

**UNIVERSIDADE ABERTA**



UNIVERSIDADE  
**AbERTA**  
[www.uab.pt](http://www.uab.pt)

**Efeitos de Sobredosagem na Indução da Anestesia:  
Análise Multivariada de Dados**

**Lino Manuel Dias Carvalho**

**Mestrado em Bioestatística e Biometria**

**Dissertação orientada pela Professora Doutora Catarina S. Nunes**

**Dezembro – 2023**

O meu agradecimento à Professora Doutora Catarina S. Nunes: pela cordialidade e disponibilidade; bem como porque desde o início, reconhecidamente, a sua orientação sapiente, crítica, assertiva e construtiva, foi a diretriz.

Dedico este trabalho:  
aos meus pais, Manuel Océu e Idalina;  
aos meus irmãos, André e Cecília;  
à minha sobrinha e afilhada, Constança;  
à minha cunhada, Matilde;  
ao meu cunhado, Filipe.



## DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE STATEMENT OF INTEGRITY

Declaro ter atuado com integridade na elaboração da presente dissertação. Confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri à prática de plágio ou a qualquer outra forma de falsificação de resultados.

Mais declaro que tomei conhecimento integral do Regulamento Disciplinar da Universidade Aberta, publicado no Diário da República, 2.<sup>a</sup> série, n.º 215, de 6 de novembro de 2013.

I hereby declare having conducted my dissertation with integrity. I confirm that I have not used plagiarism or any form of falsification of results in the process of the dissertation elaboration.

I further declare that I have fully acknowledged Disciplinary Regulations of the Universidade Aberta (regulation published in the official journal Diário da República, 2.<sup>a</sup> série, n.º 215, de 6 de novembro de 2013).

Universidade Aberta, 14 de setembro de 2023

Nome completo/ Full name: Lino Manuel Dias Carvalho

Assinatura/ Signature:

*Lino Manuel Dias Carvalho*

---

## **Efeitos de sobredosagem na indução da anestesia: análise multivariada de dados**

### **RESUMO**

Na indução da anestesia antes de um procedimento cirúrgico, o fármaco anestésico é administrado sempre com a preocupação de obter uma indução rápida. Idealmente, o médico anestesista deveria ser capaz de avaliar a dose de fármaco necessária para induzir inconsciência e parar a administração. No entanto, isto nem sempre acontece e existe sobredosagem.

Anestesia geral representa uma parte complexa da cirurgia, envolvendo relaxamento muscular, inconsciência e analgesia. Para o efeito utilizam-se diferentes fármacos, entre os quais o anestésico propofol. Com perda de consciência a infusão é desligada, porém a concentração continua a aumentar devido a atrasos farmacocinéticos e farmacodinâmicos inerentes. Existe uma concentração máxima que se verifica após a infusão ser desligada, pelo que o interesse é parar a administração de propofol no momento exato e encontrar formas de minimizar o excesso de anestesia, principalmente na fase de indução, para não provocar sobredosagem.

Analizamos dados clínicos em 217 neurocirurgias (craniotomias, cirurgias coluna/ medula espinhal) para verificar quais os efeitos (se existirem) desta sobredosagem nos sinais fisiológicos integrando uma complexidade de covariáveis confundidoras: dados antropométricos, estado de saúde, tipo cirurgia, parâmetros basais e diferentes protocolos de indução. O impacto do fármaco anestésico pode avaliar-se pelo seu efeito nos sinais cerebrais (eletroencefalograma) ou sinais hemodinâmicos (pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco), no entanto uma medida de sobredosagem é mais difícil prever e quantificar. Regressão linear múltipla foi implementada e testada objetivando uma melhor abordagem para este problema. Estudamos duas variáveis dependentes para sobredosagem de anestesia: (I) diferença entre concentração de propofol máxima e concentração de propofol em LOC ( $\mu\text{g/ml}$ ); e (II) quantidade de propofol infundido até LOC ( $\text{mg/kg}$ ). Obtivemos os  $R_a^2$  de 71,1% e 47,2%, modelos I e II, permitindo avaliar a variabilidade observada na sobredosagem de propofol. Avaliamos a capacidade de previsão dos modelos, resultando valores para a REQM de 0,2855 e 0,3609, modelos I e II.

Palavras-chave: Estatística Univariada; Regressão Linear Múltipla; Ajuste Global e Qualidade do Modelo; Anestesia Geral; Propofol; Sobredosagem.

## **Effects of Overdosing in Anesthesia Induction: multivariate data analysis**

### **ABSTRACT**

During anesthesia induction before a surgical procedure, the anesthetic drug is administered to ensure a rapid induction. Ideally, the anesthetist should be able to assess the required drug dose to induce unconsciousness and immediately stop administration. However, this does not always happen, leading to overdosing.

General anesthesia is a complex part of surgery, divided into muscle relaxation, unconsciousness, and analgesia. Different anesthetic drugs are used for this purpose, including the anesthetic propofol. With the loss of consciousness, induction is halted, but the concentration continues to increase due to inherent delays in its pharmacokinetics and pharmacodynamics. There is a maximum concentration reached after the infusion is stopped, making it crucial to cease propofol administration at the exact moment and find ways to minimize anesthesia excess, especially during the induction phase, to avoid overdosing.

We analyzed clinical data from 217 neurosurgeries (craniotomies, spinal cord surgeries) to verify the potential effects of this overdosing on physiological signals, considering a complexity of confounding covariates: anthropometric data, health status, surgery type, baseline parameters, and different induction protocols. The impact of the anesthetic drug can be evaluated through its effects on brain signals (electroencephalogram) or hemodynamic signals (blood pressure, heart rate, cardiac output). However, measuring overdosing is more difficult to predict and quantify. A multiple linear regression was implemented and tested to understand the best approach for this issue. We studied two dependent variables for anesthesia overdose: (I) the difference between the maximum propofol concentration and the propofol concentration at LOC ( $\mu\text{g/ml}$ ); and (II) the amount of propofol infused until LOC ( $\text{mg/kg}$ ).

We obtained values of 71.1% and 47.2%, models I and II, allowing us to assess the observed variability in propofol overdose. We evaluated the predictive capability of the models, resulting in RMSE values of 0.2855 and 0.3609, models I and II.

**Keywords:** Univariate Statistics; Multiple Linear Regression; Model Fit and Quality; General Anesthesia; Propofol; Overshot.

## ÍNDICE

Resumo .....	v
Abstract .....	vi
Índice de gráficos .....	x
Índice de tabelas .....	xi
Índice de figuras .....	xii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....	xiii
Capítulo 1 – Introdução .....	1
1.1. Objeto e problema em estudo: enquadramento teórico e motivação .....	2
1.2. Metodologia de investigação .....	4
1.3. Estrutura da dissertação .....	5
Capítulo 2 – Anestesia .....	7
2.1. Cirurgia .....	8
2.1.1. Neurocirurgia .....	9
2.1.2. Monitorização .....	10
2.2. Anestesiologia .....	11
2.3. Anestesia .....	13
2.3.1. Anestesia geral .....	14
2.3.1.1. Componentes da anestesia geral .....	16
2.3.2. Fases da anestesia geral .....	17
2.4. Profundidade da anestesia ( <i>Depth of Anesthesia, DoA</i> ) .....	19
2.5. Fármacos anestésicos intravenosos .....	21
2.5.1. Hipnótico Propofol .....	24
2.5.2. Analgésico Remifentanil .....	27
2.6. Modelos farmacocinéticos .....	28
2.7. Infusão Alvo-Controlada ( <i>Target Controlled Infusion, TCI</i> ) .....	30
2.8. Índice Bispectral do EEG (BIS) .....	32
Capítulo 3 – Estatística Univariada. Regressão Linear Múltipla .....	38
3.1. Introdução .....	39
3.2. Modelo de Regressão Linear Tipo I .....	41
3.3. Estimação dos Coeficientes de Regressão .....	43

3.3.1. Método dos Mínimos Quadrados (MMQ) .....	44
3.4. Inferência sobre o Modelo de Regressão Linear .....	47
3.4.1. Análise de Variância do Modelo de Regressão Linear .....	47
3.4.2. Testes aos Coeficientes do Modelo de Regressão .....	49
3.4.3. Coeficiente de Determinação / Coeficiente de Determinação Ajustado .....	50
3.5. Validação dos Pressupostos do Modelo de Regressão Linear .....	52
3.5.1. Análise de Resíduos .....	54
3.5.1.1. Observações <i>outliers</i> (valores atípicos) e observações influentes .....	57
3.5.1.2. Normalidade .....	60
3.5.1.3. Homocedasticidade (Homogeneidade) .....	63
3.5.1.4. Independência (ausência de autocorrelação) .....	66
3.5.1.5. Linearidade .....	69
3.5.2. Multicolinearidade .....	70
3.5.2.1. Medidas de multicolinearidade: Fator de Inflação da Variância ( <i>Variance Inflation Factor</i> , VIF) e Tolerância ....	71
3.5.2.2. Os efeitos da multicolinearidade .....	74
3.6. Métodos de Seleção de Preditores .....	76
3.7. Generalização e tamanho da amostra. Avaliar a qualidade do modelo .....	81
Capítulo 4 – Análise de Regressão Linear Múltipla: concepção, dados, métodos e resultados .....	84
4.1. Análise teórica: concepção .....	85
4.1.1. Orientações para análise e interpretação multivariada .....	85
4.2. Análise prática: dados, métodos e resultados .....	87
4.2.1. Definição do problema de investigação, objetivos e análise de regressão linear múltipla .....	87
4.2.2. Desenvolver o plano de análise: exploração dos dados .....	91
4.2.3. Estimar a regressão linear múltipla, avaliar o ajuste geral e a qualidade do modelo .....	94
4.2.3.1. Modelo de Regressão Linear Múltipla: variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	95

4.2.3.2. Modelo de Regressão Linear Múltipla: variável dependente <i>PRO_InfVol_LOC_VD</i> .....	107
4.2.3.3. Resumo dos resultados para os dois modelos: ajuste dos modelos em treino e em teste .....	115
Capítulo 5 – Conclusão .....	116
Referências Bibliográficas .....	121
Anexos .....	134
Apêndice – Breve Glossário de Termos Médicos .....	190

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 3.1: Representação gráfica do modelo de regressão linear simples .....	42
Gráfico 3.2: Estimativa dos coeficientes de regressão (equação (3.5)) para um modelo de regressão linear simples .....	45
Gráfico 3.3: Análises gráficas de resíduos .....	57
Gráfico 3.4: Distribuição normal dos erros .....	63
Gráfico 4.1: Normal Q-Q dos resíduos studentizados. Método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	95
Gráfico 4.2: Resíduo Padronizados da Regressão vs. Valor Previsto Padronizado da Regressão. Método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	96
Gráfico 4.3: Valores <i>PRESS</i> . <i>Outliers</i> , método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	97
Gráfico 4.4: Valor de Influência Centrado vs. Valor Previsto Padronizado. Pontos de influência, método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	98
Gráfico 4.5: <i>DfBeta</i> Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado. Influência da observação na estimação do $\beta_i$ , método <i>stepwise</i> , variável independente <i>IDA</i> .....	99
Gráfico 4.6: Valores <i>PRESS</i> . <i>Outliers</i> , método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_InfVol_LOC_VD</i> .....	107
Gráfico 4.7: Valor de Influência Centrado vs. Valor Previsto Padronizado. Pontos de influência, método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_InfVol_LOC_VD</i> .....	108

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 3.1: ANOVA de Regressão .....	48
Tabela 4.1: Estatísticas Descritivas: variáveis antropométricas .....	90
Tabela 4.2: Teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors). Normalidade dos resíduos, método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	96
Tabela 4.3: Teste de White para Heterocedasticidade. Método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	98
Tabela 4.4: Diagnóstico entre Casos. <i>Outliers</i> , método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	99
Tabela 4.5: Coeficientes do modelo. <i>VIF</i> , multicolinearidade, método <i>stepwise</i> , c/ exclusão de <i>outliers</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	102
Tabela 4.6: Variáveis inseridas no modelo. Método <i>stepwise</i> .....	102
Tabela 4.7: Regressão linear múltipla. Método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	104
Tabela 4.8: Regressão linear múltipla. Método <i>enter</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	105
Tabela 4.9: Comparação de resultados dos modelos: métodos <i>stepwise</i> e <i>enter</i> , variável dependente <i>PRO_Ce_VD</i> .....	105
Tabela 4.10: Regressão linear múltipla. Método <i>stepwise</i> , variável dependente <i>PRO_InfVol_LOC_VD</i> .....	112
Tabela 4.11: Regressão linear múltipla. Método <i>enter</i> , variável dependente <i>PRO_InfVol_LOC_VD</i> .....	113
Tabela 4.12: Comparação de resultados dos modelos: métodos <i>stepwise</i> e <i>enter</i> , variável dependente <i>PRO_InfVol_LOC_VD</i> .....	113
Tabela 4.13: Resumo dos resultados - ajuste dos modelos em treino e em teste ..	115

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: Componentes anestésicos .....	16
Figura 2.2: Componentes da anestesia geral .....	17
Figura 2.3: Modelo farmacocinético tricompartmental .....	29
Figura 2.4: Modelo do compartimento do local de efeito ( <i>effect-site</i> ) .....	30
Figura 2.5: Diagrama de recolha de dados dos doentes .....	32
Figura 2.6: Estados anestésicos e o índice bispectral: interpretação comportamental dos valores do BIS .....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

ANOVA	Análise de Variância/ <i>ANalysis Of Variance</i>
ASA	American Society of Anesthesiologists
BAS	Basal/ período basal, período antes do início da cirurgia (tratamento)/ <i>Baseline</i>
BIS	Índice Bispectral do EEG
BIS_BAS	Índice Bispectral do EEG em BAS, variável independente
BIS_Ce_Max	Índice Bispectral do EEG quando Ce_Max, variável independente
BIS_LOC	Índice Bispectral do EEG em LOC, variável independente
BIS_VI	Índice Bispectral do EEG, variável independente
BNM	Bloqueador Neuromuscular
Ce	Concentração de fármaco no compartimento do local de efeito ( $\mu\text{g/ml}$ para o propofol ou $\eta\text{g/ml}$ para o remifentanil)
Ce_Max	Concentração de efeito máxima de propofol no momento de sobredosagem (tempo 2, T2)
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono (ou Anidrido Carbónico)
Cp	Concentração de fármaco no compartimento central, plasmática ( $\mu\text{g/ml}$ para o propofol ou $\eta\text{g/ml}$ para o remifentanil)
DAP	Pressão Arterial Diastólica/ <i>Diastolic arterial pressure</i> (mmHg)
DAP_Ce_Max	Pressão arterial diastólica/ <i>Diastolic arterial pressure</i> (mmHg) quando Ce_Max, variável independente
DAP_LOC	Pressão arterial diastólica/ <i>Diastolic arterial pressure</i> (mmHg) em LOC, variável independente
DAP1	Evolução até LOC da pressão arterial diastólica avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente

DAP2	Evolução até Ce_Max da pressão arterial diastólica avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente
DfBeta	Influência que a observação $x_{ij}$ tem sobre a estimação de cada um dos coeficientes de regressão
DoA	Profundidade da Anestesia/ <i>Depth of Anaesthesia</i>
EAM	Erro Absoluto Médio/ <i>Mean Absolute Error</i>
ECG	Electrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma ( $\mu V$ )
EMG	Electromiograma (dB)
EQM	Erro Quadrático Médio/ <i>Mean Square Error</i>
EtCO2	Concentração máxima de Dióxido de Carbono expirado durante um ciclo respiratório (%)
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GEN	Género, masculino e feminino, variável independente
GLM	Modelos Lineares Generalizados/ <i>Generalized Linear Models</i>
HR	Frequência Cardíaca/ <i>Heart Rate</i> (bpm)
HR_ECG	Frequência Cardíaca/ <i>Heart Rate</i> (bpm) retirada do ECG em BAS, variável independente
HR_ECG_Ce_Max	Frequência Cardíaca/ <i>Heart rate</i> (bpm) retirada do ECG quando Ce_Max, variável independente
HR_ECG_LOC	Frequência Cardíaca/ <i>Heart rate</i> (bpm) retirada do ECG em LOC, variável independente
HR_ECG1	Evolução até LOC da frequência cardíaca (bpm) retirada do ECG avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente
HR_ECG2	Evolução até Ce_Max da frequência cardíaca (bpm) retirada do ECG avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente
IDA	Idade, anos, variável independente
IMC	Índice de Massa Corporal, $kg/m^2$

InfVol	Volume infundido (ml)
ku	Curtose
LBM	Massa Corporal Magra/ <i>Lean Body Mass</i> (kg)
LOC	Perda de Consciência/ <i>Loss of Consciousness</i>
MAP	Pressão Arterial Média/ <i>Mean Arterial Pressure</i> (mmHg)
MAP_Ce_Max	Pressão arterial média/ <i>Mean arterial pressure</i> (mmHg) quando Ce_Max, variável independente
MAP_LOC	Pressão arterial média/ <i>Mean arterial pressure</i> (mmHg) em LOC, variável independente
MAP1	Evolução até LOC da pressão arterial média avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente
MAP2	Evolução até Ce_Max da pressão arterial média avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente
MAS	Variável género ( <i>Dummy</i> ), variável independente
MMQ	Método dos Mínimos Quadrados
PES	Peso, kg, variável independente
PRE	Resíduo Previsto Não Estandarizado (Não Padronizado)/ <i>Studentized Residual Predicted</i>
PRESS	Predição da Soma dos Quadrados/ <i>PREdicted Sum of Squares</i>
PRO_Ce	Concentração de efeito de propofol, variável independente
PRO_Ce_Ce_Max	Concentração estimada de propofol máxima até LOC/ T2 (concentração estimada máxima), µg/ml, variável independente
PRO_Ce_LOC	Concentração estimada de propofol até LOC/ T1, µg/ml, variável independente
PRO_Ce_VD	Diferença entre PRO_Ce_Ce_Max e PRO_Ce_LOC, µg/ml, variável dependente
PRO_Cp	Concentração plasmática de propofol, variável independente
PRO_InfVol	Volume infundido de propofol, variável independente

PRO_InfVol_LOC_VD	Volume de propofol infundido até LOC, mg/kg, variável dependente
PRO_REM_PROT	Variável protocolo anestésico ( <i>Dummy</i> ), variável independente
QM	Quadrados Médios
QME	Quadrados Médios dos Erros/ Variância dos Erros
QMR	Quadrados Médios da Regressão
QMT	Variância Total
R <sup>2</sup>	Coefficiente de Determinação
R <sub>a</sub> <sup>2</sup>	Coefficiente de Determinação Ajustado
REM_Ce	Concentração de efeito de remifentanil, variável independente
REM_Ce_LOC	Concentração de efeito de remifentanil até LOC/ T1, variável independente
REM_Cp	Concentração plasmática de remifentanil, variável independente
REM_InfVol	Volume infundido de remifentanil, ml, variável independente
REM_InfVol_Ce_Max	Volume de remifentanil infundido até Ce_Max/ T2 (concentração estimada máxima), ml, variável independente
REM_InfVol_Ce_Max_A	Volume de remifentanil infundido até Ce_Max/ T2 (concentração estimada máxima), mg/kg, variável independente
REM_InfVol_LOC	Volume de remifentanil infundido até LOC/ T1, ml, variável independente
REM_InfVol_LOC_A	Volume de remifentanil infundido até LOC, mg/kg, variável independente
REQM	Raiz do Erro Quadrático Médio/ <i>Root Mean Square Error</i>
RLM	Regressão Linear Múltipla
RM	Relaxante Muscular
ROC	Retorno à Consciência/ <i>Return of Consciousness</i>

SAP	Pressão Arterial Sistólica/ <i>Systolic Arterial Pressure</i> (mmHg)
SAP_Ce_Max	Pressão arterial sistólica/ <i>Systolic arterial pressure</i> (mmHg) quando Ce_Max, variável independente
SAP_LOC	Pressão arterial sistólica/ <i>Systolic arterial pressure</i> (mmHg) em LOC, variável independente
SAP1	Evolução até LOC da pressão arterial sistólica avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente
SAP2	Evolução até Ce_Max da pressão arterial sistólica avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS, variável independente
SDFBETA	Medida Estandarizada (Padronizada) de DfBeta
SDR	Resíduo Studentizado Excluído/ <i>Studentized Deleted Residual</i> ou resíduo PRESS estandarizado
SI	Sistema Internacional de Unidades
sk	Assimetria
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SPA	Sociedade Portuguesa de Anestesiologia
SpEn	Entropia Espectral
SpO2	Saturação de Oxigénio no Sangue/ <i>Oxygen Saturation</i> (%)
SQ	Soma dos Quadrados
SQE	Soma dos Quadrados Explicada pelos Erros (não explicada pelo Modelo) ( $\bar{Y}$ )
SQR	Soma dos Quadrados Explicada pelo Modelo Ajustado da Regressão ( $Y$ )
SQT	Variabilidade Total em $Y$ , expressa pela Soma dos Quadrados dos Desvios de $Y$ relativamente a $\bar{Y}$
SR	Taxa de Supressão/ <i>Suppression Rate</i> do EEG (%)
SRE	Resíduo Studentizado/ <i>Studentized Residual</i>
TCI	Infusão Alvo-Controlada / <i>Target Controlled Infusion</i>

TEMP	Temperatura, grau Celsius, variável independente
VIF	Fator de Inflação da Variância/ <i>Variance Inflation Fator</i>
WLS	Método dos Mínimos Quadrados Ponderados/ <i>Weighted Least Squares</i>
ZPR	Resíduo Previsto Estandarizado (Padronizado)/ <i>Standardized Residual Predicted</i>
ZRE	Resíduo Estandarizado (Padronizado)/ <i>Standardized Residual</i>
%	percentagem
bpm	batimentos por minuto
dB	decibéis
kg	quilograma, unidade de massa do SI
kg/m <sup>2</sup>	quilogramas por metro quadrado
l	litro, unidade de medida de volume ou capacidade que obedece ao sistema métrico decimal
m	metro, unidade de comprimento do SI
ml	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ng	nanograma
ng/ml	nanograma por mililitro
µg	micrograma
µg/ml	micrograma por mililitro
µV	microvolt
T0	Baseline
T1	LOC
T2	Ce_Max
ex.	exemplo
i.e.	isto é
p. ex.	por exemplo
V.	ver em
vs.	versus

**CAPÍTULO 1**  
**INTRODUÇÃO**

### **1.1. Objeto e problema em estudo: enquadramento teórico e motivação**

A cirurgia é o termo usado tradicionalmente para descrever procedimentos cirúrgicos que envolvem o corte ou a sutura de tecidos (manual, com laser, radiação ou outras técnicas) para tratar doenças, lesões ou deformidades (Mohabir & Coombs, 2020). Esta dissertação centra-se no estudo de dados clínicos de uma amostra de 217 doentes que foram tratados com procedimentos neurocirúrgicos (craniotomias e cirurgia à coluna/ medula espinhal) submetidos a anestesia geral. Procedeu-se à divisão dos dados em duas subamostras, designadas Grupo Treino (80%), para estimar o modelo e Grupo Teste (20%), para estimar a precisão preditiva, que resultou, respetivamente, em 183 e 34 doentes (o *IBM SPSS® Statistics* apresenta como resultado uma seleção aleatória de doentes que corresponde a, aproximadamente, 80% e 20% para cada um dos grupos de interesse, respetivamente, Grupo Treino e Grupo Teste). A anestesia geral representa uma parte complexa de um procedimento cirúrgico, que se divide em três componentes: relaxamento muscular (imobilidade), inconsciência (hipnose) e analgesia (ausência de sensação de dor), e pode definir-se como a falta de resposta a estímulos (Nunes, Ferreira, Antunes, & Amorim, 2005). Estas características devem ser alcançadas enquanto se mantém a estabilidade de todas as funções fisiológicas do doente. A monitorização do doente, antes, durante e após o procedimento cirúrgico revela-se de extrema e crucial importância. A *American Society of Anesthesiologists* (ASA) define um conjunto de *standards* de monitorização básica em anestesia e a Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA) disponibiliza um conjunto de orientações para a constituição das equipas por atos cirúrgicos. A anestesiologia permite a execução de procedimentos cirúrgicos nas melhores condições de segurança, confiabilidade e conforto para o doente.

Como referido, as especificidades que se pretendem atingir com a indução da anestesia geral: relaxamento muscular, inconsciência e analgesia, devem ser conseguidas mantendo em estabilidade e equilíbrio todas as funções fisiológicas do doente. Este procedimento é atingido através da administração de uma complementaridade de fármacos anestésicos: bloqueador muscular, hipnótico e analgésico (Ferreira, 2015a). Para o nosso estudo, o hipnótico (propofol) é o mais importante. O propofol é um agente anestésico intravenoso utilizado para a indução e manutenção de anestesia geral. A administração intravenosa de propofol é utilizada para induzir a inconsciência, após o que a anestesia pode ser mantida usando uma combinação de fármacos. A recuperação da anestesia induzida por propofol é

geralmente rápida e associada a efeitos secundários menos frequentes (p. ex., sonolência, náuseas, vômitos) do que comparada com outros hipnóticos (Ferreira, 2015a). Para o propofol importa avaliar a magnitude da variabilidade individual nas necessidades de dose para indução da anestesia. No entanto, são múltiplos os fatores que afetam a variabilidade de cada doente. Com a perda de consciência (LOC) a indução do fármaco é desligada. No entanto, a concentração de fármaco continua a aumentar, devido aos atrasos farmacocinéticos e farmacodinâmicos inerentes. Existe, portanto uma concentração máxima que se verifica após a infusão ser desligada. O interesse é parar a indução de propofol no momento exato para não provocar a sobredosagem. Idealmente, o anesthesiologista deveria ser capaz de avaliar a dose de fármaco necessária para induzir inconsciência e parar a sua administração no momento exato. No entanto, nem sempre isto acontece e existe uma sobredosagem. Para alcançar os efeitos clínicos desejados, estratégias adequadas de taxa de infusão devem ser projetadas. Na atualidade, para atingir esses propósitos, a infusão contínua de propofol geralmente é realizada por meio de sistemas de infusão alvo-controlada (*target controlled infusion*, TCI) cujos algoritmos dependem de modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos; o que, como referido, devido aos atrasos inerentes a esses não impede o aumento da concentração de fármaco após LOC. Estudos demonstraram a eficácia de um esquema para melhorar a manutenção da anestesia, individualizando os requisitos de propofol e evitando profundidade excessiva (Ferreira, Nunes, Gabriel, & Amorim, 2015). No entanto, na fase de indução continua a existir uma sobredosagem e uma titulação generalista dos fármacos. Ferreira, Mendes, Nunes, & Amorim (2019), apresentaram um estudo que sugerem a existência de um atraso maior do que o declarado pelo fabricante no processamento do Índice Bispectral do Eletroencefalograma (BIS), corroborando resultados de estudos anteriores que avaliaram esse atraso na avaliação do nível de inconsciência (Ferreira *et al.*, 2015; Zanner, Pilge, Kochs, Kreuzer, & Schneider 2009). Este atraso é de especial relevância na indução da anestesia onde a dinâmica é mais rápida e a intervenção deve ser mais precoce. Trabalhos anteriores visaram modelos lineares multivariados para estimar tanto a taxa de infusão quanto a administração em bolus, com base nas características do doente, como idade, altura, peso e sexo, juntamente com a concentração alvo desejada (Rocha, Mendonça, Silva, & Gambús, 2014). Estes trabalhos resultaram numa ampla gama de características satisfatórias, uma vez que os modelos são capazes de prever bolus, taxas de infusão e as

concentrações no local do efeito comparáveis às do TCI. Os autores apontam que os resultados indicam que o modelo linear multivariado prevê um perfil de dosagem mais rápido ao levar a uma concentração no local do efeito mais próxima da concentração alvo desejada.

O nosso trabalho, recorrendo a técnicas de estatística multivariada, em concreto a regressão linear múltipla, procura encontrar dois modelos parcimoniosos que permitam prever no doente a sobredosagem de propofol em função de um conjunto de variáveis predictoras.

## **1.2. Metodologia de investigação**

Encontram-se na literatura referências várias sobre o carácter diversificado das análises multivariadas de dados e que estas possibilitam robustas capacidades analíticas e preditivas. A estatística multivariada pode definir-se como o conjunto de métodos estatísticos que permitem a análise simultânea dos dados recolhidos para um ou mais conjuntos de indivíduos (populações ou amostras) caracterizados por mais de duas variáveis correlacionadas entre si (Reis, 2001). Objetivando construir dois modelos para descrever relações lineares entre uma variável dependente e duas ou mais variáveis predictoras, isto é prever as mudanças na variável dependente como resposta a mudanças nas variáveis independentes, usamos a análise de regressão linear múltipla. Tivemos em consideração dois aspetos relevantes: (i) além da sua função na determinação do poder estatístico, o tamanho da amostra também afeta a generalização dos resultados pela proporção entre observações e variáveis independentes; (ii) para um modelo ser generalizável deve ser capaz de prever de modo preciso a mesma variável de saída a partir do mesmo conjunto de previsores num grupo de casos diferentes. Por conseguinte, procedemos à partição das observações respeitantes aos 217 doentes (a nossa amostra) em duas sub-amostras. Usamos 80% das observações no ajustamento do modelo (que designamos Grupo Treino) e 20% para avaliar a qualidade do modelo (Grupo Teste). O problema em estudo apresenta uma única variável dependente métrica relacionada com duas ou mais variáveis explicativas (independentes ou predictoras) métricas ou não métricas (binárias, variáveis *Dummy*). Duas questões foram colocadas: (1) será possível estimar a sobredosagem de propofol em função das variáveis independentes? (2) todas as variáveis independentes têm interesse para o modelo? Recorremos, portanto à regressão linear múltipla para estimar modelos para cada uma das variáveis dependentes: *PRO\_Ce\_VD* -

diferença entre concentração de propofol máxima e concentração de propofol em LOC, µg/ml; e *PRO\_InfVol\_LOC\_VD* - quantidade de propofol infundido até LOC, mg/kg (cujo procedimento de cálculo definiremos no capítulo 4/ subcapítulo 4.2.2); e um conjunto inicial de, respetivamente, 21 e 19 variáveis independentes. Executamos os métodos *Stepwise* e *Enter* (em *IBM SPSS® Statistics*), avaliamos o ajuste geral dos modelos e a dimensão do efeito recorrendo ao coeficiente de determinação ajustado; avaliamos (em *Microsoft Excel®*) a qualidade dos modelos usando as métricas: erro absoluto médio, erro quadrático médio e a raiz do erro quadrático médio. A regressão linear múltipla com seleção de variáveis *Stepwise* e posteriormente com o método *Enter*, permitiu identificar um conjunto de variáveis que resultam em dois modelos parcimoniosos que permitem prever a sobredosagem de propofol em função de um conjunto de variáveis.

### **1.3. Estrutura da dissertação**

Num trabalho académico devem constar um conjunto de elementos comumente adotados. A presente dissertação segue as “Normas de apresentação de trabalhos académicos, a defender em provas públicas como requisito para obtenção do grau de Doutor ou de Mestre na Universidade Aberta. Universidade Aberta. ISBN: 978-972-674-917-2. ©Universidade Aberta 2022.”

Cumprindo, nesse sentido as normas relativas à ‘Estrutura’ e ‘Formatação’, apresenta-se a parte relevante aos capítulos do presente trabalho:

- (i) no capítulo 1/ ‘Introdução’ consta a justificação do ‘Objeto e problema em estudo: enquadramento teórico e motivação’, a ‘Metodologia de investigação’ e a ‘Estrutura da dissertação’;
- (ii) o capítulo 2/ ‘Anestesia’ é constituído pelos subcapítulos ‘Cirurgia’ (que inclui ‘Neurocirurgia’ e ‘Monitorização’), ‘Anestesiologia’, ‘Anestesia’ (que inclui ‘Anestesia geral’, ‘Componentes da anestesia geral’ e ‘Fases da anestesia geral’), ‘Profundidade da Anestesia (DoA)’, ‘Fármacos Anestésicos Intravenosos’ (inclui ‘Hipnótico Propofol’ e ‘Analgésico Remifentanyl’) ‘Modelos Farmacocinéticos’, ‘Infusão Alvo-Controlada (TCI)’, ‘Índice Bispectral do EEG (BIS)’;
- (iii) no que respeita ao capítulo 3/ ‘Estatística Univariada. Regressão Linear Múltipla’, este subdivide-se em ‘Introdução’, ‘Modelo de Regressão Linear Tipo I’, ‘Estimação dos Coeficientes de Regressão’ (que inclui ‘Método dos Mínimos Quadrados, MMQ’),

‘Inferência sobre o Modelo de Regressão Linear’ (que inclui ‘Análise de Variância do Modelo de Regressão Linear’, ‘Testes aos Coeficientes do Modelo de Regressão’ e ‘Coeficiente de Determinação / Coeficiente de Determinação Ajustado’), ‘Validação dos Pressupostos do Modelo de Regressão Linear’ (que inclui ‘Análise de Resíduos’, ‘Observações *outliers* (valores atípicos) e observações influentes’, ‘Normalidade, ‘Homocedasticidade (Homogeneidade)’, ‘Independência (ausência de autocorrelação)’, ‘Linearidade’, ‘Multicolinearidade’ e ‘Medidas de multicolinearidade: Fator de Inflação da Variância (*Variance Inflation Fator*, VIF) e Tolerância’ e ‘Os efeitos da multicolinearidade’), ‘Métodos de Seleção de Preditores’ e ‘Generalização e tamanho da amostra. Avaliar a medida de qualidade do modelo’;

(iv) no capítulo 4/ ‘Análise de Regressão Linear Múltipla: concepção, dados, métodos e resultados’ temos os seguintes subcapítulos ‘Análise teórica: concepção’ (em que se inclui ‘Orientações para análise e interpretação multivariada, ‘Análise prática: dados, métodos e resultados’ (que inclui ‘Definição do problema de investigação, objetivos e análise de regressão linear múltipla’ e ‘Desenvolver o plano de análise: exploração dos dados’), ‘Estimar a regressão linear múltipla e avaliar o ajuste geral do modelo’ (que inclui ‘Modelo de Regressão Linear Múltipla: variável dependente *PRO\_Ce\_VD*’ e ‘Modelo de Regressão Linear Múltipla: variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*’, ‘Resumo dos resultados para os dois modelos: ajuste dos modelos em treino e em teste)’;

(v) por último, apresenta-se o capítulo 5/ ‘Conclusão’, onde se sustenta a análise e interpretação efetuada à luz do enquadramento teórico apresentado, indicando-se, também as limitações do estudo, sugestões e perspectivas abertas pelo mesmo.

No que respeita ao *software* utilizado: sub-amostras Grupo Treino e Grupo Teste, cálculos auxiliares para variáveis dependentes e independentes, variáveis *Dummy* e análises pelos métodos *Stepwise* e *Enter*, foram executadas com o *IBM SPSS® Statistics for Mac*, v. 28.0.1.0 (142); e para avaliar a qualidade dos modelos recorreremos ao *Microsoft Excel® para Mac*, v. 16.75.2.

**CAPÍTULO 2**  
**ANESTESIA**

## 2.1. Cirurgia

A linguagem médica fundamenta-se numa terminologia baseada na etimologia e na evolução semântica das palavras (Rezende, 2005). É por isso consensual afirmar-se que, em resultado da evolução da ciência, o significado de um termo pode modificar-se com o tempo acompanhando a descoberta e aquisição de novos conhecimentos.

Segundo Rezende (2005), e de acordo com os melhores léxicos, especializados ou não em termos médicos, define-se cirurgia como o ramo da medicina que se dedica ao tratamento das doenças, lesões, ou deformidades, por processos manuais denominados operações ou intervenções cirúrgicas. O termo médico cirurgia remete-nos para:

ramo da Ciência médica que diz respeito às doenças, lesões ou outras alterações físicas cujo tratamento é feito diretamente por métodos manuais ou com uma operação ou intervenção operatória com instrumentos especiais, adequados ao tipo de intervenção a efetuar. O termo é também usado nos aspetos da Medicina que dizem respeito ao estudo, diagnóstico e tratamento de todas as afeções e doenças cuja resolução é feita através de técnicas operatórias.<sup>1</sup>

Na perspetiva de Mohabir e Coombs (2020, p. 1):

a cirurgia é o termo usado tradicionalmente para descrever procedimentos (chamados procedimentos cirúrgicos) que envolvem o corte ou a sutura manual de tecidos para tratar doenças, lesões ou deformidades. No entanto, os avanços nas técnicas cirúrgicas tornaram a definição mais complicada. Algumas vezes, para cortar tecidos, utiliza-se laser, radiação ou outras técnicas (em vez do bisturi), e as lesões podem ser fechadas sem sutura.

Uma definição concisa remete a definição de cirurgia como “a arte de curar doenças por processos operatórios”<sup>2</sup>. Um procedimento cirúrgico é, portanto uma área extensa de cuidados, que inclui muitas técnicas diferentes. Numa breve incursão pela literatura, constata-se alguma redundância no que respeita ao uso dos termos cirurgia e operação.

---

<sup>1</sup> Porto Editora – cirurgia no Dicionário Infopédia de Termos Médicos [em linha]. Porto: Porto Editora. Disponível em <https://dicionario.priberam.org/cirurgia> (consulta: 07-02-2023).

<sup>2</sup> "cirurgia", em Dicionário Priberam da Língua Portuguesa [em linha], 2008-2021. Disponível em: <https://dicionario.priberam.org/cirurgia> (consulta: 07-02-2023).

### 2.1.1. Neurocirurgia

Esta dissertação centra-se em dados de doentes que foram submetidos a neurocirurgias, especificamente craniotomias e cirurgia à coluna/ medula espinhal. A Neurocirurgia é definida como um “ramo da Cirurgia que se dedica ao tratamento cirúrgico das afeções do sistema nervoso central e dos nervos periféricos.”<sup>3</sup> Nesse sentido, presta-se ao diagnóstico e tratamento cirúrgico das doenças e lesões do sistema nervoso central e periférico (cérebro, medula e nervos) e das doenças da coluna vertebral de natureza degenerativa, infecciosa ou tumoral (em adultos, crianças, neonatos e, recentemente, em fetos)<sup>4, 5</sup>. Entre as doenças mais comuns, estão, por exemplo: tumores cerebrais e da hipófise; aneurisma cerebral; derrame e lesões vasculares cerebrais; tumores e lesões da medula espinhal; estenose do canal raquidiano (medular); hérnias dos discos intervertebrais (hérnias discais); desvios da coluna: cifose, escoliose, lordose; tumores e lesões dos nervos periféricos; síndrome do túnel do carpo; tratamento neurocirúrgico da epilepsia, da dor, das doenças dos movimentos (tais como a doença de Parkinson, as distonias, a Síndrome de Gilles de la Tourette, entre outras) e de alguns tratamentos de doenças psiquiátricas (psicocirurgias)<sup>5, 6</sup>. No que concerne a técnicas de neurocirurgia para o tratamento de doenças psiquiátricas, esta técnica encontra-se praticamente abandonada (Ataíde, 2011). A Neurocirurgia também passou a tratar da substituição de órgãos sensoriais (olho e ouvido interno) disfuncionais por dispositivos artificiais. Deve ressaltar-se que, embora seja uma especialidade cirúrgica, a Neurocirurgia também utiliza métodos conservativos (não cirúrgicos) para diagnosticar e tratar as doenças. Um exemplo muito comum é o uso de medicação, pequenos procedimentos percutâneos e fisioterapia para tratar a dor causada por doenças da coluna vertebral<sup>6, 7</sup>.

Segundo González-Darder (2016), a primeira abordagem craniana ampla foi introduzida em 1889 e descrita como uma "ressecção craniana temporária" sendo a técnica cirúrgica atual para craniotomia o resultado do desenvolvimento do procedimento desde a sua

---

<sup>3</sup> Porto Editora – neurocirurgia no Dicionário Infopédia de Termos Médicos [em linha]. Porto: Porto Editora. Disponível em: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/neurocirurgia> (consulta: 07-02-2023).

<sup>4</sup> <https://pt.wikipedia.org/wiki/Neurocirurgia> (consulta: 07-02-2023).

<sup>5</sup> <https://www.cuf.pt/especialidades/neurocirurgia> (consulta: 07-02-2023).

<sup>6</sup> Porto Editora – neurocirurgia no Dicionário Infopédia de Termos Médicos [em linha]. Porto: Porto Editora. Disponível em <https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/neurocirurgia> (consulta: 07-02-2023).

<sup>7</sup> <https://pt.wikipedia.org/wiki/Neurocirurgia> (consulta: 07-02-2023).

introdução no final do século XIX. Por sua vez, Subbarao, Fernández-de Thomas, e Eapen (2021), referem que uma craniotomia é uma técnica neurocirúrgica na qual parte do crânio é aberta ou removida para acesso intracraniano para o tratamento de tumores cerebrais, aneurismas e malformações arteriovenosas. A craniotomia pode definir-se como o procedimento neurocirúrgico que visa alcançar uma ampla abertura craniana com o objetivo final de realizar uma manobra terapêutica cirúrgica dentro do espaço intracraniano.

A cirurgia da coluna vertebral e da medula espinhal acarreta um risco significativo de comprometimento neurológico (Costa *et al.*, 2007; Winter, 1997). O doente deve ser informado, esclarecido e estar ciente da existência de uma multiplicidade de fatores de risco relacionados com a etiologia e o padrão de deformidade e que há uma diversidade de eventos e ações na sala de operações e após a cirurgia que influenciam o desenvolvimento da paralisia que, sendo rara, pode de facto ocorrer apesar dos melhores esforços do médico cirurgião (Winter, 1997).

### **2.1.2. Monitorização**

A monitorização do doente, antes, durante e após o procedimento anestésico cirúrgico, revela-se de importância inquestionável, tendo a ASA definido *standards* de monitorização básica em anestesia<sup>8</sup>, dos quais se apresenta uma síntese: *Standard I* – pessoal qualificado em anestesia deve estar presente na sala cirúrgica para conduzir todos os procedimentos com anestésicos gerais, anestésicos regionais e cuidados anestésicos monitorizados; *Standard II* – durante todos os procedimentos os sinais vitais dos doentes devem ser continuamente avaliados e monitorizados<sup>9</sup>. A Ordem dos Médicos Portugueses (via SPA) disponibiliza um conjunto de ‘Orientações para a constituição das equipas por actos cirúrgicos ou equiparados’<sup>10</sup>.

A monitorização da oxigenação é fundamental para assegurar um contributo de oxigénio adequado aos doentes durante todos os procedimentos que envolvem uma cirurgia,

---

<sup>8</sup> Standards for Basic Anesthetic Monitoring. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters. (Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, last amended on October 20, 2010, and reaffirmed on December 13, 2020). <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring> (consulta: 07-02-2023).

<sup>9</sup> Tradução própria.

<sup>10</sup> [https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/normas\\_equipa\\_cirurgica.pdf](https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/normas_equipa_cirurgica.pdf) (consulta: 03/08/2023).

realizada através de métodos apropriados, como a oximetria de pulso e a fração de oxigénio no ar inspirado (no caso da anestesia geral). Todos os doentes sob anestesia geral devem ser continuamente avaliados relativamente à adequação da ventilação, através da avaliação clínica, exame físico e capnografia. A circulação deve ser supervisionada através de monitorização eletrocardiográfica contínua, a pressão arterial deve ser avaliada pelo menos uma vez a cada cinco minutos, e deve ser utilizado um outro método que pode ser, por exemplo, a oximetria de pulso, auscultação cardíaca ou palpação de pulsos periféricos. A temperatura corporal deve ser avaliada, se for previsível que haja alterações significativas da mesma. Na anestesia geral é aconselhável a monitorização do bloqueio neuromuscular, quando são usados relaxantes musculares, uma vez que permite titular o fármaco e administrar os antagonistas no momento ideal. Outra importante monitorização é a profundidade de anestesia (*depth of anaesthesia*, DoA), realizada através de monitores que analisam a atividade cerebral durante a anestesia, por exemplo, o BIS. Este tipo de monitorização veio contribuir para que o despertar intraoperatório (*awareness*), uma das complicações associadas à anestesia geral, diminuí-se consideravelmente. Outras monitorizações devem ser utilizadas sempre que o médico anestesista entenda adequado, podendo ser necessário uma monitorização mais invasiva, sendo exemplos a monitorização da pressão venosa central (utilizando um cateter venoso central) ou a pressão arterial direta (através da cateterização de uma artéria, preferencialmente, a radial) (Ghisi, Fanelli A., Tosi, Nuzzi, & Fanelli G., 2005).

## 2.2. Anestesiologia

É referido por Haridas (2018) que o termo ‘Anestesiologia’ foi apresentado em 1902, sendo que esta especialidade da Medicina, como arte, denominada Anestesia ou, no conceito mais amplo, da arte, da ciência e da investigação científica - Anestesiologia, teve uma evolução espantosa (Lima, 2017) e define, na atualidade, uma das mais proeminentes especialidades médicas. Afirmar que, de todas as especialidades médicas, a Anestesiologia é aquela que envolve mais mistério, não é de todo descabido (Mendonça, 2016). A autora refere que, da Medicina mística e empírico-tradicional<sup>11</sup> foi longo o trajeto que nos

---

<sup>11</sup> ‘Medicina empírico-tradicional’, como a designou Michel Giacometti; segundo: de Almeida A. G., Magalhães N. A., Magalhães M. (2009). *Artes de Cura e Espanta-Males. Espólio de medicina popular recolhido por Michel Giacometti*. Lisboa: Gradiva.

conduziu até à Anestesiologia moderna, afirmando que é uma especialidade central, imprescindível e necessária a praticamente todas as disciplinas das ciências médicas. Com o início da utilização do éter<sup>12</sup> verifica-se o grande avanço no controlo da dor e do sofrimento, sendo mesmo considerado o nascimento da era moderna da Anestesia (Mendonça, 2016). No início do século XX, devido, por um lado aos poucos avanços na qualidade e segurança e de comprovados efeitos secundários, e perante a dificuldade de titulação da dose certa e a explosividade dos gases anestésicos usados por inalação, originou a que se intensificasse e potenciasse a procura de novos fármacos e de outras vias de administração dos anestésicos (Mendonça, 2016). Por conseguinte, são alcançados avanços significativos na investigação da via de administração intravenosa. O primeiro anestésico geral intravenoso, hexobarbital, surge no ano de 1932; o tiopental surge como um fármaco inovador no ano de 1934 (foi praticamente o único anestésico geral a ser usado durante décadas, acumulando-se significativa experiência no seu uso durante a II Guerra Mundial); no ano de 1962 inicia-se o uso da cetamina; e no ano de 1972 o etomidato (fármacos extensamente usados durante a Guerra do Vietname (1955-1975) e que ainda se mantêm em uso na atualidade); o propofol, considerado o grande fármaco revolucionário da prática anestésica, surge no ano de 1986 (Mendonça, 2016). No século XX, a discussão de conceitos de bioética, como a conceção da vida através de meios artificiais, a possibilidade de controlar a dor e de prolongar a vida, interceta vários setores da sociedade civil e religiosa e os anestesiológicos são parte envolvida nessas questões, cumprindo o seu papel na defesa do direito à vida digna e sem sofrimento (Coutinho, 2005). Em 2003, dada a evidência da grande abrangência de competências que a especialidade atingiu, a *Union Européenne des Médecins Specialists*, através da *Section and Board of Anaesthesiology, Reanimation and Intensive Care*, adotou o termo Anestesiologia para designar a especialidade (Mendonça, 2016). É unânime considerar-se que a Anestesiologia é uma das especialidades da Medicina que mais evoluiu nos últimos anos. O anestesista que se limitava a aliviar o sofrimento durante

---

<sup>12</sup> Em Boston, EUA, no dia 16 de outubro de 1846 tem lugar a primeira demonstração pública da anestesia geral com éter. William Thomas Green Morton (dentista, especialista no fabrico de dentaduras) convencido do poder analgésico do éter, convida o cirurgião John C. Warren a fazer uma demonstração pública de uma cirurgia (tumor superficial do pescoço) no doente Edward Gilbert Albert Abbott, perante uma numerosa assistência de médicos e estudantes de Medicina, no Massachusetts General Hospital (Mendonça, 2016).

a cirurgia deu lugar ao anesthesiologista, que domina os procedimentos relacionados com a anestesia dentro e fora do bloco operatório, mas também a Medicina Peri-operatória, a Medicina da Dor, a Reanimação, a Emergência Médica e os Cuidados Intensivos (Tavares, 2013). Um dos avanços mais significativos que se alcançou com os estudos e as práticas em Anestesiologia é constatar que esteve na vanguarda do combate à dor, uma vez que com a invenção da anestesia foi possível demonstrar que a abolição da dor era possível, desejável e não inevitável ou inerente aos procedimentos cirúrgicos e à própria vida (Coutinho, 2005; Mendonça, 2016; Tavares, 2013). Tendo como base uma cultura de segurança e prevenção do risco que permite procedimentos seguros, a Anestesiologia é hoje uma especialidade multidisciplinar, de grande exigência e responsabilidade que desempenha um papel preponderante na vida humana (Mendonça, 2016). A Anestesiologia posiciona-se como centro diligente e dinâmico em relação a várias outras especialidades, permitindo a execução de procedimentos nas melhores condições de segurança, confiabilidade e conforto para o doente.

### **2.3. Anestesia**

É consensual a referência que em 21 de novembro de 1846, com a colaboração do médico e poeta Oliver Wendall Holmes, pela primeira vez é sugerido, como designação do estado de imobilidade e ausência de dor alcançados com a utilização do éter, o termo anestesia (Lima, 2004; Mendonça, 2016), sendo descrito como um estado similar ao sono (Palmeira *et al.*, 2019). Ao rever o estado da arte sobre anestesia e anestesiologia, constata-se que com o início da utilização do éter se verifica, de facto, o grande avanço no controlo da dor e do sofrimento, sendo considerado o nascimento da era moderna da Anestesia (Mendonça, 2016). Existe a referência que a primeira vez que se utilizou a palavra anestesia foi numa obra de Platão, com o título *Timeo* (Carrillo-Esper, Carrillo-Córdova D. M., & Carrillo-Córdova C. A., 2017). O termo anestesia já existia na língua grega, tendo sido empregue no sentido de ‘insensibilidade dolorosa’ por Dioscórides, no século I d.C. (Rezende, 2009). O termo é, assim derivado da palavra grega *anaisthēsia*, que significa insensibilidade ou incapacidade de perceber (Grémiaux, Yokawa, Mancuso, & Baluška, 2014).

A anestesia pode ser classificada em três tipos: geral, local ou regional (Ferreira, 2015b). Na anestesia local é entorpecido um local específico do corpo. No caso de o tratamento envolver uma área maior, procede-se à administração de anestésicos num grupo de nervos

(plexo nervoso, rede de nervos), tratando-se, nesse caso de uma anestesia regional. Com frequência são utilizados três tipos de anestesia regional: anestesia raquidiana (ou espinhal), anestesia epidural (ou peridural) e bloqueio de nervos periféricos. A anestesia local ou regional é portanto utilizada quando é previsto anestesiar uma área limitada do corpo. Esse objetivo é alcançado através de um fármaco anestésico local que é aplicado junto das estruturas nervosas para eliciar um bloqueio seletivo da geração e condução dos impulsos nervosos que resultam em dor (Roewer & Thiel, 2003), sendo nestes casos preservadas a respiração espontânea e a consciência. A anestesia geral é uma combinação de depressões de diferentes funções do sistema nervoso, incluindo a ocorrência do estado de inconsciência (amnésia e hipnose), relaxamento muscular, analgesia (ausência de dor) e controlo dos reflexos simpáticos e parassimpáticos (Silva, Wigren, & Mendonça, 2012). A anestesia geral compreende, portanto inconsciência e ausência de qualquer reação ao toque.

No caso em estudo, vamos analisar os dados de doentes que, como já referido, sendo objeto de procedimentos neurocirúrgicos foram submetidos a uma anestesia geral.

### **2.3.1. Anestesia geral**

A anestesia geral caracteriza-se, portanto, como a indução de um estado de equilíbrio de inconsciência, o qual é acompanhado pela ausência de sensação de dor (analgesia) e pela paralisia muscular ao longo de todo o corpo; sendo este procedimento induzido através da administração de fármacos anestésicos e usado durante cirurgias de grande porte e outros procedimentos cirúrgicos invasivos<sup>13</sup>. A anestesia geral representa uma parte complexa de um procedimento cirúrgico e pretende-se, em resultado disso, causar hipnose (inconsciência), imobilidade (relaxamento muscular) e analgesia (uma atenuação das respostas do sistema nervoso autónomo (SNA) a estímulos "dolorosos" nocivos) (Ferreira, Nunes, Tedim, Castro, Pedrosa, & Amorim, 2015). Para alcançar esse objetivo, são comumente utilizados diferentes fármacos anestésicos: hipnóticos, relaxantes musculares e analgésicos. Todas estas características devem ser alcançadas enquanto se mantém a estabilidade de todas as funções fisiológicas do doente, sendo este o principal objetivo da anestesia geral.

---

<sup>13</sup> Encyclopedia of Surgery: Anesthesia, general. 2014 [cited 2014]. Disponível em: <https://www.surgeryencyclopedia.com/A-Ce/Anesthesia-General.html> (consulta: 19-02-2023)

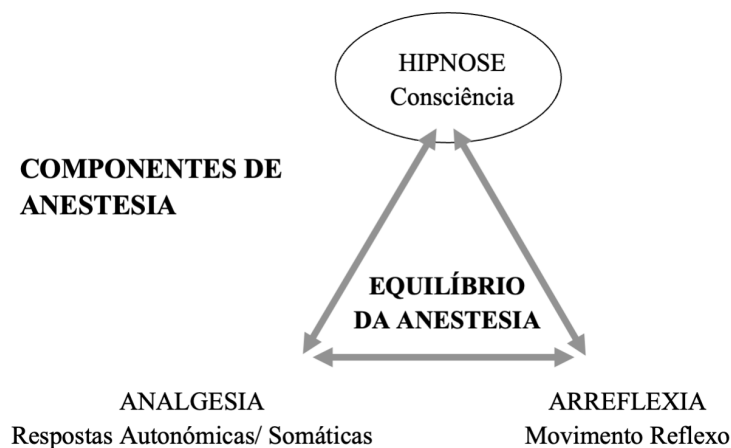
É consensual classificar-se a anestesia geral em três tipos de procedimentos no que diz respeito aos fármacos utilizados: inalatória, intravenosa e balanceada. Os procedimentos particularizam-se pelo tipo de fármaco utilizado e pelo método de administração aplicado. No caso da anestesia inalatória, são utilizados fármacos inaláveis e estes são absorvidos e eliminados principalmente pelos pulmões. As vantagens deste procedimento centram-se num maior controlo da anestesia por parte do anestesiológico, numa recuperação mais rápida da anestesia, numa baixa taxa de metabolismo sem efeito cumulativo e numa eliminação rápida (Ferreira, 2015a). As desvantagens apontadas pela autora prendem-se com a necessidade de disponibilização de um dispositivo específico, um acompanhamento constante, verificando-se, ainda efeitos secundários (enjoo e vômitos). Na anestesia intravenosa, os fármacos são administrados diretamente para a circulação sanguínea. São vantagens não necessitar de absorção (possuem rápida distribuição e início da ação), a dose pode ser ajustada (infusão contínua), não é irritante para as vias respiratórias e não requer equipamento específico (Ferreira, 2015a). Segundo a autora, no entanto, após a administração o efeito pode não ser facilmente reversível, podendo ocorrer concentração plasmática inicial elevada e risco de flebite (inflamação das paredes das veias). O conceito de anestesia geral balanceada consiste em usar doses menores de múltiplos fármacos, ao invés de doses superiores de um ou dois fármacos. Nesse sentido, segundo Butterworth, Mackey, e Wasnick (2013), compreende a utilização de um hipnótico intravenoso, de analgésicos opioides, de anestésicos inalados e de fármacos que provocam bloqueio neuromuscular. Com este procedimento, a dor no pós-operatório e a dose total de anestésico são reduzidas. A sua utilização também inclui a eliminação ou a redução de reações colaterais adversas, como náuseas, excitação, bradicardia pós-operatória ou aumento do tónus muscular (Ferreira, 2015a) sendo utilizada para se obter uma utilização ótima das vantagens dos procedimentos inalatórios e intravenoso.

Em resumo, na prática atual para realização de uma anestesia geral utiliza-se comumente: hipnóticos visando inconsciência, amnésia (propofol, p. ex.); opioides visando analgesia e proteção contra os reflexos neuromusculares (remifentanil, p. ex.); bloqueadores neuromusculares visando imobilidade; fármacos adjuvantes visando efeitos diversos, como controlo da pressão arterial, frequência cardíaca, entre outras funções. A combinação ideal será aquela que permite indução e recuperação rápidas e confortáveis para o doente, possui simultaneamente uma profundidade de anestesia apropriada para a

cirurgia e promove um adequado relaxamento muscular. Deve ter, também uma boa margem de segurança para o doente, não apresentando reações adversas.

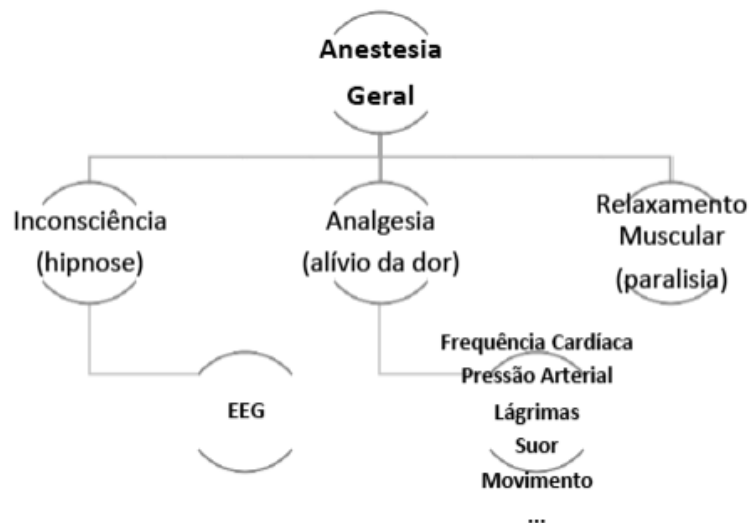
### 2.3.1.1. Componentes da anestesia geral

A anestesia geral é, portanto, dividida em três componentes: relaxamento muscular, inconsciência e analgesia, e pode ser definida como a falta de resposta e memória de estímulos nocivos (Nunes *et al.*, 2005). Por conseguinte, a anestesia geral é aplicada quando se pretende causar três efeitos distintos, mas complementares através da administração de diferentes fármacos anestésicos. Os três componentes da anestesia podem, assim ser especificados (Figura 2.1): o bloqueador muscular, que induz o relaxamento muscular e impede os movimentos do doente, de forma a eliminar reflexos a eventos cirúrgicos; o hipnótico, responsável pela perda de consciência; o analgésico, para atenuação de eventos dolorosos relacionados com o SNA, permitindo a supressão da sensação de dor (Ferreira, 2015a). Para esta dissertação, o hipnótico é o componente mais importante. É portanto objetivo principal durante o período de anestesia geral conseguir atingir os três estados indicados na Figura 2.1, assegurando a estabilização do doente e mantendo ativas todas as funções fisiológicas associadas. Para isso, o anestesiológista deve conhecer o verdadeiro estado do doente em relação a um conjunto de observações/ requisitos, analisando todos os indicadores disponíveis na sala de operações e reagindo de acordo com as necessidades do doente. Ferreira (2015a) apresenta-nos, ainda de forma clara e elucidativa uma perceção similar, mas mais abrangente, da contextualização dos componentes da anestesia geral (Figura 2.2).



**Figura 2.1: Componentes anestésicos.**

(Fonte: System, A.M., *BIS Handbook*. Tradução: própria.)



**Figura 2.2: Componentes da anestesia geral.**

(Fonte: Ferreira, 2015a.)

### 2.3.2. Fases da anestesia geral

Alguns autores referem-se a uma fase que designam de pré-medicação anestésica, sendo esta auxiliar da anestesia, que pretende diminuir tanto a necessidade de concentrações elevadas de anestésicos como a ansiedade no período pré-operatório, produzindo amnésia e contribuindo para estabilidade hemodinâmica (Ganem, Módolo, Vianna, & Castigli, 2002). Nessa fase, administra-se normalmente um ansiolítico (fármaco usado na diminuição da ansiedade e tensão de curta duração)<sup>14</sup> proporcionando ao doente um leve grau de sedação, de forma a poder entrar na sala de cirurgia calmo e relaxado. A prática atual da pré-medicação anestésica evoluiu para um esquema generalizado que incorpora vários aspetos dos cuidados ao doente, nomeadamente: diminuir a ansiedade pré-operatória, moderar o estímulo nocivo intra-operatório e as suas alterações neuroendocrinológicas associadas, e minimizar os efeitos adversos pós-operatórios da anestesia e cirurgia (Sheen, Chang, & Ho, 2014). De acordo com estes autores, o uso racional de pré-medicação na prática anestésica moderna deve ser justificado pelas necessidades individuais, pelos tipos de cirurgia, pelos agentes e técnicas anestésicas utilizadas.

A anestesia geral divide-se ou compreende três fases: indução, manutenção e recuperação (recobro) (Ferreira, 2015a; Robertson & Ridge, 2010). A fase de indução pode demorar

<sup>14</sup> Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. [08/05/2015]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/prontuario/framenavegaarvore.php?id=49> (consulta: 19-02-2023).

cerca de 5 a 10 minutos (Sandin, Enlund, Samuelsson, & Lennmarken, 2000) e é nesta fase que são administrados os fármacos associados à hipnose, relaxamento muscular e analgesia (Ferreira, 2015a, 2015b). É também nesta fase que ocorre a transição entre o estado consciente e o estado inconsciente do doente. Embora o doente esteja inconsciente, ainda pode sentir dor sendo necessário dosear a anestesia para que a cirurgia possa ser realizada. Na transição entre a fase de indução e manutenção, o doente necessita ser intubado, já que perde a capacidade respiratória. A manutenção é uma fase que se estende até ao tempo necessário para a cirurgia (Sandin *et al.*, 2020), uma vez que depende do procedimento cirúrgico e corresponde à fase após a indução na qual o doente está em condições ótimas para que se proceda à cirurgia (Ferreira, 2015a, 2015b). Os fármacos utilizados na fase de indução apresentam curta semi-vida ou rápida eliminação, sendo portanto necessário e imprescindível que seja feita a repicagem ou administração contínua, ou seja a manutenção pode ser feita com bolus de fármacos em intervalos de tempo consoante a necessidade ou com perfusão dos mesmos de modo a manter o nível anestésico no valor adequado. É fundamental que se monitorize continuamente o doente para assegurar não só a profundidade anestésica, mas também a sua estabilidade (batimento cardíaco, pressão arterial, etc.). Com o decorrer da cirurgia, o anestesiológista pretende e objetiva que o doente permaneça anestesiado em doses ideais, uma vez que doses máximas ou mínimas de anestesia provocam efeitos secundários nefastos para o doente.

A fase da recuperação da anestesia pode demorar até 30 minutos (Sandin *et al.*, 2000), dependendo dos fármacos e da resposta do doente, sendo esse o período durante o qual este retorna ao nível de consciência (Ferreira, 2015a, 2015b). Ainda segundo a autora, esta fase caracteriza-se pelo desaparecimento da hipnose e do relaxamento muscular, assim como pela recuperação da atividade reflexa. No caso da utilização de relaxantes musculares (RM), e a utilização da monitorização do relaxamento muscular, na prática clínica usa-se um fármaco que funciona como um reversor muscular, ou seja, se por exemplo for usado o RM rocurónio ou vecurónio, pode-se usar um reversor destes - o sugammadex, e à medida que os anestésicos são eliminados da corrente sanguínea, o doente começa a recuperar a consciência, voltando a respirar autonomamente. No momento em que o doente recupera o controlo total dos reflexos das vias respiratórias, o tubo endotraqueal pode ser removido. Posteriormente, o doente pode ser transferido para o recobro, fora da sala de operação. O método de administração do fármaco, associado à dosagem utilizada durante a cirurgia, é

um indicador dos sinais e sintomas do doente durante a fase de recuperação e os efeitos secundários a esta associados (Ferreira, 2015a, 2015b).

A indução é a fase mais crítica, uma vez que é nesta que se pretende estabilizar o doente para a cirurgia. Uma correta indução da anestesia geral pode evitar ou reduzir graves problemas ao doente. Esta dissertação focar-se-á na indução, sendo portanto importante compreender como o hipnótico propofol atua nessa fase.

#### **2.4. Profundidade da anestesia (*Depth of Anesthesia, DoA*)**

A monitorização avançada do efeito do medicamento pode ajudar a otimizar a qualidade da sua administração, possivelmente reduzir custos e melhorar os resultados nos doentes (Bruhn, Myles, Sneyd, & Struys, 2006). Vários métodos de avaliação da DoA e redução da consciência intraoperatória durante a anestesia geral têm sido amplamente estudados. A precisão ao monitorizar a anestesia depende da experiência do anestesiológico. É unânime considerar que durante a operação o erro de julgamento de DoA dos doentes é grave e muito perigoso. Esta, no entanto é difícil de medir com precisão, pois depende de vários fatores, entre os quais: o equilíbrio das concentrações de fármaco no plasma com concentrações do fármaco no local de efeito; a relação entre a concentração do fármaco e efeito do fármaco; a influência de estímulos nocivos (Addulla & Wen, 2011; Meier, Nieuwland, Hacisalihzade, Steck, & Zbinden, 1992). Pela sua extrema importância é vital avaliar e monitorizar a DoA. Se esta não for profunda o suficiente, o doente pode estar acordado durante a operação e sofrer graves traumas psicológicos. Por outro lado, se o doente estiver em anestesia demasiado profunda não é propício para a sua recuperação e pode até ser fatal (Ronglin, Qiang, Ju, Qi, Chao, & Qibin, 2020). Segundo estes autores, os sinais de eletroencefalograma (EEG) contêm informações valiosas sobre os diferentes estados fisiológicos do cérebro, com uma variedade de características lineares e não lineares que podem ser usadas para investigar a atividade cerebral; no entanto, a monitorização da DoA com EEG permanece um desafio contínuo na pesquisa e investigação em anestesia.

Nos últimos anos alguns métodos foram desenvolvidos para monitorizar o índice da DoA. Consta-se na literatura que muitos estudos têm demonstrado que a análise não linear pode ser usada para EEG em aplicações médicas. Ainda segundo Rongling et al. (2020), a extração de características do EEG com base em dinâmicas não lineares é amplamente

utilizada para monitorização da profundidade da anestesia, por exemplo, o *hurst exponent* (Alvarez-Ramirez, Echeverria, & Rodriguez, 2008), *detrended fluctuation analysis* (Jospin *et al.*, 2007), *entropies* (Bruhn, Röpcke, & Hoeft, 2000; Chen, Wang, Xie, & Yu, 2007), e *frequency band power ratio* (Drummond, Brann, Perkins, & Wolfe, 1991). Rongling *et al.* (2020), propõem, também um novo método baseado em *long short-term memory* e *sparse denoising autoencoder* para combinar as características híbridas do EEG para monitorizar a DoA. Huh *et al.* (2020), referem que a maioria dos monitores para avaliar DoA não incluem modelação de sinal de atividade cerebral, propondo um novo algoritmo tendo como base os sinais de atividade cerebral, chamado *cortical activity index*.

A Entropia Espectral (SpEn) adquire os sinais do EEG e da eletromiografia frontal que são processados em três parâmetros: Entropia de Estado, Entropia de Resposta e Taxa de Supressão (Cosmo, 2013). O sinal EEG não está estacionário e apresenta comportamentos não lineares ou caóticos (Elbert *et al.*, 1994; Natarajan, Acharya, Alias, Tiboleng, & Puthusserypady, 2004). O BIS foi proposto por Rampil (1998), definindo o índice da DoA numa faixa de 0-100. Este algoritmo tem certas limitações no Padrão de Supressão, dando um alto índice de BIS enquanto o doente ainda está no estado de anestesia (o valor também depende do relaxamento muscular e nesse sentido o doente pode estar com uma boa profundidade anestésica, mas apresentar um valor de BIS elevado se não tiver feito nenhum fármaco para relaxamento muscular) (Kearse, Manberg, Chamoun, deBros, & Zaslavsky, 1994). O BIS e a SpEn têm sido propostos nos últimos anos para monitorização eletroencefalográfica da DoA. O monitor de BIS (BIS<sup>TM</sup>)<sup>15</sup> e o monitor de SpEn (SpEn<sup>TM</sup>)<sup>16</sup> são exemplos bem conhecidos de monitores DoA utilizando sinais EEG (Kaskinoro *et al.*, 2011). BIS<sup>TM</sup> e SpEn<sup>TM</sup> são comumente usados para orientar e auxiliar na administração de anestésicos inalatórios e intravenosos como um índice de DoA (Bonhomme, Deflandre, & Hans, 2006). Existem limitações para os algoritmos BIS e SpEn, indicando que, por exemplo, esses monitores não ‘representam’ com precisão a DoA no que diz respeito a certos fatores, como o tipo de agente anestésico e características do doente (Huh *et al.*, 2020; Nguyen-Ky, Wen, & Li, 2010).

Nas neurocirurgias estudadas a monitorização da DoA é com o BIS.

---

<sup>15</sup> BIS<sup>TM</sup>, Covidien, Bolder, CO, EUA (anteriormente Aspect Medical Systems, Norwood, MA, EUA).

<sup>16</sup> SpEn<sup>TM</sup>, E-Entropia, GE Healthcare, Helsinki, Finlândia.

## 2.5. Fármacos anestésicos intravenosos

A anestesia geral representa uma parte complexa do procedimento cirúrgico, que podemos definir como o estado neurofisiológico induzido pela administração de fármacos (Ferreira, 2015a). Com o intuito de alcançar os requisitos necessários durante a anestesia geral, um conjunto de fármacos são administrados. Essa pluralidade de fármacos possibilita individualizar doente e cirurgia, além de reduzir efeitos indesejados, mas gera maior possibilidade de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Azi, Viana, & Panont, 2018). Não obstante, essa diversidade de fármacos tende a dar ao anestesiológico maior orientação em cada ação esperada na sua administração. A escolha dos fármacos para a anestesia deve ser feita em função do doente e a duração do procedimento cirúrgico. O fármaco ideal deve ter um início de ação rápida e curta duração, com o menor número de efeitos laterais.

Os fármacos administrados por via intravenosa são classificados conforme a estrutura molecular que apresentam ou com o efeito produzido (Marmer, 1959). Existem fármacos que são administrados com o objetivo de provocar perda de memória de curto prazo ou amnésia, minimizar náuseas e vômitos (antinauseantes e antieméticos); contra-agir o efeito de outros fármacos (antagonistas) e suprimir certos reflexos nervosos (p. ex.: desaceleração do coração)<sup>17</sup>. Os anestésicos gerais intravenosos são classificados pela morfologia molecular, pelo recetor que atingem e pelo efeito realizado (Cunha & Leal, 2018). Nenhum dos agentes intravenosos, isoladamente, pode ser considerado um anestésico completo (Azi *et al.*, 2018).

Os hipnóticos são formados por dois grandes grupos: barbitúricos e benzodiazepinas, e por fármacos isolados: cetamina, etomidato e propofol. Podemos classificá-los tendo como base a velocidade de ação. Nesse pressuposto, consideramos: agentes de ação rápida - tiobarbitúricos (tiopental e tiamilal), barbitúricos (meto-hexital), compostos imidazólicos (etomidato) e alquilfenóis (propofol); e agentes de ação mais lenta - como cetamina e benzodiazepinas (diazepam, midazolam, flunitrazepam) (Cunha & Leal, 2018).

Os fármacos mais usados para analgesia são os opioides (Mashour & Pryor, 2015). Os analgésicos são essencialmente opiáceos ou narcóticos. O ópio, que origina a designação para o grupo dos opioides, é extraído da papoila (espécie *Papaver somniferum*/ papoila-

---

<sup>17</sup> Australian Society of Anaesthetics. <https://asa.org.au/patient-information/anaesthetic-medications/> (consulta em: 03-03-2022)

dormideira), e a morfina, considerada protótipo do grupo, é sua derivada. A morfina é o analgésico padrão, de modo que todos os outros têm a potência analgésica comparada com esta. Contudo, não é utilizada na indução ou na manutenção da anestesia geral, consequência da fraca eficiência contra as dores de porte cirúrgico, mas continua bastante útil na redução da dor no período pós-operatório, graças à variedade de vias de administração: oral, subcutânea, intramuscular, intravenosa, epidural, raquidiana, transdérmica ou intranasal (Azi *et al.*, 2018). O mecanismo de ação de todos os opioides dá-se pelo estímulo no SNC, sobretudo nos recetores  $\mu$  em medula, tronco encefálico, diencéfalo e cérebro (Azi *et al.*, 2018). Estes autores referem que as principais vantagens dos opioides são: reduzir a dose de anestésicos inalatórios, não terem efeito depressor miocárdico (podem ser usados em doentes com disfunção ventricular), e atenuarem a resposta adrenérgica (hipertensão e taquicardia). No que respeita às desvantagens mais relevantes, estas são: depressão respiratória, náuseas e vômitos, hiperalgesia, imunodepressão, prurido e retenção urinária (Angst & Clark, 2006).

A dose de analgésico varia bastante de acordo com a via de administração. Para indução e/ou manutenção da analgesia durante a anestesia geral, os fármacos mais usados pertencem ao grupo das fenilpiperidinas: fentanil, sulfentanil, alfentanil e remifentanil (Azi *et al.*, 2018). Os fármacos analgésicos e hipnóticos estão interligados, pois interagem entre si para atingir um nível adequado de DoA e analgesia (Vuyk, 1999) na presença de estímulos cirúrgicos (Nunes *et al.*, 2005). De acordo com estes autores, o fármaco analgésico é de grande importância, pois afeta a farmacodinâmica do fármaco hipnótico e não há um indicador claro do grau de dor.

Os bloqueadores neuromusculares (BNM), anestésicos inalatórios e agentes de reversão em anestesia geral não foram analisados neste trabalho. No entanto, entende-se importante uma breve referência. O bloqueio do tecido muscular esquelético (ou estriado) durante o ato anestésico é desejável por facilitar a intubação orotraqueal e possibilitar a exposição e o manuseamento cirúrgico adequados (Azi *et al.*, 2018). Segundo estes autores, a escolha do BNM deve contemplar o tipo e a duração da cirurgia, além de fatores relacionados com o doente, como tempo de jejum, antecipação de possível via aérea difícil de intubar, metabolização hepática ou renal prejudicada, entre outros. Nesta dissertação, os BNM não foram examinados porque apenas são utilizados após a perda de consciência. Os anestésicos inalatórios não fizeram parte do protocolo utilizado nas neurocirurgias no

nosso estudo. No entanto, os anestésicos inalatórios (óxido nitroso, halotano, isoflurano, desflurano, sevoflurano, agentes mais comumente utilizados na prática atual) são usados para indução e manutenção da anestesia geral na sala de cirurgia (Miller, Theodore, & Widrich, 2021). Os anestésicos inalatórios são habitualmente usados em combinação com agentes anestésicos intravenosos do qual faz parte o propofol. Entre os efeitos adversos mais comuns dos agentes anestésicos inalatórios destacam-se náuseas e vômitos no pós-operatório (Miller *et al.*, 2021). Os agentes de reversão podem ser definidos como qualquer fármaco usado para reverter os efeitos de anestésicos, narcóticos ou agentes potencialmente tóxicos<sup>18</sup>. Os agentes de reversão em anestesia geral não foram abordados nesta dissertação porque não fazem parte do protocolo utilizado nas neurocirurgias. O anestésico geral ideal deve apresentar, entre outras, características como: fácil administração, altos índices de segurança no que respeita a benefício/ risco para o doente, metabolismo completo, metabólitos não tóxicos e inativos, janela terapêutica ampla, baixas (ou ausentes) repercussões cardiovasculares e pulmonares, mecanismos de reversibilidade, mínimas interações medicamentosas, seletividade por um local de ação, custo mínimo, baixo coeficiente de solubilidade e mecanismos de ação com hipóteses aceitáveis (Cunha & Leal, 2018). O médico anestesista não se preocupa apenas em obter um nível rápido e seguro de DoA durante a fase de indução, mas também em proporcionar um retorno à consciência (*return of consciousness*, ROC) confortável e preciso após a cirurgia (Larsen B., Seitz, & Larsen R., 2000). O tipo de cirurgia e a variabilidade dos doentes têm grande importância na decisão da mudança na dosagem do fármaco durante a manutenção da anestesia (Nunes *et al.*, 2005). O BIS é utilizado como indicador do nível de DoA, medindo o grau de depressão no SNC (Gajraj, Doi, Mantzaridis, & Kenny, 1998; Milne & Kenny, 1998; Schraag, Mohl, Bothner, & Georgieff, 1998). Nos procedimentos cirúrgicos dos doentes no nosso estudo o hipnótico propofol é combinado com o analgésico remifentanil. Quando esses dois medicamentos são administrados em conjunto, interagem sinergicamente em ambos os componentes hipnótico e analgésico da anestesia (Ferreira *et al.*, 2015).

---

<sup>18</sup> McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. S.v. “Reversal Agent.” [Last retrieved on 2015 May 04]. Disponível em: <http://www.medical-dictionary.thefreedictionary.com/reversal+agent> (consulta: 16-04-2023)

### 2.5.1. Hipnótico Propofol

O propofol foi introduzido na prática clínica em 1977 para uso exclusivo em anestesia como agente indutor por via intravenosa (Bray, 2022). Após ter sido retirado do mercado, sendo a formulação inicial reformulada, emergiu após o ano de 1986. O propofol é considerado o grande fármaco revolucionário da prática anestésica. Das suas características farmacológicas destacam-se o rápido início e curta duração de ação, a eliminação rápida dos tecidos e o menor número de efeitos secundários, incluindo as náuseas e os vômitos, tradicionalmente associados aos anestésicos gerais (Mendonça, 2016). Para Doufas e Warner (2006), o hipnótico intravenoso mais adequado para fazer a indução e manutenção da anestesia geral é o propofol, sendo atualmente, também, o mais utilizado (Azi *et al.*, 2018). Pode ser administrado como um bolus ou uma infusão, ou como combinação dos dois procedimentos. Deve ser usada uma técnica asséptica rigorosa ao aspirar da ampola propofol, pois a emulsão pode suportar o crescimento microbiano (Smithburger & Patel, 2019; Zhang, Yu, Lu, & Yue, 2019).

A utilização clínica de propofol é administrada para: indução de anestesia geral em doentes com três ou mais anos de idade, embora possa ser usada como agente de indução se uma criança menor de três anos tiver acesso intravenoso; manutenção de anestesia em doentes com mais de dois meses; sedação durante cuidados anestésicos monitorizados para doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos; sedação em doentes de Unidade de Cuidados Intensivos entubados e mecanicamente ventilados (Folino, Muco, Safadi, & Parks, 2021). Estes autores referem-se às utilizações de propofol administradas em: estado epilético refratário (crianças e adultos), tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios refratários. O propofol, enquanto agente hipnótico-sedativo, tem pH igual a 7; grande volume de distribuição e alta solubilidade em gordura; é lipossolúvel, logo atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica (Monte, 2013). A sua ampla utilização na anestesia intravenosa em infusão contínua deve-se ao seu rápido tempo de semi-vida, que é de 2,6 minutos, o que possibilita o rápido despertar do doente após o término da infusão (Cunha & Leal, 2018). Como já referido, o propofol tem curta duração, rápida recuperação e latência aproximada de 30 segundos (Azi *et al.*, 2018). Alcança efeito em 40 segundos, com um tempo de duração de seis minutos (Miner & Burton, 2007). O propofol tem efeito sedativo e amnésico, mas sem efeito analgésico.

Alguns dos efeitos laterais deste fármaco são: hipotensão (devido à depressão miocárdica) e depressão respiratória (Monte, 2013). A hipotensão, dose dependente e por depressão direta miocárdica, pode produzir complicações sérias nos doentes com problemas médicos graves (p. ex.: sépsis, disfunção cardíaca) ou hipovolémicos (Miner & Burton, 2007). O propofol é o fármaco que causa a maior hipotensão e pronunciada depressão respiratória, inclusive com períodos de apneia relacionados com a dose (Azi *et al.*, 2018). No sistema cardiovascular pode causar vasodilatação e depressão miocárdica, diminuindo a resistência vascular periférica, o débito cardíaco e, conseqüentemente da pressão arterial sistólica (*systolic arterial pressure*, SAP) (Cunha & Leal, 2018). Segundo estes autores, o propofol pode elevar a vaso tonicidade e gerar intensa bradicardia, sobretudo se combinado com fármacos vasotônicos, no entanto esses efeitos na pressão arterial são mais exacerbados na administração em bolus do medicamento. As ações do propofol no SNC produzem efeitos antieméticos, antipruriginosos e ansiolíticos (Cunha & Leal, 2018). Pode gerar movimentos epileptiformes durante a indução e a recuperação, no entanto não se deve confundir com atividade epilética, já que o propofol pode ser usado, inclusive como anticonvulsivante (Azi *et al.*, 2018). Alguns fatores que alteram os processos farmacocinéticos do propofol são: a idade avançada, obesidade, doenças pré-existentes e medicações (Cunha & Leal, 2018). Disfunções hepáticas ou renais leves não alteram a sua farmacocinética (Azi *et al.*, 2018). A síndrome de infusão de propofol é uma condição rara e potencialmente fatal descrita pela primeira vez em crianças na década de 1990 e posteriormente relatada em adultos (Hemphill, McMenamin, Bellamy, & Hopkins, 2019). Como a maioria dos agentes anestésicos gerais o mecanismo de ação para o propofol é pouco compreendido, mas acredita-se estar relacionado aos efeitos nos canais de cloreto mediados pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibidor do SNC, no cérebro (Folino *et al.*, 2021). Aparenta, pois ativar os recetores GABA e por isso suprime a atividade cerebral (Monte, 2013). O propofol pode funcionar diminuindo a dissociação de recetores GABA do cérebro e potenciar os efeitos inibitórios do neurotransmissor (Folino *et al.*, 2021). Isso, por sua vez, mantém o canal ativo num maior período, resultando num aumento da condutância de cloreto em todo o neurónio causando uma hiperpolarização da membrana celular, dificultando o disparo de um potencial de ação bem-sucedido (Antkowiak & Rammes, 2019). O propofol potencia a ação inibitória central do GABA no seu recetor tipo A, bloqueia o canal iónico no tecido cortical cerebral e nos

recetores nicotínicos centrais, e exerce efeito inibitório sobre a sinalização de lisofosfatidato em recetores de mediadores lipídicos (Chiu & White, 2004). Exerce ação depressora no sistema cardiovascular por ação direta e diminuição do tónus das catecolaminas além de inibir o barorreceptor (Chiu & White, 2004; Sarmiento, 2004). Tem ação depressora na musculatura lisa dos vasos e reduz a pré e a pós-carga (Bagatini, Falcão, & Albuquerque, 2005). Reduz a pressão intracraniana, bem como diminui o fluxo sanguíneo encefálico e o consumo metabólico de oxigénio cerebral com atividade protetora do sistema nervoso central (Chiu & White, 2004; Sarmiento, 2004). Também pode diminuir a pressão de perfusão encefálica por comprometimento hemodinâmico (Bagatini *et al.*, 2005). Mantém a reatividade dos vasos cerebrais ao dióxido de carbono (ou anidrido carbónico, CO<sub>2</sub>) e a auto-regulação cerebral (Chiu & White, 2004; Sarmiento, 2004). Ainda segundo os autores, ocorre depressão respiratória central, diminuição da resposta respiratória ao CO<sub>2</sub> e hipóxia. Os doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica apresentam broncodilatação e não há inibição da vasoconstrição pulmonar hipóxica (Chiu & White, 2004). Outros eventos adversos relacionados ao propofol incluem hipotensão sistémica, alergia, hipertrigliceridemia e pancreatite (Marik, 2004). A principal desvantagem associada com a administração de propofol sozinho é a dor relacionada à injeção relatada em quase 60% dos doentes (Jalota *et al.*, 2011).

Demonstrou-se eficácia de um novo método para administrar propofol com o objetivo de manter o BIS entre 60 e 40 ao longo da fase de indução (Ferreira *et al.*, 2015a). É provável que a concentração de propofol necessária para induzir a inconsciência seja maior do que para manter a inconsciência (Reich *et al.*, 2005). Torna-se, assim importante a correta administração do propofol para evitar a ocorrência de anestesia excessiva e atingir os valores desejados de BIS entre 40 e 60 durante a fase de indução. Foi demonstrado que quanto maior a concentração cerebral prevista de propofol necessária para induzir LOC mais este deve ser reduzido após LOC para atingir um BIS de 40-60 (Lobo & Schraag, 2011). Foi desenvolvida uma fórmula para calcular em pacientes individuais o propofol alvo após LOC com base no propofol em LOC e demonstrou-se que o BIS abaixo de 40 por pelo menos 5 minutos ou tempo cumulativo com BIS abaixo de 45 relaciona-se com o aumento da mortalidade em longo prazo (Monk, Saini, Weldon, & Sigl, 2005). É imprescindível encontrar maneiras de minimizar o excesso de anestesia, principalmente na fase pós-indução. Ferreira *et al.* (2015a) demonstraram que usar um sistema de TCI para

individualizar o propofol necessário para LOC e usar essa informação numa fórmula para calcular a sua redução após LOC resultou em BIS médio mais alto e mais tempo dentro da faixa desejada, 40-60, durante os minutos iniciais de indução. Essa foi a primeira demonstração da eficácia de um esquema para melhorar a indução da anestesia, individualizando os requisitos de propofol após LOC e evitando profundidade excessiva (Ferreira *et al.*, 2015a).

### **2.5.2. Analgésico Remifentanil**

O remifentanil é uma droga opioide altamente potente com início de ação mais rápido (cerca de um minuto) e *half-life* (eliminação de metade da concentração existente) de 10 minutos (Higgins & Green, 2016). O remifentanil tem a vantagem de ter a cinética mais rápida (recuperação em nove minutos) independentemente do tempo de infusão (Azi *et al.*, 2018). O remifentanil é um analgésico  $\mu$ -opioide sintético caracterizado por um rápido início de ação resultante do seu curto período de equilíbrio entre o local de efeito sanguíneo e um rápido deslocamento de ação devido à sua hidrólise rápida pelas esterases no sangue e tecidos (Mertens, Engbers, Burm, & Vuyk, 2003). Essas características tornam o remifentanil ideal para TCI. O remifentanil deve ser administrado em simultâneo com outros agentes durante a indução e/ ou manutenção da anestesia. Uma das particularidades do remifentanil é não se acumular no organismo após infusão contínua, o que difere de outros opioides, como o fentanil, sufentanil e alfentanil (Cunha & Leal, 2018). O remifentanil apresenta uma lipossolubilidade menor que o sufentanil e o fentanil, mas que, nesse aspeto, se assemelha ao alfentanil. Com a disponibilidade do remifentanil tornou-se possível administrar um opioide em altas doses e anestesia hipnótica em baixas doses, devido à sinergia entre remifentanil e vários hipnóticos e anestésicos.

Não se deve administrar remifentanil em bolus, pois produz bradicardia intensa, hipotensão arterial e eventual rigidez torácica (Azi *et al.*, 2018). No sistema cardiovascular provoca efeitos moderados ligados sobretudo à diminuição da pressão arterial e à bradicardia (Cunha & Leal, 2018). Segundo estes autores, tais efeitos podem ser benéficos nos doentes que sofrem de coronariopatia, uma vez que diminui a necessidade de oxigénio no tecido cardíaco; devendo prevenir-se que, por outro lado, se pode exacerbar em idosos e obesos. É necessário cuidado ao administrar com outros anestésicos gerais intravenosos, pois pode provocar um efeito depressor cardiovascular excessivo (Cunha & Leal, 2018). A dose

administrada de remifentanil é independente da função renal e/ ou hepática do doente (Azi *et al.*, 2018). No SNC apresenta estabilidade sobre a pressão intracraniana e o tônus vascular cerebral (Cunha & Leal, 2018), tem vindo a ser usado, por esse motivo, em procedimentos nos quais haja suspeita de hipertensão intracraniana. No sistema respiratório produz significativa depressão respiratória dose-dependente (Cunha & Leal, 2018). Ainda segundo estes autores, no sistema muscular verifica-se rigidez, que pode ser prevenida com doses baixas de um BNM.

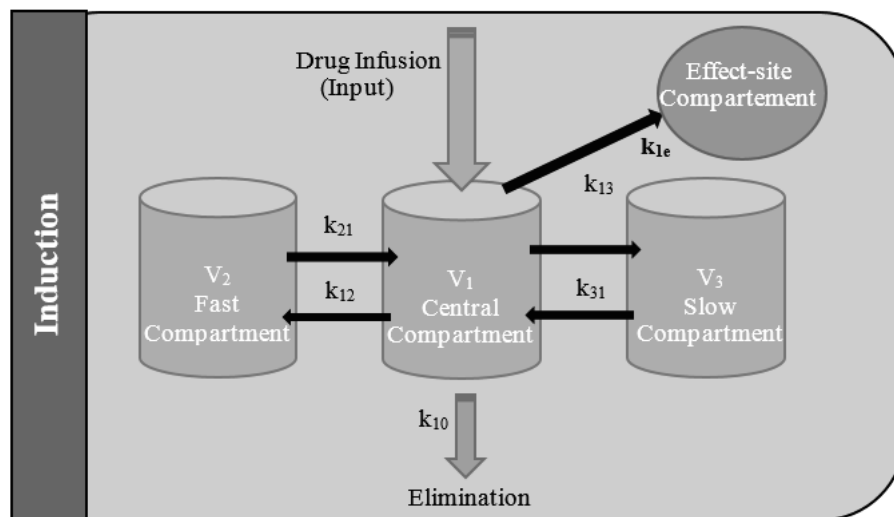
A farmacocinética do remifentanil é linear sobre uma grande faixa de dose (Duthie *et al.*, 1997; Egan *et al.*, 1996; Westmoreland, Hoke, Sebel, Hug, & Muir, 1993). Segundo Duthie *et al.* (1997), o aumento da taxa de infusão de remifentanil produziu um aumento proporcional na concentração de remifentanil sanguíneo. Estudos em que se compararam os efeitos farmacodinâmicos do remifentanil, alfentanil e sufentanil, revelaram escassez de dados sobre o início, duração e a extensão da anestesia geral alcançada com a combinação de analgésicos opioides e propofol (Sridharan & Sivaramakrishnan, 2019). Na publicação de um artigo onde incluíram a revisão de 14 estudos para avaliar o perfil de anestesia geral com remifentanil, sufentanil e alfentanil quando combinados com propofol e comparando com fentanil associado ao propofol, Sridharan e Sivaramakrishnan (2019) observaram que quando o remifentanil foi combinado com propofol uma dose significativamente baixa de propofol foi necessária para se alcançar anestesia geral. Estes autores demonstraram que o remifentanil tem um perfil anestésico mais estatisticamente significativo do que o fentanil quando combinado com propofol. No entanto, os seus estudos apresentaram provas escassas tanto para o alfentanil como para o sufentanil, o que impediu confirmação semelhante para estes opioides.

## **2.6. Modelos farmacocinéticos**

Na seleção e utilização de medicamentos são tidas em conta a farmacocinética, como o corpo reage aos medicamentos, e a farmacodinâmica, o que os medicamentos fazem ao corpo (Meibohm & Derendorf, 1997). A farmacocinética estuda a absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos. A informação farmacocinética é importante para estimar a dose adequada, a frequência de administração para ajustar as dosagens dos doentes e para fazer comparações entre os diferentes fármacos (Ferreira *et al.*, 2015b). A farmacodinâmica diz respeito às ações e mecanismos farmacológicos através dos quais os

fármacos atuam. Uma quantidade suficiente de fármaco deve permanecer no local até que a ação cumpra a sua função, mas não uma quantidade tal que possa produzir efeitos secundários graves ou reações tóxicas.

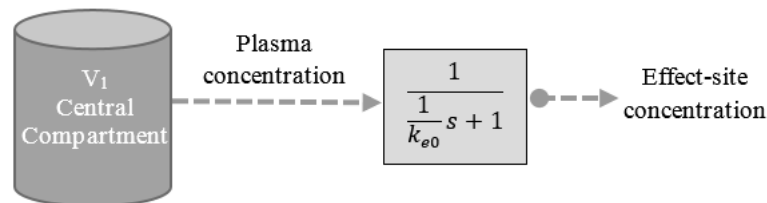
Foram utilizados os seguintes modelos farmacocinéticos para estimar as concentrações dos fármacos: hipnótico propofol, Modelo de Schnider (Schnider *et al.*, 1998); analgésico remifentanil, Modelo de Minto (Minto, Schnider, & Shafer, 1997). Ambos os modelos possuem uma estrutura tricompartmental com constantes de fluxo entre compartimentos: o compartimento central representa o compartimento de plasma e os compartimentos laterais os compartimentos de distribuição lenta e rápida (Figura 2.3). Os modelos de Schnider e Minto têm os seus parâmetros ajustados à idade, sexo, peso e altura dos doentes. A concentração no compartimento central é a concentração plasmática ( $C_p$ ) e está relacionada com a concentração no compartimento do local de efeito ( $C_e$ ) (Figura 2.4).



**Figura 2.3: Modelo farmacocinético tricompartmental.**

Nota:  $k_{ij}$  são as constantes de transferência do fármaco do compartimento  $i$  para o compartimento  $j$ .  $k_{10}$  e  $k_{1e}$  representam as taxas de eliminação constante (*the rate constant of elimination*) e o local de efeito (*effect-site*), respetivamente.  $V_i$  é o volume do compartimento  $i$ . Os parâmetros para propofol e remifentanil são os apresentados por Schnider (Schnider *et al.*, 1998) e Minto (Minto *et al.*, 1997), respetivamente.

(Fonte: Ferreira *et al.*, 2015)



**Figura 2.4: Modelo do compartimento do local de efeito (*effect-site*).**

Nota:  $k_{e0}$  é uma taxa constante que descreve o tempo para atingir o equilíbrio entre as concentrações de plasma e efeito. (Fonte: Ferreira et al., 2015)

## 2.7. Infusão Alvo-Controlada (*Target Controlled Infusion, TCI*)

À medida que os sistemas de administração por via intravenosa assistidos por computador evoluíram os investigadores adotaram termos idiossincráticos para a metodologia (Struys et al., 2016). Grupos académicos individuais referiam-se a essa tecnologia com variedades de siglas, onde se incluem: CATIA, *Computer Assisted Total Intravenous Anaesthesia* (Schuttler, Schwilden, & Stoekel, 1983); TIAC, *Titration of Intravenous Agents by Computer* (Ausems, Stanski, & Hug, 1985); CACI, *Computer Assisted Continuous Infusion* (Glass et al., 1990); CCIP, *Computer Controlled Infusion Pump* (Shafer, Varvel, Aziz, & Scott., 1990); e TCI, *Target Controlled Infusion*, também foi usado neste contexto (Chaudhri, White, & Kenny, 1992). No ano de 1997, num artigo publicado com o título *Nomenclature for Computer-assisted Infusion Devices*<sup>19</sup> foi alcançado um consenso entre os investigadores ativos de que o termo *Target Controlled Infusion* fosse usado como a descrição genérica da tecnologia até então usada (Glass et al., 1997).

TCI abrange o conceito comum a todos os sistemas anteriores e evita implicar que um computador em vez de um anestesiológista se encontrasse a controlar a concentração de fármacos (Glass et al., 1997b; Struys et al., 2016). TCI é uma técnica de infusão computadorizada que tem sido amplamente usada com uma variedade de fármacos para controlar o plasma teórico ou concentrações do local de efeito, definindo um alvo para um determinado efeito anestésico desejado (Absalom & Struys, 1997; Silva, Mendonça, & Wigren, 2010). De acordo com Struys et al. (2016), TCI é uma técnica de infusão de drogas intravenosas para alcançar uma concentração de droga prevista ('alvo') definida pelo utilizador num compartimento corporal específico ou tecido de interesse.

Existem dois métodos de administração de drogas intravenosas durante a anestesia: dose de bolus e infusão contínua. As doses de bolus são, normalmente, administradas com uma

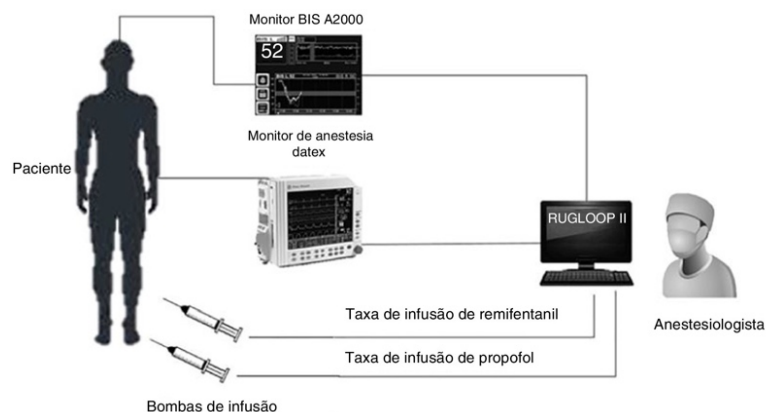
<sup>19</sup> *Anesthesiology* - June 1997, Vol. 86, pp. 1430–1431

seringa e para a administração das infusões era usada uma bomba de infusão; no entanto, na prática clínica atual usam-se seringas perfusoras que já têm estes modelos introduzidos. No procedimento da anestesia, as doses de bolus são normalmente administradas em unidades de miligramas ou microgramas. Se as doses forem ajustadas para o peso, a dose será miligramas por quilograma ou microgramas por quilograma. As taxas de infusão são similarmemente definidas em unidades de miligramas por minuto ou microgramas por minuto. Struys et al. (2016) indicam, ainda que se a infusão for baseada em peso, a taxa será de miligramas por quilograma por minuto ou microgramas por quilograma por minuto. Os sistemas de TCI usam uma abordagem diferente. Em vez de definir a taxa de administração de medicamentos, o anestesiológista estabelece uma concentração-alvo num compartimento corporal específico. A característica fundamental dos sistemas de TCI é a incorporação de concentrações nos cálculos da taxa de infusão necessária para atingir a concentração-alvo (Struys *et al.*, 2016). A administração segura e eficaz de fármacos anestésicos requer o conhecimento *apriori* das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos (Alonso, Lemos, & Mendonça, 2008). Como as concentrações não podem ser medidas em tempo real para fármacos anestésicos intravenosos, o computador usa um modelo para estimar as concentrações. Com essas informações, calcula a taxa de infusão necessária para alcançar e manter uma concentração específica no plasma ou no local de efeito (Struys *et al.*, 2016). Os sistemas de TCI utilizam modelos farmacocinéticos que descrevem matematicamente o processo de distribuição e eliminação do fármaco, para calcular a taxa de infusão de fármaco necessária para atingir a concentração de efeito desejada (Kenny & Sutcliffe, 1996; Milne & Kenny, 1998; Silva *et al.*, 2009).

A base de dados para estudo neste trabalho foi recolhida pelo sistema *TCI RugLoopII*<sup>20</sup>. Como indicado anteriormente, utilizou-se para cálculo de administração de propofol o modelo de Schnider e no caso do remifentanil o modelo de Minto. Apresenta-se na Figura 2.5 o diagrama de recolha de dados dos doentes.

---

<sup>20</sup> <http://www.demed.be/rugloopII.htm> (consulta em: 16/04/2023)



**Figura 2.5: Diagrama de recolha de dados dos doentes.**

(Fonte: Ferreira et al., 2019<sup>21</sup>)

## 2.8. Índice Bispectral do EEG (BIS)

Diversos estudos mostraram que parâmetros do eletroencefalograma (EEG) são bem correlacionados com alterações no estado da consciência. Porém, o seu uso rotineiro em procedimentos cirúrgicos para monitorização cerebral foi desencorajado devido à complexidade dos padrões do EEG, com a necessidade da sua interpretação por neurofisiologistas experientes e diferente ação dos diferentes anestésicos sobre o EEG (Duarte, 2017). Ainda segundo este autor, parâmetros derivados do EEG, como a frequência de banda espectral e a frequência média, foram muito investigados, mas demonstraram inespecificidades. Além disso, tais parâmetros não mostraram uma relação uniforme com os efeitos dos fármacos ou a resposta clínica (Johansen & Sebel, 2000; Rampil, 1998). Os sinais de EEG têm sido amplamente utilizados em várias aplicações clínicas, incluindo diagnóstico da doença e monitorização da profundidade da anestesia (Bruhn et al., 2006; Zhang et al., 2019).

Análise bispectral é uma técnica estatística que permite o estudo de fenómenos com características não lineares (Rosenblatt & Van Ness, 1972), e representa uma descrição do EEG na qual as relações de fase interfrequências são medidas (Rampil, 1998). O autor indica, ainda que é uma alternativa de estudo das ondas de EEG em substituição à técnica convencional de análise da potência espectral derivada da transformação rápida de Fourier. Descritores da potência espectral, como a frequência de banda espectral e a frequência

<sup>21</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709418304562?via%3Dihub> (consulta em: 03/08/2023)

média, foram usados com algum sucesso, mas pouca robustez nos resultados clínicos (Duarte, 2017).

Com o desenvolvimento do BIS foram superadas limitações desses descritores. O BIS é uma escala derivada empiricamente que foi proposta no ano de 1994<sup>22</sup> como uma nova forma de monitorizar o estado anestésico em doentes que recebem anestesia geral e sedação, sendo um parâmetro processado do EEG especificamente desenvolvido para avaliar a resposta do doente aos anestésicos (Brown, Purdon, Akeju, & Solt, 2020). Nesse sentido, o BIS foi desenvolvido para descrever alterações no EEG que se relacionam com os níveis de sedação, anestesia, perda de consciência e memória. Ao longo de vários anos foi criado um banco de dados de registos de EEG e critérios clínicos recolhidos a partir de doentes e voluntários usando uma grande variedade de agentes anestésicos (Duarte, 2017). Usando métodos estatísticos, características do EEG comumente associadas à sedação e perda de consciência foram identificadas. A análise multivariada foi usada para combinar essas características num índice designado BIS.

O BIS integra vários parâmetros do EEG numa única variável. O BIS é derivado com o uso de um compósito de medidas a partir dos componentes do sinal quantitativo do EEG, processadas mediante análise bispectral (Rampil, 1998; Sessler *et al.*, 2012). Essas medidas foram combinadas por meio de um algoritmo para aprimorar a correlação entre o EEG e os efeitos clínicos da anestesia e quantificadas com o uso de intervalos de valores do BIS (Rampil, 1998; Sessler *et al.*, 2012). O algoritmo processa o EEG ‘quase’ em tempo real e calcula um valor de índice entre 0 e 100 que indica o estado anestésico do doente (Figura 2.6). O resultado é um índice numérico que varia de 0 a 100, em que 0 é o valor associado ao EEG isoeletrico (reto ou plano) e 100 à atividade cerebral de um doente acordado e alerta. Na realidade, o monitor apresenta como valor mais elevado 99,7 (Brown, Purdon, Akeju, & Solt, 2020; Ferreira *et al.*, 2015a). Ferreira *et al.* (2015a) referem que um valor de 0 representa a ausência de atividade cerebral e 100 representa o estado de vigília. O algoritmo BIS é proprietário, sendo nesse sentido apenas conhecido pelo fabricante e nunca foi divulgado, pelo que o cálculo real através do qual o índice é derivado não é de conhecimento público. No entanto, sabe-se que o BIS combina informações de três análises de EEG: *spectrogram* (espectrograma), *bispectrum* (bispectro)

---

<sup>22</sup> Proposta em 1994 pela *Aspect Medical Systems*. Mais tarde adquirida pela *Covidien, Boulder, Colorado* e, por último, pela *Medtronic, Minneapolis, Minnesota*.

e *time domain assessment of burst suppression* (avaliação no domínio do tempo de supressão) (Brown *et al.*, 2020). O *spectrogram* é uma decomposição do EEG por frequência em função do tempo. O *bispectrum* mede o grau de acoplamento não linear entre pares de frequências no *spectrogram*. O BIS funciona medindo características específicas do *spectrogram*, do *bispectrum* e do *time domain assessment of burst suppression*, e utiliza um esquema de ponderação predeterminado para converter esses sinais no valor do índice (Brown *et al.*, 2020). O EEG também é submetido a várias ‘correções de artefacto’ (*artifact corrections*). Juntamente com o valor do índice, o EEG não processado, o *spectrogram* e o nível de atividade eletromiográfica são exibidos no monitor. O algoritmo processa sinais eletroencefalográficos para obter um valor que reflete o nível de consciência do doente. O cálculo do índice é computacionalmente intensivo, de modo que há um desfasamento de 20 a 30 segundos entre o momento em que o EEG é observado e o cálculo do valor correspondente do BIS (Brown *et al.*, 2020). Um doente é considerado adequadamente anestesiado (ou seja, inconsciente) para o procedimento cirúrgico quando o valor do BIS se encontra entre 40 e 60 (Figura 2.6) (Brown *et al.*, 2020; Glass *et al.*, 1997a).

100	Awake • Responds to normal voice
80	Light/moderate sedation • May respond to loud commands or mild prodding/shaking
60	General anesthesia • Low probability of explicit recall • Unresponsive to verbal stimulus
40	Deep hypnotic state
20	Burst suppression
0	Flatline EEG

**Figura 2.6: Estados anestésicos e o índice bispectral: interpretação comportamental dos valores do BIS.**

Adaptado: Kelley SD. Monitoring Consciousness: Using the Bispectral Index. 2nd ed. Boulder, CO: Covidien; 2010. (Fonte: Brown *et al.*, 2020)

A utilização do monitor BIS tem sido proposta como uma forma de prevenir a consciência intraoperatória, que é definida como o doente ter recordação explícita de eventos que ocorreram durante o tempo em que esteve sob anestesia geral (Brown *et al.*, 2020). Estes autores referem que a utilização do monitor BIS como uma forma de prevenir a consciência intraoperatória foi estudada num *B-Aware Trial*. Esse estudo comparou doentes em alto risco de consciencialização aleatoriamente conduzidos para monitorização com o BIS utilizando uma faixa-alvo de 40 a 60 e doentes monitorizados com um procedimento padrão. Os doentes do grupo BIS tiveram uma incidência de conscientização significativamente menor. O monitor BIS tem um tempo de atraso variável para exibir o valor do índice BIS. Este tem um atraso no tempo de processamento que, de acordo com o fabricante, é de aproximadamente 5-10s<sup>23</sup>, no entanto esses valores foram contestados. Uma avaliação mais precisa de um possível atraso no processamento do BIS foi feita em estudos que usaram um EEG processado alimentado para mostrar a profundidade da anestesia nos monitores. Dois estudos que usaram esse método relataram atrasos de até 66s no BIS (Pilge *et al.*, 2006; Zanner, Pilge, Kochs, Kreuzer, & Schneider, 2009). Foi identificado um tempo de atraso de aproximadamente 120s entre o sinal do BIS e o BIS modelado (Ferreira *et al.*, 2015a). No estudo destes autores, o BIS modelado foi obtido de acordo com uma estrutura de modelo de interação (Minto *et al.*, 2000) que relaciona os valores do BIS (efeito do fármaco) às concentrações no local de ação de propofol e remifentanil. O tempo de atraso foi calculado com o uso da diferença entre o sinal do BIS e o BIS modelado. Ferreira *et al.* (2015a) concluíram que o tempo de atraso não depende apenas da dinâmica do doente, mas também pode ser influenciado pelo tempo de processamento do BIS, que foi comprovadamente variável (Zanner *et al.*, 2009). Num estudo observacional a partir dos dados de 45 pacientes entre 20 e 79 anos, o monitor BIS adicionou um tempo de atraso variável para exibir o valor do índice BIS de foi  $30,09 \pm 18,73s$  (Ferreira, Mendes, Nunes, & Amorim, 2019). Os resultados do estudo destes autores sugerem a existência de um atraso maior do que o declarado pelo fabricante no processamento do índice do BIS, corroborando resultados de estudos anteriores que avaliaram esse atraso (Ferreira *et al.*, 2015a; Pilge *et al.*, 2006; Zanner *et al.*, 2009). Este

---

<sup>23</sup> Covidien. [Online]. Disponível: <http://www.covidien.com/rms/brands/BIS> (consulta: 22/04/2023)

atraso é de especial relevância na indução da anestesia onde a dinâmica é mais rápida e a intervenção deve ser mais precoce.

Monitorizar a profundidade da anestesia é de extrema importância durante qualquer procedimento, porque a anestesia muito profunda pode causar alterações hemodinâmicas. Por outro lado, a anestesia muito leve acarreta o risco de recordação ou consciência durante a anestesia. A consciência sob anestesia geral, embora pouco frequente, é uma preocupação significativa para os doentes: é uma complicação muito grave com possíveis sequelas psicológicas a longo prazo, como ansiedade e transtorno pós-traumático (Avidan *et al.*, 2008); pode ser devastadora e associada a transtornos de stresse pós-traumático (Leslie, Myles, Forbes, & Chan, 2010; Myles, Williams, Hendrata, Anderson, & Weeks, 2000). O BIS foi inicialmente introduzido com o objetivo de prevenir a consciência e demonstrar a sua eficácia em consegui-lo (Johansen, 2006; Myles, Leslie, McNeil, Forbes, & Chan 2004). Quando o valor do BIS é mantido abaixo de 60 diminui a incidência de consciência anestésica (Avidan *et al.*, 2008). O tempo necessário para que ocorra a consciência com um valor do BIS acima de 60 ainda é desconhecido, mas há relatos de que são necessários pelo menos 5min com um BIS acima de 60 para que ocorra a consciência com memória (Luginbühl & Schnider, 2002; Myles *et al.*, 2004). Se, por um lado, um atraso na exibição de um valor alto do BIS (acima de 60) pode aumentar o risco de consciência, um atraso na exibição de um valor baixo do BIS (abaixo de 45) também pode ter implicações clínicas. Os doentes com um valor BIS abaixo de 40 durante pelo menos cinco minutos apresentaram uma razão de risco de morte de 1,41 em quatro anos de acompanhamento, comparados aos pacientes cujo BIS esteve sempre acima de 40 (Leslie *et al.*, 2010). Outros estudos demonstraram que o tempo cumulativo com um valor BIS abaixo de 45 mostrou um fator de risco associado à mortalidade um ano após a cirurgia (Lindholm *et al.*, 2009; Kertai, 2010). Demonstrou-se que o BIS abaixo de 40 por pelo menos cinco minutos ou tempo cumulativo com BIS abaixo de 45 relaciona-se com o aumento da mortalidade em longo prazo (Bagatini & Falcão, 2005; Monk *et al.*, 2005). Pode supor-se, portanto que a ocorrência de períodos cumulativos não detetados com o BIS abaixo de 45 ou 40 poderá afetar adversamente o resultado do doente (Ferreira *et al.*, 2019). Ainda segundo estes autores, isso pode de fato acontecer como resultado da soma de vários períodos com um valor baixo do BIS não detetado devido a um atraso no seu processamento. Foram vários os neuromonitores baseados no eletroencefalograma

processado ou potenciais evocados desenvolvidos para avaliar a profundidade anestésica (Mathur, Patel, Goldstein, & Jain, 2021). O monitor do BIS é o primeiro método aprovado pela *Food and Drug Administration*<sup>24</sup> para avaliar os efeitos hipnóticos dos medicamentos (Brown *et al.*, 2020).

---

<sup>24</sup> Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos.

**CAPÍTULO 3**  
**ESTATÍSTICA UNIVARIADA**  
**MODELO DE REGRESSÃO LINEAR MÚTIPLA**

### 3.1. Introdução

Ao indagar o estado da arte em obras de referência<sup>25</sup> (no manual ‘Estatística Multivariada Aplicada’), Reis (2001) conclui que não é fácil encontrar uma definição simples e objetiva de estatística multivariada. Como já descrito no capítulo ‘Introdução’, a autora refere, ao sintetizar a sua pesquisa e de um modo muito geral, que estatística multivariada pode ser definida como o conjunto de métodos estatísticos que permitem a análise simultânea dos dados recolhidos para um ou mais conjuntos de indivíduos (populações ou amostras) caracterizados por mais de duas variáveis correlacionadas entre si. A análise multivariada refere-se a todas as técnicas estatísticas que simultaneamente analisam múltiplas medidas em indivíduos ou objetos sob investigação (Hair, Black, Babin, & Anderson, 2014). Assim, segundo os autores, qualquer análise simultânea de duas ou mais variáveis dependentes pode ser, superficialmente, considerada análise multivariada. A análise multivariada de dados, quantitativos e qualitativos, inclui um conjunto de métodos estatísticos, quer descritivos, quer de inferência. Podemos referir-nos, então, a dois grupos: um que consiste em técnicas exploratórias de simplificação da estrutura de variabilidade dos dados, numa tentativa objetiva de sintetizar as variáveis; e um outro, que consiste em técnicas de inferência. Análise multivariada é um conjunto de técnicas para análise de dados que está em permanente expansão e que engloba um vasto domínio de possíveis campos de pesquisa. As técnicas mais estabelecidas, bem como as emergentes, incluem: 1. análise de componentes principais e análise dos fatores comuns; 2. regressão múltipla e correlação múltipla; 3. análise discriminante múltipla e regressão logística; 4. análise de correlação canónica; 5. análise multivariada de variância e covariância; 6. análise conjunta; 7. análise de agrupamentos; 8. mapeamento perceptual, também conhecido como escalonamento multidimensional; 9. análise de correspondência; 10. modelagem de equações estruturais e análise fatorial confirmatória (Hair *et al.*, 2014).

Análise de regressão é a metodologia estatística usada para prever valores de uma ou mais variáveis de ‘resposta’ (dependente) a partir de uma coleção de valores de variáveis ‘preditoras’ (independentes) (Johnson & Wichern, 2014). Para Marôco (2018), o termo regressão define “um conjunto vasto de técnicas estatísticas usadas para modelar relações entre variáveis e predizer o valor de uma variável dependente (ou de resposta) a partir de

---

<sup>25</sup> Pearson (1901), Fisher (1928), Hotelling (1931), Wilks (1932), Bartlett (1937), Kendall (1957, 1975), Anderson (1958, 1984), Morrison (1967, 1976), Mardia, Kent & Bibby, 1979, Chatefield & Collins (1980), Dilon & Goldstein (1984), Hair, Anderson, Tatham & Black (1987), Everit & Dunn (1991).

um conjunto de variáveis independentes (ou preditoras)” (Marôco, 2018, p. 659). A análise de regressão múltipla é uma técnica estatística geral (um método de análise apropriado) usada para analisar a relação entre uma única variável dependente e várias variáveis independentes (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2021). O objetivo da análise de regressão múltipla é, portanto prever as mudanças na variável dependente como resposta a mudanças nas variáveis independentes. Esse objetivo é alcançado, comumente, por meio da regra estatística dos mínimos quadrados (MMQ) (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2021). Podem citar-se inúmeras aplicações de análise de regressão na área da saúde (Chen & Wang, 2004; Freedman, Fainberg, Kipnis, Midthune, & Carroll, 2004; Lyles & Kupper, 1997). Por exemplo, Lyles & Kupper (1997) usaram a regressão linear múltipla para efetuar um estudo sobre a exposição aérea (função pulmonar e exposição a poeira) média de um trabalhador durante um período de referência, sendo esse um indicador-chave dos efeitos adversos subsequentes para a saúde desse trabalhador<sup>26</sup>.

Perante o descrito, podemos afirmar que análise de regressão linear múltipla é um conjunto de técnicas estatísticas que permitem a construção de modelos que descrevem de maneira razoável relações lineares entre uma variável dependente e duas ou mais variáveis preditoras num determinado procedimento. Uma análise de regressão linear múltipla gera uma equação que permite descrever a relação estatística entre uma ou mais variáveis preditoras e a variável de resposta, e prever novas observações. O modelo de regressão linear para a predição de uma única resposta (modelo univariado) é generalizado para lidar com a previsão de várias variáveis dependentes (modelo multivariado), tratando-se, então, de uma regressão linear múltipla multivariada. Não é esse, no entanto o âmbito do problema neste trabalho.

O caráter diverso da análise multivariada conduz a uma poderosa capacidade analítica e preditiva. No entanto, mesmo quando corretamente aplicada, a eficácia na acomodação de múltiplas variáveis e relações cria uma substancial complexidade nos resultados e nas suas interpretações (Hair *et al.*, 2014). Nesse sentido, é manifesta a necessidade de uma base conceptual para suportar a técnica multivariada a utilizar. Apesar de não haver uma “resposta” única e consensual, a análise e interpretação de qualquer problema multivariado

---

<sup>26</sup> Lyles, R. H. & Kupper, L. L. (1997), ‘A Detailed Evaluation of Adjustment Methods for Multiplicative Measurement Error in Linear Regression with Applications in Occupational Epidemiology’, *Biometrics* 53(3), 1008–1025.

podem ser auxiliadas seguindo-se uma série de ‘diretrizes gerais’<sup>27</sup> para análise multivariada e interpretação. Apesar de não ser uma lista exaustiva de considerações, representam uma “filosofia de análise multivariada”: (i) estabelecer significância prática, bem como significância estatística; (ii) reconhecer que o tamanho da amostra afeta todos os resultados; (iii) conhecimento exaustivo dos dados; (iv) obter modelos parcimoniosos; (v) examinar os erros resultantes; (vi) validar os resultados (Hair *et al.*, 2014).

No âmbito desta dissertação pretende-se com os valores obtidos durante o processo de medição (observações) ajustar dois modelos de regressão linear múltipla (para cada uma das duas variáveis dependentes e respetivas variáveis independentes). Na análise dos resultados das observações para retirada de erros (dados), à medida que se tomaram decisões para se obter o resultado do tratamento dos dados (informação) foi necessário ter em consideração vários fatores que, em geral, não possuem a mesma importância ou influência. A escolha de adequadas técnicas estatísticas e uma das principais vantagens da análise multivariada de dados é, precisamente a identificação desses fatores e das relações entre eles para, no caso particular em estudo se obter o ajustamento do modelo de regressão linear múltipla para prever os efeitos de sobredosagem na indução da anestesia, e, por fim o resultado do tratamento dos dados (informação).

### 3.2. Modelo de Regressão Linear Tipo I

A análise de regressão linear múltipla representa-se por meio de um modelo matemático (uma equação) que associa a variável dependente com a(s) variável(eis) independente(s). No modelo de regressão linear múltiplo univariado, a relação entre uma variável funcional ( $Y$ ) e uma ou mais variáveis independentes ( $X_i$ ;  $i = 1, \dots, p$ ) é do tipo (Marôco, 2018)

$$Y_j = \beta_0 + \beta_1 X_{1j} + \beta_2 X_{2j} + \dots + \beta_p X_{pj} + \varepsilon_j \quad (j = 1, \dots, n). \quad (3.1)$$

Caso exista apenas uma variável independente (apenas uma equação funcional do primeiro grau de ajustamento) o modelo designa-se por modelo de regressão linear simples e simplifica-se a

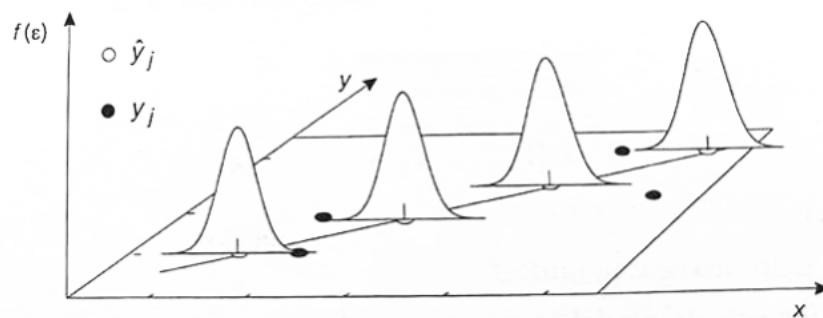
$$Y_j = \beta_0 + \beta_1 X_{1j} + \varepsilon_j. \quad (3.2)$$

Em aplicações da análise de regressão que envolvem análises com mais do que uma variável independente (mais do que duas equações funcionais do primeiro grau de ajustamento) o modelo estatístico designa-se por regressão linear múltipla.

---

<sup>27</sup> V. Hair *et. al.*, 2014, Cap. 1, pp. 37-39

Observando o modelo (3.1), temos que:  $\beta_0$  é a ordenada na origem (i.e., o valor de  $y_j$  quando  $x_{ij} = 0; i = 1, \dots, p$ );  $\beta_i (i = 1, \dots, p)$  representa os declives parciais (i.e., uma medida de influência de  $X_i$  em  $Y$ , ou seja, da variação de  $Y$  por unidade de variação de  $X_i$ , enquanto todas as outras variáveis são mantidas constantes); o termo  $\varepsilon_j$  (os erros ou resíduos do modelo) reflete os erros de medição e a variação natural de  $Y$  não explicada pelo modelo. Para aplicação do modelo de regressão linear é necessário que sejam atendidos um conjunto de requisitos comumente designados por “pressupostos” (encontra-se na literatura referência a outros termos: premissas, suposições, hipóteses). Este modelo exige, assim, a confirmação dos pressupostos que os erros sejam aleatórios, independentes e com distribuição normal de média zero e variância constante (Marôco, 2018). O autor indica que, de modo complementar, é necessário que as variáveis independentes sejam ortogonais (i.e., não estejam correlacionadas; ou, quando muito, apenas apresentem correlações fracas). Por conseguinte, o modelo (3.1) permite afirmar que, na população, os valores  $y_i$  podem ser determinados a partir dos valores de  $x_{ij}$  uma vez afetados por uma quantidade  $\varepsilon_j$  aleatória, com distribuição  $N(0, \sigma)$ . Para um modelo de regressão linear simples, a figura seguinte (Figura 3.1) ilustra o descrito:



**Gráfico 3.1: Representação gráfica do modelo de regressão linear simples.**

(Fonte: Marôco, 2018, p. 661)

É relevante referir que, em regressão linear, não se afirma que dados os valores de  $x_{ij}$ , o valor de  $y_i$  é

$$y_j = \beta_0 + \beta_1 x_{1j} + \beta_2 x_{2j} + \dots + \beta_p x_{pj} + \varepsilon_j,$$

já que os erros são quantidades aleatórias desconhecidas, todas as outras variáveis capazes de influenciar  $y$ , que não é possível medir exatamente (Marôco, 2018). Podemos, sim,

dizer que o valor médio de  $y_i$  (não confundir com a média de  $Y$ ) ou o valor esperado para  $y_i$  ( $\hat{y}_j$ ) é

$$\begin{aligned}\hat{y}_j &= E(Y_j|X_i) = E(\beta_0 + \beta_1 X_{1j} + \beta_2 X_{2j} + \dots + \beta_p X_{pj} + \varepsilon_j) = \\ &= \beta_0 + \beta_1 X_{1j} + \beta_2 X_{2j} + \dots + \beta_p X_{pj} + E(\varepsilon_j),\end{aligned}\quad (3.3)$$

isto é,

$$\hat{y}_j = \beta_0 + \beta_1 x_{1j} + \beta_2 x_{2j} + \dots + \beta_p x_{pj}, \quad (3.4)$$

pelas propriedades do valor esperado, já que são constantes os valores da ordenada na origem, dos declives parciais e das variáveis independentes e  $\varepsilon_j \sim N(0, \sigma)$ , pelo que  $E(\varepsilon_j) = 0$ . Pelo descrito, é possível estimar  $\varepsilon_j$  por

$$e_j = y_j - \hat{y}_j. \quad (3.5)$$

As estimativas dos erros ou resíduos do modelo podem, então ser usadas para estimar os coeficientes de regressão e validar os pressupostos do modelo.

A designação “modelos de regressão tipo I” assume que apenas a variável  $Y$  é afetada de erros de medição enquanto as variáveis  $X_i$  são medidas sem erros, ou, quando muito que este erro é desprezível face à amplitude de variação de  $X_i$  (Marôco, 2018). Isto é, nos modelos de regressão tipo I a variável dependente é aleatória enquanto a(s) varável(eis) independente(s) são fixas (no caso de ambas as variáveis serem afetadas de erros, i. e. aleatórias, o modelo (3.1) não é válido e deve usar-se os “modelos de regressão tipo II”<sup>28</sup>). O termo ‘Regressão’ foi proposto pela primeira vez por Sir Francis Galton (1885) num estudo onde demonstrou que a altura dos filhos não tende a refletir a altura dos pais, mas sim tende a regredir para a média da população (Marôco, 2018). O termo ‘Linear’ refere-se ao facto de que o valor esperado de  $Y$  é uma função linear dos parâmetros desconhecidos  $\beta_0, \beta_i$  ( $i = 1, \dots, p$ ) (Johnson & Wichern, 2014).

### 3.3. Estimação dos Coeficientes de Regressão

Todas as informações obtidas através de dados amostrais, isto é que não abrangem a totalidade da população de interesse, são baseadas em estimativas. Toda a estimativa possui um erro associado e uma variância relacionada a mudanças que podem ocorrer no valor da estimativa ao obtê-la a partir de amostras diferentes da mesma população. Tendo presente que, de uma forma geral desconhecemos quer a distribuição da população em

---

<sup>28</sup> V. Marôco (2018), p. 772.

estudo, quer dos seus parâmetros, torna-se necessário estimar a função de distribuição ou os seus parâmetros a partir de uma amostra finita dos valores das variáveis em análise. Esta amostra deverá ser aleatória, representativa do universo que se está a estudar e os valores obtidos deverão ser independentes uns dos outros (Reis, 2001). Uma vez que a partir dos valores da amostra se estimam os parâmetros da população, é portanto de fulcral importância a escolha do melhor estimador. Para definir o ‘melhor’ estimador poderemos basear-nos nas propriedades que um estimador deve ter: *não enviesamento, consistência, variância mínima e suficiência* (Reis, 2001)<sup>29</sup>.

Tendo presente que um dos objetivos da análise de regressão é estimar os parâmetros desconhecidos do modelo, existem várias técnicas de estimação desses parâmetros, entre elas: o método dos mínimos quadrados (MMQ) (Marôco, 2018; Montgomery & Peck 2001), o método da máxima verosimilhança (Fisher, 1938; Reis, 2001), o método bayesiano (Box & Tiao, 1973) e o método *bootstrap* (Efron & Tibshirani, 1993). Apresenta-se, então, uma das técnicas de estimação desses parâmetros mais comumente utilizada (Marôco, 2018), e que é o algoritmo usado pelo *IBM SPSS® Statistics* para estimar esses parâmetros: o MMQ.

### 3.3.1. Método dos Mínimos Quadrados (MMQ)

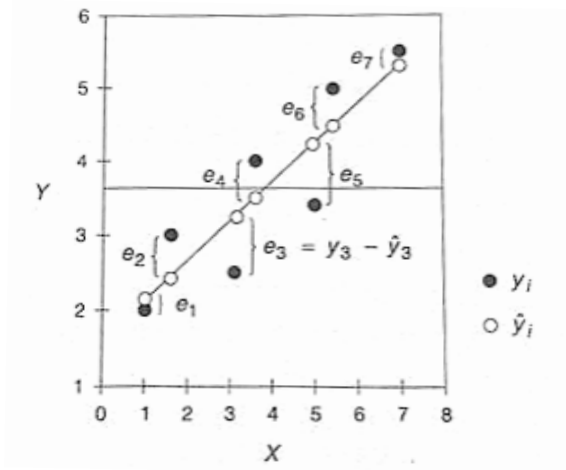
Como já referido, de uma forma geral, uma vez que a totalidade da população não se encontra acessível ao investigador, torna-se necessário estimar os coeficientes do modelo de regressão a partir de uma amostra representativa da população sob estudo usando os estimadores adequados

$$\hat{Y}_j = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 X_{1j} + \hat{\beta}_2 X_{2j} + \dots + \hat{\beta}_p X_{pj} \quad (3.6)$$

que produzem as estimativas amostrais  $b_0, b_1, \dots, b_p$  dos verdadeiros e únicos parâmetros populacionais  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$  (Marôco, 2018). Um dos procedimentos mais utilizado para estimar  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$  é o MMQ. Neste método, as estimativas de regressão são obtidas de modo que os erros ou resíduos do modelo de regressão linear, calculados pela equação (3.5), sejam mínimos. Como exemplo, apresenta-se na Figura 3.2 a ilustração em termos gráficos deste conceito para o modelo de regressão linear simples:

---

<sup>29</sup> V. Reis (2001), p. 101.



**Gráfico 3.2: Estimativa dos coeficientes de regressão (equação (3.5)) para um modelo de regressão linear simples.**

(Fonte: Marôco, 2018, p. 663)

Em termos gráficos, resumidamente, o MMQ corresponde a fazer passar a reta o mais próximo possível dos valores observados de  $Y$ , de modo que a distância entre  $y_i$  e  $\hat{y}_j$  seja a menor possível.

Ao elevarmos  $e_j$  ao quadrado e somarmos todos estes valores ( $j = 1, \dots, n$ ) obtemos uma estimativa de quanto diferentes são os valores estimados pela reta ( $\hat{y}_j$ ) dos valores observados ( $y_j$ ). Verificamos, então, que o problema de estimação de  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$  se resume a um problema de determinação do mínimo da função

$$SQE = \sum_{j=1}^n e_j^2 \quad (3.7)$$

relativamente a cada um dos coeficientes de regressão ( $SQE$  designa-se: *Soma dos Quadrados dos Erros*).

O modelo em forma matricial é

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (3.8)$$

onde

$$\mathbf{y} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}, \text{ vetor das } n \text{ observações da variável dependente;}$$

$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{p1} \\ 1 & x_{12} & \dots & x_{p2} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{1n} & \dots & x_{pn} \end{bmatrix}$ , matriz das  $n$  observações de  $X_i$  ( $i = 1, \dots, p$ ) (o preenchimento da primeira coluna por 1's torna-se necessário para ser possível estimar  $\beta_0$ );

$\boldsymbol{\beta} = \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_p \end{bmatrix}$ , vetor dos  $p + 1$  coeficientes do modelo;

$\boldsymbol{\varepsilon} = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{bmatrix}$ , vetor dos erros com  $\varepsilon \sim N(\mathbf{0}, \boldsymbol{\sigma}\mathbf{I})$ .

No passo seguinte, a minimização da soma de quadrado dos erros<sup>30</sup> que é dada por  $(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})'(\mathbf{y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})$  obtém-se para o vetor  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  (estimador de  $\boldsymbol{\beta}$ ) que satisfaça a condição

$$-\frac{\partial}{\partial \hat{\boldsymbol{\beta}}} [(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}})'(\mathbf{y} - \mathbf{X}\hat{\boldsymbol{\beta}})] = 0. \quad (3.9)$$

A solução da equação diferencial (3.12) é (Myers, 1986)

$$\begin{aligned} -2 \mathbf{X}' \mathbf{y} + 2 (\mathbf{X}' \mathbf{X}) \hat{\boldsymbol{\beta}} &= 0 \\ (\mathbf{X}' \mathbf{X}) \hat{\boldsymbol{\beta}} &= \mathbf{X}' \mathbf{y}, \end{aligned} \quad (3.10)$$

resolvendo em ordem a  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  vem

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}' \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{y}. \quad (3.11)$$

A matriz  $(\mathbf{X}' \mathbf{X})^{-1}$  possui a soma dos quadrados de  $X_{ij}$  na diagonal principal e da soma de quadrados dos produtos cruzados fora da diagonal principal (esta matriz obtém-se multiplicando a matriz  $\mathbf{X}$  pela sua transposta  $\mathbf{X}'$ ) (Marôco, 2018).

A linearização deste sistema matricial é (Montgomery & Peck, 1982)

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\beta}} &= (\mathbf{X}' \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}' \mathbf{y} = \\ &= \begin{cases} nb_0 + b_1 \sum_{j=1}^n x_{1j}x_{2j} + \dots + b_p \sum_{j=1}^n x_{1j}x_{pj} = \sum_{j=1}^n y_j \\ b_0 \sum_{j=1}^n x_{1j} + b_1 \sum_{j=1}^n x_{1j}x_{2j} + \dots + b_p \sum_{j=1}^n x_{1j}x_{pj} = \sum_{j=1}^n x_{1j}y_j \\ \vdots \\ b_0 \sum_{j=1}^n x_{1j} + b_1 \sum_{j=1}^n x_{pj}x_{1j} + \dots + b_p \sum_{j=1}^n x_{pj}x_{pj} = \sum_{j=1}^n x_{pj}y_j \end{cases} \end{aligned} \quad (3.12)$$

<sup>30</sup> V. Marôco (2018), p. 275.

### 3.4. Inferência sobre o Modelo de Regressão Linear

Ao usar a equação (3.6) e tendo encontrado as estimativas amostrais  $b_0, b_1, \dots, b_p$ , pretende-se, posteriormente avaliar a influência quantitativa das variáveis independentes sobre a variável dependente na amostra. Algumas questões se colocam (Marôco, 2018): (i) será que na população essa relação se mantém? (ii) será que pelo menos uma variável dependente influencia  $Y$ ? e, se sim, (iii) qual ou quais e em que percentagem o modelo explica a variação observada em  $Y$ ? Para responder a estas questões deve-se efetuar a inferência sobre o modelo de regressão linear encontrado e em concreto: executar a análise de variância, efetuar testes aos coeficientes e determinar o coeficiente de determinação ajustado.

#### 3.4.1. Análise de Variância do Modelo de Regressão Linear

A análise de variância (ANOVA, *ANalysis Of VAriance*) consiste num conjunto de cálculos que fornecem informações sobre as fontes de variabilidade dentro de um modelo de regressão e formam a base para testes de significância do modelo.

Devemos ter em atenção que encontrar pelo menos um dos  $b_1 \neq 0$  na amostra não implica necessariamente que o correspondente  $\beta_i$  seja diferente de zero na população de onde essa amostra foi extraída em primeiro lugar (Marôco, 2018). O objetivo inferencial centra-se em avaliar, a partir de estimativas amostrais, se, de facto na população alguma das variáveis independentes podem ou não influenciar a variável dependente, isto é se o modelo ajustado é ou não significativo. Perante esta conjuntura, podemos formalizar as seguintes hipóteses estatísticas (Marôco, 2018)

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0 \quad vs. \quad H_1: \exists i: \beta_i \neq 0 \quad (i = 1, \dots, p). \quad (3.13)$$

A ANOVA do modelo de regressão linear baseia-se no conceito de que a variabilidade total em  $Y$ , expressa pela soma dos quadrados dos desvios de  $Y$  relativamente a  $\bar{Y}$  ( $SQT$ ), é dividida em duas componentes aditivas; uma explicada pelo modelo ajustado ( $SQR$ ) e a outra não explicada pelo modelo (mas, sim, pelos erros:  $SQE$ ) (Marôco, 2018). Assim, vem

$$\begin{aligned} SQT &= SQR + SQE \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \sum_{j=1}^n (Y_j - \bar{Y})^2 &= \sum_{j=1}^n (\hat{Y}_j - \bar{Y})^2 + \sum_{j=1}^n (Y_j - \hat{Y}_j)^2. \end{aligned} \quad (3.14)$$

Nesse sentido, se a fração da variância total em  $Y$  explicada pelo método de regressão for significativamente maior do que a proporção da variância total não explicada pelo modelo,

podemos concluir que o modelo ajustado é significativo (Marôco, 2018). A variância explicada pela regressão é estimada dividindo a  $SQR$  pelos respetivos graus de liberdade  $p$ ; a variância dos erros pode ser estimada dividindo a  $SQE$  pelos respetivos graus de liberdade  $(n - p - 1)$  ( $p$  corresponde ao número de variáveis independentes no modelo). Para testar a hipótese  $H_0$  utilizamos, então, a estatística de teste

$$F = \frac{SQR / p}{SQE / (n - p - 1)} = \frac{QMR}{QME}, \quad (3.15)$$

onde  $QMR$  e  $QME$  são, respetivamente, os quadrados médios da regressão e dos erros. Assim, sob  $H_0$  a estatística  $F$  segue uma distribuição  $F$ -Snedecor com  $p$  e  $(n - p + 1)$  graus de liberdade. A probabilidade de significância do teste ou  $p$ -value calcula-se como  $P[F(p, n - p - 1) \geq f]$  onde  $f$  é a estimativa de  $F$  na amostra sob estudo. Por último, se  $p$ -value  $\leq \alpha$  rejeitamos  $H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$  a favor de  $H_1: \exists_i: \beta_i \neq 0$  ( $i = 1, \dots, p$ ), isto é podemos concluir que pelo menos uma das variáveis independentes possui um efeito significativo sobre a variação da variável dependente; o que não é o mesmo que afirmar que esta variável independente é a causa da variável dependente (Marôco, 2018). Podemos, ainda, afirmar que o modelo ajustado aos dados é significativo. O *IBM SPSS® Statistics* calcula o  $p$ -value associado à estatística de teste e resume os cálculos num quadro designado ANOVA da Regressão (Quadro 3.1). Chegados a este ponto da análise, é necessário apurar se todas ou apenas algumas variáveis independentes influenciam a variação da variável dependente, isto é averiguar qual ou quais  $\beta_i$  é diferente de zero.

**Tabela 3.1: ANOVA de Regressão\***

Fonte de Variação	$SQ$ (soma de quadrados)	$g.l.$ (graus de liberdade)	$QM$ (quadrados médios)	F
Regressão	$\sum_{j=1}^n (\hat{Y}_j - \bar{Y})^2$	$p$	$SQR / p$	$QMR / QME$
Erro	$\sum_{j=1}^n (Y_j - \hat{Y}_j)^2$	$n - p - 1$	$SQE / (n - p - 1)$	
Total	$\sum_{j=1}^n (Y_j - \bar{Y})^2$	$n - 1$		

\*Resumo teórico, cálculos projetados em *IBM SPSS® Statistics*.  
(Fonte: Marôco, 2018, p. 667)

### 3.4.2. Testes aos Coeficientes do Modelo de Regressão

Quando na ANOVA temos um  $p\text{-value} \leq \alpha$  e rejeitamos  $H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$  a favor de  $H_1: \exists i: \beta_i \neq 0$  ( $i = 1, \dots, p$ ), apenas podemos concluir que pelo menos um dos  $\beta_i$  ( $i = 1, \dots, p$ ) é significativamente diferente de zero. Por conseguinte, para averiguar qual ou quais dos  $\beta_i$  é (são) diferente(s) de zero, é necessário proceder a múltiplos testes a  $\beta_i$ . As nossas hipóteses estatísticas são (Marôco, 2018)

$$H_0: \beta_i = k \quad \text{vs.} \quad H_1: \beta_i \neq k \quad (i = 1, \dots, p). \quad (3.16)$$

( $k$  pode tomar qualquer valor, mas na maioria dos *softwares* de análise estatística, temos  $k = 0$ , Marôco, 2018). A estatística de teste é (Myers, 1986)

$$T_{\beta_i} = \frac{b_i - k}{\sqrt{S'_{y,x}{}^2 \times C_{ii}}} \quad (3.17)$$

onde  $b_i$  é a estimativa de  $\beta_i$ ,  $S'_{y,x}{}^2 = QME$  é a estimativa da variância do modelo e  $C_{ii}$  é o elemento  $i$  da diagonal da matriz  $(\mathbf{X}' \mathbf{X})^{-1}$  correspondente a  $\beta_i$ . Sob  $H_0$ ,  $T_{\beta_i}$  possui distribuição  $t$ -Student com  $(n - p - 1)$  graus de liberdade.

Como o *software* estatístico utilizado foi o *IBM SPSS® Statistics*, torna-se importante referir que este produz a probabilidade (que é o  $p\text{-value}$ ) de se obter um valor igual ou mais extremo que  $T_{\beta_i}$ , isto é  $p\text{-value} \geq (b_i - k) / (\sqrt{S'_{y,x}{}^2 \times C_{ii}})$ , para  $k = 0$  se  $H_0$  for verdadeira. Se, por um lado, sabemos que o teste  $t$ -Student apresentado é válido para cada uma das variáveis, uma de cada vez, por outro lado a extrapolação para qual ou quais das variáveis influenciam em simultâneo a variável dependente não é válida. Devemos notar que a estatística de teste em (3.17) é obtida para cada  $\beta_i$  assumindo que apenas a variável dependente correspondente a  $\beta_i$  entra no modelo (i.e., mantendo as outras variáveis independentes constantes). Estes  $p\text{-values}$  são fortemente afetados: pelo número de variáveis no modelo; pelas correlações entre estas; e, ainda pela dimensão da amostra (Marôco, 2018). Para testar a influência de uma das variáveis independentes sobre a variável dependente, não descartando a influência que outra ou outras variáveis independentes teriam sobre a variável dependente, deveria considerar-se um nível de significância  $\alpha/p$  (designado por correção de Bonferroni) e não  $\alpha$  (Marôco, 2018).

### 3.4.3. Coeficiente de Determinação / Coeficiente de Determinação Ajustado

O coeficiente de determinação ( $R^2$ ) é uma medida de ajuste de um modelo estatístico linear generalizado aos valores observados de uma variável aleatória. O  $R^2$  é a medida da proporção da variância da variável dependente em torno da sua média que é explicada pelas variáveis independentes ou preditoras (Hair *et al.*, 2014). Nesse sentido, o coeficiente de determinação é uma medida da dimensão do efeito da(s) variável(eis) independente(s) sobre a variável dependente, como descrito pelo modelo de regressão (Marôco, 2018). Em regressão linear, este coeficiente é uma das estatísticas da qualidade de ajustamento comumente utilizada. O  $R^2$  pode calcular-se pela expressão (Marôco, 2018)

$$R^2 = SQR/SQT. \quad (3. 18)$$

Definido desta forma,  $R^2$  mede a proporção da variabilidade total que é explicada pelo modelo de regressão ( $0 \leq R^2 \leq 1$ ), ou similarmente a proporção da variabilidade total de  $Y$  que é imputável à dependência do  $Y$  de todos os  $X_i$  como definido pelo ajustamento do modelo de regressão aos dados (Zar, 1999; citado em Marôco, 2018). O coeficiente de determinação é usado para quantificar a capacidade explicativa do modelo, ou seja é uma medida da proporção da variação da variável resposta  $Y$  que é explicada pela equação de regressão quando estão envolvidas as variáveis independentes  $X_i$ . Se o modelo de regressão é propriamente aplicado e estimado, podemos assumir que quanto maior o valor de  $R^2$  maior o poder de explicação da equação de regressão e portanto melhor a previsão da variável dependente (Hair *et al.*, 2014). De um modo geral, a adição de mais uma variável independente tende a aumentar o valor  $R^2$ , gerando esse aumento, então uma preocupação com generalidade, pois  $R^2$  aumentará mesmo que esta possua influência reduzida sobre a variável dependente (ou  $R^2$  aumentará mesmo se variáveis preditoras não significativas forem adicionadas ao modelo) (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018; Myers, 1986). Este impacto é mais bem percebido quando o tamanho da amostra é próximo do número de variáveis preditoras (que se designa por superajuste: quando o número de graus de liberdade é pequeno) (Hair *et al.*, 2014). Utilizar o  $R^2$  como indicador de qualidade do ajustamento deve, por isso, ser feita com cautela (Marôco, 2018), levando muitos autores a sugerir que o valor de  $R^2$  não deve ser usado para comparar modelos que diferem relativamente ao número de variáveis independentes (Hair *et al.*, 2014; Healy, 1984). Alternativamente, podemos usar uma medida modificada do coeficiente de determinação que considera o número de variáveis independentes incluídas na equação de regressão e o

tamanho da amostra: o coeficiente de determinação ajustado ( $R_a^2$ ). Apesar da adição de variáveis independentes fazer sempre com que o coeficiente de determinação aumente, o coeficiente de determinação ajustado pode diminuir se as variáveis independentes acrescentadas tiverem pouco poder explicativo e/ ou se os graus de liberdade se tornarem muito pequenos (Hair *et al.*, 2014). Esta estatística torna-se muito útil para se comparar equações com diferentes números de variáveis independentes, diferentes tamanhos de amostras, ou ambos, pois desconta o número de preditores adicionais nos graus de liberdade para cada modelo. Podemos, então usar a medida de  $R_a^2$  como melhor estimador da qualidade do ajustamento e da dimensão do efeito (Zar, 1999; citado por Marôco, 2018)

$$R_a^2 = 1 - \frac{QME}{QMT} = 1 - \frac{n-1}{n-p-1}(1-R^2) = R^2 - \frac{p(1-R^2)}{n-p-1}. \quad (3.19)$$

Enquanto a adição de uma nova variável leva ao aumento de  $R^2$ , o  $R_a^2$  aumenta apenas se essa adição conduzir a um melhor ajustamento do modelo aos dados, isto é se a variância dos erros ( $QME$ ) diminuir relativamente à variância total ( $QMT$ ) (Marôco, 2018). Ao adicionarmos variáveis com pouco poder explicativo o  $R_a^2$  tende a decrescer, pelo que quando existe uma diferença significativa entre  $R^2$  e  $R_a^2$  podemos estar perante uma situação em que provavelmente tenham sido incluídas no modelo variáveis estatisticamente não significativas. Acresce que  $R_a^2$  é um melhor estimador para o coeficiente de determinação na população ( $\rho^2$ ) do que  $R^2$  (Marôco, 2018). Portanto, o  $R_a^2$  é uma estimativa da fração da variância da variável dependente explicada se o modelo tivesse sido obtido na população (em alternativa a uma amostra, representativa, dessa população) (Marôco, 2018). Por outro lado,  $R_a^2$  é igualmente interpretável como uma medida de capacidade de generalização do modelo de regressão linear para outras amostras da mesma população (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). Para fazer a inferência sobre  $\rho^2$  pode usar-se a estatística de teste (Zar, 1999; citado por Marôco, 2018)

$$F = \frac{R^2}{1-R^2} \times \frac{n-p-1}{p}. \quad (3.20)$$

Marôco (2018) aponta que esta estatística não é mais do que uma forma alternativa de  $F = QMR/QME$  (ao substituir  $R^2$  por  $SQR/SQT$  na equação (3.20) e simplificar os termos).

Assim, testar

$$H_0: \rho^2 = 0 \quad vs. \quad H_1: \rho^2 \neq 0, \quad (3.21)$$

é equivalente a testar (3.13), isto é

$$H_0: \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0 \quad vs. \quad H_1: \exists_i: \beta_i \neq 0 \quad (i = 1, \dots, p). \quad (3.22)$$

### 3.5. Validação dos Pressupostos do Modelo de Regressão Linear

Algumas técnicas são menos afetadas pela violação de certos pressupostos, o que é chamado de robustez, mas em todos os casos atender a algumas das suposições será crítico para uma análise bem sucedida (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). A necessidade de testar os pressupostos estatísticos aumenta em análises multivariadas devido a duas características destas relações. Em primeiro lugar a sua complexidade, uma vez que devido ao uso frequente de um grande número de variáveis torna as distorções e vieses potenciais mais potentes quando os pressupostos são identificados, de forma particular quando as transgressões se tornam ainda mais prejudiciais do que se consideradas separadamente. Em segundo lugar, a complexidade das análises e resultados pode mascarar os indicadores (sinais) de transgressões de pressupostos, aparentes nas análises univariadas mais simples (Hair *et al.*, 2014). Segundo os autores, em quase todos os casos, os procedimentos multivariados estimarão o modelo multivariado e produzirão resultados mesmo quando os pressupostos forem severamente transgredidos. A compreensão sobre o papel desempenhado por cada pressuposto em cada técnica multivariada é, portanto, fundamental. Torna-se de particular importância o investigador estar ciente de qualquer transgressão de pressupostos e as implicações que possam ter no processo de estimação ou na interpretação dos resultados.

O modelo de regressão linear só pode ser usado com objetivos de estimação e de inferência de relações funcionais entre a variável dependente e as variáveis independentes se um conjunto de pressupostos respeitantes ao modelo em estudo forem válidos (Pestana & Gageiro, 2008; Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). De acordo com os autores, para utilizar o modelo de regressão linear múltipla são necessárias duas condições: (1) as variáveis têm de ser de níveis intervalar ou rácio e a sua relação ser linear e aditiva. É possível, ainda, que as variáveis preditoras de nível qualitativo sejam introduzidas no modelo através do uso de variáveis artificiais, e as relações não lineares e não aditivas podem também ser usadas através de transformações das variáveis originais ou através da introdução do produto de variáveis; (2) verificar as hipóteses: (i) linearidade do fenómeno em estudo; (ii) para cada valor fixo da variável independente, a variável dependente tem uma distribuição normal, com média  $\beta_0 + \beta_p X_{pj}$  (equação (3.1)) e variância constante  $\sigma^2$ , isto é,  $Y \cap N(\beta_0 + \beta_p X_{pj}; \sigma)$ ; (iii) as observações de  $Y$  são independentes umas das outras; (iv) os  $\varepsilon_j$ 's (equação (3.1)) têm distribuição normal, com média zero e variância constante  $\sigma^2$ , isto

é,  $\varepsilon_j \cap N(0; \sigma)$  (equação (3.5)); (v) as variáveis aleatórias residuais referentes a duas observações diferentes não estão correlacionadas, sendo, portanto independentes entre si, deste modo a sua covariância é zero, isto é,  $Cov(\varepsilon_{kl}) = 0$ , para  $k \neq l$ ; (vi) independência das variáveis explicativas, ou seja, a sua não multicolinearidade.

Para ser exequível tirar conclusões sobre a verificação das hipóteses utilizam-se métodos que se baseiam nos resíduos observados  $\varepsilon_j$ , obtidos pela diferença entre os valores observados e os valores estimados  $e_j = y_j - \hat{y}_j$  (equação (3.5)). Um modelo de regressão linear de tipo I univariado só pode ser, então, usado com objetivos de estimação e inferência de relações funcionais entre a variável dependente e as variáveis independentes se for possível validar um conjunto de pressupostos referentes ao modelo, isto é se forem satisfeitos os pressupostos respeitantes aos erros ou resíduos e à (*quasi*)ortogonalidade entre as variáveis independentes (Marôco, 2018). Estes pressupostos permitirão: (i) fornecer informações sobre a precisão das previsões; (ii) testar se o modelo de regressão se ajusta aos dados; (iii) determinar a variação da variável dependente explicada pelas variáveis independentes; (iv) testar hipóteses na equação de regressão obtida.

A questão que se coloca, portanto é que devemos fazer várias suposições sobre as relações entre as variáveis dependente e independentes que afetam o procedimento estatístico (mínimos quadrados) usado para a regressão linear múltipla. Se os pressupostos forem transgredidos é necessário efetuar correções e testar as variáveis novamente, ou então recorrer a testes estatísticos alternativos (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018)<sup>31</sup>. A questão básica é, portanto se no decurso do cálculo dos coeficientes de regressão e de previsão da variável dependente, os pressupostos da análise de regressão são confirmados.

Pretendemos, assim averiguar se os erros na previsão são um resultado de uma ausência real de uma relação entre as variáveis, ou são causados por algumas características dos dados não acomodadas pelo modelo de regressão (Hair *et al.*, 2014). As previsões em qualquer técnica de dependência não são perfeitas e raramente nos deparamos com situações em que o sejam. Os pressupostos a serem examinados são, então: a normalidade da distribuição dos termos de erro; a variância constante dos termos de erro

---

<sup>31</sup> No âmbito deste trabalho não vão ser avaliadas e efetuadas ações corretivas a realizar no caso de ocorrerem transgressões dos pressupostos; será, sim, feita a respetiva referência e interpretação sobre os mesmos e indicado o(s) procedimento(s) delineado.

(homocedasticidade); a independência dos termos de erro (covariância nula); a linearidade do fenómeno medido; e a multicolinearidade.

### 3.5.1. Análise de Resíduos

A principal medida de erro de previsão para a variável estatística é, como já referido, o resíduo: a diferença entre os valores observados e previstos para a variável dependente. A análise de resíduos, seja efetuada com gráficos de resíduos ou testes estatísticos, fornece um conjunto simples, mas poderoso, de ferramentas analíticas para o exame da adequação do modelo de regressão (Hair *et al.*, 2014). Com a definição do modelo pela equação (3.1) foi referido que os erros ou resíduos ( $\varepsilon_j$ ) do modelo permitiam quer estimar os coeficientes de regressão, quer validar os pressupostos de aplicação do modelo de regressão linear. A inferência acerca do modelo de regressão linear é válida sempre que (Marôco, 2018):

1.  $\varepsilon_j \sim N(0, \sigma)$  – isto é, os erros possuem distribuição normal de média nula e variância constante;
2.  $Cov(\varepsilon_k, \varepsilon_l) = 0$  ( $k \neq l; k, l = 1, \dots, n$ ) – isto é, os erros são independentes.

Quando se examinam resíduos, uma vez que na sua forma original valores previstos maiores naturalmente têm resíduos maiores, recomenda-se alguma forma de padronização, pois isso torna os resíduos diretamente comparáveis (Hair *et al.*, 2014). Para eliminar os efeitos da magnitude de escala de medida sobre os erros, é comum standardizar (padronizar) estes de modo que a média se mantenha em zero e o desvio-padrão seja unitário (Marôco, 2018). Substituindo a  $\sigma_\varepsilon$  pela sua estimativa amostral  $\sqrt{QME}$  obtêm-se os resíduos standardizados

$$e'_j = \frac{e_j - 0}{\sqrt{QME}}. \quad (3.23)$$

Na prática, os erros apresentam sempre algum tipo de correlação e raramente as variâncias são exatamente iguais (como alguns autores notam, p. ex., Montgomery & Peck, 1982, citado em Marôco, 2018). Estas variâncias dependem do local onde a observação  $x_{ij}$ , que dá origem ao resíduo  $j$ , se encontra no domínio das variáveis independentes, pelo que a variância dos erros deve ser ponderada por uma medida da influência (*Leverage*) que esta observação possui no ajustamento do modelo (Marôco, 2018). Segundo o autor, a variância dos erros deve, portanto, ser calculada como

$$Var(e_j) = QME(1 - h_{jj}) \quad (3.24)$$

onde  $h_{jj}$  é o elemento da diagonal da matriz  $\mathbf{H} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'$ . Por conseguinte, uma forma mais precisa de estandarizar os resíduos, que se passam a designar por resíduos studentizados, é (Marôco, 2018)

$$r_j = \frac{e_j}{\sqrt{QME(1 - h_{jj})}}. \quad (3.25)$$

Importa ressaltar que, quando a dimensão da amostra é elevada os resíduos estandarizados e os resíduos studentizados tomam valores muito semelhantes, porém em (3.24) é ponderada a influência de cada observação no modelo, sendo particularmente mais apropriada para detetar casos muito influentes, e nesse sentido usualmente recomendada a sua análise em detrimento da análise dos resíduos estandarizados (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). Os resíduos studentizados possuem variância constante (igual a 1) independentemente do local onde a observação  $x_{jj}$  se encontra (o que não se verifica com  $e_j$  ou  $e'_j$ ) (Marôco, 2018). A estatística  $r_j$  tem distribuição aproximada à  $t$ -Student com  $(n - p - 1)$  graus de liberdade (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). A distribuição exata é apresentada pela estatística (Myers, 1985)

$$t_j = \frac{e_j}{s_{-j}\sqrt{1 - h_{jj}}}. \quad (3.26)$$

onde  $s_{-j}$  é o desvio-padrão dos erros quando estes são calculados a partir do valor de  $Y$  ajustado sem a observação  $x_{jj}$  (sendo esta estatística conhecida por Resíduo Studentizado Excluído (*Studentized Deleted Residual*, SDR) ou resíduo PRESS (Predição da Soma dos Quadrados/ *PREdicted Sum of Squares*) estandarizado). O valor  $s_{-j}$  pode calcular-se sem ajustar um novo modelo onde foi eliminado a observação  $x_{jj}$  (Marôco, 2018)

$$s_{-j} = \sqrt{\frac{(n - p)QME - \frac{e_j^2}{1 - h_{jj}}}{n - p - 1}}. \quad (3.27)$$

É possível, também calcular-se os valores estimados  $\hat{y}_j$  PRESS usando o modelo ajustado sem a observação  $j$ . A vantagem dos valores estimados e resíduos PRESS é que estes são independentes dos valores anteriores (constata-se na prática que nem sempre os valores de  $e_j$  e  $e_{j+1}$  bem como  $\hat{y}_j$  e  $\hat{y}_{j+1}$  são realmente independentes) (Marôco, 2018). Por outro lado, se bem que na maior parte dos casos as diferenças entre  $r_j$  e  $t_j$  sejam muito pequenas, quando um caso exerce uma grande influência sobre o modelo pode existir uma grande

discrepância entre os dois tipos de resíduos. A grande vantagem da estatística  $t_j$  é, como já referido, possuir distribuição  $t$ -Student exata com  $(n - p - 1)$  graus de liberdade, podendo, desse modo, ser usada para testar a hipótese se um resíduo é ou não um *outlier*. A representação gráfica dos resíduos é um método básico para identificar violações de pressupostos (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018): (i) o gráfico de resíduo mais comum envolve os resíduos ( $e_i$ ) *versus* os valores dependentes previstos  $\hat{y}_j$ <sup>32</sup>; (ii) violações de cada pressuposto podem ser identificados por padrões específicos dos resíduos (Gráfico 3.3). O gráfico nulo (Gráfico 3.3.a.) mostra os resíduos que ocorrem aleatoriamente, com dispersão relativamente igual em torno de zero e nenhuma tendência forte para ser maior ou menor que zero. Do mesmo modo nenhum padrão é encontrado para valores grandes *versus* pequenos da variável independente. Os restantes gráficos de resíduos podem ser usados para ilustrar métodos para exame de transgressões dos pressupostos inerentes à análise de regressão. Portanto, para que os pressupostos sejam atendidos, os erros ou resíduos quando representados graficamente em função dos valores de  $\hat{y}_j$  distribuir-se-ão de forma aleatória em torno de  $e_i = 0$ , como se pode ver, por exemplo, no Gráfico 3.3.a., sendo este um gráfico de especial interesse uma vez que todos os pressupostos são atendidos (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). De acordo com estes autores, pela análise gráfica dos resíduos algumas das violações dos pressupostos que se podem detetar são: (i) a variância dos erros não é constante, heteroscedasticidade (Gráficos 3.3.c., d. e e.), e (ii) a relação entre  $Y$  e  $X_i$  não é do tipo linear, não linearidade (Gráficos 3.3.b. e e.). Existem, como já indicado, uma série de testes estatísticos que podem complementar o exame visual dos gráficos de resíduos (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). Alguns desses testes estatísticos serão abordados nos subcapítulos seguintes.

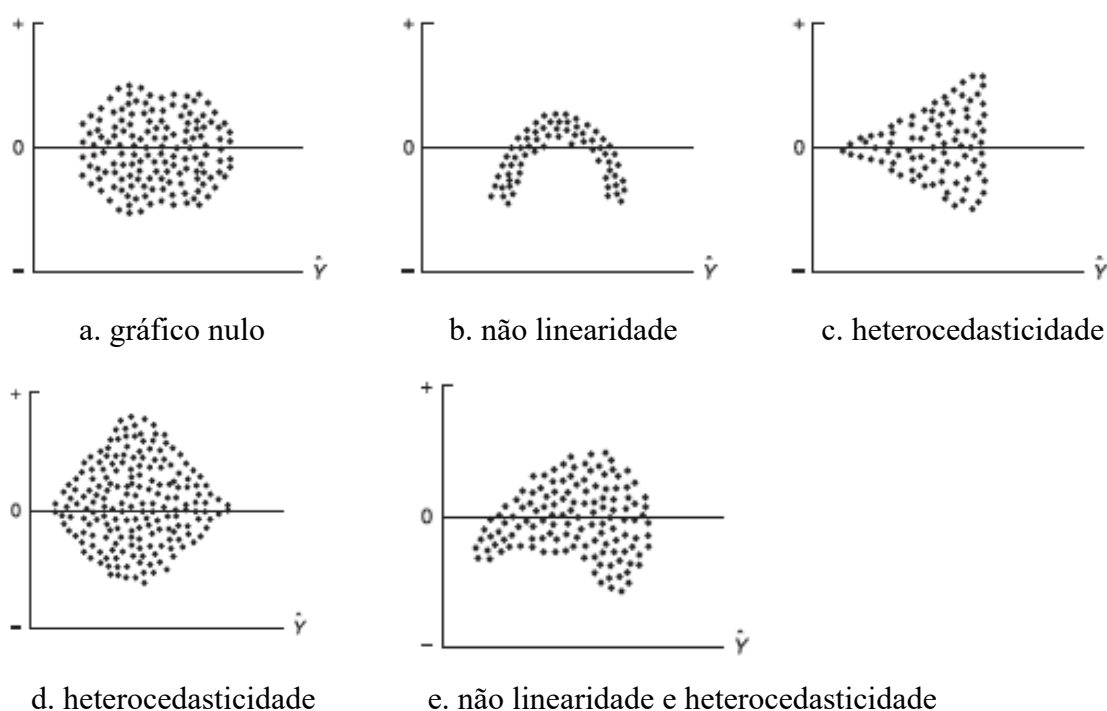
Quando a análise de resíduos indica relações do tipo não linear, o modelo de regressão linear não é válido. Contudo, é ainda possível que algumas funções não lineares possam ser expressas como funções intrinsecamente lineares, por recurso a modificações matemáticas adequadas<sup>33</sup>. No caso de não ser possível, ou desejável, linearizar as funções não lineares, pode optar-se pelo ajustamento de um modelo não linear<sup>34</sup>.

---

<sup>32</sup> Para um modelo de regressão simples, os resíduos podem ser representados graficamente em relação à variável dependente ou à independente, uma vez que estas estão diretamente relacionadas.

<sup>33</sup> V., p. ex., Marôco, 2018, p. 678.

<sup>34</sup> V, p. ex., Myers (1985) ou Rawlings *et al.* (1998).



**Gráfico 3.3: Análises gráficas de resíduos.**

(Fonte: adaptado de Hair et. al., 2014, p. 175)

Nos subcapítulos seguintes apresenta-se uma análise às observações *outliers* e/ ou observações influentes, bem como aos pressupostos a validar em regressão linear múltipla, e à forma como são calculados em *IBM SPSS® Statistics*.

### 3.5.1.1. Observações *outliers* (valores atípicos) e observações influentes

Observações atípicas são observações extremas que se encontram de tal forma afastadas da maioria das outras observações, originando dúvidas sobre se poderão ou não ter sido geradas pelo modelo proposto para explicar a globalidade das observações da amostra (Branco & Pires, 2007). Observações atípicas são observações com uma combinação única de características identificáveis como distintamente diferentes das outras observações (Hair et al., 2014). As observações atípicas não podem ser categoricamente caracterizadas como benéficas ou problemáticas, mas devem ser examinadas e compreendidas no contexto da análise e avaliadas pelos tipos de informação que possam disponibilizar. Caso sejam benéficas, as observações atípicas, apesar de diferentes das observações da maioria da amostra, podem ser indicativas de características da população que não seriam descobertas no decorrer normal da análise. Em contrapartida, as observações atípicas problemáticas

não são representativas da população, sendo mesmo contrárias aos objetivos da análise e podem distorcer seriamente os testes estatísticos. Devido à variabilidade no impacto de observações atípicas é imperativo que o investigador examine a amostra, detetando-as para averiguar o seu tipo de influência (Hair *et al.*, 2014).

As observações atípicas podem ser divididas em quatro classes baseadas na fonte das suas particularidades (Hair *et al.*, 2014): (i) um erro de procedimento, por exemplo, erro na entrada de registo observações ou uma falha na codificação; (ii) o resultado de um evento extraordinário; (iii) observações extraordinárias para as quais o investigador não tem explicação; (iv) observações que estão no intervalo usual de valores para cada variável. Após a identificação, descrição e classificação, o investigador deve decidir sobre a sua retenção ou eliminação. Apresentam-se, de seguida, o conjunto de observações atípicas e influentes que foram avaliadas no âmbito do presente trabalho.

### **Observações *Outliers* (valores atípicos).**

Os *outliers* são observações distintas das outras observações da amostra que estão associadas a resíduos com valores elevados (Hair *et al.*, 2014; Pestana & Gageiro, 2008). Estas observações são extremas, não características, que apresentam resíduos que são observações consideravelmente superiores, em valor absoluto, aos resíduos das outras observações (Marôco, 2018). De acordo com o autor, os efeitos dos *outliers* podem ser moderados, se estes se encontram no meio do domínio das observações, ou podem ser extremos, se os mesmos se encontram próximos dos limites do domínio das observações. Isto significa que, o local onde se localiza o *outlier* determina a severidade da sua influência sobre a estimação dos coeficientes de regressão.

A grande vantagem da estatística  $t_j$  (equação 3.26) é, como já referido, possuir distribuição  $t$ -Student exata com  $(n - p - 1)$  graus de liberdade, podendo desse modo ser usada para testar a hipótese se um resíduo é ou não um *outlier*. De acordo com Marôco (2018), podemos testar, por exemplo, se a observação multivariada  $(y_j, x_{ij})$  é um *outlier* com as hipóteses  $H_0: \varepsilon_j = 0$  versus  $H_1: \varepsilon_j \neq 0$ , e desse modo comparar o valor de  $t_j$  com o valor crítico da  $t$ -Student  $(n - p - 1)$ . Se  $|t_j| \geq t_{1-\alpha/2; (n-p-1)}$  rejeitamos  $H_0$  para a observação  $j$  e concluímos que  $(y_j, x_{ij})$  é um *outlier* multivariado. Não é possível executar este teste formal em *IBM SPSS® Statistics*, mas em alternativa são disponibilizados vários

procedimentos gráficos para identificar possíveis *outliers* baseados na matriz **H** (Marôco, 2018)<sup>35</sup>.

A identificação dos *outliers* é feita, essencialmente, através dos resíduos estandardizados (padronizados), studentizados e studentizados excluídos (*deleted*), (respetivamente, *ZRE*, *SRE* e *SDR* em *IBM SPSS® Statistics*) verificando-se pelo menos uma das seguintes condições, para um erro Tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05:  $|ZRE| > 1,96$ ;  $|SRE| > 1,96$ ;  $|SDR| > 1,96$  (Marôco, 2018). Para um erro Tipo I ( $\alpha$ ) de 0,01 estes limites passam para 2,576, enquanto para um erro Tipo I ( $\alpha$ ) de 0,10 passam para 1,645 (Pestana & Gageiro, 2008).

Os *outliers* devem ser portanto identificados, pois na condição de não resultarem de erros de introdução das observações recolhidas na amostra, permitem conhecer características únicas, ou novos segmentos válidos da população, que de outro modo não seriam encontrados (Pestana & Gageiro, 2008).

### **Observações Influentes.**

As observações influentes são aquelas que individualmente ou em conjunto com outras observações demonstram ter um efeito ou influência maior do que as restantes observações no cálculo das medidas dos vários estimadores (coeficientes, erros padrões, valores de teste *t* de Student, valores previsto, resíduos e testes *F* de Snedecor) (Belsley, Kuh, & Welsch, 1980). Para identificar as observações influentes há várias medidas de diagnóstico<sup>36</sup>.

Aborda-se, de seguida, as medidas usadas para identificar pontos de influência no âmbito do problema em estudo: a *Leverage* e a *DfBeta*.

### ***Leverage.***

Os valores centrados de influência de cada caso (que se designa por *Leverage*) no ajustamento do modelo podem estimar-se por

$$Leverage = h_{jj} - 1/n \quad (3.28)$$

(onde  $h_{jj}$  é o elemento da diagonal da matriz  $\mathbf{H} = (\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'$ ) (Marôco, 2018). O autor indica que a *Leverage* varia entre 0 e  $(n - 1)/n$ . Não se encontra na literatura consenso sobre o quanto elevado deve ser a *Leverage* para ser considerada uma observação irregular. Marôco (2018), assinala que vários autores sugerem que valores abaixo de 0,2 são

---

<sup>35</sup> V. Marôco, 2018, pp. 694-695.

<sup>36</sup> V.: Hair et al., 2014, pp. 65-66; Marôco, 2018, pp.680-683; Pestana & Gageiro, 2008, pp. 679-681.

aceitáveis, valores entre 0,2 e 0,5 são arriscados, e valores superiores a 0,5 indicam a presença de um *outlier* multivariado. O autor sugere uma outra abordagem e de forma alternativa para  $p > 6$  variáveis e  $(n - p) > 12$  usar o valor  $3 \times p/n$  como limite acima do qual se deve classificar uma observação como *outlier* (Marôco, 2018).

### ***DfBetas.***

A influência que a observação  $x_{ij}$  tem sobre a estimação de cada um dos coeficientes de regressão pode estimar-se por (Myers, 1986)

$$DfBetas_{i;j} = \frac{b_i - b_{i;-j}}{\sqrt{QME_{-j} \times c_{jj}}}, \quad (3.29)$$

onde  $b_{i;-j}$  é o valor do coeficiente de regressão  $i$  que se obtém quando a observação  $x_{ij}$  ( $i = 1, \dots, p$ ) é eliminada da análise (Marôco, 2018). *SDFBETA* é uma medida standardizada (padronizada) de DfBeta (Pestana & Gageiro, 2008), e é esse o valor calculado em *IBM SPSS® Statistics*. De acordo com estes autores, uma observação é influente quando  $|SDFBETA| > 1,96$ , para  $n \leq 30$ ; e  $|SDFBETA| > 2/\sqrt{n}$ , para  $n > 30$  ( $n$  é a dimensão da amostra). Outros autores sugerem que com uma DfBeta padronizada, valores maiores ou iguais a 1 são geralmente considerados influentes. Marôco (2018) indica que devemos considerar uma observação influente quando  $|SDFBETA| > 1,96$ .

### **3.5.1.2. Normalidade**

Um pressuposto fundamental em análise multivariada é a normalidade, a qual se refere à forma da distribuição de dados para uma variável métrica individual e a sua correspondência com a distribuição normal, o padrão de referência para métodos estatísticos (Hair *et al.*, 2014). A normalidade dos resíduos é uma suposição essencial para que os resultados do ajuste do modelo de regressão linear sejam confiáveis. Este pressuposto apresenta, à semelhança dos seguintes, características pouco restritivas. No entanto, se a variação em relação à distribuição normal é suficientemente grande, todos os testes estatísticos resultantes são inválidos, uma vez que a normalidade é exigida no emprego das estatísticas  $F$  e  $t$  (Hair *et al.*, 2014).

Se por um lado a normalidade univariada para uma única variável é facilmente testada, e várias medidas corretivas são viáveis, no caso da normalidade multivariada é necessário particular atenção. De forma simples, normalidade multivariada (a combinação de duas ou

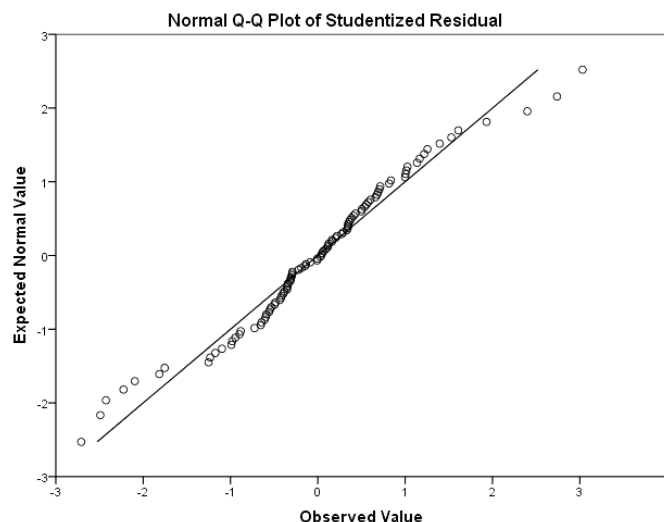
mais variáveis) significa que as variáveis individuais são normais num sentido univariado e que suas combinações também são normais. Logo, se uma variável é normal multivariada também é normal univariada. No entanto, o recíproco não é necessariamente verdadeiro, isto é se a distribuição de cada variável for normal, embora seja provável que a distribuição conjunta venha também a ser normal, tal não está necessariamente garantido, o que significa que duas ou mais variáveis normais univariadas não são necessariamente normais multivariadas (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018; Pestana & Gageiro, 2008). Uma conjuntura em que todas as variáveis exibem uma normalidade univariada ajuda a obter, apesar de não garantir, a normalidade multivariada. Esta é mais difícil de testar (Gnanadesikan, 1977; Stevens, 2001), no entanto há testes especializados disponíveis para situações nas quais a técnica multivariada é particularmente afetada por uma violação desse pressuposto. A avaliação da “gravidade” da não normalidade é baseada em duas dimensões: a forma como esta distribuição é violada e o tamanho da amostra (Hair *et al.*, 2014). Nesse sentido, o investigador não deve apenas julgar até que ponto a distribuição da variável é não normal, mas também os tamanhos de amostra envolvidos. O que pode ser considerado inaceitável em tamanhos de amostra pequenos, terá um efeito insignificante em tamanhos de amostra maiores. No que se refere aos impactos devido à forma da distribuição, podemos descrever a distribuição quando ela difere da distribuição normal por duas medidas: curtose ( $ku$ ) e assimetria ( $sk$ ). A curtose refere-se ao "pico" ou "planicidade" da distribuição em comparação com a distribuição normal. Enquanto a curtose se refere à altura da distribuição, a assimetria é usada para descrever o equilíbrio da distribuição (Hair *et al.*, 2014). A ANOVA e os testes  $t$  são robustos à violação não severa da normalidade, por exemplo usando os valores:  $|sk| < 3$  e  $|ku| < 7$  (Marôco, 2018).

O tamanho da amostra tem o efeito de aumentar o poder estatístico ao reduzir o erro de amostragem, verificando-se um efeito semelhante neste caso, uma vez que amostras maiores reduzem os efeitos nocivos da não normalidade (Hair *et al.*, 2014). É amplamente descrito quando se explora a literatura que em pequenas amostras de 50 ou menos observações, e especialmente se o tamanho da amostra for inferior a 30, desvios significativos da normalidade podem ter um impacto substancial nos resultados. Para tamanhos de amostra superiores a 200 observações, todavia, esses mesmos efeitos podem ser insignificantes e, portanto, negligenciados. Em amostras de grande dimensão, demonstra-se pelo teorema do limite central que  $\varepsilon_i$  têm distribuição normal assintótica

(Pestana & Gageiro, 2008). Assim, na maioria dos casos, à medida que tamanhos de amostras se tornam muito grandes o investigador pode preocupar-se menos com variáveis não normais, exceto quando elas têm impacto e possam comprometer violações de outros pressupostos (Hair *et al.*, 2014).

Para procedermos ao estudo da normalidade dos resíduos podemos recorrer: (i) a testes gráficos para identificar as observações que se afastam da normal; (ii) a um teste simples de aderência à normalidade que é uma regra prática baseada nos valores de  $sk$  e  $ku$  (Hair *et al.*, 2014), e a testes estatísticos específicos, sendo mais comuns o teste de Shapiro-Wilks (amostras inferiores a 30 observações) e uma modificação do teste de Kolmogorov-Smirnov (com a correção de Lilliefors) para amostras superiores a 30 observações (Pestana & Gageiro, 2008; Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). O teste de diagnóstico de normalidade simples é uma verificação visual do histograma com a curva normal sobreposta que compara os valores de dados observados com uma distribuição que se aproxima da distribuição normal. Embora de simples aplicação este método é problemático e enganador quando a amostra é de pequena dimensão (Pestana & Gageiro, 2008; Hair *et al.*, 2014).

Uma abordagem mais confiável do pressuposto da normalidade é averiguar graficamente um gráfico de probabilidade normal (*Normal Probability Plot*), onde no eixo das abcissas é representado a ‘probabilidade observada acumulada dos erros’ (a distribuição acumulativa de valores de dados reais) e no eixo das ordenadas se representa a ‘probabilidade acumulada que se observaria se os erros possuísem distribuição normal’ (a distribuição acumulativa de uma distribuição normal) (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). Se os erros possuírem distribuição normal então os valores representados neste gráfico (i.e., a linha que representa a distribuição de dados real) devem distribuir-se mais ou menos na diagonal principal. Outro método de teste de normalidade dos resíduos é traçar um “Gráfico Q-Q Normal dos Resíduos Studentizados” (*Normal Q-Q Plot of Studentized Residual*), onde no eixo das abcissas é representado a “probabilidade observada dos erros” e no eixo das ordenadas se representa a “probabilidade que se observaria se os erros possuísem distribuição normal” (Gráfico 3.4). Se os resíduos estiverem normalmente distribuídos os pontos serão alinhados ao longo da linha diagonal. Como necessitamos que os resíduos sejam aproximadamente normalmente distribuídos, pois a análise de regressão é bastante robusta para desvios da normalidade, teremos presente que, na realidade os pontos nunca estarão perfeitamente alinhados ao longo da linha diagonal.



**Gráfico 3.4: Distribuição normal dos erros<sup>37</sup>.**

O teste de Kolmogorov-Smirnov é utilizado para testar as hipóteses

$H_0$ : A distribuição é normal *versus*  $H_1$ : distribuição não é normal. A estatística de teste é dada por  $D = \max\{\max(|F(x_i) - F_0(x_i)|); \max(|F(x_i - 1) - F_0(x_i)|)\}$ , em que  $F(x_i) - F_0(x_i)$  representa a diferença entre a frequência acumulada de cada uma das observações e a frequência acumulada que essa observação teria, sendo a sua distribuição normal (Marôco, 2018). Este teste analisa a máxima diferença absoluta entre a função de distribuição acumulada assumida pelos dados, neste caso da distribuição normal, e a função de distribuição empírica dos dados.

A normalidade de  $\varepsilon_i$  permite obter a distribuição dos estimadores dos mínimos quadrados, necessária não só à construção intervalos de confiança e testes de hipóteses sobre os parâmetros, bem como à análise da qualidade do modelo (Pestana & Gageiro, 2008).

### 3.5.1.3. Homocedasticidade (Homogeneidade)

A homocedasticidade refere-se à suposição de que a(s) variável(is) dependente(s) exibe(m) níveis iguais de variância na faixa da(s) (ao longo do domínio) da variável(is) preditora(s) (Hair *et al.*, 2014). Pretende-se, portanto, avaliar no modelo de regressão linear que os erros (as variáveis aleatórias residuais) devem ter variância constante, designada por homocedasticidade. Variância constante equivale, portanto, a supor que não existem

<sup>37</sup> Fonte: <https://statistics.laerd.com/premium/spss/mr/multiple-regression-in-spss-14.php> (consulta em: 17/06/2023)

observações incluídas na variável preditora cuja influência seja mais intensa na variável dependente. A homocedasticidade é desejável porque a variância da variável dependente sendo explicada na relação de dependência não deve ser concentrada apenas numa faixa limitada (domínio limitado) dos valores independentes. Na maioria das situações temos muitos valores diferentes da variável dependente em cada valor da variável independente. Para que essa relação seja completamente capturada a dispersão (variância) dos valores da variável dependente deve ser relativamente igual em cada valor da variável preditora (Pestana & Gageiro, 2008).

As duas fontes mais comuns de heteroscedasticidade são: o tipo de variável e a distribuição assimétrica de uma ou mais variáveis (Hair *et al.*, 2014). O resultado da heteroscedasticidade é fazer com que as previsões sejam piores em alguns níveis da variável independente do que em outros. Essa variabilidade afeta os erros padrão e torna os testes de hipóteses muito rigorosos e restritos ou muito insensíveis. O efeito da heteroscedasticidade também está frequentemente relacionado à dimensão da amostra (especialmente quando se examina a dispersão de variância em grupos) (Hair *et al.*, 2014). Estes autores exemplificam, referindo que em ANOVA (ou MANOVA) o impacto da heteroscedasticidade sobre o teste estatístico depende das dimensões de amostra associadas aos grupos variâncias menores e maiores. Referem, ainda, que, em análise de regressão linear múltipla, efeitos semelhantes ocorreriam em distribuições altamente assimétricas onde houvesse um número desproporcional de observações registadas em certas faixas da variável independente.

Quando se transgride a igualdade de variâncias os estimadores dos mínimos quadrados continuam a ser não enviesados e consistentes, mas deixam de ser eficientes e, portanto, não são os melhores estimadores lineares não enviesados (Pestana & Gageiro, 2008). Segundo os autores, acresce que os  $s_{\hat{\beta}_i}$  estão enviesados, e  $s$  não permanece constante à volta da reta de regressão, dando origem a que o coeficiente de determinação ajustado  $R_a^2$  não se torne confiável, e em consequência a significância estatística dada pela ANOVA da regressão será, também, discutível. Não raras vezes a transgressão da homocedasticidade resulta da seleção de um modelo incorreto, que pode ter origem na escolha da forma funcional errada, (p. ex.: linear vs. quadrática), ou por se ignorarem importantes variáveis no estudo da relação, ou ainda apenas por não se ter transformado *a priori* as variáveis a entrar no modelo (Pestana & Gageiro, 2008). Com vista a corrigir a heterocedasticidade

pode usar-se o Método dos Mínimos Quadrados Ponderados (*Weighted Least Squares*, WLS)<sup>38</sup>. No entanto, importa ressaltar que, na prática torna-se difícil determinar o melhor esquema de ponderação, pelo que, a menos que a heterocedasticidade seja extrema, a aplicação do WLS pode não ser tão precisa como o MMQ (Pestana & Gageiro, 2008). Para procedermos à análise da homocedasticidade, à semelhança do que vimos para a normalidade, devemos, também recorrer a: (i) a testes gráficos de igual dispersão de variância; e (ii) a testes estatísticos para homocedasticidade. O teste de homocedasticidade para duas variáveis métricas é melhor examinado graficamente e a aplicação mais comum de testes gráficos ocorre em regressão múltipla com base na dispersão da variável dependente nos valores de qualquer uma das variáveis independentes (Hair *et al.*, 2014). Uma das técnicas usadas para verificar a suposição de que os resíduos são homoscedásticos é a análise do ‘gráfico dos resíduos’ *versus* ‘valores ajustados’ (Marôco, 2018; Pestana & Gageiro, 2008). No *IBM SPSS® Statistics* podemos visualizar o ‘gráfico dos resíduos studentizados’ (SRE) com o ‘valor previsto da variável dependente na forma estandardizada (padronizada)’ (ZPR) (ou na forma não estandardizada, PRE); uma vez que os gráficos apresentam ambos a mesma configuração, bastará usar um deles. Nos gráficos dos resíduos, caso as observações se distribuam de forma aleatória à volta da linha horizontal em torno do zero (linha de regressão em torno de todo o intervalo de observações), supõe-se haver homocedasticidade (Gráfico 3.3.a.). Por sua vez, se nesses gráficos as observações se distribuem de acordo com um padrão, supõe-se haver heterocedasticidade (Gráficos 3.3.c., d. e e.) (Pestana & Gageiro, 2008; Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). Como já mencionado, muitas vezes a heteroscedasticidade é o resultado da não normalidade de uma das variáveis (Pestana & Gageiro, 2008; Hair *et al.*, 2014). Pode, também ocorrer simultaneamente com a violação da linearidade (Gráficos 3.3.b. e e.) Em ambas as situações, a correção de uma das violações costuma suprir a dispersão desigual da variância (Pestana & Gageiro, 2008; Hair *et al.*, 2014).

O pressuposto da homogeneidade dos resíduos pode ser testado empiricamente recorrendo ao teste de White (Marôco, 2018). O autor especifica que para testar a homogeneidade dos resíduos é desejável possuir medições repetidas da variável dependente para cada combinação dos valores das variáveis independentes. No entanto, na prática tal situação é pouco frequente e o que se faz é ‘estimar’ a variância dos erros entre repetições ou

---

<sup>38</sup> V. Pestana & Gageiro, 2008, p. 798.

amostras a partir da variância dentro de uma amostra particular (Marôco, 2018). Em função das várias alternativas que existem para testar a homogeneidade dos resíduos, o teste de White é o de aplicação mais generalizada uma vez que não parte de premissas sobre a forma de heterocedasticidade, nem sobre a normalidade da distribuição dos erros (Marôco, 2018). Neste teste as hipóteses são  $H_0$ : As variâncias dos resíduos são homogêneas *versus*  $H_1$ : As variâncias dos resíduos não são homogêneas (Marôco, 2018). A estatística de teste é  $W = nR^2 \sim \chi^2_{[2p+(p-1)\times p/2]}$  (White, 1980), onde  $n$  é a dimensão da amostra e  $R^2$  é o coeficiente de determinação de um novo modelo onde a variável dependente é o quadrado dos erros do modelo original ( $e^2$ ) e as variáveis independentes são todas as  $p$  variáveis independentes originais ( $X_1, X_2, X_3, \dots, X_p$ ), os produtos cruzados das variáveis independentes duas a duas ( $X_1X_2, X_1X_3, \dots, X_1X_p; X_2X_3, \dots, X_2X_p; \dots, X_{p-1}X_p$ ), e o quadrado de cada uma das  $p$  variáveis independentes originais ( $X_1^2, X_2^2, X_3^2, \dots, X_p^2$ ). Sob  $H_0$ ,  $W$  tem distribuição Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com  $(2p + (p - 1) \times p/2)$  graus de liberdade (onde  $p$  é o número de preditores no modelo excluindo a constante), e rejeita-se  $H_0$  se  $W \geq nR^2 \sim \chi^2_{1-\alpha; [2p+(p-1)\times p/2]}$  (Marôco, 2018). A título de exemplo, para avaliar a homogeneidade dos resíduos de uma regressão linear com duas variáveis independentes ( $p = 2$ ), o modelo de White seria

$$e_j^2 = \gamma_0 + \gamma_1 X_{1j} + \gamma_2 X_{2j} + \gamma_3 X_{1j} X_{2j} + \gamma_4 X_{1j}^2 + \gamma_5 X_{2j}^2 \quad (3.30)$$

O *IBM SPSS® Statistics v27* ou superior já tem outros testes de homocedasticidade para além do White (menu dos Modelos Lineares Generalizados/ *Generalized Linear Models*, GLM).

#### 3.5.1.4. Independência (ausência de autocorrelação)

Garantir a ausência de erros correlacionados, isto é que quaisquer erros de previsão não estejam correlacionados entre si, é, também, um dos pressupostos a examinar numa regressão linear múltipla. Torna-se evidente então a identificação de erros correlacionados, tendo o investigador que reconhecer primeiro as possíveis causas. Os valores de uma variável devem ser agrupados ou ordenados na variável suspeita e, em seguida, examinados quanto a quaisquer padrões. É possível notar dois tipos de transgressões comuns do pressuposto de que os erros não estão correlacionados: (i) o processo de recolha

de dados; (ii) os dados de séries temporais (Hair *et al.*, 2014). De forma breve: (i) se os grupos forem analisados separadamente, os efeitos são constantes dentro de cada grupo e não impactam a estimação da relação. No entanto, se as observações em ambos os grupos forem combinadas, a relação estimada final deve ser um compromisso entre as duas relações reais. Ora, esse efeito combinado leva a resultados facciosos porque uma causa não especificada está a afetar a estimativa da relação; (ii) os dados de qualquer período estão altamente relacionado aos dados em períodos anteriores e posteriores, como seria expectável. Nesse sentido, quaisquer previsões e quaisquer erros de previsão serão necessariamente correlacionados. Este tipo de dados levou à criação de programas específicos para análise de séries temporais e esse padrão de observações correlacionadas. A autocorrelação significa, portanto, a violação da independência das variáveis residuais, isto é  $E(\varepsilon_i \varepsilon_j) = Cov(\varepsilon_i, \varepsilon_j) = \sigma_{ij} \neq 0$ , para  $i \neq j$ , com  $i, j = 1, 2, \dots, n$  (Pestana & Gageiro, 2008). Ainda segundo os autores, na presença de autocorrelação, os estimadores dos mínimos quadrados continuam a ser enviesados e consistentes, mas contudo deixam de ser eficientes. A direção e a dimensão do enviesamento dependem do coeficiente de correlação,  $\rho$ , que, se for positivo, a variância de  $\beta_i$  ( $i = 1, \dots, p$ ) é subestimada e é reduzida a amplitude do intervalo de confiança para  $\beta_i$ . Quando há autocorrelação dos resíduos as estatísticas  $s$ ,  $s_{\hat{\beta}_2}$ , bem como o teste  $t$  de Student para  $\beta_i = 0$  e o teste  $F$  de Snedecor podem induzir em erro (Pestana & Gageiro, 2008).

Para procedermos à análise da independência dos resíduos, à semelhança do que já vimos para os outros pressupostos, devemos, também, recorrer: (i) a testes estatísticos; e (ii) a testes gráficos. Para testar o pressuposto da independência dos resíduos, o que é o mesmo que afirmar testar que a magnitude de um resíduo não influencia a magnitude do resíduo seguinte, podemos testar se existe ou não correlação serial entre resíduos consecutivos (Marôco, 2018). As hipóteses a estatísticas podem escrever-se como  $H_0: \rho_{e_{j+1}; e_j} = 0$  versus  $H_1: \exists j: \rho_{e_{j+1}; e_j} \neq 0$  ( $i \neq j; i, j = 1, \dots, n$ ). No modelo de regressão linear com termo independente e dimensão da amostra grande (de acordo com Pestana & Gageiro (2008) a amostra deve ser de grande dimensão de modo que a variância do estimador de  $\rho$  não seja elevada) é frequente usar a estatística proposta por Durbin e Watson (1971),  $d$ , para testar a presença de autocorrelação entre os erros ou resíduos do modelo de regressão linear (Pestana & Gageiro, 2008; Marôco, 2018). A estatística é dada por (Marôco, 2018)

$$d = \sum_{j=1}^{n-1} (e_{j+1} - e_j)^2 / \sum_{j=1}^n e_j^2 \approx 2 (1 - r_{e_{j+1}; e_j}). \quad (3.31)$$

Com a aproximação de  $d$  a  $2 (1 - r_{e_{j+1}; e_j})$ , este assume valores entre zero e 4 já que  $-1 \leq r_{e_{j+1}; e_j} \leq 1$  (Marôco, 2018). Assim, podemos concluir que: quando  $d \approx 2$  não existe autocorrelação entre os resíduos, para  $d$  muito menor do que 2 existe autocorrelação positiva, e valores de  $d$  muito maior do que 2 existe autocorrelação negativa (Pestana & Gageiro, 2008; Marôco, 2018).

Deve ter-se em atenção que, na presença de: (i) autocorrelação positiva os erros-padrão dos coeficientes de regressão tendem a ser subestimados, o que aumenta a probabilidade de erro de tipo I nos testes à significância dos coeficientes; (ii) autocorrelação negativa os erros-padrão dos coeficientes de regressão tendem a ser sobrestimados, o que aumenta a probabilidade de erro de tipo II nos testes à significância dos coeficientes (Marôco, 2018). A distribuição exata de  $d$  pode ser deduzida a partir dos valores próprios da matriz  $\mathbf{HA}$ , onde  $\mathbf{A}$  é uma matriz tal que  $d = (\mathbf{e}'\mathbf{A})/((\mathbf{e}'\mathbf{e}))$  e  $\mathbf{H}$  é a matriz de *Hat* (Durbin & Watson, 1971, citado por Marôco, 2018). Para amostras de grande dimensão  $d$  possui distribuição aproximadamente Normal com média 2 e desvio-padrão  $2/\sqrt{n}$  (Harvey, 1990). Note-se que o *IMB SPSS® Statistics* (até à versão 29) não produz o valor associado a esta estatística. Desse modo, de uma forma mais ou menos empírica, não rejeitamos  $H_0$  se  $d \approx 2,0 (\pm 0,4)$  (Marôco, 2018). Uma fórmula menos empírica para este teste, proposta por Durbin-Watson, é comparar o valor de  $d$  com um limite inferior e um limite superior para testar  $H_0$ . Pode testar-se, assim a inexistência de autocorrelação recorrendo à leitura das tabelas de Durbin-Watson com uma extensão desta proposta por Savin e White (1977)<sup>39</sup>. Ao usar o teste Durbin-Watson, (3.31), podemos, portanto, ter indicação de autocorrelação dos resíduos e a sua correção obriga à eliminação de algumas variáveis ou à transformação matemática do modelo, trazendo uniformidade dos erros percentuais ao longo da linha de regressão. A existência de autocorrelação forte entre os resíduos desaconselha a estimação dos parâmetros do modelo pelo MMQ. Em alternativa deve usar-se o método dos mínimos quadrados generalizados (Marôco, 2018).

---

<sup>39</sup> V.: Marôco, 2018, pp. 684-685; Pestana & Gageiro, 2014, pp. 674-675.

### 3.5.1.5. Linearidade

A linearidade da relação entre as variáveis dependente e independentes representa o grau em que a variação na variável dependente é associada à variável independente. Este pressuposto de regressão linear múltipla indica-nos que: (i) as variáveis independentes coletivamente estão linearmente relacionadas à variável dependente; e (ii) cada variável independente está linearmente relacionada à variável dependente. Para avaliar a linearidade podemos (Hair *et al.*, 2014): usar o modo mais comum, que consiste em examinar diagramas de dispersão das variáveis e identificar qualquer padrão não linear nos dados; executar uma análise de regressão simples e examinar os resíduos. Podemos, portanto, testar a linearidade analisando se existe uma relação linear entre as variáveis dependentes e independentes coletivamente executando um gráfico de dispersão dos ‘resíduos studentizados’ *versus* os ‘valores previstos (não padronizados)’. Os resíduos refletem a parte inexplicada da variável dependente, logo, qualquer parte não linear da relação aparecerá nos resíduos. A linearidade de qualquer relação bivariada é facilmente examinada por meio de gráficos de resíduos (Hair *et al.*, 2014). Segundo estes autores, em regressão múltipla um exame dos resíduos mostra apenas os efeitos combinados de todas as variáveis independentes, mas não podemos examinar qualquer variável independente isoladamente num gráfico de resíduos. Para atingir esse objetivo utilizamos gráficos de regressão parcial, os quais mostram a relação de uma única variável independente com a dependente, controlando os efeitos das demais variáveis independentes. Por conseguinte, o gráfico de regressão parcial reflete a relação única entre a variável dependente e cada variável independente. Este gráfico difere dos gráficos de resíduos, pois a reta que passa pelo centro dos pontos, que era horizontal nos gráficos anteriores, passará a ter inclinação para cima ou para baixo, dependendo de o coeficiente de regressão para aquela variável independente ser positivo ou negativo (Hair *et al.*, 2014). O exame das observações em torno dessa reta é feito exatamente como já descrito, mas, agora, o padrão curvilíneo indica uma relação não linear entre uma variável independente específica e a variável dependente (Gráficos 3.3.b. e e.). Esse método é mais útil quando diversas variáveis independentes estão envolvidas, já que podemos identificar que variáveis específicas violam o pressuposto de linearidade e, conseqüentemente, aplicar individualmente as ações corretivas necessárias.

### 3.5.2. Multicolinearidade

O modelo de regressão linear múltipla pressupõe que as variáveis independentes sejam linearmente independentes. Por conseguinte, uma questão-chave na interpretação da variável estatística de regressão é a correlação entre as variáveis independentes. Hair et al. (2014), indicam que esse é um problema de dados e não de especificação de modelo. A análise do modelo de regressão ajustado pode ser “extremamente confusa e desprovida de significado” (Marôco, 2018, p. 698) quando as variáveis independentes estão fortemente correlacionadas entre si, condição designada por multicolinearidade<sup>40</sup> (Marôco, 2018). A multicolinearidade, como o nome designa, aplica-se unicamente a relações lineares. A condição que, de facto, tenhamos variáveis independentes é um dos principais pressupostos a validar durante a regressão (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018; Pestana & Gageiro, 2008). Esta associação entre variáveis independentes pode ser expressa por meio de um conjunto de  $k$  constantes ( $k \leq p$ ) tal que (Marôco, 2018)

$$\sum_{j=1}^k c_j X_j \approx c_0 \quad (3.32)$$

e que, portanto pelo menos uma das variáveis independentes pode ser escrita como uma combinação linear das restantes (Weisberg, 1985; citado por Marôco, 2018)

$$X_h \approx \left( c_0 - \sum_{h \neq j=1}^k c_j X_j \right) / c_h . \quad (3.33)$$

Numa conjuntura ótima as variáveis independentes não estão correlacionadas (i.e., são ortogonais) e, nesse sentido o modelo ajustado, bem como os coeficientes de regressão, podem utilizar-se com fins inferenciais e de estimação (Marôco, 2018). Porém, na prática esta situação de perfeita independência é rara (Marôco, 2018; Pestana & Gageiro, 2008), em matrizes de dados multivariados existe sempre algum tipo de associação entre pelo menos algumas das variáveis independentes (Marôco, 2018).

Indicam-se, a título de exemplo, procedências respeitantes à multicolinearidade: as correlações podem ser meramente artificiais (p. ex., duas variáveis que medem a altura corporal, uma expressa em  $cm$  e a outra em  $m$ ), ou ocorrerem naturalmente na base de dados (p. ex., variáveis espontaneamente correlacionadas porque apresentam uma dependência comum de uma outra variável não medida devido a limitações na

---

<sup>40</sup> Quando a associação se dá apenas entre duas variáveis independentes também se designa por colinearidade.

amostragem) (Marôco, 2018); o uso de variáveis dicotômicas para representar variáveis não métricas (ou termos polinomiais para efeitos não lineares) (Hair *et al.*, 2014); o sobredimensionamento dos modelos, isto é, medir um largo número de variáveis num pequeno número de sujeitos, o que resulta, por vezes, que o número de indivíduos na amostra é menor que o número de variáveis, hipoteticamente independentes, medidas (Marôco, 2018).

A tarefa do investigador inclui, portanto: (i) avaliar o grau de multicolinearidade; (ii) determinar o seu impacto sobre os resultados; (iii) aplicar as necessárias ações corretivas, se for o caso (Hair *et al.*, 2014). Pelo exposto, avaliar a multicolinearidade, ou seja a condição que, de facto tenhamos variáveis independentes é, como inicialmente referido, um dos principais pressupostos a validar durante a regressão. Este diagnóstico, em particular no caso dos modelos exploratórios (i.e., dos modelos onde não existe um conhecimento empírico sobre o comportamento dos coeficientes de regressão) é necessário para que os objetivos de estimação e análise inferencial dos coeficientes de regressão possam ser executados com confiança (Marôco, 2018).

### **3.5.2.1. Medidas de multicolinearidade: Fator de Inflação da Variância (*Variance Inflation Factor, VIF*) e Tolerância**

A multicolinearidade pode ser identificada utilizando vários processos. O mais simples, óbvio e intuitivo para identificar a multicolinearidade é uma análise da matriz de correlação bivariadas para as variáveis independentes em análise (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). Não existe na literatura um consenso sobre um valor limite a partir do qual seja possível prever problemas da estimação do modelo devida a colinearidade entre as variáveis independentes, por exemplo: correlações bivariadas elevadas entre variáveis independentes em que  $|R| > 0,75$  levam geralmente a problemas de multicolinearidade (Marôco, 2018); a presença de altas correlações, geralmente superiores ou iguais a  $|0,90|$ , é a primeira indicação de colinearidade substancial (Hair *et al.*, 2014). Como sabemos estes coeficientes de correlação são válidos apenas para pares de variáveis. A falta de valores de correlação elevados não garante, no entanto, a ausência de colinearidade (Hair *et al.*, 2014). Para avaliar a multicolinearidade (i.e., quando mais do que duas variáveis forem colineares), a matriz de correlações já não pode ser usada, pois nada nos garante que a associação linear entre mais de duas variáveis seja refletida num dos coeficientes de

correlação bivariada (Marôco, 2018). Precisamos, portanto recorrer a uma medida que expresse o grau em que cada variável independente é explicada pelo conjunto de outras variáveis independentes.

**Fator de Inflação da Variância: *VIF* (*Variance Inflation Factor*).**

Um procedimento para detetar multicolinearidade que não sofre do problema das correlações bivariadas é o Fator de Inflação da Variância (*VIF*, *Variance Inflation Factor*) (Marôco, 2018). À medida que o erro padrão aumenta, verifica-se o aumento dos intervalos de confiança em torno dos coeficientes estimados, tornando mais difícil demonstrar que o coeficiente é significativamente diferente de zero (Hair et al., 2014). Torna-se pois importante observar que a variância de cada um dos coeficientes de regressão associados às variáveis independentes é (Marquardt, 1970, citado por Marôco, 2018)

$$\text{Var}(\hat{\beta}_i) = \sigma^2 \left( \frac{1}{1 - R_i^2} \right) \times \frac{1}{\sum_{j=1}^n (X_{ij} - \bar{X}_i)^2}, \quad (3.34)$$

onde  $R_i^2$  é o coeficiente de determinação do modelo entre a variável  $X_i$  (como variável dependente) e as outras variáveis  $X_h$  ( $h \neq i = 1, \dots, p$ ) independentes e  $\sigma^2$  pode ser estimada pelo *QME*. O termo  $1/(1 - R_i^2)$  designa, em concreto, o *VIF* para o coeficiente de regressão  $\beta_i$  associado à variável  $X_i$ . A raiz quadrada de  $VIF_i$  indica o quão grande o erro-padrão de  $\beta_i$  é, relativamente ao erro-padrão que se obteria se as variáveis não fossem colineares (Hair et al., 2014; Marôco, 2018). O *VIF* informa sobre o grau em que cada variável independente é explicada por outras variáveis independente. Quanto mais próxima de 0 estiver a medida do *VIF*, menor será a multicolinearidade (Pestana & Gageiro, 2008).

**Tolerância.**

A *Tolerância* da variável  $X_i$  é definida como (Pestana & Gageiro, 2008; Marôco, 2018)

$$\text{Tolerância} = 1 - R_i^2, \quad (3.35)$$

onde,  $R_i^2$  é o coeficiente de determinação entre  $X_i$  e as restantes variáveis independentes. O resultado de  $T$  varia entre 0 e 1, e quanto mais próximo estiver de 0, maior será a multicolinearidade (Pestana & Gageiro, 2008). Consequentemente, quanto mais próxima a medida  $T$  estiver de 1, menor será a multicolinearidade. Uma *Tolerância* igual a zero significa que a variável independente é uma combinação linear perfeita das variáveis independentes que já existem no modelo. *Tolerância* igual a 1 significa que uma variável

independente é totalmente independente das restantes. Quando a medida da *Tolerância* é próxima de zero, a variável independente  $X_i$  pode escrever-se como uma combinação “quase linear” das outras variáveis independentes e, conseqüentemente, o respetivo coeficiente de regressão é instável quer na magnitude quer no sinal (esta “instabilidade” significa que na presença de uma outra amostra aleatória da mesma população, o coeficiente associado a esta variável pode tomar um valor completamente diferente do obtido para a 1.<sup>a</sup> amostra) (Marôco, 2018).

Por definição, variáveis com baixa *Tolerância* tem valores elevados de *VIF* e vice-versa, uma vez que  $VIF = 1 / Tolerância$ . Assim, casos com níveis maiores de multicolinearidade são refletidos em valores de *Tolerância* menores e valores maiores para *VIF*.

Existem outras medidas para avaliar a multicolinearidade: Valores Próprios (*Eigenvalues*), *Condition Index* e Proporção da Variância (*Variance Proportion*)<sup>41</sup>, no entanto, não vão ser abordados no âmbito deste trabalho.

### **Padrões de referência para *Tolerância* e *VIF*.**

Uma das dúvidas comumente observada na literatura é a questão sobre o quanto de multicolinearidade é considerado excessivo. Como o valor de *Tolerância* é a quantidade de uma variável não explicada pelas outras variáveis independentes, valores de *Tolerância* pequenos (e, portanto, valores elevados de *VIF*) denotam alta colinearidade (Hair *et al.*, 2014). De acordo com Menard (1995) as medidas da *Tolerância* inferiores a 0,20 geram elevada multicolinearidade. Uma referência comum é um valor de *Tolerância* inferior a 0,10, que corresponde a um valor de *VIF* superior 10 (Hair *et al.*, 2014; Pestana & Gageiro, 2008). Marôco (2018) aponta que, de uma forma geral, medidas de *VIF* superiores a 5 (Montgomery & Peck, 1982) ou mesmo a 10 (Myers, 1986) indicam problemas com a estimação de  $\beta_i$  devido à presença de multicolinearidade.

Cada investigador deve determinar o grau de multicolinearidade que é aceitável, pois a maioria das referências recomendadas ainda permite uma colinearidade/ multicolinearidade consideravelmente elevada. Sempre, particularmente quando os tamanhos das amostras são menores, o investigador pode desejar ser mais restritivo devido aos aumentos nos erros padrão devido à multicolinearidade (Hair *et al.*, 2014). Estes autores sugerem “enfaticamente” que o investigador especifique sempre os valores de *Tolerância* (ou *VIF*)

---

<sup>41</sup> V.: Pestana & Gageiro, 2008; p. 740-742; Marôco, 2018; pp. 700-702.

permitidos em programas de regressão, porque os valores padrão para exclusão de variáveis colineares permitem um grau extremamente alto de colinearidade.

### 3.5.2.2. Os efeitos da multicolinearidade

A multicolinearidade pode ser categorizada para efeitos de estimação ou explicação. Em ambos os casos, no entanto a razão subjacente é a mesma: a multicolinearidade cria variância "compartilhada" entre as variáveis, diminuindo assim a capacidade de prever a medida dependente, bem como identificar os papéis relativos de cada variável independente (Hair *et al.*, 2014). De acordo com os autores, à medida que a multicolinearidade aumenta, a variância total explicada diminui (*estimação*). Além disso, a quantidade de variância única para as variáveis independentes é reduzida a níveis que tornam a estimativa para efeitos individuais bastante problemática (*explicação*).

Já vimos que: (i) *VIF* traduz o valor de *Tolerância* que expressa diretamente o grau de multicolinearidade, em um impacto no processo de estimação; (ii) à medida que o erro padrão aumenta, constata-se o aumento dos intervalos de confiança em torno dos coeficientes estimados, o que torna mais difícil demonstrar que o coeficiente é significativamente diferente de zero (Hair *et al.*, 2014). Marôco (2018) menciona que: (i) se a correlação múltipla entre  $X_i$  e as outras variáveis independentes for nula, então a variância de  $\hat{\beta}_i$  é a menor possível; (ii) quanto maior for a colinearidade entre  $X_i$  e as restantes variáveis independentes, esta variância é tanto maior quanto maior for a correlação múltipla. Por outro lado, ao suceder um elevado grau de multicolinearidade os principais efeitos implicam (Hair *et al.*, 2014; Pestana & Gageiro, 2008): (i) diminuição da precisão com que se estimam os parâmetros do modelo; (ii) grandes oscilações nas estimativas para os parâmetros do modelo quando se incluem ou excluem variáveis com elevada correlação entre si; (iii) o aumento do  $R^2$  pode ser pequeno em situação de elevada multicolinearidade; (iv) não havendo elevada multicolinearidade, o  $R^2$  aumenta sempre pela adição de novas variáveis explicativas (o que não acontece com  $R_a^2$ ); (v) dificuldade na interpretação dos coeficientes estimados.

Hair *et al.* (2014) fazem, ainda, referência ao facto de que multicolinearidade pode ter efeitos reais não apenas na capacidade preditiva do modelo de regressão, mas, também na estimação dos coeficientes de regressão e os seus testes de significância estatística: (i) o caso extremo de multicolinearidade no qual duas ou mais variáveis estão perfeitamente

correlacionadas, o que se chama de *singularidade*, impede a estimação de qualquer coeficiente. Apesar de *singularidades* poderem naturalmente ocorrer entre as variáveis independentes, muitas vezes elas são um resultado de erro de investigação. Não obstante, qualquer que seja o motivo, a *singularidade* deve ser removida antes que se possa proceder com a estimação dos coeficientes; (ii) quando a multicolinearidade aumenta, a capacidade para mostrar que os coeficientes de regressão estimados são significativamente diferentes de zero pode ficar seriamente comprometida devido a aumentos no erro padrão (como mostrado no valor *VIF*). Essa questão é especialmente problemática em amostras menores, onde os erros padrão são geralmente maiores por conta de erro de amostragem; (iii) além de afetar os testes estatísticos dos coeficientes ou o modelo geral, elevados graus de multicolinearidade podem também resultar em coeficientes de regressão que são incorretamente estimados e até mesmo com sinais errados. Chamada de efeito de *supressão*, revela casos em que a “verdadeira” relação entre a variável dependente e a(s) independente(s) fica oculta nas correlações bivariadas (p. ex., as relações esperadas são não significantes ou mesmo invertidas no sinal)<sup>42</sup>.

Os efeitos na explicação dizem respeito, principalmente, à capacidade do procedimento de regressão e do investigador para representar e compreender os efeitos de cada variável independente na variável estatística de regressão (Hair *et al.*, 2014). Como a multicolinearidade resulta em maiores porções de variância e compartilhada e níveis mais baixos de variância única, os efeitos das variáveis independentes individuais tornam-se menos distinguíveis. Hair *et al.* (2014), fazem referência à possibilidade de se encontrarem situações em que a multicolinearidade é tão alta que nenhum dos coeficientes de regressão independentes é estatisticamente significativo, mas o modelo de regressão geral tem um nível significativo de precisão preditiva.

De acordo com Pestana e Gageiro (2008), quando se introduzem as variáveis independentes no modelo é de interesse analisar as oscilações nas estimativas dos coeficientes ( $\hat{\beta}$ ). Deve, também ter-se presente que os coeficientes beta devem ser usados apenas como uma orientação para a importância relativa das variáveis independentes incluídas na equação e unicamente para aquelas variáveis com multicolinearidade mínima

---

<sup>42</sup> V. Hair *et al.*, 2014; pp. 193-192.

V. Cohen, J., West S. G., Aiken L., and Cohen P., 2002. Applied Multiple Regression/ Correlation Analysis for the Behavioral Sciences, 3rd-ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

(Hair *et al.*, 2014). De uma forma geral, os coeficientes de regressão associados a variáveis colineares podem ser altamente instáveis apresentando variâncias muito elevadas (Weisberg, 1985; citado por Marôco, 2018). Por outro lado, a presença de multicolinearidade não adultera de forma significativa a qualidade do ajustamento (quando exprimida, p. ex., pelo  $R^2$ ), uma vez que esta condição não afeta o problema de minimização da soma dos quadrados dos erros (Myers, 1986; citado por Marôco, 2018), salvo no caso extremo de uma ou mais variáveis serem combinações lineares perfeitas das outras variáveis independentes (Marôco, 2018). Estimativas dos efeitos reais da alta colinearidade nos coeficientes estimados são possíveis, mas estão além do objetivo desta dissertação<sup>43</sup>. Propostas para ‘suprir a elevada multicolinearidade’<sup>44</sup> são apresentadas de forma diversa na literatura, no entanto, não as vamos abordar neste trabalho.

### 3.6. Métodos de Seleção de Preditores

Na maioria dos casos de regressão linear múltipla o investigador tem um conjunto de possíveis variáveis independentes a seleccionar para incluir na equação de regressão. Pode, por conseguinte conhecer à partida quais as variáveis independentes a incluir no modelo de regressão. Nesses casos, o conjunto de variáveis independentes é especificado exatamente e o modelo de regressão é essencialmente usado numa abordagem confirmatória (Hair *et al.*, 2014). Todavia, principalmente em fases exploratórias da regressão linear, o investigador pode desconhecer qual ou quais as variáveis que conduzem ao "melhor modelo" e a decisão da escolha pode ser complicada pela presença de multicolinearidade e dos seus efeitos sobre a magnitude e o sinal dos coeficientes de regressão (Marôco, 2018). Nestes casos, o investigador pode usar uma técnica de estimação com seleção de variáveis. Métodos de seleção sequencial ou combinatorial permitem escolher algumas variáveis num conjunto de variáveis independentes (Hair *et al.*, 2014), sendo que cada um é planeado para ajudar o investigador a encontrar o “melhor” modelo de regressão.

Existem vários métodos para proceder à procura do "melhor modelo" e de acordo com Marôco (2018) nenhum deles, garantidamente, conduz ao modelo "ótimo". Tal facto leva

---

<sup>43</sup> V.: Neter, J., M. H. Kutner, W. Wassermann, & C. J. Nachtsheim (1996). Applied Linear Regression Models. 3rd ed. Homewood, IL: Irwin.

<sup>44</sup> V.: Pestana & Gageiro, 2008, p. 742; Hair *et al.*, 2014, p. 195; Belsley, D. A., E. Kuh, and E. Welsch. 1980. Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity. New York: Wiley; Neter, J., M. H. Kutner, W. Wassermann, & C. J. Nachtsheim (1996). Applied Linear Regression Models. 3rd ed. Homewood, IL: Irwin.

alguns autores a não defender estes métodos de seleção de variáveis já que, de um modo geral, capitalizam relações significativas meramente artificiais (v., p. ex.: Howell, 1999; citado por Marôco, 2018). A análise do  $R^2$  é, usualmente, o nivelador da qualidade do modelo (Marôco, 2018). De acordo com o autor, no entanto, qualquer modelo com  $n - 1$  variáveis (em que o  $n$  é a dimensão da amostra) terá um  $R^2 = 1$  (o que já não acontece com o  $R^2_a$ ) e que os modelos sobre ajustados (i.e., modelos com mais variáveis do que as realmente necessárias) apresentam capacidades de estimação muito reduzidas quando aplicados a amostras diferentes da usada para estimar o modelo. Os processos de seleção de variáveis têm a vantagem de indicar, com base num critério exato previamente definido, quais as variáveis que apresentam relações mais fortes com a variável dependente e por isso são melhores candidatas ao modelo definitivo (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018). Existem três abordagens para especificar o modelo de regressão<sup>45</sup>: (i) especificação confirmatória; (ii) métodos de seleção sequencial; (iii) abordagem combinatória (Hair *et al.*, 2014); contudo, não os vamos abordar todos neste trabalho.

### **Método *Enter* (regressão linear múltipla ‘padrão’).**

Ao utilizar este método todas as variáveis independentes inseridas no modelo são ‘forçadas’ a permanecer no modelo, com base num suporte teórico. Podendo considerar-se uma abordagem simples é, no entanto elevado o grau de exigência da mesma, uma vez que para especificar o modelo de regressão que se pretende utilizar a abordagem centra-se numa perspetiva confirmatória uma vez que o investigador especifica completamente o conjunto de variáveis independentes a serem incluídas. Assim, ao contrário dos métodos seguintes - seleção *Forward*, *Backward* e *Stepwise*, o investigador tem total controlo sobre a seleção de variáveis. Ainda que a especificação confirmatória seja um modelo conceptual simples, o investigador é completamente responsável pelas comparações entre mais variáveis independentes e maior precisão preditiva *versus* parcimónia do modelo e explicação concisa (Hair *et al.*, 2014).

### **Seleção *Forward*.**

Neste método de seleção a equação inicia com a constante. Nesse sentido, o modelo inicial inclui apenas  $\beta_0$ . As variáveis independentes são adicionadas em cada etapa desde que

---

<sup>45</sup> V. Hair *et al.*, 2014, pp 177-181

satisfaçam os critérios estatísticos de entrada (Pestana & Gageiro, 2008); comumente, um valor crítico de entrada ( $F_{Entry}$ , em *IBM SPSS® Statistics*) é considerado  $F_{Entry} = 2$  e  $\alpha = 0,10$  ou  $\alpha = 0,05$  (Marôco, 2018). Posto que um  $X_i$  entra no modelo (equação) o mesmo já não é excluído (Marôco, 2018; Pestana & Gageiro, 2008). De acordo com os autores, na primeira etapa a variável independente que melhor prevê a variável dependente é a inicialmente selecionada para entrar na equação que nos conduzirá ao modelo. Por conseguinte, a primeira variável independente adicionada é aquela que apresentar uma maior correlação (em valor absoluto) com  $Y$ , isto é a variável independente (p. ex.,  $X_1$ ) cuja adição ao modelo produzir o maior valor da estatística  $F$  da ANOVA da regressão linear (ou analogamente, que conduza ao maior aumento de  $R^2$ ) (Marôco, 2018). De acordo com o autor, esta variável é adicionada ao modelo se a estatística  $F$  associada for maior do que o  $F_{Entry}$  (ou, analogamente, se o  $p$ -value associado for menor que o nível de significância,  $\alpha$ ). Na etapa seguinte, a próxima variável independente a adicionar ao modelo é aquela que apresentar a maior correlação com  $Y$  depois de ajustados os efeitos de  $X_1$  sobre  $Y$  (Marôco, 2018). O autor indica que esta é a correlação parcial entre a nova variável adicionada (p. ex.,  $X_2$ ) e  $Y$  que pode calcular-se como a correlação simples entre os resíduos do modelo ajustado na etapa anterior (i.e.,  $Y_j = b_0 + b_1X_1$ ) com os resíduos do modelo ajustado entre cada uma das outras variáveis candidatas e  $X_1$  (p. ex.,  $X_{1j} = a_0 + a_1X_{1j}$ ). Prosseguindo com o procedimento, a adição da nova variável ( $X_2$ ) é a que conduz a um maior acréscimo da estatística  $F$ -parcial da ANOVA da regressão de  $Y$  em  $X_2$  depois de considerado o efeito de  $X_1$  (ou, de modo análogo, que conduz a um maior acréscimo do  $R^2$ )

$$F = \frac{QMR(X_2/X_1)}{QME(X_1, X_2)} \quad (3.36)$$

onde  $QMR(X_2/X_1) = SQR(X_2/X_1)/1$  é igual à soma dos quadrados do modelo de regressão entre  $Y$  em  $X_2$  depois de considerado o efeito de  $X_1$ , isto é,  $SQR(X_2/X_1) = SQR(X_1, X_2) - SQR(X_2)$  sendo  $SQR(X_1, X_2)$  e  $QME(X_1, X_2)$ , respetivamente, a soma de quadrados e o quadrado médio dos erros do novo modelo com as duas variáveis independentes (Marôco, 2018). O autor especifica que se o novo  $F$  for maior que o  $F_{Entry}$  ou possuir um  $p$ -value menor que  $\alpha$ , esta variável independente é adicionada ao modelo. Este procedimento continua até que uma determinada variável não possua um  $F$  maior que  $F_{Entry}$  (ou que o  $p$ -value associado não seja menor que o nível de significância,  $\alpha$ ), ou até

que todas as variáveis independentes entrem no modelo (Hair *et al.*, 2014; Marôco, 2018; Pestana & Gageiro, 2008).

### **Seleção *Backward*.**

Neste método, a equação do modelo é iniciada com todas as  $p$  variáveis independentes (Marôco, 2018; Pestana & Gageiro, 2008) e vai-se eliminando cada uma delas de cada vez que não contribua significativamente para a regressão (Pestana & Gageiro, 2008).

Especificamente, após iniciar-se a conceção do modelo na etapa seguinte é calculada uma estatística  $F$  parcial para cada variável como se esta fosse a última a entrar no modelo (Marôco, 2018). O autor indica que a variável com o menor valor de  $F$  (ou com maior  $p$ -value) é comparada com um valor crítico ( $F_{Removal}$ , em *IBM SPSS® Statistics*), ou com o nível de significância fixado, e se o valor de  $F$  parcial for menor que o  $F_{Removal}$ , essa variável é removida do modelo. Prosseguido, na etapa seguinte um novo modelo com  $(p - 1)$  variáveis independentes é ajustado e o menor  $F$  parcial é comparado com o  $F_{Removal}$ . O procedimento descrito prossegue até que sejam excluídas todas as variáveis no modelo ou até que o conjunto das variáveis incluídas no modelo possuam um  $F$  parcial superior ao  $F_{Removal}$  (Marôco, 2018).

### **Seleção *Stepwise*.**

Como descrito, os procedimentos de adição *Forward* e eliminação *Backward* são processos de tentativa e erro para encontrar as melhores estimativas de regressão. O método de seleção *Stepwise* “é um híbrido dos dois métodos anteriores” (Marôco, 2018, p. 706). A equação do modelo inicia com a constante, incluindo-se consecutivamente a variável independente que satisfaça o critério estatístico de entrada; mas, no entanto podem ser eliminadas variáveis independentes previamente incluídas numa etapa anterior devido a estas já não contribuírem para o modelo de regressão (Pestana & Gageiro, 2008). Após se principiar a equação do modelo com a constante, a primeira etapa inicia-se só com uma variável independente (à semelhança do método *Forward*), mas, a significância de cada adição de uma nova variável independente ao modelo é testada como no método *Backward* (Marôco, 2018). O autor especifica que este procedimento se conclui quando nenhuma das variáveis independentes ainda não presentes no modelo consegue entrar no modelo com

base no  $F_{Entry}$ , e nenhuma das variáveis independentes presente no modelo é excluída do modelo com base no valor  $F_{Removal}$ .

Marôco (2018) alude que: (i) a vantagem deste método resulta em permitir remover uma variável independente cuja importância no modelo é reduzida pela adição de novas variáveis; (ii) este método é particularmente apropriado quando existem correlações significativas entre as variáveis independentes. Por conseguinte, o método *Stepwise* é uma técnica fundamentalmente usada com três objetivos (Pestana & Gageiro, 2008): (i) identificar variáveis independentes que estejam correlacionadas entre si; (ii) explorar as variáveis independentes de maior utilidade na previsão da variável dependente, excluindo variáveis desnecessárias com vista a melhorar a investigação futura; pelo que, é uma técnica exploratória e não confirmatória, procedendo-se nesta etapa da investigação a um processo de construção de um modelo e não um procedimento para o testar; (iii) após o recurso à validação e esta nos permita generalizar para o universo os resultados obtidos após (ii), então podemos adotar esses resultados como teoria a ser aplicada em investigações futuras, recorrendo-se nesse momento aos métodos *Enter* ou *Hierárquico*. Como verificamos, o modelo de adição *Forward* é semelhante ao procedimento *Stepwise*, no sentido de que, após principiar com a constante, produz a equação de regressão iniciando com uma única variável independente, enquanto a eliminação *Backward* começa com uma equação de regressão incluindo todas as variáveis independentes e, consecutivamente, elimina variáveis independentes que não contribuem significativamente. Todos os diferentes métodos podem conduzir a diferentes “melhor modelo” (Marôco, 2018, p. 707), particularmente quando as variáveis independentes são fortemente colineares (Marôco, 2018). Quando se utilizam estes métodos, as decisões sobre a inclusão ou omissão de variáveis depende fortemente dos critérios matemáticos escolhidos, constatando-se que pequenas diferenças nessas estatísticas adotadas podem levar a outra seleção de variáveis, pelo que, dessa forma, se torna indispensável proceder à validação cruzada (Pestana & Gageiro, 2008). No caso em estudo, vamos proceder à validação cruzada, com um subconjunto de 20% dos dados que designamos por Grupo Teste, para avaliar a capacidade de generalização do modelo e permitir uma avaliação confiável do mesmo, bem como procedermos à avaliação da qualidade do modelo, usando métricas comumente usadas em regressão linear múltipla.

### 3.7. Generalização e tamanho da amostra. Avaliar a medida de qualidade do modelo

Devemos ter presente a importância em recorrer aos processos que permitem determinar quão bem o nosso modelo pode prever a saída numa amostra diferente. Avaliar a precisão do modelo para prever o resultado em amostras diferentes é designado como validação cruzada (Field, 2011; Pestana & Gageiro, 2008). Segundo os autores, para um modelo ser generalizável deve ser capaz de prever de modo preciso a mesma variável de saída a partir do mesmo conjunto de preditores num grupo de casos diferentes. Se o modelo é aplicado a uma amostra distinta e existe uma grande diferença na sua capacidade de previsão, então o modelo claramente não é generalizável (Field, 2011).

Além da sua função na determinação do poder estatístico, o tamanho da amostra também afeta a generalização dos resultados pela proporção entre observações e variáveis independentes (Hair *et al.*, 2014). Para obtermos um modelo de regressão confiável devemos, também observar o rácio de observações por cada variável independente na variável estatística: (i) a proporção deve ser, pelo menos, 15:1 (Pestana & Gageiro, 2008); (ii) as duas regras mais comuns consideram as proporções 10:1 ou 15:1 (Field, 2011); (iii) a razão jamais deve ficar abaixo de 5:1, e, apesar de a proporção mínima ser de 5:1, o nível desejado está entre 15 e 20 observações para cada variável independente (Hair *et al.*, 2014); (iv) são aceitáveis proporções de 10:1 e 15:1 (Marôco, 2018). Existem autores, no entanto, que indicam se utilizarmos o procedimento *Stepwise*, o nível recomendado aumenta para 50:1 (Wilkinson, 1975); e outros que apresentam outras regras práticas para o tamanho mínimo aceitável de uma amostra<sup>46</sup>.

Como já referido, principalmente em fases exploratórias da regressão linear desconhecemos, em parte, qual ou quais as variáveis que conduzem ao "melhor modelo". Ao utilizar um dos vários métodos de procura do "melhor modelo" nenhum deles, garantidamente, conduz ao modelo "ótimo" (Marôco, 2018). De acordo com o autor, "nenhum método de seleção de variáveis é *Fools-proof*" (Marôco, 2018, p. 705) e de um modo geral é sempre indicado: (i) validar o modelo com um outro conjunto de dados; (ii) usar, por exemplo, 60% dos dados no ajustamento do modelo, e usar os outros 40% na validação do modelo obtido. Tabachnick & Fidell (2001), citados por Pestana & Gageiro (2008), recomendam proceder à partição da amostra em duas partes aleatórias, uma de

---

<sup>46</sup> V.: p. ex.: Green, S. B. (1991). How many subjects does it take to do a regression analysis? *Multivariate Behavioural Research*. v. 26, pp. 499-510; Field, 2009, pp. 181-182; Hair *et al.*, 2014, pp. 167-169

80% para a regressão estatística e outra de 20% para a validar (*cross-validation*) e avaliar. Para o nosso estudo decidimos usar 80% das observações no ajustamento do modelo (que designamos por Grupo Treino) e 20% para avaliar a qualidade do modelo (Grupo Teste). Existem métricas que nos permitem avaliar a qualidade de um modelo de regressão linear múltipla. O erro absoluto médio (*mean absolute error*, usamos em português a sigla: EAM) é uma das métricas utilizada para avaliar o desempenho de modelos de regressão. Esta métrica indica-nos a média da diferença absoluta entre os valores previstos pelo modelo e os valores observados. Quanto menor o EAM, melhor é o desempenho do modelo. Em concreto, para o nosso estudo o valor do EAM indica-nos o valor que o modelo tende a subestimar ou superestimar a sobredosagem. Devemos ter em presente que essa é uma forma intuitiva de interpretar esse erro, não devendo confundir essa interpretação com estabelecer um intervalo de confiança para as previsões. O EAM torna-se particularmente útil em casos em que os erros próximos da mediana são mais importantes do que os erros extremos (*outliers*). O EAM é calculado a partir da média dos erros absolutos, ou seja, utilizamos o módulo de cada erro para evitar a subestimação, isso porque o valor é menos afetado por pontos especialmente extremos (*outliers*). Cada erro, pode ser interpretado como a diferença entre  $Y$  e  $\hat{Y}$  e assim, temos

$$EAM = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n |Y_j - \hat{Y}_j|. \quad (3.37)$$

O erro quadrático médio (*mean square error*, em português: EQM) é uma medida que avalia o quão próximo ou distante um conjunto de valores está de um valor esperado ou ideal. Por definição, o EQM tem como principal objetivo encontrar a diferença média de um valor e o seu parâmetro inicial. De maneira mais prática, usamos o EQM para compreender um "erro de previsão". O EQM é comumente usado para verificar a acurácia de modelos e dá um maior peso aos maiores erros, uma vez que ao calcular cada erro este é elevado ao quadrado individualmente e, após isso, a média desses erros quadráticos é calculada. Para calcular o EQM procedemos à soma de todos os resultados tidos como "erros" em relação à previsão inicial e, posteriormente, vamos dividi-los pela quantidade de valores somados. Ou seja, pretendemos apurar o quanto alguns resultados passam a afastar-se de uma média aguardada inicialmente. Nesse sentido, temos

$$EQM = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (Y_j - \hat{Y}_j)^2. \quad (3.38)$$

O EQM pode ser interpretado como o desvio padrão do erro (é a raiz quadrada da variância do erro). Esta métrica é bastante sensível a valores discrepantes (consequência de o erro ser elevado ao quadrado), uma vez que se estivermos na presença de muitos erros significativos na nossa análise, esta métrica poderá ser extrapolada.

A raiz do erro quadrático médio (*root mean square error*, em português: REQM) é uma medida de quanto os valores reais diferem dos valores previstos pelo modelo, é expressa nas mesmas unidades dos valores originais (isto é, estima o erro na unidade original). A REQM é a raiz quadrada do EQM, o que faz com que o erro retorne à unidade de medida do modelo (em EQM a unidade de medida é quadrática). Esta métrica é mais sensível a erros maiores devido ao processo de quadratura que a produziu.

A maior diferença entre o EAM e o EQM é que o EQM penaliza mais os erros maiores. Uma vez que o EQM é calculado elevando os erros ao quadrado e depois calculando a média, isso inflaciona os erros maiores, o que pode ser útil em casos em que os erros próximos da mediana são menos importantes do que os erros extremos (*outliers*). A principal diferença entre o EQM e a REQM é que o REQM é a raiz quadrada da média dos erros ao quadrado, enquanto o EQM é a própria média dos erros ao quadrado. Em geral, o REQM é mais habitualmente utilizado na avaliação do modelo em dados fora da amostra, pois fornece uma medida mais intuitiva, já que os resultados são expressos nas unidades de medida originais dos dados observados. A principal diferença entre o EAM e o REQM é que o REQM é mais sensível às observações com erros muito grandes, enquanto o EAM é mais “robusto” a *outliers*.

Em função das métricas apresentadas, torna-se importante alertar que para cada modelo podemos utilizar uma ou mais métricas combinadas para proceder à sua análise. Devemos ter, também presente que independentemente da métrica ou métricas escolhidas, abdicamos de algo na análise, ou seja, precisão, análise de *outliers* ou ambos. O  $R_a^2$  permitiu avaliar o ajuste global e o poder explicativo do modelo. Avaliamos a qualidade do modelo usando os dados de 20% das observações (que designamos por Grupo Teste) usando as medidas EAM, EQM, REQM.

**CAPÍTULO 4**  
**ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA:**  
**CONCEPÇÃO, DADOS, MÉTODOS E RESULTADOS**

## 4.1. Análise teórica: concepção

### 4.1.1. Orientações para análise e interpretação multivariada

Encontram-se na literatura diversas referências sobre o caráter diversificado das análises multivariadas de dados e que estas conduzem a robustas capacidades analíticas e preditivas. No entanto, o investigador deve ter presente que adotou a técnica multivariada mais apropriada e não confiar nesta como substituto para um eficaz desenvolvimento conceptual (Hair *et al.*, 2014). Mesmo quando aplicada corretamente, não devemos deixar de estar conscientes que os pontos fortes de acomodação de múltiplas variáveis e relações criam uma complexidade substancial nos resultados e na sua interpretação. Hair *et al.* (2014), alertam que o investigador deve olhar não só para o significado estatístico dos resultados, mas também para a sua significância prática e não concentrar-se apenas no significado alcançado dos resultados sem compreender as suas interpretações. Os autores referem ainda que a discussão do poder estatístico demonstrou o impacto substancial que o tamanho das amostras tem na obtenção de significância estatística, tanto em amostras pequenas como em grandes. Por conseguinte, a sofisticação e complexidade da técnica multivariada pode facilmente resultar em: (1) muito pouco poder estatístico para o teste identificar realisticamente resultados significativos; (2) a obtenção de sobreajustamento (*overfitting*) dos dados de modo que os resultados sejam artificialmente bons porque se ajustam à amostra, mas não fornecem qualquer generalidade (Hair *et al.*, 2014). Os autores apontam ainda que: (1) as variáveis irrelevantes aumentam geralmente a capacidade de uma técnica para se ajustar aos dados da amostra, mas à custa de se ajustar demasiado aos dados da mesma e de tornar os resultados menos generalizáveis para a população; (2) embora as variáveis irrelevantes tipicamente não enviem as estimativas das variáveis relevantes, podem mascarar os verdadeiros efeitos devido a um aumento da multicolinearidade. Quando as variáveis estão fortemente correlacionadas entre si a análise do modelo de regressão ajustado pode ser extremamente confusa e desprovida de significado, sendo nesse sentido a avaliação desta condição um dos principais pressupostos a avaliar durante a regressão linear (Marôco, 2018).

Apesar do poder estatístico das técnicas multivariadas é necessário ter consciência que raramente conseguimos alcançar a melhor previsão na primeira análise. Devemos usar os erros de previsão, para a análise dos dados nesta dissertação os resíduos da análise de

regressão, não como uma medida de dados que falharam ou meramente dados a serem eliminados, mas como um ponto de partida para diagnosticar a validade dos resultados obtidos e uma indicação das restantes relações inexplicadas (Hair *et al.*, 2014).

Sempre que uma técnica multivariada é utilizada o investigador deve objetivar não apenas estimar um modelo significativo, mas também garantir que seja representativo da população como um todo. Devemos ter permanentemente presente que o objetivo não é encontrar o melhor "ajuste" apenas para os dados da amostra, mas sim desenvolver um modelo que melhor descreva a população como um todo.

### **Estrutura para a construção do modelo de regressão linear múltipla.**

Hair *et al.* (2014), sugerem para cada técnica multivariada uma estrutura delineada em etapas para a construção dos respetivos modelos. Por outro lado, Marôco (2018) propõe um procedimento em que enquadra a teoria com a prática em *IBM SPSS® Statistics*, nomeadamente para o nosso caso visando a estimação dos coeficientes do modelo, a sua inferência sobre o modelo de regressão, a validação dos pressupostos e os métodos de seleção dos preditores. Para o desenvolvimento, interpretação e validação dos dois modelos de regressão linear múltipla que se apresentam neste trabalho, foram consultadas as referências desses dois autores.

A primeira parte (etapas 1 a 3) trata das questões abordadas na preparação da estimativa do modelo real (ou seja, objetivos de investigação, considerações de conceção da investigação e testes para pressupostos). A segunda parte (etapas 4 a 6) trata das questões relativas à estimativa, interpretação e validação do modelo. Esta orientação forneceu um método simplificado, mas sistemático, para a análise de regressão linear múltipla com análise exploratória de seleção de preditores pelo métodos *Stepwise*, avaliar a robustez dos modelos com o recurso ao método *Enter*, avaliar a qualidade dos modelos e apresentar os resultados de modelos parcimoniosos que se ajustam aos dados. Em função do descrito, estas etapas orientam-nos a:

Etapa 1 - Definir o problema de investigação, os objetivos e a técnica multivariada a ser utilizada: análise de regressão linear múltipla.

Etapa 2 - Desenvolver o plano de análise: exploração de dados.

Etapa 3 - Estimar a regressão linear múltipla e avaliar o ajuste geral do modelo:

3.1: Método *Stepwise*,

### 3.2: Método *Enter*.

Etapa 4 - Interpretar a seleção de variáveis com significância estatística.

Etapa 5 - Validar o modelo regressão linear múltipla.

Etapa 6 - Apresentar os resultados

## **4.2. Análise prática: dados, métodos e resultados**

### **4.2.1. Definição do problema de investigação, objetivos e análise de regressão linear múltipla**

#### **Definição do problema de investigação.**

Tentativas visando proporcionar aos doentes uma medicina personalizada vêm sendo estudadas, aprimoradas e disponibilizadas. No entanto, são múltiplos os fatores que afetam a variabilidade da resposta de cada doente. Nesta dissertação vamos analisar os dados de 217 doentes que sendo sujeitos a neurocirurgias, craniotomia e coluna/ espinal medula, foram submetidos a uma anestesia geral. O anestésico ideal será aquele que provoca indução e recuperação da anestesia rápidas e confortáveis para o doente, revelando-se fulcral a importância simultânea em possuir uma profundidade de anestesia apropriada para a cirurgia a realizar, e promovendo um adequado relaxamento muscular. Deve conseguir-se, também uma margem elevada de segurança para o doente, não apresentando reações adversas. Idealmente, o anestesiológista deveria ser capaz de avaliar a dose de fármaco necessária para induzir inconsciência e parar a sua administração no momento exato. No entanto, nem sempre isto acontece e existe uma sobredosagem.

#### **Objetivos.**

Após a aprovação da comissão de ética em pesquisa institucional (DEFI - Departamento de Ensino e Formação e Investigação do Centro Hospitalar Universitário Santo António, Porto) e de obter as assinaturas em termos de consentimento livre e esclarecido, doentes adultos submetidos a procedimentos neurocirúrgicos foram anestesiados. O objetivo desta dissertação é analisar dados clínicos desses doentes para verificar quais os efeitos (se existirem) de sobredosagem nos seus sinais fisiológicos, integrando uma complexidade de

covariáveis confundidoras<sup>47</sup>: dados antropométricos, estado de saúde do doente, tipo de cirurgia, parâmetros basais e diferentes protocolos de indução. O impacto do fármaco anestésico pode ser avaliado pelo seu efeito nos sinais cerebrais (eletroencefalograma) ou nos sinais hemodinâmicos (pressão arterial, frequência cardíaca, débito cardíaco), no entanto uma medida de sobredosagem é mais difícil de prever e quantificar. Com o objetivo de perceber qual a melhor abordagem para o problema em estudo, foi executada e testada uma técnica estatística de análise de dados univariada: a regressão linear múltipla.

### **Análise de Regressão Linear Múltipla.**

Para estimar a sobredosagem de anestesia foram registadas observações de um conjunto de variáveis cujos dados recolhidos dizem respeito:

(i) variáveis antropométricas: IDA (idade, anos), PES (peso, kg), GEN (género, masculino e feminino), LBM (Massa Corporal Magra/ *Lean Body Mass*, kg, *James Formula*<sup>48</sup>, variável independente);

(ii) variáveis de monitorização (sinais vitais/ fisiológicos): SAP (pressão arterial sistólica/ *systolic arterial pressure*, mmHg), DAP (pressão arterial diastólica/ *diastolic arterial pressure*, mmHg), MAP (pressão arterial média/ *mean arterial pressure*, mmHg), HR (frequência cardíaca/ *heart rate*, bpm, retirada do ECG), TEMP (temperatura, grau Celsius), SpO2 (saturação de oxigénio no sangue/ *oxygen saturation*, percentagem), EtCO2 (concentração máxima de dióxido de carbono expirado durante um ciclo respiratório, percentagem), BIS\_VI (índice bispectral do EEG, variável independente), EMG (eletromiograma, dB), SR (taxa de supressão do EEG/ *suppression rate*, percentagem).

Foram considerados diferentes tempos de monitorização para os sinais vitais/ fisiológicos do doente: (1) *Baseline* (basal/ período basal, período antes do início do tratamento/ cirurgia, BAS), antes de iniciar a infusão de fármacos (designado por tempo zero, T0); (2) LOC, momento de perda de consciência (tempo 1, T1); (3) Ce\_Max, tempo em que a concentração de propofol é máxima, momento de sobredosagem (tempo 2, T2);

---

<sup>47</sup> Em estatística, uma variável de confusão, também designada de fator de confusão ou confundidor, é uma variável que influencia tanto a variável dependente, como a variável independente, causando uma associação espúria. (v. <https://www.lecturio.com/pt/concepts/tipos-de-vieses/>, consulta em 29/05/2023).

<sup>48</sup> Compilado por: James W, *Research into Obesity*, HMSO 1976, p9. ISBN 11 450034 7. <https://www.calculator.net/lean-body-mass-calculator.html> (consulta em 29/05/2023)

(iii) variáveis relativas aos fármacos anestésicos (opióide remifentanil e hipnótico propofol): PRO\_Cp (concentração plasmática de propofol), PRO\_Ce (concentração de efeito de propofol), PRO\_InfVol (volume infundido de propofol), REM\_Cp (concentração plasmática de remifentanil), REM\_Ce (concentração de efeito de remifentanil) e REM\_InfVol (volume infundido de remifentanil). Sendo que: ‘Cp’ é concentração plasmática ( $\mu\text{g/ml}$  para o propofol ou  $\text{ng/ml}$  para o remifentanil); ‘Ce’ é concentração de efeito ( $\mu\text{g/ml}$  para o propofol ou  $\text{ng/ml}$  para o remifentanil); ‘InfVol’ é volume infundido (ml), a quantidade administrada (em mg ou  $\mu\text{g}$ ) que foi necessário calcular, para o propofol, o volume infundido vezes 10 (diluição de 10 mg/ml) e para o remifentanil, o volume infundido vezes 20 (diluição de 20  $\mu\text{g/ml}$ );

(iv) variável protocolo anestésico: diz respeito aos diferentes protocolos utilizados para proceder à indução da anestesia nos doentes. Foram usados seis protocolos anestésicos: Protocolo 1 (P1), Propofol + Remifentanil, 49 doentes; P2, Remifentanil + Propofol, 49 doentes; P3, Remifentanil + Propofol, 37 doentes; P5, Propofol + Remifentanil, 11 doentes; P6, Propofol + Remifentanil, 16 doentes; P7, Remifentanil + Propofol, 38 doentes; P8, Remifentanil + Propofol, 11 doentes. Protocolos designados por “Propofol + Remifentanil” indicam que a infusão do anestésico propofol foi iniciada primeiro seguida da infusão de remifentanil (normalmente apenas após LOC). Protocolos designados por “Remifentanil + Propofol” indicam que a infusão do analgésico remifentanil foi iniciada antes ou simultaneamente com a infusão de propofol.

Os modelos farmacocinéticos utilizados para estimar as concentrações dos fármacos anestésicos, como anteriormente já referido, foram: o Modelo de Schnider, para o hipnótico propofol e o Modelo de Minto, para o analgésico remifentanil.

No que respeita ao género, estamos na presença de 111 (51%) e 106 (49%) indivíduos, respetivamente do género feminino e masculino. Em relação ao protocolo anestésico, 141 indivíduos (65%) foram objeto de procedimentos cirúrgicos através dos protocolos 2, 3, 7 e 8 e 76 indivíduos através dos protocolos 1, 5 e 6. Apresenta-se na Tabela 4.1 as estatísticas descritivas para as variáveis antropométricas.

**Tabela 4.1: Estatísticas Descritivas: variáveis antropométricas.**

		IDA	PES	ALT	LBM <sup>a</sup>	IMC
N	Válido	217	217	217	217	217
	Omisso	0	0	0	0	0
Média		52.70	69.04	163.69	46.655661	26.074527
Desvio-padrão		15.329	13.055	11.199	9.3446282	8.4087534
Intervalo		67	76	121	122.5554	119.2021
Mínimo		18	39	68	-56.6946	14.8810
Máximo		85	115	189	65.8608	134.0830

<sup>a</sup> *Fórmula James*

Os dados métricos, também chamados de dados quantitativos, dados intervalares ou dados proporcionais, identificam ou descrevem indivíduos (ou objetos) não apenas pela posse de um atributo, mas também pela quantia ou grau em que o indivíduo pode ser caracterizado pelo atributo. Dados não-métricos, também designados dados qualitativos, são atributos, características ou propriedades categóricas que identificam ou descrevem um indivíduo ou objeto. Diferem dos dados métricos no sentido de indicarem a presença de um atributo, mas não uma quantidade. Uma variável dicotômica é uma variável não-métrica transformada numa variável métrica. As variáveis Dummy são variáveis não métricas, binárias. Variáveis Dummy são usadas na modelagem estatística para converter dados categóricos num formato numérico, permitindo que possam ser incluídos na análise estatística (nos modelos estatísticos), particularmente em modelos de regressão, sem perder a essência da informação categórica. Estas variáveis são binárias, o que significa que assumem apenas dois valores possíveis, usualmente 0 e 1. Para a construção das variáveis Dummy devemos considerar algumas etapas:

- (i) identificar as variáveis categóricas (nominais ou ordinais ) no conjunto de dados que precisam ser transformadas;
- (ii) para cada variável categórica, devemos listar todas as categorias distintas;
- (iii) para cada categoria da variável, criamos uma variável Dummy ( $n - 1$  variáveis Dummy são necessárias para  $n$  categorias, para evitar multicolinearidade);
- (iv) atribuímos valores binários (0 ou 1) a cada variável Dummy com base na presença da categoria em cada observação;

(v) a categoria não representada pela sua própria variável Dummy é a categoria de referência ou base. Esta categoria é implicitamente comparada com as outras categorias através das variáveis Dummy;

(vi) usamos as variáveis Dummy no modelo estatístico em conjunto com as outras variáveis numéricas. Os coeficientes das variáveis Dummy em modelos de regressão, por exemplo, indicar-nos-ão a mudança na variável dependente quando a categoria muda da categoria de referência para a categoria representada pela variável Dummy.

É importante verificar a multicolinearidade, especialmente em modelos de regressão linear, quando você estamos na presença de várias variáveis Dummy. Uma alta correlação entre as variáveis pode distorcer os resultados do seu modelo. Ao converter dados categóricos na forma numérica, as variáveis Dummy permitem o tratamento matemático de atributos qualitativos na modelagem estatística e no teste de hipóteses.

O problema em estudo apresenta uma única variável dependente métrica relacionada com duas ou mais variáveis explicativas (independentes ou preditoras) métricas ou não métricas (binárias, variáveis *Dummy*). Em concreto, foram estimados dois modelos de regressão linear múltipla (para cada uma das variáveis dependentes) e avaliou-se o ajuste geral de cada um dos modelos.

#### **4.2.2. Desenvolver o plano de análise: exploração dos dados.**

##### **Grupo Treino/ Grupo Teste.**

Para proceder à análise das observações da amostra foi tomada a decisão de usar 80% dos dados no ajustamento do modelo e 20% para validar/ avaliar a qualidade do modelo.

Recorrendo ao *IBM SPSS® Statistics* (Anexo I) efetuou-se a divisão aleatória da amostra em duas subamostras: uma para estimar o modelo e a outra para estimar a precisão preditiva. Nesse sentido, procedeu-se: (1) divisão dos dados de 217 doentes em duas subamostras, que vamos designar por Grupo Treino/ para estimar o modelo e Grupo Teste/ para estimar a precisão preditiva; (2) o Grupo Treino resultou numa seleção de 183 doentes e o Grupo Teste resultou numa seleção de 34 doentes<sup>49</sup>.

---

<sup>49</sup> O *IBM SPSS® Statistics* apresenta como resultado uma seleção aleatória de doentes que corresponde a, aproximadamente, 80% e 20% para cada um dos grupos de interesse, respetivamente, Grupo Treino e Grupo Teste.

### Número de observações.

Como veremos no processo de construção do modelo, a proporção de observações situar-se-á em consonância com as referências bibliográficas indicadas: nunca inferior a 5:1 e aproximando-se do nível desejado de 10:1 e 15:1.

### Variáveis dependentes.

No modelo de regressão linear múltipla em estudo a variável dependente é a ‘sobredosagem’. Foram estudadas duas variáveis dependentes, tendo como referência as seguintes definições para a sobredosagem de anestesia (sobredosagem de propofol): (1) *sobredosagem* = diferença entre concentração de propofol (Ce) máxima (T2) e a concentração de propofol (Ce) em LOC (T1); e (2) *sobredosagem* = quantidade de propofol infundido até LOC em mg/kg? Será mais do que o recomendado? (recomendado na bula do propofol: 2 mg/kg a 2,5 mg/kg). Nesse sentido, obtivemos, respetivamente, as seguintes variáveis dependentes

$$PRO\_Ce\_VD = PRO\_Ce\_Ce\_Max (\mu\text{g/ml}) - PRO\_Ce\_LOC (\mu\text{g/ml}), \mu\text{g/ml} \quad (4.1)$$

e

$$PRO\_InfVol\_LOC\_VD = (PRO\_InfVol\_LOC (\text{ml}) \times 10) (\text{mg}) / \text{peso do doente (kg)}, \text{mg/kg}. \quad (4.2)$$

### Variáveis independentes.

Como já referido, é necessário calcular a quantidade de fármaco administrada, o que para o propofol é o volume infundido (0,1 ml/kg = 1 mg/kg) e para o remifentanil é o volume infundido (0,1 ml/kg = 2 mg/kg). Uma vez que o volume infundido é apresentado em mililitros, em cada uma das variáveis inicialmente obtidas, *REM\_InfVol\_LOC* e *REM\_InfVol\_Ce\_Max*, realizaram-se os seguintes cálculos (executados em *IBM SPSS® Statistics*), obtendo-se as duas novas variáveis

$$REM\_InfVol\_LOC\_A = (\text{Remifentanil\_InfVol\_LOC (ml)} \times 20) (\text{mg}) / \text{peso do doente (kg)}, \text{mg/kg}; \quad (4.3)$$

e

$$REM\_InfVol\_Ce\_Max\_A = (\text{Remifentanil\_InfVol\_Ce\_Max (ml)} \times 20) (\text{mg}) / \text{peso do doente (kg)}, \text{mg/kg}. \quad (4.4)$$

Procedeu-se a pesquisas e cálculos adicionais, especificamente: (i) a evolução das pressões arteriais e frequências cardíacas avaliada de forma relativa, através de percentagem da BAS; (ii) o peso ideal dos doentes através do Índice de Massa Corporal (IMC); (iii) transformar em variáveis *Dummy* a variável dos doentes relativa ao género e as variáveis respeitantes aos protocolos anestésicos; (iv) a possibilidade de estimar o débito cardíaco dos doentes através da pressão arterial e da frequência cardíaca. Apresentam-se, de seguida, os procedimentos para esses cálculos adicionais (executados em *IBM SPSS® Statistics*) e as pesquisas efetuadas.

(i) Para avaliar de forma relativa, através de percentagem da BAS, a evolução das pressões arteriais sanguíneas e as frequências cardíacas, foram criadas, em LOC e Ce\_Max, oito novas variáveis: *SAP1*, *DAP1*, *MAP1*, *HR\_ECG1*, *SAP2*, *DAP2*, *MAP2*, *HR\_ECG2*, designadamente

$$SAP1 = (SAP\_LOC - SAP\_BAS) / SAP\_BAS \times 100, \quad (4.5)$$

e assim, sucessivamente, para *DAP1*, *MAP1* e *HR\_ECG1*.

O mesmo procedimento para

$$SAP2 = (SAP\_Ce\_Max - SAP\_BAS) / SAP\_BAS \times 100, \quad (4.6)$$

procedendo-se, de igual modo, para *DAP2*, *MAP2* e *HR\_ECG2*.

(ii) Procedeu-se ao cálculo do peso ideal dos doentes, criando-se a variável independente

$$IMC = \text{Peso} / ((\text{Altura}/100) \times (\text{Altura}/100)), \text{ kg/m}^2. \quad (4.7)$$

(iii) A variável relativa ao género e as variáveis relativas ao protocolo anestésico foram transformadas em variáveis *Dummy*, tendo-se obtido duas novas variáveis: *MAS* e *PRO\_REM\_PROT* (Anexo II). Em conformidade com a administração dos protocolos anestésicos, ao construir as variáveis *Dummy* foram considerados dois grupos: (i) P1, P5 e P6/ Propofol + Remifentanil, e (ii) P2, P3, P7 e P8/ Remifentanil + Propofol. Nesse sentido, se *PRO\_REM\_PROT* = 1 (Protocolos 1, 5 e 6) o número 0 significa que o protocolo utilizado foi Remifentanil + Propofol (Protocolos 2, 3, 7 e 8). Passamos a ter: (i) 141 (65%) doentes com a administração de fármacos feita através dos protocolos 1, 5 e 6; e 76 (35%) doentes com a administração de fármacos através dos protocolos 2, 3, 7 e 8.

(iv) O volume sistólico é a quantidade de sangue que o coração bombeia de cada vez que bate, e a frequência cardíaca é o número de vezes que o coração bate por minuto. O volume sistólico (SV) pode ser calculado como a diferença entre o volume diastólico final

do ventrículo esquerdo (EDV) e o volume sistólico final do ventrículo esquerdo (ESV),  $SV = EDV - ESV$ . Um débito cardíaco suficiente ajuda a manter a pressão arterial em níveis necessários para fornecer sangue rico em oxigénio para o cérebro e outros órgãos vitais. Podemos calcular o débito cardíaco fazendo  $\text{débito cardíaco} = SV \times HR$ . Não foi possível, com os nossos dados, calcular o débito cardíaco dos doentes.

Tivemos ainda presente que as estimativas da massa corporal magra foram utilizadas nos modelos do propofol (Schnider *et al.*, 1988) e do remifentanil (Minto *et al.*, 1997). As equações que estes autores utilizaram foram as atribuídas a James (1976) na publicação “*Research into Obesity*”. Sabe-se, porém que estas equações evidenciam ter uma falha, na medida em que parecem subestimar a LBM em obesos<sup>50, 51</sup>. Como tal, as bombas comerciais de infusão TCI são frequentemente limitadas ao peso do doente<sup>52</sup>.

#### 4.2.3. Estimar a regressão linear múltipla e avaliar o ajuste geral do modelo

Pretende-se estimar os modelos de regressão linear múltipla para as variáveis dependentes *PRO\_Ce\_VD* e *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*. Duas questões se colocam: (1) será possível estimar a sobredosagem de propofol em função das variáveis independentes? (2) todas as variáveis independentes têm interesse para o modelo?

Para obter um modelo que permita prever a sobredosagem da anestesia em função de um conjunto de preditores, escolhemos o método *Stepwise* para a seleção de variáveis independentes. O método de seleção sequencial *Stepwise* é “particularmente apropriado quando existem correlações significativas entre as variáveis independentes” (Marôco, 2018, p. 706). Em consonância com este autor, Pestana & Gageiro (2008) apontam que com o método *Stepwise* pretendemos explorar as variáveis independentes de maior utilidade na previsão da variável dependente, pelo que objetivamos excluir variáveis “desnecessárias” com a perspectiva de melhorar o modelo. Após o processo exploratório de construção do modelo, pretende-se com o recurso ao método *Enter* assegurar a robustez das variáveis independentes selecionadas pelo algoritmo, comparando os coeficientes beta, o  $R_a^2$  e o QME em cada um dos modelos obtidos. Para validar/ avaliar a qualidade geral

---

<sup>50</sup> [http://opentci.com/doku.php?id=issues:obesity\\_and\\_lean\\_body\\_mass](http://opentci.com/doku.php?id=issues:obesity_and_lean_body_mass) (consulta em: 17/07/2023)

<sup>51</sup> SIVA UK Scientific meeting 2004. Delivery of Remifentanil by TCI in obese patients is influenced by the method of calculation of lean body mass. Dr. Iain Glen, Knutsford.

<sup>52</sup> An exploration of James lean body mass (LBM) formulae: time to consider others! Richard Muirhead, Rotherham General Hospital, Moorgate Road, Rotherham S60 2UD UK. [http://muirheads.co.uk/richard/RM\\_poster.pdf](http://muirheads.co.uk/richard/RM_poster.pdf) (consulta em: 17/07/2023)

do modelo com as observações dos doentes do Grupo Teste recorreremos aos EAM, EQM, REQM e  $R_a^2$ . Por fim, apresenta-se o ajuste geral do modelo mais parcimonioso com o objetivo do mesmo ser generalizável, isto é que os resultados obtidos com as observações da amostra possam ser transpostos para a população.

#### **4.2.3.1. Modelo de Regressão Linear Múltipla: variável dependente *PRO\_Ce\_VD***

##### **Método *Stepwise*.**

A regressão linear múltipla com seleção de variáveis *Stepwise* foi utilizada para obter um modelo parcimonioso que permitisse predizer a ‘sobredosagem’, *PRO\_Ce\_VD*, em função de um conjunto de 21 variáveis independentes: *IDA, MAS, PES, LBM, IMC, SAP1, DAP1, MAP1, HR\_ECG1, SAP2, DAP2, MAP2, HR\_ECG2, BIS\_BAS, BIS\_LOC, BIS\_Ce\_Max, REM\_Ce\_LOC, REM\_Ce\_Ce\_Max, REM\_InfVol\_LOC\_A, REM\_InfVol\_Ce\_Max\_A* e *PRO\_REM\_PROT*. Para a dimensão da amostra, a proporção entre observações e variáveis independentes é de  $9 \div 1$ , o que se considerou aceitável e se encontra em consonância com o descrito nas referências bibliográficas apresentadas neste trabalho. Como descrito em Marôco (2018), avaliou-se a multicolinearidade, executou-se a identificação de eventuais observações atípicas e/ou influentes e avaliaram-se os pressupostos do modelo, analisando-se, nomeadamente, a normalidade, a homogeneidade, a linearidade e a independência dos erros.

Após o procedimento em *IBM SPSS® Statistics*, na abordagem exploratória com o método *Stepwise* (Critérios: Probabilidade de *F* ser inserido  $\leq 0,050$ , Probabilidade de *F* ser removido  $\geq 0,100$ ), foram incluídas no modelo as seguintes variáveis: *REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, REM\_InfVol\_LOC\_A, HR\_ECG1, DAP1* e *HR\_ECG2* (Anexo III). Para avaliar a multicolinearidade e os seus efeitos considerou-se o *VIF* porque nos dá uma “medida” da multicolinearidade. Como anteriormente referido, o limite deste valor não é fixo.

Encontram-se na literatura vastas referências a uma ‘regra de ouro’ que é considerar *VIF*  $> 10$ , o que dá mais ou menos um aumento de três no desvio-padrão face a correlação zero de uma variável com as outras (se optássemos por escolher *VIF*  $> 5$ , valor também utilizado por muito autores, dá-nos um aumento de mais ou menos dois no desvio-padrão).

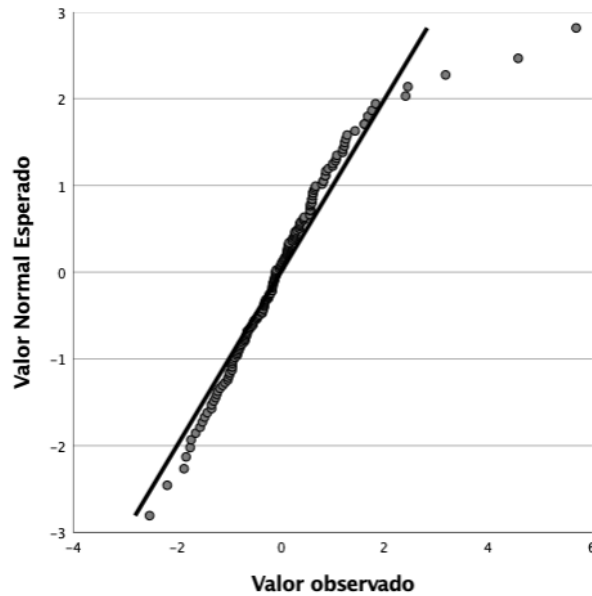
Procedeu-se à análise, constatando-se que não existem valores de *VIF* elevados indicadores de problemas de multicolinearidade (Anexo IV).

O pressuposto da normalidade dos resíduos foi testado usando: (i) o teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors) (Tabela 4.1); (ii) a curtose e a assimetria (Anexo V); e (iii) a visualização de um ‘Gráfico Q-Q Normal dos Resíduos Studentizados’ (*Normal Q-Q Plot of Studentized Residual*), onde no eixo das abcissas é representada a ‘probabilidade observada dos erros’ e no eixo das ordenadas se representa a ‘probabilidade que se observaria se os erros possuísem distribuição normal’ (Gráfico 4.1). Nesse sentido, interpretando os resultados obtidos, temos, respetivamente para cada um dos métodos: (i) sendo  $p\text{-value} < 0,001$  (v. ‘Sig.’, Tabela 4.2) rejeitamos a hipótese de que a variável SDR (resíduo studentizado excluído/ *studentized deleted residual*) segue uma distribuição normal (para  $\alpha = 0,05$ ); (ii) com os valores obtidos de  $sk = 1,735$  e  $ku = 8,265$ , como  $|ku| > 7$  o grau de achatamento da curva da distribuição não nos permite validar a aderência à normalidade dos resíduos (Marôco, 2018); (iii) pela visualização gráfica, identificamos alguns pontos que não estão perfeitamente alinhados ao longo da linha diagonal (a distribuição apresenta um certo ‘pico’/ ‘desvio’), mas permite-nos concluir que os resíduos estão suficientemente próximos da normalidade. A visualização do ‘Gráfico Q-Q Normal dos Resíduos Studentizados’ sinaliza que estamos na presença de alguns pontos (poucos) que conduzem a problemas de normalidade, mas a maioria dos outros pontos estão bem distribuídos/ alinhados ao longo da linha diagonal. Por conseguinte, uma vez que necessitamos que os resíduos sejam aproximadamente normalmente distribuídos, pois os métodos paramétricos e a análise de regressão múltipla são bastante robustos para desvios da normalidade (Marôco, 2018), prosseguiu-se com a análise.

**Tabela 4.2: Teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors). Normalidade dos resíduos, método *stepwise*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Estatística	g.l.	Sig.
Resíduo studentizado excluído	0,102	178	< 0,001

*a. Correlação de Significância de Lilliefors*



**Gráfico 4.1: Normal Q-Q dos resíduos studentizados.  
Método *stepwise*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

O pressuposto da homocedasticidade dos resíduos foi testado através do teste de White (Tabela 4.3) e da visualização gráfica dos ‘Resíduos Padronizados da Regressão’ *versus* ‘Valor Previstos Padronizados da Regressão’ (*Regression Standardized Residual vs. Regression Standardized Predicted Value*) (Gráfico 4.2). Pelo teste de White, sendo  $\chi^2(35) = 118,836$  com  $p\text{-value} < 0,001$ , rejeita-se a hipótese nula da homogeneidade da variância dos resíduos. Observando o Gráfico 4.2, constata-se que a propagação dos resíduos não aumenta ou diminui à medida que nos movemos através dos valores previstos, ou seja os pontos não exibem um padrão, encontrando-se aproximadamente uniformemente dispersos em torno do valor nulo. Em consonância com o exposto para a normalidade, prosseguiu-se com a análise.

O pressuposto da linearidade foi avaliado recorrendo à visualização gráfica dos ‘Resíduos Padronizados da Regressão’ *versus* ‘Valor Previstos Padronizados da Regressão’ (Gráfico 4.2). Uma vez que os resíduos formam uma faixa horizontal, a relação entre a variável dependente e as variáveis independentes provavelmente será linear, sendo possível validar o pressuposto da linearidade. O pressuposto da independência dos resíduos foi testado e validado pela estatística de Durbin-Watson,  $d = 1,74$  (Anexo VI).

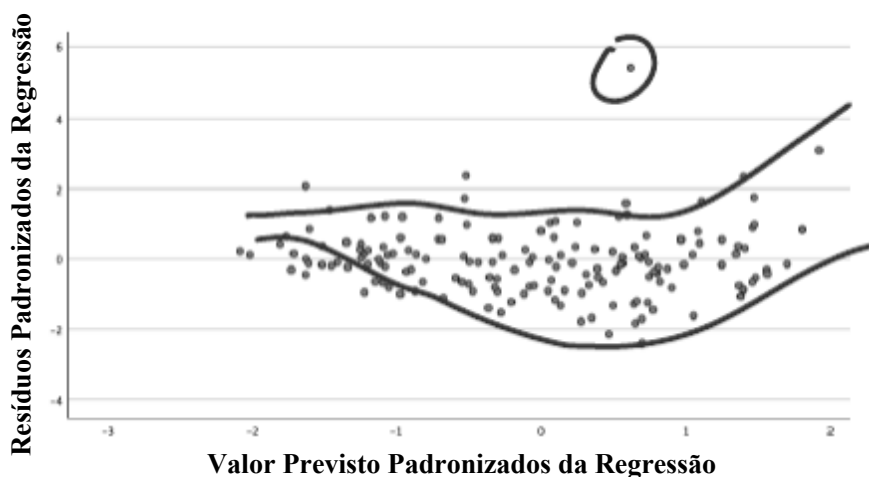
**Tabela 4.3: Teste de White para heterocedasticidade.**  
**Método *stepwise*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

Teste White para Heterocedasticidade <sup>a,b,c</sup>		
Qui-quadrado	df	Sig.
118,836	35	< 0,001

a. Variável dependente: *PRO\_Ce\_VD*

b. Testa a hipótese nula de que a variação dos erros não depende dos valores das variáveis independentes.

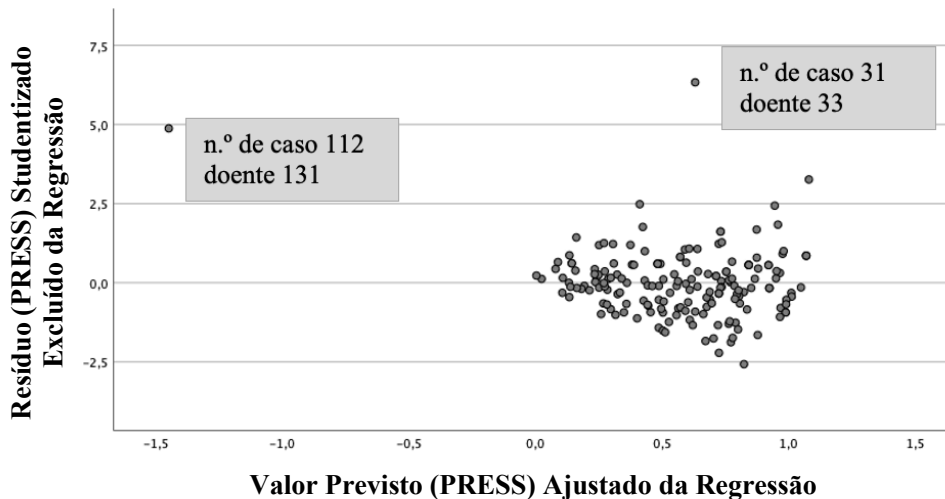
c. Design: Intercepto + *REM\_Ce\_LOC* + *IDA* + *PES* + *REM\_InfVol\_LOC\_A* + *HR\_ECG1* + *DAP1* + *HR\_ECG2* + *REM\_Ce\_LOC* \* *REM\_Ce\_LOC* + *REM\_Ce\_LOC* \* *IDA* + *REM\_Ce\_LOC* \* *PES* + *REM\_Ce\_LOC* \* *REM\_InfVol\_LOC\_A* + *REM\_Ce\_LOC* \* *HR\_ECG1* + *REM\_Ce\_LOC* \* *DAP1* + *REM\_Ce\_LOC* \* *HR\_ECG2* + *IDA* \* *IDA* + *IDA* \* *PES* + *IDA* \* *REM\_InfVol\_LOC\_A* + *IDA* \* *HR\_ECG1* + *IDA* \* *DAP1* + *IDA* \* *HR\_ECG2* + *PES* \* *PES* + *PES* \* *REM\_InfVol\_LOC\_A* + *PES* \* *HR\_ECG1* + *PES* \* *DAP1* + *PES* \* *HR\_ECG2* + *REM\_InfVol\_LOC\_A* \* *REM\_InfVol\_LOC\_A* + *REM\_InfVol\_LOC\_A* \* *HR\_ECG1* + *REM\_InfVol\_LOC\_A* \* *DAP1* + *REM\_InfVol\_LOC\_A* \* *HR\_ECG2* + *HR\_ECG1* \* *HR\_ECG1* + *HR\_ECG1* \* *DAP1* + *HR\_ECG1* \* *HR\_ECG2* + *DAP1* \* *DAP1* + *DAP1* \* *HR\_ECG2* + *HR\_ECG2* \* *HR\_ECG2*



**Gráfico 4.2: Resíduo Padronizados da Regressão vs. Valor Previsto Padronizado da Regressão. Método *stepwise*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

Procedeu-se à identificação de eventuais observações atípicas. Os valores ‘PRESS’ demonstram superioridade na identificação de *outliers*, por exemplo, em comparação com o gráfico dos resíduos estandardizados (Marôco, 2018). Pela visualização gráfica dos ‘Resíduo (PRESS) Studentizado da Regressão’ versus ‘Valor Previsto (PRESS) Ajustado da Regressão’ (*Regression Studentized Deleted (PRESS) Residuals vs. Regression Adjusted (PRESS) Predicted Value*) (Gráfico 4.3), é aparente a existência dois *outliers*: os números de caso 112 (doente 131) e 31 (doente 33), que apresentam, respetivamente,  $SDR = 4,879$  e  $SDR = 6,333$ .

Recorreu-se aos valores da tabela ‘Diagnóstico entre Casos’ (Tabela 4.4), verificando-se a existência de *outliers*, uma vez que os números de casos 31 (doente 33) e 160 (doente 185) apresentam ‘Erros dos Resíduos’ considerados elevados (com valores superiores a  $\pm 3$  desvios-padrão acima da média dos outros resíduos), respetivamente, 5,394 e 3,101.



**Gráfico 4.3: Valores PRESS. Outliers, método *stepwise*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

**Tabela 4.4: Diagnóstico entre Casos. Outliers, método *stepwise*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

*Diagnóstico entre casos<sup>a</sup>*

Número do caso	Erro Resíduo	PRO_Ce_VD	Valor previsto	Resíduo
31	5,394	1,8230	,750010	1,0729897
160	3,101	1,7260	1,109249	,6167509

*a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD*

Para averiguar a influência de cada uma das observações sobre os valores estimados procedeu-se à execução do gráfico ‘Valor de Influência Centrado’ *versus* ‘Valor Previsto Padronizado’ (*Centered Leverage Value vs. Standardized Predicted Value*) (Gráfico 4.4), verificando-se que o número de caso 112 (doente 131) apresenta um valor de *Leverage* centrado de 0,787 (superior a 0,5) tendo sido por isso classificado como possível observação influente. Para detetar a influência de cada observação na estimação dos  $\beta_i$  recorreremos aos gráficos de *DfBetas* para cada coeficiente de regressão. Para a variável IDA, por exemplo, é possível verificar que as observações relativas aos casos 31 (doente



Foram consultadas as observações na amostra relativas ao conjunto de doentes identificados pelos métodos estudados, não se tendo verificado aparente existência de erros na base de dados (os valores para três desses doentes: 33, 131 e 185, relativos às variáveis consideradas na análise encontram-se no Anexo VIII). Tivemos em consideração que estas observações podem revelar que as características destes indivíduos podem ser pouco frequentes, mas que os mesmos podem existir na população. Nesse sentido, ponderando a decisão a tomar, o que nos levou a ser conservadores em função da grande variabilidade dos dados, procedeu-se à exclusão dos valores *outliers* e/ ou de influência respeitantes a duas observações atípicas (i.e., observações com um resíduo studentizado, em valor absoluto, superior a 1,96) respeitantes às observações relativas aos doentes 33 (caso 31) e 131 (caso 112), admitindo, por conseguinte, que a população em estudo não suporta a existência das características destes doentes.

A seleção das variáveis pelo método *Stepwise* prosseguiu sem as observações com valores *outliers* e/ ou de influência identificados. Efetuou-se, de novo, o respetivo procedimento em *IBM SPSS® Statistics*, tendo sido incluídas no modelo as seguintes variáveis: *REM\_Ce\_LOC*, *IDA*, *PES*, *REM\_InfVol\_LOC\_A*, *SAPI*, *HR\_ECG1*, *PRO\_REM\_PROT* e *BIS\_LOC* (Anexo IX). Procedeu-se à análise dos valores de *VIF*, constatando-se a existência de valores excessivamente elevados, indicadores de problemas de multicolinearidade: *REM\_Ce\_LOC*, *REM\_InfVol\_LOC1* e *PRO\_REM\_PROT*, com valores de *VIF*, respetivamente 36,992; 20,216 e 19,581 (Tabela 4.5, v. tabela com os *outputs*/ valores totais em Anexo X). Decididamente, estas variáveis apresentam multicolinearidade e uma delas pode ser eliminada da análise. Como: (i) a variável *REM\_Ce\_LOC* ‘contém’ mais informação do que a variável *REM\_InfVol\_LOC\_A*, e (ii) em LOC o anestesiológista controla a indução, uma vez que é ele que estabelece no início da anestesia, optamos por remover nesta fase apenas a variável referente ao volume e não a da concentração, avaliando de seguida os resultados gerados. Nesse sentido, procedeu-se à exclusão da variável *REM\_InfVol\_LOC\_A*.

**Tabela 4.5: Coeficientes do modelo. *VIF*, multicolinearidade, método *stepwise*, c/ exclusão de *outliers*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

*Coeficientes<sup>a</sup>*

Modelo		Coeficientes não Padronizados		Coeficientes Padronizados		Estatísticas de Colinearidade		
		B	Padrão	Beta	t	Sig.	Tolerância	VIF
8	(Constant)	,828	,151		5,499	<,001		
	REM_Ce_LOC	,247	,060	,966	4,143	<,001	,027	36,992
	IDA	,006	,001	,283	6,282	<,001	,722	1,385
	PES	-,009	,001	-,351	-8,235	<,001	,807	1,239
	REM_InfVol_LOC_A	-,603	,110	-,944	-5,475	<,001	,049	20,216
	SAP1	,005	,001	,146	3,651	<,001	,923	1,083
	HR_ECG1	-,002	,001	-,105	-2,697	,008	,965	1,036
	PRO_REM_PROT	-,338	,110	-,522	-3,078	,002	,051	19,581
	BIS_LOC	,002	,001	,115	2,615	,010	,757	1,321

a. Variável Dependente: *PRO\_Ce\_VD*

A seleção das variáveis pelo método *Stepwise* prosseguiu com a exclusão da variável independente *REM\_InfVol\_LOC\_A*. Obtiveram-se as seguintes variáveis incluídas no modelo: *IDA*, *PES*, *SAP1*, *HR\_ECG1*, *PRO\_REM\_PROT* e *BIS\_LOC* (Tabela 4.6).

**Tabela 4.6: Variáveis inseridas no modelo. Método *stepwise*.**

<i>Variáveis inseridas/ removidas<sup>a</sup></i>		
Modelo	Variáveis inseridas	Variáveis removidas
1	REM_Ce_LOC	.
2	IDA	.
3	PES	.
4	SAP1	.
5	HR_ECG1	.
6	PRO_REM_PROT	.
7	.	REM_Ce_LOC
8	BIS_LOC	.

(a) Variável dependente: *PRO\_Ce\_VD*. Método: *Stepwise* (Critérios: Probabilidade de *F* ser inserido  $\leq 0,050$ , Probabilidade de *F* ser removido  $\geq 0,100$ ).

Consultaram-se os valores de *VIF* verificando-se que não existem problemas de multicolinearidade (Anexo XI). O pressuposto da normalidade dos resíduos foi testado usando: (i) o teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors) (Anexo XII), do qual resultou um  $p\text{-value} = 0,200$  (v. 'Sig.', Anexo XI), pelo que não rejeitamos a hipótese de que a variável relativa aos *SDR* segue distribuição normal (para o nível de significância  $\alpha = 0,05$ ); (ii) os valores relativos à curtose e assimetria permitem-nos validar a aderência à normalidade dos resíduos (Anexo XIII); e a visualização do 'Gráfico Q-Q Normal dos Resíduos Studentizados' permite-nos afirmar que os resíduos estão suficientemente próximos da normalidade (Anexo XIV). Por conseguinte, estamos em condições de concluir que os resíduos apresentam distribuição normal. O pressuposto da homocedasticidade dos resíduos foi testado através: (i) do teste de White (Anexo XV), que indicou um  $\chi^2(26) = 34,479$  com  $p\text{-value} = 0,123$  (v. 'Sig.', Anexo XV), pelo que não rejeitamos a hipótese nula da homogeneidade da variância dos resíduos; (ii) e da visualização gráfica dos 'Resíduos Padronizados da Regressão' versus 'Valor Previstos Padronizados da Regressão' (Anexo XVI), observa-se que a propagação dos resíduos não aumenta ou diminui à medida que nos movemos através dos valores previstos, ou seja, os pontos não exibem um padrão, encontrando-se aproximadamente uniformemente dispersos em torno do valor nulo. Pelo exposto, validamos o pressuposto da homocedasticidade dos resíduos. O pressuposto da linearidade foi testado recorrendo à visualização gráfica dos 'Resíduos Padronizados da Regressão' versus 'Valor Previstos Padronizados da Regressão' (Anexo XVI). Uma vez que os resíduos formam uma faixa horizontal, a relação entre a variável dependente e as variáveis independentes é linear, sendo possível validar o pressuposto da linearidade. O pressuposto da independência dos resíduos foi testado e validado pela estatística Durbin-Watson,  $d = 1,824$  (Anexo XVII).

Apresentam-se na Tabela 4.7 os resultados da análise de regressão linear múltipla pelo método *Stepwise* (v.: Anexos XI, XVII e XVIII, com *outputs*/ valores totais para, respetivamente, Coeficientes, Resumo, ANOVA do modelo):

**Tabela 4.7: Regressão linear múltipla.  
Método *stepwise*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

PRO_Ce_VD	B	95% IC para B		SE B	$\beta$	R <sup>2</sup>	R <sub>a</sub> <sup>2</sup>
		LI	LS				
Modelo						,721	,711*
CONSTANTE	,640*	,419	,862	,112			
IDA	,008*	,006	,010	,001	,390*		
PES	-,007*	-,009	-,005	,001	-,277*		
SAPI	,005*	,002	,007	,001	,145*		
HR_ECG1	-,002**	-,004	-,001	,001	-,128**		
PRO_REM_PROT	-,380*	-,440	-,320	,030	-,565*		
BIS_LOC	,002***	,000	,004	,001	,104***		

Nota: Modelo = Método Stepwise em IBM SPSS ® Statistics; B = Coeficientes não padronizados da regressão; IC = intervalo de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; SE B = erro padrão do coeficiente;  $\beta$  = coeficiente padronizado; R<sup>2</sup> = coeficiente de determinação; R<sub>a</sub><sup>2</sup> = R<sup>2</sup> ajustado. QME = ,030.

\*p-value < ,001. \*\*p-value = ,003. \*\*\*p-value = ,029.

#### **Método *Enter*.**

Para assegurar a robustez das variáveis independentes selecionadas pelo algoritmo procedeu-se à análise executando o método *Enter*, sem os *outliers*/ pontos de influência identificados e com as seis variáveis obtidas pelo método *Stepwise*: *IDA*, *PES*, *SAPI*, *HR\_ECG1*, *PRO\_REM\_PROTO* e *BIS\_LOC*. Apresenta-se na Tabela 4.8 os resultados da análise de regressão linear múltipla pelo método *Enter* (v.: Anexos XIX, XX e XXI, com *outputs*/ valores totais para, respetivamente, Coeficientes, Resumo e ANOVA do modelo). Na Tabela 4.9 apresentam-se os valores obtidos pelos dois métodos, que nos permite comparar os Coeficientes Beta e as medidas de R<sub>a</sub><sup>2</sup> e do QME.

**Tabela 4.8: Regressão linear múltipla.  
Método *enter*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

PRO_Ce_VD	B	95% IC para B		SE B	$\beta$	R <sup>2</sup>	R <sub>a</sub> <sup>2</sup>
		LI	LS				
Modelo						,716	,706*
CONSTANTE	,655*	,436	,875	,111			
IDA	,009*	,007	,010	,001	,399*		
PES	-,007*	-,009	-,005	,001	-,278*		
SAPI	,005*	,002	,008	,001	,155*		
HR_ECG1	-,003**	-,004	-,001	,001	-,131**		
PRO_REM_PROT	-,379*	-,438	-,320	,030	-,563*		
BIS_LOC	,002***	,000	,004	,001	,093***		

*Nota: Modelo = Método Enter em IBM SPSS Statistics; B = Coeficientes não padronizados da regressão; IC = intervalo de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; SE B = erro padrão do coeficiente;  $\beta$  = coeficiente padronizado; R<sup>2</sup> = coeficiente de determinação; R<sub>a</sub><sup>2</sup> = R<sup>2</sup> ajustado. QME = 0,031. \*p-value < ,001. \*\*p-value = ,002. \*\*\*p-value = ,044.*

**Tabela 4.9: Comparação de resultados dos modelos: métodos *stepwise* e *enter*, variável dependente *PRO\_Ce\_VD*.**

Método	Variáveis	Coeficientes Beta <sup>a</sup>	R <sub>a</sub> <sup>2</sup>	QME
<i>Stepwise</i>	<i>PRO_REM_PROT</i>	,565		
	<i>IDA</i>	,390		
	<i>PES</i>	,277	,711	,030
	<i>SAPI</i>	,128		
	<i>HR_ECG</i>	,145		
	<i>BIS_LOC</i>	,104		
<i>Enter</i>	<i>PRO_REM_PROT</i>	,563		
	<i>IDA</i>	,399		
	<i>PES</i>	,278	,706	,031
	<i>SAPI</i>	,155		
	<i>HR_ECG1</i>	,131		
	<i>BIS_LOC</i>	,093		

*Nota: (a) Peso dos preditores em valor absoluto.*

### **Avaliar o ajuste global do modelo.**

O conjunto de dados de treino (Grupo Treino) permitiu estimar os coeficientes do modelo pelo MMQ, sendo validados os pressupostos, o que sustenta um modelo adequado. A regressão linear múltipla com seleção de variáveis *Stepwise* e posteriormente utilizando o método *Enter*, permitiu identificar as variáveis *PRO\_REM\_PROT* ( $\beta = 0,565$ ;  $t(161) = -12,496$ ;  $p - value < 0,001$ ), *IDA* ( $\beta = 0,390$ ;  $t(161) = 8,749$ ;  $p - value < 0,001$ ), *PES* ( $\beta = 0,277$ ;  $t(161) = -6,515$ ;  $p - value < 0,001$ ), *SAPI* ( $\beta = 0,128$ ;  $t(161) = 3,385$ ;  $p - value < 0,001$ ), *HR\_ECGI* ( $\beta = 0,145$ ;  $t(161) = -3,042$ ;  $p - value = 0,003$ ) e *BIS\_LOC* ( $\beta = 0,104$ ;  $t(161) = 2,202$ ;  $p - value = 0,029$ ). O modelo final ajustado é descrito pela seguinte equação

$$\widehat{PRO\_Ce\_VD} = 0,640 - 0,379PRO\_REM\_PROT + 0,009IDA - 0,007PES + 0,005SAPI - 0,003HR\_ECGI + 0,002BIS\_LOC. \quad (4.8)$$

Para interpretar o modelo, começamos por analisar o sinal dos coeficientes associados às informações do doente: os coeficientes  $\beta_1$ ,  $\beta_3$  e  $\beta_5$  associados ao protocolo anestésico, ao peso e à evolução até LOC da frequência cardíaca retirada do ECG (avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS), respetivamente, são negativos, indicando que maiores valores para estas variáveis, estão associados a uma diminuição (ou redução) da sobredosagem (diferença entre *PRO\_Ce\_Ce\_Max* e *PRO\_Ce\_LOC*, isto é, a concentração estimada de propofol máxima e concentração estimada de propofol até LOC); os sinais dos coeficientes  $\beta_2$ ,  $\beta_4$  e  $\beta_6$  são positivos, indicando que doentes mais velhos, com maior evolução até LOC da SAP (avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS) e um índice maior de BIS em LOC, estão associados a um acréscimo (ou aumento) de sobredosagem. Este modelo é significativo e explica uma proporção da variabilidade da *PRO\_Ce\_VD* ( $F(6, 161) = 69,359$ ;  $p - value < 0,001$ ;  $R_a^2 = 0,711$ ). Um  $R_a^2 = 71,1\%$  permite-nos concluir que o ajuste global do modelo é bom, uma vez que o modelo estimado indica-nos que aproximadamente 71,1% da variabilidade nos dados é explicada pelas variáveis independentes incluídas no modelo de regressão.

### **Avaliar a capacidade de previsão do modelo.**

Para avaliar o desempenho preditivo do modelo, este foi aplicado ao conjunto de dados de testes (Grupo Teste, 20%), calculando as métricas de previsão. Recorrendo à folha de cálculo *Microsoft Excel*®, para os 34 casos obtivemos:  $EAM = 0,2019$ ,  $EQM = 0,0815$  e

REQM = 0,2855 (variação entre 0,000004 e 1,155920 µg/ml) (Anexo XXII). O EAM mede o erro médio absoluto entre as previsões e os valores reais, sendo uma métrica robusta que leva em consideração o tamanho absoluto dos erros. A EQM mede a média dos quadrados das diferenças entre os valores previstos e reais, sendo que valores menores de indicam melhor desempenho do modelo. Por outro lado, a REQM é amplamente utilizada para medir o erro médio quadrático entre as previsões e os valores reais, esta métrica penaliza erros maiores de forma mais significativa que o EAM, permitindo-nos, ainda, uma visão da magnitude do erro nas unidades originais. Em função do exposto e dos resultados obtidos, estamos em condições de atribuir uma boa avaliação para o nosso modelo. Estamos, portanto em condições de afirmar que o modelo ótimo atendendo aos objetivos da regressão linear múltipla efetuada (a sobredosagem de anestesia *PRO\_Ce\_VD*) conterà as seis variáveis independentes identificadas (v.: Anexos XI, XVII e VXIII, com *outputs*/valores totais para, respetivamente, Coeficientes, Resumo, ANOVA do modelo).

#### **4.2.3.2. Modelo de Regressão Linear Múltipla: variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD***

##### **Método *Stepwise*.**

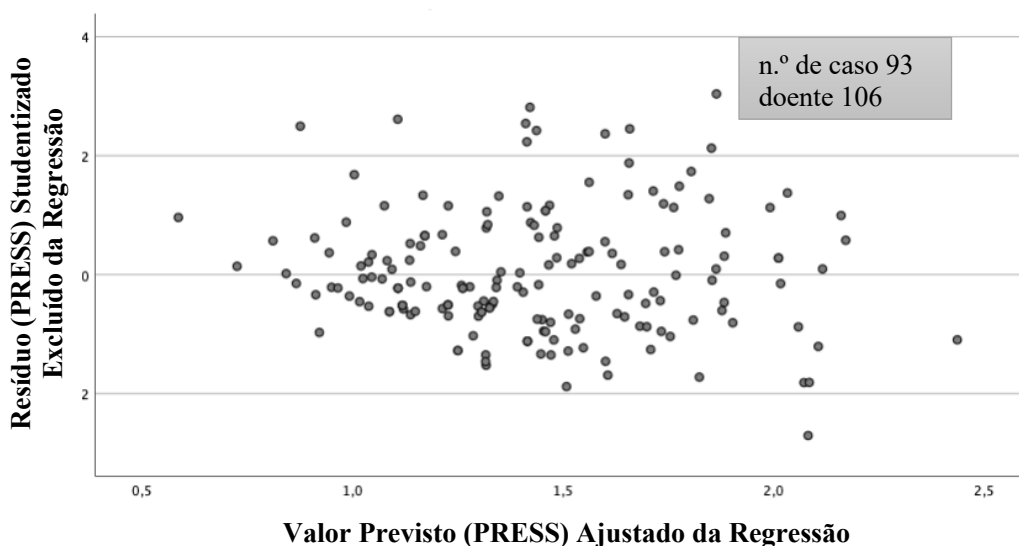
A regressão linear múltipla com seleção de variáveis *Stepwise* foi utilizada para obter um modelo parcimonioso que permitisse prever a ‘sobredosagem’, *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*, em função de 19 variáveis independentes: *IDA, MAS, PES, LBM, IMC, SAPI, DAPI, MAP1, HR\_ECG1, SAP2, DAP2, MAP2, HR\_ECG2, BIS\_BAS, BIS\_LOC, BIS\_Ce\_Max, REM\_InfVol\_LOC\_A, REM\_InfVol\_Ce\_Max\_A* e *PRO\_REM\_PROT*. No que respeita ao tamanho da amostra, a proporção entre observações e variáveis independentes é  $10 \div 1$ . Como descrito em Marôco (2018), avaliou-se a multicolinearidade, executou-se a identificação de eventuais observações atípicas e/ou influentes e avaliaram-se os pressupostos do modelo, nomeadamente a normalidade, a homogeneidade, a linearidade e a independência dos erros.

Na abordagem exploratória com o método *Stepwise* (*Critérios: Probabilidade de F ser inserido  $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido  $\geq 0,100$* ), as seguintes variáveis foram incluídas no modelo: *PRO\_REM\_PROT, PES, IDA, SAPI, HR\_ECG1, REM\_InfVol\_LOC\_A* e *MAS* (Anexo XXIII). Para avaliar a multicolinearidade considerou-

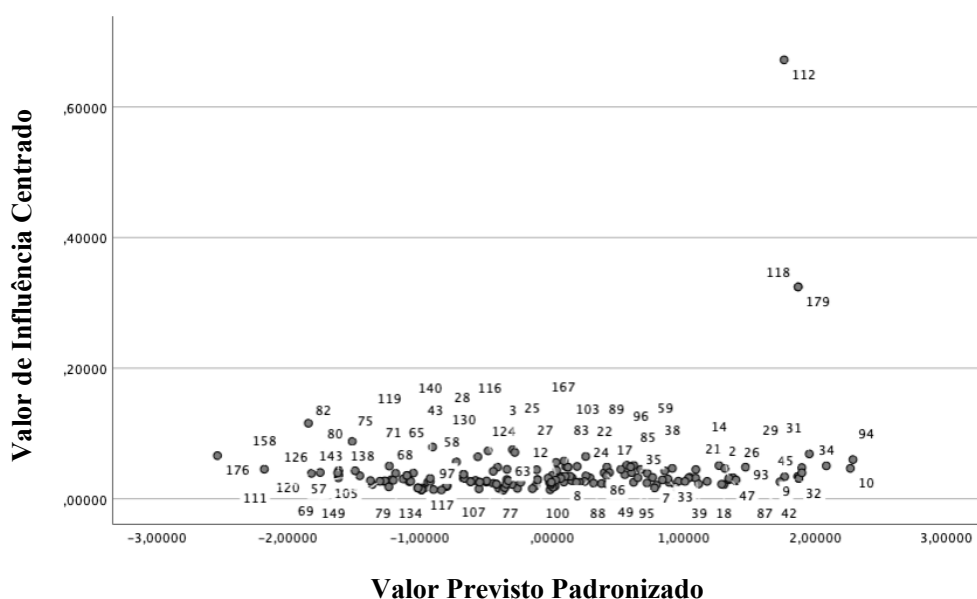
se o valor de *VIF*, constatando-se que não existem valores de *VIF* elevados indicadores de problemas de multicolinearidade (Anexo XXIV). O pressuposto da normalidade dos resíduos foi testado usando: (i) o teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors); (ii) a curtose e a assimetria; e (iii) a visualização de um ‘Gráfico Q-Q Normal dos Resíduos Studentizados’. Interpretando os resultados obtidos, temos, respetivamente para cada um dos métodos: (i) sendo  $p\text{-value} = 0,007$  (v. ‘Sig.’, Anexo XXV) rejeitamos a hipótese de que a variável SDR segue uma distribuição normal (para  $\alpha = 0,05$ ); (ii) os valores de  $sk = 0,583$  e  $ku = 0,341$  (Anexo XXVI), permitem-nos validar a aderência à normalidade dos resíduos (Marôco, 2018); (iii) pela visualização gráfica, identificamos alguns pontos que não estão perfeitamente alinhados ao longo da linha diagonal, o que não nos impossibilita concluir que os resíduos estão suficientemente próximos da normalidade (Anexo XXVII). A visualização do ‘Gráfico Q-Q Normal dos Resíduos Studentizados’ sinaliza que estamos na possível presença de valores que nos conduzem a problemas de normalidade. Por conseguinte, uma vez que necessitamos que os resíduos sejam aproximadamente normalmente distribuídos, pois os métodos paramétricos e a análise de regressão múltipla são bastante robustos para desvios da normalidade (Marôco, 2018), prosseguiu-se com a análise. O pressuposto da homocedasticidade dos resíduos foi testado através do teste de White (Anexo XXVIII) e da visualização gráfica dos ‘Resíduos Padronizados da Regressão’ *versus* ‘Valor Previstos Padronizados da Regressão’ (Anexo XXIX). Pelo teste de White, sendo  $\chi^2(33) = 64,399$  com  $p\text{-value} < 0,001$ , rejeita-se a hipótese nula da homogeneidade da variância dos resíduos. Pela visualização gráfica, constata-se que a propagação dos resíduos não aumenta ou diminui à medida que nos movemos através dos valores previstos, ou seja os pontos não exibem um padrão, encontrando-se aproximadamente uniformemente dispersos em torno do valor nulo. Em consonância com o exposto para a normalidade, prosseguiu-se com a análise. O pressuposto da linearidade foi avaliado recorrendo à visualização gráfica dos ‘Resíduos Padronizados da Regressão’ *versus* ‘Valor Previstos Padronizados da Regressão’ (Anexo XXIX). Uma vez que os resíduos formam uma faixa horizontal, a relação entre a variável dependente e as variáveis independentes provavelmente será linear, sendo possível validar o pressuposto da linearidade. O pressuposto da independência dos resíduos foi testado e validado pela estatística Durbin-Watson,  $d = 2,045$  (Anexo XXX).

Procedeu-se à identificação de eventuais observações atípicas. Pela visualização gráfica dos valores PRESS é aparente a existência de um *outlier*, o número de caso 93 (doente 106), que apresenta um  $SDR = 3,0391$  (Gráfico 4.6). A tabela ‘Diagnóstico entre Casos’ não foi projetada. Para averiguar a influência de cada uma das observações sobre os valores estimados procedeu-se à execução do gráfico ‘Valor de Influência Centrado’ *versus* ‘Valor Previsto Padronizado’ (Gráfico 4.7), verificando-se que o número de caso 112 (doente 131) apresenta uma *Leverage* centrada de 0,6721 (superior a 0,5), sendo por isso uma possível observação influente. Para detetar a influência de cada observação na estimação dos  $\beta_i$  recorreremos aos gráficos de *DfBetas* para cada coeficiente de regressão (Anexo XXXI).

Foram consultadas as observações na amostra relativas a estes doentes, não se tendo verificado aparente existência de erros na base de dados (os valores para estes doentes relativos às variáveis consideradas na análise encontram-se no Anexo XXXII). Pelo indicado para a variável dependente anteriormente analisada, considerou-se a existência de um valor *outlier* para a observação relativa ao doente 106 (caso 93) e uma observação com um valor de influência para o doente 131 (caso 112).



**Gráfico 4.6: Valores *PRESS*. *Outliers*, método *stepwise*, variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*.**



**Gráfico 4.7: Valor de Influência Centrado vs. Valor Previsto Padronizado. Pontos de influência, método *stepwise*, variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*.**

A seleção das variáveis pelo método *Stepwise* prosseguiu sem as observações com o valor *outliers* e de influência identificadas. Efetuou-se, de novo, o respetivo procedimento em *IBM SPSS® Statistics*, tendo sido incluídas as seguintes variáveis: *PRO\_REM\_PROT*, *REM\_InfVol\_LOC\_A*, *PES*, *BIS\_LOC*, *SAP1*, *IDA*, *HR\_ECG1* e *BIS\_Ce\_Max* (Anexo XXXIII). Constatou-se a existência de valores de *VIF* elevados, indicadores de problemas de multicolinearidade: as variáveis *REM\_InfVol\_LOC\_A* e *PRO\_REM\_PROT*, apresentam valores de *VIF*, respetivamente, 10,068 e 9,559 (Anexo XXXIV). Procedeu-se à exclusão da variável *REM\_InfVol\_LOC\_A* que apresenta um valor de *VIF* mais elevado (teve-se presente que a variável *PRO\_REM\_PROT* indica a presença de remifentanyl, embora não a quantidade/ concentração).

A seleção das variáveis pelo método *Stepwise* prosseguiu com a exclusão da variável independente *REM\_InfVol\_LOC\_A*, obtendo-se as seguintes variáveis incluídas no modelo: *PRO\_REM\_PROT*, *PES*, *SAP1*, *IDA* e *HR\_ECG1* (Anexo XXXV). Observando os valores de *VIF* verifica-se que não existem problemas de multicolinearidade (Anexo XXXVI). O pressuposto da normalidade dos resíduos foi testado usando: (i) o teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors), do qual resultou um  $p - value = 0,007$  (v. ‘Sig.’, Anexo XXXVII), pelo que rejeitamos a hipótese de que a

variável relativa aos *SDR* segue distribuição normal (para o nível de significância  $\alpha = 0,05$ ); (ii) os valores relativos à curtose (0,720) e assimetria (0,698) permitem-nos validar a aderência à normalidade dos resíduos (Anexo XXXVIII); e a visualização do ‘Gráfico Q-Q Normal dos Resíduos Studentizados’ permite-nos afirmar que os resíduos estão suficientemente próximos da normalidade (Anexo XXXIX). Como indicado anteriormente, uma vez que necessitamos que os resíduos sejam aproximadamente normalmente distribuídos, pois os métodos paramétricos e a análise de regressão múltipla são bastante robustos para desvios da normalidade (Marôco, 2018), prosseguiu-se com a análise, assumindo que os resíduos apresentam aproximadamente distribuição normal. O pressuposto da homocedasticidade dos resíduos foi testado através: (i) do teste de White, que indicou um  $\chi^2(19) = 34,297$  com  $p\text{-value} = 0,017$  (v. ‘Sig.’, Anexo XL), pelo que rejeitamos a hipótese nula da homogeneidade da variância dos resíduos; (ii) e da visualização gráfica dos ‘Resíduos Padronizados da Regressão’ *versus* ‘Valor Previstos Padronizados da Regressão’ (Anexo XLI), observando-se que a propagação dos resíduos não aumenta ou diminui à medida que nos movemos através dos valores previstos, ou seja, os pontos não exibem um padrão, encontrando-se uniformemente dispersos em torno do valor nulo. Pelo exposto e em consonância com o descrito para a normalidade dos resíduos, assumimos a homocedasticidade dos resíduos. O pressuposto da linearidade foi testado recorrendo à visualização gráfica dos ‘Resíduos Padronizados da Regressão’ *versus* ‘Valor Previstos Padronizados da Regressão’ (Anexo XLI). Uma vez que os resíduos formam uma faixa horizontal, a relação entre a variável dependente e as variáveis independentes provavelmente será linear, sendo possível validar o pressuposto da linearidade. O pressuposto da independência dos resíduos foi testado e validado pela estatística Durbin-Watson,  $d = 2,135$  (Anexo XLII).

Apresentam-se, Tabela 4.10, os resultados da análise de regressão linear múltipla pelo método *Stepwise* (v.: Anexos XXXVI, XLII e XLIII com *outputs*/valores totais para, respetivamente, Coeficientes, Resumo e ANOVA do modelo).

**Tabela 4.10: Regressão linear múltipla.  
Método *stepwise*, variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*.**

PRO_InfVol_LOC_VD	B	95% IC para B		SE B	$\beta$	R <sup>2</sup>	R <sub>a</sub> <sup>2</sup>
		LI	LS				
Modelo						,488	,472*
CONSTANTE	2,429*	2,097	2,762	,168			
PRO_REM_PROT	,447*	,344	,549	,052	,486*		
PES	-,012*	-,016	-,008	,002	-,341*		
SAP1	-,013*	-,018	-,008	,003	-,287*		
IDA	-,009*	-,012	-,005	,002	-,300*		
HR_ECG1	,006*	,003	-,009	,001	,214*		

*Nota: Modelo = Método Stepwise em IBM SPSS Statistics; B = Coeficiente não padronizado da regressão; IC = intervalo de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; SE B = erro padrão do coeficiente;  $\beta$  = coeficiente padronizado; R<sup>2</sup> = coeficiente de determinação; R<sub>a</sub><sup>2</sup> = R<sup>2</sup> ajustado. QME = ,103.*

*\*p-value < ,001.*

#### **Método *Enter*: análise confirmatória.**

Para assegurar a robustez das variáveis independentes selecionadas pelo algoritmo procedeu-se à análise executando o método *Enter*, sem os *outliers*/ pontos de influência identificados e com as cinco variáveis obtidas pelo método *Stepwise*: *PRO\_REM\_PROTO*, *PES*, *SAP1*, *IDA* e *HR\_ECG1*. Apresenta-se os resultados da análise de regressão linear múltipla pelo método *Enter* (Tabela 4.11, os *outputs*/ resultados totais podem ser consultados em Anexo XLIV, XLV e XLVI, respetivamente, Tabelas Coeficientes, Resumo e ANOVA do modelo). Na Tabela 4.12 apresentam-se os valores obtidos pelos dois métodos para compararmos os Coeficientes Beta e as medidas de R<sub>a</sub><sup>2</sup> e do QME.

**Tabela 4.11: Regressão linear múltipla.**  
**Método *enter*, variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*.**

PRO_InfVol_LOC_VD	B	95% IC para B		SE B	$\beta$	R <sup>2</sup>	R <sub>a</sub> <sup>2</sup>
		LI	LS				
Modelo						,472	,456*
CONSTANTE	2,487*	2,157	2,818	,167			
PRO_REM_PROT	,432*	,328	,536	,053	,459*		
PES	-,012*	-,016	-,008	,002	-,350*		
SAPI	-,013*	-,018	-,007	,003	-,280*		
IDA	-,009*	-,013	-,006	,002	-,306*		
HR_ECG1	,005*	,002	,008	,002	,198*		

*Nota: Modelo = Método Enter em IBM SPSS Statistics; B = Coeficiente não padronizado da regressão; IC = intervalo de confiança; LI = limite inferior; LS = limite superior; SE B = erro padrão do coeficiente;  $\beta$  = coeficiente padronizado; R<sup>2</sup> = coeficiente de determinação; R<sub>a</sub><sup>2</sup> = R<sup>2</sup> ajustado. QME = ,110.*

*\*p-value < ,001.*

**Tabela 4.12: Comparação de resultados dos modelos: métodos *stepwise* e *enter*, variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*.**

Método	Variáveis	Coeficientes	R <sub>a</sub> <sup>2</sup>	QME
		Beta <sup>a</sup>		
<i>Stepwise</i>	<i>PRO_REM_PROT</i>	,486		
	<i>PES</i>	,341		
	<i>IDA</i>	,300	,472	,103
	<i>SAPI</i>	,287		
	<i>HR_ECG1</i>	,214		
<i>Enter</i>	<i>PRO_REM_PROT</i>	,459		
	<i>PES</i>	,350		
	<i>IDA</i>	,306	,456	,110
	<i>SAPI</i>	,280		
	<i>HR_ECG1</i>	,198		

*Nota: (a) Peso dos preditores em valor absoluto.*

### **Avaliar o ajuste global do modelo.**

O conjunto de dados de treino (Grupo Treino) permitiu estimar os coeficientes do modelo pelo MMQ, sendo validados os pressupostos, o que sustenta um modelo adequado. A regressão linear múltipla com seleção de variáveis *Stepwise* e posteriormente utilizando o método *Enter*, permitiu identificar as variáveis *PRO\_REM\_PROT* ( $\beta = 0,486$ ;  $t(162) = 8,605$ ;  $p - value < 0,001$ ), *PES* ( $\beta = 0,341$ ;  $t(162) = -5,950$ ;  $p - value < 0,001$ ), *IDA* ( $\beta = 0,300$ ;  $t(162) = -5,204$ ;  $p - value < 0,001$ ), *SAPI* ( $\beta = 0,287$ ;  $t(162) = -4,971$ ;  $p - value < 0,001$ ), *HR\_ECGI* ( $\beta = 0,214$ ;  $t(162) = 3,774$ ;  $p - value < 0,001$ ). O modelo final ajustado é descrito pela seguinte equação

$$\begin{aligned} PRO\_InfVol\_LOC\_VD = 2,429 + 0,447PRO\_REM\_PROT - 0,012PES - \\ 0,009IDA - 0,013SAPI + 0,006HR\_ECGI. \end{aligned} \quad (4.9)$$

Para interpretar o modelo, analisamos o sinal dos coeficientes associados às informações do doente: os coeficientes  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  e  $\beta_4$  associados ao peso, idade e com maior evolução até LOC da SAP (avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS), respetivamente, são negativos, indicando que maiores valores para estas variáveis, estão associados a uma diminuição (ou redução) da sobredosagem (volume de propofol infundido até LOC); os sinais dos coeficientes  $\beta_1$  e  $\beta_5$  são positivos, indicando que o protocolo anestésico e a evolução até LOC da frequência cardíaca retirada do ECG (avaliada de forma relativa através da percentagem de BAS), estão associados a um acréscimo (ou aumento) de sobredosagem

Este modelo explica uma proporção da variabilidade da *PRO\_InfVol\_LOC\_VD* ( $F(5, 162) = 30,908$ ;  $p - value < 0,001$ ;  $R_a^2 = 0,472$ ). Pelo exposto para o modelo apresentado, um  $R_a^2 = 47,2\%$  permite-nos concluir que o ajuste global do modelo é significativo.

### **Avaliar a capacidade de previsão do modelo.**

Para avaliar o desempenho preditivo do modelo, este foi aplicado ao conjunto de dados de testes (Grupo Teste, 20%), calculando as métricas de previsão. Recorrendo à folha de cálculo *Microsoft Excel*®, para os 34 casos obtivemos: EAM = 0,2796, EQM = 0,1303 e REQM = 0,3609 (variação entre 0,0003 e 1,6095 mg/kg) (Anexo XLVII). Pelo exposto para o modelo anterior, em função dos resultados obtidos, estamos em condições de atribuir uma boa avaliação para o nosso modelo.

Estamos, portanto em condições de afirmar que o modelo ótimo atendendo aos objetivos da regressão linear múltipla efetuada (a sobredosagem de anestesia *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*) conterà as cinco variáveis independentes identificadas (v.: Anexos XXXVI, XLII e XLIII, com *outputs*/ valores totais para, respetivamente, Coeficientes, Resumo, ANOVA do modelo).

#### 4.2.3.3. Resumo dos resultados para os dois modelos: ajuste dos modelos em treino e em teste

Para os dois modelos estimados para a sobredosagem de anestesia:

- (I) ‘a diferença entre a concentração estimada de propofol máxima e concentração estimada de propofol até LOC, em  $\mu\text{g/ml}$ ’ (variável dependente *PRO\_Ce\_VD*)
- (II) ‘a quantidade de propofol infundido até LOC, em  $\text{mg/kg}$ ’ (variável dependente *PRO\_InfVol\_LOC\_VD*)

apresenta-se uma tabela resumo com o ajuste dos modelos em treino e teste (Tabela 4.13):

**Tabela 4.13: Resultados - ajuste dos modelos em treino e em teste.**

	Modelo em Treino	Modelo em Teste		
	$R_a^2$	EAM	EQM	REQM
Modelo I	71,1%	0,2019	0,0815	0,2855
Modelo II	47,2%	0,2796	0,1303	0,3609

*Modelo I: variável dependente PRO\_Ce\_VD*

*Modelo II: variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD*

**CAPÍTULO 5**  
**CONCLUSÃO**

Uma neurocirurgia é um ramo da cirurgia que se concentra no tratamento de estados médicos que afetam o sistema nervoso. A neurocirurgia é um campo altamente complexo e envolve equipas multidisciplinares de profissionais de saúde, onde se inclui o anestesiológico. Este desempenha um papel fundamental em procedimentos médicos e cirúrgicos, resultado da sua responsabilidade em administrar anestesia aos doentes. A anestesia geral representa uma parte complexa de qualquer cirurgia. O nosso estudo pretende contribuir para a personalização do tratamento ao doente. Para a prossecução desse objetivo, se, por um lado o anestesiológico ajusta a dosagem e o tipo de anestesia com base nas características individuais do doente, levando em consideração fatores como idade, peso, condições médicas subjacentes e a natureza do procedimento; por outro lado, o profissional de estatística pode desempenhar um papel complementar e fundamental no tratamento e análise dos dados resultantes das análises à sobredosagem de anestesia, permitindo compreender os padrões, tendências e relações ocultas nos complexos conjuntos de dados que envolvem as informações sobre sobredosagem de anestesia, contribuindo igualmente para a segurança anestésica a proporcionar ao doente. Como amplamente referimos, na indução da anestesia antes de um procedimento cirúrgico o fármaco anestésico é administrado sempre com preocupação de atingir indução rápida. Em condições ideais, o anestesiológico deveria ser capaz de avaliar a dose de fármaco necessária para induzir inconsciência e parar administração prontamente. No entanto, nem sempre isso se verifica e existe sobredosagem. Administrar a anestesia, manter todas as funções fisiológicas do doente, objetivar segurança e controlo em todas as fases da anestesia, personalizando as dosagens por forma a não atingir sobredosagem será o plano ideal para o doente.

Para o nosso estudo, foi avaliada a sobredosagem de propofol (hipnótico). Recorrendo a técnicas de estatística univariada, em particular a regressão linear múltipla, encontramos dois modelos parcimoniosos que permitem prever no doente a sobredosagem de propofol em função de um conjunto de variáveis preditoras. Estudamos os modelos estimados para a sobredosagem de anestesia: (I) ‘a diferença entre a concentração estimada de propofol máxima e concentração estimada de propofol até LOC, em  $\mu\text{g/ml}$ ’ (a variável dependente *PRO\_Ce\_VD*); e (II) ‘a quantidade de propofol infundido até LOC, em  $\text{mg/kg}$ ’ (*PRO\_InfVol\_LOC\_VD*). As métricas usadas para os dados de treino e de teste permitem-nos avaliar o desempenho do modelo em diferentes etapas e entender como ele se

comporta em diferentes conjuntos de dados. Para o modelo I, ao avaliar o ajuste global, um  $R_a^2 = 71,1\%$  indica-nos que aproximadamente 71,1% da variabilidade nos dados é explicada pelas variáveis independentes incluídas no modelo de regressão. Isso sugere-nos que o modelo tem uma boa capacidade para explicar a variação observada nos dados, permitindo-nos registar uma parte significativa da variabilidade observada na sobredosagem de propofol. Ao avaliar a capacidade de previsão do modelo, um  $REQM = 0,2855$  (com variação entre 0,000004 e 1,155920  $\mu\text{g/ml}$ ) permite-nos uma visão da magnitude do erro nas unidades originais, concretizando uma boa avaliação do modelo. Para o modelo II, um  $R_a^2 = 47,2\%$  permite-nos indicar que o modelo regista uma parte razoável da variabilidade observada. Para este modelo, um  $REQM = 0,3609$  (variando entre 0,0003 e 1,6095  $\text{mg/kg}$ ), também nos indica uma boa avaliação. Os testes de significância das equações indicaram que ambos os modelos obtidos podem ser considerados significativos para um nível de significância de 5%, permitindo-nos, consequentemente validar os modelos de regressão linear múltipla. Ambos os modelos permitem identificar as mesmas variáveis independentes, à exceção da variável *BIS\_LOC*, que não é incluída no segundo modelo. Constatamos, ainda que em ambos modelos, com um nível de confiança de 95%: a variável independente relativa ao protocolo anestésico é a mais significativa, tendo a mais elevada contribuição individual (coeficiente beta, valor absoluto de, respetivamente, 0,565 e 0,486); verificamos que as variáveis relativas à idade e ao peso se encontram como segundo e terceiros mais significativas, alternando de posição nos dois modelos; por sua vez, a variável com maior evolução até LOC da SAP e a evolução até LOC da frequência cardíaca retirada do ECG contribuem significativamente para os modelos em quarto e quinto lugar (ambas avaliadas de forma relativa através da percentagem de BAS); a variável com um índice maior de BIS em LOC é a menos significativa no modelo (I). É relevante apontar que estão associados a uma diminuição (ou redução) da sobredosagem, no modelo (I) as variáveis associados ao protocolo anestésico, ao peso e à evolução até LOC da frequência cardíaca retirada do ECG; e no modelo (II) as variáveis associadas ao peso, idade e com maior evolução até LOC da SAP.

A principal limitação ao estudo, considerando os objetivos inicialmente propostos, centra-se na dimensão da amostra, em particular no rácio entre observações e variáveis independentes. Se por um lado uma amostra com 217 doentes se pode considerar boa, ao estarmos perante um valor de certa forma elevado de variáveis confundidoras, dificultou-

nos a partição dos dados em duas sub-amostras que permitissem valores aceitáveis para o grupo de teste, efetuar a validação cruzada e avaliar a qualidade do modelo. Optamos, nesse sentido por não executar validação cruzada em cada um dos modelos, centrando-nos no ajuste global e validação.

Em função da análise que realizamos, apontamos duas perspectivas a considerar para uma abordagem alternativa a este conjunto de observações e/ ou em outros estudos futuros, centrando-nos em técnicas de estatística multivariada. O primeiro apontamento visa uma análise de clusters, uma vez que envolve agrupar observações semelhantes em clusters ou grupos distintos com base nas suas características, visando encontrar padrões e grupos significativos nos dados. No caso em estudo, por exemplo para identificar grupos de doentes com as características clínicas e demográficas semelhantes. O segundo apontamento visa uma abordagem em conjunto com a regressão linear múltipla. Poderemos usar a análise de clusters para segmentar os nossos dados em grupos homogêneos com características semelhantes. Posteriormente, para cada grupo, podemos executar uma regressão linear múltipla em separado. Isso permitir-nos-ia gerar modelos de regressão mais específicos para cada segmento, observando as diferentes alterações nas relações entre variáveis para diferentes grupos. Em função da elevada variabilidade dos nossos dados, a análise de clusters pode ajudar a identificar observações que não se inserem bem em nenhum grupo, *outliers*, por exemplo. Isso pode influenciar a maneira como abordamos esses casos na análise de regressão linear múltipla. Um terceiro apontamento centra-se na construção de modelos com interação entre variáveis (o produto de duas ou mais variáveis), permitindo explorar como o efeito de uma variável independente sobre a variável dependente muda dependendo do nível de outra variável independente. Essas interações são cruciais para entender relações mais complexas que não podem ser capturadas apenas somando os efeitos de variáveis individuais. Um quarto apontamento objetiva a construção de um modelo multivariado (com as duas variáveis dependentes, juntas), visando a possibilidade de que as variáveis dependentes possam estar relacionadas entre si. Essa correlação foi avaliada, tendo as variáveis dependentes apresentado uma correlação negativa de 62,1% (Anexo XLVIII). Como quinto e último apontamento pode revelar-se importante em termos comparativos ver o que acontece efetuando estudos com outros modelos de seleção de variáveis: Backward e Stepward.

Em contextos médicos e farmacológicos, a segurança e a precisão são essenciais. Nesse sentido, entendemos que os resultados dos nossos modelos estatísticos devem ser interpretados com cautela. Em função dos resultados, podemos considerar os nossos modelos promissores na avaliação de sobredosagem de propofol, mas a interpretação definitiva e as implicações clínicas devem ser aprofundadas em conjunto por outros profissionais de estatística aplicada, especialistas médicos e farmacológicos.

Proporcionar ao doente uma medicina personalizada é um caminho que a ciência tem vindo a objetivar e a alcançar, possibilitando a análise de dados multivariados e, em particular, a análise de regressão linear múltipla um poderoso recurso que podem contribuir para alcançar esse desiderato. Personalizar os tratamentos e otimizar os cuidados médicos é sem dúvida uma extensa área a explorar. Esperamos, ínfima e modestamente, ter contribuído.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Abdulla S. A., & Wen P. (2011). Depth of anaesthesia patient models and control. *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering (Harbin, China)*, pp. 37-41, May 2011. [https://www.researchgate.net/publication/224242040\\_Depth\\_of\\_anaesthesia\\_patient\\_models\\_and\\_control](https://www.researchgate.net/publication/224242040_Depth_of_anaesthesia_patient_models_and_control)
- Absalom A. R. & Struys M. M. (2019). Overview of Target Controlled Infusion and Total Intravenous Anaesthesia. *Academia Press*, 3 ed. <https://www.lannoo.be/sites/default/files/books/issuu/9789401462839.pdf>
- Alonso, H., Lemos, J. M., & Mendonça, T. (2008). A target control Infusion method for neuromuscular blockade based on hybrid parameter estimation. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2008*, 707–710. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2008.4649250>
- Alvarez-Ramirez, J., Echeverria, J. C., & Rodriguez, E. (2008). Performance of a high-dimensional r/s method for Hurst exponent estimation. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 387, 26, 6452–6462. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2008.08.014>
- Anderberg, M. R. (1973). Cluster Analysis for Applications. *New York: Academic Press, Elsevier Inc. All.* ISBN: 978-0-12-057650-0.
- Anderson E. (1957). A Semigraphical method for the analysis of complex problems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 43(10), 923–927. <https://doi.org/10.1073/pnas.43.10.923>
- Angst, M. S., & Clark, J. D. (2006). Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 104(3), 570–587. <https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00025>
- Antkowiak, B., & Rammes, G. (2019). GABA(A) receptor-targeted drug development - new perspectives in perioperative anesthesia. *Expert opinion on drug discovery*, 14(7), 683–699. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1599356>
- Ataíde, A. (2011). Psicocirurgia: o estado da arte. Trabalho de projeto de mestrado em Medicina (Neurocirurgia). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Portugal. <http://hdl.handle.net/10316/30409>
- Ausems, M. E., Stanski, D. R., & Hug, C. C. (1985). An evaluation of the accuracy of pharmacokinetic data for the computer assisted infusion of alfentanil. *British journal of anaesthesia*, 57(12), 1217–1225. <https://doi.org/10.1093/bja/57.12.1217>
- Australian Society of Anaesthetists. <https://asa.org.au/patient-information/anaesthetic-medications/> (consulta em: 03-03-2023)
- Avidan, M. S., Zhang, L., Burnside, B. A., Finkel, K. J., Searleman, A. C., Selvidge, J. A., Saager, L., Turner, M. S., Rao, S., Bottros, M., Hantler, C., Jacobsohn, E., & Evers, A. S. (2008). Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England journal of medicine*, 358(11), 1097–1108. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707361>
- Azi, L., Viana, M., Panont, A. (2018). Anestesiologia, Dor e Medicina Paliativa: um enfoque para a graduação. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Anestesia Geral. Capítulo 6, pág. 69-84. <https://saes.org.br/images/meta/0f132de0-3693-4884-87be-a2618a62c884/133/anestesiologia-dor-e-medicina-paliativa.pdf>
- Frakes, W. B. & Baeza-Yates, R. A. (eds.) (1992). Information Retrieval: Data Structures & Algorithms. *Prentice-Hall*. ISBN: 0-13-463837-9. <https://theswissbay.ch/pdf/Gentoomen%20Library/Information%20Retrieval/Infor>

- [mation%20Retrieval%20Data%20Structures%20And%20Algorithms\\_FRAKES%20WB%20%282004%29.pdf](#)
- Bagatini A., Falcão A. C. C. L., Albuquerque M. A. C. (2005). Propofol. em: Duarte N. M. C., Bagatini A., Anzoategui L. C. Curso de Educação a Distância em Anestesiologia. *São Paulo, Segmentofarma, 2005*; 143-160.  
<https://www.yumpu.com/pt/document/view/12639053/novembro-dezembro-sociedade-brasileira-de-anestesiologia>
- Bailey, K. D. (1994). *Typologies and Taxonomies: An Introduction to Classification Techniques*. Thousand Oaks, CA: Sage. [https://books.google.tl/books?hl=pt-PT&lr=&id=1TaYulGjhLYC&oi=fnd&pg=PP7&ots=LT7KZz0deN&sig=9F7oI110IDa2r\\_7a7sx9x5M\\_Ys&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.tl/books?hl=pt-PT&lr=&id=1TaYulGjhLYC&oi=fnd&pg=PP7&ots=LT7KZz0deN&sig=9F7oI110IDa2r_7a7sx9x5M_Ys&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- Belsley, D. A., Kuh E., & Welsch E. (1980). *Regression Diagnostics: Identifying Influential Data and Sources of Collinearity*. *New York: Wiley*.
- Bonhomme, V., Deflandre, E., & Hans, P. (2006). Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *British journal of anaesthesia, 97*(3), 340–346.  
<https://doi.org/10.1093/bja/ael171>
- Box, G. E. P., & Cox, D. R. (1964). An Analysis of Transformations. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 26*(2), 211–252.  
<http://www.jstor.org/stable/2984418>
- Box, G. E. P. & Tiao G. (1973). *Bayesian inference in statistical analysis*. Reading Addison-Wesley, New York.  
[https://www.academia.edu/7915390/George\\_E\\_P\\_Box\\_George\\_C\\_Tiao\\_Bayesi\\_an\\_Infere\\_Book\\_ZZ\\_org](https://www.academia.edu/7915390/George_E_P_Box_George_C_Tiao_Bayesi_an_Infere_Book_ZZ_org)
- Branco, J. A. & Pires, A. M. (2007). Introdução aos Métodos Estatísticos Robustos. Minicurso do XV Congresso. Lisboa, Portugal: *Edições Sociedade Portuguesa de Estatística*.  
<https://www.spestatistica.pt/storage/app/uploads/public/600/483/21d/60048321d1510645328701.pdf>
- Bray R. J. (2002). The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? *Current opinion in anaesthesiology, 15*(3), 339–342.  
<https://doi.org/10.1097/00001503-200206000-00010>
- Brown E. N., Purdon P. L., Akeju O. & Solt K. (2020). Monitoring the State of the Brain and Central Nervous System During General Anesthesia and Sedation. *Miller's Anesthesia, Ninth Edition*, 40, 1279-1297.e3. Elsevier, Inc.
- Bruhn, J., Myles, P. S., Sneyd, R., & Struys, M. M. (2006). Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *British journal of anaesthesia, 97*(1), 85–94. <https://doi.org/10.1093/bja/ael120>
- Bruhn, J., Röpcke, H., & Hoefl, A. (2000). Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology, 92*(3), 715–726. <https://doi.org/10.1097/00000542-200003000-00016>
- Butterworth J.F., IV, Mackey D.C. & Wasnick J.D. (Eds.) (2013). *Morgan & Mikhail's, Clinical Anesthesiology. 5e. McGraw Hill*.  
[https://www.academia.edu/36722620/Morgan\\_and\\_Mikhails\\_Clinical\\_Anesthesiology\\_5th\\_edition](https://www.academia.edu/36722620/Morgan_and_Mikhails_Clinical_Anesthesiology_5th_edition)
- Cardoso M. V. P. C., Andrade M. A. V., Melo J. A. V., Rocha W. C., Resende F. A., & Amorim A. V. C. (2016). Bases da monitorização neuromuscular. *Rev Med Minas*

- Geraiis*, 2016; 26 (Supl 1): S34-S38. <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20160006>
- Carrillo-Esper, R., Carrillo-Córdova, D. M., Carrillo-Córdova, C. A., (2017). Breve historia de la Anestesiología. *Conferencias Magistrales. Vol. 40. Supl. 1 Abril-Junio 2017*, pp S347-S349. [https://www.academia.edu/39023419/Breve\\_historia\\_de\\_la\\_Anestesiología\\_BREVE\\_HISTORIA\\_DE\\_LA\\_ANESTESIOLOGÍA](https://www.academia.edu/39023419/Breve_historia_de_la_Anestesiología_BREVE_HISTORIA_DE_LA_ANESTESIOLOGÍA)
- Chaudhri, S., White, M., & Kenny, G. N. (1992). Induction of anaesthesia with propofol using a target-controlled infusion system. *Anaesthesia*, 47(7), 551–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1992.tb02321.x>
- Chen, W., Wang, Z., Xie, H., & Yu, W. (2007). Characterization of surface emg signal based on fuzzy entropy. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 15, 266–272. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2007.897025>
- Chen, Z., & Wang, Y. G. (2004). Efficient regression analysis with ranked-set sampling. *Biometrics*, 60(4), 997–1004. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2004.00255.x>
- Chiu J. W., & White P. F. (2004). Anestesia Intravenosa Não-Opióide. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK – Anestesia Clínica. 4ª Ed. São Paulo, Manole; 327-344.
- Coelho-Barros, E. A., Simões, P. A., Achcar, J. A., Martinez, E. Z. & Shimano, A. C. (2008). Métodos de estimación en regresión lineal múltiple: aplicación a datos clínicos. *Revista Colombiana de Estadística*, 31(1), 111–129. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/estad/article/view/29605>
- Cohen, J., West S. G., Aiken L., & Cohen P., (2002). Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences. 3rd-ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. [http://eli.johogo.com/Class/CCU/SEM/\\_Applied%20Multiple%20Regression-Correlation%20Analysis%20for%20the%20Behavioral%20Sciences\\_Cohen.pdf](http://eli.johogo.com/Class/CCU/SEM/_Applied%20Multiple%20Regression-Correlation%20Analysis%20for%20the%20Behavioral%20Sciences_Cohen.pdf)
- Cosmo, G., (2013). Relationship Between Bispectral Index (BIS) and Spectral Entropy (SpEn) During Desflurane Anaesthesia. *ICH GCP. US Clinical Trials Registry. Clinical Trial NCT01868178. Catholic University of the Sacred Heart.* <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01868178>
- Costa, P., Bruno, A., Bonzanino, M., Massaro, F., Caruso, L., Vincenzo, I., Ciaramitaro, P., & Montalenti, E. (2007). Somatosensory- and motor-evoked potential monitoring during spine and spinal cord surgery. *Spinal cord*, 45(1), 86–91. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101934>
- Coutinho V. (2005). Sofrimento humano e alívio da dor: ética da anestesia e da analgesia. Essência da Vida e Dignidade Humana - Anestesia e Civilização. Lisboa: Universidade Católica Portuguesa. <https://www.bioeticaweb.com/wp-content/uploads/2014/07/sofri-alivio.pdf>
- Cunha R., & Leal H. (2018). Anestesiología, Dor e Medicina Paliativa: um enfoque para a graduação. *Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Farmacologia dos Anestésicos Geraiis. Capítulo 14*, p. 173-191. <https://saes.org.br/images/meta/0f132de0-3693-4884-87be-a2618a62c884/133/anestesiologia-dor-e-medicina-paliativa.pdf>
- Doufas, A. G., & Warner, D. O. (2006). An Overview of TCI and TIVA. *Anesthesiology*; 104:895. <https://doi.org/10.1097/00000542-200604000-00045>
- Drummond, J., Brann, C., Perkins, D., & Wolfe, D. (1991). A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power,

- and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scandinav.* 35, 693–699. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1991.tb03374>
- Duarte, A. J. M. F. (2017). Estágio no Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.. Relatório de Estágio. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.
- Duthie, D. J., Stevens, J. J., Doyle, A. R., Baddoo, H. H., Gupta, S. K., Muir, K. T., & Kirkham, A. J. (1997). Remifentanil and pulmonary extraction during and after cardiac anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, 84(4), 740–744. <https://doi.org/10.1097/00000539-199704000-00007>
- Efron, B. & Tibshirani, R.J. (1993). An Introduction to the Bootstrap. *Chapman and Hall, New York*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-4541-9>
- Egan, T. D., Minto, C. F., Hermann, D. J., Barr, J., Muir, K. T., & Shafer, S. L. (1996). Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 84(4), 821–833. <https://doi.org/10.1097/00000542-199604000-00009>
- Elbert, T., Ray, W. J., Kowalik, Z. J., Skinner, J. E., Graf, K. E., & Birbaumer, N. (1994). Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol. Rev.* 74, 1–47. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018441>
- Estilita, J., & Martins, A. P. (2014). A Anestesiologia e a Medicina Intensiva. *Secção de Medicina Intensiva da SPA – fundamentos para a sua criação*. Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia, 22(1), 7–8. <https://doi.org/10.25751/rspa.3561>
- Feinberg, S. (1979). Graphical Methods in Statistics. *American Statistician* 33 (November): 165–78. <http://www.jstor.org/stable/2683729>
- Ferreira A., Nunes C., Tedim A., Castro A., Pedrosa S., & Amorim P. (2015). *Efficacy of a New Method to Administer Propofol Aiming at Maintaining the BIS between 60 and 40 Throughout the Induction Phase*. Journal of Neurosurg Anesthesiology, 27(4): 460.
- Ferreira A. L., Mendes J. G., Nunes C. S., & Amorim P. (2019). Avaliação do tempo de atraso do índice bispectral na resposta à indução da anestesia: estudo observacional. *Brazilian Journal of Anesthesiology, Volume 69, Issue 4, 2019, Pages 377-382, ISSN 0034-7094*. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.03.008>
- Ferreira A. L., Nunes C. S., Gabriel J. & Amorim P. (2015). The influence of two different drug infusion profiles on the pharmacodynamics model performance. *D.A. Jaffray (ed.), World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, June 7-12, Toronto, Canada, IFMBE Proceedings. Vol. 51, p. 874-80. © Springer International Publishing Switzerland*. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8\\_214](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19387-8_214)
- Ferreira, A. (2015a). Monitorização avançada da consciência em anestesia. *Programa Doutoral em Engenharia Biomédica: Técnicas de Investigação*. Porto, Portugal. Universidade do Porto, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.
- Ferreira, A. (2015b). Detecção da perda de consciência para a individualização da indução e manutenção da anestesia. *Programa Doutoral em Engenharia Biomédica: Monografia*. Porto, Portugal. Universidade do Porto, Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.
- Field, A. (2009). Discovering Statistics Using SPSS. 3rd Edition, *Sage Publications Ltd.*, London.
- Fisher, R. A. (1938). The Statistical Utilization of Multiple Measurements. *Annals of Eugenics*, 8, 376-386. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1938.tb02189.x>

- Folino, T. B., Muco, E., Safadi, A. O., & Parks, L. J. (2021). Propofol. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430884/>
- Freedman, L. S., Fainberg, V., Kipnis, V., Midthune, D., & Carroll, R. J. (2004). A new method for dealing with measurement error in explanatory variables of regression models. *Biometrics*, 60(1), 172–181. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2004.00164.x>
- Gajraj, R. J., Doi, M., Mantzaridis, H., & Kenny, G. N. (1998). Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *British journal of anaesthesia*, 80(1), 46–52. <https://doi.org/10.1093/bja/80.1.46>
- Ganem, E. M., Módolo, N. S. P., Vianna, P. T. G. & Castiglia, Y. M. M. (2002). Influência da medicação pré-anestésica com midazolam e clonidina no nível de hipnose após indução anestésica com propofol e alfentanil em crianças: Monitorização pelo índice bispectral. *Artigo Científico. Rev. Bras. Anestesiologia*. 52 (1) Fev 2002. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000100003>
- Ghisi, D., Fanelli, A., Tosi, M., Nuzzi, M., & Fanelli, G. (2005). Monitored anesthesia care. *Minerva anesthesiologica*, 71(9), 533–538. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16166913/>
- Glass P. S. A., Glen J. B., Kenny, G. N. C., Schuttler J. & Shafer S. L. (1997b). Nomenclature for Computer-assisted Infusion Devices. *Anesthesiology* 1997; 86:1430–1431. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-199706000-00033>
- Glass, P. S., Jacobs, J. R., Smith, L. R., Ginsberg, B., Quill, T. J., Bai, S. A., & Reves, J. G. (1990). Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: assessment of accuracy. *Anesthesiology*, 73(6), 1082–1090. <https://doi.org/10.1097/00000542-199012000-00004>
- Glass, P. S., Bloom, M., Kearse, L., Rosow, C., Sebel, P., & Manberg, P. (1997a). Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 86(4), 836–847. <https://doi.org/10.1097/00000542-199704000-00014>
- Gnanedesikan, R. (1977). *Methods for Statistical Analysis of Multivariate Distributions*. New York: Wiley.
- González-Darder J.M. (2016). Historia de la craneotomía (História da craniotomia). *Neurocirurgia (Astúrias, Espanha)*, 27(5), 245–257.
- Green, P. E., & Douglas, C. (1978). *Mathematical Tools for Applied Multivariate Analysis*. New York: Academic Press.
- Green S. B. (1991). How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Multivariate behavioral research*, 26(3), 499–510. [https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2603\\_7](https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2603_7)
- Hair, J.F., Black, W.C., Babin, B.J. & Anderson, R.E. (2014). *Multivariate Data Analysis. 7th Edition, Pearson Education, Upper Saddle River*.
- Haridas R. P. (2018). Origin of the word 'anesthesiology': Mathias J. Seifer. *MD. Anaesthesia and intensive care*, 46(7), 14–17. <https://doi.org/10.1177/0310057X180460S103>
- Hemphill, S., McMenamin, L., Bellamy, M. C., & Hopkins, P. M. (2019). Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *British journal of anaesthesia*, 122(4), 448–459. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.025>

- Higgins J. P. T. & Green S. (editors) (2016). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 5.1.0 edition.* [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
- Huh, H., Park, S. H., Yu, J. H., Hong, J., Lee, M. J., Cho, J. E., Lim, C. H., Lee, H. W., Kim, J. B., Yang, K. S., & Yoon, S. Z. (2020). Quantifying the depth of anesthesia based on brain activity signal modeling. *Medicine*, *99*(5), e18441. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018441>
- Hume R. (1966). Prediction of lean body mass from height and weight. *Journal of clinical pathology*, *19*(4), 389–391. <https://doi.org/10.1136/jcp.19.4.389>
- Jalota, L., Kalira, V., George, E., Shi, Y. Y., Hornuss, C., Radke, O., Pace, N. L., Apfel, C. C., & Perioperative Clinical Research Core (2011). Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *342*, d1110. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1110>
- James W. (1976). Compiled by, Research into Obesity, *HMSO 1976*, p. 9. ISBN 114500347.
- Johansen J. W. (2006). Update on bispectral index monitoring. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, *20*(1), 81–99. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.08.004>
- Johansen, J. W., & Sebel, P. S. (2000). Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, *93*(5), 1336–1344. <https://doi.org/10.1097/00000542-200011000-00029>
- Johnson, R. & Wichern D. (2014). *Applied Multivariate Statistical Analysis*. Sixth Edition. *Pearson, Prentice Hall*.
- Jospin, M., Caminal, P., Jensen, E. W., Litvan, H., Vallverdú, M., Struys, M. M., Vereecke, H. E., & Kaplan, D. T. (2007). Detrended fluctuation analysis of EEG as a measure of depth of anesthesia. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, *54*(5), 840–846. <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.893453>
- Kaniyil, S., Krishnadas, A., Parathy, A. K., & Ramadas, K. T. (2017). Financial Implications of Intravenous Anesthetic Drug Wastage in Operation Room. *Anesthesia, essays and researches*, *11*(2), 304–308. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.186596>
- Kaskinoro, K., Maksimow, A., Långsjö, J., Aantaa, R., Jääskeläinen, S., Kaisti, K., Särkelä, M., & Scheinin, H. (2011). Wide inter-individual variability of bispectral index and spectral entropy at loss of consciousness during increasing concentrations of dexmedetomidine, propofol, and sevoflurane. *British journal of anaesthesia*, *107*(4), 573–580. <https://doi.org/10.1093/bja/aer196>
- Kaufman, L. & Rousseeuw, P. J. (1990). *Finding Groups in Data.* *Wiley Interscience*.
- Kearse, L. A., Jr, Manberg, P., Chamoun, N., deBros, F., & Zaslavsky, A. (1994). Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, *81*(6), 1365–1370. <https://doi.org/10.1097/00000542-199412000-00010>
- Kenny G. & Sutcliffe N. (1996). Target-controlled infusions: Stress free anesthesia? *Journal of Clinical Anesthesia*, *vol. 8*, pp. S15-S20, May. [https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(96\)90006-9](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(96)90006-9)
- Kertai, M. D., Pal, N., Palanca, B. J., Lin, N., Searleman, S. A., Zhang, L., Burnside, B. A., Finkel, K. J., Avidan, M. S., & B-Unaware Study Group (2010). Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*, *112*(5), 1116–1127. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d5e0a3>

- Larsen, B., Seitz, A., & Larsen, R. (2000). Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, *90*(1), 168–174. <https://doi.org/10.1097/00000539-200001000-00035>
- Leslie, K., Myles, P. S., Forbes, A., & Chan, M. T. (2010). The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesthesia and analgesia*, *110*(3), 816–822. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c3bfb2>
- Lima J. J. F. (2004). Apontamentos Cronológicos sobre a História da Anestesia. *Lisboa: Edição do autor*.
- Lima J. J. F. (2017). Introdução à História da Dor. *Ordem dos Médicos Portugueses*. [https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/INTRODUÇÃO\\_À\\_HISTÓRIA\\_DA\\_DOR.pdf](https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/INTRODUÇÃO_À_HISTÓRIA_DA_DOR.pdf)
- Lindholm, M. L., Träff, S., Granath, F., Greenwald, S. D., Ekbohm, A., Lennmarken, C., & Sandin, R. H. (2009). Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesthesia and analgesia*, *108*(2), 508–512. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818f603c>
- Lobo, F. A., & Schraag, S. (2011). Limitations of anaesthesia depth monitoring. *Current opinion in anaesthesiology*, *24*(6), 657–664. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834c7aba>
- Luginbühl, M., & Schnider, T. W. (2002). Detection of awareness with the bispectral index: two case reports. *Anesthesiology*, *96*(1), 241–243. <https://doi.org/10.1097/00000542-200201000-00038>
- Lyles, R. H., & Kupper, L. L. (1997). A detailed evaluation of adjustment methods for multiplicative measurement error in linear regression with applications in occupational epidemiology. *Biometrics*, *53*(3), 1008–1025.
- Madanu, R., Rahman, F., Abbod, M. F., Fan, S. Z., & Shieh, J. S. (2021). Depth of anesthesia prediction via EEG signals using convolutional neural network and ensemble empirical mode decomposition. *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, *18*(5), 5047–5068. <https://doi.org/10.3934/mbe.2021257>
- Manly, B. F. J. (2008). Métodos estatísticos multivariados: uma introdução. *3ed. Porto Alegre: Bookman*.
- Marik P. E. (2004). Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des*, *10*(29): 3639-49. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612043382846>
- Marmar M. J. (1959). Hypnosis in anesthesiology. *Springfield, IL: Charles C Thomas*.
- Marôco, J. (2018). Análise Estatística com o SPSS Statistics, 7.<sup>a</sup> Edição. *Report Number*. Pêro Pinheiro.
- Marquardt, D.W. (1970) Generalized Inverses, Ridge Regression, Biased Linear Estimation, and Nonlinear Estimation. *Technometrics*, *12*, 591-612. <http://dx.doi.org/10.2307/1267205>
- Mashour G. A., & Pryor K. O. (2015). Consciousness, memory and anesthesia. *Miller RD (Ed.). Miller's anesthesia. 8th ed.*, 282-302. Philadelphia: Elsevier.
- Mathur, S., Patel, J., Goldstein, S., & Jain, A. (2021). Bispectral Index. *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Meibohm, B., & Derendorf, H. (1997). Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, *35*(10), 401–413.

- Meier, R., Nieuwland J., Hacisalihzade S., Steck D., & Zbinden A. (1992). Fuzzy control of blood pressure during anesthesia with isourane. *IEEE International Conference on Fuzzy Systems*, pp. 981-987.
- Menard, S. (1995). Applied logistic regression analysis (Sage university paper series on quantitative application in the social sciences, series no. 106) (2nd ed.). Thousand Oaks, CA: Sage.
- Mendonça, M. T. E. V. (2016). Anestesiologia, da Magia à Atualidade (Anesthesiology, from the Magic Days to the Present Time). *Gazeta Médica n.º1, vol. 3, janeiro/março*, p. 46-57.
- Mertens, M.J., Engbers F.H.M., Burm A.G.L., & Vuyk J. (2003). Predictive performance of computer-controlled infusion of remifentanil during propofol/remifentanil anaesthesia. *Clinical Investigations. Volume 90, issue 2*, p. 132-141, february. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg046>
- Miller A. L., Theodore D., & Widrich. J. (2021). Inhalational Anesthetic. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554540/>
- Milne S. E., & Kenny G. N. C. (1998). *Target controlled infusions*. Current Anaesthesia and Critical Care, vol. 9, no. 4, pp. 174-179. [https://doi.org/10.1016/S0953-7112\(98\)80051-3](https://doi.org/10.1016/S0953-7112(98)80051-3)
- Miner, J. R., & Burton, J. H. (2007). Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. *Annals of emergency medicine*, 50(2), 182–187.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.12.017>
- Minto, C. F., Schnider, T. W., Egan, T. D., Youngs, E., Lemmens, H. J., Gambus, P. L., Billard, V., Hoke, J. F., Moore, K. H., Hermann, D. J., Muir, K. T., Mandema, J. W., & Shafer, S. L. (1997). Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. I. Model development. *Anesthesiology*, 86(1), 10–23. <https://doi.org/10.1097/00000542-199701000-00004>
- Minto, C. F., Schnider, T. W., & Shafer, S. L. (1997). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II. Model application. *Anesthesiology*, 86(1), 24–33. <https://doi.org/10.1097/00000542-199701000-00005>
- Minto, C. F., Schnider, T. W., Short, T. G., Gregg, K. M., Gentilini, A., & Shafer, S. L. (2000). Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology*, 92(6), 1603–1616. <https://doi.org/10.1097/00000542-200006000-00017>
- Mohabir, P. K., Coombs, A. V. Manual MSD Versão Saúde para a Família. *Cirurgia*. Merck & Co, Inc., (MSD) Rahway, NJ, EUA. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/assuntos-especiais/cirurgia/cirurgia> (consulta: 07-02-2022).
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., & Altman D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(10): 1006-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
- Monk, T. G., Saini, V., Weldon, B. C., & Sigl, J. C. (2005). Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*, 100(1), 4–10. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000147519.82841.5E>
- Monte, R. (2013). Sedação-analgésia para procedimentos minimamente invasivos. *Cuidados Intermédios em Perspetiva*. Nov. 2013, vol. 3, pág. 5-9. ACIM, Associação de Cuidados Médicos Intermédios.

- <https://www.acim.pt/wp-content/uploads/2017/06/CIP-3-4-Artigo-revisão-Sedação-analgésica.pdf>
- Montgomery, D. C. & Peck, E. C. (1982). *Introduction to Linear Regression Analysis*. New York, John Wiley & Sons.
- Montgomery, D. C. (2001). *Design and Analysis of Experiments*. 5th Ed, John Wiley & Sons.
- Mosteller, F., & J. W. Tukey. (1977). *Data Analysis and Regression*. Reading, MA: Addison-Wesley.
- Myers, R. H. (1986). *Classical and Modern Regression with Applications*. Boston, Duxbury Press.
- Myles, P. S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A., & Chan, M. T. (2004). Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 363(9423), 1757–1763. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16300-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16300-9)
- Myles, P. S., Williams, D. L., Hendrata, M., Anderson, H., & Weeks, A. M. (2000). Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *British journal of anaesthesia*, 84(1), 6–10. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013383>
- Natarajan, K., Acharya U, R., Alias, F., Tiboleng, T., & Puthusserypady, S. K. (2004). Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *Biomedical engineering online*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-3-7>
- Nelder, J. & Wedderburn, R. (1972). Generalized Linear Models. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*. 135 (3): 370–384. <https://doi.org/10.2307/2344614>
- Neter, J., M. Kutner H., Wassermann W., and Nachtsheim C. J. (1996). *Applied Linear Regression Models*. 3rd ed. Homewood, IL: Irwin.
- Nguyen-Ky, T., Wen, P., & Li, Y. (2010). An improved detrended moving-average method for monitoring the depth of anesthesia. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 57(10), 2369–2378. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2053929>
- Nunes C. S., Lobo F., & Amorim P. (2010). Remifentanil adjusted Propofol Response Surface Model for BIS during Sedation in Volunteers. *Proceedings of the 2010 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists*, p. A586.
- Nunes, C. S., Ferreira, D. A., Antunes, L., & Amorim, P. (2005). Clinical variables related to propofol effect-site concentrations at recovery of consciousness after neurosurgical procedures. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 17(2), 110–114. <https://doi.org/10.1097/01.ana.0000163198.02742.9d>
- Oliveira, T. A. (2004). *Estatística Aplicada*. Universidade Aberta.
- Ordem dos Médicos (2014). *Colégio da Especialidade de Anestesiologia. Organização dos Serviços de Anestesiologia nos Hospitais Portugueses*. Lisboa: OM.
- Palmeira, H. M. B., Gomes, L. M., Damasceno, L. C., Costa, C. M., Araújo, J. P., Schottz, R. S., Tavares, M. P. (2019). Uma breve historia da anestesia. Trabalho. XXXIII Congresso Brasileiro de Cirurgia. Brasília, Brasil.
- Pereira, A. (2013) *SPSS, Guia Prático de Utilização, Edições Sílabo*, Lisboa.
- Pestana, M. H. & Gageiro, J.N. (2005). *Análise de Dados para Ciências Sociais: A Complementaridade do SPSS*. 4ª ed., Lisboa: Sílabo.
- Pilge, S., Zanner, R., Schneider, G., Blum, J., Kreuzer, M., & Kochs, E. F. (2006). Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend

- indices. *Anesthesiology*, 104(3), 488–494. <https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00016>
- Rampil I. J. (1998). A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 89(4), 980–1002. <https://doi.org/10.1097/00000542-199810000-00023>
- Reich, D. L., Hossain, S., Krol, M., Baez, B., Patel, P., Bernstein, A., & Bodian, C. A. (2005). Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 101(3), 622–628. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000175214.38450.91>
- Reis, E. (2001). Estatística Multivariada Aplicada, 2ª Edição, Edições Sílabo, Lisboa. Revista Brasileira de Anestesiologia [online]. 2002, v. 52, n.º 1 [Consulta em: 16 Abril 2023], pp. 19-23. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000100003>
- Rezende, J. M. (2005). Editorial: Cirurgia e Patologia. *Acta Cir. Bras.* 20 (5). Out. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000500001>
- Rezende, J. M. (2009). À sombra do plátano: crônicas de história da medicina. [online]. São Paulo: Editora Unifesp, 2009. *Breve história da anestesia geral*. pp. 103-109. ISBN 978-85-61673-63-5. <http://books.scielo.org>.
- Robertson T. & Ridge A. (2010). Proposal for update of the anaesthesia and muscle relaxant sections of the WHO EML. OMS 2010. <https://dokumen.tips/documents/proposal-for-update-of-the-anaesthesia-and-muscle-relaxant-cardiac-arrest.html?page=1>
- Rocha, C., Mendonça, T. & Silva, M.E. (2014). Individualizing propofol dosage: a multivariate linear model approach. *J Clin Monit Comput* 28, 525–536. <https://doi.org/10.1007/s10877-013-9510-1>
- Rocha, C., Mendonça, T., Silva, M. E., & Gambús, P. (2017). Errata para: Individualizing propofol dosage: a multivariate linear model approach. *Journal of clinical monitoring and computing*, 31(1), 239. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9834-8>
- Roewer N., & Thiel H. (2003). Atlas de poche d'anesthésie. Médecine–sciences Flammarion. Paris 2003 (374 pages). Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 22. 930–931. 10.1016/j.annfar.2003.09.019.
- Ronglin L., Qiang W., Ju L., Qi W., Chao L., & Qibin Z. (2020). Monitoring Depth of Anesthesia Based on Hybrid Features and Recurrent Neural Network. *Frontiers in Neuroscience*, Vol. 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00026>
- M. Rosenblatt. J. W. Van Ness (1972). Estimation of the Bispectrum. *Ann. Math. Statist.* 36 (4) 1120 - 1136, August, 1965. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177699987>
- Sandin, R. H., Enlund, G., Samuelsson, P., & Lennmarken, C. (2000). Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet (London, England)*, 355(9205), 707–711. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)11010-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)11010-9)
- Santos, A. L. (2015). Modelos de resposta à interação entre fármacos anestésicos: Análise de Regressão e Análise de Clusters. *Dissertação. Mestrado em Estatística, Matemática e Computação*. Universidade Aberta, Portugal.
- Sarmiento R. F. O. (2004). *Propofol*. Cavalcanti IL, Cantinho FAF, Vinagre RCO, Anestesia Venosa. Rio de Janeiro, SAERJ, 2004; 39-54.
- Schnider, T. W., Minto, C. F., Shafer, S. L., Gambus, P. L., Andresen, C., Goodale, D. B., & Youngs, E. J. (1999). The influence of age on propofol

- pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 90(6), 1502–1516.  
<https://doi.org/10.1097/00000542-199906000-00003>
- Schnider, T. W., Minto, C. F., Gambus, P. L., Andresen, C., Goodale, D. B., Shafer, S. L., & Youngs, E. J. (1998). The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*, 88(5), 1170–1182. <https://doi.org/10.1097/00000542-199805000-00006>
- Schraag, S., Mohl, U., Bothner, U., & Georgieff, M. (1998). Clinical utility of EEG parameters to predict loss of consciousness and response to skin incision during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*, 53(4), 320–325.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.1998.00311.x>
- Schüttler, J., Schwilden, H., & Stoekel, H. (1983). Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia*, 38 Suppl, 53–56.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1983.tb15179.x>
- Sessler, D. I., Sigl, J. C., Kelley, S. D., Chamoun, N. G., Manberg, P. J., Saager, L., Kurz, A., & Greenwald, S. (2012). Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*, 116(6), 1195–1203. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825683dc>
- Shafer, S. L., Varvel, J. R., Aziz, N., & Scott, J. C. (1990). Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology*, 73(6), 1091–1102. <https://doi.org/10.1097/00000542-199012000-00005>
- Sheen, M. J., Chang F.-L., Ho S.-T. (2014). Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, Volume 52, Issue 3, 2014, 134-142, ISSN 1875-4597. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2014.08.001>
- Silva M. M., Wigren T. & Mendonca T. (2012). Nonlinear Identification of a Minimal Neuromuscular Blockade Model in Anesthesia. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 20, n.º 1, pp. 181-188, Jan.  
<https://doi.org/10.1109/TCST.2011.2107742>
- Silva M. M., Mendonça T., & Wigren T. (2010). Online nonlinear identification of the effect of drugs in anaesthesia using a minimal parameterization and BIS measurements, *Tech. Rep. 2010-008*, Department of Information Technology, Uppsala University.  
[https://www.researchgate.net/publication/275658137\\_Online\\_Nonlinear\\_Identification\\_of\\_the\\_Effect\\_of\\_Drugs\\_in\\_Anaesthesia\\_Using\\_a\\_Minimal\\_Parameterization\\_and\\_BIS\\_Measurements](https://www.researchgate.net/publication/275658137_Online_Nonlinear_Identification_of_the_Effect_of_Drugs_in_Anaesthesia_Using_a_Minimal_Parameterization_and_BIS_Measurements)
- Silva M. M., Sousa C., Sebastião R., Gama J., Mendonca T., Rocha P., Esteves S. (2009). Total mass tci driven by parametric estimation. 17th Mediterranean Conference on Control and Automation, (Makedonia Palace, Thessaloniki, Greece), pp. 24-26, June. <https://doi.org/10.1109/MED.2009.5164701>
- Sistema Internacional de Unidades. Diário da República, 1.ª série, N.º 188, 25 de setembro de 2020, p. 12-21. Portugal.  
<https://files.diariodarepublica.pt/1s/2020/09/18800/0001200021.pdf> (consulta em: 02/02/2023)
- Standards for Basic Anesthetic Monitoring. Committee of Origin: Standards and Practice Parameters. (Aprovado por: ASA House of Delegates em 21 de outubro, 1986, última alteração em 20 de outubro., 2010, e reafirmado em 13 de dezembro, 2020).<https://www.asahq.org/~media/sites/asahq/files/public/resources/standards->

- [guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring.pdf](#) (consulta em: 19-04-2023)
- Smithburger, P. L., & Patel, M. K. (2019). Pharmacologic Considerations Surrounding Sedation, Delirium, and Sleep in Critically Ill Adults: A Narrative Review. *Journal of pharmacy practice*, 32(3), 271–291. <https://doi.org/10.1177/0897190019840120>
- Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2019). Comparison of Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl and Alfentanyl in Combination with Propofol for General Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Current clinical pharmacology* 14(2) 116–124 <https://doi.org/10.2174/1567201816666190313160438>
- Struys, M. M., De Smet, T., Glen, J. I., Vereecke, H. E., Absalom, A. R., & Schnider, T. W. (2016). The History of Target-Controlled Infusion. *Anesthesia and analgesia*, 122(1), 56–69. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001008>
- Subbarao, B. S., Fernández-de Thomas R. J., Eapen B.C. (2022). Post Craniotomy Headache. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482297/>
- Tavares, J. (2016). Histórias da História da Anestesiologia Portuguesa. *Revista Da Sociedade Portuguesa De Anestesiologia*, 21(5), 5. <https://doi.org/10.25751/rspa.8867>
- Vuyk J. (1999). Drug interactions in anaesthesia. *Minerva anesthesiologica*, 65(5), 215–218. <https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/UE5Ma09JcXFHb2QwcTN4UVpUVnluVk8xeU9XdDBxNkZwNXc2dHY2N3RyWjhJNDJ6NzhiOG1EZmVtVFhMbkpYSA%253D%253D/R02Y1999N05A0215.pdf>
- Wang X. (2017). *Zhonghua yi shi za zhi (Beijing, China : 1980)*, 47(3), 160–164 [History of world neurosurgery]. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0255-7053.2017.03.006>
- Weisberg, S. (1985). *Applied Linear Regression*. Wiley, New York.
- Westmoreland, C. L., Hoke, J. F., Sebel, P. S., Hug, C. C., Jr, & Muir, K. T. (1993). Pharmacokinetics of remifentanyl (GI87084B) and its major metabolite (GI90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology*, 79(5), 893–903. <https://doi.org/10.1097/0000542-199311000-00005>
- White P. F. (1996). Intravenous anesthesia and analgesia: what is the role of target-controlled infusion? *Journal of clinical anesthesia*, 8(3 Suppl), 26S–28S. [https://doi.org/10.1016/s0952-8180\(96\)90008-2](https://doi.org/10.1016/s0952-8180(96)90008-2)
- Wilkinson, L. (1979). Tests of significance in stepwise regression. *Psychological Bulletin*, 86(1), 168–174. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.1.168>
- Winter R. B. (1997). Neurologic safety in spinal deformity surgery. *Spine*, 22(13), 1527–1533. <https://doi.org/10.1097/00007632-199707010-00022>
- Zanner, R., Pilge, S., Kochs, E. F., Kreuzer, M., & Schneider, G. (2009). Time delay of electroencephalogram index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and Narcotrend indices using perioperatively recorded electroencephalographic signals. *British journal of anaesthesia*, 103(3), 394–399. <https://doi.org/10.1093/bja/aep198>
- Zar, J.H. (1999). *Biostatistical Analysis*. 4th Edition, Prentice Hall, Upper Saddle River.
- Zhang, Q., Yu, Y., Lu, Y., & Yue, H. (2019). Systematic review and meta-analysis of propofol versus barbiturates for controlling refractory status epilepticus. *BMC neurology*, 19(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1281-y>

## **ANEXOS**

## Anexo I

**Grupo Treino (predição do modelo)**

**Grupo Teste (avaliar a qualidade do modelo)**

Procedimento em *IBM SPSS Statistics*:

*Data > Select Cases > Random Sample of Cases > Sample Size > Approximately 80% of  
all cases*

O Grupo Treino resultou numa seleção de 183 doentes e o Grupo Teste numa seleção de 34 doentes.

## Anexo II

**Variáveis *Dummy*<sup>53</sup>: variável género e variáveis relativas ao protocolo anestésico.**

Usando o *IMB SPSS Statistics*, as variáveis género foram transformadas na variável ‘masc’ (categórica) em que:

	recodificar	masc
	→	1
	→	0

Nesse sentido, se ‘masc = 1’, doente do género masculino, o número 0 significa que o doente é do género feminino. Temos, então:

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Válido	feminino	111	51,2	51,2
	masculino	106	48,8	48,8
	Total	217	100,0	100,0

Da mesma forma, foi criada uma variável categórica relativa à variável protocolo anestésico: ‘PropRemi\_Protocol’.

<sup>53</sup> Para construir variáveis *Dummy* consultar: <https://statistics.laerd.com/premium/spss/dv/dummy-variables-in-spss.php> (consulta em: 29/05/2023)

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Válido	Protocolo 1	49	22,6	22,6
	Protocolo 2	49	22,6	22,6
	Protocolo 3	36	16,6	16,6
	Protocolo 5	11	5,1	5,1
	Protocolo 6	16	7,4	7,4
	Protocolo 7	40	18,4	18,4
	Protocolo 8	16	7,4	7,4
	Total	217	100,0	100,0

Em função da administração dos protocolos anestésicos, para a criação das variáveis *Dummy* foram considerados dois grupos: (i) P1, P5 e P6 – Propofol + Remifentanil, e (ii) P2, P3, P7 e P8 – Remifentanil + Propofol.

A variável protocolo anestésico foi transformada na variável categórica em que:

	recodificar	PropRemi_Protocol
	➡	1
	➡	0

Se P1, P5 e P6 = 1 o número 0 significa que o protocolo utilizado foi P2, P3, P7 ou P8.

Nesse sentido, se PropRemi\_Protocol = 1 (Protocolos 1, 5 e 6) o número 0 significa que o protocolo utilizado foi Remifentanil + Propofol (Protocolos 2, 3, 7 e 8).

Temos, então:

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida
Válido	Protocolos 2, 3, 7 e 8	141	65,0	65,0
	Protocolos 1, 5 e 6	76	35,0	35,0
	Total	217	100,0	100,0

### Anexo III

**Tabela: Variáveis inseridas/ removidas, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*Variáveis Inseridas/Removidas<sup>a</sup>*

Modelo	Variáveis inseridas	Variáveis removidas	Método
1	REM_Ce_LOC	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
2	IDA	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
3	PES	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F a ser removido $\geq 0,100$ ).
4	REM_InfVol_LOC_A	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
5	HR_ECG1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
6	DAP1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
7	HR_ECG2	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

## Anexo IV

**Tabela: Coeficientes do modelo. Análise de multicolinearidade, *VIF*, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*Coeficientes<sup>a</sup>*

Modelo		Coeficientes não Padronizados		Coeficientes Padronizados	t	Sig.	Estatísticas de Colinearidade	
		B	Std. Error	Beta			Tolerância	VIF
1	(Constant)	,290	,033		8,761	<,001		
	REM_Ce_LOC	,178	,016	,645	10,936	<,001	1,000	1,000
2	(Constant)	-,103	,067		-1,531	,128		
	REM_Ce_LOC	,174	,015	,628	11,878	<,001	,998	1,003
	IDA	,008	,001	,345	6,537	<,001	,998	1,003
3	(Constant)	,383	,115		3,329	,001		
	REM_Ce_LOC	,166	,014	,601	12,096	<,001	,986	1,014
	IDA	,007	,001	,326	6,584	<,001	,991	1,009
	PES	-,007	,001	-,250	-5,029	<,001	,982	1,019
4	(Constant)	,525	,118		4,450	<,001		
	REM_Ce_LOC	,258	,029	,934	8,918	<,001	,207	4,832
	IDA	,006	,001	,280	5,661	<,001	,926	1,080
	PES	-,008	,001	-,299	-5,987	<,001	,908	1,101
	REM_InfVol_LOC_A	-,235	,066	-,383	-3,580	<,001	,199	5,032
5	(Constant)	,505	,116		4,340	<,001		
	REM_Ce_LOC	,254	,029	,919	8,911	<,001	,206	4,848
	IDA	,007	,001	,297	6,051	<,001	,910	1,099
	PES	-,008	,001	-,301	-6,117	<,001	,908	1,102
	REM_InfVol_LOC_A	-,229	,065	-,372	-3,535	<,001	,198	5,041
	HR_ECG1	-,002	,001	-,123	-2,610	,010	,981	1,020
6	(Constant)	,507	,114		4,440	<,001		
	REM_Ce_LOC	,254	,028	,919	9,074	<,001	,206	4,848
	IDA	,007	,001	,298	6,185	<,001	,910	1,099
	PES	-,007	,001	-,283	-5,821	<,001	,892	1,121
	REM_InfVol_LOC_A	-,230	,063	-,374	-3,623	<,001	,198	5,041
	HR_ECG1	-,003	,001	-,130	-2,792	,006	,978	1,023
	DAP1	,004	,001	,124	2,657	,009	,976	1,024
7	(Constant)	,504	,113		4,469	<,001		
	REM_Ce_LOC	,254	,028	,920	9,197	<,001	,206	4,848
	IDA	,006	,001	,292	6,121	<,001	,907	1,103
	PES	-,007	,001	-,279	-5,799	<,001	,890	1,123
	REM_InfVol_LOC_A	-,214	,063	-,349	-3,396	<,001	,196	5,105
	HR_ECG1	-,004	,001	-,185	-3,541	<,001	,753	1,328
	DAP1	,003	,001	,105	2,235	,027	,943	1,060
	HR_ECG2	,003	,001	,121	2,214	,028	,694	1,442

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

## Anexo V

**Tabela: Estatísticas Descritivas dos Resíduos.  
Aderência à normalidade dos resíduos, assimetria e curtose.**

		Estatística	Estatística do teste Padrão	
Studentized Deleted Residual	Média	,0108607	,08062707	
	95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	-,1482533	
		Limite superior	,1699748	
	5% da média aparada	-,0475510		
	Mediana	-,0964179		
	Variância	1,157		
	Erro Padrão	1,07569932		
	Mínimo	-2,57222		
	Máximo	6,33324		
	Amplitude	8,90546		
	Amplitude interquartil	1,21478		
	Assimetria	1,735	,182	
	Curtose	8,265	,362	

## Anexo VI

**Tabela: Sumário do Modelo, análise da independência dos resíduos, estatística de Durbin-Watson, Método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

Sumário do Modelo<sup>h</sup>

Modelo	R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustado	Erro Padrão da Estimativa	Durbin-Watson
1	,645 <sup>a</sup>	,416	,412	,2580909	
2	,731 <sup>b</sup>	,535	,529	,2309936	
3	,772 <sup>c</sup>	,596	,589	,2158301	
4	,791 <sup>d</sup>	,625	,616	,2085346	
5	,800 <sup>e</sup>	,640	,629	,2049571	
6	,810 <sup>f</sup>	,655	,643	,2012730	
7	,816 <sup>g</sup>	,665	,651	,1989076	1,740

a. Preditores: (Constant), REM\_Ce\_LOC

b. Preditores: (Constant), REM\_Ce\_LOC, IDA

c. Preditores: (Constant), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES

d. Preditores: (Constant), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, REM\_InfVol\_LOC\_A

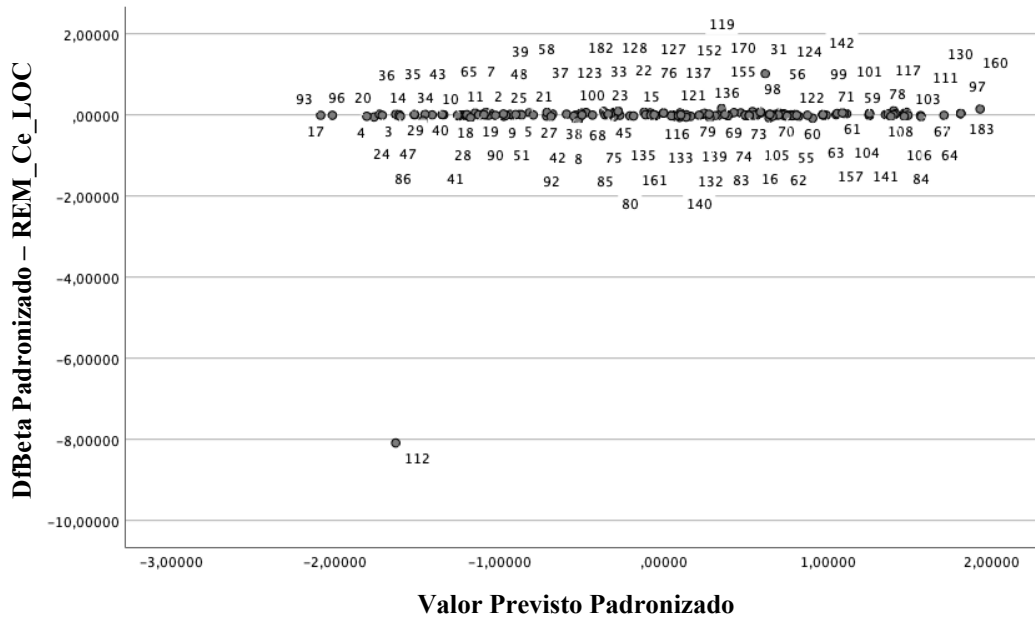
e. Preditores: (Constant), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, REM\_InfVol\_LOC\_A, HR\_ECG1

f. Preditores: (Constant), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, REM\_InfVol\_LOC\_A, HR\_ECG1, DAP1

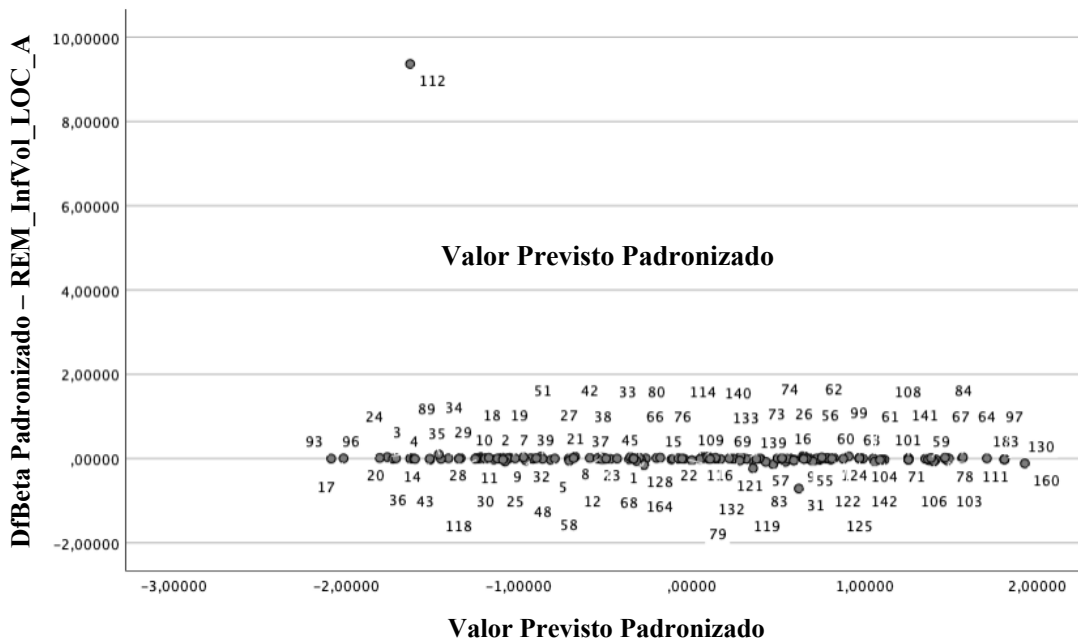
g. Preditores: (Constant), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, REM\_InfVol\_LOC\_A, HR\_ECG1, DAP1, HR\_ECG2

h. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

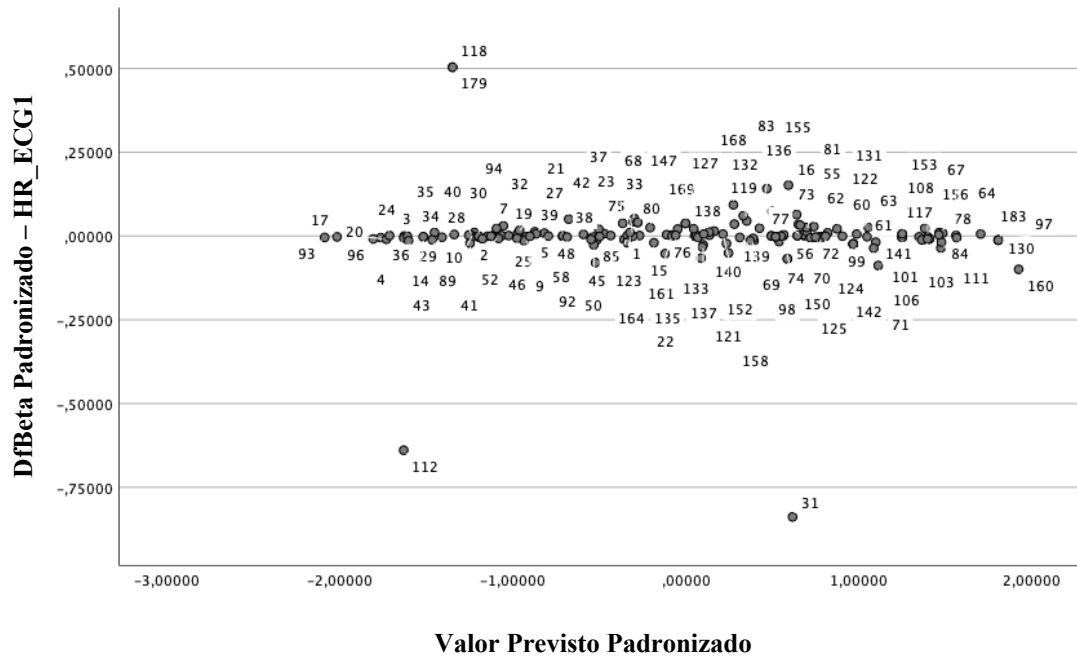




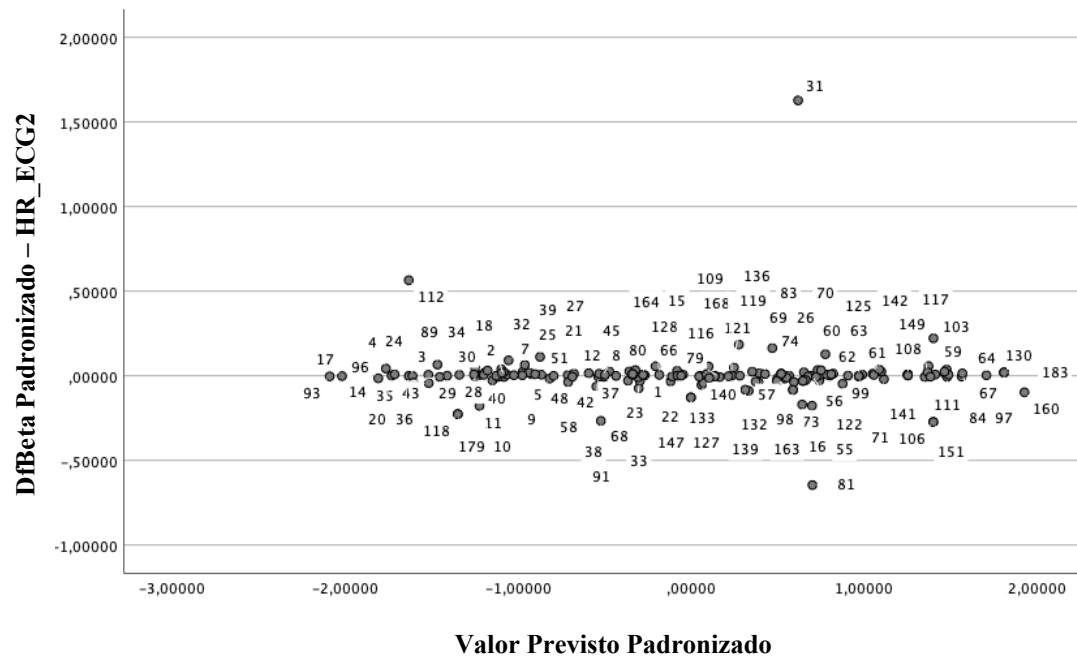
**Gráfico: *DfBeta* Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado. Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente REM\_Ce\_LOC.**



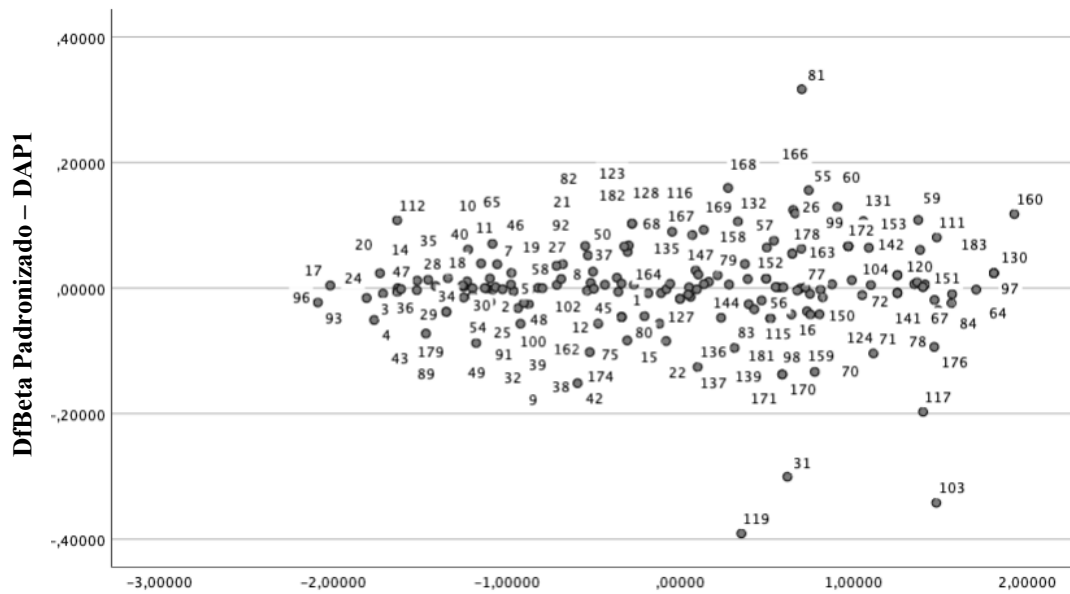
**Gráfico: *DfBeta* Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado. Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.**



**Gráfico:  $Df\beta$  Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado. Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente HR\_ECG1.**



**Gráfico:  $Df\beta$  Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado. Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente HR\_ECG2.**



Valor Previsto Padronizado

**Gráfico: *DfBeta* Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado.  
Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*,  
variável independente DAPI.**

## Anexo VIII

Tabela: Variáveis vs. Observações relativas aos doentes/ *outliers*.

Variável	Observação relativa ao doente		
	33	131	185
IDA	38	38	77
MAS <sup>a</sup>	1	0	0
PES	82	52	46
LBM_VI	52,0574	39,8102	33,6890
IMC_VI	29,4023	20,5688	22,8129
SAP1	- 25,9418	- 2,0979	- 16,4063
DAP1	- 14,2195	- 2,0979	- 21,0938
MAP1	- 11,5700	- 3,0612	- 12,4515
HR_ECG1	9,6006	- 3,0612	- 13,2353
SAP2	- 8,7328	- 5,2232	-9,8039
DAP2	24,4547	- 13,4329	-9,8039
MAP2	- 16,3734	- 3,5714	- 12,4117
HR_ECG2	- 0,1088	- 3,5714	- 23,4043
BIS_BAS	82,1000	97,3670	97,4670
BIS_LOC	48,4670	60,500	91,700
BIS_Ce_Max	23,6000	46,2330	61,700
REM_Ce_LOC	2,5210	2,4990	2,5300
REM_Ce_Ce_Max	2,5070	2,4990	2,5190
REM_InfVol_LOC_A	0,5517	3,9077	0,9087
REM_InfVol_Ce_Max_A	0,8795	3,9854	1,0222
PRO_REM_PROT <sup>b</sup>	1	0	0
PRO_Ce_VD <sup>c</sup>	1,8230	0,5460	1,7260

(a) 1 – masculino e 0 – feminino

(b) 1 – Protocolos 1, 5 e 6 – Propofol + Remifentanil  
0 – Protocolos 2, 3, 7 e 8 – Remifentanil + Propofol

(c) Variável dependente – sobredosagem de Propofol

## Anexo IX

**Tabela: Variáveis inseridas/ removidas, com exclusão de *outliers*, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*Variáveis Inseridas/Removidas<sup>a</sup>*

Modelo	Variáveis inseridas	Variáveis removidas	Método
1	REM_Ce_LOC	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
2	IDA	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
3	PES	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
4	REM_InfVol_LOC_A	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
5	SAP1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
6	HR_ECG1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
7	PRO_REM_PROT	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
8	BIS_LOC	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

## Anexo X

**Tabela: Coeficientes do modelo. Análise de multicolinearidade, *VIF*, com exclusão de outliers<sup>a</sup>, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

Coeficientes<sup>a</sup>

Modelo		Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		t	Sig.	95,0% Intervalo de Confiança para B		Estatísticas de colinearidade	
		B	Erro Erro	Beta				Limite inferior	Limite superior	Tolerância	VIF
1	(Constante)	,290	,031			9,224	<,001	,228	,352		
	REM_Ce_LOC	,175	,016	,658		11,269	<,001	,144	,206	1,000	1,000
2	(Constante)	-,126	,062			-2,028	,044	-,248	-,003		
	REM_Ce_LOC	,169	,013	,636		12,538	<,001	,142	,196	,997	1,003
	IDA	,008	,001	,379		7,476	<,001	,006	,010	,997	1,003
3	(Constante)	,416	,103			4,047	<,001	,213	,619		
	REM_Ce_LOC	,161	,012	,605		13,164	<,001	,137	,185	,985	1,015
	IDA	,008	,001	,356		7,775	<,001	,006	,010	,990	1,010
	PES	-,007	,001	-,289		-6,269	<,001	-,010	-,005	,981	1,019
4	(Constante)	,684	,109			6,292	<,001	,470	,899		
	REM_Ce_LOC	,410	,050	1,543		8,280	<,001	,312	,508	,052	19,291
	IDA	,005	,001	,258		5,526	<,001	,004	,007	,825	1,211
	PES	-,010	,001	-,379		-8,197	<,001	-,012	-,007	,841	1,189
	REM_InfVol_LOC_A	-,648	,125	-,976		-5,170	<,001	-,895	-,400	,051	19,784
5	(Constante)	,652	,105			6,182	<,001	,444	,860		
	REM_Ce_LOC	,399	,048	1,500		8,319	<,001	,304	,494	,052	19,377
	IDA	,006	,001	,288		6,283	<,001	,004	,008	,798	1,254
	PES	-,009	,001	-,352		-7,785	<,001	-,011	-,007	,818	1,222
	REM_InfVol_LOC_A	-,620	,121	-,934		-5,118	<,001	-,860	-,381	,050	19,863
	SAP1	,005	,001	,151		3,579	<,001	,002	,008	,947	1,056
6	(Constante)	,623	,104			6,013	<,001	,419	,828		
	REM_Ce_LOC	,385	,047	1,449		8,170	<,001	,292	,478	,051	19,576
	IDA	,007	,001	,308		6,781	<,001	,005	,008	,779	1,283
	PES	-,009	,001	-,350		-7,897	<,001	-,011	-,007	,818	1,222
	REM_InfVol_LOC_A	-,589	,119	-,886		-4,941	<,001	-,824	-,353	,050	20,037
	SAP1	,005	,001	,154		3,742	<,001	,002	,008	,946	1,057
	HR_ECG1	-,002	,001	-,116		-2,864	,005	-,004	-,001	,974	1,027
	PRO_REM_PROT	-,338	,117	-,502		-2,897	,004	-,568	-,107	,051	19,512
7	(Constante)	,964	,155			6,209	<,001	,657	1,270		
	REM_Ce_LOC	,259	,063	,975		4,092	<,001	,134	,384	,027	36,972
	IDA	,007	,001	,319		7,163	<,001	,005	,009	,773	1,293
	PES	-,009	,001	-,364		-8,341	<,001	-,011	-,007	,809	1,237
	REM_InfVol_LOC_A	-,600	,117	-,903		-5,147	<,001	-,830	-,370	,050	20,059
	SAP1	,005	,001	,143		3,533	<,001	,002	,007	,938	1,066
	HR_ECG1	-,002	,001	-,117		-2,939	,004	-,004	-,001	,974	1,027
	PRO_REM_PROT	-,338	,117	-,502		-2,897	,004	-,568	-,107	,051	19,512
8	(Constante)	,862	,157			5,499	<,001	,552	1,171		
	REM_Ce_LOC	,249	,062	,935		3,996	<,001	,126	,372	,027	37,116
	IDA	,006	,001	,285		6,260	<,001	,004	,008	,714	1,401
	PES	-,009	,001	-,364		-8,521	<,001	-,011	-,007	,809	1,237
	REM_InfVol_LOC_A	-,626	,115	-,943		-5,459	<,001	-,852	-,400	,050	20,199
	SAP1	,004	,001	,130		3,256	,001	,002	,007	,925	1,081
	HR_ECG1	-,002	,001	-,107		-2,733	,007	-,004	-,001	,966	1,036
	PRO_REM_PROT	-,359	,115	-,533		-3,134	,002	-,585	-,133	,051	19,603
BIS_LOC	,003	,001	,121		2,734	,007	,001	,004	,752	1,330	

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

(a) exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 33 e 131.

## Anexo XI

**Tabela: Coeficientes do modelo, análise de multicolinearidade, *VIF*, com exclusão de outliers<sup>a</sup> e de uma variável independente<sup>b</sup>, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

Coeficientes<sup>a</sup>

Modelo		Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		t	Sig.	95,0% Intervalo de Confiança para B		Estatísticas de colinearidade	
		B	Erro Erro	Beta				Limite inferior	Limite superior	Tolerância	VIF
1	(Constante)	,290	,031			9,224	<,001	,228	,352		
	REM_Ce_LOC	,175	,016	,658		11,269	<,001	,144	,206	1,000	1,000
2	(Constante)	-,126	,062			-2,028	,044	-,248	-,003		
	REM_Ce_LOC	,169	,013	,636		12,538	<,001	,142	,196	,997	1,003
	IDA	,008	,001	,379		7,476	<,001	,006	,010	,997	1,003
3	(Constante)	,416	,103			4,047	<,001	,213	,619		
	REM_Ce_LOC	,161	,012	,605		13,164	<,001	,137	,185	,985	1,015
	IDA	,008	,001	,356		7,775	<,001	,006	,010	,990	1,010
	PES	-,007	,001	-,289		-6,269	<,001	-,010	-,005	,981	1,019
4	(Constante)	,393	,099			3,954	<,001	,197	,589		
	REM_Ce_LOC	,160	,012	,602		13,567	<,001	,137	,183	,985	1,016
	IDA	,008	,001	,385		8,568	<,001	,006	,010	,960	1,041
	PES	-,007	,001	-,264		-5,870	<,001	-,009	-,004	,959	1,043
	SAP1	,005	,001	,164		3,639	<,001	,002	,008	,951	1,051
5	(Constante)	,375	,097			3,867	<,001	,184	,567		
	REM_Ce_LOC	,158	,012	,596		13,771	<,001	,136	,181	,983	1,018
	IDA	,009	,001	,402		9,115	<,001	,007	,010	,946	1,058
	PES	-,007	,001	-,266		-6,077	<,001	-,009	-,005	,958	1,043
	SAP1	,005	,001	,168		3,809	<,001	,003	,008	,951	1,052
	HR_ECG1	-,003	,001	-,135		-3,120	,002	-,004	-,001	,982	1,018
6	(Constante)	,691	,157			4,402	<,001	,381	1,001		
	REM_Ce_LOC	,036	,050	,135		,722	,472	-,062	,134	,051	19,611
	IDA	,009	,001	,414		9,492	<,001	,007	,011	,934	1,071
	PES	-,007	,001	-,277		-6,405	<,001	-,009	-,005	,948	1,055
	SAP1	,005	,001	,157		3,619	<,001	,002	,008	,942	1,061
	HR_ECG1	-,003	,001	-,136		-3,188	,002	-,004	-,001	,982	1,018
	PRO_REM_PROT	-,318	,125	-,472		-2,534	,012	-,565	-,070	,051	19,491
7	(Constante)	,783	,093			8,458	<,001	,600	,965		
	IDA	,009	,001	,418		9,666	<,001	,007	,011	,948	1,055
	PES	-,007	,001	-,281		-6,554	<,001	-,009	-,005	,963	1,039
	SAP1	,005	,001	,155		3,575	<,001	,002	,008	,949	1,053
	HR_ECG1	-,003	,001	-,136		-3,206	,002	-,004	-,001	,983	1,018
	PRO_REM_PROT	-,406	,029	-,603		-14,230	<,001	-,462	-,349	,989	1,011
8	(Constante)	,640	,112			5,719	<,001	,419	,862		
	IDA	,008	,001	,390		8,749	<,001	,006	,010	,871	1,148
	PES	-,007	,001	-,277		-6,515	<,001	-,009	-,005	,961	1,041
	SAP1	,005	,001	,145		3,385	<,001	,002	,007	,940	1,064
	HR_ECG1	-,002	,001	-,128		-3,042	,003	-,004	-,001	,975	1,025
	PRO_REM_PROT	-,380	,030	-,565		-12,496	<,001	-,440	-,320	,847	1,180
	BIS_LOC	,002	,001	,104		2,202	,029	,000	,004	,778	1,286

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

(a) exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 33 e 131.

(b) variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

## Anexo XII

**Tabela: Avaliar a normalidade<sup>a</sup>.**  
**Teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors).**

*Testes de Normalidade*

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Estatística	gl	Sig.
Studentized Deleted Residual	,058	172	,200*

\*. Este é um limite inferior da significância verdadeira.

a. Correlação de Significância de Lilliefors

(a) exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

### Anexo XIII

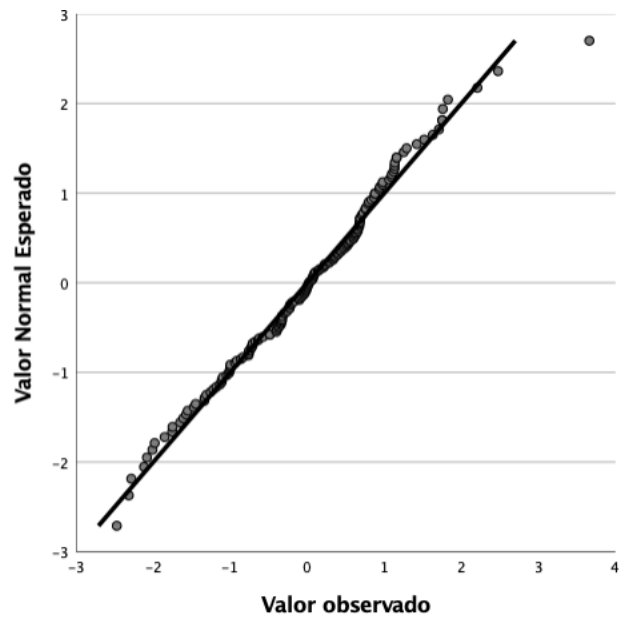
**Tabela: Estatísticas Descritivas dos Resíduos<sup>a</sup>.**  
**Aderência à normalidade dos resíduos, assimetria e curtose.**

*Descritivas*

		Estatística	Estatística do teste Padrão
Studentized Deleted Residual	Média	-,0049548	,07743713
	95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior Limite superior	-1,1578106 ,1479009
	5% da média aparada		-,0058276
	Mediana		,0192223
	Variância		1,031
	Erro Padrão		1,01557841
	Mínimo		-2,51376
	Máximo		3,81269
	Amplitude		6,32645
	Amplitude interquartil		1,39230
	Assimetria		,044 ,185
	Curtose		,638 ,368

(a) exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente *REM\_InfVol\_LOC\_A*.

## Anexo XIV



**Gráfico 4.1: Normal Q-Q dos Resíduos Studentizados. Avaliação da Normalidade, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*(Nota: exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A)*

## Anexo XV

**Tabela 4.2: Teste exato de homocedasticidade<sup>d</sup>.  
Método Stepwise, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

<i>Teste White para Heterocedasticidade<sup>a,b,c</sup></i>		
Qui-quadrado	df	Sig.
34,479	26	,123

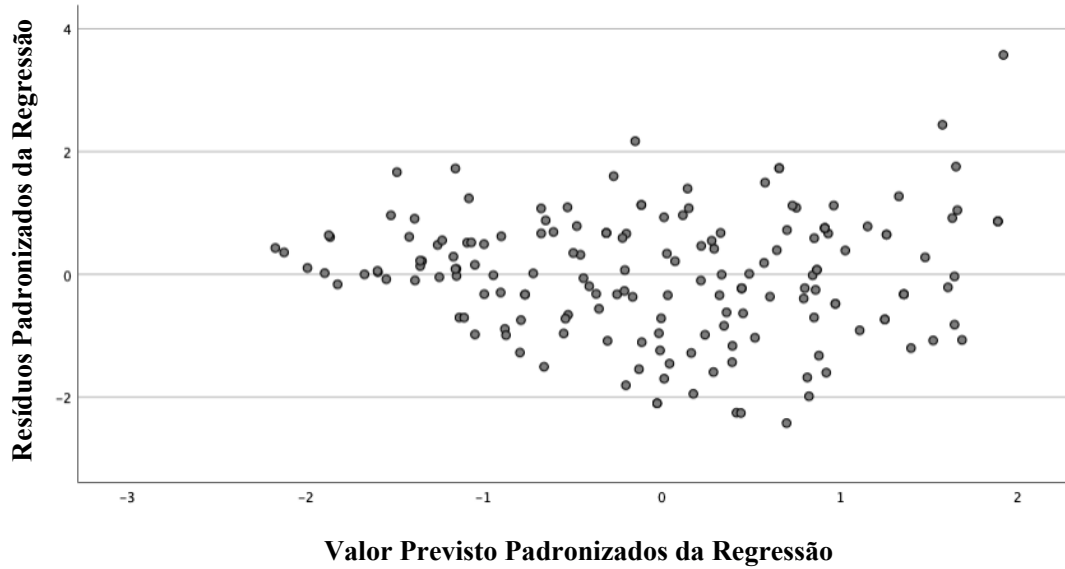
*a. Variável dependente: PRO\_Ce\_VD*

*b. Testa a hipótese nula de que a variação dos erros não depende dos valores das variáveis independentes.*

*c. Design: Intercepto + IDA + PES + SAPI + HR\_ECGI + PRO\_REM\_PROT + BIS\_LOC + IDA \* IDA + IDA \* PES + IDA \* SAPI + IDA \* HR\_ECGI + IDA \* PRO\_REM\_PROT + IDA \* BIS\_LOC + PES \* PES + PES \* SAPI + PES \* HR\_ECGI + PES \* PRO\_REM\_PROT + PES \* BIS\_LOC + SAPI \* SAPI + SAPI \* HR\_ECGI + SAPI \* PRO\_REM\_PROT + SAPI \* BIS\_LOC + HR\_ECGI \* HR\_ECGI + HR\_ECGI \* PRO\_REM\_PROT + HR\_ECGI \* BIS\_LOC + PRO\_REM\_PROT \* PRO\_REM\_PROT + PRO\_REM\_PROT \* BIS\_LOC + BIS\_LOC \* BIS\_LOC*

*d. exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.*

## Anexo XVI



**Gráfico: Resíduo Padronizados da Regressão vs. Valor Previsto Padronizado da Regressão. Método Stepwise, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**  
*(Nota: exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A)*

## Anexo XVII

**Tabela: Resumo do Modelo<sup>j</sup>, análise da independência dos resíduos, estatística de Durbin-Watson, Método Stepwise, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

Resumo do modelo<sup>i</sup>

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa	Estatísticas de mudança					
					Mudança de R quadrado	Mudança F	df1	df2	Sig. Mudança F	Durbin-Watson
1	,658 <sup>a</sup>	,433	,430	,2451133	,433	126,988	1	166	<,001	
2	,759 <sup>b</sup>	,577	,572	,2124861	,143	55,892	1	165	<,001	
3	,812 <sup>c</sup>	,659	,652	,1914277	,082	39,299	1	164	<,001	
4	,827 <sup>d</sup>	,684	,676	,1846604	,026	13,241	1	163	<,001	
5	,838 <sup>e</sup>	,702	,693	,1799018	,018	9,737	1	162	,002	
6	,845 <sup>f</sup>	,714	,703	,1769653	,011	6,421	1	161	,012	
7	,844 <sup>g</sup>	,713	,704	,1767034	-,001	,521	1	161	,472	
8	,849 <sup>h</sup>	,721	,711	,1746407	,008	4,849	1	161	,029	1,824

a. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC

b. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA

c. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES

d. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, SAP1

e. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1

f. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1, PRO\_REM\_PROT

g. Preditores: (Constante), IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1, PRO\_REM\_PROT

h. Preditores: (Constante), IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1, PRO\_REM\_PROT, BIS\_LOC

i. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

j. exclusão de *outliers*, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

## Anexo XVIII

**Tabela: ANOVA do Modelo. Método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

ANOVA<sup>a</sup>

Modelo		Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
1	Regressão	7,629	1	7,629	126,988	<,001 <sup>b</sup>
	Resíduo	9,973	166	,060		
	Total	17,603	167			
2	Regressão	10,153	2	5,077	112,436	<,001 <sup>c</sup>
	Resíduo	7,450	165	,045		
	Total	17,603	167			
3	Regressão	11,593	3	3,864	105,456	<,001 <sup>d</sup>
	Resíduo	6,010	164	,037		
	Total	17,603	167			
4	Regressão	12,045	4	3,011	88,305	<,001 <sup>e</sup>
	Resíduo	5,558	163	,034		
	Total	17,603	167			
5	Regressão	12,360	5	2,472	76,378	<,001 <sup>f</sup>
	Resíduo	5,243	162	,032		
	Total	17,603	167			
6	Regressão	12,561	6	2,093	66,849	<,001 <sup>g</sup>
	Resíduo	5,042	161	,031		
	Total	17,603	167			
7	Regressão	12,545	5	2,509	80,352	<,001 <sup>h</sup>
	Resíduo	5,058	162	,031		
	Total	17,603	167			
8	Regressão	12,692	6	2,115	69,359	<,001 <sup>i</sup>
	Resíduo	4,910	161	,030		
	Total	17,603	167			

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

b. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC

c. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA

d. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES

e. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, SAP1

f. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1

g. Preditores: (Constante), REM\_Ce\_LOC, IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1, PRO\_REM\_PROT

h. Preditores: (Constante), IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1, PRO\_REM\_PROT

i. Preditores: (Constante), IDA, PES, SAP1, HR\_ECG1, PRO\_REM\_PROT, BIS\_LOC

j. exclusão de *outliers*, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

## Anexo XIX

**Tabela: Coeficientes do Modelo, Método *Enter*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

Coeficientes<sup>a</sup>

Modelo		Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados	t	Sig.	95,0% Intervalo de Confiança para B		Estatísticas de colinearidade	
		B	Erro Erro	Beta			Limite inferior	Limite superior	Tolerância	VIF
1	(Constante)	,655	,111		5,896	<,001	,436	,875		
	IDA	,009	,001	,399	9,079	<,001	,007	,010	,893	1,120
	PES	-,007	,001	-,278	-6,559	<,001	-,009	-,005	,956	1,046
	SAP1	,005	,001	,155	3,637	<,001	,002	,008	,952	1,050
	HR_ECG1	-,003	,001	-,131	-3,122	,002	-,004	-,001	,981	1,019
	PRO_REM_PROT	-,379	,030	-,563	-12,722	<,001	-,438	-,320	,878	1,139
	BIS_LOC	,002	,001	,093	2,032	,044	,000	,004	,816	1,225

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

## Anexo XX

**Tabela: Resumo do Modelo, Método *Enter*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*Resumo do modelo<sup>b</sup>*

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa	Estatísticas de mudança					
					Mudança de R quadrado	Mudança F	df1	df2	Sig. Mudança F	Durbin-Watson
1	,846 <sup>a</sup>	,716	,706	,1756326	,716	69,407	6	165	<,001	1,824

a. Preditores: (Constante), BIS\_LOC, HR\_ECG1, SAPI, PES, IDA, PRO\_REM\_PROT

b. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

j. exclusão de *outliers*, observações relativas aos doentes 33 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

## Anexo XXI

**Tabela: ANOVA do Modelo, Método *Enter*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*ANOVA<sup>a</sup>*

Modelo		Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
1	Regressão	12,846	6	2,141	69,407	<,001 <sup>b</sup>
	Resíduo	5,090	165	,031		
	Total	17,936	171			

a. Variável Dependente: PRO\_Ce\_VD

b. Preditores: (Constante), BIS\_LOC, HR\_ECG1, SAP1, PES, IDA, PRO\_REM\_PROT



### Anexo XXIII

**Tabela: Variáveis inseridas/ removidas, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

*Variáveis Inseridas/Removidas<sup>a</sup>*

Modelo	Variáveis inseridas	Variáveis removidas	Método
1	PRO_REM_PROT	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq$ ,050, Probabilidade de F ser removido $\geq$ ,100).
2	PES	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq$ ,050, Probabilidade de F ser removido $\geq$ ,100).
3	IDA	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq$ ,050, Probabilidade de F ser removido $\geq$ ,100).
4	SAP1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq$ ,050, Probabilidade de F ser removido $\geq$ ,100).
5	HR_ECG1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq$ ,050, Probabilidade de F ser removido $\geq$ ,100).
6	REM_InfVol_LOC_A	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq$ ,050, Probabilidade de F ser removido $\geq$ ,100).
7	MAS	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq$ ,050, Probabilidade de F ser removido $\geq$ ,100).

a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

## Anexo XXIV

**Tabela: Coeficientes do modelo. Análise de multicolinearidade, VIF, método Stepwise, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

Coefficients<sup>a</sup>

Modelo		Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		t	Sig.	95.0% Intervalo de Confiança para B		Correlações		Estatísticas de colinearidade	
		B	Erro Erro	Beta				Limite inferior	Limite superior	Ordem zero	Parcial	Parte	Tolerância
1	(Constante)	1,269	,038			33,190	<,001	1,194	1,345				
	PRO_REM_PROT	,461	,063	,490		7,279	<,001	,336	,586	,490	,490	,490	1,000
2	(Constante)	1,903	,159			11,952	<,001	1,589	2,218				
	PRO_REM_PROT	,486	,061	,516		7,979	<,001	,365	,606	,490	,525	,513	,990
	PES	-,009	,002	-,264		-4,090	<,001	-,014	-,005	-,214	-,302	-,263	,990
3	(Constante)	2,334	,188			12,417	<,001	1,963	2,705				
	PRO_REM_PROT	,481	,058	,511		8,234	<,001	,366	,596	,490	,538	,508	,990
	PES	-,010	,002	-,284		-4,566	<,001	-,014	-,006	-,214	-,334	-,282	,984
	IDA	-,007	,002	-,243		-3,931	<,001	-,011	-,004	-,235	-,292	-,243	,993
4	(Constante)	2,403	,177			13,580	<,001	2,053	2,752				
	PRO_REM_PROT	,466	,055	,495		8,497	<,001	,358	,575	,490	,552	,492	,987
	PES	-,012	,002	-,330		-5,587	<,001	-,016	-,008	-,214	-,399	-,323	,958
	IDA	-,009	,002	-,291		-4,944	<,001	-,012	-,005	-,235	-,359	-,286	,965
	SAP1	-,013	,003	-,289		-4,856	<,001	-,018	-,008	-,227	-,354	-,281	,947
5	(Constante)	2,449	,171			14,287	<,001	2,111	2,788				
	PRO_REM_PROT	,458	,053	,487		8,641	<,001	,354	,563	,490	,559	,483	,985
	PES	-,012	,002	-,327		-5,725	<,001	-,016	-,008	-,214	-,408	-,320	,958
	IDA	-,009	,002	-,317		-5,528	<,001	-,013	-,006	-,235	-,396	-,309	,950
	SAP1	-,013	,003	-,295		-5,122	<,001	-,018	-,008	-,227	-,371	-,286	,946
	HR_ECG1	,005	,002	,202		3,577	<,001	,002	,008	,185	,269	,200	,982
6	(Constante)	2,109	,228			9,269	<,001	1,660	2,559				
	PRO_REM_PROT	,662	,105	,704		6,296	<,001	,455	,870	,490	,442	,348	,245
	PES	-,010	,002	-,290		-4,936	<,001	-,014	-,006	-,214	-,361	-,273	,883
	IDA	-,009	,002	-,290		-4,995	<,001	-,012	-,005	-,235	-,364	-,276	,907
	SAP1	-,013	,003	-,287		-5,044	<,001	-,018	-,008	-,227	-,367	-,279	,943
	HR_ECG1	,005	,002	,199		3,562	<,001	,002	,008	,185	,269	,197	,981
	REM_InfVol_LOC_A	,212	,095	,255		2,236	,027	,025	,399	-,291	,172	,124	,235
7	(Constante)	2,166	,227			9,547	<,001	1,718	2,614				
	PRO_REM_PROT	,671	,104	,713		6,441	<,001	,465	,877	,490	,452	,352	,244
	PES	-,012	,002	-,329		-5,383	<,001	-,016	-,007	-,214	-,390	-,294	,803
	IDA	-,009	,002	-,305		-5,272	<,001	-,013	-,006	-,235	-,383	-,288	,892
	SAP1	-,014	,003	-,308		-5,382	<,001	-,019	-,009	-,227	-,389	-,294	,915
	HR_ECG1	,005	,001	,189		3,401	<,001	,002	,008	,185	,258	,186	,974
	REM_InfVol_LOC_A	,204	,094	,245		2,171	,031	,018	,389	-,291	,168	,119	,234
	MAS	,111	,053	,123		2,089	,038	,006	,216	-,074	,162	,114	,869

a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

## Anexo XXV

**Tabela: Avaliar a normalidade.**  
**Teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors).**  
**Método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Estatística	g.l.	Sig.
Resíduo studentizado excluído	0,081	178	0,007

*a. Correlação de Significância de Lilliefors*

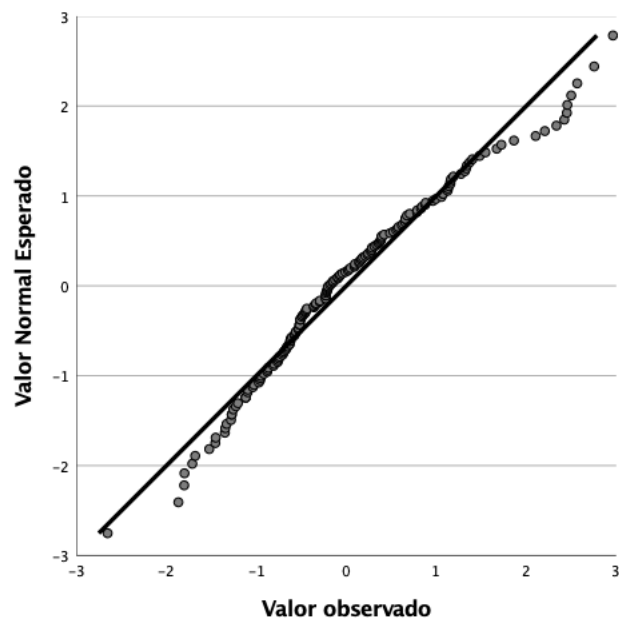
## Anexo XXVI

**Tabela: Estatísticas Descritivas dos Resíduos.  
Aderência à normalidade dos resíduos, assimetria e curtose.**

*Descritivas*

		Estatística	Estatística do teste Padrão	
Studentized Deleted Residual	Média	,0184809	,07747262	
	95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	-,1344080	
		Limite superior	,1713698	
	5% da média aparada	-,0221289		
	Mediana	-,1745613		
	Variância	1,068		
	Erro Padrão	1,03361365		
	Mínimo	-2,70524		
	Máximo	3,03910		
	Amplitude	5,74433		
	Amplitude interquartil	1,31006		
	Assimetria	,583	,182	
	Curtose	,341	,362	

## Anexo XXVII



**Gráfico: Normal Q-Q dos Resíduos Studentizados. Avaliação da Normalidade, método *Stepwise*. Variável dependente *Pro\_InfVol\_LOC\_VD*.**

## Anexo XXVIII

**Tabela: Teste exato de homocedasticidade.**  
**Método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

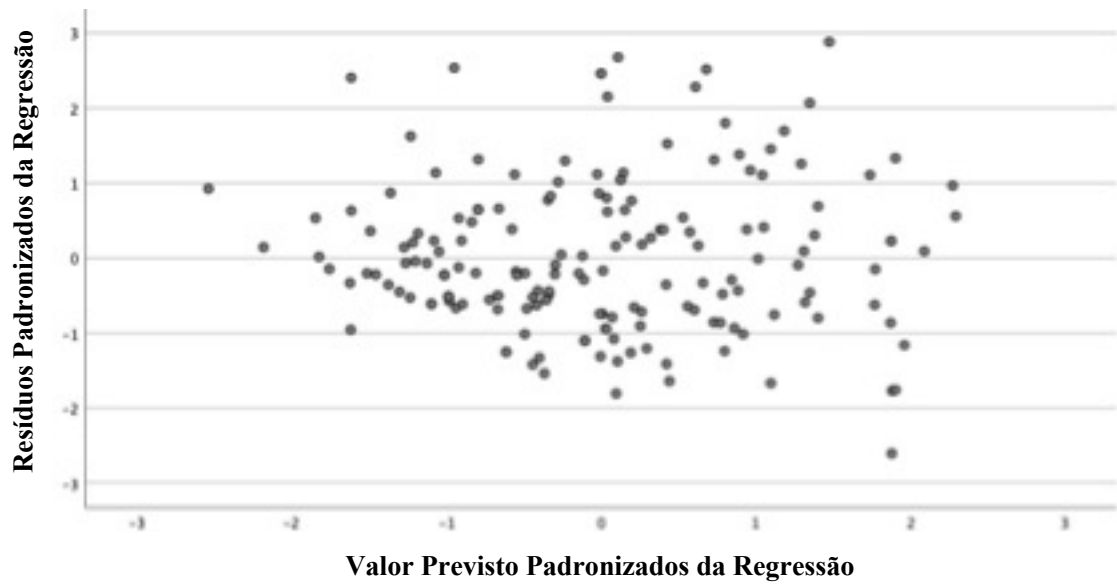
<i>Teste White para Heterocedasticidade<sup>a,b,c</sup></i>		
Qui-quadrado	df	Sig.
64,399	33	<,001

*a. Variável dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD*

*b. Testa a hipótese nula de que a variação dos erros não depende dos valores das variáveis independentes.*

*c. Design: Intercepto + PRO\_REM\_PROT + PES + IDA + SAPI + HR\_ECGI + REM\_InfVol\_LOC\_A + MAS + PRO\_REM\_PROT \* PRO\_REM\_PROT + PRO\_REM\_PROT \* PES + PRO\_REM\_PROT \* IDA + PRO\_REM\_PROT \* SAPI + PRO\_REM\_PROT \* HR\_ECGI + PRO\_REM\_PROT \* REM\_InfVol\_LOC\_A + PRO\_REM\_PROT \* MAS + PES \* PES + PES \* IDA + PES \* SAPI + PES \* HR\_ECGI + PES \* REM\_InfVol\_LOC\_A + PES \* MAS + IDA \* IDA + IDA \* SAPI + IDA \* HR\_ECGI + IDA \* REM\_InfVol\_LOC\_A + IDA \* MAS + SAPI \* SAPI + SAPI \* HR\_ECGI + SAPI \* REM\_InfVol\_LOC\_A + SAPI \* MAS + HR\_ECGI \* HR\_ECGI + HR\_ECGI \* REM\_InfVol\_LOC\_A + HR\_ECGI \* MAS + REM\_InfVol\_LOC\_A \* REM\_InfVol\_LOC\_A + REM\_InfVol\_LOC\_A \* MAS + MAS \* MAS*

## Anexo XXIX



**Gráfico: Resíduo Padronizados da Regressão vs. Valor Previsto Padronizado da Regressão. Método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

XXX

**Tabela: Sumário do Modelo, análise da independência dos resíduos, estatística de Durbin-Watson, Método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

Resumo do modelo<sup>h</sup>

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa	Estatísticas de mudança					
					Mudança de R quadrado	Mudança F	df1	df2	Sig. Mudança F	Durbin-Watson
1	,490 <sup>a</sup>	,240	,235	,3974696	,240	52,985	1	168	<,001	
2	,556 <sup>b</sup>	,309	,301	,3800723	,069	16,732	1	167	<,001	
3	,607 <sup>c</sup>	,368	,356	,3646179	,059	15,457	1	166	<,001	
4	,669 <sup>d</sup>	,447	,433	,3420946	,079	23,578	1	165	<,001	
5	,698 <sup>e</sup>	,487	,471	,3304887	,040	12,792	1	164	<,001	
6	,709 <sup>f</sup>	,502	,484	,3265321	,015	4,998	1	163	,027	
7	,718 <sup>g</sup>	,515	,494	,3232160	,013	4,362	1	162	,038	2,045

a. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT

b. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES

c. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, IDA

d. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, IDA, SAP1

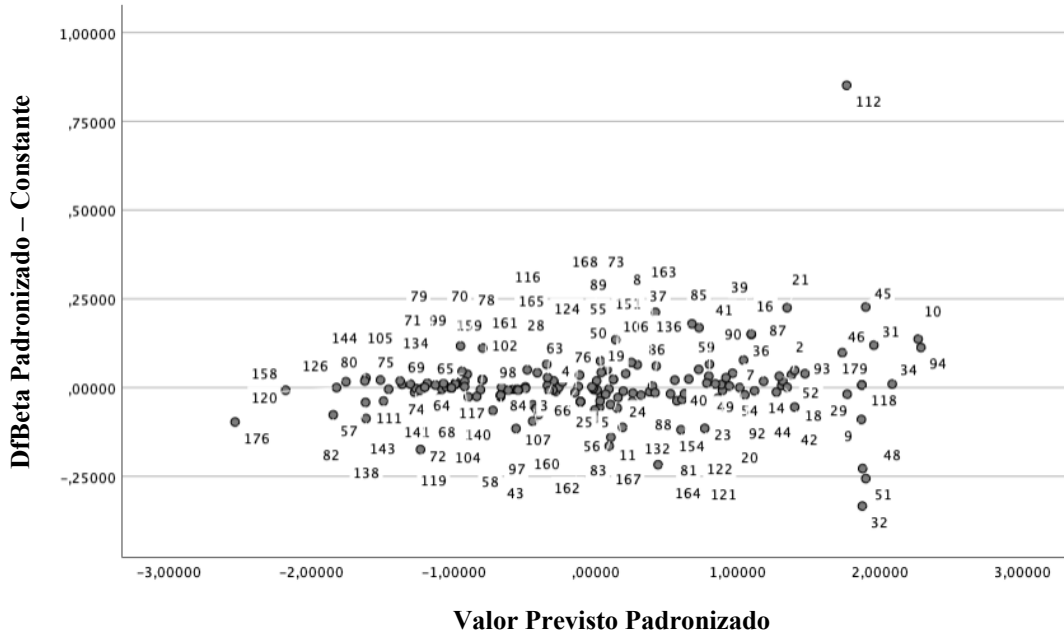
e. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, IDA, SAP1, HR\_ECG1

f. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, IDA, SAP1, HR\_ECG1, REM\_InfVol\_LOC\_A

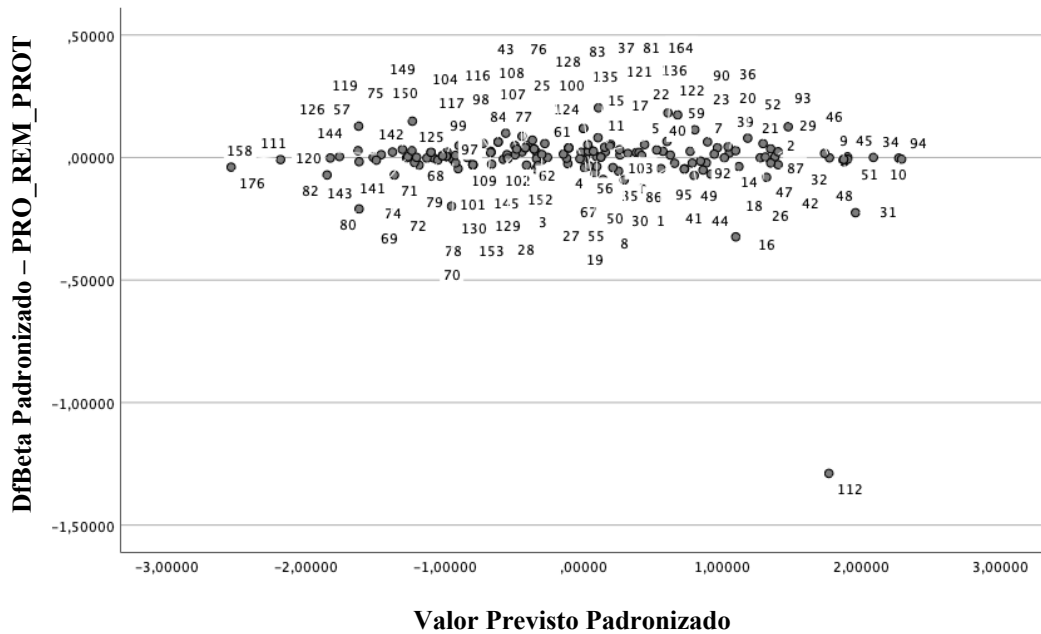
g. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, IDA, SAP1, HR\_ECG1, REM\_InfVol\_LOC\_A, MAS

h. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

### Anexo XXXI



**Gráfico:  $Df\beta$  Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado.**  
**Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, Constante.**  
 (Caso 32,  $Df\beta = -0,335$ ; Caso 112,  $Df\beta = 0,8515$ ; valores máximos e mínimos)



**Gráfico:  $Df\beta$  Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado.**  
**Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente PRO\_REM\_PROT. (Caso 112,  $Df\beta = -1,2889$ )**

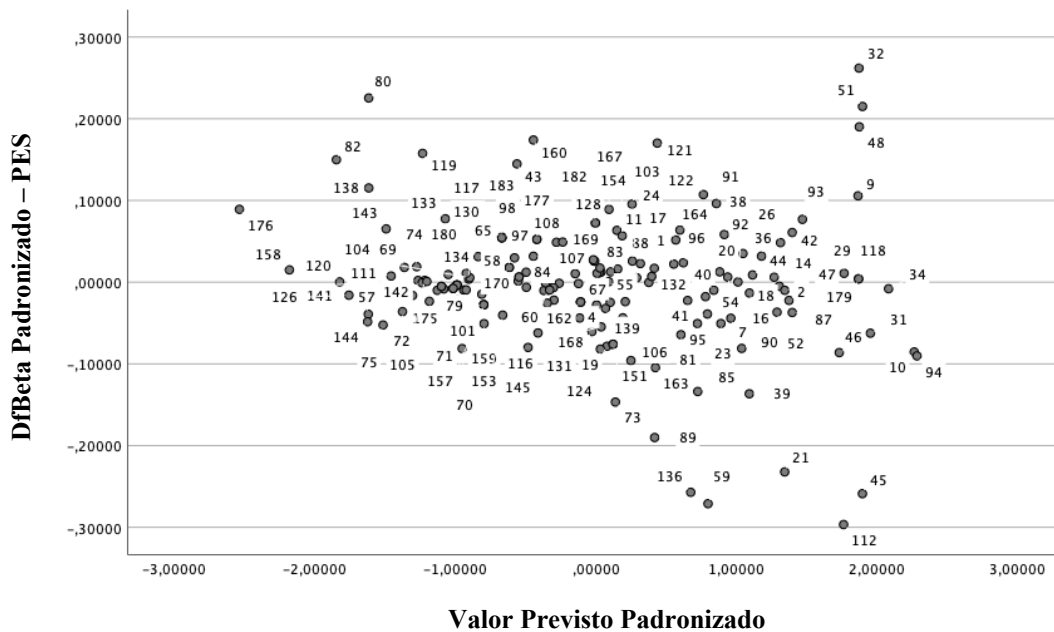


Gráfico: *DfBeta* Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado.  
 Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente PES (Caso 112, *DfBeta* = - 0,2965)

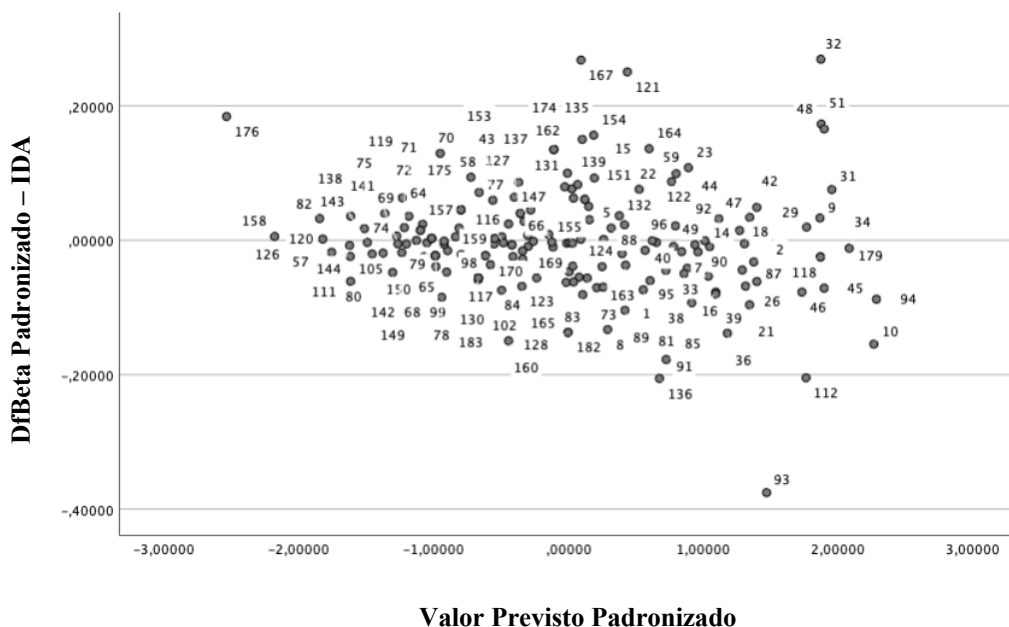
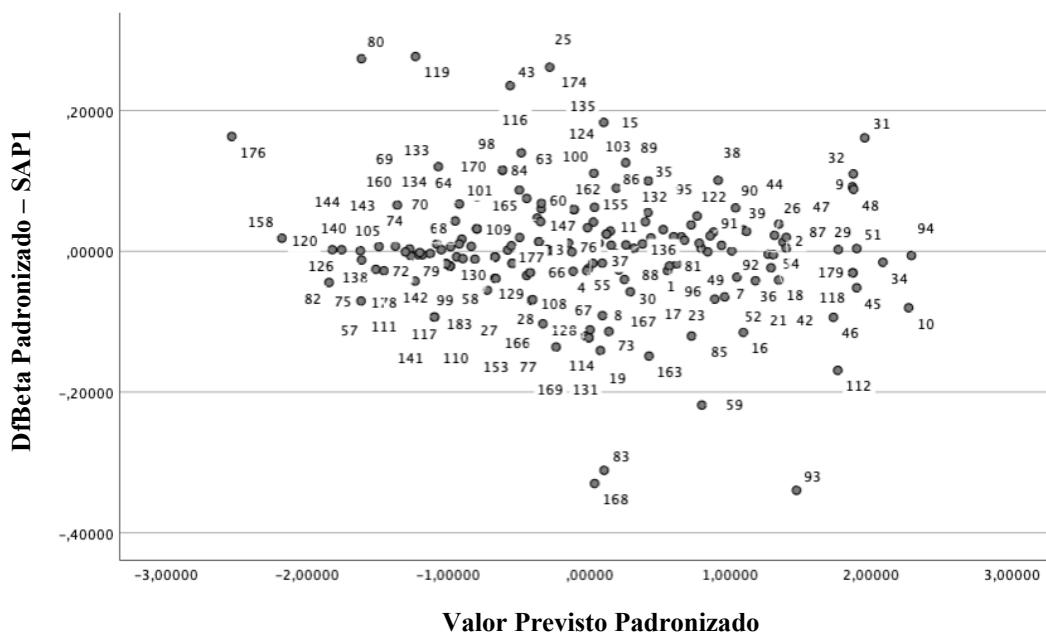
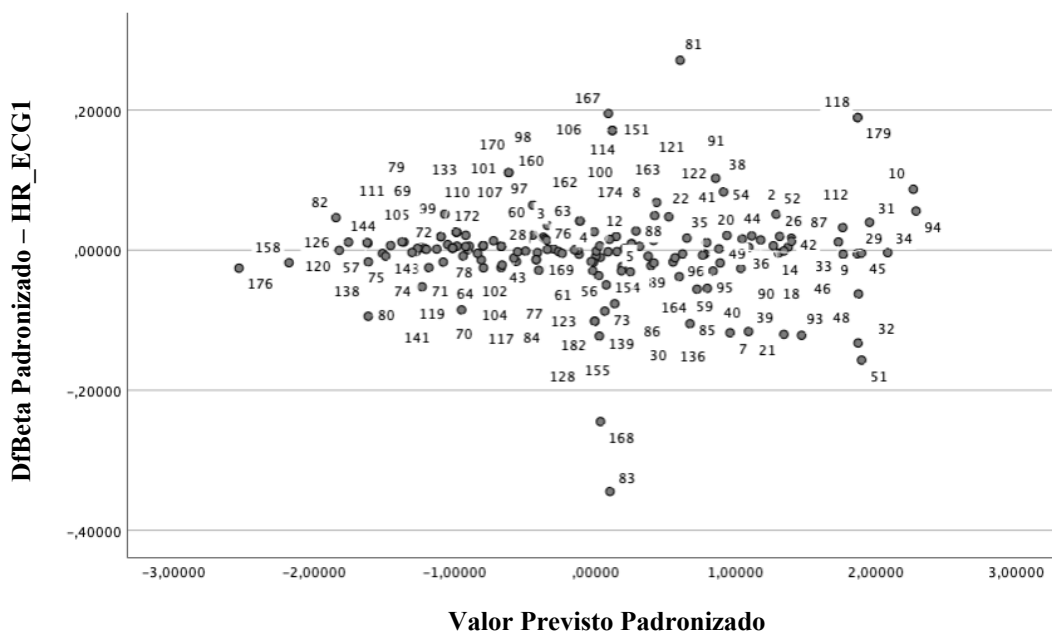


Gráfico: *DfBeta* Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado.  
 Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente IDA (Caso 32, *DfBeta* = 0,2694; Caso 93, *DfBeta* = - 0,3753; valores máximos e mínimos)



**Gráfico: *DfBeta* Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado.**  
**Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente SAP1 (Caso 93, *DfBeta* = - 0,3395; Caso 119, *DfBeta* = 0,2768; valores máximos e mínimos)**



**Gráfico: *DfBeta* Padronizado vs. Valor Previsto Padronizado.**  
**Influência da observação na estimação do  $\beta_i$ , método *Stepwise*, variável independente HR\_ECG1 (Caso 81, *DfBeta* = 0,2712; Caso 83, *DfBeta* = - 0,3445; valores máximos e mínimos)**



## Anexo XXXII

**Tabela: Variáveis vs. Observações relativas aos doentes/ outliers**

Variável	Observação relativa ao doente	
	106	131
IDA	31	38
MAS <sup>a</sup>	1	0
PES	85	52
LBM_VI	57,9469	39,8102
IMC_VI	26,2346	20,5688
SAP1	- 21,7728	- 2,0979
DAP1	- 22,5434	- 2,0979
MAP1	- 27,7228	- 3,0612
HR_ECG1	- 25,0822	- 3,0612
SAP2	- 12,0180	- 5,2232
DAP2	- 11,1592	- 13,4329
MAP2	- 31,0435	- 3,5714
HR_ECG2	-29,0076	- 3,5714
BIS_BAS	91	97,3670
BIS_LOC	65	60,500
BIS_Ce_Max	65,6670	46,2330
REM_InfVol_LOC_A	0,0000	3,9077
REM_InfVol_Ce_Max_A	0,0000	3,9854
PRO_REM_PROT <sup>b</sup>	1	0
PRO_InfVol_LOC_VD <sup>c</sup>	2,8496	0,5460

(a) 1 – masculino e 0 – feminino

(b) 1 – Protocolos 1, 5 e 6 – Propofol + Remifentanil  
0 – Protocolos 2, 3, 7 e 8 – Remifentanil + Propofol

(c) Variável dependente – sobredosagem de Propofol

### Anexo XXXIII

**Tabela: Variáveis inseridas/ removidas, com exclusão de *outlier* e observação influente, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*Variáveis Inseridas/Removidas<sup>a</sup>*

Modelo	Variáveis inseridas	Variáveis removidas	Método
1	PRO_REM_PROT	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
2	REM_InfVol_LOC_A	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
3	PES	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
4	BIS_LOC	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
5	SAP1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
6	IDA	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
7	HR_ECG1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
8	BIS_Ce_Max	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).

*a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD*

## Anexo XXXIV

**Tabela: Coeficientes do modelo. Análise de multicolinearidade, *VIF*, com exclusão de outliers<sup>a</sup>, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

Coeficientes<sup>a</sup>

Modelo		Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		t	Sig.	95,0% Intervalo de Confiança para B		Correlações			Estatísticas de colinearidade	
		B	Erro Erro	Beta				Limite inferior	Limite superior	Ordem zero	Parcial	Parte	Tolerância	VIF
1	(Constante)	1,264	,037			33,721	<,001	1,190	1,338					
	PRO_REM_PROT	,448	,062	,488		7,196	<,001	,325	,571	,488	,488	,488	1,000	1,000
2	(Constante)	4,79	,165			2,903	,004	,153	,806					
	PRO_REM_PROT	1,213	,168	1,321		7,227	<,001	,882	1,545	,488	,490	,459	,121	8,274
	REM_InfVol_LOC_A	,810	,166	,889		4,864	<,001	,481	1,138	-,350	,354	,309	,121	8,274
3	(Constante)	1,130	,259			4,368	<,001	,619	1,641					
	PRO_REM_PROT	1,074	,169	1,169		6,352	<,001	,740	1,408	,488	,444	,393	,113	8,861
	REM_InfVol_LOC_A	,645	,170	,708		3,796	<,001	,309	,980	-,350	-,284	-,235	,110	9,105
	PES	-,007	,002	-,209		-3,209	,002	-,012	-,003	-,240	-,243	-,198	,902	1,108
4	(Constante)	1,622	,286			5,663	<,001	1,056	2,188					
	PRO_REM_PROT	1,027	,164	1,118		6,260	<,001	,703	1,350	,488	,440	,374	,112	8,920
	REM_InfVol_LOC_A	,680	,165	,747		4,132	<,001	,355	1,005	-,350	,308	,247	,109	9,139
	PES	-,008	,002	-,224		-3,547	<,001	-,012	-,003	-,240	-,268	-,212	,898	1,113
	BIS_LOC	-,006	,002	-,230		-3,527	<,001	-,010	-,003	-,345	-,266	-,211	,841	1,189
5	(Constante)	1,640	,277			5,910	<,001	1,092	2,188					
	PRO_REM_PROT	,975	,160	1,062		6,110	<,001	,660	1,290	,488	,433	,354	,111	9,001
	REM_InfVol_LOC_A	,628	,160	,690		3,923	<,001	,312	,944	-,350	,295	,227	,108	9,221
	PES	-,009	,002	-,256		-4,143	<,001	-,013	-,005	-,240	-,309	-,240	,877	1,140
	BIS_LOC	-,006	,002	-,217		-3,430	<,001	-,010	-,003	-,345	-,260	-,199	,838	1,193
	SAP1	-,009	,003	-,202		-3,424	<,001	-,014	-,004	-,216	-,260	-,198	,967	1,034
6	(Constante)	1,989	,295			6,736	<,001	1,406	2,572					
	PRO_REM_PROT	,863	,160	,940		5,387	<,001	,547	1,180	,488	,391	,305	,105	9,521
	REM_InfVol_LOC_A	,491	,163	,539		3,013	,003	,169	,813	-,350	,231	,170	,100	10,021
	PES	-,010	,002	-,287		-4,689	<,001	-,014	-,006	-,240	-,347	-,265	,851	1,174
	BIS_LOC	-,004	,002	-,157		-2,409	,017	-,008	-,001	-,345	-,186	-,136	,756	1,322
	SAP1	-,011	,003	-,242		-4,094	<,001	-,016	-,005	-,216	-,307	-,232	,917	1,091
	IDA	-,005	,002	-,187		-2,976	,003	-,009	-,002	-,212	-,228	-,168	,815	1,228
7	(Constante)	2,043	,286			7,151	<,001	1,479	2,607					
	PRO_REM_PROT	,830	,155	,904		5,350	<,001	,523	1,136	,488	,390	,292	,105	9,557
	REM_InfVol_LOC_A	,456	,158	,501		2,892	,004	,145	,768	-,350	,223	,158	,099	10,060
	PES	-,010	,002	-,288		-4,865	<,001	-,014	-,006	-,240	-,359	-,266	,851	1,174
	BIS_LOC	-,004	,002	-,136		-2,158	,032	-,007	,000	-,345	-,168	-,118	,750	1,333
	SAP1	-,011	,003	-,251		-4,385	<,001	-,016	-,006	-,216	-,328	-,240	,915	1,093
	IDA	-,006	,002	-,219		-3,581	<,001	-,010	-,003	-,212	-,272	-,196	,796	1,257
	HR_ECG1	,005	,001	,196		3,535	<,001	,002	,008	,203	,269	,193	,972	1,028
8	(Constante)	2,103	,284			7,411	<,001	1,542	2,663					
	PRO_REM_PROT	,824	,153	,898		5,375	<,001	,521	1,127	,488	,392	,290	,105	9,559
	REM_InfVol_LOC_A	,446	,156	,490		2,861	,005	,138	,755	-,350	,221	,155	,099	10,068
	PES	-,011	,002	-,317		-5,280	<,001	-,015	-,007	-,240	-,386	-,285	,810	1,235
	BIS_LOC	-,007	,002	-,248		-3,066	,003	-,011	-,002	-,345	-,236	-,166	,447	2,237
	SAP1	-,011	,002	-,244		-4,306	<,001	-,016	-,006	-,216	-,323	-,233	,912	1,096
	IDA	-,007	,002	-,241		-3,925	<,001	-,011	-,003	-,212	-,297	-,212	,775	1,290
	HR_ECG1	,005	,001	,200		3,647	<,001	,002	,008	,203	,278	,197	,971	1,029
	BIS_Ce_Max	,005	,002	,168		2,172	,031	,000	,009	-,217	,170	,117	,486	2,058

a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

(a) exclusão de observações outlier e com influência, respetivamente, doentes 106 e 131.

## Anexo XXXV

**Tabela: Variáveis inseridas/ removidas, com exclusão de *outlier* e ponto de influência, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_Ce\_VD.**

*Variáveis Inseridas/Removidas<sup>a</sup>*

Modelo	Variáveis inseridas	Variáveis removidas	Método
1	PRO_REM_PROT	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
2	PES	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
3	SAP1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
4	IDA	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).
5	HR_ECG1	.	Stepwise (Critérios: Probabilidade de F ser inserido $\leq 0,050$ , Probabilidade de F ser removido $\geq 0,100$ ).

*a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD*

## Anexo XXXVI

**Tabela: Coeficientes do modelo. Análise de multicolinearidade<sup>a, b</sup>, VIF, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

Coeficientes<sup>d</sup>

Modelo		Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		t	Sig.	95,0% Intervalo de Confiança para B		Estatísticas de colinearidade	
		B	Erro Erro	Beta				Limite inferior	Limite superior	Tolerância	VIF
1	(Constante)	1,264	,037			33,721	<,001	1,190	1,338		
	PRO_REM_PROT	,448	,062	,488		7,196	<,001	,325	,571	1,000	1,000
2	(Constante)	1,931	,156			12,390	<,001	1,623	2,239		
	PRO_REM_PROT	,470	,059	,512		7,925	<,001	,353	,587	,993	1,007
	PES	-,010	,002	-,284		-4,394	<,001	-,014	-,005	,993	1,007
3	(Constante)	1,912	,150			12,733	<,001	1,616	2,209		
	PRO_REM_PROT	,461	,057	,502		8,069	<,001	,348	,574	,991	1,009
	PES	-,011	,002	-,315		-5,028	<,001	-,015	-,007	,975	1,026
	SAP1	-,010	,003	-,234		-3,732	<,001	-,016	-,005	,979	1,022
4	(Constante)	2,382	,175			13,634	<,001	2,037	2,727		
	PRO_REM_PROT	,455	,054	,496		8,442	<,001	,349	,562	,991	1,009
	PES	-,012	,002	-,344		-5,774	<,001	-,016	-,008	,964	1,037
	SAP1	-,012	,003	-,282		-4,693	<,001	-,018	-,007	,949	1,053
	IDA	-,008	,002	-,274		-4,598	<,001	-,011	-,005	,963	1,038
5	(Constante)	2,429	,168			14,420	<,001	2,097	2,762		
	PRO_REM_PROT	,447	,052	,486		8,605	<,001	,344	,549	,989	1,011
	PES	-,012	,002	-,341		-5,950	<,001	-,016	-,008	,964	1,037
	SAP1	-,013	,003	-,287		-4,971	<,001	-,018	-,008	,949	1,054
	IDA	-,009	,002	-,300		-5,204	<,001	-,012	-,005	,949	1,054
	HR_ECG1	,006	,001	,214		3,774	<,001	,003	,009	,983	1,017

a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

- (a) exclusão de observações outlier e com influência, respetivamente, doentes 106 e 131;  
 (b) exclusão da variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

## Anexo XXXVII

### Tabela: Avaliar a normalidade<sup>a</sup>.

#### Teste exato de Kolmogorov-Smirnov (com correção de Lilliefors).

*Testes de Normalidade*

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>		
	Estatística	gl	Sig.
Studentized Deleted Residual	,081	177	,007

a. Correlação de Significância de Lilliefors

(a) exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 106 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

## Anexo XXXVIII

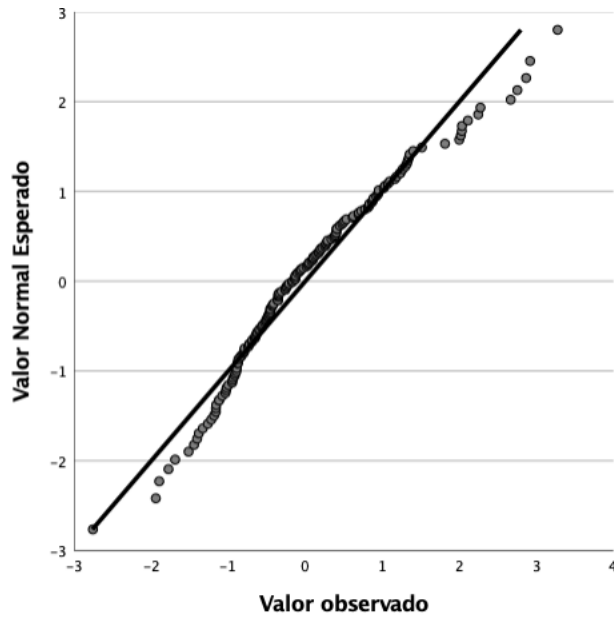
**Tabela: Estatísticas Descritivas dos Resíduos<sup>a</sup>.  
Aderência à normalidade dos resíduos, assimetria e curtose.**

*Descritivas*

		Estatística	Estatística do teste Padrão
Studentized Deleted Residual	Média	,0195610	,07817121
95% de Intervalo de Confiança para Média	Limite inferior	-,1347126	
	Limite superior	,1738346	
5% da média aparada		-,0250198	
Mediana		-,1341292	
Variância		1,082	
Erro Padrão		1,04000036	
Mínimo		-2,81539	
Máximo		3,37970	
Amplitude		6,19509	
Amplitude interquartil		1,32833	
Assimetria		,698	,183
Curtose		,720	,363

(a) exclusão de *outliers*, observações relativas aos doentes 106 e 131 e variável independente *REM\_InfVol\_LOC\_A*.

## Anexo XXXIX



**Gráfico: Normal Q-Q dos Resíduos Studentizados. Avaliação da Normalidade, método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**  
*(exclusão de outlier e observação influente, observações relativas aos doentes 106 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A)*

## Anexo XL

**Tabela: Teste exato de homocedasticidade<sup>d</sup>.  
Método Stepwise, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

<i>Teste White para Heterocedasticidade<sup>a,b,c</sup></i>		
Qui-quadrado	df	Sig.
34,297	19	,017

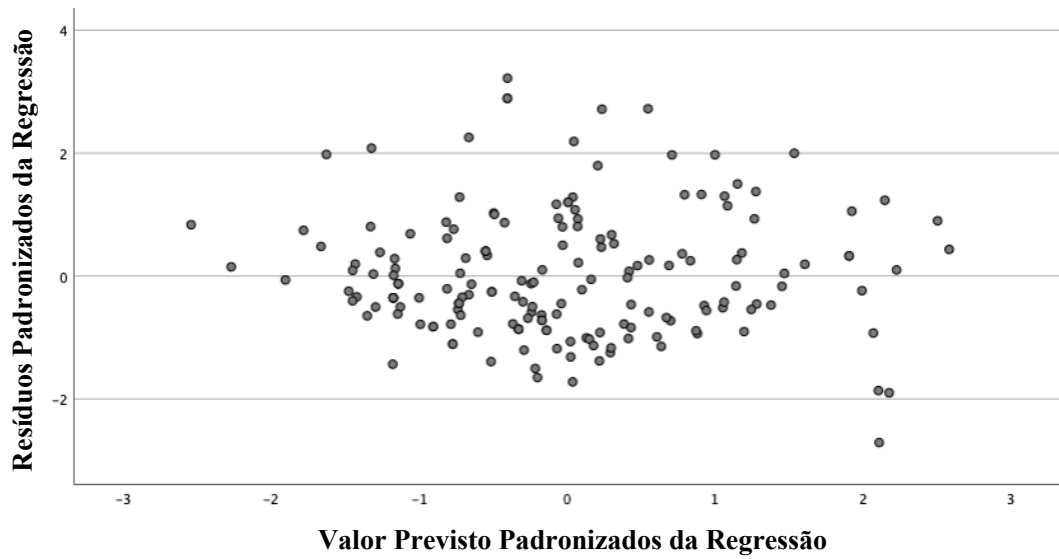
*a. Variável dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD*

*b. Testa a hipótese nula de que a variação dos erros não depende dos valores das variáveis independentes.*

*c. Design: Intercepto + PRO\_REM\_PROT + PES + SAPI + IDA + HR\_ECGI + PRO\_REM\_PROT \* PRO\_REM\_PROT + PRO\_REM\_PROT \* PES + PRO\_REM\_PROT \* SAPI + PRO\_REM\_PROT \* IDA + PRO\_REM\_PROT \* HR\_ECGI + PES \* PES + PES \* SAPI + PES \* IDA + PES \* HR\_ECGI + SAPI \* SAPI + SAPI \* IDA + SAPI \* HR\_ECGI + IDA \* IDA + IDA \* HR\_ECGI + HR\_ECGI \* HR\_ECGI*

*d. exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 106 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.*

## Anexo XLI



**Gráfico: Resíduo Padronizados da Regressão vs. Valor Previsto Padronizado da Regressão. Método Stepwise, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

*(exclusão de outliers, observações relativas aos doentes 106 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A)*

## Anexo XLII

**Tabela: Resumo do Modelo<sup>g</sup>, análise da independência dos resíduos, estatística de Durbin-Watson, Método Stepwise, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

Resumo do modelo<sup>f</sup>

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa	Estatísticas de mudança					
					Mudança de R quadrado	Mudança F	df1	df2	Sig. Mudança F	Durbin-Watson
1	,488 <sup>a</sup>	,238	,233	,3878411	,238	51,775	1	166	<,001	
2	,564 <sup>b</sup>	,318	,309	,3680743	,080	19,308	1	165	<,001	
3	,609 <sup>c</sup>	,371	,360	,3544521	,053	13,926	1	164	<,001	
4	,666 <sup>d</sup>	,443	,430	,3345051	,072	21,142	1	163	<,001	
5	,699 <sup>e</sup>	,488	,472	,3216954	,045	14,240	1	162	<,001	2,135

a. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT

b. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES

c. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, SAP1

d. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, SAP1, IDA

e. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, SAP1, IDA, HR\_ECG1

f. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

g. exclusão de *outliers*, observações relativas aos doentes 106 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

### Anexo XLIII

**Tabela: ANOVA do Modelo. Método *Stepwise*, variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

ANOVA<sup>a</sup>

Modelo		Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
1	Regressão	7,788	1	7,788	51,775	<,001 <sup>b</sup>
	Resíduo	24,970	166	,150		
	Total	32,758	167			
2	Regressão	10,404	2	5,202	38,397	<,001 <sup>c</sup>
	Resíduo	22,354	165	,135		
	Total	32,758	167			
3	Regressão	12,154	3	4,051	32,245	<,001 <sup>d</sup>
	Resíduo	20,604	164	,126		
	Total	32,758	167			
4	Regressão	14,519	4	3,630	32,440	<,001 <sup>e</sup>
	Resíduo	18,239	163	,112		
	Total	32,758	167			
5	Regressão	15,993	5	3,199	30,908	<,001 <sup>f</sup>
	Resíduo	16,765	162	,103		
	Total	32,758	167			

a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

b. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT

c. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES

d. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, SAP1

e. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, SAP1, IDA

f. Preditores: (Constante), PRO\_REM\_PROT, PES, SAP1, IDA, HR\_ECG1

g. exclusão de *outliers*, observações relativas aos doentes 106 e 131 e variável independente REM\_InfVol\_LOC\_A.

## Anexo XLIV

**Tabela: Coeficientes do Modelo, Método *Enter*, variável dependente  
PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

*Coeficientes<sup>a</sup>*

Modelo		Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados	t	Sig.	95,0% Intervalo de Confiança para B		Estatísticas de colinearidade	
		B	Erro Erro	Beta			Limite inferior	Limite superior	Tolerância	VIF
1	(Constante)	2,487	,167		14,864	<,001	2,157	2,818		
	PRO_REM_PROT	,432	,053	,459	8,213	<,001	,328	,536	,991	1,010
	PES	-,012	,002	-,350	-6,186	<,001	-,016	-,008	,965	1,036
	SAP1	-,013	,003	-,280	-4,919	<,001	-,018	-,007	,950	1,053
	IDA	-,009	,002	-,306	-5,392	<,001	-,013	-,006	,956	1,046
	HR_ECG1	,005	,002	,198	3,528	<,001	,002	,008	,982	1,019

a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

## Anexo XLV

**Tabela: Resumo do Modelo, Método *Enter*,  
variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

*Resumo do modelo<sup>b</sup>*

Modelo	R	R quadrado	R quadrado ajustado	Erro padrão da estimativa	Estatísticas de mudança					
					Mudança de R quadrado	Mudança F	df1	df2	Sig. Mudança F	Durbin-Watson
1	,687 <sup>a</sup>	,472	,456	,3322702	,472	30,564	5	171	<,001	2,131

a. Preditores: (Constante), HR\_ECG1, SAP1, PRO\_REM\_PROT, PES, IDA

b. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

## Anexo XLVI

**Tabela: ANOVA do Modelo. Método *Enter*,  
variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

*ANOVA<sup>a</sup>*

Modelo		Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	Z	Sig.
1	Regressão	16,872	5	3,374	30,564	<,001 <sup>b</sup>
	Resíduo	18,879	171	,110		
	Total	35,751	176			

a. Variável Dependente: PRO\_InfVol\_LOC\_VD

b. Preditores: (Constante), HR\_ECG1, SAP1, PRO\_REM\_PROT, PES, IDA

## Anexo XLVII

**Tabela: Avaliar a qualidade do modelo: EAM, EQM e REQM.  
Variável dependente PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1																
2	Protocolo	Doente	Género	IDA	PES	SAP1	HR_ECG_1	PRO_REM_PROT	PRO_InfVol_LOC_VD	PRO_Inf_Vol_LOC_VD	Erro	Erro*2	EQM	RQ de EQM	Erro	EAM
3			M/F (1/2)	Anos	kg				Esperado*	Observado**	PRO_InfVol_LOC_VD (O) - PRO_InfVol_LOC_VD (E)				Valor Absoluto	
4	P1	16	1	52	84	-21,6664	-12,3288	1	1,6077	1,7901	0,1824	0,0333			0,1824	
5	P1	26	2	56	74	1,5658	2,8802	1	1,4809	1,6365	0,1556	0,0242			0,1556	
6	P1	37	2	27	62	-13,2713	3,5528	1	2,0828	1,5648	-0,5180	0,2684			0,5180	
7	P1	46	1	61	77	-27,3728	-4,8304	1	1,7299	1,8926	0,1627	0,0265			0,1627	
8	P5	52	1	85	64	-16,2342	21,2114	1	1,6813	1,3558	-0,3255	0,1060			0,3255	
9	P5	58	1	29	115	-4,7936	5,0847	1	1,3278	0,9663	-0,3615	0,1307			0,3615	
10	P3	77	1	72	62	-30,3761	-15,8095	0	1,3370	1,4324	0,0954	0,0091			0,0954	
11	P3	83	2	69	70	0	-5,3403	0	0,9360	0,5476	-0,3884	0,1508			0,3884	
12	P3	87	1	26	58	-8,1666	-19,0476	0	1,4909	2,0143	0,5234	0,2740			0,5234	
13	P3	91	1	64	90	2,3417	-3,5721	0	0,7211	0,5790	-0,1421	0,0202			0,1421	
14	P3	96	1	54	98	0	-20,6421	0	0,6431	1,9118	1,2687	1,6095			1,2687	
15	P6	100	2	58	65	-27,826	-14,7997	1	1,8469	1,6337	-0,2132	0,0455			0,2132	
16	P6	104	2	59	66	-26,5548	-16,7372	1	1,7978	1,5320	-0,2658	0,0706			0,2658	
17	P6	109	1	60	80	-4,6154	19,8712	1	1,5552	1,6106	0,0554	0,0031			0,0554	
18	P6	110	1	56	64	-20,6411	24,6907	1	2,0205	2,0036	-0,0169	0,0003			0,0169	
19	P6	111	2	45	58	-22,8916	-11,1996	1	2,0054	1,7278	-0,2776	0,0771			0,2776	
20	P7	113	2	37	60	-43,3962	-6,4049	0	1,9017	1,5700	-0,3317	0,1100			0,3317	
21	P7	120	1	85	79	7,5862	-3,2381	0	0,5980	0,9092	0,3112	0,0969			0,3112	
22	P7	127	1	28	64	-6,2773	6,7164	0	1,5309	1,2134	-0,3175	0,1008			0,3175	
23	P7	134	1	79	62	25,1292	43,0364	0	0,9055	1,4350	0,5295	0,2803			0,5295	
24	P7	142	1	29	94	-8,6614	-23,622	0	1,0109	1,2422	0,2313	0,0535			0,2313	
25	P7	148	1	53	80	-7,8571	-3,8961	0	1,0708	1,3201	0,2493	0,0622			0,2493	
26	P8	163	2	58	79	-17,7215	-16,5771	0	1,0899	1,2067	0,1168	0,0136			0,1168	
27	P2	176	2	59	73	-12,0301	-12,8209	0	1,1015	1,1424	0,0409	0,0017			0,0409	
28	P2	184	1	35	64	-8,2162	-5,1948	0	1,4216	1,3994	-0,0222	0,0005			0,0222	
29	P2	190	2	43	64	11,5646	-16,0347	0	1,0275	1,3847	0,3572	0,1276			0,3572	
30	P2	191	2	61	59	-6,8027	-28,0697	0	1,0920	0,7420	-0,3500	0,1225			0,3500	
31	P2	192	1	68	55	-5,5926	1,9134	0	1,2412	1,4107	0,1695	0,0287			0,1695	
32	P2	195	2	29	62	3,0769	7,9787	0	1,4319	0,8889	-0,5430	0,2948			0,5430	
33	P2	197	2	63	65	-22,113	-1,0417	0	1,3632	1,3846	0,0214	0,0005			0,0214	
34	P2	204	1	60	73	-20,2089	-19,6176	0	1,1580	0,8316	-0,3264	0,1065			0,3264	
35	P2	208	2	78	47	-31,3062	-3,0969	0	1,5514	1,2909	-0,2605	0,0679			0,2605	
36	P2	211	1	70	62	6,9444	-5,0771	0	0,9343	0,8910	-0,0433	0,0019			0,0433	
37	P2	213	2	37	60	-43,3962	-6,4049	0	1,9017	1,5700	-0,3317	0,1100			0,3317	
38																
39																
40																
41																

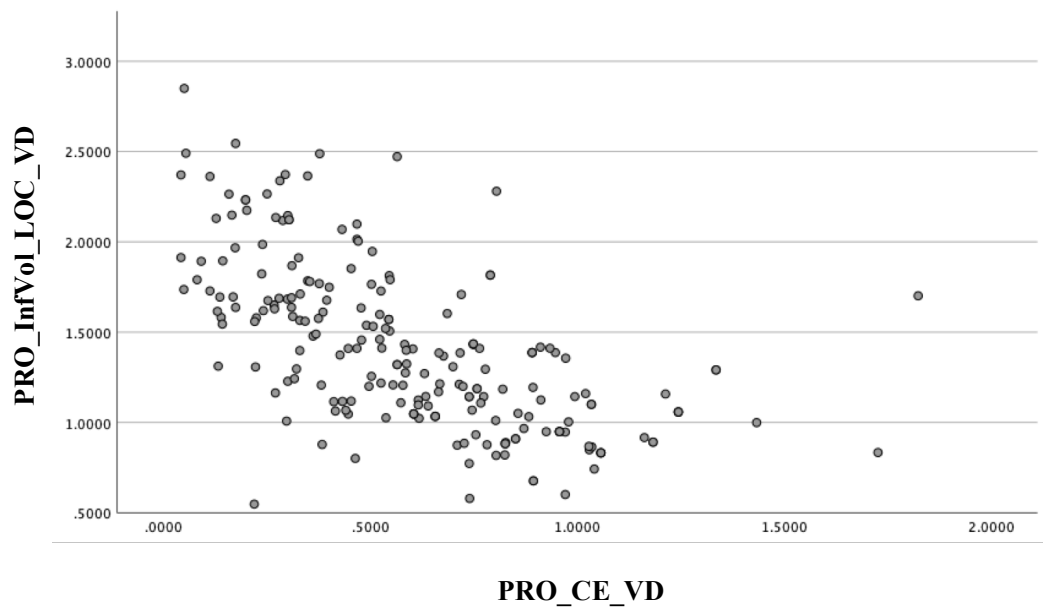
\*\* PRO\_InfVol\_LOC\_VD (Observado) = (PRO\_InfVol\_LOC (ml) x 10) (mg) / peso do doente (kg), mg/kg  
\* PRO\_InfVol\_LOC\_VD (Esperado) = 2,429 + 0,447PRO\_REM\_PROT - 0,012PES - 0,009IDA - 0,013SAP1 + 0,006HR\_ECG1

### Anexo XLVIII

**Tabela: Correlação entre as variáveis dependentes,  
PRO\_Ce\_VD e PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

		PRO_Ce_VD	PRO_InfVol_LOC_VD
PRO_Ce_VD	Correlação de Pearson	1	-.621**
	Sig. (2 extremidades)		<.001
	N	216	216

\*\* . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).



**Gráfico: Correlação entre as variáveis dependentes,  
PRO\_Ce\_VD e PRO\_InfVol\_LOC\_VD.**

## **APÊNDICE**

## Breve Glossário de Termos Médicos

Ácido gama-aminobutírico	Substância química natural no cérebro que age como um neurotransmissor, ajudando a controlar a atividade das células nervosas. Desempenha um papel importante na regulação do humor, ansiedade e funções cerebrais.
Basal	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Que indica o patamar mínimo de atividade do organismo em completo repouso.</li><li>2. Diz-se do valor quantitativo de uma função orgânica em repouso e em jejum e à temperatura ambiente de 20 °C (metabolismo basal).</li></ol>
Basal/ período basal numa cirurgia	Refere-se ao momento que antecede o início da intervenção cirúrgica. É um período em que o doente é preparado para a cirurgia, incluindo a administração de anestesia, a preparação da área cirúrgica e a verificação de todos os equipamentos médicos necessários. Usualmente, durante o período basal, o doente ainda está acordado e consciente, mas a anestesia está prestes a ser administrada para induzir a inconsciência e iniciar o procedimento cirúrgico. É um momento crítico para garantir que todos os preparativos estejam em ordem antes do início da cirurgia.
Bloqueador neuromuscular	Substância ou fármaco utilizado em cirurgias ou procedimentos médicos para induzir relaxamento muscular temporário. Age bloqueando a comunicação entre os nervos e os músculos, resultando na paralisia temporária dos músculos. É útil durante a anestesia geral ou em situações em que é necessário controlar a movimentação muscular, como durante a intubação traqueal. O bloqueador neuromuscular é administrado por via intravenosa e é reversível, o que significa que os seus efeitos podem ser revertidos quando for necessário. É uma

	parte importante da prática médica para garantir que o doente permaneça imóvel e seguro durante procedimentos cirúrgicos.
Concentração de efeito	Quantidade de uma substância no corpo que produz um efeito específico ou desejado. Concentração necessária para que a substância atinja o nível em que começa a ter o resultado desejado no organismo.
Concentração estimada	Quantidade aproximada de uma substância presente numa solução ou ambiente, calculada com base em estimativas ou cálculos, em vez de medidas precisas. Meio para avaliar a quantidade de uma substância quando a medição direta pode não ser possível ou prática.
Concentração plasmática	Quantidade de uma substância presente no plasma sanguíneo. É uma medida da quantidade dessa substância dissolvida no sangue.
Electromiograma	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Registo gráfico das correntes elétricas que se observam durante a atividade muscular.</li> <li>2. Teste que mede a atividade elétrica nos músculos.</li> </ol> Permite avaliar o funcionamento dos músculos e diagnosticar problemas neuromusculares.
Eletrocardiograma	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Representação gráfica do funcionamento do coração, baseada nas variações do potencial elétrico, nas contrações e descontrações do miocárdio.</li> <li>2. Traçado obtido por eletrocardiografia e que regista uma sucessão de ondas e segmentos designados pelas letras P, Q, R, S, T e U, que se formam consoante o ritmo das revoluções cardíacas e que evidenciam a normalidade ou as alterações das estruturas do coração.</li> </ol>
Eletroencefalograma	Registo gráfico dos ritmos elétricos cerebrais obtido por eletroencefalografia, através de elétrodos colocados sobre o couro cabeludo, diretamente em determinados pontos da calote craniana.

Entropia espectral	<p>Medida que avalia a complexidade ou a desordem de um sinal em diferentes frequências. É usada em diversas áreas, como processamento de sinais e análise de dados, para entender a distribuição das frequências em um sinal.</p> <p>Quanto mais alta a entropia espectral, mais complexo e variado é o conteúdo de frequência do sinal, enquanto uma entropia baixa indica padrões mais simples e regulares nas frequências. Essa medida ajuda a extrair informações úteis de sinais complexos, como os encontrados em análises de Eletroencefalograma.</p>
Frequência cardíaca	<p>Número de vezes que o coração bate num minuto, indicando a velocidade com que o sangue é bombeado pelo corpo. É geralmente expressa em batimentos por minuto (bpm). A frequência cardíaca pode variar de pessoa para pessoa e pode ser influenciada por fatores como idade, atividade física, emoções e estado de saúde. É uma medida importante para avaliar a saúde cardiovascular e o nível de esforço durante atividades físicas.</p>
Frequência cardíaca retirada do ECG	<p>Número de batimentos cardíacos por minuto (bpm) que são determinados a partir de um Eletrocardiograma. A frequência cardíaca é calculada contando o número de complexos QRS<sup>i</sup> (representando batimentos cardíacos) num determinado período, geralmente um minuto. Fornece uma medida da rapidez de batimento do coração.</p>
Índice bispectral do eletroencefalograma	<p>Medida numérica que ajuda a avaliar o nível de consciência e a profundidade da anestesia em doentes durante cirurgias (índice numérico que varia de 0 a 100). É calculado com base nas ondas cerebrais registadas no EEG e fornece informações aos anestesiolistas sobre a atividade cerebral do doente. Quanto mais baixo o índice bispectral, mais profundo é o nível de anestesia, enquanto valores mais altos indicam maior atividade cerebral e</p>

	menor profundidade da anestesia. Auxilia os médicos a ajustar a administração de anestesia para manter o doente seguro e confortável durante o procedimento cirúrgico.
Índice de massa corporal	Ajuda a avaliar se uma pessoa tem um peso saudável para a sua altura. É calculado dividindo o peso da pessoa em quilogramas pela altura em metros ao quadrado. O resultado do cálculo fornece uma indicação geral do nível de gordura corporal da pessoa.
Infusão Alvo-Controlada	Método de administração de medicamentos que utiliza um dispositivo de bomba para fornecer uma quantidade precisa da substância ao doente com base num "alvo" desejado. Significa que a taxa de administração é ajustada automaticamente para manter a concentração do medicamento no corpo dentro de uma faixa específica, proporcionando um controlo mais preciso da dosagem. É frequentemente usado em anestesia e cuidados intensivos para manter níveis terapêuticos de medicamentos, como anestésicos ou analgésicos, de forma mais segura e eficaz.
Intravenoso	Que está situado ou acontece no interior de uma veia.
Massa corporal magra	Quantidade de peso do corpo que não é composta por gordura, inclui músculos, ossos, órgãos e outros tecidos não gordurosos. É uma medida do componente magro do corpo, excluindo a gordura.
Perda de consciência	Quando uma pessoa deixa de estar acordada, alerta e consciente do ambiente ao seu redor. Pode ocorrer por diversos motivos, como desmaio, efeito de sedativos ou anestesia, lesões cerebrais ou outros fatores que afetam a função cerebral. Durante a perda de consciência, a pessoa não está ciente do que está a acontecer e não responde aos estímulos do ambiente. A recuperação da consciência geralmente envolve o retorno do estado de alerta e da capacidade de interagir com o ambiente.

Pressão arterial diastólica	Pressão mínima exercida pelo sangue nas artérias quando o coração está em repouso entre os batimentos.
Pressão arterial média	Medida que representa a pressão média exercida pelo sangue nas artérias ao longo do ciclo cardíaco. É calculada levando em consideração tanto a pressão sistólica quanto a pressão diastólica. Avalia o estado geral da circulação sanguínea no corpo.
Pressão arterial sistólica	Valor mais alto registado quando o coração se contrai e bombeia sangue para as artérias. Pressão máxima no sistema circulatório durante cada batimento cardíaco.
Profundidade da anestesia	Refere-se ao nível de inconsciência ou sedação alcançado durante um procedimento médico. Indica o quão profundo o doente está num estado em que não sente dor nem está ciente do que está a acontecer. Durante a anestesia, o anestesiológista monitoriza essa profundidade para garantir que o doente permaneça seguro e confortável. A profundidade da anestesia pode variar de leve sedação à anestesia geral profunda, dependendo do tipo de procedimento e das necessidades do doente.
Protocolo anestésico	Conjunto de diretrizes e procedimentos padronizados para administrar anestesia de forma segura e eficaz durante cirurgias ou procedimentos médicos. Os protocolos incluem a escolha dos medicamentos, a dosagem adequada, a monitorização do doente e a gestão de eventuais complicações para garantir que o doente permaneça insensível à dor e seguro durante a cirurgia ou procedimento.
Relaxante muscular	Substância ou medicamento que age no corpo para reduzir a tensão e o tónus dos músculos, causando relaxamento muscular. São frequentemente usados em procedimentos médicos, como cirurgias, para facilitar a intubação traqueal e permitir que o paciente permaneça imóvel durante a

	<p>operação. Pode ser usado para tratar condições musculares dolorosas, como espasmos ou contraturas.</p>
Retorno à consciência	<p>Processo pelo qual uma pessoa que estava inconsciente, seja devido a anestesia ou outros fatores, gradualmente recupera a consciência e volta ao estado de alerta e percepção do ambiente ao seu redor. Esse processo pode variar de pessoa para pessoa e pode envolver um período de transição antes que a pessoa esteja completamente acordada e consciente.</p>
Saturação de oxigénio no sangue	<p>Medida que indica a percentagem de oxigénio que está a ser transportada pelos glóbulos vermelhos no sangue em relação à quantidade total de oxigénio que o sangue pode transportar. É uma medida importante da quantidade de oxigénio disponível para os tecidos do corpo. É frequentemente monitorizada usando um oxímetro de pulso, que prende um sensor na ponta do dedo ou em outra parte do corpo e fornece uma leitura em percentagem. Uma saturação de oxigénio no sangue saudável geralmente está acima de 95%, o que significa que a maioria dos glóbulos vermelhos está carregando oxigénio.</p>
Sedação	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efeito provocado por uma substância sedante.</li> <li>2. Ato ou efeito de sedar, de acalmar ou moderar a ação excessiva de (órgão ou sistema de órgãos)</li> <li>3. Mitigação (de dores ou excitação nervosa) por meio de sedativo.</li> </ol>
Sistema Nervoso Central	<p>Parte do sistema nervoso que inclui o cérebro e a medula espinhal. Desempenha um papel fundamental no controlo e na coordenação das funções do corpo e na capacidade de processar informações sensoriais, tomar decisões e realizar ações. O cérebro é responsável pelo pensamento, emoções, memória e coordenação de movimentos, enquanto a medula espinhal atua como uma via de comunicação entre</p>

Taxa de supressão do eletroencefalograma	<p>o cérebro e o resto do corpo, transmitindo sinais nervosos que controlam os músculos e as sensações.</p> <p>É uma medida que avalia a profundidade da anestesia ou o nível de sedação em doentes durante cirurgias ou procedimentos médicos. Indica a percentagem de tempo em que as ondas cerebrais no EEG estão "suprimidas" ou reduzidas, o que significa que o doente está num estado de anestesia profunda ou sedação profunda. Quanto maior a taxa de supressão, mais profundo é o nível de anestesia ou sedação. Auxilia os anestesiológicos a monitorizar e ajustar os níveis de anestesia para manter os doentes num estado adequado durante a cirurgia ou procedimento médico, garantindo que eles estejam insensíveis à dor e seguros.</p>
Volume infundido	<p>Quantidade de líquido ou substância que foi administrada ou injetada no corpo. Geralmente, é usado para descrever a quantidade de fluido intravenoso que foi entregue a um doente durante uma infusão ou tratamento médico. Essa medida ajuda a monitorizar a quantidade de líquido que é inoculada no organismo.</p>

Notas:

(I)

(i) Complexos QRS são padrões específicos de ondas elétricas registados num Eletrocardiograma que representam a atividade elétrica ventricular do coração. Os complexos QRS consistem em três partes principais:

1. Onda Q: É a primeira deflexão negativa no complexo QRS, que representa a despolarização inicial dos ventrículos (câmaras inferiores do coração).
2. Onda R: É a deflexão positiva que segue a onda Q e representa a despolarização ventricular principal.
3. Onda S: É a deflexão negativa que segue a onda R e representa a despolarização ventricular final.

Os complexos QRS são importantes porque indicam a contração dos ventrículos do coração, que é responsável por bombear o sangue para o resto do corpo. A análise dos complexos QRS num ECG é fundamental para a identificação de arritmias cardíacas, distúrbios de condução elétrica e outras condições cardíacas.

A duração e a forma dos complexos QRS podem variar, dependendo da condição do doente e da presença de qualquer problema cardíaco. Num ECG normal, os complexos QRS têm uma forma e duração típicas, indicando uma atividade elétrica cardíaca saudável.

(II)

Referências bibliográficas para este Glossário:

1. As referências bibliográficas consultadas para a elaboração deste trabalho;

2. Os seguintes dicionários:

Porto Editora – Dicionário infopédia da Língua Portuguesa [em linha]. Porto: Porto Editora. [consulta: 2023-08-10]. Disponível

em <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa>

Porto Editora – Dicionário infopédia de Termos Médicos [em linha]. Porto: Porto Editora. [consulta: 2023-08-10]. Disponível em <https://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos>