

RAE-CEA 11P13

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Estado nutricional relativo ao selênio de pacientes na fase de pós–tratamento da leucemia linfóide aguda e sua relação com o estresse oxidativo”.

Damaris de Sá Motta Regina

Jane Simões de Castro

Júlia Maria Pavan Soler

São Paulo, novembro de 2011

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

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Estado nutricional relativo ao selênio de pacientes na fase de pós–tratamento da leucemia linfóide aguda e sua relação com o estresse oxidativo”.

PESQUISADORA: Kaluce Gonçalves de Sousa Almondes

ORIENTADORA: Silvia Maria Franciscato Cozzolino

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

FINALIDADE DO PROJETO: Dissertação de Mestrado.

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Profa. Júlia Maria Pavan Soler
Damaris de Sá Motta Regina
Jane Simões de Castro

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

CASTRO, J. S.; REGINA, D. S. M.; e SOLER, J. M. P. Relatório de análise estatística sobre o projeto: “**Estado nutricional relativo ao selênio de pacientes na fase de pós–tratamento da leucemia linfóide aguda e sua relação com o estresse oxidativo**”. São Paulo, IME-USP, 2011. (RAE – CEA – 11P13).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

JOHNSON, R.A., WICHERN, D.W. (2007). **Applied Multivariate Statistical Analysis**. 6^a Ed. New Jersey : Pearson Prentice Hall.

KENNEDY, D. D. et al. Antioxidant Status Decreases in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia During the First Six Months of Chemotherapy Treatment. *Pediatr Blood Cancer*, v. 44; p. 378–385, 2005.

KUTNER, M.H. , NETER, J., WASSERMAN, W. e LI, W., (1996). **Applied linear statistical models**. 4^a Ed. Irwin, 1400p.

LAMSON, D.W.; BRIGNALL, M. S. Antioxidants in cancer therapy; their actions and interactions with oncologic therapies. *Alternative Medicine Review*, v. 4, n. 5, p. 304–329, 1999.

MAGALHÃES, M. N. e de LIMA A. C. P. (2010), **Noções de Probabilidade e Estatística**. 5^a Ed. São Paulo: Edusp, 408p.

PAULA, G. A. (2010), **Modelos de regressão com apoio computacional**. 392 p.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Excel *for Windows*®, versão 2007.

Microsoft Word *for Windows*®, versão 2007.

R *for Windows*®, versão 2.12.2.

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS: (entre parênteses a classificação ISI)

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Bidimensional (03:010)

Análise de Regressão Clássica (07:020)

Análise Discriminatória (06:050)

ÁREA DE APLICAÇÃO

Nutrição Experimental (14:990)

ÍNDICE

1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	8
3. Descrição do Estudo.....	9
4. Análise Descritiva dos Dados	10
4.1 Estudo das variáveis controle	10
4.2 Estudo do efeito das variáveis controle nas variáveis indicativas de estresse oxidativo	12
4.3 Estudo das variáveis indicativas de estresse oxidativo	14
4.3.1 Comparação das variáveis indicativas de estresse oxidativo nos dois grupos.....	14
4.3.2 Análise de correlação canônica	15
5. Análise inferencial	17
5.1 Escolha das variáveis explicativas.....	17
5.2 Seleção e ajuste dos modelos com as variáveis de tempo de tratamento e tempo de pós-tratamento para o grupo caso.....	18
5.3 Seleção e ajuste dos modelos para comparação dos grupos.....	22
5.4 Análise de diagnóstico e de sensibilidade dos modelos finais de comparação dos grupos.....	27
5.5 Análise discriminante	28
6. Conclusões.....	30
Apêndice A – Gráficos da análise descritiva.....	31
Apêndice B – Tabelas da análise inferencial	65

RESUMO

O corpo humano possui defesas antioxidantes que interrompem as reações dos radicais livres. Entretanto, quando há um desequilíbrio entre os níveis de antioxidantes e de radicais livres ocorre o estresse oxidativo, acarretando em possíveis degenerações celulares. Neste trabalho essas defesas são representadas pelas enzimas superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx) e pela vitamina alfa-tocoferol; e a degeneração, pelo 8-oxo-desoxiguanosina (8-oxo-dg) e pelo malondialdeído (MDA).

Esse desequilíbrio, causador do estresse oxidativo, é encontrado em crianças portadoras da leucemia linfóide aguda (LLA), um câncer das células brancas caracterizado pela produção maligna de linfoblastos na medula óssea, como consequência tanto da própria doença quanto de seu tratamento.

O objetivo deste trabalho é avaliar se o estado oxidativo de crianças pós-tratadas de LLA continua em desequilíbrio. Para isso um grupo controle de crianças saudáveis e um grupo caso de crianças já tratadas de LLA tiveram medidos os seus níveis de estresse oxidativo, por meio das cinco variáveis oxidantes e de degeneração, além de dezessete variáveis controle.

Com o intuito de comparar essas variáveis descritivamente nos dois grupos, foram construídos gráficos e tabelas a fim de comparar as variáveis controle nos dois grupos, estudar a associação entre variáveis e comparar as variáveis indicativas de estresse oxidativo. Foi realizada, também, uma análise de correlação canônica entre as variáveis antioxidantes e as variáveis de degeneração, com o intuito de descrever o padrão de correlação entre estes dois conjuntos de variáveis.

Em seguida, por uma análise inferencial, foram construídos modelos de regressão linear para verificar a diferença entre os dois grupos quanto às variáveis de estresse oxidativo. Por último, foi feita uma análise discriminante para verificar se, conjuntamente, as variáveis indicativas de estresse oxidativo discriminam os grupos.

1. Introdução

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma doença hematológica caracterizada pela produção maligna de linfócitos imaturos (linfoblastos) na medula óssea. É um câncer das células brancas do sangue.

O tratamento da LLA ou o próprio câncer podem comprometer o estado nutricional do paciente, devido à má digestão, vômitos, anorexia, anormalidades no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, etc. Uma das consequências dessas reações é o aumento do nível de estresse oxidativo (LAMSON e BRIGNALL, 1999).

O estresse oxidativo pode ser entendido como um desequilíbrio na produção de espécies reativas de oxigênio e antioxidantes, favorecendo a geração excessiva de radicais livres. Sob condições normais, os antioxidantes, enzimáticos ou não, agem para remover os radicais livres, de modo a evitar a degeneração celular, provocada pelo estresse oxidativo.

Apesar de haver vários estudos mostrando que crianças com LLA, recentemente diagnosticados e em diferentes fases do tratamento, apresentam um estado de estresse oxidativo aumentado (KENNEDY et al., 2005), nenhum estudo foi feito sobre a relação entre o estado nutricional relativo ao selênio (Se) e o estresse oxidativo em crianças e adolescentes no período de pós-tratamento da LLA.

2. Objetivos

Este estudo tem como objetivo verificar se crianças e adolescentes já tratados de LLA continuam com seu estado de estresse oxidativo alterado ou se após o tratamento o nível de estresse oxidativo diminui, voltando aos níveis de crianças saudáveis que nunca apresentaram a doença.

Para avaliar o estresse oxidativo, cinco medidas foram tomadas: glutathione peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD), alfa-tocoferol, malondialdeído (MDA), 8-oxo-desoxiguanosina (8-oxo-dg); sendo as três primeiras medidas de antioxidantes e as duas últimas medidas de degeneração celular.

Dessa forma, o objetivo do trabalho é comparar a distribuição dessas cinco

variáveis entre um grupo de crianças pós-tratadas e um grupo controle.

3. Descrição do Estudo

Para a comparação, dois grupos foram selecionados :

- Grupo caso: 24 crianças selecionadas no instituto de oncologia pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) entre 5 e 15 anos pós tratadas de LLA há pelo menos 6 meses, em remissão clínica completa, ou seja, ausência da doença no sangue ou na medula óssea.
- Grupo controle: 60 crianças selecionadas na Escola de Aplicação da Universidade de São Paulo que nunca apresentaram história clínica de leucemia, diabetes, doenças renais ou hepáticas. Além disso, essas crianças deveriam apresentar medidas antropométricas e idade semelhantes às do grupo caso.

Ambos grupos foram avaliados nas seguintes variáveis:

- 8-oxo-desoxiguanosina ou 8-oxo-dg ($8\text{-oxo}/10^6$ dG) – uma medida de degeneração no ADN;
- Malondialdeído ou MDA ($\mu\text{mol/L}$) – uma medida de degeneração lipídica;
- alfa-tocoferol ($\mu\text{mol/L}$) – medida antioxidante lipossolúvel (forma da vitamina E);
- Superóxido dismutase ou SOD (U/g Hb) – enzima com propriedades antioxidantes associada ao cobre e ao zinco;
- Glutathione peroxidase ou GPx (U/g Hb) – enzima com propriedades antioxidantes associada ao selênio.

As cinco variáveis acima são indicativas de estresse oxidativo e formam o conjunto das variáveis que se deseja comparar entre os dois grupos.

Também foram obtidas as seguintes variáveis:

- Concentração de selênio no plasma ($\mu\text{g Se/L}$);
- Concentração de selênio na urina ($\mu\text{g Se/g}$ de creatinina);
- Concentração de selênio no eritrócito ($\mu\text{g Se/L}$);

- Quantidade de selênio consumida ($\mu\text{g Se/dia}$) ;
- Energia necessária (Kcal/dia)(EER) ;
- Energia consumida (Kcal/dia);
- Quantidade de Proteínas consumida (g/dia);
- Quantidade de Carboidratos consumida (g/dia);
- Quantidade de Lipídios consumida (g/dia) ;
- Sexo;
- Idade (anos);
- Peso (kg);
- Altura (m);
- Circunferência do braço ou CB (cm);
- Circunferência muscular do braço ou CMB (cm);
- IMC (kg/m^2 e categoria);
- Prega cutânea tricipital ou PCT (mm).

As dezessete variáveis acima são controle, para comparar as variáveis indicativas de estresse oxidativo, levando em considerações possíveis efeitos destas medidas.

Além disso, apenas para o grupo caso, foram medidos também

- Duração do tratamento (anos); e
- Tempo pós tratamento (anos).

4. Análise Descritiva dos Dados

4.1 Estudo das variáveis controle

Inicialmente verificamos descritivamente se os grupos são homogêneos quanto às variáveis de controle, para então poder compará-los relativamente ao estresse oxidativo.

Pelo Gráfico A1 concluímos que no grupo caso há exatamente o mesmo número de meninas e meninos, e que no grupo controle, apesar das quantidades não serem idênticas, não há predominância de nenhum sexo.

Apesar da variável idade, apresentada no Gráfico A2, possuir uma maior

variabilidade no grupo caso, é razoável afirmar que os grupos são homogêneos quanto a essa variável, o que era esperado uma vez que foi uma característica controlada na seleção da amostra.

Podemos também considerar os grupos homogêneos quanto ao IMC, pois vemos, no Gráfico A3, que as proporções de crianças em cada uma das categorias de IMC são semelhantes, estando talvez a maior diferença na porcentagem de crianças classificadas em magreza. Porém, é válido lembrar que uma mudança pequena no valor do IMC calculado pode alterar sua classificação.

Nos Gráficos A4, A5 e A6, observamos que as crianças dos dois grupos são equiparáveis em medidas de massa muscular e gordura corporal.

As variáveis relacionadas à alimentação são analisadas nos Gráficos de A7 a A11. Para medir essas quantidades, foi perguntado aos pais de cada criança o que ela havia comido nos três dias anteriores e, então, calculada uma média desses dias para cada uma das cinco variáveis. Descritivamente há indícios de diferença entre o grupo caso e controle apenas em duas variáveis: ingestão de carboidratos e, principalmente, ingestão de proteínas. Ambas são consumidas em maior quantidade no grupo de crianças pós-tratadas. Logo, estudaremos, na seção seguinte, se essa diferença tem impacto no comportamento das variáveis indicativas de estresse oxidativo.

As variáveis relativas ao selênio, apresentadas nos Gráficos de A12 a A15, aparentam homogeneidade entre as crianças saudáveis e pós-tratadas. Esse fato ajudará na comparação entre os grupos quanto às variáveis indicativas de estresse oxidativo, pois se sabe que o selênio tem propriedades antioxidantes, assim, caso um grupo ingerisse uma quantidade de selênio maior que o outro, possíveis discrepâncias quando ao estado de estresse oxidativo poderiam ser consequências do consumo de selênio, e não devido à LLA.

Também há interesse em estudar se existe algum padrão entre a quantidade de proteína consumida e os níveis de selênio mensurados, mas aparentemente não há relação entre essas variáveis, como podemos observar pelos Gráficos de A16 a A19.

Por último, nos Gráficos de A20 a A25, relacionamos as quatro medidas de selênio entre si, duas a duas, porém não parece haver associação significativa entre elas.

4.2 Estudo do efeito das variáveis controle nas variáveis indicativas de estresse oxidativo

Na Seção 4.1 vimos que dentre as variáveis controle, as únicas que apresentaram diferenças aparentemente significativas foram as variáveis ingestão de carboidratos e ingestão de proteínas; assim nesta seção, estudaremos o efeito dessas variáveis nas variáveis indicativas de estresse oxidativo.

Além disso, as concentrações de selênio representam um grande interesse deste estudo, dessa maneira, será analisado também seu efeito nas variáveis indicativas de estresse oxidativo. Dentre as medidas de selênio, a de maior confiabilidade é a de concentração de selênio na urina, logo a utilizaremos para este estudo.

Por último, verificaremos descritivamente o efeito das variáveis tempo de tratamento e tempo de pós-tratamento nas variáveis indicativas de estresse oxidativo para as crianças do grupo caso.

Nos Gráficos de A26 a A30 temos a ingestão carboidrato relacionada com as variáveis indicativas de estresse oxidativo. Podemos ver que é possível distinguir bem os dois grupos, uma vez que os pontos preenchidos se encontram razoavelmente separados dos pontos vazios. Isso era, de certa forma, esperado, pois na seção anterior vimos que a distribuição dos valores de ingestão de carboidratos sugeriam diferença entre os grupos; porém em nenhum dos grupos é possível identificar algum padrão entre essa variável e as medidas de estresse oxidativo, indicando que não há efeito dessa variável.

A Tabela 1 fortalece os indícios apresentados, mostrando baixas correlações (MAGALHÃES E LIMA, 2010) entre as variáveis de estresse oxidativo e a ingestão de proteínas.

Tabela 1: Correlações da variável ingestão de proteína com as variáveis indicativas de estresse oxidativo

Correlações com ingestão de proteína			
Variável	Total	Grupo Caso	Grupo Controle
GPX	-0,37	-0,03	0,35
SOD	-0,08	0,03	0,01
tocoferol	-0,19	-0,23	-0,15
8-oxo-dg	0,48	-0,02	-0,02
MDA	0,32	0,07	0,01

É possível notar, nos Gráficos de A31 a A35, que relacionam a ingestão de proteínas com as variáveis de estresse oxidativo, que novamente distinguimos bem os dois grupos, dessa vez ainda mais claramente. O que é razoável, pois na seção anterior esta variável apresentava a maior diferença entre os grupos; entretanto também nenhuma tendência é identificada em nenhum dos grupos em relação às variáveis respostas, indicando que também não há efeito dessa variável.

A Tabela 2 corrobora o que foi afirmado, apresentando baixas correlações entre as variáveis de estresse oxidativo e a ingestão de carboidratos.

Tabela 2: Correlações da variável ingestão de carboidrato com as variáveis indicativas de estresse oxidativo

Correlações com o carboidrato			
Variável	Total	Grupo Caso	Grupo Controle
GPX	-0,29	-0,07	-0,09
SOD	0,21	0,12	0,29
tocoferol	0,12	-0,40	-0,04
8-oxo-dg	0,40	-0,03	0,32
MDA	0,17	0,11	0,24

Ao estudar o efeito da variável concentração de selênio na urina nas variáveis de estresse oxidativo nos Gráficos de A36 a A40, percebemos leve decaimento apenas no Gráfico A38, indicando que para maiores concentrações de selênio na urina, temos menores medidas de alfa-tocoferol.

Na Tabela 3, vemos novamente todas as correlações baixas.

Tabela 3: Correlações da variável concentração de selênio na urina com as variáveis indicativas de estresse oxidativo

Correlações com a concentração de selênio na urina			
Variável	Total	Grupo Caso	Grupo Controle
GPX	0,19	-0,16	0,14
SOD	0,05	-0,16	0,06
tocoferol	-0,21	0,17	-0,25
8-oxo-dg	-0,20	-0,41	-0,09
MDA	0,23	0,18	0,23

Finalmente, nos Gráficos de A41 a A50 estudamos a associação do tempo de tratamento e de pós tratamento com as variáveis respostas. O tempo de duração do tratamento não parece influenciar significativamente nenhuma das variáveis indicativas de estresse oxidativo. Já o tempo de pós-tratamento parece apresentar, no Gráfico A48, relação apenas com o alfa-tocoferol: conforme o tempo de pós tratamento aumenta, as medidas de alfa-tocoferol diminuem.

4.3 Estudo das variáveis indicativas de estresse oxidativo

4.3.1 Comparação das variáveis indicativas de estresse oxidativo nos dois grupos

Como nenhuma variável controle pareceu influenciar de maneira relevante os

valores das variáveis indicativas de estresse oxidativo, em um primeiro momento iremos compará-las marginalmente entre os grupos.

Nos Gráficos A51, A52 e A53 temos as medidas de antioxidantes para os dois grupos. Notamos que o grupo caso, no Gráfico A51, sugere valores consideravelmente inferiores para a variável GPx, indicando que possivelmente ainda haja um estado de estresse oxidativo aumentado para crianças pós-tratadas de LLA. O contrário acontece, no Gráfico A53, para a variável alfa-tocoferol, em que o grupo caso apresenta os maiores valores. Diferentemente da interpretação anterior, o fato desse antioxidante apresentar medidas superiores no grupo caso ainda indica um estado de estresse oxidativo aumentado, pois pode ser entendido como uma defesa do organismo para compensar as deficiências do GPx. Por último, no Gráfico A52, visualizamos que os níveis da variável SOD são semelhantes entre os grupos.

As comparações das medidas de degeneração entre os dois grupos são apresentadas nos Gráficos A54 e A55. Podemos observar, no Gráfico A55, que os grupos diferem quanto aos valores de 8-oxo-dg, sendo que o grupo controle possui os menores níveis de degeneração no ADN, mais uma vez sugerindo um estado de estresse oxidativo aumentado para as crianças do grupo caso. Por sua vez, no Gráfico A54, constatamos níveis similares de MDA, mostrando que a degeneração lipídica é semelhante nos dois grupos. Possivelmente este equilíbrio se deve ao fato de que o grupo caso apresenta maiores níveis de alfa-tocoferol, responsável por prevenir o dano celular, inibindo a peroxidação lipídica.

Utilizando apenas a média de cada uma das cinco variáveis, o Gráfico A56 nos fornece um resumo das conclusões obtidas anteriormente nessa seção. Podemos ver que os pentágonos possuem formas bastante distintas, evidenciando que as crianças do grupo caso tem um perfil de estado de estresse oxidativo diferente daquelas do grupo controle.

4.3.2 Análise de correlação canônica

Para estudar a associação entre o grupo de variáveis antioxidantes (GPx, SOD e alfa-tocoferol) e o grupo de variáveis de degeneração (MDA e 8-oxo-dg) realizamos um análise de correlação canônica (JOHNSON e WICHERN, 2007).

Em um primeiro momento, analisando as correlações de

Pearson entre as variáveis de cada grupo, duas a duas, obtemos, na Tabela 4, valores baixos, indicando baixa associação entre as variáveis.

Tabela 4: Correlação de Pearson entre as variáveis antioxidantes e de degeneração

Correlações	MDA	8-oxo-dg
GPX	0,06	-0,17
SOD	0,23	0,36
a-tocoferol	-0,17	0,03

Em seguida, construindo a análise de correlação canônica, chegamos em dois pares de variáveis (U_1, V_1) e (U_2, V_2). Cada par é composto por duas novas variáveis, criadas a partir de uma combinação linear das variáveis de cada um dos grupos; o objetivo é buscar a combinação linear que explique a maior correlação possível entre os grupos. Nesse caso, as duas combinações lineares de maiores correlações estavam bastante próximas (0,43 e 0,42 respectivamente), de maneira que ambas foram consideradas. Os dois pares apresentam a maior carga em U no alfa-tocoferol e a maior carga em V no MDA. Os valores, embora ainda baixos, são maiores que os encontrados na Tabela 4.

$$U_1 = 0,0057*GPX - 0,0002*SOD + 0,0248*alfa-tocoferol$$

$$V_1 = 0,3466*MDA - 0,0052*(8-oxo-dg)$$

$$\text{Correlação } (U_1, V_1) = 0,43$$

$$U_2 = 0,0027*GPX - 0,0003*SOD + 0,0283*a-tocoferol$$

$$V_2 = 0,4433*MDA - 0,0033*(8-oxo-dg)$$

$$\text{Correlação } (U_2, V_2) = 0,42$$

5. Análise inferencial

A análise inferencial busca, para contemplar o objetivo de comparar os grupos quanto ao estresse oxidativo, construir modelos para as variáveis indicativas de estresse oxidativo, incluindo as variáveis explicativas.

Para isso, a estratégia adotada foi a de construir 5 modelos de regressão linear univariados (KUTNER et al., 1996), um para cada variável indicativa de estresse oxidativo. Isto porque, a correlação a ser incorporada por um modelo multivariado não justificaria a perda de interpretação e a perda de dados devido à presença de dados faltantes, pois como podemos ver na Tabela 4 e na análise de correlação canônica na Seção 4.3.2, a correlação entre as variáveis resposta é baixa.

Nos modelos construídos foram considerados apenas os efeitos principais das variáveis explicativas, uma vez que o número de observações não é grande o suficiente para incluir o número de interações possíveis para a quantidade de variáveis explicativas e além disso não há nenhuma interação de conhecimento a priori e nem evidências descritivas. Os ajustes dos modelos foram feitos por meio de mínimos quadrados. (KUTNER et al., 1996)

5.1 Escolha das variáveis explicativas

Com a utilização de todas as variáveis explicativas o modelo ajustado poderia ser muito complexo, com um alto número de parâmetros comparativamente ao número de observações. Dessa forma, foi feita uma escolha das variáveis explicativas a serem consideradas na seleção dos modelos.

Nesse critério de escolha, consideramos apenas aquelas variáveis explicativas que apresentaram comportamento diferente entre os grupos pela análise descritiva e aquelas que, apesar de terem apresentado diferença, são de interesse do estudo.

Por esse critério, as variáveis incluídas foram:

- Concentração de selênio no plasma (Se no plasma);
- Concentração de selênio na urina (Se na urina);
- Concentração de selênio no eritrócito (Se no eritrócito);

- Quantidade de selênio consumida (Se consumido) ;
- Quantidade de Proteínas consumido (Proteínas);
- Quantidade de Carboidratos consumida (Carboidratos);
- Sexo;
- IMC;
- Duração do tratamento (Tempo de tratamento);
- Tempo pós tratamento.

5.2 Seleção e ajuste dos modelos com as variáveis de tempo de tratamento e tempo de pós-tratamento para o grupo caso.

Uma vez que as variáveis de tempo de tratamento e tempo de pós-tratamento foram coletadas somente no grupo caso, faz-se necessário verificar antes a significância estatística dessas variáveis apenas nesse grupo.

A fim de avaliar tal significância, verificamos se as variáveis tempo de tratamento ou tempo de pós-tratamento estavam presentes e eram estatisticamente significantes no modelo final escolhido para cada uma das cinco variáveis indicativas de estresse oxidativo. Para a escolha do modelo final de cada variável resposta, foram ajustados todos possíveis modelos e então, selecionados aquele com menor critério de Akaike (AIC) e aquele com maior R^2 ajustado, valores que quantificam a qualidade do ajuste e quão bem as variáveis explicativas presentes no modelo explicam a variável resposta, respectivamente (PAULA, 2010) .Em seguida, verifica-se o AIC do modelo com melhor R^2 ajustado e o R^2 ajustado do modelo com melhor AIC, e, finalmente, o modelo final escolhido será aquele mais simples e menos prejudicado nos dois critérios.

Para cada variável resposta obtivemos:

GPX

Modelo com melhor AIC:

GPX = Intercepto + Se no eritrócito + Se na urina + Proteínas + Carboidratos
+ Tempo de pós tratamento

(AIC = 114,84; R^2 ajustado = 0,22)

Modelo com melhor R^2 ajustado:

GPX = Intercepto + Se no eritrócito + Se na urina + Se consumido + Proteínas
+ Sexo + tempo de pós tratamento
(AIC = 185,5; R^2 ajustado = 0,22)

O modelo final escolhido foi aquele com melhor AIC. Na Tabela 5, podemos ver o ajuste do modelo.

Tabela 5: Ajuste do modelo selecionado para a variável GPX.

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	99,13	0,01
SE no eritrócito	0,27	0,07
SE na urina	-0,24	0,05
Proteína	-0,52	0,17
SE consumido	-0,28	0,32
Sexo	-7,94	0,07
Tempo de pós- tratamento	-5,71	0,01

A interpretação da Tabela 5, nos diz, por exemplo, que o GPX aumenta em média 0,27 U/g Hb para o aumento de um μg de selênio por litro de sangue mantendo as outras variáveis constantes, ou que GPX cai, em média 7,94 U/g Hb para o sexo masculino, comparativamente ao feminino mantendo as outras variáveis constantes. Os valores da terceira coluna nos indicam a significância estatística do valor da estimativa, valores-p menores indicam maior significância.

SOD

Modelo com melhor R^2 ajustado e melhor AIC:

SOD = Intercepto + Sexo + IMC + Tempo de tratamento
(AIC= 267,92; R^2 ajustado = 0,09)

Como o modelo com melhor AIC é o mesmo modelo com melhor R^2 ajustado, então, o modelo final é dado pelo modelo acima. Na Tabela 6, podemos ver o ajuste do modelo.

Tabela 6: Ajuste do modelo selecionado para a variável SOD.

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	1598,21	<0,01
Sexo	195,34	0,1
IMC	28,29	0,09
Tempo de tratamento	-207,58	0,17

Alfa-tocoferol

Modelo com melhor AIC e R² ajustado:

Alfa-tocoferol = Intercepto + Se no plasma + Proteínas + Carboidratos + Sexo + Tempo de pós tratamento
(AIC = 72,06; R² ajustado = 0,27)

Como o modelo com melhor AIC é o mesmo modelo com melhor R² ajustado, então, o modelo final é dado pelo modelo acima. Na Tabela 7, podemos ver o ajuste do modelo.

Tabela 7: Ajuste do modelo selecionado para a variável alfa-tocoferol

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	74,59	<0,01
SE no Plasma	-0,13	0,20
Proteína	-0,24	0,15
Carboidrato	-0,1	0,08
Sexo	-2,28	0,20
Tempo de pós-tratamento	-0,93	0,19

MDA

Modelo com melhor AIC e com melhor R²:

MDA = Intercepto + Se no eritrócito + Se consumido + Sexo + IMC + Tempo de pós tratamento

(AIC = -75,14; R^2 ajustado = 0,47)

Como o modelo com melhor AIC é o mesmo modelo com melhor R^2 ajustado, então, o modelo final é dado pelo modelo acima. Na Tabela 8, podemos ver o ajuste do modelo.

Tabela 8: Ajuste do modelo selecionado para a variável MDA

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	2,51	<0,01
SE no eritrócito	-0,01	0,06
SE consumido	-0,01	0,12
Sexo	0,27	0,01
IMC	-0,02	0,17
Tempo de pós-tratamento	-0,05	0,16

8-oxo-dg

Modelo com melhor AIC:

8-oxo-dg = Intercepto

(AIC = 104,57)

Modelo com melhor R^2 ajustado:

8-oxo-dg = Intercepto + Se no eritrócito + Se na urina + Sexo

(AIC = 153,80; R^2 ajustado = 0,04)

O modelo final escolhido foi aquele com melhor R^2 . Na Tabela 9, podemos ver o ajuste do modelo.

Tabela 9: Ajuste do modelo selecionado para a variável 8-oxo-dg

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	103,04	<0,01
SE no eritrócito	-0,82	0,13
SE na urina	-0,36	0,23
Sexo	-14,14	0,33

Dessa forma, podemos ver nas Tabelas de 5 a 9, que a variável tempo de tratamento não é estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis indicativas de estresse oxidativo e que a variável tempo de pós tratamento foi significativa apenas para a variável GPX, caindo em média 5,7 U/g Hb por ano. Assim, no modelo de comparação entre os grupos para a variável GPX, o efeito de tempo de pós tratamento será incorporado por meio da formação de dois grupos provenientes do grupo caso: grupo caso tratados há mais tempo e grupo caso tratados há menos tempo. A categorização foi feita a partir da mediana do tempo de pós tratamento (3,3 anos).

5.3 Seleção e ajuste dos modelos para comparação dos grupos.

Nesta seção, serão consideradas todas as observações provenientes do grupos caso e grupo controle e construídos modelos univariados, incluindo todas as variáveis explicativas escolhidas na Seção 5.1.

Para a seleção dos modelos, o critério utilizado foi o mesmo apresentado na Seção 5.2 para a seleção dos modelos de estudo das variáveis de tempo de tratamento e pós-tratamento, baseados no critério de AIC e no valor do R^2 ajustado.

Na seleção do modelo final para a variável GPX, no entanto, fixamos as variáveis do selênio (Se no plasma, Se na urina, Se no eritrócito e Se consumido), pois são variáveis teoricamente relacionadas com o GPX e portanto, importantes para o modelo. Em seguida, adotamos a mesma estratégia de seleção dentre os modelos com as variáveis de selênio presentes.

Para cada variável resposta obtivemos:

GPX

Modelo com melhor AIC e melhor R^2 ajustado:

GPX = Intercepto + Grupo caso tratado há mais tempo + Grupo caso tratado há menos tempo + Se no plasma + Se no eritrócito + Se na urina + Se consumido + Proteínas + Carboidratos + IMC + Sexo

(AIC = 466; R^2 ajustado = 0,54)

Como o modelo com melhor AIC é o mesmo modelo com melhor R^2 ajustado, então, o modelo final é dado pelo modelo acima. Na Tabela 10, podemos ver o ajuste do modelo. Sob o modelo vemos que o GPX cai em média 54,35 U/g Hb no grupo caso tratados há menos tempo e 63,33 U/g Hb para o grupo caso tratados há mais tempo, comparativamente ao grupo controle, mantendo constantes as demais variáveis (vale ressaltar que, mudando o grupo de referência para o grupo caso tratados há menos tempo, a diferença para o grupo caso tratados há mais tempo não é significativa). O GPX cai, também, em média 10,20 U/g Hb para o sexo masculino, comparativamente ao sexo feminino, mantendo constantes as demais variáveis. Por último, o GPX aumenta em média 0,71 U/g Hb, para cada grama a mais consumido de proteína em um dia. As outras variáveis, embora presentes no modelo final, não foram estatisticamente significativas.

Tabela 10: Ajuste do modelo final para a variável GPX.

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	29,80	0,44
Grupo caso (tratados há menos tempo)	-54,35	<0,01
Grupo caso (tratados há mais tempo)	-63,33	<0,01
Carboidrato	0,02	0,81
Proteína	0,71	<0,01
SE na urina	0,04	0,56
SE consumido	0,01	0,99
SE no plasma	0,14	0,56
SE no eritrócito	0,11	0,44
Sexo Masculino	-10,20	0,04

SOD

Modelo com melhor AIC:

SOD = Intercepto + Grupo caso + Se no plasma + Se no eritrócito + IMC +
Sexo
(AIC = 853,91; R² ajustado = 0,0997)

Modelo com melhor R²:

SOD = Intercepto + Grupo caso + Se no plasma + Se no eritrócito + Proteínas
+ Carboidratos + IMC + Sexo
(AIC = 1063,602; R² ajustado = 0,115)

O modelo final escolhido foi aquele com melhor R² ajustado. Na Tabela 11, podemos ver o ajuste do modelo. Sob o modelo vemos que o SOD cai em média 321,40 U/g Hb no grupo caso, comparativamente ao grupo controle, mantendo constantes as demais variáveis. O SOD cai, também, em média 7,04 U/g Hb para o aumento de um µg de selênio no plasma por litro de sangue. Por outro lado, o SOD aumenta em média 4,32 U/g Hb para o aumento de um µg de selênio no eritrócito por litro de sangue. Essas variações são significativas apenas para um nível de significância maior que 0,09. As outras variáveis, embora presentes no modelo final, não foram estatisticamente significativas.

Tabela 11: Ajuste do modelo final para a variável SOD.

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	724,57	0,22
Grupo caso	-321,40	0,02
Proteína	5,28	0,20
Carboidrato	2,33	0,15
SE no plasma	-7,04	0,09
SE no eritrócito	4,32	0,08
IMC	13,57	0,18
Sexo	133,35	0,11

Alfa-tocoferol

Modelo com melhor AIC:

Alfa-tocoferol = Intercepto + Grupo

(AIC = 196,36; R^2 = 0,42)

Modelo com melhor R^2 ajustado:

Alfa-tocoferol = Intercepto + Grupo caso + Se na urina + Carboidratos

(AIC= 406,09; R^2 ajustado=0,43)

O modelo final escolhido foi aquele com melhor AIC. Na Tabela 12, podemos ver o ajuste do modelo. Sob o modelo vemos que o alfa-tocoferol aumenta em média 6,94 μmol por litro, no grupo caso, comparativamente ao grupo controle, mantendo constantes as demais variáveis.

Tabela 12: Ajuste do modelo final para a variável alfa-tocoferol

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	10,78	<0,01
Grupo caso	6,94	<0,01

MDA

Modelo com melhor AIC e melhor R^2 ajustado:

MDA = Intercepto + Grupo caso + Se no plasma + Se no eritrócito + Se na urina + Carboidratos + Sexo

(AIC = -165,37; R^2 ajustado = 0,21)

Como o modelo com melhor AIC é o mesmo modelo com melhor R^2 ajustado, então, o modelo final é dado pelo modelo acima. Na Tabela 13, podemos ver o ajuste do modelo. Sob o modelo vemos que o MDA cai em média 0,15 μmol por litro no grupo caso, comparativamente ao grupo controle, mantendo constante as demais variáveis. Essa variação é significativa apenas para um nível de significância

maior que 0,07. Por outro lado o MDA aumenta, em média, 0,01 μmols por litro para o aumento de um μg de selênio no eritrócito por litro de sangue. O MDA aumenta também 0,002 μmols por litro para o aumento de um μg de selênio na urina por grama de creatinina. Finalmente, o MDA aumenta também 0,15 μmols por litro para o sexo masculino, comparativamente ao sexo feminino, mantendo constantes as demais variáveis. As outras variáveis, embora presentes no modelo final, não foram estatisticamente significativas.

Tabela 13: Ajuste do modelo final para a variável MDA.

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	1,02	0,03
Grupo caso	-0,15	0,07
Carboidrato	0,00	0,16
SE no plasma	-0,01	0,15
SE no eritrócito	0,01	0,03
SE na urina	0,002	0,01
Sexo	0,15	0,05

8-oxo-dg

Modelo com melhor AIC:

8-oxo-dg = Intercepto + Grupo caso + Se no eritrócito

(AIC = 266,59; R^2 ajustado = 0,19)

Modelo com melhor R^2 ajustado:

8-oxo-dg = Intercepto + Grupo caso + Se no plasma + Se no eritrócito

(AIC = 387,78; R^2 ajustado = 0,20)

O modelo final escolhido foi aquele com melhor R^2 ajustado. Na Tabela 14, podemos ver o ajuste do modelo. Sob o modelo vemos que o 8-oxo-dg aumenta, em média 26,14 8-oxo/ 10^6 dG no grupo caso, comparativamente ao grupo controle, mantendo constantes as demais variáveis. A concentração de selênio no eritrócito, embora presente no modelo final, não foi estatisticamente significativa.

Tabela 14: Ajuste do modelo final para a variável 8-oxo-dg.

Variável	Estimativa	Valor-p
Intercepto	35,86	<0,01
Grupo caso	26,14	<0,01
SE no eritrócito	-0,37	0,11

5.4 Análise de diagnóstico e de sensibilidade dos modelos finais de comparação dos grupos.

Para a verificação das suposições feitas para o ajuste dos modelos apresentados, faz-se necessária uma análise de diagnóstico e, para avaliar a robustez das conclusões, faz-se necessária uma análise de sensibilidade dos resíduos. Assim, para todos os modelos, foram construídos 5 gráficos: gráfico quantil-quantil para verificar a suposição de normalidade; gráfico dos resíduos padronizados pelo índice da observação para detectar pontos aberrantes (pontos que se diferenciam dos demais por seus valores atípicos nas variáveis); gráfico dos resíduos padronizados pelos valores ajustados para verificar se há tendências nos dados e a hipótese de homocedasticidade (variâncias homogêneas entre os grupos); gráfico da alavanca pelo índice da observação para detectar pontos de alavanca (observações que influenciam de forma desproporcional os valores ajustados); e gráfico da distância de Cook pelo índice da observação para detectar pontos influentes (observações que exercem peso desproporcional nas estimativas dos parâmetros do modelo), (PAULA, 2010) .

Para todos os modelos finais, serão ajustados outros três modelos: um sem os pontos de alavanca, um sem os pontos aberrantes, influentes e fora da homocedasticidade e outro sem ambos. Em todos casos, buscamos verificar se há alteração na significância do efeito de grupo.

Pelos Gráficos A57 a A66, vemos a análise de diagnóstico dos modelos das variáveis GPX, SOD, alfa-tocoferol, MDA e 8-oxo-dg. Pelos Gráfico A57, A59, A61, A63 e A65 vemos que não há indícios para rejeitar a hipótese de normalidade dos dados em nenhum dos casos. No gráfico dos resíduos padronizados pelos valores ajustados nos Gráficos A58, A60, A62, A64 e A66 não há tendências nos dados e os

resíduos estão distribuídos aleatoriamente, indicando que as suposições de homocedasticidade e independência são adequadas.

Ainda nesses Gráficos, são identificados os pontos de alavanca, pontos de influência, pontos aberrantes e pontos de alto valor do resíduo. Nas Tabelas B1 a B5 são apresentados três modelos ajustados sem esses pontos (O primeiro modelo sem os pontos de alavanca, o segundo modelo sem os pontos de influência, aberrantes e de alto valor do resíduo e o terceiro modelo, sem os quatro tipos de ponto). Na Tabela B1 não há necessidade do terceiro modelo sem os quatro tipos de ponto, pois os pontos de alavanca aparecem também como pontos influentes e na Tabela B3 só há o ajuste do modelo sem pontos aberrantes, influentes e de alto valor do resíduo, pois há apenas dois valores possíveis de ponto de alavanca, uma vez que só há a variável explicativa grupo.

Pelas Tabelas B1, B2, B3 e B5 podemos ver que a significância do efeito de grupo não se altera, mostrando que o modelo é robusto quanto ao impacto desses pontos.

Na Tabela B4, verificamos que o efeito de grupo deixa de ser significativo na ausência de pontos aberrantes, influentes e fora da homocedasticidade, o que indica que a conclusão do efeito de grupo deve ser feita com cautela nesse caso. Vale ressaltar, no entanto, que para um nível de significância de 0,05 o efeito já não era considerado significativo no modelo completo.

5.5 Análise discriminante

Com o intuito de verificar se as variáveis indicativas de estresse oxidativo são conjuntamente diferentes nos dois grupos, isto é, averiguar se é possível discriminar um indivíduo baseando-se no valor de uma função de suas variáveis respostas, foi realizada uma análise discriminante (JOHNSON e WICHERN, 2007).

Como para todos os modelos construídos na Seção 5.3 a hipótese de normalidade não foi rejeitada, a suposição de que a distribuição das variáveis é conhecida pode ser utilizada, dessa forma, a análise discriminante foi construída pelo método geral para duas populações, assumindo matrizes de covariâncias homogêneas entre os grupos.

Na Tabela 15 temos a função linear discriminante obtida. Podemos perceber

que a maior diferença entre as funções acontece na variável MDA, em seguida no GPX e no alfa-tocoferol.

Tabela 15: Função discriminante linear para método geral para duas populações

Função discriminante linear			
	Caso	Controle	Diferença
Constante	-28,53	-28,92	0,39
GPX	0,04	0,15	-0,11
SOD	0,01	0,01	0
MDA	12,02	16,13	-4,12
alfa-tocoferol	1,25	0,72	0,54
8-oxo-dg	0,02	-0,03	0,05

Tabela 16: Matriz de classificação com cross-validation para o método geral para duas populações.

Matriz de classificação com <i>cross-validation</i>		
Colocado no grupo	Grupo verdadeiro	
	Caso	Controle
Caso	16	5
Controle	0	31
Total	16	36
Total de Corretos	16	31
Proporção	100%	86%

Na Tabela 16 temos a matriz de classificação com *cross validation*, que mostra que os indivíduos do grupo caso foram todos alocados corretamente e que 86% dos indivíduos do grupo controle foram alocados corretamente. Isso gera um valor de acerto de 90%, pois de 52 indivíduos, 47 foram corretamente colocados no seu grupo de origem (a análise discriminante não foi feita com todos os indivíduos devidos aos dados faltantes na variável 8-oxo-dg).

6. Conclusões

Pelos modelos da Seção 5.2, verificamos que o tempo de duração do tratamento não é estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis indicativas de estresse oxidativo, enquanto o tempo de pós-tratamento é significativo apenas para a variável GPX. Entretanto, no modelo final de comparação entre os grupos nesta variável, não foi possível verificar diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos caso (tratados há menos tempo e tratados há mais tempo).

Por meio dos modelos finais ajustados na Seção 5.3 observamos que houve efeito de grupo estatisticamente significativo em todas as variáveis respostas. Este resultado está de acordo com aqueles obtidos na análise discriminante, pois a conclusão dessa análise é que, dada as variáveis indicativas de estresse oxidativo de um indivíduo, podemos com alto índice de acerto, descobrir a que grupo ele pertence. Isso indica o quanto os indivíduos diferem, conjuntamente, nos valores dessas variáveis, sugerindo que as crianças pós-tratadas de LLA não retornam aos mesmos valores das crianças saudáveis após o tratamento.

Estudando separadamente o efeito de grupo em cada uma variáveis indicativas de estresse oxidativo sob os modelos finais, temos que o grupo caso apresenta valores mais altos em relação ao grupo controle para as variáveis alfa-tocoferol e 8-oxo-dg; e apresenta valores mais baixo em relação ao grupo controle para as variáveis GPX, SOD e MDA.

Apêndice A

Gráficos da análise descritiva

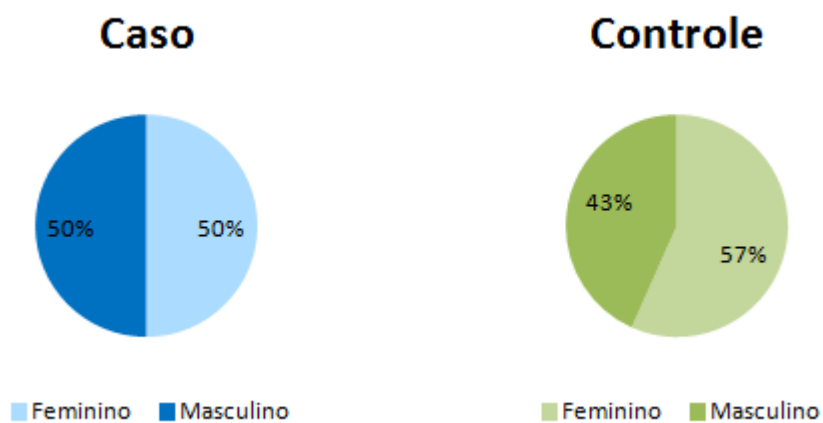
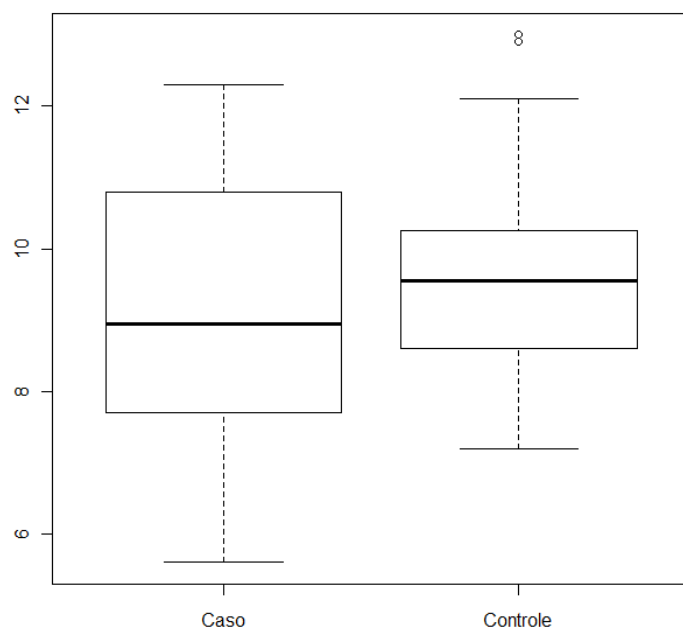
Gráfico A1: Comparação dos grupos quanto à variável sexo**Gráfico A2:** Comparação dos grupos quanto à variável idade (anos)

Gráfico A3: Comparação dos grupos quanto ao índice de massa corpórea (IMC) nas categorias.

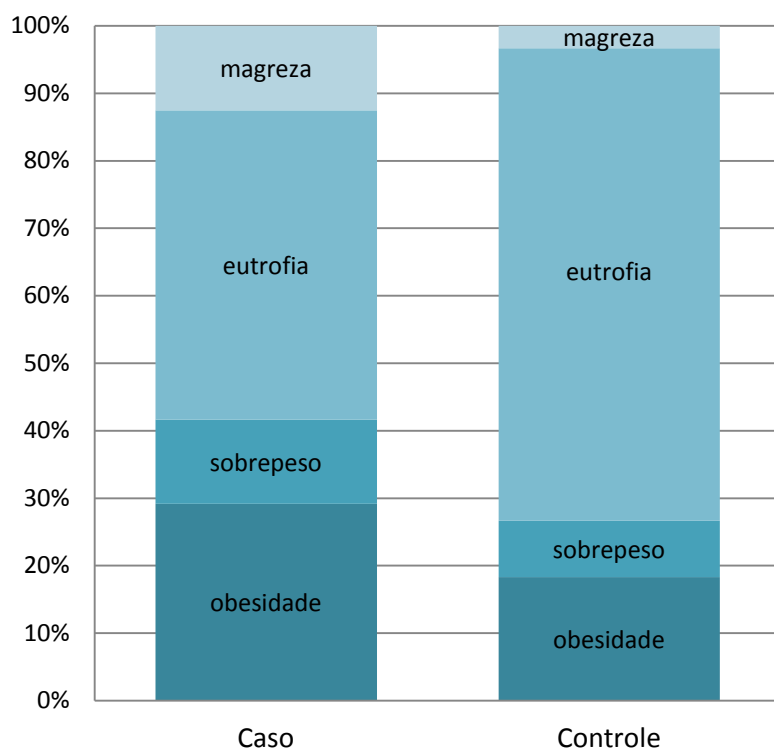


Gráfico A4: Comparação dos grupos quanto à circunferência do braço

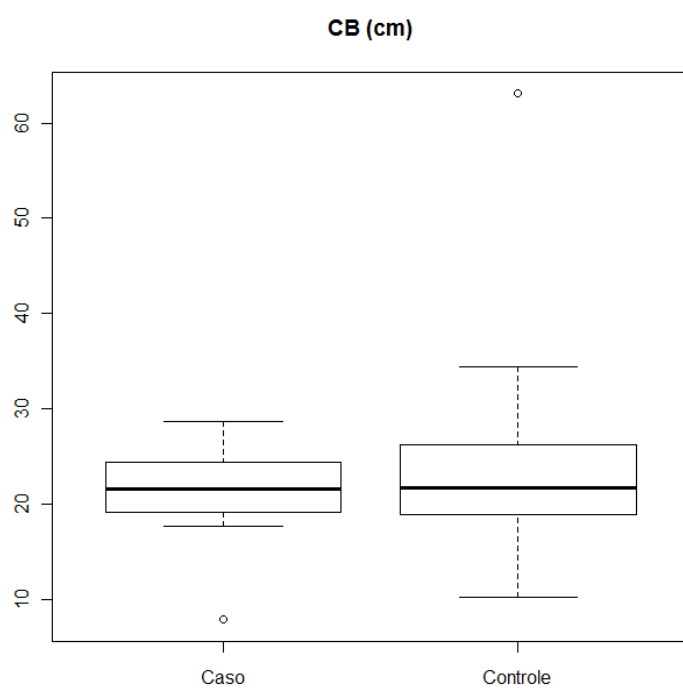


Gráfico A5: Comparação dos grupos quanto à circunferência muscular do braço.

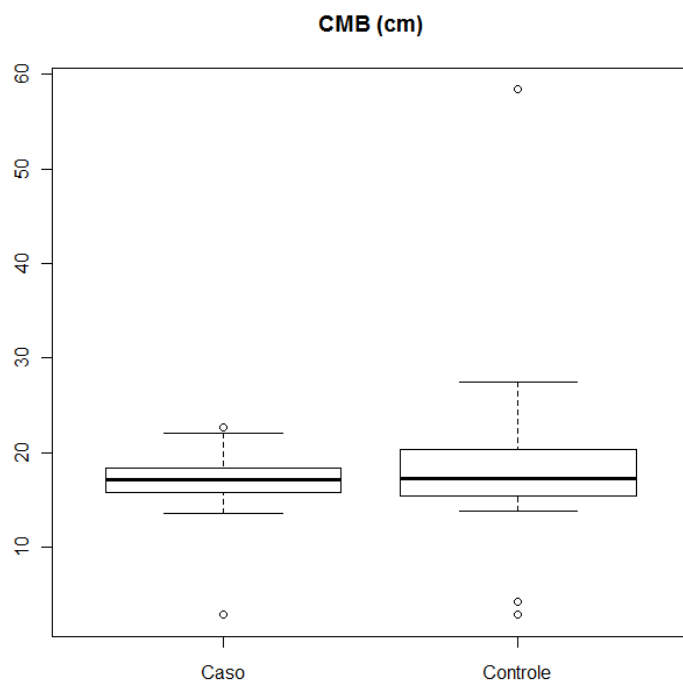


Gráfico A6: Comparação dos grupos quanto à prega cutânea tricipital.

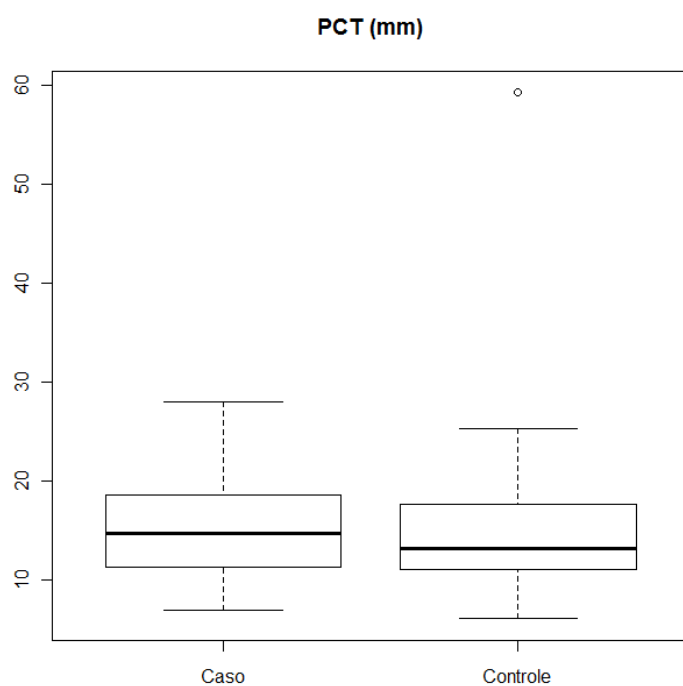


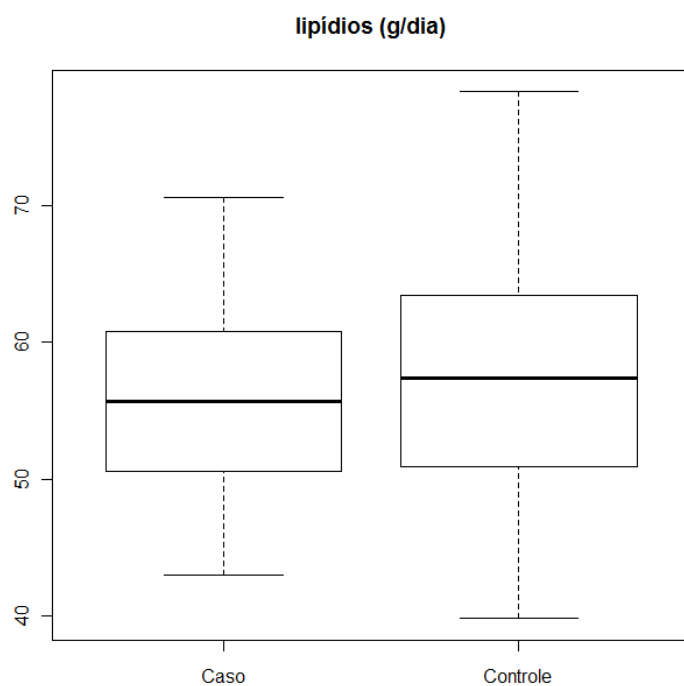
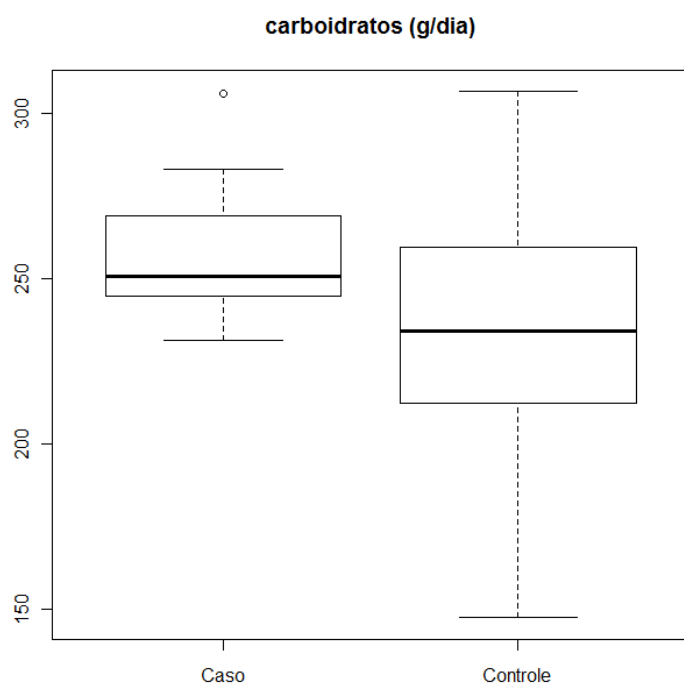
Gráfico A7: Comparação dos grupos quanto à ingestão de lipídio.**Gráfico A8:** Comparação dos grupos quanto à ingestão de carboidratos.

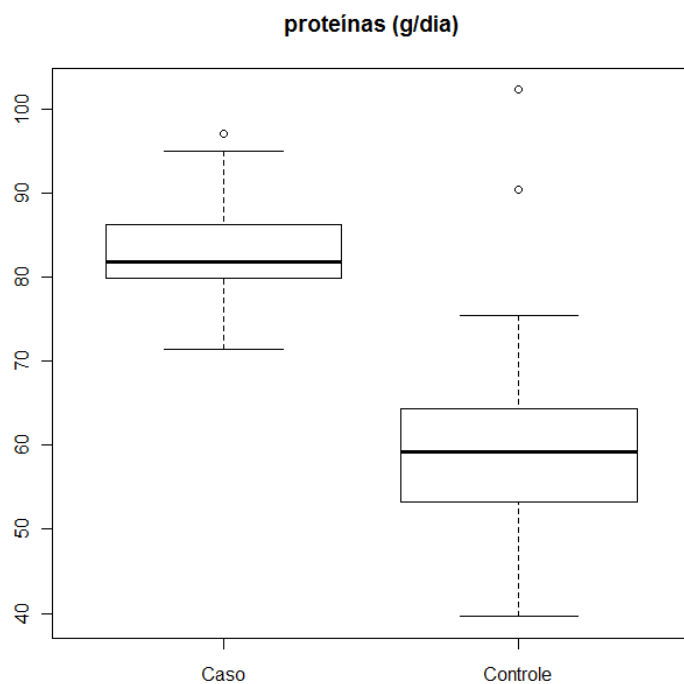
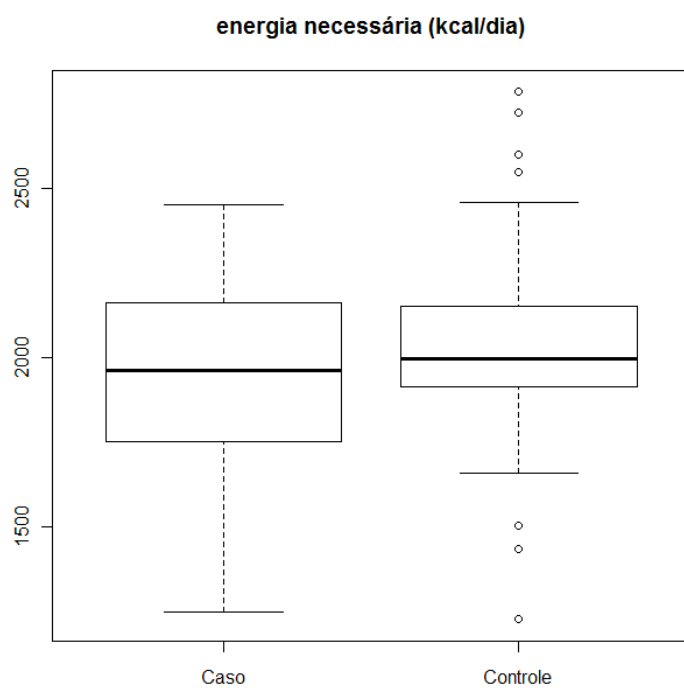
Gráfico A9: Comparação dos grupos quanto à ingestão de proteínas.**Gráfico A10:** Comparação dos grupos quanto à quantidade de energia necessária.

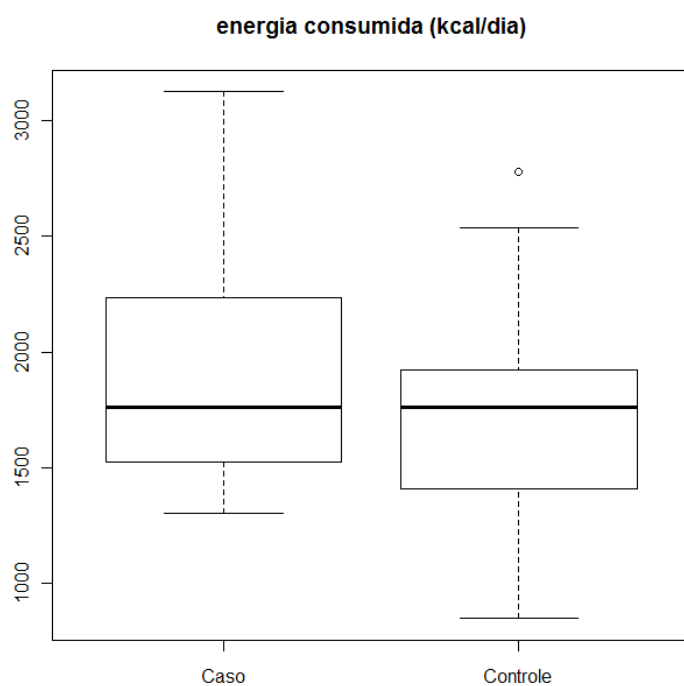
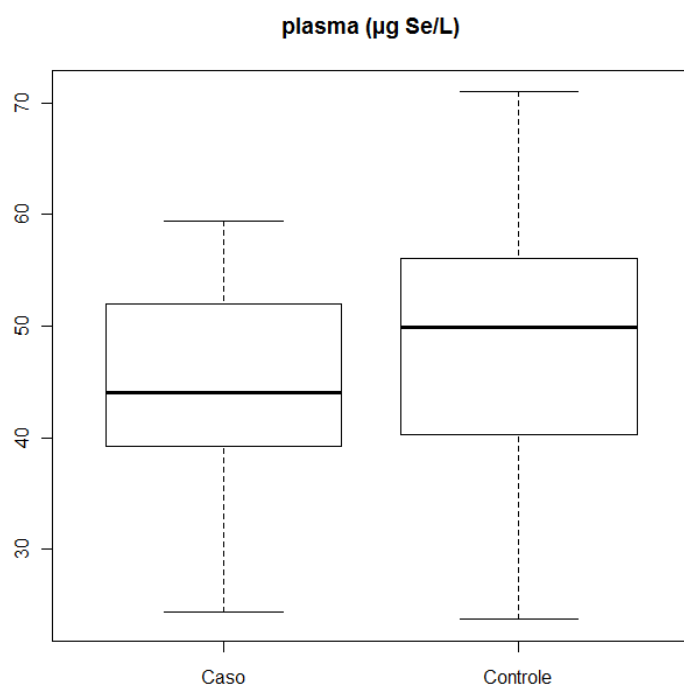
Gráfico A11: Comparação dos grupos quanto à quantidade de energia consumida.**Gráfico A12:** Comparação dos grupos quanto à concentração de selênio no plasma.

Gráfico A13: Comparação dos grupos quanto à concentração de selênio no eritrócito.

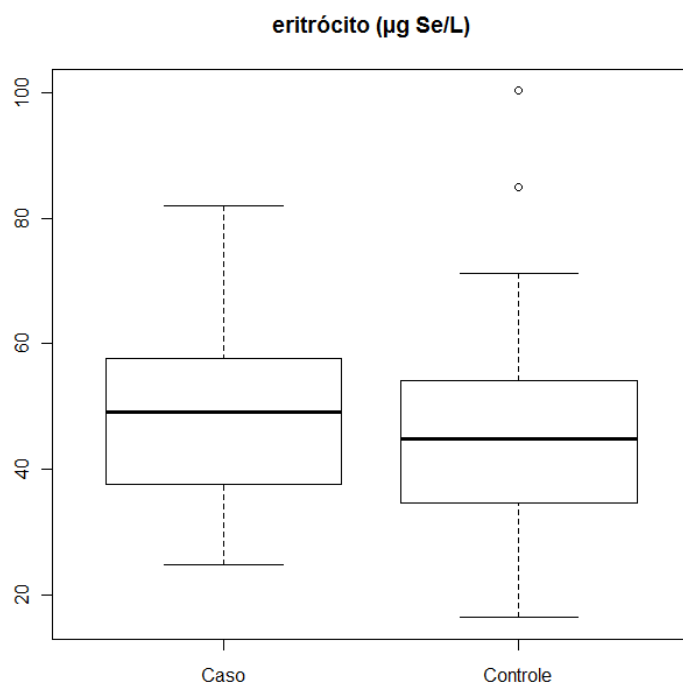


Gráfico A14: Comparação dos grupos quanto à concentração de selênio na urina.

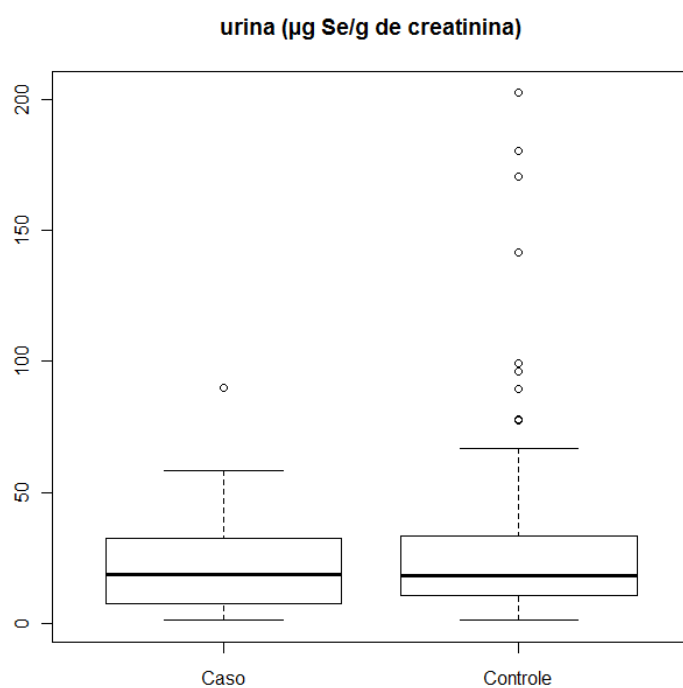


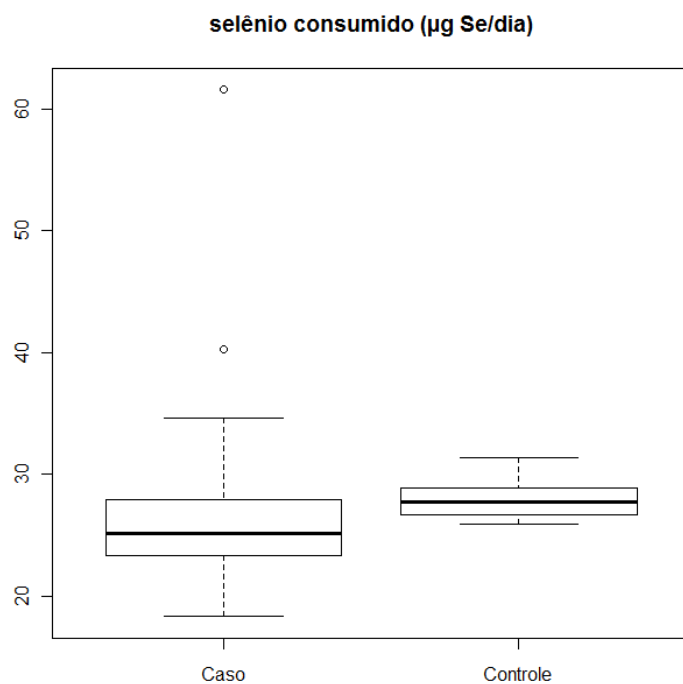
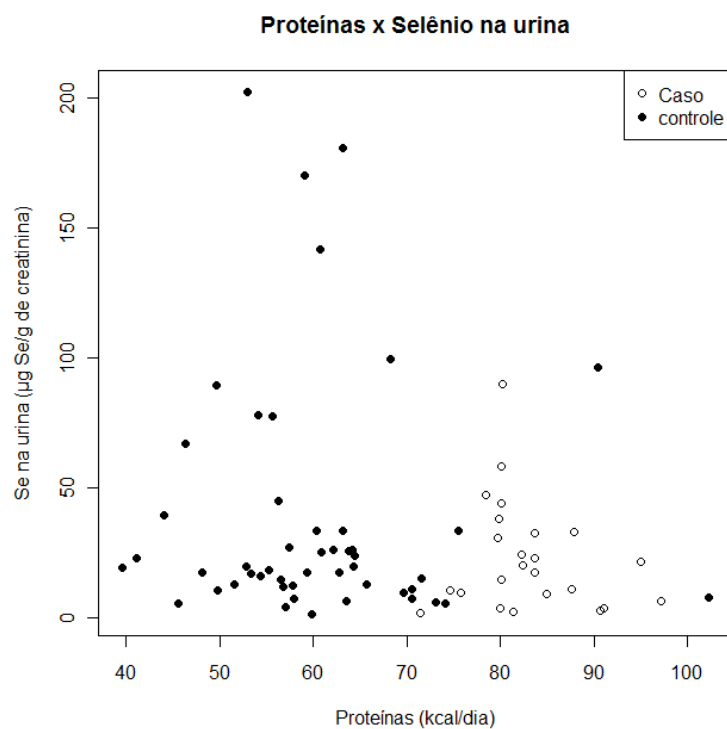
Gráfico A15: Comparação dos grupos quanto à ingestão de selênio.**Gráfico A16:** Gráfico de dispersão das variáveis Proteínas e Selênio na urina.

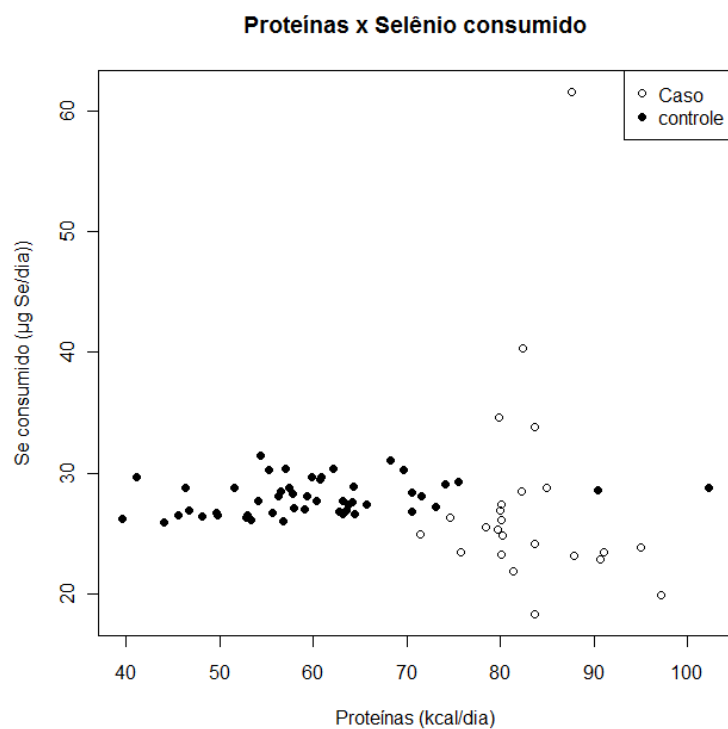
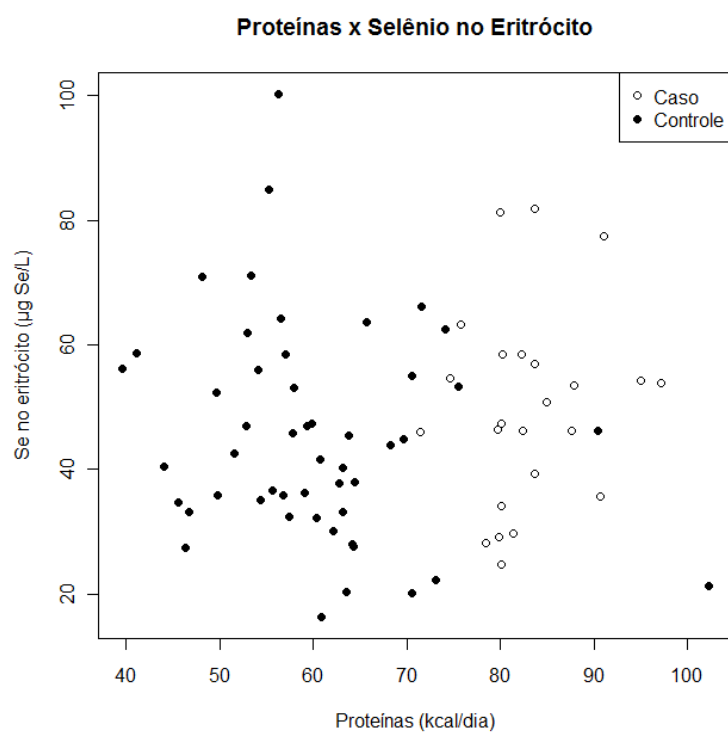
Gráfico A17: Gráfico de dispersão das variáveis Proteínas e Selênio consumido.**Gráfico A18:** Gráfico de dispersão das variáveis Proteínas e Selênio no eritrócito.

Gráfico A19: Gráfico de dispersão das variáveis Proteínas e Selênio no plasma.

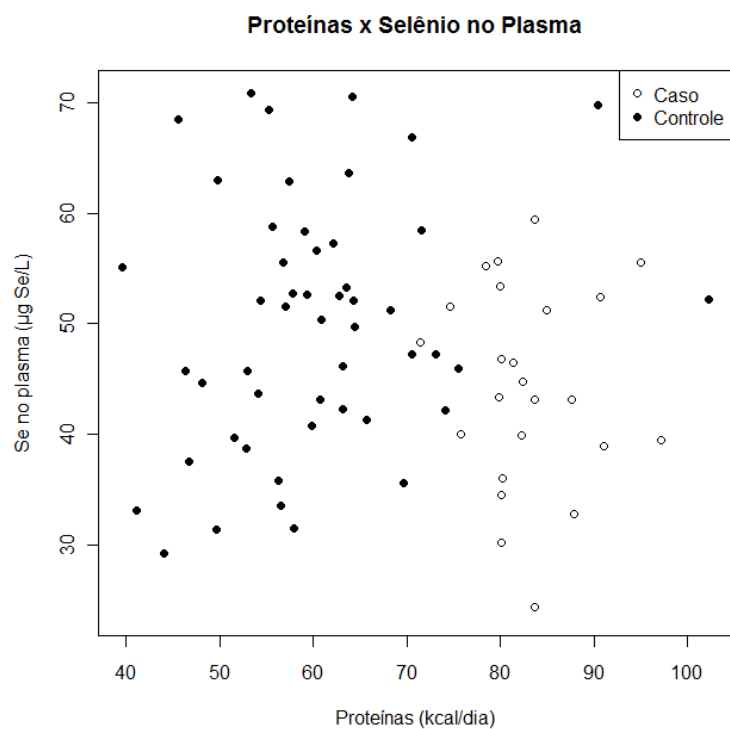


Gráfico A20: Gráfico de dispersão das variáveis Selênio na urina e Selênio nos eritrócitos.

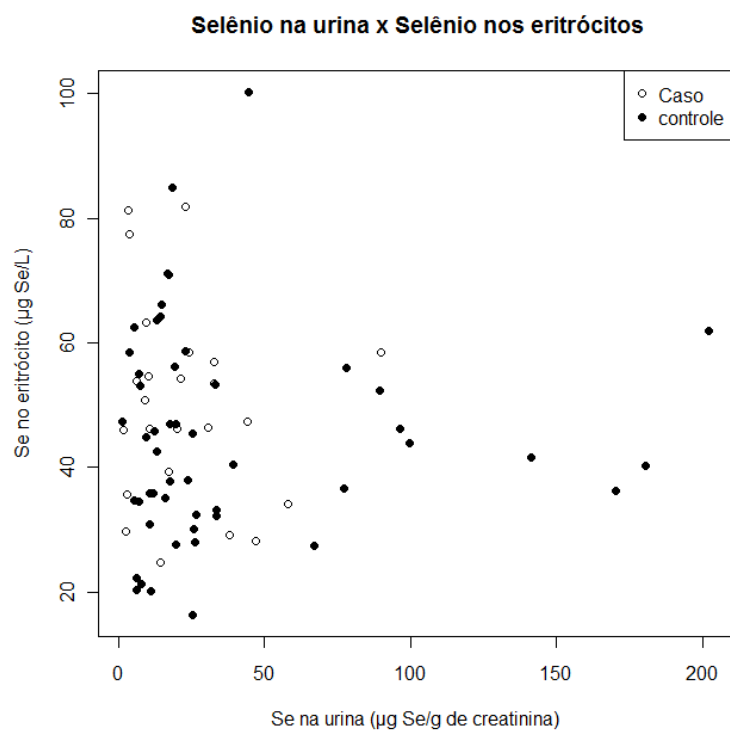


Gráfico A21: Gráfico de dispersão das variáveis Selênio na urina e Selênio no plasma.

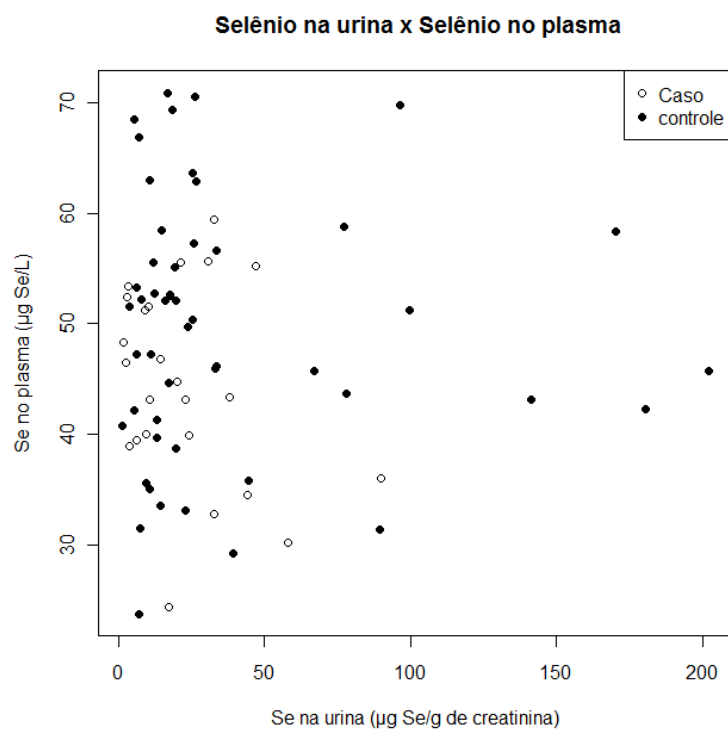


Gráfico A22: Gráfico de dispersão das variáveis Selênio na urina e Selênio consumido.

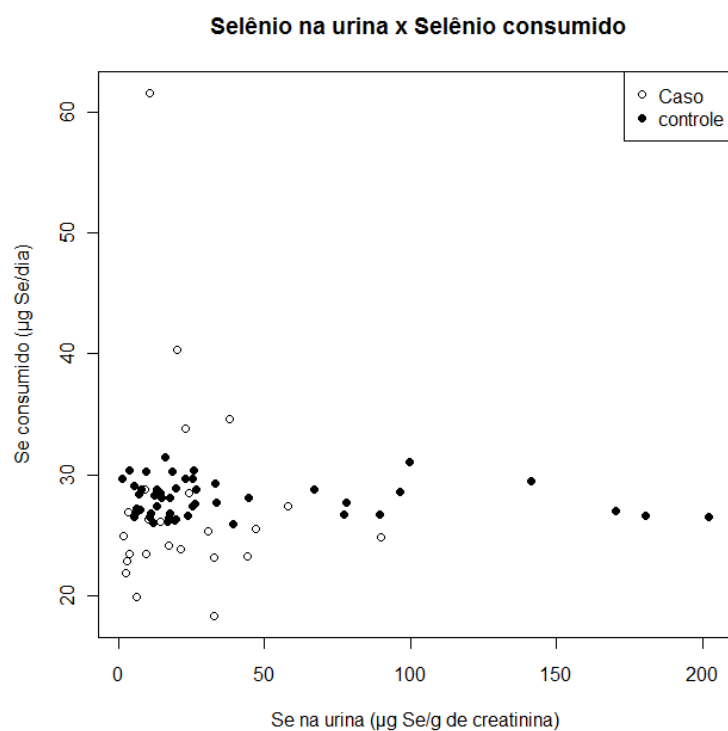


Gráfico A23: Gráfico de dispersão das variáveis Selênio nos eritrócitos e Selênio no plasma.

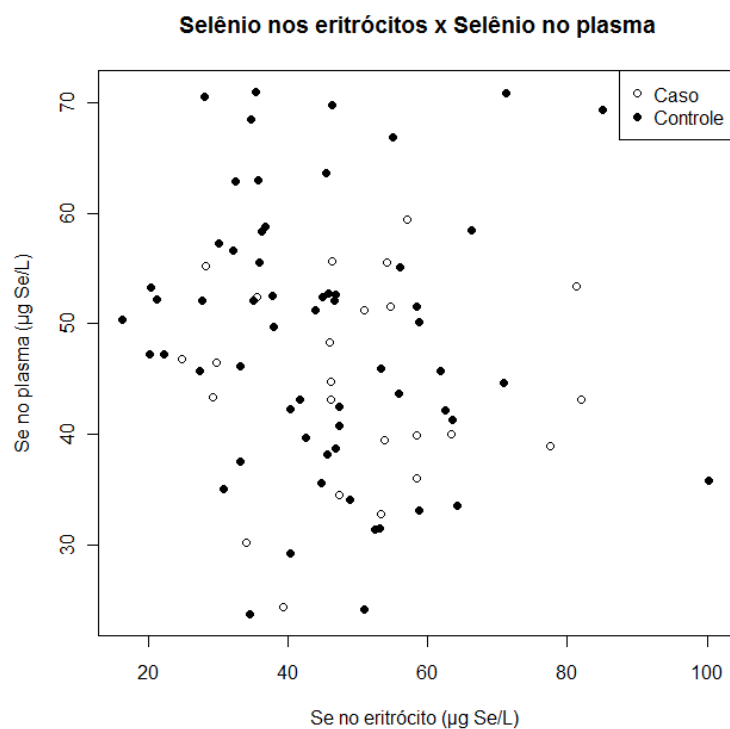


Gráfico A24: Gráfico de dispersão das variáveis Selênio nos eritrócitos e Selênio consumido.

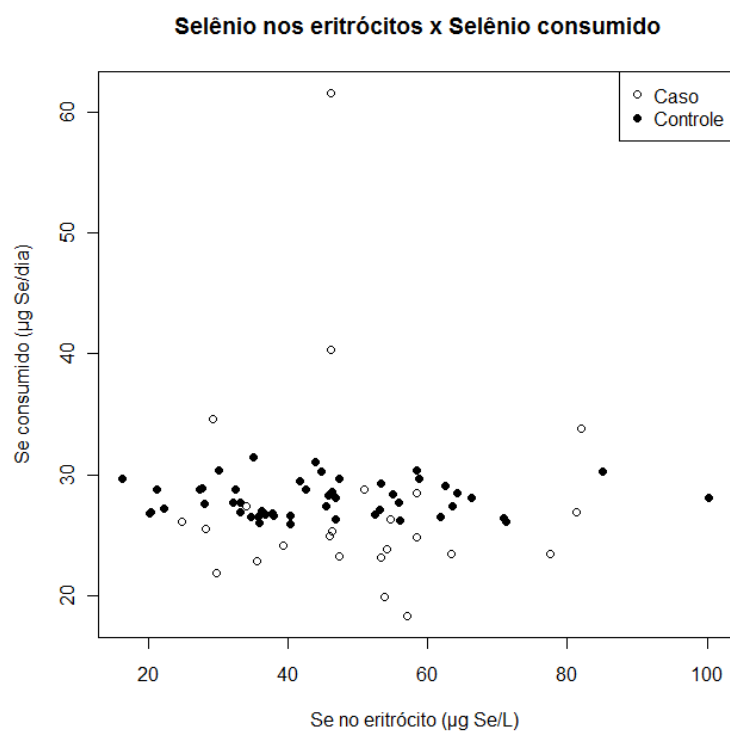


Gráfico A25: Gráfico de dispersão das variáveis Selênio consumido e Selênio no plasma.

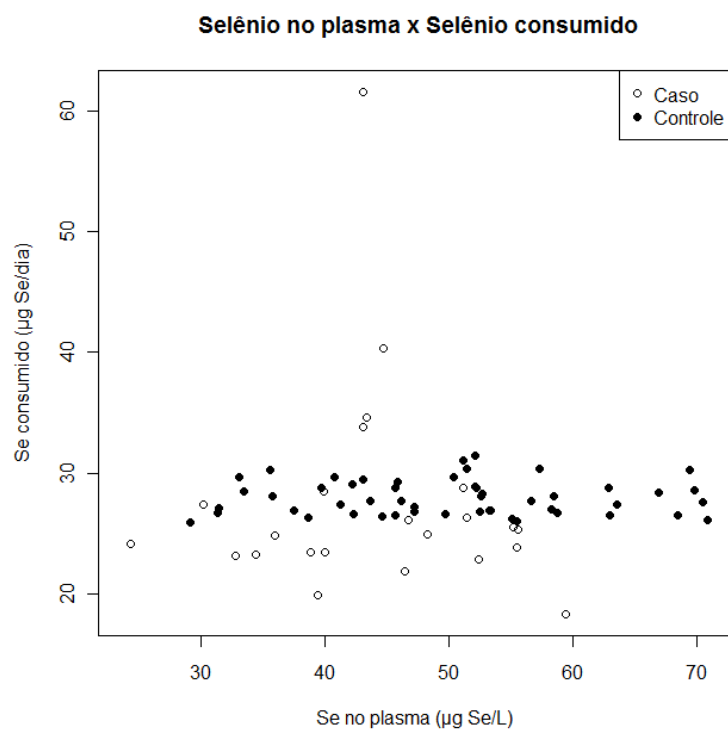


Gráfico A26: Gráfico de dispersão das variáveis GPx e Carboidratos.

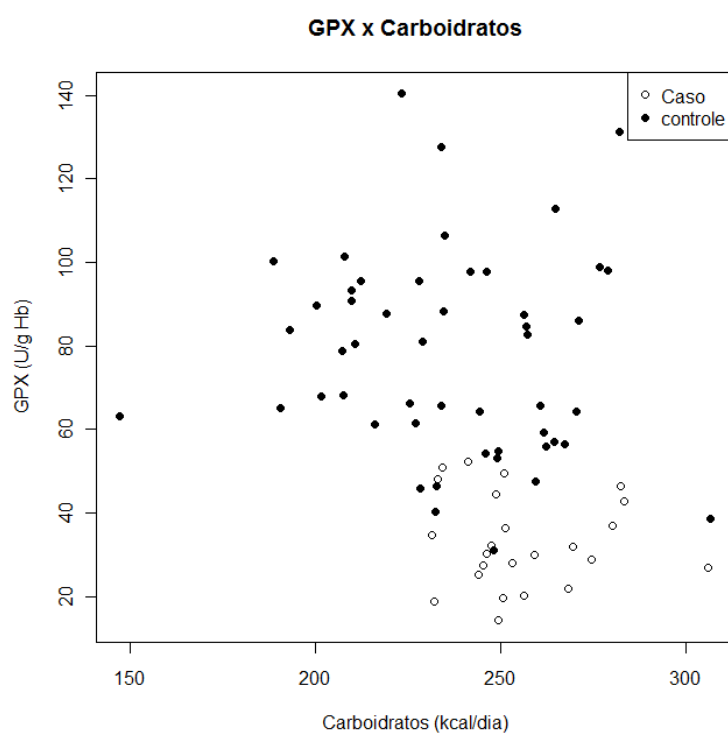


Gráfico A27: Gráfico de dispersão das variáveis SOD e Carboidratos.

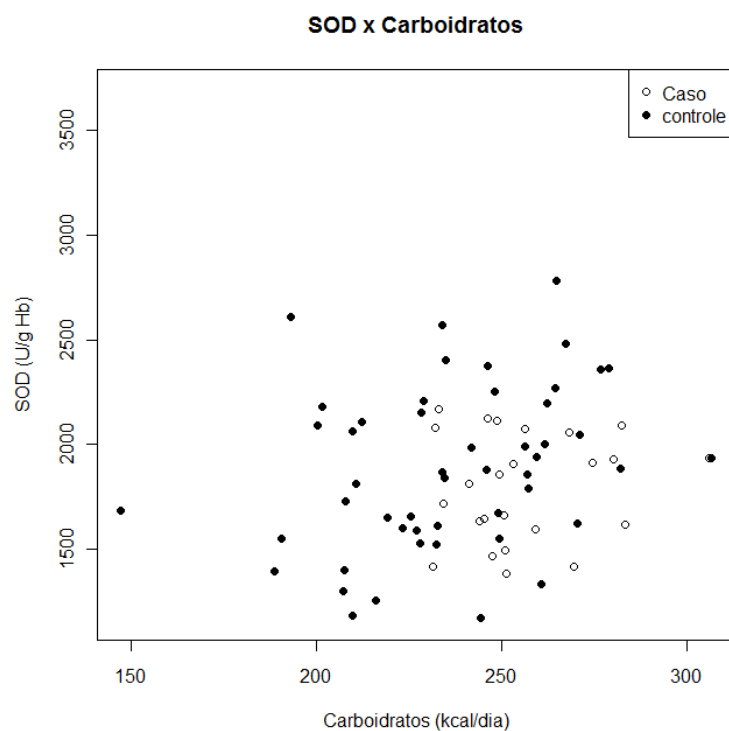


Gráfico A28: Gráfico de dispersão das variáveis alfa-tocoferol e Carboidratos.

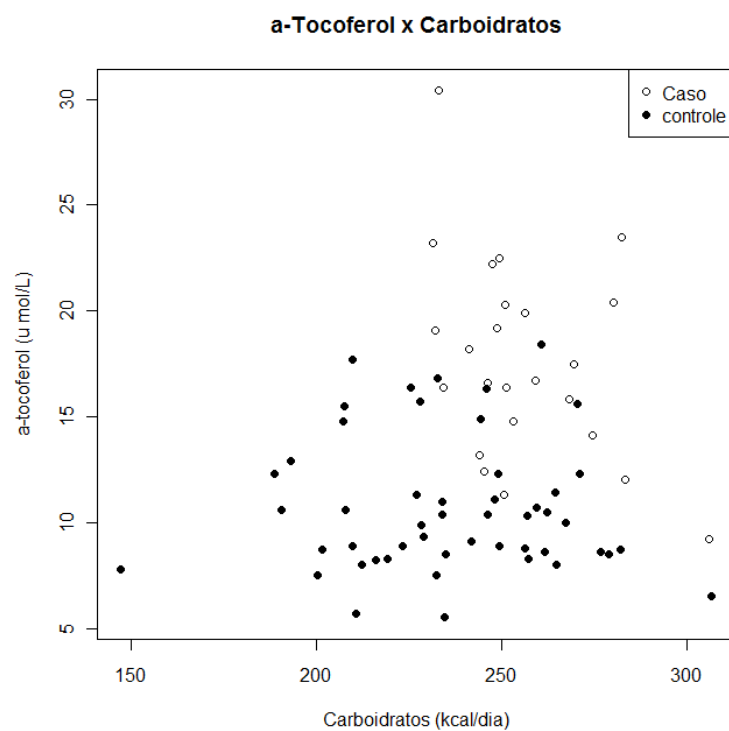


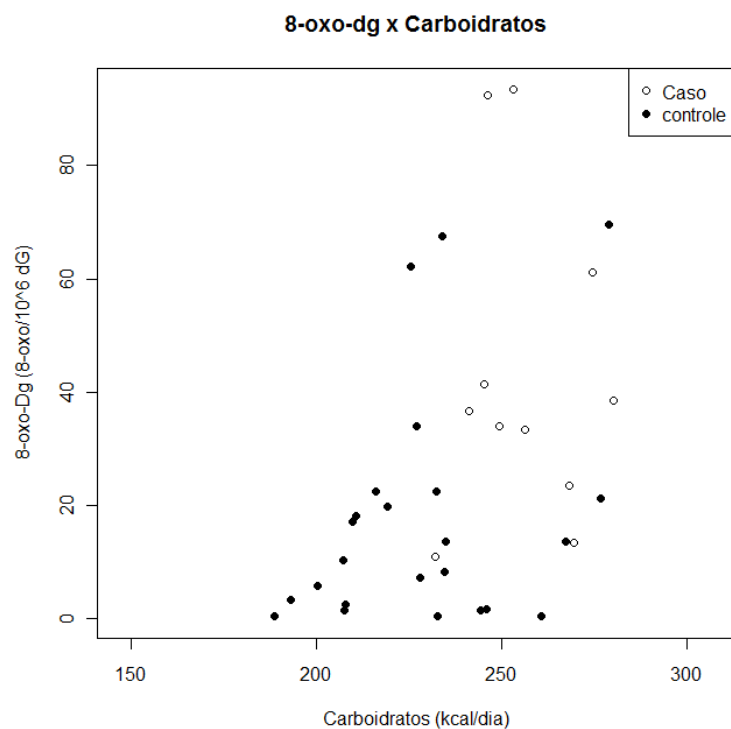
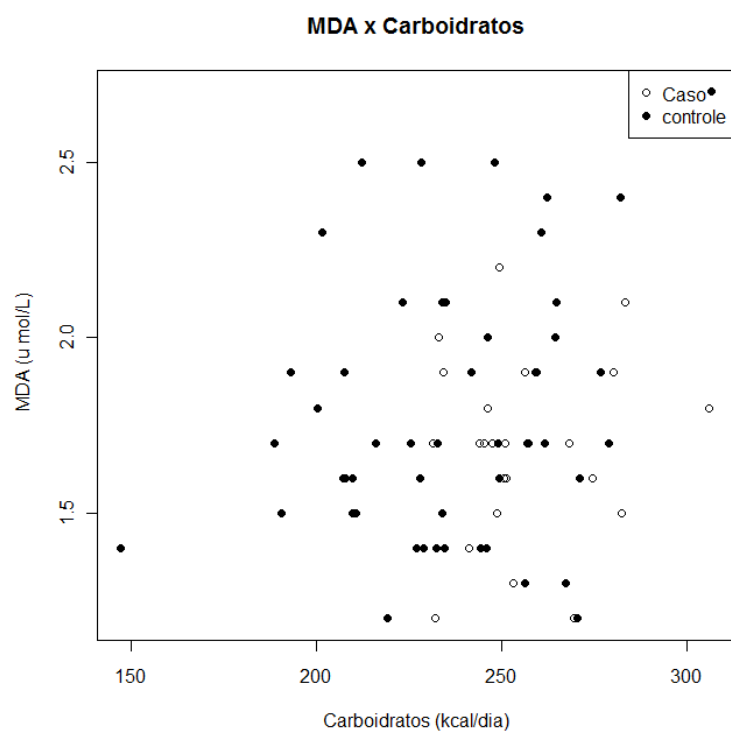
Gráfico A29: Gráfico de dispersão das variáveis 8-oxo-dg e Carboidratos.**Gráfico A30:** Gráfico de dispersão das variáveis MDA e Carboidratos.

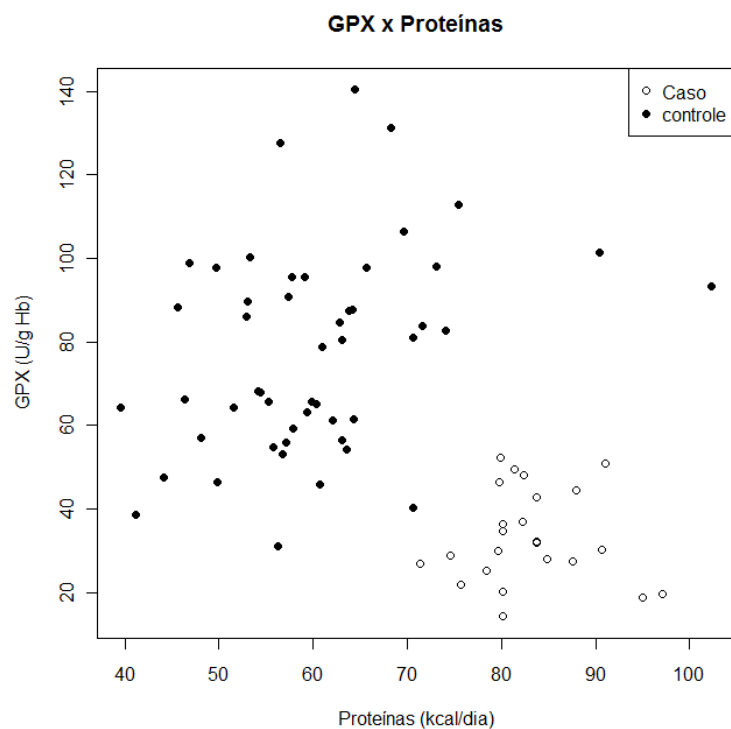
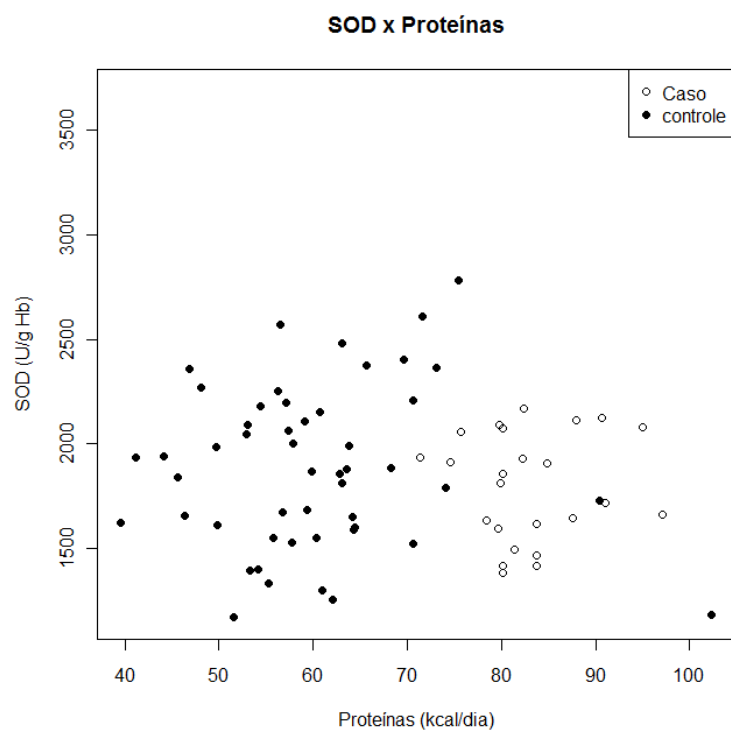
Gráfico A31: Gráfico de dispersão das variáveis GPX e Proteínas.**Gráfico A32:** Gráfico de dispersão das variáveis SOD e Proteínas.

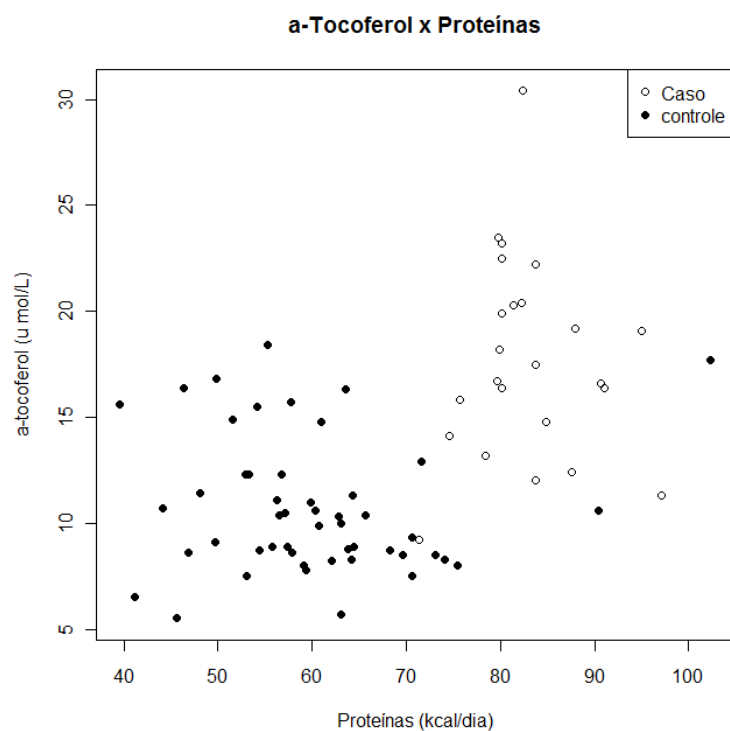
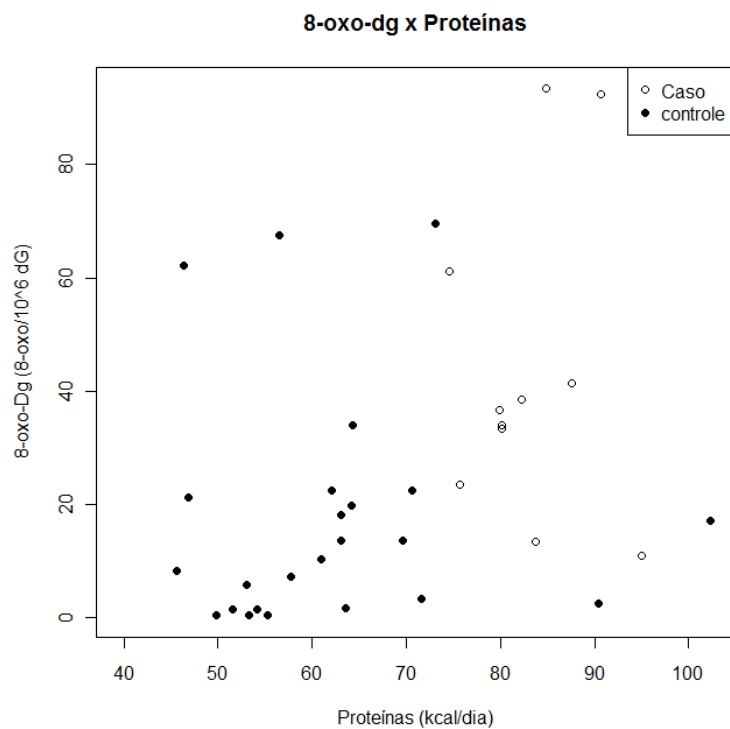
Gráfico A33: Gráfico de dispersão das variáveis alfa-tocoferol e Proteínas.**Gráfico A34:** Gráfico de dispersão das variáveis 8-oxo-dg e Proteínas.

Gráfico A35: Gráfico de dispersão das variáveis MDA e Proteínas.

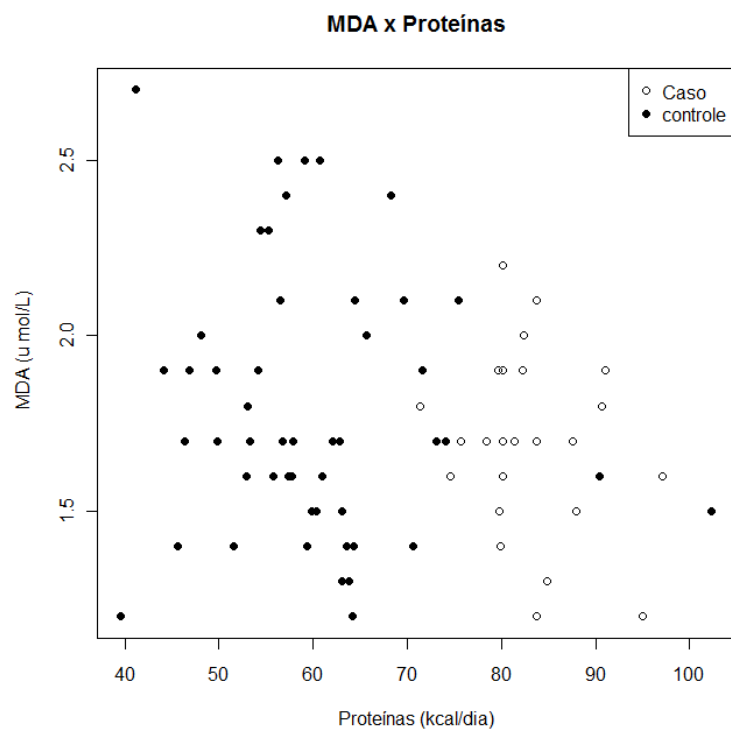


Gráfico A36: Gráfico de dispersão das variáveis GPx e Concentração de selênio na urina.

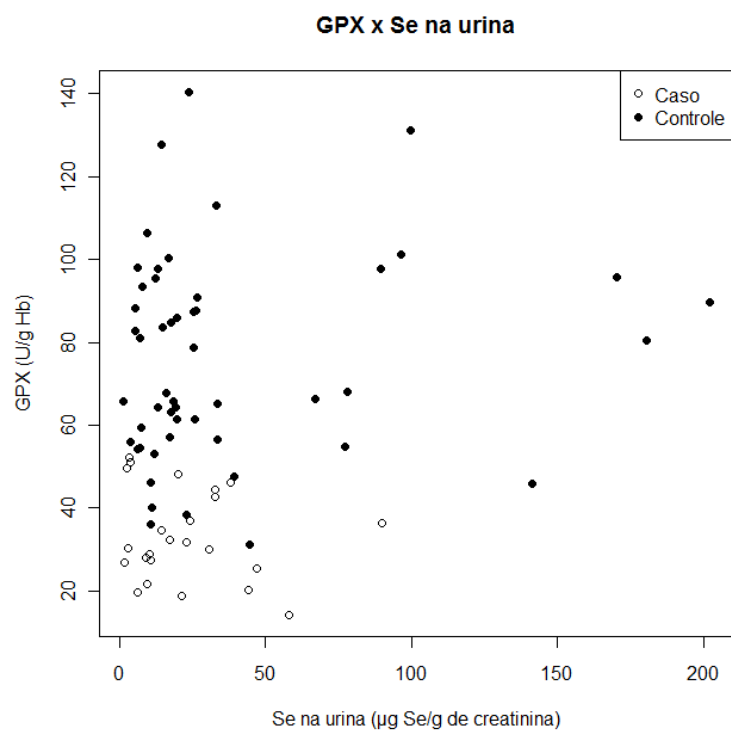


Gráfico A37: Gráfico de dispersão das variáveis SOD e Concentração de selênio na urina.

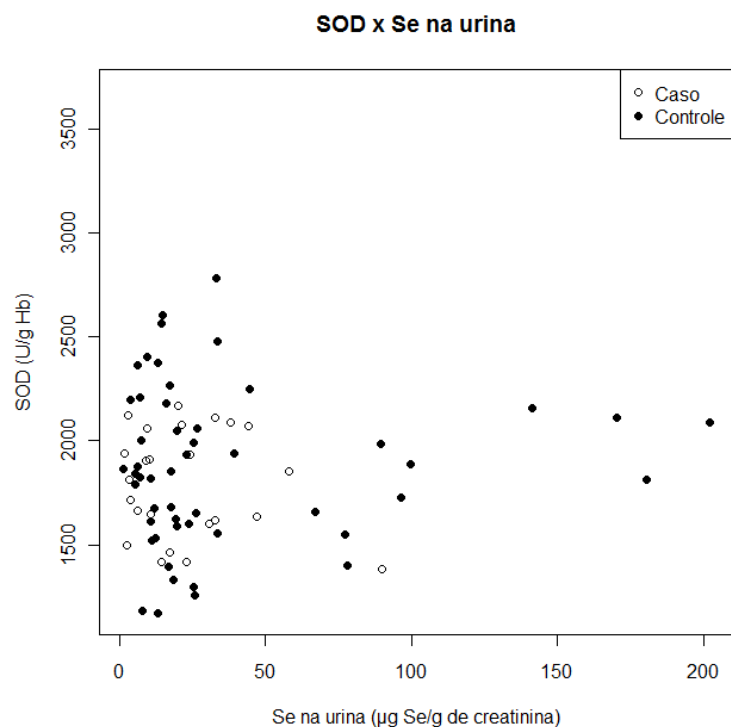


Gráfico A38: Gráfico de dispersão das variáveis alfa-tocoferol e Concentração de selênio na urina.

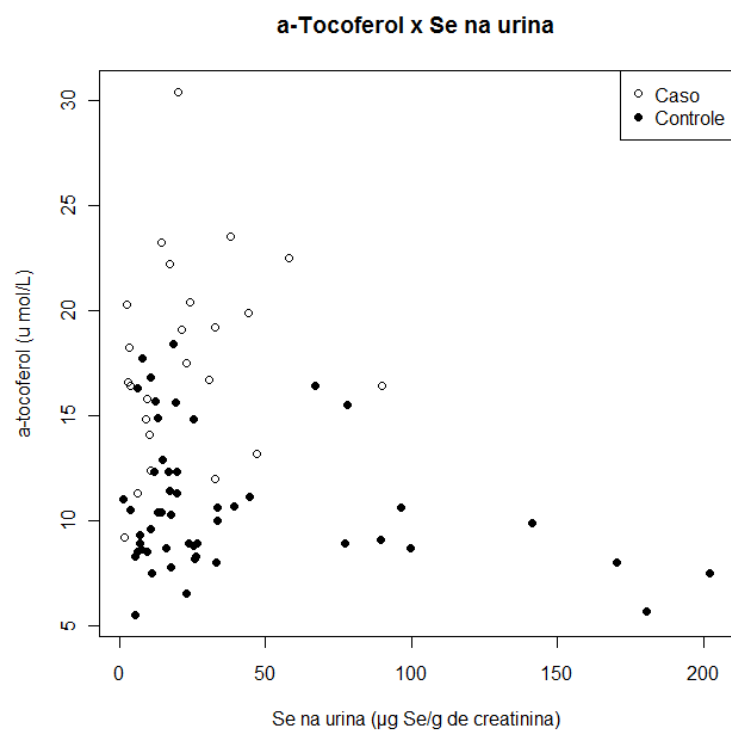


Gráfico A39: Gráfico de dispersão das variáveis 8-oxo-dg e Concentração de selênio na urina.

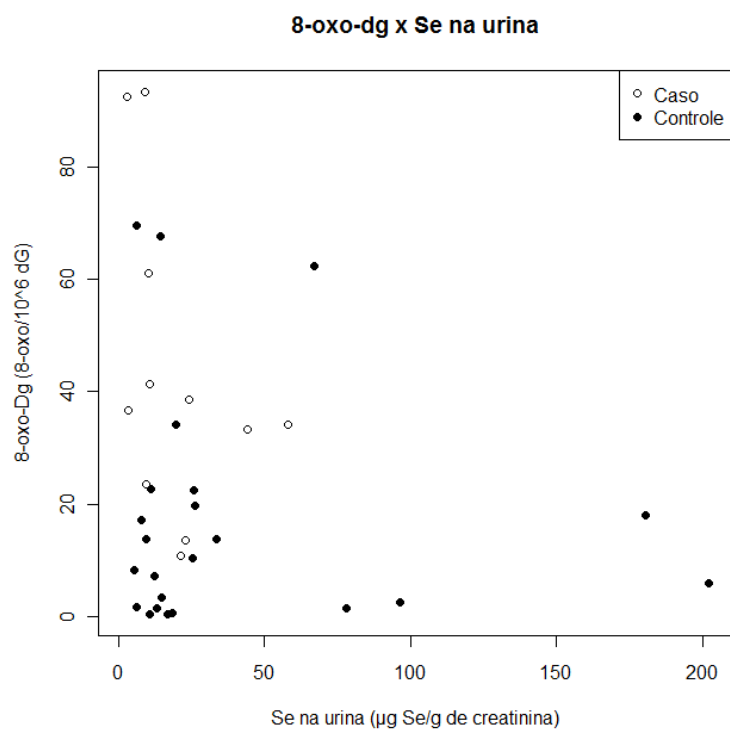


Gráfico A40: Gráfico de dispersão das variáveis MDA e Concentração de selênio na urina.

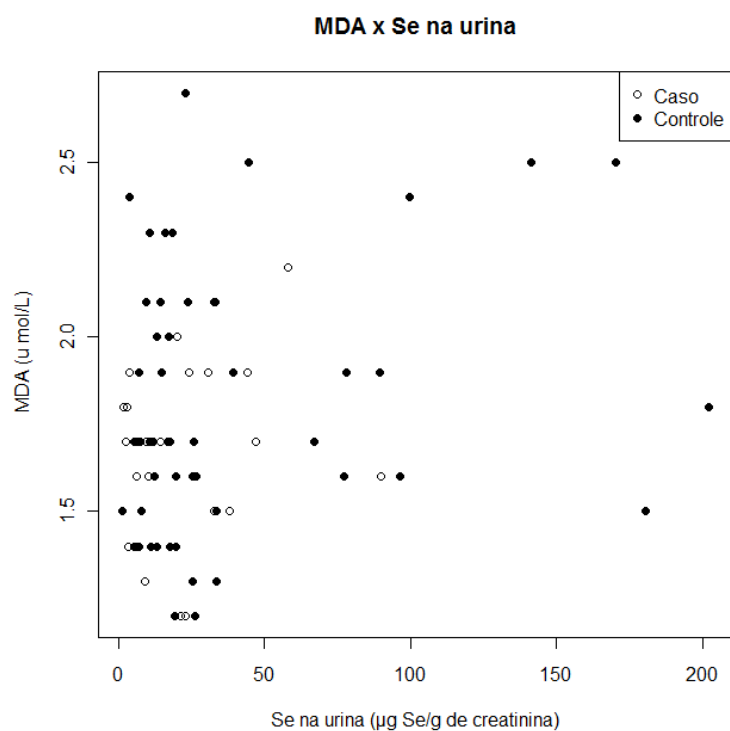


Gráfico A41: Gráfico de dispersão das variáveis GPx e Tempo de tratamento.

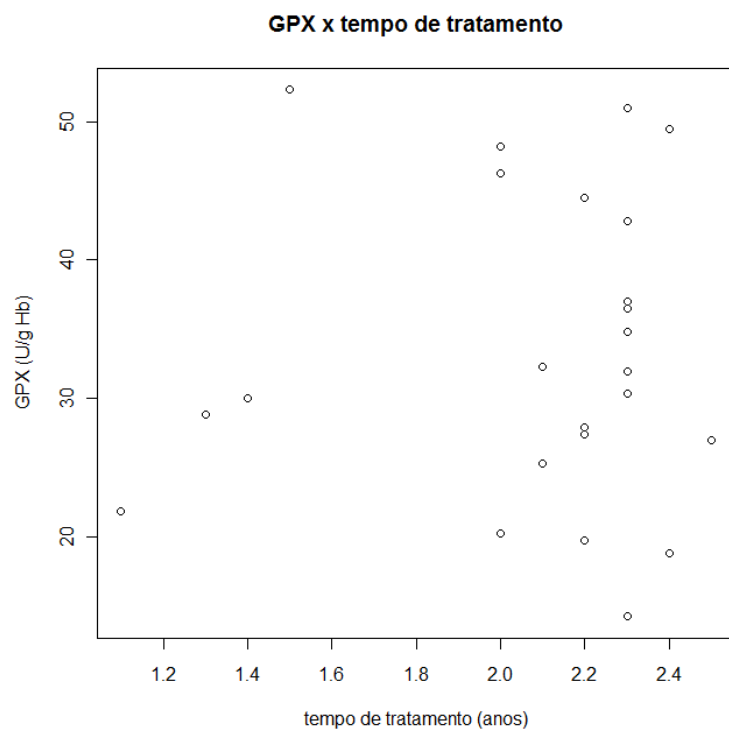


Gráfico A42: Gráfico de dispersão das variáveis SOD e Tempo de tratamento.

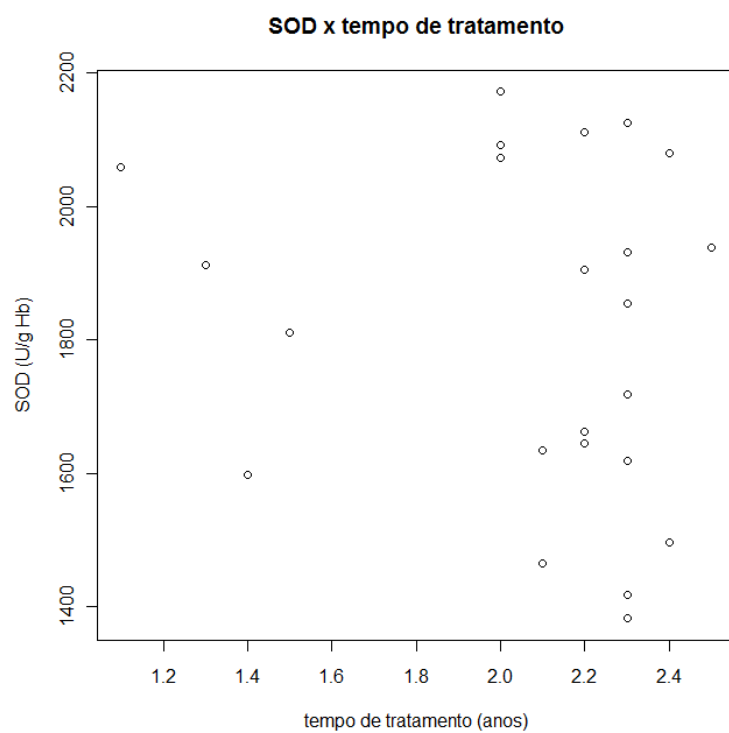


Gráfico A43: Gráfico de dispersão das variáveis alfa-tocoferol e Tempo de tratamento.

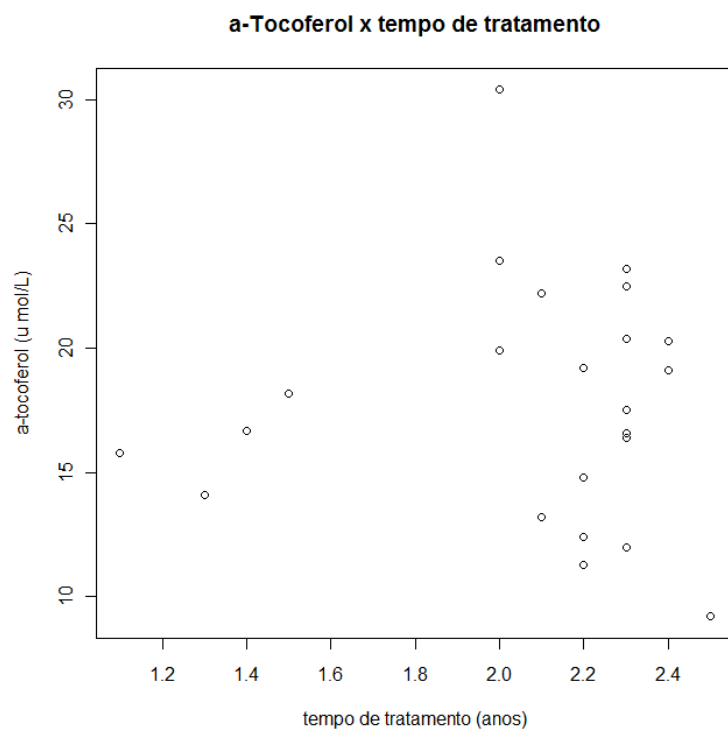


Gráfico A44: Gráfico de dispersão das variáveis 8-oxo-dg e Tempo de tratamento.

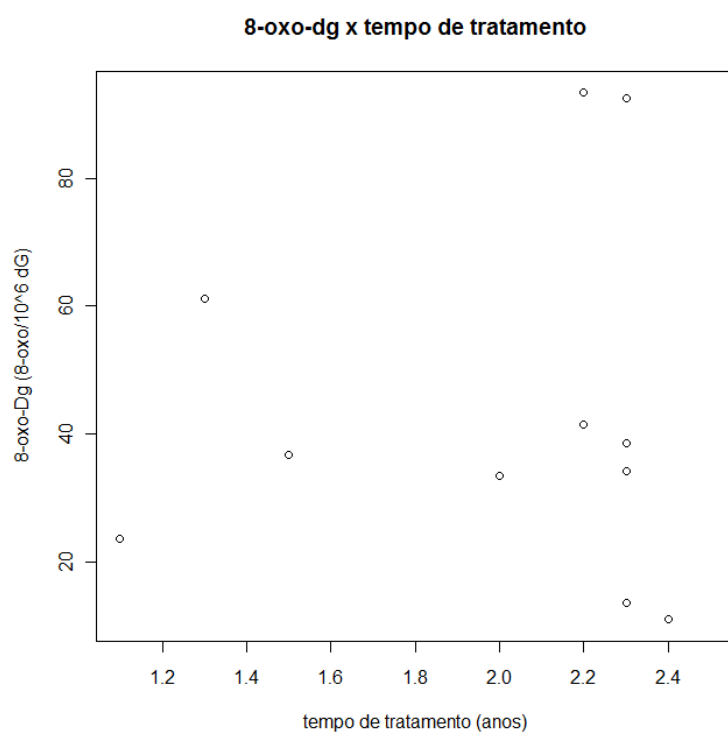


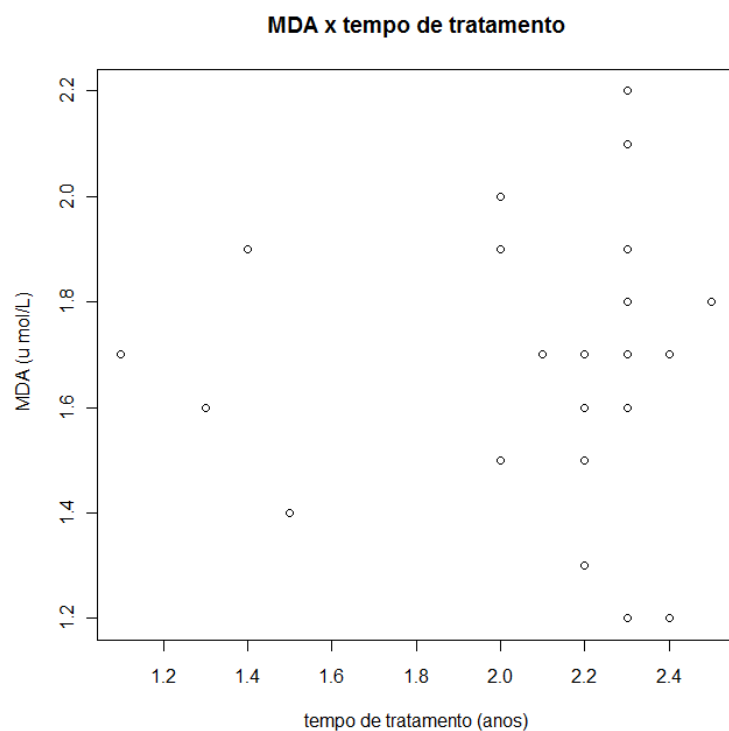
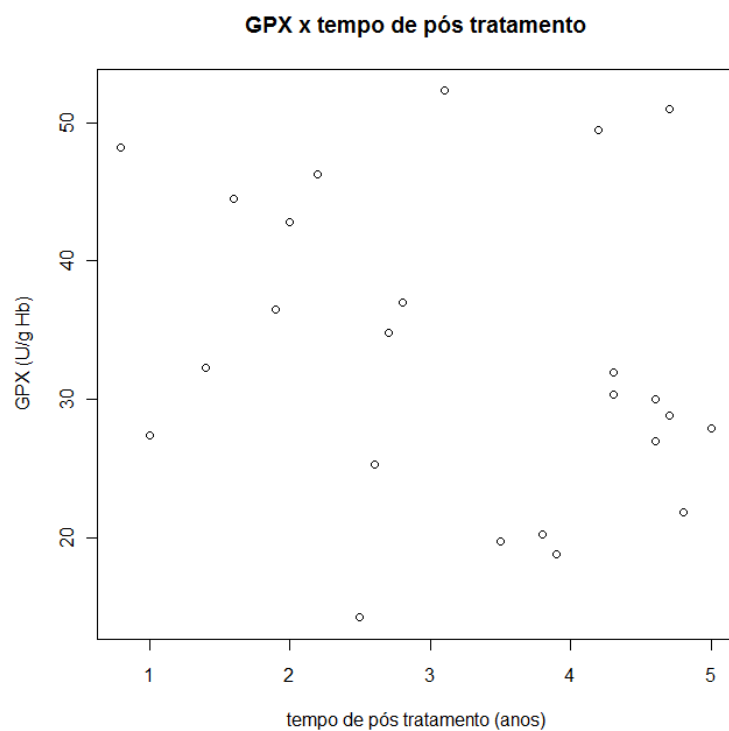
Gráfico A45: Gráfico de dispersão das variáveis MDA e Tempo de tratamento.**Gráfico A46:** Gráfico de dispersão das variáveis GPx e Tempo de pós tratamento.

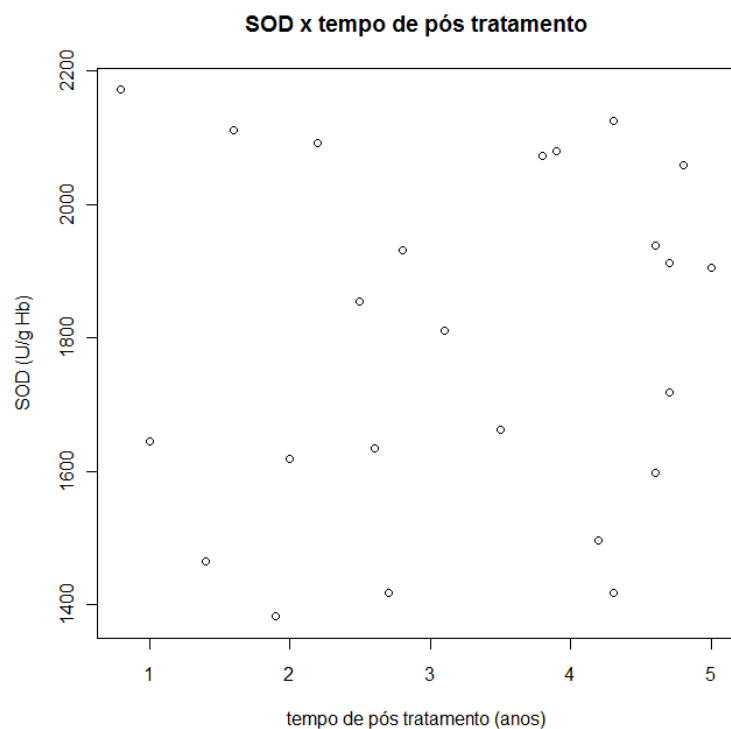
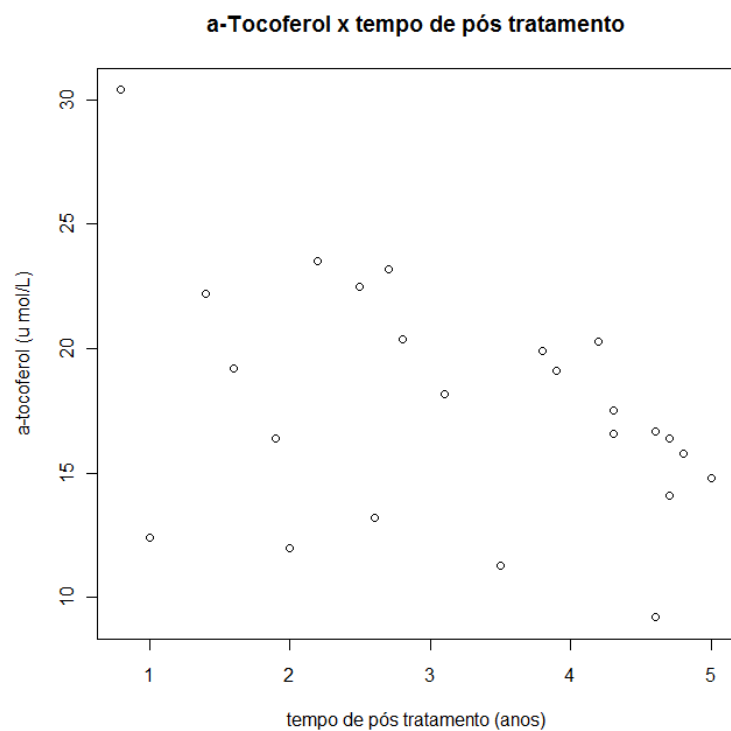
Gráfico A47: Gráfico de dispersão das variáveis SOD e Tempo de pós tratamento.**Gráfico A48:** Gráfico de dispersão das variáveis alfa-tocoferol e Tempo de pós tratamento.

Gráfico A49: Gráfico de dispersão das variáveis 8-oxo-dg e Tempo de pós tratamento.

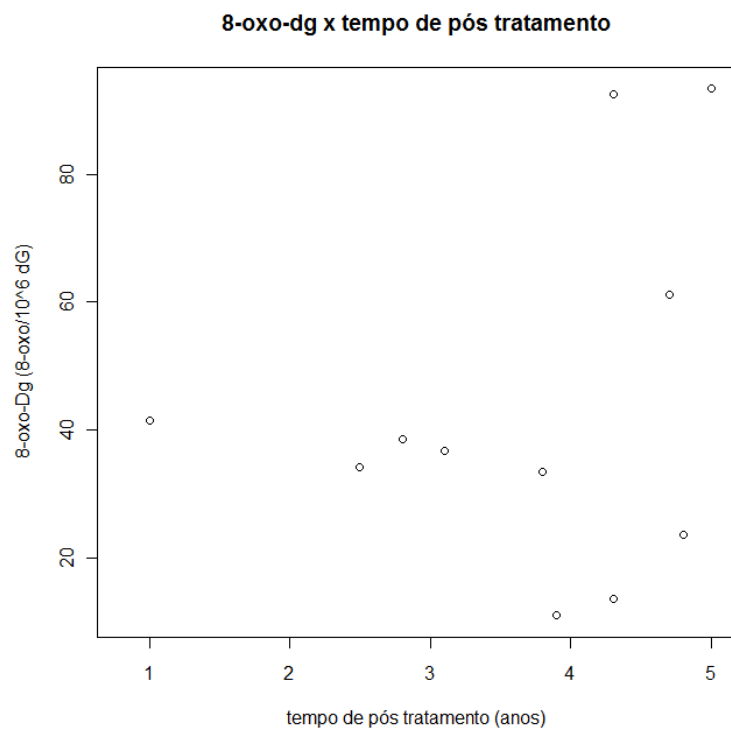


Gráfico A50: Gráfico de dispersão das variáveis MDA e Tempo de pós tratamento.

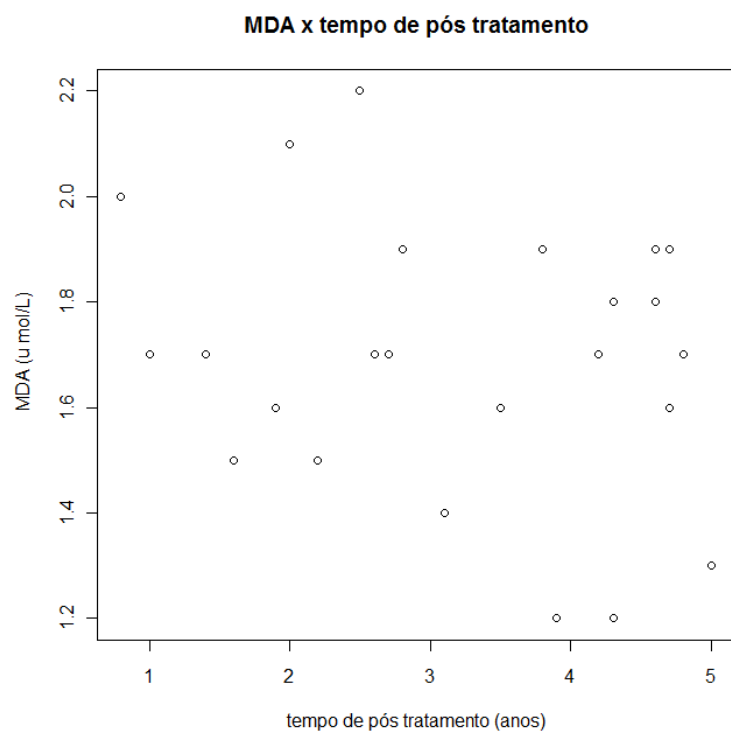


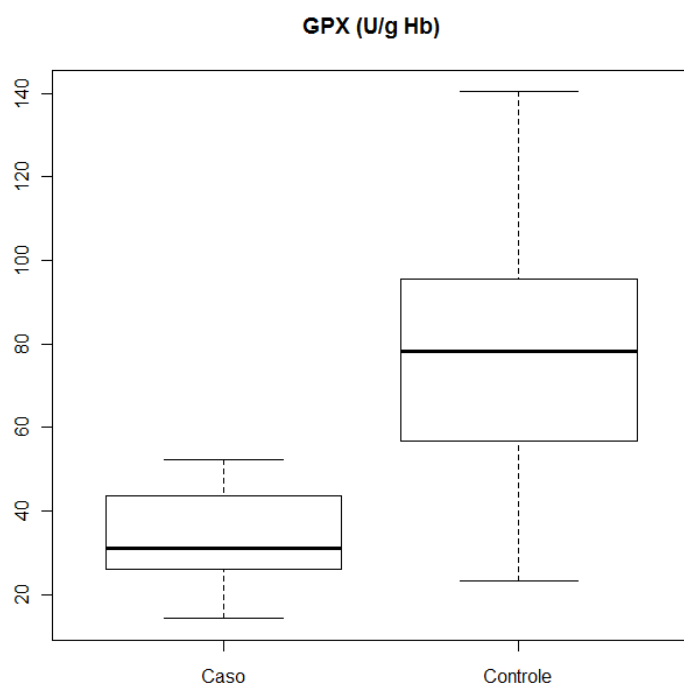
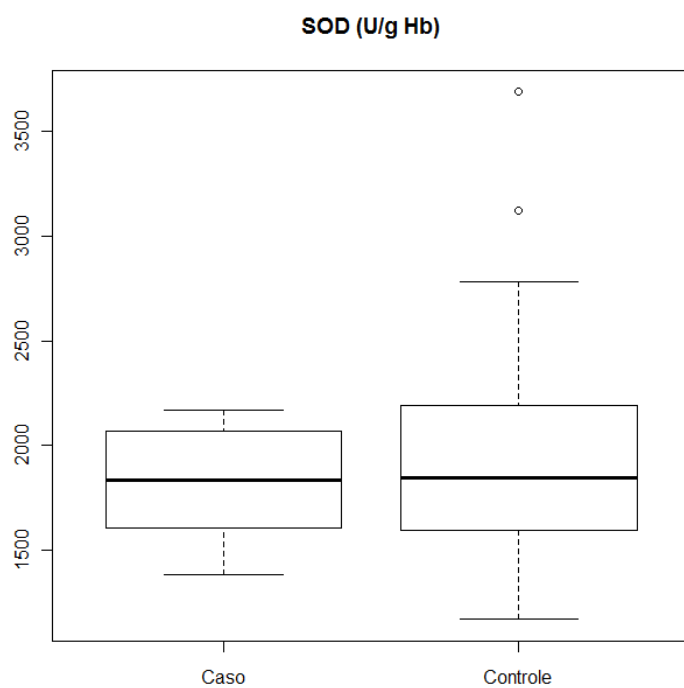
Gráfico A51: Comparação dos grupos quanto à variável GPX.**Gráfico A52:** Comparação dos grupos quanto à variável SOD.

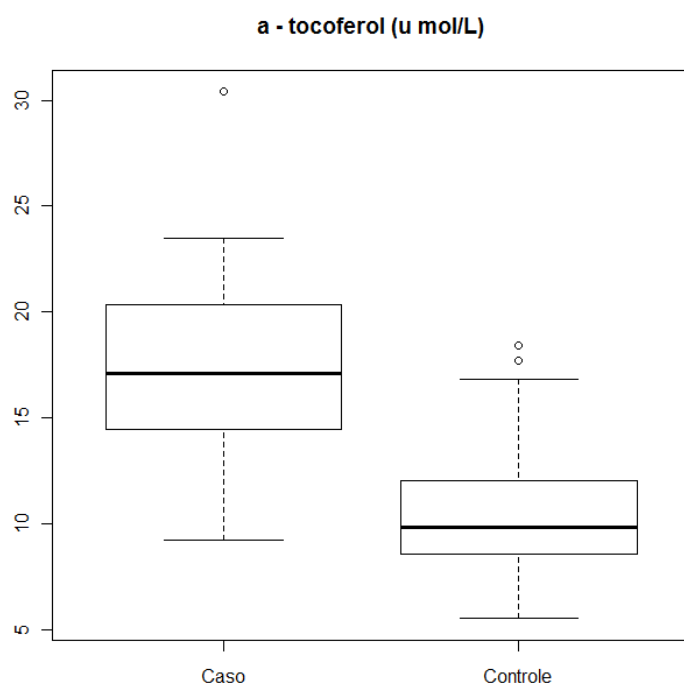
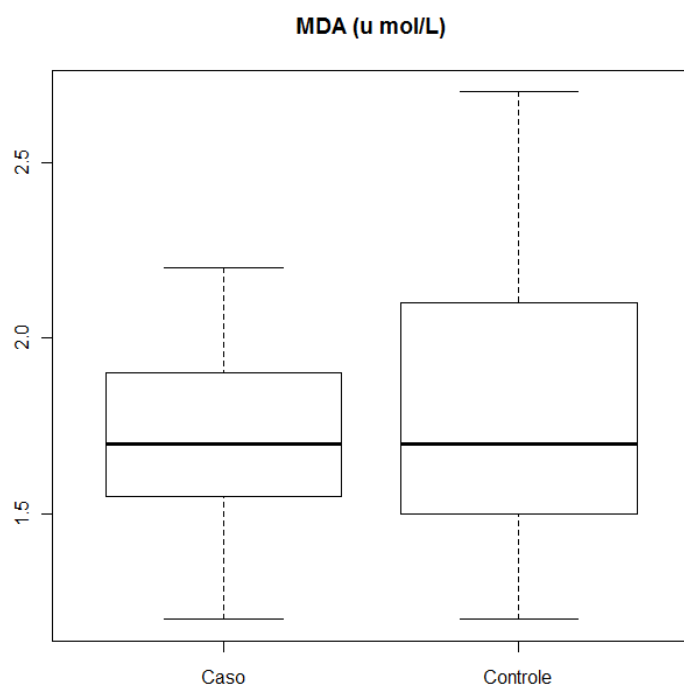
Gráfico A53: Comparação dos grupos quanto à variável alfa-tocoferol.**Gráfico A54:** Comparação dos grupos quanto à variável MDA.

Gráfico A55: Comparação dos grupos quanto à variável 8-oxo-dg.

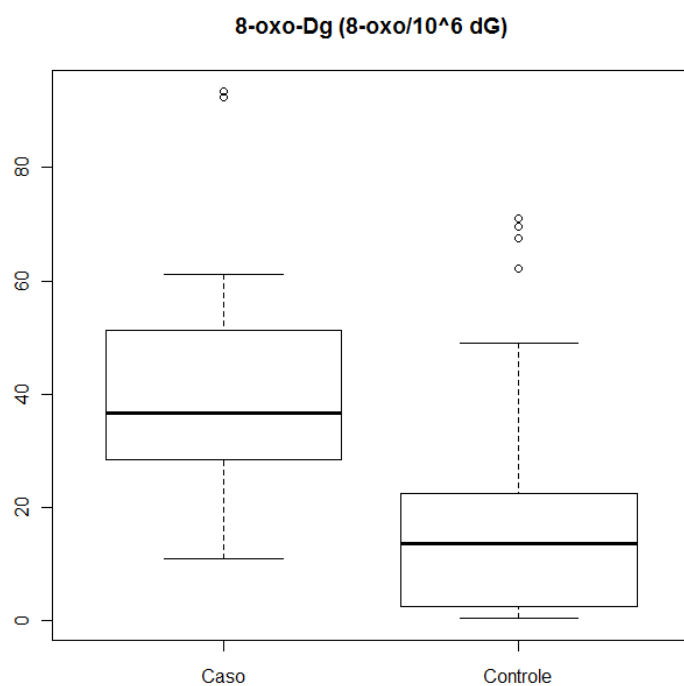


Gráfico A56: Gráfico de radar para as variáveis indicativas de estresse oxidativo.

● Grupo caso ● Grupo controle

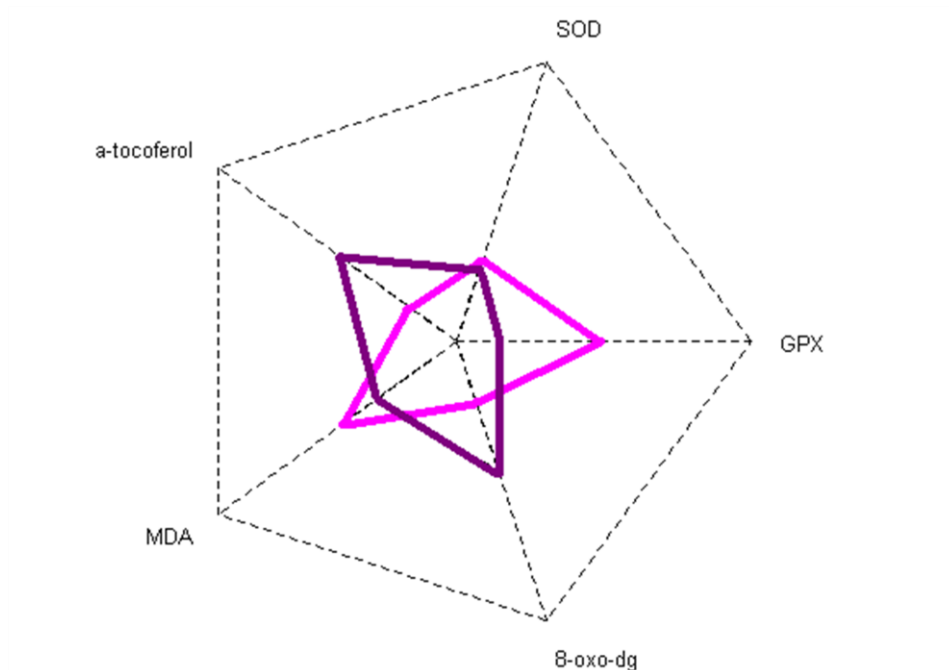


Gráfico A57: Gráfico quantil quantil para o modelo final da variável GPX.

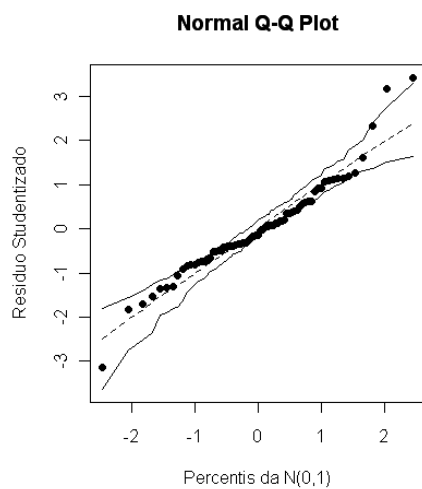


Gráfico A58: Gráficos da análise de diagnóstico e sensibilidade para o modelo final da variável GPX.

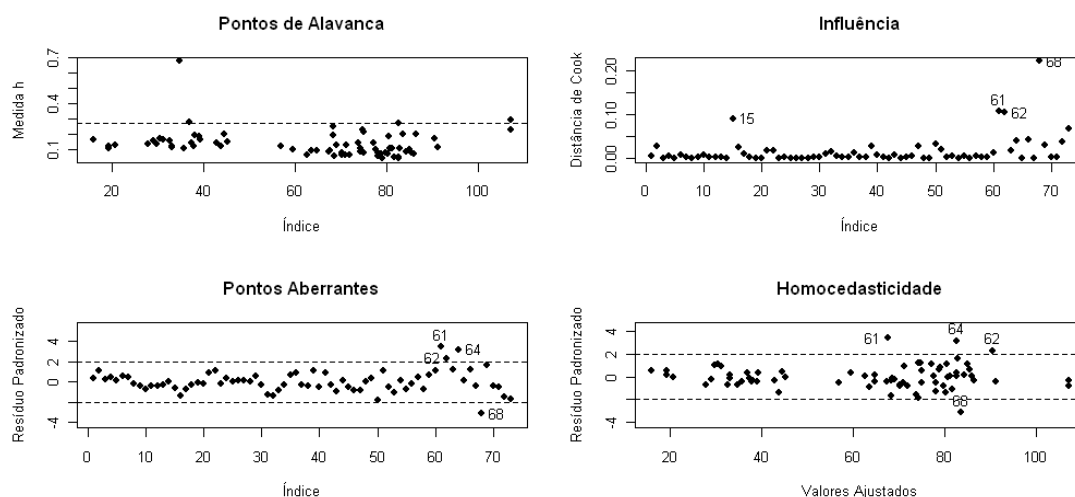


Gráfico A59: Gráfico quantil quantil para o modelo final da variável SOD.

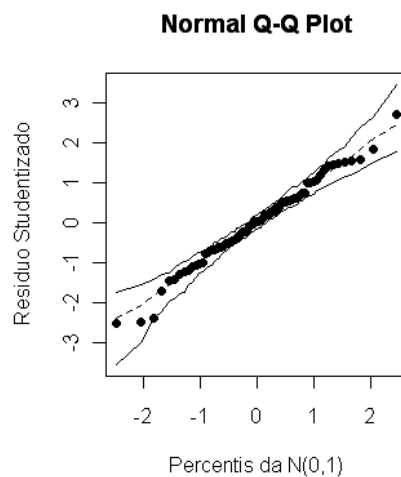


Gráfico A60: Gráficos da análise de diagnóstico e sensibilidade para o modelo final da variável SOD.

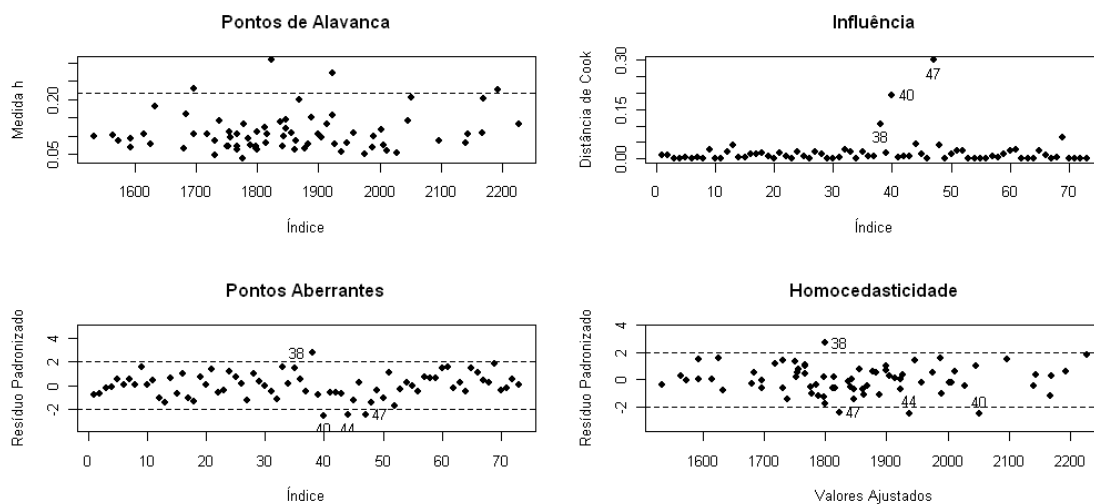


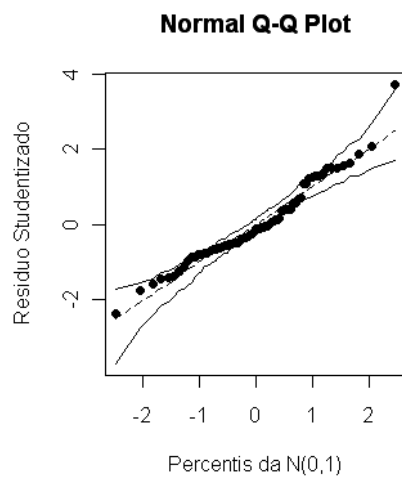
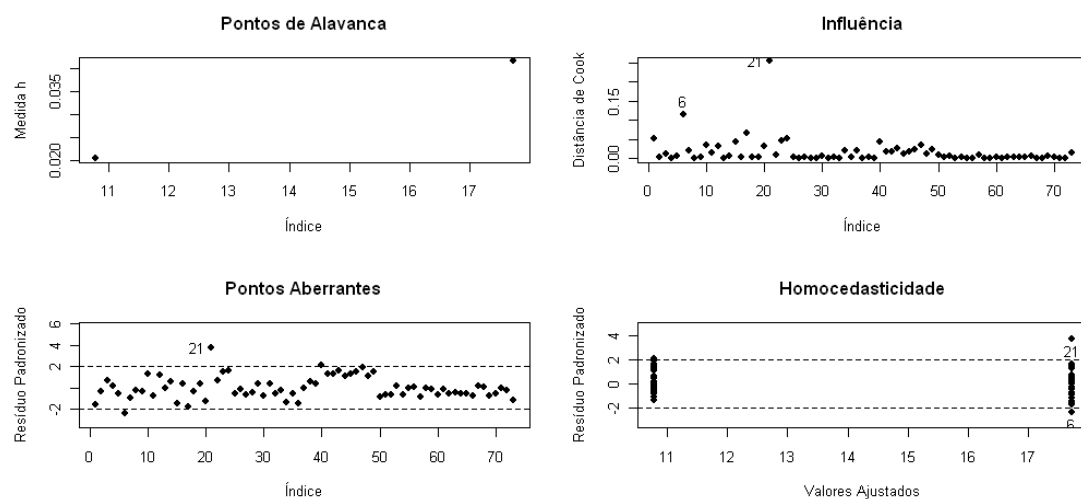
Gráfico A61: Gráfico quantil quantil para o modelo final da variável alfa-tocoferol**Gráfico A62:** Gráficos da análise de diagnóstico e sensibilidade para o modelo final da variável alfa-tocoferol

Gráfico A63: Gráfico quantil quantil para o modelo final da variável MDA

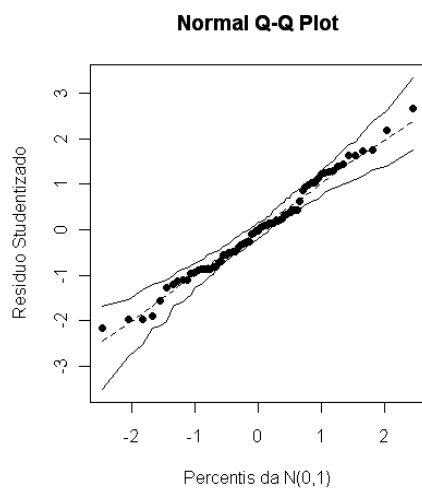


Gráfico A64: Gráficos da análise de diagnóstico e sensibilidade para o modelo final da variável MDA.

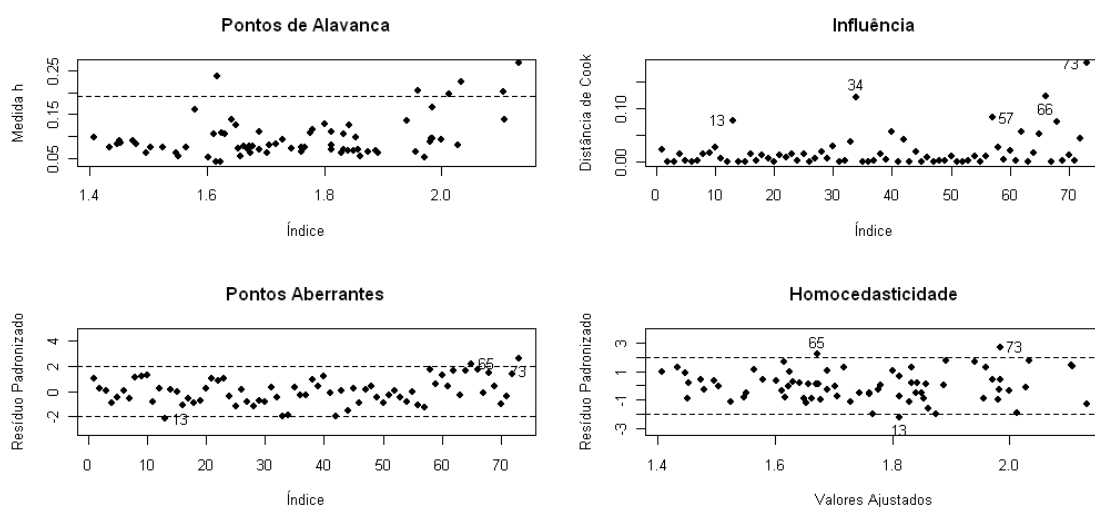
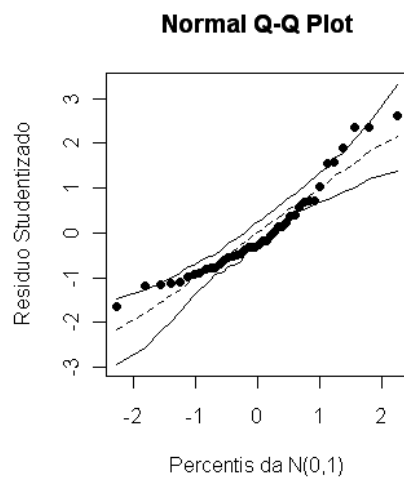
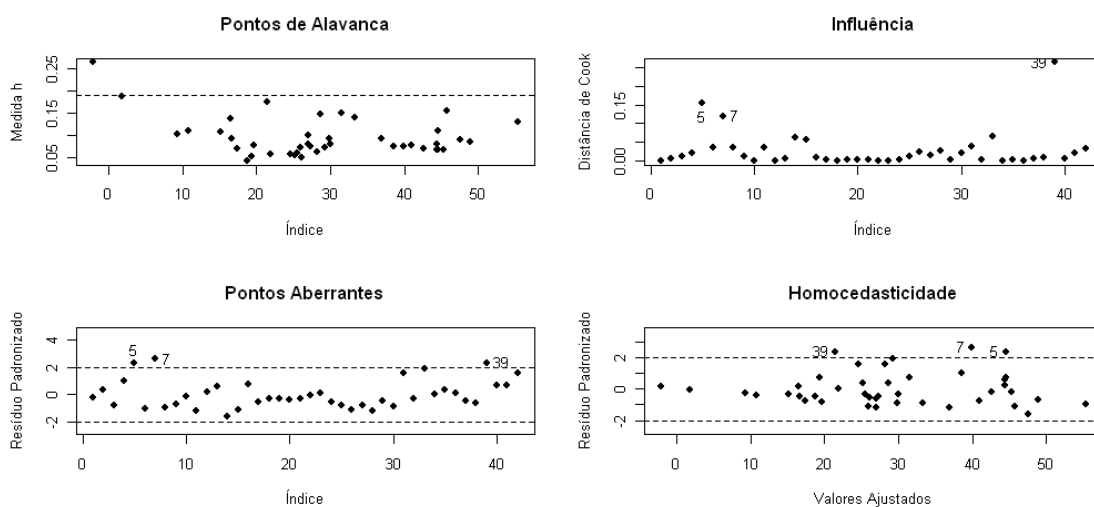


Gráfico A65: Gráfico quantil quantil para o modelo final da variável 8-oxo-dg**Gráfico A66:** da análise de diagnóstico e sensibilidade para o modelo final da variável 8-oxo-dg

Apêndice B

Tabelas da análise inferencial

Tabela B1: Ajustes dos modelos para a variável GPX na análise de sensibilidade.

GPX	Modelo completo		Modelo sem pontos de alavanca		Modelo sem ambos	
Variável	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p
Intercepto	29,80	0,44	17,87	0,68	22,65	0,51
Grupo caso (tratado há menos tempo)	-54,35	<0,01	-53,33	<0,01	-49,04	<0,01
Grupo caso (tratado há mais tempo)	-63,33	<0,01	-61,90	<0,01	-58,83	<0,01
Carboidrato	0,02	0,81	0,02	0,82	0,00	0,98
Proteína	0,71	<0,01	0,71	0,01	0,63	0,00
SE na urina	0,04	0,56	0,04	0,55	0,03	0,51
SE consumido	0,01	0,99	0,44	0,60	0,30	0,63
SE no plasma	0,14	0,56	0,14	0,57	0,18	0,34
SE no eritrócito	0,11	0,44	0,11	0,45	0,24	0,05
SexoM	-10,20	0,04	-10,04	0,04	-10,49	<0,01

Tabela B2: Ajustes dos modelos para a variável SOD na análise de sensibilidade.

SOD	Modelo completo		Modelo sem pontos de alavanca		Modelo sem pontos aberrantes, influentes e fora da homocedasticidade		Modelo sem ambos	
Variável	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p
Intercepto	724,57	0,22	595,85	0,34	298,08	0,57	336,28	0,55
Grupo caso	-321,40	0,02	-445,49	<0,01	-416,56	<0,01	-400,49	<0,01
Proteína	5,28	0,20	10,62	0,03	7,39	0,08	7,03	0,11
Carboidrato	2,33	0,15	2,28	0,22	3,39	0,02	3,52	0,04
SE no plasma	-7,04	0,09	-6,85	0,10	-6,07	0,10	-5,54	0,15
SE no eritrócito	4,32	0,08	3,45	0,16	4,09	0,07	3,87	0,09
IMC	13,57	0,18	7,64	0,51	12,29	0,16	8,91	0,39
Sexo	133,35	0,11	113,44	0,19	179,29	0,01	175,34	0,03

Tabela B3: Ajustes dos modelos para a variável alfa-tocoferol na análise de sensibilidade.

Alfa-tocoferol	Modelo completo		Modelo sem pontos aberrantes, influentes e fora da homocedasticidade	
	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p
Intercepto	10,78	<0,01	10,78	<0,01
Grupo caso	6,94	<0,01	6,91	<0,01

Tabela B4: Ajustes dos modelos para a variável MDA na análise de sensibilidade.

MDA	Modelo completo		Modelo sem pontos de alavanca		Modelo sem pontos aberrantes, influentes e fora da homocedasticidade		Modelo sem ambos	
Variável	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p
Intercepto	1,02	0,03	1,26	0,01	1,08	0,01	1,11	0,02
Grupo caso	-0,15	0,07	-0,16	0,07	-0,09	0,24	0,08	0,28
Carboidrato	0,00	0,16	0,00	0,40	0,00	0,21	0,00	0,68
SE no plasma	-0,01	0,15	-0,01	0,08	-0,01	0,11	-0,01	0,10
SE no eritrócito	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,00
SE na urina	0,00	0,01	0,00	0,08	0,00	0,01	0,00	0,00
Sexo	0,15	0,05	0,13	0,09	0,10	0,14	0,12	0,09

Tabela B5: Ajustes dos modelos para a variável 8-oxo-dg na análise de sensibilidade.

8-oxo-dg	Modelo completo		Modelo sem pontos de alavanca		Modelo sem pontos aberrantes, influentes e fora da homocedasticidade		Modelo sem ambos	
Variável	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p	Estimativa	Valor-p
Intercepto	58,58	<0,01	596,18	0,01	572,22	0,00	589,89	<0,01
Grupo caso	22,14	0,01	223,54	0,01	167,15	0,03	171,91	0,03
SE no plasma	-0,46	0,18	-0,47	0,19	-0,47	0,12	-0,49	0,12
SE no eritrócito	-0,34	0,13	-0,35	0,16	-0,34	0,08	-0,37	0,09