**Análise Estatística / Métodos**

Devido ao tamanho amostral limitado, as variáveis numéricas foram descritas usando medidas de tendência central e dispersão, especificamente a mediana e os quartis (primeiro e terceiro). As variáveis categóricas foram expressas como frequências relativas, em números absolutos e porcentagens.

A escolha de testes estatísticos não paramétricos, como o teste de Mann-Whitney, foi feita para avaliar a associação entre variáveis numéricas e categóricas devido à sua maior robustez em amostras pequenas. Este teste é particularmente útil quando os dados não se ajustam às pressuposições da normalidade requeridas pelos testes paramétricos. Quando o cruzamento envolveu uma variável numérica e uma variável categórica com mais de dois níveis, aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis. Tal teste oferece uma alternativa poderosa ao ANOVA para comparações de medianas entre múltiplos grupos. O estimador de Hodges-Lehmann foi empregado para estimar a diferença mediana entre grupos, fornecendo uma métrica de tamanho de efeito juntamente com intervalos de confiança de 95%. Esse método fornece uma estimativa pontual robusta da mediana das diferenças entre dois grupos independentes, servindo como uma alternativa não paramétrica à diferença de médias tipicamente expressa pelo d de Cohen. Ao contrário do d de Cohen, que pressupõe normalidade e igualdade de variâncias entre as populações, o estimador de Hodges-Lehmann é adequado para dados que não atendem a esses pressupostos e é particularmente útil quando os dados são assimétricos ou contêm outliers. A utilização desse método permite uma interpretação mais intuitiva do tamanho do efeito em estudos onde as técnicas paramétricas tradicionais não são aplicáveis, contribuindo para uma análise estatística mais precisa e informativa no contexto de amostras pequenas e distribuições não normais.

Para as variáveis categóricas, utilizou-se o teste exato de Fisher para variáveis com dois níveis. Este teste é preferido em comparação ao teste do qui-quadrado em amostras pequenas devido à sua capacidade de fornecer resultados exatos, independentemente do tamanho da amostra. Em casos onde uma variável categórica tinha três níveis ou mais, o teste do qui-quadrado foi utilizado, que, apesar de ser menos preciso em amostras pequenas que o teste de Fisher, ainda é considerado robusto para a análise de tabelas de contingência com categorias múltiplas.

É importante destacar que, mesmo quando os resultados não atingiram um valor de p < 0,05, alguns foram considerados estatisticamente tendenciosos e clinicamente relevantes. Dada a limitação do tamanho amostral, os resultados deste estudo podem ser vistos como preliminares, fornecendo uma base para pesquisas subsequentes. Estudos futuros com amostras maiores podem beneficiar-se destas descobertas iniciais para explorar mais profundamente as tendências observadas e validar as relevâncias clínicas sugeridas. Assim, o presente estudo serve como um passo inicial importante, pavimentando o caminho para investigações mais extensas que podem fornecer confirmações estatísticas com maior poder e precisão.

**Resultados**

***Em Relação Análise por grupos***

* **Idade:** A mediana de idade para o total da amostra foi de 62 anos [56,75 - 69,75]. Nos grupos de tratamento, a mediana se manteve constante em 62 anos [59,50 - 76,00] para o grupo oral e de 62 anos [55,00 - 63,50] para o grupo injetável, sem diferença estatística significativa (p=0,56).
* **Sexo:** No grupo total, 20% (n=6/30) dos participantes eram do sexo feminino, enquanto 80% (n=24/30) eram do sexo masculino. No grupo oral, 26,67% (n=4/15) eram do sexo feminino contra 73,33% (n=11/15) do sexo masculino. No grupo injetável, a proporção foi de 13,33% (n=2/15) para o sexo feminino e 86,67% (n=13/15) para o sexo masculino (p=0,65).
* **Estenose:** A taxa de estenose geral foi de 53,33% (n=16/30), no grupo oral, a estenose foi presente em 66,67% (n=10/15) dos casos, comparado a 40,00% (n=6/15) no grupo injetável, sem diferença estatística significativa (p=0,27).
* **Resolução de Estenose:** No geral houve uma taxa geral de resolução de estenose de 46,67% (n=7/16), no grupo oral foi de 50,00% (n=5/10), no grupo injetável 50,00% (2/6), sem diferença estatística (p=1,00).
  + **Análise por subgrupo circunferência:** No subgrupo de pacientes que tiveram ressecção não circunferencial, no grupo oral houve uma taxa de presença de estenose de 44,44% (4/9), enquanto no injetável de 10,00% (1/10), sem diferença estatística (p=0,14). (TENDENCIOSO / CLINICAMENTE RELEVANTE) Destes, no grupo oral, houve uma taxa de resolução de estenose de 75% (3/4) vs 0% (0/1) grupo injetável, sem diferença estatística (p = 0.40).

Em contraponto os pacientes que tiveram ressecção circunferencial, os quais obtiveram taxa de estenose de 100% nos dois tratamentos, sem diferença estatística absoluta (p=1,00). Destes, no grupo oral, houve uma taxa de resolução de estenose de 40% (4/11) vs 33,33% (2/6) grupo injetável, sem diferença estatística (p = 1.00).

* + (TENDENCIOSO / CLINICAMENTE RELEVANTE): no subgrupo não circunferencial, os pacientes submetidos a prevenção com corticoide injetável tiveram uma aparente menor taxa de estenose, apesar do p=0,14
* **Glicemia Basal (mg/dl):** Para a glicemia basal geral teve uma mediana de 113,00 mg/dl [102,75 – 126,50], no grupo oral 122,50 mg/dl [113,50 – 136,75], para o grupo injetável 105,50 mg/dl [102,25 – 113,75]. O grupo injetável teve uma mediana mais baixa, com diferença estatística (p=0,03).
* **Glicemia Pós (mg/dl):** Para a glicemia pós geral teve uma mediana de 99,00 mg/dl [90,00 – 110,00], no grupo oral 93,00 mg/dl [85,00 – 107,00], para o grupo injetável 100,00 mg/dl [91,75 – 108,00]. O grupo injetável teve uma mediana mais baixa, sem diferença estatística (p=0,41).

Gráfico, Gráfico de linhas

Descrição gerada automaticamente

**Glicemia Basal (mg/dl) vs Glicemia Pós (mg/dl):** Contrariamente ao que se poderia esperar, ambos os grupos experimentaram uma redução nos níveis de glicemia após 24 semanas de tratamento. No grupo tratado com corticoides orais, a mediana da glicemia diminuiu significativamente de 122,5 mg/dl [84,92 - 169,05] para 95 mg/dl [78,28 - 135,05] (p=0,005). A diferença mediana estimada foi de -25 mg/dl (IC 95%: -40,5 a -9,5). No grupo tratado com corticoides injetáveis, embora a glicemia mediana tenha diminuído de 105,5 [80,6 - 144,2] para 100 mg/dl [77,17 - 126,72], essa mudança não foi estatisticamente significativa (p=0,310). A diferença mediana estimada foi de -7 mg/dl (IC 95%: -19,5 - 6).

* **Número de Dilatações (até 24 Semanas):** A mediana do número de dilatações foi de 6 [4 - 11] para o total dos grupos, 5 [3,25 - 8,25] para o grupo oral e 9,50 [6,50 - 13,25] para o grupo injetável, sem diferença estatística significativa (p=0,11). Com diferença mediana de 7,75 (IC 95% 2,00 – 11,00).
  + **Análise por subgrupo de circunferência:** No subgrupo de pacientes que tiveram ressecção não circunferencial, no grupo oral foram necessárias 5 [3,50 – 6,75] dilatações para resolver estenose, enquanto no injetável de 5 [5 – 5], sem diferença estatística absoluta (p=1,00). Em contraponto dos pacientes que tiveram ressecção circunferencial, que no grupo oral foi necessário 5 [3.25 – 9.75] dilatações para resolver estenose, no grupo injetável 11 [8 – 14], sem diferença estatística absoluta (p=0,19). (TENDENCIOSO / CLINICAMENTE RELEVANTE)
* **Número de Dilatações (mais de 24 Semanas):** A mediana do número de dilatações após 24 semanas foi de 6,50 [4,00 - 16,00] para o total dos grupos, com o grupo oral apresentando uma mediana de 5 [3,25 - 8,25] e o grupo injetável uma mediana significativamente maior de 13,50 [7,25 - 19,75] (p=0,04). Com diferença mediana de 18,75 (2,00 – 41,00).
  + **Análise por subgrupo de circunferência:** No subgrupo de pacientes que tiveram ressecção não circunferencial, no grupo oral foram necessárias 5 [3,50 – 6,75] dilatações para resolver estenose, enquanto no injetável de 5 [5 – 7], sem diferença estatística quase absoluta (p=0,80). Em contraponto dos pacientes que tiveram ressecção circunferencial, que no grupo oral foram necessárias 5 [3.25 – 12.75] dilatações para resolver estenose, no grupo injetável foram necessárias 19 [8 – 20], sem diferença estatística absoluta (p=0,11). (TENDENCIOSO / CLINICAMENTE RELEVANTE) aparentemente os casos de ressecção circunferencial tratados com corticoide injetável necessitaram de um maior número de dilatações para resolução da estenose

Gráfico, Gráfico de caixa estreita

Descrição gerada automaticamenteGráfico, Gráfico de caixa estreita

Descrição gerada automaticamente

Em geral o número de dilatação foi maior para o grupo injetável, tanto na perspectiva geral, quando nos casos daqueles que resolveram e não resolveram estenose.

* **Complicações:** A taxa de complicações foi de 10% (n=3/30) no geral, 6,67% (n=1/15) no grupo oral e 13,33% (n=2/15) no grupo injetável, sem diferença estatística (p=1,00).

***Taxa de Estenose por grupo***

Essa análise é interessante para verificar se alguma característica ou tratamento está associada a mais a presença de estenose

(obs: nas sub análises por circunferência, dos pacientes que tiveram ressecção circunferencial todos tiveram estenose)

A taxa geral de estenose foi de 53,3% (16/30).

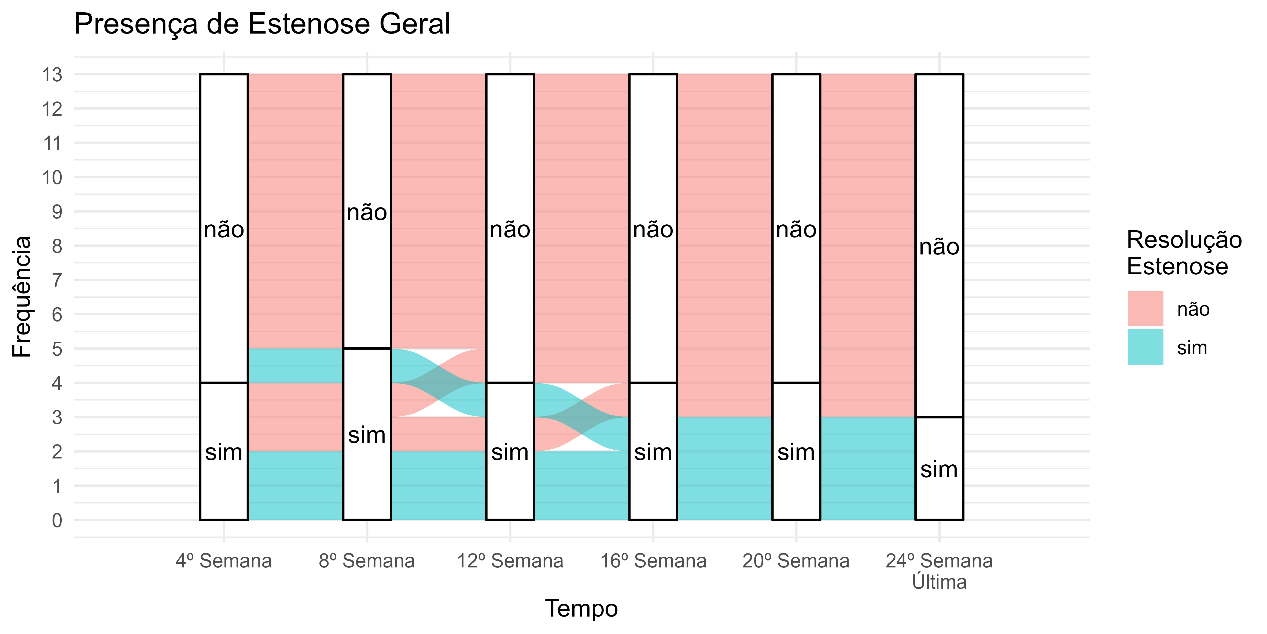
* **Idade:** A mediana geral da idade foi de 62 anos [56,75 - 69,75]. Entre os que não desenvolveram estenose, a mediana de idade foi idêntica a 62 anos [54,50 - 63,75], enquanto para aqueles que desenvolveram estenose, a mediana foi ligeiramente menor, de 61,5 anos [59,75 - 70,50]. Não houve diferença estatística significativa na idade relativa ao desenvolvimento de estenose (p=0.66).
* **Sexo:** Do total de participantes, 20% (6/30) eram mulheres e 80% (24/30) eram homens. Entre os que não desenvolveram estenose, 7,14% (1/14) eram mulheres, comparado a 31,25% (5/16) das mulheres no grupo que desenvolveu estenose. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0.17), apesar da representação desproporcional de mulheres entre aqueles que desenvolveram estenose.Será que as mulheres tem um risco maior de estenose ?
* **Tumor Primário:** A taxa de estenose naqueles que tinham tumor foi de 45,00 (9/20), enquanto nos que não tinham foi de 70,00% (7/10), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,26).
  + **Análise por subgrupo de circunferência:** no subgrupo não circunferencial os pacientes com tumor primário, tiveram uma taxa de estenose de 8.33 (1/12), enquanto nos que não tinham tumor foi de 57.14% (4/7), com diferença estatística (p=0,03).
* **Localização do Tumor:** A localização do tumor foi dividida entre distal, médio e proximal, com a maior prevalência de estenose ocorrendo nos tumores localizados na região média e proximal, respectivamente 61,11% (n=11/18) e 60,00% (n=3/5). Ainda assim, a localização não se mostrou um fator estatisticamente significativo para o desenvolvimento de estenose (p=0.32). a localização do tumor não estava associada a estenose
  + **Análise por subgrupo de circunferência:** Dos pacientes de ressecção não circunferencial, houve estenose apenas nos que tinham localização média 41,67% (5/12), enquanto de localização distal e proximal foi de 0%, respectivamente, (0/5) e (0/2), porém sem significância estatística p=0,13. Já nos pacientes que fizeram ressecção circunferencial houve prevalência absoluta de estenose em todos os grupos de localização de tumor, distal (n=2), média (n=6) e proximal (n=3).
* **Tamanho do Tumor:** O tamanho mediano do tumor foi de 6 [5,00 - 7,00] tanto para o grupo geral quanto para aqueles que não desenvolveram ou desenvolveram estenose, indicando que o tamanho do tumor não está associado ao desenvolvimento de estenose (p=0.26).
* **Margens:** A taxa de comprometimento das margens foi de 10% (3/30) no geral, com uma distribuição similar entre os que desenvolveram e não desenvolveram estenose (p=1.00).
* **Circunferência do Tumor:** A circunferência foi associada significativamente ao desenvolvimento de estenose. Todos os 11 casos com circunferência desenvolveram estenose, comparados a 26,32% (5/19) dos não circunferenciais, indicando uma forte associação (p<0.001).
* **Grupo de Tratamento:** Entre os grupos de tratamento oral e injetável, a distribuição dos que desenvolveram estenose foi de 66,67% (10/15) e 40% (6/15), respectivamente, sem diferenças estatísticas significativas (p=0.27).
* **Glicemia Basal e Pós:** Não houve diferenças estatísticas na glicemia basal e pós entre os que desenvolveram e não desenvolveram estenose, com medianas dentro de faixas similares entre os dois grupos (p=0.24 e p=0.36, respectivamente).
* **Complicações:** A incidência de complicações foi baixa e não mostrou diferença estatística entre aqueles que desenvolveram estenose (100% das complicações estavam neste grupo) e aqueles que não desenvolveram (p=0.22).

Esses resultados destacam que, embora a maior parte das características estudadas não apresente diferenças estatísticas significativas entre os que desenvolvem ou não estenose, a ressecção circunferencial emergiu como um fator significativo, sugerindo que esses pacientes estão mais predispostos a desenvolver estenose.

***Resolução de Estenose***

Análise da taxa de resolução apenas nos pacientes que desenvolveram estenose para verificar quais fatores estavam associados a resolução da estenose. Apenas o cruzamento com tumor primário e número de dilatações foi interessante.

* **Idade:** A mediana de idade dos indivíduos com estenose foi de 62 anos [59,50 - 71,00]. Entre os que não resolveram a estenose, a mediana de idade foi de 60,5 anos [57,25 - 62,25], e para aqueles que resolveram, a mediana subiu para 70 anos [64,50 - 75,00], indicando uma tendência de resolução de estenose em pacientes mais velhos, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa (p=0.24).
* **Sexo:** No total, 33,33% (5/15) eram do sexo feminino e 66,67% (10/15) do sexo masculino. Entre os que não resolveram a estenose, a proporção foi de 25% (2/8) para mulheres e 75% (6/8) para homens. Em contraste, no grupo que resolveu a estenose, as mulheres representaram 42,86% (3/7), enquanto os homens representaram 57,14% (4/7), sem diferença estatística significativa pelo sexo (p=0.60).
* **Tumor Primário:** A presença de tumor primário foi relatada em 60% (9/15) dos casos de estenose. Uma diferença significativa foi encontrada entre os que não resolveram 87,50% (7/8) e os que resolveram a estenose 28,57% (n=2/7), com um valor de p=0.04, sugerindo que a presença de tumor primário pode estar associada à persistência da estenose.
* **Localização do Tumor:** A distribuição por localização foi semelhante entre os que resolveram e não resolveram estenose, com a maior frequência sendo de tumores localizados na região média em ambos os grupos (62,50% e 71,43%, respectivamente), indicando que a localização do tumor não teve impacto significativo na resolução da estenose (p=0.87).
* **Tamanho do Tumor:** O tamanho mediano do tumor foi similar entre os que não resolveram e resolveram estenose, com uma mediana de 6 [5,75 - 6,00] e 7 [5,50 - 7,00], respectivamente (p=0.46).
* **Circunferência do Tumor:** Não foram encontradas diferenças significativas na circunferência do tumor entre os grupos (p=0.60).
* **Grupo de Tratamento:** A divisão entre o tratamento oral e injetável entre aqueles que resolveram e não resolveram estenose foi equilibrada e sem diferença estatística (p=1.00).
* **Progressão da Estenose ao longo do Tempo:** Observou-se que a estenose permaneceu em 100% dos que não resolveram até a 12ª semana, enquanto reduziu para 50% entre os que resolveram. A diferença tornou-se estatisticamente significativa na 20ª semana (p=0.02) e na 24ª semana (p<0.001), sugerindo um padrão temporal na resolução de estenose. Segue abaixo um gráfico de aluviais para melhor visualização.

****

* **Glicemia:** Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas nas medições de glicemia basal e pós entre os dois grupos.
* **Número de Dilatações:** Observou-se uma diferença na mediana do número de dilatações realizadas até e após 24 semanas, com aqueles que não resolveram estenose tendo um número maior de dilatações, mas esta diferença não alcançou significância estatística (p=0.18 e p=0.09, respectivamente). Pode se dizer que os pacientes que não melhoraram da estenose eram paciente mais graves, necessitaram de mais dilatações, porém mesmo assim não apresentaram melhora
* **Complicações:** A incidência de complicações foi de 20% (3/15), sendo ligeiramente maior entre os que não resolveram estenose (25% ou 2/8) em comparação com aqueles que resolveram (14,29% ou 1/7), mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=1.00).

***Tumor Primário***

* **Idade:** A mediana geral de idade dos pacientes foi de 62 anos [56,75 - 69,75]. Aqueles sem presença de tumor primário tinham uma mediana de idade significativamente maior de 70,5 anos [61,75 - 77,00] em comparação com aqueles com tumor primário, cuja mediana de idade foi de 60,5 anos [52,75 - 63,00], apresentando diferença estatística significativa (p=0.009), com diferença mediana estimada de -11.00 anos [-19.00 a -3.00].
* **Sexo:** No geral, 20% dos pacientes (6/30) eram do sexo feminino e 80% (24/30) do masculino. Entre os pacientes sem tumor primário, havia uma igualdade de gênero, com 50% feminino (5/10) e 50% masculino (5/10). No grupo com tumor primário, 5% (1/20) eram femininos e 95% (19/20) masculinos, com uma diferença estatística significativa observada (p=0.008). fortalecendo a ideia que é uma doença típica do sexo masculino.
* **Localização:** A localização do tumor mostrou uma distribuição de 23,33% distal, 60% médio e 16,67% proximal no geral. A análise detalhada por presença de tumor primário não revelou diferenças estatísticas significativas (p=0.21).
* **Tamanho:** O tamanho do tumor apresentou uma mediana geral de 6 [5 – 7]. O grupo sem tumor primário teve uma mediana maior de 7 [5,25 - 9,38], enquanto no grupo com tumor primário a mediana foi de 6 [5 – 6], sem diferenças estatísticas significativas (p=0.11).
* **Margens:** A comparação das margens comprometidas versus livres não mostrou diferenças estatísticas significativas entre pacientes com e sem tumor primário (p=0.25).
* **Circunferência:** Não houve diferença significativa na circunferência entre os grupos (p=0.70).
* **Grupos de Tratamento:** A distribuição do grupo de tratamento não mostrou diferenças estatísticas entre os pacientes com e sem tumor primário (p=0.69).
* **Estenose:** A prevalência e resolução da estenose ao longo das semanas não mostrou diferenças estatísticas marcantes, exceto na estenose na 20ª semana e na presença geral de estenose, onde o grupo sem tumor primário apresentou maior resolução (p=0.04 para resolução de estenose).
* **Glicemia Basal e Pós:** Não houve diferenças estatísticas entre os grupos na glicemia basal e pós-prandial (p=0.52 e p=0.55, respectivamente).
* **Número de Dilatações:** Não se observou diferença estatística no número de dilatações realizadas até ou após 24 semanas entre os pacientes com e sem tumor primário (p=0.95 e p=0.70, respectivamente).
* **Complicações:** A taxa de complicações foi similar entre os grupos, com 10% tanto para pacientes com quanto sem tumor primário (p=1.00).

Essas informações fornecem uma visão clara do perfil dos pacientes e das associações entre a presença de tumor primário e outras variáveis clínicas e demográficas na amostra estudada.

***Complicações***

* **Idade:** A mediana geral da idade foi de 62 anos [56,75 - 69,75]. Entre os que não tiveram complicações, a mediana da idade foi a mesma de 62 anos [57,50 - 69,50], e para aqueles que tiveram complicações, a mediana foi ligeiramente maior, com 63 anos [57,50 - 70,50]. Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos (p=0.78).
* **Sexo:** No total da amostra, 20% dos participantes eram do sexo feminino e 80% do masculino. Todos os que tiveram complicações eram do sexo masculino, o que não foi estatisticamente significativo em comparação com a distribuição no grupo sem complicações (p=1.00).
* **Tumor Primário:** A presença de tumor primário foi idêntica em ambos os grupos, com 66,67% tendo um tumor primário tanto no grupo sem complicações quanto no grupo com complicações, não mostrando diferenças estatísticas (p=1.00).
* **Localização:** A localização do tumor foi distribuída entre distal (23,33% geral), médio (60% geral) e proximal (16,67% geral). No grupo sem complicações, as proporções foram respectivamente 22,22%, 59,26% e 18,52%, e no grupo com complicações, 33,33%, 66,67% e 0% para cada localização. Não houve diferenças estatísticas significativas (p=0.69).
* **Tamanho:** O tamanho do tumor apresentou uma mediana geral de 6 [5 – 7], semelhante entre os grupos sem 6 [5 – 7] e com complicações 6 [5,50 - 6,50], e sem diferença estatística (p=0.94).
* **Margens:** Observou-se que 10% dos pacientes tinham margens comprometidas no total da amostra. No grupo sem complicações, 7,41% tinham margens comprometidas comparado a 33,33% no grupo com complicações, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (p=0.27).
* **Circunferência:** A taxa de ressecção circunferencial foi de 37,04% dos casos no grupo sem complicações e em 33,33% dos casos do grupo com complicações, sem diferença estatística (p=1.00).
* **Grupo de Tratamento:** Não houve diferença significativa na distribuição entre o grupo oral e injetável quando comparados os que tiveram e os que não tiveram complicações (p=1.00).
* **Estenose ao Longo das Semanas:** Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas na presença de estenose nas semanas 4, 8, 12 e 24 entre os grupos. Entretanto, na 16ª e 20ª semanas, aqueles com complicações tinham uma prevalência de 100% de estenose, o que foi estatisticamente significativo em comparação com aqueles sem complicações (p=0.03 e p=0.04, respectivamente).
* **Glicemia Basal e Pós:** Não houve diferença estatística entre os grupos na glicemia basal e pós (p=0.29 e p=0.36, respectivamente).
* **Número de Dilatações:** A mediana do número de dilatações realizadas até ou após 24 semanas foi de 6 [4 – 11] e 6,50 [4 – 16], respectivamente, para o total de grupos. Não houve diferença estatística entre aqueles sem e com complicações (p=0.94 e p=0.41, respectivamente).

***Referências da parte estatística:***

**Hodges-Lehman=========================================**

[Em Bioestatística e Ensaios Clínicos: Estimador Hodges-Lehmann de mudança de localização: Mediana de Diferenças versus Diferença em Medianas ou Diferença de Mediana (onbiostatistics.blogspot.com)](http://onbiostatistics.blogspot.com/2019/04/hodges-lehmann-estimator-of-location.html)

Rosenkranz GK. A note on the Hodges-Lehmann estimator. Pharm Stat. 2010 Apr-Jun;9(2):162-7. doi: 10.1002/pst.387. PMID: 19718773.

[Nota sobre o estimador de Hodges-Lehmann - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19718773/) => falar sobre a robustez e maior adequação em lidar com dados sem simetria normal.

**Mann-Whitney=========================================**

[Quem tem medo de dados não normais? Escolha entre testes paramétricos e não paramétricos - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910149/)

**Fisher**=========================================

[Testando diferenças nas proporções - PubMed (nih.gov)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536451/)

**Problemas de trabalhar com amostras pequenas**==========================

[Como o tamanho da amostra influencia os resultados da pesquisa - PMC (nih.gov)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296634/)