

Relatório de análise estatística

Fatores de risco para ansiedade e depressão em gestantes do Paraná e evolução da ansiedade e depressão de mães com filhos positivos para mutação R337H¹

André Luiz Grion

Métodos estatísticos

Testes não-paramétricos e modelos lineares generalizados com distribuição *Box-Cox power exponential* foram utilizados para identificar os fatores de risco na análise transversal dos dados das gestantes. Os testes não-paramétricos foram Wilcoxon (Mann-Whitney) e Kruskal-Wallis. Eles foram utilizados para comparar a mediana da ansiedade e da depressão em dois ou mais de dois grupos, respectivamente (Hollander e Wolfe 1973). Já o modelo de regressão foi utilizado para verificar o efeito linear no número de filhos e o efeito conjunto, via regressão múltipla, dos possíveis fatores de risco. A distribuição *Box-Cox power exponential* possui 4 parâmetros e suporte nos números reais positivos. Essa distribuição foi escolhida porque foi a que maximizou a verossimilhança para modelos da ansiedade e depressão sem variáveis explanatórias (Rigby e Stasinopoulos 2005). A significância dos componentes do modelo foram verificadas pelo teste da razão de verossimilhança. Esses métodos foram utilizados por se adequarem melhor a falta de normalidade (assimetria) observada nas distribuições de escores de ansiedade e depressão para gestantes.

Equações de estimação generalizadas com matriz de covariância não estruturada foram utilizadas para modelar a média populacional da depressão e ansiedade das mães no estudo longitudinal. Este método semi-paramétrico possibilita obter estimativas consistentes da média mesmo que a distribuição conjunta e a estrutura de covariância não sejam completamente e corretamente especificadas (Yan e Fine 2004). As variáveis respostas (ansiedade ou depressão) foram modeladas em função do tempo, grupo e a interação entre esses fatores. As médias marginais estimadas (e erros padrão) foram obtidos destes modelos. A significância dos componentes destes modelos foram obtidas pela estatística de Wald. Comparações por contrastes foram realizados entre os tempos por grupo e entre grupos por tempo, quando a interação foi significativa ou de forma geral quando a interação não foi significativa e os valores-p foram ajustados pelo método de Bonferroni.

Recursos computacionais

Todas as análises foram realizadas utilizando a linguagem e ambiente de computação gráfica e estatística R versão 3.3.3 (R Core Team 2017). Para os

modelos generalizados com distribuição *Box-Cox Power Exponential* foi utilizado o pacote `gamlss` (Rigby e Stasinopoulos 2005) e para a implementação de equações de estimação generalizada foi utilizado o pacote `geepack` (Højsgaard, Halekoh, e Yan 2005).

Resultados

Fatores de risco nas gestantes no Paraná

Das 823 gestantes presentes no banco de dados, 757 (91.98%) eram do Paraná.

Das 757 gestantes avaliadas do Paraná, nas análises a seguir foram utilizadas 734 que não responderam ou relataram não fazer uso de medicamentos relacionados com as variáveis estudadas, ou seja, as gestantes que responderam utilizar medicamentos relacionados com ansiedade, depressão, toxoplasmose e risco parto prematuro foram excluídas das análises a seguir.

Variáveis explanatórias

	level	Overall
n		734
Nº Filhos (%)	0	199 (27.1)
	1	286 (39.0)
	2	114 (15.5)
	3	48 (6.5)
	4	19 (2.6)
	> 4	9 (1.2)
	-	59 (8.0)
Trabalha (%)	Não	309 (42.1)
	Sim	404 (55.0)
	-	21 (2.9)
Estado Civil (%)	Casada	575 (78.3)
	Não casada	149 (20.3)
	-	10 (1.4)
Grau de Instrução (%)	primeiro grau	178 (24.3)
	segundo grau	412 (56.1)
	universitário incompleto	63 (8.6)
	universitário completo	63 (8.6)
	-	18 (2.5)
Renda Familiar (%)	A	89 (12.1)
	B	146 (19.9)
	C	68 (9.3)

level	Overall
D	46 (6.3)
-	385 (52.5)

Observem a quantidade de dados faltantes (“-”) na tabela para cada variável.

Vale observar também que:

- Devido ao baixo número de gestantes que responderam “5” ou “> 5” filhos, estas categorias foram reagrupadas na categoria “> 4”.
- Gestantes que se declararam “Separada”, “Divorciada” e “Solteira” formaram o grupo de mulheres “Não casada”.
- Somente 29 gestantes da categoria A e 17 da categoria E da classificação de renda do IBGE puderam ser aproveitadas na categorização analisada (de mil em mil) para a renda familiar. Essa categorização (de mil em mil) foi a escolhida por compatibilidade com os dados das mães.

Ansiedade

n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
732	0	3	6	9	20	6.301	4.237

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Ansiedade	n	% geral	% respondentes	% acumulado
0	29	3.95	3.96	3.96
1	56	7.63	7.65	11.61
2	64	8.72	8.74	20.36
3	82	11.17	11.20	31.56
4	63	8.58	8.61	40.16
5	69	9.40	9.43	49.59
6	57	7.77	7.79	57.38
7	61	8.31	8.33	65.71
8	34	4.63	4.64	70.36
9	50	6.81	6.83	77.19
10	36	4.90	4.92	82.10
11	30	4.09	4.10	86.20
12	30	4.09	4.10	90.30
13	25	3.41	3.42	93.72
14	16	2.18	2.19	95.90
15	9	1.23	1.23	97.13
16	6	0.82	0.82	97.95
17	10	1.36	1.37	99.32
18	2	0.27	0.27	99.59

Ansiedade	n	% geral	% respondentes	% acumulado
19	2	0.27	0.27	99.86
20	1	0.14	0.14	100.00
Faltante	2	0.27	-	-

Efeito do número de filhos na ansiedade de gestantes

Foram utilizados os dados de 673 gestantes que continham informações de Ansiedade e N° de filhos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

O número de filhos apresentou efeito linear significativo ($p = 0.0005$) para Ansiedade pelo teste de razão de verossimilhança para distribuição *Box-Cox power exponential*.

Estatística descritiva da ansiedade pelo número de filhos

Nº.Filhos	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp	Estimado	EP
0	199	0	3.0	5	8.0	20	5.779	4.069	5.005	0.1954
1	284	0	3.0	6	9.0	19	6.335	4.016	5.448	0.1391
2	114	0	3.0	6	10.0	17	6.719	4.708	5.891	0.1983
3	48	0	4.0	7	10.0	17	7.583	4.361	6.333	0.3132
4	19	2	6.5	10	11.5	18	8.789	4.198	6.776	0.4424
5	9	0	3.0	5	15.0	17	8.333	6.837	7.219	0.5763

Efeito do número de filhos dicotomizado

Para fins de agrupamento, menores valores de *deviance* do modelo anterior, foram encontrados para categorização em até 1 filho e 2 ou mais filhos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da ansiedade pelo número de filhos dicotomizado

Nº Filhos	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
Até 1	483	0	3	5	9	20	6.106	4.043
2 ou mais	190	0	3	7	10	18	7.221	4.704

Efeito de trabalhar na ansiedade de gestantes

Foram utilizados os dados de 711 gestantes que continham informações de Ansiedade e de Trabalho.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da ansiedade pelo trabalho

Trabalha	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
Não	308	0	3	6	9	19	6.448	4.514
Sim	403	0	3	6	9	20	6.199	4.032

Efeito do Estado Civil na ansiedade de gestantes

Foram utilizados os dados de 722 gestantes que continham informações de Ansiedade e Estado Civil.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da ansiedade pelo Estado Civil

Estado Civil	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
Casada	573	0	3	5	9	19	5.93	4.092
Não casada	149	0	4	7	11	20	7.758	4.558

Efeito do Grau de Instrução na ansiedade de gestantes

Foram utilizados os dados de 715 gestantes que continham informações de Ansiedade e Grau de Instrução.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da ansiedade pelo Grau de Instrução

Grau de Instrução	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
primeiro grau	177	0	3	7	11	20	7.345	4.822
segundo grau	412	0	3	5	9	19	6.102	4.062
universitário incompleto	63	0	2	5	8.5	19	5.603	4.133
universitário completo	63	0	3	5	7	16	5.254	3.111

Efeito da Renda Familiar na ansiedade de gestantes

Foram utilizados os dados de 347 gestantes que continham informações de Ansiedade e Renda Familiar.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da ansiedade pela Renda Familiar

Renda Familiar	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
A	89	0	3	6	11	20	7.236	5.341
B	145	0	3	6	10	17	6.483	4.282

Renda Familiar n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
C	67	0	3	5	8	17	5.627 3.605
D	46	1	4	5	7	15	5.239 2.766

Avaliação conjunta dos efeitos do Número de filhos, Trabalho, Estado Civil, Grau de Instrução e Renda Familiar sobre a ansiedade de gestantes

Foram utilizados os dados de 308 gestantes que continham informações de Ansiedade e todas outras variáveis explanatórias.

Modelo	G.L. Ajuste	G.L. Resíduo	Deviance	AIC	BIC
Completo	17	291	1616.766	1650.766	1714.178
Final (~ Estado Civil + Grau de Instrução)	8	300	1626.94	1642.94	1672.781

Abaixo estão os valores de graus de liberdade (Df) associado a cada variável, o critério de informação de Akaike e os valores do teste de razão de verossimilhança e respectivo valor-p associado a retirada de cada variável de um modelo contendo somente efeitos principais.

	Df	AIC	LRT	Pr(Chi)
	-	1651	-	-
Nº.Filhos	5	1645	4.0136	0.5475
Trabalha	1	1649	0.1758	0.6751
Estado.Civil	1	1655	5.8292	0.0158
Grau.de.Instrução	3	1655	10.0867	0.0178
Renda.Familiar	3	1650	5.0438	0.1686

Depressão

n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
733	0	2	4	7	19	5.031	3.734

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Depressão	n	% geral	% respondentes	% acumulado
0	38	5.18	5.18	5.18
1	97	13.22	13.23	18.42
2	73	9.95	9.96	28.38
3	100	13.62	13.64	42.02
4	77	10.49	10.50	52.52
5	66	8.99	9.00	61.53

Depressão	n	% geral	% respondentes	% acumulado
6	66	8.99	9.00	70.53
7	41	5.59	5.59	76.13
8	56	7.63	7.64	83.77
9	26	3.54	3.55	87.31
10	21	2.86	2.86	90.18
11	27	3.68	3.68	93.86
12	12	1.63	1.64	95.50
13	9	1.23	1.23	96.73
14	9	1.23	1.23	97.95
15	6	0.82	0.82	98.77
16	2	0.27	0.27	99.05
17	2	0.27	0.27	99.32
18	3	0.41	0.41	99.73
19	2	0.27	0.27	100.00
Faltante	1	0.14	-	-

Efeito do número de filhos na depressão de gestantes

Foram utilizados os dados de 674 gestantes que continham informações de Depressão e N° de filhos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

O número de filhos apresentou efeito linear significativo ($p < 0,0001$) para Depressão pelo teste de razão de verossimilhança para distribuição *Box-Cox power exponential*.

Estatística descritiva da depressão pelo número de filhos

Nº.Filhos	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp	Estimado	EP
0	199	0	2.0	3.0	6.0	18	4.181	3.192	3.563	0.1699
1	285	0	3.0	5.0	7.0	19	5.249	3.634	4.142	0.1249
2	114	0	2.0	4.5	8.0	19	5.325	4.076	4.721	0.1920
3	48	0	3.0	5.0	8.5	15	5.875	4.056	5.300	0.3045
4	19	2	5.5	6.0	9.5	18	7.842	4.598	5.879	0.4279
5	9	0	4.0	10.0	11.0	12	7.889	4.457	6.458	0.5549

Efeito do número de filhos dicotomizado

Para fins de agrupamento, menores valores de *deviance* do modelo anterior, foram encontrados para categorização em Sem filhos e Com filhos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da depressão pelo número de filhos dicotomizado

Nº Filhos	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
Não	199	0	2	3	6	18	4.181	3.192
Sim	475	0	3	5	8	19	5.484	3.877

Efeito de trabalhar na depressão de gestantes

Foram utilizados os dados de 712 gestantes que continham informações de Depressão e de Trabalho.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da depressão pelo trabalho

Trabalha	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
Não	309	0	2	4	7	19	5.191	3.997
Sim	403	0	2	4	7	18	4.881	3.559

Efeito do Estado Civil na depressão de gestantes

Foram utilizados os dados de 723 gestantes que continham informações de Depressão e Estado Civil.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da depressão pelo Estado Civil

Estado Civil	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
Casada	574	0	2	4	6	19	4.672	3.56
Não casada	149	0	3	6	9	19	6.383	4.121

Efeito do Grau de Instrução na depressão de gestantes

Foram utilizados os dados de 715 gestantes que continham informações de Depressão e Grau de Instrução.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da depressão pelo Grau de Instrução

Grau de Instrução	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
primeiro grau	178	0	3	5	9	18	5.989	4.278
segundo grau	412	0	2	4	7	19	4.757	3.502
universitário incompleto	63	0	1.5	3	8	19	4.714	3.924
universitário completo	62	0	2	3.5	6	15	4.032	2.834

Efeito da Renda Familiar na depressão de gestantes

Foram utilizados os dados de 348 gestantes que continham informações de Depressão e Renda Familiar.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva da depressão pela Renda Familiar

Renda Familiar	n	Mín.	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máx.	Média	dp
A	89	0	3	5	8	19	5.831	4.676
B	146	0	2	5	7	14	5.048	3.455
C	68	0	2	3.5	6.5	12	4.265	3.02
D	45	1	3	4	6	19	4.933	3.595

Avaliação conjunta dos efeitos do Número de filhos, Trabalho, Estado Civil, Grau de Instrução e Renda Familiar sobre a depressão de gestantes

Foram utilizados os dados de 308 gestantes que continham informações de depressão e todas outras variáveis explanatórias.

Modelo	G.L. Ajuste	G.L. Resíduo	Deviance	AIC	BIC
Completo	17	291	1463.593	1497.593	1561.005
Final (~ N° de Filhos + Estado Civil)	10	298	1467.29	1487.29	1524.591

Abaixo estão os valores de graus de liberdade (Df) associado a cada variável, o critério de informação de Akaike e os valores do teste de razão de verossimilhança e respectivo valor-p associado a retirada de cada variável de um modelo contendo somente efeitos principais.

	Df	AIC	LRT	Pr(Chi)
	-	1498	-	-
Nº.Filhos	5	1499	11.5458	0.0416
Trabalha	1	1496	0.0618	0.8036
Estado.Civil	1	1513	17.3325	<0,0001
Grau.de.Instrução	3	1494	2.0407	0.564
Renda.Familiar	3	1493	0.9461	0.8143

Exclusão de dados das mães

Na reunião do dia 18 de fevereiro de 2019, optou-se pela exclusão somente dos indivíduos que faziam uso de medicamento.

Por este critério, foram retiradas as mães identificadas pelo seguintes códigos:

- Grupo Controle:
 - P2-31
- Grupo Experimental:
 - P2-17
 - P2-45
 - P2-16
 - P2-149

Foram retiradas 3 mães do grupo experimental que apresentaram intervalo entre T1 e T3 superior a 14 meses:

- P2-1
- P2-7
- P2-84

Também foram retiradas 9 mães do grupo controle que o intervalo entre T2 e T3 foi inferior a 16 dias:

- P2-16
- P2-56
- P2-45
- P2-43
- P2-6
- P2-76
- P2-47
- P2-67
- P2-75

Comparação da distribuição dos fatores de risco do banco de dados de mães e de gestantes

	level	Control	Experimental	Gestantes	p
n		22	77	734	
Nº Filhos (%)	0	8 (36.4)	33 (42.9)	199 (29.5)	0.321
	1	11 (50.0)	27 (35.1)	286 (42.4)	
	2	3 (13.6)	7 (9.1)	114 (16.9)	
	3	0 (0.0)	6 (7.8)	48 (7.1)	
	4	0 (0.0)	2 (2.6)	19 (2.8)	
	> 4	0 (0.0)	2 (2.6)	9 (1.3)	
Trabalha (%)	Não	14 (63.6)	45 (58.4)	309 (43.3)	0.009

	level	Control	Experimental	Gestantes	p
	Sim	8 (36.4)	32 (41.6)	404 (56.7)	
Estado Civil (%)	Casada	20 (90.9)	62 (80.5)	575 (79.4)	0.412
	Não casada	2 (9.1)	15 (19.5)	149 (20.6)	
Grau de Instrução (%)	primeiro grau	8 (36.4)	29 (37.7)	178 (24.9)	0.041
	segundo grau	10 (45.5)	31 (40.3)	412 (57.5)	
	universitário incompleto	2 (9.1)	5 (6.5)	63 (8.8)	
	universitário completo	2 (9.1)	12 (15.6)	63 (8.8)	
Renda Familiar (%)	A	4 (18.2)	17 (22.1)	89 (25.5)	0.525
	B	11 (50.0)	27 (35.1)	146 (41.8)	
	C	4 (18.2)	23 (29.9)	68 (19.5)	
	D	3 (13.6)	10 (13.0)	46 (13.2)	

Importante observar que o banco de dados de mães não apresenta dados faltantes e para adequada comparação com os dados de gestantes, os dados faltantes neste foram desconsiderados. Quanto ao número de filhos das mães foi considerado o valor subtraído de um (o que acabou de nascer), para representar o número de filhos anteriores ao atual e ser comparável aos dados de gestantes. No Estado Civil das mães, “Separada” e “Solteira” foram reagrupadas como “Não casada”, como ocorreu com as gestantes. No Grau de Instrução, uma única mãe relatou “estudou, mas não sabe ler”, ela foi agrupada na categoria “primeiro grau”.

Intervalos entre eventos no estudo das mães

Intervalo de tempo entre o nascimento e a primeira coleta no hospital

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva do intervalo de tempo entre o nascimento e a primeira coleta no hospital

n	Min	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx	ND's
35	1	2	2	2.31	2	9	42

Intervalo de tempo entre o nascimento e o T1

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva do intervalo de tempo entre o nascimento e o T1

n	Min	1°Q	Mediana	Média	3°Q	Máx
77	1	4	5	6.34	7	18

Intervalo de tempo entre o T1 e o resultado de teste genético

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva do intervalo de tempo entre o T1 e o resultado de teste genético

Em meses

n	Min	1°Q	Mediana	Média	3°Q	Máx	ND's
69	0	1	1	1.2	1	6	8

Em dias

n	Min	1°Q	Mediana	Média	3°Q	Máx	ND's
69	7	21	28	36.5	39	173	8

Intervalo de tempo entre o T1 e o T2

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva do intervalo de tempo entre o T1 e o T2

Em meses

	n	Min	1°Q	Mediana	Média	3°Q	Máx
Geral	99	1	2	2	2.78	3	12
Controle	22	1	2	2	3.05	3	7
Experimental	77	1	2	2	2.7	3	12

Em dias

	n	Min	1°Q	Mediana	Média	3°Q	Máx
Geral	99	21	59.5	70	85.7	84.5	364
Controle	22	21	62.5	74	94.3	103	227

	n	Min	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx
Experimental	77	34	58	69	83.3	84	364

Intervalo de tempo entre o T2 e o T3

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva do intervalo de tempo entre o T2 e o T3

Em meses

	n	Min	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx
Geral	99	1	2	2	2.82	3	10
Controle	22	1	1	2	1.77	2	4
Experimental	77	1	2	3	3.12	4	10

Em dias

	n	Min	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx
Geral	99	19	52.5	75	86.6	101	318
Controle	22	19	32	53.5	55	74	111
Experimental	77	34	62	78	95.6	111	318

Intervalo de tempo entre o T1 e o T3

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Estatística descritiva do intervalo de tempo entre o T1 e o T3

Em meses

	n	Min	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx
Geral	99	2	4	5	5.7	7	13
Controle	22	2	3	5	4.95	6	10
Experimental	77	2	4	5	5.91	7	13

Em dias

	n	Min	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx
Geral	99	61	120	147	172	207	406
Controle	22	61	96	138	149	169	298
Experimental	77	70	126	148	179	211	406

Disposição dos indivíduos pelo tempo

Pela data de coleta

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Pelo número de semanas a partir da primeira coleta

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Evolução da ansiedade e depressão de mães com filhos portadores da mutação R337H

Caracterização dos grupos originais

	level	Control	Experimental	p
n		22	77	
Age (mean (sd))		26.42 (5.30)	27.03 (5.70)	0.654
Nº Filhos (%)	0	8 (36.4)	33 (42.9)	0.497
	1	11 (50.0)	27 (35.1)	
	2	3 (13.6)	7 (9.1)	
	3	0 (0.0)	6 (7.8)	
	4	0 (0.0)	2 (2.6)	
	5	0 (0.0)	2 (2.6)	
Trabalha fora de casa (%)	N	14 (63.6)	45 (58.4)	0.848
	S	8 (36.4)	32 (41.6)	
Estado Civil (%)	Casada	20 (90.9)	62 (80.5)	0.413
	Não casada	2 (9.1)	15 (19.5)	
Grau de Instrução (%)	primeiro grau	8 (36.4)	29 (37.7)	0.851
	segundo grau	10 (45.5)	31 (40.3)	
	universitário incompleto	2 (9.1)	5 (6.5)	
	universitário completo	2 (9.1)	12 (15.6)	
Renda Familiar (%)	A	4 (18.2)	17 (22.1)	0.577
	B	11 (50.0)	27 (35.1)	
	C	4 (18.2)	23 (29.9)	
	D	3 (13.6)	10 (13.0)	

Caracterização dos grupos subdivididos

	level	Control without bias	Control with bias	Experimental without bias	Experimental with bias	p
n		11	11	35	42	
Age (mean (sd))		26.73 (3.96)	26.12 (6.57)	25.99 (6.07)	27.91 (5.28)	0.478
Nº Filhos (%)	0	6 (54.5)	2 (18.2)	22 (62.9)	11 (26.2)	0.005
	1	5 (45.5)	6 (54.5)	13 (37.1)	14 (33.3)	
	2	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	7 (16.7)	
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.3)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	
Trabalha fora de casa (%)	N	7 (63.6)	7 (63.6)	17 (48.6)	28 (66.7)	0.426
	S	4 (36.4)	4 (36.4)	18 (51.4)	14 (33.3)	
Estado Civil (%)	Casada	11 (100.0)	9 (81.8)	35 (100.0)	27 (64.3)	<0.001
	Não casada	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	15 (35.7)	
Grau de Instrução (%)	primeiro grau	0 (0.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	29 (69.0)	<0.001
	segundo grau	8 (72.7)	2 (18.2)	25 (71.4)	6 (14.3)	
	universitário incompleto	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (5.7)	3 (7.1)	
	universitário completo	2 (18.2)	0 (0.0)	8 (22.9)	4 (9.5)	
Renda Familiar (%)	A	1 (9.1)	3 (27.3)	2 (5.7)	15 (35.7)	0.082
	B	5 (45.5)	6 (54.5)	14 (40.0)	13 (31.0)	
	C	3 (27.3)	1 (9.1)	12 (34.3)	11 (26.2)	
	D	2 (18.2)	1 (9.1)	7 (20.0)	3 (7.1)	

Grupos de risco

Distribuição detalhada

			Group Control Experimental	
Nº.Filhos	B1	Estado.Civil	Grau.de.Instrução	B
Até 1	Casada	Acima de primeiro grau	11	35
		Primeiro grau	6	12
	Não casada	Acima de primeiro grau	1	7

2 ou mais	Casada	Primeiro grau	1	6
		Acima de primeiro grau	2	6
	Não casada	Primeiro grau	1	9
		Acima de primeiro grau	0	0
		Primeiro grau	0	2

Distribuição número de fatores de risco

Número de fatores de risco Control Experimental

0	11	35
1	9	25
2	2	15
3	0	2

Ansiedade (HADS-A)

Distribuição da variável

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Correlações e médias observadas entre as medidas no tempo

Correlação

	Ansiedade.(HAD-A).T1	Ansiedade.(HAD-A).T2	Ansiedade.(HAD-A).T3
Ansiedade.(HAD-A).T1	1.0000	0.6874	0.5385
Ansiedade.(HAD-A).T2	0.6874	1.0000	0.7294
Ansiedade.(HAD-A).T3	0.5385	0.7294	1.0000

Descritiva dos valores observados por grupo por tempo

Group2	Tempo	n	Min.	Mediana	Máx.	Média	DP
Control without bias	T1	11	1	5.0	13	6.909	4.134
Control with bias	T1	11	3	6.0	11	6.818	3.219
Experimental without bias	T1	35	2	8.0	16	8.486	3.617
Experimental with bias	T1	42	2	9.0	18	9.214	4.337
Control without bias	T2	11	2	5.0	13	6.636	4.342
Control with bias	T2	11	2	8.0	14	7.909	3.910
Experimental without bias	T2	35	1	6.0	16	7.057	3.780
Experimental with bias	T2	42	2	7.5	20	8.452	3.795

Group2	Tempo	n	Min.	Mediana	Máx.	Média	DP
Control without bias	T3	11	2	7.0	11	6.364	3.613
Control with bias	T3	11	2	6.0	13	6.273	3.259
Experimental without bias	T3	35	0	5.0	16	6.029	3.451
Experimental with bias	T3	42	0	7.0	17	7.381	3.994

Modelo linear

```

\[\begin{align*} \text{Ansiedade} =& (\text{Intercept}) + \beta_{\text{TempoT2}} \\ & I(\text{Tempo} = \text{T2}) + \beta_{\text{TempoT3}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) \& + \\ & \beta_{\text{Group2Control with bias}} I(\text{Group} = \text{Control with bias}) \& + \\ & \beta_{\text{Group2Experimental without bias}} I(\text{Group} = \text{Experimental} \\ & \text{without bias}) \& + \beta_{\text{Group2Experimental with bias}} I(\text{Group} = \\ & \text{Experimental with bias}) \& + \beta_{\text{TempoT2:Group2Control with bias}} \\ & I(\text{Tempo} = \text{T2}) I(\text{Group} = \text{Control with bias}) \& + \\ & \beta_{\text{TempoT3:Group2Control with bias}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) \\ & I(\text{Group} = \text{Control with bias}) \& + \\ & \beta_{\text{TempoT2:Group2Experimental without bias}} I(\text{Tempo} = \text{T2}) \\ & I(\text{Group} = \text{Experimental without bias}) \& + \\ & \beta_{\text{TempoT3:Group2Experimental without bias}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) \\ & I(\text{Group} = \text{Experimental without bias}) \& + \\ & \beta_{\text{TempoT2:Group2Experimental with bias}} I(\text{Tempo} = \text{T2}) \\ & I(\text{Group} = \text{Experimental with bias}) \& + \\ & \beta_{\text{TempoT3:Group2Experimental with bias}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) \\ & I(\text{Group} = \text{Experimental with bias}) \end{align*}

```

Teste de Wald

	Df	X2	P(> Chi)
Tempo	2	24.166	0.0000
Group2	3	4.144	0.2464
Tempo:Group2	6	15.589	0.0161

Coefficientes do modelo

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)
(Intercept)	6.9091	1.1885	33.7957	0.0000
TempoT2	-0.2727	0.9455	0.0832	0.7730
TempoT3	-0.5455	0.8659	0.3968	0.5287
Group2Control with bias	-0.0909	1.5063	0.0036	0.9519
Group2Experimental without bias	1.5766	1.3325	1.4000	0.2367
Group2Experimental with bias	2.3052	1.3600	2.8730	0.0901
TempoT2:Group2Control with bias	1.3636	1.1248	1.4697	0.2254
TempoT3:Group2Control with bias	0.0000	1.4009	0.0000	1.0000
TempoT2:Group2Experimental without bias	-1.1558	1.0395	1.2363	0.2662

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)
TempoT3:Group2Experimental without bias	-1.9117	1.0187	3.5217	0.0606
TempoT2:Group2Experimental with bias	-0.4892	1.0887	0.2019	0.6532
TempoT3:Group2Experimental with bias	-1.2879	1.0724	1.4424	0.2298

Médias marginais estimadas

Médias marginais estimadas (ponto) e linhas verticais indicando 1 erro padrão para mais e para menos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Group2	Tempo em	mean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
Control without bias	T1	6.909	1.1885	4.580	9.239
Control with bias	T1	6.818	0.9255	5.004	8.632
Experimental without bias	T1	8.486	0.6025	7.305	9.667
Experimental with bias	T1	9.214	0.6611	7.918	10.510
Control without bias	T2	6.636	1.2483	4.190	9.083
Control with bias	T2	7.909	1.1241	5.706	10.112
Experimental without bias	T2	7.057	0.6298	5.823	8.291
Experimental with bias	T2	8.452	0.5785	7.319	9.586
Control without bias	T3	6.364	1.0387	4.328	8.399
Control with bias	T3	6.273	0.9368	4.437	8.109
Experimental without bias	T3	6.029	0.5750	4.902	7.155
Experimental with bias	T3	7.381	0.6088	6.188	8.574

Avaliação do efeito do tempo por grupo

Control without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.2727	0.9455	0.2884	1
T1 - T3	0.5455	0.8659	0.6299	1
T2 - T3	0.2727	0.5315	0.5131	1

Control with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	-1.0909	0.6092	-1.7907	0.220
T1 - T3	0.5455	1.1012	0.4953	1.000
T2 - T3	1.6364	0.8746	1.8711	0.184

Experimental without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	1.429	0.4320	3.307	0.0028
T1 - T3	2.457	0.5366	4.579	<0.0001
T2 - T3	1.029	0.4435	2.319	0.0612

Experimental with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.7619	0.5396	1.412	0.4739
T1 - T3	1.8333	0.6326	2.898	0.0113
T2 - T3	1.0714	0.4658	2.300	0.0643

Gráfico com avaliação do tempo por grupo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Avaliação do grupo por tempo

T1

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 6 contrastes de interesse da variável Grupo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Control with bias	0.0909	1.5063	0.0604	1.0000
Control without bias - Experimental without bias	-1.5766	1.3325	-1.1832	1.0000
Control without bias - Experimental with bias	-2.3052	1.3600	-1.6950	0.5405
Control with bias - Experimental without bias	-1.6675	1.1043	-1.5100	0.7863
Control with bias - Experimental with bias	-2.3961	1.1374	-2.1067	0.2109
Experimental without bias - Experimental with bias	-0.7286	0.8945	-0.8145	1.0000

T2

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 6 contrastes de interesse da variável Grupo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Control with bias	-1.2727	1.6799	-0.7576	1.0000
Control without bias - Experimental without bias	-0.4208	1.3982	-0.3010	1.0000
Control without bias - Experimental with bias	-1.8160	1.3758	-1.3199	1.0000
Control with bias - Experimental without bias	0.8519	1.2885	0.6612	1.0000
Control with bias - Experimental with bias	-0.5433	1.2643	-0.4297	1.0000
Experimental without bias - Experimental with bias	-1.3952	0.8552	-1.6315	0.6167

T3

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 6 contrastes de interesse da variável Grupo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Control with bias	0.0909	1.3987	0.0650	1.000
Control without bias - Experimental without bias	0.3351	1.1872	0.2822	1.000
Control without bias - Experimental with bias	-1.0173	1.2040	-0.8450	1.000
Control with bias - Experimental without bias	0.2442	1.0991	0.2221	1.000
Control with bias - Experimental with bias	-1.1082	1.1172	-0.9919	1.000
Experimental without bias - Experimental with bias	-1.3524	0.8374	-1.6149	0.638

Gráfico com avaliação do grupo por tempo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Depressão (HADS-D)

Distribuição da variável

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Correlações e médias observadas entre as medidas no tempo

Correlação

	Depressão.(HAD-D).T1	Depressão.(HAD-D).T2	Depressão.(HAD-D).T3
Depressão.(HAD-D).T1	1.0000	0.7100	0.6597
Depressão.(HAD-D).T2	0.7100	1.0000	0.7455
Depressão.(HAD-D).T3	0.6597	0.7455	1.0000

Descritiva dos valores observados por grupo por tempo

Group2	Tempo	n	Min.	Mediana	Máx.	Média	DP
Control without bias	T1	11	1	4.0	9	4.545	3.205
Control with bias	T1	11	1	6.0	12	5.545	3.503
Experimental without bias	T1	35	0	5.0	14	5.600	3.457
Experimental with bias	T1	42	1	5.5	20	6.905	4.746
Control without bias	T2	11	1	6.0	10	5.455	3.110
Control with bias	T2	11	0	5.0	13	5.545	3.671
Experimental without bias	T2	35	0	4.0	13	4.486	2.853
Experimental with bias	T2	42	1	4.5	17	6.476	4.517
Control without bias	T3	11	0	4.0	11	4.727	3.197
Control with bias	T3	11	0	4.0	13	5.091	3.885
Experimental without bias	T3	35	0	4.0	11	4.257	2.974
Experimental with bias	T3	42	0	4.0	18	5.286	4.330

Modelo linear

$$\begin{aligned} \text{Depressão} = & \text{(Intercept)} + \beta_{\text{TempoT2}} \\ & I(\text{Tempo} = \text{T2}) + \beta_{\text{TempoT3}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \beta_{\text{Group2Control with bias}} I(\text{Group} = \text{Control with bias}) + \\ & \beta_{\text{Group2Experimental without bias}} I(\text{Group} = \text{Experimental without bias}) + \beta_{\text{Group2Experimental with bias}} I(\text{Group} = \text{Experimental with bias}) + \\ & \beta_{\text{TempoT2:Group2Control with bias}} I(\text{Tempo} = \text{T2}) I(\text{Group} = \text{Control with bias}) + \\ & \beta_{\text{TempoT3:Group2Control with bias}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) I(\text{Group} = \text{Control with bias}) + \\ & \beta_{\text{TempoT2:Group2Experimental without bias}} I(\text{Tempo} = \text{T2}) I(\text{Group} = \text{Experimental without bias}) + \\ & \beta_{\text{TempoT3:Group2Experimental without bias}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) I(\text{Group} = \text{Experimental without bias}) + \\ & \beta_{\text{TempoT2:Group2Experimental with bias}} I(\text{Tempo} = \text{T2}) I(\text{Group} = \text{Experimental with bias}) + \\ & \beta_{\text{TempoT3:Group2Experimental with bias}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) I(\text{Group} = \text{Experimental with bias}) \end{aligned}$$

Teste de Wald

	Df	X2	P(> Chi)
Tempo	2	14.644	0.0007
Group2	3	3.565	0.3124
Tempo:Group2	6	7.391	0.2862

Mesmo apresentando uma probabilidade consideravelmente elevada ($p = 0.286$) de se obter os valores (ou mais extremos) do observado para os efeitos de interação sob a hipótese nula, as análises a seguir foram considerando este modelo devido ao interesse em comparações do efeito do tempo dentro de cada grupo.

Coefficientes do modelo

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)
(Intercept)	4.5455	0.9214	24.3363	0.0000
TempoT2	0.9091	0.8949	1.0319	0.3097
TempoT3	0.1818	0.8314	0.0478	0.8269
Group2Control with bias	1.0000	1.3650	0.5367	0.4638
Group2Experimental without bias	1.0545	1.0866	0.9418	0.3318
Group2Experimental with bias	2.3593	1.1716	4.0554	0.0440
TempoT2:Group2Control with bias	-0.9091	1.2627	0.5184	0.4715
TempoT3:Group2Control with bias	-0.6364	1.1796	0.2910	0.5896
TempoT2:Group2Experimental without bias	-2.0234	1.0096	4.0165	0.0451
TempoT3:Group2Experimental without bias	-1.5247	0.9883	2.3798	0.1229
TempoT2:Group2Experimental with bias	-1.3377	1.0105	1.7525	0.1856
TempoT3:Group2Experimental with bias	-1.8009	0.9768	3.3988	0.0652

Médias marginais estimadas

Médias marginais estimadas (ponto) e linhas verticais indicando 1 erro padrão para mais e para menos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Group2	Tempo em	mean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
Control without bias	T1	4.545	0.9214	2.740	6.351
Control with bias	T1	5.545	1.0071	3.572	7.519
Experimental without bias	T1	5.600	0.5760	4.471	6.729
Experimental with bias	T1	6.905	0.7236	5.487	8.323
Control without bias	T2	5.455	0.8941	3.702	7.207
Control with bias	T2	5.545	1.0552	3.477	7.614
Experimental without bias	T2	4.486	0.4753	3.554	5.417
Experimental with bias	T2	6.476	0.6886	5.127	7.826
Control without bias	T3	4.727	0.9190	2.926	6.528
Control with bias	T3	5.091	1.1168	2.902	7.280
Experimental without bias	T3	4.257	0.4954	3.286	5.228
Experimental with bias	T3	5.286	0.6601	3.992	6.579

Avaliação do efeito do tempo por grupo

Control without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	-0.9091	0.8949	-1.0158	0.9291
T1 - T3	-0.1818	0.8314	-0.2187	1.0000
T2 - T3	0.7273	0.7283	0.9986	0.9540

Control with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.0000	0.8907	0.0000	1
T1 - T3	0.4545	0.8368	0.5432	1

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T2 - T3	0.4545	0.5657	0.8035	1

Experimental without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	1.1143	0.4673	2.3843	0.0513
T1 - T3	1.3429	0.5344	2.5127	0.0359
T2 - T3	0.2286	0.3285	0.6959	1.0000

Experimental with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.4286	0.4692	0.9135	1.0000
T1 - T3	1.6190	0.5128	3.1571	0.0048
T2 - T3	1.1905	0.5053	2.3558	0.0555

Gráfico com avaliação do tempo por grupo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Avaliação do grupo por tempo

T1

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 6 contrastes de interesse da variável Grupo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Control with bias	-1.0000	1.3650	-0.7326	1.0000
Control without bias - Experimental without bias	-1.0545	1.0866	-0.9705	1.0000

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Experimental with bias	-2.3593	1.1716	-2.0138	0.2642
Control with bias - Experimental without bias	-0.0545	1.1602	-0.0470	1.0000
Control with bias - Experimental with bias	-1.3593	1.2401	-1.0961	1.0000
Experimental without bias - Experimental with bias	-1.3048	0.9249	-1.4108	0.9499

T2

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 6 contrastes de interesse da variável Grupo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Control with bias	-0.0909	1.3831	-0.0657	1.0000
Control without bias - Experimental without bias	0.9688	1.0126	0.9568	1.0000
Control without bias - Experimental with bias	-1.0216	1.1285	-0.9053	1.0000
Control with bias - Experimental without bias	1.0597	1.1573	0.9157	1.0000
Control with bias - Experimental with bias	-0.9307	1.2600	-0.7387	1.0000
Experimental without bias - Experimental with bias	-1.9905	0.8367	-2.3789	0.1042

T3

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 6 contrastes de interesse da variável Grupo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Control with bias	-0.3636	1.4463	-0.2514	1
Control without bias - Experimental without bias	0.4701	1.0440	0.4503	1
Control without bias - Experimental with bias	-0.5584	1.1314	-0.4936	1
Control with bias - Experimental without bias	0.8338	1.2217	0.6824	1
Control with bias - Experimental with bias	-0.1948	1.2973	-0.1502	1
Experimental without bias - Experimental with bias	-1.0286	0.8253	-1.2463	1

Gráfico com avaliação do grupo por tempo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Modelo linear sem efeito da interação

Como, no modelo anterior, não foi possível detectar um efeito conjunto da interação entre o grupo e o tempo diferente da hipótese nula ($p = 0.2862$, pelo teste de Wald), as inferências dessa seção foram realizadas do modelo considerando somente os efeitos principais (sem efeito de interação).

```
\[ \begin{align*} \text{Depressão} = & (\text{Intercept}) + \beta_{\text{TempoT2}} I(\text{Tempo} = \text{T2}) + \beta_{\text{TempoT3}} I(\text{Tempo} = \text{T3}) \\ & + \beta_{\text{Group2Control with bias}} I(\text{Group} = \text{Control with bias}) \\ & + \beta_{\text{Group2Experimental without bias}} I(\text{Group} = \text{Experimental without bias}) \\ & + \beta_{\text{Group2Experimental with bias}} I(\text{Group} = \text{Experimental with bias}) \end{align*} \]
```

Teste de Wald

	Df	X2	P(> Chi)
Tempo	2	14.644	0.0007
Group2	3	3.565	0.3124

Coefficientes do modelo

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)
(Intercept)	5.4522	0.8006	46.3805	0.0000
TempoT2	-0.4747	0.3008	2.4913	0.1145
TempoT3	-1.1919	0.3222	13.6865	0.0002
Group2Control with bias	0.5001	1.2390	0.1629	0.6865
Group2Experimental without bias	-0.0970	0.8995	0.0116	0.9141
Group2Experimental with bias	1.3126	1.0020	1.7161	0.1902

Médias marginais estimadas

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Group2	Tempo	emmean	SE	asyp.LCL	asyp.UCL
Control without bias	T1	5.452	0.8006	3.883	7.021
Control with bias	T1	5.952	0.9689	4.053	7.851
Experimental without bias	T1	5.355	0.4963	4.382	6.328
Experimental with bias	T1	6.765	0.6716	5.448	8.081
Control without bias	T2	4.977	0.7940	3.421	6.534
Control with bias	T2	5.478	0.9765	3.564	7.391
Experimental without bias	T2	4.880	0.4697	3.960	5.801
Experimental with bias	T2	6.290	0.6478	5.020	7.560
Control without bias	T3	4.260	0.8021	2.688	5.832
Control with bias	T3	4.760	0.9870	2.826	6.695
Experimental without bias	T3	4.163	0.4710	3.240	5.086
Experimental with bias	T3	5.573	0.6355	4.327	6.819

Média marginal estimada pelo tempo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Tempo em	mean	SE	asyp.LCL	asyp.UCL
T1	5.881	0.4121	5.073	6.689
T2	5.406	0.3957	4.631	6.182
T3	4.689	0.4018	3.902	5.477

Comparação entre pares de tempo

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.4747	0.3008	1.578	0.3434
T1 - T3	1.1919	0.3222	3.700	0.0006
T2 - T3	0.7172	0.2680	2.676	0.0224

Média marginal estimada pelo grupo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Group2	emmean	SE	asyp.LCL	asyp.UCL
Control without bias	4.897	0.7802	3.368	6.426
Control with bias	5.397	0.9623	3.511	7.283
Experimental without bias	4.800	0.4473	3.923	5.676
Experimental with bias	6.209	0.6287	4.977	7.441

Comparação entre pares de grupos

Observe que este tipo de comparação não era necessária já que a estatística de Wald do modelo linear já havia apontado que, nestes dados, não foi detectado efeito do grupo ($p = 0.312$).

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 6 contrastes de interesse da variável grupo.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Control without bias - Control with bias	-0.5001	1.2390	-0.4036	1.000
Control without bias - Experimental without bias	0.0970	0.8995	0.1079	1.000
Control without bias - Experimental with bias	-1.3126	1.0020	-1.3100	1.000
Control with bias - Experimental without bias	0.5972	1.0613	0.5627	1.000
Control with bias - Experimental with bias	-0.8125	1.1495	-0.7068	1.000

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
Experimental without bias - Experimental with bias	-1.4096	0.7715	-1.8272	0.406

Gráficos e tabelas para o artigo

Figure S1

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Table S1

Pontual and dispersion measures(1) of Anxiety and Depression score by levels of each characteristics

Characteristics	Levels	Anxiety Anxiety location and p-variation value(2)	Depression Depression summary p-value(2)
Number of children		p < 0.001	p < 0.001
	0	5.005 (0.195)	3.563 (0.17)
	1	5.448 (0.139)	4.142 (0.125)
	2	5.891 (0.198)	4.721 (0.192)
	3	6.334 (0.313)	5.3 (0.304)
	4	6.776 (0.442)	5.879 (0.428)
	5	7.219 (0.576)	6.458 (0.555)
Work		p = 0.716	p = 0.503
	No	6 [3, 9]	4 [2, 7]
	Yes	6 [3, 9]	4 [2, 7]
Marital status		p < 0.001	p < 0.001
	Married	5 [3, 9]	4 [2, 6]
	Not married	7 [4, 11]	6 [3, 9]
Education level		p = 0.006	p = 0.003
	Primary (P)	7 [3, 11]	5 [3, 8.75]
	Secondary (S)	5 [3, 9]	4 [2, 7]
	Undergraduated (U)	5 [2, 8.5]	3 [1.5, 8]
	Graduated (G)	5 [3, 7]	3.5 [2, 6]
Family income		p = 0.249	p = 0.254

Pontual and dispersion measures(1) of Anxiety and Depression score by levels of each characteristics

Characteristics	Levels	Anxiety location and p-variation value(2)	Anxiety Anxiety Depression Depression summary p-value(2)
	A	6 [3, 11]	5 [3, 8]
	B	6 [3, 10]	5 [2, 7]
	C	5 [3, 8]	3.5 [2, 6.25]
	D	5 [4, 7]	4 [3, 6]

1. For Number of children, measures are the estimated medians (and standard error) obtain by generalized model. For others characteristics the measures are the observed medians (and interquantile interval).
2. P-value of likelihood ratio test for Number of children. For others characteristics p-values are from nonparametric tests as Wilcoxon (Mann-Whitney) when there are 2 levels (Work and Marital status) and Kruskal-Wallis when there are more than two levels (Education level and Family income).

Figura 2 - Modelo para depressão com efeito da interação

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Figura 2 - Modelo para depressão sem efeito da interação

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Table 2

Estimated marginal means (and standard errors) of anxiety for group and time

Group	T1	T2	T3
Control without bias	6.909 (1.188)	6.636 (1.248)	6.364 (1.039)
Control with bias	6.818 (0.925)	7.909 (1.124)	6.273 (0.937)
Experimental without bias	8.486 (0.603)	7.057 (0.630)	6.029 (0.575)
Experimental with bias	9.214 (0.661)	8.452 (0.579)	7.381 (0.609)

Modelo para depressão com efeito da interação

Estimated marginal means (and standard errors) of depression for group and time

Group	T1	T2	T3
Control without bias	4.545 (0.921)	5.455 (0.894)	4.727 (0.919)
Control with bias	5.545 (1.007)	5.545 (1.055)	5.091 (1.117)

Estimated marginal means (and standard errors) of depression for group and time

Group	T1	T2	T3
Experimental without bias	5.600 (0.576)	4.486 (0.475)	4.257 (0.495)
Experimental with bias	6.905 (0.724)	6.476 (0.689)	5.286 (0.660)

Modelo para depressão sem efeito da interação

Estimated marginal means (and standard errors) of depression for group and time

Group	T1	T2	T3
Control without bias	5.452 (0.801)	4.977 (0.794)	4.260 (0.802)
Control with bias	5.952 (0.969)	5.478 (0.976)	4.760 (0.987)
Experimental without bias	5.355 (0.496)	4.880 (0.470)	4.163 (0.471)
Experimental with bias	6.765 (0.672)	6.290 (0.648)	5.573 (0.636)

Referências

Højsgaard, Søren, Ulrich Halekoh, e Jun Yan. 2005. "The R Package geepack for Generalized Estimating Equations". *Journal of Statistical Software, Articles* 15 (2): 1–11. doi:[10.18637/jss.v015.i02](https://doi.org/10.18637/jss.v015.i02).

R Core Team. 2017. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.

Rigby, R. A., e D. M. Stasinopoulos. 2005. "Generalized additive models for location, scale and shape". *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 54 (3): 507–54. doi:[10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x).

1. versão 20190418155948↵

Relatório de análise estatística

Análise das categorias de escore de ansiedade e depressão em mães de portadores da mutação R337H¹

André Luiz Grion

Recursos computacionais

Todas as análises foram realizadas utilizando a linguagem e ambiente de computação gráfica e estatística R versão 3.3.3 (R Core Team 2017).

Resultados

Ansiedade

Frequência de categorias de escore de ansiedade por grupo pelo tempo

	level	Control without bias	Control with bias	Experimental without bias	I
n		11	11	35	
Ansiedade T1 (%)	<8	7 (63.6)	7 (63.6)	17 (48.6)	
	[8; 10]	1 (9.1)	2 (18.2)	9 (25.7)	
	>10	3 (27.3)	2 (18.2)	9 (25.7)	
Ansiedade T2 (%)	<8	6 (54.5)	5 (45.5)	21 (60.0)	
	[8; 10]	3 (27.3)	3 (27.3)	5 (14.3)	
	>10	2 (18.2)	3 (27.3)	9 (25.7)	
Ansiedade T3 (%)	<8	6 (54.5)	7 (63.6)	25 (71.4)	
	[8; 10]	3 (27.3)	3 (27.3)	6 (17.1)	

	level	Control without bias	Control with bias	Experimental without bias	Experimental with bias
	>10	2 (18.2)	1 (9.1)	4 (11.4)	5 (13.9)

Os valores-p do teste de exato de Fisher para avaliação da frequência de indivíduos nas classes de Ansiedade entre os grupos, foram 0.6597; 0.8111 e 0.8167, respectivamente, em T1, T2 e T3.

Os valores-p do teste Q de Cochran, avaliando a diferença na proporção de indivíduos com escore HADS-A < 8 ao longo do tempo foram 0.3679; 0.5134; 0.0408 e 0.1284, respectivamente, para os grupos Control without bias, Control with bias, Experimental without bias e Experimental with bias.

Enquanto os valores-p do teste Q de Cochran, avaliando a diferença na proporção de indivíduos com escore HADS-A > 10 ao longo do tempo foram 0.7788; 0.4724; 0.0622 e 0.0569, respectivamente, para os grupos Control without bias, Control with bias, Experimental without bias e Experimental with bias.

Depressão

Frequência de categorias de escore de depressão por grupo pelo tempo

	level	Control without bias	Control with bias	Experimental without bias	Experimental with bias
n		11	11	35	35
Depressão T1 (%)	<8	8 (72.7)	9 (81.8)	25 (71.4)	25 (71.4)
	[8; 10]	3 (27.3)	1 (9.1)	7 (20.0)	7 (20.0)
	>10	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (8.6)	3 (8.6)
Depressão T2 (%)	<8	7 (63.6)	9 (81.8)	31 (88.6)	31 (88.6)
	[8; 10]	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (5.7)	2 (5.7)

	level	Control without bias	Control with bias	Experimental without bias	Experimental with bias
	>10	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
Depressão T3 (%)	<8	9 (81.8)	8 (72.7)	30 (85.7)	29 (85.7)
	[8; 10]	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (11.4)	3 (7.7)
	>10	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (2.9)	1 (2.9)

Os valores-p do teste de exato de Fisher para avaliação da frequência de indivíduos nas classes de Depressão entre os grupos, foram 0.5079; 0.0754 e 0.4149, respectivamente, em T1, T2 e T3.

Os valores-p do teste Q de Cochran, avaliando a diferença na proporção de indivíduos com escore HADS-D < 8 ao longo do tempo foram 0.5488; 0.7165; 0.045 e 0.097, respectivamente, para os grupos Control without bias, Control with bias, Experimental without bias e Experimental with bias.

Enquanto os valores-p do teste Q de Cochran, avaliando a diferença na proporção de indivíduos com escore HADS-D > 10 ao longo do tempo foram 0.3679; 0.3679 e 0.6873, respectivamente, para os grupos Control without bias, Experimental without bias e Experimental with bias.

Observe que não foi possível realizar o teste da mudança de proporção de indivíduos com HADS-D > 10 ao longo do tempo para o grupos Control with bias porque não havia variação. O único indivíduo com escore HADS-D > 10, se manteve assim em todos os tempos.

Referências

Hollander, Myles, e Douglas A. Wolfe. 1973. *Nonparametric Statistical Methods*. New York: John Wiley & Sons.

R Core Team. 2017. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.

Relatório de análise estatística

Evolução da ansiedade e depressão de mães com filhos positivos para mutação R337H¹

Testes não-paramétricos e modelos lineares generalizados com distribuição *Box-Cox power exponential* foram utilizados para identificar os fatores de risco na análise transversal dos dados das gestantes. Os testes não-paramétricos foram Wilcoxon (Mann-Whitney) e Kruskal-Wallis. Eles foram utilizados para comparar a mediana da ansiedade e da depressão em dois ou mais de dois grupos, respectivamente (Hollander e Wolfe 1973). Já o modelo de regressão foi utilizado para verificar o efeito linear no número de filhos e o efeito conjunto, via regressão múltipla, dos possíveis fatores de risco. A distribuição *Box-Cox power exponential* possui 4 parâmetros e suporte nos números reais positivos. Essa distribuição foi escolhida porque foi a que maximizou a verossimilhança para modelos da ansiedade e depressão sem variáveis explanatórias (Rigby e Stasinopoulos 2005). A significância dos componentes do modelo foram verificadas pelo teste da razão de verossimilhança. Esses métodos foram utilizados por se adequarem melhor a falta de normalidade (assimetria) observada nas distribuições de escores de ansiedade e depressão para gestantes.

Equações de estimação generalizadas com matriz de covariância não estruturada foram utilizadas para modelar a média populacional da depressão e ansiedade das mães no estudo longitudinal. Este método semi-paramétrico possibilita obter estimativas consistentes da média mesmo que a distribuição conjunta e a estrutura de covariância não sejam completamente e corretamente especificadas (Yan e Fine 2004). As variáveis respostas (ansiedade ou depressão) foram modeladas em função do tempo, grupo e a interação entre esses fatores. As médias marginais estimadas (e erros padrão) foram obtidos destes modelos. A significância dos componentes destes modelos foram obtidas pela estatística de Wald. Comparações por contrastes foram realizados entre os tempos por grupo e entre grupos por tempo, quando a interação foi significativa ou de forma geral quando a interação não foi significativa e os valores-p foram ajustados pelo método de Bonferroni.

Resultados

Evolução da ansiedade e depressão de mães com filhos portadores da mutação R337H

Caracterização dos grupos subdivididos

	level	Control without bias	Control with bias	Experimental without bias	Experimental with bias	p
n		11	11	35	42	
Age (mean (sd))		26.73 (3.96)	26.12 (6.57)	25.99 (6.07)	27.91 (5.28)	0.478
Nº Filhos (%)	0	6 (54.5)	2 (18.2)	22 (62.9)	11 (26.2)	0.005
	1	5 (45.5)	6 (54.5)	13 (37.1)	14 (33.3)	
	2	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	7 (16.7)	
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (14.3)	
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	
Trabalha fora de casa (%)	N	7 (63.6)	7 (63.6)	17 (48.6)	28 (66.7)	0.426
	S	4 (36.4)	4 (36.4)	18 (51.4)	14 (33.3)	
Estado Civil (%)	Casada	11 (100.0)	9 (81.8)	35 (100.0)	27 (64.3)	<0.001
	Não casada	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	15 (35.7)	

	level	Control without bias	Control with bias	Experimental without bias	Experimental with bias	p
Grau de Instrução (%)	primeiro grau	0 (0.0)	8 (72.7)	0 (0.0)	29 (69.0)	<0.001
	segundo grau	8 (72.7)	2 (18.2)	25 (71.4)	6 (14.3)	
	universitário incompleto	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (5.7)	3 (7.1)	
	universitário completo	2 (18.2)	0 (0.0)	8 (22.9)	4 (9.5)	
Renda Familiar (%)	A	1 (9.1)	3 (27.3)	2 (5.7)	15 (35.7)	0.082
	B	5 (45.5)	6 (54.5)	14 (40.0)	13 (31.0)	
	C	3 (27.3)	1 (9.1)	12 (34.3)	11 (26.2)	
	D	2 (18.2)	1 (9.1)	7 (20.0)	3 (7.1)	

Ansiedade (HADS-A)

Descritiva dos valores observados por grupo por tempo

Group2	Tempo	n	Min.	Mediana	Máx.	Média	DP
Control without bias	T1	11	1	5.0	13	6.909	4.134
Control with bias	T1	11	3	6.0	11	6.818	3.219
Experimental without bias	T1	35	2	8.0	16	8.486	3.617
Experimental with bias	T1	42	2	9.0	18	9.214	4.337
Control without bias	T2	11	2	5.0	13	6.636	4.342
Control with bias	T2	11	2	8.0	14	7.909	3.910
Experimental without bias	T2	35	1	6.0	16	7.057	3.780
Experimental with bias	T2	42	2	7.5	20	8.452	3.795
Control without bias	T3	11	2	7.0	11	6.364	3.613
Control with bias	T3	11	2	6.0	13	6.273	3.259
Experimental without bias	T3	35	0	5.0	16	6.029	3.451
Experimental with bias	T3	42	0	7.0	17	7.381	3.994

Modelo linear

Teste de Wald

	Df	X2	P(> Chi)
Tempo	2	24.166	0.0000
Group2	3	4.144	0.2464

	Df	X2	P(> Chi)
Tempo:Group2	6	15.589	0.0161

Médias marginais estimadas

Médias marginais estimadas (ponto) e linhas verticais indicando 1 erro padrão para mais e para menos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Group2	Tempo em	mean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
Control without bias	T1	6.909	1.1885	4.580	9.239
Control with bias	T1	6.818	0.9255	5.004	8.632
Experimental without bias	T1	8.486	0.6025	7.305	9.667
Experimental with bias	T1	9.214	0.6611	7.918	10.510
Control without bias	T2	6.636	1.2483	4.190	9.083
Control with bias	T2	7.909	1.1241	5.706	10.112
Experimental without bias	T2	7.057	0.6298	5.823	8.291
Experimental with bias	T2	8.452	0.5785	7.319	9.586
Control without bias	T3	6.364	1.0387	4.328	8.399
Control with bias	T3	6.273	0.9368	4.437	8.109
Experimental without bias	T3	6.029	0.5750	4.902	7.155
Experimental with bias	T3	7.381	0.6088	6.188	8.574

Avaliação do efeito do tempo por grupo

Control without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.2727	0.9455	0.2884	1
T1 - T3	0.5455	0.8659	0.6299	1
T2 - T3	0.2727	0.5315	0.5131	1

Control with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	-1.0909	0.6092	-1.7907	0.220
T1 - T3	0.5455	1.1012	0.4953	1.000
T2 - T3	1.6364	0.8746	1.8711	0.184

Experimental without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	1.429	0.4320	3.307	0.0028
T1 - T3	2.457	0.5366	4.579	<0.0001
T2 - T3	1.029	0.4435	2.319	0.0612

Experimental with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.7619	0.5396	1.412	0.4739
T1 - T3	1.8333	0.6326	2.898	0.0113
T2 - T3	1.0714	0.4658	2.300	0.0643

Gráfico com avaliação do tempo por grupo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Depressão (HADS-D)

Descritiva dos valores observados por grupo por tempo

Group2	Tempo	n	Min.	Mediana	Máx.	Média	DP
Control without bias	T1	11	1	4.0	9	4.545	3.205
Control with bias	T1	11	1	6.0	12	5.545	3.503

Group2	Tempo	n	Min.	Mediana	Máx.	Média	DP
Experimental without bias	T1	35	0	5.0	14	5.600	3.457
Experimental with bias	T1	42	1	5.5	20	6.905	4.746
Control without bias	T2	11	1	6.0	10	5.455	3.110
Control with bias	T2	11	0	5.0	13	5.545	3.671
Experimental without bias	T2	35	0	4.0	13	4.486	2.853
Experimental with bias	T2	42	1	4.5	17	6.476	4.517
Control without bias	T3	11	0	4.0	11	4.727	3.197
Control with bias	T3	11	0	4.0	13	5.091	3.885
Experimental without bias	T3	35	0	4.0	11	4.257	2.974
Experimental with bias	T3	42	0	4.0	18	5.286	4.330

Modelo linear

Teste de Wald

	Df	X2	P(> Chi)
Tempo	2	14.644	0.0007
Group2	3	3.565	0.3124
Tempo:Group2	6	7.391	0.2862

Mesmo apresentando uma probabilidade consideravelmente elevada ($p = 0.286$) de se obter os valores (ou mais extremos) do observado para os efeitos de interação sob a hipótese nula, as análises a seguir foram considerando este modelo devido ao interesse em comparações do efeito do tempo dentro de cada grupo.

Médias marginais estimadas

Médias marginais estimadas (ponto) e linhas verticais indicando 1 erro padrão para mais e para menos.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Group2	Tempo	emmean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
Control without bias	T1	4.545	0.9214	2.740	6.351
Control with bias	T1	5.545	1.0071	3.572	7.519
Experimental without bias	T1	5.600	0.5760	4.471	6.729
Experimental with bias	T1	6.905	0.7236	5.487	8.323
Control without bias	T2	5.455	0.8941	3.702	7.207
Control with bias	T2	5.545	1.0552	3.477	7.614
Experimental without bias	T2	4.486	0.4753	3.554	5.417
Experimental with bias	T2	6.476	0.6886	5.127	7.826
Control without bias	T3	4.727	0.9190	2.926	6.528
Control with bias	T3	5.091	1.1168	2.902	7.280

Group2	Tempo em	mean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
Experimental without bias	T3	4.257	0.4954	3.286	5.228
Experimental with bias	T3	5.286	0.6601	3.992	6.579

Avaliação do efeito do tempo por grupo

Control without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	-0.9091	0.8949	-1.0158	0.9291
T1 - T3	-0.1818	0.8314	-0.2187	1.0000
T2 - T3	0.7273	0.7283	0.9986	0.9540

Control with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.0000	0.8907	0.0000	1
T1 - T3	0.4545	0.8368	0.5432	1
T2 - T3	0.4545	0.5657	0.8035	1

Experimental without bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	1.1143	0.4673	2.3843	0.0513
T1 - T3	1.3429	0.5344	2.5127	0.0359
T2 - T3	0.2286	0.3285	0.6959	1.0000

Experimental with bias

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.4286	0.4692	0.9135	1.0000
T1 - T3	1.6190	0.5128	3.1571	0.0048
T2 - T3	1.1905	0.5053	2.3558	0.0555

Gráfico com avaliação do tempo por grupo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Modelo linear sem efeito da interação

Como, no modelo anterior, não foi possível detectar um efeito conjunto da interação entre o grupo e o tempo diferente da hipótese nula ($p = 0.2862$, pelo teste de Wald), as inferências dessa seção foram realizadas do modelo considerando somente os efeitos principais (sem efeito de interação).

Teste de Wald

	Df	X2	P(> Chi)
Tempo	2	14.644	0.0007
Group2	3	3.565	0.3124

Médias marginais estimadas

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Group2	Tempo em	mean	SE	asympt.LCL	asympt.UCL
Control without bias	T1	5.452	0.8006	3.883	7.021
Control with bias	T1	5.952	0.9689	4.053	7.851
Experimental without bias	T1	5.355	0.4963	4.382	6.328
Experimental with bias	T1	6.765	0.6716	5.448	8.081
Control without bias	T2	4.977	0.7940	3.421	6.534
Control with bias	T2	5.478	0.9765	3.564	7.391
Experimental without bias	T2	4.880	0.4697	3.960	5.801
Experimental with bias	T2	6.290	0.6478	5.020	7.560
Control without bias	T3	4.260	0.8021	2.688	5.832
Control with bias	T3	4.760	0.9870	2.826	6.695
Experimental without bias	T3	4.163	0.4710	3.240	5.086
Experimental with bias	T3	5.573	0.6355	4.327	6.819

Média marginal estimada pelo tempo

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Tempo em	mean	SE	asympt.LCL	asympt.UCL
T1	5.881	0.4121	5.073	6.689
T2	5.406	0.3957	4.631	6.182
T3	4.689	0.4018	3.902	5.477

Comparação entre pares de tempo

Os valores-p apresentados a seguir estão corrigidos pelo método de Bonferroni. Neste caso, a correção foi realizada para os 3 contrastes de interesse da variável tempo.

contrast	estimate	SE	z.ratio	p.value
T1 - T2	0.4747	0.3008	1.578	0.3434
T1 - T3	1.1919	0.3222	3.700	0.0006
T2 - T3	0.7172	0.2680	2.676	0.0224

Gráficos e tabelas para o artigo

Figure S1

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Table S1

Pontual and dispersion measures(1) of Anxiety and Depression score by levels of each characteristics

Characteristics	Levels	Anxiety Anxiety location and p-variation value(2)	Depression Depression summary p-value(2)
Number of children		p < 0.001	p < 0.001
	0	5.005 (0.195)	3.563 (0.17)
	1	5.448 (0.139)	4.142 (0.125)
	2	5.891 (0.198)	4.721 (0.192)
	3	6.334 (0.313)	5.3 (0.304)
	4	6.776 (0.442)	5.879 (0.428)

Pontual and dispersion measures(1) of Anxiety and Depression score by levels of each characteristics

Characteristics	Levels	Anxiety location and p-variation value(2)	Depression summary p-value(2)
Work	5	7.219 (0.576)	6.458 (0.555)
		p = 0.716	p = 0.503
	No	6 [3, 9]	4 [2, 7]
Marital status	Yes	6 [3, 9]	4 [2, 7]
		p < 0.001	p < 0.001
	Married	5 [3, 9]	4 [2, 6]
Education level	Not married	7 [4, 11]	6 [3, 9]
		p = 0.006	p = 0.003
	Primary (P)	7 [3, 11]	5 [3, 8.75]
Family income	Secondary (S)	5 [3, 9]	4 [2, 7]
	Undergraduated (U)	5 [2, 8.5]	3 [1.5, 8]
	Graduated (G)	5 [3, 7]	3.5 [2, 6]
		p = 0.249	p = 0.254
	A	6 [3, 11]	5 [3, 8]
	B	6 [3, 10]	5 [2, 7]
	C	5 [3, 8]	3.5 [2, 6.25]
	D	5 [4, 7]	4 [3, 6]

1. For Number of children, measures are the estimated medians (and standard error) obtain by generalized model. For others characteristics the measures are the observed medians (and interquantile interval).
2. P-value of likelihood ratio test for Number of children. For others characteristics p-values are from nonparametric tests as Wilcoxon (Mann-Whitney) when there are 2 levels (Work and Marital status) and Kruskal-Wallis when there are more than two levels (Education level and Family income).

Figura 2 - Modelo para depressão com efeito da interação

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Figura 2 - Modelo para depressão sem efeito da interação

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Table 2

Estimated marginal means (and standard errors) of anxiety for group and time

Group	T1	T2	T3
Control without bias	6.909 (1.188)	6.636 (1.248)	6.364 (1.039)
Control with bias	6.818 (0.925)	7.909 (1.124)	6.273 (0.937)
Experimental without bias	8.486 (0.603)	7.057 (0.630)	6.029 (0.575)
Experimental with bias	9.214 (0.661)	8.452 (0.579)	7.381 (0.609)

Modelo para depressão com efeito da interação

Estimated marginal means (and standard errors) of depression for group and time

Group	T1	T2	T3
Control without bias	4.545 (0.921)	5.455 (0.894)	4.727 (0.919)
Control with bias	5.545 (1.007)	5.545 (1.055)	5.091 (1.117)
Experimental without bias	5.600 (0.576)	4.486 (0.475)	4.257 (0.495)
Experimental with bias	6.905 (0.724)	6.476 (0.689)	5.286 (0.660)

Modelo para depressão sem efeito da interação

Estimated marginal means (and standard errors) of depression for group and time

Group	T1	T2	T3
Control without bias	5.452 (0.801)	4.977 (0.794)	4.260 (0.802)
Control with bias	5.952 (0.969)	5.478 (0.976)	4.760 (0.987)
Experimental without bias	5.355 (0.496)	4.880 (0.470)	4.163 (0.471)
Experimental with bias	6.765 (0.672)	6.290 (0.648)	5.573 (0.636)

Referências

1. versão 20190418163326↵

Relatório de análise estatística

Efeito de ser portadora da mutação e de óbito recente de familiar por câncer na evolução da ansiedade e depressão de mães com filhos positivos para mutação R337H¹

André Luiz Grion

05/07/2019

Material e Métodos

Obtenção dados

Os dados das mães utilizados nas análises a seguir foram realizadas com as informações contidas na planilha “Planilha_Grupo_EXPERIMENTAL.xlsx” enviada por *e-mail* pela Amanda no dia 28 de novembro de 2018.

Maiores informações sobre os dados utilizados nesta análise estão presentes no relatório “RAE-Ansiedade_e_depressao_em_gestantes_e_evolucao_em_maes_de_filhos_mutacao_r337h.html” enviado por e-mail no dia 18 de abril de 2019.

OBS: Para avaliação do efeito da mãe saber que é portadora da mutação, foi considerado que a data do resultado do teste da mãe foi divulgado entre as datas T2 e T3. Portanto a análise foi realizada sobre a diferença do escore HADS entre estes tempos, resumindo portanto as duas medidas das mães numa única informação de magnitude do aumento (valor positivo) ou queda (valor negativo) do escore HADS.

Métodos estatísticos

Regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar o efeito do resultado do teste da mãe sobre a diferença de escore HADS entre T3 e T2. Para ansiedade foi utilizado modelo linear com pressupostos usuais, que foram atendidos. Para depressão, devido a uma assimetria à esquerda, foi utilizado a distribuição *Skew Exponential Power type 4* (Jones, 2005) sob o *framework* de *generalized additive model for location, scale and shape*, embora neste trabalho o interesse tenha sido concentrado somente no parâmetro de locação. Além do efeito de interesse, foi incluído o efeito de grupo (with or without bias) e a interação entre estes efeitos. A significância estatística dos efeitos foram obtidas pelo teste de Wald.

Para a avaliação do efeito de óbito de familiar por câncer, foi aplicado o mesmo método utilizado na análise longitudinal, ou seja, equações de estimação generalizadas com matriz de covariância não estruturada, para acomodar adequadamente as medidas repetidas. As variáveis respostas (ansiedade ou depressão) foram modeladas em função do tempo, grupo (with or without bias), óbito familiar por câncer (S ou N) e a interação entre esses fatores. As médias marginais estimadas (e erros padrão) foram obtidos destes modelos. A significância dos componentes destes modelos foram obtidas pela estatística de Wald.

Recursos computacionais

Todas as análises foram realizadas utilizando a linguagem e ambiente de computação gráfica e estatística R versão 3.3.3 (R Core Team 2017). Para os modelos generalizados com distribuição *Skew Exponential Power type 4* foi utilizado o pacote `gamlss` (Rigby e Stasinopoulos 2005) e para a implementação de equações de estimação generalizada foi utilizado o pacote `geepack` (Højsgaard, Halekoh, e Yan 2005).

Resultados

Efeito do conhecimento da origem da mutação

Ansiedade

Descrição da diferença de escore HADS-A (T3 - T2) pelo resultado do teste de mutação da mãe

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Resultado mãe	N	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx.	DP
NEGATIVO	43	-8	-2.5	-1	-0.93	1	4	2.865
POSITIVO	34	-7	-3.0	-1	-1.21	0	6	2.900

Efeito do Resultado da mãe na diferença do escore HADS-A por modelo linear

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-0.9167	0.5960	-1.5381	0.1283
Group = with bias	-0.0307	0.8966	-0.0342	0.9728
Resultado mãe = POSITIVO	-0.3561	1.0631	-0.3349	0.7386
(Group = with bias)(Resultado mãe=POSITIVO)	0.1295	1.3962	0.0928	0.9263

Depressão

Descrição da diferença de escore HADS-D (T3 - T2) pelo resultado do teste de mutação da mãe

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Resultado mãe	N	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx.	DP
NEGATIVO	43	-12	-2.5	-1	-1.090	0	5	2.902
POSITIVO	34	-12	-1.0	0	-0.324	1	4	2.671

Efeito do Resultado da mãe na diferença do escore HADS-D por modelo linear

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.1944	0.3856	0.5043	0.6156

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
Group = with bias	-1.6051	0.4773	-3.3626	0.0012
Resultado mãe = POSITIVO	0.0630	0.6101	0.1033	0.9180
(Group=with bias)(Resultado mãe=POSITIVO)	1.5767	0.7637	2.0644	0.0425

Efeito de óbito de familiar por câncer

Ansiedade

Descrição do escore HADS-A ao longo do tempo para a ocorrência de óbito por câncer em familiar

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Óbito câncer na família	Tempo	N	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx.	DP
N	T1	71	2	6.00	8.0	8.76	12.0	17	3.941
S	T1	6	5	6.50	9.5	10.30	13.2	18	5.007
N	T2	71	1	5.00	7.0	7.63	10.0	16	3.642
S	T2	6	4	6.75	9.5	10.00	10.8	20	5.550
N	T3	71	0	4.00	6.0	6.65	9.0	17	3.696
S	T3	6	4	5.00	6.0	8.17	10.0	17	4.997

Efeito da ocorrência de óbito por câncer em familiar no escore HADS-A por modelo linear

			Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)
(Intercept)			8.5519	0.6267	186.1957	0.0000
Group = with bias			0.3759	0.9046	0.1727	0.6777
Tempo = T2			-1.4286	0.4320	10.9375	0.0009
Tempo = T3			-2.4571	0.5366	20.9705	0.0000
Óbito câncer família = S			-1.1575	1.0958	1.1157	0.2908
(Group=with bias)(Tempo=T2)			0.6667	0.6912	0.9303	0.3348
(Group=with bias)(Tempo=T3)			0.6238	0.8295	0.5656	0.4520
(Group=with bias)(Óbito câncer família=S)			4.1661	2.5877	2.5921	0.1074
Óbito.câncer.família	Group2b	Tempo	emmean	SE	asyp.LCL	asyp.UCL
N	without bias	T1	8.552	0.6267	7.324	9.780
S	without bias	T1	7.394	0.9709	5.491	9.297
N	with bias	T1	8.928	0.6523	7.649	10.206
S	with bias	T1	11.936	2.3056	7.418	16.455
N	without bias	T2	7.123	0.6517	5.846	8.401
S	without bias	T2	5.966	1.0630	3.882	8.049
N	with bias	T2	8.166	0.5461	7.096	9.236

Óbito.câncer.família	Group2b	Tempo	emmean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
S	with bias	T2	11.175	2.3339	6.600	15.749
N	without bias	T3	6.095	0.6004	4.918	7.271
S	without bias	T3	4.937	0.9511	3.073	6.801
N	with bias	T3	7.094	0.5979	5.923	8.266
S	with bias	T3	10.103	2.2996	5.596	14.610

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Depressão

Descrição do escore HADS-D ao longo do tempo para a ocorrência de óbito por câncer em familiar

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Óbito câncer na família	Tempo	N	Min.	1ºQ	Mediana	Média	3ºQ	Máx.	DP
N	T1	71	0	3.00	5.0	6.14	8.00	18	3.962
S	T1	6	2	3.25	6.5	8.33	11.20	20	6.890
N	T2	71	0	3.00	4.0	5.28	7.00	16	3.657
S	T2	6	2	4.25	9.0	9.00	13.00	17	5.933
N	T3	71	0	2.00	4.0	4.75	6.00	18	3.600
S	T3	6	0	2.00	3.0	5.67	9.25	15	5.955

Efeito da ocorrência de óbito por câncer em familiar no escore HADS-A por modelos linear

	Estimate	Std.err	Wald	Pr(> W)
(Intercept)	5.6817	0.5977	90.3476	0.0000
Group = with bias	0.8604	0.9055	0.9029	0.3420
Tempo = T2	-1.1143	0.4673	5.6851	0.0171
Tempo = T3	-1.3429	0.5344	6.3135	0.0120
Óbito câncer família = S	-1.4296	1.1717	1.4887	0.2224
(Group=with bias)(Tempo=T2)	0.6857	0.6622	1.0723	0.3004
(Group=with bias)(Tempo=T3)	-0.2762	0.7407	0.1390	0.7092
(Group=with bias)(Óbito câncer família=S)	5.2378	2.9940	3.0604	0.0802

Óbito.câncer.família	Group2b	Tempo	emmean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
N	without bias	T1	5.682	0.5977	4.5101	6.853
S	without bias	T1	4.252	1.0431	2.2077	6.297
N	with bias	T1	6.542	0.6801	5.2091	7.875
S	with bias	T1	10.350	2.7544	4.9516	15.749
N	without bias	T2	4.567	0.4935	3.6002	5.535

Óbito.câncer.família	Group2b	Tempo em	mean	SE asymp.	LCL asymp.	UCL
S	without bias	T2	3.138	1.1519	0.8801	5.396
N	with bias	T2	6.114	0.6685	4.8033	7.424
S	with bias	T2	9.922	2.6635	4.7013	15.142
N	without bias	T3	4.339	0.5049	3.3493	5.328
S	without bias	T3	2.909	1.1200	0.7141	5.104
N	with bias	T3	4.923	0.6569	3.6355	6.211
S	with bias	T3	8.731	2.6934	3.4523	14.010

Erro! O nome de arquivo não foi especificado.

Referências

M. C. Jones. In discussion of Rigby, R. A. and Stasinopoulos, D. M. (2005) Generalized additive models for location, scale and shape, *Appl. Statist.*, 54:507–554, 2005.

Højsgaard, Søren, Ulrich Halekoh, e Jun Yan. 2005. “The R Package geepack for Generalized Estimating Equations”. *Journal of Statistical Software, Articles* 15 (2): 1–11. doi:[10.18637/jss.v015.i02](https://doi.org/10.18637/jss.v015.i02).

R Core Team. 2017. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.

Rigby, R. A., e D. M. Stasinopoulos. 2005. “Generalized additive models for location, scale and shape”. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 54 (3): 507–54. doi:[10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9876.2005.00510.x).