

RAE – CEA – 14P12

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO “ANÁLISE
DA ASSOCIAÇÃO ENTRE FUNÇÃO MOTORA E FORÇA MUSCULAR EM
PACIENTES COM DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE:
ACOMPANHAMENTO DE 4 ANOS”**

Alexandre Galvão Patriota

André Casagrandi Perette

Daniel Vasconcellos Figueiredo Falbel

- São Paulo, Maio de 2014 -

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA**

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Análise da associação entre função motora e força muscular em pacientes com distrofia muscular de Duchenne: acompanhamento de 4 anos”.

PESQUISADORA: Milene Franco de Souza

ORIENTADOR: Prof. ^a Dra. Fátima Aparecida Caromano

INSTITUIÇÃO: Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FOFITO/USP

FINALIDADE: Especialização

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Alexandre Galvão Patriota

André Casagrandi Perette

Daniel Vasconcellos Figueiredo Falbel

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

Patriota, A. G., Perette, A. C., Falbel, D. V. F. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Análise da associação entre função motora e força muscular em pacientes com distrofia muscular de Duchenne: acompanhamento de 4 anos”.**

São Paulo, IME – USP, 2014. (RAE – CEA – 14P12).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BUSSAB, W.O. e MORETTIN, P.A. (2009). **Estatística Básica**. 6ª ed. São Paulo: Saraiva.

LIRA, S.A. (2004). **Análise de correlação: abordagem teórica e de construção dos coeficientes com aplicações**. Curitiba.

PAULINO, C.D. e SINGER, J.M. (2006). **Análise de dados categorizados**. São Paulo: Blücher.

SOUZA, M.F. (2011). **Análise de correlação entre função motora e força muscular de pacientes com distrofia muscular de Duchenne**. São Paulo.

FERRARI, S.L.P. e CRIBARI-NETO, F. (2004). **Beta Regression for Modelling Rates and Proportions**. Journal of Applied Statistics, 31(7), 799–815.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Excel for Windows (versão 2007);

Microsoft Word for Windows (versão 2007);

R (versão 2.15.1);

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Análise Descritiva Multidimensional (03:020);

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina Epidemiologia (14:040).

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	5
2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO.....	6
3. OBJETIVOS.....	8
4. ANÁLISE DESCRITIVA.....	8
5. ANÁLISE INFERENCIAL.....	12
6. CONCLUSÃO	21
APÊNDICE A - TABELAS	22
APÊNDICE B - GRÁFICOS	25

1. INTRODUÇÃO

Distrofia muscular é o nome dado a um grupo de doenças musculares que têm como principais características a hereditariedade e a progressividade. Elas afetam as células dos músculos causando fraqueza. De forma geral as distrofias musculares são raras. A distrofia muscular de Duchenne é considerada a forma mais comum e ocorre em cerca de 1 em cada 3500 nascimentos vivos do sexo masculino.

A partir dos 5 anos, os primeiros sintomas que são quedas frequentes, dificuldade para subir escada, correr, levantar do chão, começam a se manifestar. A doença progride e, em cerca de 10 anos após o aparecimento dos primeiros sintomas, leva à incapacidade de andar. Durante a progressão da doença surge a insuficiência respiratória e a falta de força para tossir que conjuntamente ocasionam infecções respiratórias que levam ao óbito na maioria dos casos.

Os tratamentos para a distrofia visam principalmente manter as capacidades musculares e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, para isso são usados principalmente corticoides e fisioterapia. A fisioterapia tem sido priorizada no tratamento da distrofia muscular, pois retarda a incapacidade de deambulação e dependência de cadeira de rodas. Além disso previne deformidades, contraturas e outras complicações.

Para avaliar os resultados de intervenções terapêuticas e determinar o tratamento para cada paciente, torna-se necessário um instrumento de avaliação da evolução da doença. Nos últimos anos, para avaliar o estágio da doença a escala vignos e a medição clínica da força muscular por meio da escala MRC (Medical Research Council) têm sido utilizadas. No entanto, elas não levam em consideração a função motora do paciente, que segundo estudos recentes é de grande importância para a avaliação.

A função motora dos pacientes pode ser medida pela escala MFM (Medida da Função Motora). Esta escala tem alta reprodutibilidade e responsividade, demonstrando boa confiabilidade e homogeneidade na sua aplicação. Entretanto, o maior problema da DMD é a perda de força muscular,

por isso é necessário estudar a relação entre a função motora e a força muscular.

Entender como a força muscular (global, proximal e distal, membros superiores e membros inferiores) e a função motora (escore total e as três dimensões da MFM separadamente) estão relacionadas, pode ser útil para médicos e pesquisadores para inferir corretamente como a diminuição na força muscular terá um impacto sobre a função motora. Este relatório apresentará análises estatísticas descritivas que podem auxiliar na compreensão desta relação.

2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Neste estudo, foram acompanhados 47 pacientes do sexo masculino com distrofia muscular de Duchenne e idade entre 8 e 30 anos. Eles foram observados durante 4 anos, de setembro de 2009 à março de 2013, avaliados a cada 6 meses. Trata-se, portanto de um estudo longitudinal, observacional e retrospectivo, já que os dados foram coletados de prontuários já existentes na Associação Brasileira de Distrofia Muscular (ABDIM).

Em cada avaliação mediu-se a força muscular na escala Medical Research Council (MRC), a função motora na escala “Medida da Função Motora” (MFM) e a variável “Vignos”, principal indicador da fase da evolução da doença.

Descrição das variáveis

- **Idade** (anos): Idade do paciente, em anos.
- **Vignos**: caracteriza o estadiamento clínico do paciente, em uma escala de valores inteiros entre 0 e 10 (0:estágio pré-clínico, 10:confinado ao leito). É a escala classificatória mais usada atualmente, porém por ser pouco detalhada e apresentar problemas na identificação do estágio. (por exemplo, não é fácil diferenciar os estágios 4 e 5) foi utilizada apenas para a classificação da fase da doença no estudo.

- **Fase da doença:** indica a fase do desenvolvimento da doença e é classificada em três categorias:
 - Fase inicial: Anda/deambula (Vignos: 0 a 6)
 - Fase intermediária: Cadeirante (Vignos: 7)
 - Fase tardia: Cadeirante/ Faz uso de BIPAP (Vignos: 8 a 10)

Força Muscular: é medida em 48 grupos musculares, através da escala MRC. Esta escala consiste na avaliação manual de força muscular, na posição decúbito dorsal, ventral, lateral e sedestação, onde o melhor escore é considerado. Graduada de 0 a 5, onde: 0 - sem contração; 1 - traços de contração; 2 - movimentos ativos, desde que com eliminação da ação da gravidade; 3 - movimentos ativos contra a ação da gravidade; 4 - movimentos ativos contra a ação da gravidade e contra uma pequena resistência; 5 - força normal.

Os escores de força muscular foram calculados usando a fórmula:

$$\%MRC = \frac{\text{Total de Força Muscular} \times 100}{\text{Número de Músculos Avaliados} \times 5}.$$

Com base nessa fórmula, pontuações serão obtidas para força muscular total, para musculatura proximal e distal de membros superiores e inferiores, com 12 grupos musculares diferentes cada uma.

- **Função Motora:** é medida por meio da MFM que compreende 32 itens para medir as capacidades motoras funcionais do paciente com doença neuromuscular, incluindo avaliações estáticas e dinâmicas, divididas em três dimensões: D1 - posição em pé e transferências (13 itens); D2 - função motora axial e proximal (12 itens); D3 - função motora distal (7 itens), sendo cada item graduado de zero a três escores; onde, 0 - não pode iniciar a tarefa solicitada ou não pode manter a posição inicial; escore 1 - realiza parcialmente o item; escore 2 - realiza parcialmente o movimento solicitado ou o realiza completamente, mas de modo imperfeito; escore 3 - realiza completamente o item, com movimento

controlado. Os escores padronizados podem ser calculados para cada um dos domínios e para o total usando a fórmula:

$$\%MFM = \frac{\text{total das pontuações} \times 100}{\text{número de itens} \times 3}.$$

3. OBJETIVOS

Os objetivos deste relatório de análise estatística são:

1. Estudar a relação entre força muscular e função motora, num período de 4 anos;
2. Descrever a evolução da força muscular em função do tempo;
3. Descrever a evolução da função motora em função do tempo;
4. Investigar a relação da idade com a força muscular e função motora;
5. Analisar a relação entre força muscular, função motora e o tempo de evolução da doença.

4. ANÁLISE DESCRITIVA

De acordo com os objetivos propostos, será feita uma análise descritiva dos dados coletados. Inicialmente cada variável é analisada separadamente, para entender seu comportamento. Em seguida, as variáveis são analisadas conjuntamente, explicitando suas relações.

Começando pela fase da doença, observa-se na Tabela A.1 que há quatro pacientes que faleceram durante o estudo, todos durante a 5ª avaliação, feita em setembro de 2011. Estes pacientes estavam todos na fase tardia da doença, e ainda assim, após os quatro anos de acompanhamento, a maior parte dos indivíduos está nesta fase mais avançada. Nota-se também, que as mudanças são principalmente da fase intermediária para a tardia, enquanto poucos pacientes passam da fase inicial para a fase intermediária.

Agora em relação à outra variável explicativa, o Gráfico B.1 traz a distribuição amostral da idade, no início do estudo, enquanto a Tabela A.2 mostra algumas medidas importantes dessas idades. A maioria dos pacientes entrou no estudo com idade entre 10 e 20 anos. A partir de agora as variáveis de força muscular e função motora serão analisadas separadamente.

A Tabela A.3 apresenta as medidas resumos das funções motoras, e o Gráfico B.2, mostra um gráfico de quantis para os três domínios de função (D1, D2, D3). Um quantil de ordem p indica que uma proporção de $(100 \times p)\%$ da amostra está abaixo desta e uma proporção $100 \times (1-p)\%$ está acima. Por exemplo, a mediana é um quantil de ordem 0.5, pois indica que metade da população (50%) se encontra abaixo da medida. Neste gráfico são representados os seguintes quantis de ordem: 0, 0.1, 0.2,..., 0.9, 1. Sendo assim, tem-se que em cada curva, o intervalo entre dois pontos consecutivos representam 10% das observações totais.

Analisando o gráfico explicado acima, nota-se que o domínio D1, responsável pelas ações em pé e de transferência, possui os menores escores na amostra, indicando maior dificuldade de realização pelos pacientes, sendo que 60% deles não conseguiram realizar nenhuma dessas tarefas, como pode ser indicado pelo sétimo ponto da curva, correspondente ao quantil de ordem 0.6, valer 0. Quanto aos outros domínios, observa-se que os escores obtidos são maiores no domínio D3, referentes aos músculos distais, do que em D2, referentes aos músculos proximais, como indicado, por exemplo, pelo valor da mediana (indicado pelo sexto ponto da curva), no qual vale 0.76 para D3, e apenas 0.53 para D2. Esta relação só não se mantém nas 20% maiores pontuações, no qual esta se inverte.

A Tabela A.4 e o Gráfico B.3, trazem as mesmas medidas tomadas para a função motora e seus domínios, mas agora em relação aos escores da força muscular. No Gráfico B.3 tem-se que as diferenças não são tão evidentes quanto nos domínios anteriores, porém nota-se uma visível diferença entre os músculos distais e os músculos proximais, sendo os primeiros maiores. Não há uma relação muito aparente entre os músculos superiores e inferiores. Essas

interpretações, tanto para força quanto para os domínios da função, já eram esperadas, pois a DMD ataca os músculos proximais antes dos distais.

Nos Gráficos B.4 e B.5, estão indicadas as medidas totais da função motora e força muscular, respectivamente, sendo cada linha representando um paciente nas 8 avaliações feitas. Nota-se que tanto a força, quanto a função motora, discriminam bem as fases da doença, como também é visível nos boxplots, com todas as avaliações juntas, indicados nos Gráficos B.6 e B.7. A seguir, os Gráficos B.8 e B.9 revelam os valores medianos encontrados em cada medição, para cada fase da doença. Em ambas as variáveis, nota-se uma queda maior nos pacientes da fase inicial, que possuem maiores escores, do que nas outras fases.

Ainda neste contexto, os Gráficos B.10 e B.11 retornam aos gráficos de quantis, porém desta vez cada curva representa uma avaliação, partindo das cores mais claras para as primeiras medições, até as mais escuras nas últimas. No geral, os valores estão bem próximos em todas as avaliações, ainda que ocorram valores das últimas medições por baixo, indicados pela tonalidade mais escura, como era esperado, já que se trata de uma doença degenerativa. Porém percebe-se que a diferença entre as medições é mais perceptível nos maiores escores, reforçando a ideia anterior de que a perda de força, ou função, é maior nos pacientes da fase inicial.

Agora os escores totais serão relacionados com a idade do paciente. Os Gráficos B.12 e B.13 indicam esta relação, sendo clara a interpretação de que com o passar da idade, a força, assim como a função, tende a cair. Porém, observa-se que as variáveis idade e fase da doença são correlacionadas, quanto maior a idade maior a chance de o paciente ser avaliado em uma fase tardia, como pode ser visto no Gráfico B.14. Mais uma vez, os resultados já eram esperados, pela doença ser degenerativa. Como idade e fase da doença são bastante correlacionados, daqui pra frente, apenas a fase será usada como variável de controle, pois ela é medida conforme a evolução da doença.

A seguir serão apresentadas as análises conjuntas das variáveis apresentadas. No Gráfico B.15 tem-se um gráfico de dispersão, com todas as medições juntas, entre força e função. É bastante claro que a função motora

decai conforme a força muscular diminui, com as fases da doença bem separadas. No gráfico a seguir, é ilustrada a mesma relação, porém indicada em cada avaliação, com uma reta de regressão linear ilustrada. Aparentemente a relação não se altera com o passar do tempo.

Continuando com os mesmos tipos de gráfico, porém desta vez também divididos pela fase da doença, novamente a relação parece não se alterar com o passar do tempo, porém agora parece haver diferença nas inclinações das retas estimadas em cada fase.

O Gráfico B.18 relaciona a força muscular total, com cada domínio da função motora. É visível que nos extremos da força, os 3 domínios convergem para o mesmo valor; quando a força se aproxima de 0, os domínios também tendem a se aproximar de 0 e o mesmo vale para quando a força se aproxima de 1. Porém nota-se que os pontos se dispõem de forma bem diferente em cada domínio. Em D1, há uma tendência que parece mais exponencial, sendo necessária maior força muscular para se conseguir um escore alto, enquanto inversamente, em D3 há uma tendência aparentemente logarítmica, ou seja, não é necessária tanta força muscular para se realizar suas tarefas. O domínio D2 parece ser o que mais se aproxima de uma relação linear com a força, ainda que apresente uma distribuição de pontos mais próxima de D3 do que de D1.

Já em relação a cada tipo de força, no Gráfico B.19, não há curvas tão diferentes entre cada escore, como visto acima entre as funções motoras. Aparentemente todas as forças se comportam de forma semelhante em relação à função, porém mantendo a ordem já vista no início da análise, no Gráfico B.3, com as forças distais sendo maiores que as proximais.

Agora, usando a correlação de Spearman, tem-se quais domínios se relacionam melhores com cada força, sendo divididas em cada fase da doença. Na Tabela A.4 é indicado todos esses valores, com os gráficos de dispersão referentes a cada correlação, indicados no Gráfico B.20. Observa-se que a relação das forças na fase inicial, é melhor explicada pelo domínio D1, indicado pelos maiores valores na tabela. Seguindo a mesma ideia, tem-se que na fase intermediária, o domínio que melhor se relaciona com a força é D2. Já na fase

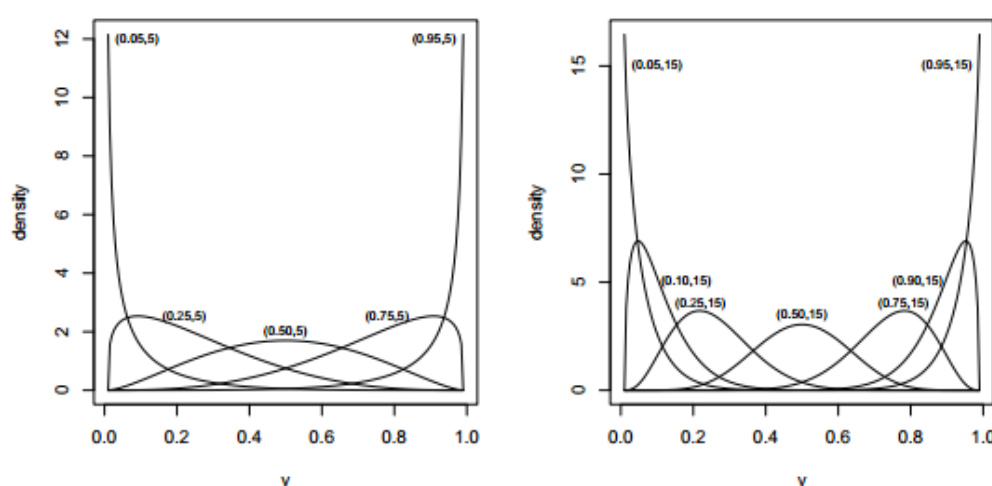
tardia, ainda que em valores menores que as demais fases, o domínio com maior correlação com as forças é D3.

5 ANÁLISE INFERENCIAL

Apresentada todas as análises descritivas do estudo, inicia-se então a etapa inferencial da análise. Tendo como objetivo principal do trabalho avaliar como se dá a relação entre força muscular e função motora, foi ajustado um modelo de regressão para explicar a relação entre as duas variáveis.

Sabendo da maior dificuldade de se medir a força muscular, adotou-se esta como a variável resposta do modelo, para então tentar estimá-la através das medidas de função motora e das outras variáveis explicativas do trabalho. Para isso, ajustou-se um modelo de regressão beta, ou seja, assume-se que a variável resposta, no caso a força muscular, segue uma distribuição beta. O uso desta função deve-se principalmente ao fato dela ser limitada entre 0 e 1, assim como os escores da força, e também por ser uma função flexível, ou seja, pode assumir diversas formas em seu domínio.

Figura 1 - Formato da distribuição beta para algumas combinações de parâmetros.



Como visto na análise descritiva, principalmente no Gráfico B.18, nota-se que o comportamento de cada domínio da função motora, em relação a

força, é muito diferente, e portanto será adotado cada domínio separadamente no modelo, ao invés de usar o escore total, obtido por uma média ponderada dos domínios, de acordo com o número de testes submetidos na atividade.

Como os dados são longitudinais, foi adicionado ao modelo um efeito aleatório no intercepto para cada paciente, para assim, controlar a correlação presente nas medições de um mesmo paciente. Outras variáveis, como idade, também foram incluídas, porém não foram significativas. Isso porque a perda de força resultante dessas variáveis já é explicada pela perda de função motora, já presente no modelo.

5.1 MODELO DE REGRESSÃO BETA

Em Ferrari e Cribari-Neto (2004) foi proposta uma parametrização da distribuição beta, cuja função densidade de probabilidade tem a seguinte forma:

$$f(y|\mu, \phi) = \frac{\Gamma(\phi)}{\Gamma(\mu\phi)\Gamma((1-\mu)\phi)} y^{\mu\phi-1} (1-y)^{(1-\mu)\phi-1}, \quad 0 < y < 1$$

Nessa parametrização, a esperança (média populacional) e a variância populacional são dadas respectivamente por: $E[y] = \mu$ e $Var[y] = \frac{\mu(1-\mu)}{(1+\phi)}$.

Dizemos então que $y \sim Beta(\mu, \phi)$.

5.2 ESPECIFICAÇÃO DO MODELO

Considerando:

$$y_{ij}|\gamma_i \sim Beta(\mu_{ij}, \phi_{ij}),$$

em que,

y_{ij} é a j-ésima medida da força muscular do paciente i. Ex.: y_{15} é a medida no quinto semestre do paciente com identificação 1. E γ_i é uma variável aleatória com distribuição normal. Esta variável foi incluída no modelo para controlar a dependência nas medidas de um mesmo paciente.

Também foi proposto que:

$$\log\left(\frac{\mu_{ij}}{1 - \mu_{ij}}\right) = \beta_0 + \sum_{f \in F} (\beta_{1f} I_{(f=fase_{ij})} D1_{ij} + \beta_{2f} I_{(f=fase_{ij})} D2_{ij} + \beta_{3f} I_{(f=fase_{ij})} D3_{ij}) + \gamma_i \quad (1)$$

e

$$\log\left(\frac{\phi_{ij}}{1 - \phi_{ij}}\right) = \theta_0 + \theta_1 D1_{ij} + \theta_2 D2_{ij} + \theta_3 D3_{ij}$$

Em que F é o conjunto: (“inicial”, “intermediária”, “tardia”), $\gamma_i \sim \text{Normal}(0, \sigma^2)$, é o efeito aleatório na média relacionado a cada paciente, e

- β_0 é o intercepto do modelo, isto é, a média dos pacientes que têm função motora nula em todos os domínios.
- β_{1f} é o parâmetro associado ao domínio 1 e à fase da doença f, f pode ser inicial, intermediária e tardia. Este parâmetro representa o aumento esperado na força muscular dos pacientes quando a função motora no domínio 1 aumenta em 1 unidade.
- β_{2f} é o parâmetro associado ao domínio 2 e à fase da doença f.
- β_{3f} é o parâmetro associado ao domínio 3 e à fase da doença f.
- θ_0 é o intercepto do modelo, isto é, a dispersão dos pacientes que têm função motora nula em todos os domínios.
- θ_1 é o parâmetro associado ao domínio 1. Este parâmetro representa o aumento esperado no parâmetro de dispersão dos pacientes quando a função motora no domínio 1 aumenta em 1 unidade.
- θ_2 é o parâmetro associado ao domínio 2.
- θ_3 é o parâmetro associado ao domínio 3.
- DK_{ij} é a j-ésima medida da função motora no domínio K do paciente i.
- $fase_{ij}$ é a fase da doença do paciente i na medição j.
- $I_{(f=fase_{ij})}$ é uma variável indicadora: seu valor é 1 quando f é igual a $fase_{ij}$ e 0 caso contrário.

De uma forma mais simples, a equação (1) pode ser separada em três equações: uma para cada fase da doença.

Para um paciente k , em uma medição l , dado que está na fase inicial da doença ($fase_{kl} = inicial$), observe que: $I_{(intermediária=fase_{kl})} = 0$, $I_{(tardia=fase_{kl})} = 0$ e $I_{(inicial=fase_{kl})} = 1$, então o modelo pode ser especificado da seguinte forma:

$$\log\left(\frac{\mu_{kl}}{1 - \mu_{kl}}\right) = \beta_0 + \beta_{1,f=inicial}D1_{kl} + \beta_{2,f=inicial}D2_{kl} + \beta_{3f=inicial}D3_{kl} + \gamma_k$$

Note que aqui os índices i e j não foram utilizados pois queremos mostrar a expressão dada pelo modelo especificado anteriormente quando algumas condições estão fixas.

Analogamente os pacientes, dado que estão nas fases intermediária e tardia, têm os modelos especificados respectivamente:

$$\log\left(\frac{\mu_{kl}}{1 - \mu_{kl}}\right) = \beta_0 + \beta_{1,f=intermediária}D1_{kl} + \beta_{2,f=intermediária}D2_{kl} + \beta_{3f=intermediária}D3_{kl} + \gamma_k ,$$

$$\log\left(\frac{\mu_{kl}}{1 - \mu_{kl}}\right) = \beta_0 + \beta_{1,f=tardia}D1_{kl} + \beta_{2,f=tardia}D2_{kl} + \beta_{3f=tardia}D3_{kl} + \gamma_k .$$

Os parâmetros do modelo foram estimados por meio do método da máxima verossimilhança usando o pacote GAMLSS do software R. A tabela abaixo apresenta as estimativas:

Tabela 1 – Estimativas dos parâmetros do modelo.

Coeficientes relacionados à média				
Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Valor -t	Pr(> t)
β_0	-1,47	0,04	-37,82	< 0,01
$\beta_{1f=inicial}$	1,63	0,16	9,92	< 0,01
$\beta_{1f=intermediária}$	1,13	0,30	3,80	< 0,01
$\beta_{2f=inicial}$	1,85	0,10	17,85	< 0,01
$\beta_{2f=intermediária}$	1,18	0,12	10,06	< 0,01
$\beta_{2f=tardia}$	1,36	0,11	12,66	< 0,01
$\beta_{3f=intermediária}$	0,87	0,10	8,29	< 0,01
$\beta_{3f=tardia}$	0,73	0,09	8,53	< 0,01
Coeficientes relacionados ao parâmetro de dispersão				

θ_0	-2,0201	0,1078	-18,7420	< 0,01
θ_1	0,5178	0,2674	1,9360	0,04
θ_2	0,7734	0,2818	2,7440	0,01
θ_3	-1,2802	0,2623	-4,8810	< 0,01
Coeficiente de variância da variável aleatória γ				
σ^2	1,13			

Observe que a estimativa dos parâmetros $\beta_{1f=tardia}$ e $\beta_{3f=initial}$ não estão na tabela acima, pois seus valores não eram estatisticamente significantes, a nível de significância de 5%, e portanto seus valores foram fixados em zero. Esse resultado indica que para pacientes que estão na fase tardia não existe efeito da função motora do domínio 1 na força muscular, isso acontece porque boa parte dos pacientes que estão na fase tardia não conseguem mais realizar nenhuma atividade relacionada ao domínio 1. Para pacientes na fase inicial, não existe efeito da função motora no domínio 3 no valor da força muscular, uma vez que praticamente todos os pacientes que estão na fase inicial conseguem realizar bem as atividades do domínio 3.

A tabela abaixo apresenta as estimativas intervalares dos parâmetros com confiança de 95%:

Tabela 2 – Intervalos com 95% de confiança para cada parâmetro do modelo.

Coeficientes relacionados à média				
Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	Limite Inferior	Limite Superior
β_0	-1,47	0,04	-1,54	-1,39
$\beta_{1f=initial}$	1,63	0,16	1,31	1,95
$\beta_{1f=intermediária}$	1,13	0,30	0,54	1,71
$\beta_{2f=initial}$	1,85	0,10	1,65	2,06
$\beta_{2f=intermediária}$	1,18	0,12	0,95	1,42
$\beta_{2f=tardia}$	1,36	0,11	1,15	1,57
$\beta_{3f=intermediária}$	0,87	0,10	0,66	1,07
$\beta_{3f=tardia}$	0,73	0,09	0,56	0,90

Coeficientes relacionados ao parâmetro de dispersão				
θ_0	-2,02	0,11	-2,23	-1,81
θ_1	0,52	0,27	-0,01	1,04
θ_2	0,77	0,28	0,22	1,33
θ_3	-1,28	0,26	-1,79	-0,77

EXEMPLO:

Suponha um paciente que está na fase inicial e tem função motora igual a 0,8 nos três domínios (D1, D2 e D3). É possível encontrar o valor esperado μ para a sua força muscular da seguinte forma:

$$\log\left(\frac{\mu}{1-\mu}\right) = -1,4655 + 1,6265 * 0,8 + 1,8544 * 0,8 + 0 * 0,8 = 1,3192$$

Note que como o valor da variável aleatória γ é desconhecido, na equação acima foi adotado o valor esperado de γ que é 0, pela definição desta variável. Por isso ela não altera o valor esperado da força muscular deste paciente. Com isso temos,

$$\mu = \frac{e^{1,3192}}{1 + e^{1,3192}} = 0,7890$$

Portanto o valor esperado da força muscular para este paciente é 0,7890.

Também é possível calcular a variância esperada nesta situação da seguinte forma:

$$\log\left(\frac{\phi}{1-\phi}\right) = -2,0201 + 0,5178 * 0,8 + 0,7734 * 0,8 - 1,2802 * 0,8 = -2,013$$

Então:

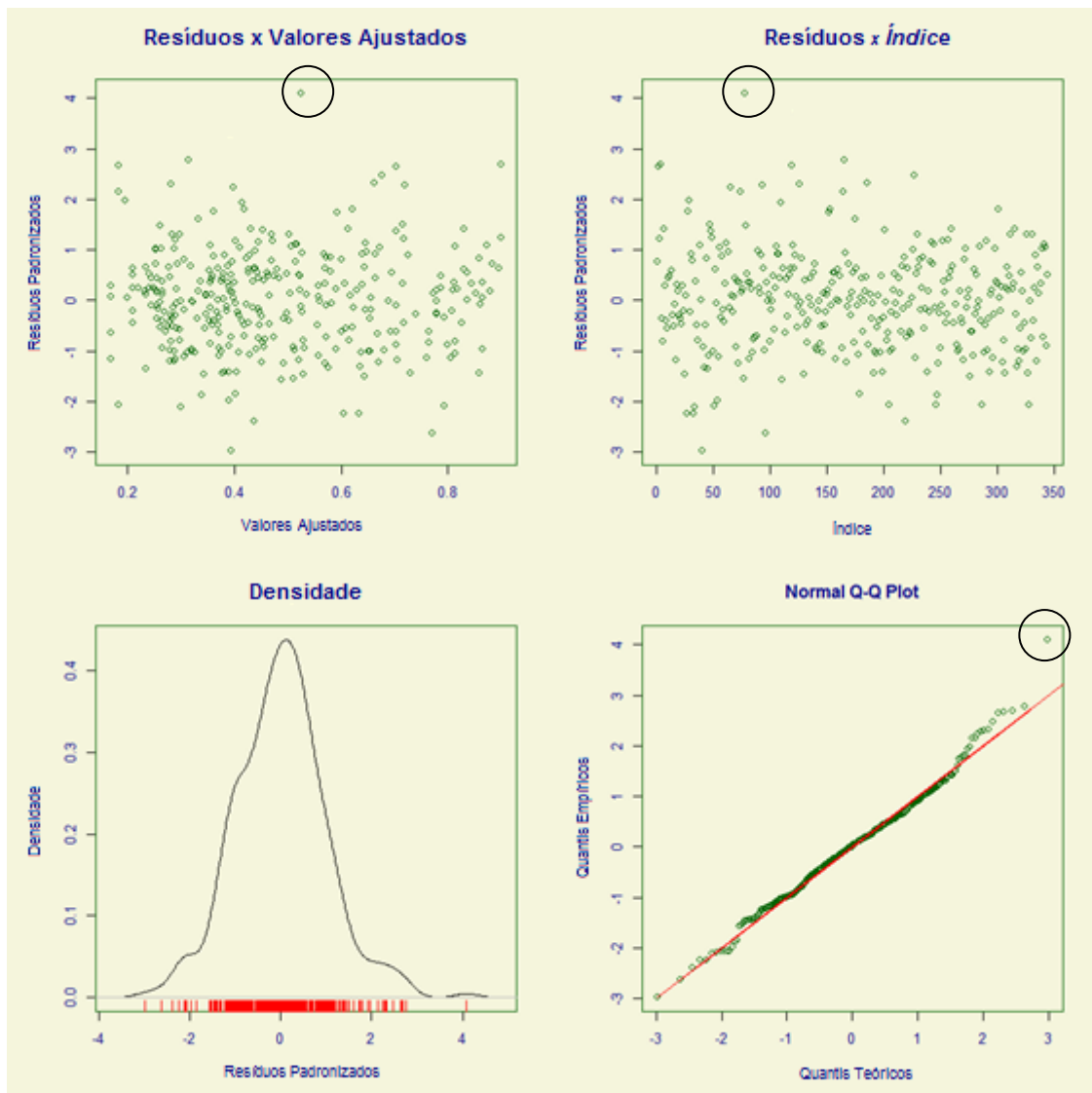
$$\phi = \frac{e^{-2,013}}{1 + e^{-2,013}} = 0,1180$$

Portanto, como a variância da força muscular dado o valor da variável aleatória γ é dada por $\text{Var}[\text{Força Muscular} \mid \gamma] = \frac{\mu(1-\mu)}{(1+\phi)}$, obtemos que nesse caso:

$$\text{Var}[\text{Força Muscular} \mid \gamma] = \frac{0,7890(1 - 0,7890)}{1 + 0,1180} = 0,1489.$$

5.3 ANÁLISE DE RESÍDUOS:

Figura 2 – Gráficos da análise de resíduos.



Com base nos gráficos da análise de resíduos encontramos um ponto discrepante. Essa observação circulada no gráfico é referente ao paciente 34 que, de fato teve um comportamento diferente dos demais pacientes: enquanto todos perdem a força muscular a medida que o tempo passa, este paciente teve aumento em uma medição e em seguida continuou com a queda. Por isso o modelo foi reajustado retirando este paciente, mas como não houve alterações significativas nas estimativas dos parâmetros o paciente não foi retirado da amostra.

Apesar desta observação discrepante, o ajuste do modelo está adequado. No gráfico dos valores ajustados pelos quantis dos resíduos não existe nenhum comportamento de aumento da variabilidade conforme aumentam os valores ajustados. O gráfico dos quantis pelo índice também aparenta ter comportamento aleatório, o que indica bom ajuste. Por fim, o gráfico da densidade dos resíduos e o Q-Q Plot indicam que os resíduos padronizados têm distribuição normal, o que também qualifica um ajuste adequado.

5.4 TESTES DE HIPÓTESES

Com o modelo ajustado adequadamente foi possível testar se alguns parâmetros do modelo são iguais. Para realizar estes testes foi usada a estatística de Wald que é adequada quando os parâmetros são estimados por máxima verossimilhança.

Usaremos bastante nessa seção a notação dos parâmetros descrita anteriormente por isso, é importante que esta esteja bem clara para o leitor. Lembramos que β_{Df} é o acréscimo ou decréscimo esperado no logito da força muscular, dos pacientes que estão na fase “f”, quando a função motora no domínio D aumenta em uma unidade. Em outros termos, este parâmetro simboliza o quanto a média da força muscular dos pacientes que estão na fase “f” aumenta/diminui quando a função motora no domínio D aumenta uma unidade.

Para todas as conclusões abaixo, adotou-se nível de significância de 5%.

Hipótese 1: Os parâmetros $\beta_{1f=\text{inicial}}$ e $\beta_{1f=\text{intermediária}}$ são iguais?

Em outras palavras a hipótese acima é a mesma que a hipótese: a força muscular aumenta da mesma forma quando o paciente está na fase inicial ou na fase intermediária da doença com o aumento de uma unidade na função motora no domínio 1?

Foi feito o teste de Wald, por meio do qual obtivemos o valor-p = 0,16. Indicando que não há evidências de que os parâmetros sejam diferentes.

Portanto, podemos concluir que para pacientes que estão nas fases inicial ou intermediária não existe diferença no aumento da força muscular quando a função motora aumenta em uma unidade.

Hipótese 2: Os parâmetros $\beta_{2f=\text{inicial}}$, $\beta_{2f=\text{intermediária}}$ e $\beta_{2f=\text{tardia}}$ são iguais?

Queremos saber se dependendo da fase, o aumento na força muscular quando a função motora no domínio 2 aumenta em uma unidade é diferente. Para responder esta pergunta, foi feito mais uma vez o teste de Wald. O valor-p obtido foi menor do que 0,0001 indicando que pelo menos algum destes parâmetros é diferente dos outros.

Como o resultado do teste indicou que pelo menos um dos parâmetros é diferente, foram feitos os testes das hipóteses duas a duas $\beta_{2f=\text{inicial}}$ e $\beta_{2f=\text{intermediária}}$ são iguais? $\beta_{2f=\text{inicial}}$ e $\beta_{2f=\text{tardia}}$ são iguais? $\beta_{2f=\text{intermediária}}$ e $\beta_{2f=\text{tardia}}$ são iguais?

Obtivemos os seguintes valores-p respectivos a cada uma dessas comparações: <0.0001, 0,0011 e 0,28. Pudemos, dessa forma, concluir que os pacientes que estão na fase inicial têm acréscimo diferente na força muscular com o aumento da função motora no domínio 2 em relação aos pacientes que estão na fase intermediária ou tardia. Entretanto, não há evidências de que este acréscimo seja diferente entre as fases intermediária e tardia.

Hipótese 3: Os parâmetros $\beta_{3f=\text{intermediária}}$ e $\beta_{3f=\text{tardia}}$ são iguais?

No teste desta hipótese contra a hipótese alternativa de que os dois parâmetros são diferentes obtivemos o valor-p = 0,21 indicando assim que não

há evidências que favoreçam a hipótese alternativa. Portanto podemos concluir que o aumento na força muscular com o aumento da função motora no domínio 3 não depende do paciente estar na fase intermediária ou tardia.

6. CONCLUSÃO

Com a análise descritiva feita neste trabalho verificou-se que a função motora e a força muscular diminuem de acordo com o tempo, principalmente para pacientes que estão na fase inicial. Apesar disso a relação entre ambas não parece alterar-se com o passar do tempo, porém a fase da doença aparenta determinar relações diferentes para a força muscular e a função motora. Além disto, com esta análise identificou-se uma possível diferença na relação entre a força muscular e a função motora em seus diferentes domínios.

Descreveu-se ainda, que a idade influencia de forma negativa na força muscular e na função motora, isto é quanto maior a idade menor essas medidas.

Através da análise inferencial, foi encontrado um modelo de predição da força muscular, a partir apenas dos valores de função motora, medidos através da escala MFM, e do estágio da doença. Neste modelo verificou-se que cada domínio explica a força de forma diferente, para cada fase da DMD.

APÊNDICE A - TABELAS

Tabela A.1 - Tabela do número de pacientes por fase da doença e por medição.

Fase/Medição	1	2	3	4	5	6	7	8
Fase Inicial	7	7	7	8	7	6	5	5
Fase Intermediária	19	19	18	10	13	13	12	9
Fase Tardia	19	19	20	27	21	22	24	27

Tabela A.2 - Tabela com medidas descritivas da idade.

Medida	Idade
Mínimo	1
1o Quartil	14
Mediana	18
Média	17.8
3o Quartil	22
Máximo	33
Faltantes	12

Tabela A.3 - Tabela com medidas resumo para as funções motoras.

Medida/ Função Motora	Total	D1	D2	D3
Mínimo	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
1o Quartil	23,00%	0,00%	28,00%	57,00%
Mediana	36,00%	0,00%	53,00%	76,00%
Média	39,87%	11,04%	53,64%	70,11%
3o Quartil	53,00%	8,00%	83,00%	90,00%
Máximo	99,00%	97,00%	100,00%	100,00%
Faltantes	16	16	16	16

Tabela A.4 - Tabela com medidas resumo para as forças musculares.

Medida/ Força Muscular	Total	Prox. M. S.	Prox. M. I.	Dist. M. S.	Dist. M. I.
Mínimo	10,00%	2,00%	0,00%	20,00%	0,00%
1o Quartil	32,00%	23,00%	20,00%	43,00%	33,00%
Mediana	44,50%	42,00%	30,00%	53,00%	53,00%
Média	47,61%	41,49%	36,09%	57,90%	53,66%
3o Quartil	61,25%	53,00%	47,00%	73,00%	73,00%
Máximo	97,00%	97,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Faltantes	16	16	16	16	16

Tabela A.5 – Tabela das correlações entre os domínios da função motora e da força muscular.

Fase da Doeça	Domínio da Função/Força	fmpms	fmpmi	fmdms	fmdmi
Inicial	d1	71,80%	78,58%	67,78%	82,99%
Inicial	d2	55,93%	50,25%	38,90%	38,30%
Inicial	d3	35,43%	27,45%	-10,04%	0,88%
Intermediária	d1	68,89%	63,76%	69,39%	67,72%
Intermediária	d2	79,21%	67,96%	76,10%	73,27%
Intermediária	d3	53,03%	53,92%	64,96%	60,41%
Tardia	d1	34,03%	33,19%	35,83%	25,40%
Tardia	d2	69,04%	58,29%	70,19%	60,22%
Tardia	d3	76,50%	56,93%	82,11%	59,33%

APÊNDICE B - GRÁFICOS

Gráfico B.1 – Distribuição amostral da idade.

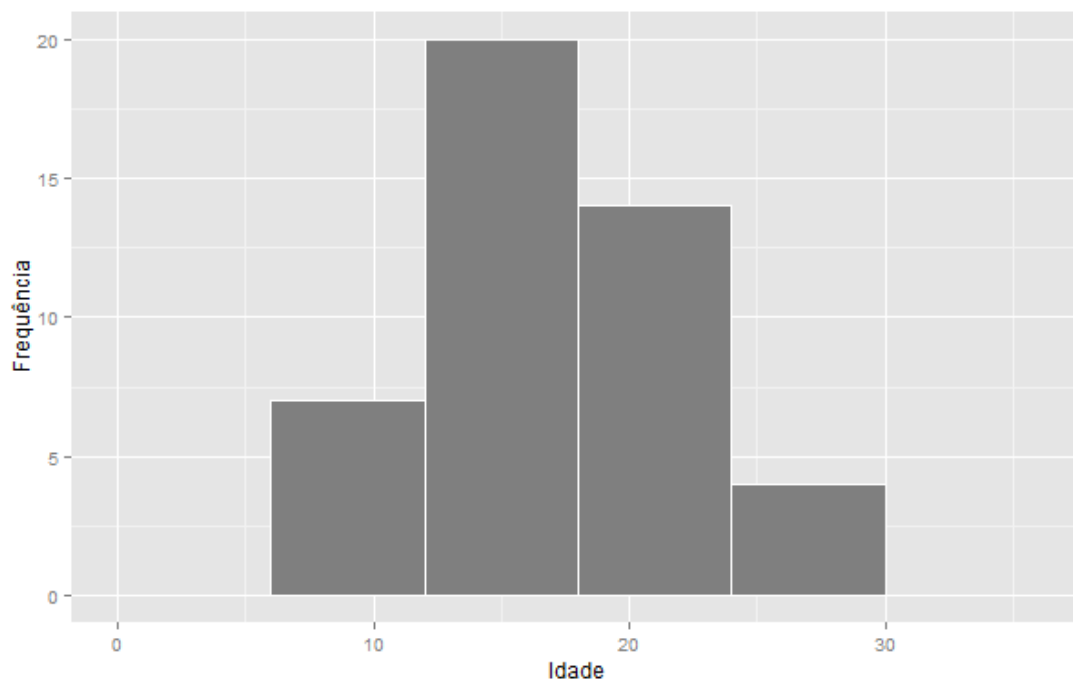


Gráfico B.2 - Gráfico de Percentis das Funções Motoras.

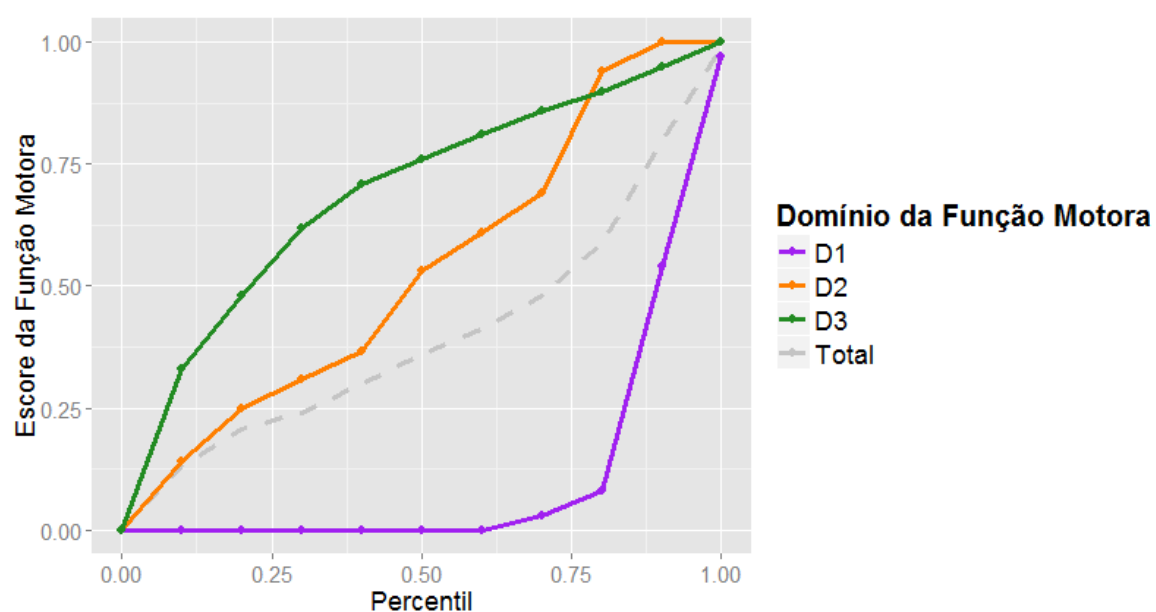


Gráfico B.3 – Gráfico de percentis das forças musculares.

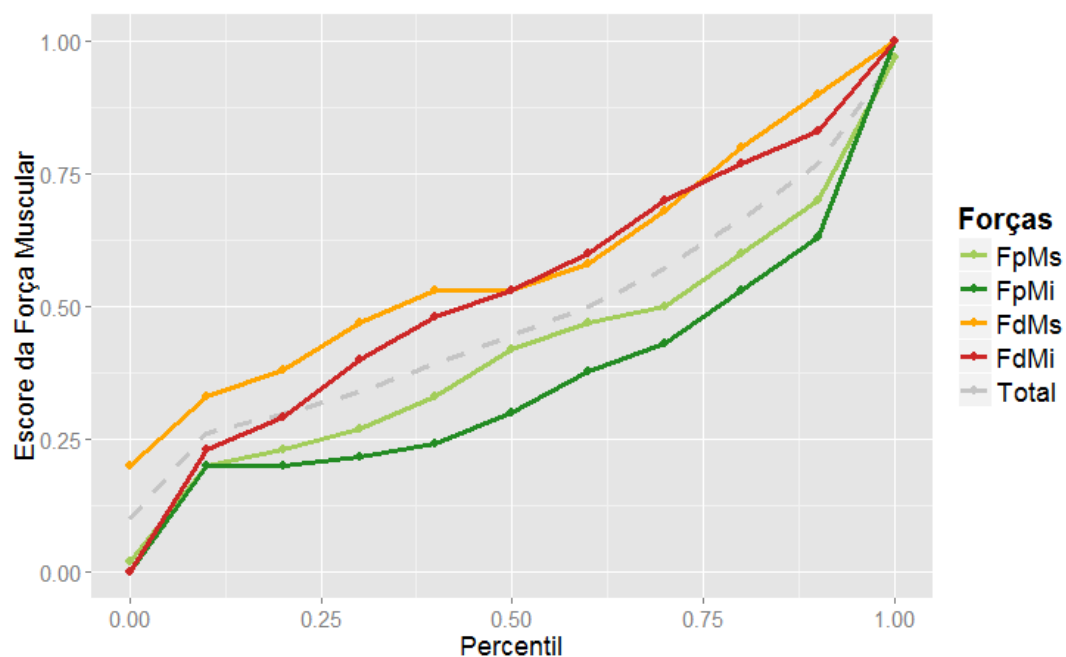


Gráfico B4 - Gráfico de linhas para cada paciente a sua respectiva função motora.

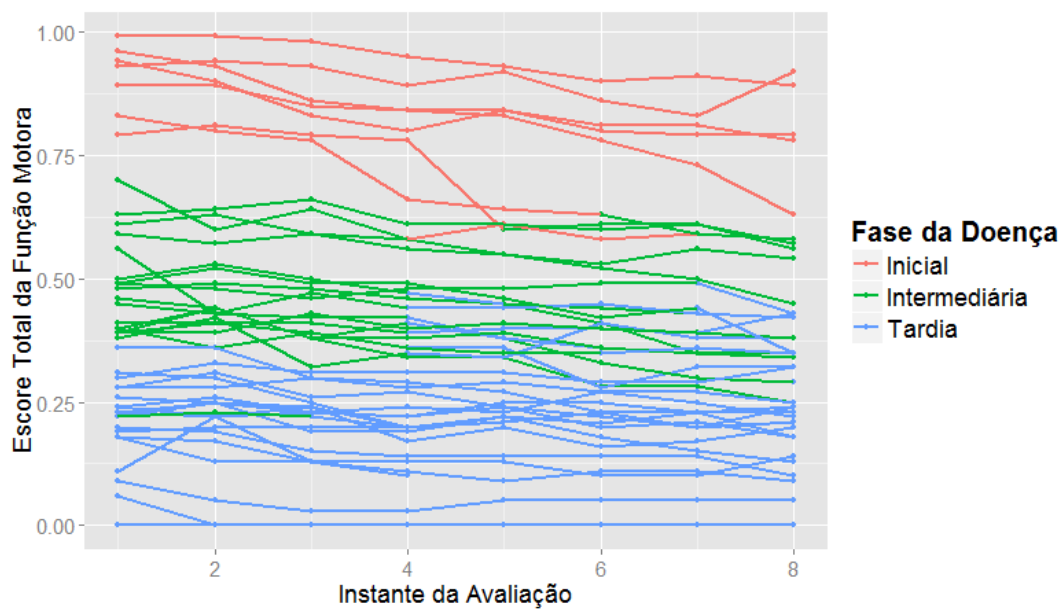


Gráfico B.5 - Gráfico de linhas para cada paciente a sua respectiva força muscular.

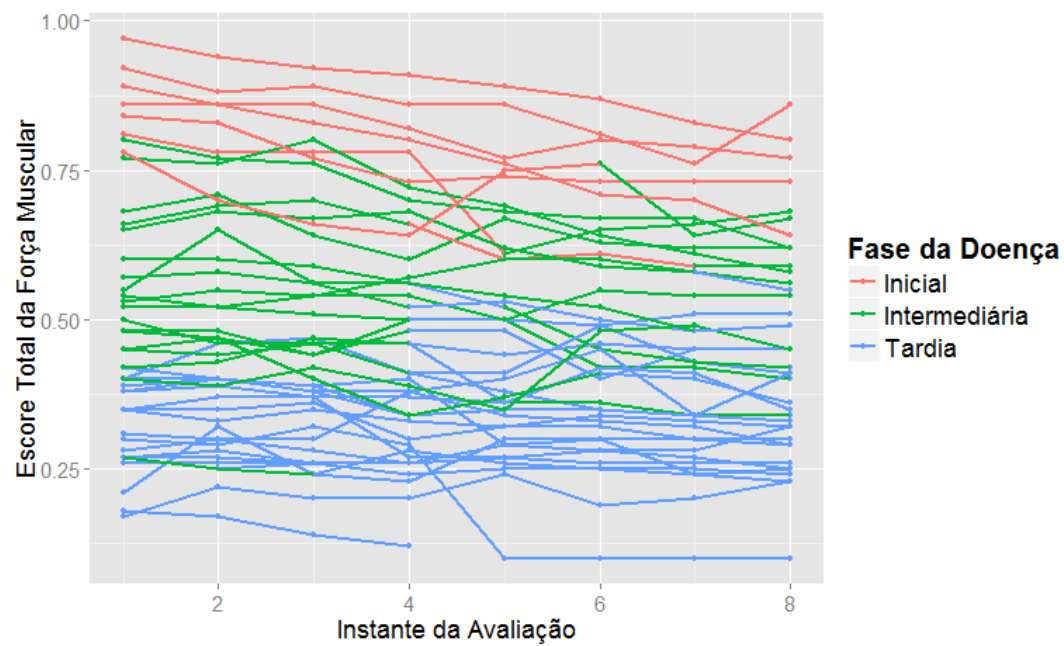


Gráfico B.6 – Boxplots das funções motoras por fase da doença.

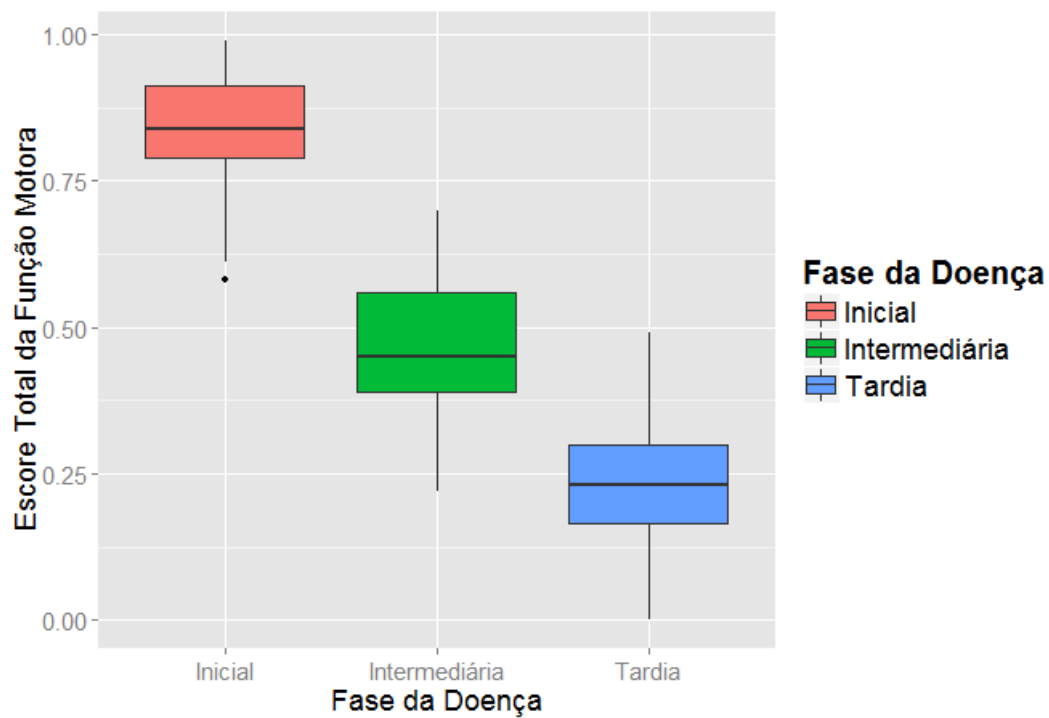


Gráfico B.7 – Boxplots das forças musculares por fase da doença.

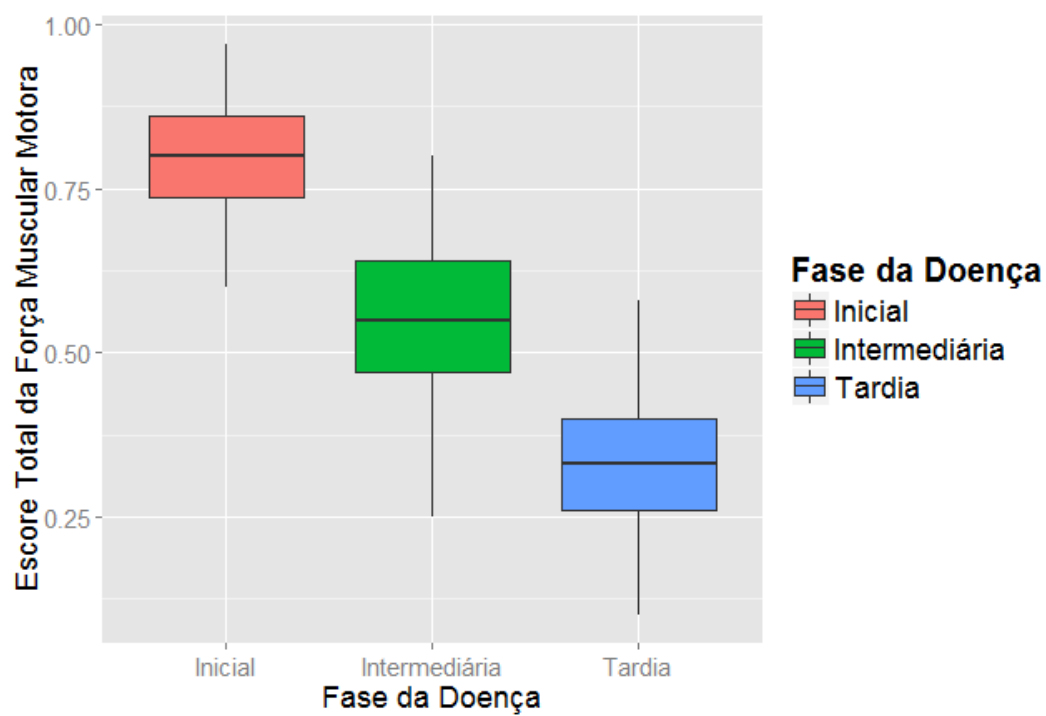


Gráfico B.8 – Mediana da função motora para cada medição.

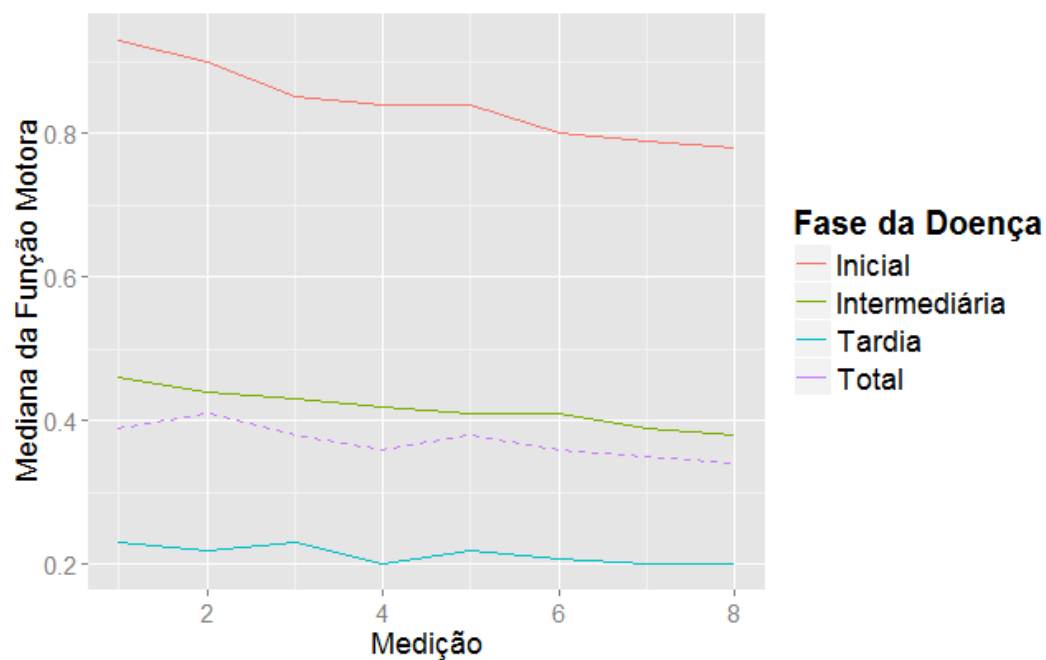


Gráfico B.9 – Mediana da força muscular para cada medição.

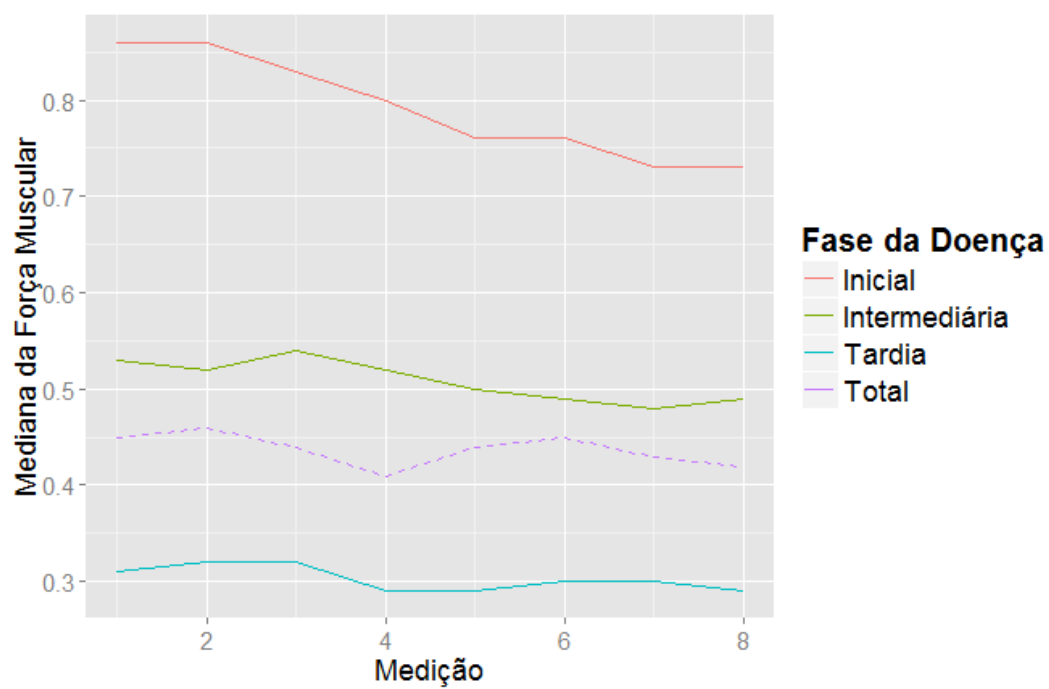


Gráfico B.10 – Gráfico de percentis da função motora para cada medição.

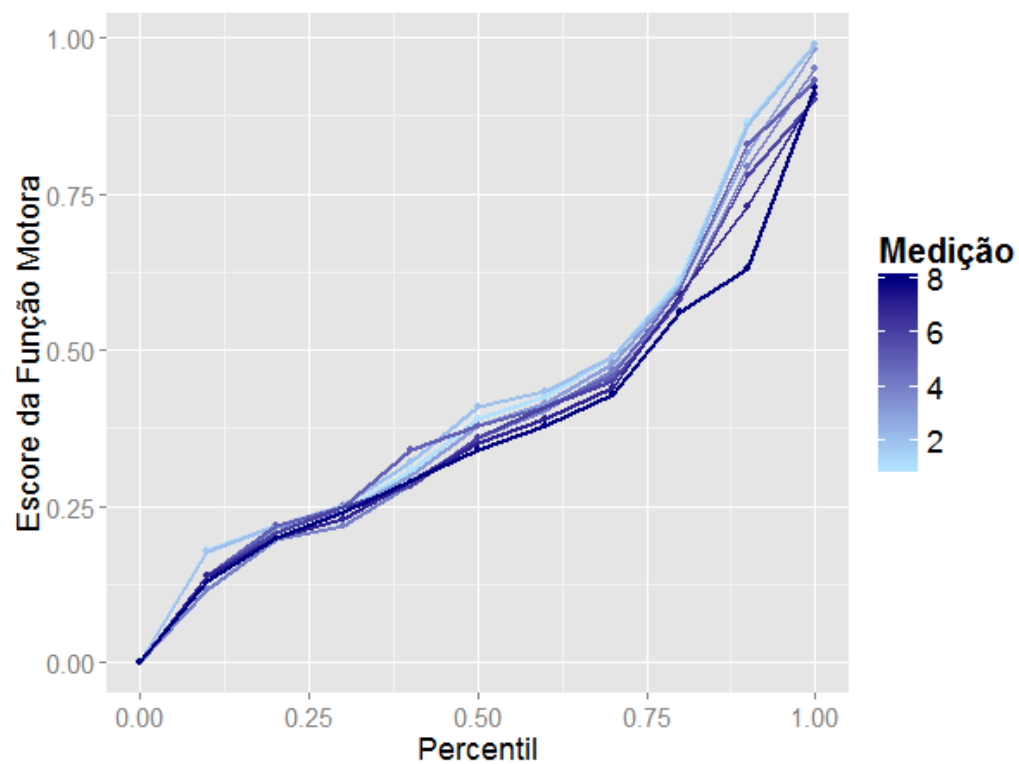


Gráfico B.11 – Gráfico de percentis da força muscular para cada medição.

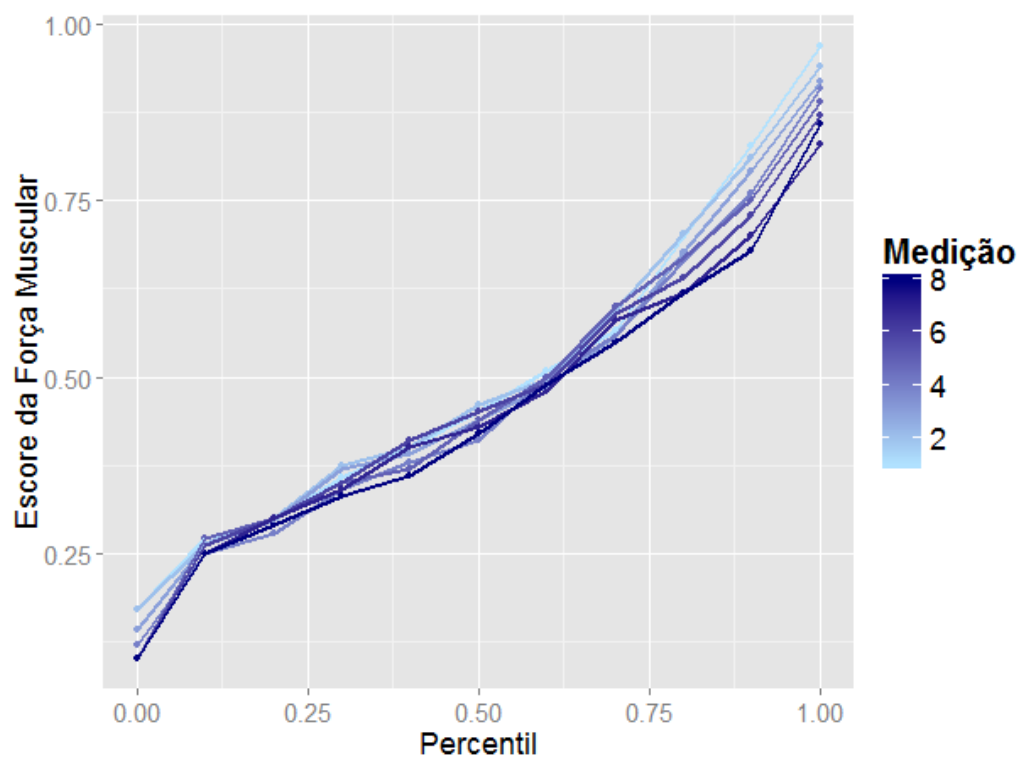


Gráfico B.12 – Gráfico da idade pelo escore da função motora.

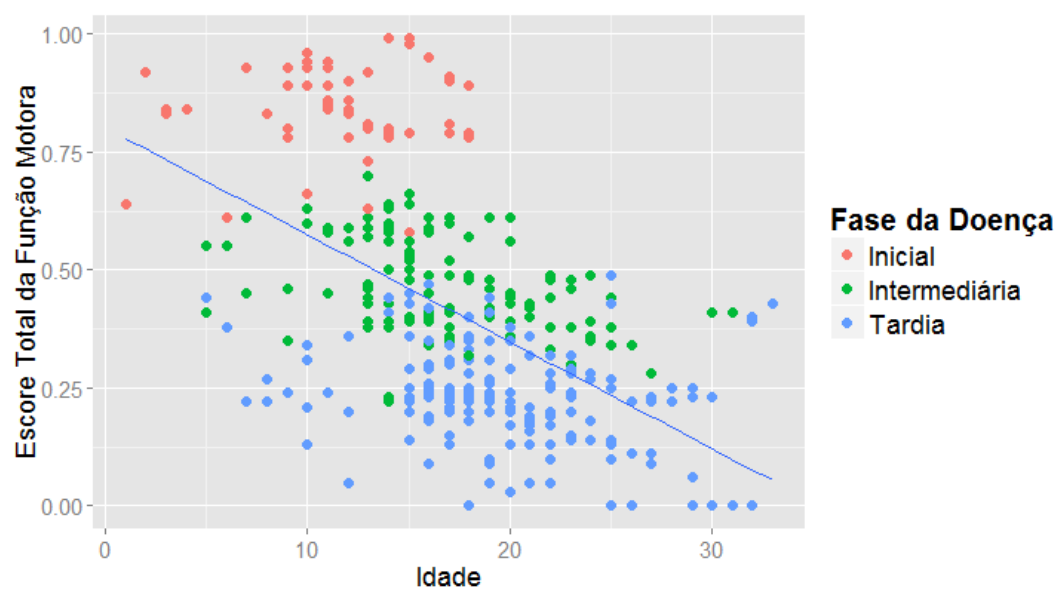


Gráfico B.13 – Gráfico da idade pelo escore da força muscular.

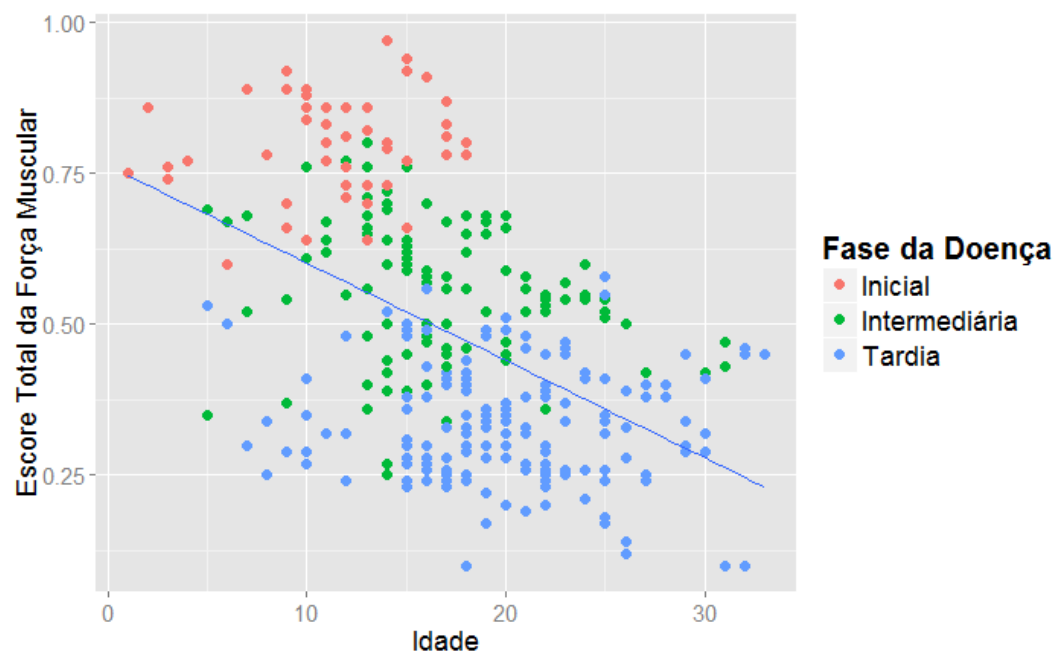


Gráfico B.14 – Boxplots da idade pela fase da doença.

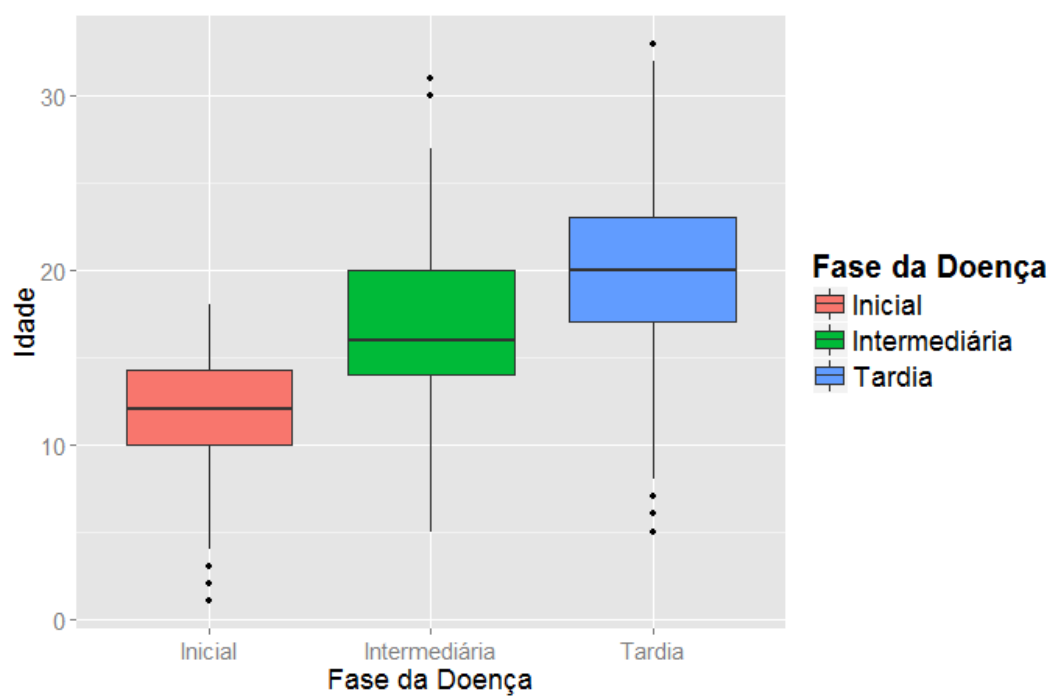


Gráfico B.15 – Relação entre função motora e força muscular.

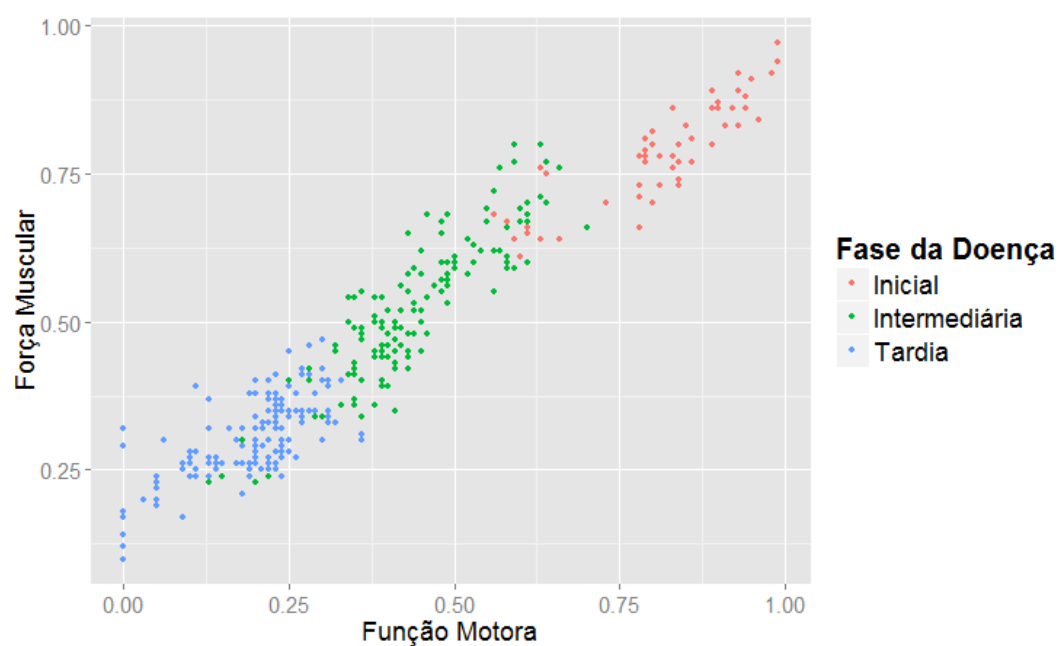


Gráfico B.16 – Relação entre função motora e força muscular em cada medição.

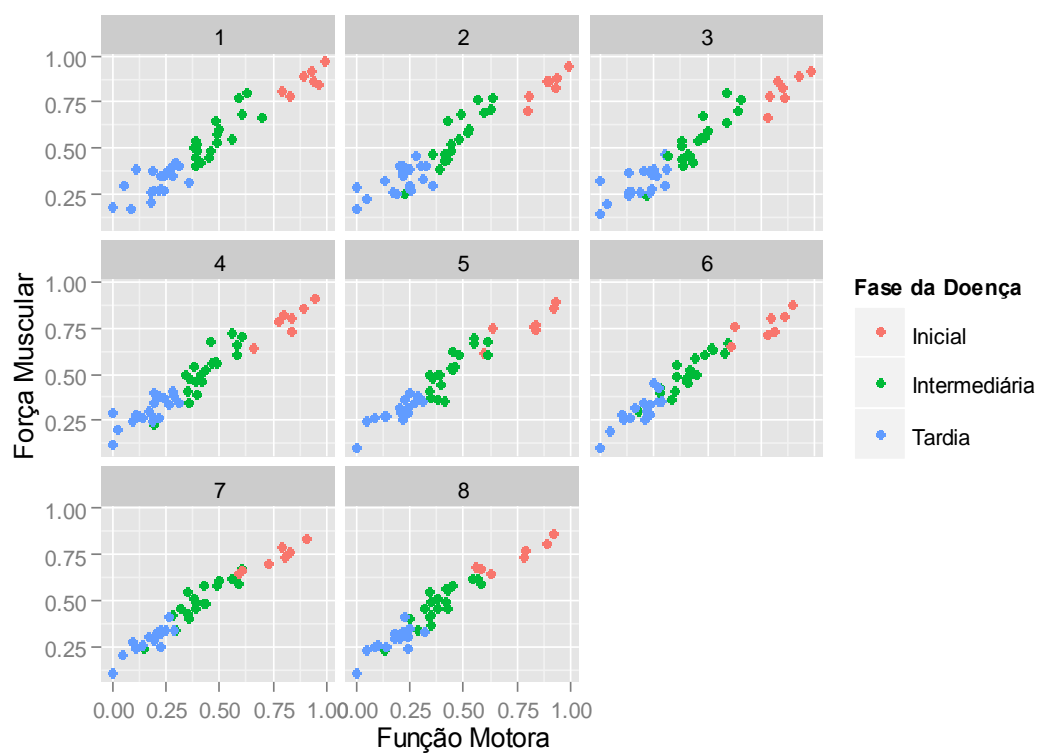


Gráfico B.17 – Relação entre função motora e força muscular para cada medição e cada fase da doença.

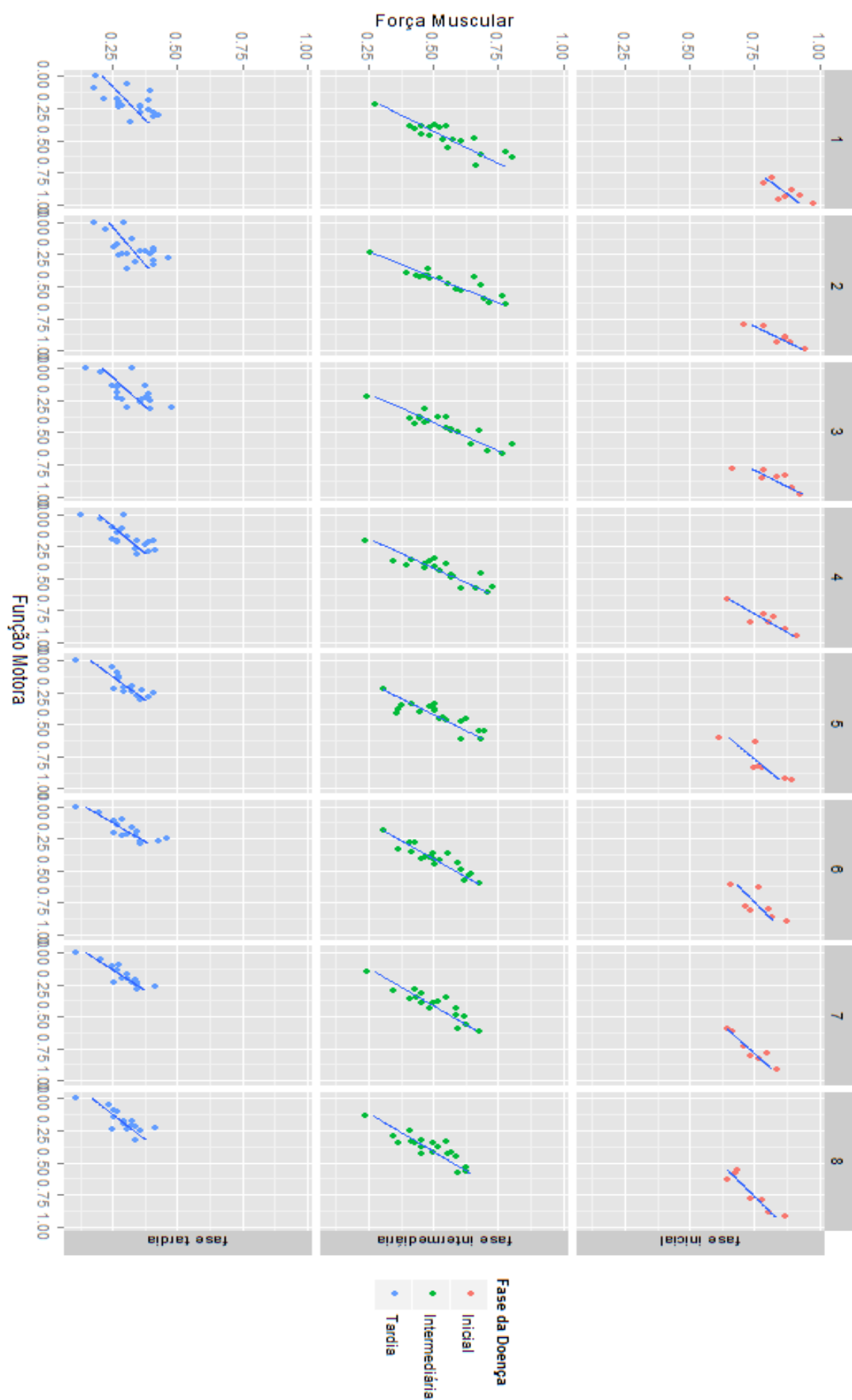


Gráfico B.18 – Força muscular para cada domínio da função motora.

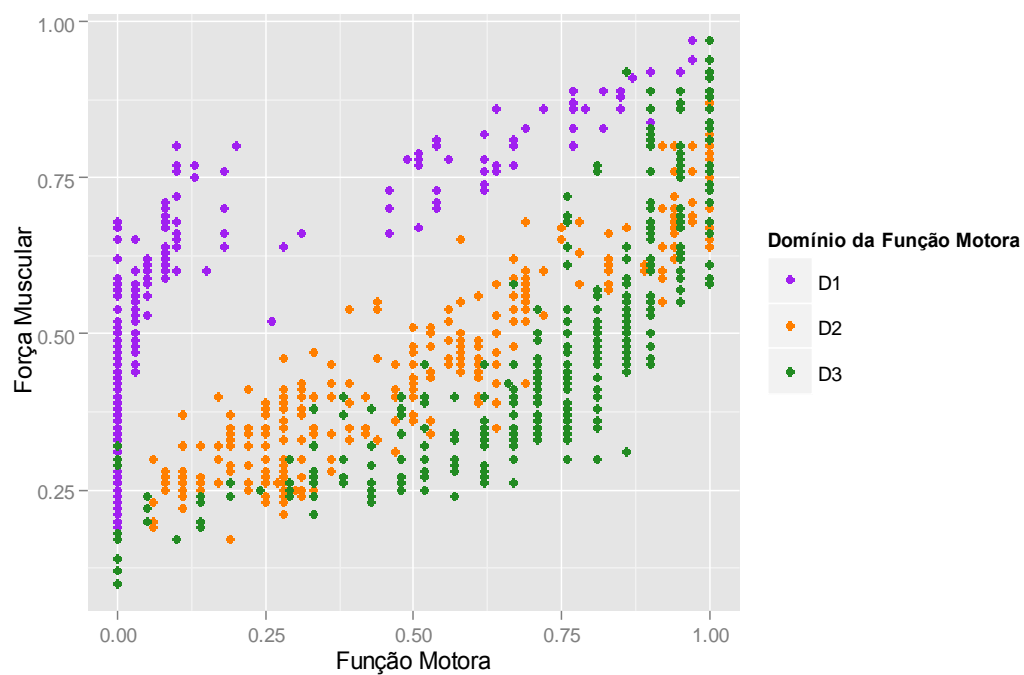


Gráfico B.19 – Relação entre cada domínio da força muscular com a função motora.

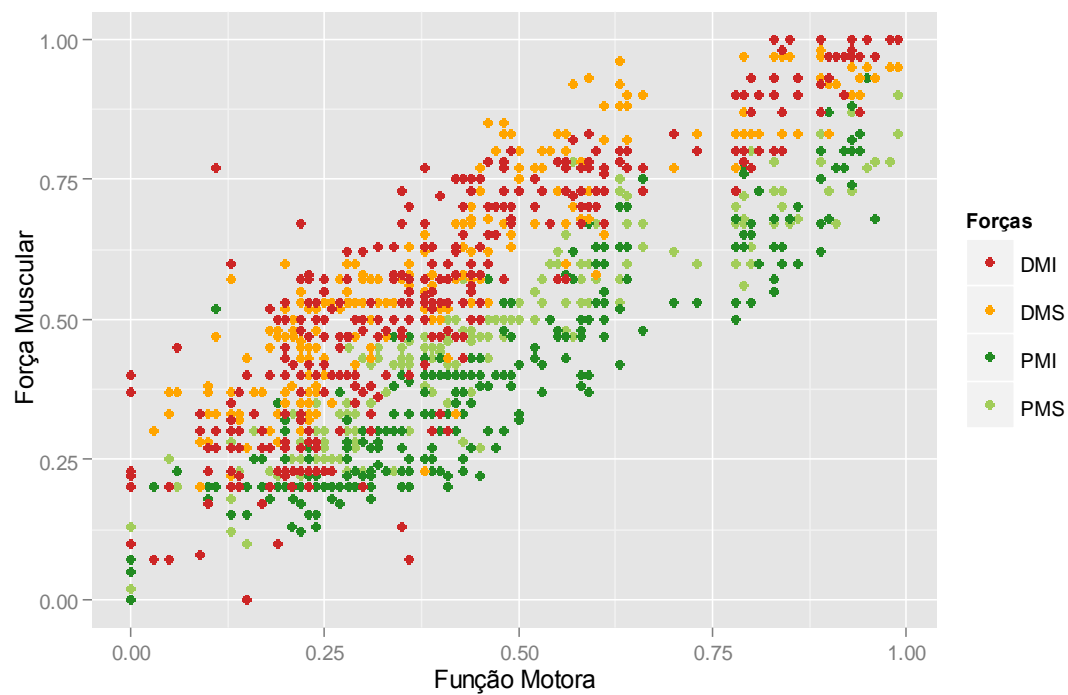


Gráfico B.20 – Relação entre cada domínio da força muscular e cada domínio da função motora em cada fase da doença.

