

**Universidade de São Paulo
Instituto de Matemática e Estatística**

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-22P21

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

**“Treino Olfativo personalizado para tratamento de disfunções persistente do
olfato pós Covid-19”**

**Airlane Pereira Alencar
Ciro Akiyoshi Higashi
Francisco Marcelo Monteiro da Rocha**

São Paulo, dezembro de 2022

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Treino Olfativo personalizado para tratamento de disfunções persistente do olfato pós Covid-19”

PESQUISADORA: Vanessa Castello Branco Pereira

ORIENTADORA: Prof. Dra. Mirella Gualtieri

INSTITUIÇÃO: Instituto de Psicologia - USP

FINALIDADE DO PROJETO: Mestrado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Airlane Pereira Alencar

Ciro Akiyoshi Higashi

Francisco Marcelo Monteiro da Rocha

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: ALENCAR, A.P.; HIGASHI, C.A.; da ROCHA, F.M.M. **Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Treino Olfativo personalizado para tratamento de disfunções persistente do olfato pós Covid-19”.** São Paulo, IME-USP, 2022. (RAE–CEA-22P21)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS:

SINGER, J. M.; NOBRE, J. S.; ROCHA, F. M. M. (2018). **Análise de dados longitudinais**. Versão preliminar. São Paulo. 312p. Disponível em: <https://www.ime.usp.br/~jmsinger/MAE0610/Singer&Nobre&Rocha2018jun.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022.

EPISODE #47 - Post COVID-19 condition. Site da Organização Mundial da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/science-in-5/episode-47---post-covid-19-condition?gclid=Cj0KCQjwkOqZBhDNARIsAACsbfIKYuTuH6txDS3_3KWfLq6hGQ321tx2C9yoFdn3AxSZtkcCi7hAOtQaAtmPEALw_wcB. Acesso em: 3 out. 2022.

Pesquisa avalia síndrome da Covid longa. Site do Instituto René Rachou Fiocruz Mina. Disponível em: <https://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/pesquisa-avalia-sindrome-da-covid-longa/>. Acesso em: 3 out. 2022.

MIRANDA, D. A. P.; GOMES, S. V. C.; FILGUEIRAS, P. S.; CORSINI, C. A.; ALMEIDA, N. B. F.; SILVA, R. A.; MEDEIROS, M. I. V. A. R. C.; VILELA, R. V. R.; FERNANDES, G. R.; GRENFELL, R. F. Q. *Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil*. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, 6 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac030>. Acesso em: 3 out. 2022.

FOX, J.; WEISBERG, S. (2018). **Appendix: Nonparametric Regression in R**. An R Companion to Applied Regression. 3.ed. SAGE Publications, Inc. 607p.

BURNHAM, K. P.; ANDERSON, D. R. (2004). *Multimodel inference: understanding aic and bic in model selection*. ***Sociological Methods and Research***, **33**, 261-304.

Long COVID or Post-COVID Conditions. Site do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Acesso em: 26 dez. 2022.

MONTGOMERY, D. C.; PECK, E. A.; VINING G. G. (2001). ***Introduction to Linear Regression Analysis***. 3.ed. New York: Wiley. 641p.

FAHRMEIR, L.; KNEIB, T.; LANG, S.; MARX, B. (2013). ***Regression : Models, Methods and Applications***. Berlin: Springer. 663p.

Introduction to Linear Regression Analysis, 5th Edition
by Douglas C. Montgomery, Elizabeth A. Peck, G. Geoffrey Vining
Released April 2012
Publisher(s): Wiley
ISBN: 9780470542811

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

R (versão 4.1.0)
RStudio (versão 2021.09.0)
Google Docs

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

03:010 – Análise Descritiva Unidimensional
03:020 – Análise Descritiva Multidimensional
03:990 – Outros

ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina - Epidemiologia (14:040)

Psicometria (14:090)

Resumo

A perda ou redução da habilidade olfativa é uma das diversas sequelas da COVID longa (CDC, 2022). O treino olfativo é um dos métodos de recuperação desta perda. A análise estatística do estudo tem como objetivo comparar a eficácia de dois treinos olfativos, um tradicional e um novo. O treino olfativo novo inclui uma diversidade maior de odores selecionados com base na memória afetiva, na valência hedônica e na agradabilidade. Além disso, também era de interesse analisar medidas pré e pós-tratamento de qualidade de vida e níveis de depressão para os dois grupos. Concluiu-se que o novo treino proposto têm uma eficácia maior na melhora das habilidades olfativas dos pacientes. Além disso, não houve diferença significativa entre grupos para as medidas de níveis de depressão, e para as de qualidade de vida, o grupo do treino tradicional tiveram maior aumento.

Sumário

1. Introdução	10
2. Objetivos	10
3. Descrição do estudo	11
4. Descrição das variáveis	11
4.1. Variáveis explicativas não longitudinais	11
4.2. Variáveis explicativas longitudinais	12
4.2.1. Medidas registradas nos períodos de 30, 60 e 90 dias de acompanhamento:	12
4.2.2. Medidas registradas no início e no fim do experimento (de 0 e 90 dias de acompanhamento)	13
4.3. Variáveis resposta	13
4.3.1. Medidas registradas nos períodos de 0, 30, 60 e 90 dias de acompanhamento	13
4.3.2. Medidas de melhora no pós-tratamento (diferença de 90 e 0 dias de acompanhamento)	13
5. Análise Descritiva	14
5.1. Caracterização da amostra	14
5.2. Variáveis longitudinais	15
5.2.1. Frequência e constância	15
5.2.2. Agradabilidade, memória afetiva e valência	16
5.2.3. Variáveis-resposta	16
5.2.3.1. Valores de UPSIT	17
5.2.3.2. Diferença de Beck	17
5.2.3.3. Diferença de WHOQOL	17
5.3. Auto-percepção	18
6. Análise Inferencial	19
6.1. Valores de UPSIT	19
6.1.1. Seleção de variáveis	19
6.1.2. Interpretação dos efeitos das variáveis explicativas	20
6.1.3. Análise de agradabilidade, valência e memória afetiva	20
6.2. BECK	21
6.2.1. Interpretação dos coeficientes	21
6.3. WHOQOL	22
6.3.1. Interpretação dos coeficientes	23
7. Conclusões	23
APÊNDICE A	25

APÊNDICE B	35
APÊNDICE C	55
Estrutura de covariância	56
Análise de diagnóstico	57

1. Introdução

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2. Dentre muitos de seus sintomas, está a perda do olfato. Um estudo longitudinal desenvolvido pela Fiocruz Minas (Miranda et al., 2022) constatou que cerca de metade das pessoas diagnosticadas possuíam sintomas pós-infecção que caracterizam o que a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022) chama de Covid longa.

Dentre os sintomas característicos da Covid longa está a perda ou diminuição da habilidade olfativa. Frente a ineficácia de tratamentos farmacológicos, popularizou-se o treino olfativo, método bem documentado desde 2009. Este tratamento caracteriza-se pelos 4 odorantes clássicos, que são utilizados durante todo o período de tratamento. No entanto, a escolha desses odorantes se dava através de uma teoria já ultrapassada, além de que não considerava a individualidade de cada paciente quanto à sua habilidade olfativa. Por fim, vale ressaltar que, por se tratar de um tratamento longo, a perda de acompanhamento e a falta de adesão são problemas comuns.

O estudo, objeto desta análise estatística, propõe um novo treino olfativo que tenta lidar com os problemas apontados. A personalização dos odores do tratamento assim como a modificação destes em cada acompanhamento são as principais mudanças em relação ao estudo tradicional. As mudanças propostas visam melhorar a eficácia do treino olfativo, aumentando tanto a aderência ao tratamento, quanto a eficácia deste.

2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar a eficácia e a adesão do novo tratamento proposto em comparação com o tratamento tradicional, assim como avaliar o efeito do tratamento com medidas de agradabilidade, valência hedônica¹ e memória afetiva. Como objetivos secundários, tem-se que também é de interesse avaliar o efeito do novo treino olfativo proposto em relação a medidas de níveis de depressão e qualidade de vida, assim como avaliar a auto-percepção do olfato dos pacientes.

¹ Valência hedônica é a qualidade afetiva relacionada à atratividade ou a aversão intrínseca a um evento, objeto ou situação.

3. Descrição do estudo

Os pacientes foram escolhidos através de uma triagem de inscrições digitais, que foram divulgadas via mídias sociais.

Os critérios de inclusão foram ter mais de 18 anos, apresentar teste positivo para Covid-19 no período da ocorrência da disfunção, ter tempo de disfunção igual ou maior de 90 dias, ser residente da cidade de SP ou grande SP, ter disponibilidade em se deslocar até o campus da USP em São Paulo a cada 30 dias e seguir o protocolo de tratamento diariamente.

Foram excluídos do estudo pessoas que não estavam de acordo com os critérios de inclusão e que possuíam comorbidades nasossinusais (por exemplo, rinite ou sinusite crônicas com crises de alta frequência), histórico de cirurgia ou trauma de face ou de crânio, que estavam sob qualquer outro tratamento para o olfato no momento da pesquisa.

Após a triagem restaram 62 participantes, 33 dos quais foram submetidos ao tratamento experimental e 29 ao tratamento tradicional. A associação de um tratamento a um paciente foi feita de forma aleatória.

O estudo consistiu em um experimento caso-controle, em que o novo treino personalizado proposto era o grupo experimental, e o tratamento tradicional era o grupo controle. Os dados são longitudinais, com 2, 3 ou 4 medidas repetidas ao longo de 12 semanas (90 dias).

4. Descrição das variáveis

4.1. Variáveis explicativas não longitudinais

- **Grupo:** Treino olfativo Personalizado e Clássico.
- **Idade** (anos)
- **Sexo:** Feminino e Masculino.

- **Queixa:** Auto relato sobre a percepção subjetiva de sintomas antes do início do tratamento - Anosmia , Hiposmia , Parosmia , Hiposmia e Parosmia e Anosmia e Fantosmia.
- **Tempo de disfunção** (meses): Tempo a partir do primeiro sintoma de alteração no olfato.
- **Comorbidades:** Presença de doenças nasossinusais - Não, Leve / a cada 6 meses, Recorrente / a cada 3 meses.
- **Fumante:** Não, Sim.
- **Média de agradabilidade:** Escore médio de 0 a 10, das notas de agradabilidade atribuídas aos kits dos treinos.
- **Efeito do tratamento:** Tem valor 1 se o tempo de acompanhamento é 60 ou 90 e o grupo é o Tradicional, e 0 caso contrário.

4.2. Variáveis explicativas longitudinais

- **Tempo de acompanhamento** (dias): Dias de acompanhamento - 0 (início do tratamento), 30, 60, 90 (fim do tratamento).

4.2.1. Medidas registradas nos períodos de 30, 60 e 90 dias de acompanhamento:

- **Constância:** Classificação baseada na quantidade de dias de cada semana, das 4 semanas do mês desde o último acompanhamento, em que o paciente realizou o tratamento - Desejada: 100%, Alta: 75% a 99%, Média: 50% a 74%, Baixa: 25% a 49%, Inexpressiva: 0% a 24%.
- **Frequência:** Média de quantas vezes o paciente realizou o tratamento por dia desde o último acompanhamento.
- **Agradabilidade:** Média calculada da nota atribuída aos 4 itens do primeiro kit de tratamento. Para o grupo controle, estes 4 itens eram fixos, por isso, a agradabilidade só foi medida uma única vez - Valores de 0 a 10, quanto maior, mais agradável.

- **Memória afetiva:** Quantidade de itens dentre os 4 do kit com memória afetiva. Medida apenas no grupo experimental.
- **Valência:** Média calculada a partir das notas atribuídas aos 4 itens do primeiro kit de tratamento. Para o grupo controle, os 4 itens eram fixos, por isso, a valência emocional só foi medida uma única vez - Valores de 0 a 10, quanto maior, maior valência emocional.
- **Diferença de UPSIT:** Diferença entre os valores de UPSIT de um tempo de acompanhamento e seu valor no tempo anterior.

4.2.2. Medidas registradas no início e no fim do experimento (de 0 e 90 dias de acompanhamento)

- **Percepção:** Nota auto atribuída sobre a percepção subjetiva das funções do olfato - valores de 0 a 10, onde 10 seria a melhor percepção e 0, a pior.

4.3. Variáveis resposta

4.3.1. Medidas registradas nos períodos de 0, 30, 60 e 90 dias de acompanhamento

- **Valores de UPSIT:** Escore do teste de identificação do olfato - Valores de 0 a 40, quanto maior, melhor é a identificação.

4.3.2. Medidas de melhora no pós-tratamento (diferença de 90 e 0 dias de acompanhamento)

- **Diferença de WHOQOL:** *World Health Organization Quality of Life Measure* - Diferença entre os escores pós e pré tratamento para medir qualidade de vida - Quanto maior, melhor a percepção.
- **Diferença de Beck:** Diferença no pós e pré tratamento dos escores do teste de Beck para medir níveis de depressão - Valores inteiros positivos, quanto maior, mais grave o nível de depressão, sendo valores acima de 40 considerados extrema depressão.

5. Análise Descritiva

A análise descritiva foi dividida em 2 partes: caracterização da amostra e análise das variáveis medidas ao longo do tempo.

5.1. Caracterização da amostra

Pela Figura B.1, nota-se que os pacientes do grupo Experimental possuem idades mais concentradas em torno dos 30 a 45 anos, com idade média de 39 anos, com erro padrão de 1,79 (Tabela A.1), apesar de neste mesmo grupo existirem pessoas com idades mais extremas (mais velhas e mais novas). O grupo Tradicional, por sua vez, possui idade média de 36 anos e as pessoas com idades mais diversas, com erro padrão de 2,38 (Tabela A.1), porém menos extremas.

Em relação ao sexo dos pacientes, a Figura B.2 mostra que temos mais que o dobro de mulheres em relação a homens, em ambos os grupos, sendo que a única diferença é que o grupo Tradicional tem apenas 7 homens (Tabela A.1).

Quanto à queixa baseada no auto relato dos pacientes (Figura B.3), vê-se uma distribuição bem diferente para cada grupo. Enquanto o grupo Experimental é quase completamente formado por pacientes cuja queixa é de Anosmia (42%) e Hiposmia + Parosmia (46%), o grupo Tradicional tem várias queixas, com exceção dos poucos casos na queixa de Anosmia + Fantosmia.

Para o tempo de disfunção em meses (Figura B.4), nota-se que, em geral, os pacientes do grupo Experimental possuem tempo de disfunção maior que o grupo Tradicional. O tempo médio de disfunção é de 15 meses no grupo Experimental e de 12 meses no grupo Tradicional.

Quanto às comorbidades (Figura B.5), nota-se que, para ambos os grupos, existe a prevalência de pessoas sem nenhuma doença, e para os pacientes com comorbidade, vê-se um número maior de pacientes com comorbidade leve em relação à comorbidade recorrente no grupo Experimental e um número igual de ambas as comorbidades no grupo Tradicional.

Em relação aos fumantes (Figura B.6), tem-se que a maioria dos pacientes em ambos os grupos não são fumantes e que o grupo Experimental tem número um pouco maior de fumantes que o Tradicional.

5.2. Variáveis longitudinais

Para a análise dos dados longitudinais, é necessária a visualização das medidas repetidas dos pacientes. Para isso, foram utilizados gráficos de perfis (Singer et al., 2018), assim como tabelas com medidas resumo para cada tempo de acompanhamento.

5.2.1. Frequência e constância

Como citado anteriormente na Seção 2, o efeito dos grupos na adesão aos tratamentos também é de interesse. Para isso, foram coletadas informações de constância e frequência após cada mês de tratamento.

Para os dados de frequência, vê-se pela Tabela A.2 que, logo após o primeiro mês de tratamento, já existe uma diferença significativa no número de dados faltantes da variável frequência de um grupo para o outro, sendo 3 no Experimental e 10 no Tradicional. Nota-se que durante os próximos meses de acompanhamento, os dados faltantes sempre ficam maiores no grupo Tradicional, apesar de que há saltos maiores de um mês para o outro no grupo Experimental.

As médias em todos os tempos de acompanhamento e em ambos os grupos parecem ser razoavelmente constantes, permanecendo em torno de 2,20. O mesmo vale para as medianas, tendo valores constantes iguais a 2. Os erros padrão, por sua vez, são diferentes. Enquanto no grupo Tradicional os valores ficam em torno de 0,25 em todos os tempos de acompanhamento, para o grupo Experimental nota-se uma tendência de crescimento, com valores iguais a 0,19, 0,22 e 0,34 nos tempos de acompanhamento de 30, 60 e 90 dias respectivamente.

Para medidas de constância (Tabela A.3), nota-se que em ambos os grupos há um crescimento no número de dados faltantes com o passar do tempo de acompanhamento.

Apesar disso, sempre há mais dados faltantes no grupo Tradicional em relação ao grupo Experimental, nos 3 tempos de acompanhamento.

Em relação às médias e erros padrões de constância, nota-se uma tendência de crescimento da média e dos erros padrões com o passar do tempo de acompanhamento, e uma tendência contrária, de diminuição, para a média do grupo Tradicional, que permanece com os erros padrões razoavelmente constantes, em torno de 0,23. É importante lembrar que, para essas classificações de constância, a categoria 1 corresponde a uma adesão boa e a 5, uma adesão ruim.

5.2.2. Agradabilidade, memória afetiva e valência

No início do estudo, foram coletados dados sobre todos os odores envolvidos para todos os pacientes, incluindo os 4 odores fixos do treino olfativo tradicional. Para cada odor, mediu-se agradabilidade, memória afetiva e valência. Como os 4 odores do kit de tratamento eram trocados a cada acompanhamento para o grupo Experimental, tem-se 4 medidas destas 3 variáveis e, para o grupo Tradicional, cujos odores eram fixos, tem-se apenas 1 medida de agradabilidade.

Para a agradabilidade (Tabela A.4), nota-se que, por conta da forma como foi elaborado o treino olfativo proposto, suas notas são bem maiores, em todos os tempos de acompanhamento, em comparação com o do kit único do treino Tradicional.

Em termos de valência (Tabela A.5), vê-se que as notas não parecem variar muito nos tempos em relação à média, mediana e erro padrão, e parecem ter valores bem altos de média, indicando uma valência alta nos kits do grupo Experimental.

Para a memória afetiva (Tabela A.6), tem-se que os kits em cada acompanhamento tinham em média 3 odores com memória afetiva. Vale ressaltar que, apesar da média e mediana serem altas, existem pacientes cujos kits não geraram memória afetiva alguma.

5.2.3. Variáveis-resposta

5.2.3.1. Valores de UPSIT

Nota-se no gráfico de perfis para ambos grupos (Figura B.9) que as curvas de *Loess* (Fox et al., 2018) ajustadas parecem se afastar a partir do acompanhamento de 60 dias, ficando maior para o grupo Experimental. Analisando os gráficos de perfis para cada grupo separadamente, vê-se que para o grupo Experimental (Figura B.7) a curva ajustada parece ter um crescimento razoavelmente constante durante todos os períodos de acompanhamento. O gráfico do grupo Tradicional (Figura B.8), por sua vez, mostra que parece haver uma estagnação nos valores de UPSIT entre os acompanhamentos de 30 e 60 dias, para assim voltar a crescer levemente entre os acompanhamentos de 60 e 90 dias.

Na análise de dados longitudinais também se faz necessário o estudo da variabilidade dos dados para cada medida repetida. No gráfico de perfis médios com intervalos de confiança (Figura B.10), nota-se que a variabilidade dos dados parece mudar para cada tempo de acompanhamento, com atenção para a variabilidade do grupo Tradicional no tempo de 60 dias, em que o intervalo de confiança parece ter crescido significativamente. Vê-se pela Tabela A.8, o desvio padrão do grupo Tradicional no tempo de 60 dias é grande, assim como parece ter havido uma perda de acompanhamento significativa nesse instante.

5.2.3.2. Diferença de Beck

No gráfico de diferença dos escores de Beck (escore pós treino menos a medida pré) (Figura B.11), vê-se que em ambos os grupos os valores das diferenças parecem ser majoritariamente negativos, ou seja, os dois tratamentos indicam menores valores de Beck no pós-tratamento, o que significa que após os treinos os níveis de depressão diminuiram.

Na Tabela A.8, pode-se ver que, em geral, o grupo Tradicional possui quedas um pouco maiores de Beck, apresentando menores médias. Apesar disso, o grupo Tradicional também apresenta maior variabilidade, possuindo maior erro padrão.

5.2.3.3. Diferença de WHOQOL

Para a diferença de WHOQOL (Figura B.12), vê-se que em ambos os grupos os valores são em sua maioria positivos, indicando melhora da qualidade de vida no pós-tratamento. Vale ressaltar que o grupo Tradicional possui valores de diferença maiores que o Experimental.

Na Tabela A.9, vê-se que, assim como o gráfico indicava, o grupo Tradicional tem média da diferença maior, e erro padrão similar ao outro grupo.

5.3. Auto-percepção

No pré e pós tratamento (0 e 90 dias de acompanhamento respectivamente) foram coletados escores da autopercepção de cada paciente em relação a sua habilidade olfativa. O escore varia de 0 a 10, sendo 0 um olfato ruim e 10 um olfato bom.

Nota-se pela Tabela A.10 que ambos os grupos possuem dados faltantes para esta variável, sendo 28 o número de pacientes com esta medida do grupo Experimental e 17 do Tradicional.

A Figura B.13 mostra um gráfico de Draftsman das notas auto atribuídas e dos valores de UPSIT no pré e no pós-tratamento para ambos os grupos. Existem 4 informações embutidas nesse gráfico em cada um de seus quadrantes.

No canto superior esquerdo e inferior direito estão curvas da densidade dos valores de UPSIT e da nota auto atribuída por grupo, respectivamente. Neles vê-se que os valores de UPSIT parecem bem distribuídos entre valores de 10 e 28, havendo uma concentração maior em valores médios para o grupo Tradicional. Nota-se também notas de auto-percepção concentradas em valores próximos a zero para ambos os grupos, o que é esperado uma vez que são medidas do pré-tratamento.

No canto superior direito e inferior esquerdo estão algumas informações sobre a relação dessas duas variáveis, têm-se por exemplo, o grupo Tradicional tem uma correlação maior que o Experimental, ou seja, nota-se uma tendência mais forte no grupo Tradicional de concordância entre autopercepção e valores de UPSIT.

A Figura B.14, por sua vez, é idêntica à anterior, com exceção de que agora são valores de UPSIT e autopercepção no pós-tratamento. Os gráficos são interpretados da mesma forma que anteriormente.

Nota-se que para os valores de UPSIT no dia 90 de acompanhamento o grupo Experimental parece conter notas mais altas que o Tradicional. Também é possível ver que as notas de

autopercepção aumentaram significativamente para ambos os grupos em relação ao pré-tratamento.

Uma outra mudança em relação ao pré-tratamento é a de que enquanto no grupo Tradicional a correlação parece ficar constante, a correlação do grupo Experimental aumentou bruscamente, ou seja, ao contrário do que aconteceu no pré-tratamento, o grupo Experimental mostra uma auto percepção bastante concordante com o que os valores de UPSIT indicam.

Analisando ambos os gráficos (figuras) em conjunto, pode-se dizer que para ambos os tratamentos houve melhora nas notas de UPSIT e nas notas de auto-percepção no pré e pós-tratamento. Vale ressaltar que no grupo Experimental houve uma grande melhora na concordância entre as autopercepções e os valores de UPSIT após o tratamento.

6. Análise Inferencial

A análise inferencial será realizada em 3 partes, uma para cada variável resposta.

6.1. Valores de UPSIT

Para o UPSIT foi ajustado um modelo linear gaussiano misto (Singer et al., 2018). O processo usual para este tipo de modelagem é ajustar a estrutura de covariância primeiro, para assim, selecionar as variáveis significativas.

Vale ressaltar que a variável de efeito do tratamento foi criada após a análise do gráfico de perfis (Figura B.10). Na figura é possível ver que as duas retas médias parecem estar paralelas com uma queda entre o período de 30 e 60 dias de acompanhamento para o grupo Tradicional. O objetivo é estimar essa diferença dos valores de UPSIT dos tratamentos mostrada no gráfico.

O processo de ajuste da estrutura de covariância e a análise de diagnóstico aprofundada estão no Apêndice C.

6.1.1. Seleção de variáveis

Após estabelecida a estrutura de covariância do modelo, é necessário fazer a seleção de variáveis que apresentam efeito significativo na variável resposta. Para isso, foi feito um *backward selection* e o critério de saída de uma variável em cada etapa foi ter o maior valor-p

superior a 0,05 no teste de Wald para um único parâmetro. A Tabela A.12 mostra todas as etapas deste processo, com variável retirada e respectivo valor-p. Por fim, também foi testado se os interceptos diferentes para cada grupo eram iguais através do teste de hipóteses linear via estatística de Wald e o valor-p respectivo foi de 0,8222, ou seja, foi ajustado um modelo com intercepto geral único.

As estimativas dos coeficientes, seus erros padrão e valores-p estão na Tabela A.13. As estimativas de cada componente de variância e das variâncias dos erros do modelo estão na Tabela A.14 e Tabela A.15 respectivamente.

6.1.2. Interpretação dos efeitos das variáveis explicativas

As variáveis que não têm efeito significativo no UPSIT médio estão apresentadas na Tabela A.12 com seus respectivos valores-p. As variáveis que tiveram efeito significativo são apresentadas na Tabela A.13. As estimativas dos coeficientes apresentados têm seu respectivo erro padrão entre parênteses.

Com base no resultado apresentado na Tabela A.13, pode-se concluir que um paciente no início do tratamento, do sexo masculino tem em média um valor de UPSIT de 19,15 (0,8537). Estima-se também que para um mesmo paciente seu valor de UPSIT aumente, em média, 0,10 (0,0082) a cada dia de acompanhamento. Em relação ao sexo, estima-se que as mulheres têm um UPSIT médio 1,82 (0,9597) menor, tendo um UPSIT médio no instante inicial de 17,37.

Por fim, para pacientes do grupo Tradicional nos dias de acompanhamento de 60 e 90 dias, estimou-se uma queda no UPSIT médio de 2,65 unidades (0,8890) com relação ao grupo Experimental. É bom ressaltar que não houve diferença significativa nos valores de UPSIT entre os grupos para 0 e 30 dias.

6.1.3. Análise de agradabilidade, valência e memória afetiva

Apesar da média de agradabilidade não ter sido significativa no modelo final, têm-se medidas das variáveis de agradabilidade, valência e memória afetiva para cada kit do treino olfativo Experimental, ou seja, para 30, 60 e 90 dias de acompanhamento.

Esta análise só foi feita para o grupo Experimental pois as medidas de valência e memória só foram medidas para este grupo, o que explica também o motivo destas variáveis não terem sido adicionadas no modelo de regressão.

É de interesse identificar qual aspecto do novo tratamento está associado com o efeito do tratamento. Para isso, analisou-se as correlações entre as diferenças de UPSIT e as variáveis nos 3 tempos de acompanhamento. Na Tabela A.16, têm-se os valores destas correlações para cada tempo de acompanhamento e para cada variável.

Como dito na Seção 6.1, o efeito do tratamento está associado à queda dos valores de UPSIT a partir do acompanhamento de 30 dias, logo as correlações de maior interesse seriam as dos valores das diferenças no segundo kit, ou seja, a diferença dos 60 dias. Nota-se que, em geral, as associações não são tão fortes, mas a variável de agradabilidade foi a que apresentou maior correlação de 0,24, seguida pela memória afetiva, com valor igual a 0,18 e, ao contrário do esperado, uma associação negativa para a variável de valência igual a -0,19.

6.2. BECK

A variável Beck foi analisada utilizando-se uma regressão linear múltipla (Montgomery et al., 2001). As variáveis explicativas iniciais incluídas foram: grupo, sexo, idade, fumante, tempo de disfunção e comorbidade.

O critério de seleção de variáveis foi o *backward* e o critério de saída foi ter valor-p maior que 0,10 no teste uniparamétrico de Wald (Fahrmeir et al., 2013). A Tabela A.17 apresenta os valores-p das variáveis que não tiveram efeito significativo sobre a variável Beck.

O modelo final e suas estimativas estão na Tabela A.18.

A suposição de normalidade é checada através da Figura B.15 e espera-se que os pontos estejam contidos nas bandas. Vê-se que existem alguns pontos discrepantes, mas como a banda de confiança é de 95% é normal alguns pontos destoarem.

Na Figura B.16, espera-se que a média dos resíduos sejam próximas de 0 e possuam variabilidade similar nos diferentes valores ajustados. Para o modelo final, então, o gráfico indica um ajuste adequado.

6.2.1. Interpretação dos coeficientes

As variáveis Comorbidade Leve ($p=0,9824$), Fumante ($p=0,8655$), Tempo de disfunção ($p=0,8526$), Idade ($p=0,6019$) e Grupo ($p=0,1963$) não têm efeito estatisticamente significativo sobre a diferença média de Beck pós e pré tratamento (Tabela A.17). O teste F (Fahrmeir et al., 2013) checa a significância destas variáveis em conjunto e, para este caso, possui valor-p de 0,8608, ou seja, todas essas variáveis têm efeito não significativo.

As estimativas da Tabela A.18 são interpretadas e seus erros padrão são apresentados entre parênteses.

O modelo final ajustado mostra que homens sem comorbidade ou com comorbidade leve possuem, em média, diferença de Beck de 0,07 (1,33), porém essa diferença não é estatisticamente diferente de zero ($p=0,9577$), ou seja, o Beck médio não melhorou após o tratamento.

Concluiu-se que mulheres têm, em média, diferença de Beck menor que homens em 3,27 (1,54) pontos no escore e essa diferença é significativa ($p=0,0404$), ou seja, as mulheres apresentam uma significativa redução no Beck médio após o tratamento

Por fim, em relação à comorbidade, concluiu-se que pacientes com comorbidade recorrente têm, em média, 4,14 (2,17) unidades a mais na diferença de escore de Beck, ou seja, até tiveram uma piora no Beck após o tratamento.

A Figura B.17 apresenta os gráficos *boxplot* das diferenças de Beck para as variáveis de sexo e comorbidade (Recorrente). Nota-se que, de fato, parece existir diferenças significativas na diferença quando os dados são separados para estas variáveis. Vale ressaltar que apenas um homem possuía comorbidade Recorrente. Em geral, as mulheres melhoraram mas as com comorbidade recorrente pioraram.

6.3. WHOQOL

A variável WHOQOL foi analisada utilizando-se um modelo de regressão linear múltipla. As variáveis explicativas iniciais incluídas foram: grupo, sexo, idade, fumante, tempo de disfunção e comorbidade.

O critério de seleção de variáveis foi o *backward* e o critério de saída foi ter o maior valor-p acima de 0,05 no teste uniparamétrico de Wald. A Tabela A.17 apresenta a ordem de saída e valor-p correspondente a cada variável.

Assim como o modelo de Beck, as suposições são checadas graficamente e são interpretadas da mesma maneira. Ambos os gráficos (Figura B.18 e Figura B.19) indicam um ajuste adequado.

6.3.1. Interpretação dos coeficientes

As variáveis que não tiveram efeito sobre a diferença do WHOQOL pós e pré tratamento estão na Tabela A.19. O teste F para testar a significância das variáveis retiradas conjuntamente teve valor-p de 0,8056, indicando que a retirada das variáveis foi significativa e levou a um melhor ajuste.

As estimativas estão na Tabela A.20 e os erros padrões das estimativas dos coeficientes estão entre parênteses.

Concluiu-se que os homens do grupo Experimental tem diferença pós-pré, em média, -0,14 (0,41) mas essa diferença de WHOQOL não é significativa ($p=0,7202$), ou seja o WHOQOL pré e pós são iguais.

O grupo Tradicional tem, em média, 1,13 (0,41) a mais de diferença de WHOQOL do que o grupo Experimental, ou seja, no grupo Tradicional houve um aumento do índice de qualidade de vida após o tratamento ($p=0,0086$). O grupo Tradicional tem crescimento maior nos valores de WHOQOL no pós-tratamento como pode ser visualizado na Figura B.12.

Por fim, concluiu-se que mulheres têm, em média, diferença maior que homens em 0,86 ($ep=0,45$, valor- $p=0,0639$) ponto no escore de WHOQOL. Essa diferença é significativa se considerarmos o nível de significância de 10% e não seria para o nível de significância de 5%.

A Figura B.20 apresenta os gráficos *boxplot* das diferenças de WHOQOL para as variáveis de sexo e grupo. Nota-se que existem diferenças significativas na diferença quando segmentamos nestas variáveis e as conclusões do modelo se mantêm: grupo Tradicional com diferenças maiores e mulheres com diferenças maiores.

7. Conclusões

Neste trabalho, foi feita a análise estatística dos dados de pacientes submetidos a dois treinos olfativos a fim de estimar o efeito de um novo tratamento proposto. Em um primeiro momento, foi feita uma análise dos valores de UPSIT durante todos os tempos de

acompanhamento. Nessa análise, pode-se concluir que o efeito do tratamento proposto é positivo, ou seja, pacientes do grupo Experimental têm, em média, 2,60 pontos a mais nos valores de UPSIT que o outro grupo a partir de 60 dias de acompanhamento. Além disso, concluiu-se que as mulheres têm um UPSIT médio 1,77 menor e que conforme os dias de tratamento passam, os valores de UPSIT crescem em média, 0,10.

Após essa análise geral, buscou-se verificar possíveis associações para os altos valores de UPSIT no novo treino proposto e concluiu-se que a agradabilidade dos odorantes personalizados tem associação positiva com o efeito do tratamento.

Em relação às diferenças de Beck, concluiu-se que homens e pacientes com comorbidade recorrente apresentam diferenças maiores, ou seja, níveis de depressão maiores no pós-tratamento em comparação com o pré. Além disso, não obteve-se diferença significativa entre os grupos.

Por fim, para as diferenças de WHOQOL, concluiu-se que o grupo Tradicional e mulheres obtiveram maiores valores, ou seja, maior qualidade de vida no pós-tratamento em relação ao início.

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1 Tabela de frequências para variáveis categóricas, e média com erro padrão para variáveis numéricas

	Experimental (n=33)	Tradicional (n=29)
Idade (EP)	39 (1,79)	36 (2,38)
Sexo (%)		
Feminino	22 (67%)	22 (76%)
Masculino	11 (33%)	7 (24%)
Queixa (%)		
Anosmia	14 (42%)	6 (21%)
Hiposmia	1 (3%)	7 (24%)
Parosmia	3 (9%)	7 (24%)
Hiposmia+Parosmia	15 (46%)	8 (28%)
Anosmia+Fantosmia	0 (0%)	1 (3%)
Tempo de disfunção (EP)	15 (0,73)	12 (1,02)
Comorbidade (%)		
Não	22 (67%)	21 (72%)
Leve	9 (27%)	4 (14%)
Recorrente	2 (6%)	4 (14%)
Fumante (%)		
Não	27 (82%)	26 (90%)
Sim	6 (18%)	3 (10%)

Tabela A.2 Medidas resumo de frequência

Grupo	Tempo de Acompanhamento	Tamanho (sem faltantes)	Número de faltantes	Média	Mediana	Erro padrão
Experimental	30	30	3	2,16	2	0,19
	60	28	5	2,18	2	0,22
	90	24	9	2,20	2	0,34
Tradicional	30	19	10	2,26	2	0,22
	60	18	11	2,21	2	0,27
	90	17	12	2,14	2	0,27

Tabela A.3 Medidas resumo de constância

Grupo	Tempo de Acompanhamento	Tamanho (sem faltantes)	Número de faltantes	Média	Mediana	Erro padrão
Experimental	30	31	2	1,65	1	0,15
	60	29	4	1,79	1	0,18
	90	27	6	2,00	1	0,25
Tradicional	30	24	5	1,75	1	0,24
	60	18	11	1,61	1	0,26
	90	16	13	1,44	1	0,20

Tabela A.4 Medidas resumo de agradabilidade

Grupo	Dias	Tamanho	Média	Mediana	Mín.	Máx.	Erro padrão
Experimental	0	33	9,77	10,00	8,40	10,00	0,06
	30	31	9,54	9,60	8,70	10,00	0,07
	60	29	9,20	9,30	8,30	9,90	0,08
Tradicional	0	29	6,65	6,60	2,00	9,30	0,31

Tabela A.5 Medidas resumo de valência para o grupo experimental

Dias	Tamanho	Média	Mediana	Mín.	Máx.	Erro padrão
0	32	9,47	9,80	5,70	10,00	0,16
30	31	9,10	9,20	7,10	10,00	0,15
60	28	9,32	9,60	7,60	10,00	0,14

Tabela A.6 Medidas resumo de memória afetiva para o grupo experimental

Dias	Tamanho	Média	Mediana	Mín.	Máx.	Erro padrão
0	33	0,67	0,75	0,00	1,00	0,05
30	31	0,76	0,75	0,25	1,00	0,04
60	29	0,73	0,75	0,00	1,00	0,05

Tabela A.7 Medidas resumo de UPSIT

Grupo	Dias	Tamanho	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mín.	Máx.	Erro padrão
Experimental	0	33	18,58	18,00	4,63	11,00	27,00	0,81
	30	31	20,35	21,00	5,14	9,00	29,00	0,92
	60	29	23,59	22,00	4,98	18,00	37,00	0,93
	90	28	27,82	28,00	4,19	17,00	35,00	0,79
Tradicional	0	29	18,07	18,00	3,88	10,00	25,00	0,72
	30	24	20,67	21,50	4,80	12,00	29,00	0,98
	60	19	20,89	20,00	5,35	12,00	31,00	1,23
	90	17	25,41	25,00	3,92	19,00	34,00	0,95

Tabela A.8 Medidas resumo da diferença de Beck

Grupo	Tamanho	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mín.	Máx.	Erro padrão
Experimental	28	-1,28	-1	4,0629	-9	9	0,7678
Tradicional	17	-2,82	-2	5,9815	-19	7	1,4507

Tabela A.9 Medidas resumo da diferença de WHOQOL

Grupo	Tamanho	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mín.	Máx.	Erro padrão
Experimental	28	0,46	0,76	1,4788	-2,30	3,07	0,2794
Tradicional	17	1,64	1,53	1,1975	-0,15	4,15	0,2904

Tabela A.10 Medidas resumo de percepção

Grupo	Dias	Tamanho	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mín.	Máx.	Erro padrão
Experimental	0	28	1,98	2	1,8533	0,00	6,00	0,3502
	90	28	6,12	7	2,3594	0,00	9,00	0,4458
Tradicional	0	17	2,05	1	2,2561	0,00	6,50	0,5471
	90	17	6,97	7	1,6906	3,00	10,00	0,4100

Tabela A.11 Valores de AIC no modelo saturado inicial, no modelo saturado com nova estrutura de covariâncias e no modelo final

Modelo	AIC	Log-verossimilhança
Saturado inicial	1225,77	-596,88
Saturado com nova estrutura de covariâncias	1219,01	-590,50
Final	1203,33	-590,66

Tabela A.12 Ordem (de cima para baixo) de saída na seleção do modelo de UPSIT com seus respectivos valores-p

Variável	Valor-p
Comorbidade (Leve)	0,8849
Tempo de disfunção	0,8302
Fumante	0,7179
Média de agradabilidade	0,3492
Interação de grupo e dias	0,3861
Idade	0,1226
Comorbidade (Recorrente)	0,1954

Tabela A.13 Estimativas pontuais e intervalares, erros padrão e valor-p do modelo final de UPSIT

Coeficiente	Estimativa	Intervalo 95% (inferior)	Intervalo 95% Superior	Erro-padrão	Valor-p
Intercepto	19,15	17,46	20,83	0,8537	<0,0001
Dias	0,10	0,09	0,12	0,0082	<0,0001
Efeito do tratamento	-2,65	-4,40	-0,89	0,8890	0,0013
Sexo (Feminino)	-1,82	-3,73	0,10	0,9597	0,0349

Tabela A.14 Estimativas das componentes de variância do modelo de UPSIT

Componente da variância	Estimativas
Efeito aleatório de intercepto	9,8165
Efeito aleatório de dias	0,0004
Residual	8,3933

Tabela A.15 Estimativas das variâncias dos erros do modelo de UPSIT

Variâncias dos erros do modelo	Estimativas
Experimental	8,3933
Tradicional	11,6718
Pacientes 25 e 28	42,6564
Pacientes 51 e 58	30,0278

Tabela A.16 Correlações das diferenças de UPSIT com as variáveis de agradabilidade, memória afetiva e valência para os 3 kits

Dias	Variável	Correlação com a diferença de UPSIT
30	Agradabilidade	-0,25
	Memória afetiva	0,39
	Valência	0,25
60	Agradabilidade	0,24
	Memória afetiva	0,18
	Valência	-0,19
90	Agradabilidade	-0,11
	Memória afetiva	-0,20
	Valência	0,04

Tabela A.17 Ordem (de cima para baixo) de saída na seleção do modelo de Beck com seus respectivos valores-p

Variável	Valor-p
Comorbidade (Leve)	0,9824
Fumante	0,8655
Tempo de disfunção	0,8526
Idade	0,6019
Grupo	0,1963

Tabela A.18 Estimativas pontuais e intervalares, erros padrão e valor-p do modelo final para a Diferença pós-pré de Beck

Coefficiente	Estimativa	Erro-padrão	Valor-p
Intercepto	0,07	1,3350	0,9577
Sexo (Feminino)	-3,27	1,5467	0,0404
Comorbidade (Recorrente)	4,14	2,1764	0,0637

Tabela A.19 Ordem (de cima para baixo) de saída na seleção do modelo de WHOQOL com seus respectivos valores-p

Variável	Valor-p
Comorbidade (Recorrente)	0,9268
Tempo de disfunção	0,7406
Idade	0,4989
Fumante	0,3475
Comorbidade (Leve)	0,3394

Tabela A.20 Estimativas pontuais e intervalares, erros padrão e valor-p do modelo final de WHOQOL

Coefficiente	Estimativa	Erro-padrão	Valor-p
Intercepto	-0,14	0,4108	0,7202
Grupo (Tradicional)	1,13	0,4129	0,0086
Sexo (Feminino)	0,86	0,4526	0,0639

APÊNDICE B

Figuras

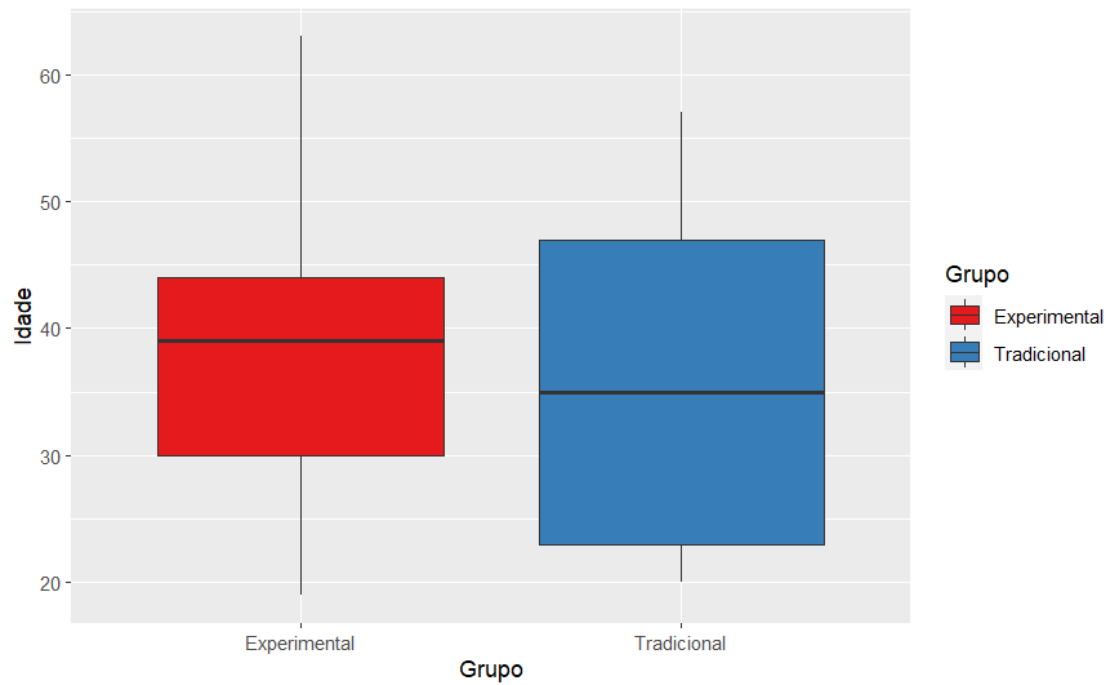


Figura B.1 *Boxplot* de Idade por Grupo

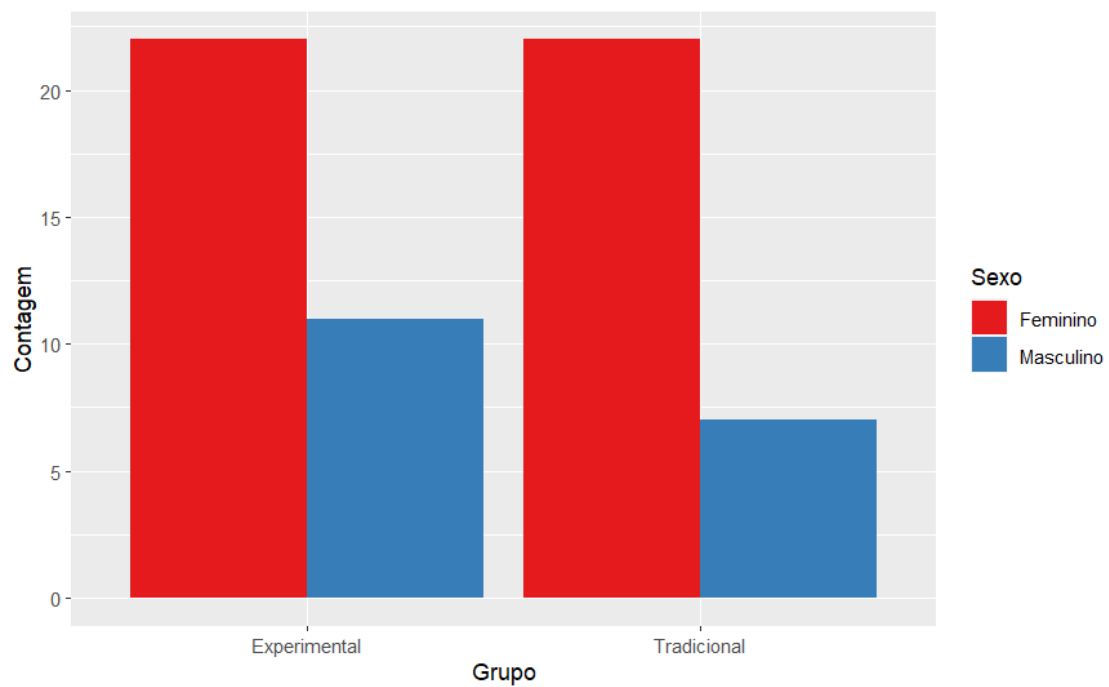


Figura B.2 Contagem por Sexo e Grupo

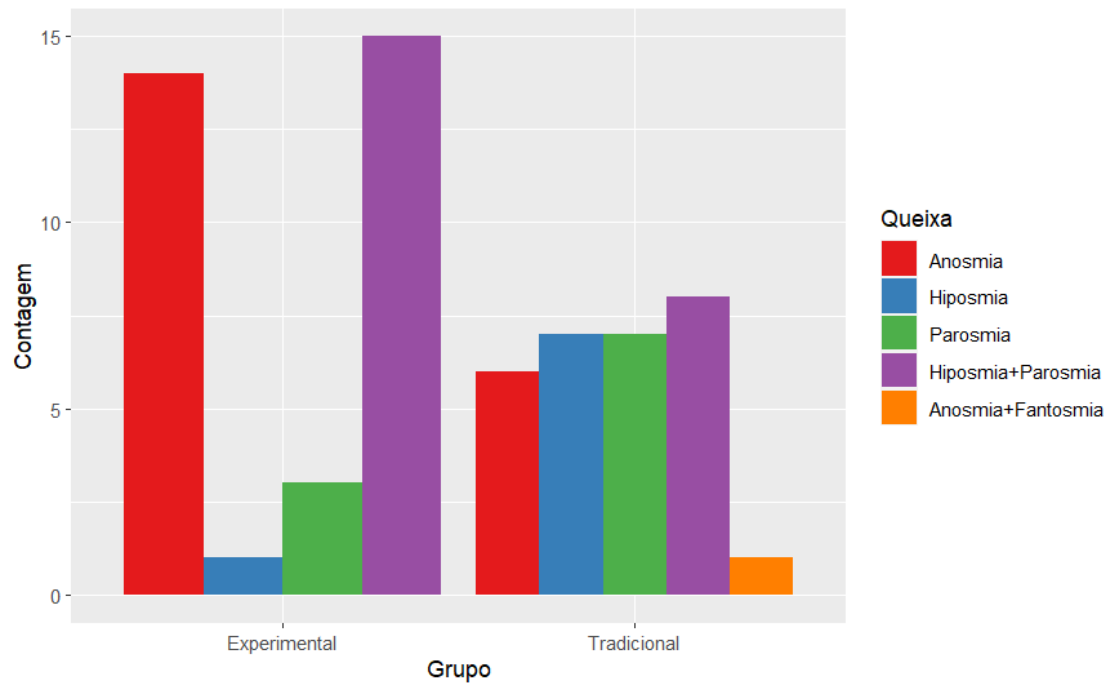


Figura B.3 Contagem por Queixa e Grupo

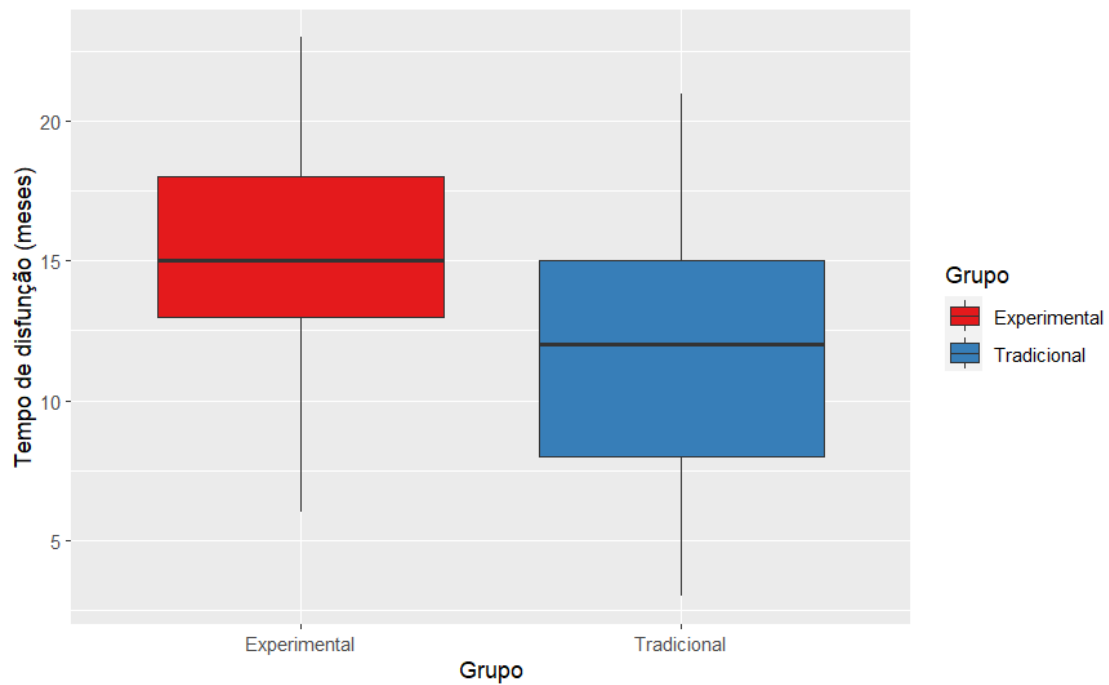


Figura B.4 Boxplot de Tempo de disfunção por Grupo

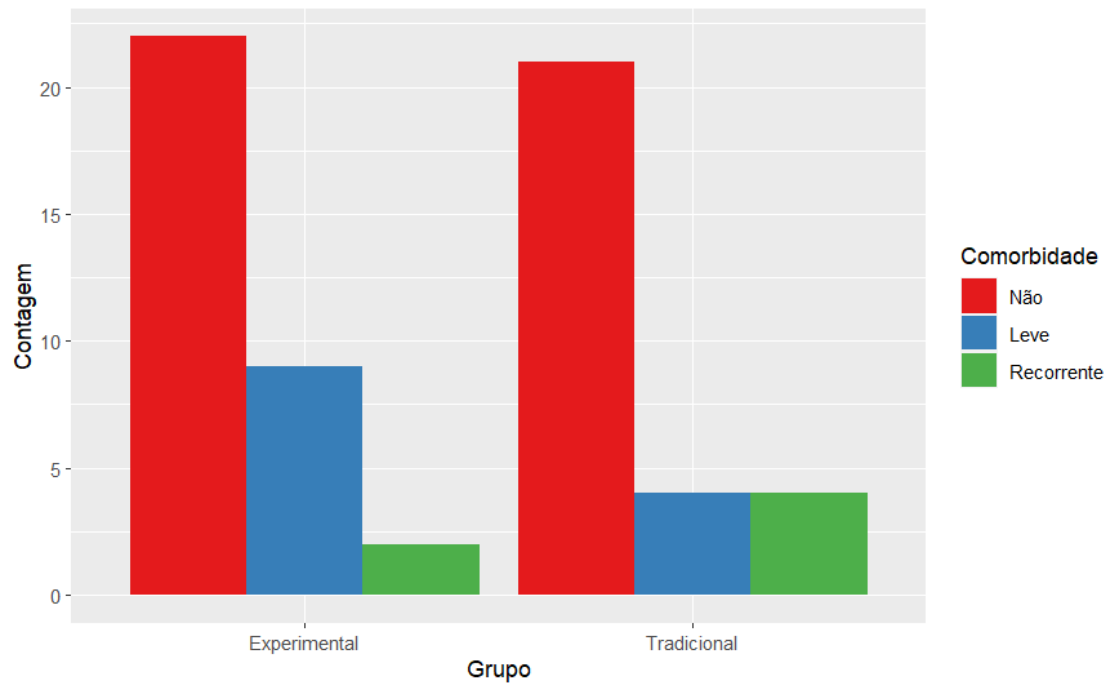


Figura B.5 Contagem por Comorbidade e Grupo

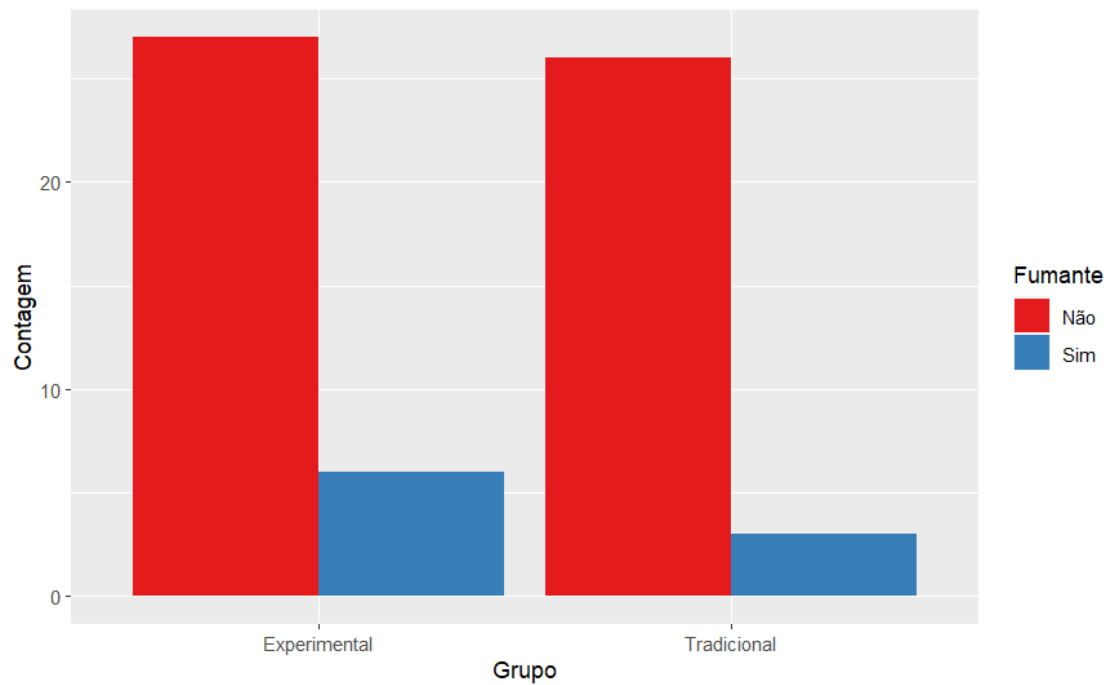


Figura B.6 Contagem por Fumante e Grupo

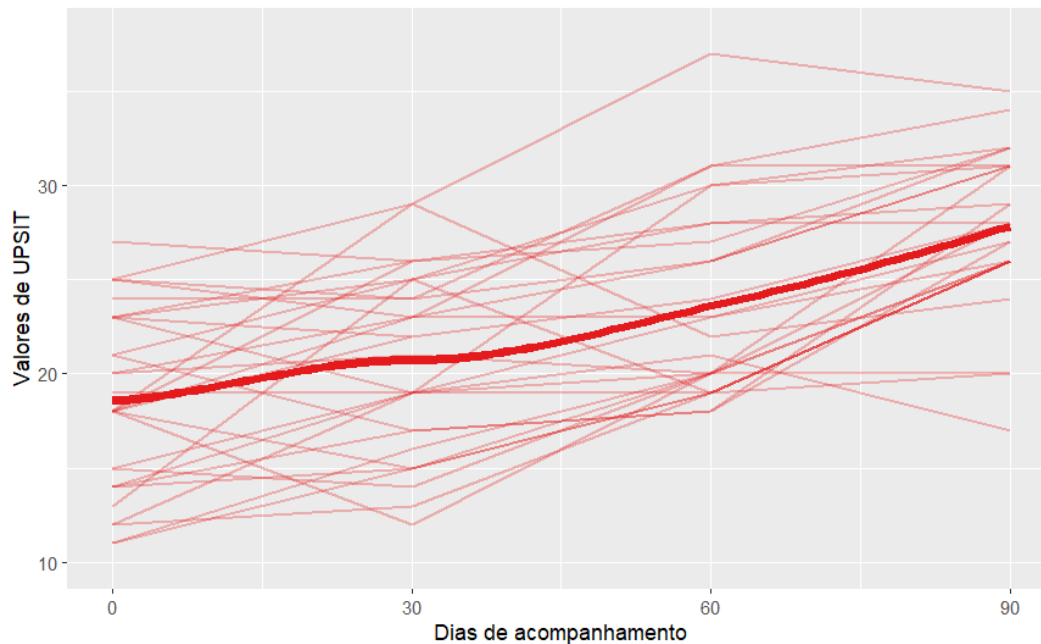


Figura B.7 Gráfico de perfil de valores de UPSIT para o grupo Experimental com curva de Loess ajustada (cor mais escura)

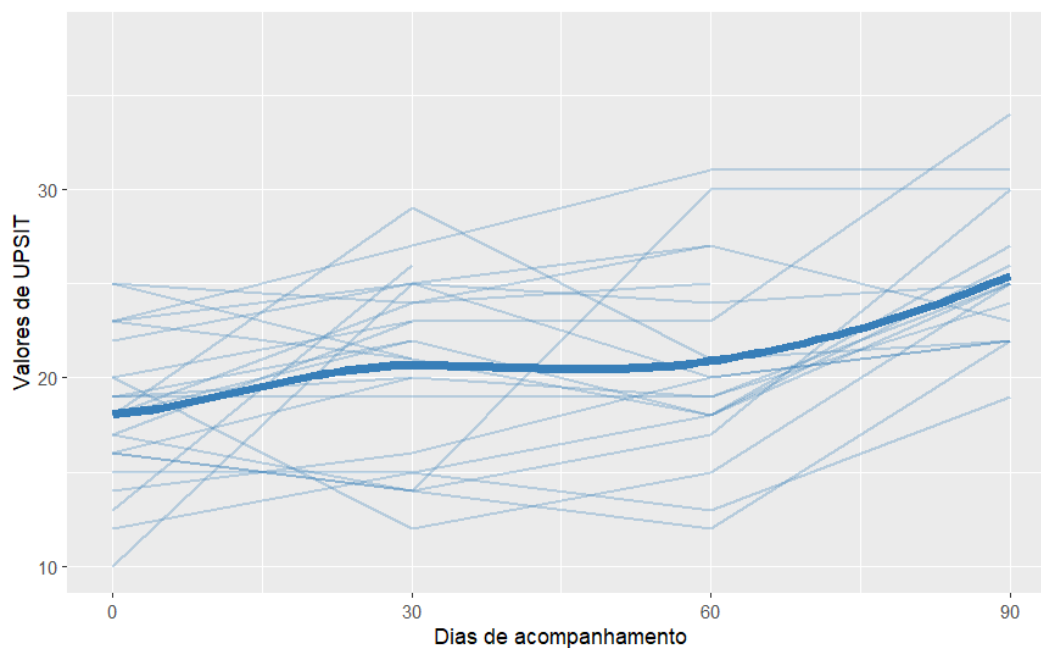


Figura B.8 Gráfico de perfil de valores de UPSIT para o grupo Tradicional com curva de Loess ajustada (cor mais escura)

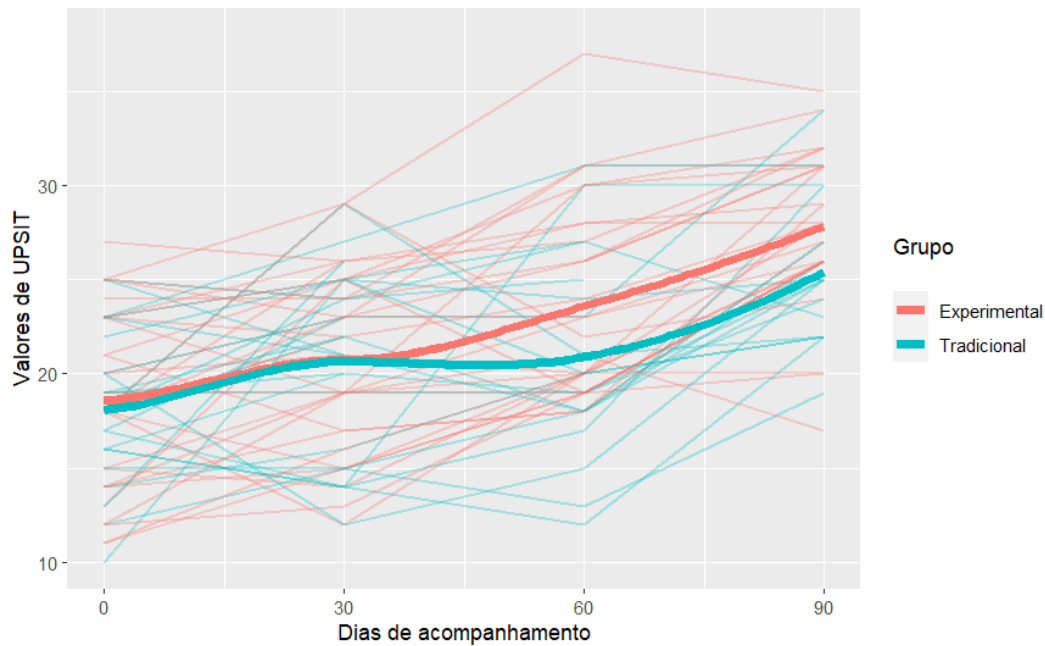


Figura B.9 Gráfico de perfis de valores de UPSIT para ambos os grupos com curva de Loess ajustada (cores mais escuras)

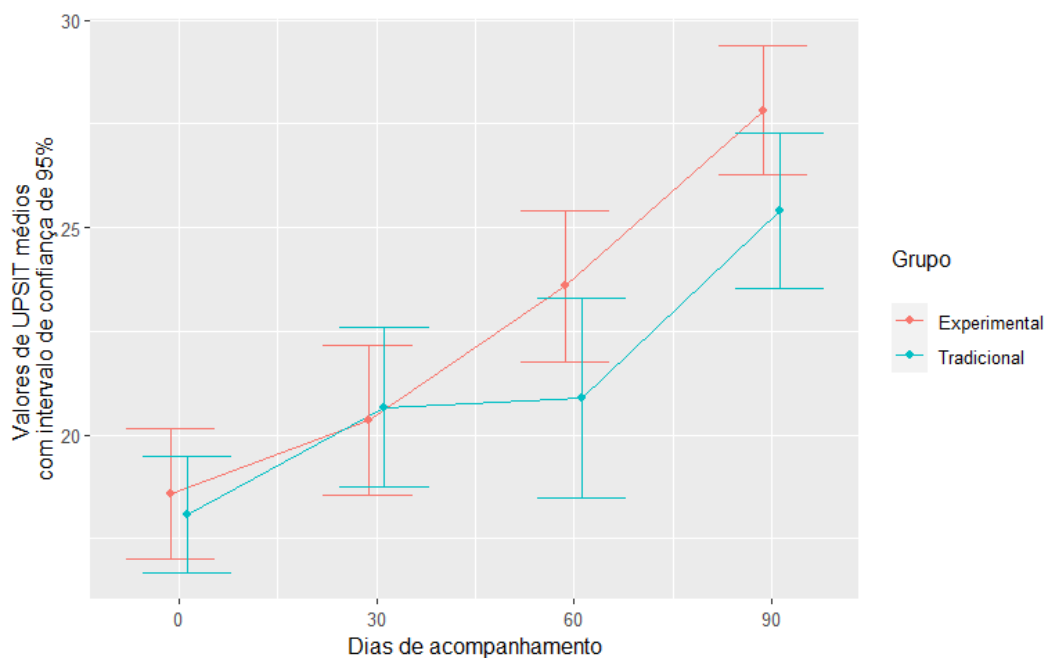


Figura B.10 Gráfico de perfil médio de valores de UPSIT com intervalo de confiança de 95%

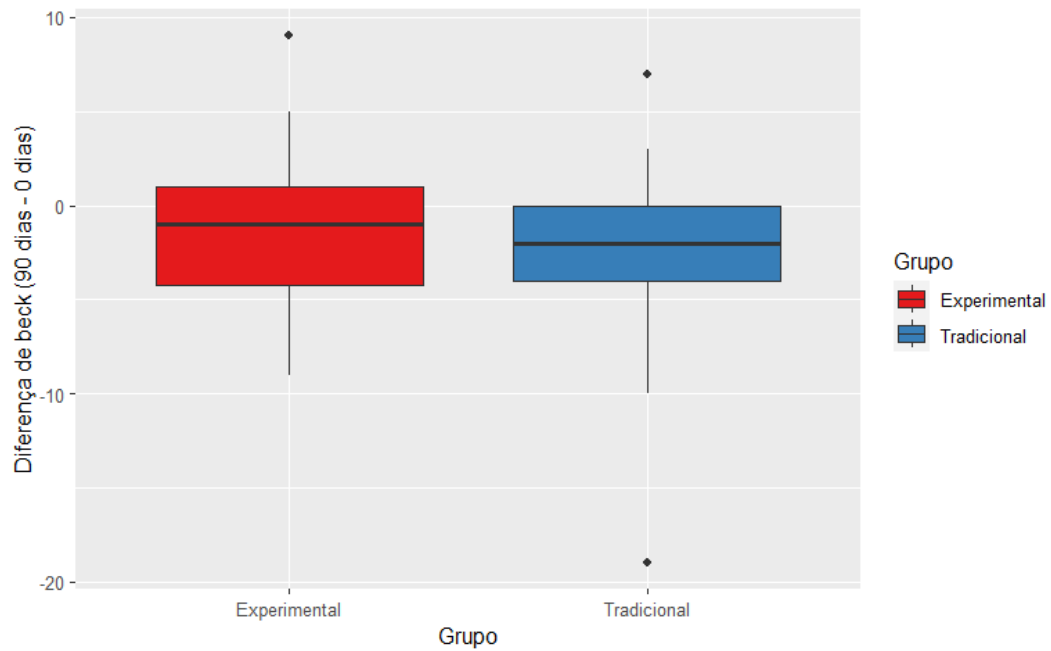


Figura B.11 *Boxplot* da diferença de Beck por grupo

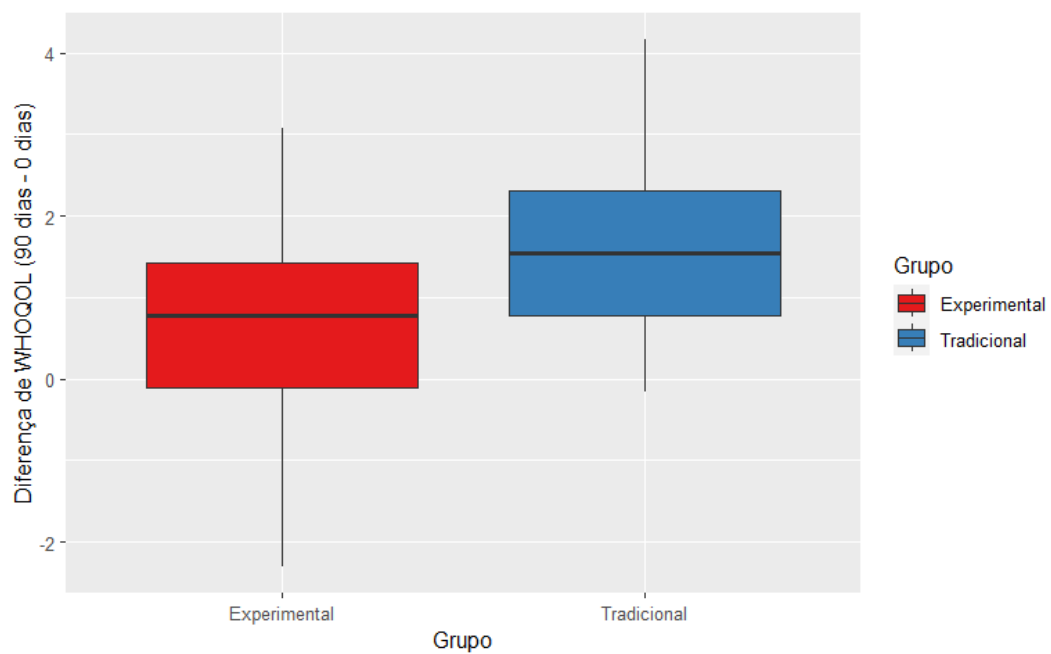


Figura B.12 *Boxplot* da diferença de WHOQOL por grupo

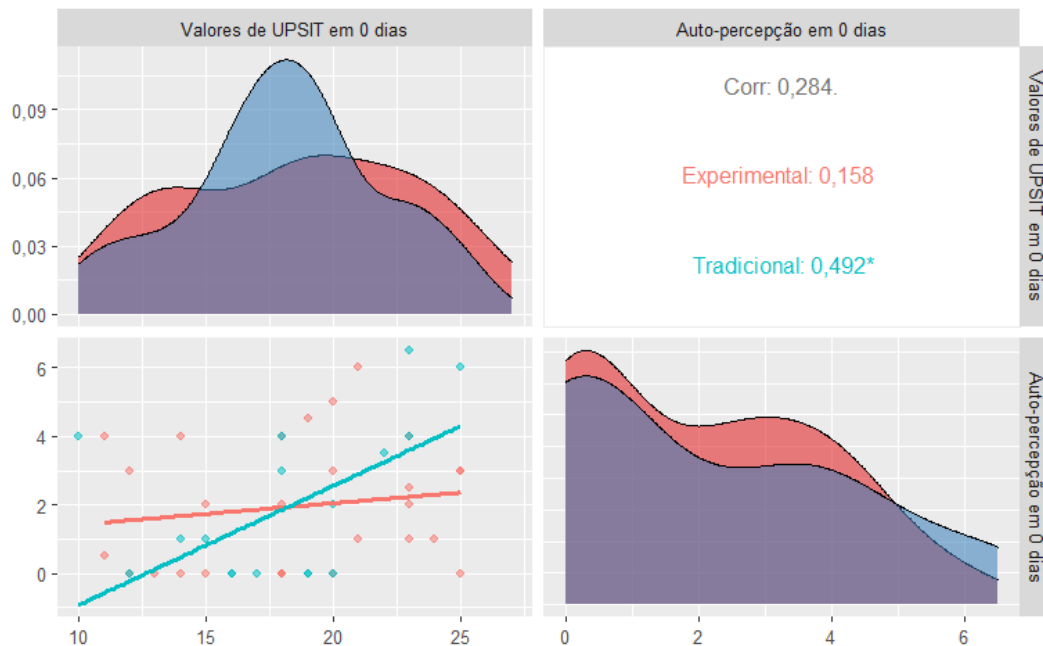


Figura B.13 Gráfico de Draftsman das variáveis de UPSIT e percepção no início do tratamento

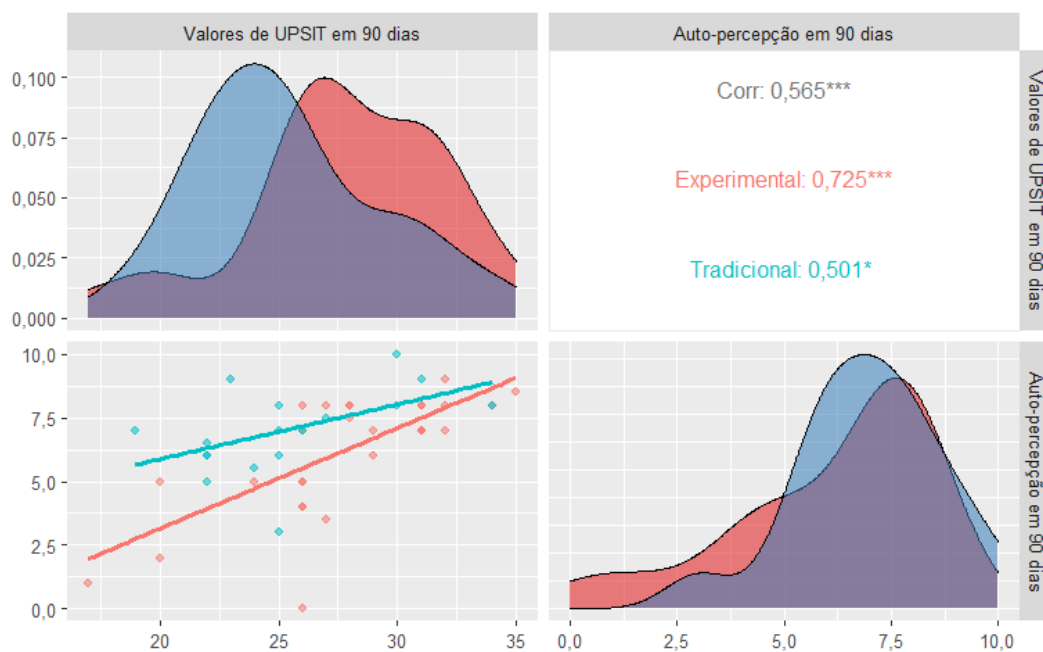


Figura B.14 Gráfico de Draftsman das variáveis de UPSIT e percepção no fim do tratamento

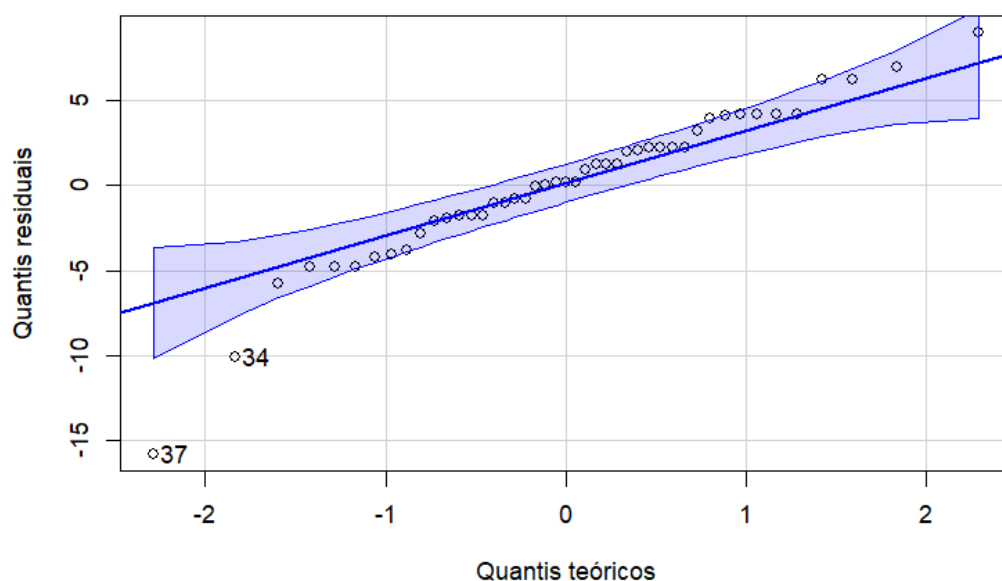


Figura B.15 Gráfico QQ dos resíduos do modelo final de diferenças de Beck com banda de confiança de 95%

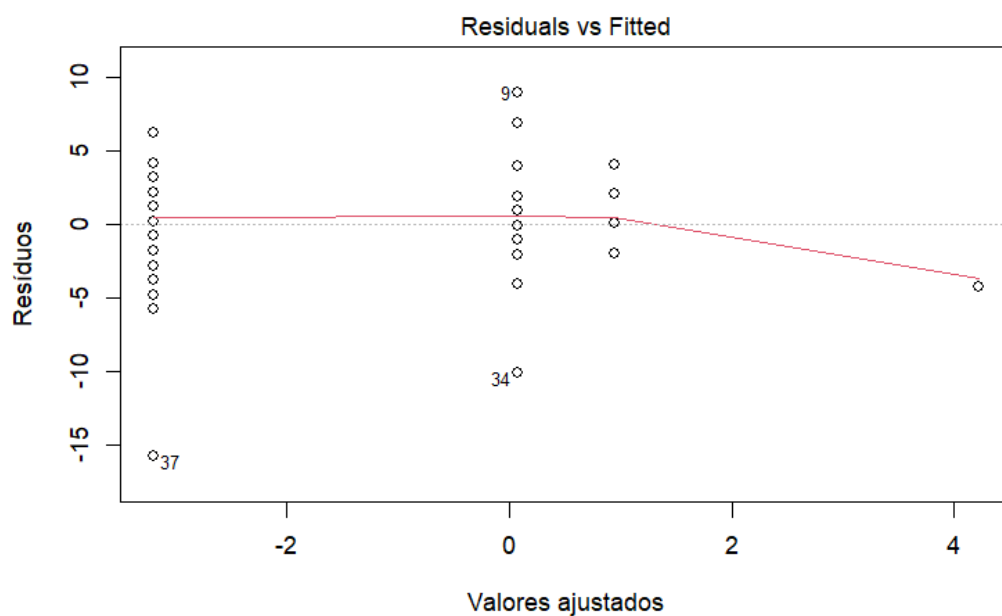


Figura B.16 Gráfico dos resíduos padronizados por valores ajustados do modelo final de diferenças de Beck

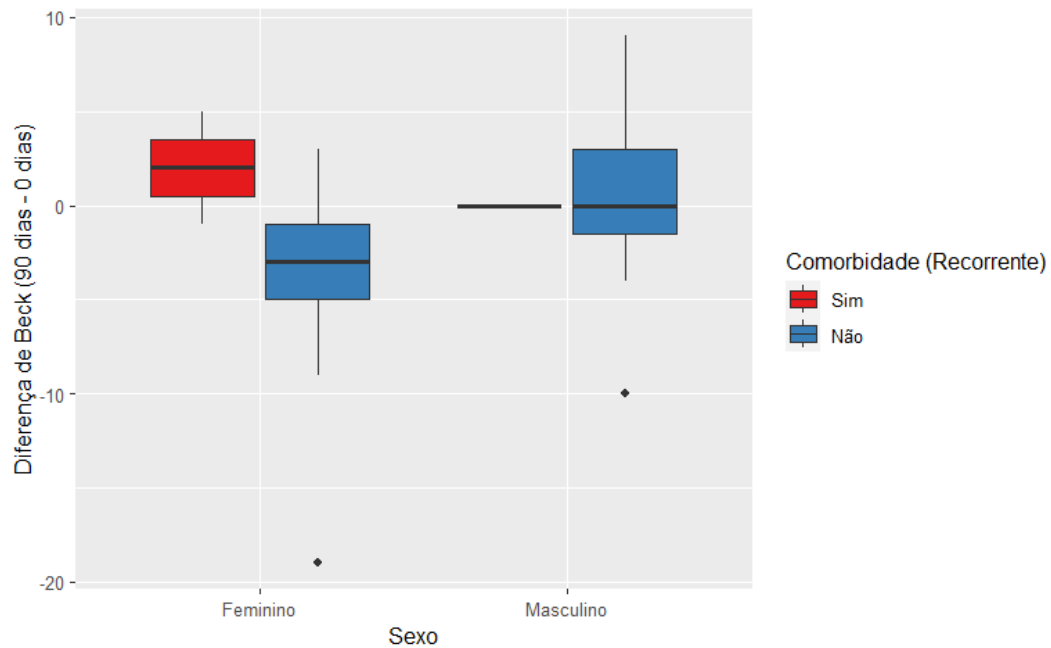


Figura B.17 Boxplot por sexo e grupo da diferença de Beck

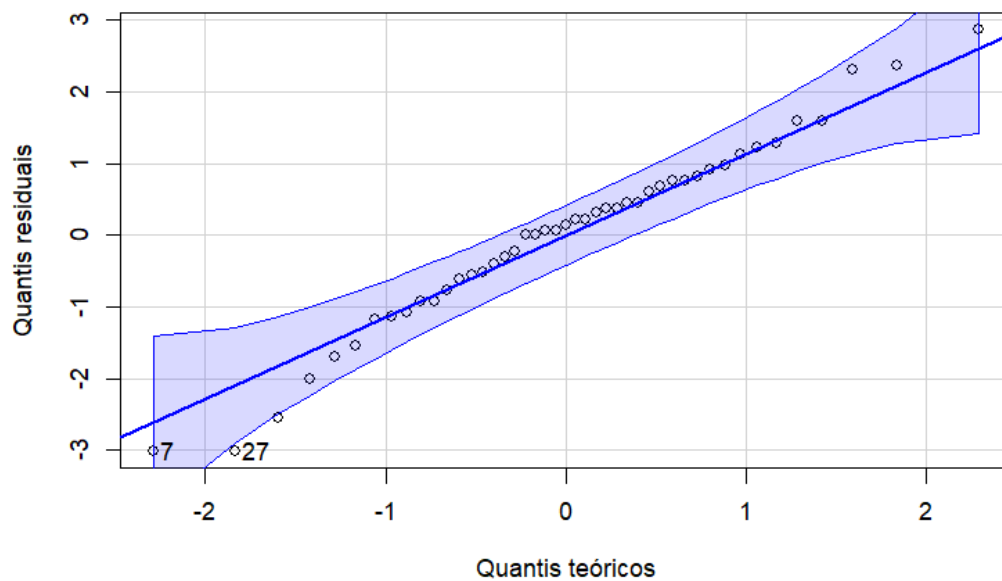


Figura B.18 Gráfico QQ dos resíduos do modelo final de diferenças de WHOQOL com banda de confiança de 95%

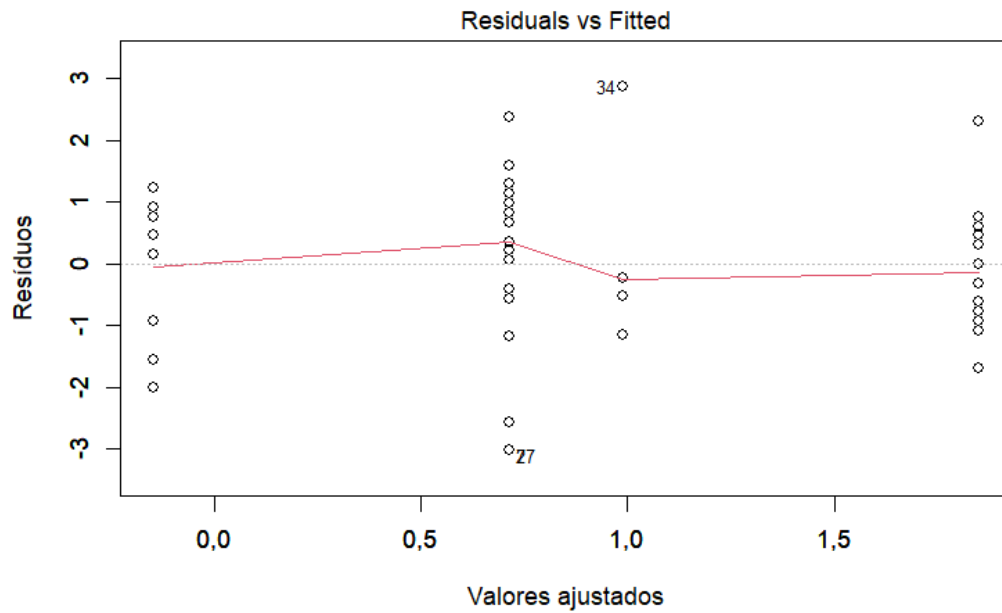


Figura B.19 Gráfico dos resíduos padronizados por valores ajustados do modelo final de diferenças de WHOQOL

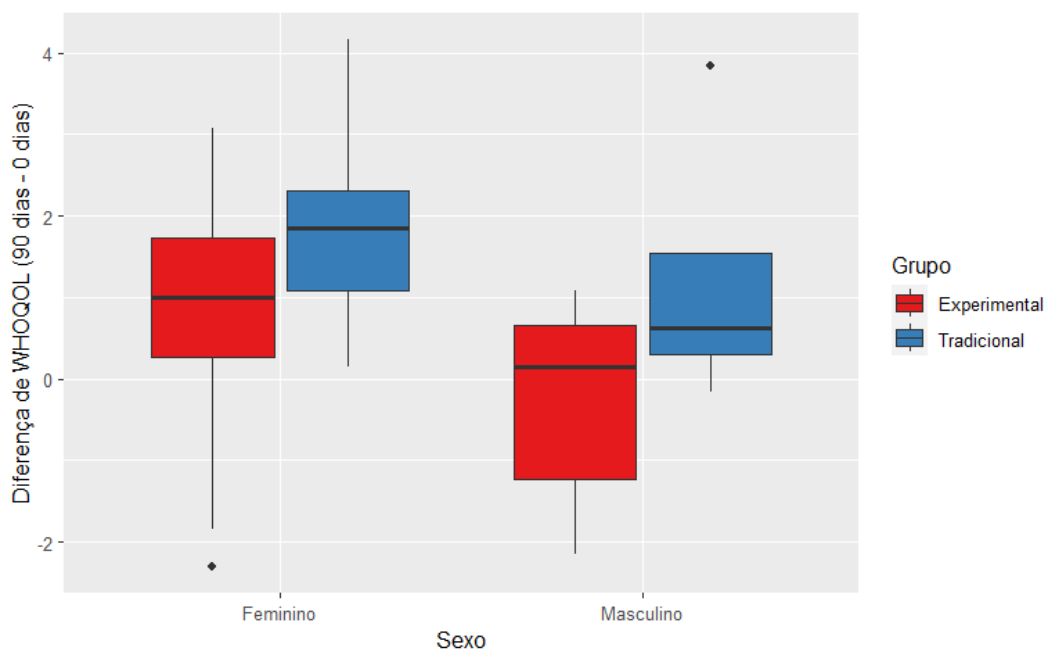


Figura B.20 Boxplot por sexo e grupo da diferença de WHOQOL

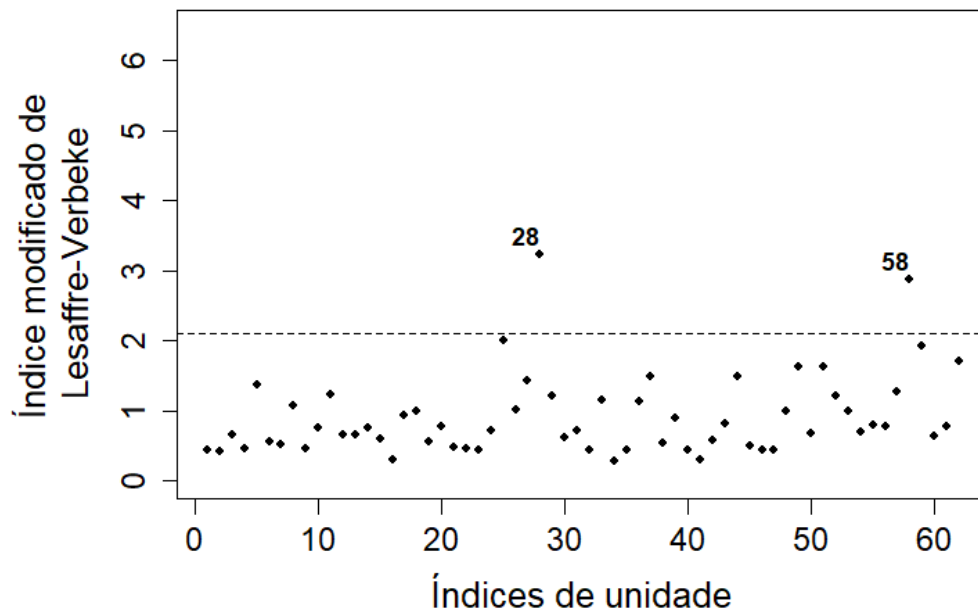


Figura B.21 Gráfico dos resíduos marginais por índice de unidade do modelo saturado inicial

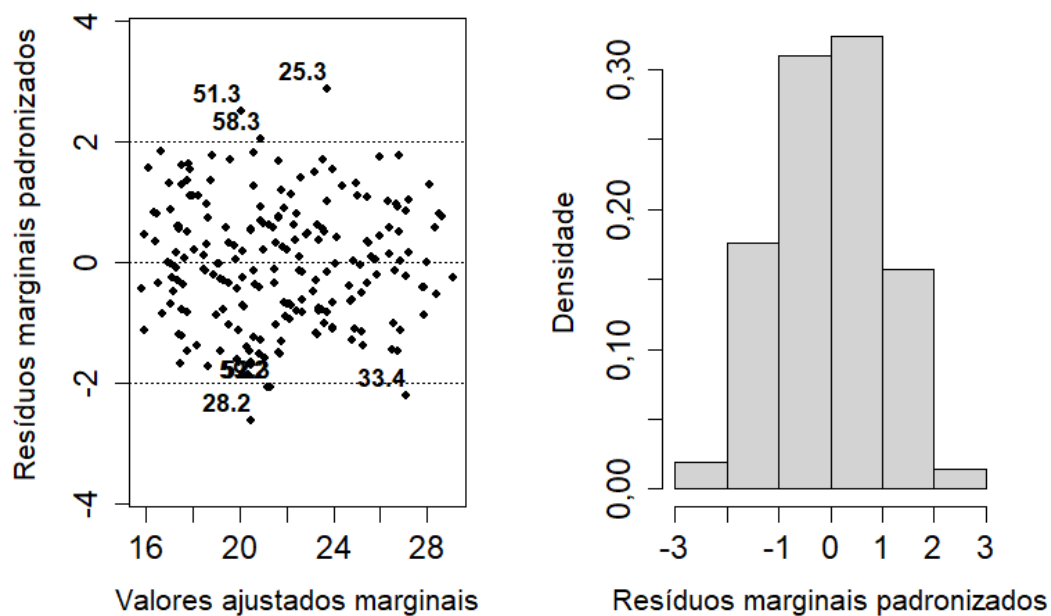


Figura B.22 Histograma e gráfico dos resíduos marginais por valor ajustado do modelo saturado inicial

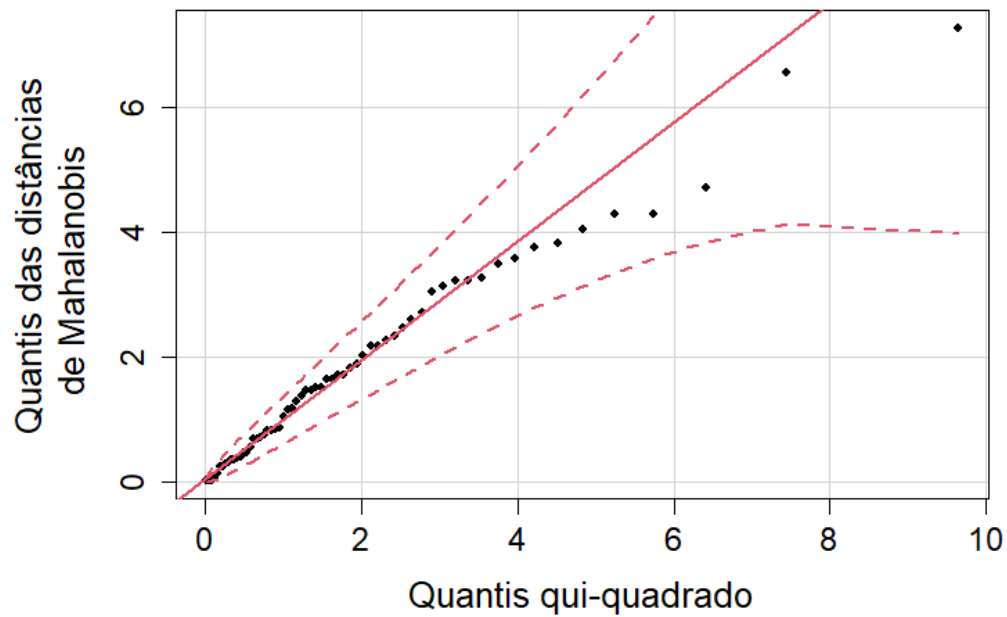


Figura B.23 Gráfico QQ das distâncias de Mahalanobis associadas aos resíduos dos efeitos aleatórios do modelo saturado inicial

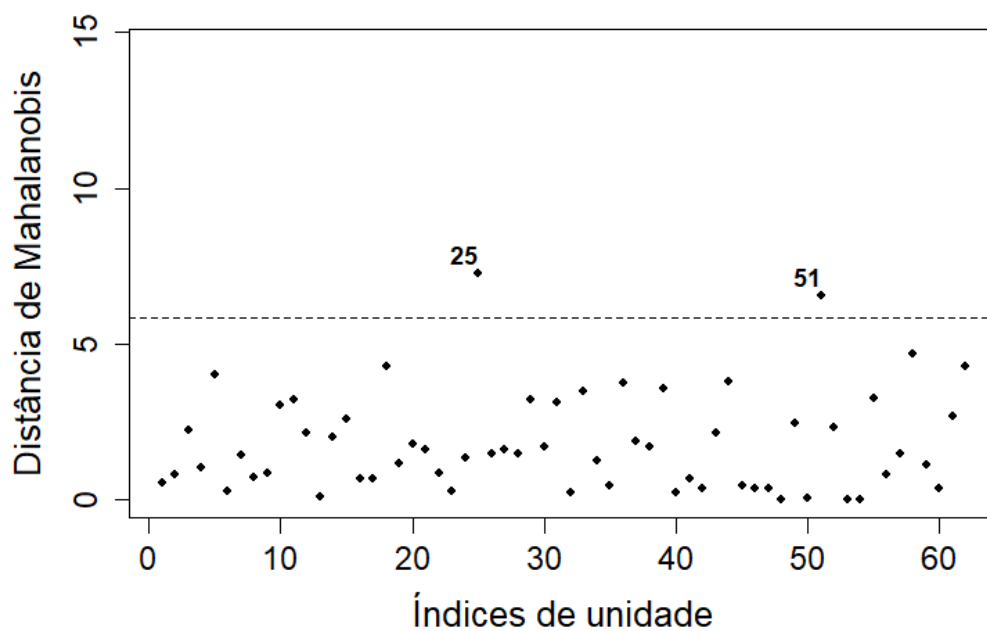


Figura B.24 Gráfico das distâncias de Mahalanobis por índices de unidade do modelo saturado inicial

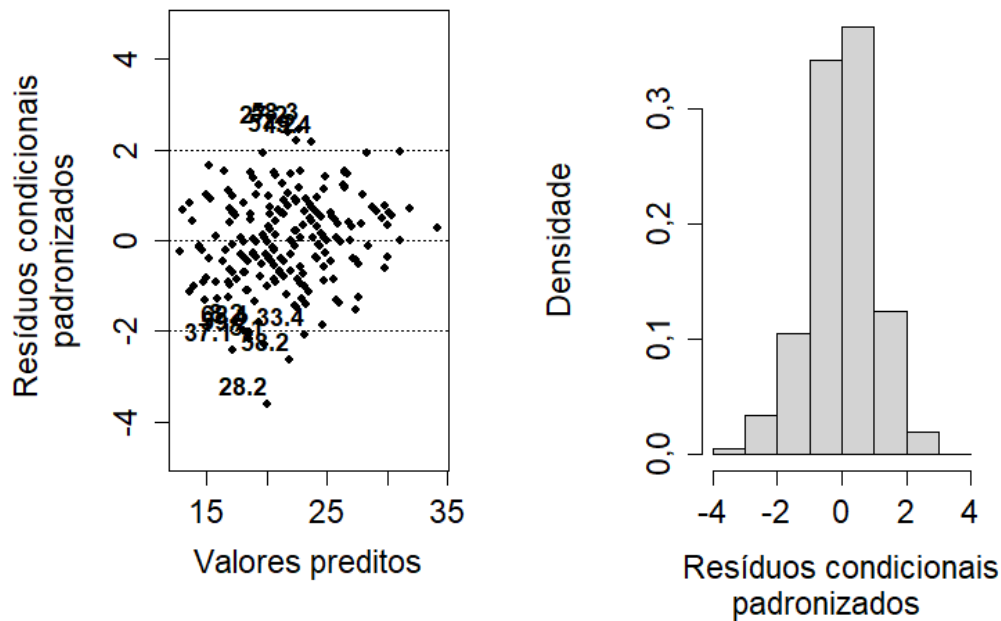


Figura B.25 Histograma e gráfico dos resíduos condicionais por valor predito do modelo saturado inicial

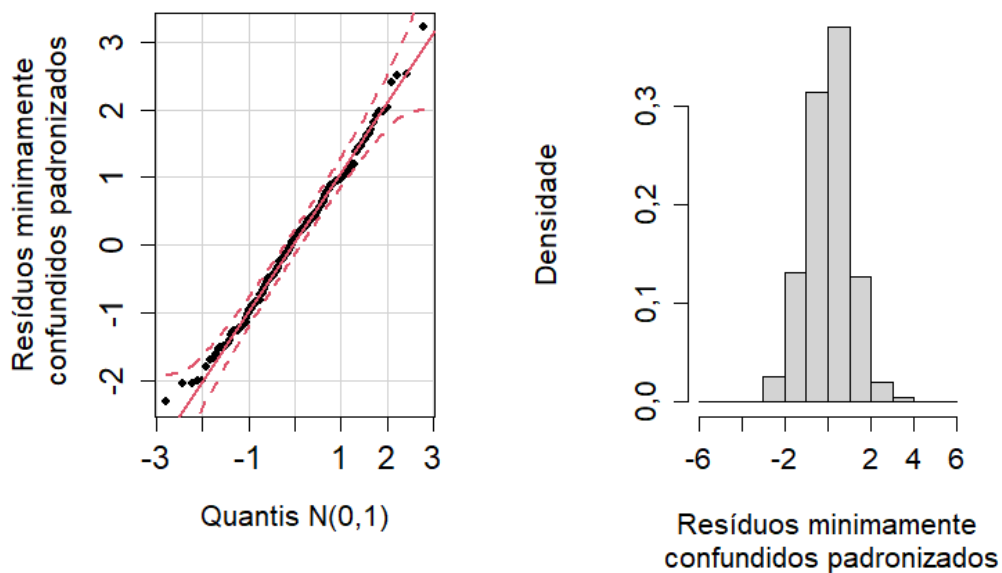


Figura B.26 Gráfico QQ dos resíduos minimamente confundidos do modelo saturado inicial

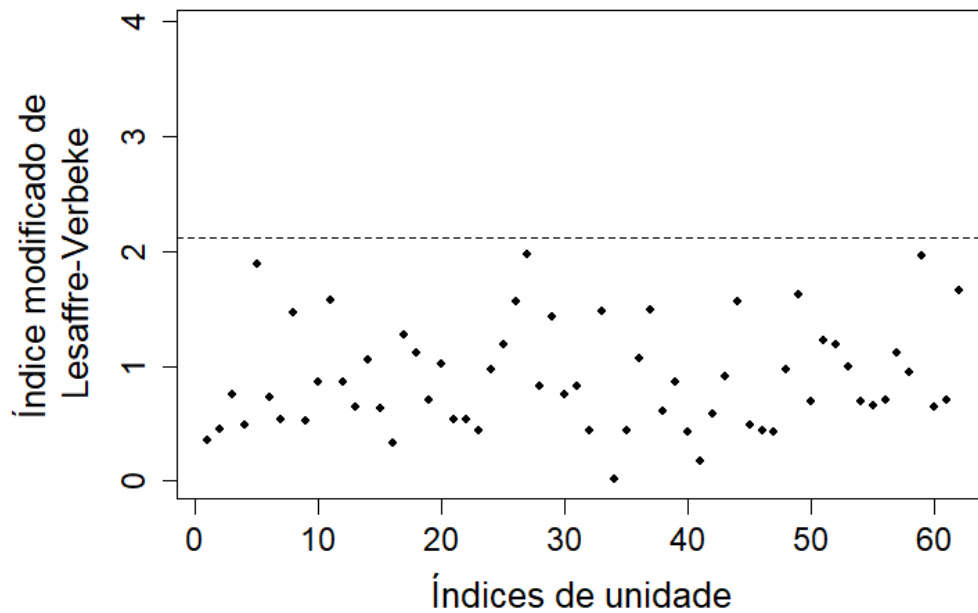


Figura B.27 Gráfico dos resíduos marginais por índice de unidade do modelo saturado corrigido

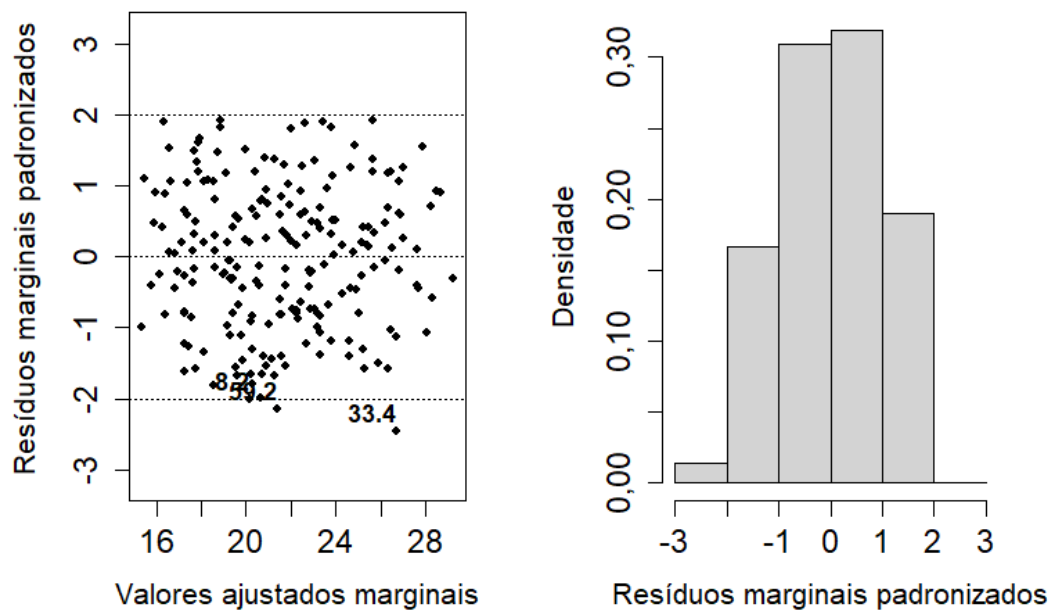


Figura B.28 Histograma e gráfico dos resíduos marginais por valor ajustado do modelo saturado corrigido

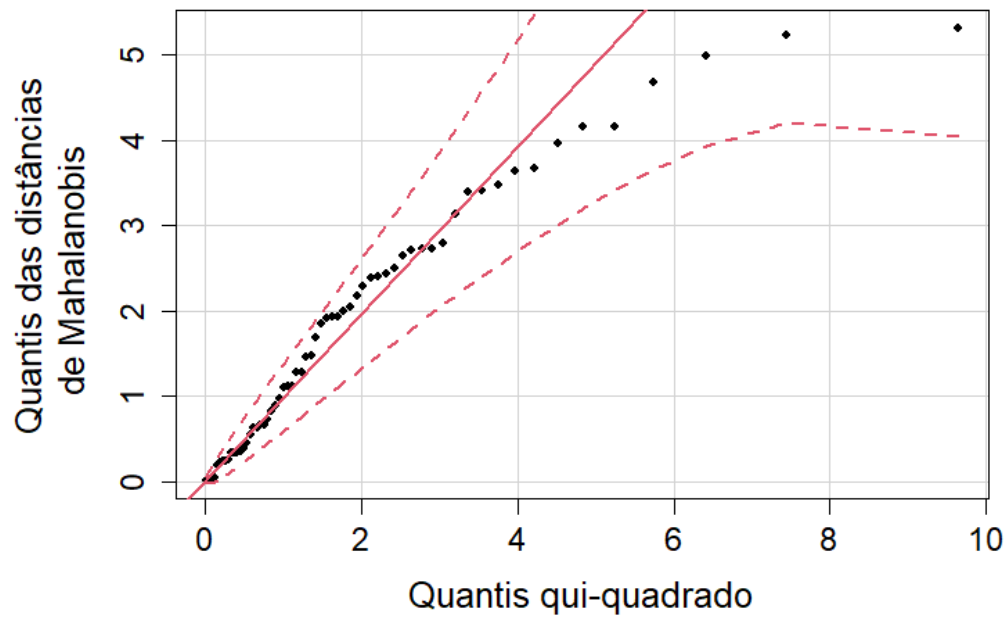


Figura B.29 Gráfico QQ das distâncias de Mahalanobis associadas aos resíduos dos efeitos aleatórios do modelo saturado corrigido

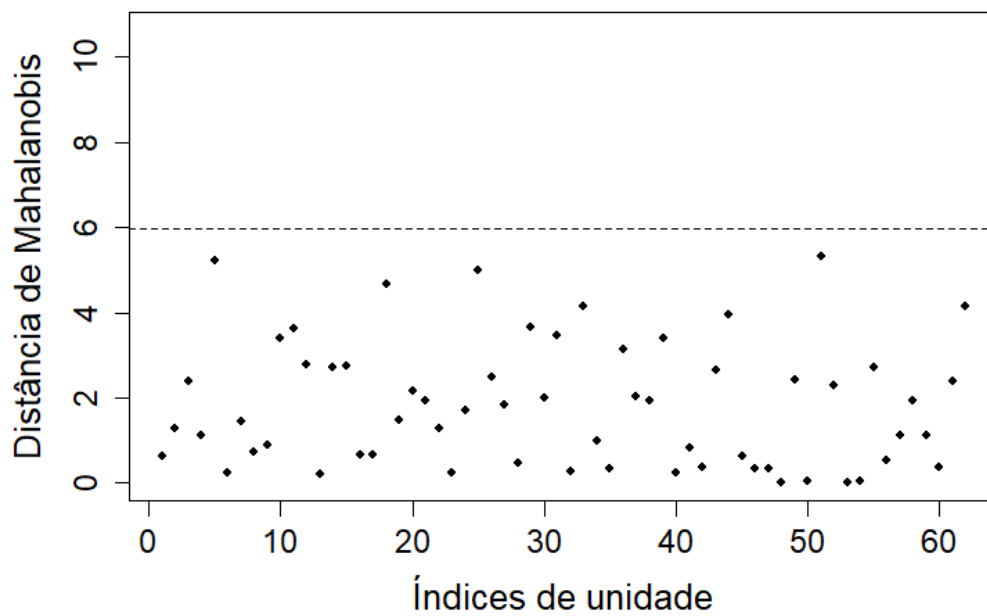


Figura B.30 Gráfico das distâncias de Mahalanobis por índices de unidade do modelo saturado corrigido

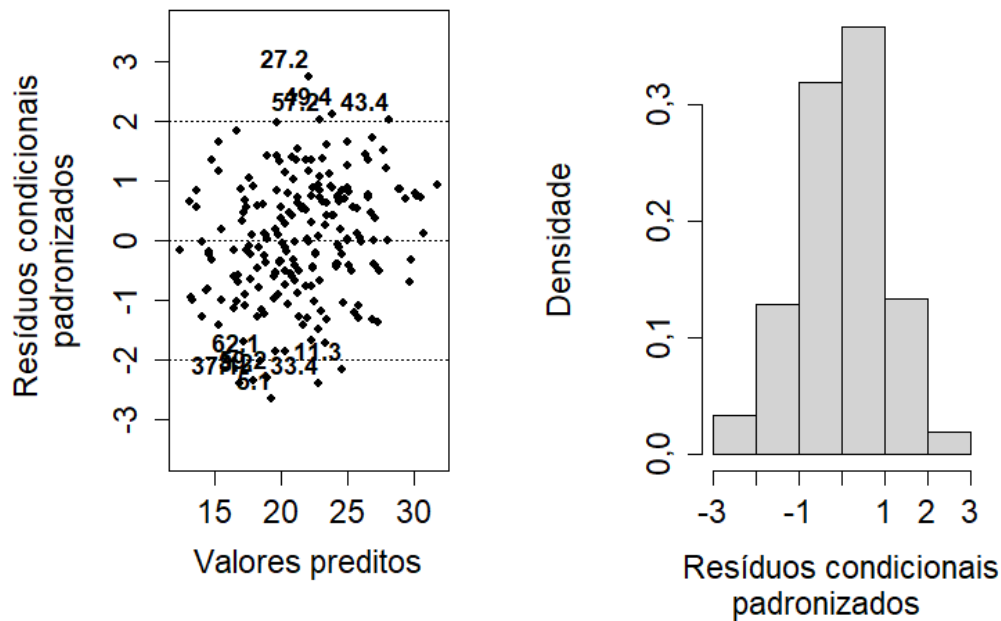


Figura B.31 Histograma e gráfico dos resíduos condicionais por valor predito do modelo saturado corrigido

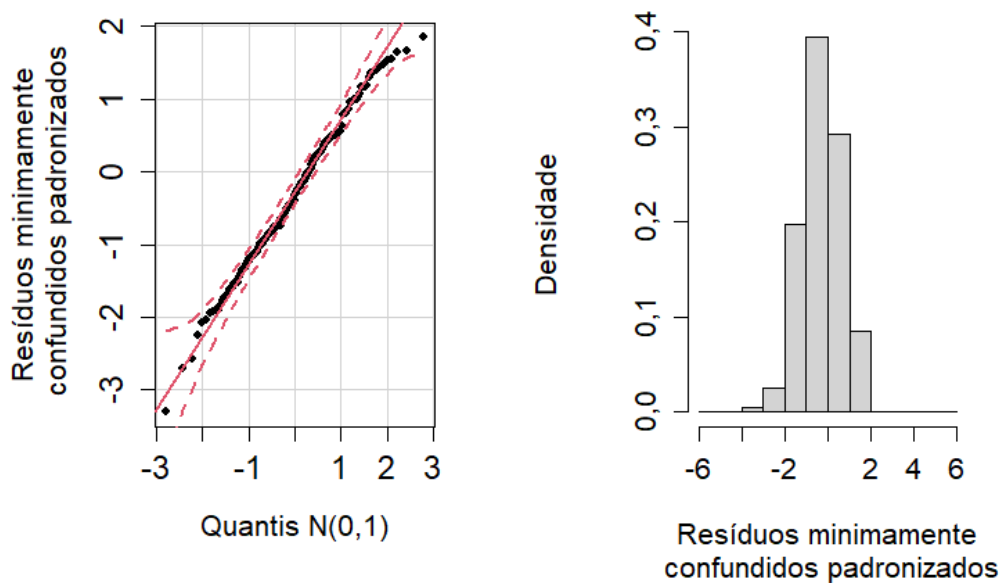


Figura B.32 Gráfico QQ dos resíduos minimamente confundidos do modelo saturado corrigido

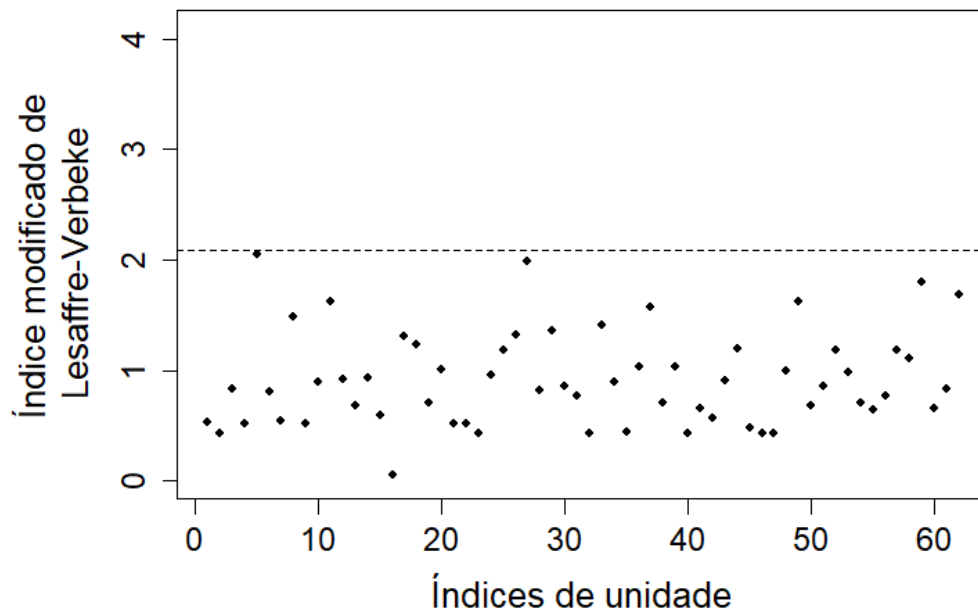


Figura B.33 Gráfico dos resíduos marginais por índice de unidade do modelo final

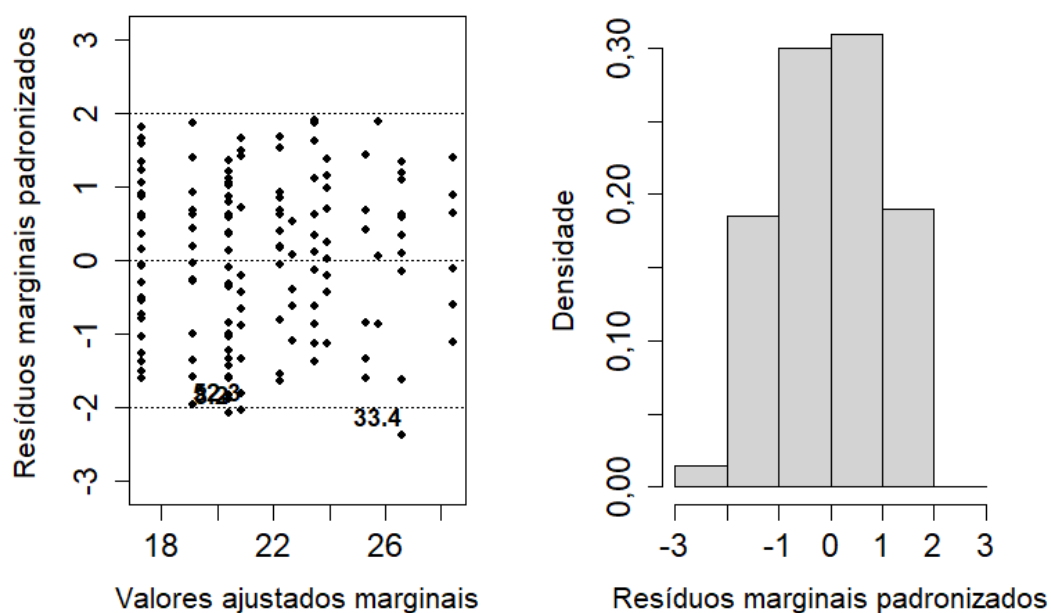


Figura B.34 Histograma e gráfico dos resíduos marginais por valor ajustado do modelo final

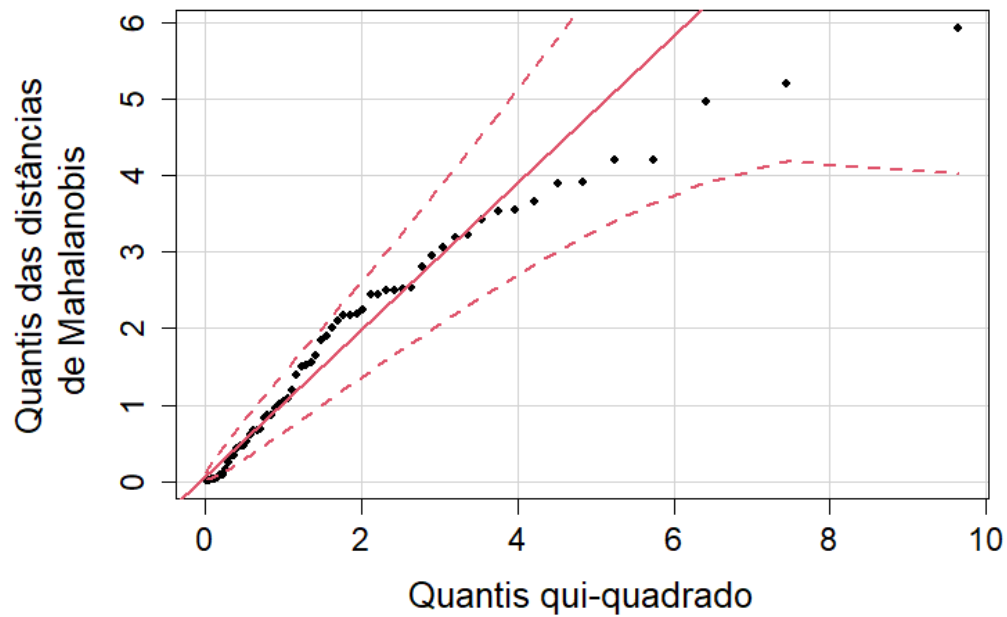


Figura B.35 Gráfico QQ das distâncias de Mahalanobis associadas aos resíduos dos efeitos aleatórios do modelo final

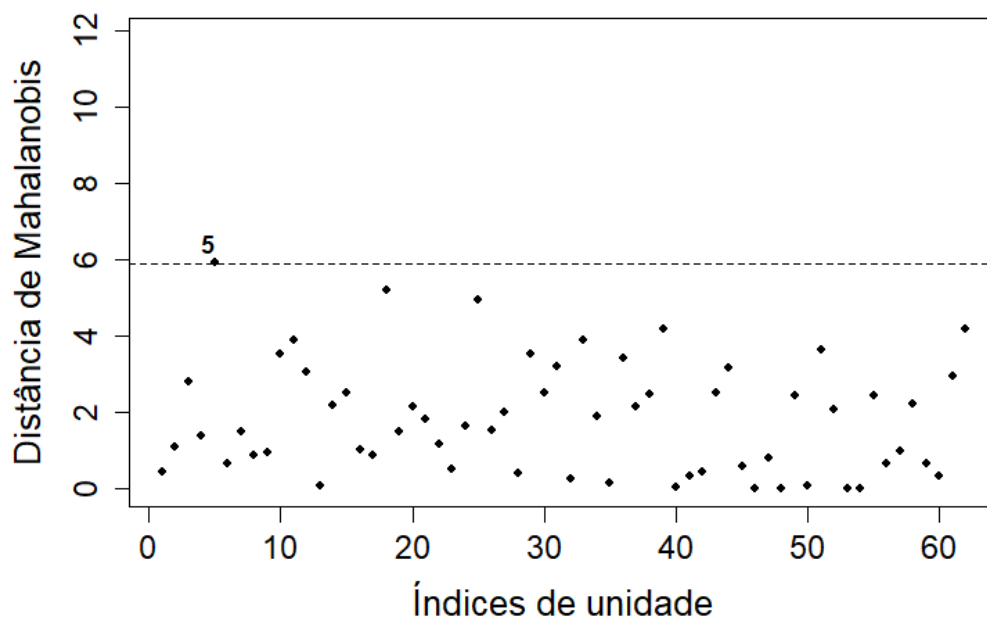


Figura B.36 Gráfico das distâncias de Mahalanobis por índices de unidade do modelo final

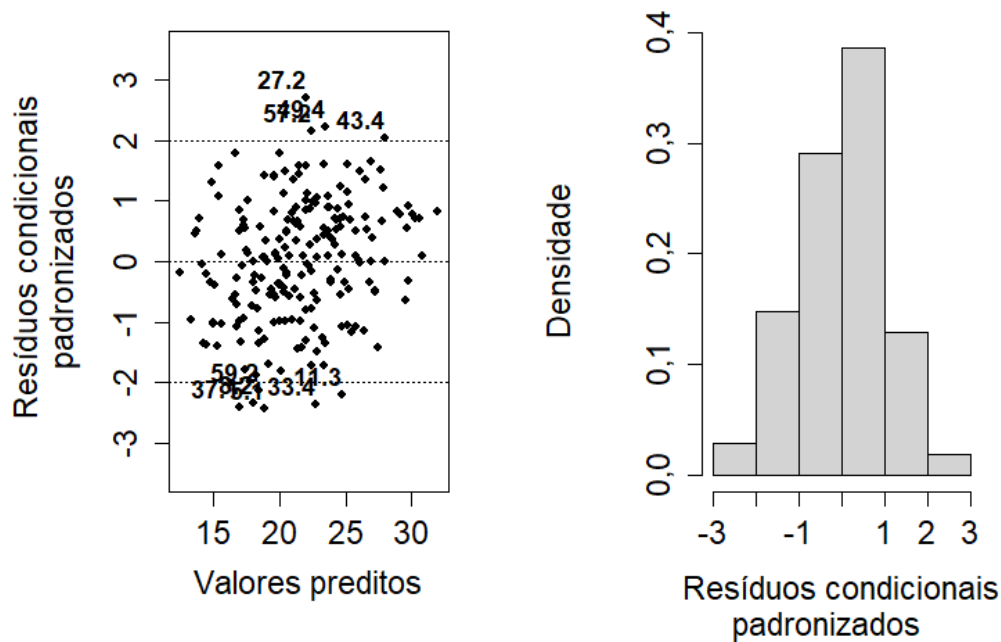


Figura B.37 Histograma e gráfico dos resíduos condicionais por valor predito do modelo final

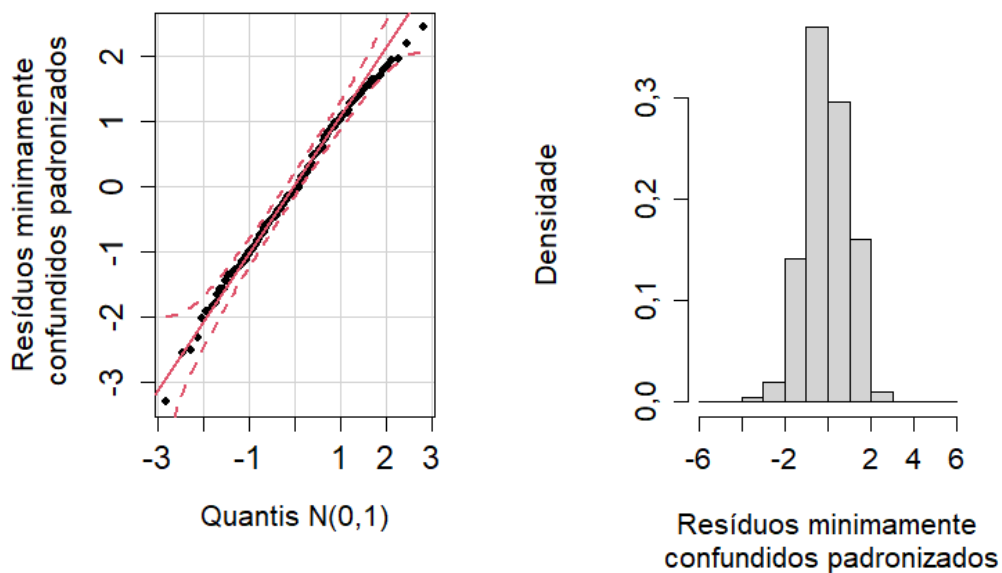


Figura B.38 Gráfico QQ dos resíduos minimamente confundidos do modelo final

APÊNDICE C

Estrutura de covariância

Estrutura de covariância

Primeiramente, foi ajustado um modelo saturado, ou seja, com efeitos fixos para todas as covariáveis e interações de interesse: grupo, tempo de acompanhamento, comorbidade, sexo, fumante, tempo de disfunção, idade, média de agradabilidade, efeito do tratamento e a interação de grupo e dias. Também foram adicionados efeitos aleatórios por indivíduo de intercepto e inclinação para os dias de acompanhamento.

A análise de diagnóstico é feita graficamente. Com ela, pretende-se verificar as suposições do modelo. O modelo linear gaussiano misto possui três resíduos: marginais, condicionais e dos efeitos aleatórios.

A Figura B.21 serve para identificar observações discrepantes em relação ao resíduo marginal e é esperado que todos os pontos fiquem abaixo da linha pontilhada, mas vê-se que os indivíduos 28 e 58 são pontos discrepantes. A Figura B.22 verifica a linearidade dos efeitos fixos e vê-se uma nuvem de pontos uniforme dentro das linhas pontilhadas, como é esperado.

A Figura B.23 e Figura B.24 checam os resíduos dos efeitos aleatórios e espera-se novamente que os pontos estejam contidos nos traços pontilhados. As observações 25 e 51 apresentam comportamento discrepante no Figura B.24.

Por fim, a Figura B.25 e a Figura B.26 verificam os resíduos condicionais. Assim como anteriormente, espera-se que o Figura B.25 apresente uma nuvem uniforme de pontos e o Figura B.26 apresente quantis pertos da reta identidade, e em ambos os gráficos os resíduos parecem estar de acordo.

Após a análise de diagnóstico do modelo saturado, foi necessário modelar uma variância diferente do erro para cada grupo, assim como variâncias diferentes para 2 pacientes (índices 25 e 28) do grupo experimental e 2 pacientes (índices 51 e 58) do grupo tradicional.

Os gráficos (Figura B.27 até a Figura B.32) demonstram os resíduos após as correções na estrutura de covariância e indicam que os pontos antes discrepantes, agora estão com ajuste adequado.

É possível comparar modelos através do AIC (Burnham et al., 2004), sendo que valores baixos dessa métrica indicam um melhor ajuste. Na Tabela A.11 é possível ver que, de fato, a nova estrutura de covariâncias traz um melhor ajuste.

Análise de diagnóstico

Após a seleção de variáveis é importante realizar uma análise de resíduos novamente, para verificar se as suposições ainda se mantêm.

A interpretação dos gráficos é feita da mesma forma que antes, e analisando todos os gráficos (Figura B.33 até a Figura B.38) verifica-se que os resíduos parecem estar de acordo com o esperado.