

RAE - CEA - 9311

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE
O PROJETO:" EFEITOS DE
BENZODIAZEPÍNICOS SOBRE O HUMOR,
MEMÓRIA E DESEMPENHO PSICOMOTOR EM
VOLUNTÁRIOS NORMAIS ".**

**Carmen Diva Saldiva de André
Ângela Tavares Paes**

- São Paulo, novembro de 1993 -

CENTRO DE ESTATISTICA APLICADA - CEA
RELATÓRIO DE ANALISE ESTATISTICA - NÚMERO 11\93
- CÓDIGO 93P17

TÍTULO : Relatório de análise estatística sobre o projeto: efeitos de benzodiazepínicos sobre o humor, memória e desempenho psicomotor em voluntários normais.

PESQUISADORA: Sabine Pompéia

INSTITUIÇÃO: Instituto de Ciências Biomédicas - USP - NEC

FINALIDADE: Mestrado

ORIENTADORA: Clarice Gorestein

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Profa. Dra. Carmen Diva Saldiva de André e Ângela Tavares Paes.

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

ANDRÉ, C. D. S. de e PAES, A. T. - **Relatório de análise estatística sobre o projeto: efeitos de benzodiazepínicos sobre o humor, memória e desempenho psicomotor em voluntários normais.** São Paulo, IME - USP. 1993. 75 p. (RAE-CEA-9311)

FICHA TÉCNICA:

BIBLIOGRAFIA:

BROWN, M. B. and FORSYTHE, A. B. (1974). The ANOVA and multiple comparisons for data with heterogeneous variances. **Biometrics**, **30**, 719-724.

BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (1987). **Estatística básica.** 4ª-ed. São Paulo: Atual Editora. 321p.

CURRAN, H. V., Schiwy, W. and LADER, M. (1987). **Differential amnesic properties of benzodiazepines: a dose-reponse comparison of two drugs with similar elimination half-lives.** Psychopharmacology, 92: 358-364.

DIXON, W. J., BROWN, M. B. and ENGELMAN, R. I. (1990). **BMDP statistical software manual.** Berkeley: University of California Press.

JOHNSON, R. A. and WICHERN, D. W. (1988). **Applied multivariate statistical analysis.** 2. ed. New Jersey: Prentice Hall. 607 p.

MICROSOFT WORD FOR WINDOWS - Reference manual. (1991). Redmond: Microsoft Corporation. 890p.

NETER, J., WASSERMAN, W. and KUTNER, M.H. (1985). **Applied linear statistical models.** 2.ed. Homewood: Richard D. Irwin. 547p.

QUATTRO PRO Version 3.0 - User's guide. (1987). California: Borland International Inc.. 807p.

SPSS/PC+. V3.0 - Update Manual. For the IBM PC/XT/AT and PS/2. (1989). Chicago: SPSS Inc.. 636p.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS : WORD FOR WINDOWS, SPSS, BMDP, QUATTRO PRO.

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

[Entre parênteses encontra-se a Classificação "Statistical Theory & Method Abstracts" (ISI)]

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Análise de Variância com efeitos fixos (08:010);

Análise de Conglomerados (06:120).

ÁREA DE APLICAÇÃO: Medicina (14:040).

ÍNDICE

	Página
- Resumo	5
1. Introdução	6
2. Descrição do experimento	7
3. Descrição das variáveis	7
4. Análise descritiva	13
5. Análise com propósito inferencial	18
6. Conclusões	27
7. Apêndices	
A. Tabelas de medidas descritivas	28
B. Gráficos	39
C. Correlações e gráficos de dispersão	57
D. Tabelas referentes à análise de agrupamentos	71

Resumo

Algumas drogas usadas para combater estados de ansiedade contêm substâncias chamadas Benzodiazepínicos (BZD) que podem causar efeitos sobre a memória, o desempenho psicomotor e o humor. Este trabalho visa comparar os efeitos provocados por dois BZDs (Flunitrazepam e Nitrazepam) com meias-vidas de eliminação semelhantes e potências diferentes. Foi utilizada uma amostra de 50 indivíduos distribuídos aleatoriamente em 5 grupos. Cada grupo recebeu um dos seguintes tratamentos: Flunitrazepam a 0.5 mg, Flunitrazepam a 1.0 mg, Nitrazepam a 5 mg, Nitrazepam a 10 mg e placebo. Foram realizados testes específicos para avaliar o humor, a memória e o desempenho psicomotor de cada indivíduo, antes e após a ingestão da droga. Realizou-se uma análise de variância onde a maioria das diferenças detectadas correspondiam às comparações com o grupo placebo. Entre essas diferenças, a maior parte foi referente à droga Flunitrazepam ministrada a 1.0 mg. Também foi realizada uma análise de agrupamentos que sugeriu que Flunitrazepam a 0.5 mg era o tratamento que menos afetava os indivíduos. Não foram encontradas diferenças significativas na comparação entre drogas nem entre as doses de Nitrazepam para nenhuma das variáveis consideradas.

1.Introdução

Benzodiazepínicos (BZD) são substâncias presentes em alguns tipos de drogas utilizadas para combater estados de ansiedade. Estas substâncias podem causar efeitos amnésicos (efeitos relacionados à memória), psicomotores e efeitos sobre o humor. Os efeitos amnésicos são comuns a todos os BZD, embora sua latência, intensidade e duração variem de acordo com a droga, a dose e a via de administração. Não está claro ainda como estes efeitos se relacionam com as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas da droga.

Os BZD variam consideravelmente quanto às suas meias-vidas de eliminação plasmática (tempo de eliminação da droga pelo organismo) e tem-se responsabilizado essa variação pelas diferenças observadas nos efeitos dos diversos benzodiazepínicos, especialmente os amnésicos. Se a meia-vida plasmática de um BZD for realmente o principal determinante de seus efeitos, espera-se que duas drogas com meia-vida semelhantes produzam efeitos psicológicos parecidos. Segundo Curran et al. (1987) drogas com meias-vidas semelhantes induzem efeitos psicomotores similares mas diferem em relação aos efeitos amnésicos. Uma possível hipótese é de que estes efeitos estejam relacionados com a diferença de potência e não com a meia-vida de eliminação.

Para testar essa hipótese, Curran et al. (1987) realizaram um experimento em que foram comparadas 2 drogas com meias-vidas de eliminação semelhantes mas potências diferentes. Foram detectadas diferenças apenas nos efeitos amnésicos. Neste experimento utilizaram-se métodos convencionais de avaliação de memória. Posteriormente, repetiu-se o experimento, adotando-se outra forma de avaliação de memória baseada em um modelo denominado "working memory".

Este trabalho visa investigar se os resultados observados nos experimentos anteriores são específicos às drogas utilizadas nesses estudos. Para isso, utilizando avaliações de memória semelhantes às do 2o. experimento descrito no parágrafo anterior, deseja-se comparar 2 BZDs (diferentes dos utilizados nos estudos mencionados) com meias-vidas de eliminação semelhantes mas diferentes quanto à potência. Os resultados deste estudo poderão reforçar a hipótese de que a potência, e não a meia-vida de eliminação plasmática, seja o principal fator na determinação dos efeitos amnésicos.

2.Descrição do experimento

O estudo foi realizado com 50 voluntários de ambos os sexos, com idade entre 18 e 36 anos, nível educacional semelhante (superior completo ou incompleto), e sem antecedentes de diagnóstico psiquiátrico. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente (com excessão do balanceamento por sexo) em 5 grupos (10 indivíduos em cada grupo).

As drogas utilizadas foram: Flunitrazepam, cuja meia-vida de eliminação é de 20 horas, e Nitrazepam com meia-vida de 24 horas. Cada grupo recebeu 1 dos 5 tratamentos:

- 1- Flunitrazepam - 0.5 mg;
- 2- Flunitrazepam - 1.0 mg;
- 3- Nitrazepam - 5 mg;
- 4- Nitrazepam - 10 mg;
- 5- Placebo

Os indivíduos foram alertados a não consumir qualquer substância psicoativa, inclusive álcool, nas 24 horas precedentes e subseqüentes à sessão experimental. Foram também instruídos a tomar um café da manhã leve, com as quantidades usuais de cafeína no dia de realização do experimento.

O experimento foi conduzido segundo um esquema duplo-cego sendo feitas medidas antes e 1 hora e meia após a ingestão da droga (dose única). Todos os tratamentos foram formulados em cápsulas idênticas.

Os indivíduos foram submetidos a uma bateria principal de testes, com duração de aproximadamente 1 hora, em 2 ocasiões: pré e pós-droga. Na avaliação pós-droga, além da bateria principal, foram aplicadas tarefas adicionais de avaliação direta e indireta de funções de memória, envolvendo listas de palavras.

No final do experimento, cada indivíduo avaliou seu próprio desempenho nos testes e manifestou sua impressão de ter ou não recebido droga ativa.

3.Descrição das variáveis

Inicialmente, com a finalidade de se caracterizar a amostra, foram medidas as seguintes variáveis:

- IDADE (em anos);

- Estado de ansiedade - IDATET- (variável discreta variando de 20 a 80);
- Índice de massa corpórea - IND MC - ($\text{peso} / (\text{altura})^2$);
- Número de acertos no teste de lógica não verbal - M30 (variável discreta variando de 0 a 30).

A seguir são descritas as variáveis utilizadas para avaliar a memória, o desempenho psicomotor e o humor. As variáveis indicadas com asterisco correspondem àquelas medidas apenas na sessão pós-droga.

3.1- Variáveis relacionadas à MEMÓRIA

- Variáveis discretas:

Estas variáveis baseiam-se no número de acertos dos testes. Entre parênteses encontra-se a amplitude dos resultados de cada teste.

- HISTI - recuperação imediata de história (0 a 14);
- HISTT- recuperação tardia de história (0 a 14);
- STEMNF *- número de palavras familiares completadas (0 a 10);
- CUEDNF *- número de palavras familiares completadas em teste de complementação com pista (0 a 10);
- FREC * - recuperação livre de palavras (0 a 24);
- COMP In * - número de fragmentos completados com palavras da lista de imaginação (0 a 12);
- COMP Bn * - número de fragmentos completados com palavras lidas de trás para a frente (0 a 12);
- COMP I+Bn * - número de fragmentos completados com palavras das listas de imaginação + as lidas de trás para frente (0 a 12);

- Variáveis contínuas:

As variáveis a seguir correspondem aos tempos de realização dos testes e são medidas em segundos.

- STEMTF * - tempo de complementação de palavras familiares;
- STEMTD * - tempo de complementação de palavras diferentes;

- **CUEDTF *** - tempo de complementação de palavras familiares em teste de complementação com pista ;
- **CUEDTD *** - tempo de complementação de palavras diferentes em teste de complementação com pista;
- **BR N *** - tempo de leitura de palavras novas de trás para a frente;
- **BR F *** - tempo de leitura de palavras familiares de trás para a frente;
- **BR sem a *** - tempo de leitura do 1º par semântico de trás para a frente;
- **BR sem b *** - tempo de leitura do 2º par semântico de trás para a frente;
- **COMP It *** - tempo de complementação de fragmentos de palavras da lista de imaginação;
- **COMP Id *** - tempo de complementação de fragmentos de palavras diferentes das da lista de imaginação;
- **COMP Bt *** - tempo de complementação de fragmentos de palavras lidas de trás para frente;
- **COMP Bd *** - tempo de complementação de fragmentos de palavras diferentes das lidas de trás para frente;
- **COMP I+Bt *** - tempo de complementação de fragmentos de palavras das listas de imaginação + as lidas de trás para frente ;
- **COMP Imed *** - mediana do tempo de complementação de fragmentos de palavras da lista de imaginação e não completadas em 35 segundos;
- **COMP Bmed *** - mediana do tempo de complementação de fragmentos familiares com palavras lidas de trás para frente e não completadas em 35 segundos ;
- **COMP I+Bmed *** - mediana do tempo de complementação de fragmentos familiares com palavras das listas de imaginação + as lidas de trás para frente e as não completadas em 35 segundos ;

As variáveis abaixo representam índices de reconhecimento de palavras e variam de 0 a 1.

- **A TOT *** - total;
- **A I *** - palavras da lista de imaginação;
- **A B *** - palavras lidas de trás para a frente;
- **A I+B *** - palavras das listas de imaginação mais as lidas de trás para a frente.

3.2- Variáveis relacionadas ao DESEMPENHO PSICOMOTOR

- Variáveis discretas:

- **STEAN** - número de toques no teste de estabilidade manual;
- **TAP** - número de batidas;
- **PRN** - número de desvios no teste de perseguição rotativa;
- **BADnc** - número de respostas corretas no teste Baddeley (0 a 32);
- **MRnc** - número de respostas corretas no teste de rotação mental (0 a 32);
- **MRncmir** - número de respostas corretas "no espelho" no teste de rotação mental (0 a 32);
- **DSST** - número de substituições corretas de números por símbolos (0 a 90);

- Variáveis contínuas:

Com exceção da variável CT, em que o tempo é medido em segundos, as variáveis referentes a tempo são medidas em milissegundos.

- **RGmdt** - tempo de decisão no teste RG II ;
- **RGmrt** - tempo de reação no teste RG II ;
- **STEAI** - tempo de toques do teste de estabilidade manual ;
- **PINS** - tempo de transferência de pinos;
- **PRI** - tempo de desvios no teste de perseguição rotativa;
- **BADrtc** - tempo de reações corretas no teste Baddeley;
- **MRrtc** - tempo de reações corretas no teste de rotação mental;
- **MRrtcmir** - tempo de reação "no espelho" no teste de rotação mental;
- **FLICINC** - ponto crítico de fusão crescente (frequência - 25 a 50 Hz);
- **FLICDEC** - ponto crítico de fusão decrescente (frequência - 25 a 50 Hz);
- **CT** - tempo de cancelamento corrigido por erros.

3.3- Variáveis relacionadas ao HUMOR

- Variável discreta:

- **IDATEe** - idate estado (20 a 80);

- Variáveis contínuas:

Todas as variáveis contínuas correspondem a medidas de escalas analógicas que variam de 0 a 100 mm. Essa escalas estão subdivididas em 4 grupos:

1. ASS - sintomas somáticos: consiste de 13 escalas analógicas que estão relacionadas com os principais sintomas associados à administração de benzodiazepínicos. São elas:

- A** - muito cansaço físico - nenhum cansaço físico;
- B** - muita cefaléia ou cabeça pesada - nenhuma cefaléia ou cabeça pesada;
- C** - muita tontura ou vertigem - nenhuma tontura ou vertigem;
- D** - muito tremor - nenhum tremor;
- E** - muita fraqueza - nenhuma fraqueza;
- F** - muita tensão muscular - nenhuma tensão muscular;
- G** - muita náusea ou mal estar gástrico - nenhuma náusea ou mal estar gástrico;
- H** - muita salivação - boca muito seca;
- I** - suor muito intenso - sem suor;
- J** - visão muito turva - visão muito clara;
- K** - muita palpitação ou taquicardia - nenhuma palpitação ou taquicardia;
- L** - muita dificuldade em respirar - nenhuma dificuldade em respirar;
- M** - muita dificuldade em caminhar - nenhuma dificuldade em caminhar.

2. VAMS - avaliação de humor: consiste de 20 escalas analógicas relacionadas basicamente a 3 fatores (alerta, tranquilidade e contentamento).

- A** - alerta - sonolento;
- B** - ansioso - calmo;
- C** - mente clara - confuso;
- D** - desajeitado - bem coordenado;
- E** - alegre - triste;
- F** - tranqüilo - agitado;
- G** - concentração fácil - dificuldade de concentração;
- H** - satisfeito - insatisfeito;
- I** - preocupado - indiferente;

J - irritado - tolerante;
K - mente lenta - mente acelerada;
L - excitado - relaxado;
M - falante - calado;
N - distraído - atento;
O - bem disposto - indisposto;
P - incompetente - competente;
Q - deprimido - eufórico;
R - amistoso - hostil;
S - apático - motivado;
T - retraído - sociável.

3. ESUJ: consiste de uma escala de 5 pontos (A) onde os sujeitos avaliaram seu desempenho no tempo pós em relação ao apresentado antes da ingestão da droga e de 5 escalas analógicas nas quais os indivíduos avaliaram a ação da droga ingerida.

- variável discreta:

A* - (1 - muito pior; 2 - pior; 3 - igual; 4 - melhor; 5 - muito melhor);

- escalas analógicas:

B* - ativo - inativo;

C* - estimulante - depressor;

D* - curto - prolongado;

E* - agradável - desagradável;

F* - com certeza placebo - com certeza medicamento.

- **EEXP:** consiste em 10 escalas analógicas onde o experimentador avaliou o estado de cada indivíduo antes e após a administração da droga (A a J), e em 2 escalas analógicas em que o experimentador avaliou o efeito da droga.

A - agitado - tranqüilo;

B - amistoso - hostil;

C - alerta - sonolento;

D - apático - motivado;

E - falante - calado;

F - lentificado - ativo;

G - tenso - relaxado;

H - atento - distraído;

- I - incompetente- competente;
- J - deprimido - eufórico;
- K* - droga ativa - droga inativa;
- L* - com certeza placebo - com certeza droga.

4. Análise descritiva

Primeiramente, como o número de variáveis era muito grande decidiu-se, para efeito de relatório, trabalhar apenas com algumas variáveis selecionadas. A seleção foi feita de forma exploratória, buscando isolar as variáveis que apresentassem comportamentos diferentes nos 5 grupos. A técnica utilizada foi a Análise de Variância (ANOVA - ver Neter et al. (1985), por exemplo) . Não foram verificadas as suposições necessárias para a aplicação desta técnica uma vez que, como já foi dito, as ANOVA's foram utilizadas somente com o propósito exploratório. Foram selecionadas as variáveis cujas ANOVA's apresentavam níveis descritivos inferiores a 6%.

- variáveis selecionadas relativas à MEMÓRIA:

- variáveis discretas:

- HISTT- recuperação tardia de história (0 a 14);
- FREC* - recuperação livre de palavras (0 a 24);

- variáveis contínuas:

- STEMTD* - tempo de complementação de palavras diferentes;
- A TOT* - índice de reconhecimento total;
- A I* - índice de reconhecimento das palavras da lista de imaginação;
- A B* - índice de reconhecimento das palavras lidas de trás para a frente;

- **variáveis selecionadas relativas ao DESEMPENHO PSICOMOTOR:**

- variáveis discretas:

- **TAP** - número de batidas;

- **DSST** - número de substituições corretas de números por símbolos (0 a 90);

- variáveis contínuas:

- **FLICDEC** - ponto crítico de fusão decrescente (frequência - 25 a 50 Hz);

- **CT** - tempo de cancelamento corrigido por erros.

- **variáveis selecionadas relativas ao HUMOR**

- variáveis contínuas:

1. ASS - sintomas somáticos:

C - muita tontura ou vertigem - nenhuma tontura ou vertigem;

M - muita dificuldade em caminhar - nenhuma dificuldade em caminhar.

2. VAMS - avaliação de humor

A - alerta - sonolento;

F - tranqüilo - agitado;

K - mente lenta - mente acelerada;

N - distraído - atento;

S - apático - motivado;

3. ESUJ

B* - ativo - inativo;

F* - com certeza placebo - com certeza medicamento.

4. EEXP

C - alerta - sonolento;

F - lentificado - ativo;

K* - droga ativa - droga inativa;

L* - com certeza placebo - com certeza droga.

Com o intuito de avaliar o comportamento dos dados quanto à presença de valores discrepantes, foram construídos diagramas do tipo "Box-Plot" (ver Bussab e Morettin (1987), por exemplo). Foram detectados alguns pontos extremos (valores menores que $Q1 - 1,5 \Delta Q$ ou maiores que $Q3 + 1,5 \Delta Q$ onde $Q1$ e $Q3$ indicam respectivamente o primeiro e o terceiro quartis e $\Delta Q = Q3 - Q1$). No entanto, a pesquisadora alegou não ter motivos para considerar tais valores como aberrantes, e assim nenhum deles foi excluído da análise.

Foram calculadas algumas medidas descritivas (média, desvio-padrão, mínimo e máximo). Os resultados obtidos são apresentados no Apêndice A. Para as variáveis medidas antes e após a administração das drogas foram construídos gráficos com as médias dos 5 grupos nas 2 situações (ver Apêndice B).

Para cada droga foram construídos gráficos do tipo dose-resposta, considerando-se que o grupo PLACEBO recebeu dose igual a zero (Apêndice B). Para as variáveis que foram medidas antes e após a administração das drogas, considerou-se como resposta a diferença: resposta após - resposta antes.

Para investigar a hipótese de que a sonolência poderia afetar a memória, foram calculadas, para cada grupo, os coeficientes de correlação linear de Pearson (Bussab e Morettin (1987)) entre as variáveis da memória e as variáveis relacionadas com a sonolência: VAMSA (alerta-sonolento) e TAP (ver Apêndice C).

4.1- Análise descritiva das variáveis referentes à MEMÓRIA

Quanto à variável HISTT (história tardia), pela Tabela A.1 observa-se que, em todos os grupos (exceto no placebo), as médias na sessão pós-droga são inferiores às médias na sessão pré-droga, ou seja, os voluntários aparentemente tiveram maiores dificuldades em lembrar das histórias após a ingestão da droga. Nota-se aparentemente que, após ingerir doses agudas, as pessoas que foram submetidas a Flunitrazepam obtiveram pior desempenho médio do que as pessoas que tomaram Nitrazepam. Esta diferença não foi notada para doses menores.

Para as demais variáveis observou-se que, a doses pequenas, as pessoas que ingeriram Nitrazepam apresentaram resultados, em média, piores do que aquelas que ingeriram Flunitrazepam. Isto indica que, em comparação às pessoas que tomaram Flunitrazepam, as pessoas que ingeriram Nitrazepam levaram mais tempo para completar palavras diferentes, recuperaram menos palavras e obtiveram índices de reconhecimento (total, de palavras da lista de imaginação e de palavras lidas de trás para frente) mais baixos.

Por outro lado, para doses maiores, observou-se exatamente o inverso, exceto para a variável A B (índice de reconhecimento de palavras lidas de trás para a frente) onde o resultado é o mesmo que para doses pequenas. Em outras palavras, Flunitrazepam em doses agudas, em média, produziu maiores efeitos do que Nitrazepam.

Analisando o perfil das duas drogas separadamente (Gráficos B.2.1 a B.2.12), notou-se que, para todas as variáveis, as diferenças entre as médias da dose "zero" (placebo) e as da dose 1 (dose menor) são maiores para o Nitrazepam. Entretanto, as diferenças entre as médias ao passar da dose 1 para a dose 2 são bem mais acentuadas para o Flunitrazepam.

As medidas de correlação linear observadas entre cada uma das variáveis referentes à memória e variáveis ligadas à sonolência (TAP e VAMSA) encontram-se na Tabela C.1. São apresentadas também nessa tabela os níveis descritivos do teste da hipótese de que não existe correlação entre as variáveis (valores entre parênteses). Os valores de correlação observados são, em geral, baixos. Os testes indicaram correlação significativamente diferente de zero (nível descritivo inferior a 10%) entre as variáveis:

- Grupo Flunitrazepam 0.5 mg:

- ATOT* e VAMSA;

- Grupo Nitrazepam 5 mg:

- HISTT e VAMSA;

- ATOT* e TAP;

- Grupo Flunitrazepam 1.0 mg:

- STEMTD* e VAMSA;

- FREC* e VAMSA;

- ATOT* e VAMSA;

- AI* e VAMSA;

- FREC* e TAP;

- AB* e TAP;

- Grupo Nitrazepam 10 mg:

- HISTT e VAMSA;
- AI* e VAMSA;
- HISTT e TAP;

- Grupo Placebo

- FREC* e VAMSA;
- ATOT* e VAMSA;
- AB* e VAMSA;
- STEMTD* e TAP;
- FREC* e TAP.

Foram construídos diagramas de dispersão e calculados os coeficientes de correlação linear de Pearson (Bussab e Morettin (1987)) entre as variáveis da memória e as variáveis VAMSA e TAP (Gráficos C.1 a C.60). Nestes procedimentos, para a variável HISTT foram consideradas as diferenças das variáveis da sonolência (resposta depois - resposta antes). Para as demais variáveis utilizaram-se as variáveis VAMSA e TAP no tempo pós-droga.

4.2- Análise descritiva das variáveis referentes ao DESEMPENHO PSICOMOTOR

Observando as médias das tabelas do Apêndice A (Tabelas A.7 a A.10) e os gráficos do Apêndice B (Gráficos B.1.2 a B.1.5), tem-se indicação de que as duas drogas tendem a diminuir os valores médios das respostas após sua aplicação.

Na sessão pós droga, pode-se observar que, a doses pequenas, os resultados produzidos por Nitrazepam foram, em média, inferiores aos de Flunitrazepam; em doses altas, as pessoas que ingeriram Flunitrazepam obtiveram em média pior desempenho em relação aos que tomaram Nitrazepam. Convém ressaltar que estes resultados, exceto para a variável TAP, foram também observados na sessão pré-droga.

Nos gráficos do tipo dose-resposta (Gráficos B.2.13 a B.2.20), das duas drogas notou-se que, em geral, o valor médio da resposta aumenta com a dose.

4.3- Análise descritiva das variáveis referentes ao HUMOR

Quanto às variáveis ligadas a sintomas somáticos (ASS) e à avaliação do humor (VAMSA), comparando as sessões pré e pós-droga, notou-se que, em geral, as pessoas sentiram-se em pior estado após a administração da droga (exceto as pessoas que ingeriram placebo). Em resumo, pode-se dizer que, em média, os sujeitos sentiram-se com alguma tontura e dificuldade em caminhar, mais sonolentos, distraídos, apáticos e com a mente um pouco mais lenta. Quanto ao estado tranqüilo - agitado, os resultados se alternam, sendo que as pessoas que ingeriram doses altas sentiram-se, em média, mais tranqüilas em relação àquelas que tomaram doses baixas.

Nas escalas em que os sujeitos avaliam seu desempenho (ESUJB), em doses menores, as pessoas que ingeriram Flunitrazepam consideraram-se, em média, menos ativos do que aquelas que tomaram Nitrazepam (o contrário do que ocorreu em doses maiores). Quanto à variável ESUJF onde os voluntários avaliaram a droga que ingeriram (com certeza placebo - com certeza medicamento), tanto para doses baixas quanto para doses altas, os sujeitos que tomaram Nitrazepam sentiram, em média, maiores efeitos da droga.

Segundo a avaliação do experimentador (variáveis EEXPC e EEXPF), os indivíduos estavam notadamente mais lentificados e sonolentos após a ingestão da droga (exceto o grupo que tomou placebo), sendo que as maiores diferenças médias (ver Gráfico B.1.14) foram observadas no grupo que ingeriu doses maiores de Flunitrazepam. Na sessão pós-droga, para doses baixas, os sujeitos que tomaram Flunitrazepam, em média, foram considerados pelo experimentador menos lentificados e sonolentos do que os que ingeriram Nitrazepam (o inverso foi observado em doses mais altas).

Na avaliação da atividade da droga feita pelo experimentador (variável EEXPK: droga ativa - droga inativa), os indivíduos submetidos a Flunitrazepam a 1,0 mg foram os que apresentaram, em média, efeitos mais evidentes. É importante notar que a média desta variável para o grupo Flunitrazepam a 0.5 mg foi 51.75 (valor localizado praticamente na metade da escala analógica) o que indica que o efeito de Flunitrazepam em doses baixas foi o menos perceptível.

Para a variável EEXPL (com certeza placebo - com certeza medicamento) a maior média corresponde ao grupo Nitrazepam a 10 mg e a menor (excluindo o grupo placebo) refere-se ao grupo Flunitrazepam a 0.5 mg .

5. Análise com propósito inferencial

Embora a estrutura do problema seja multivariada (várias variáveis medidas no mesmo indivíduo), como o número de observações é muito pequeno em relação ao número de variáveis, faremos uma análise de variância univariada (ANOVA - Neter et al. (1985)) para cada uma das variáveis selecionadas. O modelo adotado corresponde ao de um experimento completamente casualizado com 1 fator fixo (grupo), com 5 níveis (F1, N1, F2, N2 e Placebo). Neste modelo a variável resposta pode ser escrita da seguinte forma:

$$\text{Variável resposta} = \text{efeito geral} + \text{efeito do grupo} + \text{erro aleatório}$$

A técnica de análise de variância verifica se o efeito do grupo sobre as variáveis analisadas é ou não significativa, ou seja, se as médias dos 5 grupos são iguais ou não, supondo que as observações da variável resposta são independentes e provenientes de uma distribuição normal com variância constante para os 5 grupos. A suposição de independência é garantida pela forma como foi conduzido o experimento, uma vez que os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente nos 5 grupos. Assumimos válida a suposição de normalidade pois o tamanho da amostra em cada grupo era muito pequeno (9 ou 10 indivíduos) para se testar adequadamente essa suposição. Além disso, sabe-se que a falta de normalidade não prejudica consideravelmente os resultados da ANOVA (Neter et al. (1985)).

Para testar a homocedasticidade (igualdade de variâncias) utilizou-se o teste de Cochran (Neter et al. (1985)). Para as variáveis em que a suposição foi rejeitada, substituiu-se a ANOVA pelo teste de Brown-Forsythe (Brown and Forsythe (1974)) que considera uma correção nos graus de liberdade do denominador da estatística F.

Verificadas as suposições, as hipóteses testadas foram:

H_0 : não existe efeito de grupo, ou seja, as médias dos 5 grupos são iguais;

H_1 : existe efeito de grupo, ou seja, pelo menos uma das médias é diferente.

Nos casos em que a hipótese H_0 foi rejeitada (quase todos, pois este foi o critério de seleção) procuramos localizar as diferenças através do método de comparações múltiplas de Tukey (Neter et al. (1985)) para o conjunto de todas as diferenças entre as médias de dois tratamentos.

Para as variáveis medidas nas sessões pré e pós droga, foi considerada como variável resposta a diferença: resposta depois - resposta antes.

Segundo informações da pesquisadora, as variáveis referentes à memória poderiam estar afetadas pela sonolência. Por este motivo, na análise dessas variáveis, foram consideradas, além da ANOVA, outras técnicas que serão comentadas no próximo item.

5.1- Variáveis relativas à MEMÓRIA

Devido à possível influência das variáveis ligadas à sonolência (VAMSA e TAP) nas variáveis resposta, a idéia inicial era comparar as médias dos grupos através de uma análise de covariância (ANCOVA - Neter et al. (1987), por exemplo). Esta técnica verifica a existência do efeito de tratamento, eliminando o efeito das covariáveis VAMSA e TAP. Uma suposição básica para a aplicação da ANCOVA é que a relação funcional existente entre a variável resposta e as covariáveis é a mesma em todos os tratamentos ("paralelismo" das regressões). Neste problema, entretanto, esta suposição não está satisfeita, pois nos diagramas de dispersão apresentados no Apêndice C (Gráficos C.1 a C.60), para uma mesma variável resposta, observamos tendências diferentes na nuvem de pontos a cada tratamento. Observamos ainda na Tabela C.1 desse apêndice a existência de correlação linear significativamente diferente de zero entre as variáveis resposta e as covariáveis em apenas alguns dos tratamentos, o que vem reforçar a idéia de que a suposição de paralelismo não está satisfeita.

Alternativamente foi utilizada a técnica de análise de agrupamentos (ver Johnson and Wichern (1988), por exemplo) considerando-se 3 variáveis (variável da memória, VAMSA e TAP). Este método consiste em uma técnica estatística exploratória que tem por objetivo agrupar os indivíduos semelhantes na amostra segundo as variáveis consideradas, de forma que haja homogeneidade dentro dos grupos e heterogeneidade entre os grupos.

A análise foi desenvolvida pelo método das K-médias onde os indivíduos são agrupados a partir de um número pré-fixado de grupos. Para este problema fixamos a priori 2 e 3 grupos e os resultados são apresentados no apêndice D.

Em geral, o que se pôde perceber é que, para a maioria das variáveis, os indivíduos do grupo placebo foram os que ficaram mais agrupados, isto é, para todas as variáveis, seja no agrupamento em 2 ou 3 grupos, sempre houve um grupo onde predominou placebo. É interessante notar que nestes grupos onde o grupo placebo foi predominante, também observou-se um número considerável de indivíduos do grupo Flunitrazepam a 0.5 mg (F1).

No agrupamento em 2 grupos, os resultados foram semelhantes para todas as variáveis, ou seja, placebo e F1 predominantes em um grupo, e N1, F2 e N2 predominantes no outro grupo.

Estes resultados trazem uma indicação de que o tratamento Flunitrazepam a 0.5 mg foi o que causou menos efeitos. Para as demais tratamentos (N1, F2 e N2), não foi possível encontrar indicações que os diferenciassem, pois, na maior parte dos casos, os sujeitos submetidos a esses tratamentos, em sua maioria, ficaram agrupados.

Além da análise de agrupamentos, comparamos as médias dos tratamentos utilizando a técnica de análise de variância. Os resultados obtidos, entretanto, devem ser considerados apenas indicativos, pois não estamos levando em consideração a influência da sonolência nas variáveis da memória.

A Tabela 5.1.1 apresenta os níveis descritivos referentes ao teste da suposição de igualdade de variâncias nos tratamentos. A hipótese foi rejeitada apenas para a variável STEMTD.

Tabela 5.1.1 - Níveis descritivos do teste de Cochran

Variável	Teste de Cochran (nível descritivo)
HISTT	1.000
STEMTD	0.007 ←
FREC	0.727
ATOT	0.306
A I	0.246
A B	0.055

A Tabela 5.1.2 apresenta os resultados dos testes de igualdade de médias (ANOVA) e as diferenças detectadas pelo método de Tukey de comparações múltiplas. Os símbolos F1, F2, N1, N2 e P indicam, respectivamente, as médias referentes aos grupos Flunitrazepam 0.5 mg, Flunitrazepam 1.0 mg, Nitrazepam 5 mg, Nitrazepam 10 mg e placebo.

Tabela 5.1.2 - Níveis descritivos da ANOVA e diferenças detectadas pelo método de Tukey.

Variável	nível descritivo	diferenças detectadas
HISTT	0.020	F2 < P (*) F1 > F2 (-)
FREC	0.013	F2 < P (**)
ATOT	0.010	F2 < P (*) N2 < P (-)
A I	0.007	F1 > F2 (-) F2 < P (*)
A B	0.020	N2 < P (-) F1 > N2 (-)

(**) 0.01 (*) 0.05 (-) 0.10

Entre as cinco variáveis analisadas, quatro delas apresentaram diferenças significativas ($p < 0.05$) entre o grupo Flunitrazepam a 1,0 mg (F2) e o grupo placebo. As demais diferenças indicadas na Tabela 5.1.2 só foram detectadas a um nível de significância de 10%.

O nível descritivo do teste de Brown- Forsythe referente à variável STEMTD foi igual a 0.0624 e portanto não rejeitamos a hipótese de que as médias são iguais ao nível de significância de 5%.

5.2- Variáveis relativas ao desempenho psicomotor

Os resultados do teste para homocedasticidade são apresentados na tabela 5.2.1:

Tabela 5.2.1 - Níveis descritivos do teste de Cochran

Variável	Teste de Cochran (nível descritivo)
TAP	0.029 ←
FLICDEC	0.480
DSST	0.117
CT	0.000 ←

Observamos que para as variáveis TAP e CT rejeitou-se a hipótese de igualdade de variâncias ao nível de significância de 0.05.

Tabela 5.2.2 - Níveis descritivos da ANOVA e diferenças referentes pelo método de Tukey.

Variável	nível descritivo	diferenças detectadas
FLICDEC	0.029	N2 < P (*)
DSST	0.000	F1 > F2 (*) N1 > F2 (*) F1 < P (-) F2 < P (**) N2 < P (**)

(**) 0.01 (*) 0.05 (-) 0.10

Tabela 5.2.3: Níveis descritivos e diferenças referentes ao teste de Brown-Forsythe

Variável	nível descritivo	diferenças detectadas
TAP	0.003	F1 > F2 (*) F2 < P (*) N2 < P (*) N2 < F1 (*)
CT	0.004	F2 < P (*) N1 < P (*) N2 < P (*)

(**) 0.01 (*) 0.05 (-) 0.10

As Tabelas 5.2.2 e 5.2.3 nos dão as seguintes indicações:

Quanto às variáveis DSST e TAP, as pessoas que tomaram Flunitrazepam em doses maiores tiveram, em média, pior desempenho do que aquelas que ingeriram doses menores da droga.

Na comparação com o placebo, foram encontradas diferenças significativas nos grupos que ingeriram doses altas (F2 e N2) para todas as variáveis com exceção da variável FLICDEC onde não foram detectadas diferenças entre F2 e P. Também foram

encontradas diferenças significativas entre o tempo médio de cancelamento (CT) do grupo que ingeriu Nitrazepam a 5 mg e o grupo placebo.

Quanto às comparações entre as drogas (Flunitrazepam e Nitrazepam), não houve resultados significantes entre F1 e N1 ou F2 e N2.

5.3- Variáveis relativas ao humor

O teste de Cochran para igualdade de variâncias produziu os seguintes resultados:

Tabela 5.3.1 - Níveis descritivos do teste de Cochran.

Variável	Teste de Cochran (nível descritivo)
ASSC	0.112
ASSM	0.328
VAMSA	0.345
VAMSF	0.291
VAMSK	0.016 ←
VAMSN	0.719
VAMSS	1.00
ESUJB	0.507
ESUJF	0.018 ←
EEXPC	0.211
EEXPF	0.171
EEXPK	0.059
EEXPL	0.043 ←

Para as variáveis VAMSK, ESUJF e EEXPL onde os níveis descritivos foram inferiores a 5%, foi utilizada a técnica de Brown-Forsythe.

A seguir são apresentados os resultados das análises de variância (e Brown-Forsythe) e as diferenças encontradas entre as médias pelo método de comparações múltiplas de Tukey.

Tabela 5.3.2 - Níveis descritivos da ANOVA e diferenças detectadas pelo método de Tukey.

Variável	nível descritivo	diferenças detectadas
ASSC	0.027	N1 < P(*)
ASSM	0.001	F1 > F2 (*) N1 > F2 (*) F2 < P(*)
VAMSA	0.001	N1 > P (**) F2 > P (**) N2 > P (*)
VAMSF	0.047	N2 < F1 (*)
VAMSN	0.015	N1 < P (*) F2 < P (*)
VAMSS	0.047	F2 < P (-)
ESUJB	0.025	F2 < P (*)
EEXPC	0.013	F2 > P (**) N1 > P (-)
EEXPF	0.001	F1 > F2 (-) F2 < P (**) N1 < P (-) N2 < P (**)

(**) 0.01 (*) 0.05 (-) 0.10

Tabela 5.3.3 - Níveis descritivos e diferenças referentes ao teste de Brown-Forsythe

Variável	nível descritivo	diferenças detectadas
VAMSK	0.005	F2 < P (*) N1 < P (*) N2 < P (*)
ESUJF	0.000	F1 > P (*) F2 > P (*) N1 > P (*) N2 > P (*)
EEXPL	0.000	F1 > P (*) F2 > P (*) N1 > P (*) N2 > P (*)

(**) 0.01 (*) 0.05 (-) 0.10

Observando as tabelas 5.3.2 e 5.3.3 pode-se notar que a maioria das diferenças detectadas correspondem às comparações com o grupo placebo. Destas, a maior parte refere-se aos grupos F2 e N1.

Apenas para as variáveis ESUJB e para as variáveis relativas à avaliação do experimentador EEXPK e EEXPL, foram localizadas diferenças entre placebo e Flunitrazepam a 0.5 mg (F1).

Quanto à comparação entre as doses de Flunitrazepam, as diferenças foram encontradas somente para as variáveis ASSM, EEXPF e EEXPK, sendo que nas duas últimas o nível de significância é relativamente alto (10%).

Não foram localizadas diferenças entre as doses de Nitrazepam, nem entre as drogas (Flunitrazepam e Nitrazepam).

6. Conclusões

Em geral, tanto para efeitos relacionados ao humor, como para efeitos amnésicos e psicomotores, a maioria das diferenças detectadas foram referentes às comparações com o grupo placebo, ou seja, as pessoas que ingeriram droga, seja ela Flunitrazepam ou Nitrazepam em qualquer uma das doses, apresentaram, em média, pior desempenho em relação àquelas que tomaram placebo. Os indivíduos submetidos a Flunitrazepam a 0.5 mg foram os que apresentaram comportamento mais próximo do grupo placebo, enquanto os maiores efeitos foram observados no grupo que ingeriu Flunitrazepam a 1.0 mg.

Quanto à comparação entre drogas para doses supostamente equivalentes (F1 e N1 ou F2 e N2), não foram encontradas diferenças significativas em nenhuma das variáveis selecionadas. Também não foram detectadas diferenças entre as doses de Nitrazepam (N1 e N2).

Apêndice A

TABELAS DE MEDIDAS DESCRITIVAS

MEMÓRIA

Tabela A.1: Estatísticas descritivas referentes à variável HISTT.

Droga	Dose (mg)		Desvio				N
			Média	Padrão	Mínimo	Máximo	
Flunitra- zepam	0.5	antes	7.45	2.31	4.50	11.00	10
		depois	5.80	3.23	2.50	11.50	10
	1.0	antes	8.85	1.53	7.00	11.00	10
		depois	2.89	3.17	0.00	8.50	10
Nitrazep- am	5.0	antes	8.45	2.23	5.50	12.00	10
		depois	5.80	2.73	1.00	11.00	10
	10.0	antes	9.10	1.58	7.00	11.50	10
		depois	5.75	4.20	0.00	11.50	10
Placebo		antes	8.30	2.23	4.50	11.50	10
		depois	8.20	2.06	4.00	12.00	10

Tabela A.2: Estatísticas descritivas referentes à variável STEMTD.

Droga	Dose (mg)	Desvio				N
		Média	Padrão	Mínimo	Máximo	
Flunitra- zepam	0.5	1.63	0.40	1.09	2.56	10
	1.0	1.83	0.24	1.44	2.15	10
Nitrazep- am	5	1.86	0.62	1.17	3.26	10
	10	1.80	0.25	1.42	2.21	10
Placebo		1.39	0.32	0.92	2.03	10

Tabela A.3: Estatísticas descritivas referentes à variável FREC.

Droga	Dose (mg)	Desvio				N
		Média	Padrão	Mínimo	Máximo	
Flunitra- zepam	0.5	4.40	2.76	1.00	9.00	10
	1.0	1.60	1.90	0.00	6.00	10
Nitrazep- am	5	3.60	3.31	0.00	9.00	10
	10	4.00	2.91	1.00	9.00	10
Placebo		6.2	2.70	2.00	11.00	10

MEMÓRIA (continuação)

Tabela A.4: Estatísticas descritivas referentes à variável A TOT.

Droga	Dose (mg)	Desvio		Mínimo	Máximo	N
		Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	0.85	0.11	0.68	1.00	10
	1.0	0.70	0.14	0.44	0.90	9
Nitrazepam	5	0.75	0.15	0.53	1.00	10
	10	0.74	0.17	0.48	0.96	10
Placebo		0.89	0.06	0.79	0.97	10

Tabela A.5: Estatísticas descritivas referentes à variável A I.

Droga	Dose (mg)	Desvio		Mínimo	Máximo	N
		Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	0.86	0.11	0.67	1.00	10
	1.0	0.67	0.18	0.37	0.95	9
Nitrazepam	5	0.76	0.21	0.32	1.00	10
	10	0.81	0.18	0.55	1.00	10
Placebo		0.94	0.06	0.83	1.00	10

Tabela A.6: Estatísticas descritivas referentes à variável A B.

Droga	Dose (mg)	Desvio		Mínimo	Máximo	N
		Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	0.81	0.17	0.53	1.00	10
	1.0	0.62	0.16	0.42	0.86	9
Nitrazepam	5	0.64	0.21	0.29	1.00	10
	10	0.58	0.28	0.13	0.98	10
Placebo		0.81	0.08	0.72	0.91	10

EFEITOS PSICOMOTORES

Tabela A.7: Estatísticas descritivas referentes à variável TAP.

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	201.00	13.70	182.00	225.00	10
		depois	195.10	16.91	169.00	223.00	10
	1.0	antes	212.90	19.17	189.00	260.00	10
		depois	187.67	10.87	165.00	202.00	10
Nitrazepam	5.0	antes	207.00	16.92	178.00	239.00	10
		depois	194.00	12.38	172.00	209.00	10
	10.0	antes	213.00	30.81	168.00	262.00	10
		depois	191.60	35.08	127.00	248.00	10
Placebo		antes	205.00	32.66	168.00	259.00	10
		depois	198.20	32.64	159.00	245.00	10

Tabela A.8: Estatísticas descritivas referentes à variável FLICDEC.

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	41.37	0.71	36.00	43.40	10
		depois	39.43	2.59	34.90	43.30	9
	1.0	antes	40.30	1.87	38.10	43.70	10
		depois	38.24	2.09	34.90	40.30	9
Nitrazepam	5.0	antes	38.92	4.14	31.70	45.30	9
		depois	38.52	3.80	33.70	44.20	10
	10.0	antes	42.22	2.21	36.90	43.80	10
		depois	39.73	1.66	36.70	42.80	10
Placebo		antes	42.59	1.96	39.70	45.20	9
		depois	42.66	3.00	39.20	48.00	9

EFEITOS PSICOMOTORES (continuação)

Tabela A.9: Estatísticas descritivas referentes à variável DSST.

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	70.00	10.99	55.00	86.00	10
		depois	63.70	11.08	48.00	78.00	10
	1.0	antes	65.50	8.13	52.00	82.00	10
		depois	51.00	11.43	29.00	66.00	10
Nitrazep- am	5.0	antes	63.77	12.16	46.00	87.00	9
		depois	58.90	11.62	39.00	80.00	10
	10.0	antes	66.50	12.09	50.00	86.00	10
		depois	58.30	11.92	42.00	81.00	10
Placebo		antes	62.30	10.62	48.00	87.00	10
		depois	64.00	9.21	50.00	84.00	10

Tabela A.10: Estatísticas descritivas referentes à variável CT.

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	64.10	15.90	42.00	90.00	10
		depois	72.90	27.43	43.00	138.00	10
	1.0	antes	65.60	20.65	44.00	103.00	10
		depois	97.80	42.03	59.00	184.00	10
Nitrazep- am	5.0	antes	69.78	18.59	49.00	100.00	9
		depois	79.50	26.49	50.00	120.00	10
	10.0	antes	61.30	14.29	37.00	83.00	10
		depois	71.80	20.69	44.00	104.00	10
Placebo		antes	72.80	31.17	50.00	149.00	10
		depois	64.20	26.03	42.00	120.00	10

HUMOR

Tabela A.11: Estatísticas descritivas referentes à variável ASSC (muita tontura ou vertigem - nenhuma tontura ou vertigem).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra-zepam	0.5	antes	99.60	0.97	97.00	100.00	10
		depois	94.60	6.54	85.00	100.00	10
	1.0	antes	99.00	2.21	93.00	100.00	10
		depois	75.11	24.40	20.00	100.00	9
Nitrazepam	5.0	antes	98.30	4.08	87.00	100.00	10
		depois	68.40	29.53	15.00	100.00	10
	10.0	antes	93.60	19.55	38.00	100.00	10
		depois	82.90	21.54	48.00	100.00	10
Placebo		antes	95.10	6.85	84.00	100.00	10
		depois	94.00	8.76	80.00	100.00	10

Tabela A.12: Estatísticas descritivas referentes à variável ASSM (muita dificuldade em caminhar - nenhuma dificuldade em caminhar).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra-zepam	0.5	antes	98.50	2.51	93.00	100.00	10
		depois	82.40	23.17	40.00	100.00	10
	1.0	antes	99.00	2.00	94.00	100.00	10
		depois	47.89	30.53	3.00	85.00	9
Nitrazepam	5.0	antes	98.00	3.53	90.00	100.00	10
		depois	77.60	23.32	38.00	100.00	10
	10.0	antes	99.80	0.42	99.00	100.00	10
		depois	72.50	27.46	20.00	100.00	10
Placebo		antes	99.70	0.67	98.00	100.00	10
		depois	96.70	5.87	81.00	100.00	10

HUMOR (continuação)

Tabela A.13: Estatísticas descritivas referentes à variável VAMSA (alerta - sonolento).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	49.90	28.06	4.00	89.00	10
		depois	68.10	22.33	29.00	100.00	10
	1.0	antes	25.00	22.59	0.00	72.00	10
		depois	73.00	18.73	49.00	100.00	9
Nitrazep- pam	5.0	antes	23.50	26.74	0.00	77.00	10
		depois	69.40	34.14	1.00	96.00	10
	10.0	antes	41.80	23.05	4.00	74.00	10
		depois	75.10	18.02	34.00	96.00	10
Placebo		antes	47.20	26.96	4.00	80.00	10
		depois	42.00	33.31	0.00	91.00	10

Tabela A.14: Estatísticas descritivas referentes à variável VAMSF (tranqüilo - agitado).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	15.60	19.09	0.00	52.00	10
		depois	26.80	26.52	0.00	72.00	10
	1.0	antes	24.70	23.97	0.00	72.00	10
		depois	18.44	15.76	0.00	47.00	9
Nitrazep- pam	5.0	antes	8.40	15.67	0.00	51.00	10
		depois	9.50	15.34	0.00	46.00	10
	10.0	antes	26.10	28.29	0.00	73.00	10
		depois	6.00	9.10	0.00	25.00	10
Placebo		antes	23.80	27.32	0.00	75.00	10
		depois	19.50	19.28	0.00	54.00	10

HUMOR (continuação)

Tabela A.15: Estatísticas descritivas referentes à variável VAMSK (mente lenta - mente acelerada).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	48.70	8.20	35.00	64.00	10
		depois	31.20	19.21	0.00	65.00	10
	1.0	antes	51.80	16.67	20.00	76.00	10
		depois	24.33	17.79	4.00	65.00	9
Nitrazep- pam	5.0	antes	65.10	22.85	39.00	100.00	10
		depois	29.60	20.82	4.00	75.00	10
	10.0	antes	51.30	16.25	20.00	82.00	10
		depois	34.70	12.65	5.00	48.00	10
Placebo		antes	55.60	24.11	27.00	100.00	10
		depois	61.70	21.67	20.00	100.00	10

Tabela A.16: Estatísticas descritivas referentes à variável VAMSN (distraído - atento).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	66.00	25.25	34.00	100.00	10
		depois	43.50	13.78	17.00	67.00	10
	1.0	antes	74.60	17.28	48.00	95.00	10
		depois	33.67	18.24	5.00	56.00	9
Nitrazep- pam	5.0	antes	79.40	24.29	23.00	100.00	10
		depois	40.80	27.73	6.00	82.00	10
	10.0	antes	76.70	18.83	49.00	100.00	10
		depois	45.00	30.30	7.00	97.00	10
Placebo		antes	68.90	28.33	18.00	100.00	10
		depois	68.00	22.71	33.00	100.00	10

HUMOR (continuação)

Tabela A.17: Estatísticas descritivas referentes à variável VAMSS (apático - motivado).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	66.40	30.23	28.00	100.00	10
		depois	53.50	17.68	25.00	84.00	10
	1.0	antes	80.80	12.50	54.00	100.00	10
		depois	43.67	18.85	15.00	80.00	9
Nitrazepam	5.0	antes	79.20	22.27	36.00	100.00	10
		depois	45.90	29.60	3.00	100.00	10
	10.0	antes	80.30	16.47	50.00	100.00	10
		depois	49.00	23.41	15.00	100.00	10
Placebo		antes	79.70	18.92	37.00	100.00	10
		depois	73.60	23.01	26.00	100.00	10

Tabela A.18: Estatísticas descritivas referentes à variável ESUJB (ativo - inativo).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5		30.20	14.60	0.00	50.00	10
	1.0		22.13	17.21	0.00	47.00	8
Nitrazepam	5		26.80	30.97	0.00	78.00	10
	10		32.10	26.89	0.00	76.00	10
Placebo			58.90	31.29	12.00	100.00	10

Tabela A.19: Estatísticas descritivas referentes à variável ESUJF (com certeza placebo - com certeza medicamento).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5		79.60	12.98	59.00	100.00	10
	1.0		75.78	18.94	52.00	100.00	9
Nitrazepam	5		90.50	14.89	67.00	100.00	10
	10		81.70	25.32	22.00	100.00	10
Placebo			34.70	34.71	3.00	100.00	10

HUMOR (continuação)

Tabela A.20: Estatísticas descritivas referentes à variável EEXPC (alerta - sonolento).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	30.88	22.54	7.00	67.00	8
		depois	51.13	33.59	10.00	94.00	8
	1.0	antes	29.57	28.77	3.00	85.00	7
		depois	81.86	15.43	59.00	100.00	7
Nitrazep- am	5.0	antes	30.50	19.81	7.00	62.00	8
		depois	65.13	27.87	25.00	91.00	8
	10.0	antes	36.71	26.27	5.00	77.00	7
		depois	65.57	31.07	19.00	94.00	7
Placebo		antes	17.00	9.65	6.00	31.00	8
		depois	15.25	18.03	2.00	54.00	8

Tabela A.21: Estatísticas descritivas referentes à variável EEXPF (lentificado - ativo).

Droga	Dose (mg)		Desvio		Mínimo	Máximo	N
			Média	Padrão			
Flunitra- zepam	0.5	antes	64.88	26.93	6.00	94.00	8
		depois	43.75	33.58	2.00	79.00	8
	1.0	antes	69.29	20.88	28.00	89.00	7
		depois	20.43	16.34	4.00	49.00	7
Nitrazep- am	5.0	antes	65.75	17.78	43.00	92.00	8
		depois	36.63	23.33	7.00	78.00	8
	10.0	antes	70.14	23.33	36.00	95.00	7
		depois	28.29	23.82	3.00	73.00	7
Placebo		antes	77.63	14.31	52.00	94.00	8
		depois	84.38	13.06	61.00	98.00	8

HUMOR (continuação)

Tabela A.22: Estatísticas descritivas referentes à variável EEXPK (droga ativa - droga inativa).

Droga	Dose (mg)	Desvio				
		Média	Padrão	Mínimo	Máximo	N
Flunitra- zepam	0.5	51.75	33.50	19.00	96.00	8
	1.0	18.57	16.16	0.00	39.00	7
Nitrazepam	5	40.38	25.45	16.00	92.00	8
	10	24.29	21.44	2.00	69.00	7
Placebo		95.63	3.58	91.00	100.00	8

Tabela A.23: Estatísticas descritivas referentes à variável EEXPL (com certeza placebo - com certeza droga).

Droga	Dose (mg)	Desvio				
		Média	Padrão	Mínimo	Máximo	N
Flunitra- zepam	0.5	68.70	36.26	6.00	100.00	10
	1.0	89.20	28.40	10.00	100.00	10
Nitrazepam	5	86.70	27.22	11.00	100.00	10
	10	94.80	8.0	79.00	100.00	10
Placebo		6.70	11.30	0.00	35.00	10

Apêndice B

GRÁFICOS

GRÁFICOS REFERENTES ÀS MÉDIAS PRÉ E PÓS DROGA

Gráfico B.1.1

HISTT

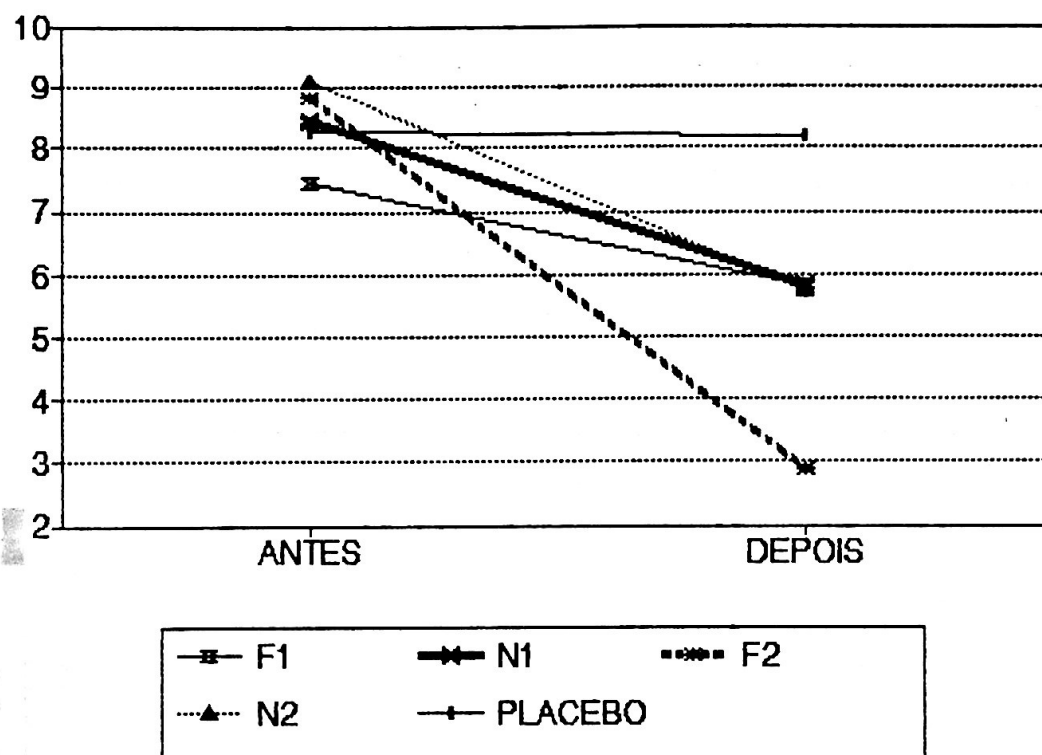


Gráfico B.1.2

TAP

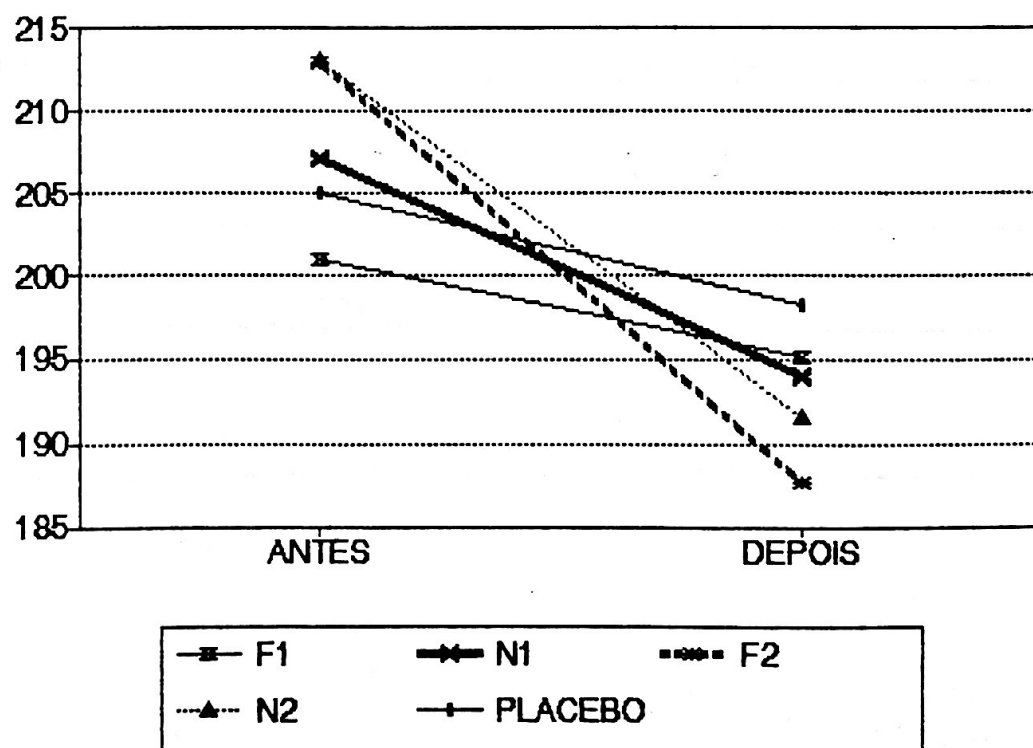


Gráfico B.1.3

DSST

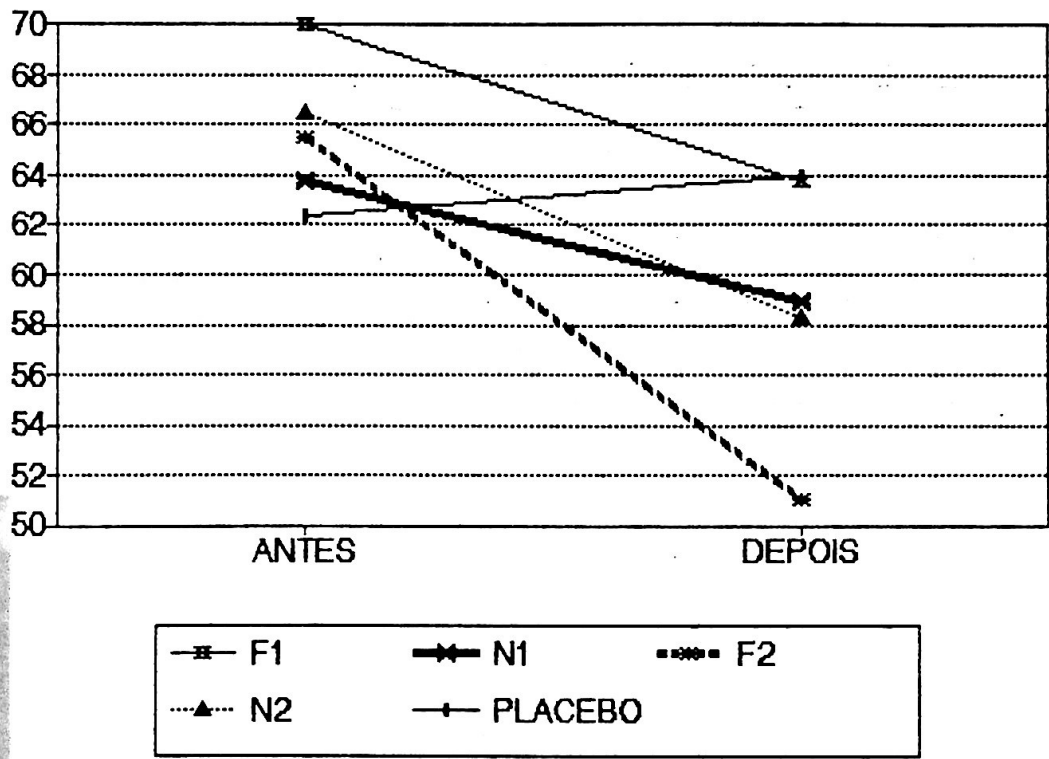


Gráfico B.1.4

FLIC DEC

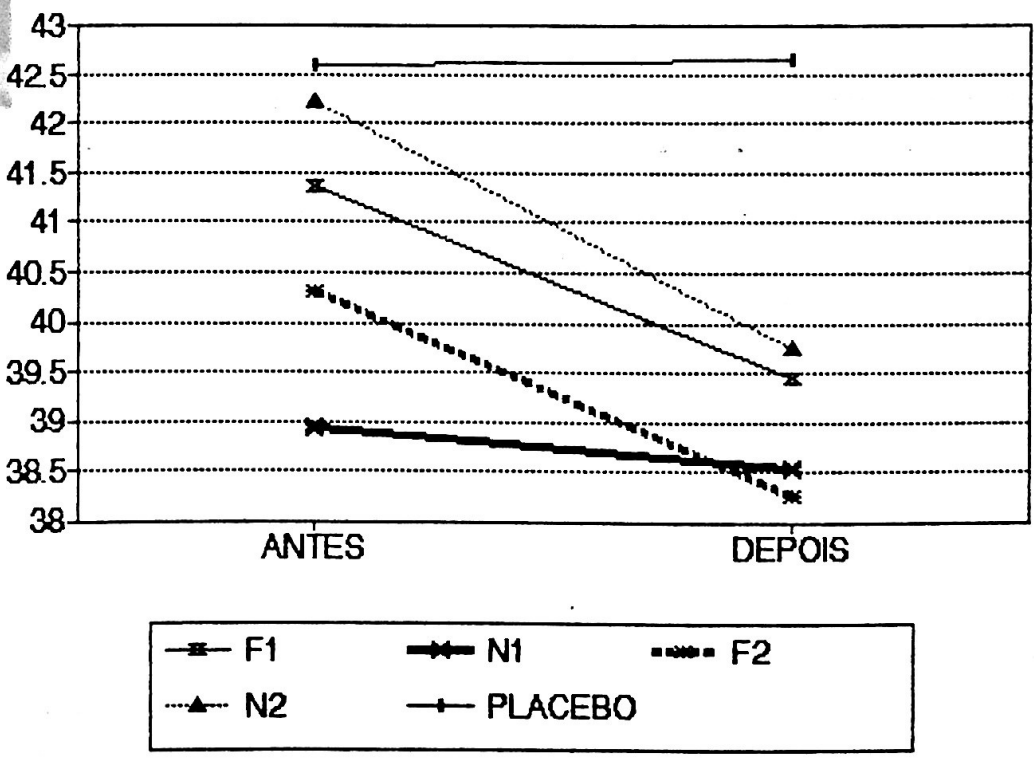


Gráfico B.1.5

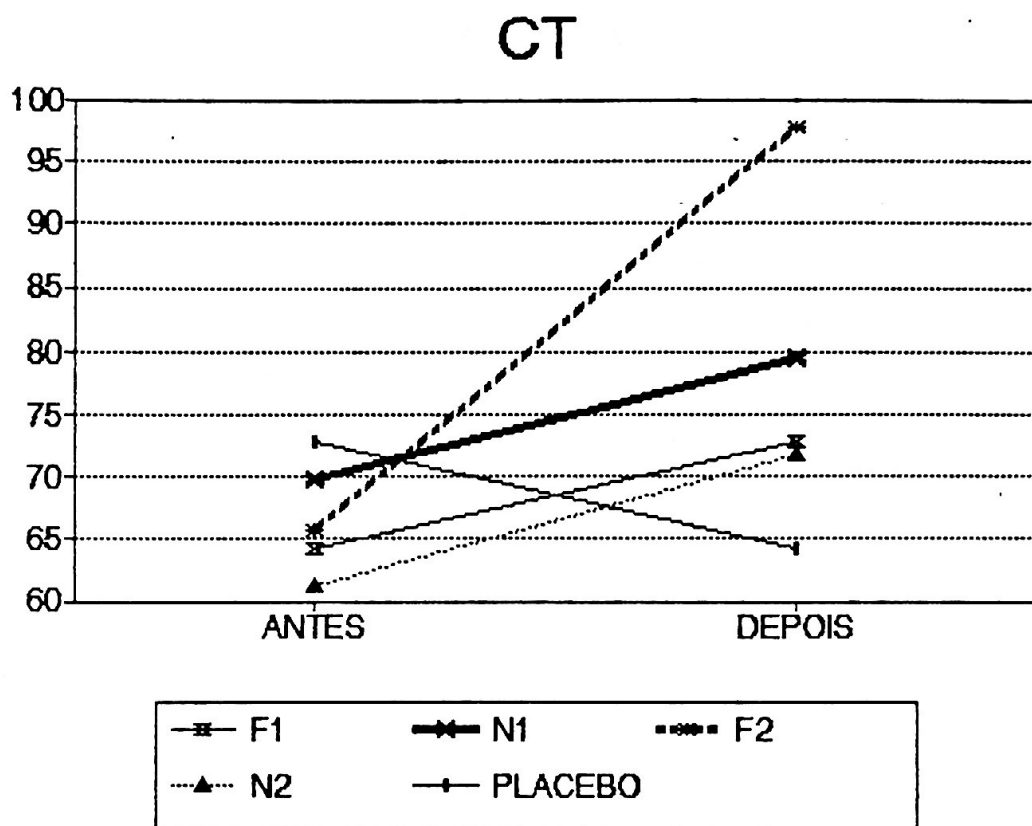


Gráfico B.1.6

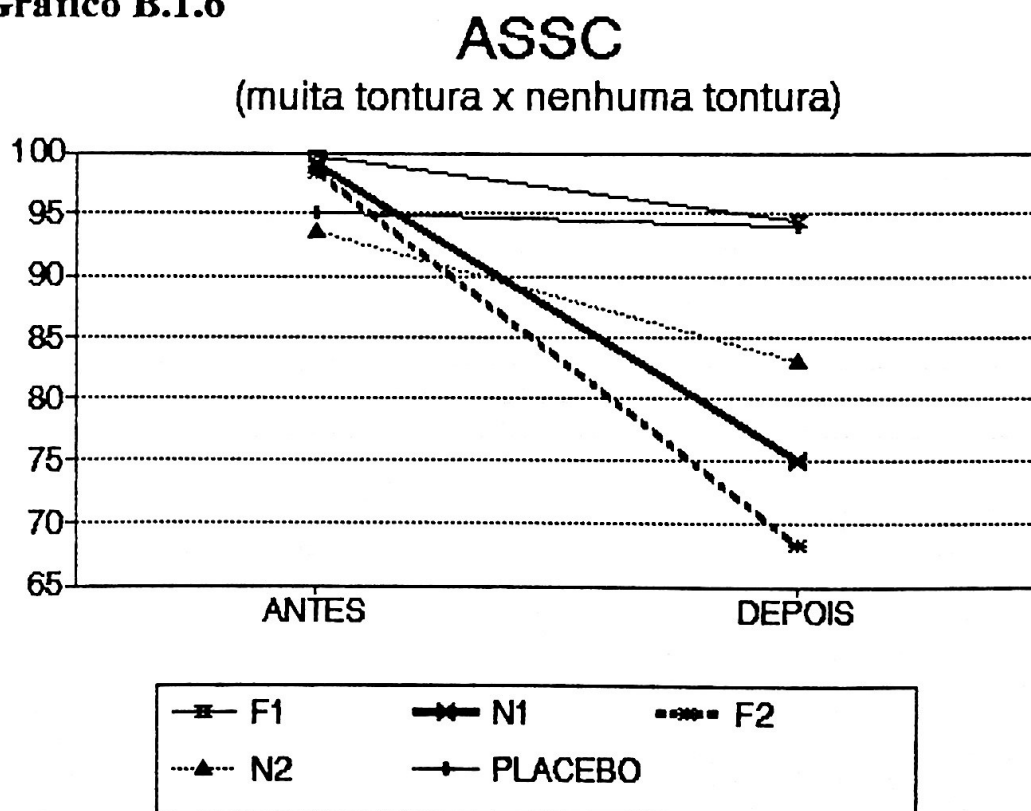


Gráfico B.1.7

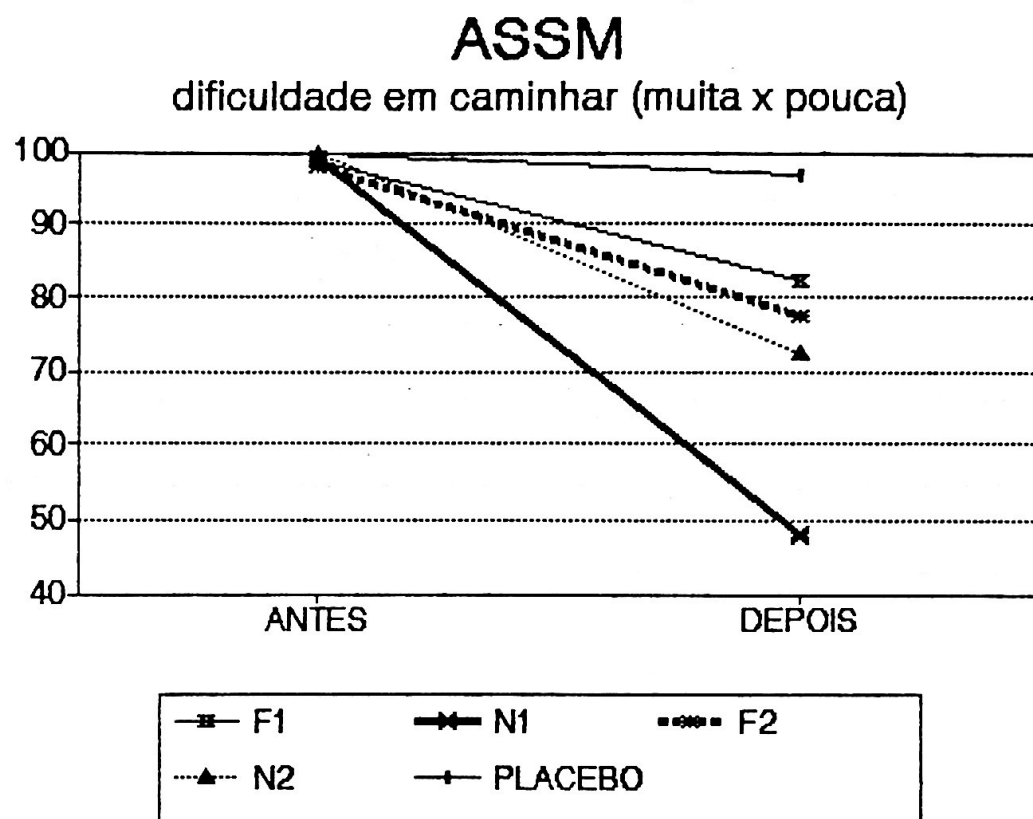


Gráfico B.1.8

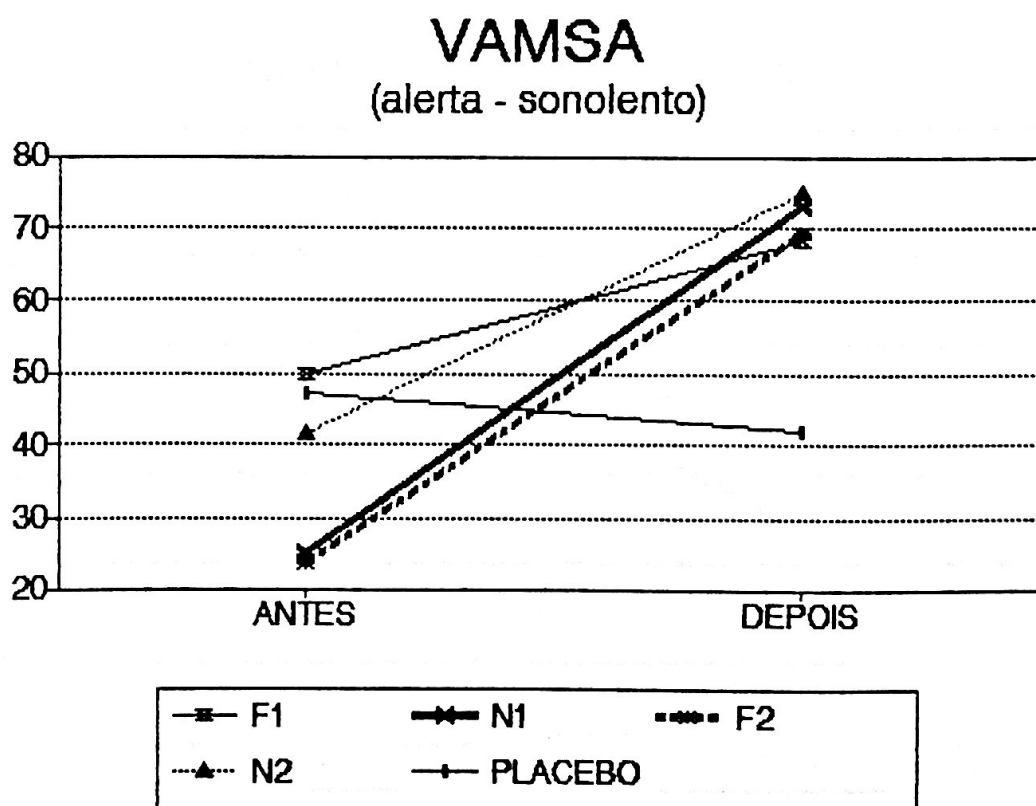


Gráfico B.1.9

VAMSF
(tranquilo - agitado)

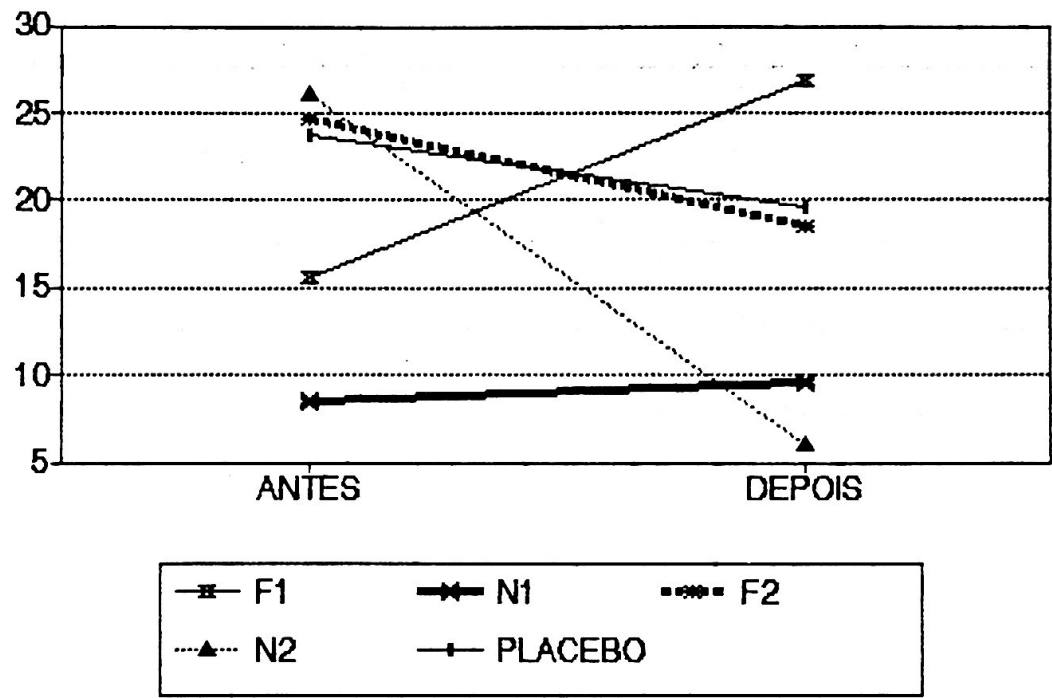


Gráfico B.1.10

VAMSK
(mente lenta - mente acelerada)

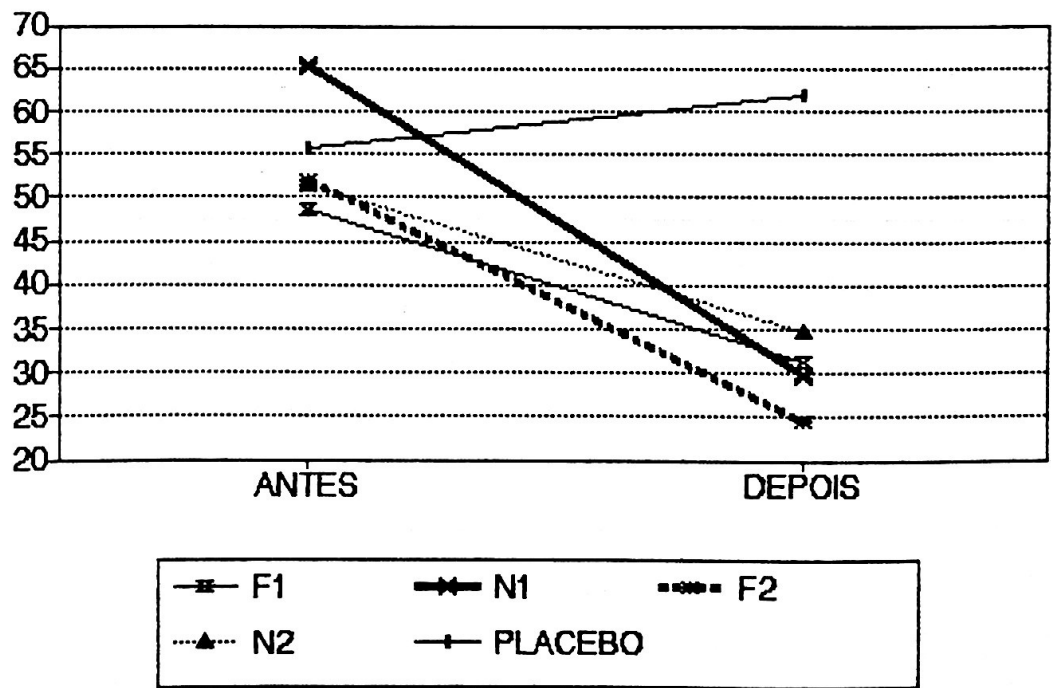


Gráfico B.1.11

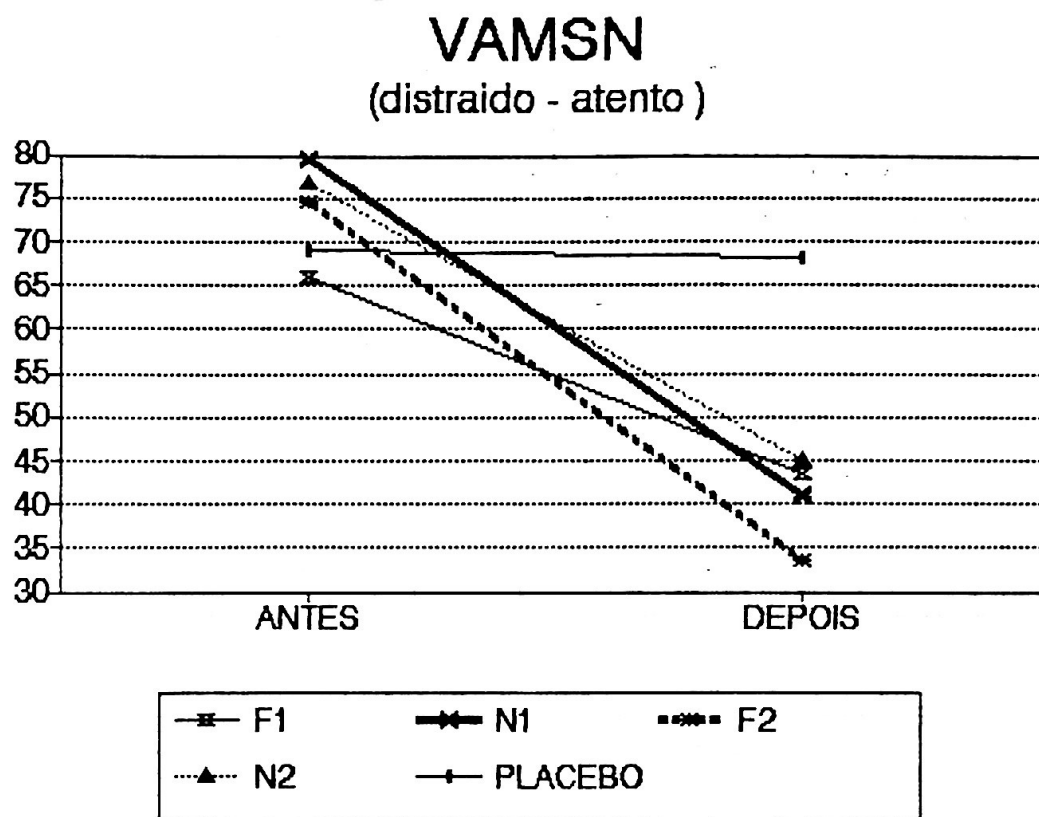


Gráfico B.1.12

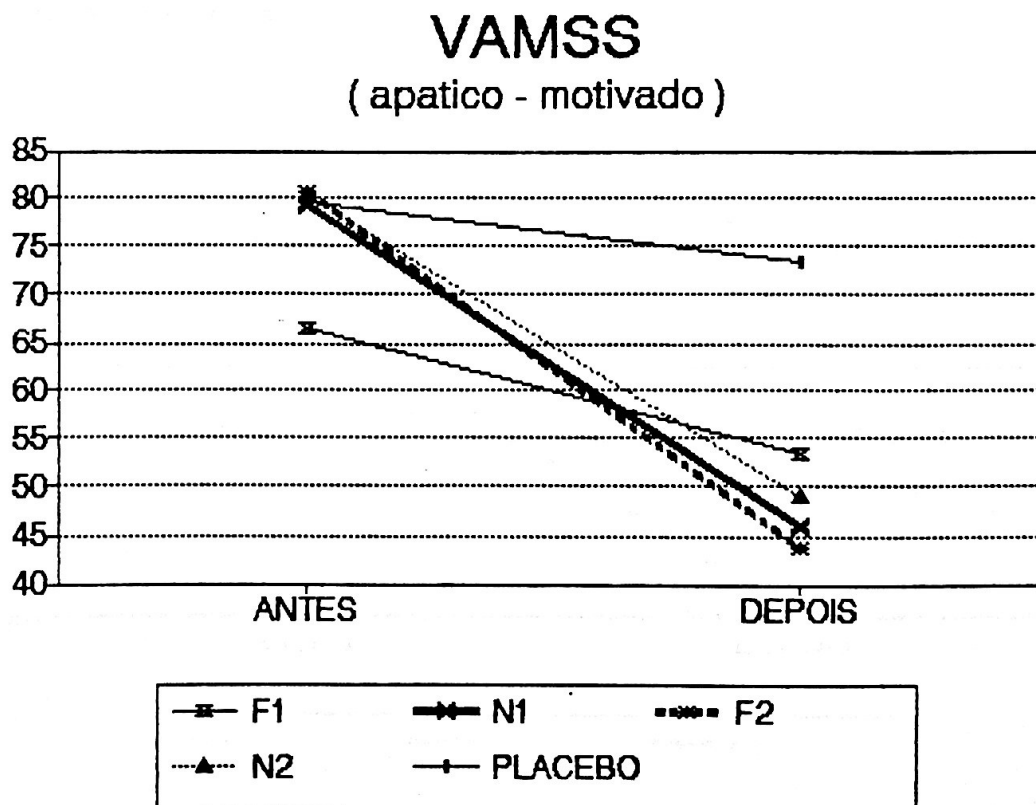


Gráfico B.1.13

EEXPC (alerta - sonolento)

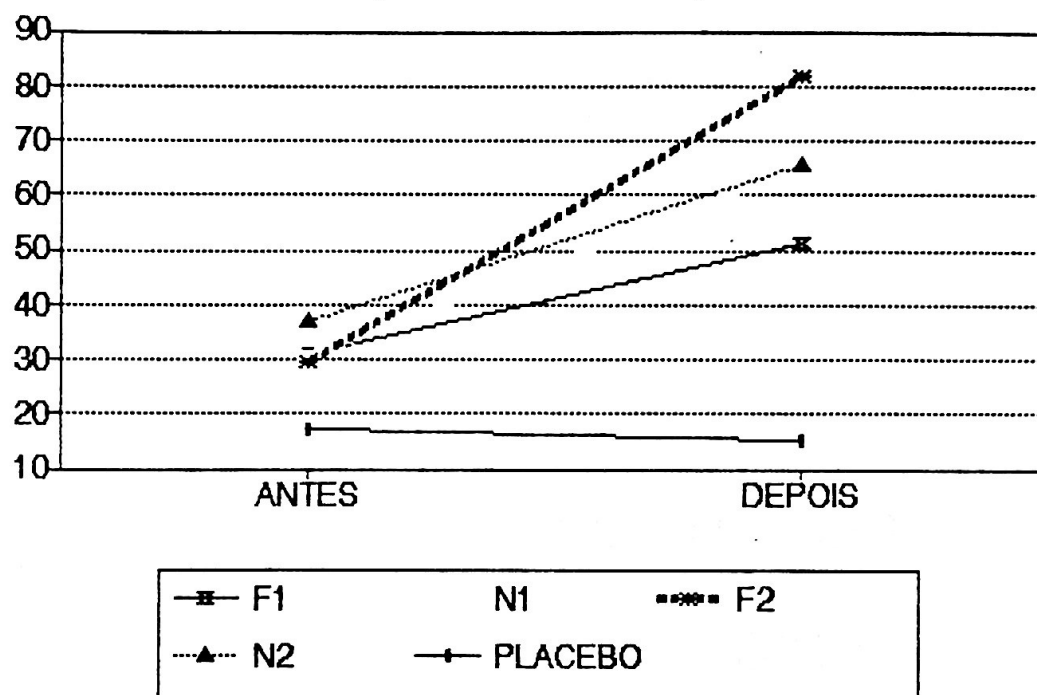
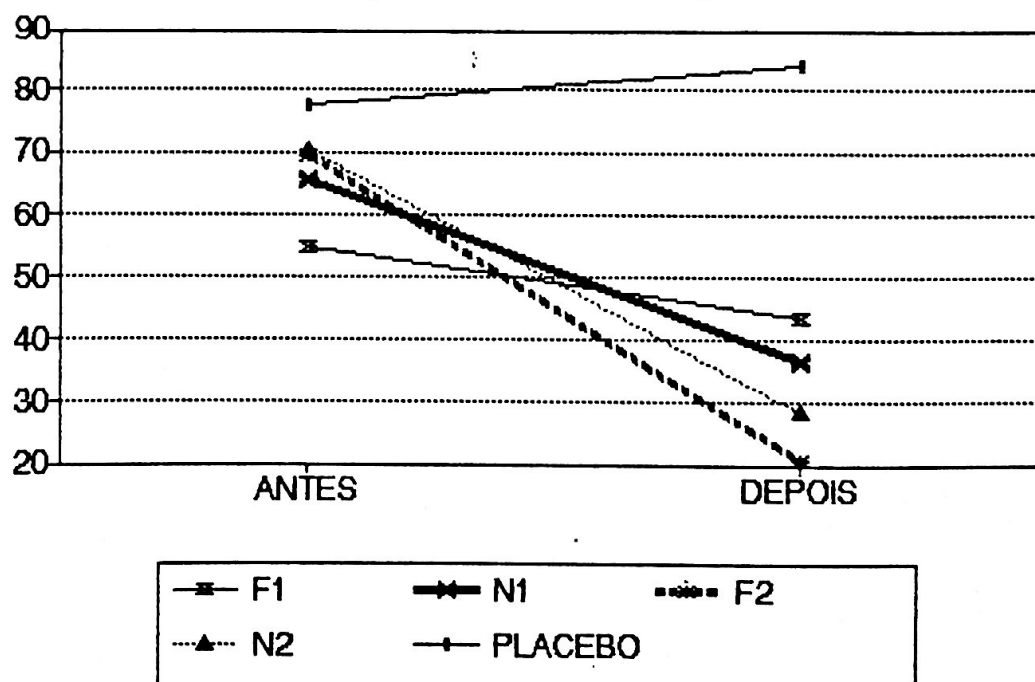


Gráfico B.1.14

EEXPF (lentificado - ativo)



GRÁFICOS DO TIPO DOSE - RESPOSTA

Gráfico B.2.1

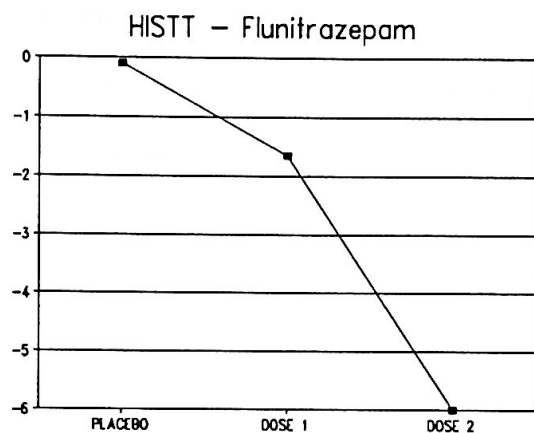


Gráfico B.2.2

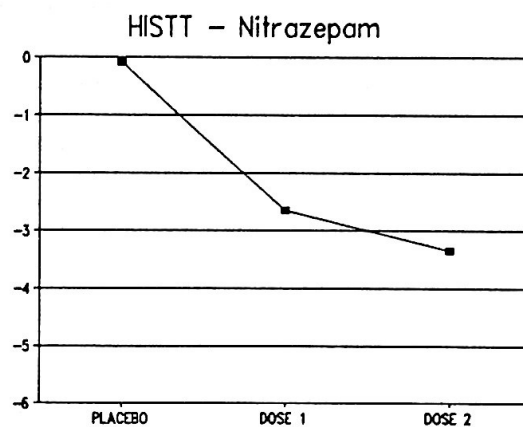


Gráfico B.2.3

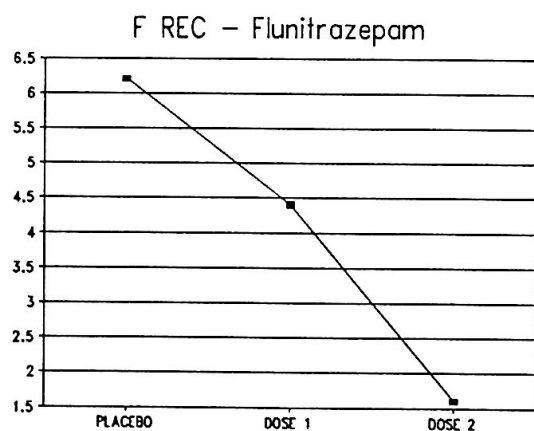


Gráfico B.2.4

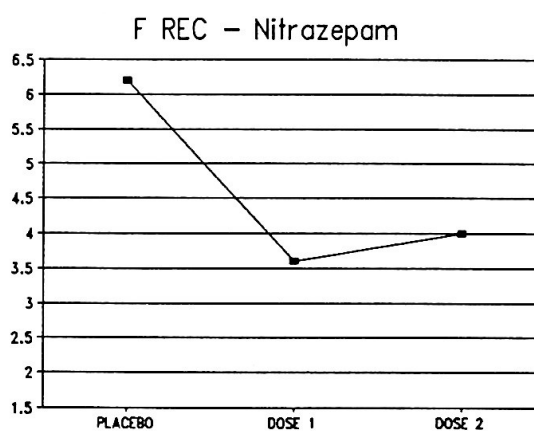


Gráfico B.2.5

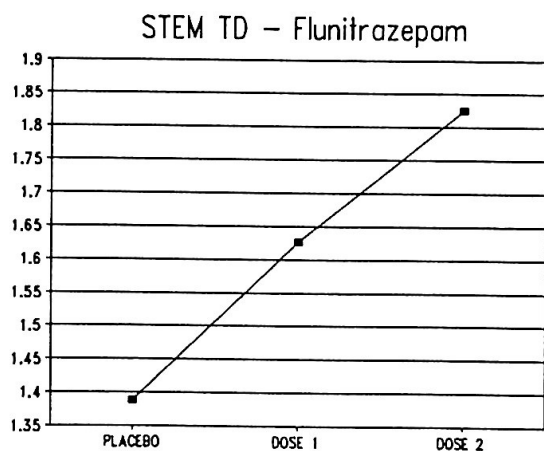


Gráfico B.2.6

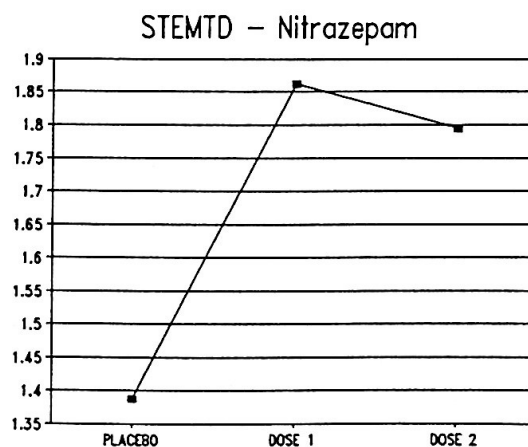


Gráfico B.2.7

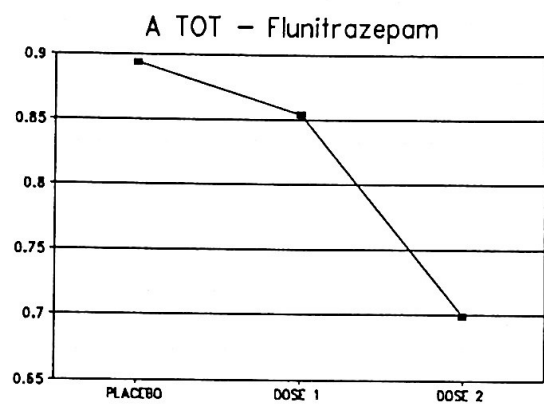


Gráfico B.2.8

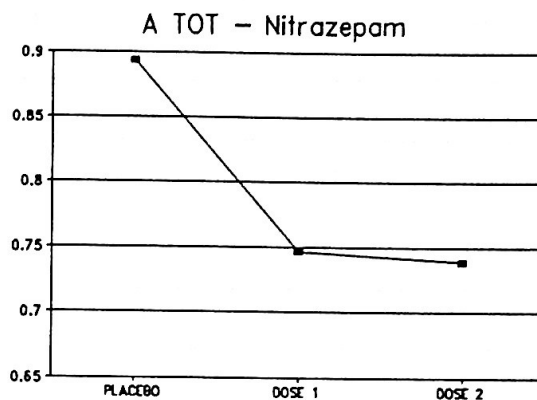


Gráfico B.2.9

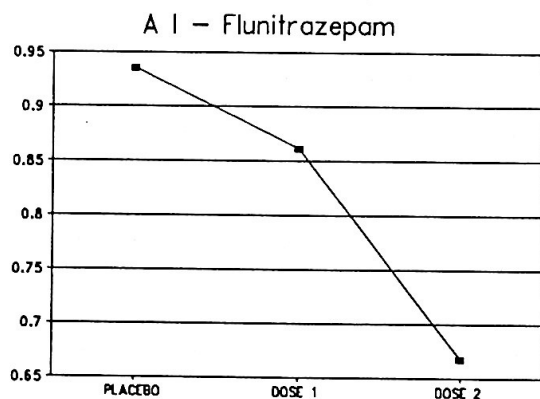


Gráfico B.2.10

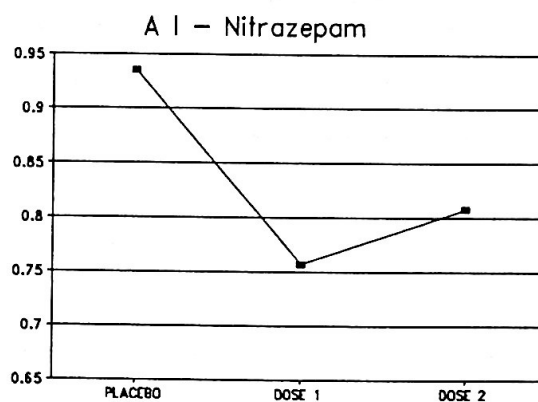


Gráfico B.2.11

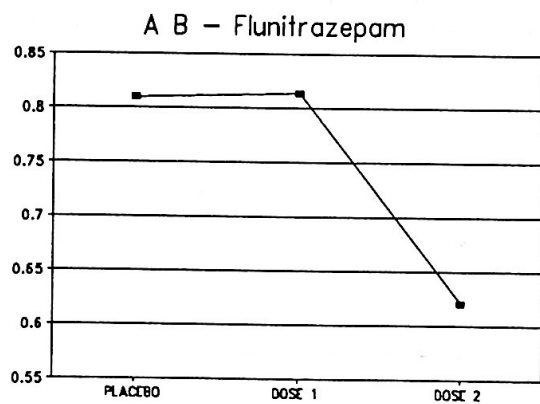


Gráfico B.2.12

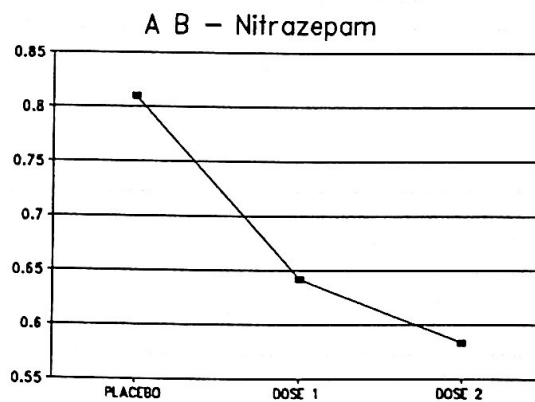


Gráfico B.2.13

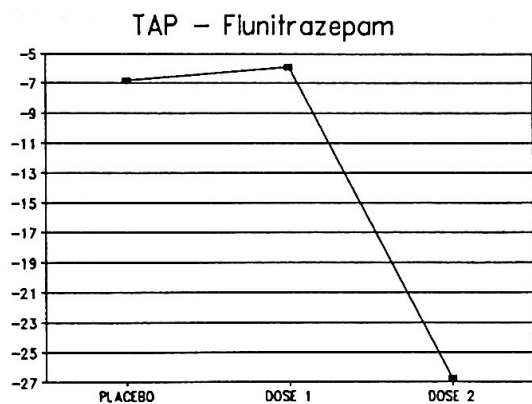


Gráfico B.2.14

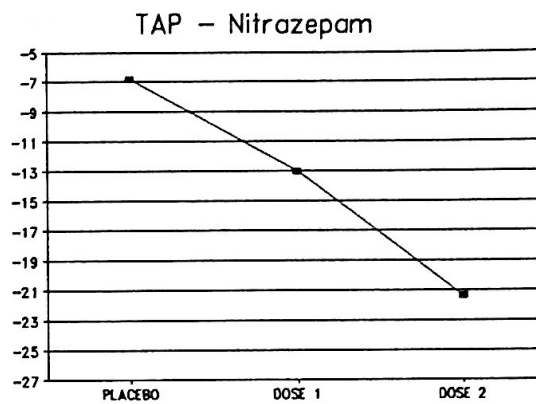


Gráfico B.2.15

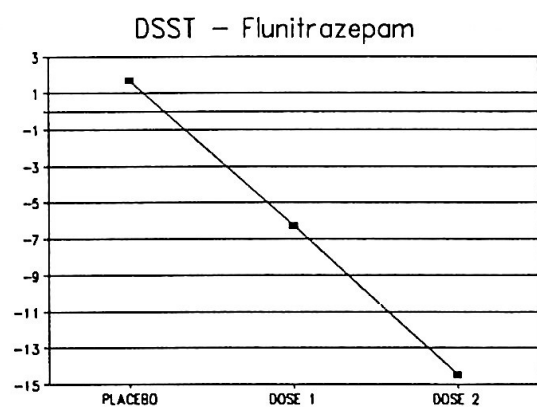


Gráfico B.2.16

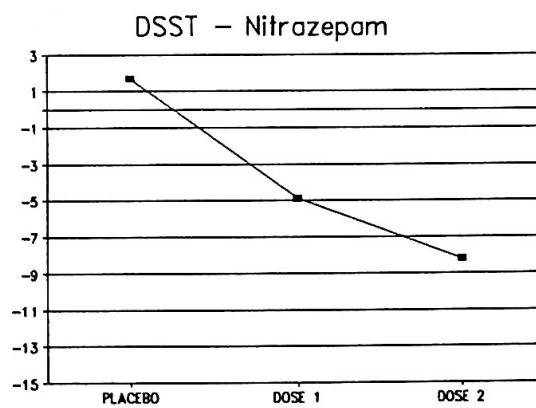


Gráfico B.2.17

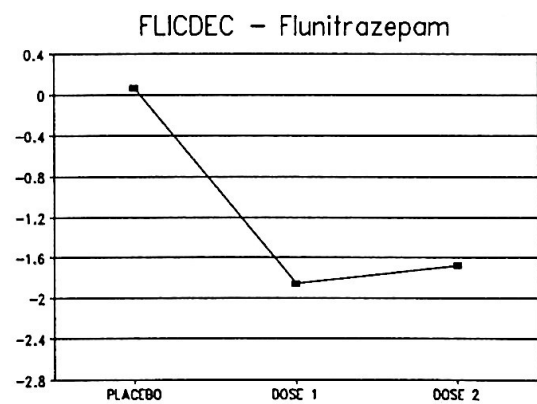


Gráfico B.2.18

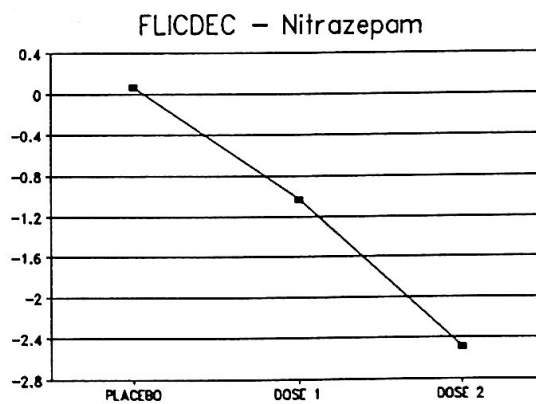


Gráfico B.2.19

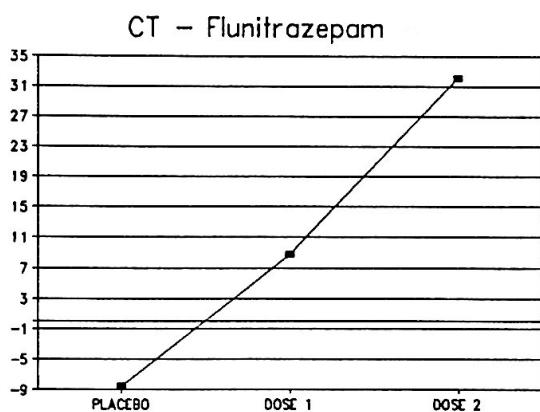


Gráfico B.2.20

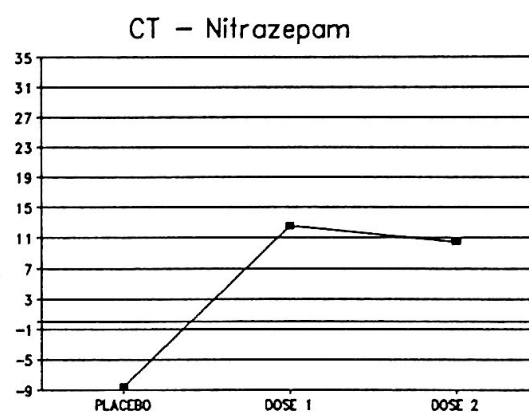


Gráfico B.2.21

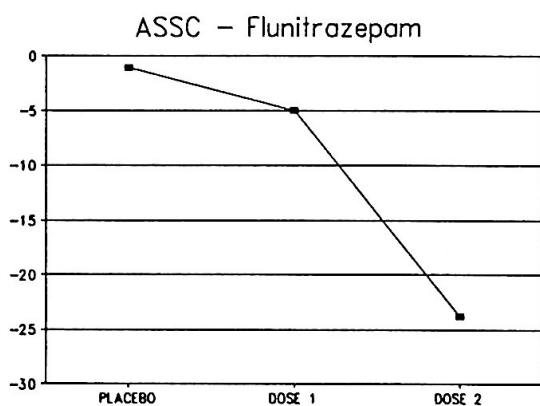


Gráfico B.2.22

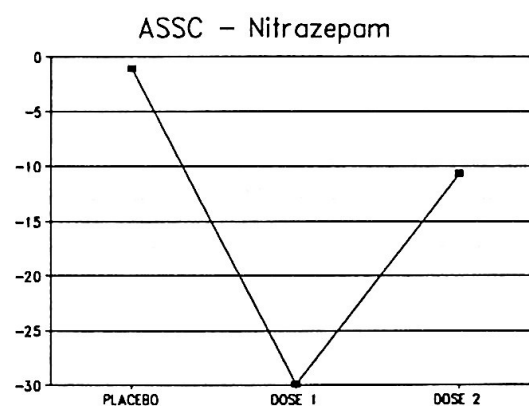


Gráfico B.2.23

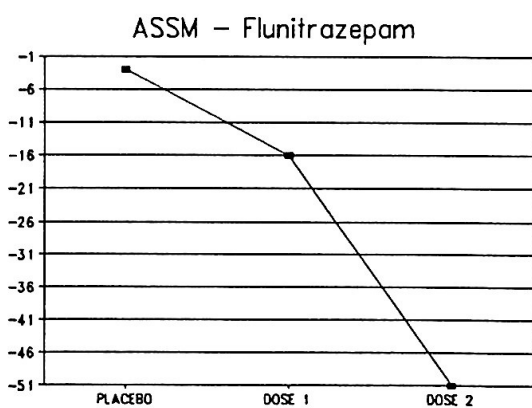


Gráfico B.2.24

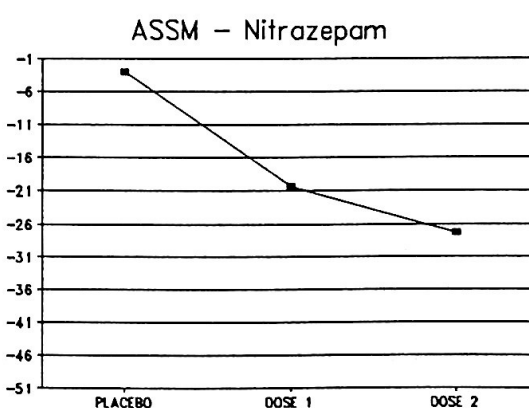


Gráfico B.2.25

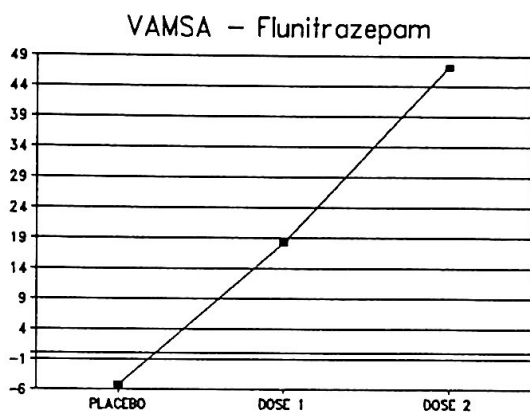


Gráfico B.2.26

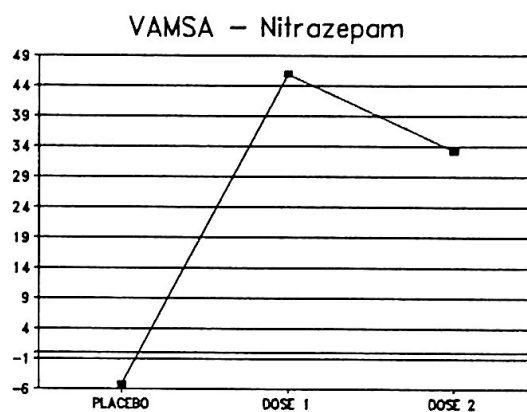


Gráfico B.2.27

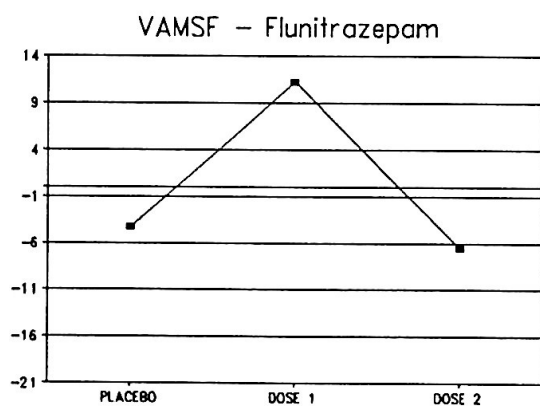


Gráfico B.2.28

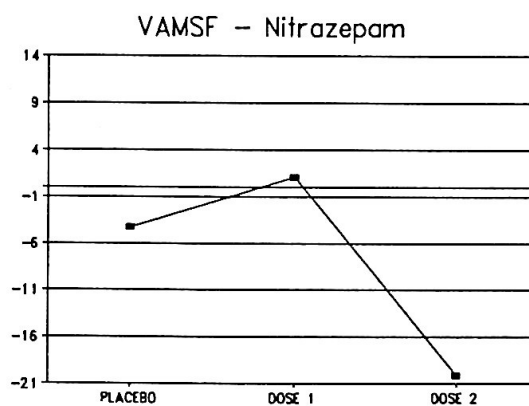


Gráfico B.2.29

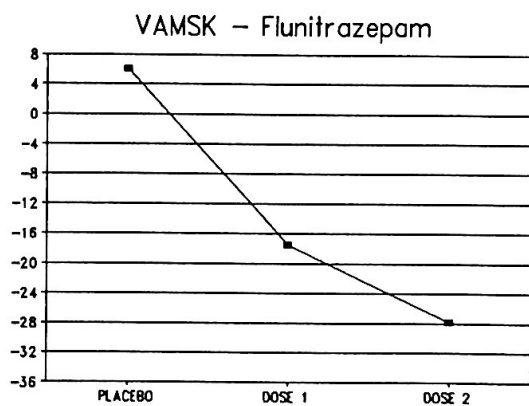


Gráfico B.2.30

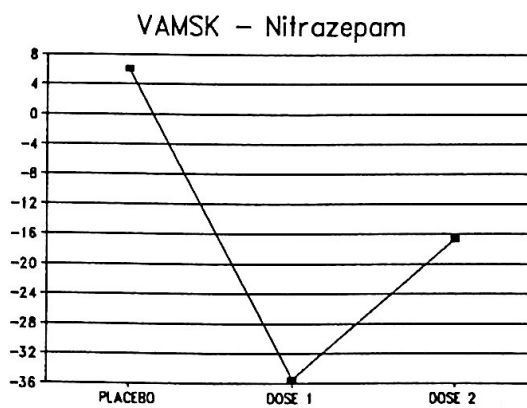


Gráfico B.2.31

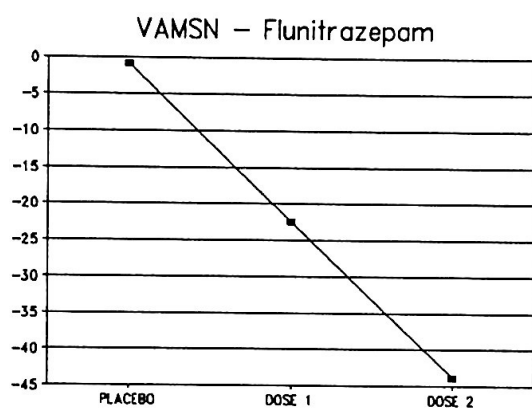


Gráfico B.2.32

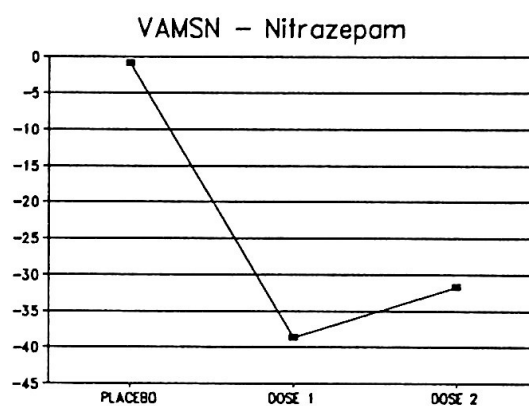


Gráfico B.2.33

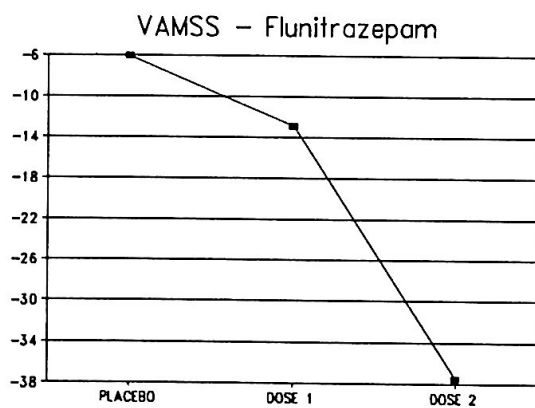


Gráfico B.2.34

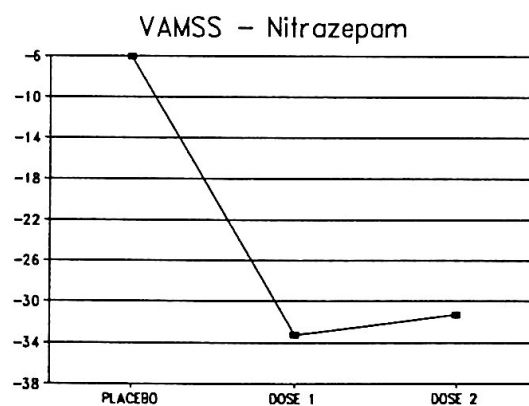


Gráfico B.2.35

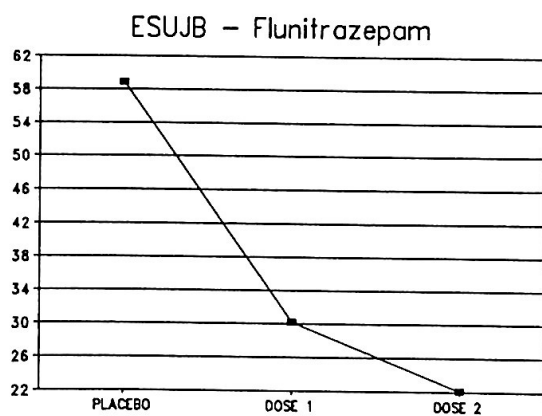


Gráfico B.2.36

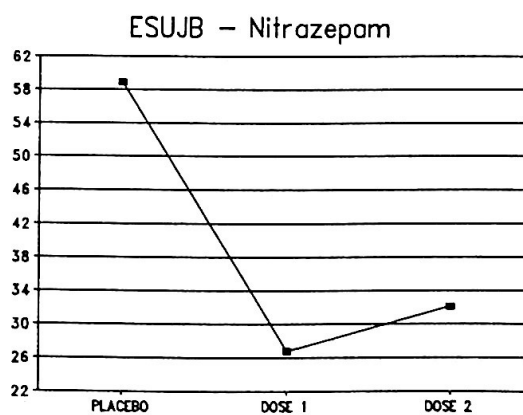


Gráfico B.2.37

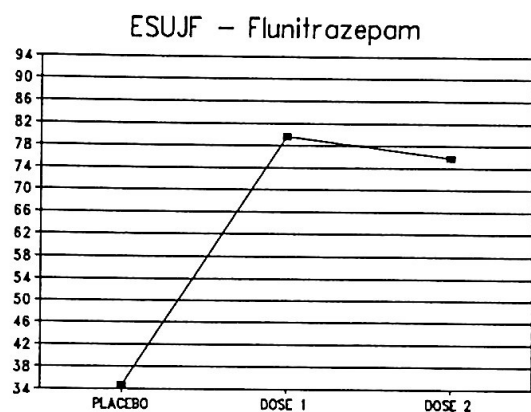


Gráfico B.2.38

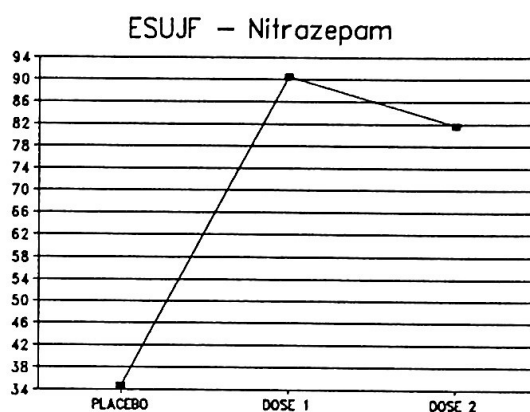


Gráfico B.2.39

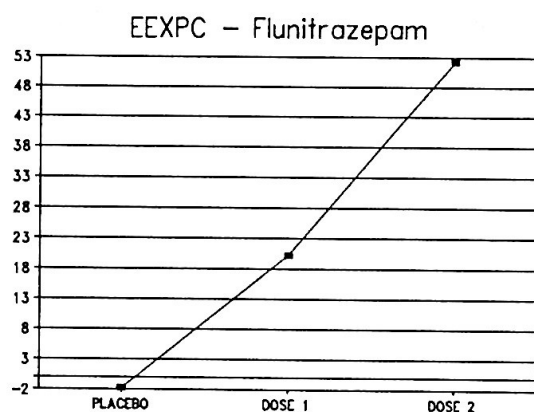


Gráfico B.2.40

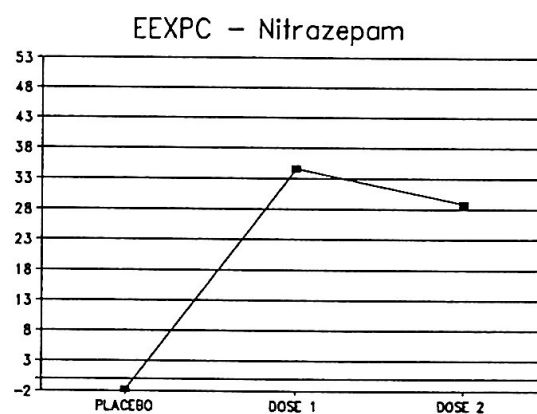


Gráfico B.2.41

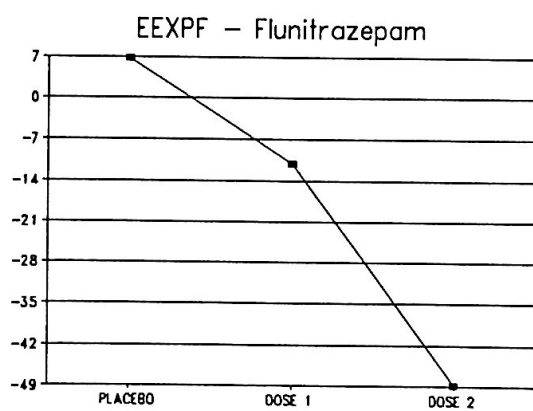


Gráfico B.2.42

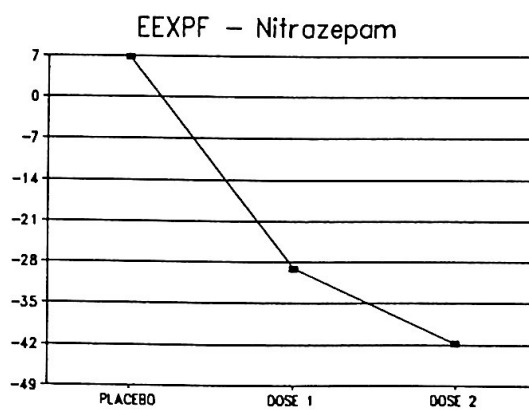


Gráfico B.2.43

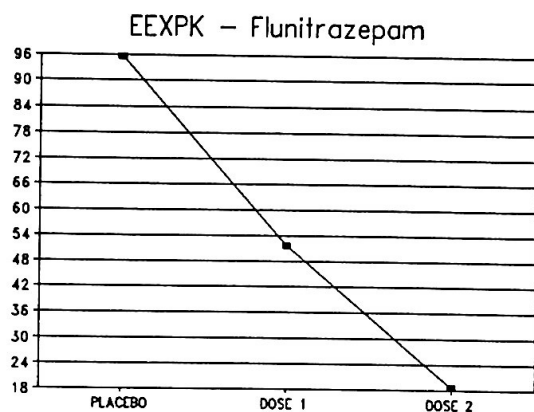


Gráfico B.2.44

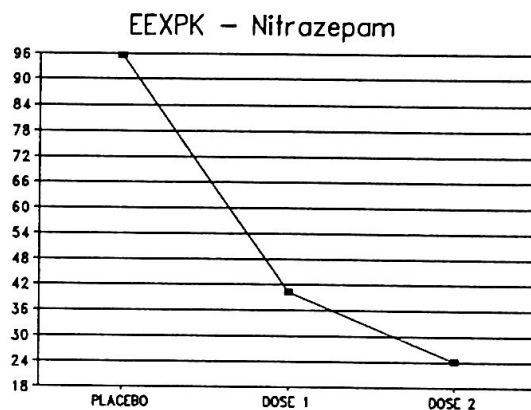


Gráfico B.2.45

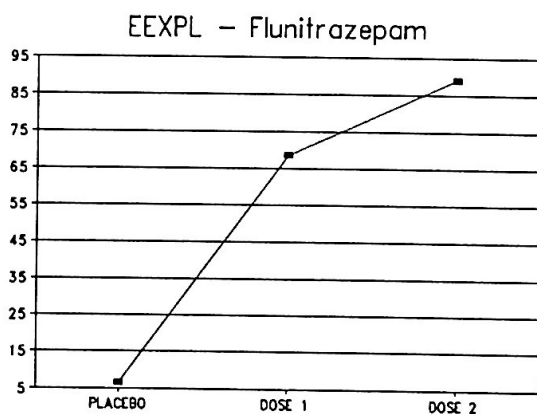
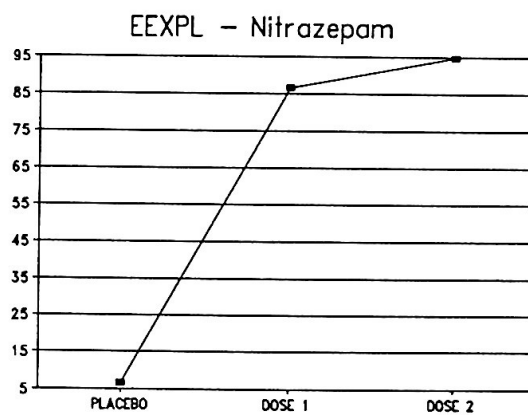


Gráfico B.2.46



Apêndice C

**COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO
E
GRÁFICOS DE DISPERSÃO**

Tabela C.1 - Correlações entre as variáveis referentes à memória e as variáveis ligadas à sonolência.

	Tratamento									
	F1		N1		F2		N2		PLACEBO	
Variável	Vams A	TAP	Vams A	TAP	Vams A	TAP	Vams A	TAP	Vams A	TAP
HIST T	-0.26 (0.23)	0.13 (0.36)	-0.52 (0.06)	-0.09 (0.41)	-0.38 (0.16)	0.39 (0.15)	-0.47 (0.09)	-0.47 (0.09)	0.24 (0.25)	0.07 (0.42)
STEMTD	-0.23 (0.27)	-0.28 (0.22)	0.19 (0.30)	0.29 (0.21)	0.47 (0.10)	-0.42 (0.13)	0.41 (0.12)	-0.03 (0.46)	0.30 (0.20)	-0.76 (0.01)
FREC	-0.02 (0.50)	-0.24 (0.25)	0.22 (0.27)	0.29 (0.21)	-0.72 (0.01)	0.60 (0.04)	-0.01 (0.49)	-0.33 (0.18)	0.58 (0.04)	-0.60 (0.03)
ATOT	-0.58 (0.04)	0.02 (0.47)	0.15 (0.34)	0.44 (0.10)	-0.65 (0.03)	0.36 (0.17)	0.44 (0.10)	0.19 (0.30)	0.47 (0.08)	-0.14 (0.35)
A I	-0.43 (0.11)	-0.22 (0.27)	-0.10 (0.39)	0.17 (0.32)	-0.83 (0.00)	0.17 (0.33)	0.55 (0.05)	0.03 (0.47)	0.24 (0.25)	-0.11 (0.39)
A B	-0.37 (0.15)	0.26 (0.23)	0.14 (0.35)	0.44 (0.10)	-0.46 (0.11)	0.52 (0.08)	0.35 (0.16)	0.26 (0.23)	0.49 (0.08)	-0.31 (0.19)

Gráfico C.1

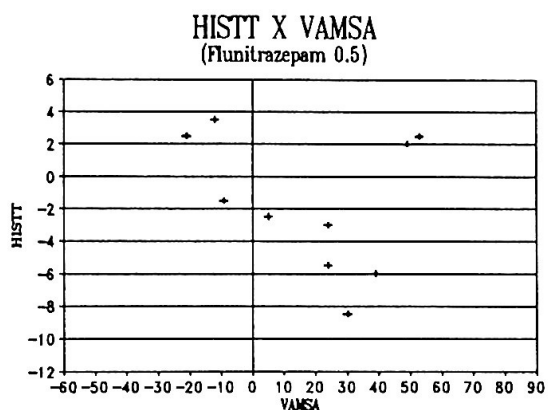


Gráfico C.2

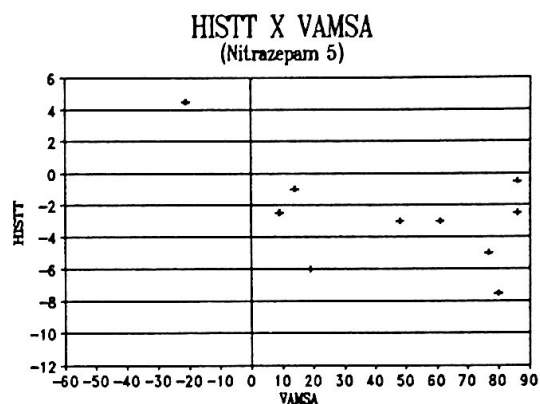


Gráfico C.3

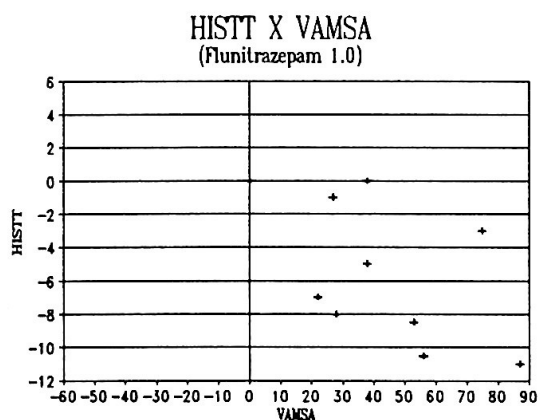


Gráfico C.4

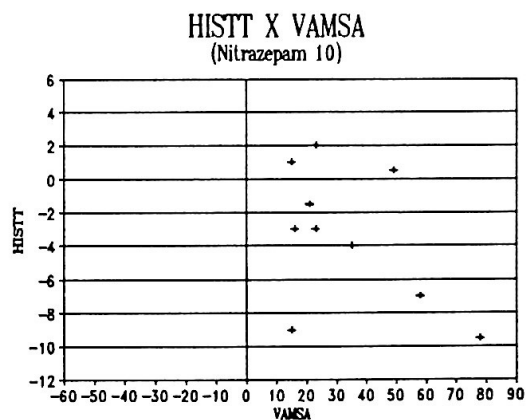


Gráfico C.5

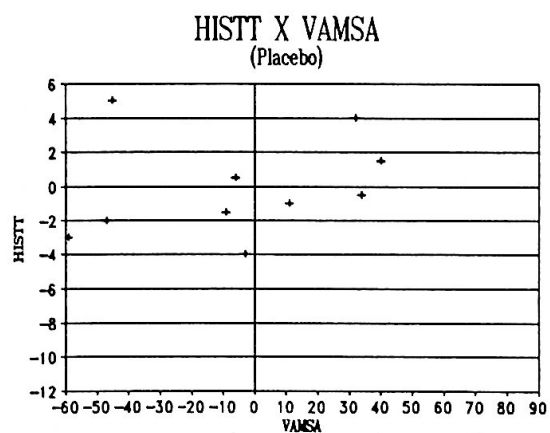


Gráfico C.6

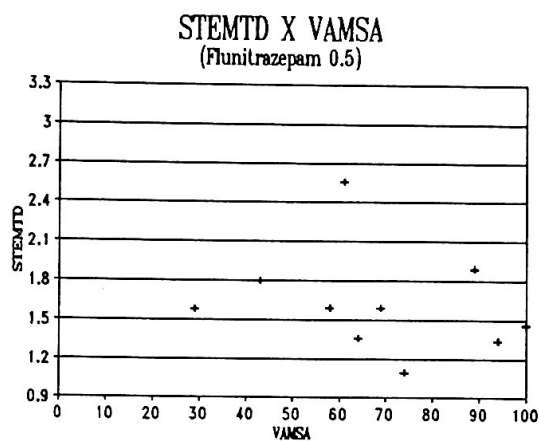


Gráfico C.7

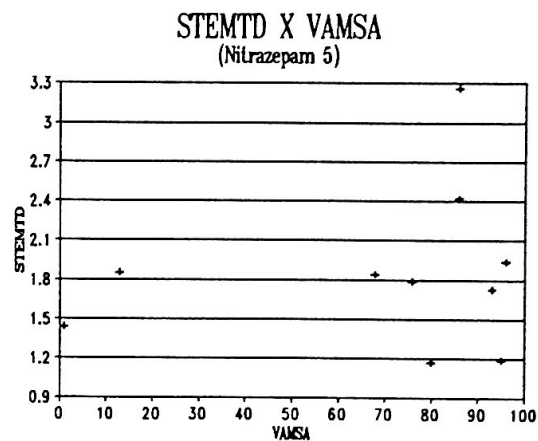


Gráfico C.8

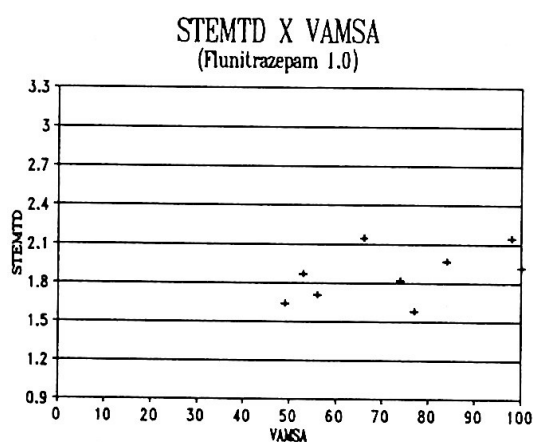


Gráfico C.9

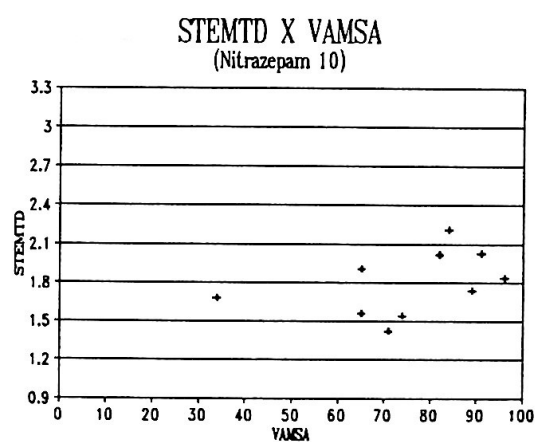


Gráfico C.10

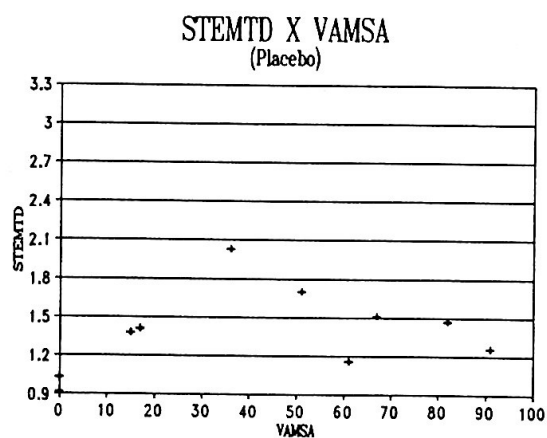


Gráfico C.11

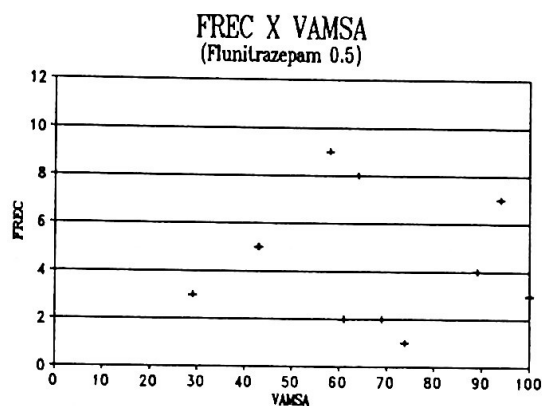


Gráfico C.12

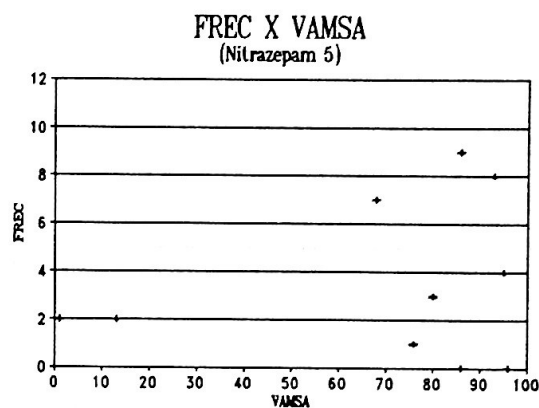


Gráfico C.13

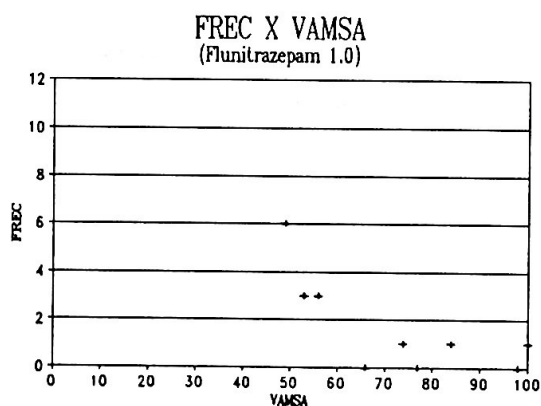


Gráfico C.14

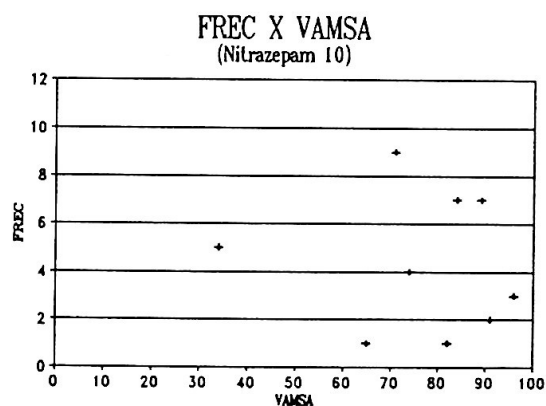


Gráfico C.15

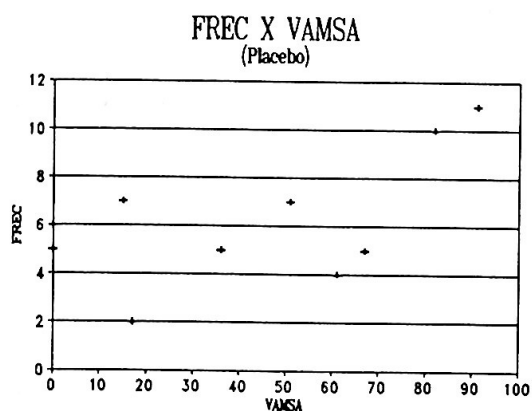


Gráfico C.16

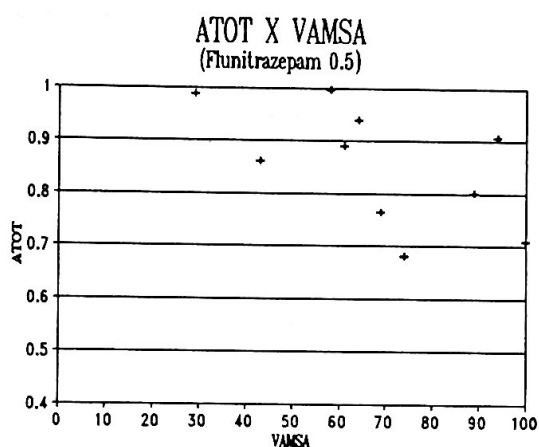


Gráfico C.17

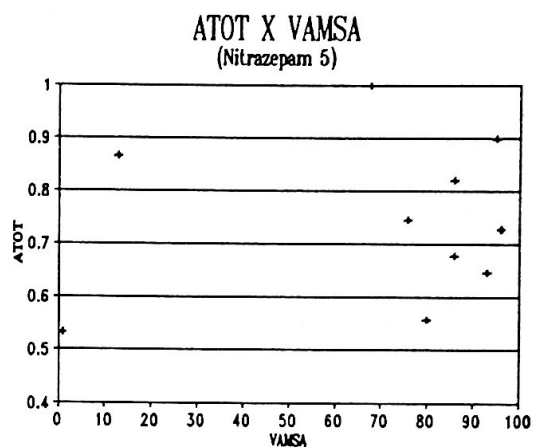


Gráfico C.18

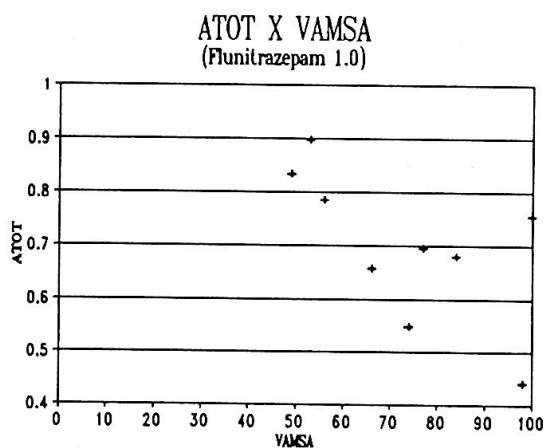


Gráfico C.19

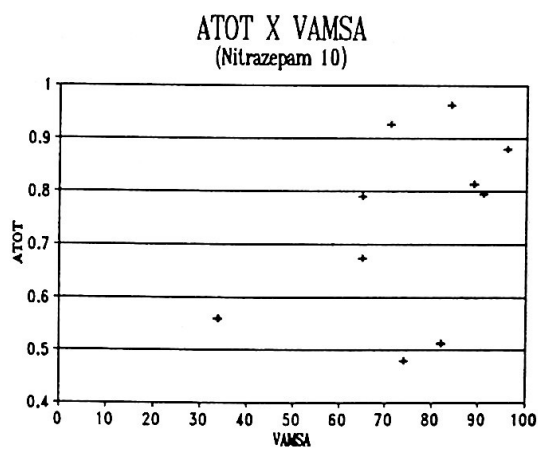


Gráfico C.20

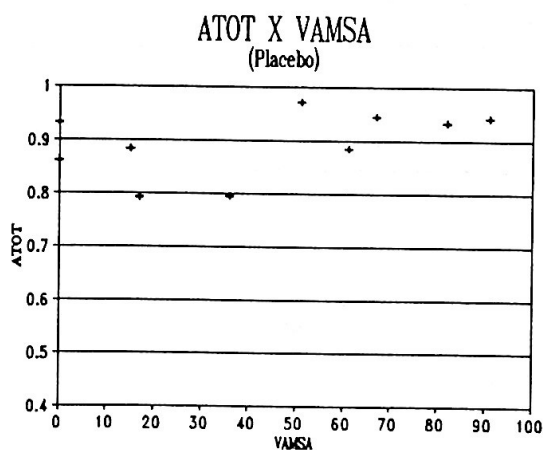


Gráfico C.21

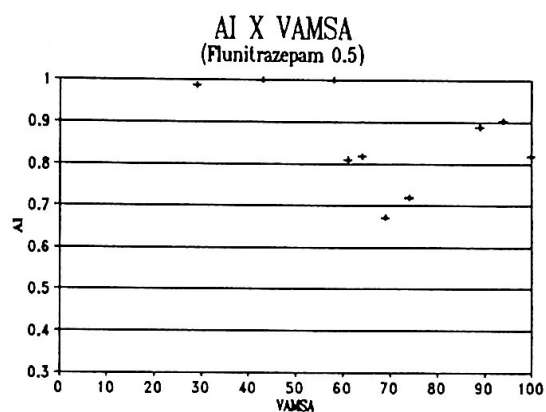


Gráfico C.22

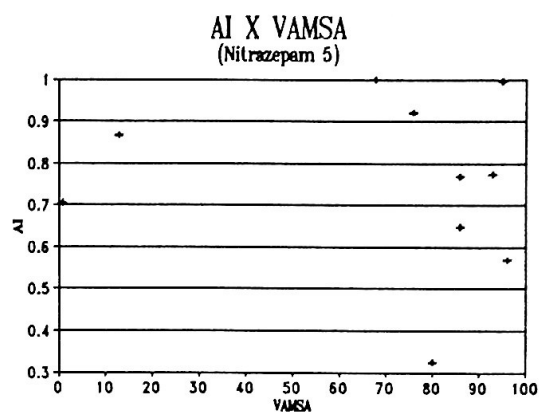


Gráfico C.23

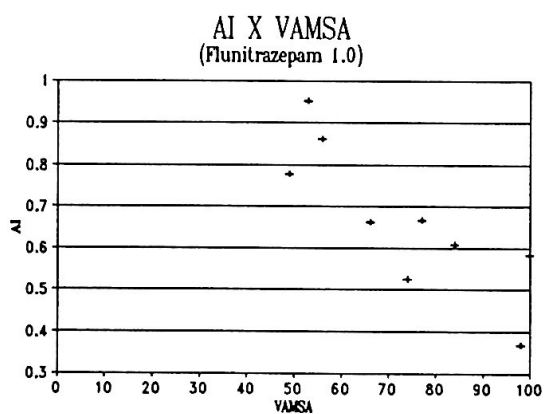


Gráfico C.24

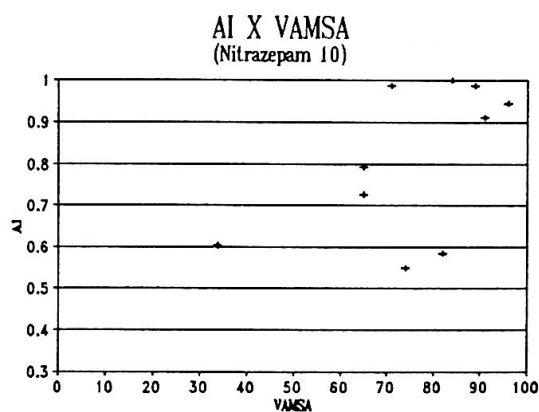


Gráfico C.25

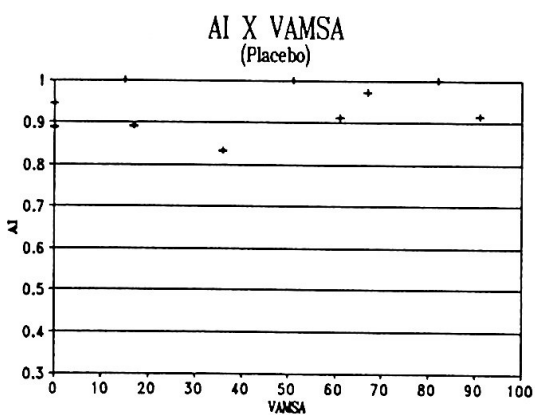


Gráfico C.26

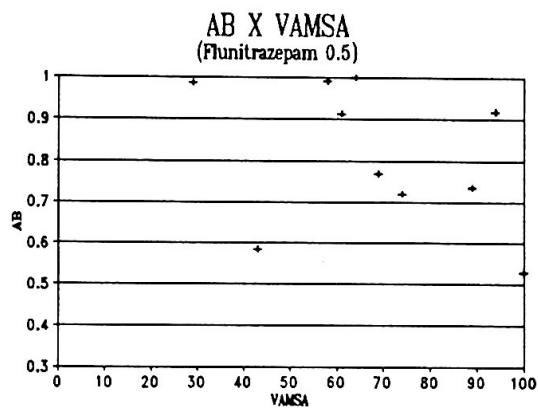


Gráfico C.27

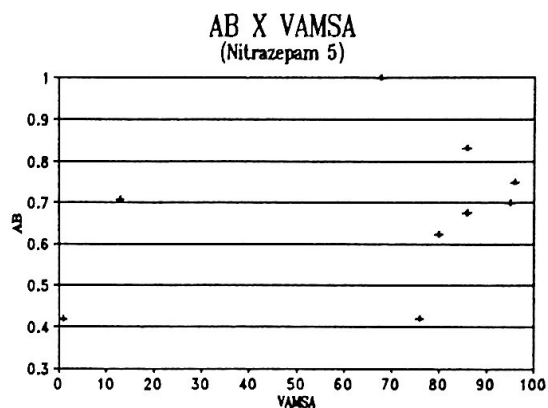


Gráfico C.28

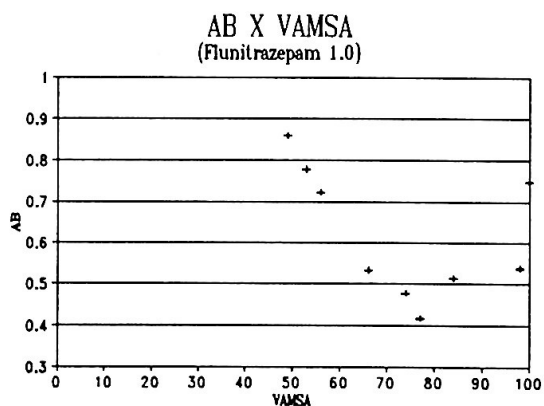


Gráfico C.29

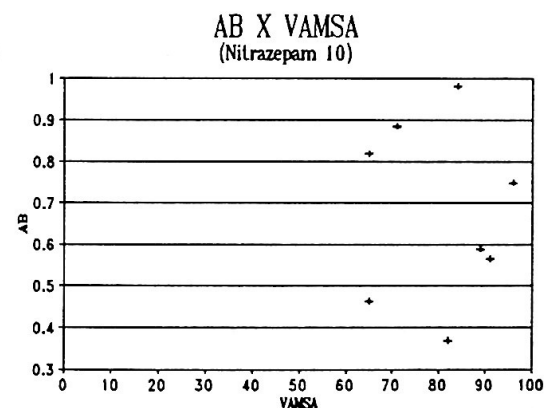


Gráfico C.30

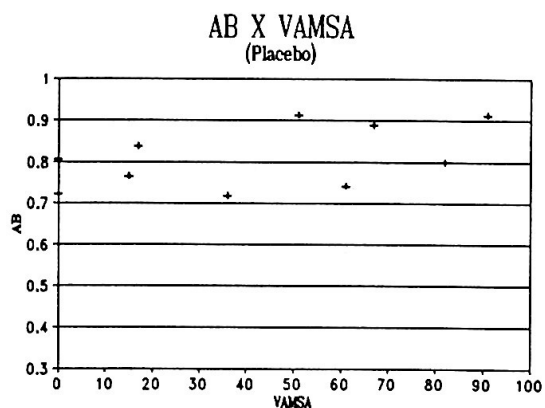


Gráfico C.31

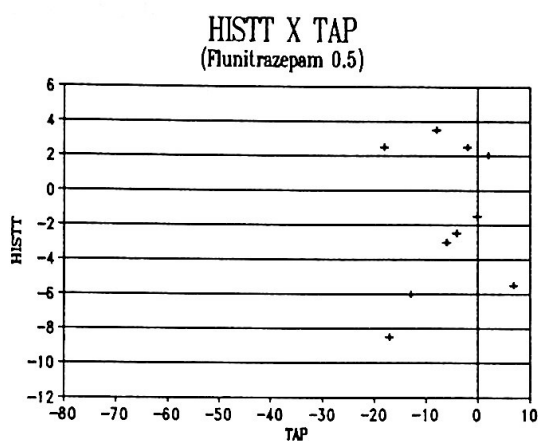


Gráfico C.32

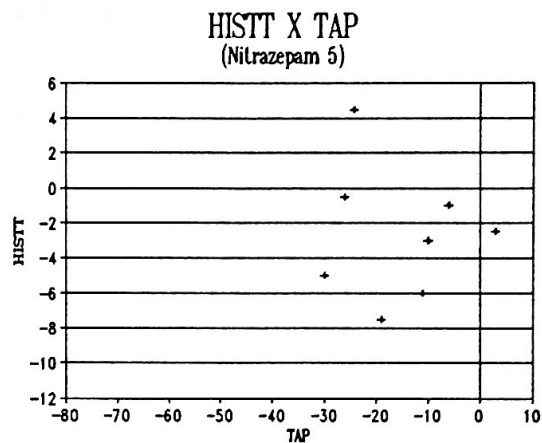


Gráfico C.33

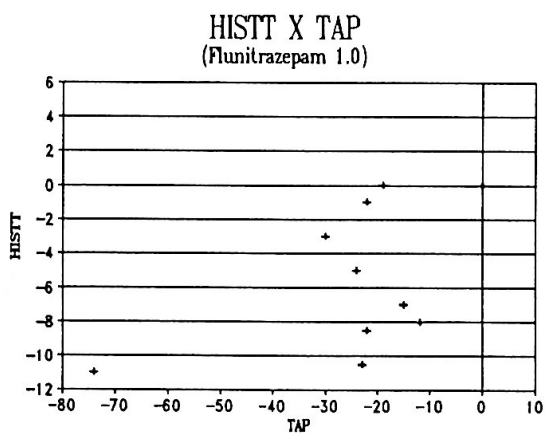


Gráfico C.34

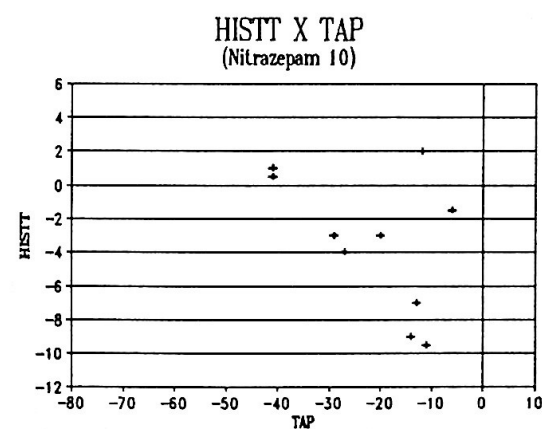


Gráfico C.35

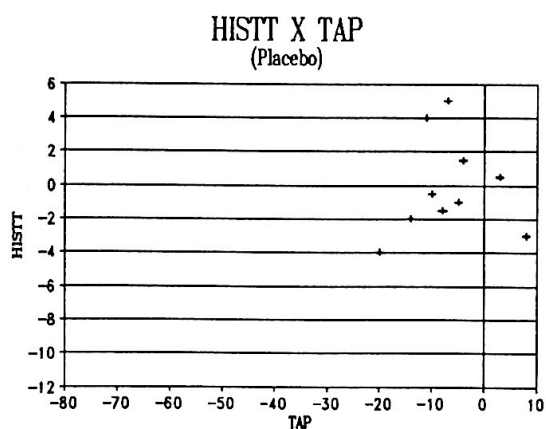


Gráfico C.36

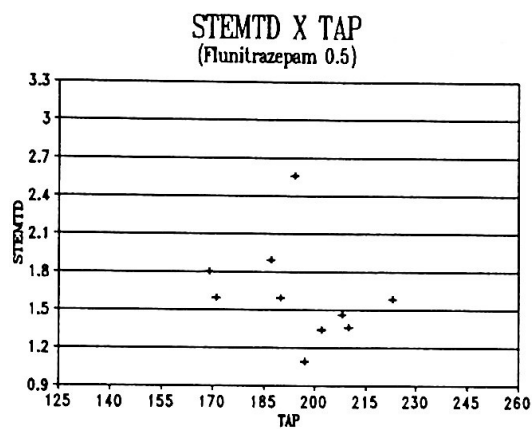


Gráfico C.37

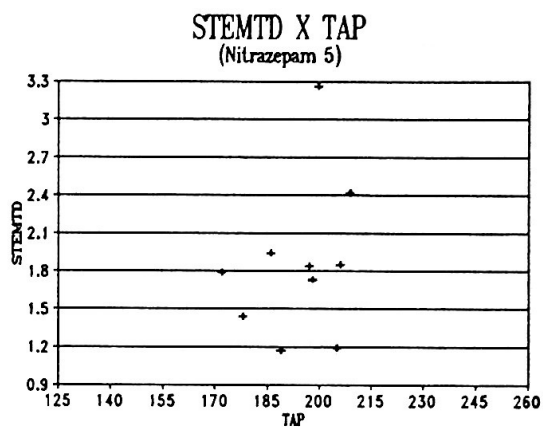


Gráfico C.38

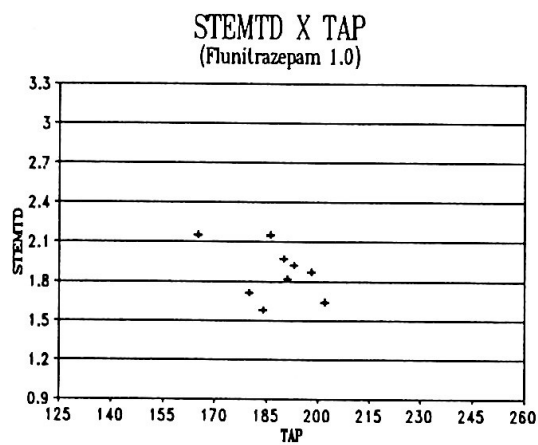


Gráfico C.39

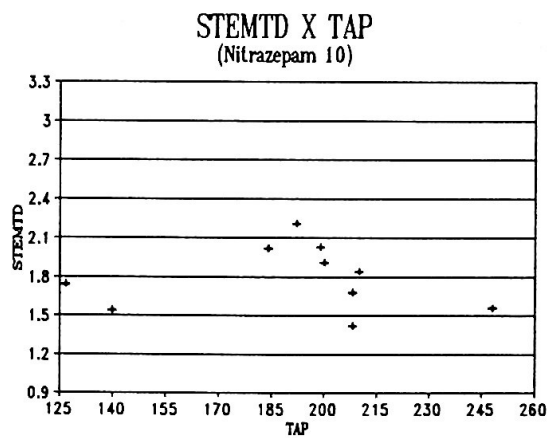


Gráfico C.40

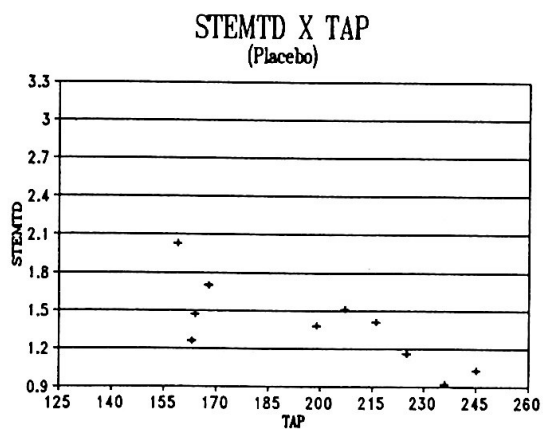


Gráfico C.41

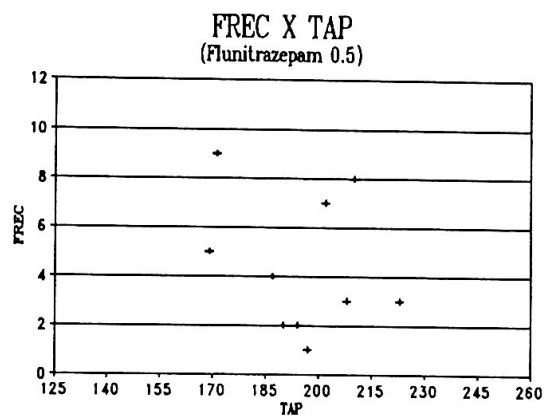


Gráfico C.42

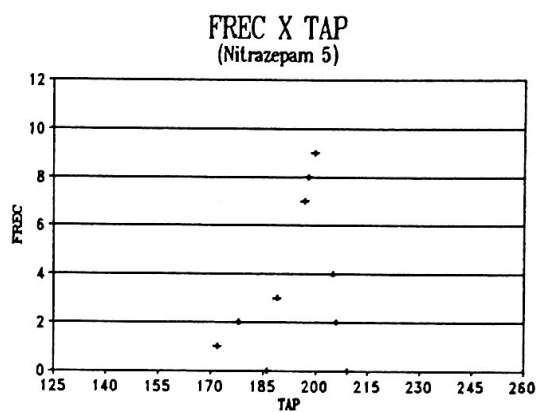


Gráfico C.43

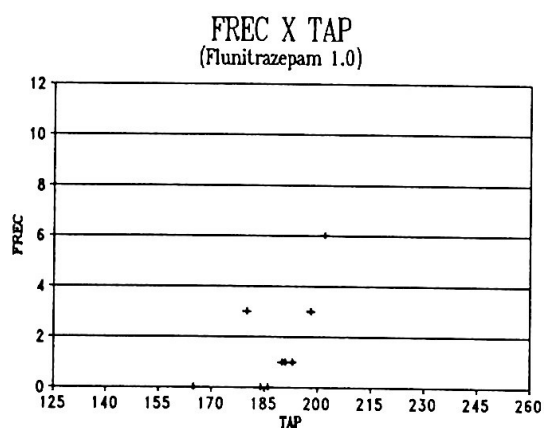


Gráfico C.44

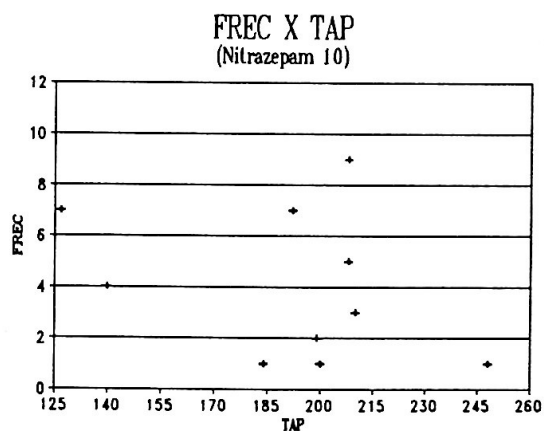


Gráfico C.45

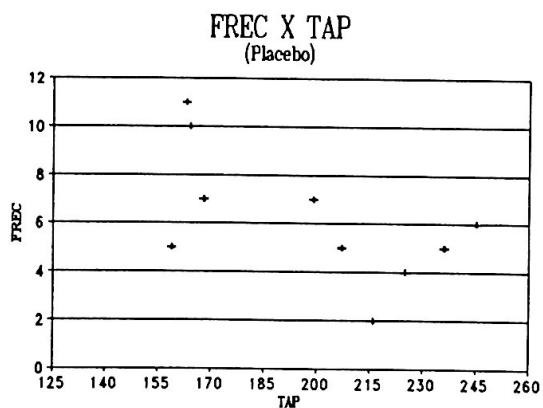


Gráfico C.46

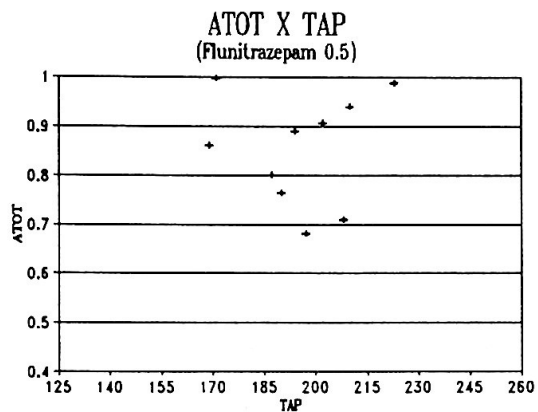


Gráfico C.47

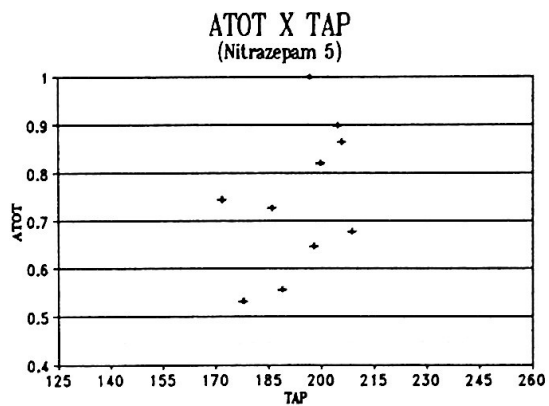


Gráfico C.48

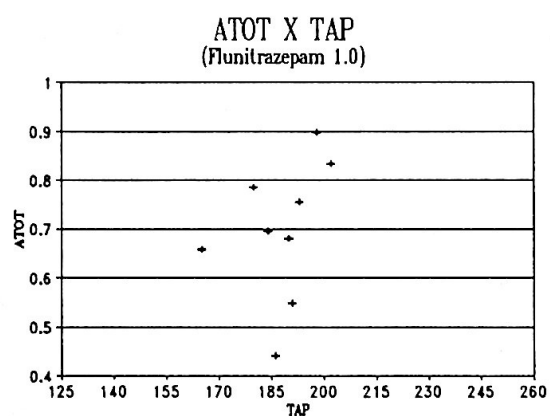


Gráfico C.49

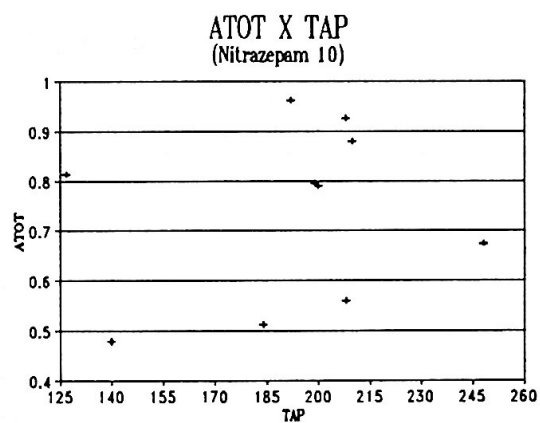


Gráfico C.50

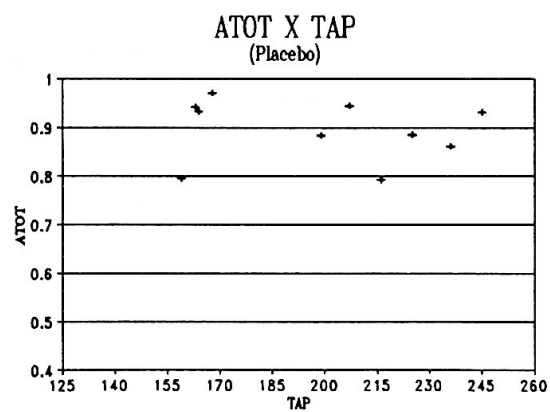


Gráfico C.51

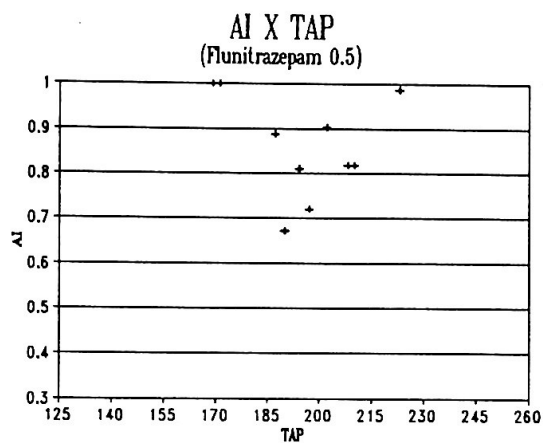


Gráfico C.52

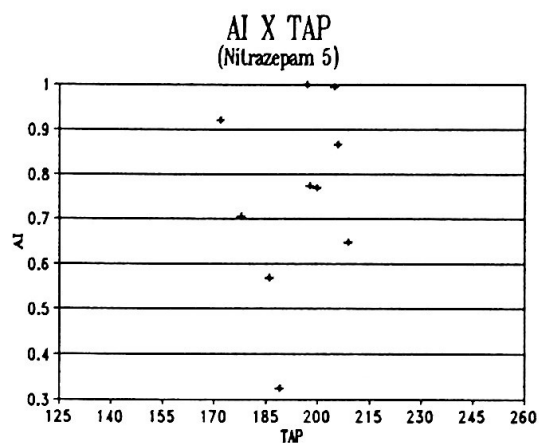


Gráfico C.53

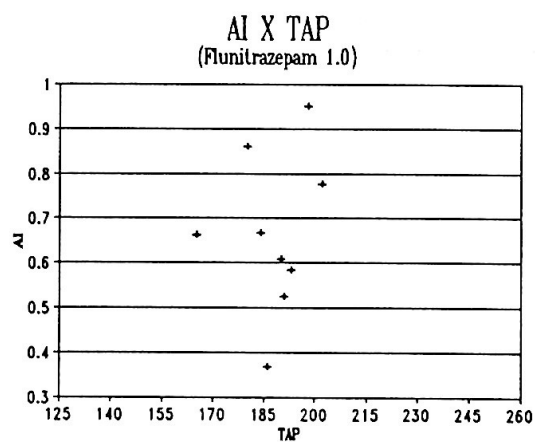


Gráfico C.54

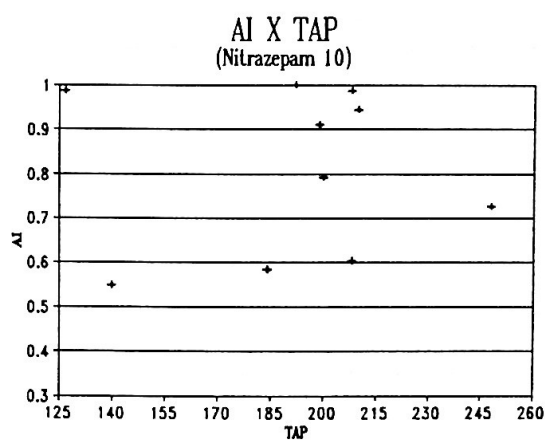


Gráfico C.55

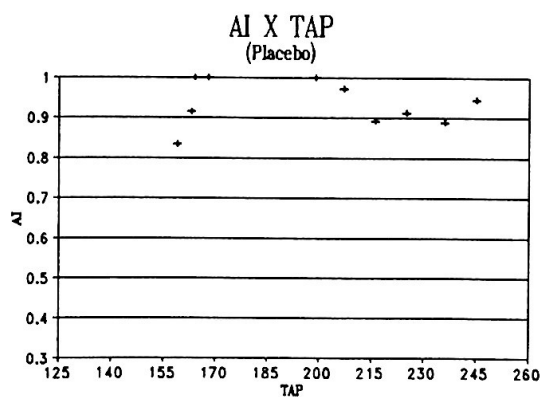


Gráfico C.56

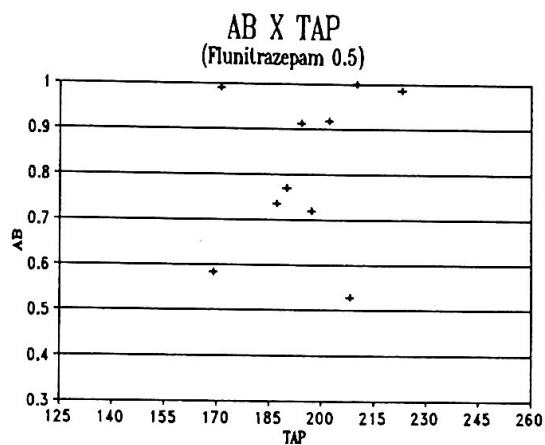


Gráfico C.57

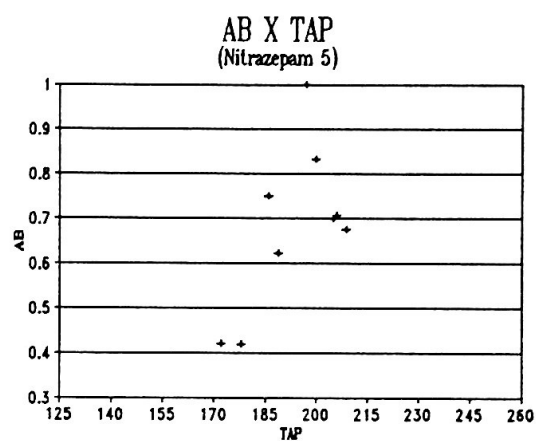


Gráfico C.58

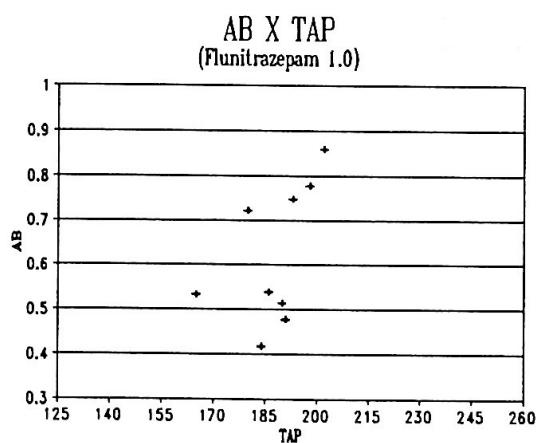


Gráfico C.59

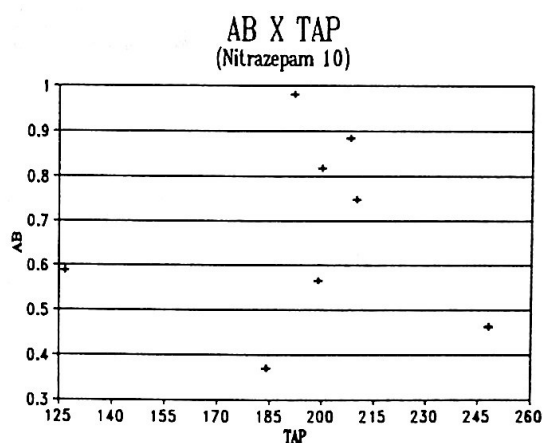
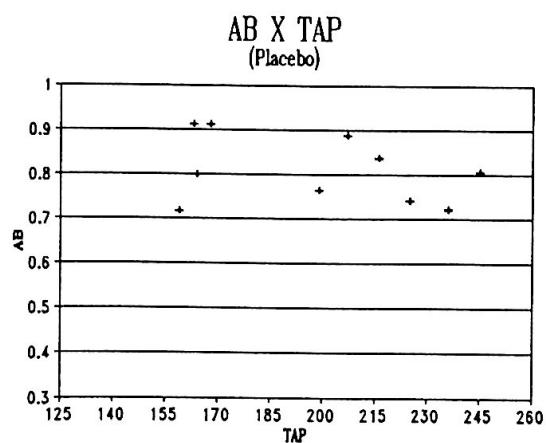


Gráfico C.60



Apêndice D

**TABELAS REFERENTES À
ANÁLISE DE AGRUPAMENTOS**

- HISTT**2 GRUPOS:**

	Grupo 1	Grupo 2
Total	27	22
F1	8	2
N1	3	7
F2	2	7
N2	4	6
Placebo	10	0
MÉDIA	-0.17	-5.77

3 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Total	18	16	15
F1	3	2	5
N1	4	3	3
F2	2	7	-
N2	6	4	-
Placebo	3	-	7
MÉDIA	-0.42	-7.22	-0.57

- STEMTD**2 GRUPOS:**

	Grupo 1	Grupo 2
Total	29	20
F1	4	6
N1	7	3
F2	9	-
N2	8	2
Placebo	1	9
MÉDIA	1.87	1.46

3 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Total	32	12	5
F1	6	4	-
N1	6	2	2
F2	8	-	1
N2	8	-	2
Placebo	4	6	-
MÉDIA	1.75	1.35	2.30

- FREC2 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2
Total	20	29
F1	4	6
N1	3	7
F2	1	8
N2	4	6
Placebo	8	2
MÉDIA	7.15	1.86

3 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Total	20	25	4
F1	4	6	-
N1	3	6	1
F2	1	6	2
N2	4	5	1
Placebo	8	2	-
MÉDIA	7.15	2.12	0.25

- ATOT**2 GRUPOS:**

	Grupo 1	Grupo 2
Total	32	17
F1	10	-
N1	5	5
F2	3	6
N2	4	6
Placebo	10	-
MÉDIA	0.87	0.64

3 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Total	23	13	13
F1	6	-	4
N1	6	3	1
F2	4	5	-
N2	4	5	1
Placebo	3	-	7
MÉDIA	0.82	0.61	0.91

- A I**2 GRUPOS:**

	Grupo 1	Grupo 2
Total	34	15
F1	9	1
N1	6	4
F2	3	6
N2	6	6
Placebo	10	4
MÉDIA	0.90	0.59

3 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Total	19	15	15
F1	4	1	5
N1	3	1	3
F2	3	6	-
N2	6	4	-
Placebo	3	-	7
MÉDIA	0.91	0.59	0.89

- A B2 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2
Total	26	23
F1	8	2
N1	3	7
F2	3	6
N2	2	8
Placebo	10	-
MÉDIA	0.84	0.53

3 GRUPOS:

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Total	19	16	14
F1	3	2	5
N1	6	3	1
F2	4	5	-
N2	3	6	1
Placebo	3	-	7
MÉDIA	0.78	0.45	0.86

**RELATÓRIOS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA DO
CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA**

- 9001-CORDANI, L.K.; RIBEIRO JR., R. da S. **Identificação das características de qualidade do óleo de oliva.** São Paulo, IME-USP, 1990. 50p. (RAE-SEA-9001)
- 9002-SINGER, J. da M.; CORDANI, L.K.; LATIF, S.A. **Estudo da relação entre doenças cardiovasculares ateroscleróticas, dislipidemias, hipertensão, obesidade e diabetes melito com fatores de risco.** São Paulo, IME-USP, 1990. 74p. (RAE-SEA-9002)
- 9003-BOTTER, D.A.; COUTO JR., E. de B. **Avaliação da função renal na nefrotoxiose induzida por uma micotoxina (citrinina).** São Paulo, IME-USP, 1990. 102p. (RAE-SEA-9003)
- 9004-RODRIGUES, F.W.; SHIMAMURA, A. **Comparação de três critérios de avaliação da FUVEST.** São Paulo, IME-USP, 1990. 51p. (RAE-SEA-9004)
- 9005-BUSSAB, W. de O.; KIRA, E.; HASEBE, A.H.; SALZANO, M. **Ecologia da Bacia do Rio Jacaré Pepira: autodepuração do Córrego do Agrião (Dourado, SP).** São Paulo, IME-USP, 1990. 99p. (RAE-SEA-9005)
- 9006-SINGER, J. da M.; HERDEIRO, R.F.C. **Verificação da habilidade de uso do fio dental em crianças de 54 a 12 anos.** São Paulo, IME-USP, 1990. 32p. (RAE-SEA-9006)
- 9007-PEREIRA, C.A. de B.; CUNHA, D.M.S. **Contribuição para o estudo do padrão secretório circorário das gonadotropinas hipofisárias em pacientes portadoras de espaniomenorréia.** São Paulo, IME-USP, 1990. 126p. (RAE-SEA-9007)
- 9008-ANDRÉ, C.D.S. de; NEVES, M.M. da C.; TSENG, T.H. **Estudo comparativo entre os diferentes métodos de detecção de indivíduos com alto risco de cárie.** São Paulo, IME-USP, 1990. 46p. (RAE-SEA-9008)
- 9009-PAULA, G.A.; LEVITES, H. **Efeito das ligações proteína-proteína na texturização do pulmão bovino e da proteína de soja por extrusão.** São Paulo, IME-USP, 1990. 85p. (RAE-SEA-9009)
- 9010-ANDRÉ, C.D.S. de; et. al. **Efeito do cálcio na biodisponibilidade do flúor presente na pasta de Krill Antártico.** São Paulo, IME-USP, 1990. 81p. (RAE-SEA-9010)
- 9011-CORDANI, L.K.; SHIMAMURA, A. **Efeito da ingestão de glicose pré-exercício em indivíduos normais e diabéticos.** São Paulo, IME-USP, 1990. 69p. (RAE-SEA-9011)

- 9012-ANDRÉ, C.D.S. de; COUTO JR., E. de B. **Fatores de risco relacionados à septicemia neonatal de origem hospitalar.** São Paulo, IME-USP, 1990. 90p. (RAE-SEA-9012)
- 9013-PAULA, G.A.; CUNHA, D.M.S. **Análise probabilística de pressões em silos.** São Paulo, IME-USP, 1990. 60p. (RAE-SEA-9013)
- 9014-SANTANA, P.R.; TSENG, T.H. **Um estudo naturalístico de comportamentos empáticos em pré-escolares.** São Paulo, IME-USP, 1990. 63p. (RAE-SEA-9014)
- 9015-ARTES, R.; LATIF, S.A. **Estudo comparativo da decomposição serrapilheira de florestas tropicais entre áreas preservadas e áreas sujeitas à poluição atmosférica.** São Paulo, IME-USP, 1990. 46p. (RAE-SEA-9015)
- 9016-BUSSAB, W. de O.; HERDEIRO, R.F.C. **Demanda de energia elétrica em habitações de interesse social.** São Paulo, IME-USP, 1990. 24p. (RAE-SEA-9016)
- 9017-ANDRÉ, C.D.S. de; SALZANO, M. **Transferências de lípidos entre lipoproteínas plasmáticas.** São Paulo, IME-USP, 1990. 53p. (RAE-SEA-9017)
- 9018-SINGER, J. da M.; HASEBE, A.H. **Comparação de frequência, intensidade de crises e função pulmonar entre crianças asmáticas.** São Paulo, IME-USP, 1990. 50p. (RAE-SEA-9018)
- 9019-PEREIRA, C. A. de B.; HERDEIRO, R.F.C. **Suplementação de zinco em dieta regional de São Paulo: efeito na biodisponibilidade de zinco.** São Paulo, IME-USP, 1990. 54p. (RAE-SEA-9019)
- 9020-TOLOI, C.M. de C.; LEVITES, H. **Mortalidade e causa mortis em São Paulo.** São Paulo, IME-USP, 1990. 65p. (RAE-SEA-9020)
- 9101-PERES, C. de A.; SANTOS, P. A. B. **Modelo cineantropométrico do desenvolvimento da aptidão física de escolares brasileiros (7 a 17 anos).** São Paulo, IMEUSP, 1991. 79p. (RAE-SEA-9101)
- 9102-SANTANA, P. R.; KURAUTI, D. A. **Caracterização comportamental e sócio-econômica dos clientes infantes de uma clínica-escola de São Paulo.** São Paulo, IMEUSP, 1991. 52p. (RAE-SEA-9102)
- 9103-PAULA, G. A.; OHTOSHI, C. **Análise dos parâmetros de sobrevivência, crescimento e desovas de caramujos do gênero *Biomphalaria* submetidos a dessecação.** São Paulo, IME-USP, 1991. 42p. (RAE-SEA-9103)
- 9104-ANDRÉ, C. D. S. de; INOUE, L. Y. T. **Caracterização do consumo alimentar de estudantes universitários do Instituto Adventista de Ensino de São Paulo.** São Paulo, IME-USP, 1991. 203p. (RAE-SEA-9104)

- 9105-PERES, C. de A.; NEVES, M. M. da C.; IKEURA, H. Experimentos de simulação do efeito advectivo dos vórtices sobre a biomassa e produtividade primária do fitoplâncton, na Região Costeira de Ubatuba - São Paulo. São Paulo, IME-USP, 1991. 85p. (RAE-SEA-9105)
- 9106-PEREIRA, C. A. de B.; RISCAL, J. R. Estudo da piora clínica inicial em pacientes com síndrome do pânico tratados com clomipramina. São Paulo, IME-USP, 1991. 61p. (RAE-SEA-9106.)
- 9107-CORDANI, L.K.; NAKANE, E.H. Estudo comparativo entre os diferentes métodos de detecção de indivíduos com alto risco de cárie. São Paulo, IME-USP, 1991. 59p. (RAE-SEA-9107.)
- 9108-CORDANI, L.K.; ORGLMEISTER, G.O. Caracterização de duas estações fixas na Região Costeira de Ubatuba, SP. São Paulo, IME-USP, 1991. 130p. (RAE-SEA-9108.)
- 9109-BUSSAB, W. de O.; BRITO, L. de O. C. de. Comportamento evolutivo das bases adenina, citosina, guanina e uracil e de seus agrupamentos homooligoméricos em RNA's ribossômicos 5s. São Paulo, IME-USP, 1991. 106p. (RAE-SEA-9109.)
- 9110-SINGER, J. da M.; NOMIZO, F.K. Análise de fatores de risco na morbidade e letalidade de pacientes com pneumonia hospitalar adquirida na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital São Paulo. São Paulo, IME-USP, 1991. 58p. (RAE-SEA-9110.)
- 9111-MAGALHÃES, M.N.; DJIBRIL, K. Estudo do perfil sintomatológico de pacientes com transtorno de pânico e agorafobia com ataques de pânico. São Paulo, IME-USP, 1991. 69p. (RAE-SEA-9111.)
- 9112-BUSSAB, W. de O.; OHTOSHI, C. Plano amostral para levantamento da soroprevalência de algumas doenças que causam abortamento em vacas, na cidade de Avaré. São Paulo, IME-USP, 1991. 79p. (RAE-SEA-9112.)
- 9113-PAULA, G. A.; DJIBRIL, K. Perspectivas do emprego de ALLIUM SATIVUM (ALHO) em estudos epidemiológicos de patologias cardiovasculares. São Paulo, IME-USP, 1991. 43p. (RAE-SEA-9113.)
- 9114-BARROSO, L. P.; ARTES, R.; KURAUTI, D. A. Contribuição ao estudo de cultura organizacional e eficácia organizacional. São Paulo, IME-USP, 1991. 38p. (RAE-SEA-9114.)
- 9115-SINGER, J. da M.; NAKANE, E. H. Atitude dos trabalhadores de indústrias têxteis quanto à prática da atividade física no tempo livre. São Paulo, IME-USP, 1991. 45p. (RAE-SEA-9115.)
- 9116-TOLOI, C.M.C.; BOTTER, D. A.; NOMIZO, F. K. Estudo da variabilidade de arritmias ventriculares em portadores de Cardiopatia Chagásica. São Paulo, IME-USP, 1991. 85p. (RAE-SEA-9116.)

- 9117-ANDRÉ, C. D. S.; ORGLMEISTER, G. O. **Transferência de habituação do comportamento exploratório entre as condições olfação-visão unilateral e olfação-visão bilateral.** São Paulo, IME-USP, 1991. 38p. (RAE-SEA-9117.)
- 9118-PEREIRA, C. A. de B.; BRITO, L. de O. C. de. **Análise histométrica e quantitativa das células secretoras do epitélio branquial do Guarú (*Poecilia vivipara*): comparação entre peixes de estuário e de água doce.** São Paulo, IME-USP, 1991.
- 9119-PAULA, G. A.; INOUE, L. Y. T. **Alterações psiquiátricas no pós-operatório de revascularização do miocárdio.** São Paulo, IME-USP, 1991. 75p. (RAE-SEA-9119.)
- 9120-SINGER, J. da M.; SANTOS, P. A. B. **Estudo dos parâmetros do nistagmo e da vertigem pela eletronistagmografia em sujeitos normais.** São Paulo, IME-USP, 1991. 53p. (RAE-SEA-9120.)
- 9121-CORDANI, L. K.; RISCAL, J. R. **Autoecologia da *Micrasterias arcuata*.** São Paulo, IME-USP, 1991. 73p. (RAE-SEA-9121.)
- 9201-CORDANI, L. K.; XAVIER, V. P. **Variabilidade individual do Peak Flow pré e pós broncodilatador de pacientes com asma brônquica.** São Paulo, IME-USP, 1992. 60p. (RAE-CEA-9201)
- 9202-PEREIRA, C. A. de B.; OLIVEIRA, R. L. M. de. **Tolerância e dependência a doses terapêuticas de diazepam em usuários crônicos.** São Paulo, IME-USP, 1992. 76p. (RAE-CEA-9202)
- 9203-BUSSAB, W. de O.; SILVA, J. A. P. da. **Estudo do aproveitamento dos alunos ingressantes no Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo no ano de 1991.** São Paulo, IME-USP, 1992. 55p. (RAE-CEA-9203)
- 9204-BARROSO, L. P.; SANDOVAL, M. C.; MALAGUTTI, S. R. **Biodisponibilidade de ferro em extrusado proteico de pulmão bovino.** São Paulo, IME-USP, 1992. 44p. (RAE-CEA-9204)
- 9205-ANDRADE, D. F.; YAMAMOTO, W. H. **Efeitos do petróleo e do jateamento em comunidades do costão rochoso.** São Paulo, IME-USP, 1992. 73p. (RAE-CEA-9205)
- 9206-PAULA, G. A. ; TAVARES, H. R. **Ôcaros associados ao esterco bovino. Subsídios para controle biológico da mosca do chifre (*Haematobia irritans*).** São Paulo, IME-USP, 1992. 36p. (RAE-CEA-9206)
- 9207-CORDANI, L. K. ; GORI, M. E. G. **Agrupamento de pacientes alcoolistas, em fase inicial de evolução, a partir de exames clínicos e laboratoriais.** São Paulo, IME-USP, 1992. 65p. (RAE-CEA-9207)

- 9208-SINGER, J. da M.; HOSOKAWA, C. S. **Critérios estatísticos para o planejamento e operação de redes pluviométricas - o caso do estado de São Paulo.** São Paulo, IME-USP, 1992. 77p. (RAE-CEA-9208)
- 9209-TOLOI, C. M. de C.; NEVES, M. M. da C.; ARIZONO, N. **Desertificação em ambiente tropical.** São Paulo, IME-USP, 1992. 88p. (RAE-CEA-9209)
- 9210-ARTES, R.; AZEVEDO JR., U. L. **Transplantes de tecido neural e recuperação de funções cognitivas.** São Paulo, IME-USP, 1992. 85p. (RAE-CEA-9210)
- 9211-ANDRÉ, C. D. S. de; et al. **Estudos bionômicos da Abelha Augochloropsis iris (Himenoptera: Halictidae).** São Paulo, IME-USP, 1992. 48p. (RAE-CEA-9211)
- 9212-SINGER, J. da M.; OLIVEIRA, R. L. M. **Erupção dos dentes decíduos em crianças prematuras.** São Paulo, IME-USP, 1992. 19p. (RAE-CEA-9212)
- 9213-SINGER, J. da M.; TOLOI, C. M. de C.; XAVIER, V. P. **Associação entre poluição atmosférica e mortalidade infantil por doenças respiratórias na Região de São Paulo.** São Paulo, IME-USP, 1992. 84p. (RAE-CEA-9213)
- 9214-PEREIRA, C. A. de B.; TAVARES, H. R. **Estudo experimental da resolução Modus Ponens Generalizado aplicado ao senso comum.** São Paulo, IME-USP, 1992. 66p. (RAE-CEA-9214)
- 9215-CORDANI, L. K.; YAMAMOTO, W. H. **Programa de certificação de materiais estratégicos.** São Paulo, IME-USP, 1992. 42p. (RAE-CEA-9215)
- 9216-ARTES, R. e GORI, M. E. G. **Desempenho psicomotor e de memória em usuários crônicos de benzodiazepínicos antes e após retirada do diazepam.** São Paulo, IME-USP, 1992. 48p. (RAE-CEA-9216)
- 9217-BOTTER, D. A.; FERRARI, S. L. de P.; AZEVEDO JR., U. L. **Perfil dos antioxidantes plasmáticos e enzimas antioxidantes em células fagocíticas em pacientes hiperlipidêmicos.** São Paulo, IME-USP, 1992. 40p. (RAE-CEA-9217)
- 9218-ANDRADE, D. F.; IKEURA, H. **Caracterização da resposta inflamatória induzida por corpo estranho em serpentes Bothrops jararaca.** São Paulo, IME-USP, 1992. 32p. (RAE-CEA-9218)

- 9219-AUBIN, E.C.Q.; ELIAN, S.N.; SILVA, J. A. P. **Efeito da lesão do Locus Coeruleus sobre a liberação pulsátil de LH em ratas ovariectomizadas.** São Paulo, IME-USP, 1992. 31p. (RAE-CEA-9219)
- 9220-BOTTER, D.A.; FERRARI, S. L. P.; HOSOKAWA, C. S. **Caracterização das sub-frações de LDL - Estudo em pacientes dislipidêmicos.** São Paulo, IME-USP, 1992. 79p. (RAE-CEA-9220)
- 9221-BARROSO, L. P.; SANDOVAL, M. C.; ARIZONO, N. **Incidência parasitária em algumas espécies de peixes antárticos.** São Paulo, IME-USP, 1992. 74p. (RAE-CEA-9221)
- 9222-BUSSAB, W. O.; MALAGUTTI, S. R. **Influência do petróleo no consumo de oxigênio de *Callinectes danae* (Smith, 1869) (CRUSTACEA-DECAPODA-PORTUNIDAE), em diferentes salinidades.** São Paulo, ME-USP, 1992. 44p. (RAE-CEA-9222)
- 9301-SINGER, J. M.; PAES, A. T. **Efeito de soluções mineralizantes, na forma de enxaguatórios bucais sobre o pH e composição inorgânica da placa bacteriana.** São Paulo, IME-USP, 1993. 40p. (RAE-CEA-9301)
- 9302-SINGER, J. M.; BARROSO, L. P.; TACIRO JR., A. C. **Avaliação da qualidade de água e sedimentos do canal de São Sebastião através de testes de toxicidade com *Lytechinus variegatus*.** São Paulo, IME-USP, 1993. 91p. (RAE-CEA-9302)
- 9303-ARTES, R.; FERREIRA, M. T. S. C. **Manifestações psíquicas na neurocisticercose.** São Paulo, IME-USP, 1993. 63p. (RAE-CEA-9303)
- 9304-ANDRADE, F. D; LOU, A. **Estratégias reprodutivas em *Biomphalaria glabrata*.** São Paulo, IME-USP, 1993. 36p. (RAE-CEA-9304)
- 9305-ARTES, R.; NERY, D.; FUKUNAGA, E. T. **Controle de qualidade de água.** São Paulo, IME-USP, 1993. 71p. (RAE-CEA-9305)
- 9306-BOTTER, D. A.; SANDOVAL, M. C.; VIANA, P. E. **Comparação entre os efeitos do nitrogênio com os de uma dose aguda de álcool.** São Paulo, IME-USP, 1993. 76p. (RAE-CEA-9306)
- 9307-ZUAZOLA, P. L. I.; BRANCO, M. D. ; STREIT, M. L. S. A. **Estudos qualitativo e quantitativo do fitoplâncton do Lago das Garças, Instituto de Botânica, São Paulo, SP.** São Paulo, IME-USP, 1993. 44p. (RAE-CEA-9307)
- 9308-CORDANI, L. K. ; RIBEIRO, R. O. **Validade do teste escalonado em pista para avaliação de "endurance" no atletismo.** São Paulo, IME-USP, 1993. 44p. (CEA-RAE-9308)

9309-SANTANA, P. R.; SHALOM, O. **Estudo sobre a incidência de cáries em crianças de 11 a 13 anos.** São Paulo, IME-USP, 1993. 41p. (CEA-RAE-9309)

9310-PEREIRA, C.A.B. e SUZUKI, S.S. **Adequação de metodologia para testes de toxicidade com sedimento marinho contaminado utilizando o anfípodo escavador *Tiburonella viscana*.** São Paulo, IME-USP, 1992. 53p. (RAE-CEA-9310)

RELATÓRIOS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA publicados a partir de 1990. A lista completa desses relatórios (1980 a 1993) poderá ser obtida no:

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA

IME- USP

Caixa Postal 20570

01452-990 - São Paulo, SP