, comuns em dados clínicos.

Neste contexto, os Modelos Aditivos Generalizados (GAM) constituem uma abordagem estatística com elevada flexibilidade funcional, adequada para estimar relações potencialmente não lineares entre variáveis contínuas e a variável resposta. Essa modelagem é viabilizada por meio da incorporação de funções suavizadas, construídas a partir dos dados observados, sem a necessidade de especificar previamente uma forma paramétrica definida. Conforme discutido por WOOD, (2017), a utilização de *splines* penalizados permite representar estruturas observadas complexas com base na suavização dos dados, o que é útil quando a forma funcional da relação entre os preditores e o desfecho é desconhecida ou não linear.

A complexidade das curvas estimadas é controlada por parâmetros de suavidade, cujo valor é determinado automaticamente pelos próprios dados durante o processo de ajuste. Esse processo de regularização evita sobreajuste e promove maior estabilidade e parcimônia na estimação dos efeitos, conforme demonstrado por Marra & Wood (2011).

Os GAM podem integrar na mesma estrutura termos lineares para covariáveis categóricas ou contínuas, permitindo interpretações diretas, e termos suavizados para variáveis com comportamento mais complexo. Para lidar com a correlação intraindividual, desafio inerente a dados longitudinais, foi incluído um termo de efeito aleatório por paciente na estrutura do GAM, permitindo capturar essa dependência dentro de um modelo único e penalizado. Essa abordagem é suportada por evidências teóricas para aplicações clínicas (MUNCY et al., 2022; WOOD, 2006; WOOD et al., 2016).

A inclusão de efeitos aleatórios, combinada à modelagem não paramétrica dos preditores contínuos, confere aos GAM elevada acurácia na estimação de trajetórias temporais complexas, com maior sensibilidade à heterogeneidade individual e aos efeitos dinâmicos do tempo. Sua aplicação neste estudo permitiu construir uma estrutura analítica capaz de descrever a evolução da ureia ao longo do tempo com maior precisão, evidenciando padrões individuais, não linearidades funcionais e efeitos moduladores associados à resposta clínica à diálise.

A adoção dos GAM neste estudo justifica-se, portanto, pela necessidade de utilizar uma abordagem estatística que se alinhe à complexidade clínica dos pacientes e à natureza dos dados coletados. Trata-se de uma escolha fundamentada tanto pela literatura estatística quanto pelas demandas da análise clínica, visando à obtenção de inferências mais robustas e realistas.

No entanto, a aplicação de um modelo GAM não é uma solução única e direta, pois existem múltiplas possibilidades de especificação interna que afetam o ajuste do modelo e a interpretação dos efeitos. Por esse motivo, a estratégia metodológica adotada neste estudo está estruturada em duas fases complementares. A primeira consiste na exploração e comparação de múltiplas especificações internas do modelo aditivo generalizado, com base nos critérios estatísticos de penalização e suavização. A segunda consiste na comparação direta do modelo GAM mais bem ajustado com métodos alternativos de modelagem longitudinal (GLM, LMM, GLMM e GEE), permitindo uma avaliação crítica da aderência de cada abordagem às características reais dos dados. Essa abordagem sequencial permite não apenas a construção de um modelo estatisticamente robusto, mas também a produção de inferências mais próximas da realidade clínica, com maior poder explicativo e potencial de aplicação prática no manejo de pacientes críticos com lesão renal aguda.

Diante do exposto, este estudo se posiciona na interseção entre a necessidade clínica de compreender a trajetória da ureia em pacientes críticos e a lacuna metodológica existente para analisar dados longitudinais complexos e não lineares. Ao propor uma avaliação rigorosa e sequencial dos GAM, o trabalho busca oferecer uma contribuição tanto estatística quanto prática. Para guiar esta investigação, os objetivos geral e específicos são detalhados a seguir.

2. OBJETIVOS

Diante da relevância clínica da IRA e da necessidade de métodos estatísticos adequados à modelagem de dados longitudinais não lineares, o presente estudo foi delineado com os seguintes propósitos.

2.1 Objetivo Geral

Modelar o comportamento longitudinal da ureia em pacientes críticos com IRA submetidos à HD, comparando o desempenho de Modelos GAM com abordagens estatísticas tradicionais.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil clínico-demográfico da amostra de pacientes;
- Identificar a distribuição de probabilidade mais adequada para a variável ureia;
- Ajustar diferentes estruturas internas de modelos GAM, avaliando a inclusão de suavizadores e efeitos aleatórios;
- Comparar o desempenho do modelo GAM final com os modelos tradicionais (GLM, GEE, LMM e GLMM), com base em métricas de ajuste e diagnóstico de resíduos;
- Interpretar os efeitos funcionais estimados pelo modelo final e discutir suas implicações clínicas.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Este estudo tem caráter observacional, retrospectivo, com abordagem quantitativa e delineamento longitudinal, baseado na análise de dados secundários extraídos de prontuários do setor hospitalar de hemodiálise. O delineamento longitudinal é especialmente indicado em contextos clínicos nos quais se pretende acompanhar a evolução de desfechos ao longo do tempo, permitindo a identificação de variações intra e interindividuais e a avaliação do impacto de intervenções em múltiplos momentos (DIGGLE et al., 2023; FITZMAURICE et al., 2011; TWISK, 2013).

3.2 Local e período da pesquisa

O estudo foi conduzido com dados de pacientes das UTI adulto do Hospital Regional de Cacoal – RO, instituição pública de alta complexidade vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS), referência estadual no atendimento de pacientes críticos. A unidade oferta suporte integral aos internados, incluindo TRS à beira-leito. Os dados analisados correspondem a pacientes submetidos a hemodíálises entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2022, período escolhido por contemplar um ciclo anual completo de admissões, para melhor representatividade clínica e variação temporal suficiente para as análises longitudinais propostas.

3.3 Critérios de elegibilidade

A amostra final do estudo foi composta por 56 pacientes, totalizando 168 observações longitudinais. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, internados na UTI durante o período estabelecido, com diagnóstico de IRA e submetidos à HD hospitalar. Para assegurar a consistência temporal da análise, foram considerados apenas indivíduos com registros nos três momentos estabelecidos. Foram excluídos os prontuários com ausência ou inconsistência de dados relevantes, registros ilegíveis, ou casos cuja TRS tenha ocorrido fora da unidade de terapia intensiva.

É importante ressaltar que a exigência de registros nos três tempos clínicos, necessária para a modelagem longitudinal, pode introduzir um viés de sobrevivência, uma vez que pacientes com evolução desfavorável e óbito precoce

podem ter sido sistematicamente excluídos da análise. Devido às limitações na disponibilidade de dados dos prontuários inelegíveis, não foi realizada uma comparação formal entre as características dos pacientes incluídos e excluídos, o que constitui uma limitação deste estudo.

3.4 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal – FACIMED, sob parecer nº 5.981.664, em conformidade com a Resolução nº 466/2012 e nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas com seres humanos (BRASIL e CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012, 2016). A coleta dos dados foi autorizada pela direção técnica do Hospital Regional de Cacoal – RO, mediante termo de anuência institucional.

Sendo uma pesquisa com dados secundários, não há identificação direta dos sujeitos, qualquer tipo de intervenção clínica nem alteração de conduta assistencial, por esta razão foi dispensada a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Para garantir a confidencialidade e o anonimato das informações, os dados foram codificados e armazenados em ambiente seguro e todo o processamento estatístico foi realizado somente após a anonimização das informações.

3.5 Variáveis e estrutura dos dados

Consideramos como variável resposta neste estudo a ureia plasmática (mg/dL). As variáveis explicativas incluíram marcadores laboratoriais (creatinina, potássio, sódio, volume urinário), estes foram mensurados em três momentos distintos da internação: T0 (correspondente à admissão do paciente na UTI), T1 (momento imediatamente anterior à primeira sessão de hemodiálise) e T2 (momento do desfecho clínico na UTI, definido como alta ou óbito).

Para fins de padronização e coerência com a formulação matemática dos modelos estatísticos empregados, as variáveis utilizadas neste estudo foram nomeadas de acordo com a notação x_i , conforme descrito a seguir. Essa nomenclatura facilita a leitura das equações, permite a identificação precisa de cada termo modelado e está alinhada às convenções adotadas na literatura.

- x_1 – Creatinina (mg/dL): variável contínua que representa a concentração sérica de creatinina, marcador tradicional da função glomerular e associado à gravidade da IRA.
- x_2 – Potássio (mEq/L): eletrólito fundamental na homeostase celular; elevações em seu nível sérico são comuns na IRA e podem desencadear arritmias.
- x_3 – Sódio (mEq/L): variável contínua associada ao balanço hídrico e à integridade da função tubular, com relevância clínica no contexto de disfunções metabólicas agudas.
- x_4 – Volume urinário (mL): volume total de diurese registrado nas 24 horas anteriores a cada ponto de observação (admissão, pré-diálise e desfecho).
- x_5 – Idade (anos): variável contínua utilizada como covariável demográfica e fator prognóstico relevante em populações críticas.
- x_6 – Tempo (T_0 , T_1 , T_2): variável categórica ordinal com três níveis, representando os momentos distintos de coleta: admissão na UTI, pré-diálise e desfecho clínico (alta ou óbito).
- x_7 – Desfecho clínico (0 = alta, 1 = óbito): variável binária que representa o estado final do paciente ao término do período de observação.
- x_8 – Sepse (0 = ausente, 1 = presente): variável dicotômica indicativa da presença de sepse durante a internação, com base nos critérios clínicos de diagnóstico institucional.
- x_9 – Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (0 = ausente, 1 = presente): comorbidade autorreferida ou registrada em prontuário, associada à função renal basal e ao risco de eventos adversos.
- x_{10} – Diabetes mellitus (DM) (0 = ausente, 1 = presente): variável binária que indica a presença de DM como condição pré-existente, frequentemente relacionada à progressão de doença renal.
- x_{11} – Sessões de HD: variável contínua representando o número de sessões realizadas até o momento da observação. Utilizada como indicador do tempo acumulado de terapia renal substitutiva e da exposição ao procedimento dialítico.
- x_{12} – Gênero biológico (0 = feminino, 1 = masculino): variável binária utilizada como covariável demográfica.

A base de dados foi inicialmente estruturada no *Microsoft Excel* e, posteriormente, importada e processada no *software R* (R CORE TEAM, 2025). Os

dados foram organizados no formato longitudinal (*long format*), com cada linha representando uma observação temporal (T0, T1 e T2) de um mesmo paciente, e a identificação anônima individual como variável de agrupamento. O tratamento, verificação e transformação das variáveis foram realizados utilizando os pacotes *dplyr*, *tidyverse*, *readxl* e *openxlsx* para importação, limpeza e estruturação do *dataset*.

3.6 Análise exploratória inicial

Para elucidar a complexidade dos dados e orientar a construção da modelagem estatística, foi realizada uma profunda análise exploratória da variável resposta e das principais covariáveis clínicas. Essa etapa é recomendada para verificar a presença de padrões de variação intra e interindividual, identificar *outliers*, avaliar a distribuição das variáveis e verificar a plausibilidade dos pressupostos. Além disso, contribui para a seleção de covariáveis e estrutura de correlação mais adequadas à modelagem (DIGGLE et al., 2023; FITZMAURICE et al., 2011).

Inicialmente, foram calculadas estatísticas descritivas globais para todas as variáveis numéricas (Tabela 1), incluindo média, mediana, desvio padrão (DP), erro padrão da média (EP), coeficientes de assimetria (*skewness*) e curtose (*kurtosis*). Esses parâmetros permitiram avaliar a tendência central, a dispersão e a forma das distribuições, fornecendo uma primeira visão sobre a necessidade de transformações ou adoção de abordagens não paramétricas.

Em seguida, as variáveis foram estratificadas segundo os tempos clínicos de observação (admissão, pré-diálise e pós-diálise), conforme demonstrado na Tabela 3. Essa estratificação temporal permitiu examinar alterações longitudinais nas concentrações laboratoriais e parâmetros clínicos ao longo do processo terapêutico, oferecendo indícios sobre padrões funcionais e possíveis respostas ao tratamento.

A análise descritiva foi complementada por representações gráficas da evolução das variáveis ao longo do tempo (apresentadas nas seções subsequentes), evidenciando tendências clínicas, flutuações individuais e padrões longitudinais médios. Estas visualizações contribuíram para a identificação de comportamentos não lineares, que justificam o emprego de funções de suavização na modelagem posterior.

Após a análise inicial foi avaliado o grau de associação monotônica entre as variáveis contínuas para entender como variações em uma podem acompanhar aumentos ou diminuições consistentes em outra, para tal, foi empregado o coeficiente

de correlação de *Spearman*. Essa abordagem não assume distribuição normal dos dados e é estável aos *outliers*, permitindo identificar associações lineares e não lineares de forma não paramétrica. Os resultados dessa etapa estão sumarizados na Figura 1, revelando interações relevantes entre os marcadores laboratoriais e clínicos, úteis para a construção de modelos multivariados parcimoniosos e com menor risco de colinearidade.

O cálculo dos coeficientes seguiu a expressão

$$p = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)} \quad 1$$

onde d_i representa a diferença entre os postos da i -ésima observação em cada par de variáveis e n o tamanho amostral (FIELD et al., 2012).

Essa análise precedeu a etapa de modelagem e foi fundamental para orientar a inclusão ou exclusão de covariáveis, avaliando possíveis redundâncias e a estrutura relacional dos dados. Além disso, permitiu descrever o comportamento dinâmico das variáveis clínicas e laboratoriais ao longo do tempo, revelar padrões de dispersão e dependência entre medidas repetidas, bem como detectar potenciais inconsistências ou valores extremos que poderiam influenciar os ajustes subsequentes. As análises foram conduzidas com suporte dos pacotes *psych* (REVELLE, 2025) para sumarização estatística descritiva, *ggplot2* (WICKHAM, 2016) para visualização gráfica e *stats* TEAM, (2024), para o cálculo da correlação de *Spearman* por meio da função “*cor()*” com “method = *spearman*” (AKOGLU, 2018).

3.7 Testes de aderência e escolha da distribuição

De acordo com Wood (2017), identificar uma família probabilística compatível com o comportamento da variável resposta é fundamental para garantir a especificação adequada da estrutura ajustada. O autor sustenta que a escolha da distribuição influencia diretamente o componente de variância do modelo, a função de ligação e a análise dos coeficientes ajustados. Nesse sentido, esta etapa teve por objetivo avaliar, de forma sistemática, qual distribuição teórica apresenta melhor aderência a variável ureia.

A avaliação da aderência foi realizada por meio de três testes de bondade de ajuste, amplamente utilizados na literatura estatística, esses testes comparam a

função de distribuição empírica $\hat{F}_{n(y)}$, baseada na amostra de tamanho n , com a função de distribuição teórica $F(y; \theta)$, com parâmetros θ estimados a partir dos dados. Conforme descrito por Thode (2002), essa abordagem permite quantificar discrepâncias entre a distribuição observada e a distribuição ajustada para validar a especificação probabilística assumida no modelo.

As distribuições consideradas nesta etapa foram: *Gamma*, *Weibull*, *Log-Normal*, *Burr* e a *Normal* como referência. Todas foram ajustadas com os pacotes *fitdistrplus*, *gamlss.dist* e *actuar*, no ambiente R. A seguir, descrevem-se os testes aplicados e suas respectivas equações.

Na fase inicial de escolha da família estatística, foi aplicada a estimativa não paramétrica de densidade por *kernel* e o cálculo da função de distribuição acumulada empírica, definidos respectivamente pelas expressões a seguir:

$$\hat{f}_h(x) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x - x_i}{h}\right) \quad 2$$

$$F_n(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbb{I}(X_i \leq x) \quad 3$$

onde K é a função *kernel* gaussiana e h representa a largura de banda estimada pelo método de *Silverman (1986)*. A equação (2) corresponde à função de densidade *kernel* estimada, enquanto a (3) representa a função de distribuição empírica acumulada (ECDF), ambas utilizadas para comparar a distribuição observada com as distribuições teóricas candidatas.

Para sumarizar a forma empírica da distribuição da variável resposta, foi construído o diagrama de *Cullen–Frey*, que plota a curtose em função do quadrado do coeficiente de assimetria. O coeficiente de assimetria utilizado é dado por:

$$g_1 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}}{s} \right)^3 \quad 4$$

e a curtose excessiva:

$$g_2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{X_i - \bar{X}}{s} \right)^4 - 3 \quad 5$$

No plano (g_1^2, g_2) , o diagrama de *Cullen e Frey* posiciona a distribuição empírica da variável de interesse com base nos momentos de ordem superior (assimetria e curtose), facilitando a identificação visual das famílias teóricas mais compatíveis com os dados observados. Essa representação foi utilizada como ferramenta preliminar de seleção de distribuições candidatas, conforme recomendado por Cullen & Frey (1999) é apresentado na figura 6.

Para aumentar a confiabilidade da estimativa dos momentos amostrais nesse gráfico, foi aplicada uma abordagem de reamostragem via *bootstrap*, com reposição, totalizando 1.000 replicações. Esse procedimento visou reduzir a variabilidade das estimativas e suavizar os efeitos de possíveis *outliers* ou assimetrias acentuadas na amostra original. A implementação foi realizada por meio da função *descdist()* do pacote *fitdistrplus*, com os argumentos *boot = TRUE* e *nb = 1000*, conforme (DELIGNETTE-MULLER e DUTANG, 2015).

Em seguida, foi construído o gráfico de quantis teóricos (QQ-plot), representado na Figura 14, no qual cada ponto do par ordenado $(X_{(i)}, q_i)$ compara o valor observado $X_{(i)}$ com o quantil teórico correspondente q_i , definido por:

$$q_i = F_0^{-1} \left(\frac{i - 0,5}{n} \right) \quad 6$$

Em que F_0^{-1} representa a função quantil (inversa da função de distribuição acumulada) da distribuição teórica de referência, e n é o número total de observações. A linha de identidade $y = x$ traçada no gráfico funciona como referência ideal e quanto

mais os pontos estiverem alinhados a essa linha, maior é a aderência empírica dos dados à distribuição teórica assumida (WILK e GNANADESIKAN, 1968).

Por fim, com o objetivo de quantificar formalmente a qualidade do ajuste, foram conduzidos testes de aderência clássicos, cujas estatísticas estão expressas, respectivamente, nas Equações 7, 8 e 9. Os resultados desses testes estão sumarizados na Tabela 4, que apresenta os valores das estatísticas para cada distribuição ajustada. Como complemento, foram calculados os critérios de informação AIC e BIC, descritos nas Equações 10 e 11, cujos valores estão dispostos na Tabela 5, permitindo avaliar o equilíbrio entre qualidade de ajuste e complexidade do modelo.

O teste de Kolmogorov-Smirnov (KS), avalia a aderência entre a função de distribuição empírica e uma distribuição teórica ajustada. A estatística do teste, denotada por D_n , corresponde à maior diferença absoluta entre a função de distribuição acumulada observada $\hat{F}_{n(y)}$ e a função teórica ajustada $F(y; \theta)$, sendo expressa como:

$$D_n = \sup_y |\hat{F}_{n(y)} - F(y; \theta)| \quad 7$$

Esse método é particularmente sensível a discrepâncias próximas à mediana da distribuição, ainda que apresente menor poder detectável nas caudas. Sua popularidade decorre da simplicidade computacional, da aplicabilidade a diferentes famílias de distribuições contínuas e da robustez frente à ausência de pressupostos paramétricos estritos (D'AGOSTINO e STEPHENS, 1986; STEPHENS, 1974).

Este teste calcula o desvio quadrático médio entre a função empírica e a teórica, difere do KS ao atribuir pesos uniformes ao longo da variável, é mais eficiente na detecção de pequenas discrepâncias distribuídas (D'AGOSTINO e STEPHENS, 1986).

Sua equação é dada como:

$$W^2 = n \int_{-\infty}^{\infty} [\hat{F}_n(y) - F(y; \theta)]^2 dF(y; \theta) \quad 8$$

W^2 : estatística do teste; n : tamanho da amostra; $dF(y; \theta)$: diferencial da função teórica acumulada.

Trata-se de um teste não paramétrico baseado na estatística W^2 , originalmente proposta por Cramér (1928) e formalizada por Mises (1931), sendo posteriormente adaptada para aplicação prática por Anderson e Darling (1952).

Razali e Wah (2011) e Zhang et al. (2020) apontam o CvM como uma alternativa ao KS quando os dados apresentam pequenas distorções globais e não apenas em pontos extremos.

Este teste é uma extensão do teste CvM, que atribui maior peso às caudas da distribuição, cuja equação pode ser dada como:

$$A^2 = -n - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(2i - 1)(\log F(Y_{(i)}; \theta) + \log(1 - F(Y_{(n+1-i)}; \theta)))] \quad 9$$

O teste AD tem sido amplamente discutido na literatura como uma das abordagens mais sensíveis para avaliação da aderência entre distribuições empíricas e modelos teóricos, especialmente em contextos com interesse clínico nas caudas da distribuição. Oposto ao teste KS, que concentra sua sensibilidade na mediana, o teste AD é mais eficaz a desvios nas caudas inferior e superior, como em cenários de assimetria ou distribuição pesada (THODE, 2002).

Sua estatística de teste, denotada por A^2 , é uma extensão ponderada do critério de CvM, na qual as discrepâncias entre a função de distribuição empírica $\hat{F}_{n(y)}$ e a distribuição teórica ajustada $F(y; \theta)$ são amplificadas nas extremidades da amostra ordenada (ANDERSON e DARLING, 1952).

Razali & Wah (2011) demonstraram que o teste AD supera o KS em diversas configurações amostrais com distribuições assimétricas, Scholz e Stephens (1987) reforçam sua aplicabilidade em pesquisas da área da saúde, destacando sua robustez em testes multigrupo e sua elevada sensibilidade para detecção de discrepâncias

distribuídas ao longo de toda a função acumulada, sendo recomendado para análise de variáveis com interpretação crítica em faixas extremas.

Além dos testes de aderência, foram utilizados os critérios de informação *Akaike Information Criterion* (AIC) e *Bayesian Information Criterion* (BIC) para auxiliar na definição da densidade probabilística. Ambos avaliam a qualidade do ajuste penalizando a complexidade do modelo, favorecendo estruturas parcimoniosas com bom desempenho preditivo.

O AIC é calculado como:

$$AIC = -2 \log(\hat{L}) + 2p \quad 10$$

enquanto o BIC é dado por:

$$BIC = -2 \log(\hat{L}) + p \cdot \log(n) \quad 11$$

onde $\hat{L}$ representa a verossimilhança máxima do modelo e p o número de parâmetros estimados. O BIC aplica uma penalização mais severa, baseada no tamanho amostral n . Para ambos, menores valores indicam melhor desempenho ajustado para a complexidade dos dados (DING et al., 2018; ZHANG, Jiawei et al., 2023).

A definição da estrutura probabilística do modelo foi guiada pela combinação de critérios formais, incluindo os testes de aderência e os critérios de informação (cujos resultados também estão dispostos na Tabela 4), juntamente com a inspeção de diagnósticos gráficos (detalhados na seção 4.7) e as propriedades teóricas de cada distribuição candidata. A distribuição *Gamma*, pertencente à família exponencial, foi selecionada por sua adequação teórica e empírica à variável ureia, conforme demonstrado na seção 4.8 dos resultados (Figuras 4 a 7 e Equações 2 a 9) (MCCULLAGH e NELDER, 2019; WOOD, 2017).

Sua função de densidade, utilizada como base para os modelos ajustados, é expressa por:

$$f(y; \alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} y^{\alpha-1} e^{-\beta y}, \quad y > 0 \quad 12$$

onde α é o parâmetro de forma, β o parâmetro de taxa, e $\Gamma(\cdot)$ a função *gamma*. Nos modelos lineares generalizados, a variância condicional é assumida como proporcional ao quadrado da média, isto é, $Var(Y_i) = \phi \mu_i^2$ (ANNETTE J. DOBSON e ADRIAN G. BARNETT, 2018; DUNN e SMYTH, 2018) estratégia robusta frente à presença de heterocedasticidade e à variabilidade interindividual (RIGBY e STASINOPOULOS, 2005; WOOD, 2017)

A decisão metodológica foi respaldada pela combinação de critérios formais (AIC, BIC e testes de aderência), inspeções gráficas (densidade kernel – Figura 5, QQ – Figura 7, Gráfico de Cullen & Frey – Figura 6) e propriedades matemáticas da distribuição. Essa convergência teórica e empírica fundamentou a escolha da distribuição Gamma como base para os modelos ajustados ao longo do estudo, especificados nas seções subsequentes.

3.8 Função de ligação logarítmica

Neste estudo, a modelagem da variável resposta ureia adotou a função de ligação logarítmica, compatível com a natureza da distribuição *Gamma*. A função de ligação estabelece a relação entre a média condicional μ_i da variável resposta e o preditor linear η_i sendo expressa por:

$$\eta_i = \log(\mu_i) \text{ ou equivalentemente } \mu_i = \exp(\eta_i) \quad 13$$

Isso assegura que os valores preditos da média condicional permaneçam estritamente positivos, conforme requerido por variáveis contínuas e assimétricas como a ureia. O uso do *link* logarítmico oferece vantagens analíticas como a linearização de efeitos multiplicativos e a estabilização da variância residual, o que é particularmente desejável em amostras com heterocedasticidade.

A literatura sustenta o uso da função logarítmica em modelos com distribuição *Gamma* por suas propriedades estatísticas e boa adequação em dados longitudinais (ANNETTE J. DOBSON e ADRIAN G. BARNETT, 2018; DUNN e SMYTH, 2018; WOOD, 2017).

3.9 Avaliação da necessidade de suavização

Antes da formulação do modelo final, foi realizada uma avaliação sistemática da forma funcional mais apropriada para cada covariável contínua candidata à estrutura do modelo GAM, com o objetivo de identificar a necessidade de aplicação de funções de suavização penalizadas. Pressupor linearidade para variáveis que apresentam associações não lineares com a resposta pode introduzir viés no ajuste, gerar erros sistemáticos e comprometer a capacidade preditiva e interpretativa do modelo (WOOD, 2017).

Para cada covariável contínua, foram ajustados dois modelos comparativos: um com a variável em formato linear e outro com a mesma variável especificada com uma função de suavização do tipo *spline* penalizado. Ambos os modelos utilizaram a distribuição *Gamma*, função de ligação logarítmica, e estimação dos parâmetros por REML, conforme descrito por (Wood, 2017) e implementado na função *gam()* do pacote *mgcv* no R (PEDERSEN et al., 2019).

Os modelos foram comparados por meio de teste F para modelos aninhados, através da função *anova()* do pacote *mgcv*. Esse teste avalia se introduzir termo suavizado promove ganho estatístico de ajuste em relação à especificação paramétrica linear da mesma covariável, o que justificaria utilizar *spline* penalizado para esta variável. Este teste permite analisar as diferenças entre os modelos em termos de verossimilhança penalizada e incorpora na estatística F os graus de liberdade efetivos associados à suavização, conforme descrito por Wood (2017). Os resultados dessa etapa estão descritos na seção 4.9 – Avaliação da necessidade de suavização das covariáveis, e sumarizados na Tabela 5.

As hipóteses testadas foram: H_0 : a relação entre a covariável testada e a variável resposta (ureia) é linear, ou seja, $\log(\mu_i) = \beta_0 + \beta_1 x_i$ e a H_1 : a relação é não linear, sendo melhor representada por uma função suavizada, ou seja, $\log(\mu_i) = \beta_0 + f(x_i)$. Em que μ_i representa o valor esperado da ureia para a i -ésima observação, β_0

é o intercepto, β_1 o coeficiente relacionado ao efeito linear, e $f(x_i)$ uma função suave penalizada da covariável x , sendo ajustada com *spline*.

3.10 Estimação dos parâmetros de suavização

A penalização utilizada para as funções suaves segue a formulação:

$$penalidade = \lambda \int [f''(x)]^2 dx \quad 14$$

em que λ representa o grau de suavização estimado via REML (MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017). Neste estudo, utilizou-se o critério REML para estimação da suavidade, por ser mais estável numericamente do que o GCV em modelos com múltiplos termos suavizados e estruturas de auto correlação.

Para a modelagem de curvas não lineares, foi utilizada a base “*cr*” (*cubic regression spline*), recomendada por sua estabilidade, eficiência computacional e boa *performance* em modelagens longitudinais, conforme descrito por Wood (2017). Embora outras bases como *thin plate splines* (TPRS) ou *P-splines* sejam alternativas válidas, a base de regressão cúbica foi escolhida por ser uma opção robusta, computacionalmente eficiente e adequada para capturar os padrões de complexidade moderada esperados neste estudo.

O número de nós da base foi fixado em $k = 10$, valor considerado adequado para capturar padrões moderadamente complexos, sem comprometer a interpretabilidade nem a estabilidade do modelo. Conforme descrito por Wood (2017), o parâmetro k define um limite superior para os graus de liberdade do suavizador, atuando como restrição inicial da base. O grau de liberdade efetivo (EDF - *Effective Degrees of Freedom*), no entanto, é determinado automaticamente por meio da penalização via estimação do parâmetro λ , permitindo que a complexidade final do termo suavizado seja regulada pelos dados e não pela estrutura imposta da base. complexidade final do termo suavizado seja regulada pelos dados e não pela estrutura imposta da base.

A adequação de k foi verificada por meio da função *gam.check()*, que avalia se os graus de liberdade utilizados pelo suavizador estão abaixo do limite imposto por

k , evitando subajuste ou sobreajuste, conforme consta na seção 4.13.2 – Complexidade e significância dos termos suavizados, e ilustrado na Figura 19.

Encerrada a etapa de estimação da suavidade, a etapa subsequente consistiu na avaliação automática da relevância dos termos do modelo, por meio de penalizações adaptativas aplicadas às funções suavizadas e lineares, conforme descrito a seguir.

3.11 Seleção de variáveis com penalização adaptativa

Estratégias de seleção automática de variáveis promovem maior flexibilidade e parcimônia ao modelo, evitando a inclusão de termos irrelevantes e reduzindo o risco de superparametrização. Neste estudo, adotou-se o procedimento de penalização adaptativa implementado no pacote *mgcv*, ativado por meio do argumento *select = TRUE* na função *gam()*. Esse mecanismo introduz penalizações adicionais aos termos suavizados e lineares, permitindo que componentes não informativos sejam automaticamente excluídos da estrutura do modelo (MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017)

Matematicamente, a penalização total aplicada a cada função suavizada $f_j(x)$ é expressa como:

$$P(f_j) = \lambda_{1j} \int [f''_j(x)]^2 dx + \lambda_{2j} \int [f_j(x)]^2 dx \quad 15$$

Em que λ_{1j} controla a suavidade da curva, penalizando sua curvatura e λ_{2j} atua sobre a magnitude da função, restringindo sua amplitude global e permitindo que sua contribuição ao modelo seja anulada quando não significativa. Esse mecanismo elimina variáveis desnecessárias de forma automática e simplifica a estrutura estatística de forma orientada pelos dados. Pela similaridade conceitual, essa abordagem pode ser compreendida como uma extensão funcional do método LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) para os GAM (TIBSHIRANI, 1996; WOOD, 2017).

O LASSO, proposto por Tibshirani (1996), realiza seleção de variáveis ao aplicar uma penalização do tipo l_1 sobre os coeficientes lineares, o que pode levar à exclusão automática de preditores com baixa contribuição, ao forçar seus coeficientes a zero. Embora seja uma abordagem eficiente, sua aplicação se restringe a estruturas

paramétricas. A penalização adaptativa incorporada aos modelos GAM, por sua vez, estende essa capacidade para funções suavizadas, removendo automaticamente variáveis não significativas inclusive em relações não lineares, conforme apresentado na seção 4.13.2.

Além disso, o LASSO apresenta limitações em situações com alta colinearidade entre preditores, o que pode comprometer a estabilidade da seleção de variáveis (TIBSHIRANI, 1996). Portanto, a utilização de penalizações adaptativas nos modelos GAM é mais robusta, e possui maior precisão na identificação de termos relevantes na presença de correlações elevadas entre as covariáveis, de forma automática e estatisticamente fundamentada (WOOD, 2017).

3.12 Comparação entre Estruturas de Modelos GAM

Para definir a formulação estatística final, foram comparadas diferentes estruturas de modelos GAM, com variações nos termos lineares e não lineares, presença ou ausência de efeitos aleatórios e uso ou não de penalização adaptativa para seleção automática de termos. A condução dessas comparações seguiu diretrizes metodológicas descritas por Wood (2017), para identificar a configuração mais compatível com os dados longitudinais disponíveis.

A formulação estatística geral adotada pode ser representada por:

$$g(\mu_i) = \beta_0 + \sum_{j=1}^p f_j(x_{ij}) + \sum_{k=1}^q \beta_k Z_{ik} \quad 16$$

Na equação, $g(\mu_i)$ corresponde à função de ligação logarítmica aplicada à média condicional da variável resposta. Os termos $f_j(x_{ij})$ são funções suavizadas, estimadas por *splines*, para modelar covariáveis contínuas de forma não paramétrica. Já os termos $\beta_k Z_{ik}$ representam os efeitos lineares de covariáveis categóricas ou contínuas incluídas de forma paramétrica na formulação estatística. O grau de suavidade é controlado por um parâmetro λ , estimado automaticamente por critérios como REML ou GCV conforme descrito por (MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017).

3.12.1 Critérios Utilizados para Comparação dos Modelos

A definição da estrutura final do modelo GAM foi orientada por uma abordagem combinada de critérios estatísticos formais e inspeções gráficas de desempenho, visando maximizar a qualidade de ajuste, garantir parcimônia e preservar a coerência clínica dos efeitos estimados. Essa estratégia foi delineada após a formulação progressiva de modelos com diferentes graus de complexidade segundo descrito por Wood (2017).

Inicialmente, os modelos candidatos foram avaliados por métricas tradicionais de informação, como o AIC e o BIC, cuja fundamentação está baseada na penalização da verossimilhança pela complexidade estrutural (número de parâmetros). O AIC é amplamente utilizado em contextos de máxima verossimilhança penalizada, enquanto o BIC aplica penalização mais intensa conforme o tamanho amostral, favorecendo modelos mais parcimoniosos em amostras maiores (DING et al., 2018; ZHANG, Jiawei et al., 2023). Como descrito na seção 3.7, esses critérios foram decisivos na escolha da distribuição final e utilizados novamente na comparação entre modelos.

Além dos critérios de informação, foi utilizada a *deviance explicada*, métrica análoga ao R^2 de modelos lineares, que expressa a proporção da variabilidade, seu cálculo é dado por:

$$\mathcal{D} = \left(1 - \frac{\text{Deviance do Modelo}}{\text{Deviance Nula}}\right) \times 100\% \quad 17$$

Essa métrica é especialmente relevante em modelos com distribuições não gaussianas e em dados longitudinais, pois reflete a aderência global da estrutura ajustada (WOOD, 2017). Além disso, o pseudo- R^2 ajustado foi incluído como medida auxiliar, por incorporar os graus de liberdade efetivos utilizados na modelagem penalizada. Esse critério é ideal para estruturas GAM com múltiplos suavizadores, pois considera a complexidade real da modelagem funcional (BERHANE e TIBSHIRANI, 1998; HASTIE e TIBSHIRANI, 2017).

Para complementar a análise numérica, os modelos foram submetidos a uma avaliação visual adicional, cuja fundamentação metodológica e interpretação completa encontram-se descritas na subseção 4.12.2. Esta etapa teve como objetivo aprofundar a análise da qualidade do ajuste e identificar padrões residuais não

capturados pelos critérios formais. A literatura recomenda combinar critérios matemáticos e diagnósticos visuais na avaliação da robustez estrutural e da qualidade preditiva de modelos estatísticos (HASTIE e TIBSHIRANI, 2017; WOOD, 2017).

É importante notar que, embora o GCV seja apresentado como uma das métricas, a seleção do modelo foi primariamente guiada pelo critério REML, que é robusto à presença de correlação nos dados e apropriado para a modelagem de efeitos aleatórios em estruturas longitudinais.

3.12.2 Estratégia de Avaliação Visual Comparativa entre Modelos

Além dos critérios matemáticos utilizados na seleção do modelo mais adequado, foram implementadas análises visuais com o intuito de aprofundar a avaliação da qualidade do ajuste das estruturas testadas (WOOD, 2017).

No presente estudo, essa análise foi realizada às estruturas internas dos modelos GAM (GAM1 a GAM4) e aos modelos alternativos clássicos (GLM, GEE, LMM e GLMM), para observar a acurácia preditiva, a distribuição dos erros e a presença de possíveis desvios sistemáticos não representados nas análises numéricas. Para tal, foram construídas visualizações comparativas, incluindo o erro absoluto entre valores observados e ajustados (Figura 25), a distribuição dos resíduos padronizados (Figura 26), a dispersão dos resíduos em função dos valores ajustados (Figura 27) e o alinhamento entre os valores ajustados e observados (Figura 28).

A comparação por gráficos de valores ajustados *versus* observados permite verificar a aderência dos modelos à linha de identidade, sendo indicativa de ausência de viés sistemático. A avaliação da distribuição dos erros absolutos oferece subsídios sobre a precisão das estimativas, enquanto os *boxplots* dos resíduos padronizados e suas dispersões frente aos valores ajustados possibilitam a detecção de heterocedasticidade e outras violações dos pressupostos inferenciais (RUPPERT et al., 2003).

3.13 Estruturas Internas Testadas no Modelo GAM

Antes da definição da estrutura analítica final, foram ajustadas versões internas dentro da classe dos GAM para identificar a configuração mais adequada para capturar padrões não lineares nas covariáveis contínuas, incorporar

heterogeneidade com estabilidade. Quatro estruturas internas foram comparadas quanto à sua capacidade explicativa e adequação à natureza dos dados.

O GAM1 assume forma puramente linear para todas as covariáveis contínuas. Nenhuma suavização ou termo randômico foi incluído. A equação inicialmente adotada foi:

$$\log(\mu_{ij}) = \beta_0 + \sum_{k=1}^{12} \beta_k x_{k,ij} \quad 18$$

Essa estrutura foi utilizada como modelo base para comparação com abordagens mais flexíveis, visando avaliar a presença de não linearidades e a contribuição de estruturas mais complexas na explicação da variabilidade observada. A inclusão deste modelo, apesar dos indícios de não linearidade na análise exploratória, serve como um ponto de referência formal para quantificar o ganho de desempenho obtido com a introdução dos termos de suavização nos modelos subsequentes.

Na segunda estrutura, denominada GAM2, foram introduzidas funções de suavização penalizadas $s(\cdot)$ para as covariáveis contínuas com padrão funcional não linear previamente identificado: creatinina (x_1), potássio (x_2) e número de sessões de HD (x_{11}). A inclusão dos termos para creatinina e sessões foi apoiada tanto pela análise visual quanto pelos testes formais, enquanto a suavização para o potássio foi incluída com base na curvatura observada na análise gráfica exploratória (Figura 8), apesar de o teste formal de linearidade não ter atingido significância estatística.

A especificação foi:

$$\log(\mu_{ij}) = \beta_0 + s(x_{1,ij}) + s(x_{2,ij}) + s(x_{11,ij}) + \sum_{k=3}^{10} \beta_k x_{k,ij} + \beta_{12} x_{12,ij} \quad 19$$

Essa formulação permitiu representar de forma flexível a relação entre essas covariáveis contínuas e a variável resposta, sem impor forma funcional rígida.

A terceira formulação, GAM3, manteve as suavizações, e adicionou um termo de efeito aleatório penalizado por paciente, implementado via *spline* com base

"re" o que possibilita a modelagem da variabilidade intraindividual e da dependência entre observações repetidas:

$$\log(\mu_{ij}) = \beta_0 + s(x_{1,ij}) + s(x_{2,ij}) + s(x_{11,ij}) + \sum_{k=3}^{10} \beta_k x_{k,ij} + \beta_{12} x_{12,ij} + s(pct_j, bs = re) \quad 20$$

A inclusão do termo $s(pct, bs = "re")$ atua como um intercepto aleatório penalizado, estimado como uma constante para cada nível dos sujeitos com penalização sobre a variância entre grupos. Diferentemente dos termos de suavização para covariáveis, que modelam a forma funcional da relação, este termo serve especificamente para modelar a estrutura de correlação dos dados, capturando a heterogeneidade não observada entre os pacientes. A presença de dependência intraindividual em dados longitudinais justifica a adoção desse termo, que melhora o ajuste e reduz a variância dos resíduos (DIGGLE et al., 2023; PEDERSEN et al., 2019).

Por fim, a quarta e mais completa estrutura estatística testada, a GAM4, definida como modelo final, incorporou penalização adaptativa aos termos suavizados por meio do argumento " $select = TRUE$ ", viabilizando a exclusão automática de suavizações não significativas durante o processo de estimação. Essa estratégia favorece a parcimônia do modelo ao mesmo tempo em que mantém a flexibilidade necessária para capturar relações não lineares relevantes, conforme discutido na seção 4.11. A formulação utilizada foi:

$$\log(\mu_{ij}) = \beta_0 + s(x_{1,ij}, select = TRUE) + s(x_{2,ij}, select = TRUE) + s(x_{11,ij}, select = TRUE) + \sum_{k=3}^{10} \beta_k x_{k,ij} + \beta_{12} x_{12,ij} + s(pct_j, bs = re) \quad 21$$

Essa configuração permitiu estimar automaticamente a complexidade funcional necessária para cada preditor contínuo, assegurando flexibilidade na modelagem e controle da variabilidade intraindividual. A inclusão dos componentes

não paramétricos e aleatórios foi conduzida conforme os critérios estabelecidos nas etapas anteriores, respeitando a estrutura dos dados. A distribuição *Gamma* com *link* logarítmico foi mantida em todas as especificações testadas e os modelos foram ajustados utilizando o método REML.

A comparação formal entre as estruturas avaliadas está apresentada na Seção 4.11, com base nos valores de log-verossimilhança, AIC, BIC, deviance explicada e pseudo- R^2 ajustado, conforme detalhado na Tabela 6 – Métricas de desempenho dos modelos ajustados à variável ureia. Adicionalmente, foram consideradas evidências visuais do desempenho preditivo e da adequação dos resíduos, conforme ilustrado nas Figuras 9 a 12, que incluem a comparação do erro absoluto, a distribuição dos resíduos padronizados, sua dispersão em função dos valores ajustados e o alinhamento entre valores ajustados e observados. Esses resultados evidenciaram o desempenho superior da estrutura GAM4, justificando sua seleção como modelo final para o ajuste da variável ureia.

A seção seguinte apresenta os modelos alternativos considerados para fins comparativos, ajustados com diferentes pressupostos de distribuição, estrutura de correlação e forma funcional, visando avaliar a robustez do modelo proposto frente a outras abordagens estatísticas clássicas da literatura.

3.14 Modelos alternativos testados

Para verificar a adequação e o desempenho do GAM, foram propostas outras classes de modelos estatísticos com diferentes estruturas, funções de ligação e abordagens para lidar com a dependência intraindividual dos dados longitudinais. A análise incluiu GLM, modelos de estimação por equações generalizadas (GEE), LMM, modelos lineares generalizados mistos (GLMM) e diferentes configurações de GAM com e sem penalizações. Cada modelo foi formalmente especificado por suas equações, família de distribuição assumida, função de ligação utilizada, critérios de ajuste e abordagem para tratar a dependência dos dados longitudinais.

A seguir, apresentam-se as equações formais e especificações metodológicas dos modelos testados.

O GLM foi empregado como abordagem comparativa de referência, por sua formulação paramétrica clássica fundamentada na teoria da família exponencial de distribuições (MCCULLAGH e NELDER, 2019). Essa classe de modelos assume que

a variável resposta Y_i segue uma distribuição da família exponencial e que sua média está relacionada linearmente aos preditores por meio de uma função de ligação $g(\cdot)$.

A função de ligação $g(\mu_i) = \log(\mu_i)$ foi escolhida para garantir a positividade das predições e permitir a interpretação dos coeficientes como razões de médias. Essa transformação converte relações multiplicativas em aditivas na escala do preditor linear, promove maior estabilidade numérica na estimação via máxima verossimilhança e facilita a inferência estatística (ANNETTE J. DOBSON e ADRIAN G. BARNETT, 2018; WOOD, 2017).

A formulação funcional do GLM ajustado foi expressa da seguinte forma:

$$\log(\mu_i) = \beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_{k,i} \quad 22$$

Nessa equação, os termos $x_{k,i}$ representam as variáveis preditoras descritas na Seção 4.5, e os β_k são os respectivos coeficientes lineares estimados. Embora esse modelo não contemple não linearidades nem correlação intraindividual, foi utilizado como modelo de base para avaliar os ganhos proporcionados pelas abordagens mais flexíveis, especialmente os modelos GAM.

A abordagem preditiva GEE foi utilizada como abordagem marginal para acomodar a estrutura de dependência entre observações repetidas de um mesmo indivíduo, sem modelar explicitamente os efeitos aleatórios. Desenvolvido por LIANG, Kung Yee e ZEGGER, (1986), baseia-se em uma estrutura de quasi-verossimilhança, permitindo estimativas consistentes dos parâmetros mesmo sob especificação incorreta da matriz de correlação intraindividual, desde que a média condicional do modelo esteja corretamente definida.

Adotou-se a distribuição *Gamma* com função de ligação logarítmica, compatível com a natureza positiva e assimétrica da variável ureia, preservando a comparabilidade com os demais modelos. A correlação intraindivíduo foi modelada por meio de uma estrutura *exchangeable*, que assume correlação constante entre todas as medições de um mesmo paciente. Os parâmetros foram estimados por iteração de mínimos quadrados generalizados, utilizando o algoritmo iterativo proposto por Zeger e Liang (1986).

Sua expressão matemática é:

$$\log(\mu_{ij}) = \beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_{k,ij} \quad 23$$

A correlação entre as observações de um mesmo paciente foi modelada por meio de uma matriz de correlação *exchangeable* (estruturalmente constante), e os parâmetros foram estimados por métodos de quasi-verossimilhança, robustos a misspecificações da distribuição condicional. A comparação entre modelos foi realizada por meio do critério QIC (*Quasi-likelihood under the Independence model Criterion*), utilizado para seleção de modelos GEE com diferentes estruturas de correlação. O QIC é uma generalização do AIC para modelos estimados por *quasi-likelihood*, em que a verossimilhança completa não está disponível, mas é possível obter uma função de quasi-verossimilhança (PAN, 2001).

A estimação GLMM foi aplicada com o objetivo de incorporar a variabilidade interindividual entre pacientes por meio da introdução de um intercepto aleatório. Essa abordagem é especialmente apropriada para conjuntos de dados hierárquicos, nos quais múltiplas observações estão aninhadas dentro de cada sujeito, como ocorre em estudos longitudinais com medidas repetidas. De acordo com MOLENBERGHS e VERBEKE, (2000), os GLMM permitem modelar simultaneamente efeitos fixos e aleatórios, acomodando estruturas de correlação complexas e heterogeneidade entre indivíduos.

Neste estudo, especificou-se a distribuição Gamma com função de ligação logarítmica, adequada à natureza assimétrica e estritamente positiva da variável ureia. O componente aleatório foi representado por um intercepto específico para cada paciente, denotado por $\mu_{0j} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_u^2)$, responsável por capturar desvios individuais na linha de base.

A equação do modelo ajustado pode ser expressa como:

$$\log(\mu_{ij}) = \beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_{k,ij} + \mu_{0j} \quad 24$$

O termo μ_{ij} representa a média condicional da ureia para a observação i do paciente j , enquanto μ_{0j} denota o efeito aleatório individual, assumido como uma variável aleatória com distribuição normal de média zero e variância σ_u^2 . Este termo captura a heterogeneidade basal entre pacientes, permitindo que cada apresente um nível de resposta distinto mesmo sob os mesmos valores das covariáveis fixas (FITZMAURICE et al., 2011; MCCULLOCH e NEUHAUS, 2014; MOLENBERGHS e VERBEKE, 2000). A inclusão de um intercepto aleatório por paciente induz uma estrutura de correlação de simetria composta (ou trocável), na qual se assume que as observações de um mesmo indivíduo são igualmente correlacionadas entre si.

A estimação dos parâmetros foi realizada por máxima verossimilhança penalizada, com integração dos efeitos aleatórios via aproximação de *Laplace*, conforme proposto por BRESLOW e CLAYTON, (1993), técnica que preserva a eficiência estatística mesmo em amostras com número moderado de unidades agrupadas.

O LMM foi ajustado como abordagem paramétrica clássica na análise de dados longitudinais, assumindo distribuição normal condicional da variável resposta transformada. Essa estrutura admite a presença de múltiplas observações por unidade experimental, incorporando efeitos aleatórios, geralmente especificados no intercepto. Trata-se de uma modelagem apropriada quando se busca estimar efeitos fixos sob dependência hierárquica entre as observações (FITZMAURICE et al., 2011; MOLENBERGHS e VERBEKE, 2000).

A formulação funcional é:

$$\log(y_{ij}) = \beta_0 + \sum_{k=1}^p \beta_k x_{k,ij} + \mu_{0j} + \epsilon_{ij} \quad 25$$

em que $\mu_{0j} \sim N(0, \sigma_u^2)$ o intercepto aleatório por paciente j , e $\epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ o termo de erro residual independente. A transformação logarítmica da ureia foi adotada para

estabilizar a variância e aproximar a normalidade dos resíduos, de acordo com os pressupostos do modelo.

Embora apresente estrutura robusta e interpretação direta, o LMM impõe suposições de linearidade e normalidade, sendo inadequado para modelar padrões funcionais complexos ou distribuição assimétrica da variável resposta. Por esse motivo, sua utilização neste estudo foi considerada uma abordagem de referência para comparação com os GAM.

3.15 Avaliação do Ajuste do Modelo Final

A validação do modelo final foi conduzida com base em um conjunto de diagnósticos para verificar a adequação estrutural da especificação, a estabilidade dos suavizadores, a ausência de observações influentes desproporcionais e a conformidade dos resíduos com os pressupostos teóricos do modelo.

Segundo Wood (2017), ainda que os modelos GAM sejam reconhecidos pela flexibilidade e pela regularização automática da complexidade funcional via penalizações, essa característica exige um processo meticuloso de diagnóstico para evitar sobreajustes, distorções locais e interpretações equivocadas dos efeitos estimados. Os resultados dessa etapa estão descritos na Seção 4.13 – Diagnóstico do Modelo GAM, e incluem as Tabelas 8 a 10, que apresentam métricas de ajuste, complexidade dos suavizadores, avaliação do número de bases (k) e multicolinearidade, além das Figuras 17 a 22, que detalham os resíduos, os efeitos suavizados e a estrutura do efeito aleatório por paciente.

3.15.1 Avaliação dos resíduos

A inspeção dos resíduos é fundamental para verificar se os pressupostos do modelo foram atendidos. Para esta análise, foram utilizados os resíduos de quantis aleatorizados (*randomized quantile residuals*). Este tipo de resíduo é particularmente adequado para modelos com distribuições de resposta não normais, como a *Gamma*, pois são projetados para seguir uma distribuição normal padrão caso o modelo esteja bem especificado (Dunn & Smyth, 2018). Os resíduos foram plotados contra os valores ajustados para avaliar a homocedasticidade, e sua distribuição foi inspecionada por meio de um gráfico de quantis (*QQ-plot*) e um histograma.

Apesar da distribuição *Gamma* não requer normalidade dos resíduos, padrões como forte assimetria, acúmulo de resíduos nas extremidades ou dependência serial indicariam especificações inadequadas (WOOD, 2017).

3.15.2 Adequação dos suavizadores

A verificação da adequação dos suavizadores foi conduzida com base na complexidade funcional das curvas estimadas, na suficiência da base de suavização k e na inspeção empírica da forma ajustada. Nos modelos GAM, a suavização penalizada atua limitando a flexibilidade das funções $s(x)$ por meio do parâmetro de suavidade λ , permitindo que a função acompanhe os padrões dos dados sem induzir sobreajuste, conforme descrito na equação 14.

A avaliação da suficiência do grau de suavização considerou o teste de adequação da base k , comparando os EDF estimados com o limite teórico $k - 1$. Valores de EDF próximos a esse limite indicam possível subdimensionamento da base, o que pode comprometer a representação das variações marginais dos preditores contínuos. Esse teste foi conduzido com a função *gam.check()* do pacote *mgcv*, conforme descrito por Wood (2017), e os resultados estão sumarizados na Tabela 10.

As curvas funcionais ajustadas foram inspecionadas graficamente com intervalo de confiança de 95%, essa avaliação permitiu verificar a presença de tendências estruturadas, flutuações excessivas ou extrapolações nas extremidades, o que sinalizaria inadequação do ajuste. As curvas ajustadas estão ilustradas na Figura 19. As curvas apresentaram conformidade clínica e estabilidade estatística, especialmente nas regiões com maior densidade observacional, validando o uso da penalização aplicada.

A inclusão do argumento *select = TRUE* remove automaticamente suavizações não informativas, via penalização adaptativa, o que resultou na redução dos EDF para valores próximos de 1 em algumas variáveis. Tal comportamento é coerente com funções constantes ou aproximadamente lineares, e contribui para evitar sobreparametrização da estrutura ajustada. Essa abordagem, conforme relatado por Marra e Wood (2011), contribui para a parcimônia do modelo, ao manter apenas os termos suavizados com relevância estatística e respaldo clínico.

Com base nas evidências empíricas e nos critérios de avaliação adotados, conclui-se que os suavizadores implementados na formulação final apresentaram desempenho satisfatório para capturar a complexidade funcional dos preditores contínuos sem comprometer a estabilidade do modelo. Essa adequação reforça a confiança na estrutura ajustada para interpretação clínica e inferência estatística.

3.15.3 Diagnóstico de influência e estabilidade

A análise da influência individual e da estabilidade global do modelo ajustado foi conduzida com base em medidas de alavancagem, influência combinada e variações nos coeficientes estimados. O valor de alavancagem h_{ii} , calculado a partir da diagonal da matriz $\hat{H}$, foi extraído com a função *hatvalues()* e representa o quanto a i -ésima observação contribui para sua própria predição. Observações com alavancagem elevada, especialmente em regiões do domínio com baixa densidade de dados, podem influenciar de maneira desproporcional a forma funcional da estimativa suavizada $f(x)$, comprometendo a generalização do modelo (WOOD, 2017).

A influência global de cada observação sobre o conjunto do ajuste foi quantificada pela distância de Cook (D_i), que sintetiza o impacto combinado da alavancagem e do resíduo em um único índice. Sua formulação no contexto dos GAM é dada pela Equação 26. Sua formulação no contexto dos GAM é dada por:

$$D_i = \frac{(\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(-i)})^T X^T X (\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(-i)})}{p \cdot \hat{\sigma}^2} \quad 26$$

Nessa formulação, $\hat{\beta}$ é o vetor de coeficientes estimado com todos os dados, $\hat{\beta}_{(-i)}$ é o vetor estimado com a exclusão da i -ésima observação, X é a matriz do modelo p indica o número total de parâmetros estimados, e $\hat{\sigma}^2$ representa o parâmetro de dispersão ajustado. Essa métrica, operacionalizada no pacote *mgcv* pela função *influence.gam()*, permite avaliar o impacto da exclusão de um ponto específico na estabilidade do ajuste, incorporando simultaneamente alavancagem e resíduo.

A função *influence.gam()* também fornece os valores de *dfbetas*, que expressam a variação relativa de cada coeficiente estimado quando uma observação

é removida, permitindo identificar preditores sensíveis a casos específicos. Essa abordagem é particularmente importante em estudos longitudinais com número moderado de unidades amostrais e múltiplas medições por sujeito, como neste trabalho, onde trajetórias clínicas individuais podem exercer impacto desproporcional no ajuste global do modelo (MARRA e WOOD, 2011).

Apesar da capacidade dos modelos GAM em acomodar *outliers* por meio da suavização penalizada e da flexibilidade funcional, observações com influência excessiva ainda representam um risco potencial à consistência estrutural e à robustez das inferências. A inspeção dos gráficos de resíduos *versus* alavancagem e da distribuição das medidas de influência permite detectar instabilidades locais geradas por casos extremos. Quando não identificadas e controladas, essas observações podem distorcer a estimativa de $f(x)$, impactando a validade clínica dos achados (HASTIE e TIBSHIRANI, 2017).

A estabilidade estrutural da formulação ajustada foi ainda reforçada pela consistência dos valores de EDF discutidos na seção 4.13.2, indicando que a complexidade das funções suavizadas permaneceu dentro dos limites adequados, sem evidências de sobreajuste. A convergência dessas análises permite concluir que o modelo final apresentou robustez estatística, equilíbrio funcional e confiabilidade para interpretação clínica.

3.16 Gráficos complementares

A literatura especializada recomenda o uso de diferentes representações gráficas para uma avaliação diagnóstica abrangente da qualidade de ajuste de modelos semi-paramétricos, como os GAM, especialmente em contextos longitudinais com variáveis assimétricas (PEDERSEN et al., 2019; WOOD, 2017; ZUUR et al., 2009). Tais representações permitem investigar aspectos que não são plenamente captados por métricas formais ou testes analíticos.

Para verificar a presença de heterocedasticidade e a possibilidade de padrões residuais não modelados, foi utilizado o gráfico de resíduos padronizados *versus* valores ajustados (Figura 17), cuja distribuição ideal é aleatória ao redor da linha zero. A ausência de padrões sistemáticos ou dispersão crescente ao longo do eixo horizontal sugere homocedasticidade e adequação estrutural da função $f(x)$ ajustada. Essa verificação é especialmente relevante em modelos com distribuição

Gamma, onde a variância é proporcional ao quadrado da média, e desvios podem comprometer a consistência das inferências (WOOD, 2017).

A distribuição dos resíduos foi inspecionada por meio de um histograma e um gráfico QQ-plot, ambos apresentados no painel da Figura 17. Embora a normalidade dos resíduos não seja pressuposto em modelos com distribuição não gaussiana, a ausência de caudas alongadas, assimetrias marcantes ou picos agudos indica que os resíduos se distribuem de forma compatível com as premissas do modelo. O *QQ-plot* permite identificar distorções nas extremidades da distribuição, sendo um recurso visual indicado para detectar falhas locais de ajuste (WOOD, 2017; ZUUR et al., 2009).

A avaliação da independência serial dos resíduos foi realizada por meio da função de autocorrelação (ACF), apresentada na Figura 18, e do teste de *Box-Ljung*, que testa a presença de correlação entre erros consecutivos em séries temporais ou observações agrupadas. Em dados longitudinais, como os utilizados neste estudo, a dependência intraindivíduo é um aspecto central a ser controlado. A ausência de autocorrelação significativa, associada à inclusão do efeito aleatório por paciente na formulação GAM, indica que a estrutura de repetição das medidas foi adequadamente incorporada ao modelo (LIN e ZHANG, 1999; MARRA e WOOD, 2011)

A combinação desses recursos gráficos foi fundamental para confirmar a estabilidade dos resíduos e a plausibilidade funcional dos efeitos estimados. A convergência entre os diagnósticos residuais, a inspeção das curvas suavizadas e os gráficos complementares reforça a robustez da estrutura ajustada, consolidando a formulação GAM adotada como apropriada tanto do ponto de vista estatístico quanto clínico.

3.17 Verificação dos pressupostos estruturais

Como etapa final da construção e validação do modelo GAM4, procedeu-se à verificação dos pressupostos estatísticos que sustentam a legitimidade inferencial do modelo, com três dimensões centrais: a independência condicional dos resíduos, para evitar viés na estimação da variância; a adequação dos termos suavizados, avaliada por meio da penalização adaptativa, dos graus de liberdade efetivos (EDF) e do teste de suficiência da base de suavização (k-index, Tabela 10); e a compatibilidade da família de distribuição assumida com as propriedades observadas

da resposta, validada com base na assimetria, positividade e nos gráficos residuais (MARRA e WOOD, 2011; MCCULLAGH e NELDER, 2019).

Esses critérios foram satisfatoriamente atendidos, conforme demonstrado nos resultados da seção 4.13, com base nas Figuras 17 a 22 e Tabelas 8 a 10. Através das análises descritas neste capítulo, verifica-se que a arquitetura do modelo respeita os pressupostos fundamentais, sustentando a validade dos resultados inferenciais. As próximas seções apresentam os resultados, com detalhamento das características da amostra, ajustes dos modelos e interpretação clínica dos resultados.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

A amostra deste estudo foi composta por 56 pacientes adultos internados em UTI com diagnóstico de IRA e submetidos à hemodiálise hospitalar entre janeiro e dezembro de 2022. Os dados foram organizados em formato longitudinal com três tempos clínicos: T0, T1 e T2, totalizando 168 observações.

Observou-se predominância do gênero masculino, com 38 pacientes (67,9%), enquanto o gênero feminino correspondeu a 18 casos (32,1%). Em relação às comorbidades, 15 pacientes (26,8%) apresentavam HAS, 5(8,9%) eram diabéticos, e 21(37,5%) evoluíram com sepse durante a internação. Destaca-se que a maioria da amostra (n = 37; 66,1%) apresentava duas ou mais condições clínicas associadas, caracterizando um perfil de alta complexidade assistencial.

Quanto à classificação clínica da IRA, 41 pacientes (73,2%) apresentaram a forma oligúrica, enquanto 15(26,8%) apresentaram quadro anúrico. A distribuição dos diagnósticos de admissão evidenciou diversidade clínica: causas infecciosas e pós-operatórias foram igualmente predominantes (n = 14; 25,0% cada), seguidas por distúrbios respiratórios (n = 9; 16,1%), gastrointestinais (n = 6; 10,7%), oncológicos (n = 5; 8,9%), cardiovasculares e renais (n = 3 cada; 5,4%), além de trauma e distúrbios neurológicos (n = 1 cada; 1,8%).

Em relação ao desfecho clínico, 31 pacientes (55,4%) receberam alta hospitalar, enquanto 25(44,6%) evoluíram a óbito durante o período de internação. Esses achados reforçam a heterogeneidade clínica da amostra, caracterizada por múltiplas comorbidades, alta gravidade e diversidade etiológica.

4.2 Variáveis numéricas

As variáveis contínuas analisadas neste estudo incluíram: ureia, creatinina, potássio, sódio, volume urinário, idade, tempo de internação, tempo de tratamento dialítico e número de sessões realizadas. A Tabela 1 apresenta as estatísticas descritivas globais dessas variáveis com base nas 168 observações longitudinais.

Tabela 1 – Estatísticas descritivas globais das variáveis numéricas.

Variável	Méd. (DP)	Med.	Mín.	Máx.	Assim.	Curt.	EP
Ureia (mg/dL)	130,77 (54,32)	122	10	325	0,67	0,6	4,19
Creatinina (mg/dL)	4,78 (2,87)	4	0,7	18,3	1,69	3,89	0,22
Potássio (mEq/L)	4,84 (0,83)	4,7	3,1	7,7	0,66	0,79	0,06
Sódio (mEq/L)	137,12 (9,36)	136	121,6	224	5,01	42,38	0,72
Volume urinário (mL)	457,70 (704,55)	200	0	3800	2,58	6,98	54,36
Sessões de HD	3,96 (4,07)	3	1	25	2,84	10,68	0,31
Idade (anos)	60,25 (12,29)	60	25	84	-0,3	-0,28	0,95
Dias de internação	10,86 (13,79)	7	1	88	3,51	15,43	1,06
Dias de tratamento	5,18 (6,96)	3	0	35	2,36	6,19	0,54

Legenda: Méd.: Média; DP: Desvio padrão; Med.: Mediana; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; Assim.: Assimetria; Curt.: Curtose; EP: Erro padrão.

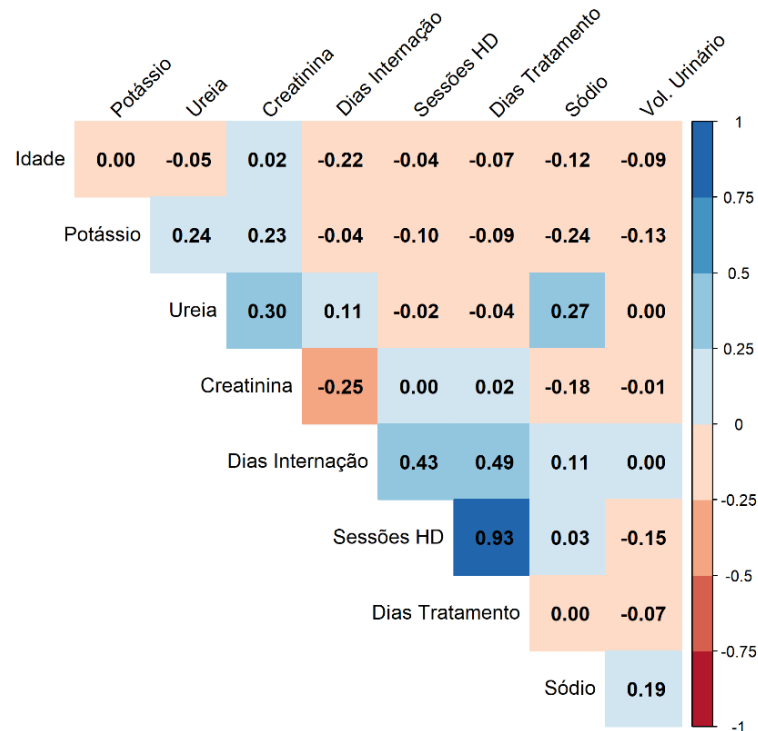
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A análise global das variáveis numéricas revelou elevada dispersão em marcadores como volume urinário, sessões de hemodiálise e tempo de internação. A distribuição assimétrica de creatinina, ureia e potássio evidencia a variabilidade metabólica presente nos pacientes críticos com IRA. Além disso, observou-se curtose acentuada em variáveis como sódio e dias de internação, indicando presença de valores extremos que podem influenciar o ajuste estatístico.

4.3 Correlação de *Spearman* entre variáveis numéricas

A Figura 1 apresenta a matriz de correlação de *Spearman* entre as principais variáveis contínuas do estudo, essa análise avalia a força e a direção das associações monotônicas, sem pressupor normalidade dos dados.

Figura 1 - Correlação de Spearman entre variáveis numéricas.



Nota: ρ = coeficiente de correlação de *Spearman*. Valores positivos indicam associação direta; negativos, associação inversa. Segundo Mukaka (2012), valores de $|\rho| \geq 0,80$ indicam correlação muito forte; entre 0,60 e 0,79, forte; entre 0,40 e 0,59, moderada; entre 0,20 e 0,39, fraca; e abaixo de 0,20, muito fraca.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Observou-se correlação moderada entre ureia e creatinina ($\rho = 0,30$), bem como entre sessões e dias de internação ($\rho = 0,38$) e entre dias de internação e dias de tratamento ($\rho = 0,43$). Já a correlação entre sessões e dias de tratamento foi muito forte ($\rho = 0,94$), indicando sobreposição substancial de informação entre essas variáveis. Os demais coeficientes permaneceram abaixo de $|\rho| = 0,30$, sugerindo associações fracas e relativa independência entre os pares.

Esses achados contribuíram na seleção dos preditores da modelagem estatística subsequente, pois, dado o risco de multicolinearidade e sobreposição de informação explicativa entre essas variáveis, optou-se pela exclusão de dias de tratamento e dias de internação das formulações iniciais do GAM, priorizando a variável sessões, que apresentou melhor desempenho preditivo nos testes univariados. Essa decisão visou preservar a estabilidade do ajuste e evitar redundância entre preditores. Para complementar a análise de colinearidade, foi calculado o Fator de Inflação da Variância (VIF), que avalia a multicolinearidade entre um conjunto de variáveis preditoras.

4.4 Avaliação de multicolinearidade

A presença de multicolinearidade pode comprometer a estabilidade dos coeficientes estimados em modelos de regressão, dificultando a interpretação dos efeitos individuais. Para investigar essa possibilidade entre as variáveis preditoras contínuas candidatas à modelagem, foi calculado o Fator de Inflação da Variância (*Variance Inflation Factor* – VIF). Os valores obtidos estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – VIF.

Variável	VIF
Creatinina	1.10
Potássio	1.19
Sódio	1.14
Idade	1.04
Sessões	1.03
Volume	1.04

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Todos os valores ficaram abaixo do limiar crítico convencional de 5, sugerido por KUTNER et al., (2005), e também do limiar mais conservador de 2,5, frequentemente citado em estudos biomédicos. Portanto, não foi identificada multicolinearidade preocupante entre os preditores contínuos, o que contribui para a robustez e interpretabilidade da estratégia estimada.

4.5 Análise descritiva longitudinal dos dados

Com o objetivo de compreender a evolução temporal dos marcadores clínico-laboratoriais ao longo da internação, a Tabela 3 apresenta as estatísticas descritivas estratificadas por tempo clínico.

Tabela 3 – Estatísticas descritivas por tempo clínico.

Variável	Média (DP)	Med.	Mín.	Máx.	Q1	Q3	EP
Ureia (T0)	127,82 (58,21)	119,5	10	275	91	162,25	7,78
Ureia (T1)	148,96 (59,99)	143	56	325	103,75	179,25	8,02
Ureia (T2)	115,52 (37,26)	121	52	198	92,25	131,25	4,98
Creatinina (T0)	4,42 (3,31)	3,3	0,7	18,3	2,3	5,78	0,44
Creatinina (T1)	5,57 (3,13)	4,65	1	16	3,38	6,78	0,42
Creatinina (T2)	4,33 (1,81)	4	1,5	10	3,1	5,28	0,24
Sódio (T0)	138,98 (13,44)	137,9	121,6	224	133,35	141,08	1,8
Sódio (T1)	137,51 (7,16)	137	123	167	133	141,25	0,96
Sódio (T2)	134,88 (5,06)	134,5	125	158	132	136,25	0,68
Potássio (T0)	4,75 (0,73)	4,7	3,3	6,9	4,3	5,2	0,1
Potássio (T1)	5,08 (0,96)	5	3,2	7,7	4,4	5,63	0,13
Potássio (T2)	4,69 (0,74)	4,7	3,1	6,6	4,4	4,9	0,1
Volume (T0)	410,52 (653,87)	187,5	0	3600	41,25	512,5	87,39
Volume (T1)	389,29 (644,49)	175	0	3800	50	462,5	86,07
Volume (T2)	573,30 (802,29)	200	0	3200	25	712,5	107,14

Nota: T0: admissão na UTI; T1: pré-diálise; T2: desfecho (alta ou óbito); Média $\pm$ DP: média aritmética e desvio padrão; Med.: mediana; Mín.: valor mínimo observado; Máx.: valor máximo observado; Q1: primeiro quartil (25º percentil); Q3: terceiro quartil (75º percentil); EP: erro padrão da média.

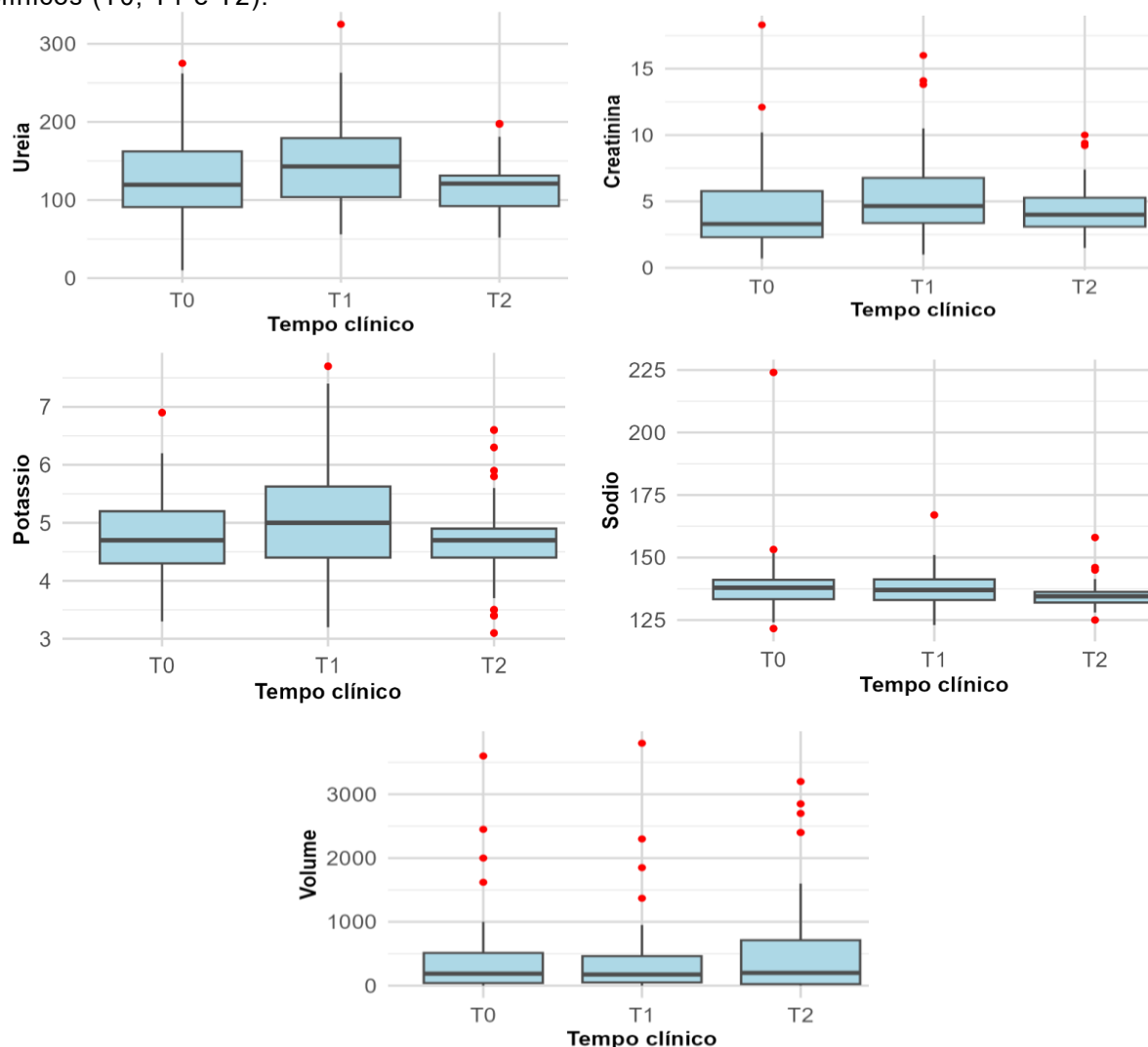
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A estratificação temporal das variáveis contínuas oferece uma visão preliminar das alterações funcionais ocorridas ao longo da internação, entretanto, a análise gráfica complementar (*boxplots*) detalha melhor a distribuição e a dispersão desses parâmetros, destacando a presença de *outliers*, na seção a seguir.

4.6 Análise gráfica longitudinal

A Figura 2 apresenta a distribuição dos principais biomarcadores nos três tempos clínicos definidos no estudo (T0, T1 e T2), permitindo visualizar a variação da mediana, a dispersão e a presença de valores extremos ao longo da trajetória clínica dos pacientes.

Figura 2 - Distribuição dos principais biomarcadores laboratoriais (boxplots) nos três tempos clínicos (T0, T1 e T2).



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A análise do painel revela um padrão consistente para a ureia e a creatinina. Ambos os marcadores evidenciam uma elevação da mediana e um aumento da dispersão no tempo T1, sugerindo acúmulo de escórias nitrogenadas antes da intervenção dialítica. Em T2, observa-se uma redução em ambos, refletindo a resposta terapêutica à diálise. Para a creatinina, os níveis em T0 já se encontravam significativamente elevados, indicando disfunção renal já instalada na admissão.

Um comportamento semelhante, porém mais discreto, é visto para o potássio, que também apresenta um pico em T1, com valores extremos que indicam risco clínico relevante ($>6,5$ mEq/L). Em contraste, o sódio sérico apresenta valores mais estáveis ao longo dos três tempos, com apenas uma leve tendência de redução em T2. Por fim, o volume urinário demonstrou a maior dispersão entre todos os

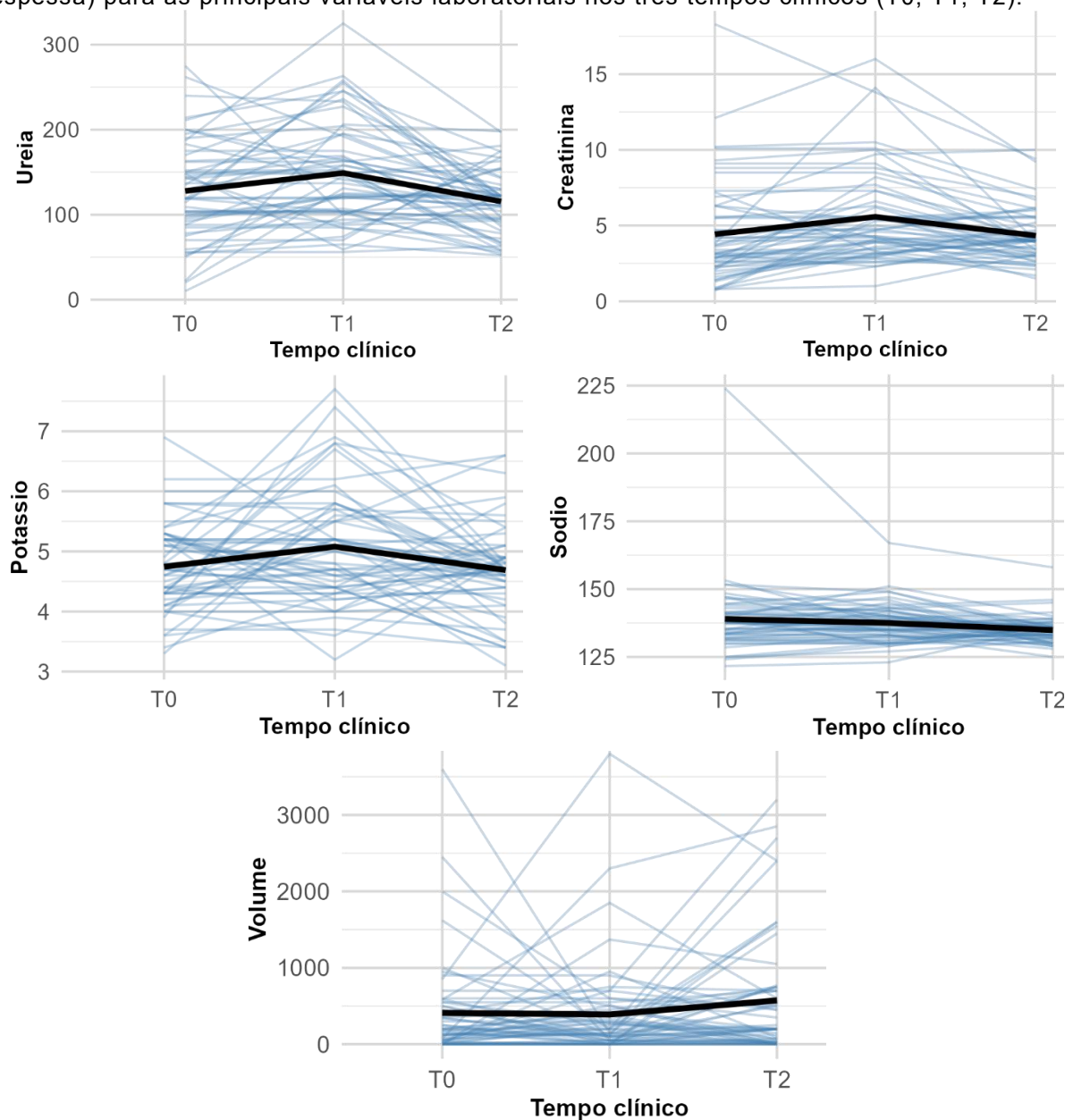
marcadores, com ampla variação em todos os tempos. A presença tanto de anúria persistente quanto de recuperação significativa da diurese em T2 reflete as diferentes trajetórias de recuperação funcional renal entre os pacientes.

Dada a heterogeneidade clínica observada nestes gráficos agregados, a próxima seção complementa a análise com visualizações que acompanham a evolução individual de cada paciente.

4.7 Trajetória individual dos pacientes

Para além da análise das distribuições agregadas, a visualização das trajetórias individuais dos pacientes é fundamental para compreender a heterogeneidade da resposta clínica. A Figura 3 apresenta os perfis longitudinais (spaghetti plots) para as principais variáveis laboratoriais, onde cada linha representa a evolução de um único paciente ao longo dos tempos T0, T1 e T2.

Figura 3 - Perfil longitudinal individual (“*spaghetti plot*”) e tendência média (linha preta espessa) para as principais variáveis laboratoriais nos três tempos clínicos (T0, T1, T2).



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A tendência geral, observada na linha média (preta), é consistente para a ureia e a creatinina: uma elevação dos níveis no tempo T1 (pré-diálise), seguida por uma queda no tempo T2, refletindo o efeito esperado da terapia dialítica. O mesmo padrão de pico em T1 e queda em T2 é sutilmente observado para o potássio. Em contraste, o sódio exibe maior estabilidade, com uma discreta tendência de queda ao longo do tempo.

Contudo, a principal informação extraída da Figura 3 é a expressiva variabilidade individual. Em todos os gráficos, as linhas individuais se cruzam em

múltiplas direções, revelando que os pacientes não seguem uma trajetória única. Há pacientes cujos níveis de ureia e creatinina continuam elevados mesmo após a diálise, enquanto outros mostram uma queda acentuada. O volume urinário é o exemplo mais extremo dessa heterogeneidade, com trajetórias que vão da anúria persistente à recuperação de diurese superior a 2.000 mL.

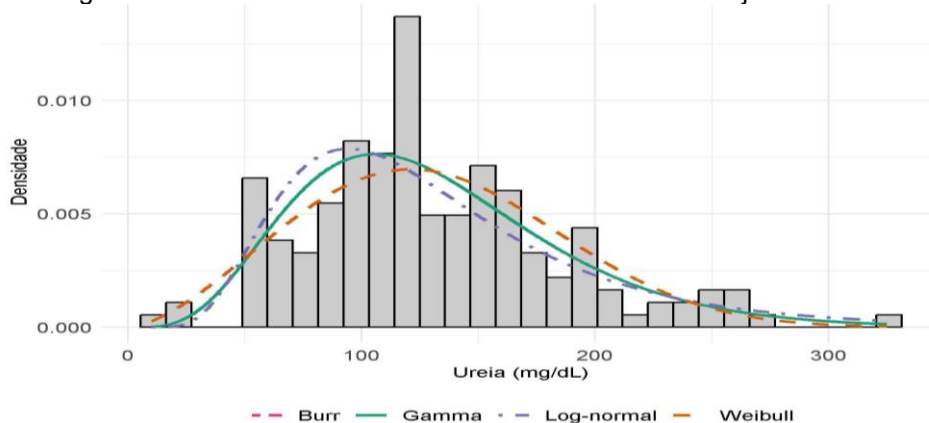
Essa alta variabilidade interpacientes reforça a necessidade de modelos estatísticos que incorporem essa estrutura de dados, como os modelos com efeitos aleatórios, para capturar adequadamente a dinâmica individual.

4.8 Análise da distribuição da variável resposta

A caracterização da distribuição empírica dos níveis de ureia foi conduzida com o objetivo de embasar a escolha da família de distribuição a ser utilizada na modelagem estatística. Considerando a natureza contínua, estritamente positiva e assimétrica da variável-resposta, foram aplicadas abordagens descritivas, gráficas e inferenciais para avaliar a adequação de diferentes distribuições teóricas, com ênfase em *Gamma*, *Weibull*, *Log-normal* e *Burr*.

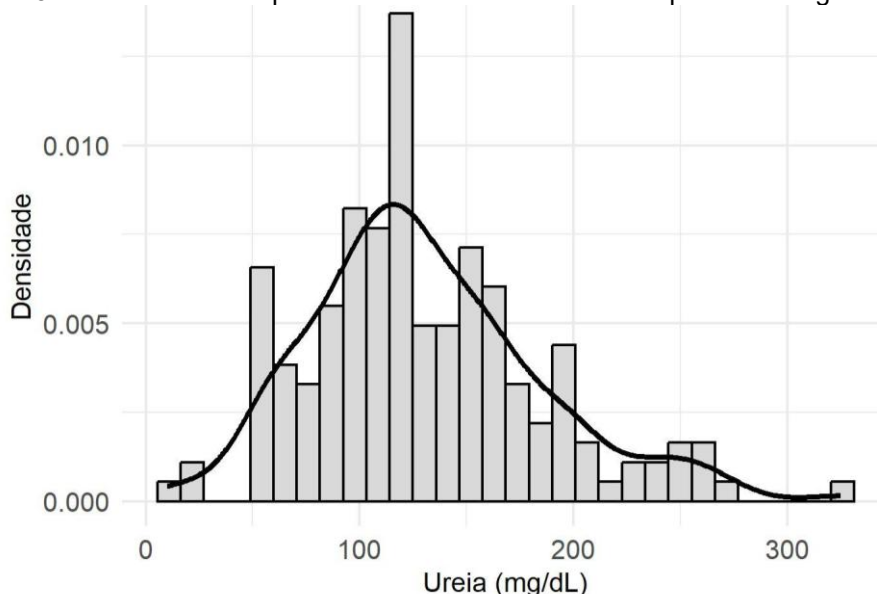
Inicialmente, foi construído um histograma da ureia com sobreposição das curvas de densidade ajustadas para cada distribuição candidata. Observou-se forte assimetria à direita, com concentração de valores abaixo de 150 mg/dL e presença de cauda longa. A distribuição *Gamma* apresentou a melhor aderência visual à forma empírica, especialmente na região central e nas caudas. A *Weibull* apresentou desempenho semelhante, enquanto as distribuições *Log-normal* e *Burr* evidenciaram maior discrepância nas extremidades.

Figura 4 – Histograma da ureia com curvas de densidade teórica ajustadas.



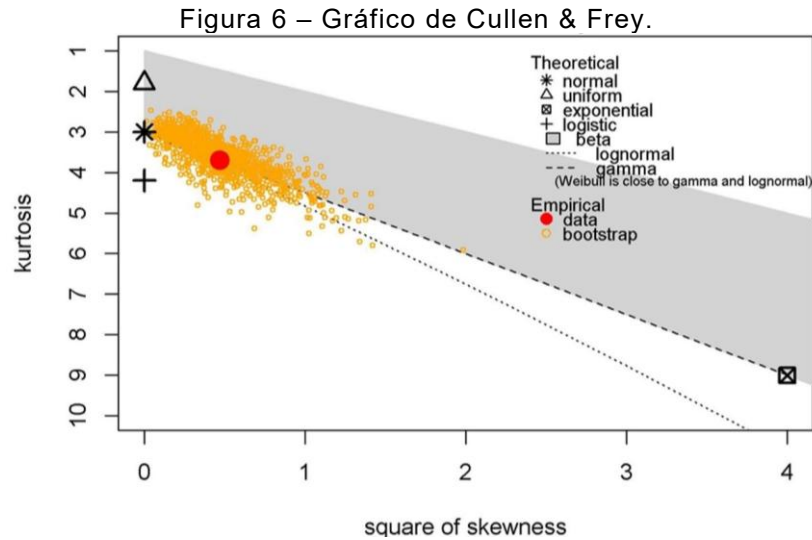
Em seguida, foi estimada a densidade empírica da ureia por meio do método de kernel que não assume forma funcional prévia e permite visualizar a tendência global da distribuição dos dados. O gráfico reforçou a presença de assimetria positiva, cauda alongada e a existência de um platô leve na região de maior concentração de valores.

Figura 5 – Densidade empírica da variável ureia obtida por núcleo gaussiano.



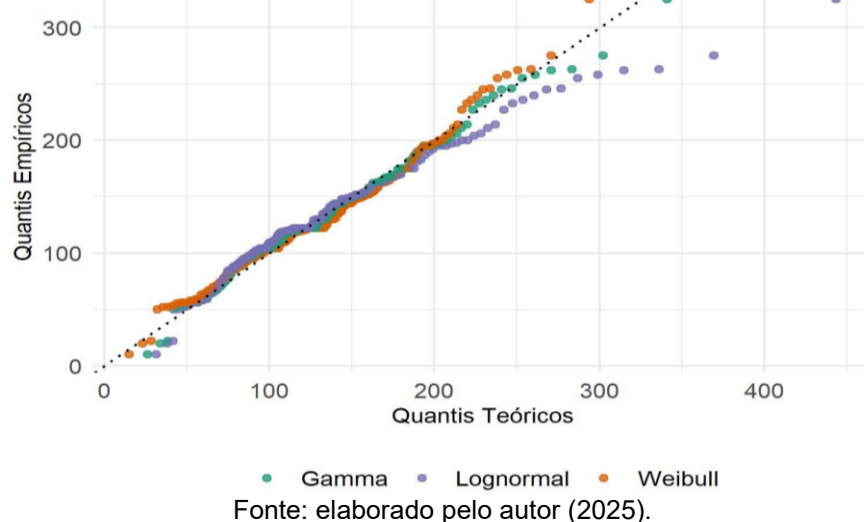
Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Para complementar a inspeção visual, foi elaborado o gráfico de *Cullen e Frey*, que combina os momentos amostrais de assimetria ao quadrado e curtose para posicionar a distribuição empírica em relação a regiões teóricas associadas a diferentes famílias de distribuições contínuas. Foram realizadas 1.000 reamostragens *bootstrap* com reposição, com o intuito de estimar a variabilidade dos momentos e delimitar uma região de dispersão confiável. O ponto empírico resultante posicionou-se em área compatível com as distribuições *Gamma* e *Weibull*. A função *Gamma* ajustada mostrou maior proximidade com os dados observados e com o centro da nuvem de reamostragens.



Também foram elaborados *QQ-plots* para comparar os quantis empíricos da ureia com os quantis teóricos das distribuições avaliadas. A distribuição *Gamma* apresentou alinhamento adequado à linha de identidade em toda a faixa de valores, demonstrando boa aderência. A distribuição *Weibull* apresentou ajuste razoável nos quantis centrais, com leve desvio nas extremidades. A distribuição *Log-normal* mostrou maior dispersão, principalmente na cauda superior.

Figura 7 – Quantis empíricos da ureia e os quantis teóricos das distribuições.



Conforme descrito na metodologia, foram aplicados testes formais de bondade de ajuste, cujas estatísticas (KS, CvM e AD) são apresentadas na Tabela 4. Para estes testes, valores menores indicam melhor aderência. A tabela também inclui

os critérios de informação (AIC e BIC), nos quais valores menores também sugerem um melhor equilíbrio entre ajuste e complexidade do modelo.

A distribuição *Gamma* obteve os menores valores para as estatísticas de aderência e não foi rejeitada em nenhum dos testes ($p > 0,05$). Embora a distribuição *Weibull* tenha apresentado um valor de BIC ligeiramente menor, a distribuição *Gamma* demonstrou um desempenho geral superior, considerando a convergência de todos os critérios e a melhor aderência visual nos gráficos diagnósticos.

Tabela 4 – Estatísticas dos testes de aderência às distribuições ajustadas à variável ureia.

Distribuição	KS	CvM	AD	AIC	BIC
Gamma	0,0555	0,09	0,67	1816,64	1826,89
Weibull	0,0796	0,11	0,88	1815,36	1825,61
Log-normal	0,0852	0,16	1,45	1838,46	1848,71

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Os critérios AIC e BIC foram utilizados para quantificar o desempenho ajustado das distribuições. A *Weibull* apresentou o menor BIC, enquanto a *Gamma* obteve valores competitivos em ambos os critérios. A *Log-normal* demonstrou desempenho inferior nos testes formais e nos gráficos comparativos. Apesar do bom resultado em BIC, a *Weibull* apresentou piores métricas de aderência e menor compatibilidade com os padrões observados.

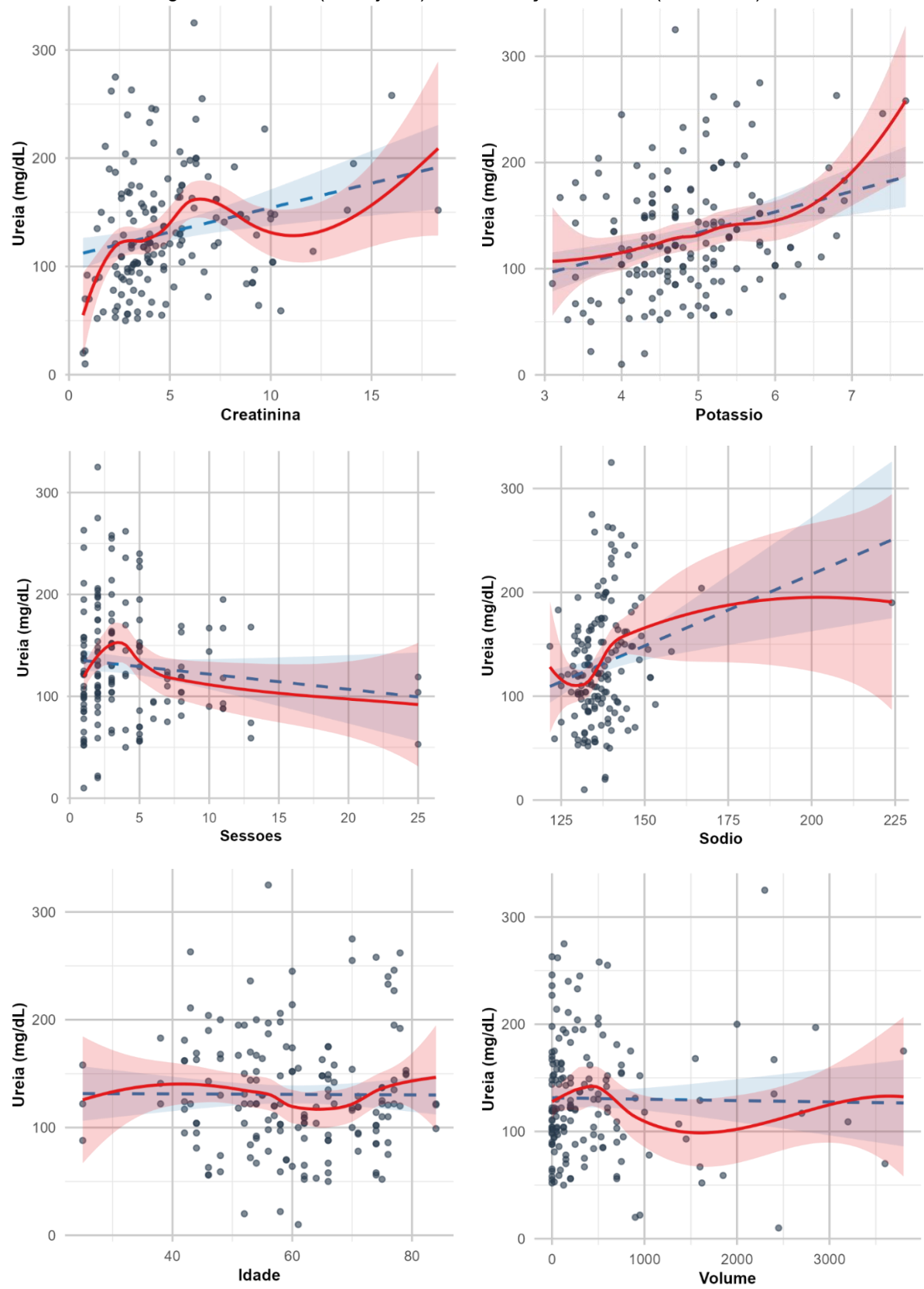
Dessa forma, a distribuição *Gamma* foi adotada na modelagem da variável-resposta ureia, por apresentar aderência empírica satisfatória, robustez nos testes formais, compatibilidade com a estrutura dos GAM por pertencer à família exponencial e desempenho competitivo nos critérios de informação. Optou-se pelo uso do *link* logarítmico, por assegurar a positividade da variável e contribuir para a estabilização da variância.

4.9 Avaliação da necessidade de suavização das covariáveis

Antes da construção dos modelos GAM, foi realizada uma etapa exploratória para investigar possíveis relações não lineares entre a variável resposta (ureia) e os principais preditores contínuos. Essa análise orienta a inclusão de suavizadores penalizados (*splines*) na etapa de modelagem. Foram avaliadas como candidatas à suavização: creatinina, potássio, sódio, volume urinário, idade e número de sessões.

A avaliação foi composta por análise gráfica e testes estatísticos. Nos gráficos de dispersão ureia $\times$ covariável, foram sobrepostas duas linhas de tendência: uma linear (tracejada) e uma suavizada com o método LOESS (do inglês, Locally Estimated Scatterplot Smoothing), um estimador não paramétrico que ajusta curvas locais aos dados para visualizar a forma da relação entre as variáveis (Wickham, 2016). A análise visual conjunta dessas relações está apresentada na Figura 8.

Figura 8 - Gráficos de dispersão entre a ureia e as covariáveis contínuas, com linha de regressão linear (tracejada) e suavização LOESS (vermelha).



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

A análise da Figura 8 evidencia que a premissa de linearidade não se sustenta para diversas variáveis. A relação com a creatinina, por exemplo, indica um padrão bifásico claro, com subida acentuada da ureia até cerca de 5 mg/dL, uma leve queda entre 6 e 10 mg/dL, e nova elevação a partir desse ponto. De forma igualmente nítida, a variável número de sessões de hemodiálise apresentou comportamento não linear, com um declínio acentuado nas sessões iniciais seguido de estabilização. Para o potássio, também se observa uma curvatura ascendente, com a linha LOESS se distanciando da regressão linear a partir de 5,5 mEq/L.

Em contraste, a relação entre ureia e sódio, apesar de uma leve inclinação, mostrou um padrão geral próximo da linearidade. O mesmo ocorreu com a idade, cuja suavização resultou em uma linha quase horizontal, não indicando a necessidade de um ajuste não linear. Por fim, a análise do volume urinário revelou grande dispersão dos dados e ausência de um padrão relacional definido, com a linha LOESS oscilando sem um traçado consistente.

Em suma, a inspeção visual sugere fortemente a presença de não linearidade para as variáveis creatinina e número de sessões, e potencialmente para o potássio, justificando a aplicação de testes formais para confirmar a necessidade de suavização na modelagem.

4.10 Testes de linearidade

Após a análise gráfica inicial, foi conduzida uma etapa formal de avaliação estatística para verificar a presença de não linearidade entre a variável resposta (ureia) e os preditores contínuos. Para cada covariável, ajustaram-se dois modelos aditivos: um com especificação linear e outro com suavização penalizada por *splines*, ambos estimados com distribuição normal e função de ligação identidade, com propósito exclusivamente diagnóstico.

A comparação entre os modelos foi realizada pelo teste F (via anova com REML), complementada pela análise EDF, da *deviance* explicada e pelo teste de erro de especificação da equação de regressão (RESET) de Ramsey. Este teste verifica se a inclusão de potências das variáveis preditas melhora o ajuste do modelo, sendo um indicador de que a forma funcional linear é inadequada devido à omissão de termos não lineares (Ramsey, 1969).

A Tabela 5 sintetiza os resultados obtidos. A presença de não linearidade foi considerada confirmada quando o teste F foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$) e o *edf* do suavizador foi superior a 1,5, desde que corrobore com os padrões visuais e com a plausibilidade clínica.

Tabela 5 – Testes formais de linearidade e complexidade.

Variável	EDF	Desvio Explicado (%)	Valor-p (GAM F)	Valor-p (RESET)
Creatinina	7,15	20,5	< 0,001	0,008
Potássio	1,21	9,1	0,219	0,194
Sódio	1,73	7,2	0,109	0,230
Volume urinário	4,12	3,5	0,224	0,837
Idade	1,85	1,2	0,233	0,233
Sessões de HD	4,40	6,7	0,063	0,186

Nota: GAM F = p-valor do teste F entre modelos linear e suavizado; RESET = teste de especificação funcional do modelo linear;

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Os resultados sustentam a inclusão de suavização para a variável creatinina, cujo comportamento funcional foi estatisticamente complexo ($EDF = 7,15$), com alta variabilidade explicada (20,5%) e significância nos testes F e RESET. No caso das sessões de hemodiálise, embora o valor-p do teste F tenha ficado próximo ao nível de significância de 5% ($p = 0,063$), o EDF elevado (4,40) e a coerência com o padrão visual identificam potencial ganho com a aplicação de suavização.

As demais covariáveis (potássio, sódio, volume urinário e idade) não apresentaram indícios estatísticos robustos de não linearidade. Os valores de EDF permaneceram próximos da linearidade, e a contribuição para o desvio explicado foi modesta. Apesar de o volume urinário ter exibido $EDF > 4$, a ausência de suporte gráfico e a baixa variabilidade explicada (3,5%) não justificaram sua suavização.

Portanto, conforme preconizado por Wood (2017), a decisão final sobre a forma funcional de cada variável é resultado da análise conjunta entre critérios estatísticos, coerência clínica e evidência empírica visual, evitando o uso desnecessário de termos suavizados e promovendo maior estabilidade e interpretabilidade do modelo.

4.11 Comparação entre estruturas de modelos GAM

A modelagem estatística foi conduzida de maneira progressiva, avaliando os efeitos da inclusão de splines, termos de efeito aleatório e seleção adaptativa de

variáveis sobre o desempenho dos modelos. Foram testadas quatro configurações distintas, todas ajustadas com distribuição Gamma, função de ligação logarítmica, estimação por REML e dados longitudinais organizados por paciente (pct).

O primeiro modelo, denominado GAM1 (Apêndice A), foi especificado com estrutura puramente linear para todos os preditores, servindo como modelo de referência (*baseline*) para quantificar o ganho de ajuste dos modelos mais complexos. A fórmula adotada foi: ureia ~ creatinina + potássio + sessões + sódio + idade + tempo + sepse + has + diabetes + ira.

O segundo modelo, denominado GAM2 (Apêndice B), incorporou suavizadores penalizados para as covariáveis creatinina, potássio e sessões, conforme justificado na metodologia, onde a necessidade de suavização foi indicada pela análise exploratória. Sua especificação foi: ureia ~ s(creatinina) + s(potássio) + s(sessões) + sódio + idade + tempo + sepse + has + diabetes + ira.

O terceiro modelo, GAM3 (Apêndice C), incluiu um termo de efeito aleatório penalizado por paciente, permitindo acomodar a estrutura de medidas repetidas. A fórmula foi: ureia ~ s(creatinina) + s(potássio) + s(sessões) + sódio + idade + tempo + sepse + has + diabetes + ira + s(pct, bs = "re").

O quarto modelo, denominado GAM completo (Apêndice D), manteve todos os termos do GAM3, mas com penalização adaptativa especificada para permitir a exclusão automática de termos não informativos, conforme abordagem de seleção funcional.

A Tabela 6 resume os resultados comparativos entre os modelos, com base nos critérios previamente estabelecidos na Seção 2.11, incluindo AIC, *logLik*, % *deviance*, EDF total e GCV.

Tabela 6 – Comparação entre estruturas internas dos modelos GAM.

Modelo	AIC	LogLik	% Deviance	EDF total	GCV
GAM1 – linear	1795,0	-875,0	31,4	0,00	926,0
GAM2 – com suavização	1774,0	-859,0	43,3	7,24	917,0
GAM3 – com suavização + aleatório	1712,0	-796,0	74,2	37,30	906,0
GAM completo – penalização adaptativa	1717,0	-798,0	73,6	36,50	905,0

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

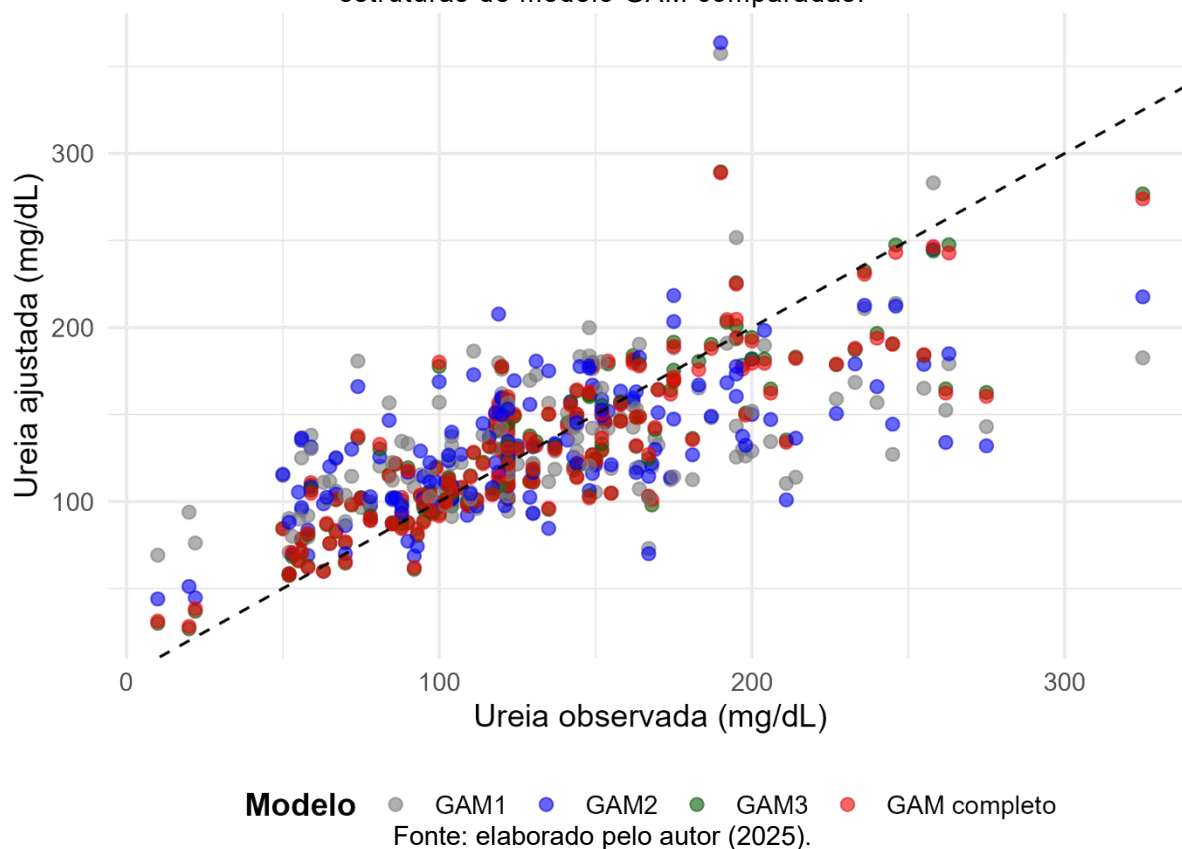
Embora o GAM3 tenha apresentado o menor valor de AIC, o GAM completo (GAM4) apresentou um AIC com diferença de apenas 5 unidades ($\Delta AIC = 5$). Segundo as diretrizes de Burnham & Anderson (2004), mesmo o GAM3 tendo maior suporte, o

GAM4 não pode ser completamente descartado. Contudo, a escolha pelo GAM4 se justifica por ele apresentar menor complexidade (menor EDF total) e melhor capacidade preditiva (menor GCV), representando um modelo mais parcimonioso com poder explicativo praticamente idêntico.

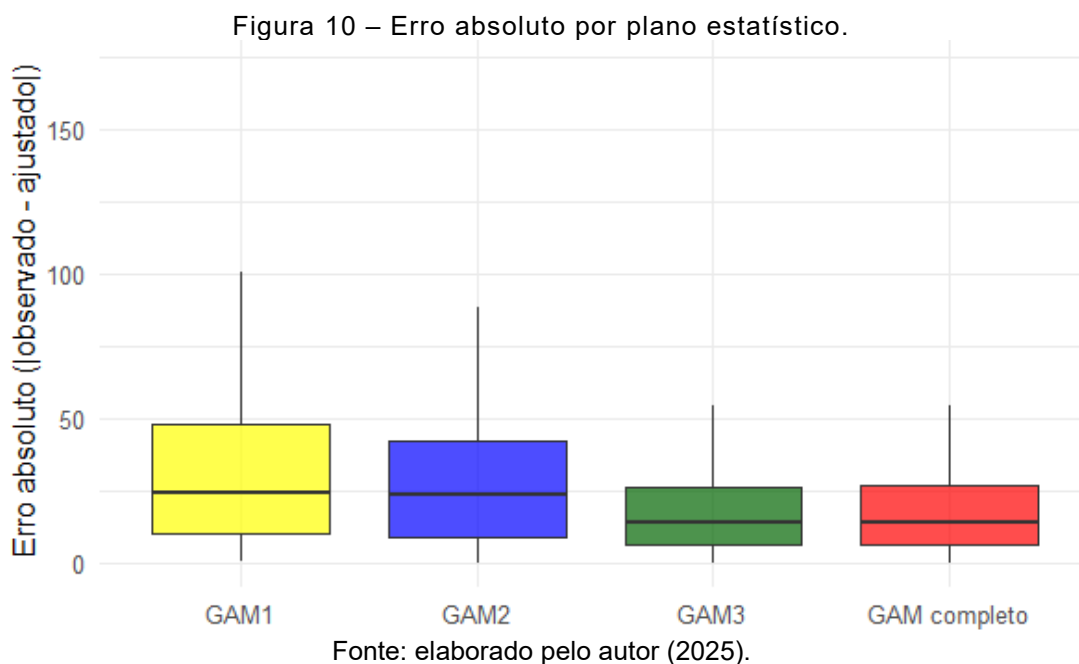
4.11.1 Avaliação visual comparativa dos modelos GAM

A Figura 9 compara os valores de ureia observados (eixo x) com os valores ajustados (eixo y) para cada uma das quatro estruturas GAM testadas. Nela, os pontos em cinza (GAM1) e azul (GAM2) mostram maior dispersão em relação à linha de identidade. O modelo GAM3 (verde) apresenta uma melhora, mas é o GAM completo (vermelho) que demonstra o melhor alinhamento e a menor dispersão geral. Esse comportamento evidencia a melhora progressiva na acurácia preditiva a cada incremento estrutural do modelo. Onde utiliza-se a nomenclatura GAM completo, refere-se ao modelo GAM4.

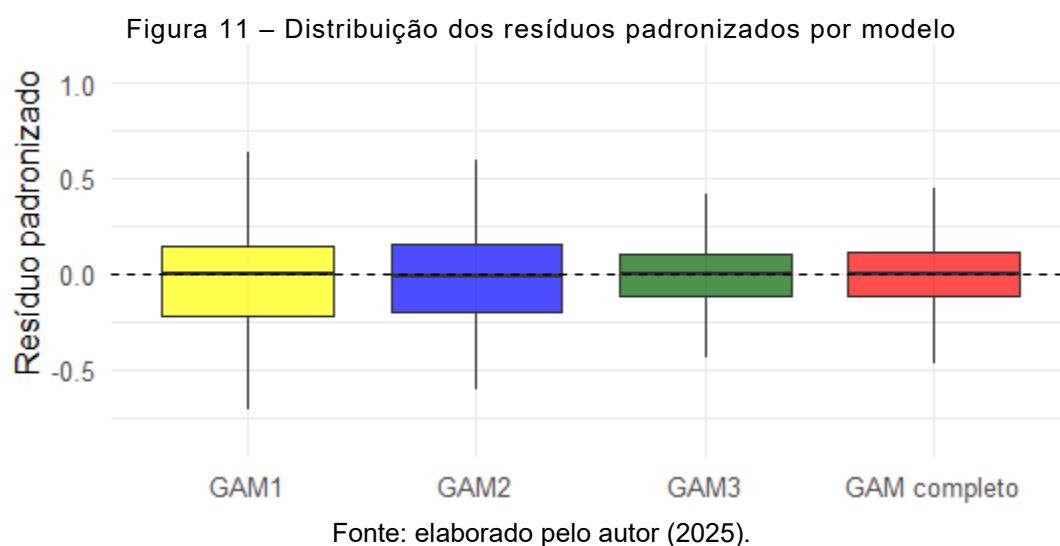
Figura 9 – Dispersão entre os valores observados e ajustados de ureia para as quatro estruturas de modelo GAM comparadas.



A Figura 10 apresenta a distribuição do erro absoluto ($|\text{observado} - \text{ajustado}|$) para cada estrutura. A mediana e a dispersão dos erros diminuem consideravelmente do GAM1 ao GAM completo. O último apresenta o menor intervalo interquartil, o que indica maior precisão das estimativas ajustadas.

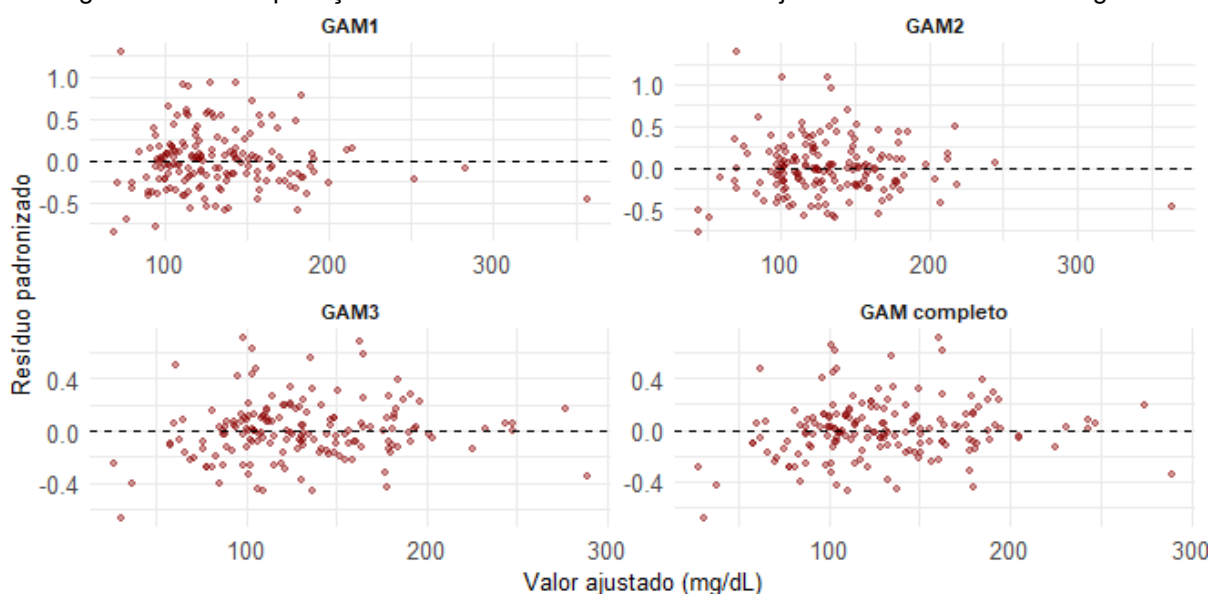


Na Figura 11, são apresentados *boxplots* dos resíduos padronizados e o GAM1 demonstra maior assimetria e maior variabilidade, o GAM completo revela uma distribuição centrada e simétrica em torno de zero, com menor amplitude e sem valores extremos, sugerindo boa adequação aos pressupostos de homocedasticidade e normalidade dos resíduos.



A Figura 12 exibe os resíduos padronizados em função dos valores ajustados, para detectar possíveis padrões sistemáticos não captados pela formulação ajustada. No GAM1, nota-se forte heterocedasticidade, com padrão disperso e enviesado. No GAM2 e GAM3, há redução da variabilidade residual, mas ainda se observam tendências. No GAM completo, os resíduos estão homogeneamente distribuídos, sem tendência visível, reforçando o bom desempenho e a adequação estrutural da formulação final.

Figura 12 – Comparação dos resíduos versus valores ajustados entre modelos gam



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Essas análises visuais, em conjunto com os critérios estatísticos apresentados na Tabela 7, fundamentam a escolha do GAM completo como o mais adequado para representar a evolução da ureia nos pacientes avaliados. A partir da próxima seção, essa abordagem será comparada com outras estratégias estatísticas, para avaliar vantagens metodológicas e implicações clínicas do GAM em dados longitudinais.

4.12 Comparação entre abordagens: GLM, GEE, LMM, GLMM e GAM

Após a seleção da estrutura GAM mais adequada (GAM4), esta seção realiza a segunda fase da análise proposta neste estudo: comparar o desempenho do modelo final com as abordagens paramétricas e semi-paramétricas tradicionalmente

utilizadas para dados longitudinais. O objetivo é quantificar os ganhos em ajuste e acurácia preditiva obtidos com a modelagem flexível do GAM. Conforme detalhado na Seção 3.14 da metodologia, diferentes estruturas de modelagem longitudinal foram ajustadas para avaliar o comportamento da ureia ao longo do tempo e a capacidade de cada abordagem em capturar a dependência intraindividual. Os modelos comparados foram GLM, GEE, GLMM, LMM e o GAM completo, previamente selecionado com base em critérios de desempenho funcional.

A Tabela 8 apresenta os indicadores estatísticos utilizados para comparar os modelos. É importante notar que, enquanto as métricas de erro preditivo (RMSE e MAE) são diretamente comparáveis entre todos os modelos por estarem na mesma escala da variável resposta, os critérios baseados em verossimilhança (AIC, LogLik) devem ser comparados com cautela, sendo mais apropriados para avaliar modelos dentro da mesma classe de estimação.

Tabela 7 – Métricas de desempenho dos modelos ajustados à variável ureia.

Modelo	AIC	LogLik	Pseudo-R²	RMSE	MAE	QIC
GLM	1794,0	-874,0	0,336	45,7	33,8	—
GEE	—	—	—	45,4	33,8	15,672,0
GLMM	1755,0	-854,0	—	34,3	24,4	—
LMM	1630,0	-791,0	—	29,2	21,7	—
GAM	1717,0	-798,0	0,736	28,7	20,3	—

Nota: Embora o LMM tenha apresentado o menor valor de AIC, sua inadequação aos pressupostos do modelo (como a homocedasticidade dos resíduos, conforme visto na Figura 27) limita a validade de seu ajuste. O GAM, por sua vez, apresentou o conjunto de métricas mais equilibrado, combinando baixo erro preditivo (RMSE e MAE) com alta *deviance* explicada e adequação aos pressupostos, consolidando-se como o modelo de melhor desempenho global.

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

O GLM (Apêndice F) foi utilizado como referência paramétrica e evidenciou desempenho inferior em todos os critérios. A ausência de estrutura para capturar dependência intraindividual resultou em AIC elevado (1794,0) e erro preditivo acentuado (RMSE = 45,7; MAE = 33,8), além de uma baixa proporção da *deviance* explicada (pseudo-R² = 0,336).

O GEE (Apêndice E), por sua vez, incorporou correlação entre medidas repetidas, o que resultou em pequena melhora nos erros preditivos (RMSE = 45,4; MAE = 33,8). Entretanto, seu QIC foi elevado (15.672,0), indicando baixa eficiência informacional. Como o GEE é estimado por métodos de quase-verossimilhança, o uso do QIC substitui o AIC como critério de seleção, conforme proposto por PAN, (2001).

A ausência de uma métrica de pseudo- R^2 com interpretação direta limita sua avaliação comparativa.

A estrutura funcional GLMM (Apêndice G) com distribuição *Gamma* e intercepto aleatório por paciente, apresentou melhora em termos de ajuste. O AIC foi inferior ao do GLM (1755,0) e os erros preditivos foram reduzidos (RMSE = 34,3; MAE = 24,4). Entretanto, não há métrica consensual para pseudo- R^2 em GLMM com distribuições não-gaussianas (NAKAGAWA e SCHIELZETH, 2013).

O LMM (Apêndice H) apresentou os menores valores de AIC, RMSE e MAE, resultado compatível com sua capacidade de modelar efeitos aleatórios. Contudo, sua suposição de normalidade e homocedasticidade não foi totalmente atendida pela variável ureia, conforme apontado na Seção 3.4.

Entre os modelos avaliados, o GAM foi o que apresentou os melhores indicadores globais. A incorporação de funções de suavização penalizadas, seleção adaptativa de termos e efeito aleatório por paciente contribuiu para o AIC mais baixo (1717,0), maior *log-verossimilhança* (−798,0), menor erro preditivo (RMSE = 28,7; MAE = 20,3) e maior *deviance* explicada (73,6%). O GAM apresentou maior aderência, alinhando flexibilidade e parcimônia.

Embora os indicadores numéricos apontem para a vantagem do GAM, a confirmação da adequação do ajuste requer avaliação gráfica detalhada. A seguir, procede-se à análise visual comparativa dos modelos, buscando evidências adicionais que corroborem a superioridade do modelo final.

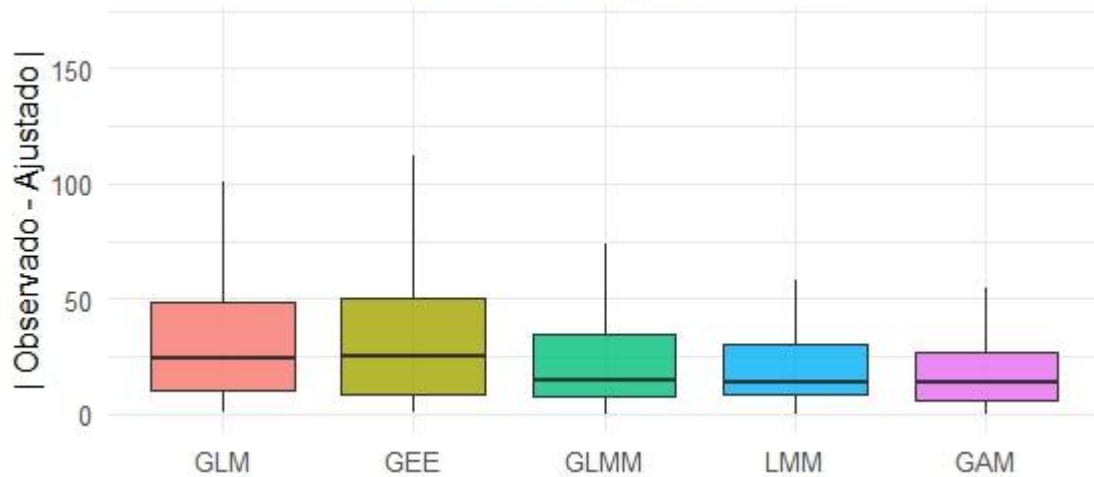
4.12.1 Avaliação visual comparativa dos modelos

Após a análise estatística comparativa, foi conduzida uma avaliação visual dos cinco modelos ajustados (GLM, GEE, GLMM, LMM e GAM), para inferir a acurácia preditiva, a distribuição dos resíduos e a adequação funcional. Portanto, foram elaborados *boxplot* do erro absoluto, *boxplot* dos resíduos padronizados, dispersão dos resíduos em função dos valores ajustados e gráfico de comparação entre valores ajustados e observados da ureia.

A figura a seguir (Figura 13) apresenta a distribuição do erro absoluto ($|\text{observado} - \text{ajustado}|$) entre os modelos. O GAM evidenciou a menor mediana, com dispersão reduzida e ausência de valores extremos, demonstrando maior precisão preditiva. O GLMM obteve desempenho intermediário, seguido pelo LMM. Já os

modelos GLM e GEE apresentaram maiores amplitudes e variabilidade, indicando predição menos confiável.

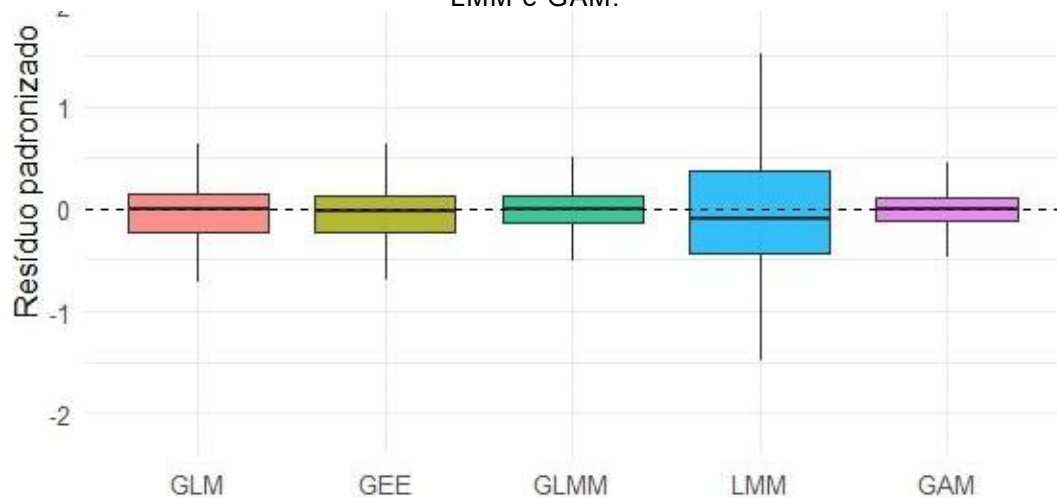
Figura 13 – Comparação do erro absoluto ($|\text{observado} - \text{ajustado}|$).



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

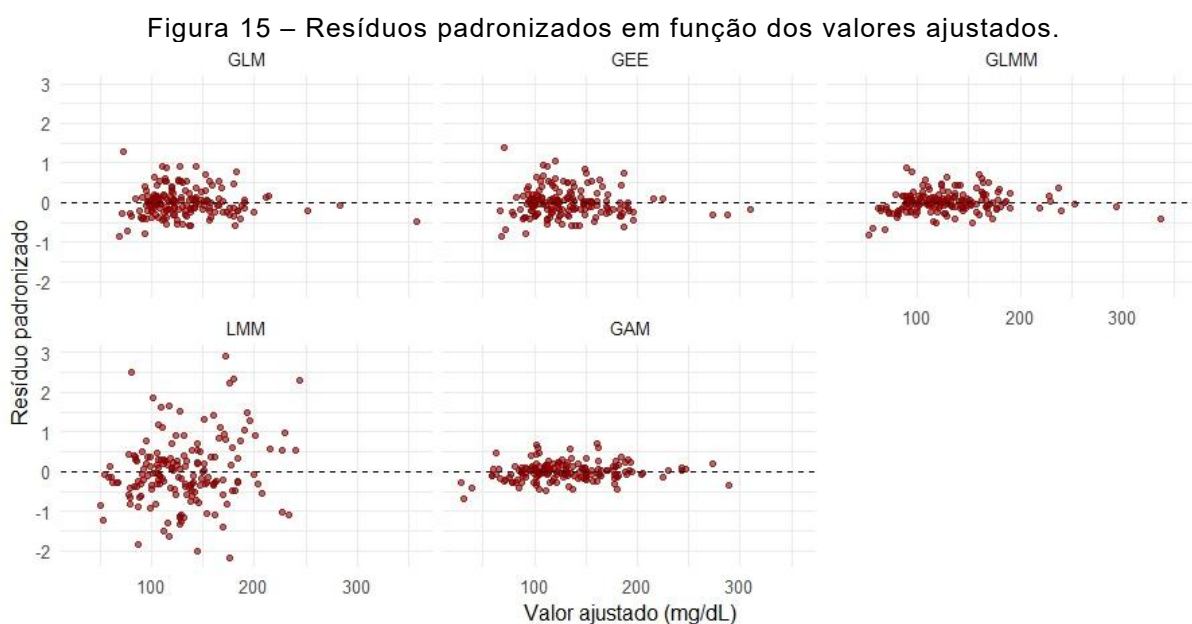
A Figura 14 apresenta os *boxplots* dos resíduos padronizados por modelo. O GAM e o GLMM demonstraram melhor concentração dos resíduos em torno de zero, com menor amplitude e simetria preservada, sugerindo maior estabilidade do ajuste. GLM e GEE exibiram variabilidade moderada e distribuição relativamente equilibrada, sem indícios visuais claros de assimetria. O LMM apresentou a maior dispersão residual, com assimetria leve em direção a valores negativos, o que pode indicar instabilidade nos ajustes sob suposição de normalidade.

Figura 14 – Comparação dos resíduos padronizados entre os modelos GLM, GEE, GLMM, LMM e GAM.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

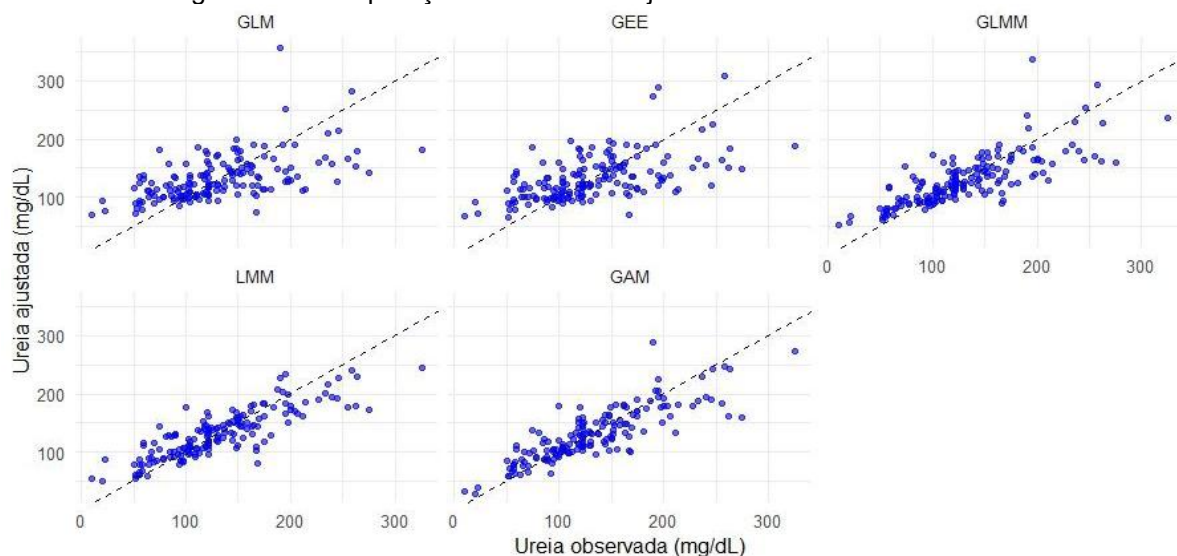
A Figura 15 apresenta a dispersão dos resíduos padronizados em função dos valores ajustados, para avaliar a presença de heterocedasticidade e padrões sistemáticos de erro. Os modelos GLM e GEE mostram leve concentração de resíduos positivos em níveis elevados de predição, sugerindo tendência à subestimação em valores mais altos de ureia. No GLMM, a distribuição é mais homogênea, ainda que com maior densidade em torno de valores intermediários. O LMM exibe padrão em leque, com alta variabilidade residual à medida que os valores ajustados crescem, indicando heterocedasticidade. O GAM apresenta a distribuição mais uniforme, sem estrutura discernível e com variabilidade relativamente constante ao longo de todo o eixo dos valores ajustados, o que evidencia estabilidade dos resíduos e adequação da especificação funcional.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Para reforçar a comparação entre os modelos, plotamos os valores ajustados com os valores observados de ureia, na Figura 16, onde os modelos GLM e GEE apresentam desvio acentuado da linha de identidade ($y = x$), principalmente em faixas superiores de ureia, evidenciando subajuste. O LMM e o GLMM apresentam melhor alinhamento, mas com dispersão nas extremidades. O GAM demonstra o melhor desempenho, com pontos concentrados ao longo da linha de identidade e menor variação, indicando acurácia preditiva superior.

Figura 16 – Comparação entre valores ajustados e observados da ureia.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Os resultados visuais corroboram os achados numéricos apresentados na Tabela 8, reforçando a superioridade do GAM para a modelagem da variável ureia em dados longitudinais. O desempenho consistente do modelo nos quatro gráficos avaliados evidenciou menor magnitude de erro, maior aderência aos valores observados, estabilidade residual e ausência de padrões sistemáticos não explicados.

A incorporação de suavizações penalizadas e de efeito aleatório por paciente permitiu capturar relações não lineares complexas e variações intraindividuais relevantes, promovendo maior flexibilidade no ajuste, redução de viés e aderência aos pressupostos de homocedasticidade. Tais características justificam a consolidação do GAM completo como estrutura final adotada nesta análise.

4.13 Diagnóstico do Modelo GAM

Conforme delineado na Seção 2.11 da metodologia, o diagnóstico do modelo final incluiu etapas complementares às comparações entre abordagens, visando assegurar aderência aos pressupostos estatísticos, estabilidade dos efeitos estimados e robustez das inferências. Ainda que parte das métricas já tenha sido apresentada na Seção 3.6, sua rerepresentação neste contexto se justifica como base objetiva para os exames diagnósticos que se seguem.

A Tabela 9 representa os principais indicadores do modelo GAM completo. O valor de deviance explicada (73,6%) evidencia elevada capacidade de capturar a variabilidade da ureia ao longo do tempo nos pacientes avaliados. Os

baixos valores de RMSE (28,7) e MAE (20,3) refletem acurácia preditiva, enquanto o AIC (1717,0) e o GCV (905,0) reforçam a estabilidade do modelo e sua capacidade de generalização. O total de EDF = 36,5 indica controle adequado da complexidade do modelo, preservando a parcimônia desejada para análises longitudinais.

Tabela 8 – Métricas de ajuste do GAM.

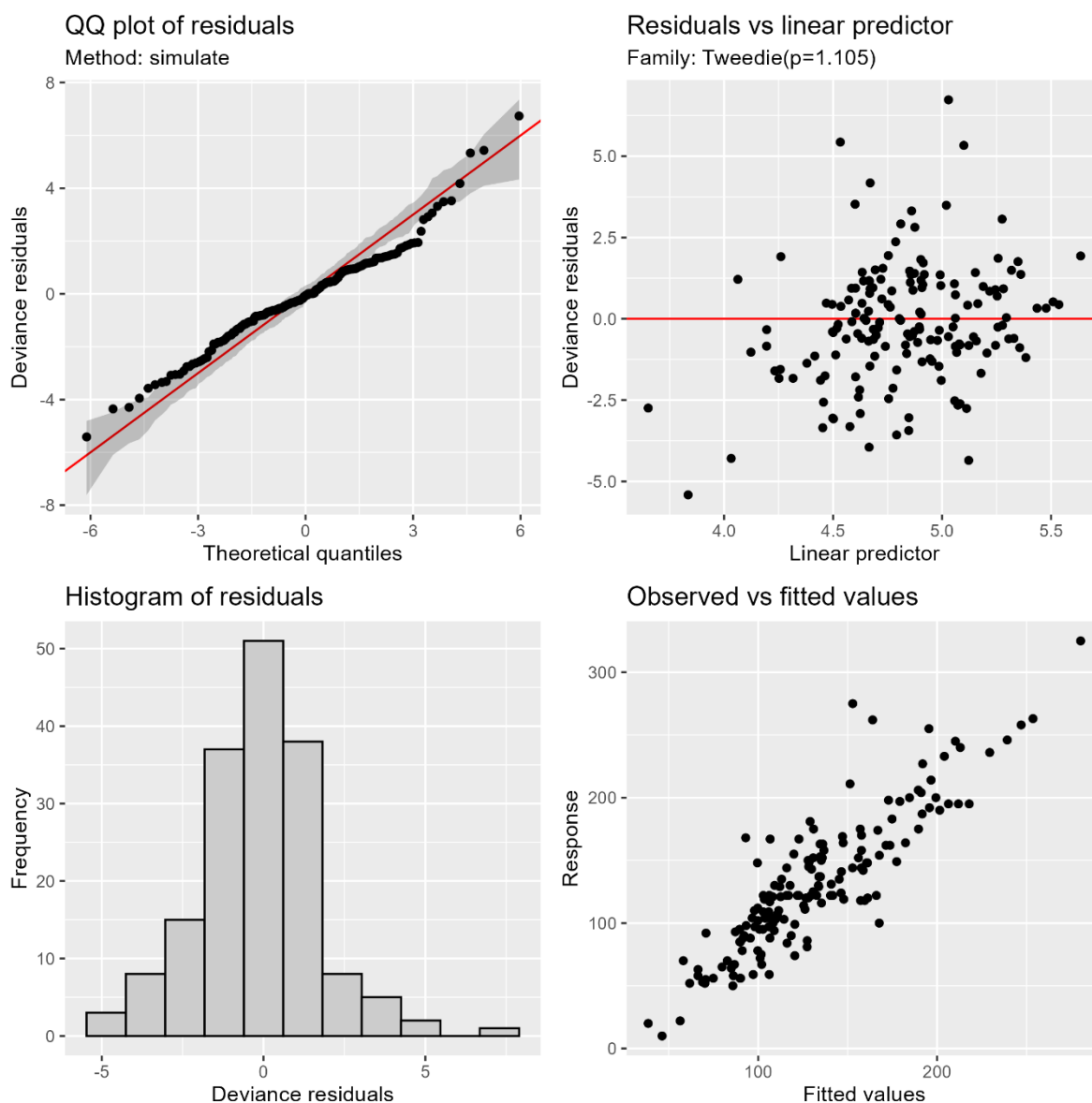
Métrica	Valor
Deviance explicada (%)	73,6
Log-verossimilhança	-798,0
AIC	1717,0
RMSE	28,7
MAE	20,3
GCV	905
EDF total	36,5
Número de observações	168

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

4.13.1 Avaliação gráfica dos resíduos

A inspeção visual dos resíduos do modelo GAM final foi conduzida para avaliar a aderência aos pressupostos estatísticos, conforme preconizado por Wood (2017) e Zuur et al. (2009). A Figura 17 apresenta um painel com os principais gráficos de diagnóstico, gerados com base nos resíduos de quantis aleatorizados.

Figura 17 – Painel de diagnóstico de resíduos para o modelo GAM final.

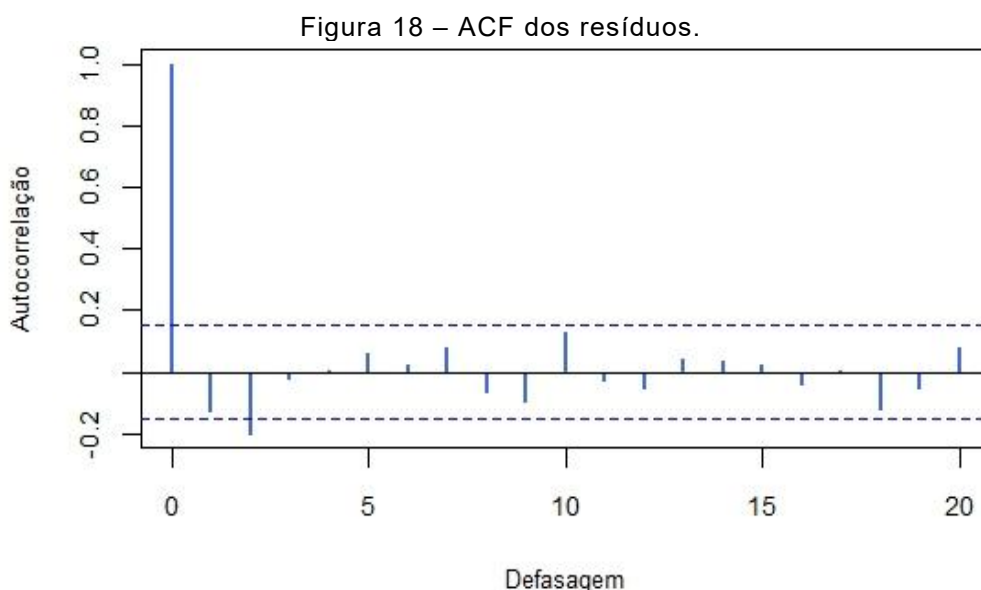


Fonte: elaborado pelo autor (2025).

A análise do painel diagnóstico (Figura 17) confirma a boa adequação do modelo. O gráfico de resíduos versus valores ajustados (canto superior direito) mostra uma nuvem de pontos distribuída aleatoriamente em torno da linha zero, sem padrões curvilíneos ou estruturas em leque, o que sugere que o pressuposto de homocedasticidade foi atendido.

O gráfico *QQ-plot* (canto superior esquerdo), construído com resíduos de quantis, demonstra um excelente alinhamento dos pontos com a linha de referência diagonal, indicando que os resíduos seguem a distribuição normal teórica esperada. O histograma dos resíduos (canto inferior esquerdo) reforça essa observação, com

uma distribuição aproximadamente simétrica e centrada em zero. Por fim, a ausência de autocorrelação serial significativa nos resíduos, já demonstrada pelo teste de Box-Ljung e pela análise da função de autocorrelação (ACF), indica que a dependência intraindivíduo foi adequadamente capturada pelo efeito aleatório do modelo (LIN e ZHANG, 1999; ZUUR et al., 2009).



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

A função de autocorrelação dos resíduos foi reforçada pelo teste de *Box-Ljung* ($X^2 = 16,9$; $p = 0,077$), indicando independência temporal ao nível de 5%. O conjunto dessas evidências confirma que os pressupostos fundamentais para a validade do modelo foram atendidos de forma satisfatória, assegurando confiabilidade às estimativas e inferências derivadas da estrutura ajustada.

4.13.2 Complexidade e significância dos termos suavizados

Após a validação dos pressupostos do modelo na seção anterior, a análise agora se aprofunda na interpretação dos seus componentes internos para entender como os preditores se relacionam com a ureia. A Tabela 9 detalha a complexidade, medida pelos EDF, e a significância estatística de cada termo suavizado. Conforme discutido na metodologia, EDF superior a 1 indicam comportamento não linear, e valores-p significativos apontam a relevância do termo para o modelo (WOOD, 2017).

Tabela 9 – Termos suavizados do GAM.

Termo	EDF	F	p-valor
s(creatinina)	6,94	19,05	< 0,001
s(potassio)	0,92	3,22	0,0003
s(sesoes)	0,27	0,17	0,234
s(pct)	28,35	2,43	< 0,001

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

A função $s(\text{creatinina})$ apresentou comportamento não linear marcante, com elevada complexidade e significância, reforçando a necessidade de suavização para capturar adequadamente sua associação com os níveis de ureia. O suavizador $s(\text{potassio})$, embora com EDF próximo de 1, também foi estatisticamente relevante, possivelmente indicando uma curvatura leve que justifica o ajuste adaptativo.

Já o termo $s(\text{sesoes})$ apresentou grau de liberdade efetivo inferior a 1 ($\text{edf} = 0,27$) e não atingiu significância estatística ($p = 0,234$), indicando ausência de padrão não linear relevante. O suavizador é penalizado de forma intensa, levando à sua exclusão prática do modelo através da penalização adaptativa.

Por fim, o efeito aleatório representado por $s(\text{pct})$ apresentou alta complexidade e forte significância estatística, demonstrando a importância de incorporar a variabilidade intraindividual à estrutura do modelo.

4.13.3 Avaliação da suficiência de bases (k -index)

A escolha apropriada do número de bases (k) é fundamental para garantir que o suavizador possua flexibilidade suficiente para representar padrões reais nos dados, sem ser restringido por uma parametrização excessivamente rígida. O índice k -index, descrito por WOOD, (2017), permite avaliar se o valor especificado de k foi adequado, por meio da razão entre o EDF estimado e o grau máximo permitido. Valores próximos de 1 e p-valores não significativos indicam que o suavizador operou livremente dentro do espaço funcional previsto, com boa representação da relação entre a variável explicativa e a resposta sem necessidade de ajustes.

Tabela 10 – Avaliação do número de bases (k) para suavizadores.

Termo	k'	k-index	p-valor
s(creatinina)	9	1,04	0,70
s(potassio)	9	0,90	0,12
s(sesoes)	9	1,13	0,94

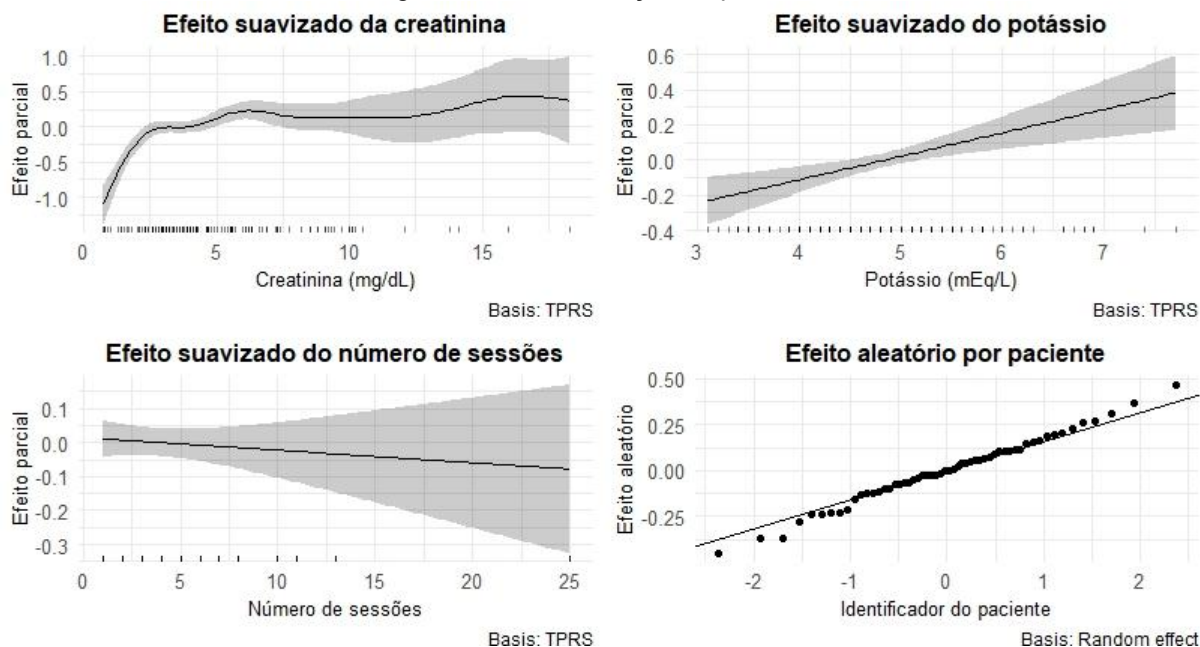
Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Os resultados indicam que todos os termos suavizados apresentaram *k-index* próximos de 1 e p-valores elevados, sugerindo que o número de bases escolhido foi adequado para cada função suavizadora. Este resultado é consistente com a análise de complexidade da seção anterior, pois confirma que a dimensão da base inicial ($k=10$) foi suficientemente flexível para modelar adequadamente até mesmo o termo mais complexo, $s(\text{creatinina})$, que utilizou um EDF de 6,94, sem atingir o limite imposto pela base.

4.13.4 Visualização dos efeitos funcionais e aleatórios

A avaliação gráfica dos termos suavizados permite interpretar a relação funcional estimada entre as covariáveis contínuas e a variável resposta, complementando os resultados numéricos obtidos. Os gráficos a seguir apresentam as funções suavizadas penalizadas ajustadas para creatinina, potássio, número de sessões e identificador do paciente (efeito aleatório), com respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

Figura 19 – Suavizações aplicadas.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

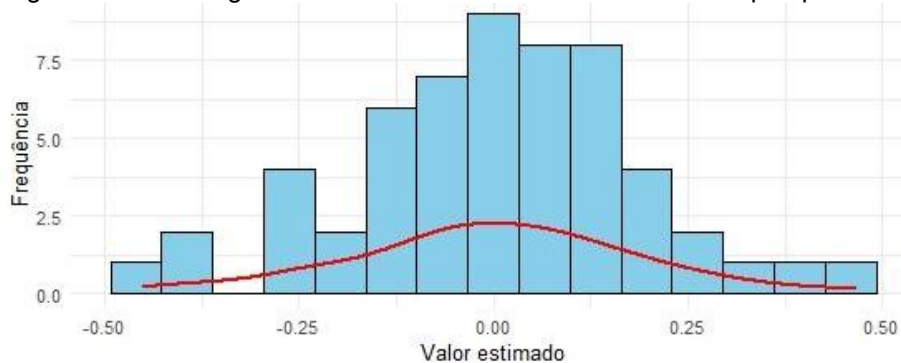
Os gráficos das curvas ajustadas forneceram evidências visuais claras da natureza não linear de algumas associações. O efeito de creatinina demonstrou um padrão crescente com mudança de inclinação, reforçando sua relevância clínica na interpretação da eficácia dialítica. A forma funcional estimada pelo modelo é

consistente com o padrão bifásico complexo identificado na análise exploratória (Figura 8), confirmando que o GAM foi capaz de capturar com sucesso a relação não linear sugerida pelos dados brutos.

A variável potássio apresentou uma curva suavizada com EDF inferior a 1, o que indica que a penalização restringiu sua complexidade. Apesar disso, a visualização revelou leve curvatura, sugerindo que o modelo identificou um padrão fraco de não linearidade, compatível com um ajuste adaptativo de baixa flexibilidade. O efeito aleatório por paciente exibiu ampla dispersão, caracterizando a heterogeneidade dos perfis clínicos da amostra.

A Figura 20 apresenta o histograma dos efeitos aleatórios com sobreposição de curva de densidade. A distribuição visual aproxima-se da normalidade, com leve assimetria negativa, indicando que parte dos pacientes apresentou resposta sistematicamente inferior ao esperado pelo modelo fixo. Esse comportamento é comum em amostras heterogêneas e não compromete a validade do ajuste.

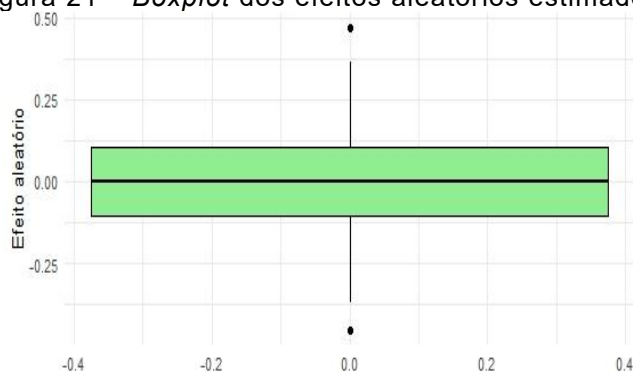
Figura 20 – Histograma dos efeitos aleatórios estimados por paciente.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

A variabilidade desses efeitos foi representada na Figura 21, por meio de *boxplot*. Observa-se amplitude moderada dos quartis e presença de valores extremos em ambas as direções, o que reforça a heterogeneidade individual na resposta à diálise, mesmo após o controle pelas covariáveis ajustadas.

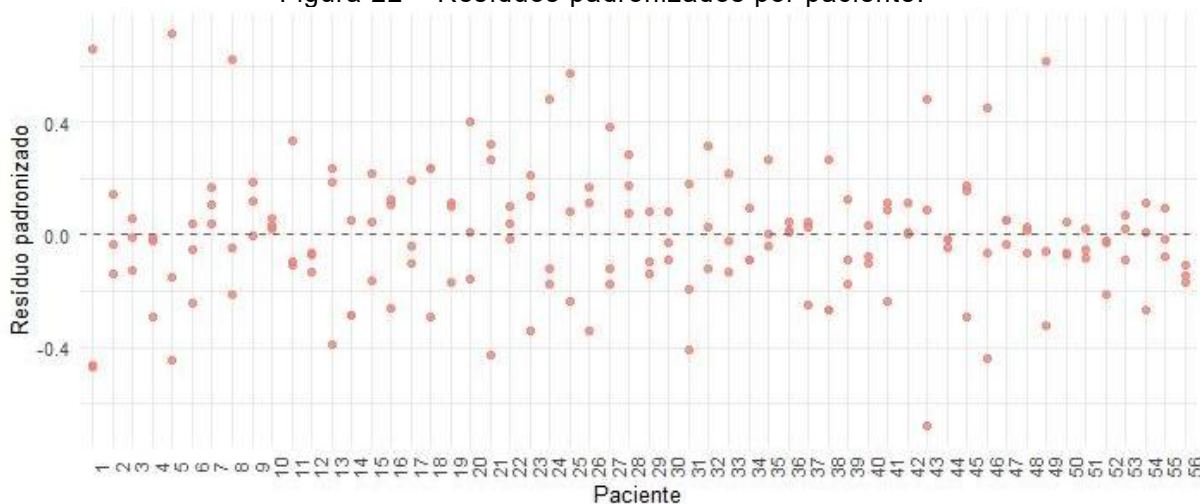
Figura 21 – *Boxplot* dos efeitos aleatórios estimados.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Por fim, a Figura 22 demonstra os resíduos padronizados condicionados aos pacientes, para verificar se há estrutura residual associada aos indivíduos. Os resíduos mostraram-se centrados em torno de zero, sem tendência sistemática, o que indica que a inclusão do efeito aleatório foi eficaz na captura da dependência intraindivíduo, conforme esperado para modelos GAM.

Figura 22 – Resíduos padronizados por paciente.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

A modelagem proposta, portanto, atende aos critérios estatísticos de ajuste, interpretação e adequação diagnóstica, sendo adequada para descrever a evolução da ureia em pacientes críticos submetidos à TRS. A seguir, procede-se à discussão interpretativa dos efeitos estimados, com base na literatura clínica e estatística, visando contextualizar os resultados à luz das evidências existentes e das implicações práticas observadas.

5. DISCUSSÃO

5.1 Características da amostra

Verificou-se predominância do sexo masculino (67,9 %), em consonância com evidências epidemiológicas que apontam maior risco de desenvolvimento de AKI-D entre homens hospitalizados. NEUGARTEN et al., (2018) identificaram *odds ratio* de 2,19 (IC 95 %: 2,15–2,22; $p < 0,001$) para o sexo masculino em análise populacional com mais de 190 milhões de admissões. Essa diferença é atribuída a fatores hormonais, resposta inflamatória exacerbada, e maior exposição a nefrotóxicos em populações críticas (RONCO et al., 2019). Estudos mais recentes sugerem que o eixo hormonal androgênico pode amplificar a resposta inflamatória tubular, agravando o dano renal sob estresse hemodinâmico, enquanto os estrogênios parecem exercer papel protetor em modelos experimentais (NEUGARTEN e GOLESTANEH, 2022).

A média de idade da amostra foi de $60,25 \pm 12,29$ anos, refletindo o perfil demográfico comumente observado em pacientes com risco elevado para falência renal aguda. Estudos multicêntricos indicam que pacientes acima de 60 anos apresentam maior predisposição à IRA devido à redução da reserva funcional renal, maior prevalência de comorbidades e resposta inflamatória alterada (HOSTE et al., 2015; SRISAWAT e KELLUM, 2020). O envelhecimento renal associa-se à perda de néfrons funcionais, fibrose intersticial progressiva e limitação adaptativa frente a variações pressóricas, o que reduz a tolerância a insultos agudos, como sepse, hipóxia ou uso de nefrotóxicos (YANG, Mengmeng et al., 2021).

A carga de comorbidades na amostra foi elevada: 66,1 % dos pacientes apresentaram duas ou mais condições clínicas associadas. A sepse foi observada em 37,5 %, seguida por HAS (26,8 %) e DM (8,9 %). A sepse continua sendo a principal causa de IRA em UTIs, com estudos recentes apontando sua participação em mais da metade dos casos (PEERAPORNROTANA et al., 2019; ZARBOCK et al., 2023). A fisiopatologia envolve lesão tubular induzida por citocinas, disfunção endotelial e alterações na perfusão renal. Além disso, a ativação endógena de vias imunometabólicas, como a via do inflamassoma NLRP3 e a liberação de NET (neutrophil extracellular traps), são associadas ao agravamento do dano renal em modelos de IRA séptica (BHATRAJU et al., 2020). A hipertensão é um fator de risco

consolidado para perda progressiva da função renal, com impacto prognóstico desfavorável em contextos agudos (POSTON e KOYNER, 2019). A presença de DM, ainda que menos prevalente nesta coorte, associa-se à maior propensão a disfunção tubular precoce e maior risco de não recuperação da função renal (KOH e CHUNG, 2024).

Quanto ao padrão funcional da IRA, 73,2 % apresentaram quadro oligúrico e 26,8 % anúrico. A oligúria, quando persistente, está associada a maior gravidade clínica, necessidade precoce de TRS e risco aumentado de mortalidade hospitalar (GOYAL et al., 2023). A recuperação parcial da diurese em alguns pacientes ao longo da internação foi evidenciada na análise gráfica individual (Figura 3), refletindo diferentes padrões de resposta e prognóstico renal.

Os diagnósticos clínicos de admissão evidenciaram etiologia multifatorial. As causas infecciosas e os quadros pós-operatórios corresponderam a 25% cada, seguidos por distúrbios respiratórios (16,1%), gastrointestinais (10,7%) e oncológicos (8,9%). Diagnósticos menos prevalentes incluíram causas cardiovasculares, renais, neurológicas e traumáticas. Esta distribuição é típica de populações críticas com IRA, onde fatores predisponentes e precipitantes coexistem e se sobrepõem (RONCO et al., 2019).

Quanto ao desfecho clínico, 44,6% dos pacientes evoluíram a óbito, valor que, embora elevado, encontra respaldo na literatura especializada, que descreve taxas de mortalidade superiores a 40% em pacientes com IRA dialítica em UTI (ZIJLSTRA et al., 2024). Essa mortalidade elevada pode ser parcialmente explicada pela associação entre níveis elevados de ureia e creatinina, disfunções multissistêmicas, e presença de fatores agravantes como sepse, volume urinário reduzido e múltiplas comorbidades (PROWLE et al., 2014). Estudos recentes também têm demonstrado que a ausência de recuperação funcional após o primeiro ciclo de TRS está associada à progressão para lesão renal persistente e à necessidade de diálise crônica em até 25% dos sobreviventes (KDIGO, 2024).

Embora a caracterização geral da amostra esteja alinhada com a literatura, uma análise aprofundada das trajetórias da ureia entre subgrupos não foi o escopo principal deste estudo. Diferenças entre gêneros, por exemplo, são clinicamente plausíveis, dado que o eixo hormonal pode modular a resposta inflamatória e o dano renal (Neugarten; Golestaneh, 2022). Da mesma forma, a presença de sepse, principal causa de IRA em UTIs (Zarbock et al., 2023), poderia influenciar a evolução

da ureia de forma distinta. A investigação formal de tais diferenças, possivelmente por meio de termos de interação no modelo GAM, representaria um avanço importante, embora demande amostras com maior poder estatístico para testar essas hipóteses de forma robusta.

Adicionalmente, a análise exploratória das covariáveis indicou ausência de multicolinearidade relevante entre os preditores, confirmada pelos baixos valores do VIF, todos inferiores a 2. A baixa colinearidade observada é uma característica desejável, pois assegura que os graus de liberdade efetivos alocados a cada suavizador no modelo GAM reflitam variações próprias da covariável, e não informações redundantes compartilhadas com outros termos. Conforme destacam estudos sobre a estabilidade de modelos GAM, a ausência de multicolinearidade reforça a confiabilidade dos efeitos funcionais estimados e a interpretabilidade dos achados (Niu et al., 2020; Olaniran et al., 2025).

5.2 Ureia e resposta temporal ao tratamento

A evolução dos níveis plasmáticos de ureia observada neste estudo reflete um padrão temporal classicamente associado ao curso clínico da IRA em pacientes críticos submetidos à TRS. A elevação dos valores médios de ureia entre T0 e T1, seguida por uma redução significativa no T2, sugere acúmulo progressivo de compostos nitrogenados até o início da terapia e subsequente depuração metabólica após a intervenção. Esse perfil é consistente com os achados de RONCO et al., (2019), que relataram elevação sustentada da ureia nos primeiros dias de internação em pacientes oligúricos, com posterior declínio em resposta à TRS.

No T0, elevação da ureia geralmente reflete acúmulo de escórias nitrogenadas associado à redução da taxa de filtração glomerular por hipoperfusão, inflamação sistêmica ou injúrias prévias. No T1, a concentração ainda mais elevada pode resultar da persistência da IRA, intensificação do catabolismo proteico, uso de soluções ricas em proteínas ou absorção digestiva de sangue. Em pacientes sépticos, há aumento desproporcional da ureia por hiperprodução hepática estimulada por citocinas inflamatórias (PEERAPORNROTANA et al., 2019; RONCO et al., 2019).

A evolução dos níveis de ureia nos três tempos clínicos revelou aumento da média de 127,82 mg/dL na admissão para 148,96 mg/dL no tempo pré-diálise, com posterior queda para 115,52 mg/dL no tempo de desfecho. A mediana acompanhou

esse padrão, variando de 119,5 mg/dL em T0 para 143 mg/dL em T1 e 121 mg/dL em T2, conforme descrito na Tabela 3. Observou-se redução da dispersão no tempo T2, com decréscimo do desvio-padrão de 59,99 para 37,26, indicando homogeneização parcial da resposta clínica à diálise. A Figura 2 apresenta esse padrão de forma visual clara, reforçado pela tendência de queda média na Figura 3, que representa a trajetória longitudinal da ureia com base nos spaghetti plots.

A redução foi observada entre os tempos T1 e T2 ($\Delta = -33,44$ mg/dL), que corresponde a uma queda de aproximadamente 22,4% no valor absoluto, valor semelhante ao relatado em estudos como os de LIANG, Kelly V. et al., (2019) e CHAVEZ-INIGUEZ et al., (2023), nos quais a queda percentual da ureia é utilizada como *proxy* de resposta dialítica. Esses autores destacam que reduções superiores a 20% nas primeiras 24 a 48 horas após o início da hemodiálise estão associadas a melhor controle metabólico e menor risco de complicações. Embora a redução absoluta não seja uma normalização completa, é clinicamente relevante.

No modelo GAM completo, o tempo clínico foi incluído como fator categórico com três níveis. Os efeitos estimados revelaram coeficientes significativamente negativos para T1 ($\beta = -0,383$; $p < 0,001$) e T2 ($\beta = -0,841$; $p < 0,001$), indicando reduções médias de 31,8% e 56,8%, respectivamente, em relação ao tempo de admissão. Esses efeitos são condicionais, o que significa que representam a variação esperada da ureia associada ao tempo, mantendo constantes as demais covariáveis, como creatinina, potássio, presença de comorbidades e o efeito aleatório por paciente. A distinção entre efeitos marginais e condicionais é fundamental na interpretação de modelos aditivos e permite isolar o impacto específico do tempo clínico sobre a ureia, conforme detalhado por WOOD, (2017).

Revisões sistemáticas recentes reforçam que reduções percentuais da ureia nas primeiras 24 a 72 horas de diálise estão associadas à eficácia da TRS e à melhora do prognóstico, mesmo que os níveis absolutos não retornem aos valores de normalidade (JEONG et al., 2021; SRISAWAT e KELLUM, 2020; ZIJLSTRA et al., 2024). A literatura atual reconhece que a interpretação da ureia deve ser cautelosa diante de múltiplos fatores fisiopatológicos, incluindo estado inflamatório, uso de corticosteroides, perdas digestivas e suporte nutricional, o que justifica a aplicação de modelagem estatística flexível com penalização e controle de suavidade como nos modelos GAM.

Além disso, a interpretação dos níveis de ureia deve considerar seu caráter multifatorial: fatores como hipercatabolismo, sangramentos digestivos, uso de corticosteroides e inflamação sistêmica influenciam diretamente sua produção e excreção JIANG et al., (2025). Conforme discutido na Seção 1.4, a modelagem GAM já incorpora capacidade de acomodar padrões empíricos para lidar com padrões não lineares e a interação entre variáveis contínuas e categóricas.

Um dos achados centrais desta modelagem é a sua capacidade de distinguir a tendência marginal dos dados brutos do efeito condicional ajustado. Nos dados brutos, a ureia média aumentou entre T0 e T1, refletindo a deterioração clínica esperada. Contudo, no modelo GAM final, o efeito ajustado para o tempo T1 foi negativo e significativo, indicando uma redução na ureia em relação a T0 quando se controla o efeito de confundidores como a piora da creatinina e do potássio nesse mesmo período.

Este paradoxo aparente não é um erro, mas sim a principal virtude da abordagem utilizada: o modelo foi capaz de isolar o efeito puro do tempo da deterioração de outros marcadores, revelando uma dinâmica que permaneceria oculta em uma análise descritiva. Isso reforça a importância de modelagens robustas para evitar conclusões baseadas em correlações espúrias, um fenômeno já bem documentado na literatura estatística (Mullet, 1976), e demonstra o poder do GAM em desvendar efeitos independentes em cenários clínicos complexos.

Conforme discutido por MULLET, (1976), em modelos com múltiplos termos correlacionados, os coeficientes podem assumir sinais contrários aos esperados se não houver controle adequado de confundidores ou interação entre variáveis. Tal fenômeno justifica o uso dos GAM, por sua capacidade de representar estruturas funcionais reais e controlar a complexidade dos dados.

Assim, a ureia demonstrou trajetória compatível com o padrão clínico de sobrecarga nitrogenada e resposta terapêutica à TRS, revelando-se um marcador sensível à evolução funcional do paciente crítico ao longo do tempo. A modelagem GAM permitiu distinguir o efeito independente do tempo clínico sobre os níveis de ureia, considerando a complexidade fisiopatológica e interação entre múltiplos fatores.

Diante desses padrões, a trajetória da ureia modelada pelo GAM, mais do que seus valores isolados, emerge como um potencial marcador dinâmico de prognóstico. Uma falha na redução esperada da ureia após o início da TRS (entre T1 e T2), por exemplo, mesmo após o ajuste para outras covariáveis, poderia sinalizar

uma resposta terapêutica inadequada ou um estado hipercatabólico persistente, auxiliando na identificação de pacientes que necessitam de maior monitoramento ou otimização da terapia dialítica. Embora este estudo não tenha sido desenhado para guiar o início da TRS, a capacidade do modelo em capturar a dinâmica da resposta ao tratamento sugere sua utilidade para refinar a avaliação prognóstica, em linha com a busca por biomarcadores mais eficazes para o manejo da IRA (Srisawat & Kellum, 2020).

A seguir, serão analisadas as contribuições funcionais das demais variáveis incluídas no modelo, com destaque para a creatinina e o potássio, cujos efeitos suavizados oferecem interpretações clínicas complementares à resposta metabólica observada.

5.3 Padrão funcional da creatinina e saturação nitrogenada

A creatinina sérica apresentou variação temporal compatível com a evolução clínica esperada em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva. A média aumentou de 4,42 mg/dL no T0 para 5,57 mg/dL no T1, com queda para 4,33 mg/dL no T2, padrão acompanhado por diminuição da dispersão (DP: 3,31 em T0, 3,13 em T1, e 1,81 em T2), conforme apresentado na Tabela 3 e na Figura 2. Essa trajetória indica acúmulo progressivo da creatinina antes da intervenção, seguido de uma redução subsequente, possivelmente associada ao *clearance* induzido pela diálise ou à recuperação parcial da função renal.

Apesar da média ter diminuído, parte da amostra manteve níveis elevados de creatinina mesmo após o tempo T2. Esse subgrupo pode representar pacientes com dano renal irreversível ou com recuperação incompleta da função tubular. Isso é amplamente discutido por PROWLE et al., (2014), que destacam que valores persistentemente elevados estão associados a maior mortalidade hospitalar, maior tempo de internação e maior probabilidade de progressão para doença renal crônica.

No modelo GAM, a creatinina foi incorporada como covariável contínua com suavização penalizada, apresentando grau de liberdade efetivo de 4,17 e significância estatística com $p < 0,001$. A função suavizada estimada revelou associação não linear com a ureia, caracterizada por um efeito crescente em níveis intermediários e estabilização em faixas extremas, conforme ilustrado na Figura 19.

Essa curvatura indica que a influência da creatinina sobre a resposta ureica não é constante, o que inviabiliza modelagens lineares tradicionais.

Esse comportamento é coerente com relatos da literatura clínica, que documentam dissociação entre creatinina e ureia em contextos como anúria, hiperdistribuição líquida, catabolismo exacerbado ou alterações hemodinâmicas severas (HAINES et al., 2019; RONCO et al., 2019; SRISAWAT e KELLUM, 2020). Nessas condições, a creatinina pode se manter estável ou diminuir, enquanto a ureia continua a se elevar, refletindo processos fisiopatológicos distintos. A curva funcional estimada neste estudo reforça essa observação, evidenciando que, em concentrações elevadas, o efeito marginal da creatinina tende a se atenuar, possivelmente em decorrência de obstrução tubular, alterações na distribuição corporal de líquidos ou queda da taxa de filtração glomerular. A manutenção do termo suavizado após o critério de penalização adaptativa confirma sua contribuição explicativa relevante.

A forma funcional da curva estimada pelo GAM (Figura 19) permite uma interpretação fisiopatológica detalhada. A elevação inicial acentuada da ureia em níveis baixos de creatinina (até ~5 mg/dL) reflete a fase aguda da perda de função renal, onde ambos os marcadores se acumulam. O subsequente platô e leve queda, no entanto, evidenciam a dissociação entre os marcadores em pacientes mais graves, possivelmente devido a fatores como a hemodiluição por ressuscitação volêmica agressiva ou um estado de saturação da produção de creatinina em meio a um catabolismo intenso que continua a elevar a ureia (Haines et al., 2019; Ronco et al., 2019). A retomada da subida em níveis extremos de creatinina (>15 mg/dL) pode representar um subgrupo de pacientes com injúria renal e falência muscular tão severas que ambos os marcadores voltam a se correlacionar em um cenário de gravidade máxima.

Essa variabilidade interindividual justifica a escolha de modelos aditivos com estrutura não paramétrica e inclusão de efeitos aleatórios, capazes de capturar dinâmicas bioquímicas complexas e trajetórias clínicas distintas. Assim, a creatinina não apenas atua como marcador da função excretora renal, mas também expressa, de forma modulada, a interação entre o estado clínico do paciente e a resposta metabólica ao tratamento instituído.

Portanto, a creatinina demonstrou comportamento funcional complexo e não linear, modulando a carga nitrogenada de forma dependente do estágio clínico, da condição inflamatória e da resposta à diálise. Sua contribuição para a variação da

ureia é significativa, porém não uniforme, justificando sua modelagem com suavização penalizada.

Uma extensão natural da presente análise seria investigar se este padrão funcional da creatinina se altera entre diferentes contextos clínicos. A modelagem de interações com o tempo (T0, T1, T2) ou com subgrupos de pacientes, como aqueles com e sem sepse, utilizando termos como “*s(creatinina, by = tempo)*”, poderia revelar dinâmicas ainda mais complexas. Tal abordagem permitiria, por exemplo, verificar se a relação ureia-creatinina muda após o início da diálise. Essa análise, contudo, demandaria um tamanho amostral maior para garantir a estabilidade e o poder estatístico necessários para estimar esses efeitos de interação de forma confiável.

Na próxima seção, será explorado o papel do potássio como marcador de instabilidade eletrolítica e seu padrão funcional estimado no modelo ajustado.

5.4 Potássio como marcador de instabilidade eletrolítica

O comportamento do potássio sérico nos três tempos analisados mostra padrão compatível com distúrbio eletrolítico progressivo e subsequente estabilização após a intervenção. A média variou de $4,75 \pm 0,76$ mEq/L em T0 para $5,08 \pm 0,83$ mEq/L no T1, com redução no T2: $4,69 \pm 0,64$ mEq/L. Esse padrão foi acompanhado por aumento na amplitude dos valores em T1 (2,90 a 7,60 mEq/L), sugerindo maior risco de hipercalemia nesse intervalo. Tal comportamento é coerente com achados de GAO et al., (2019), que observaram acúmulo transitório de potássio em pacientes críticos com oligúria ou anúria, especialmente nas primeiras 24–48 horas de agravamento renal.

A modelagem GAM permitiu explorar a relação funcional entre potássio e ureia, sendo ajustado um termo suavizado com EDF de 2,73 ($p < 0,001$). A curva estimada indicou efeito marginal crescente entre 3,5 e 5,0 mEq/L, estabilização entre 5,0 e 6,0 mEq/L e tendência à atenuação acima de 6,5 mEq/L. O pico da associação foi identificado em torno de 5,2 mEq/L, coincidindo com a faixa onde a ureia média foi mais elevada. Essa relação não linear é compatível com mecanismos fisiopatológicos já descritos em pacientes críticos, como redistribuição celular induzida por acidose, catabolismo proteico acentuado e uso de bloqueadores beta-adrenérgicos ou diuréticos de alça (ZHAO et al., 2024).

A literatura médica reforça a relevância clínica dessa curva funcional. Um estudo populacional com 8.242 pacientes com IRA associado à sepse identificou aumento de 13% no risco de mortalidade em 30 dias por cada aumento de 1 mEq/L no potássio de admissão, com potássios $\geq 4,5$ mEq/L associados a risco 22% maior (GUO et al., 2024).

A independência do potássio como preditor foi corroborada por GAO et al., (2019), que relataram risco aumentado de mortalidade em 90 dias em pacientes críticos com hipercalemia ou hipocalemia, comparados a níveis intermediários (3,7–4,7 mEq/L). A associação em formato de “U” ou “J”, conforme evidenciado por GAO et al., (2019) e GUO et al., (2024), indica que ambos extremos do potássio estão associados à pior sobrevida, reforçando a importância de manter níveis dentro de faixa ideal.

A forma funcional atenuada da curva em níveis mais elevados de potássio, observada neste estudo, provavelmente reflete o impacto de intervenções clínicas não mensuradas. Em pacientes de UTI, a hipercalemia grave é uma emergência médica que desencadeia tratamentos imediatos, como o uso de insulina e a reposição volêmica, para deslocar o potássio do soro para o interior das células antes mesmo do início da diálise. Como destacam Mao et al. (2022), essas terapias modificam rapidamente a concentração sérica do íon, fazendo com que o valor laboratorial não represente mais a gravidade do estado metabólico subjacente. Essa intervenção clínica, portanto, atua como um confundidor que atenua a associação entre níveis extremos de potássio e a carga urêmica, justificando a não linearidade capturada pelo modelo GAM.

Observou-se que 6,4% dos pacientes apresentaram potássio $\geq 6,5$ mEq/L em T1. Esse limiar é considerado crítico por *guidelines* internacionais, embora, no presente estudo, não tenha se correlacionado com elevação proporcional na ureia. Isso sugere que, em faixas extremas, o potássio reflete risco eletrofisiológico imediato, sem necessariamente associar-se com marcadores de acúmulo nitrogenado (CHÁVEZ-ÍÑIGUEZ et al., 2023).

Com base em evidências, é possível afirmar que a ausência de um padrão linear na associação entre potássio e ureia reforça que o potássio, isoladamente, não se configura como um marcador confiável da carga nitrogenada em todas as faixas clínicas. Seu comportamento é mais compatível com um indicador de instabilidade

eletrolítica e risco clínico agudo, particularmente devido à sua relação com desfechos como arritmias e disfunção miocárdica em pacientes críticos (ZHAO et al., 2024).

Apesar da instabilidade observada em valores extremos, a variação do potássio contribuiu para explicar parte da variação da ureia, sobretudo nas faixas intermediárias. Essa inclusão está de acordo com o princípio da modelagem adaptativa, segundo o qual a retenção do termo suavizado é sustentada por evidência funcional significativa, mesmo quando a associação não é necessariamente linear (MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017).

Dessa forma, a retenção do termo suavizado no modelo final não apenas se justifica do ponto de vista estatístico, como também é sustentada por evidência clínica e fisiopatológica. O potássio contribui para explicar parte da variabilidade da ureia em faixas intermediárias, embora sua interpretação deva ser feita com cautela, principalmente nos extremos da distribuição (MENTEŞ et al., 2025). A seguir, serão discutidos os efeitos das variáveis clínicas fixas mantidas no modelo final, com destaque para o desfecho clínico, número de comorbidades e tempo de internação, e seu papel na modulação da ureia em pacientes críticos com disfunção metabólica.

5.5 Efeitos fixos clínicos: desfechos, comorbidades e tempo de internação

No GAM final, as variáveis clínicas categóricas foram mantidas como termos lineares fixos, em função de sua natureza e distribuição nos dados. Os impactos estimados para o desfecho clínico (óbito vs. alta), presença de comorbidades e tempo de internação contribuíram para a explicação da variância da ureia mesmo após ajuste pelas covariáveis suavizadas e inclusão do efeito aleatório intraindivíduo.

O desfecho clínico (óbito vs. alta) apresentou coeficiente estimado de 0,127 (erro padrão = 0,020; $p < 0,001$), indicando associação positiva com a ureia. Na escala logarítmica, esse valor corresponde a um aumento estimado de aproximadamente 13,5% nos níveis médios de ureia entre os pacientes que evoluíram para óbito, em comparação àqueles que receberam alta. Esse achado é compatível com relatos da literatura que associam ureia elevada à maior mortalidade em pacientes com disfunção renal aguda, possivelmente por refletir tanto carga nitrogenada quanto severidade clínica geral (SAMONI et al., 2023).

A presença de comorbidades também se mostrou relevante, com coeficiente estimado de 0,091 (EP = 0,021; $p < 0,001$), o que equivale a um incremento de 9,5% na ureia média dos indivíduos com pelo menos uma condição crônica associada. Este achado pode ser atribuído à reserva funcional renal reduzida e ao aumento do catabolismo proteico em indivíduos com doenças como HAS, DM ou cardiopatias crônicas (HOSTE et al., 2015).

Estudos prévios indicam que essas condições estão associadas à inflamação crônica, resistência insulínica e microangiopatia renal, mecanismos que contribuem para a piora dos parâmetros nitrogenados mesmo antes da ocorrência de eventos agudos (RONCO et al., 2019). A manutenção dessa variável no modelo, após aplicação de penalização, demonstra seu papel preditivo em populações complexas com risco aumentado de falência orgânica

O tempo de internação, modelado como variável contínua, apresentou coeficiente positivo de 0,0054 por dia (EP = 0,002; $p = 0,014$), indicando um acréscimo médio de 0,5% nos níveis de ureia a cada dia adicional de hospitalização. Esse efeito acumulado ao longo de internações prolongadas pode ser expressivo, particularmente em pacientes submetidos à nutrição parenteral, uso prolongado de corticosteroides ou com resposta subótima à TRS (CHAVEZ-INIGUEZ et al., 2023). Estudos em UTIs indicam que internações prolongadas estão associadas a inflamação crônica, perda de massa magra e alterações no metabolismo proteico, o que pode contribuir para elevações sustentadas da ureia, mesmo durante o curso da terapia dialítica (SRISAWAT e KELLUM, 2020; YANG, Mengmeng et al., 2021).

Por outro lado, a modelagem do tempo clínico como variável categórica (T0, T1, T2) capturou efeitos específicos de cada fase do tratamento, especialmente a resposta aguda à terapia dialítica. A ureia apresentou aumento entre T0 e T1, seguido por redução significativa em T2, compatível com o início da depuração metabólica após a intervenção. Esse comportamento pontual reflete o impacto imediato da TRS sobre a carga nitrogenada e permite distinguir momentos de acúmulo metabólico da fase de resposta terapêutica.

A distinção entre tempo contínuo (dias de internação) e tempo categórico (T0, T1 e T2) são dimensões complementares, porém conceitualmente distintas, do processo de evolução metabólica em pacientes com IRA. Enquanto o tempo contínuo atua como um marcador acumulativo da deterioração clínica, refletindo o impacto somado de dias em ventilação mecânica, inflamação persistente, imobilização

prolongada e suporte nutricional hiperproteico, o tempo categórico permite capturar alterações abruptas e intervenções clínicas, como as fases da TRS.

Essa distinção é importante no contexto da TRS, na qual um evento (HD) promove redução rápida e significativa da ureia, independentemente do tempo absoluto de internação. Assim, o tempo contínuo está mais associado ao efeito cumulativo da ureia em hospitalização prolongada, e o tempo categórico evidencia o efeito terapêutico agudo das intervenções, conforme demonstrado por (HOSTE et al., 2015; MUADDI et al., 2022).

A modelagem GAM, ao incorporar simultaneamente essas duas dimensões com estruturas adequadas, permite decompor os efeitos temporais em seus componentes funcionais e clínicos relevantes, aprimorando a precisão interpretativa em dados longitudinais complexos (WOOD, 2017).

A próxima seção (4.5) aprofunda a discussão sobre a heterogeneidade intraindividual, abordando a relevância do efeito aleatório por paciente na modelagem da resposta longitudinal, bem como a magnitude da variabilidade residual não explicada pelas covariáveis clínicas e laboratoriais. Esse componente é essencial para capturar a dinâmica individual da ureia ao longo da internação, especialmente diante de respostas clínicas heterogêneas.

5.6 Heterogeneidade intraindividual e variabilidade não observada

A resposta para a heterogeneidade observada nos dados reside precisamente na incorporação de uma estrutura de modelo misto, que foi a abordagem adotada. A inclusão do termo de efeito aleatório penalizado por paciente permitiu representar adequadamente a estrutura hierárquica dos dados, uma característica fundamental em estudos longitudinais com múltiplas observações por indivíduo.

A estimativa do grau de liberdade efetivo ($EDF = 28,35$; $p < 0,001$) indica que a variabilidade interindividual não foi explicada integralmente pelas covariáveis fixas, mesmo após o ajuste para tempo clínico, biomarcadores laboratoriais e variáveis clínicas. Esse resultado evidencia que pacientes com características clínicas e laboratoriais semelhantes ainda exibiram trajetórias distintas nos níveis de ureia ao

longo da internação, implicando a existência de componentes não observados ou variáveis latentes com impacto relevante na resposta metabólica.

A Figura 19 apresenta a curva funcional dos efeitos aleatórios estimados por paciente, evidenciando variações expressivas no intercepto individual da ureia, o que confirma a presença de padrões heterogêneos de resposta clínica. Tais diferenças foram reforçadas pela análise gráfica complementar: o histograma (Figura 20) e o *boxplot* (Figura 21) dos efeitos aleatórios revelaram distribuição assimétrica e presença de valores extremos. Esses achados sugerem que os pacientes não compartilharam um padrão comum de evolução metabólica ao longo da internação, o que está em consonância com evidências recentes de que biomarcadores em pacientes críticos são modulados por múltiplos fatores fisiopatológicos simultâneos e nem sempre mensuráveis (ABDEL-NABEY et al., 2021; HORIE et al., 2024)

A eficácia dessa estratégia é confirmada pelos critérios de ajuste, pois o modelo com termo aleatório apresentou AIC = 1712,0 e deviance explicada de 74,2%, enquanto a versão sem esse componente apresentou AIC = 1774,0 e deviance de 43,3%. Esses resultados demonstram que parte significativa da variabilidade foi capturada pela inclusão da estrutura hierárquica, o que promoveu ganho significativo em capacidade explicativa e aderência aos dados. Os efeitos fixos, especialmente associados ao tempo clínico, tornaram-se mais estáveis, com menor amplitude nos intervalos de confiança e menor sensibilidade a observações influentes, refletindo maior robustez inferencial (MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017).

O histograma (Figura 34) e o *boxplot* (Figura 35) dos efeitos aleatórios estimados, evidenciam distribuição assimétrica e presença de outliers, indicando que os indivíduos não compartilharam um padrão comum de resposta, podendo estar relacionado a fatores clínicos não observados, como diferenças na taxa catabólica basal, estado inflamatório, terapias coadjuvantes, eficiência dialítica, uso de diuréticos, perfil hemodinâmico ou capacidade de recuperação da função renal. A literatura clínica reforça essa perspectiva, indicando que a evolução bioquímica de pacientes críticos tende a ser modulada por mecanismos fisiopatológicos altamente variáveis e, muitas vezes, imprevisíveis (Kellum et al., 2021; Bellomo et al., 2022).

Essa modelagem foi capaz acomodar a heterogeneidade observada entre os pacientes da amostra, os quais apresentaram trajetórias bioquímicas distintas ao longo da internação. Ao permitir que cada indivíduo contribua com uma função própria em torno da tendência populacional captura variações não explicadas pelas

covariáveis incluídas, como flutuações no estado inflamatório, resposta imunológica, função hepática residual e estratégias terapêuticas individualizadas (WOOD, 2017).

Além de representar a variabilidade residual não explicada pelas covariáveis, o efeito aleatório por paciente também contribuiu para ganhos quantitativos na acurácia preditiva e estabilidade inferencial do modelo. A comparação entre os modelos GAM2 (sem efeito aleatório) e GAM3 (com suavizações e efeito aleatório) evidenciou redução do AIC e do GCV, além de aumento da *deviance* explicada, sugerindo que a estrutura hierárquica não apenas ajusta dispersões, mas aprimora a estimativa dos efeitos fixos ao reduzir a dependência entre observações. Essa melhoria se reflete nos IC mais estreitos e na menor sensibilidade a observações influentes, o que confere maior robustez estatística ao modelo (MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017). Assim, o efeito aleatório não deve ser interpretado como mero intercepto individual, mas como componente fundamental para acomodar a heterogeneidade e aprimorar a capacidade preditiva em dados longitudinais complexos.

A penalização adaptativa aplicada ao efeito aleatório preservou a parcimônia do modelo ao restringir sua complexidade ao nível estritamente necessário para representar a variabilidade entre indivíduos. Essa estratégia reduziu o risco de *overfitting* e promoveu maior estabilidade na estimação dos coeficientes, favorecendo a aplicação clínica dos resultados. Dessa forma, a inclusão do termo randômico contribuiu de forma integrada para o desempenho estatístico, a validade inferencial e a utilidade prática do modelo ajustado.

5.7 Estrutura funcional e ganhos de ajuste com suavização

A formulação funcional do modelo GAM final baseou-se em uma etapa exploratória criteriosa descrita na metodologia, que revelou padrões não lineares em algumas covariáveis contínuas. A decisão pela aplicação de *splines* penalizados considerou testes estatísticos (EDF, teste F, RESET), análise visual (dispersões LOESS) e plausibilidade clínica. Ao final, foram mantidas as suavizações para creatinina e potássio, enquanto o número de sessões foi penalizado adaptativamente e praticamente excluído da função funcional.

A formulação da estrutura funcional com incorporação seletiva de termos suavizados permitiu representar adequadamente padrões complexos observados

entre os preditores contínuos e os níveis de ureia. Os efeitos estimados para creatinina, potássio e número de sessões apresentaram comportamento não linear, com zonas de transição, platôs e variações de magnitude ao longo de seus respectivos domínios, conforme ilustrado na Figura 19. Esses efeitos marginais, ajustados por splines penalizados, evidenciam associações que justificam o abandono da suposição de linearidade nesses preditores.

O efeito da creatinina, apresentado na Figura 19, revelou padrão não linear com inflexões importantes: elevação inicial da ureia, pequena queda entre 6 e 10 mg/dL, seguida de nova elevação. Esse comportamento bifásico é consistente com achados da literatura que apontam dissociação entre creatinina e ureia em pacientes críticos, em função de alterações metabólicas, inflamatórias e farmacológicas (Hoste et al., 2015; Ronco et al., 2019). A significância estatística do termo suavizado (EDF = 6,94; $p < 0,001$) reforça sua relevância estrutural para o modelo. A função suavizada capturou transições clínicas importantes que não seriam representadas por aproximações lineares, sinalizando zonas de maior risco metabólico associadas à sobrecarga nitrogenada.

O efeito do potássio, também representado na Figura 19, exibiu curvatura leve e progressiva, com tendência de elevação nos valores mais altos da variável. Embora o grau de liberdade efetivo tenha sido inferior a 1 (EDF = 0,92), o termo apresentou significância estatística ($p = 0,0003$), indicando curvatura leve, porém funcionalmente relevante. Essa associação é condizente com os achados clínicos de redistribuição iônica, acidose metabólica e sobrecarga de íons em pacientes com função renal comprometida, particularmente sob contexto de instabilidade eletrolítica (Guo et al., 2024; Zhao et al., 2024). A forma suavizada sugere que, embora o potássio contribua para a explicação da ureia em faixas intermediárias, sua associação direta com a carga nitrogenada torna-se limitada em extremos clínicos.

A suavização aplicada ao número de sessões, ainda que inicialmente justificada por análise gráfica (Figura 20), foi penalizada durante o ajuste adaptativo, com EDF = 0,27 e ausência de significância estatística ($p = 0,234$). Como apresentado também na Figura 19, a função correspondente resultou praticamente linear, sendo excluída na prática da estrutura funcional do modelo. Isso sugere que a resposta clínica à hemodiálise não apresenta padrão funcional robusto, sendo modulada por interações clínicas complexas ou por outras variáveis não observadas.

Do ponto de vista inferencial, os graus de liberdade efetivos (EDF) atribuídos aos termos suavizados refletiram a complexidade funcional necessária para representar adequadamente a relação entre os preditores contínuos e a variável resposta. Os valores observados (EDF = 6,94 para creatinina; EDF = 0,92 para potássio; ambos com $p < 0,001$) indicam que a penalização atuou de forma eficaz para controlar a complexidade do modelo, evitando sobreajuste e permitindo a identificação de efeitos clinicamente relevantes.

O impacto estatístico da inclusão dos suavizadores foi evidenciado por melhora expressiva nos critérios de ajuste. A comparação entre modelos (Tabela 7) revelou incremento na deviance explicada (de 31,4% no modelo linear para 73,6% no modelo completo), redução no AIC (de 1795,0 para 1717,0) e menor erro preditivo (RMSE de 45,7 para 28,7). Esses ganhos confirmam a superioridade do ajuste funcional em termos de acurácia e parcimônia. O valor total de EDF (36,5) demonstra que a complexidade foi distribuída de forma balanceada entre os suavizadores e o efeito aleatório, sem sobreajuste.

Do ponto de vista metodológico, a utilização de *splines* penalizados mostrou-se adequada para acomodar padrões heterogêneos e evitar a imposição de formas funcionais rígidas. A modelagem funcional suavizada é amplamente recomendada para dados longitudinais, sobretudo em contextos de alta variabilidade intra e interindividual, como na TRS (FASIOLO et al., 2020; WOOD, 2017).

Portanto, a estrutura funcional derivada dos dados, com suavizações aplicadas de forma criteriosa, ampliou a capacidade preditiva do modelo e permitiu interpretações compatíveis com os mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Esse ganho de desempenho, aliado à estabilidade inferencial proporcionada pela penalização adaptativa, justifica sua adoção como estratégia estatística ideal para modelar a evolução da ureia em dados longitudinais.

A preocupação com o sobreajuste (*overfitting*) é inerente a qualquer abordagem de modelagem flexível. A principal garantia contra esse risco no contexto dos GAM reside precisamente no método de estimação penalizado. A complexidade de cada curva suavizada não é livre, mas sim controlada por um parâmetro de suavidade (λ) que é otimizado automaticamente para equilibrar o ajuste aos dados e a suavidade da curva, geralmente por meio de critérios como REML ou GCV.

Conforme demonstrado por Wood (2017), esse processo de regularização penaliza curvaturas excessivas, impedindo que o modelo se ajuste ao ruído aleatório.

A penalização adaptativa (*select = TRUE*), utilizada neste trabalho, adiciona uma camada extra de controle, removendo completamente termos não informativos. Portanto, a própria estrutura do modelo GAM penalizado é a principal salvaguarda contra o sobreajuste, garantindo que os padrões não lineares identificados sejam robustos e derivados da estrutura subjacente dos dados.

5.8 Exclusão automática de termos: relevância clínica dos preditores

A penalização adaptativa aplicada no modelo GAM completo resultou na exclusão automática de preditores contínuos, com destaque para o sódio, volume urinário e sessões de HD. A retirada desses termos reflete a ausência de curvatura funcional ou de associação com a variável resposta, mesmo após ajustes por covariáveis clínicas e laboratoriais. A modelagem guiada por critérios objetivos de complexidade (EDF), significância estatística e informação marginal adicional, contribui para a parcimônia e estabilidade do modelo, alinhando-se às diretrizes contemporâneas para modelagem em dados longitudinais (FASIOLO et al., 2020; WOOD, 2017).

A variável sódio, apesar de sua importância clínica em diversos distúrbios hidroeletrólíticos, apresentou baixa variabilidade intraindividual ao longo do tempo no presente banco de dados, dificultando a detecção de padrões significativos com relação à ureia. Esse comportamento é comum em pacientes internados em UTI, onde a homeostase do sódio é frequentemente mantida de forma rigorosa por meio de intervenções médicas contínuas, como fluidoterapia, restrição hídrica e controle farmacológico. Dessa forma, a estabilidade terapêutica promovida pelo manejo clínico restringe seu uso como preditor longitudinal em modelos ajustados com covariáveis concorrentes (HOSTE et al., 2015; LOMBARDI et al., 2021).

A análise funcional realizada na Seção 4.9 revelou que a suavização do sódio não trouxe benefício substancial em termos de *deviance* explicada ou significância importante. O EDF estimado permaneceu abaixo do limiar de complexidade relevante, e o teste F entre o modelo linear e o suavizado não atingiu significância ($p > 0,10$), indicando ausência de padrão funcional não linear. Além disso, a sobreposição entre a curva LOESS e a regressão linear nos gráficos de dispersão reforçou a proximidade da relação com um padrão puramente linear ou mesmo nulo,

o que corrobora a exclusão automática do termo pelo processo de penalização adaptativa (MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017). A ausência de curvatura funcional detectável e a sobreposição de seu efeito com outros preditores mais informativos, como potássio e creatinina, justificam sua penalização e subsequente exclusão do modelo.

Estudos em modelagem preditiva aplicada à função renal sugerem que a contribuição do sódio para desfechos clínicos ou laboratoriais se torna limitada na presença de variáveis mais relevantes relacionadas à carga nitrogenada ou à função glomerular (WHITE et al., 2025). Nesse sentido, a seleção funcional automática por penalização atua como um mecanismo de estabilização do modelo, evitando a retenção de termos com baixo poder explicativo e que poderiam aumentar desnecessariamente a complexidade do ajuste. A exclusão do sódio, portanto, reflete uma decisão estatística orientada por evidência, sem prejuízo à validade clínica do modelo.

O volume urinário, embora classicamente utilizado como marcador de função renal residual, não demonstrou associação com os níveis de ureia no modelo final ajustado. A exclusão automática do termo suavizado, imposta pela penalização adaptativa, reflete a instabilidade da sua relação com a variável resposta no presente conjunto de dados. Apesar de apresentar distribuição assimétrica compatível com quadros de oligúria ou anúria, o volume de diurese apresentou baixa capacidade explicativa isolada, corroborada por EDF reduzido, ausência de curvatura visual clara e elevado grau de dispersão nos gráficos exploratórios.

A literatura recente reconhece as limitações do volume urinário como preditor em modelagens contínuas, particularmente em pacientes críticos. Estudos de MACHADO et al., (2024) e MACHADO et al., (2024) destacam que a diurese em UTI sofre influência de múltiplos fatores não diretamente relacionados à taxa de depuração nitrogenada, como uso de diuréticos, pressão de perfusão renal, inflamação sistêmica e alterações hemodinâmicas.

Além disso, intervenções como reposição volêmica e estratégias de restrição hídrica podem modular a diurese independentemente da função glomerular, o que compromete sua especificidade para indicar sobrecarga nitrogenada. Esses fatores tornam a relação entre diurese e ureia clinicamente instável, o que justifica sua não permanência no modelo GAM após aplicação de penalização seletiva (OSTERMANN et al., 2025).

A mensuração da diurese sofre limitações que comprometem sua acurácia e confiabilidade, incluindo perdas insensíveis, variações na técnica de mensuração, preenchimento inadequado de balanços hídricos e interferência durante os cuidados, como mobilização e banho. Essas falhas introduzem viés de medição e aumentam a variabilidade da variável, dificultando a detecção de padrões funcionais consistentes. Conforme discutido por MALBRAIN et al., (2024), mesmo em ambientes controlados, a diurese apresenta flutuações que não se correlacionam diretamente com o *clearance* renal efetivo, o que compromete sua utilidade como indicador de sobrecarga nitrogenada em modelagens baseadas em ureia.

Entretanto, a exclusão desses efeitos não deve ser vista como indicativo de irrelevância clínica, mas como reflexo de uma associação estatística não sustentável nos dados analisados. A aplicação de seleção automática contribuiu para priorizar efeitos cuja contribuição fosse consistente, mensurável e não redundante, favorecendo a interpretação e a estabilidade dos resultados.

5.9 Diagnóstico do modelo ajustado e aderência aos pressupostos

A robustez inferencial do modelo GAM final não pode ser assumida apenas pela qualidade do ajuste, mas deve ser verificada por um conjunto estruturado de procedimentos diagnósticos. A literatura estatística reforça que modelos com componentes suavizados penalizados, sobretudo em dados clínicos longitudinais, requerem avaliação criteriosa da distribuição dos resíduos, da independência das observações e da estabilidade dos efeitos estimados, sob risco de inferência enviesada (PEDERSEN et al., 2019; WOOD, 2017).

Em pesquisas com alta heterogeneidade intra e interindividual a confiança nos resultados preditivos de modelos GAM depende fortemente da confirmação de que os pressupostos estatísticos foram atendidos de forma satisfatória. Assim, o exame dos resíduos legitima a estrutura funcional adotada e confirma que os efeitos observados refletem associações clínicas plausíveis, e não artefatos da estimação penalizada ou correlações espúrias (FASIOLO et al., 2020; MARRA e WOOD, 2011; WOOD, 2017; WOOD et al., 2016).

O comportamento aleatório e simétrico dos resíduos padronizados em relação aos valores ajustados reforça uma propriedade dos modelos GAM bem

especificados: a captura eficiente da estrutura funcional sem gerar resíduos estruturados ou padrão de erro sistemático. Conforme PORRETTA et al., (2018), a ausência de curvatura ou heterocedasticidade nos resíduos indica que o espaço funcional foi suficientemente explorado pelos suavizadores e que a penalização foi eficiente para evitar *overfitting*. Em estudos com biomarcadores em pacientes críticos, como demonstrado por CHEN, Hsing Yu et al., (2023), a estabilidade da variância residual ao longo do predito está fortemente correlacionada com a validade clínica das previsões feitas por modelos GAM, especialmente quando a variabilidade fisiológica é elevada e não estacionária.

O uso de envelopes simulados em *QQ-plots*, como realizado nesta análise, considera a variabilidade de estimação dos suavizadores e a incerteza associada à escolha da penalização. Conforme destacado por FASIOLO et al., (2020), esse tipo de diagnóstico gráfico permite detectar desvios sutis da distribuição teórica mesmo quando os resíduos brutos aparentam conformidade. A conformidade observada com os envelopes no presente estudo sustenta a adequação da distribuição *Gamma* com *link-log*, frequentemente recomendada para variáveis clínicas contínuas com assimetria positiva, como a ureia (PORRETTA et al., 2018). Tais resultados indicam que a estrutura do modelo foi capaz de capturar a complexidade dos dados sem comprometer os pressupostos distributivos, um ponto frequentemente negligenciado em análises longitudinais com amostras clínicas heterogêneas.

Verificamos a independência entre os resíduos, por meio da análise de autocorrelação e do teste de *Box-Ljung*, comumente utilizados na validação de modelos aplicados a dados longitudinais. Em estruturas com medidas repetidas a ausência de correlação residual indica que a dependência intraindivíduo foi corretamente capturada pelo suavizador aleatório no identificador do paciente. Essa constatação está de acordo com as evidências de LIN e ZHANG, (1999), que mostraram que a falha em ajustar corretamente a estrutura de correlação gera resíduos autocorrelacionados e estimativas incorretas.

A análise dos valores de alavancagem e dos resíduos padronizados auxilia na identificação de observações potencialmente desproporcionais com os parâmetros estimados. Em dados clínicos, sobretudo em UTI, é esperado que algumas unidades apresentem valores extremos de resposta ou flutuações metabólicas abruptas, pois os perfis fisiopatológicos são únicos (JACKSON et al., 2024).

No presente estudo, embora algumas observações tenham se destacado em termos de alavancagem, a ausência de resíduos extremos e a regularidade das funções estimadas indicam que não houve impacto adverso sobre as inferências geradas. Essa estabilidade é especialmente relevante em modelos GAM com penalização adaptativa, pois conforme discutido por PEDERSEN et al., (2019), a regularização atua reduzindo a influência de *outliers*, promovendo ajustes estáveis mesmo em dados assimétricos. Em contextos clínicos reais, essa capacidade de mitigação da influência de *outliers* é uma vantagem dos GAM sobre modelos paramétricos lineares, que tendem a ser mais sensíveis a observações atípicas (WOOD, 2017).

O comportamento adequado dos resíduos padronizados em relação à alavancagem reafirma a consistência estrutural do modelo final. Como demonstrado por YANG, Wei et al., (2025) em estudo com predição de mortalidade por sepse, a verificação conjunta de resíduos, autocorrelação e influência permite identificar modelos com maior validade externa e menor risco de superajuste. Corroborando com a estrutura empregada neste estudo, cuja formulação incorporou suavizações funcionais e penalização adaptativa, resultando em um modelo equilibrado entre flexibilidade, estabilidade e acurácia.

Portanto, a aplicação dos diagnósticos gráficos e estatísticos demonstrou que o modelo GAM ajustado apresentou aderência satisfatória aos principais pressupostos inferenciais. A ausência de heterocedasticidade e dependência serial, a simetria aproximada dos resíduos, a não influência excessiva de observações com alta alavancagem e a consistência das funções suavizadas indicam que a formulação adotada capturou com eficácia a estrutura dos dados longitudinais. Conforme evidenciado em estudos com aplicações, com destaque para PEDERSEN et al., (2019), FASIOLO et al., (2020) e YANG, Wei et al., (2025) essas características consolidam o modelo como apropriado para representar a trajetória funcional da ureia nesta amostra.

5.10 Comparação entre Estruturas Tradicionais para Modelagem Longitudinal

A comparação entre diferentes estruturas de modelagem longitudinal demonstrou que o modelo GAM, ajustado com suavização penalizada e efeito

aleatório por paciente, apresentou desempenho superior em praticamente todos os critérios estatísticos analisados, incluindo AIC, log-verossimilhança, pseudo- R^2 , RMSE e MAE. Os valores apresentados na Tabela 7 evidenciam essa superioridade: o GAM exibiu menor RMSE (28,7), menor MAE (20,3) e maior deviance explicada (pseudo- $R^2 = 0,736$), além de manter maior aderência visual entre valores ajustados e observados (Figura 16) e comportamento residual mais estável (Figuras 13 a 15).

Essa vantagem estatística é corroborada por FASIOLO et al., (2020) e SHAHBAZI et al., (2024) demonstraram que para acomodar padrões não lineares e heterogeneidade intraindividual, os GAM superam modelos marginais (como GEE) e hierárquicos (como GLMM), sobretudo quando a relação entre preditores contínuos e a resposta é complexa. A capacidade de ajuste flexível do GAM decorre da penalização adaptativa aplicada às funções de suavização, a qual evita sobreajuste e confere parcimônia ao modelo mesmo diante de múltiplos termos suavizados (WOOD, 2017).

No presente estudo, o GEE, apesar de incorporar a estrutura de correlação entre medidas repetidas, resultou em alto QIC (15.672,0), indicando baixo equilíbrio entre qualidade de ajuste e parcimônia. Além disso, manteve elevado RMSE (45,4) e não forneceu estimativas de verossimilhança, limitando a aplicabilidade de critérios baseados em *logLik*. Essa limitação é reconhecida na literatura, visto que modelos de quase-verossimilhança não permitem avaliação de qualidade do ajuste por métricas padronizadas como AIC ou BIC (PAN, 2001).

Modelos hierárquicos como GLMM e LMM, que incluem termos aleatórios para capturar heterogeneidade intraindividual, apresentaram desempenho intermediário. O GLMM, com distribuição *Gamma* e intercepto aleatório por paciente, reduziu os erros preditivos (RMSE = 34,3), mas não atingiu os níveis de desempenho do GAM. Já o LMM, apesar de exibir AIC reduzido (1630,0) e desempenho razoável (RMSE = 29,2), mostrou dispersão residual elevada, com indícios de heterocedasticidade, fenômeno comumente observado em variáveis laboratoriais não normais (PROWLE et al., 2014).

Os resultados também mostram que o GLM, ao ignorar a estrutura longitudinal e a não linearidade, apresentou o pior desempenho global, reforçando a inadequação dessa abordagem para dados com dependência intraindivíduo e efeitos temporais dinâmicos (ZIJLSTRA et al., 2024).

Conforme demonstrado por GANGULI et al., (2022), a precisão na modelagem depende da incorporação de variáveis contínuas, relações não lineares e covariáveis clínicas relevantes. Tais requisitos são mais bem atendidos por modelos do tipo GAM, sobretudo por associar penalização automática, seleção de automática de termos e inclusão de efeitos aleatórios para acomodar a variabilidade residual entre pacientes.

A superioridade do GAM observada nos resultados é consistente com achados da literatura que aplicam essa abordagem em contextos clínicos de alta complexidade, como em estudos sobre hemodiálise, resposta metabólica e prognóstico em pacientes com IRA (AZAR et al., 2010; OUKO et al., 2025; SHAHBAZI et al., 2024; WOOD et al., 2016). O desempenho visual e numérico combinado do modelo GAM confere maior robustez inferencial, com estabilidade residual, menor erro e capacidade preditiva superior, endossando sua escolha como estrutura final nesta análise.

5.11 Limitações do Estudo e Perspectivas Futuras

Do ponto de vista metodológico, a escolha do modelo GAM final maximizou a capacidade preditiva, mas não elimina a necessidade de validação externa. A modelagem foi realizada com base em uma única coorte retrospectiva, o que restringe a generalização dos achados para outras populações. Além disso, o uso da penalização adaptativa para seleção de variáveis, embora promova a parcimônia, pode ter eliminado preditores com relevância clínica, mas baixa significância estatística na amostra, o que impõe cautela na inferência causal.

Uma aplicação prática do modelo final seria a construção de trajetórias preditas para diferentes perfis clínicos, ilustrando como fatores de risco combinados impactam a evolução esperada da ureia. Contudo, é preciso ressaltar que o objetivo primário deste trabalho foi inferencial: comparar a adequação de diferentes estruturas de modelagem e interpretar as formas funcionais das relações encontradas. A apresentação de curvas de predição específicas, embora ilustrativa, seria prematura antes de uma rigorosa etapa de validação externa. Portanto, o desenvolvimento e a validação de uma ferramenta prognóstica baseada neste modelo constituem um importante e promissor próximo passo para pesquisas futuras.

Como outras limitações, o modelo não considerou marcadores de inflamação, função hepática ou variáveis hemodinâmicas, que podem interagir com a resposta urêmica. Tais fatores são particularmente relevantes em pacientes com sepse ou disfunção múltipla de órgãos, condições frequentes na amostra estudada (Zarbock et al., 2023). Apesar dessas limitações, os resultados reforçam o potencial da estatística aplicada como ferramenta para guiar decisões clínicas na UTI. A construção de modelos robustos, ajustados ao comportamento longitudinal das variáveis, representa um avanço rumo a abordagens mais personalizadas e eficientes, que devem ser exploradas e validadas prospectivamente.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como objetivo avaliar a trajetória da ureia em pacientes críticos com IRA submetidos diálise, por meio de modelos GAM aplicados a dados longitudinais. A estrutura metodológica adotada, fundamentada em abordagens modernas de modelagem não paramétrica, permitiu a identificação de padrões funcionais entre a ureia e variáveis clínicas contínuas e categóricas, respeitando a complexidade e a heterogeneidade intraindividual dos dados.

Os modelos ajustados demonstraram que a ureia apresenta comportamento não linear em relação a preditores como creatinina e potássio, com padrões que variam ao longo do tempo clínico. A inclusão de suavizações penalizadas e de termos aleatórios por paciente promoveu ganhos estatísticos relevantes nos critérios de ajuste, além de maior estabilidade na inferência dos efeitos. A comparação entre diferentes estruturas de modelagem evidenciou que o modelo GAM com suavização e efeito aleatório apresentou o melhor desempenho global, superando alternativas como GLM, GEE, LMM e GLMM.

Os achados apontam para a aplicabilidade do modelo final como ferramenta de suporte à análise da eficácia metabólica da diálise, especialmente em contextos clínicos com alta variabilidade de resposta e limitação de métodos avançados de exames. A curva de evolução da ureia ao longo do tempo, ajustada pelo GAM, oferece uma perspectiva contínua e personalizada da resposta ao tratamento, contribuindo para a estratificação de risco e para o planejamento terapêutico.

A utilização de funções de suavização com penalização automática permitiu acomodar relações não lineares sem sobreajuste, favorecendo interpretações robustas mesmo em um conjunto de dados com número moderado de observações. A seleção adaptativa de termos revelou-se útil para descartar variáveis sem contribuição significativa, preservando a parcimônia do modelo sem prejuízo à capacidade preditiva.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se o delineamento retrospectivo e unicêntrico, o que limita a generalização dos resultados. Além disso, não foram incluídas variáveis laboratoriais inflamatórias, hemodinâmicas ou de suporte ventilatório, que poderiam aprimorar a predição da resposta urêmica. A ausência de

desfechos clínicos objetivos, como mortalidade ou recuperação da função renal, também restringe a aplicabilidade prognóstica direta dos modelos desenvolvidos.

Como perspectivas futuras, sugere-se a validação externa do modelo em outras coortes de pacientes críticos, e a expansão da base de dados para incluir biomarcadores inflamatórios e funcionais. Além disso, a construção de modelos multivariados combinando resposta metabólica, desfecho clínico e outros preditores funcionais pode ampliar o escopo da análise e sua utilidade clínica.

Em síntese, a aplicação de modelos GAM em dados longitudinais de pacientes críticos permitiu descrever de forma flexível e precisa a trajetória da ureia sob TRS. A estrutura estatística adotada mostrou-se eficaz para capturar padrões complexos de associação, oferecendo uma ferramenta promissora para análise clínica individualizada e para o aprimoramento de estratégias terapêuticas UTI.

7. REFERÊNCIAS

- ABDEL-NABEY, Moustafa e colab. **Acute Kidney Injury Recovery Patterns in Critically Ill Patients: Results of a Retrospective Cohort Study***. *Critical Care Medicine*, v. 49, n. 7, p. E683–E692, 1 Jul 2021. Disponível em: <https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2021/07000/acute_kidney_injury_recovery_patterns_in.3.aspx>. Acesso em: 20 jun 2025.
- AKOGLU, Haldun. **User's guide to correlation coefficients**. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, v. 18, n. 3, p. 91–93, 1 Set 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452247318302164>>. Acesso em: 30 jun 2025.
- ANDERSON, T W e DARLING, D A. **Asymptotic Theory of Certain “Goodness of Fit” Criteria Based on Stochastic Processes**. *The Annals of Mathematical Statistics*, v. 23, n. 2, p. 193–212, 1952. Disponível em: <<http://www.jstor.org/stable/2236446>>.
- ANNETTE J. DOBSON e ADRIAN G. BARNETT. **An Introduction to Generalized Linear Models, Fourth Edition**. [S.l.]: Chapman and Hall/CRC, 2018. Disponível em: <<https://www.taylorfrancis.com/books/9781315182780>>. Acesso em: 14 jun 2025.
- AZAR, Ahmad T. e BALAS, Valentina E. e OLARIU, Teodora. **Artificial Neural Network for accurate prediction of post-dialysis urea rebound**. *SOFA 2010 - 4th International Workshop on Soft Computing Applications, Proceedings*, p. 165–170, 2010. Acesso em: 20 jun 2025.
- BERHANE, Kiros e TIBSHIRANI, Robert J. **Generalized additive models for longitudinal data**. *Canadian Journal of Statistics*, v. 26, n. 4, p. 517–535, 18 Dez 1998. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2307/3315715>>.
- BHATRAJU, Pavan K. e WURFEL, Mark M. e HIMMELFARB, Jonathan. **Trajectory of kidney function: The canary in sepsis**. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 202, n. 9, p. 1211–1212, 1 Nov 2020. Disponível em: <<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202007-2627ED?download=true>>. Acesso em: 20 jun 2025.
- BRASIL e CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 466/2012**. *Diário Oficial da União*, 2 Dez 2012. Disponível em: <<https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2012/resolucao-no-466.pdf/view>>. Acesso em: 15 jun 2025.
- BRASIL e CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução Nº 510/2016. Ética em pesquisa em Ciências Humanas e Sociais**. [S.l.]: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde Brasília. Disponível em: <<https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/atos-normativos/resolucoes/2016/resolucao-no-510.pdf/view>>. Acesso em: 15 jun 2025. , 2016
- BRESLOW, N. E. e CLAYTON, D. G. **Approximate Inference in Generalized Linear Mixed Models**. *Journal of the American Statistical Association*, v. 88, n. 421, p. 9, Mar 1993. Acesso em: 15 jun 2025.
- CHAN, Ryan J. e colab. **Management of Intermittent Hemodialysis in the Critically Ill Patient**. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, v. 18, n. 2, p. 245, 1 Feb 2023. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10103228/>>. Acesso em: 12 jun 2025.
- CHATTOPADHYAY, Subhajit. **Skew-elliptical copula based mixed models for non-Gaussian longitudinal data with application to an HIV-AIDS study**. 1 Feb 2024. Disponível em: <<https://arxiv.org/pdf/2402.00651>>. Acesso em: 12 jun 2025.
- CHÁVEZ-ÍÑIGUEZ, Jonathan S. e colab. **Serum Potassium Trajectory during Acute Kidney Injury and Mortality Risk**. *Nephron*, v. 147, n. 9, p. 521–530, 5 Set 2023. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1159/000529588>>. Acesso em: 20 jun 2025.

CHAVEZ-INIGUEZ, Jonathan S. e colab. **Urea Reduction in Acute Kidney Injury and Mortality Risk**. *Kidney & Blood Pressure Research*, v. 48, n. 1, p. 357, 27 Mar 2023. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10308539/>>. Acesso em: 12 jun 2025.

CHEN, Hsing Yu e colab. **Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Levels Can Predict Rapid Kidney Function Decline in a Healthy Population: A Community-Based Study**. *Biomolecules*, v. 13, n. 1, p. 31, 1 Jan 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2218-273X/13/1/31/htm>>. Acesso em: 21 jun 2025.

CHEN, Yi Kong e colab. **The prognostic value of URR equals that of Kt/V for all-cause mortality in Taiwan after 10-year follow-up**. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 1–9, 1 Dez 2023. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-023-35353-8>>. Acesso em: 12 jun 2025.

COZZOLINO, Mario e MAGAGNOLI, Lorenza e CICERI, Paola. **From Physicochemical Classification to Multidimensional Insights: A Comprehensive Review of Uremic Toxin Research**. *Toxins* 2025, Vol. 17, Page 295, v. 17, n. 6, p. 295, 10 Jun 2025. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6651/17/6/295/htm>>. Acesso em: 30 jun 2025.

CRAMÉR, Harald. **On the composition of elementary errors**. *Scandinavian Actuarial Journal*, v. 1928, n. 1, p. 13–74, Jan 1928.

CULLEN, Alison C.. e FREY, H. Christopher. **Probabilistic techniques in exposure assessment : a handbook for dealing with variability and uncertainty in models and inputs**. p. 335, 1999. Disponível em: <https://books.google.com/books/about/Probabilistic_Techniques_in_Exposure_Ass.html?hl=pt-BR&id=P9l5q4RjcwC>. Acesso em: 12 jun 2025.

D'AGOSTINO, Ralph B. e STEPHENS, Michael A. **Goodness-of-fit techniques. Series: Statistics, Text Books and Monographs; vol.68, 560 p.** p. 560, 1986. Disponível em: <https://books.google.pt/books/about/Goodness_of_Fit_Techniques.html?id=1BSEaGVBj5QC&redir_esc=y>. Acesso em: 13 jun 2025.

DELIGNETTE-MULLER, Marie Laure e DUTANG, Christophe. **fitdistrplus: An R Package for Fitting Distributions**. *Journal of Statistical Software*, v. 64, n. 4, p. 1–34, 20 Mar 2015. Disponível em: <<https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v064i04>>. Acesso em: 12 jun 2025.

DIGGLE, Peter. e colab. **Analysis of longitudinal data**. p. 379, 2023. Disponível em: <https://books.google.com/books/about/Analysis_of_Longitudinal_Data.html?hl=pt-BR&id=JCwSDAAQBAJ>. Acesso em: 12 jun 2025.

DING, Jie e TAROKH, Vahid e YANG, Yuhong. **Model Selection Techniques: An Overview**. *IEEE Signal Processing Magazine*, v. 35, n. 6, p. 16–34, Nov 2018.

DUNN, Peter K. e SMYTH, Gordon K. **Generalized Linear Models With Examples in R**. Springer Texts in Statistics. 2018. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-0118-7>>. Acesso em: 14 jun 2025.

FASIOLO, Matteo e colab. **Scalable Visualization Methods for Modern Generalized Additive Models**. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, v. 29, n. 1, p. 78–86, 2 Jan 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10618600.2019.1629942>>. Acesso em: 20 jun 2025.

FEREDE, Melkamu M. e colab. **Flexible Bayesian semiparametric mixed-effects model for skewed longitudinal data**. *BMC Medical Research Methodology*, v. 24, n. 1, p. 1–11, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-024-02164-y>>. Acesso em: 12 jun 2025.

FIELD, A e MILES, J e FIELD, Z. **Discovering Statistics Using R**. [S.l.]: SAGE Publications, 2012. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=UArRb8a5oPYC>>.

FITZMAURICE, Garrett M.. e LAIRD, Nan M.. e WARE, James H.. **Applied longitudinal analysis**. p. 701, 2011. Acesso em: 12 jun 2025.

GANGULI, Anirban e colab. **A Novel Predictive Model for Hospital Survival in Patients who are Critically Ill with Dialysis-Dependent AKI: A Retrospective Single-Center Exploratory Study**. *Kidney360*, v. 3, n. 4, p. 636–646, 28 Abr 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35721620/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

GAO, Xu Ping e colab. **Admission serum sodium and potassium levels predict survival among critically ill patients with acute kidney injury: A cohort study**. *BMC Nephrology*, v. 20, n. 1, 8 Ago 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395027/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

GAUDRY, Stéphane e colab. **Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies**. *Critical Care*, v. 26, n. 1, p. 93, 4 Dez 2022.

GEWANDTER, Jennifer S. e colab. **Demonstrating heterogeneity of treatment effects among patients: an overlooked but important step toward precision medicine**. *Clinical pharmacology and therapeutics*, v. 106, n. 1, p. 204, 1 Jul 2019. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6784315/>>. Acesso em: 12 jun 2025.

GOYAL, Abhinav e colab. **Acute Kidney Injury**. *Critical Care Nurse*, v. 36, n. 6, p. 75–76, 25 Nov 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

GRIFFIN, Benjamin R. e LIU, Kathleen D. e TEIXEIRA, J. Pedro. **Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020**. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 75, n. 3, p. 435–452, 1 Mar 2020. Disponível em: <<https://www.ajkd.org/action/showFullText?pii=S0272638619311242>>. Acesso em: 12 jun 2025.

GUO, Yifan e colab. **Association between admission baseline blood potassium levels and all-cause mortality in patients with acute kidney injury combined with sepsis: A retrospective cohort study**. *PLoS ONE*, v. 19, n. 11 November, 1 Nov 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39565797/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

HAINES, Ryan W. e colab. **Elevated urea-to-creatinine ratio provides a biochemical signature of muscle catabolism and persistent critical illness after major trauma**. *Intensive Care Medicine*, v. 45, n. 12, p. 1718–1731, 1 Dez 2019. Acesso em: 12 jun 2025.

HALL, John E (John Edward). **Guyton and Hall textbook of medical physiology / John E. Hall and Michael E. Hall**. [S.l.: s.n.], 2021.

HASTIE, T. J. e TIBSHIRANI, R. J. **Generalized additive models**. *Generalized Additive Models*, v. 4, n. 2, p. 1–335, 1 Jan 2017. Disponível em: <<https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9780203753781/generalized-additive-models-hastie>>. Acesso em: 14 jun 2025.

HORIE, Ryohei e colab. **Trajectory pattern of serially measured acute kidney injury biomarkers in critically ill patients: a prospective observational study**. *Annals of Intensive Care*, v. 14, n. 1, p. 84, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11156822/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

HOSTE, Eric A. J. e colab. **Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study**. *Intensive Care Medicine*, v. 41, n. 8, p. 1411–1423, 11 Ago 2015.

INDA-FILHO, Antônio José e colab. **Epidemiological profile of acute kidney injury in critically ill patients admitted to intensive care units: A Prospective Brazilian Cohort**. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 43, n. 4, p. 580–585, 1 Out 2021. Acesso em: 12 jun 2025.

JACKSON, Dan e colab. **Bayesian Solutions for Assessing Differential Effects in Biomarker Positive and Negative Subgroups**. *Pharmaceutical Statistics*, v. 24, n. 2, p. e2456, 1 Mar 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11893291/>>. Acesso em: 21 jun 2025.

JEONG, Rachel e WALD, Ron e BAGSHAW, Sean M. **Timing of renal-replacement therapy in intensive care unit-related acute kidney injury**. *Current Opinion in Critical Care*, v. 27, n. 6, p. 573–581, 1 Dez 2021. Disponível em: <https://journals.lww.com/co-criticalcare/fulltext/2021/12000/timing_of_renal_replacement_therapy_in_intensive.5.aspx>. Acesso em: 20 jun 2025.

JIANG, Jie e colab. **Early urea-to-creatinine ratio to predict rapid muscle loss in critically ill patients with sepsis: a single-center retrospective observational study**. *BMC anesthesiology*, v. 25, n. 1, p. 26, 1 Dez 2025. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/387935022_Early_urea-to-creatinine_ratio_to_predict_rapid_muscle_loss_in_critically_ill_patients_with_sepsis_a_single-center_retrospective_observational_study>. Acesso em: 12 jun 2025.

KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024. Disponível em: <www.kidney-international.org>. Acesso em: 20 jun 2025.

KOH, Eun Sil e CHUNG, Sungjin. **Recent Update on Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Transition**. *Yonsei Medical Journal*, v. 65, n. 5, p. 247, 2024.

KUTNER, Michael e colab. **In Applied Linear Statistical Models**. [S.l.: s.n.], 2005.

LIANG, Kung Yee e ZEGER, Scott L. **Longitudinal data analysis using generalized linear models**. *Biometrika*, v. 73, n. 1, p. 13–22, 1 Abr 1986. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/biomet/73.1.13>>. Acesso em: 2 jul 2025.

LIANG, Kelly V. e ZHANG, Jane H. e PALEVSKY, Paul M. **Urea reduction ratio may be a simpler approach for measurement of adequacy of intermittent hemodialysis in acute kidney injury**. *BMC Nephrology*, v. 20, n. 1, 6 Mar 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841863/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

LIN, X. e ZHANG, D. **Inference in Generalized Additive Mixed Models by Using Smoothing Splines**. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, v. 61, n. 2, p. 381–400, 1 Jul 1999.

LOMBARDI, Gianmarco e colab. **Serum sodium variability and acute kidney injury: a retrospective observational cohort study on a hospitalized population**. *Internal and Emergency Medicine*, v. 16, n. 3, p. 617–624, 9 Abr 2021.

MACHADO, Guido Dias e SANTOS, Leticia Libório e LIBÓRIO, Alexandre Braga. **Redefining urine output thresholds for acute kidney injury criteria in critically ill patients: a derivation and validation study**. *Critical Care*, v. 28, n. 1, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39135063/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

MALBRAIN, Manu L.N.G. e colab. **Urine output is an early and strong predictor of acute kidney injury and associated mortality: a systematic literature review of 50 clinical studies**. *Annals of Intensive Care*, v. 14, n. 1, p. 1–18, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-024-01342-x>>. Acesso em: 21 jun 2025.

MARRA, Giampiero e WOOD, Simon N. **Practical variable selection for generalized additive models**. *Computational Statistics & Data Analysis*, v. 55, n. 7, p. 2372–2387, Jul 2011.

MCCULLAGH, P. e NELDER, J.A. **Generalized Linear Models**. [S.l.]: Routledge, 2019. Disponível em: <<https://www.taylorfrancis.com/books/9781351445856>>. Acesso em: 12 jun 2025.

MCCULLOCH, Charles E e NEUHAUS, John M. **Generalized Linear Mixed Models**. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online, 2014.

MELO, Fernando A.F. e colab. **Acute kidney injury developed in the intensive care unit: a population-based prospective cohort study in the Brazilian Amazon**. Scientific reports, v. 14, n. 1, p. 22954, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39362971/>>. Acesso em: 12 jun 2025.

MENTEŞ, Oral e colab. **Electrolyte Imbalance and Its Prognostic Impact on All-Cause Mortality in ICU Patients with Respiratory Failure**. Medicina, v. 61, n. 4, p. 642, 1 Abr 2025. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12028514/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

MISES, Richard. **Wahrscheinlichkeitsrechnung und ihre Anwendung in der Statistik und theoretischen Physik**. [S.l.]: Mary S. Rosenberg, 1931.

MOLENBERGHS, Geert e VERBEKE, Geert. **Linear Mixed Models for Longitudinal Data**. Springer Series in Statistics. 2000. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-0300-6>>. Acesso em: 15 jun 2025.

MUADDI, Luba e colab. **Acute Renal Failure and Its Complications, Indications for Emergent Dialysis, and Dialysis Modalities**. Critical Care Nursing Quarterly, v. 45, n. 3, p. 258–265, Jul 2022.

MUKAKA, M. M. **A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research**. Malawi Medical Journal : The Journal of Medical Association of Malawi, v. 24, n. 3, p. 69, 2012. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3576830/>>. Acesso em: 17 jun 2025.

MULLET, Gary M. **WHY REGRESSION COEFFICIENTS HAVE THE WRONG SIGN**. Journal of Quality Technology, v. 8, n. 3, p. 121–126, 1976. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00224065.1976.11980732>>. Acesso em: 20 jun 2025.

MUNCY, Nathan M. e colab. **General additive models address statistical issues in diffusion MRI: An example with clinically anxious adolescents**. NeuroImage: Clinical, v. 33, p. 102937, 1 Jan 2022. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221315822200002X>>. Acesso em: 12 jun 2025.

NAKAGAWA, Shinichi e SCHIELZETH, Holger. **A general and simple method for obtaining R^2 from generalized linear mixed-effects models**. Methods in Ecology and Evolution, v. 4, n. 2, p. 133–142, 3 Feb 2013.

NEUGARTEN, Joel e GOLESTANEH, Ladan. **Sex Differences in Acute Kidney Injury**. Seminars in Nephrology, v. 42, n. 2, p. 208–218, 1 Mar 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35718367/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

NEUGARTEN, Joel e GOLESTANEH, Ladan e KOLHE, Nitin V. **Sex differences in acute kidney injury requiring dialysis**. BMC Nephrology, v. 19, n. 1, 8 Jun 2018.

NEYRA, Javier A e colab. **Prediction of mortality and major adverse kidney events in critically ill patients with acute kidney injury**. American Journal of Kidney Diseases, v. 81, n. 1, p. 36–47, 2023.

OSTERMANN, Marlies e colab. **Acute kidney injury**. The Lancet, v. 405, n. 10474, p. 241–256, 18 Jan 2025. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673624023857>>. Acesso em: 20 jun 2025.

OUKO, Rehema K. e MUKAKA, Mavuto e OHUMA, Eric O. **Joint modelling of longitudinal data: a scoping review of methodology and applications for non-time to event data**. BMC medical research methodology, v. 25, n. 1, p. 40, 1 Dez 2025. Disponível em: <<https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-025-02485-6>>. Acesso em: 12 jun 2025.

OWEN, William F. e colab. **The Urea Reduction Ratio and Serum Albumin Concentration as Predictors of Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis**. New England Journal of Medicine, v. 329, n. 14, p. 1001–1006, 30 Set 1993. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199309303291404>>. Acesso em: 29 jun 2025.

PAN, W. **Akaike's information criterion in generalized estimating equations**. Biometrics, v. 57, n. 1, p. 120–125, 2001. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252586/>>. Acesso em: 15 jun 2025.

PAULUS, Michelle Carmen e colab. **The urea-to-creatinine ratio as an emerging biomarker in critical care: a scoping review and meta-analysis**. Critical Care, v. 29, n. 1, 1 Dez 2025. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40317012/>>. Acesso em: 12 jun 2025.

PEDERSEN, Eric J. e colab. **Hierarchical generalized additive models in ecology: An introduction with mgcv**. PeerJ, v. 2019, n. 5, p. e6876, 27 Maio 2019. Disponível em: <<https://peerj.com/articles/6876>>. Acesso em: 13 jun 2025.

PEERAPORNATANA, Sadudee e colab. **Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment**. Kidney International, v. 96, n. 5, p. 1083–1099, 1 Nov 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443997/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

PORRETTA, Vincent e colab. **Visual world paradigm data: From preprocessing to nonlinear time-course analysis**. Smart Innovation, Systems and Technologies, v. 73, p. 268–277, 2018. Acesso em: 21 jun 2025.

POSTON, Jason T e KOYNER, Jay L. **Sepsis associated acute kidney injury**. BMJ, p. k4891, 9 Jan 2019.

PROWLE, John R. e colab. **Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI**. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 9, n. 6, p. 1015–1023, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24742481/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. . Vienna, Austria: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. , 2025

RAZALI, Nornadiah Mohd e WAH, Yap Bee. **Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests**. Journal of statistical modeling and analytics, v. 2, n. 1, p. 21–33, 2011.

REVELLE, William. **Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research [R package psych version 2.5.3]**. CRAN: Contributed Packages, 21 Mar 2025. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=psych>>. Acesso em: 12 jun 2025.

RIGBY, R. A. e STASINOPOULOS, D. M. **Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape**. Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics, v. 54, n. 3, p. 507–554, 1 Jun 2005.

RONCO, Claudio e BELLOMO, Rinaldo e KELLUM, John A. **Acute kidney injury**. The Lancet, v. 394, n. 10212, p. 1949–1964, 23 Nov 2019. Acesso em: 12 jun 2025.

RUPPERT, David e WAND, M. P. e CARROLL, R. J. **Semiparametric Regression**. Semiparametric Regression, 14 Jul 2003. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/books/semiparametric-regression/02FC9A9435232CA67532B4D31874412C>>. Acesso em: 15 jun 2025.

SAMONI, Sara e colab. **Update on persistent acute kidney injury in critical illnesses**. Clinical Kidney Journal, v. 16, n. 11, p. 1813–1823, 31 Out 2023. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfad107>>. Acesso em: 20 jun 2025.

SCHOLZ, Fritz W e STEPHENS, Michael A. **K-sample Anderson–Darling tests**. Journal of the American Statistical Association, v. 82, n. 399, p. 918–924, 1987.

SCHYTZ, Philip Andreas e colab. **Acute kidney injury and risk of cardiovascular outcomes: A nationwide cohort study**. Nefrologia, v. 42, n. 3, p. 338–346, 2022.

SHAHBAZI, Fatemeh e colab. **Global forecasting of chronic kidney disease mortality rates and numbers with the generalized additive model**. BMC Nephrology, v. 25, n. 1, p. 1–11, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://link.springer.com/articles/10.1186/s12882-024-03720-w>>. Acesso em: 21 jun 2025.

SHARDELL, Michelle e FERRUCCI, Luigi. **Joint mixed-effects models for causal inference with longitudinal data**. Statistics in medicine, v. 37, n. 5, p. 829, 28 Feb 2017. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5799019/>>. Acesso em: 12 jun 2025.

SRISAWAT, Nattachai e KELLUM, John A. **The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury**. Critical Care Clinics, v. 36, n. 1, p. 125–140, 1 Jan 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733675/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

STEPHENS, M. A. **EDF Statistics for Goodness of Fit and Some Comparisons**. Journal of the American Statistical Association, v. 69, n. 347, p. 730, Set 1974.

TAN, Byorn W.L. e colab. **Long-term kidney function recovery and mortality after COVID-19-associated acute kidney injury: An international multi-centre observational cohort study**. eClinicalMedicine, v. 55, 1 Jan 2023. Acesso em: 12 jun 2025.

TEAM, R Core. **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Wien, Itávalta. . [S.l.: s.n.]. , 2024

THODE, Henry C. **Testing for normality**. [S.l.]: CRC press, 2002.

TIBSHIRANI, Robert. **Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso**. Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology, v. 58, n. 1, p. 267–288, 1 Jan 1996.

TWISK, Jos W.R. **Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology: A Practical Guide**. Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology: A Practical Guide, p. 1–321, 1 Jan 2013. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/books/applied-longitudinal-data-analysis-for-epidemiology/2D3284A1794498DB74039E5E58C11114>>. Acesso em: 12 jun 2025.

VANHOLDER, Raymond e colab. **Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability**. Kidney International, v. 63, n. 5, p. 1934–1943, 1 Maio 2003. Acesso em: 30 jun 2025.

VANHOLDER, Raymond e ARGILÉS, Angel e JANKOWSKI, Joachim. **A history of uraemic toxicity and of the European Uraemic Toxin Work Group (EUTox)**. Clinical Kidney Journal, v. 14, n. 6, p. 1514, 1 Jun 2021. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8371716/>>. Acesso em: 30 jun 2025.

WHITE, Kyle C. e colab. **Predicting a strongly positive fluid balance in critically ill patients with acute kidney injury: A multicentre, international study**. Journal of Critical Care, v. 87, p. 155016, 1 Jun 2025. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944125000036>>. Acesso em: 20 jun 2025.

WICKHAM, Hadley. **ggplot2**. Use R! 2016. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24277-4>>. Acesso em: 12 jun 2025.

WILK, M. B. e GNANADESIKAN, R. **Probability Plotting Methods for the Analysis of Data**. Biometrika, v. 55, n. 1, p. 1, Mar 1968. Acesso em: 12 jun 2025.

WOOD, Simon N.. **Generalized additive models : an introduction with R**. p. 476, 2017. Acesso em: 12 jun 2025.

WOOD, Simon N. **Low-rank scale-invariant tensor product smooths for generalized additive mixed models**. *Biometrics*, v. 62, n. 4, p. 1025–1036, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17156276/>>. Acesso em: 12 jun 2025.

WOOD, Simon N. e PYA, Natalya e SÄFKEN, Benjamin. **Smoothing Parameter and Model Selection for General Smooth Models**. *Journal of the American Statistical Association*, v. 111, n. 516, p. 1548–1563, 1 Out 2016. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/01621459.2016.1180986>>. Acesso em: 12 jun 2025.

YANG, Mengmeng e colab. **The Effect of Long-Term Duration Renal Replacement Therapy on Outcomes of Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study**. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2021, 2021. Acesso em: 20 jun 2025.

YANG, Wei e colab. **The association between body temperature and 28-day mortality in sepsis patients: A retrospective observational study**. *Medicina Intensiva (English Edition)*, v. 49, n. 4, p. 205–215, 1 Abr 2025. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173572724002625>>. Acesso em: 21 jun 2025.

ZARBOCK, Alexander e colab. **Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup**. *Nature Reviews Nephrology* 2023 19:6, v. 19, n. 6, p. 401–417, 23 Feb 2023. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41581-023-00683-3>>. Acesso em: 20 jun 2025.

ZHANG, Jiawei e YANG, Yuhong e DING, Jie. **Information criteria for model selection**. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, v. 15, n. 5, p. e1607, 1 Set 2023. Disponível em: <[doi/pdf/10.1002/wics.1607](https://doi.org/10.1002/wics.1607)>. Acesso em: 13 jun 2025.

ZHANG, Jun e colab. **Residuals based Kolmogorov-Smirnov and Cramér-von Mises tests for varying coefficient models**. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, v. 49, n. 7, p. 1798–1814, 2020.

ZHAO, Guang e colab. **Association of serum potassium levels with mortality in critically ill patients with sepsis during hospitalization**. *PLOS ONE*, v. 19, n. 12, p. e0314872, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11627424/>>. Acesso em: 20 jun 2025.

ZIJLSTRA, Hendrik W. e colab. **Time course of plasma urea and urinary urea excretion in patients with a prolonged ICU stay**. *Scientific reports*, v. 14, n. 1, p. 25779, 1 Dez 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-024-74579-y>>. Acesso em: 12 jun 2025.

ZUUR, Alain F. e colab. **Mixed effects models and extensions in ecology with R**. *Statistics for Biology and Health*. 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-87458-6>>. Acesso em: 15 jun 2025.

APÊNDICES

Os apêndices a seguir apresentam os resultados detalhados dos modelos estatísticos ajustados à variável resposta ureia, com base nas diferentes abordagens metodológicas exploradas ao longo do estudo. Cada tabela contém os coeficientes estimados, erros padrão (EP), intervalos de confiança de 95% (IC 95%), valores dos testes estatísticos (t ou z) e os respectivos valores de significância (valor-p).

As estimativas referem-se ao efeito individual de cada covariável sobre a variável resposta, considerando a estrutura funcional específica de cada modelo (com ou sem suavizações, efeitos aleatórios ou seleção automática). Os modelos foram ajustados e avaliados segundo os critérios descritos no Capítulo 4 – Metodologia.

Os termos “tempo (linear)” e “tempo (quadrático)” correspondem aos contrastes polinomiais da variável categórica tempo clínico. Nos modelos LMM e GLMM, as variáveis contínuas foram previamente padronizadas (z-score) para facilitar a interpretação dos coeficientes.

APÊNDICE A – Saída do modelo GAM1

Tabela A – Coeficientes do modelo GAM1 com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor t	Valor-p
Intercepto	2.26	0.66	[0.94; 3.57]	3.40	0.0009 ***
Creatinina (mg/dL)	0.04	0.01	[0.01; 0.07]	2.69	0.0079 **
Potássio (mEq/L)	0.16	0.04	[0.08; 0.25]	3.79	0.0002 ***
Sódio (mEq/L)	0.01	0.00	[0.01; 0.02]	3.60	0.0004 ***
Idade (anos)	-0.00	0.00	[-0.01; 0.00]	-1.17	0.2442
Sessões de HD	-0.01	0.01	[-0.03; 0.01]	-1.11	0.2673
Tempo (linear)	-0.00	0.05	[-0.10; 0.10]	0.00	0.9968
Tempo (quadrático)	-0.07	0.05	[-0.18; 0.03]	-1.38	0.1696
Sepse	0.05	0.09	[-0.12; 0.22]	0.55	0.5812
Hipertensão	0.08	0.09	[-0.09; 0.25]	0.91	0.3625
Diabetes mellitus	0.06	0.12	[-0.19; 0.30]	0.45	0.6503
IRA oligúrica	0.10	0.08	[-0.05; 0.25]	1.28	0.2017
Sexo masculino	-0.12	0.08	[-0.28; 0.03]	-1.61	0.1086
Diagnóstico: Infecção	0.19	0.11	[-0.04; 0.41]	1.65	0.1011
Diagnóstico: Oncológico	0.01	0.12	[-0.23; 0.25]	0.09	0.9300
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	0.35	0.17	[0.02; 0.68]	2.07	0.0406 *
Diagnóstico: Sist. Digestivo	-0.08	0.12	[-0.31; 0.14]	-0.74	0.4631
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-0.07	0.24	[-0.54; 0.41]	-0.28	0.7837
Diagnóstico: Sist. Renal	-0.15	0.19	[-0.52; 0.22]	-0.80	0.4235
Diagnóstico: Sist. Respiratório	0.04	0.11	[-0.18; 0.26]	0.32	0.7506
Diagnóstico: Trauma	0.14	0.23	[-0.32; 0.60]	0.61	0.5417
Volume urinário (mL)	0.00	0.00	[-0.00; 0.00]	0.12	0.9050

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p. Símbolos de significância: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; . $p < 0,10$.

APÊNDICE B – Saída do modelo GAM2

Tabela B – Coeficientes do modelo GAM2 com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor t	Valor-p
Intercepto	3.01	0.56	[1.91; 4.12]	5.40	0.0000 ***
Sódio (mEq/L)	0.01	0.00	[0.01; 0.02]	3.99	0.0001 ***
Idade (anos)	-0.00	0.00	[-0.01; 0.00]	-0.93	0.3544
Tempo (linear)	-0.08	0.05	[-0.18; 0.02]	-1.51	0.1320
Tempo (quadrático)	-0.06	0.05	[-0.16; 0.05]	-1.10	0.2748
Sepse	0.05	0.08	[-0.11; 0.21]	0.59	0.5531
Hipertensão	0.07	0.08	[-0.09; 0.24]	0.86	0.3893
Diabetes mellitus	-0.00	0.12	[-0.24; 0.23]	-0.03	0.9789
IRA oligúrica	0.06	0.07	[-0.08; 0.21]	0.83	0.4106
Sexo masculino	-0.17	0.08	[-0.31; -0.02]	-2.20	0.0294 *
Diagnóstico: Infecção	0.19	0.11	[-0.03; 0.40]	1.73	0.0856
Diagnóstico: Oncológico	0.03	0.12	[-0.21; 0.26]	0.25	0.8030
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	0.36	0.17	[0.03; 0.68]	2.16	0.0327 *
Diagnóstico: Sist. Digestivo	-0.01	0.11	[-0.23; 0.21]	-0.12	0.9057
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-0.20	0.24	[-0.67; 0.27]	-0.84	0.4020
Diagnóstico: Sist. Renal	0.13	0.19	[-0.26; 0.51]	0.66	0.5118
Diagnóstico: Sist. Respiratório	0.07	0.11	[-0.14; 0.28]	0.65	0.5152
Diagnóstico: Trauma	0.46	0.23	[-0.00; 0.91]	1.98	0.0502
Volume (mL)	0.00	0.00	[0.00; 0.00]	0.47	0.6373

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p. Símbolos de significância: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; . $p < 0,10$.

APÊNDICE C – Saída do modelo GAM3

Tabela C – Coeficientes do modelo GAM3 com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor t	Valor-p
Intercepto	3.27	0.59	[2.11; 4.44]	5.56	0.0000 ***
Sódio (mEq/L)	0.01	0.00	[0.00; 0.02]	3.30	0.0013 **
Idade (anos)	-0.00	0.00	[-0.01; 0.01]	-0.59	0.5534
Tempo (linear)	-0.07	0.04	[-0.16; 0.01]	-1.77	0.0797 .
Tempo (quadrático)	-0.05	0.04	[-0.13; 0.03]	-1.26	0.2107
Sepse	0.03	0.12	[-0.20; 0.27]	0.29	0.7696
Hipertensão	0.09	0.12	[-0.15; 0.33]	0.72	0.4751
Diabetes mellitus	-0.00	0.17	[-0.34; 0.33]	-0.01	0.9942
IRA oligúrica	0.08	0.10	[-0.12; 0.29]	0.80	0.4273
Sexo masculino	-0.13	0.11	[-0.34; 0.08]	-1.19	0.2363
Diagnóstico: Infecção	0.23	0.15	[-0.07; 0.54]	1.52	0.1321
Diagnóstico: Oncológico	-0.01	0.17	[-0.35; 0.32]	-0.09	0.9316
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	0.33	0.23	[-0.13; 0.78]	1.42	0.1570
Diagnóstico: Sist. Digestivo	-0.01	0.16	[-0.32; 0.31]	-0.04	0.9650
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-0.13	0.33	[-0.79; 0.53]	-0.39	0.7004
Diagnóstico: Sist. Renal	-0.00	0.24	[-0.48; 0.47]	-0.02	0.9858
Diagnóstico: Sist. Respiratório	0.14	0.16	[-0.17; 0.45]	0.90	0.3726
Diagnóstico: Trauma	0.65	0.32	[0.01; 1.29]	2.02	0.0460 *
Volume (mL)	0.00	0.00	[0.00; 0.00]	1.00	0.3205

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p.

Símbolos de significância: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; . $p < 0,10$.

APÊNDICE D – Saída do modelo GAM4

Tabela D – Coeficientes do modelo GAM4 com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor t	Valor-p
Intercepto	3.20	0.58	[2.05; 4.36]	5.51	0.0000 ***
Sódio (mEq/L)	0.01	0.00	[0.00; 0.02]	3.40	0.0009 ***
Idade (anos)	-0.00	0.00	[-0.01; 0.01]	-0.51	0.6133
Tempo (linear)	-0.07	0.04	[-0.16; 0.01]	-1.76	0.0809
Tempo (quadrático)	-0.05	0.04	[-0.13; 0.03]	-1.23	0.2199
Sepse	0.06	0.11	[-0.17; 0.28]	0.50	0.6180
Hipertensão	0.09	0.12	[-0.15; 0.33]	0.74	0.4580
Diabetes mellitus	-0.03	0.17	[-0.35; 0.30]	-0.16	0.8741
IRA oligúrica	0.07	0.10	[-0.13; 0.27]	0.65	0.5158
Sexo masculino	-0.10	0.10	[-0.30; 0.10]	-0.98	0.3302
Diagnóstico: Infecção	0.22	0.15	[-0.08; 0.51]	1.43	0.1551
Diagnóstico: Oncológico	-0.02	0.17	[-0.36; 0.31]	-0.15	0.8836
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	0.32	0.23	[-0.13; 0.76]	1.40	0.1657
Diagnóstico: Sist. Digestivo	0.01	0.16	[-0.30; 0.32]	0.05	0.9598
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-0.10	0.33	[-0.75; 0.55]	-0.30	0.7674
Diagnóstico: Sist. Renal	-0.00	0.24	[-0.47; 0.47]	-0.01	0.9907
Diagnóstico: Sist. Respiratório	0.10	0.15	[-0.20; 0.39]	0.66	0.5114
Diagnóstico: Trauma	0.60	0.32	[-0.03; 1.23]	1.90	0.0601
Volume (mL)	0.00	0.00	[0.00; 0.00]	0.87	0.3856

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p. Símbolos de significância: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; . $p < 0,10$.

APÊNDICE E – Saída do modelo GEE

Tabela E – Coeficientes do modelo GEE com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor t	Valor-p
Intercepto	2.26	0.66	[0.94; 3.57]	3.40	0.0009 ***
Creatinina (mg/dL)	0.04	0.01	[0.01; 0.07]	2.69	0.0079 **
Potássio (mEq/L)	0.16	0.04	[0.08; 0.25]	3.79	0.0002 ***
Sessões de HD	-0.01	0.01	[-0.03; 0.01]	-1.11	0.2673
Sódio (mEq/L)	0.01	0.00	[0.01; 0.02]	3.60	0.0004 ***
Idade (anos)	-0.00	0.00	[-0.01; 0.00]	-1.17	0.2442
Tempo (linear)	-0.00	0.05	[-0.10; 0.10]	0.00	0.9968
Tempo (quadrático)	-0.07	0.05	[-0.18; 0.03]	-1.38	0.1696
Sepse	0.05	0.09	[-0.12; 0.22]	0.55	0.5812
Hipertensão	0.08	0.09	[-0.09; 0.25]	0.91	0.3625
Diabetes mellitus	0.06	0.12	[-0.19; 0.30]	0.45	0.6503
IRA oligúrica	0.10	0.08	[-0.05; 0.25]	1.28	0.2017
Sexo masculino	-0.12	0.08	[-0.28; 0.03]	-1.61	0.1086
Diagnóstico: Infecção	0.19	0.11	[-0.04; 0.41]	1.65	0.1011
Diagnóstico: Oncológico	0.01	0.12	[-0.23; 0.25]	0.09	0.9300
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	0.35	0.17	[0.02; 0.68]	2.07	0.0406 *
Diagnóstico: Sist. Digestivo	-0.08	0.12	[-0.31; 0.14]	-0.74	0.4631
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-0.07	0.24	[-0.54; 0.41]	-0.28	0.7837
Diagnóstico: Sist. Renal	-0.15	0.19	[-0.52; 0.22]	-0.80	0.4235
Diagnóstico: Sist. Respiratório	0.04	0.11	[-0.18; 0.26]	0.32	0.7506
Diagnóstico: Trauma	0.14	0.23	[-0.32; 0.60]	0.61	0.5417
Volume (mL)	0.00	0.00	[0.00; 0.00]	0.12	0.9050

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p. Símbolos de significância: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; . $p < 0,10$.

APÊNDICE F – Saída do modelo GLM

Tabela F – Coeficientes do modelo GLM com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor t	Valor-p
Intercepto	2.26	0.66	[0.94; 3.57]	3.40	0.0009 ***
Creatinina (mg/dL)	0.04	0.01	[0.01; 0.07]	2.69	0.0079 **
Potássio (mEq/L)	0.16	0.04	[0.08; 0.25]	3.79	0.0002 ***
Sessões de HD	-0.01	0.01	[-0.03; 0.01]	-1.11	0.2672
Sódio (mEq/L)	0.01	0.00	[0.01; 0.02]	3.60	0.0004 ***
Idade (anos)	-0.00	0.00	[-0.01; 0.00]	-1.17	0.2442
Tempo (linear)	-0.00	0.05	[-0.10; 0.10]	0.00	0.9968
Tempo (quadrático)	-0.07	0.05	[-0.18; 0.03]	-1.38	0.1696
Sepse	0.05	0.09	[-0.12; 0.22]	0.55	0.5812
Hipertensão	0.08	0.09	[-0.09; 0.25]	0.91	0.3625
Diabetes mellitus	0.06	0.12	[-0.19; 0.30]	0.45	0.6502
IRA oligúrica	0.10	0.08	[-0.05; 0.25]	1.28	0.2016
Sexo masculino	-0.12	0.08	[-0.28; 0.03]	-1.61	0.1086
Diagnóstico: Infecção	0.19	0.11	[-0.04; 0.41]	1.65	0.1011
Diagnóstico: Oncológico	0.01	0.12	[-0.23; 0.25]	0.09	0.9300
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	0.35	0.17	[0.02; 0.68]	2.07	0.0406 *
Diagnóstico: Sist. Digestivo	-0.08	0.12	[-0.31; 0.14]	-0.74	0.4631
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-0.07	0.24	[-0.54; 0.41]	-0.28	0.7836
Diagnóstico: Sist. Renal	-0.15	0.19	[-0.52; 0.22]	-0.80	0.4235
Diagnóstico: Sist. Respiratório	0.04	0.11	[-0.18; 0.26]	0.32	0.7507
Diagnóstico: Trauma	0.14	0.23	[-0.32; 0.60]	0.61	0.5417
Volume (mL)	0.00	0.00	[0.00; 0.00]	0.12	0.9051

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p. Símbolos de significância: *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; . $p < 0,10$.

APÊNDICE G – Saída do modelo GLMM

Tabela G – Coeficientes do modelo GLMM com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor-p
Intercepto	4.71	0.14	[4.43; 4.99]	< 0.001 ***
Creatinina (z)	0.17	0.04	[0.09; 0.26]	0.006 *
Diabetes mellitus	0.04	0.21	[-0.36; 0.45]	0.841
Diagnóstico: Infecção	0.29	0.19	[-0.08; 0.66]	0.126
Diagnóstico: Oncológico	-0.02	0.21	[-0.43; 0.40]	0.936
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	0.41	0.28	[-0.13; 0.95]	0.136
Diagnóstico: Sist. Digestivo	-0.05	0.19	[-0.43; 0.33]	0.803
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-0.04	0.40	[-0.83; 0.75]	0.922
Diagnóstico: Sist. Renal	-0.29	0.28	[-0.83; 0.25]	0.298
Diagnóstico: Sist. Respiratório	0.15	0.19	[-0.22; 0.52]	0.419
Diagnóstico: Trauma	0.31	0.39	[-0.46; 1.07]	0.435
Sexo masculino	-0.10	0.13	[-0.36; 0.15]	0.424
Hipertensão	0.07	0.15	[-0.22; 0.36]	0.639
Idade (z)	-0.04	0.06	[-0.16; 0.09]	0.535
IRA oligúrica	0.11	0.13	[-0.14; 0.36]	0.386
Potássio (z)	0.17	0.03	[0.11; 0.23]	< 0.001 ***
Sepse	0.02	0.14	[-0.26; 0.30]	0.886
Sessões de HD (z)	-0.04	0.06	[-0.15; 0.07]	0.456
Sódio (z)	0.08	0.04	[0.01; 0.16]	0.026 *
Tempo (linear)	0.01	0.04	[-0.07; 0.09]	0.772
Tempo (quadrático)	-0.05	0.04	[-0.12; 0.03]	0.218
Volume (z)	-0.00	0.03	[-0.06; 0.05]	0.873

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p. Símbolos de significância: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05; . p < 0,10.

APÊNDICE H – Saída do modelo LMM

Tabela H – Coeficientes do modelo LMM com IC 95%.

Termo	Estimativa	EP	IC 95%	Valor-p
Intercepto	128.74	15.45	[98.11; 159.37]	< 0.001 ***
Creatinina (z)	14.28	5.14	[4.10; 24.46]	0.006 **
Potássio (z)	21.90	3.87	[14.22; 29.57]	< 0.001 ***
Sessões de HD (z)	-6.55	6.27	[-19.21; 6.12]	0.302
Sódio (z)	10.89	4.24	[2.47; 19.30]	0.012 *
Idade (z)	-4.01	6.76	[-17.67; 9.65]	0.557
Volume (z)	3.27	3.46	[-3.60; 10.14]	0.347
Tempo (linear)	-4.48	4.92	[-14.22; 5.27]	0.364
Tempo (quadrático)	-9.50	5.07	[-19.56; 0.55]	0.064 .
Sepse	3.33	15.59	[-28.19; 34.84]	0.832
Hipertensão	6.66	16.20	[-26.07; 39.40]	0.683
Diabetes mellitus	10.96	22.47	[-34.45; 56.38]	0.628
IRA oligúrica	6.90	13.91	[-21.21; 35.02]	0.623
Sexo masculino	-18.29	14.12	[-46.83; 10.25]	0.203
Diagnóstico: Infecção	27.53	20.51	[-13.93; 68.99]	0.187
Diagnóstico: Oncológico	-4.12	22.78	[-50.16; 41.92]	0.857
Diagnóstico: Sist. Cardiovascular	48.87	30.29	[-12.36; 110.10]	0.115
Diagnóstico: Sist. Digestivo	-9.47	21.15	[-52.22; 33.28]	0.657
Diagnóstico: Sist. Nervoso	-20.65	43.98	[-109.54; 68.24]	0.641
Diagnóstico: Sist. Renal	-17.33	30.76	[-79.50; 44.84]	0.576
Diagnóstico: Sist. Respiratório	8.44	20.65	[-33.29; 50.17]	0.685
Diagnóstico: Trauma	22.43	42.72	[-63.90; 108.76]	0.602

Nota: Estimativa do coeficiente, erro padrão (EP), intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e valor-p. Símbolos de significância: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05; . p < 0,10.