



Curva de crescimento usando modelo misto:
Uma aplicação na progressão da doença de Machado - Joseph
André L. Grion - Bruno H. Abreu - Fabio H. Schroeder

- **Objetivo**

- Ajustar curvas para descrever a progressão de Machado – Joseph (DMJ), quantificada pelo escore NESSCA (Escore do Exame Neurológico para Ataxias).

- **O que é a doença Machado – Joseph ?**

- Também conhecida como ataxia spinocerebellar tipo 3 (SCA3), é uma desordem neurodegenerativa autossômica dominante caracterizada pela ataxia cerebelar progressiva que acarreta, sem nunca alterar o intelecto, dependência ao sujeito. É uma doença hereditária, progressiva, de manifestação tardia (geralmente na idade adulta) e devida a uma mutação em um gene localizado no cromossoma 14q32.1

- **O que é a escala NESSCA ?**

- Escala composta por 18 itens produzindo um escore total que varia de 0 a 40, onde 0 é nenhum comprometimento.

▪ Dados

- Estudo procedido no HCPA, entre maio de 1995 e junho de 2005, com uma amostra de 105 sujeitos cujo diagnóstico é positivo para a DMJ
- Cada consulta médica foi realizada de acordo com a procura e/ou retorno do sujeito ao atendimento (o que não ocorreu em todos os anos subsequentes à primeira consulta)
- Todos os pacientes foram avaliados pela mesma médica, que incluiu um exame neurológico completo.

▪ Covariáveis:

- Idade do início da doença
- comprimento da mutação
 - Definido como sequência repetitiva CAG do alelo ATXN3 expandido.
 - Todas as pessoas tem esse gene, e quando mutado causa a DMJ
 - Sujeitos sem a DMJ têm entre 10 a 40 repetições, já portadores têm entre 62 a 86.
 - Portanto, a mensuração desta sequência repetitiva aumentada definiu a variável comprimento da mutação.

- **Imputação dos dados:**

- Tipo recordatória para observações faltantes no intervalo entre uma avaliação e outra, quando o escore NESSCA se manteve constante entre as duas avaliações.
- Em caso de alteração do escore, permitindo através dos sintomas relatados pelo paciente estimar-se “o momento em que houve alteração no escore”..

•





Com o objetivo de avaliar a progressão da DMJ ao longo do tempo, utilizou-se o escore NESSCA como variável resposta, verificando se a doença poderia ser influenciada pelas variáveis explicativas idade no início da doença e comprimento da mutação.

Foram ajustadas 3 modelos tendo, tendo ora comprimento da mutação, ora idade do início da doença, e por fim ambas as variáveis (dicotomizadas).

Modelo 01. – Idade no início da doença (contínua)

$$nessca_{ij} = (\alpha_0 + \alpha_1 idinic_i + U_{1i}) + (\beta_0 + \beta_1 idinic_i + U_{2i}) tempo_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Onde:

$i = 1, \dots, n$, onde n é o número de sujeitos, neste caso, $n=105$;

$j = 1, \dots, n_i$, onde n_i é o número de observações do sujeito i ;

$nessca_{ij}$ é o escore da escala NESSCA do sujeito i na avaliação j ;

$idinic_i$ é a idade no início da doença do sujeito i ;

U_{1i} e U_{2i} são efeitos aleatórios de cada sujeito, U_{1i} mede o quanto o intercepto da reta do i -ésimo sujeito se afasta do intercepto da reta média, e analogamente, U_{2i} mede este afastamento em termos da inclinação;

$tempo_{ij}$ é o tempo desde o início da doença para o sujeito i na avaliação j ;

ε_{ij} é o erro aleatório.

Para completar a especificação deste modelo pressupõe-se que os efeitos aleatórios tenham distribuição normal bivariada com média zero e matriz de variâncias-covariâncias dita não estruturada:

$$U_i = \begin{bmatrix} U_{1i} \\ U_{2i} \end{bmatrix} \sim N(0, D) \quad D = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 \end{bmatrix} \quad \text{e também,} \quad \varepsilon_{ij} \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

▪ Modelo 01. – Idade no início da doença (contínua)

Note que, como $E[U_{1i}] = E[U_{2i}] = E[\varepsilon_{ij}] = 0$, os efeitos fixos são interpretados como coeficientes de regressão da reta média:

$$E[\text{nessca}_{ij}] = (\alpha_0 + \alpha_1 \text{idinic}_i) + (\beta_0 + \beta_1 \text{idinic}_i) \text{tempo}_{ij} \quad [1]$$

Onde:

α_0 é o intercepto da reta média dos sujeitos com idade no início da doença igual a zero, o que não é clinicamente relevante;

α_1 é a variação no intercepto da reta média dos sujeitos dada uma unidade de variação na idade no início da doença do sujeito;

β_0 é a inclinação da reta média dos sujeitos com idade no início da doença igual a zero;

β_1 é a variação na inclinação da reta média dos sujeitos dada uma unidade de variação na idade no início da doença do sujeito.

▪ Modelo 02. – comprimento da mutação (contínua)

$$E[\text{nessca}_{ij}] = (\alpha_0 + \alpha_1 \text{cagexp}_i) + (\beta_0 + \beta_1 \text{cagexp}_i) \text{tempo}_{ij} \quad [2]$$

Onde:

cagexp_i é o comprimento da mutação do sujeito i ;

α_0 é o intercepto da reta média dos sujeitos com comprimento da mutação igual a zero, o que não é clinicamente possível;

α_1 é a variação no intercepto da reta média dos sujeitos dada uma unidade de variação no comprimento da mutação;

β_0 é a inclinação da reta média dos sujeitos com comprimento da mutação igual a zero;

β_1 é a variação na inclinação da reta média dos sujeitos dada uma unidade de variação no comprimento da mutação.

- Modelo 03. – Idade no início da doença e comprimento da mutação (dicotomizados)

$$nessca_{ij} = (\alpha_0 + \alpha_1 idinic_d + \alpha_2 cagexp_d + U_{1i}) + (\beta_0 + \beta_1 idinic_d + \beta_2 cagexp_d + U_{2i}) tempo_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Onde:

$nessca_{ij}$, $tempo_{ij}$, U_{1i} , U_{2i} , ε_{ij} são definidos como anteriormente;

$$idinic_d = \begin{cases} 0, idinic < 34 \\ 1, idinic \geq 34 \end{cases} \quad cagexp_d = \begin{cases} 0, cagexp < 74 \\ 1, cagexp \geq 74 \end{cases}$$

- Modelo 03. – Idade no início da doença e comprimento da mutação (dicotomizados)

$$E[\text{nessca}_{ij}] = (\alpha_0 + \alpha_1 \text{idinic}_i + \alpha_2 \text{cagexp}_i) + (\beta_0 + \beta_1 \text{idinic}_i + \beta_2 \text{cagexp}_i) \text{tempo}_{ij} \quad [3]$$

Como idinic e cagexp são variáveis binárias, pode-se obter as retas médias para cada grupo:

$$E[\text{nessca}_{ij} \mid \text{cagexp} = 0, \text{idinic} = 0] = \alpha_0 + \beta_0 \text{tempo}_{ij}$$

$$E[\text{nessca}_{ij} \mid \text{cagexp} = 0, \text{idinic} = 1] = (\alpha_0 + \alpha_1) + (\beta_0 + \beta_1) \text{tempo}_{ij}$$

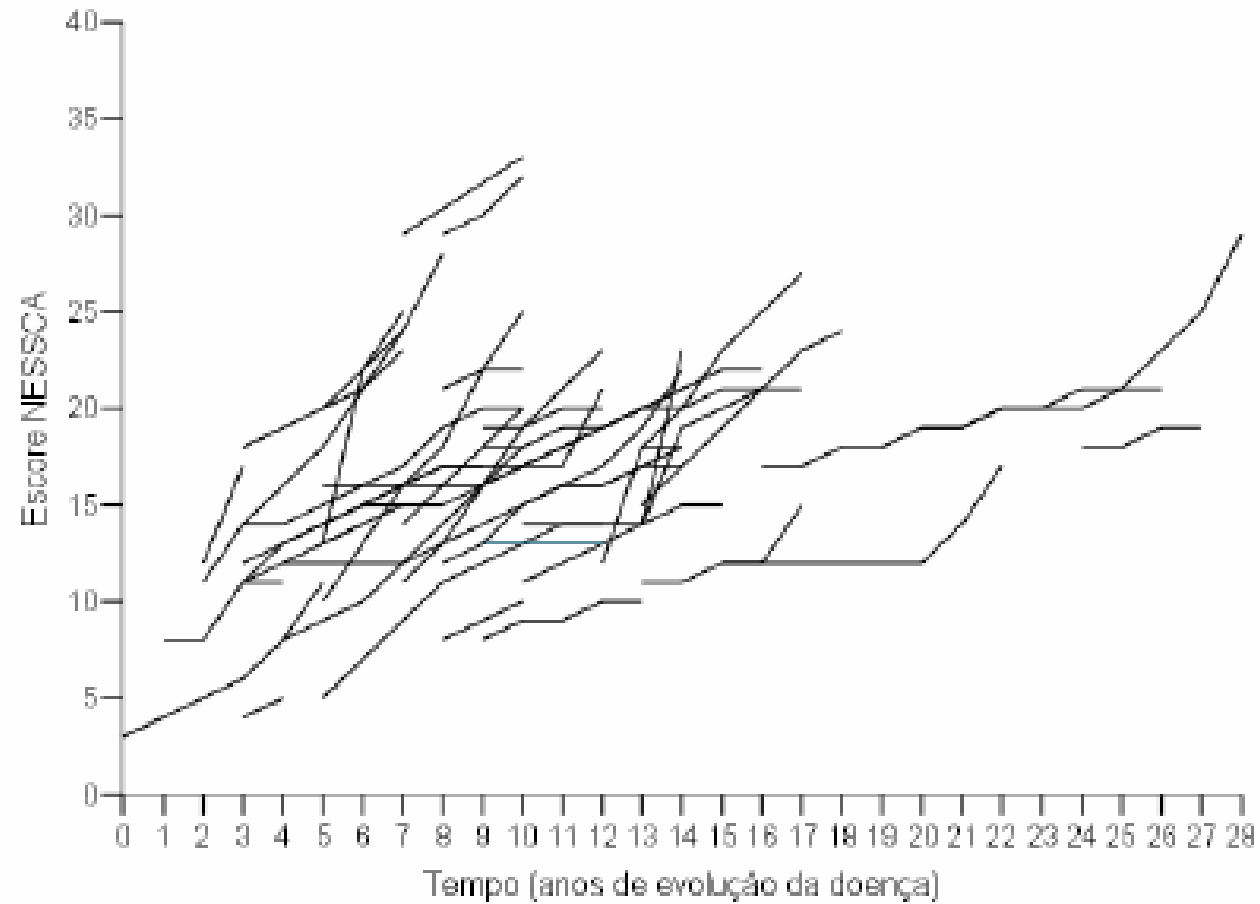
$$E[\text{nessca}_{ij} \mid \text{cagexp} = 1, \text{idinic} = 0] = (\alpha_0 + \alpha_2) + (\beta_0 + \beta_2) \text{tempo}_{ij}$$

$$E[\text{nessca}_{ij} \mid \text{cagexp} = 1, \text{idinic} = 1] = (\alpha_0 + \alpha_1 + \alpha_2) + (\beta_0 + \beta_1 + \beta_2) \text{tempo}_{ij}$$

■ Descritiva

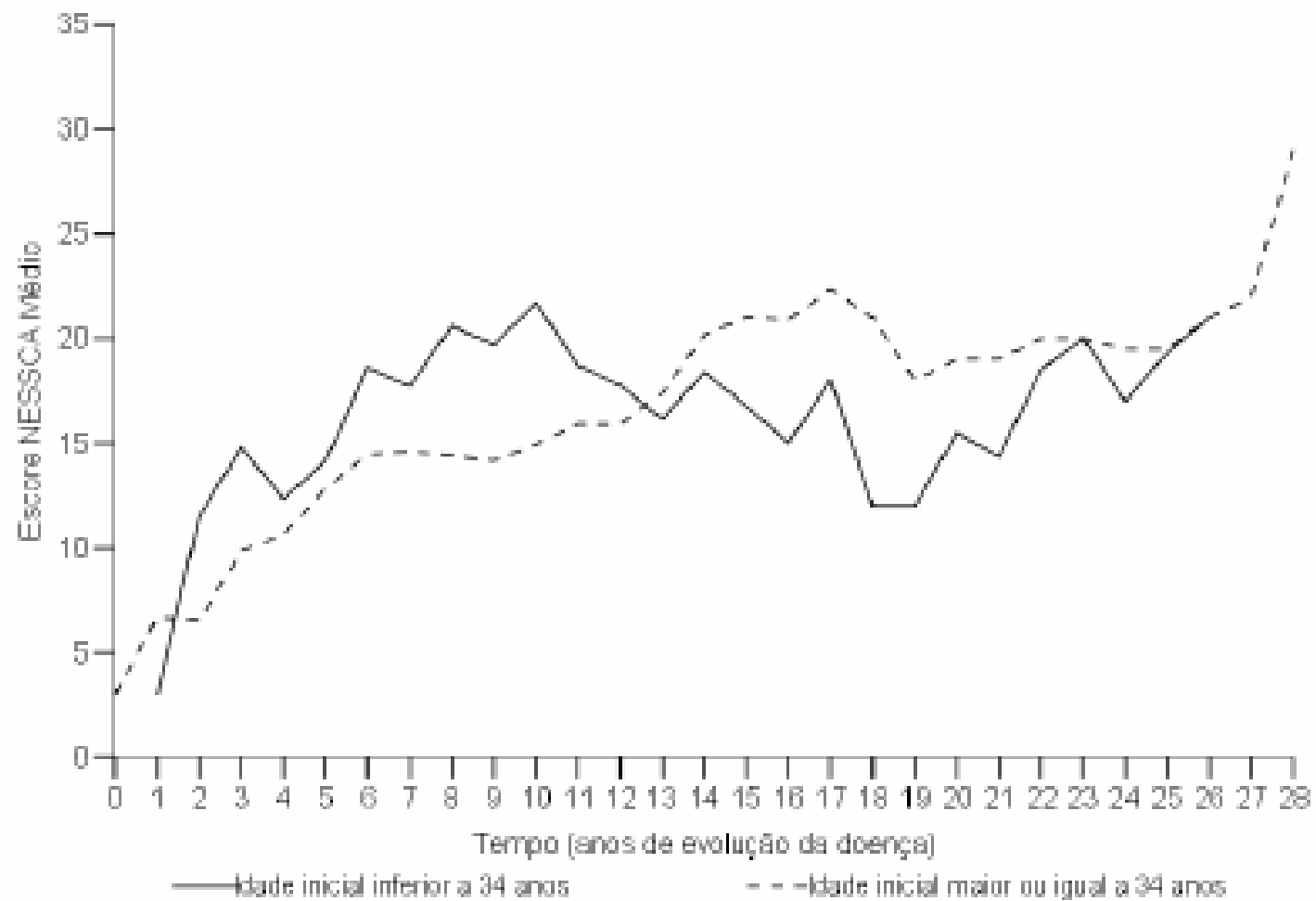
	Variável	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Amostra inteira	cagexp	100	74,24	74	67	82	2,65
	idinic	105	34,09	34	7	57	10,07
	NESSCA	105	16,43	16	3	33	5,20
CAGEXP < 74	cagexp	45	71,89	72	67	73	1,22
	idinic	45	39,00	38	24	57	7,70
	NESSCA	45	15,37	16	3	29	4,98
CAGEXP \geq 74	cagexp	55	76,16	76	74	82	1,84
	idinic	55	29,82	29	15	50	9,17
	NESSCA	55	17,51	17	5	33	5,34
IDINIC < 34	cagexp	48	75,44	76	71	82	2,73
	idinic	49	25,10	26	7	33	5,70
	NESSCA	49	17,33	17	3	33	5,20
IDINIC \geq 34	cagexp	52	73,13	73	67	77	2,03
	idinic	56	41,95	42	34	57	5,40
	NESSCA	56	15,76	16	3	31	5,11

- Gráfico das curvas individuais para NESSCA



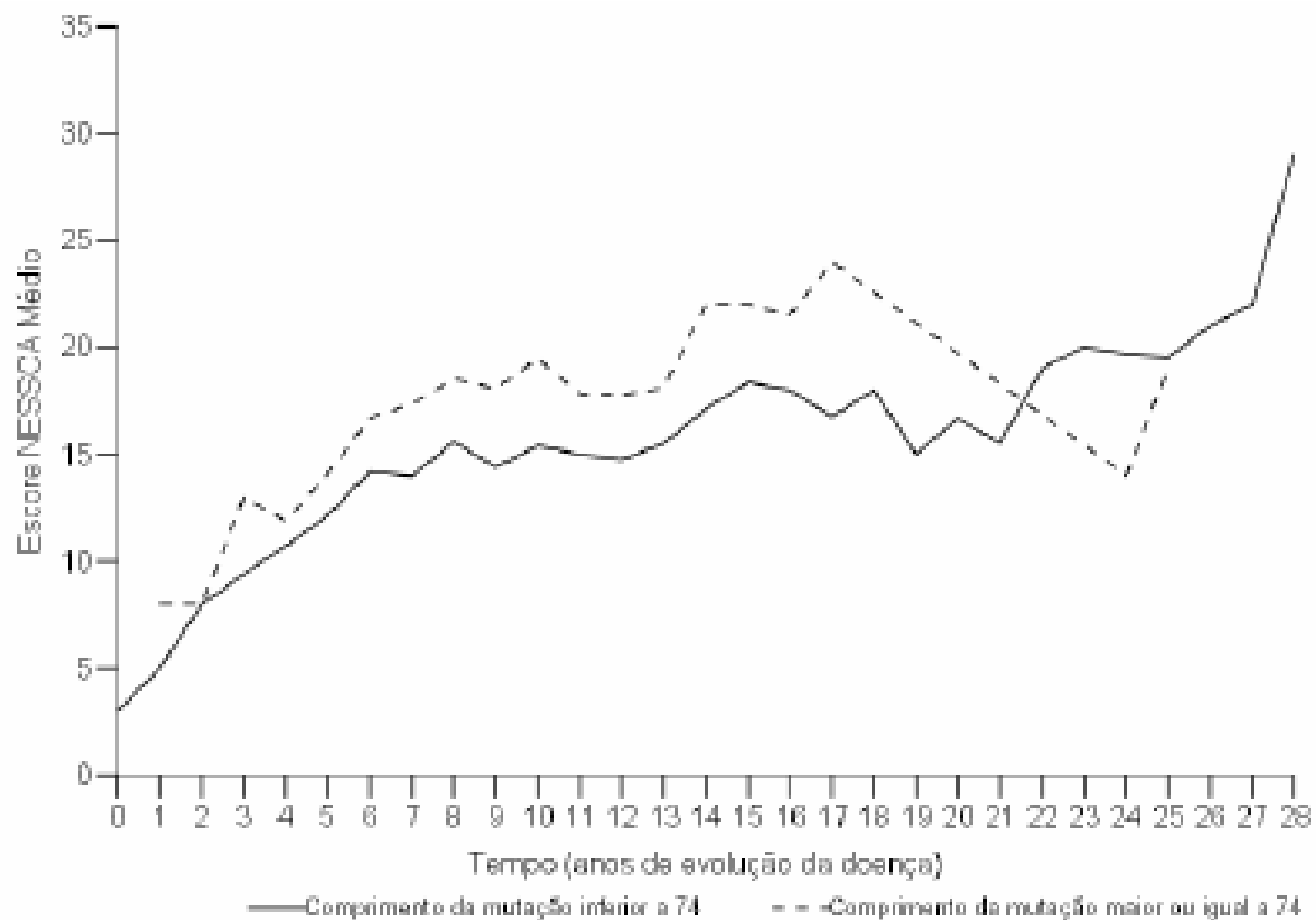
Resultados

- Gráfico das curvas médias para idade no início da doença dicotomizada



Resultados

- Gráfico das curvas médias para comprimento da mutação dicotomizada



- Estimativa dos parâmetros para o ajuste da NESSCA á idade de início

Efeito	Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	valor-p	IC 95%
Intercepto	α_0	8,34	2,89	0,01	(2,56 ; 14,12)
tempo	β_0	1,87	0,34	<0,01	(1,19 ; 2,55)
idinic	α_1	-0,06	0,08	0,45	(-0,23 ; 0,10)
tempo*idinic	β_1	-0,02	0,01	0,03	(-0,04 ; -0,00)

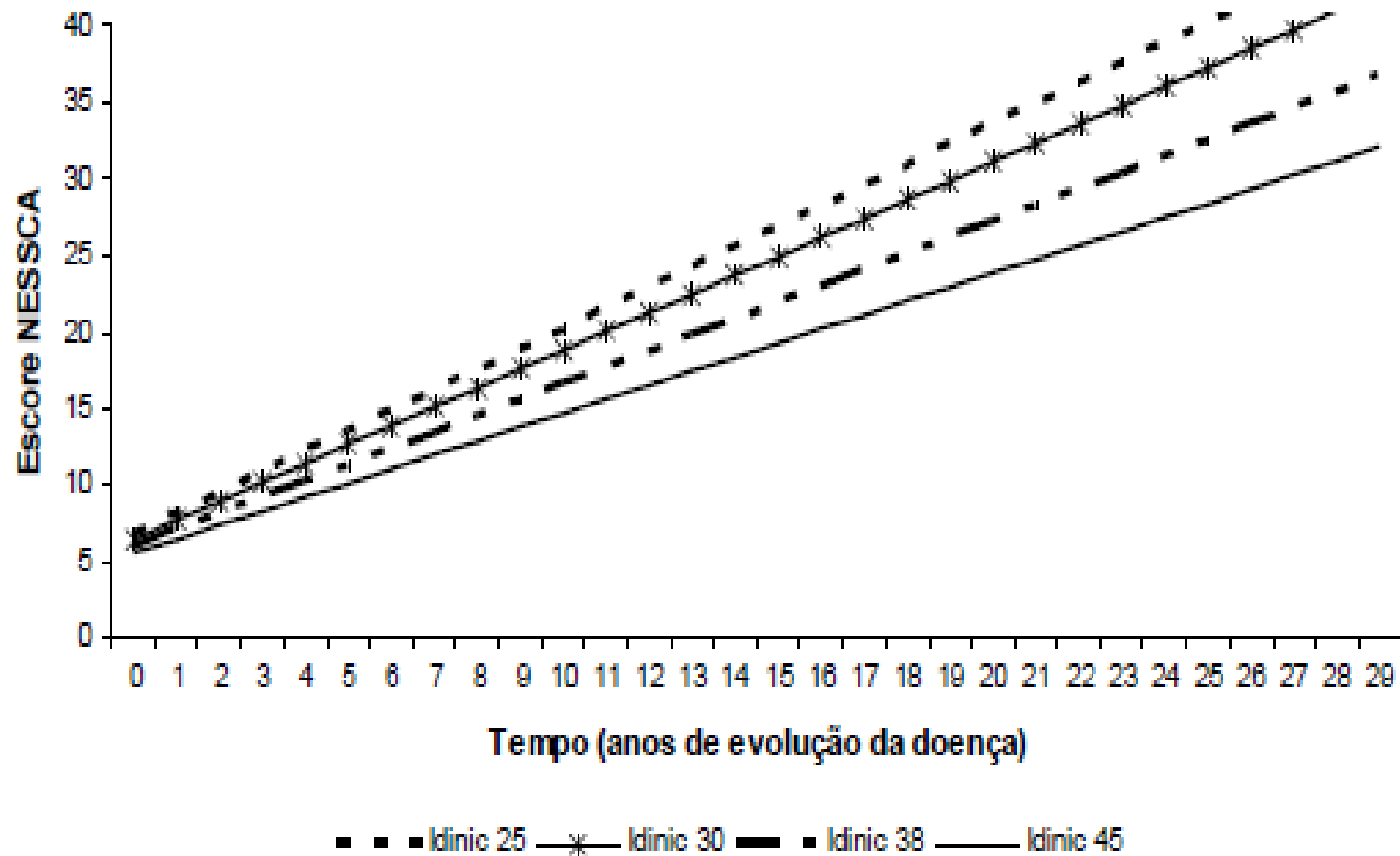
- A reta média estimada:

$$\hat{E}[\text{nessca}_{ij}] = (8,34 - 0,06\text{idinic}_i) + (1,87 - 0,02\text{idinic}_i)\text{tempo}_{ij}$$

- Matriz de covariância do efeitos aleatórios:

$$D = \begin{bmatrix} \hat{\sigma}_1^2 & \hat{\sigma}_{12} \\ \hat{\sigma}_{12} & \hat{\sigma}_2^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 35,75 & -2,88 \\ -2,88 & 0,47 \end{bmatrix}$$

- Resultados do modelo para a idade no início da doença contínua :



■ Resultados

- Estimativa dos parâmetros para o ajuste da NESSCA ao comprimento da mutação

Efeito	Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	valor-p	IC 95%
Intercepto	α_0	37,99	23,56	0,11	(-9,17 ; 85,15)
tempo	β_0	-11,12	2,43	<0,01	(-15,96 ; -6,28)
cagexp	α_1	-0,43	0,32	0,18	(-1,06 ; 0,21)
tempo*cagexp	β_1	0,16	0,03	<0,01	(0,10 ; 0,23)

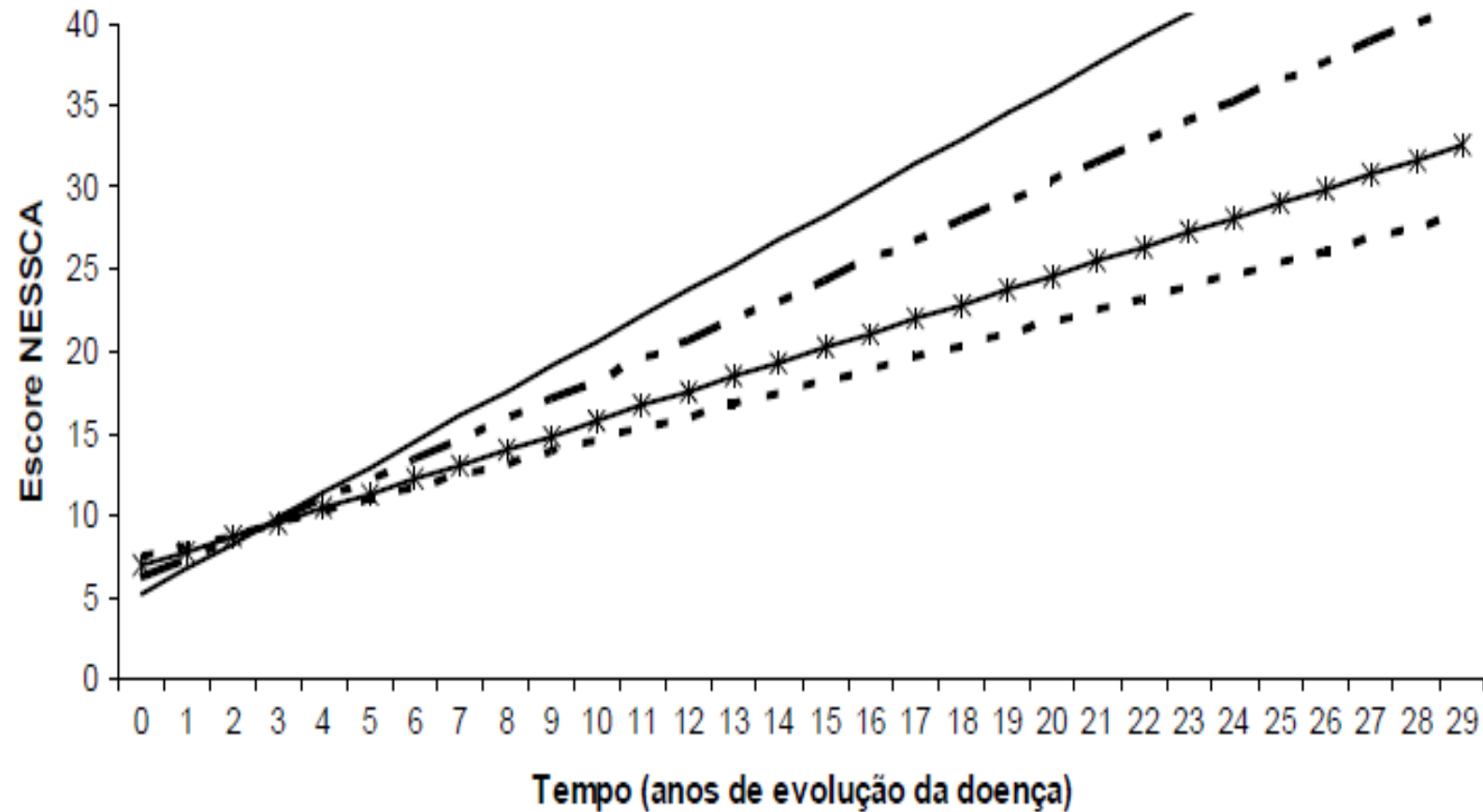
- A reta média estimada:

$$\hat{E}[\text{nessca}_{ij}] = (37,99 - 0,43\text{cagexp}_i) + (-11,12 + 0,16\text{cagexp}_i)\text{tempo}_{ij}$$

- Matriz de covariância dos efeitos aleatórios:

$$D = \begin{bmatrix} \hat{\sigma}_1^2 & \hat{\sigma}_{12} \\ \hat{\sigma}_{12} & \hat{\sigma}_2^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 35,62 & -2,12 \\ -2,12 & 0,29 \end{bmatrix}$$

- Resultados das retas ajustadas para o comprimento da mutação:



Resultados

- Estimativa dos parâmetros para o ajuste da NESSCA á idade de início e comp. da mutação dicotomizados

Efeito	Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	valor-p	IC 95%
Intercepto	α_0	7,85	1,84	<0,01	(4,16 ; 11,54)
tempo	β_0	0,88	0,19	<0,01	(0,50 ; 1,25)
idinicd	α_1	-0,73	1,92	0,71	(-4,57 ; 3,12)
cagexpd	α_2	-2,44	1,92	0,21	(-6,29 ; 1,41)
tempo*idinicd	β_1	-0,15	0,19	0,44	(-0,54 ; 0,24)
tempo*cagexpd	β_2	0,59	0,19	<0,01	(0,21 ; 0,98)

- A reta média estimada:

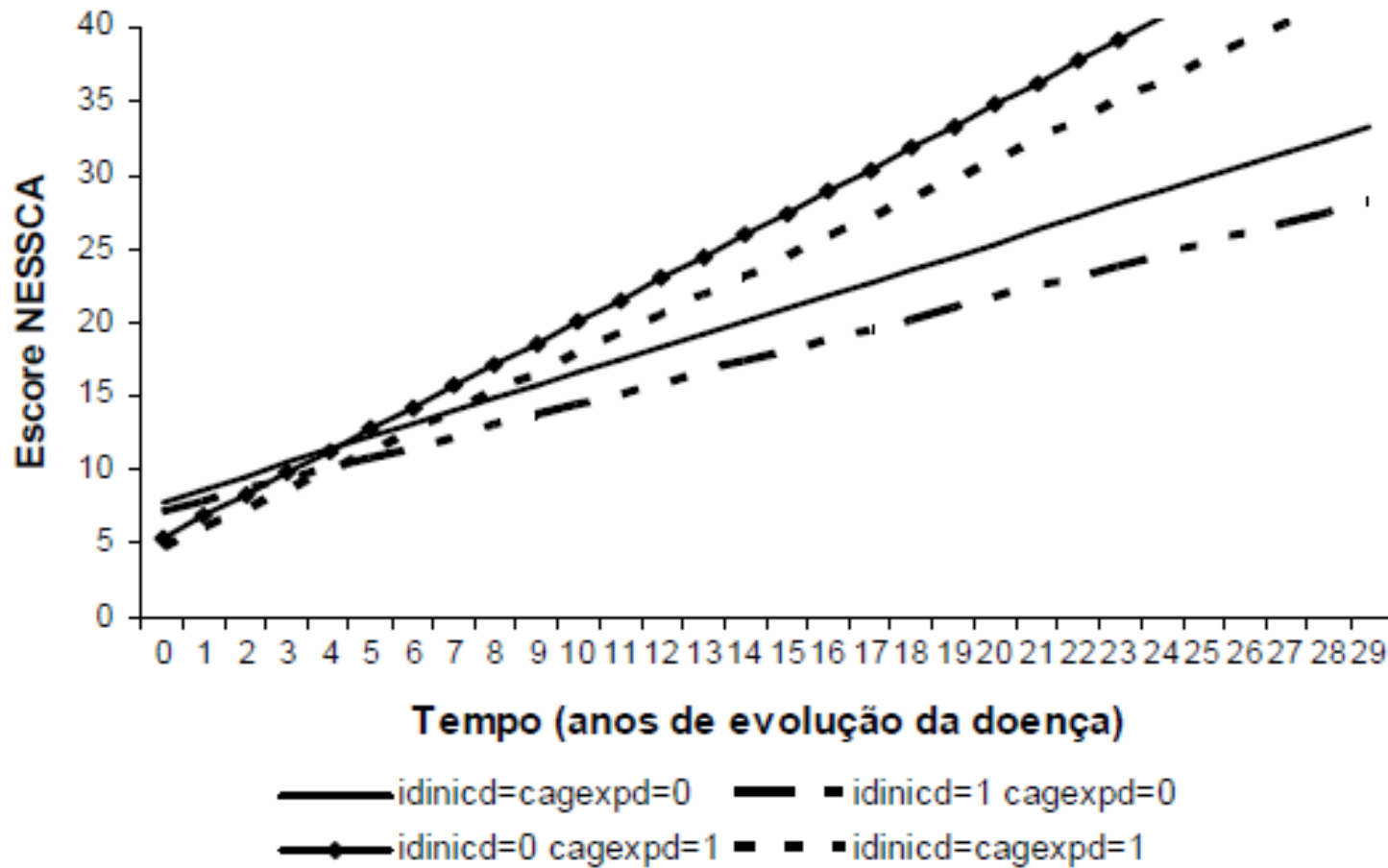
$$\hat{E}[\text{nessca}_{ij}] = (7,85 - 0,73\text{idinicd}_i - 2,44\text{cagexpd}_i) + (0,88 - 0,15\text{idinic}_i + 0,59\text{cagexp}_i)\text{tempo}_{ij}$$

- Matriz de covariância do efeitos aleatórios:

$$D = \begin{bmatrix} \hat{\sigma}_1^2 & \hat{\sigma}_{12} \\ \hat{\sigma}_{12} & \hat{\sigma}_2^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 37,65 & -2,53 \\ -2,53 & 0,41 \end{bmatrix}$$

Resultados

- Resultados das retas ajustadas para idade do início da doença e comp. da mutação dicotomizados:



- O modelo misto mostrou-se eficiente no ajuste das curvas de crescimento para as três alternativas, e por esse motivo é possível concluir que as dificuldades relacionadas ao desbalanceamento dos dados foram superadas.
- Os resultados mostraram que quanto mais tardio o início da doença, mais lenta ocorre a sua progressão, sugerindo, assim que a idade do início da DMJ, pode ser considerada um fator de proteção.
- No caso do comprimento da mutação, quanto maior é este comprimento, mais rápida é a progressão da doença, então pode-se apontar que o comprimento da mutação é um fator de risco para a DMJ.
- Como continuidade desse estudo, seria interessante utilizar um modelo que não assumisse linearidade entre NESSCA e o tempo, para testar a hipótese de que um portador DMJ tem uma velocidade maior de progressão nos primeiros anos da doença e depois uma estabilização.