

RAE-CEA-13P21

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Efeito da ingestão de chocolate e erva mate no perfil lipídico e oxidativo de indivíduos com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral.”

Viviana Giampaoli

João Paulo Zanola Cunha

São Paulo, dezembro de 2013

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

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto “Efeito da ingestão de chocolate e erva mate no perfil lipídico e oxidativo de indivíduos com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral.”

PESQUISADOR: Suelen Jorge de Souza

ORIENTADOR: Patrícia Helen de Carvalho Rondó

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP)

FINALIDADE DO PROJETO: Mestrado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Profª. Drª. Viviana Giampaoli
João Paulo Zanola Cunha

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: GIAMPAOLI, V. ;CUNHA, J. P. Z. (2013).

Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Efeito da ingestão de chocolate e erva mate no perfil lipídico e oxidativo de indivíduos com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral.” São Paulo, IME-USP (RAE – CEA – 13P21).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS:

CHANDRA S. and MEJIA E.G. (2004). **Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of Ardisia compressa in comparison to mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas.** J Agric Food Chem, 52:3583-89.

GRUNFELD C., KOTLER D.P., HAMADEH R., TIERNEY A., WANG J., PIERSON R.N. (1989) **Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome.** Am J Med., 86:27-31.

KUTNER, M.H., NACHSTEIN, C.J., NETER, J. and LI, W. (2005) **Applied Linear Statistical Model.** 5^a ed. MacGraw-Hill/Irven, p. 1198.

MARQUES A.R. and MANSUR H. (2009). **História Natural.** In: Veronesi-Focaccia R. Tratado de infectologia. 4^o ed revista e atualizada. São Paulo: Atheneu, 161-164.

OSAKABE N., BABA S., YASUDA A., IWAMOTO T., KAMIYAMA M., TAKIZAWA T., et. al. (2001) **Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers.** Free Radic Res., 34:93-99.

VALENTE A.M.M., REIS A.F., MACHADO D.M., SUCCI R.C.M., CHACRA A.R. (2005) **Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV.** Arq Bras Endocrinol Metab., 49:871-81.

UNAIDS - Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (2012). **Global HIV/AIDS Response. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access Progress Report.** UNAIDS, [acesso 2013 jan.16]. Disponível em: http://www.unaids.org.br/documentos/UNAIDS_GR2012_em_en.pdf

WOOLDRIGDE, J.M. (2001). **Economic Analysis of Cross Section and Panel Data.** The MIT Press, p. 279.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Office Excel 2007

Microsoft Office Word 2007

RStudio (Versão 0.96.330)

R (Versão 2.15.1)

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Unidimensional (03:010) ;

Outros (07:990)

Planejamento de Experimentos com Medidas Repetidas (10:050)

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Bioestatística (14:030).

Sumário

Resumo.....	6
1. Introdução	7
1.1. Infecção pelo HIV e a AIDS	7
1.2. Epidemiologia do HIV/AIDS	7
1.3. Terapia Antirretroviral e Alterações Lipídicas	8
1.4. Cacau e Erva Mate	9
2. Objetivo	9
3. Descrição do Estudo	9
3.1. Amostra	11
3.2. Comentários Sobre o Delineamento	11
4. Descrição das Variáveis	12
5. Análise Descritiva	13
5.1. Variáveis de Controle	13
5.2. Análise Descritiva do Perfil Lipídico e Oxidativo	14
6. Análise Inferencial	17
6.1. Modelo Linear de Panel da Primeira Diferença	17
7. Conclusão	20
ANEXO A - TABELAS	21
ANEXO B - GRÁFICOS	37

Resumo

A infecção por HIV é um dos temas da saúde mais debatidos no mundo atual. Muitas pesquisas estão sendo realizadas a fim de encontrar uma cura para essa infecção. Enquanto a cura não é encontrada, indivíduos portadores do vírus necessitam utilizar um tratamento antirretroviral que controla o nível de infecção, mas que tem como efeito colateral alterar variáveis do perfil lipídico e oxidativo dos pacientes (como por exemplo, Colesterol Total, Triglicérides).

Para amenizar essas alterações, foi proposto um estudo utilizando-se como tratamento o chocolate e a erva mate (e respectivos placebos), conhecidos por melhorar os níveis dessas variáveis em indivíduos não doentes.

Todos os pacientes foram submetidos aos 4 tratamentos, com um espaçamento de 15 dias entre os tratamentos. Os tratamento utilizados foram: Chocolate, Chocolate Placebo, Mate e Mate Placebo. Cada tratamento era feito durante 15 dias, em seguida se analisava o impacto desse tratamento nas variáveis de interesse. Todos os pacientes foram submetidos aos 4 tratamentos, com um espaçamento de 15 dias entre os tratamentos.

Com os resultados observados, através da análise inferencial, podemos dizer que o chocolate e a erva mate trouxeram melhora em algumas variáveis. Entretanto, as análises sugerem que o período entre os tratamentos foi curto, fazendo com que os efeitos de um tratamento interferissem no tratamento seguinte.

1. Introdução

1.1. Infecção pelo HIV e a AIDS

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é o estágio mais avançado da infecção pelo vírus HIV.

O HIV é um vírus da família Retroviridae, gênero Lentivirus, constituído de partícula icosaédrica, envelopado. Por ser um retrovírus, o HIV apresenta RNA de fita simples que se integra ao genoma de células infectadas do hospedeiro. O HIV adere à célula hospedeira e introduz seu material genético no citoplasma. Através da transcrição reversa, o vírus forma o DNA pró-viral, que segue para o núcleo da célula, integrando-se ao material genético dela. A célula infectada, então, irá formar novas moléculas de RNA viral, e essas moléculas irão gerar novos vírus (Valente et al., 2005; Marques e Mansur, 2009). O vírus infecta principalmente as células CD4+, células responsáveis pela imunidade do organismo.

A transmissão pode ocorrer pela exposição do indivíduo sadio ao sangue ou secreções contaminadas através de relação sexual sem uso de preservativo, infecção materno-infantil, transfusão de sangue, uso de drogas injetáveis, transplantes ou outros procedimentos hospitalares.

Para o diagnóstico da infecção por HIV realiza-se teste ELISA (Enzime Linked ImmunoSorbent Assay) (Marques e Mansur, 2009).

1.2. Epidemiologia do HIV/AIDS

Os primeiros casos de AIDS foram descritos no início dos anos 80. Atualmente, de acordo com o relatório anual do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS, existem no mundo, aproximadamente, 34 milhões de infectados com HIV. (UNAIDS, 2012). No Brasil, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde

(OMS), a epidemia é estável, tendo taxa de incidência próxima dos 20,2 casos por 100 mil habitantes.

1.3. Terapia Antirretroviral e Alterações Lipídicas

O "coquetel" anti-HIV é uma combinação de três medicamentos antirretrovirais que tem por finalidade diminuir a morbidade e mortalidade causada pelo vírus. Atualmente existem seis classes de medicamentos antirretrovirais, mas iremos nos concentrar em apenas três, que são descritos a seguir:

- Inibidores de Protease (IP) - inibem a maturação viral, impedindo-o de infectar outra célula.
- Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) - inibem a transcrição do RNA.
- Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN) - impedem a transcrição do RNA viral.

Antes do início da terapia antirretroviral, vários estudos já mostravam alterações lipídicas em pacientes com HIV/AIDS devido à própria infecção. Pacientes infectados, comparados a não infectados, apresentaram concentrações mais elevadas de Triglicérides, redução do Colesterol Total, Colesterol LDL (LDL-c) (Grunfeld et. al., 1989).

Após o início do tratamento, as alterações lipídicas se caracterizaram com o aumento das taxas de Colesterol Total, Triglicérides, LDL-c, APO B (apolipoproteína B, relacionada ao LDL-c), diminuição do HDL-c e da APO A (apolipoproteína A, relacionada ao HDL-c).

A infecção pelo HIV induz também o processo oxidativo do indivíduo e, entre outras adversidades, oxida as partículas de LDL-c, formando partículas de LDL-m (LDL minimamente oxidada), que é considerado um biomarcador de oxidação e inflamação devido suas propriedades citotóxicas e pró-inflamatórias.

1.4. Cacau e Erva Mate

O cacau é derivado da semente da *Theobroma cacao*, árvore nativa da América do Sul e é o principal componente do chocolate. É rico em polifenóis e flavonóides únicos e estes flavonóides podem melhorar o perfil lipídico e outros marcadores cardiovasculares (Osakabe et. al., 2001)

A erva mate (*Ilex paraguariensis*) é originária da América do Sul e é utilizada na preparação de bebidas como o chimarrão, tererê e chás. Possui compostos bioativos que oferecem benefícios cardiovasculares e previnem a oxidação do LDL-c (Chandra e Mejia, 2004).

2. Objetivo

Avaliar o efeito da ingestão de chocolate e erva mate no perfil lipídico e oxidativo de indivíduos com HIV/AIDS em terapia antirretroviral.

3. Descrição do Estudo

O estudo foi desenvolvido no Serviço de Atendimento ao Paciente HIV/AIDS "Casa da AIDS", localizado nos Hospital das Clínicas (entre março de 2011 e junho de 2012) e no Instituto de Infectologia "Emílio Ribas" (entre junho de 2012 e abril de 2013) .

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS, em tratamento regular com terapia antirretroviral por no mínimo seis meses, com carga viral < 500 cópias/mL, de ambos os sexos e na faixa etária de 19 a 59 anos.

Foram excluídos pacientes que apresentavam pelo menos uma dessas características: histórico de infarto agudo do miocárdio ou AVC, arritmia cardíaca, doença de Chagas, insuficiência cardíaca, em uso de medicamento hipolipemiante ou anti-hipertensivo, diabetes *mellitus*, peso superior a 150 kg, doença renal ou intestinal, hipotireoidismo, insuficiência hepática, neoplasia maligna, infecção oportunista ativa, gravidez, alcoolismo crônico, dieta vegetariana, intolerância aos suplementos usados no estudo.

O delineamento usado é do tipo *cross-over*, aleatorizado cego para a coleta de dados, sendo que os indivíduos recebem os 4 tratamentos possíveis, um de cada vez, durante 15 dias, com intervalos de 15 dias entre eles (período de *washout*)

Os 4 tratamentos são:

- Chocolate - Barras de chocolate de 65 gramas com 36 gramas de cacau
- Chocolate Placebo - Barras de chocolate de 65 gramas com 0 gramas de cacau (chocolate branco)
- Erva Mate - 3 gramas de mate solúvel, adicionado de maltodextrina e aroma artificial de pêssego, para ser consumido em forma de chá.
- Erva Mate Placebo - 3 gramas de chá à base de maltodextrina, corante comestível de caramelo e aroma artificial de pêssego.

Eram coletados exames dos indivíduos antes de iniciar o tratamento (*baseline*) e no final de cada período de 15 dias de tratamento.

A aleatorização foi feita no início do estudo e as sequências de tratamentos estão descritas na tabela abaixo:

Tabela 1: Sequência dos tratamentos

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
Sequência A	Chocolate	Chocolate Plac.	Mate	Mate Plac.
Sequência B	Chocolate Plac.	Chocolate	Mate Placebo	Mate
Sequência C	Mate	Mate Plac.	Chocolate	Chocolate Plac.
Sequência D	Mate Plac.	Mate	Chocolate Plac.	Chocolate

3.1 Amostra

Houve à adesão de 89 indivíduos que foram divididos nas 4 sequências de tratamento, sendo 20 na sequência A, 24 na sequência B, 25 na sequência C e 20 na sequência D.

3.2 Comentários Sobre o Delineamento

O delineamento usado no estudo apresenta problemas de aleatorização dos tratamentos. Os tratamentos não foram aleatorizados nos períodos, sendo que o Chocolate e o seu respectivo placebo, assim como o Mate e seu placebo, estão sempre na sequência, como pode ser visto na Tabela 1. Assim o estudo parece se limitar a estudar um suplemento com respectivo placebo, como se fossem dois estudos "conectados". Dessa maneira, o fato de todos os pacientes estarem comendo chocolate ou bebendo chá durante 30 dias consecutivos (sem considerar o período de *washout*) pode mascarar os efeitos dos suplementos ou dos placebos ou levar a uma falta de adesão aos tratamentos.

O delineamento mais adequado deveria obedecer as seguintes ideias, segundo Kutner et. al. (2005):

1. Os pacientes devem ser aleatorizados em 4 grupos ou sequências (por se tratarem de 4 tratamentos), de maneira que cada grupo inicie com um tratamento diferente.
2. Para eliminar o efeito de *carry-over* cada tratamento deve seguir todos os outros tratamentos um número igual de vezes (no nosso caso, cada tratamento seguirá outro tratamento apenas uma vez).

Na tabela abaixo, mostramos um possível esquema de aleatorização levando em conta essas ideias:

Tabela 2: Delineamento ideal

	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
Sequência A	Chocolate	Chocolate Plac.	Mate Plac.	Mate
Sequência B	Mate	Mate Plac.	Chocolate Plac.	Chocolate
Sequência C	Chocolate Plac.	Mate	Chocolate	Mate Plac.
Sequência D	Mate Plac.	Chocolate	Mate	Chocolate Plac.

4. Descrição das Variáveis

As variáveis foram agrupadas em 3 tipos: variáveis de controle, variáveis do perfil lipídico e variáveis do perfil oxidativo.

-Variáveis de controle

- Sexo: Masculino e Feminino.

- Idade (em anos)

- IMC: Índice de Massa Corpórea, calculado como $IMC = \frac{Peso (Kg)}{[Altura (m)]^2}$

• Quantidade de medicamentos: Combinação (ITRNN, ITRN, IP), em que ITRNN é quantidade de medicamentos do tipo ITRNN usado pelo paciente, ITRN a quantidade de medicamentos do tipo ITRN e IP é a quantidade de medicamentos do tipo IP. Sendo assim, por exemplo, a combinação (0,2,1) indica que o paciente não utiliza medicamento do tipo ITRNN e utiliza dois do tipo ITRN e um do tipo IP

- Tempo de diagnóstico: Tempo, em anos, do diagnóstico de HIV

- Tempo de terapia: Tempo, em anos, em que o paciente faz uso dos medicamentos antirretrovirais

- Variáveis do perfil lipídico: Foram coletadas antes de iniciar os tratamentos e após cada um dos tratamentos.

- APO A: Apolipoproteína A (mg/dL)
- APO B: Apolipoproteína B (mg/dL)
- Colesterol Total (mg/dL)
- HDL-c: Colesterol HDL (mg/dL)
- LDL-c: Colesterol LDL (mg/dL)
- Triglicérides (mg/dL)
- NHDL: Subtração do HDL-c do Colesterol Total (mg/dL)
- CAST 1: Índice de Castelli 1, calculado como $CAST\ 1 = \frac{Colesterol\ Total}{HDL-c}$
- CAST 2: Índice de Castelli 2, calculado como $CAST\ 2 = \frac{LDL-c}{HDL-c}$

-Variáveis do perfil oxidativo

- LDL-m: LDL minimamente oxidado (U/L)
- TBARS (TBARS/mL)

5. Análise Descritiva

Nesta parte do relatório, apresentamos a análise descritiva das variáveis do estudo. Primeiramente, veremos a distribuição das variáveis de controle nos tratamentos. Em seguida, apresentaremos as análises descritivas para as variáveis do perfil lipídico e oxidativo, incluindo gráficos boxplots (Bussab e Morettin, 2010) e gráficos de diferenças.

5.1. Variáveis de Controle

Na Tabela A.1, temos a distribuição da amostra por Sexo. Vemos que a maior parte dos indivíduos é do sexo masculino (62,92%). A distribuição dos indivíduos quanto ai

sexo dentro de casa sequência de tratamentos mostrou-se próxima da distribuição da amostra, o que pode ser visto na Tabela A.2.

A distribuição da Idade na amostra pode ser vista no Gráfico B.1 e Tabela A.3 e a distribuição dentro de cada sequência no Gráfico B.2 e Tabela A.4. Podemos notar que os pacientes têm em média 44,5 anos, e que para cada sequência, as idades médias se mantém próximas. Destaca-se a sequência B, em que os pacientes são aparentemente mais velhos (valor da mediana 47).

Temos que o tempo médio de diagnóstico é de 13,22 anos e o tempo médio de terapia é de 10,63 anos (Tabela A.5). A distribuição de ambos os tempos é assimétrica, isto é, há uma concentração de pacientes com o tempo de diagnóstico maior que a mediana (14 anos), assim como pacientes com tempo de terapia maior que a mediana (13 anos), conforme observado no Gráfico B.3.

Na Tabela A.6, temos as combinações de medicamentos usados pelos pacientes do estudo. A combinação (1, 2, 1) é utilizada pela maior parte dos indivíduos (51,68% dos indivíduos) seguida pela combinação (0, 2, 2) (29,13%). Podemos fazer uma nova classificação dessa variável, chamando a combinação (1, 2, 1) de C1, a combinação (0, 2, 2) de C2 e agrupando as demais combinações na categoria "Outros", de acordo com a Tabela A.7. Assim, a categoria "Outros" da variável Combinação de Medicamentos apresentou uma frequência de 19,11%.

No Gráfico B.4, temos os valores do IMC ao longo dos Períodos e as medidas descritivas na Tabela A.8. Podemos dizer que o IMC se manteve constante ao longo do estudo, o que era desejado.

5.2. Análise descritiva do perfil lipídico e oxidativo

Iremos começar a análise do perfil lipídico e oxidativo dos indivíduos pelos valores da *baseline*. Na Tabela A.9, temos a matriz de correlação das variáveis na *baseline*. Podemos observar uma forte estrutura de correlação entre as variáveis. As variáveis APO B, Colesterol Total, LDL-c, NHDL, CAST 1 e CAST 2 são fortemente correlacionadas entre si, como era esperado. As variáveis APO A e HDL-c são

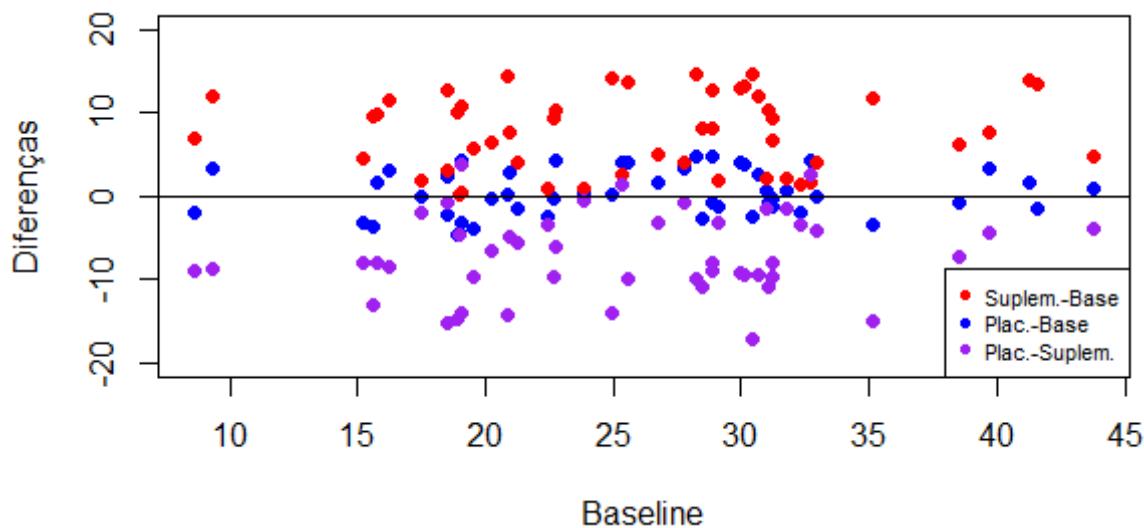
correlacionadas (0,83). As variáveis LDL-m, TBARS e Triglicérides possuem correlações baixas com as outras variáveis, com valores inferiores a 0,36.

Analisando os valores na baseline por Sexo, de acordo com os Gráficos B.5 e B.6, vemos que as variáveis que mais diferem entre os Sexos são Colesterol Total e HDL-c, porém, não ha indicação de que seja necessário uma análise separada para cada gênero.

Os Gráficos B.7 ao B.17 representam as distribuições das variáveis do perfil lipídico e oxidativo por Tratamento. Para a variável LDL-m foi construído um dotplot, pois ela apresenta distribuição bem assimétrica, com muitos valores próximos de zero e muitos valores discrepantes. Para a variável CAST1 e CAST2 foi excluído o indivíduo 34, que apresenta valores muito discrepantes dos demais, dificultando a visualização dos gráficos. Para todas as variáveis podemos notar que não há mudanças nos valores da mediana e da média devido aos Tratamentos com valores de dispersão também similares (Tabelas A.10 a A.20).

Comparamos os valores da baseline, do suplemento e seu respectivo placebo, para ambos os suplementos, através dos gráficos de diferenças. Abaixo, mostramos um exemplo de como os pontos deveriam se comportar no gráfico se houvesse efeito do suplemento e não houvesse efeito do placebo:

Gráfico-exemplo do gráfico de diferenças



É esperado que, se não houver efeito do placebo, que a diferença entre o placebo e a baseline seja próxima de zero (pontos azuis). Por outro lado, se houver efeito do suplemento, os pontos que representam a subtração do Suplemento menos a Base (pontos vermelhos) devem aparecer no gráfico no sentido que se espera o efeito (ou seja, se é aguardado que os valores aumentem, os pontos estarão na parte positiva do gráfico, se é esperado que os valores diminuam, os pontos devem estar na parte negativa do gráfico). Por fim, os pontos das diferenças entre Placebo menos Suplemento (pontos roxos) devem aparecer no gráfico do lado oposto aos pontos da diferença Suplemento menos Base.

Os gráficos de diferenças são os Gráficos B.18 a B.37. As observações correspondentes ao indivíduo 34 foram retiradas de alguns gráficos para facilitar a visualização dos pontos. No gráfico para Triglicérides, as observações do indivíduo 159 foram retiradas pelo mesmo motivo. Não foi apresentado o gráfico de diferenças para a variável LDL-m porque sua distribuição (muitos valores zero e valores discrepantes), não permite uma visualização boa.

Em todos os gráficos não se observa um padrão nos pontos, ou seja, parece não seguir o que se era esperado (de acordo com o exemplo dado acima). No entanto, é possível ver que os gráficos dos indivíduos que seguiram a sequência Chocolate-Chocolate Placebo ou Mate-Mate Placebo (sequências A e C) possuem uma leve tendência nos pontos, indicando que pacientes que possuíam valores altos na baseline, tiveram efeito do Chocolate ou do Mate, que se manteve mesmo após o período de *washout* e de consumo do placebo. Os indivíduos que seguiram as outras sequências (B e D), não apresentam muitas diferenças nos gráficos. Assim surge a hipótese que indivíduos que iniciaram com placebo podem ter uma aderência menor ao tratamento, consumindo, nos períodos finais, uma quantidade menor dos suplementos fornecidos.

6. Análise Inferencial

Para a análise inferencial, usaremos o modelo linear de panel (linear panel model, plm) da primeira diferença (fd) descrito por Wooldridge (2001).

6.1. Modelo Linear de Panel da Primeira Diferença

Para verificar o efeito dos tratamentos ao longo de tempo, iremos modelar a diferença entre a resposta observada de interesse num período e no período anterior, dentro de cada sequência, usando o modelo linear de panel. A equação do modelo é:

$$\Delta y_{it(j)} = \beta \Delta x_{it(j)} + \Delta e_{it(j)}$$

em que

$j = A, B, C, D$ indica a sequência j de tratamentos utilizada;

$t = 1, 2, 3, 4$ indica o Período t ;

$i = 1, 2, \dots, n_j$ indica o indivíduo i ;

$\Delta y_{it(j)} = y_{it(j)} - y_{it-1(j)}$ é a diferença da variável resposta entre período t e o período $t-1$

$\Delta x_{it(j)} = x_{it(j)} - x_{it-1(j)}$ é diferença de efeito entre o tratamento aplicado no período t e o tratamento anterior (ou a baseline)

$\Delta e_{it(j)}$ é a diferença entre os erros aleatórios do período t e do período $t-1$

$\beta = (\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4)'$ são os parâmetros do modelo.

O parâmetro β_0 indica o efeito na *baseline*. Como não há nenhum tratamento na baseline, β_0 é nulo. Os outros parâmetros sinalizam os efeitos de cada tratamento (β_1 o efeito do chocolate, β_2 o efeito do chocolate placebo, β_3 o efeito de mate e β_4 o efeito do mate placebo).

A vantagem dessa metodologia é que não é necessária a especificação da distribuição da variável resposta e os cálculos das estimativas são realizados pelo método de mínimos quadrados. Para mais detalhes sobre este tipo de modelo, consulte Wooldridge (2001).

Nas Tabelas A.21 a A.64 encontram-se os resultados dos ajustes dos modelos para cada variável e para cada sequência. Os valores p associados aos parâmetros cujas as estatísticas de teste foram significativas estão destacados em negrito. A título de síntese, na Tabela A.65 estão marcadas em quais variáveis foram obtidos diferenças estatisticamente significativas segundo a sequência.

Para a sequência A, de acordo com as Tabelas A.21 a 31, podemos concluir que:

- **APOA:** Houve diminuição nos valores de APOA ao longo do tempo, o que não era esperado. Observamos que apenas a estimativa do Mate Placebo é significante.
- **Colesterol Total:** Houve diminuição, como era esperado, nos valores de Colesterol Total. Essa diminuição foi significativa apenas após o tratamento com Chocolate Placebo e nos tratamentos seguintes os valores de Colesterol Total se mantiveram, concluindo que há efeitos desses tratamentos (a nível de 0,10).
- **HDL-c:** Os valores de HDL-c foram diminuindo ao longo do tempo, contrário ao esperado, sendo que a único efeito significativo observado foi o do Mate Placebo.
- **NHDL:** Houve diminuição nos valores de NHDL, sendo que essa diferença foi significativa após o tratamento com Mate Placebo.
- Para as outras variáveis não se observou um efeito de tratamento estatisticamente significativo nesta sequência.

Para a sequência B, de acordo com as Tabelas A.32 a 42, podemos concluir que:

- **APOB:** Houve um aumento nos valores de APOB, contrário ao esperado no primeiro tratamento com Chocolate Placebo. Após, houve uma diminuição nos valores, embora estes não foram estatisticamente significativos.
- **NHDL:** Houve um aumento nos valores de NHDL, contrário ao esperado no primeiro tratamento com Chocolate Placebo. Esse aumento se manteve no tratamento seguinte (Chocolate).
- Para as outras variáveis não se observou um efeito de tratamento estatisticamente significativo nesta sequência.

Para a sequência C, de acordo com as Tabelas A.43 a A.53, podemos concluir que:

- **HDL-c:** Houve um aumento estatisticamente significativo nos valores de HDL-c, contrário ao esperado, notado após o tratamento com Chocolate.
- Para as outras variáveis não se observou um efeito de tratamento estatisticamente significativo nesta sequência.

Para a sequência D, em todas as variáveis observou-se um efeito contrário ao esperado (Tabelas A.54 a A.64):

- **APOA:** Houve diminuição nos valores de APOA notada após o tratamento com Mate, e que se manteve nos tratamentos seguintes.
- **HDL-c:** Após o tratamento com Mate, houve diminuição nos valores de HDL-c observada e que se manteve nos tratamentos seguintes, obtendo-se efeitos desses tratamentos significativos.
- **CAST1 e CAST2:** Houve um aumento nos valores em ambos os índices após o tratamento com Mate e que se manteve no tratamento seguinte.
- Para as outras variáveis não se observou um efeito de tratamento estatisticamente significativo nesta sequência.

Em todos os resultados significantes podemos notar que há certa confusão entre os efeitos dos tratamentos. Não se pode ter certeza se o valor observado indica o efeito do tratamento nesse período ou do período anterior. Isso indica que o tempo de *washout* entre os tratamentos foi curto e que possivelmente o organismo dos pacientes não reagiu da maneira como era esperado no estudo.

Para verificar a existência deste problema, fizemos um teste para verificar se as observações entre os períodos consecutivos estavam ou não relacionadas, ou seja, se os erros do modelo são correlacionados. Sendo H_0 a hipótese que os erros são não correlacionados e H_A a hipótese alternativa de que os erros são correlacionados, Wooldridge (2001) propôs um teste para verificar essas hipóteses. Na Tabela A.66 temos os valores p desses testes (para a sequência C, o pacote computacional não exibiu os valores p dos testes). Em todos os casos, rejeitamos a hipótese H_0 e dizemos que os erros são correlacionados. Isso indica que possivelmente o período de *washout* foi curto, fazendo com que os efeitos dos tratamentos se confundissem ao longo do estudo.

7. Conclusão

O uso de tratamento antirretroviral em pacientes com HIV/AIDS provoca alterações prejudiciais em seus perfis lipídicos e oxidativos. Com o objetivo de amenizar esse

problema, foram propostos tratamentos com chocolate e erva mate, que já eram conhecidos por melhorar o perfil lipídico e oxidativo em indivíduos não doentes.

Primeiramente, verificou-se que o delineamento do estudo não era o mais eficiente pois havia um "vício de tratamento": cada tratamento estava sempre seguido pelo seu respectivo placebo. Além disso, o período de *washout* foi aparentemente curto, ocasionando confusão nos efeitos dos tratamentos.

Usando o modelo linear de panel da primeira diferença, podemos notar que o chocolate e a erva mate modificaram poucas variáveis do perfil lipídico e oxidativo dos pacientes, trazendo melhorias em alguns casos e piora em outros casos.

Algumas conjecturas podem ser levantadas. Uma delas é que os pacientes com HIV/AIDS possam reagir de forma diferente de pacientes não doentes aos tratamentos testados pela sua condição de saúde e os tratamentos medicamentosos que eles utilizam. Estudos posteriores poderão vir a testar estas e outras hipóteses.

ANEXO A

TABELAS

Tabela A.1: Distribuição de frequência e porcentagem da variável Sexo

Sexo		
Masculino	Feminino	Total
56 (62,92%)	33 (37,08%)	89 (100%)

Tabela A.2: Distribuição de frequência e porcentagem da variável Sexo por Sequência de tratamentos

Sequência	Sexo		
	Masculino	Feminino	Total
A	13 (65,00%)	7 (35,00%)	20 (100%)
B	16 (66,67%)	8 (33,33%)	24 (100%)
C	16 (64,00%)	9 (36,00%)	25 (100%)
D	11 (55,00%)	9 (45,00%)	20 (100%)
Total	56 (62,92%)	33 (37,08%)	89 (100%)

Tabela A.3: Resumo descritivo da variável Idade

	Idade					
	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
	44,50	7,13	45,00	10,00	28,00	59,00

Tabela A.4: Resumo descritivo da variável Idade por Sequência

Sequência	Idade					
	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
A	44,05	8,14	41,50	12,25	32,00	56,00
B	45,71	6,46	47,00	9,00	35,00	59,00
C	43,64	7,45	43,00	8,00	28,00	59,00
D	44,95	6,74	44,50	7,50	32,00	59,00

Tabela A.5: Tempo de diagnóstico e de terapia

Tempo	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Máx.
Diagnóstico	13,22	4,80	14,00	6,00	1,00	24,00
Terapia	10,63	5,10	13,00	8,00	1,00	18,00

Tabela A.6: Distribuição de frequência e porcentagem de indivíduos por combinação dos três tipos de medicamento.

ITRNN	ITRN	IP	Número de indivíduos
0	1	2	1 (1,12%)
0	1	3	1 (1,12%)
0	2	1	4 (4,49%)
0	2	2	26 (29,21%)
0	3	1	4 (4,49%)
0	3	2	3 (3,37%)
1	1	2	1 (1,12%)
1	2	1	46 (51,68%)
1	2	1	1 (1,12%)
1	2	2	2 (2,28%)
Total			89 (100%)

Tabela A.7: Distribuição de frequência e porcentagem de indivíduos pela variável Combinação de medicamentos

Combinação de medicamentos	Número de indivíduos
C1	46 (51,68%)
C2	26 (29,21%)
Outros	17 (19,11%)
Total	89 (100%)

Tabela A.8: Resumo descritivo do IMC por Período

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Período 0	23,71	3,78	23,61	4,43	13,84	34,49
Período 1	23,70	3,73	23,73	4,78	13,73	34,14
Período 2	23,66	3,71	23,77	4,51	13,52	33,53
Período 3	23,58	3,77	23,64	4,80	13,57	34,67
Período 4	23,61	3,76	23,80	4,78	13,61	33,88

Tabela A.9: Matriz de correlação das variáveis do perfil lipídico e oxidativo na baseline.

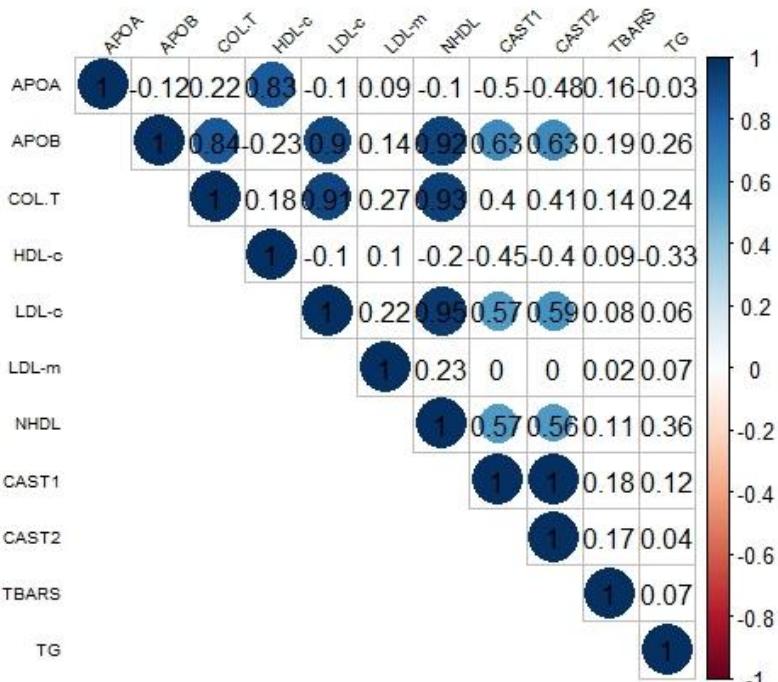


Tabela A.10: Resumo descritivo da variável APOA por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	141,10	31,58	137,10	35,50	14,80	248,70
Chocolate	143,20	27,46	143,20	30,00	20,70	220,90
Choc. Plac.	143,90	29,12	146,40	36,60	23,30	222,70
Mate	142,80	26,51	140,00	32,90	77,00	211,90
Mate Plac.	140,90	25,22	140,90	32,90	80,20	213,30

Tabela A.11: Resumo descritivo da variável APOB por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	94,90	25,86	92,20	30,00	30,70	220,80
Chocolate	95,49	32,16	91,30	34,70	34,60	282,80
Choc. Plac.	97,62	28,36	95,75	28,60	26,30	242,00
Mate	94,53	21,75	92,65	25,40	30,10	146,90
Mate Plac.	92,38	22,27	92,50	29,10	19,30	167,20

Tabela A.12: Resumo descritivo da variável Colesterol Total por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	195,80	36,35	194,00	51,00	125,00	313,00
Chocolate	200,50	41,96	198,00	53,00	125,00	373,00
Choc. Plac.	199,30	37,87	199,00	52,00	128,00	327,00
Mate	197,90	37,02	195,00	46,50	126,00	310,00
Mate Plac.	193,20	38,19	194,00	47,50	94,00	297,00

Tabela A.13: Resumo descritivo da variável HDL-c por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	49,69	15,32	47,00	17,00	6,00	96,00
Chocolate	51,56	15,03	49,00	14,00	8,00	96,00
Choc. Plac.	50,51	15,02	49,00	17,00	9,00	90,00
Mate	50,14	14,17	48,00	15,50	24,00	101,00
Mate Plac.	49,72	13,80	48,00	16,00	21,00	105,00

Tabela A.14: Resumo descritivo da variável LDL-c por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	117,70	33,72	118,00	36,00	24,00	285,00
Chocolate	122,30	41,58	117,00	39,00	36,00	346,00
Choc. Plac.	121,70	37,52	119,00	44,00	18,00	298,00
Mate	119,10	32,57	118,00	37,50	21,00	210,00
Mate Plac.	116,00	32,56	116,00	40,00	12,00	200,00

Tabela A.15: Resumo descritivo da variável NHDL por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	146,10	37,59	140,00	43,00	44,00	307,00
Chocolate	149,00	43,30	142,00	43,00	53,00	365,00
Choc. Plac.	148,80	38,67	145,00	44,00	46,00	318,00
Mate	147,80	36,38	148,00	38,00	41,00	268,00
Mate Plac.	143,50	35,93	137,00	45,00	32,00	247,00

Tabela A.16: Resumo descritivo da variável Triglicérides por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	145,60	76,87	139,00	87,00	40,00	559,00
Chocolate	135,30	60,42	127,00	82,00	35,00	309,00
Choc. Plac.	141,50	78,56	118,00	77,00	52,00	435,00
Mate	143,60	60,24	130,00	85,00	44,00	288,00
Mate Plac.	141,30	72,89	121,00	94,00	47,00	390,00

Tabela A.17: Resumo descritivo da variável CAST1 por Tratamento (sem indivíduo 34)

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	4,12	1,12	4,00	1,50	1,49	7,61
Chocolate	4,01	1,04	4,00	1,29	1,58	7,05
Choc. Plac.	4,11	1,12	4,05	1,53	1,52	7,20
Mate	4,17	1,11	4,02	1,45	1,48	7,38
Mate Plac.	4,12	1,14	3,87	1,36	1,51	7,67

Tabela A.18: Resumo descritivo da variável CAST2 por Tratamento (sem indivíduo 34)

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	2,48	0,84	2,46	1,10	0,27	4,90
Chocolate	2,44	0,86	2,48	1,04	0,39	5,09
Choc. Plac.	2,48	0,87	2,44	1,19	0,19	4,86
Mate	2,54	0,89	2,42	1,20	0,25	5,00
Mate Plac.	2,51	0,88	2,37	0,96	0,20	4,94

Tabela A.19: Resumo descritivo da variável LDL-m por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	8,59	13,26	3,60	8,90	0	73,40
Chocolate	8,80	13,60	2,60	11,30	0	84,20
Choc. Plac.	9,16	14,23	2,40	11,40	0	78,30
Chá	8,91	12,69	3,70	10,40	0	59,90
Chá Plac.	8,37	13,28	2,60	7,60	0	70,10

Tabela A.20: Resumo descritivo da variável TBARS por Tratamento

	Média	DP	Mediana	IQ	Mín.	Max.
Baseline	12,29	4,94	11,38	6,30	3,35	25,67
Chocolate	12,58	5,55	12,18	8,02	3,56	27,07
Choc. Plac.	12,62	5,06	12,10	7,47	4,32	30,48
Mate	12,17	4,64	11,18	6,84	4,76	21,97
Mate Placebo	11,85	5,19	11,22	7,62	3,56	27,88

Tabela A.21: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOA dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-3,22	4,07	-0,79	0,4397
Chocolate Placebo	-8,24	5,62	-1,47	0,1618
Mate	-9,49	6,83	-1,39	0,1834
Mate Placebo	-14,57	7,79	-1,87	0,0796

Tabela A.22: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOB dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-2,63	3,45	-0,76	0,4566
Chocolate Placebo	-5,47	4,77	-1,15	0,2682
Mate	-8,31	5,80	-1,43	0,1707
Mate Placebo	-8,66	6,61	-1,31	0,2085

Tabela A.23: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Colesterol Total dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	1,54	4,81	0,32	0,7531
Chocolate Placebo	-11,50	6,57	-1,75	0,0992
Mate	-14,25	8,02	-1,78	0,0946
Mate Placebo	-20,24	9,10	-2,22	0,0410

Tabela A.24: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável HDL-c dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,07	1,59	-0,05	0,9621
Chocolate Placebo	-2,24	2,18	-1,03	0,3171
Mate	-3,75	2,66	-1,41	0,1779
Mate Placebo	-5,54	3,02	-1,83	0,0852

Tabela A.25: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-c dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,08	4,39	-0,02	0,9865
Chocolate Placebo	-5,75	6,00	-0,96	0,3526
Mate	-10,60	7,33	-1,44	0,1675
Mate Placebo	-11,56	8,32	-1,39	0,1835

Tabela A.26: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Triglicérides dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	8,43	10,87	0,77	0,4493
Chocolate Placebo	-10,17	14,84	-0,68	0,5032
Mate	-0,16	18,12	-0,01	0,9929
Mate Placebo	-16,10	20,57	-0,78	0,4453

Tabela A.27: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável NHDL dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	1,61	4,13	0,39	0,7010
Chocolate Placebo	-9,25	5,65	-1,64	0,1210
Mate	-10,50	6,89	-1,52	0,1472
Mate Placebo	-14,70	7,82	-1,88	0,0787

Tabela A.28: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST1 dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,24	0,32	-0,74	0,4673
Chocolate Placebo	-0,70	0,44	-1,59	0,1315
Mate	-0,53	0,54	-0,97	0,3440
Mate Placebo	-0,38	0,61	-0,61	0,5482

Tabela A.29: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST2 dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,25	0,30	-0,84	0,4142
Chocolate Placebo	-0,65	0,41	-1,60	0,1293
Mate	-0,63	0,50	-1,26	0,2267
Mate Placebo	-0,48	0,57	-0,84	0,4112

Tabela A.30: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-m dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,91	1,58	-0,57	0,5755
Chocolate Placebo	-0,95	2,14	-0,44	0,6638
Mate	-0,14	2,60	-0,05	0,9572
Mate Placebo	-1,39	2,94	-0,47	0,6430

Tabela A.31: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável TBARS dentro da sequência A

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,51	0,61	0,83	0,4207
Chocolate Placebo	0,70	0,83	0,84	0,4136
Mate	0,07	1,01	0,07	0,9476
Mate Placebo	-0,01	1,14	-0,01	0,9979

Tabela A.32: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOA dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	4,61	5,09	0,90	0,3753
Chocolate Placebo	3,91	3,60	1,09	0,2896
Mate	9,04	7,35	1,23	0,2333
Mate Placebo	-0,41	6,38	-0,06	0,9495

Tabela A.33: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOB dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	3,70	3,71	1,00	0,3297
Chocolate Placebo	4,69	2,62	1,79	0,0889
Mate	5,90	5,36	1,10	0,2842
Mate Placebo	1,56	4,65	0,34	0,7400

Tabela A.34: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Colesterol Total dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	10,21	6,58	1,55	0,1366
Chocolate Placebo	7,46	4,65	1,60	0,1247
Mate	13,30	9,63	1,38	0,1826
Mate Placebo	-0,70	8,25	-0,08	0,9336

Tabela A.35: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável HDL-c dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,37	2,70	0,14	0,8907
Chocolate Placebo	0,33	1,91	0,17	0,8628
Mate	0,37	3,94	0,09	0,9252
Mate Placebo	-3,86	3,38	-1,14	0,2662

Tabela A.36: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-c dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	8,71	5,13	1,70	0,1053
Chocolate Placebo	5,83	3,63	1,61	0,1237
Mate	11,47	7,51	1,53	0,1425
Mate Placebo	1,52	6,43	0,23	0,8159

Tabela A.37: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Triglicérides dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	7,29	18,71	0,39	0,7009
Chocolate Placebo	18,46	13,23	1,39	0,1783
Mate	6,39	27,39	0,23	0,8180
Mate Placebo	18,77	23,45	0,80	0,4330

Tabela A.38: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável NHDL dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	9,83	5,45	1,80	0,0862
Chocolate Placebo	7,12	3,85	1,85	0,0792
Mate	12,93	7,98	1,62	0,1207
Mate Placebo	3,17	6,83	0,46	0,6479

Tabela A.39: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST1 dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,05	0,16	0,33	0,7416
Chocolate Placebo	0,08	0,11	0,75	0,4602
Mate	0,09	0,24	0,40	0,6897
Mate Placebo	0,12	0,20	0,59	0,5585

Tabela A.40: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST2 dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,08	0,11	0,69	0,4995
Chocolate Placebo	0,08	0,08	0,94	0,3574
Mate	0,14	0,17	0,82	0,4227
Mate Placebo	0,09	0,14	0,63	0,5333

Tabela A.41: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-m dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,39	0,98	0,40	0,6961
Chocolate Placebo	1,04	0,70	1,48	0,1542
Mate	0,36	1,43	0,25	0,8034
Mate Placebo	-0,24	1,23	-0,20	0,8441

Tabela A.42: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável TBARS dentro da sequência B

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,92	1,13	0,81	0,4266
Chocolate Placebo	-0,22	0,81	-0,27	0,7889
Mate	-0,14	1,65	-0,09	0,9307
Mate Placebo	-0,52	1,41	-0,37	0,7160

Tabela A.43: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOA dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	7,15	5,46	1,31	0,2031
Chocolate Placebo	9,52	6,06	1,57	0,1310
Mate	0,81	3,37	0,24	0,8126
Mate Placebo	-1,05	4,51	-0,23	0,8183

Tabela A.44: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOB dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	4,36	5,44	0,80	0,4314
Chocolate Placebo	8,28	6,05	1,53	0,1399
Mate	-1,14	3,36	-0,34	0,7375
Mate Placebo	-4,00	4,50	-0,89	0,3834

Tabela A.45: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Colesterol Total dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	8,74	7,65	1,15	0,2664
Chocolate Placebo	12,62	8,49	1,49	0,1520
Mate	0,66	4,67	0,14	0,8894
Mate Placebo	-3,40	6,38	-0,53	0,6002

Tabela A.46: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável HDL-c dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	4,99	2,34	2,13	0,0449
Chocolate Placebo	3,17	2,60	1,22	0,2351
Mate	1,36	1,43	0,95	0,3514
Mate Placebo	0,97	1,95	0,50	0,6239

Tabela A.47: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Triglicérides dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-32,35	21,49	-1,51	0,1471
Chocolate Placebo	-11,41	23,83	-0,48	0,6370
Mate	-8,42	13,10	-0,64	0,5273
Mate Placebo	-13,35	17,91	-0,74	0,4644

Tabela A.48: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-c dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	6,68	6,31	1,06	0,3020
Chocolate Placebo	7,46	7,00	1,07	0,2986
Mate	-2,16	3,85	-0,56	0,5800
Mate Placebo	-4,74	5,26	-0,90	0,3774

Tabela A.49: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável NHDL dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	3,74	7,32	0,51	0,6144
Chocolate Placebo	9,44	8,12	1,16	0,2579
Mate	-0,70	4,46	-0,16	0,8763
Mate Placebo	-4,36	6,10	-0,71	0,4823

Tabela A.50: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST1 dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,31	0,21	-1,50	0,1475
Chocolate Placebo	-0,03	0,23	-0,14	0,8903
Mate	-0,11	0,13	-0,89	0,3835
Mate Placebo	-0,16	0,17	-0,95	0,3541

Tabela A.51: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST2 dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,16	0,16	-1,02	0,3168
Chocolate Placebo	-0,03	0,17	-0,15	0,8797
Mate	-0,11	0,09	-1,11	0,2795
Mate Placebo	-0,16	0,13	-1,23	0,2311

Tabela A.52: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-m dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,61	2,51	-0,24	0,8088
Chocolate Placebo	-2,21	2,77	-0,80	0,4335
Mate	-1,78	1,60	-1,11	0,2776
Mate Placebo	-3,07	2,12	-1,45	0,1620

Tabela A.53: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável TBARS dentro da sequência C

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-1,24	1,38	-0,90	0,3773
Chocolate Placebo	-0,76	1,52	-0,50	0,6223
Mate	-0,51	0,89	-0,57	0,5740
Mate Placebo	-0,98	1,15	-0,85	0,4057

Tabela A.54: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOA dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-24,67	8,92	-2,76	0,0138
Chocolate Placebo	-15,43	8,11	-1,90	0,0754
Mate	-13,64	6,91	-1,97	0,0658
Mate Placebo	-1,71	5,27	-0,32	0,7489

Tabela A.55: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável APOB dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-5,46	5,26	-1,04	0,3149
Chocolate Placebo	2,29	4,78	0,48	0,6389
Mate	2,45	4,07	0,60	0,5560
Mate Placebo	-0,39	3,10	-0,13	0,9009

Tabela A.56: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Colesterol Total dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-9,54	11,45	-0,83	0,4171
Chocolate Placebo	0,62	10,40	0,06	0,9533
Mate	-1,86	8,86	-0,20	0,8366
Mate Placebo	3,28	6,75	0,49	0,6336

Tabela A.57: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável HDL-c dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-7,66	3,85	-1,99	0,0639
Chocolate Placebo	-7,52	3,50	-2,15	0,0472
Mate	-6,07	2,98	-2,03	0,0587
Mate Placebo	-1,04	2,27	-0,46	0,6542

Tabela A.58: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-c dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-0,69	9,26	-0,07	0,9413
Chocolate Placebo	6,34	8,42	0,75	0,4622
Mate	2,79	7,17	0,39	0,7019
Mate Placebo	2,30	5,46	0,42	0,6794

Tabela A.59: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável Triglicérides dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-5,25	19,99	-0,26	0,7961
Chocolate Placebo	8,69	18,17	0,48	0,6398
Mate	7,27	15,47	0,47	0,6447
Mate Placebo	10,58	11,79	0,90	0,3828

Tabela A.60: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável NHDL dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-1,87	9,14	-0,20	0,8405
Chocolate Placebo	8,14	8,31	0,98	0,3414
Mate	4,21	7,07	0,59	0,5600
Mate Placebo	4,32	5,39	0,80	0,4348

Tabela A.61: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST1 dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,34	0,23	1,45	0,1648
Chocolate Placebo	0,56	0,21	2,65	0,0174
Mate	0,46	0,18	2,53	0,0221
Mate Placebo	0,18	0,14	1,32	0,2053

Tabela A.62: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável CAST2 dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	0,31	0,18	1,77	0,0961
Chocolate Placebo	0,44	0,16	2,75	0,0143
Mate	0,38	0,14	2,74	0,0144
Mate Placebo	0,13	0,11	1,24	0,2341

Tabela A.63: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável LDL-m dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-2,53	2,15	-1,18	0,2553
Chocolate Placebo	-0,46	1,96	-0,23	0,8189
Mate	-0,75	1,69	-0,45	0,6609
Mate Placebo	-0,21	1,32	-0,16	0,8729

Tabela A.64: Ajuste do modelo mlp “pd” para a variável TBARS dentro da sequência D

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Valor p
Chocolate	-1,25	1,37	-0,91	0,3739
Chocolate Placebo	-0,63	1,25	-0,50	0,6240
Mate	-0,56	1,08	-0,52	0,6088
Mate Placebo	-0,86	0,84	-1,02	0,3231

Tabela A.65: Variáveis nas quais se observou diferença significativa dentro de cada sequência.

Variável	Sequência			
	A	B	C	D
APOA	X	-	-	X
APOB	-	X	-	-
Colesterol Total	X	-	-	-
HDL-c	X	-	X	X
LDL-c	-	-	-	-
Triglicérides	-	-	-	-
NHDL	X	X	-	-
CAST1	-	-	-	X
CAST2	-	-	-	X
LDL-m	-	-	-	-
TBARS	-	-	-	-

Tabela A.66: Valores p dos testes de correlação dos erros

	Sequência A	Sequência B	Sequência C	Sequência D
APOA	<0,0001	<0,0001		<0,0001
APOB	<0,0001	0,0003		0,0414
Colesterol T.	0,0002	<0,0001		<0,0001
HDL-c	<0,0001	<0,0001		<0,0001
LDL-c	0,0002	<0,0001		<0,0001
Triglicérides	<0,0001	<0,0001		<0,0001
NHDL	0,0191	<0,0001		0,0002
CAST1	0,0076	0,0003		<0,0001
CAST2	0,0097	0,0032		0,0467
LDL-m	0,0004	<0,0001		0,0785
TBARS	0,0019	0,0435		<0,0001

ANEXO B

GRÁFICOS

Gráfico B.1: Boxplot da Idade dos pacientes.

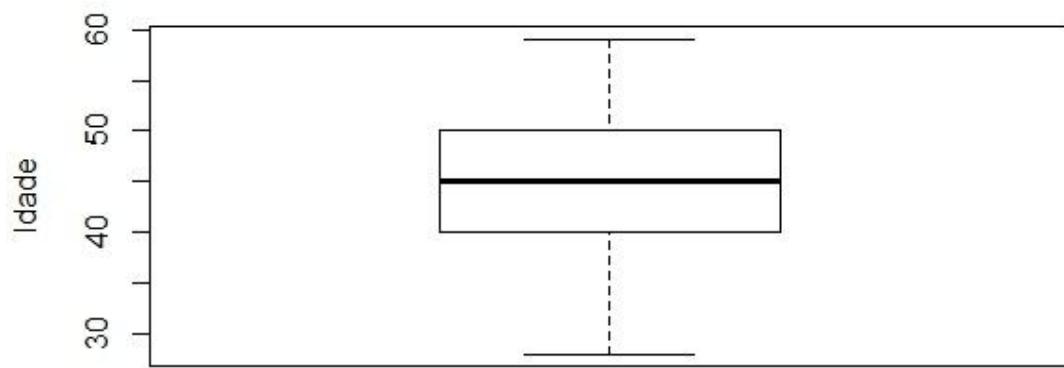


Gráfico B.2: Boxplots da Idade dos pacientes por Sequência.

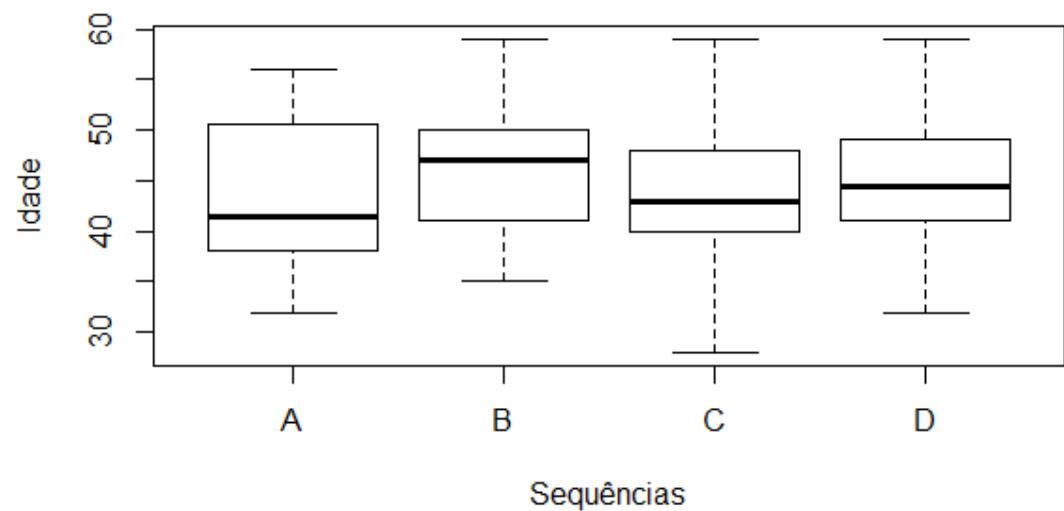


Gráfico B.3: Tempo de tratamento e terapia

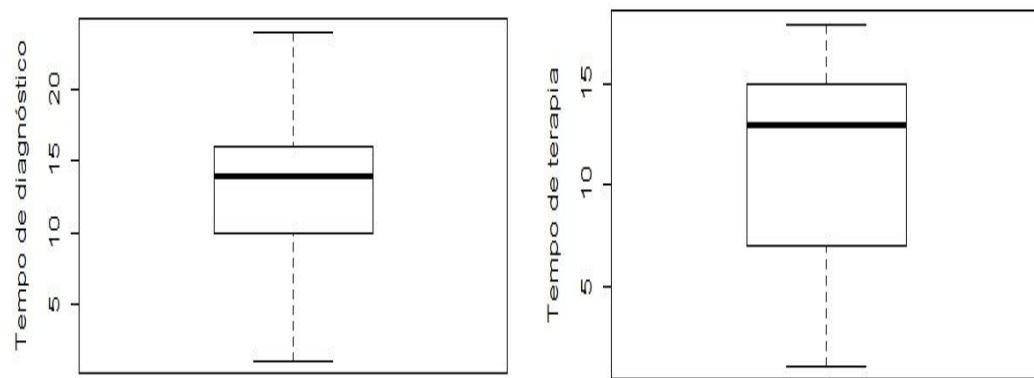


Gráfico B.4: Boxplots da variável IMC por Período

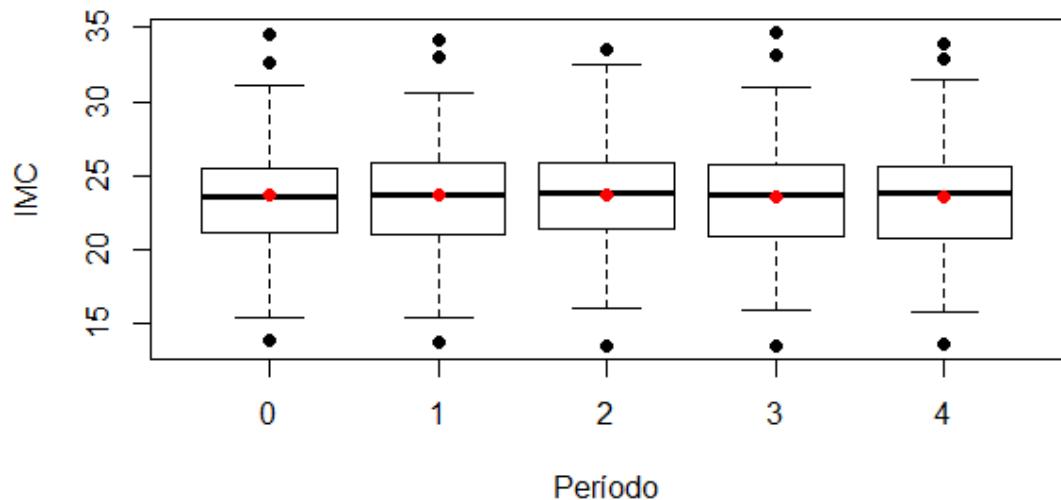


Gráfico B.5: Boxplots das variáveis do perfil lipídico e oxidativo por Sexo na baseline

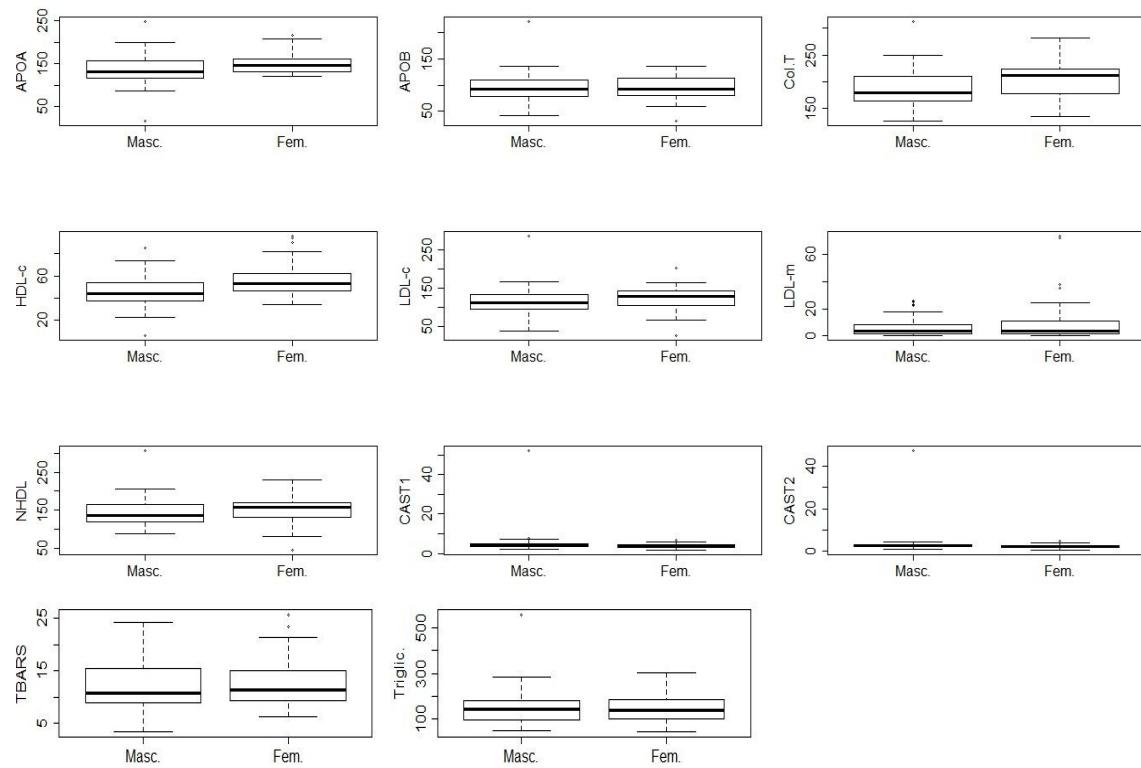


Gráfico B.6: Boxplots das variáveis do perfil lipídico e oxidativo por Sexo na baseline sem outliers

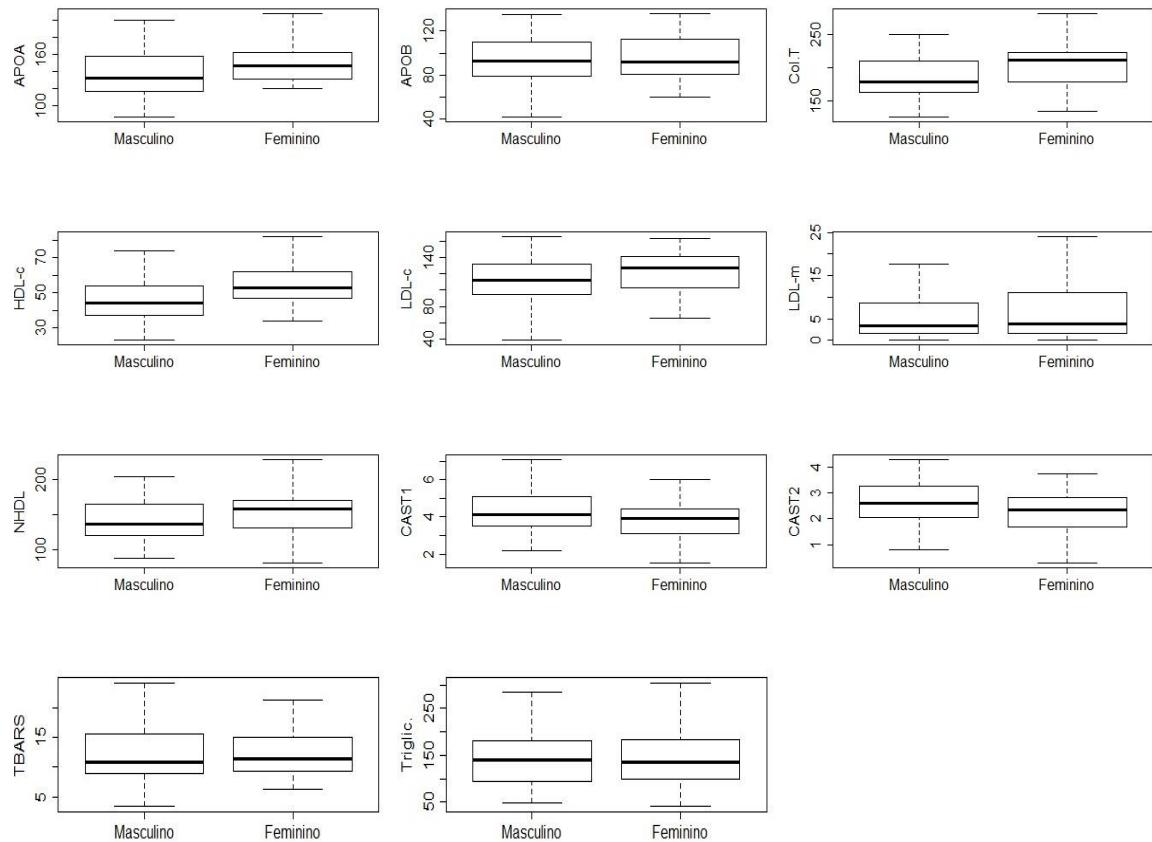


Gráfico B.7: Boxplots da variável APO A por Tratamento

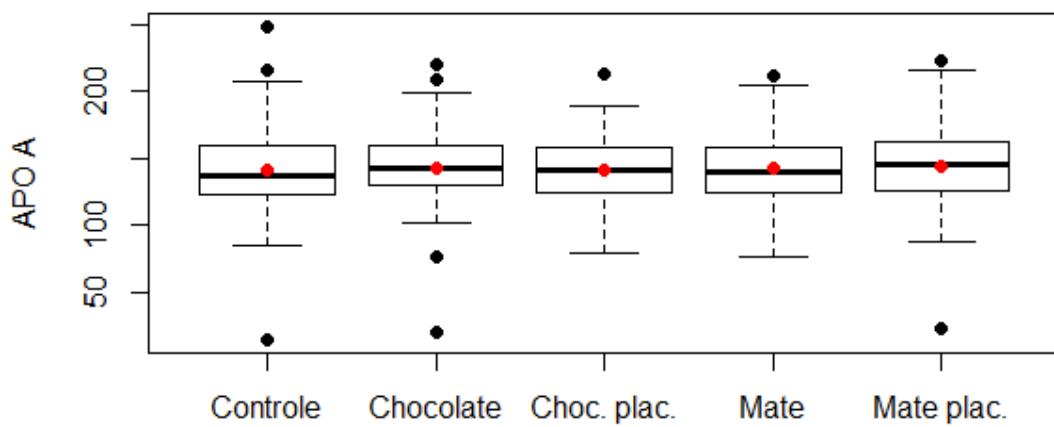


Gráfico B.8: Boxplots da variável APO B por Tratamento

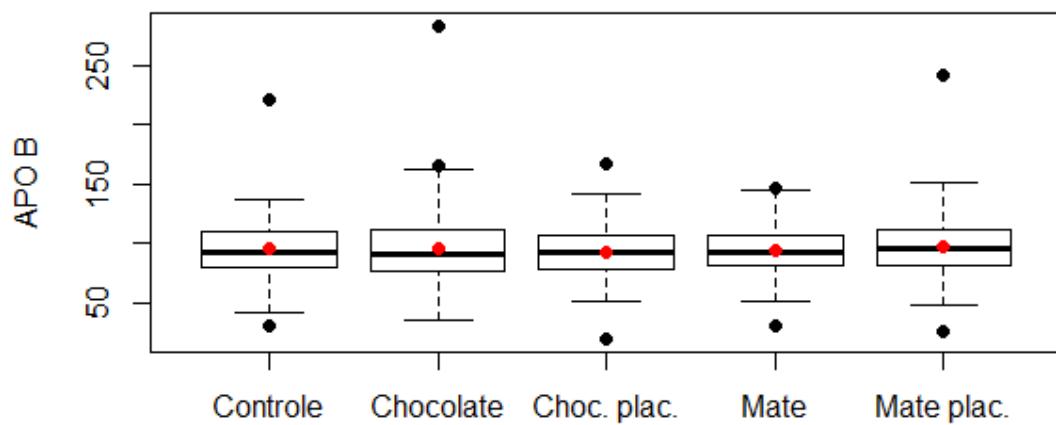


Gráfico B.9: Boxplots da variável Colesterol Total por Tratamento

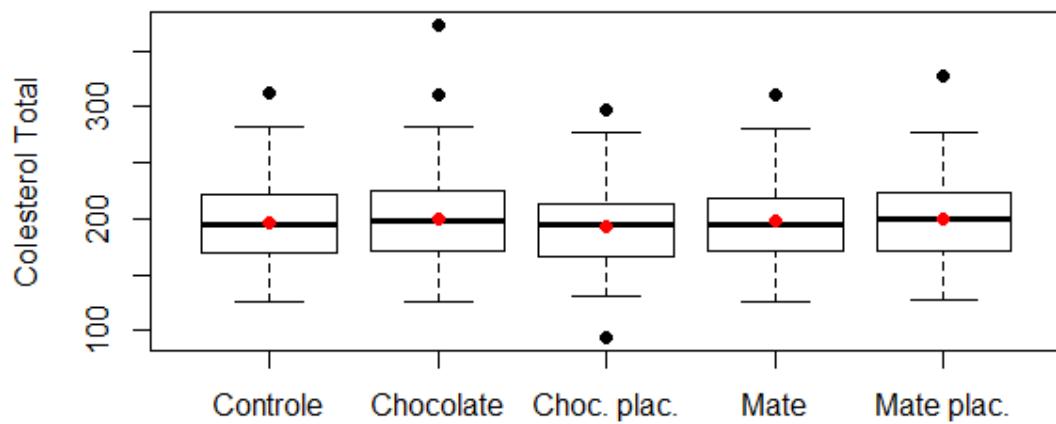


Gráfico B.10: Boxplots da variável HDL-c por Tratamento

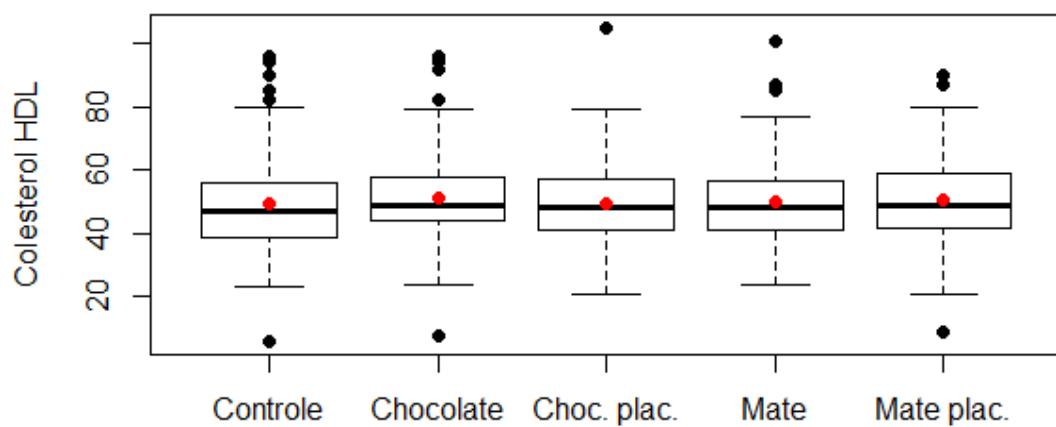


Gráfico B.11: Boxplots da variável LDL-c por Tratamento

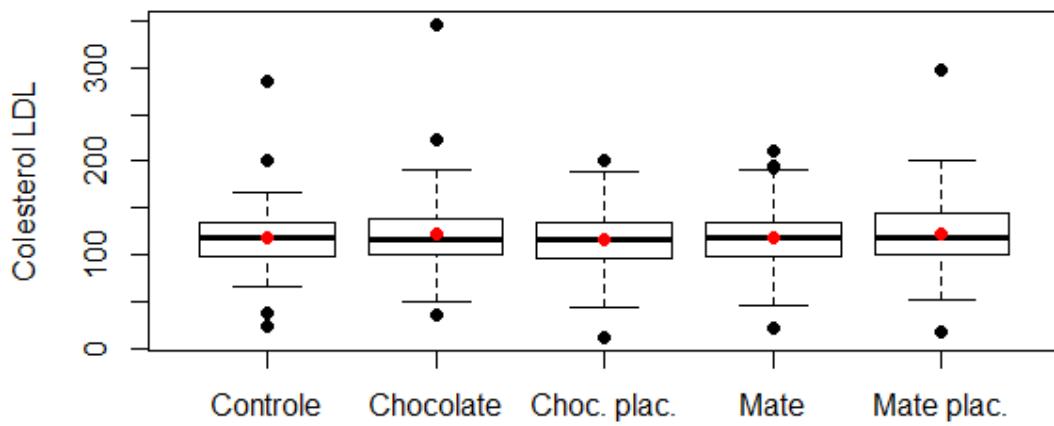


Gráfico B.12: Boxplots da variável NHDL por Tratamento

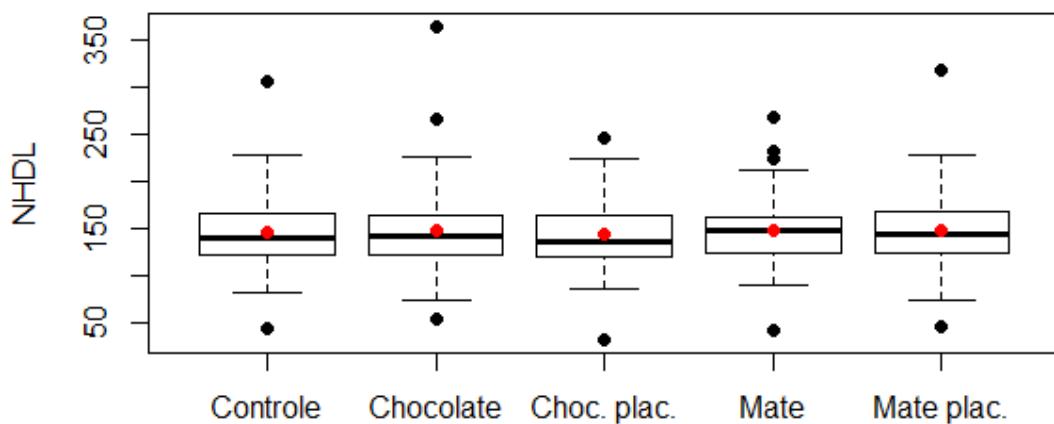


Gráfico B.13: Boxplots da variável Triglicérides por Tratamento

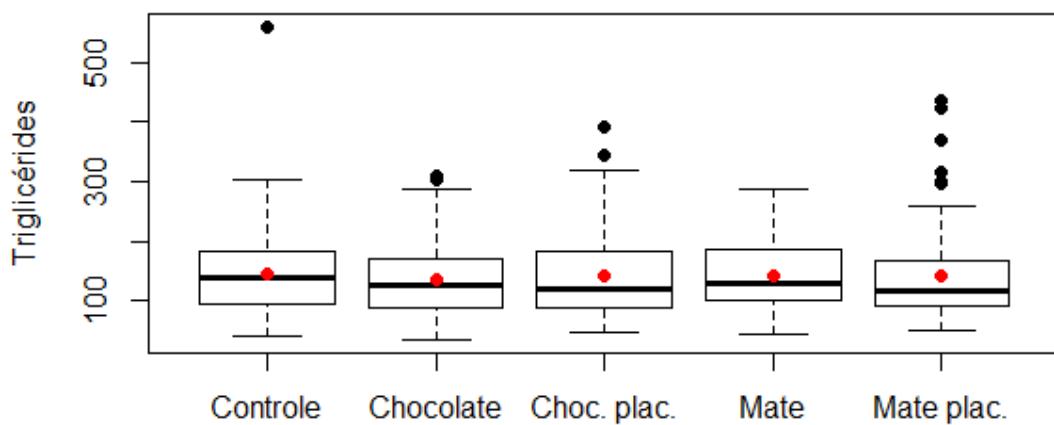


Gráfico B.14: Boxplots da variável CAST1 por Tratamento (sem outliers)

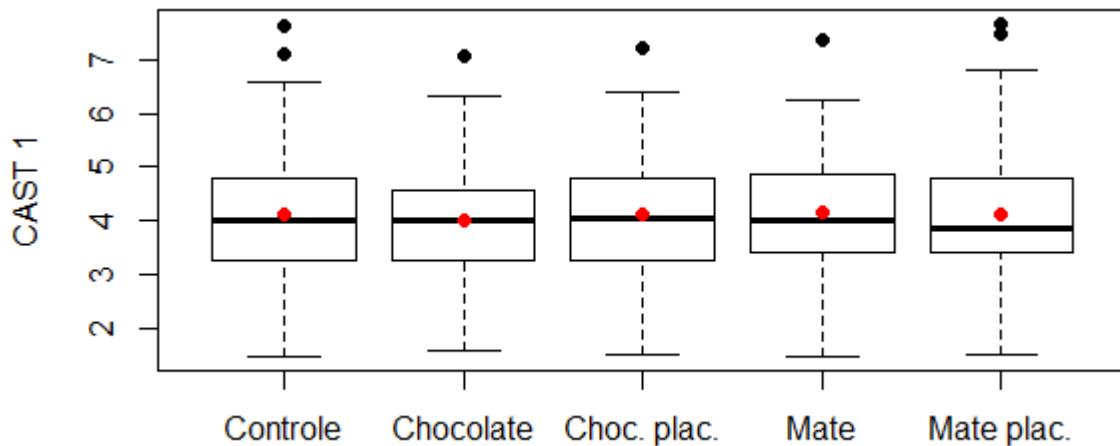


Gráfico B.15: Boxplots da variável CAST2 por Tratamento (sem outliers)

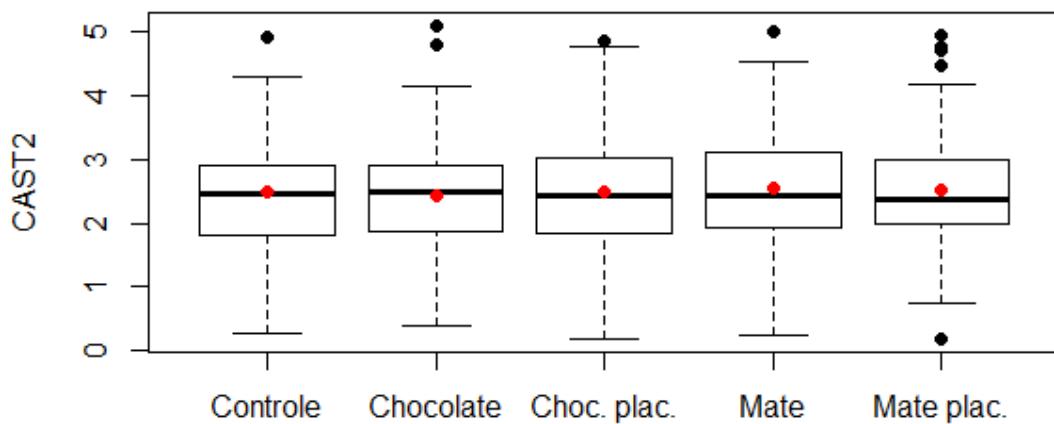


Gráfico B.16: Dotplots da variável LDL-m por Tratamento

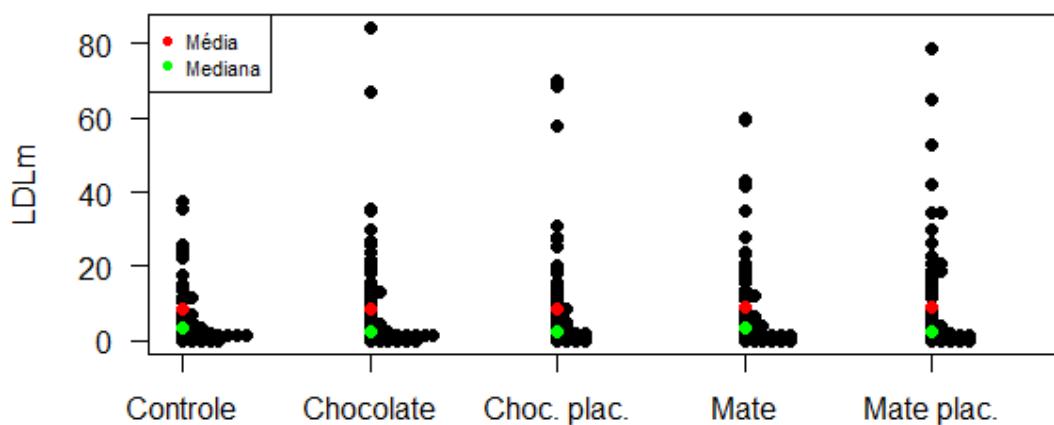


Gráfico B.17: Boxplots da variável TBARS por Tratamento

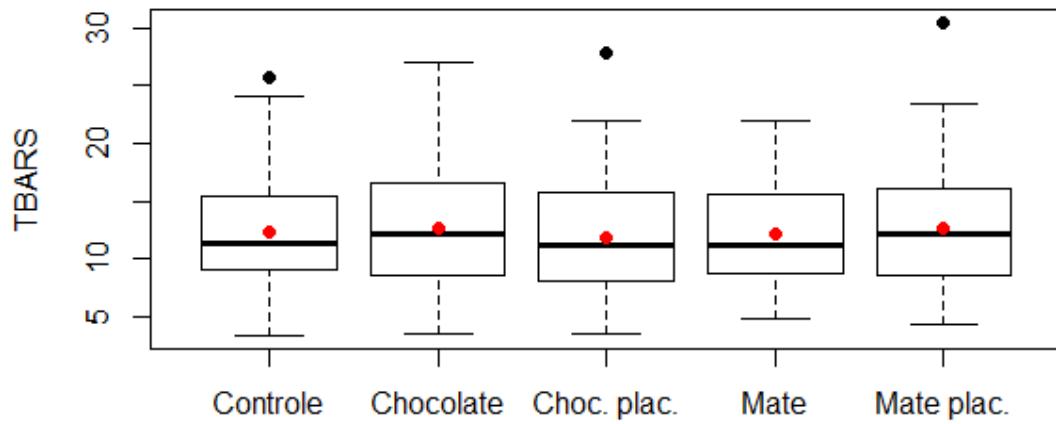


Gráfico B.18: Gráfico de diferenças para a variável APOA dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente.

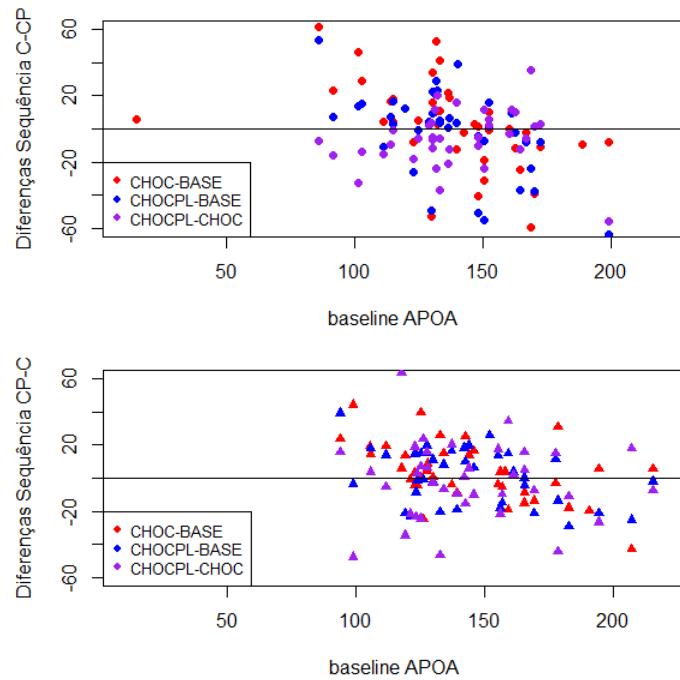


Gráfico B.19: Gráfico de diferenças para a variável APOA dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

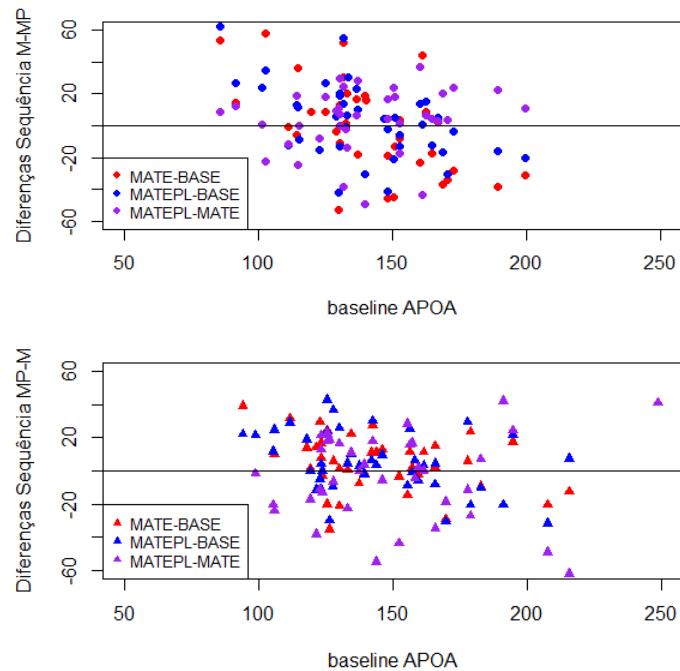


Gráfico B.20: Gráfico de diferenças para a variável APOB dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente.

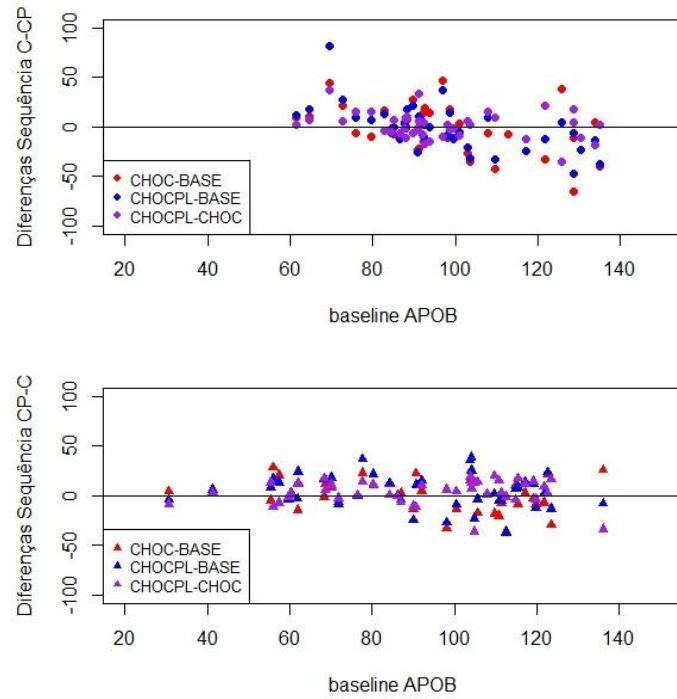


Gráfico B.21: Gráfico de diferenças para a variável APOB dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

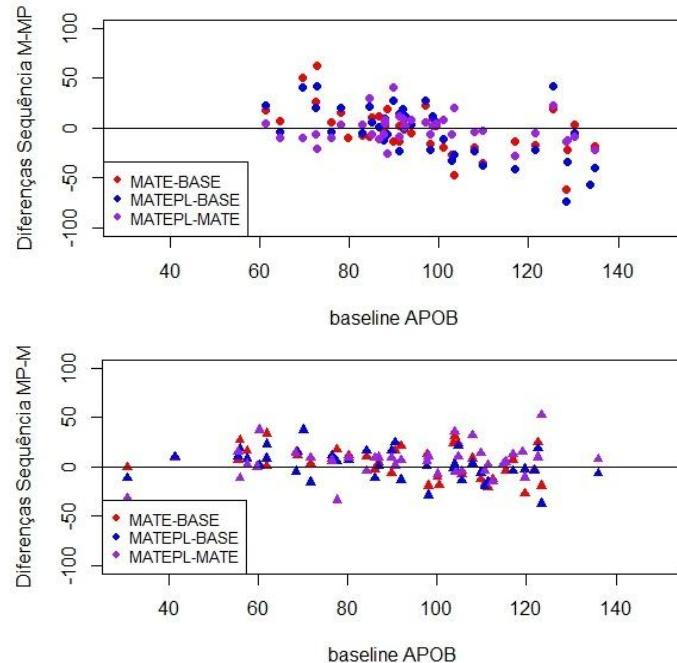


Gráfico B.22: Gráfico de diferenças para a variável Colesterol Total (CT) dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente.

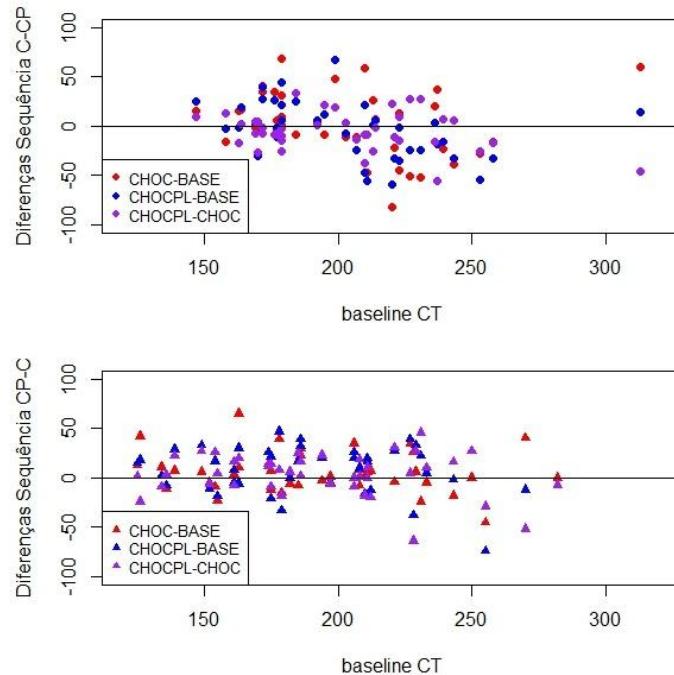


Gráfico B.23: Gráfico de diferenças para a variável Colesterol Total (CT) dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

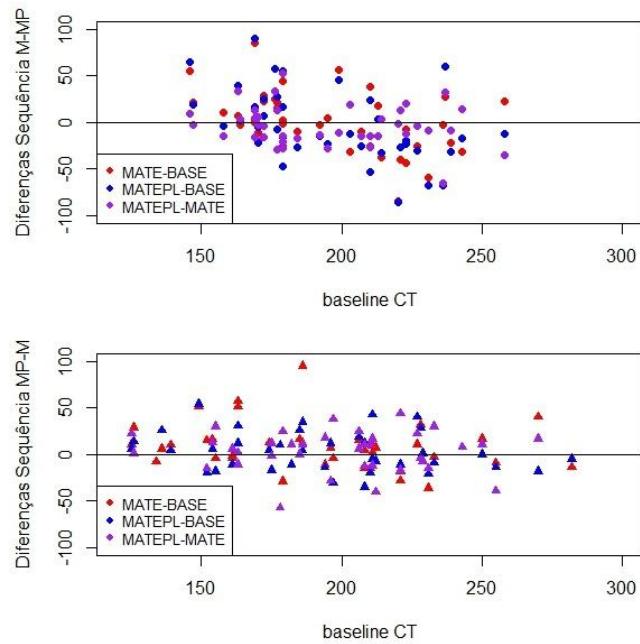


Gráfico B.24: Gráfico de diferenças para a variável HDL-c dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente.

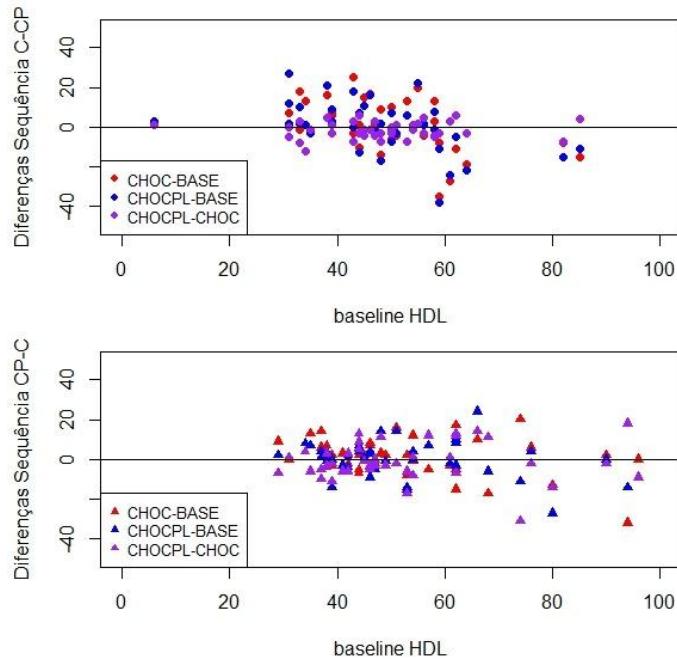


Gráfico B.25: Gráfico de diferenças para a variável HDL-c dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

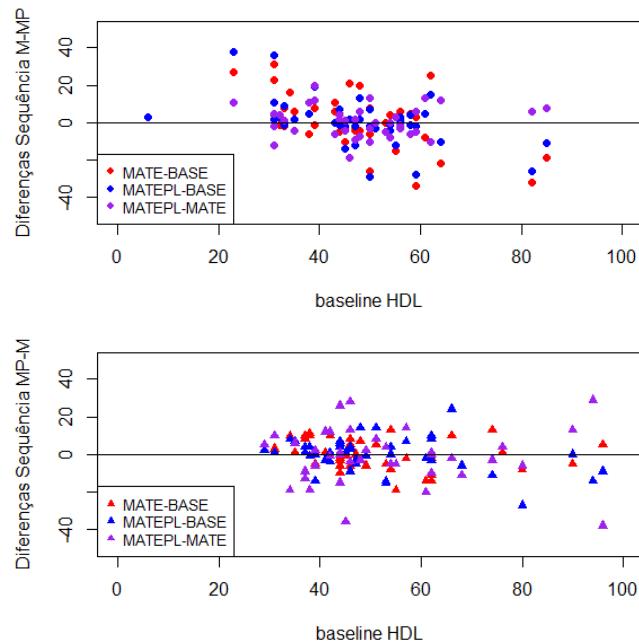


Gráfico B.26: Gráfico de diferenças para a variável LDL-c dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente.

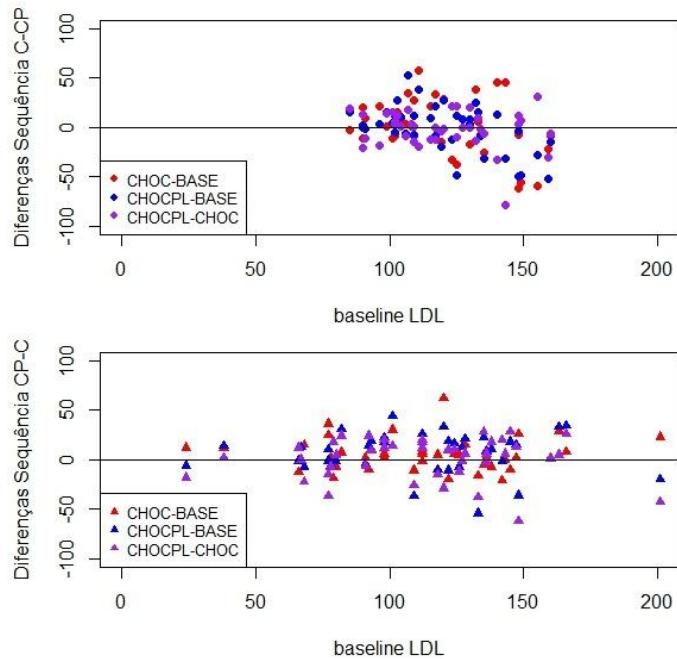


Gráfico B.27: Gráfico de diferenças para a variável LDL-c dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

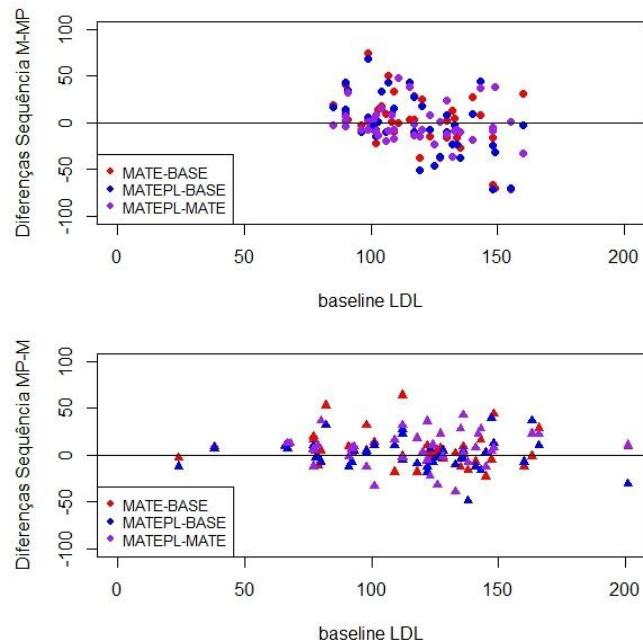


Gráfico B.28: Gráfico de diferenças para a variável NHDL dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente.

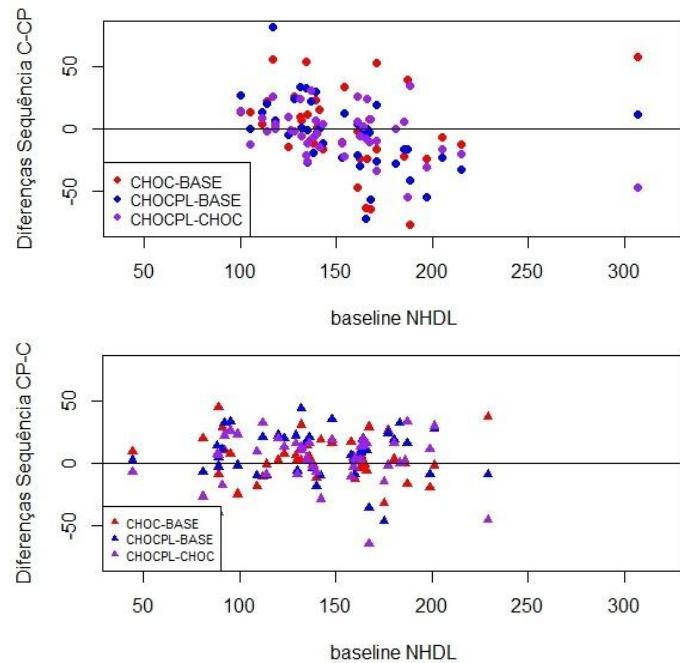


Gráfico B.29: Gráfico de diferenças para a variável NHDL dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

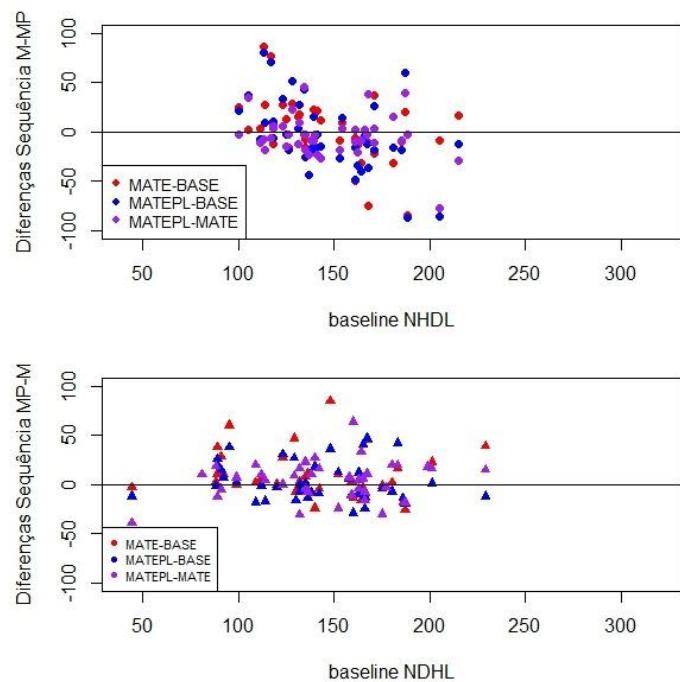


Gráfico B.30: Gráfico de diferenças para a variável Triglicérides dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente

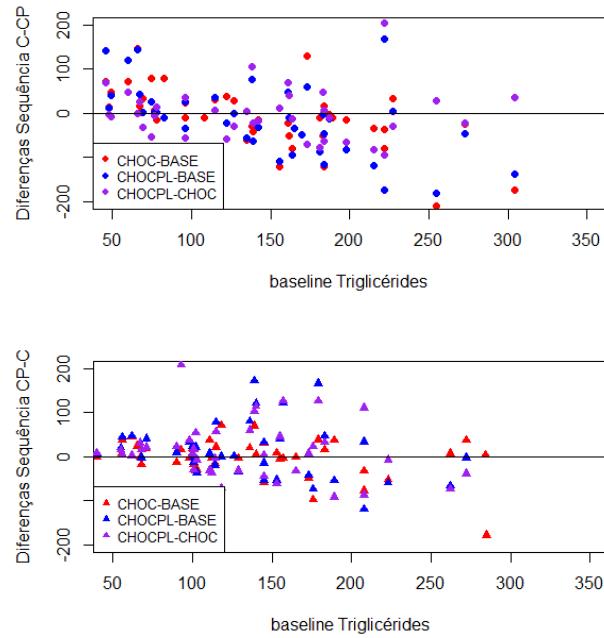


Gráfico B.31: Gráfico de diferenças para a variável Triglicérides dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

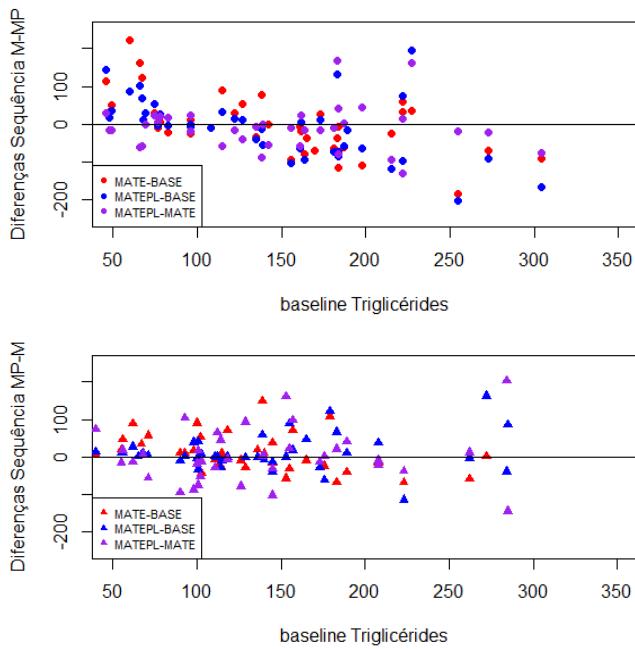


Gráfico B.32: Gráfico de diferenças para a variável CAST1 dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente

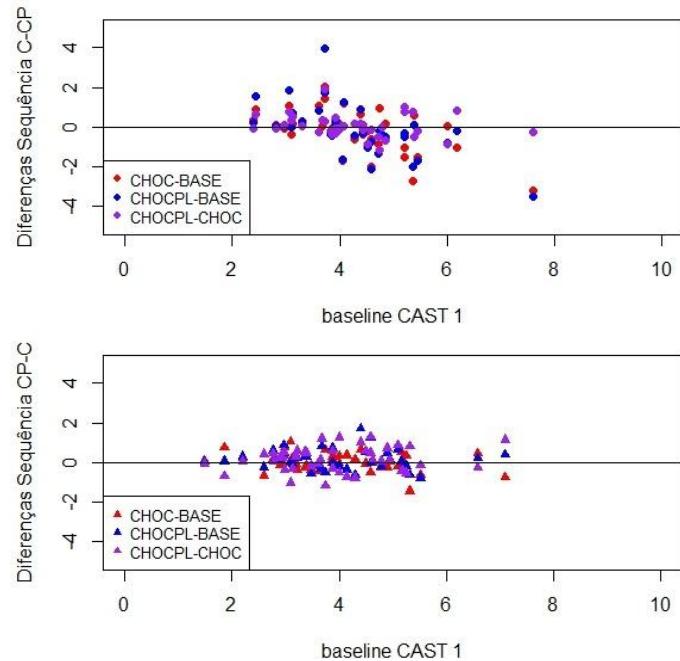


Gráfico B.33: Gráfico de diferenças para a variável CAST1 dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

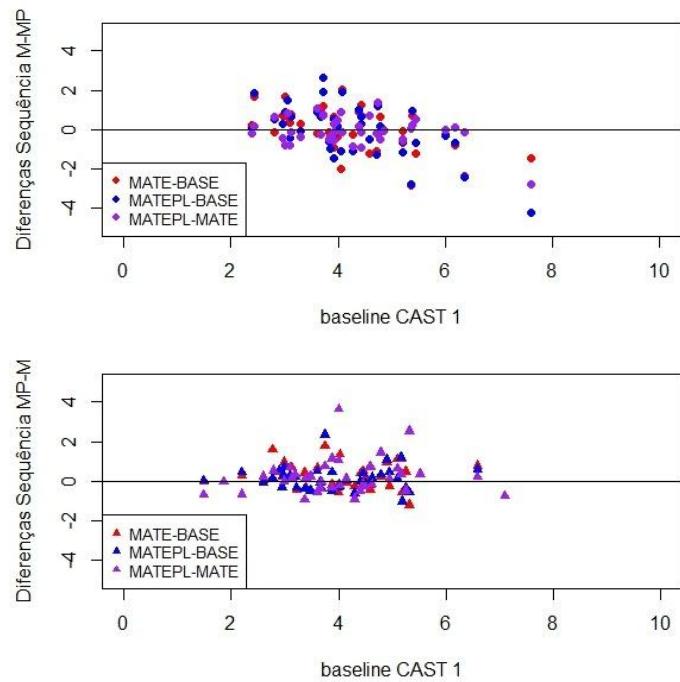


Gráfico B.34: Gráfico de diferenças para a variável CAST2 dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente

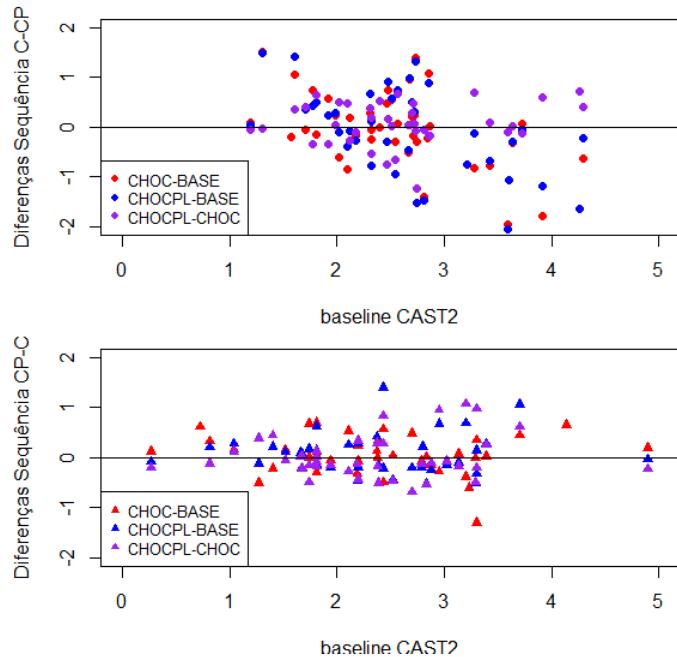


Gráfico B.35: Gráfico de diferenças para a variável CAST2 dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

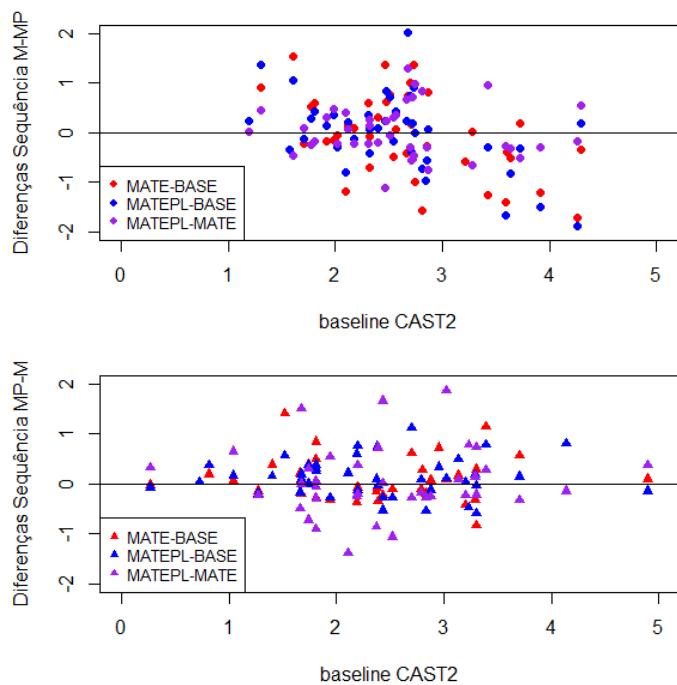


Gráfico B.36: Gráfico de diferenças para a variável TBARS dos pacientes que seguiram as sequências Chocolate-Chocolate Placebo (A e C) e Chocolate Placebo-Chocolate (B e D), respectivamente

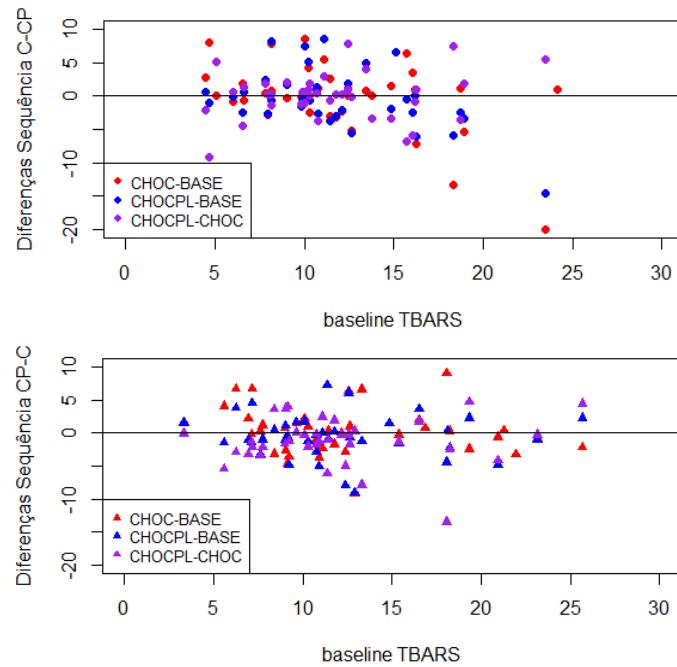


Gráfico B.37: Gráfico de diferenças para a variável TBARS dos pacientes que seguiram as sequências Mate-Mate Placebo (A e C) e Mate Placebo-Mate (B e D), respectivamente

