

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

**Centro de Estatística Aplicada**

**Relatório de Análise Estatística**

RAE-CEA-23P17

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:**

**“Discrepâncias entre avaliação clínica, funcional e imagem na recuperação de  
1 ano de pacientes com Covid-19 de moderada a grave”**

**Airlane Pereira Alencar**

**Ana Paula Lopes Cavalcante**

**Camila Camelo Cavalcanti Pereira**

**Francisco Marcelo Monteiro da Rocha**

**Verena Christian Saêta**

**São Paulo, dezembro de 2023**

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP**

**TÍTULO:** Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Discrepâncias entre avaliação clínica, funcional e imagem na recuperação de 1 ano de pacientes com Covid-19 de moderada a grave”.

**PESQUISADORA:** Flavia Neri Folchini

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. Andre Luis Pereira de Albuquerque

**INSTITUIÇÃO:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP)

**FINALIDADE DO PROJETO:** Doutorado

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:**

- Airlane Pereira Alencar
- Ana Paula Lopes Cavalcante
- Camila Camelo Cavalcanti Pereira
- Francisco Marcelo Monteiro da Rocha
- Verena Christian Saêta

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:** ALENCAR, A.P.; CAVALCANTE, A.P.L.; PEREIRA, C.C.C.; ROCHA, F.M.M.; SAÊTA, V.C. (2023). **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Discrepâncias entre avaliação clínica, funcional e imagem na recuperação de 1 ano de pacientes com Covid-19 de moderada a grave”**. São Paulo, IME-USP. (RAE–CEA-23P17)

## FICHA TÉCNICA

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BOLFARINE, H.; SANDOVAL, M. C. (2010). **Introdução à Inferência Estatística**, 2a ed., Rio de Janeiro: SBM.

HOLLANDER, M.; WOLFE, D.A. (1973). *Nonparametric Statistical Methods*. **New York: John Wiley & Sons**, 115-120.

MORETTIN, P. A.; BUSSAB, W. O. (2017). **Estatística básica**. 9a edição. Saraiva Educação SA.

NETER, J.; KUTNER, M.H.; NACHTSHEIM, C.J.; LI, W. (2005) **Applied Linear Statistical Models**. 5th Edition, McGraw-Hill, Irwin, New York.

ROSS, S.M. (2014). **Introduction to Probability Models**. 10th Edition, Academic Press, San Diego, CA.

SINGER, J.M.; NOBRE, J.S.; ROCHA, F.M.M. (2018). **Análise de Dados Longitudinais** (versão parcial preliminar).

SINGER, J.M.; ROCHA, F.M.M.; NOBRE, J.S. (2017). Graphical tools for detecting departures from linear mixed model assumptions and some remedial measures. **International Statistical Review** 85, 290–324.

### PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Word for Windows (versão 2016)

Microsoft Excel for Windows (versão 2016)

RStudio for Windows (versão 4.3.1)

**TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:**

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Testes de Hipóteses Paramétricas (05:010)

Testes de Hipóteses Não Paramétricas (05:070)

Estimação Paramétrica Unidimensional (04:010)

Estimação Paramétrica Multidimensional (04:160)

Análise de Variância com Efeitos Fixos (08:010)

Análise de Variância com Modelos Mistos (08:030)

**ÁREA DE APLICAÇÃO:**

Medicina Epidemiologia (14:040)

Medicina Clínica (14:990)

## Resumo

O estudo em questão abrangeu um acompanhamento detalhado de pacientes com COVID-19 de moderada a grave ao longo de 12 meses, conduzindo quatro visitas de avaliação, sendo três visitas de acompanhamento que incluíram informações clínicas, testes de função pulmonar, troca gasosa, avaliação da capacidade de exercício e tomografias de tórax. Dessa forma, 121 pacientes tiveram seus dados coletados durante visitas de acompanhamento realizadas em 3, 6 e 12 meses após a hospitalização inicial. Os pacientes foram classificados com base nas tomografias de tórax em três grupos, permitindo uma análise abrangente da evolução do estado de saúde ao longo do tempo fundamentada em nove variáveis clínicas selecionadas. O objetivo principal é identificar possíveis discrepâncias entre variáveis clínicas e funcionais e as avaliações radiológicas no período de um ano após o contágio pela doença.

Para uma compreensão completa ao longo do período, gráficos de perfis individuais e matrizes de transição entre grupos foram construídos para acompanhar o quadro de saúde dos pacientes. Devido ao caráter longitudinal do estudo, notou-se uma crescente presença de dados faltantes ao longo das visitas.

Foram ajustados nove modelos lineares mistos gaussianos, um para cada variável clínica, considerando grupos derivados das tomografias e as visitas de 3, 6 e 12 meses. Análises de perfil das médias estimadas foram realizadas a fim de verificar se há concordância entre a média estimada do grupo e o grau de gravidade do mesmo. No entanto, a interpretação dos resultados é complexa, sugerindo que, em alguns casos, o comportamento de algumas variáveis não é coerente com o grupo da tomografia.

## Sumário

<b>1. Introdução</b>	<b>8</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>3. Descrição do estudo</b>	<b>9</b>
<b>4. Descrição das variáveis</b>	<b>10</b>
<b>5. Análise descritiva</b>	<b>13</b>
<b>5.1. Grupos</b>	<b>14</b>
<b>5.2. Variáveis clínicas e funcionais</b>	<b>15</b>
<b>6. Metodologia estatística</b>	<b>16</b>
<b>7. Análise inferencial</b>	<b>18</b>
<b>7.1. Variáveis de função pulmonar</b>	<b>19</b>
<b>7.1.1 Variável mMRC</b>	<b>19</b>
<b>7.1.2. Variável DLCO (% of predicted)</b>	<b>20</b>
<b>7.1.3. Variável FVC (% of predicted)</b>	<b>21</b>
<b>7.2. Variáveis de capacidade de exercício</b>	<b>23</b>
<b>7.2.1. Variável Work rate peak</b>	<b>23</b>
<b>7.2.2. Variável VO2 peak (ml/Kg/min)</b>	<b>24</b>
<b>7.2.3. Variável VE/MVV peak (% of predicted)</b>	<b>26</b>
<b>7.2.4. Variável VE/VCO2 slope lactate threshold</b>	<b>27</b>
<b>7.3. Variáveis de troca gasosa</b>	<b>29</b>
<b>7.3.1. Variável P(A-a)O2 peak</b>	<b>29</b>
<b>7.3.2. Variável VD/VT peak</b>	<b>31</b>
<b>8. Conclusão</b>	<b>33</b>
<b>APÊNDICE A</b>	<b>36</b>
<b>APÊNDICE B</b>	<b>44</b>
<b>APÊNDICE C</b>	<b>55</b>

## 1. Introdução

A persistência de sintomas após a infecção por COVID-19 e seu impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes são fatores cruciais que demandam atenção especializada. Esta preocupação é ainda mais proeminente considerando o comprometimento pulmonar substancial que a doença pode causar, tornando a avaliação da função pulmonar e da capacidade de exercício fundamentais para uma abordagem terapêutica personalizada e para a reintegração eficaz dos pacientes às atividades cotidianas. No entanto, a complexidade do quadro clínico e a falta de clareza quanto à relação entre as avaliações clínicas, funcionais e radiológicas constituem impasses que demandam investigação aprofundada.

Os exames de imagem desempenham um papel crucial no diagnóstico e tratamento dos pacientes com COVID-19, destacando-se a tomografia de tórax como uma ferramenta importante nesse processo. No entanto, a concordância e a relevância relativa dos achados obtidos por meio desses exames em comparação com as avaliações clínicas e funcionais ainda carecem de esclarecimento. Esta lacuna no entendimento representa um desafio para o manejo adequado dos pacientes e ressalta a importância de investigações que abordem essas discrepâncias.

Este estudo abrangeu um acompanhamento detalhado de pacientes com COVID-19 de moderada a grave ao longo de um período de 12 meses. Durante esse período, foram realizadas quatro visitas de avaliação clínica, funcional e radiológica. A coleta de dados envolveu a obtenção de informações clínicas, testes de função pulmonar, troca gasosa, avaliação da capacidade de exercício e tomografias de tórax. Nas últimas três visitas, o paciente foi classificado em um grupo de acordo com a gravidade da tomografia de tórax.

Para adquirir uma visão completa do estado dos pacientes ao longo do período de 12 meses, foram construídos gráficos de perfis individuais e estimadas matrizes de transição entre os grupos. Estas técnicas englobam a criação de perfis individuais e médias das variáveis de interesse, incluindo a função pulmonar, a capacidade de exercício e troca gasosa.



## 2. Objetivos

O estudo foi conduzido com o propósito de aprofundar a compreensão das repercussões clínicas, funcionais e radiológicas em pacientes que receberam tratamento hospitalar para COVID-19, visando contribuir para a avaliação da evolução do estado de saúde dos pacientes durante o período pós-agudo da doença. O objetivo principal é identificar possíveis discrepâncias entre a função pulmonar, troca gasosa e capacidade de exercício em relação aos grupos definidos em função das avaliações de imagem radiológica durante o acompanhamento de um ano.

## 3. Descrição do estudo

O estudo incluiu um total de 121 pacientes, coletados em diferentes institutos de saúde (Incor e UNIFESP), no período de julho de 2021 a outubro de 2022. A primeira visita correspondeu à hospitalização inicial, e é importante notar que as variáveis relacionadas à hospitalização não foram coletadas nas visitas subsequentes e, portanto, não foram incluídas na análise inferencial, mas foram utilizadas para uma categorização da amostra. O intervalo de tempo entre as visitas de acompanhamento foi de 3 meses, 6 meses e 12 meses após a hospitalização inicial. As coletas de dados foram realizadas em diferentes dias, resultando em alguns dados ausentes (*missing data*). Embora uma ampla variedade de variáveis tenha sido coletada, apenas um subconjunto delas foi selecionado para a análise, de acordo com os objetivos do estudo. Além disso, os pacientes foram classificados com base em imagens de tomografia de tórax em três categorias: IF (imagem fortemente alterada), INF (imagem intermediária) e N (imagem normal). É importante ressaltar que a tomografia de tórax foi realizada em todas as visitas de acompanhamento, de modo que um indivíduo pode eventualmente mudar de classificação.

#### 4. Descrição das variáveis

Para a realização do estudo, foram selecionadas algumas variáveis de hospitalização e dez variáveis longitudinais que estão descritas abaixo. É importante destacar que, a pedido dos pesquisadores, os nomes das variáveis longitudinais foram conservados em língua inglesa, bem como alguns termos como meses (months) e dados faltantes (missing).

##### **Variáveis de hospitalização**

- **Sexo:** Masculino e Feminino
- **Dispneia:** Sim/Não - Presença ou ausência de dispneia na hospitalização.
- **Dias em internação:** Quantidade de dias que o paciente passou internado.
- **Doenças associadas:** Quantidade de doenças associadas ao indivíduo ou antecedentes pessoais.
- **Medicamentos de uso crônico:** Quantidade de medicamentos de uso crônico usados pelo indivíduo.
- **Total 4c score:** Escore de gravidade na admissão hospitalar.
- **Ventilação mecânica:** Sim/Não - Presença ou ausência de ventilação mecânica durante hospitalização.
- **Escore de opacidade de acometimento:** Soma do grau de acometimento de todo pulmão.

##### **Variáveis clínicas e funcionais**

- **mMRC (modified Medical Research Council):** Obtida a partir de uma escala que quantifica o grau de dispneia, fornece informações sobre a dificuldade

respiratória relatada pelos pacientes. A sensação de dispneia obtida pela escala Medical Research Council modificada tem as seguintes categorias:

- **0:** Dispneia só com grandes esforços
- **1:** Dispneia se andar rápido ou subir colina
- **2:** Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou, quando caminha no plano, no próprio passo, precisa parar para respirar
- **3:** Após andar menos de 100 m ou alguns minutos no plano, precisa parar para respirar
- **4:** Não sai de casa devido à dispneia

- **FVC (% of predicted):** Porcentagem do previsto da capacidade vital forçada. Avalia a capacidade de expiração forçada em relação ao valor previsto, sendo um indicador importante da função pulmonar. É uma das variáveis relacionadas à prova de função pulmonar.

- **DLCO (% of predicted):** Porcentagem do previsto da capacidade de diluição de monóxido de carbono. Mede a capacidade de troca de oxigênio nos pulmões e é expressa como a porcentagem da capacidade prevista. É uma das variáveis relacionadas à prova de função pulmonar.

- **Work rate peak:** Carga máxima atingida no pico de exercício. Indica a carga máxima que os pacientes conseguem alcançar durante um teste de esforço. É uma das variáveis relacionadas à capacidade de exercício.

- **VO2 peak (ml/Kg/min):** Consumo de oxigênio no pico medido em ml/Kg/min. Mede o consumo máximo de oxigênio durante o exercício, refletindo a capacidade aeróbica. É uma das variáveis relacionadas à capacidade de exercício.

- **VE/MVV peak (% of predicted):** Porcentagem do previsto da relação do volume minuto com a ventilação voluntária máxima/reserva ventilatória. Avalia a relação entre o volume minuto ventilatório durante o pico do exercício e a ventilação voluntária máxima, fornecendo informações sobre a eficiência respiratória. É uma das variáveis relacionadas à capacidade de exercício.

- **VE/VC02 slope lactate threshold:** Equivalente ventilatório para o CO<sub>2</sub> no limiar de lactato. Indica como o dióxido de carbono é ventilado em relação ao oxigênio durante o exercício e está relacionado ao limiar de lactato. É uma das variáveis relacionadas à capacidade de exercício.

- **P(A-a)O<sub>2</sub> peak:** Pressão parcial de oxigênio no alvéolo-arterial no pico. Mede a diferença entre a pressão parcial de oxigênio no alvéolo e na artéria durante o exercício máximo. É uma das variáveis relacionadas à troca gasosa.

- **VD/VT peak:** Relação do espaço morto como fração do volume corrente. Avalia a proporção do espaço morto em relação ao volume corrente, indicando a eficiência da ventilação. É uma das variáveis relacionadas à troca gasosa.

### **Variável de imagem**

- **Grupo/Group:** Classificação dada aos indivíduos a partir da imagem da tomografia de tórax. Apresenta as seguintes categorias:

- **IF (Interstício Fibrosante):** Indivíduos que apresentam fibrose na tomografia. Considerado grave.
- **INF (Interstício Não Fibrosante):** Indivíduos que estão com vidro fosco e/ou reticulado na tomografia. Considerado moderado.
- **N (Normal):** Indivíduos que estão com tomografia sem alterações. Considerado leve.

## 5. Análise descritiva

Com o intuito de analisar a evolução dos pacientes em relação às variáveis ao longo do tempo, assim como avaliar o comportamento de cada grupo em relação às variáveis ao longo dos meses, foram construídos gráficos de perfis individuais com uma linha de perfil médio (Singer et al., 2018). A fim de analisar a transição de indivíduos entre os grupos foram construídas tabelas de contingência e matrizes de transição, também conhecidas como matrizes de Markov (Ross, 2014). Nas matrizes de transição, as linhas representam o grupo atual e as colunas representam possíveis grupos futuros. Os valores de cada linha somam 1 e representam a probabilidade de um indivíduo pertencer a certo grupo no futuro, dado o grupo que ele está no presente.

A Tabela A.1 apresenta dados dos indivíduos pertencentes aos grupos IF, INF e N durante a hospitalização. O Grupo IF apresenta uma maior proporção de homens (66,7%), uma idade média de 55 anos e uma alta incidência de dispneia (90,4%). Além disso, esse grupo possui o maior tempo médio de internação (24 dias) e um número significativo de pacientes em ventilação mecânica (12). No Grupo INF, 60,2% dos pacientes são homens, com uma idade média de 53 anos e 72,2% relatando dispneia. O tempo médio de internação é de 16 dias, e há um número considerável de pacientes em ventilação mecânica (22). Já o Grupo N, com a maior proporção de homens (72,7%), apresenta uma idade média de 39 anos, com 81,8% dos pacientes relatando dispneia. O tempo médio de internação é o menor entre os grupos (5 dias), e não há pacientes em ventilação mecânica.

Das variáveis longitudinais, observou-se que a variável com menos dados faltantes, tanto na quarta visita (12 meses) quanto no conjunto de dados em geral, foi a *mMRC* (Tabela A.2). Essa variável apresenta 45% de dados faltantes ao final do estudo. Por outro lado, as variáveis relacionadas à troca gasosa e a *DLCO (% of predicted)* apresentaram uma quantidade significativa (67%) de dados faltantes após 12 meses de acompanhamento. Isso pode ser atribuído a diversos fatores, como dificuldades na coleta de exames ou perdas de acompanhamento dos pacientes ao longo do estudo.

### 5.1. Grupos

Observou-se a distribuição dos grupos IF, INF e N ao longo das visitas. A Figura B.1 mostra a distribuição dos grupos ao longo das visitas, desconsiderando os dados faltantes. Observa-se que a proporção do grupo IF cresce, a do grupo INF diminui e a do grupo N se mantém relativamente constante. Porém, quando os dados faltantes passam a ser considerados (Tabela A.3 e Figura B.2) percebe-se que a proporção do grupo IF se mantém constante, enquanto as dos grupos INF e N diminuem. Nota-se também que a proporção de dados faltantes cresce consideravelmente ao longo das visitas.

Com o intuito de observar a evolução dos pacientes ao longo do tempo, as Tabelas A.4 e A.5 (matrizes de Markov) fornecem informações sobre as transições entre grupos de pacientes nas visitas de 3 meses para 6 meses e de 6 meses para 12 meses, respectivamente. Na Tabela A.4 destaca-se que 76,2% dos indivíduos que eram da grupo IF na visita de 3 meses permaneceram nesse grupo na visita de 6 meses; 41% dos indivíduos que eram do grupo INF na visita de 3 meses permaneceram nesse grupo e 44,6% ficaram faltantes na visita de 6 meses; e 90,9% dos indivíduos que eram do grupo N na visita de 3 meses ficaram faltantes na visita de 6 meses. Similarmente, na Tabela A.5, destaca-se que 76,0% dos indivíduos que eram da grupo IF na visita de 6 meses permaneceram nesse grupo na visita de 12 meses; 50% dos indivíduos que eram do grupo INF na visita de 6 meses permaneceram nesse grupo e 44,4% ficaram faltantes na visita de 12 meses; e 75,0% dos indivíduos que eram do grupo N na visita de 6 meses ficaram faltantes na visita de 12 meses. Pelas matrizes descritas acima nota-se que grande parte dos que foram classificados no grupo N em uma visita passam a ser faltantes na próxima, indicando que talvez nesse estudo os dados faltantes podem ser informativos

Além disso, as Tabelas A.6 e A.7 apresentam as distribuições conjuntas dos grupos nas visitas de 3 e 6 meses e nas visitas de 6 e 12 meses, respectivamente, excluindo-se os dados faltantes. Pela Tabela A.6, nota-se que, desconsiderando os faltantes, aproximadamente 78,5% dos indivíduos permaneceram no mesmo grupo da visita de 3 meses na visita de 6 meses. Similarmente, pela Tabela A.7, nota-se, desconsiderando os faltantes, que aproximadamente 90,5% dos indivíduos

permaneceram no mesmo grupo da visita de 6 meses na visita de 12 meses. Ademais, na Tabela A.8 destaca-se que, desconsiderando os dados faltantes, aproximadamente 68,3% dos indivíduos permaneceram no mesmo grupo ao longo das visitas, e os demais migraram de grupo somente uma vez, ou seja, todos os indivíduos permanecem em um mesmo grupo por pelo menos duas visitas.

## 5.2. Variáveis clínicas e funcionais

Com o intuito de analisar a evolução dos pacientes a partir das variáveis envolvidas no estudo, foram construídos gráficos de perfis individuais, com o perfil médio indicado, para cada uma delas.

A Figura B.2 exhibe os gráficos de perfis dos pacientes para a variável *mMRC*. Observa-se que a proporção da categoria 0 do *mMRC* cresce dos 3 aos 6 meses, mas apresenta uma pequena diminuição dos 6 aos 12 meses. Além disso, as variáveis *DLCO (% of predicted)*, *FVC (% of predicted)* e *Work rate peak* apresentam perfis médios levemente crescentes (Figuras B.3, B.4 e B.11, respectivamente) enquanto as variáveis *P(A-a)O<sub>2</sub> peak* e *VO<sub>2</sub> peak(ml/Kg/min)* apresentam perfis médios levemente decrescentes (Figuras B.6 e B.10, respectivamente). As demais variáveis, *VD/VT peak*, *VE/MVV peak (% of predicted)* e *VE/VCO<sub>2</sub> slope lactate threshold*, apresentam perfis médios relativamente estáveis (Figuras B.7 a B.9, respectivamente).

## 6. Metodologia estatística

Nesta seção, será abordada a metodologia adotada na análise estatística dos dados, que visa identificar possíveis discrepâncias entre variáveis clínicas e funcionais em relação aos resultados das avaliações de imagem radiológica durante um período de acompanhamento de um ano. Como apresentado na seção de Descrição das Variáveis, foram selecionadas nove variáveis clínicas e funcionais, juntamente com uma variável de imagem que representa grupos de gravidade na tomografia.

Foram então ajustados nove modelos lineares mistos gaussianos (Singer et al., 2018), que incorporam tanto efeitos fixos quanto efeitos aleatórios, levando em consideração a complexidade dos dados longitudinais, como possível heterocedasticidade e correlação entre observações dentro e entre grupos. Como variáveis explicativas, estão os grupos de gravidade da tomografia e os diferentes momentos de avaliação ao longo do período de um ano.

O Modelo Linear Misto, conhecido como *Linear Mixed Model* (LMM), é uma ferramenta estatística poderosa que permite modelar a estrutura de covariância de dados dependentes. Dentre esses modelos, os modelos lineares mistos gaussianos (Gaussian LMM) são os mais comuns devido à sua simplicidade e capacidade de servir como uma aproximação para outros tipos de modelos. Ele é altamente flexível para dados longitudinais uma vez que reconhece que observações repetidas em um mesmo indivíduo geralmente apresentam correlação, pois estão sujeitas a influências comuns não explicadas pelos efeitos fixos.

Os efeitos fixos e aleatórios desempenham papéis distintos em um Modelo Linear Misto (LMM). Os efeitos fixos modelam as médias populacionais e são usados para modelar as tendências gerais dos dados. Por exemplo, no contexto do estudo de dados longitudinais de pacientes diagnosticados com COVID-19, os efeitos fixos podem capturar a evolução média da função pulmonar ao longo do tempo para toda a população.

Por outro lado, os efeitos aleatórios consideram a variação individual entre os indivíduos da amostra, e são usados para modelar a variação não explicada pelos efeitos fixos. Os efeitos aleatórios podem capturar a variabilidade entre pacientes no



que diz respeito à recuperação da função pulmonar após a COVID-19, o que permite que diferentes pacientes possam ter trajetórias de recuperação distintas. Além disso, efeitos aleatórios permitem modelar dependências entre respostas avaliadas no mesmo indivíduo, como é o caso em dados longitudinais.

Para verificar a qualidade do ajuste, foram utilizados métodos de diagnóstico de resíduos (Singer et al., 2017). Na análise dos resíduos, o gráfico ACF foi utilizado para verificar a presença de correlação, em que linhas abaixo da linha pontilhada indicam a ausência de correlação. A fim de verificar a adequabilidade da estrutura de covariâncias, foi utilizado o gráfico de Lesaffre-Verbeke, em que pontos abaixo ou próximos à linha pontilhada indicam um bom ajuste. Somente quando identificou-se indivíduos acima da linha indicada pelo gráfico, para acomodar esses indivíduos, considerou-se para eles uma matriz de variância-covariância do erro condicional aleatório diferente da dos demais indivíduos. Para verificar a normalidade dos erros condicionais, foi utilizado o gráfico Quantil-Quantil e o teste de Shapiro.

Uma vez que os modelos tenham sido ajustados e os parâmetros estimados, foi possível avançar para o desenvolvimento de testes de hipóteses, chamados de análise de perfis (Singer et al., 2018). Utilizando a estatística de Wald (Bolfarine e Sandoval, 2010), esses testes permitem avaliar se as variáveis clínicas e funcionais são significativamente relacionadas aos resultados da tomografia ao longo das visitas de 3, 6 e 12 meses após o tratamento. Esse processo é fundamental para compreender como as medidas clínicas e funcionais se correlacionam com as características radiológicas dos pacientes que receberam tratamento hospitalar para COVID-19.

No contexto dos Modelos Lineares Mistos (LMM), a aplicação de testes de hipóteses desempenha um papel importante na compreensão das relações entre diferentes grupos ao longo do tempo. A hipótese de interação procura determinar se os perfis médios de resposta para distintos grupos são paralelos, o que sugere que não há uma interação significativa entre o fator tempo (como diferentes momentos de avaliação) e o fator grupo. A não rejeição da hipótese implica que as mudanças nas variáveis medidas ao longo do tempo não são influenciadas de maneira significativa pelo grupo ao qual os indivíduos pertencem.

Por outro lado, a hipótese de tendência busca investigar se os perfis médios de resposta para diferentes grupos são coincidentes, indicando a ausência de um efeito substancial do fator grupo. A não rejeição da hipótese implica que, ao longo do tempo, não há variações significativas entre os grupos no que diz respeito à resposta observada, sugerindo que as diferenças encontradas podem ser atribuídas a outros fatores além da categorização dos indivíduos em diferentes grupos.

Essas hipóteses servem para determinar a natureza das relações entre os grupos ao longo das visitas e verificar o efeito do grupo na média da variável ao longo dos momentos de avaliação. A compreensão aprofundada do efeito dos grupos e das visitas na média da variável é importante para analisar padrões subjacentes aos dados longitudinais e oferecer perspectivas mais claras sobre possíveis discrepâncias entre as variáveis clínicas e a variável de imagem.

Como neste estudo a constituição dos grupos pode variar, pode mudar de grupo ao longo das visitas, a rejeição da hipótese de não interação não necessariamente implica em efeito de interação no sentido estrito, mas pode ser devido ao efeito aleatório de indivíduo, assim, deve-se ter cuidado na interpretação de efeito de interação quando a hipótese nula é rejeitada sob esta análise.

## **7. Análise inferencial**

Com o intuito de identificar possíveis discrepâncias entre variáveis clínicas e funcionais em relação aos grupos da tomografia ao longo das três visitas, utilizando as técnicas estatísticas citadas na seção anterior, foram ajustados nove modelos lineares mistos gaussianos, um para cada variável clínica, em função da classificação da imagem de tórax e das visitas.

Como mencionado anteriormente, ao longo das visitas, os indivíduos analisados podem mudar de grupo, mas pela análise descritiva foi visto que, daqueles que não saíram do estudo, a grande maioria dos pacientes permaneceram no mesmo grupo, como mostram as tabelas A.6, A.7 e A.8. Essa informação é importante para a interpretação da análise inferencial, mas esse fato não impactou a

qualidade dos modelos ajustados. Ao retirar os indivíduos que mudaram de grupo da análise, verificou-se que não houve diferença nos resultados inferenciais.

A seguir são apresentados os resultados dos ajustes para cada variável, assim como seus subsequentes testes de hipóteses e médias estimadas finais.

## 7.1. Variáveis de função pulmonar

Essa seção é dedicada a apresentar os resultados e conclusões obtidos para as variáveis relacionadas à função pulmonar, sendo elas: *mMRC*, *FVC (% of predicted)* e *DLCO (% of predicted)*.

### 7.1.1 Variável mMRC

Ao ajustar o modelo para a variável *mMRC*, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos).

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.1) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.2) indica que as variâncias estão bem ajustadas, sem nenhum ponto acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.3) e o teste de Shapiro (*valor-p* = 0,4194) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *mMRC* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.12 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (*valor-p* = 0,0004), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do

tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável *mMRC* nos três grupos (valor- $p = 0,05261$ ). É interessante notar que com um nível de significância de 0,1, a hipótese de igualdade de médias seria rejeitada.

Aos 6 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *mMRC* nos três grupos (valor- $p = 0,0004$ ). Individualmente, verifica-se que há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,8809$ ), mas rejeita-se a igualdade de média entre os grupos INF e N (valor- $p = 0,0001$ ) e entre os grupos IF e N (valor- $p = 0,0002$ ).

Aos 12 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável *mMRC* nos três grupos (valor- $p = 0,5825$ ).

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *mMRC* (Tabela A.9), sendo elas: média aos 3 meses, média de IF e INF aos 6 meses, média de N aos 6 meses e média aos 12 meses.

### 7.1.2. Variável DLCO (% of predicted)

Ao ajustar o modelo para a variável *DLCO (% of predicted)*, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos).

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.4) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.5) indica que as variâncias estão bem ajustadas, com apenas um ponto ligeiramente acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.6) e o teste de Shapiro (valor- $p = 0,2284$ ) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *DLCO (% of predicted)* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.13 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p = 0,0002$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *DLCO (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p < 0,0001$ ) e os grupos IF e N (valor- $p = 0,0012$ ), mas aceita-se a igualdade de média entre os grupos INF e N (valor- $p = 0,0584$ ).

Aos 6 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável *DLCO (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p = 0,2543$ ). Do mesmo modo, aceita-se a igualdade entre as médias nos três grupos aos 12 meses (valor- $p = 0,0858$ ).

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *DLCO (% of predicted)* (Tabela A.10), sendo elas: média de IF aos 3 meses, média de INF e N aos 3 meses, média aos 6 meses e média aos 12 meses.

### **7.1.3. Variável FVC (% of predicted)**

Ao ajustar o modelo para a variável *FVC (% of predicted)*, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos). Para a matriz de variância-covariância do erro condicional, foi adotado, para essa variável, uma estrutura uniforme.

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.7) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.8) indica que as variâncias estão bem ajustadas, com apenas um ponto ligeiramente acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.9) e o teste de Shapiro (valor- $p = 0,5568$ ) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *FVC (% of predicted)* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.14 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p < 0,0001$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *FVC (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,0088$ ), os grupos INF e N (valor- $p = 0,0006$ ) e os grupos IF e N (valor- $p < 0,0001$ ). Apesar da sobreposição dos intervalos das médias estimadas dos grupos IF e INF aos 3 meses na Figura B.14, verificou-se que a diferença entre as médias estimadas desses grupos é de -2,3379, com um desvio padrão de 0,8928, de modo que o zero não está incluído no intervalo de 95% de confiança.

Aos 6 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *FVC (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p < 0,0001$ ) e os grupos INF e N (valor- $p = 0,0378$ ), mas aceita-se a igualdade de média entre os grupos IF e N (valor- $p = 0,1415$ ). Apesar da sobreposição dos intervalos das médias estimadas dos grupos INF e N aos 6 meses na Figura B.14, verificou-se que a diferença entre as médias estimadas desses grupos é de -2,537, com um desvio padrão de 1,221, de modo que o zero não está incluído no intervalo de 95% de confiança.

Aos 12 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *FVC (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,0176$ ), os grupos INF e N (valor- $p < 0,0001$ ) e os grupos IF e N (valor- $p < 0,0001$ ). Apesar da sobreposição dos intervalos das médias estimadas dos grupos IF e INF aos 12 meses na Figura B.14, verificou-se que a diferença entre as médias estimadas desses grupos é de 2,662, com um desvio padrão de 1,121, de modo que o zero não está incluído no intervalo de 95% de confiança.

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *FVC (% of predicted)* (Tabela A.11), sendo elas: média de IF aos 3 meses, média de INF aos 3 meses, média de N aos 3 meses, média de INF aos 6 meses, média de IF e N aos 6 meses, média de IF aos 12 meses, média de INF aos 12 meses e média de N aos 12 meses.

## 7.2. Variáveis de capacidade de exercício

Essa seção é dedicada a apresentar os resultados e conclusões obtidos para as variáveis relacionadas à capacidade de exercício, sendo elas: *Work rate peak*, *VO2 peak (ml/Kg/min)*, *VE/MVV peak (% of predicted)* e *VE/VCO2 slope lactate threshold*.

### 7.2.1. Variável *Work rate peak*

Ao ajustar o modelo para a variável *Work rate peak*, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos). Para a matriz de variância-covariância do erro condicional, foi adotado, para essa variável, uma estrutura uniforme.

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.10) não indica presença de correlação nos resíduos

normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.11) indica que as variâncias estão bem ajustadas, com apenas alguns pontos ligeiramente acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.12) e o teste de Shapiro (valor- $p = 0,4999$ ) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *Work rate peak* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.15 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p < 0,0001$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *Work rate peak* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,2028$ ), mas rejeita-se a igualdade de média entre os grupos INF e N (valor- $p < 0,0001$ ) e os grupos IF e N (valor- $p < 0,0001$ ).

Aos 6 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável *Work rate peak* nos três grupos (valor- $p = 0,1309$ ). Similarmente, aos 12 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável *Work rate peak* nos três grupos (valor- $p = 0,8323$ ).

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *Work rate peak* (Tabela A.12), sendo elas: média de IF e INF aos 3 meses, média de N aos 3 meses, média aos 6 meses e média aos 12 meses.

### 7.2.2. Variável VO2 peak (ml/Kg/min)

Ao ajustar o modelo para a variável *VO2 peak (ml/Kg/min)*, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios



padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos). Para a matriz de variância-covariância do erro condicional, foi adotado, para essa variável, uma estrutura uniforme.

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.13) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.14) indica que as variâncias estão bem ajustadas, com apenas alguns pontos ligeiramente acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.15) e o teste de Shapiro (valor- $p = 0,3957$ ) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *VO2 peak (ml/Kg/min)* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.16 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p < 0,0001$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VO2 peak (ml/Kg/min)* nos três grupos (valor- $p = 0,0183$ ). Individualmente, verifica-se que há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,0925$ ), mas rejeita-se a igualdade de média entre os grupos INF e N (valor- $p = 0,0363$ ) e os grupos IF e N (valor- $p = 0,0055$ ). Apesar da sobreposição dos intervalos das médias estimadas dos grupos INF e N aos 3 meses na Figura B.16, verificou-se que a diferença entre as médias estimadas desses grupos é de -1,9707, com um desvio padrão de 0,9413, de modo que o zero não está incluído no intervalo de 95% de confiança.

Aos 6 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VO2 peak (ml/Kg/min)* nos três grupos (valor- $p = 0,0079$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p =$

0,0019), mas aceita-se a igualdade de médias entre os grupos INF e N (valor- $p$  = 0,4178) e os grupos IF e N (valor- $p$  = 0,2848). Esse resultado pode ser explicado pelo amplo intervalo de confiança da média estimada do grupo N, na Figura B.16, que sobrepõe boa parte dos intervalos de confiança das médias estimadas dos grupos IF e INF.

Aos 12 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável *VO2 peak (ml/Kg/min)* nos três grupos (valor- $p$  = 0,2120).

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *VO2 peak (ml/Kg/min)* (Tabela A.13), sendo elas: média de IF e INF aos 3 meses, média de N aos 3 meses, média de IF e N aos 6 meses, média de INF e N aos 6 meses e média aos 12 meses.

### 7.2.3. Variável *VE/MVV peak (% of predicted)*

Ao ajustar o modelo para a variável *VE/MVV peak (% of predicted)*, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos).

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.16) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.17) indica que as variâncias estão bem ajustadas, sem nenhum ponto acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.18) e o teste de Shapiro (valor- $p$  = 0,9522) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *VE/MVV peak (% of predicted)* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.17 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p = 0,0017$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VE/MVV peak (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p < 0,0001$ ), os grupos INF e N (valor- $p = 0,0009$ ) e os grupos IF e N (valor- $p < 0,0001$ ).

Aos 6 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VE/MVV peak (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p = 0,0004$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,0002$ ) e os grupos INF e N (valor- $p = 0,0257$ ), mas aceita-se a igualdade de média entre os grupos IF e N (valor- $p = 0,7289$ ). Apesar da sobreposição dos intervalos das médias estimadas dos grupos INF e N aos 6 meses na Figura B.17, verificou-se que a diferença entre as médias estimadas desses grupos é de 0,0977, com um desvio padrão de 0,0438, de modo que o zero não está incluído no intervalo de 95% de confiança.

Aos 12 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável *VE/MVV peak (% of predicted)* nos três grupos (valor- $p = 0,5988$ ).

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *VE/MVV peak (% of predicted)* (Tabela A.14), sendo elas: média de IF aos 3 meses, média de INF aos 3 meses, média de N aos 3 meses, média de INF aos 6 meses, média de IF e N aos 6 meses e média aos 12 meses.

#### **7.2.4. Variável *VE/VCO2 slope lactate threshold***

Ao ajustar o modelo para a variável *VE/VCO2 slope lactate threshold*, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de

indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos).

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.19) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.20) indica que as variâncias estão bem ajustadas, sem nenhum ponto acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.21) e o teste de Shapiro (valor- $p = 0,3992$ ) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *VE/VCO2 slope lactate threshold* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.18 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p < 0,0001$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VE/VCO2 slope lactate threshold* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,0003$ ), os grupos INF e N (valor- $p < 0,0001$ ) e os grupos IF e N (valor- $p < 0,0001$ ).

Aos 6 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VE/VCO2 slope lactate threshold* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,0073$ ), os grupos INF e N (valor- $p < 0,0001$ ) e os grupos IF e N (valor- $p < 0,0001$ ).

Aos 12 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VE/VCO2 slope lactate threshold* nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Individualmente, verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF

(valor- $p = 0,0003$ ) e os grupos INF e N (valor- $p < 0,0001$ ), mas aceita-se a igualdade de média entre os grupos IF e N (valor- $p = 0,1715$ ).

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *VE/VCO<sub>2</sub> slope lactate threshold* (Tabela A.15), sendo elas: média de IF aos 3 meses, média de INF aos 3 meses, média de N aos 3 meses, média de IF aos 6 meses, média de INF aos 6 meses, média de N aos 6 meses, média de INF aos 12 meses e média de IF e N aos 12 meses.

### 7.3. Variáveis de troca gasosa

Essa seção é dedicada a apresentar os resultados e conclusões obtidos para as variáveis relacionadas à troca gasosa, sendo elas: *P(A-a)O<sub>2</sub> peak* e *VD/VT peak*.

#### 7.3.1. Variável *P(A-a)O<sub>2</sub> peak*

Não foi possível modelar a média da variável *P(A-a)O<sub>2</sub> peak* considerando o grupo N nas três visitas. Nas duas últimas visitas o número de observações para essa variável foi insuficiente para o ajuste e, portanto, prosseguiu-se a análise considerando apenas os grupos IF e INF.

Ao ajustar o modelo, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos).

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.22) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.23) indica que as variâncias estão bem ajustadas, com apenas dois pontos ligeiramente acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.24) e o teste de Shapiro (valor- $p = 0,7790$ ) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.19 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p = 0,0023$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  nos dois grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Similarmente, aos 6 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  nos dois grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Aos 12 meses, conclui-se que há igualdade entre as médias da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  nos dois grupos (valor- $p = 0,0686$ ).

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  (Tabela A.16), sendo elas: média de IF aos 3 meses, média de INF aos 3 meses, média de IF aos 6 meses, média de IF aos 6 meses e média aos 12 meses.

Como citado anteriormente, não foi possível modelar a média da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  considerando o grupo N nas três visitas, então optou-se por fazer uma nova análise considerando todos os grupos apenas na primeira visita de acompanhamento, visto que nesse caso há dados suficientes no grupo N.

Foi ajustado um modelo ANOVA (Morettin e Bussab, 2017). Pelo teste de Bartlett e de Shapiro (Neter et al., 2005), a análise de resíduos mostrou que o modelo não viola as suposições de homocedasticidade (valor- $p = 0,1199$ ) e normalidade (valor- $p = 0,3233$ ). Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  em cada grupo na visita de 3 meses.

Conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  nos três grupos (valor- $p < 0,0001$ ) aos 3 meses. Individualmente verifica-se que não

há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p < 0,0001$ ), os grupos INF e N (valor- $p < 0,0001$ ) e os grupos IF e N (valor- $p < 0,0001$ ).

As médias estimadas finais para esse modelo da variável *P(A-a)O<sub>2</sub> peak* estão na Tabela A.17, sendo elas: média de IF aos 3 meses, média de INF aos 3 meses e média de N aos 3 meses.

### 7.3.2. Variável VD/VT peak

Não foi possível modelar a média da variável *VD/VT peak* considerando o grupo N nas três visitas. Nas duas últimas visitas o número de observações para essa variável foi insuficiente para o ajuste e, portanto, prosseguiu-se a análise considerando apenas os grupos IF e INF.

Ao ajustar o modelo, foi necessário modelar a estrutura de covariância considerando heterocedasticidade de alguns indivíduos, de modo que os dados foram ajustados considerando diferentes desvios padrão por estrato (em que o “estrato” corresponde aos subgrupos de indivíduos com estrutura de covariância parecida, identificados na análise de resíduos).

A análise de resíduos mostrou que o modelo final apresentou um bom ajuste. O gráfico ACF (Figura C.25) não indica presença de correlação nos resíduos normalizados. O gráfico Lesaffre-Verbeke (Figura C.26) indica que as variâncias estão bem ajustadas, sem nenhum ponto acima do limite. O gráfico Q-Q dos resíduos minimamente confundidos (Figura C.27) e o teste de Shapiro (valor- $p = 0,9145$ ) indicam que a normalidade está satisfeita.

Após a verificação da qualidade do ajuste do modelo, prosseguiu-se para a análise inferencial sobre as médias da variável *VD/VT peak* em cada grupo e em cada visita. Na Figura B.20 é possível observar os perfis médios estimados dos grupos ao longo das visitas. Adotou-se como critério um nível de significância de 0,05.

A hipótese de não existência de interação foi rejeitada (valor- $p < 0,0001$ ), ou seja, a diferença dos perfis médios entre os grupos não é constante ao longo do

tempo, rejeita-se o paralelismo entre as curvas. Prosseguiu-se a análise testando a igualdade de médias entre os grupos em cada instante de tempo.

Aos 3 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VD/VT peak* nos dois grupos (valor- $p < 0,0001$ ). Similarmente, aos 6 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VD/VT peak* nos dois grupos (valor- $p = 0,0243$ ). Do mesmo modo, aos 12 meses, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VD/VT peak* nos dois grupos (valor- $p = 0,0377$ ). Apesar da sobreposição dos intervalos das médias estimadas dos grupos IF e INF aos 12 meses na Figura B.47, verificou-se que a diferença entre as médias estimadas desses grupos é de -0,0400, com um desvio padrão de 0,0193, de modo que o zero não está incluído no intervalo de 95% de confiança.

Com base nesses resultados, foram calculadas as médias estimadas finais da variável *VD/VT peak* (Tabela A.18), sendo elas: média de IF aos 3 meses, média de INF aos 3 meses, média de IF aos 6 meses, média de IF aos 6 meses, média de IF aos 12 meses e média de INF aos 12 meses.

Como citado anteriormente, não foi possível modelar a média da variável *VD/VT peak* considerando o grupo N nas três visitas, então optou-se por fazer uma nova análise considerando todos os grupos apenas na primeira visita de acompanhamento, visto que nesse caso há dados suficientes no grupo N.

No caso da variável *VD/VT peak* não foi possível aplicar o modelo ANOVA ou outro método paramétrico, pela falta de normalidade e homocedasticidade dos dados, então prosseguiu-se a análise com o teste de Kruskal-Wallis, um método não paramétrico para comparação de médias (Hollander e Wolfe, 1973). Por ser um método não paramétrico, o teste de Kruskal-Wallis não produz as médias estimadas.

Pelo teste de Kruskal-Wallis, conclui-se que não há igualdade entre as médias da variável *VD/VT peak* nos três grupos (valor- $p = 0,0016$ ) aos 3 meses. Individualmente verifica-se que não há igualdade de média entre os grupos IF e INF (valor- $p = 0,0070$ ), os grupos INF e N (valor- $p = 0,0337$ ) e os grupos IF e N (valor- $p = 0,0013$ ).



## 8. Conclusão

Com a finalidade de identificar possíveis discrepâncias entre a função pulmonar, troca gasosa e capacidade de exercício em relação aos resultados da tomografia pulmonar durante o acompanhamento de um ano, foram ajustados nove modelos lineares mistos gaussianos (LMM), um para cada variável clínica, em função dos grupos derivados da tomografia pulmonar (IF, INF e N) e das visitas (3, 6 e 12 meses). Em cada um dos modelos foi feita uma análise de perfil das médias estimadas, a fim de determinar, através de testes de hipóteses, se havia igualdade de médias entre os grupos durante as visitas, considerando um nível de significância de 0,05. No caso da variável  $P(A-a)O_2 \text{ peak}$  foi ajustado adicionalmente um modelo ANOVA, e no caso da variável  $VD/VT \text{ peak}$  foi feito um teste de Kruskal-Wallis.

Para a variável de função pulmonar *mMRC* conclui-se que aos 3 meses há igualdade de médias entre os grupos; enquanto aos 6 meses a igualdade de médias ocorre para o grupos IF e INF, mas não para o grupo N, que tem uma média consideravelmente maior que os demais; ao passo que aos 12 meses aceita-se a igualdade de médias entre os grupos.

Para a variável de função pulmonar *DLCO (% of predicted)* conclui-se que aos 3 meses há igualdade de médias entre os grupos INF e N, mas não para o grupo IF, que tem uma média menor que os demais; enquanto aos 6 e 12 meses aceita-se a igualdade de médias entre os grupos.

Para a variável de função pulmonar *FVC (% of predicted)* conclui-se que aos 3 meses a média dos três grupos diferem entre si, tanto para os três grupos quanto dois a dois; enquanto aos 6 meses há igualdade de médias entre os grupos IF e N, mas não para o grupo INF; ao passo que aos 12 meses rejeita-se a igualdade de médias entre os grupos, tanto para os três grupos quanto dois a dois.

Para a variável de capacidade de exercício *Work rate peak* conclui-se que aos 3 meses há igualdade de médias entre os grupos IF e INF, mas não para o grupo N, que tem uma média consideravelmente maior que os demais; enquanto aos 6 e 12 meses aceita-se a igualdade de médias entre os grupos.

Para a variável de capacidade de exercício *VO<sub>2</sub> peak (ml/Kg/min)* conclui-se que aos 3 meses há igualdade de médias entre os grupos IF e INF, mas não para o grupo N; enquanto aos 6 meses conclui-se que há igualdade de médias entre os grupos IF e N, e entre os grupos INF e N, mas não entre os grupos IF e INF; ao passo que aos 12 meses aceita-se a igualdade de médias entre os grupos.

Para a variável de capacidade de exercício *VE/MVV peak (% of predicted)* conclui-se que aos 3 meses a média dos três grupos diferem entre si, tanto para os três grupos quanto dois a dois; enquanto aos 6 meses há igualdade de médias entre os grupos IF e N, mas não para o grupo INF; ao passo que aos 12 meses aceita-se a igualdade de médias entre os grupos.

Para a variável de capacidade de exercício *VE/VCO<sub>2</sub> slope lactate threshold* conclui-se que aos 3 e 6 meses a média dos três grupos diferem entre si, tanto para os três grupos quanto dois a dois; enquanto aos 12 meses há igualdade de médias entre os grupos IF e N, mas não para o grupo INF.

Para a variável de troca gasosa *P(A-a)O<sub>2</sub> peak* o modelo linear misto foi aplicado considerando apenas os grupos IF e INF. Nesse caso, conclui-se que aos 3 e 6 meses a média dos dois grupos diferem entre si; enquanto aos 12 meses aceita-se a igualdade de médias entre os grupos. Adicionalmente, considerando o modelo ANOVA que inclui os três grupos, conclui-se que aos 3 meses a média dos três grupos diferem entre si, tanto para os três grupos quanto dois a dois.

Para a variável de troca gasosa *VD/VT peak* o modelo linear misto foi aplicado considerando apenas os grupos IF e INF. Nesse caso, conclui-se que aos 3, 6 e 12 meses a média dos dois grupos diferem entre si. Adicionalmente, considerando o teste de Kruskal-Wallis que inclui os três grupos, conclui-se que aos 3 meses a média dos três grupos diferem entre si, tanto para os três grupos quanto dois a dois.

No geral, em certas visitas, aceita-se a igualdade de médias entre os grupos para determinadas variáveis. Isso sugere que essas variáveis não são um bom reflexo do grupo da tomografia, ou melhor, não há efeito dos grupos da tomografia na média dessas variáveis nessa visita. Por outro lado, para algumas variáveis rejeita-se a igualdade de médias em algumas visitas, porém isso não

necessariamente é um sinal de que haja concordância entre os grupos da tomografia e essa variável, pois embora as médias sejam estatisticamente diferentes, nem sempre elas concordam clinicamente com o grau de gravidade da tomografia. Em todos os casos, há a presença de interação entre os grupos e as visitas, de forma que a diferença entre as médias dos grupos não é constante ao longo do tempo.

O presente estudo possui algumas limitações, como o crescente número de dados ausentes ao longo das visitas, principalmente para o grupo N, que teve a maior evasão do estudo de uma visita para a outra, o que fez com que o ajuste não fosse possível em alguns casos e, em geral, resultando em intervalos de confiança amplos para as médias desse grupo. Além disso, é importante lembrar que existem alguns indivíduos que eventualmente mudaram de grupo ao longo das visitas, embora eles estejam em minoria. A interpretação dos resultados apresentados deve ser feita com isso em mente.

# **APÊNDICE A**

## **Tabelas**

**Tabela A.1** Características dos grupos da tomografia, considerando a classificação da primeira visita de acompanhamento, pelas variáveis de hospitalização

	<b>Grupo IF</b>	<b>Grupo INF</b>	<b>Grupo N</b>
Homens (%)	14 (66,7%)	50 (60,2%)	8 (72,7%)
Idade (DP)	55 (7,4)	53 (11,9)	39 (11,3)
Número de pacientes que relataram dispneia (%)	19 (90,4)	60 (72,2%)	9 (81,8%)
Média de dias em internação (DP)	24 (14,5)	16 (10,2)	5 (3,6)
Média de doenças associadas (DP)	1,6 (1,5)	2,2 (1,5)	1,6 (1,1)
Média de medicamentos de uso crônico associados	1,2 (1,5)	1,7 (1,9)	1 (0,8)
Média do total 4c escore (DP)	9 (2,8)	9 (3,2)	7 (2,9)
Número de pacientes em ventilação mecânica	12	22	0
Média do escore opacidade de acometimento (DP)	12,3 (5,7)	12,9 (5,1)	10 (4,8)
Total de indivíduos	21	83	11

**Tabela A.2** Proporções de dados faltantes por variável e por visita, organizado em ordem crescente pela proporção de dados faltantes da visita 4

Variable	3 months	6 months	12 months
mMRC	0,83%	20,66%	44,63%
Work rate peak	6,61%	31,40%	47,11%
VE/MVV peak (% of predicted)	6,61%	43,80%	47,11%
VO2 peak (ml/Kg/min)	6,61%	31,40%	47,93%
VE/VCO2 slope lactate threshold	11,57%	33,06%	47,93%
FVC (% of predicted)	12,40%	32,23%	49,59%
Group	4,96%	46,28%	61,98%
P(A-a)O2 peak	33,88%	49,59%	65,29%
VD/VT peak	33,06%	49,59%	65,29%
DLCO (% of predicted)	33,06%	49,59%	66,94%

**Tabela A.3** Distribuição dos grupos ao longo das visitas, incluindo dados faltantes

Group	Months		
	3	6	12
IF	21	25	21
INF	83	36	21
N	11	4	4
Missing	6	56	75

**Tabela A.4** Matriz de transição entre os grupos, incluindo dados faltantes, da visita de 3 meses para a visita de 6 meses

3 months	6 months			
	IF	INF	N	Missing
IF	0,762	0,095	0,000	0,143
INF	0,108	0,410	0,036	0,446
N	0,000	0,000	0,091	0,909
Missing	0,000	0,000	0,000	1,000

**Tabela A.5** Matriz de transição entre os grupos, incluindo dados faltantes, da visita de 6 meses para a visita de 12 meses

6 months	12 months			
	IF	INF	N	Missing
IF	0,760	0,040	0,000	0,200
INF	0,028	0,500	0,028	0,444
N	0,000	0,000	0,250	0,750
Missing	0,018	0,036	0,036	0,911

**Tabela A.6** Distribuição conjunta dos grupos nas visitas de 3 e 6 meses, excluindo dados faltantes

3 months	6 months			Total partial
	IF	INF	N	
IF	16	2	0	18
INF	9	34	3	46
N	0	0	1	1
Total partial	25	36	4	65

**Tabela A.7** Distribuição conjunta dos grupos nas visitas de 6 e 12 meses, excluindo dados faltantes

6 months	12 months			Total partial
	IF	INF	N	
IF	19	1	0	20
INF	1	18	1	20
N	0	0	1	1
Total partial	20	19	2	41

**Tabela A.8** Frequência conjunta dos grupos nas três visitas, excluindo dados faltantes

3 months	6 months	12 months	Frequency	Relative frequency
INF	INF	INF	16	39,0%
INF	INF	IF	1	2,4%
INF	INF	N	1	2,4%
INF	IF	IF	7	17,1%
INF	N	N	1	2,4%
IF	INF	INF	2	4,9%
IF	IF	INF	1	2,4%
IF	IF	IF	12	29,3%

**Tabela A.9** Médias estimadas para a variável *mMRC* com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF, INF, N	0,669	0,809	0,949
6 months	IF, INF	0,268	0,412	0,556
	N	0,864	1,286	1,709
12 months	IF, INF, N	0,097	0,293	0,489

**Tabela A.10** Médias estimadas para a variável *DLCO (% of predicted)* com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF	70,155	73,701	77,247
	INF, N	80,822	86,119	91,415
6 months	IF, INF, N	80,859	83,960	87,062
12 months	IF, INF, N	81,410	84,412	87,413



**Tabela A.11** Médias estimadas para a variável *FVC (% of predicted)* com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF	83,665	85,830	87,995
	INF	86,543	88,168	89,793
	N	91,175	94,654	98,133
6 months	INF	88,002	89,779	91,555
	IF, N	91,410	93,330	95,249
	IF	93,834	96,080	98,325
12 months	INF	91,320	93,417	95,515
	N	84,360	87,195	90,030

**Tabela A.12** Médias estimadas para a variável *Work rate peak* com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF, INF	91,821	99,250	106,678
	N	124,823	145,000	165,177
6 months	IF, INF, N	96,666	104,336	112,006
12 months	IF, INF, N	98,210	106,136	114,063

**Tabela A.13** Médias estimadas para a variável *VO2 peak (ml/Kg/min)* com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF, INF	17,506	18,278	19,051
	N	18,928	20,699	22,469
6 months	IF, N	17,452	18,507	19,563
	INF, N	16,575	17,626	18,678
12 months	IF, INF, N	16,318	17,337	18,356

**Tabela A.14** Médias estimadas para a variável *VE/MVV peak (% of predicted)* com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF	0,604	0,636	0,667
	INF	0,549	0,565	0,582
	N	0,464	0,500	0,535
6 months	INF	0,447	0,477	0,507
	IF, N	0,523	0,567	0,611
12 months	IF, INF, N	0,500	0,530	0,560

**Tabela A.15** Médias estimadas para a variável *VE/VCO<sub>2</sub> slope lactate threshold* com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF	32,219	33,168	34,116
	INF	30,728	31,348	31,969
	N	25,751	27,216	28,682
6 months	IF	31,403	32,319	33,235
	INF	30,157	30,891	31,626
	N	25,728	27,432	29,136
12 months	INF	29,867	30,709	31,552
	IF, N	32,475	33,368	34,261

**Tabela A.16** Médias estimadas para a variável  $P(A-a)O_2$  peak para os grupos IF e INF com intervalo de 95% de confiança

Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF	33,275	35,105	36,934
	INF	24,613	25,575	26,537
6 months	IF	27,842	29,431	31,021
	INF	21,408	23,306	25,204
12 months	IF, INF	28,411	30,132	31,853

**Tabela A.17** Médias estimadas para a variável  $P(A-a)O_2$  peak considerando o modelo ANOVA com intervalo de 95% de confiança

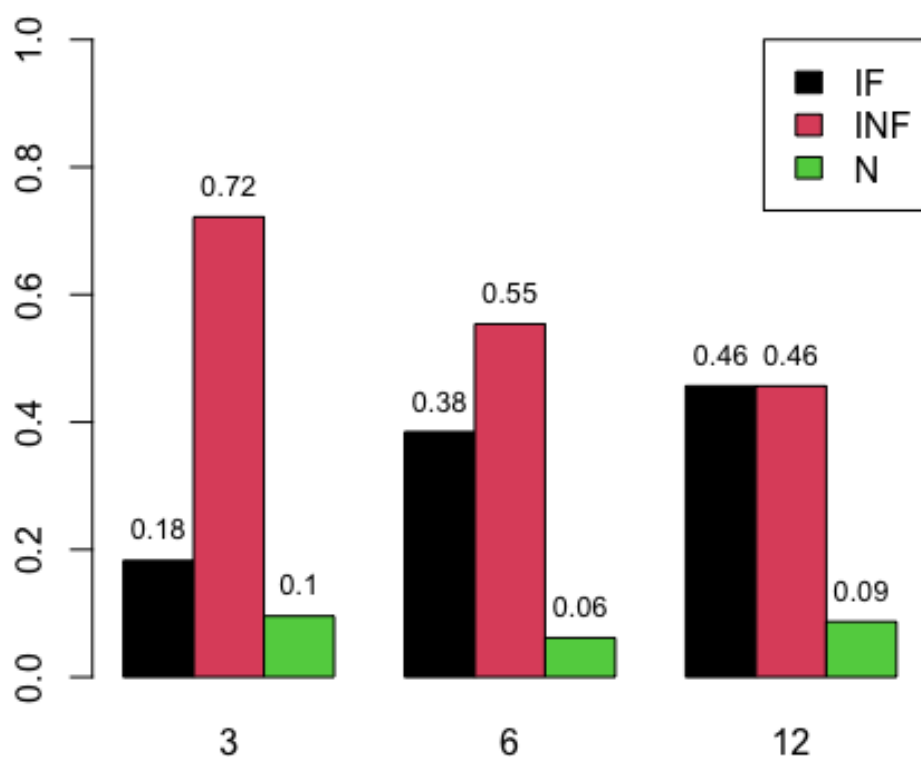
Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF	33,472	38,856	44,241
	INF	23,692	25,909	28,125
	N	4,789	10,809	16,829

**Tabela A.18** Médias estimadas para a variável  $VD/VT$  peak para os grupos IF e INF com intervalo de 95% de confiança

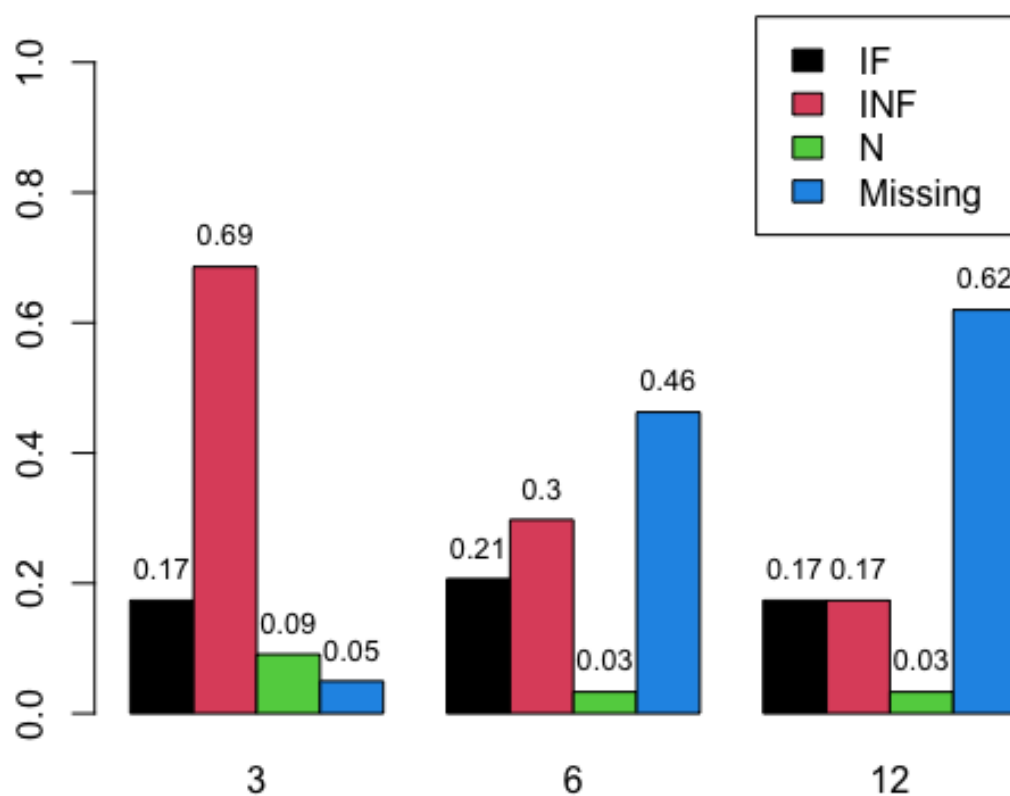
Visit	Group	Lower limit	Estimate	Upper limit
3 months	IF	0,334	0,361	0,387
	INF	0,259	0,271	0,283
6 months	IF	0,313	0,330	0,347
	INF	0,276	0,298	0,321
12 months	IF	0,280	0,305	0,330
	INF	0,316	0,345	0,375

# **APÊNDICE B**

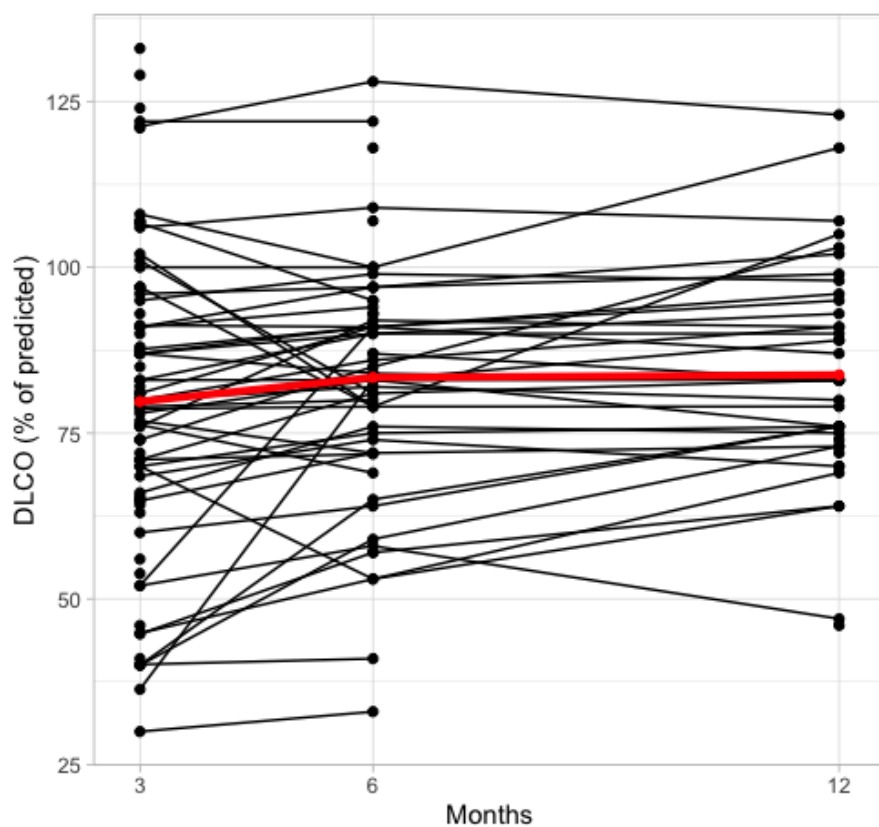
## **Figuras**



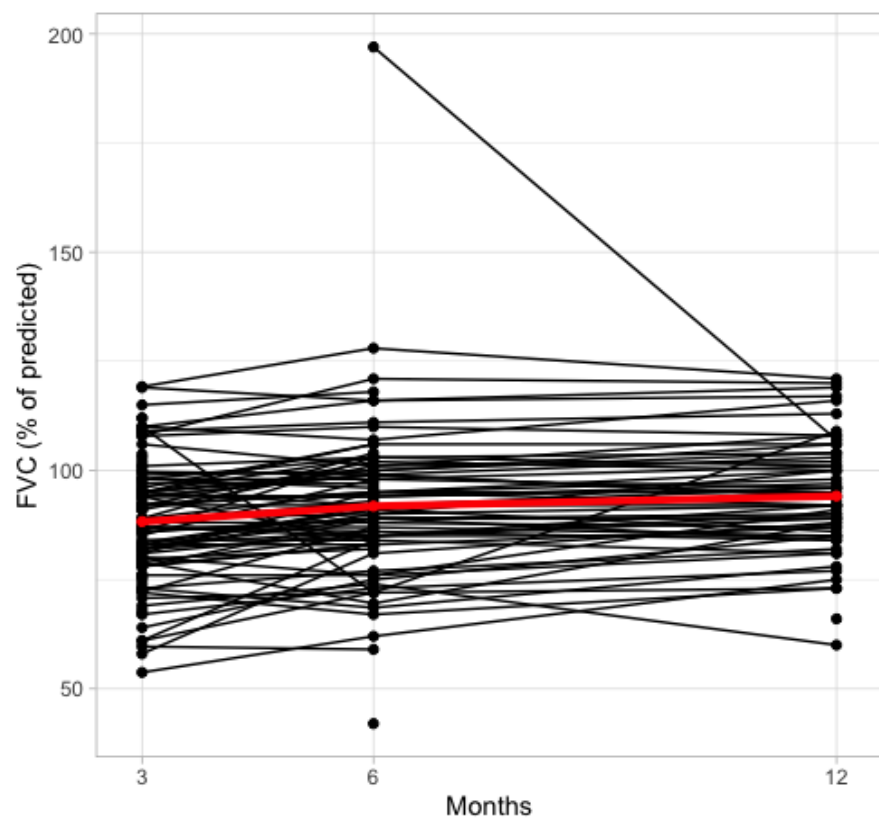
**Figura B.1:** Distribuição dos grupos ao longo das visitas, excluindo dados faltantes



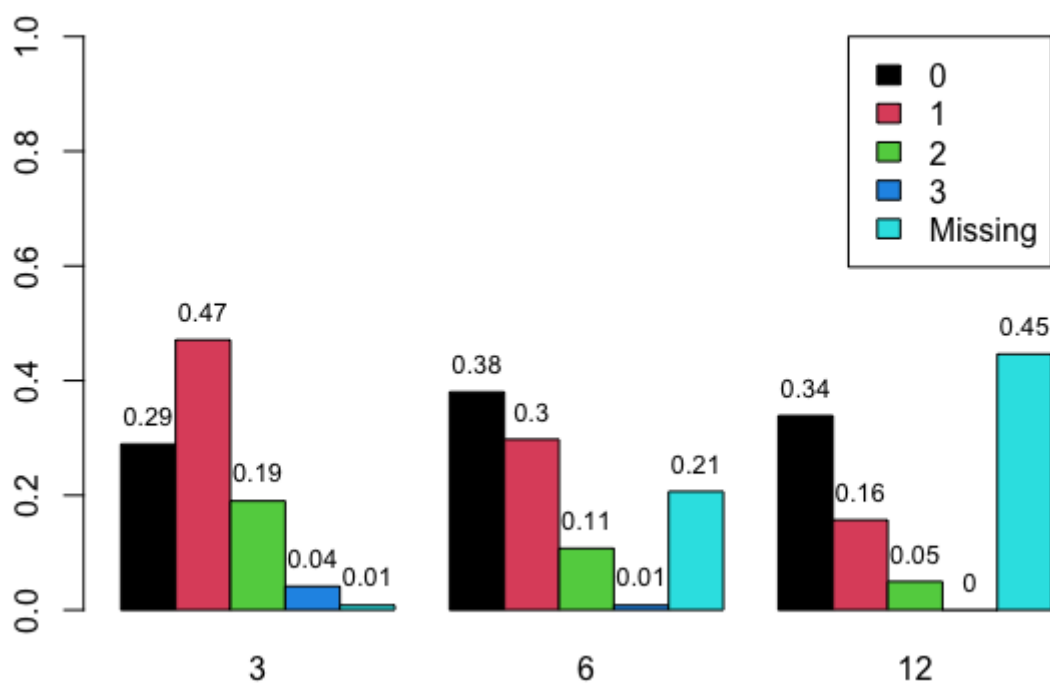
**Figura B.2:** Distribuição dos grupos ao longo das visitas, incluindo dados faltantes



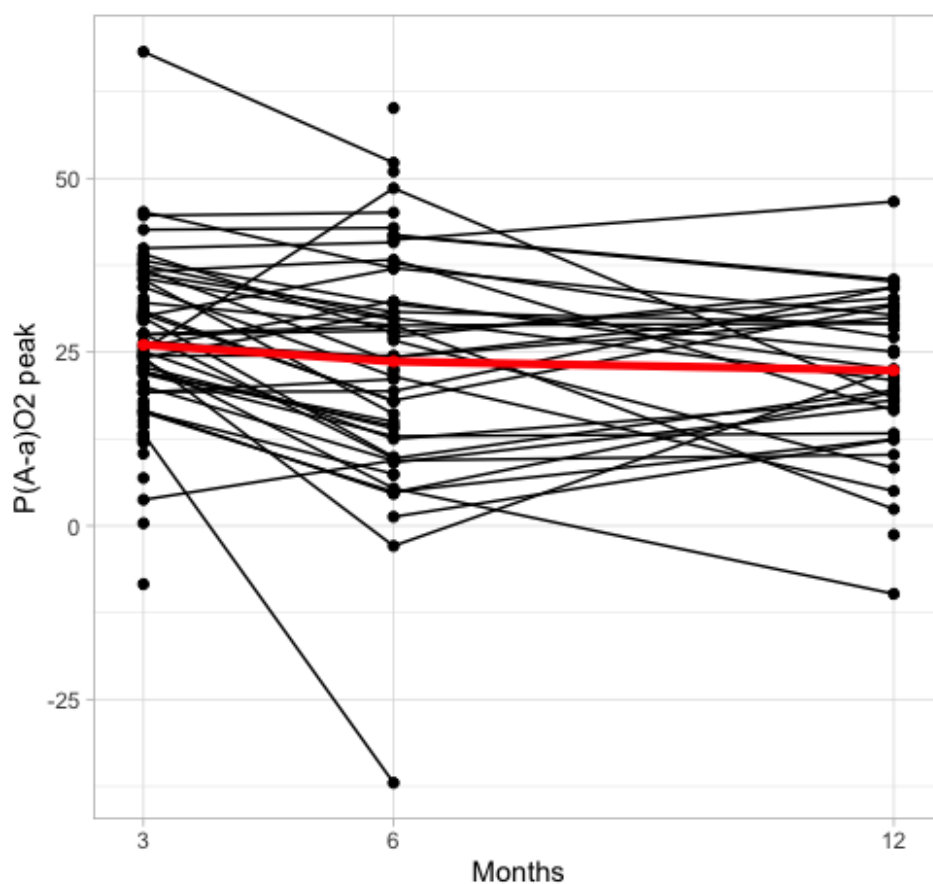
**Figura B.3:** Perfis individuais de *DLCO (% of predicted)* com perfil médio em vermelho



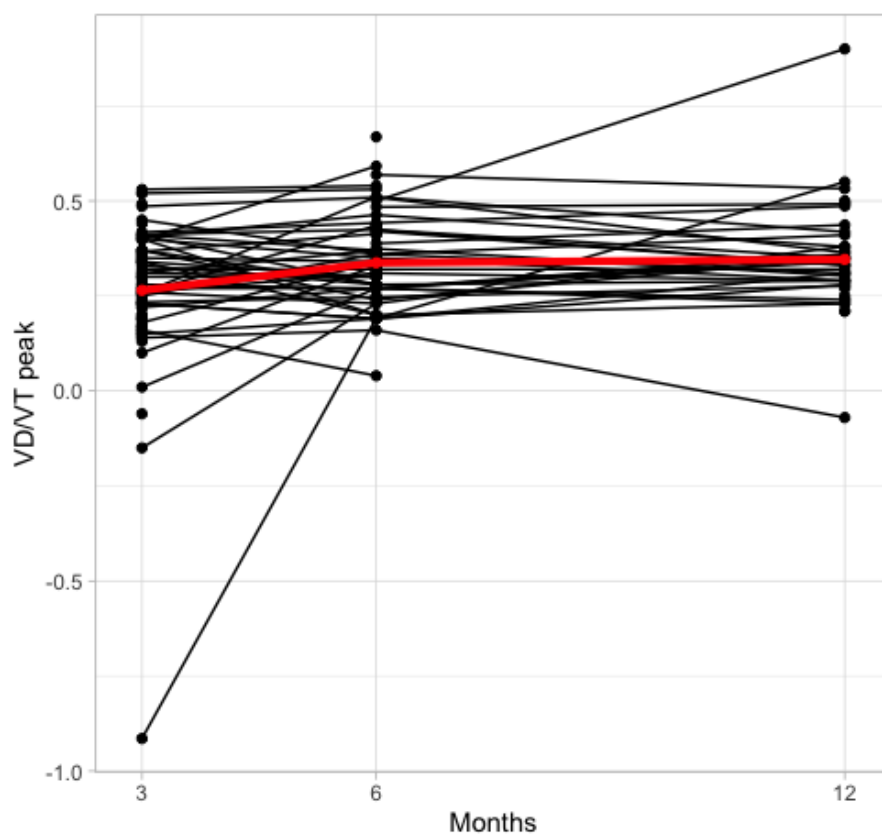
**Figura B.4:** Perfis individuais de *FVC (% of predicted)* com perfil médio em vermelho



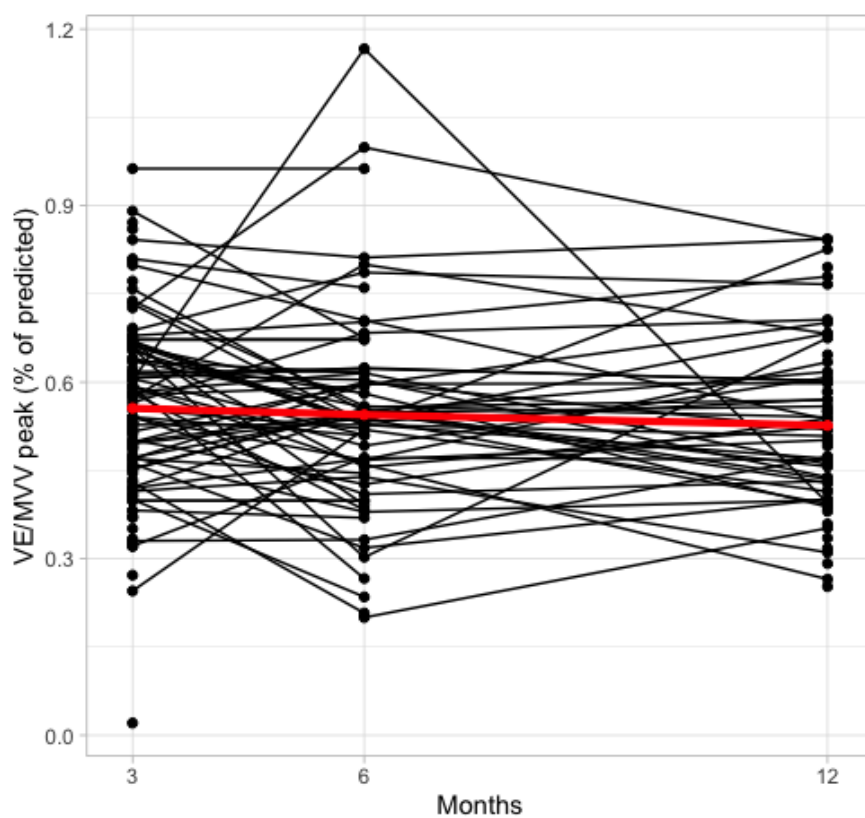
**Figura B.5:** Distribuição de *mMRC* ao longo das visitas (em meses)



**Figura B.6:** Perfis individuais de  $P(A-a)O_2$  peak com perfil médio em vermelho

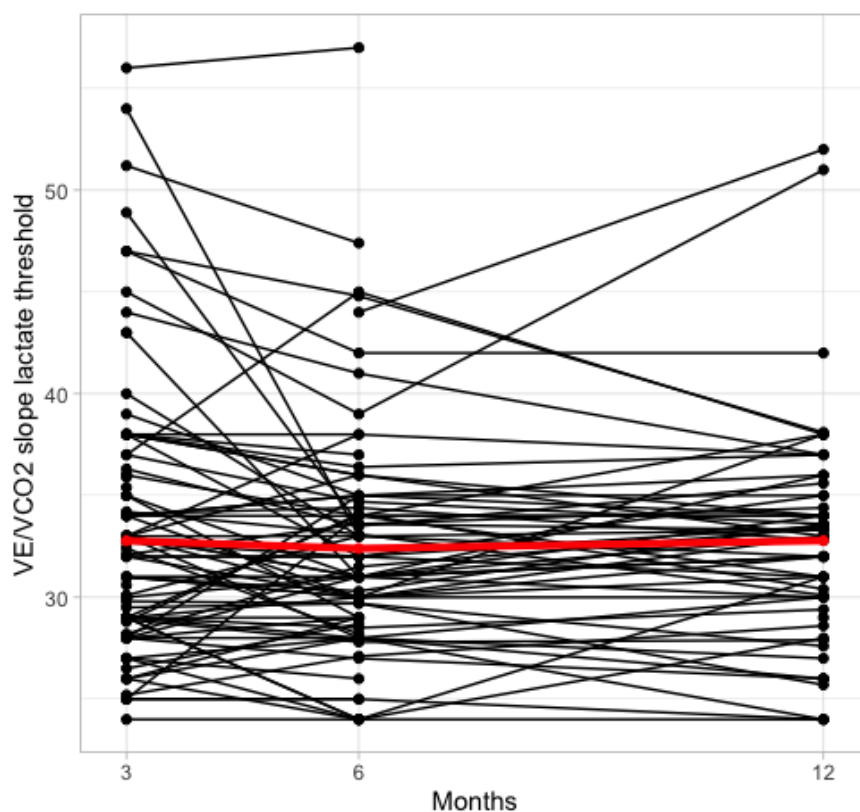


**Figura B.7:** Perfis individuais de  $VD/VT$  peak com perfil médio em vermelho

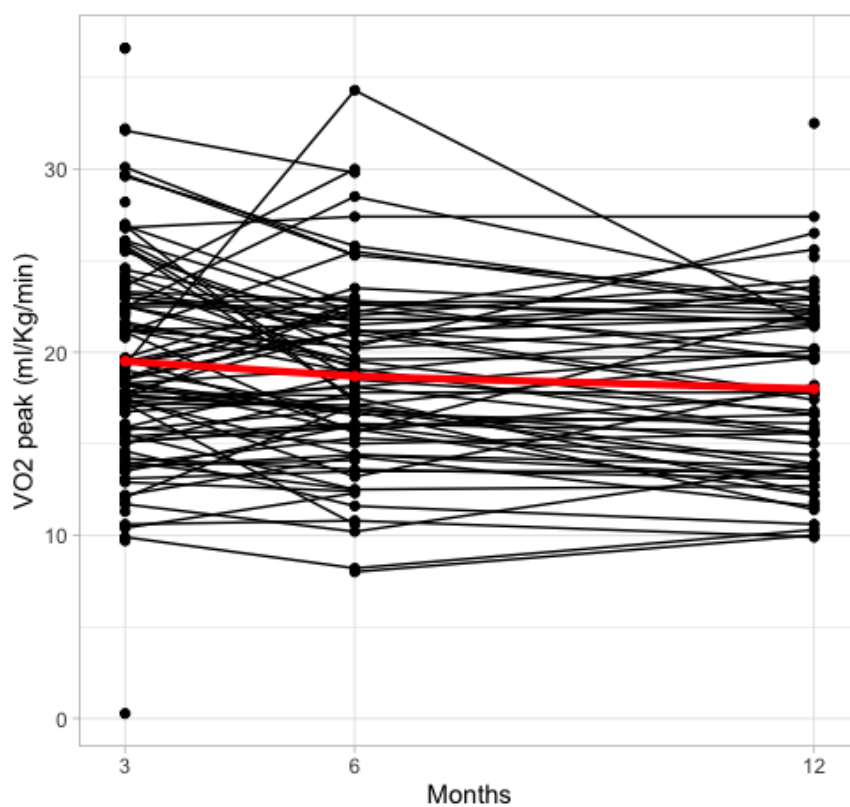


**Figura B.8:** Perfis individuais de  $VE/MVV$  peak (% of predicted) com perfil médio em vermelho

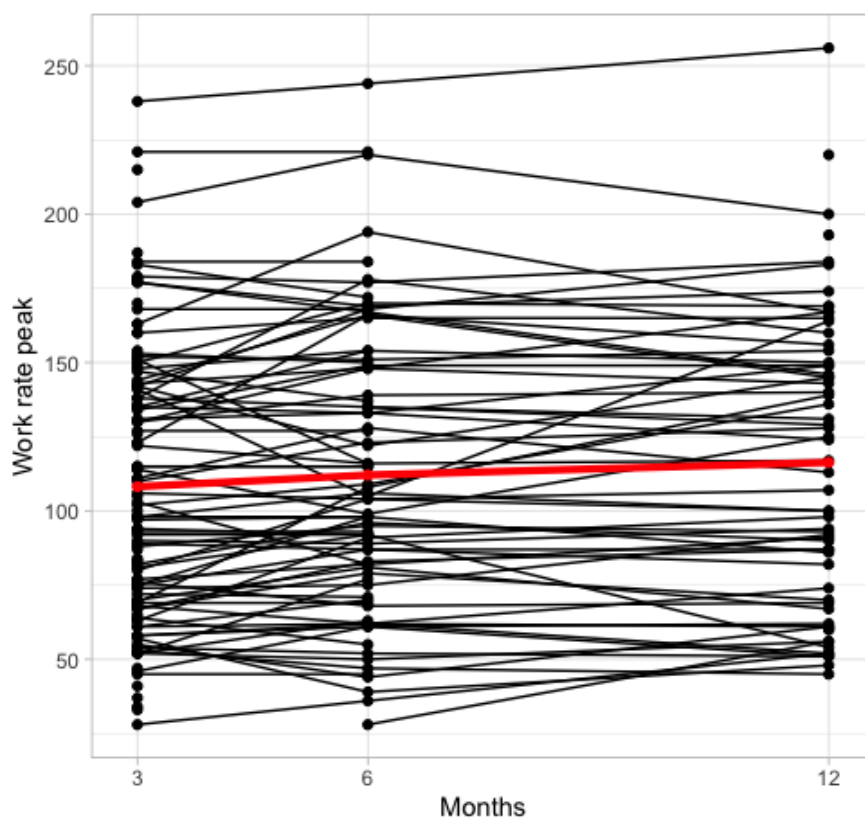




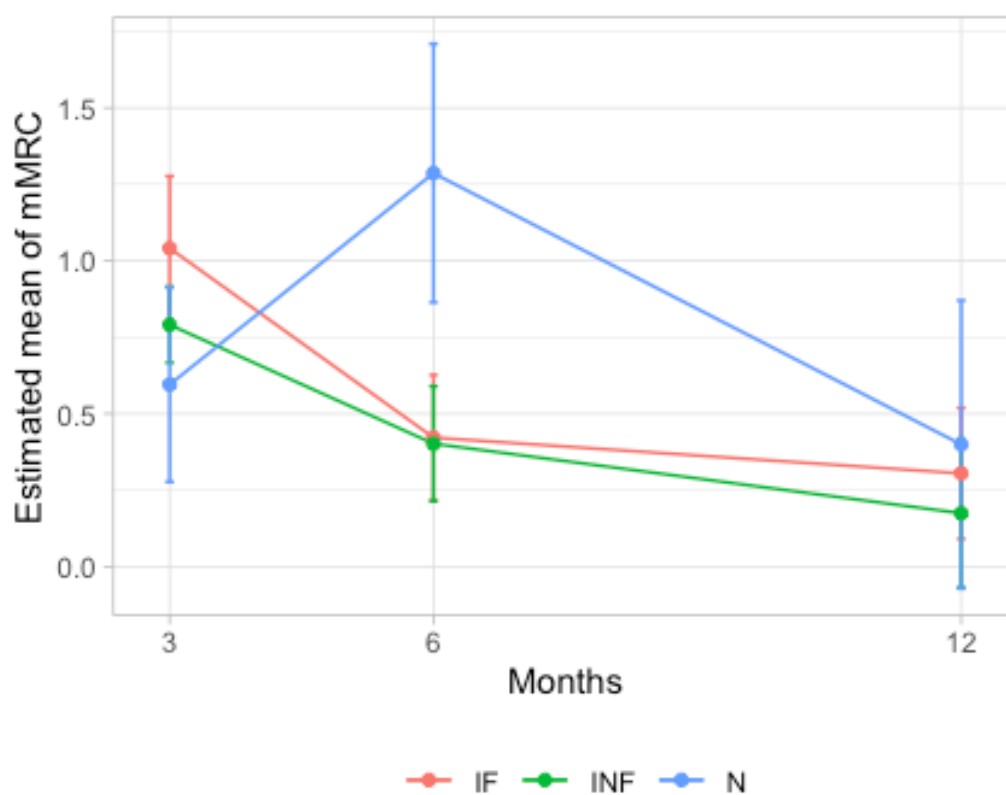
**Figura B.9:** Perfis individuais de  $VE/VO_2$  slope lactate threshold com perfil médio em vermelho



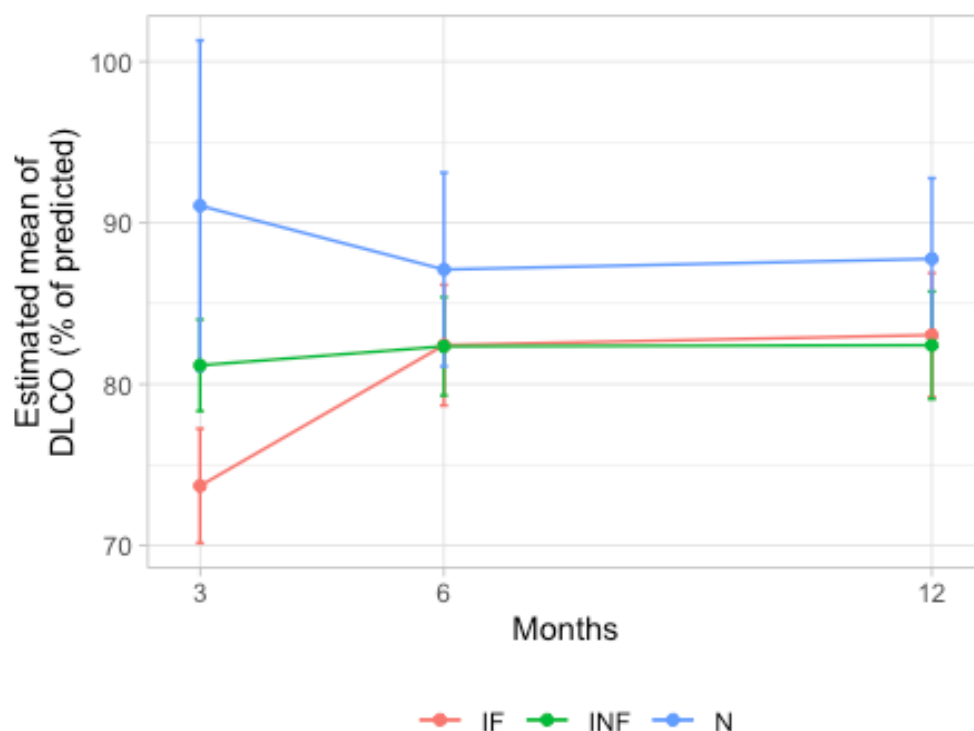
**Figura B.10:** Perfis individuais de  $VO_2$  peak (ml/Kg/min) com perfil médio em vermelho



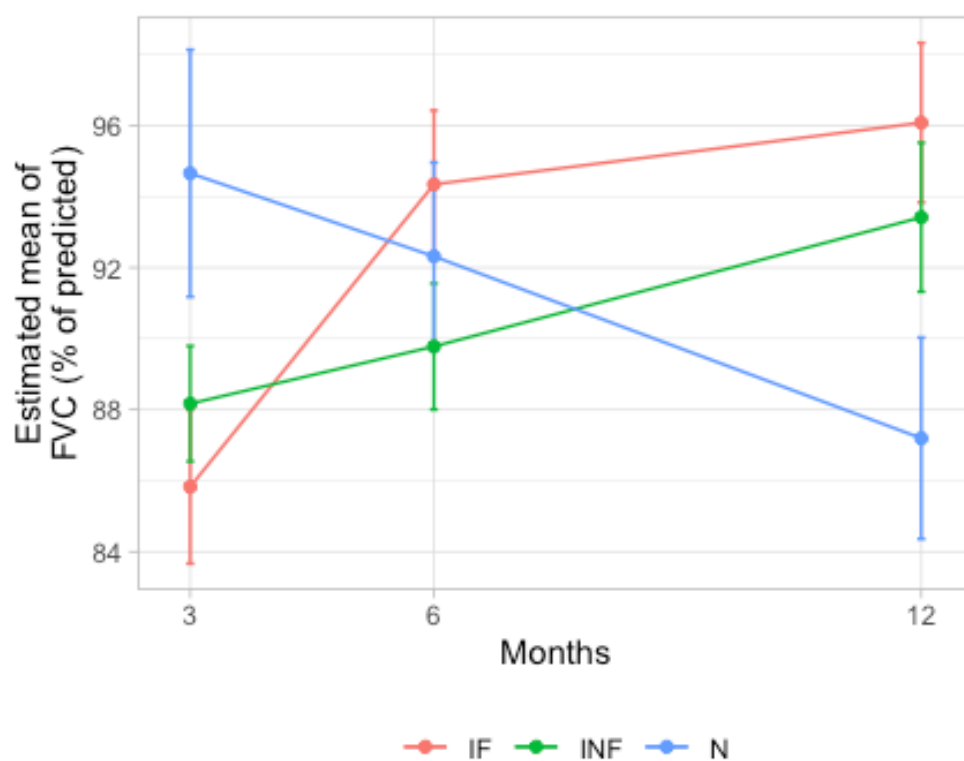
**Figura B.11:** Perfis individuais de *Work rate peak* com perfil médio em vermelho



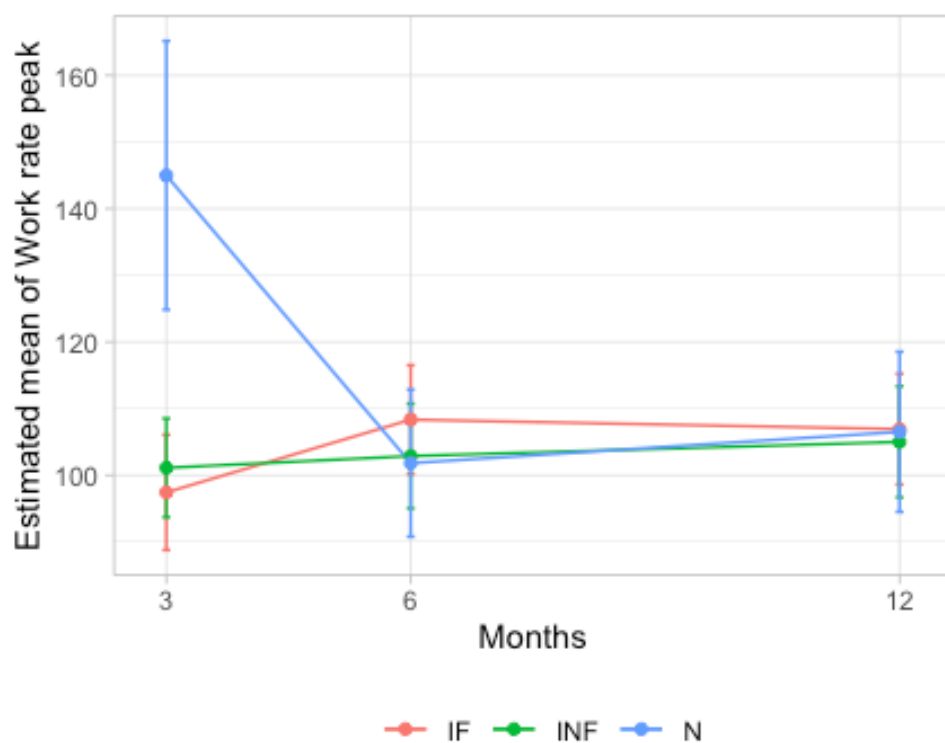
**Figura B.12:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável *mMRC* com intervalo de confiança de 95%



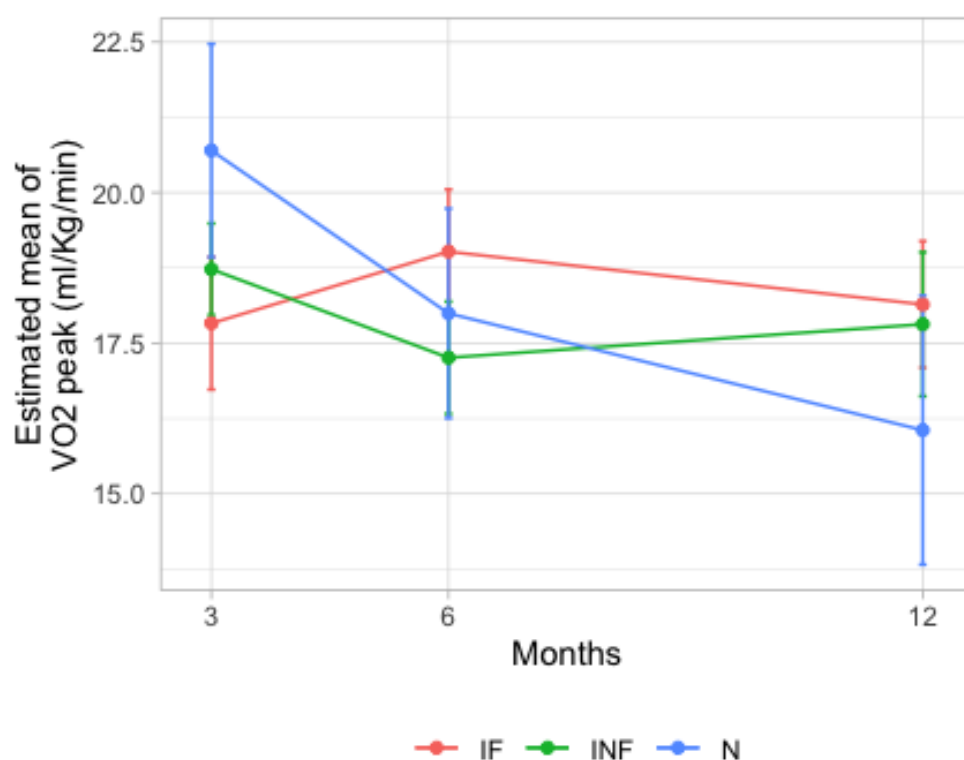
**Figura B.13:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável *DLCO (% of predicted)* com intervalo de confiança de 95%



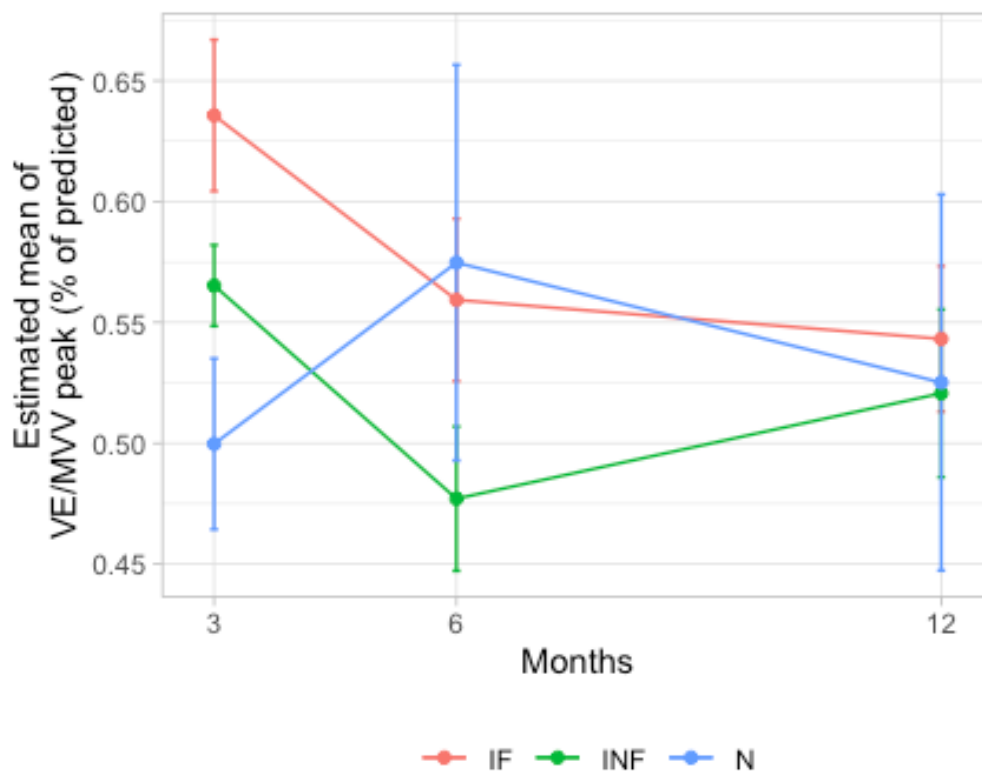
**Figura B.14:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável *FVC (% of predicted)* com intervalo de confiança de 95%



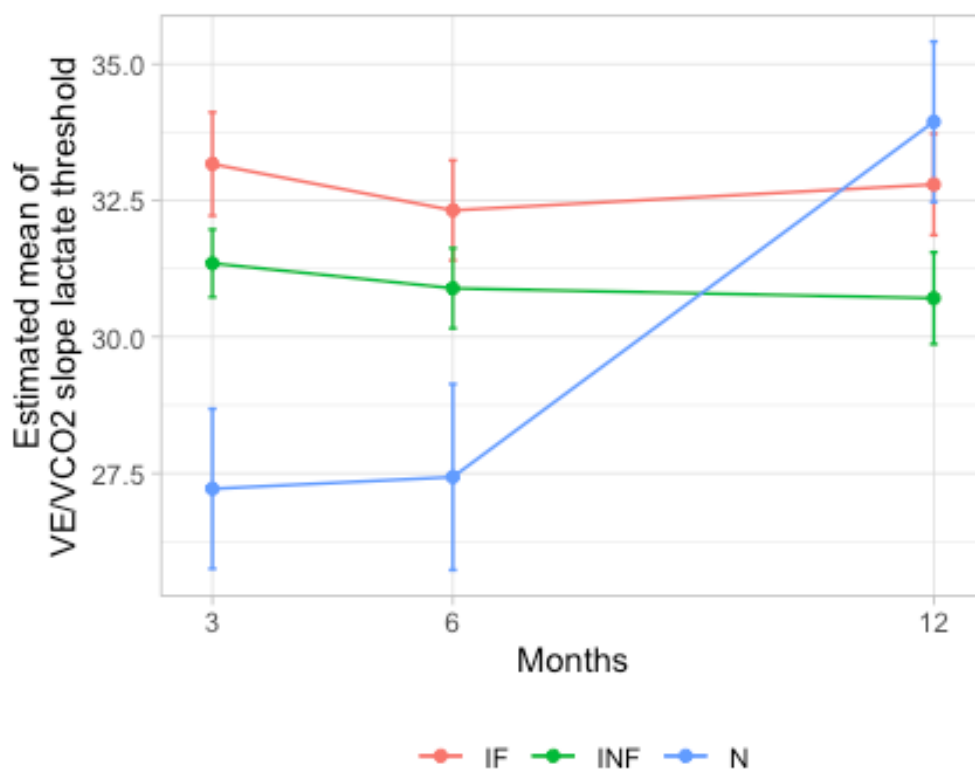
**Figura B.15:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável *Work rate peak* com intervalo de confiança de 95%



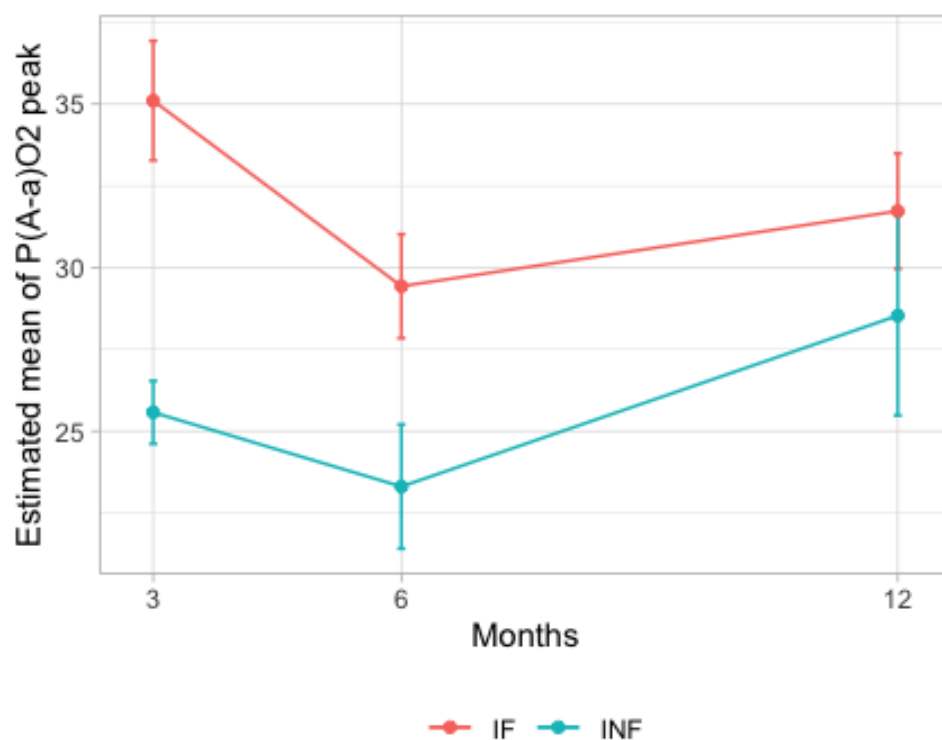
**Figura B.16:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável *VO2 peak (ml/Kg/min)* com intervalo de confiança de 95%



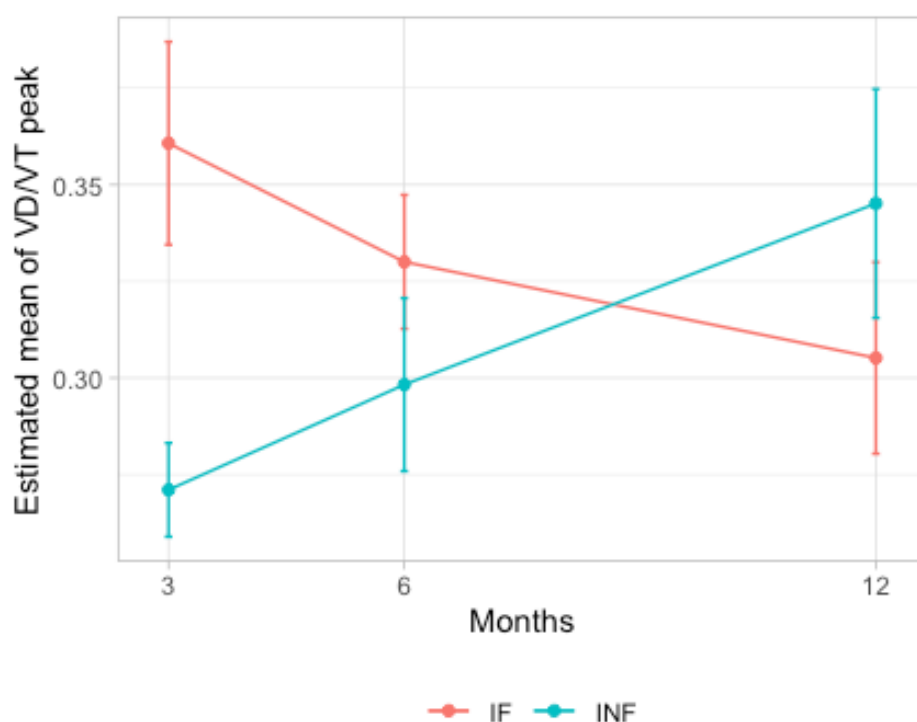
**Figura B.17:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável *VE/MVV peak (% of predicted)* com intervalo de confiança de 95%



**Figura B.18:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável *VE/CO2 slope lactate threshold* com intervalo de confiança de 95%



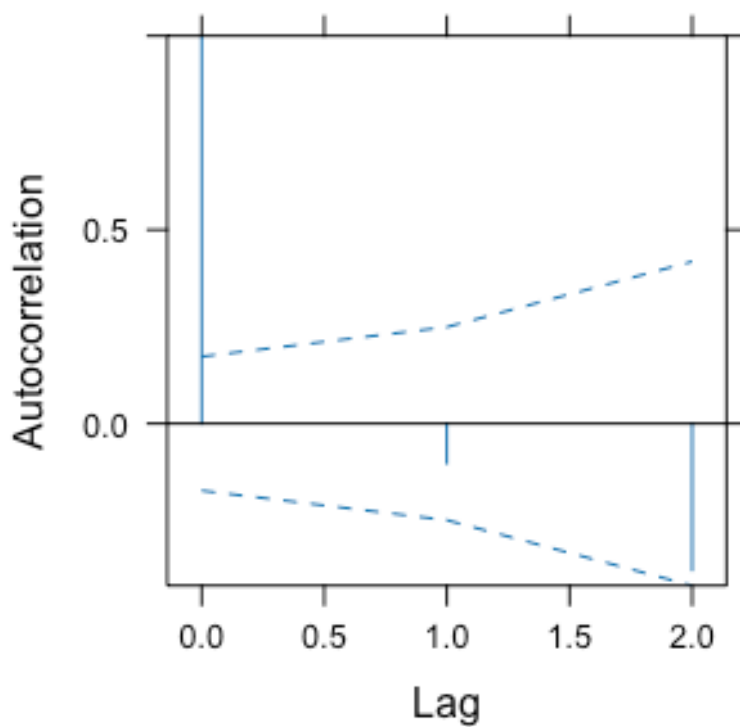
**Figura B.19:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável  $P(A-a)O_2$  peak com intervalo de confiança de 95%



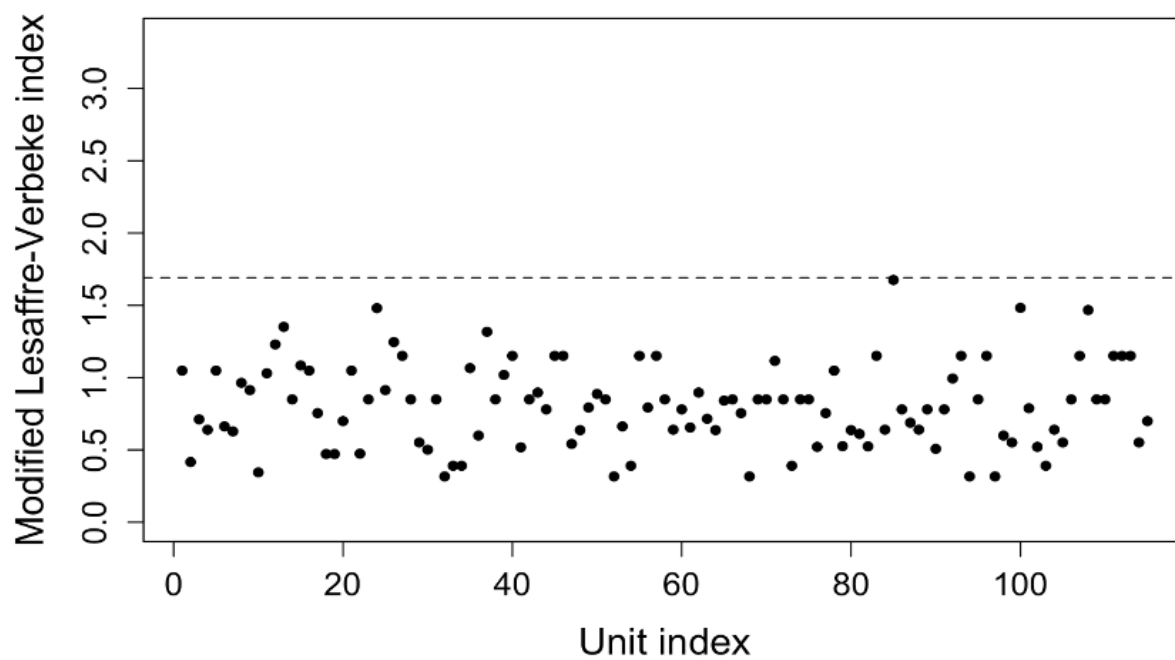
**Figura B.20:** Gráfico de perfil das médias estimadas do modelo final da variável  $VD/VT$  peak com intervalo de confiança de 95%

# **APÊNDICE C**

## **Análise de resíduos**

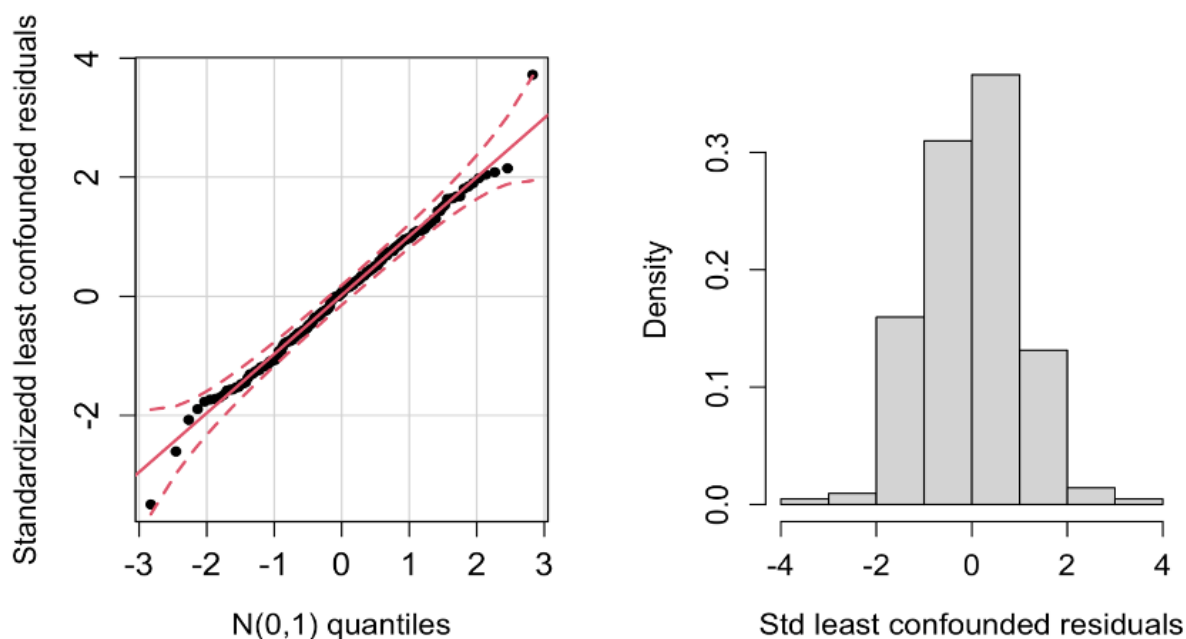


**Figura C.1:** Gráfico ACF do modelo final da variável *mMRC*

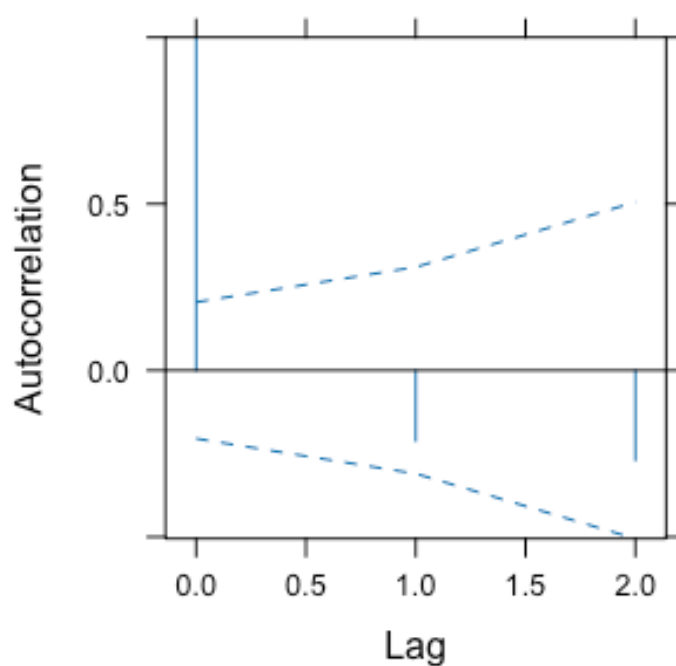


**Figura C.2:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável *mMRC*

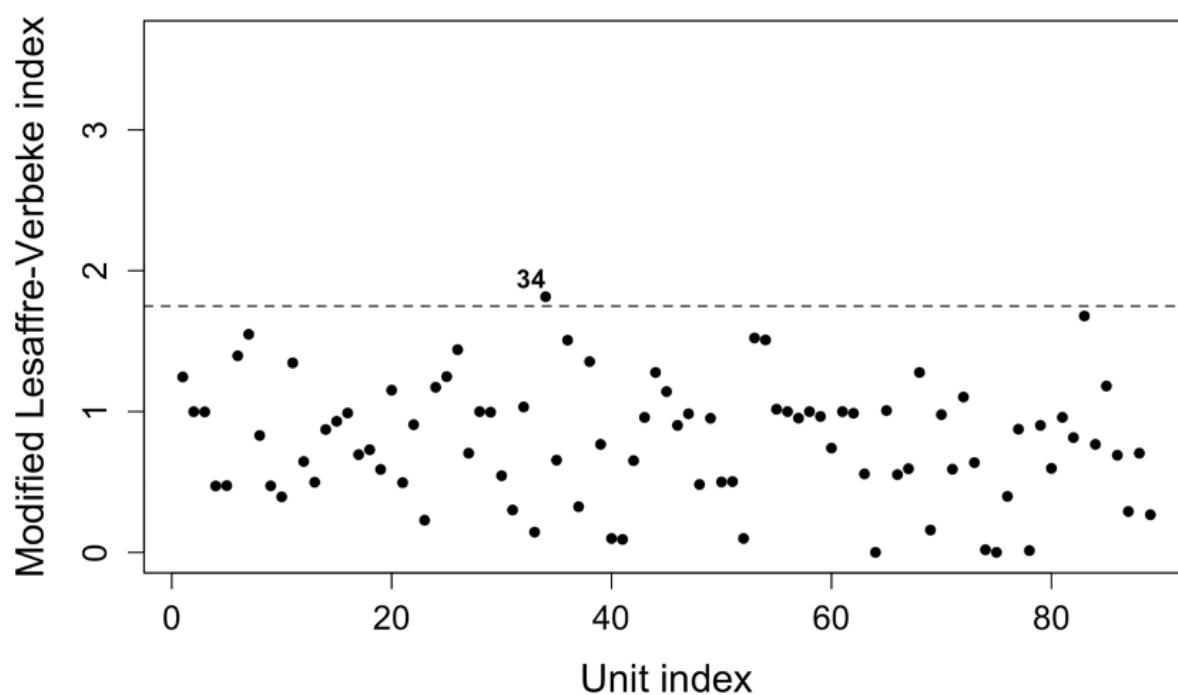




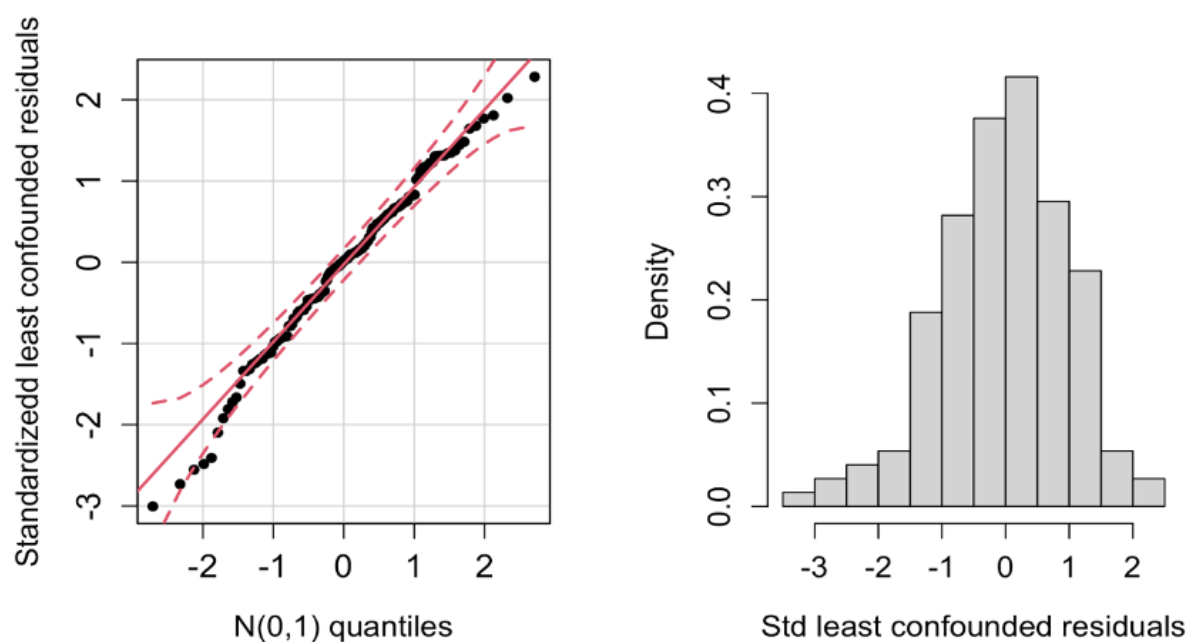
**Figura C.3:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *mMRC*



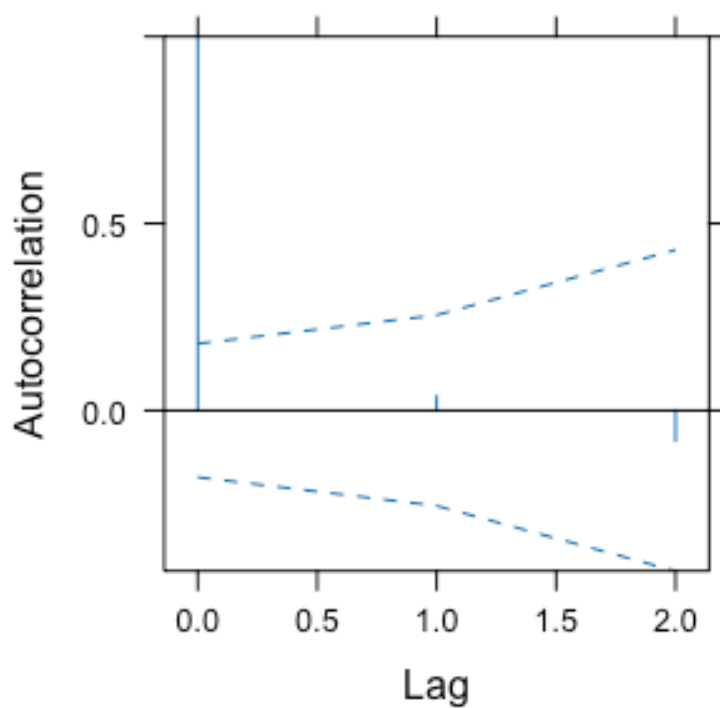
**Figura C.4:** Gráfico ACF do modelo final da variável *DLCO (% of predicted)*



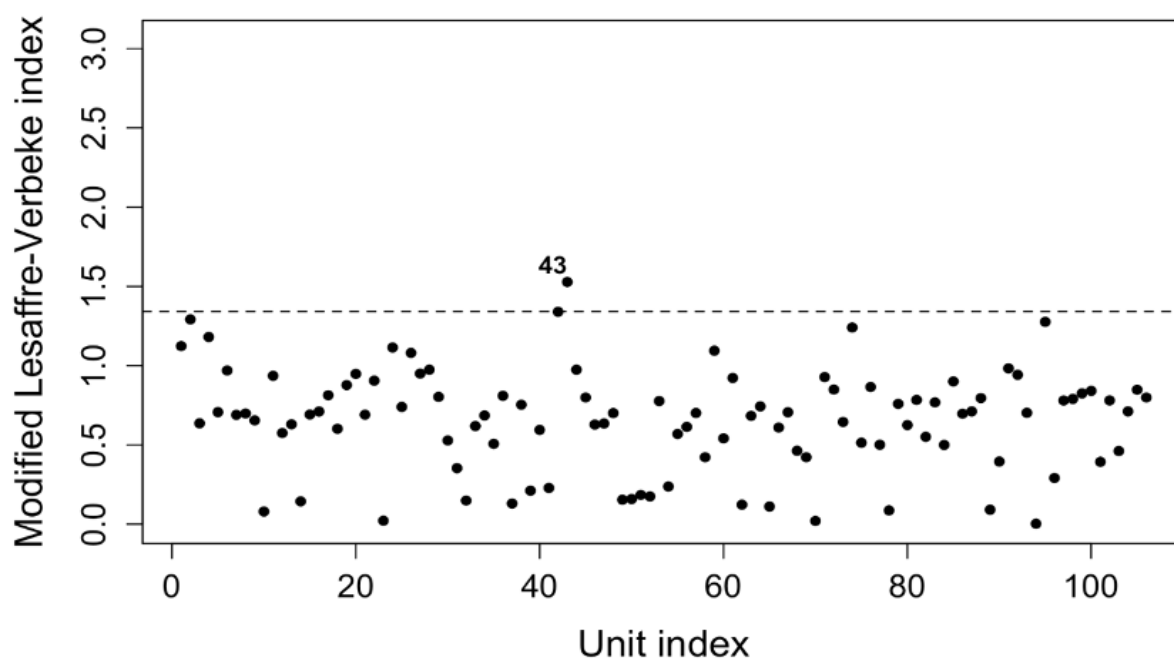
**Figura C.5:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável *DLCO (% of predicted)*



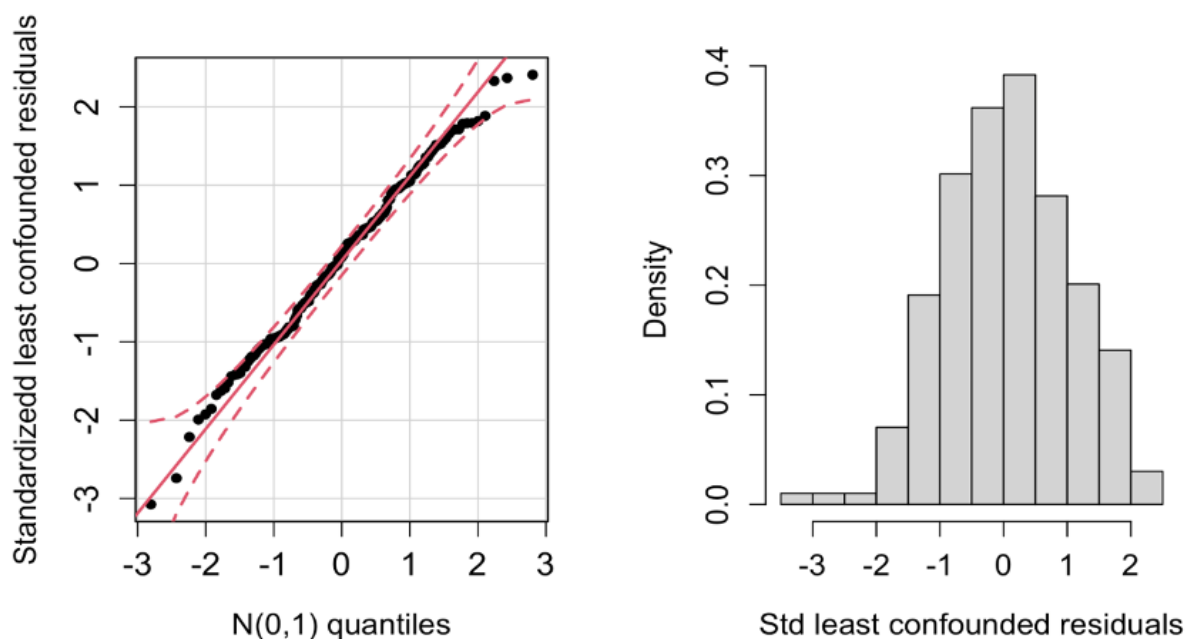
**Figura C.6:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *DLCO (% of predicted)*



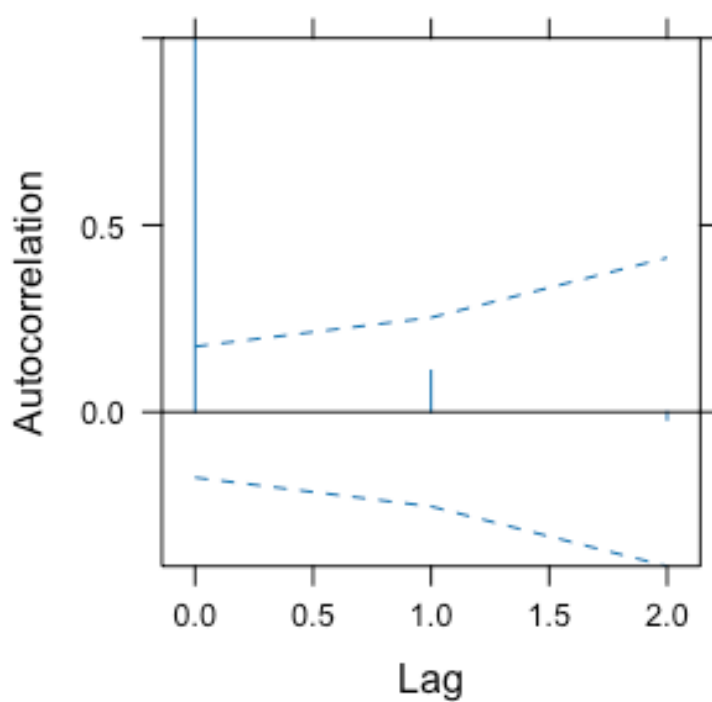
**Figura C.7:** Gráfico ACF do modelo final da variável *FVC (% of predicted)*



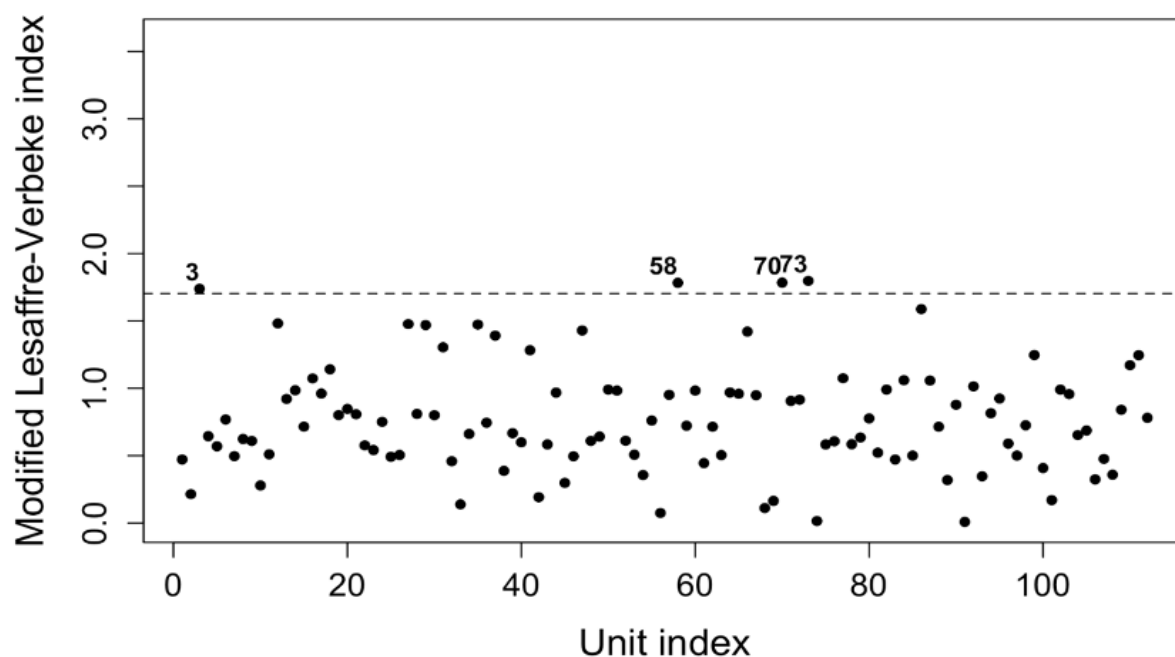
**Figura C.8:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável *FVC (% of predicted)*



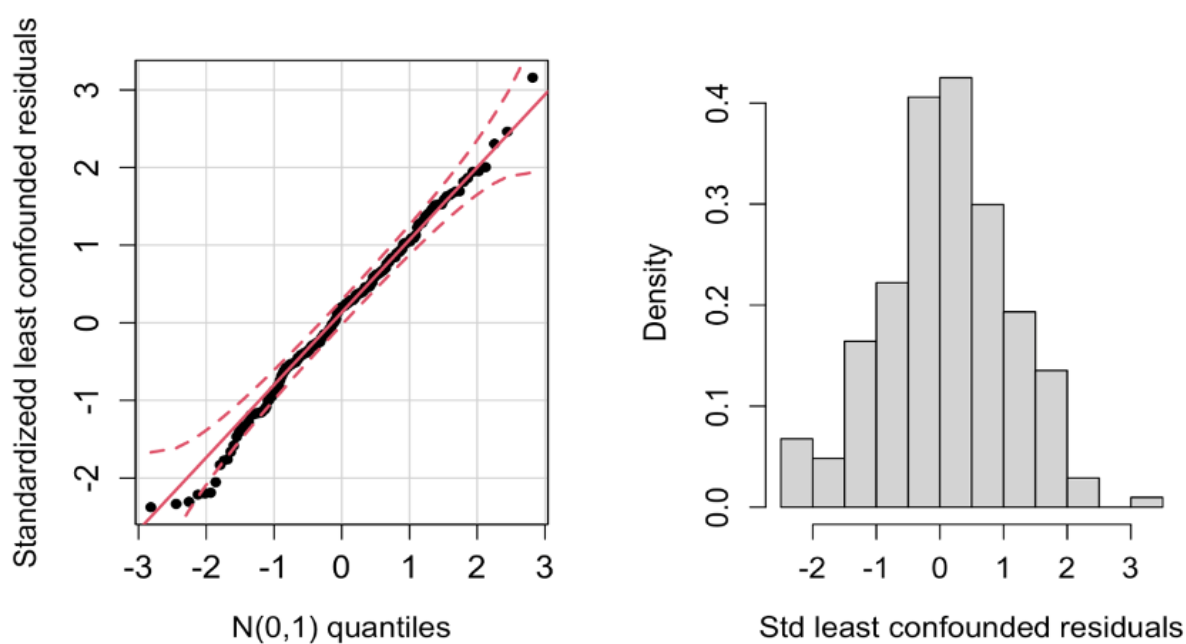
**Figura C.9:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *FVC (% of predicted)*



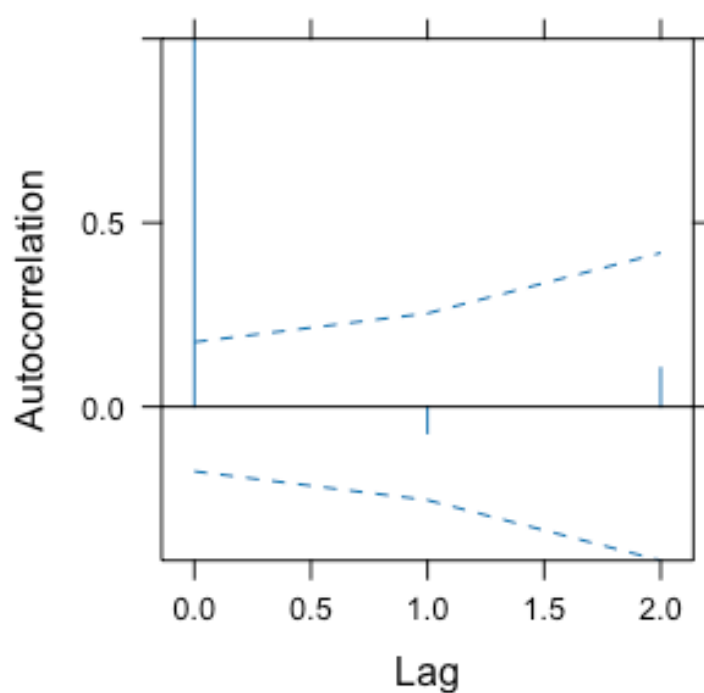
**Figura C.10:** Gráfico ACF do modelo final da variável *Work rate peak*



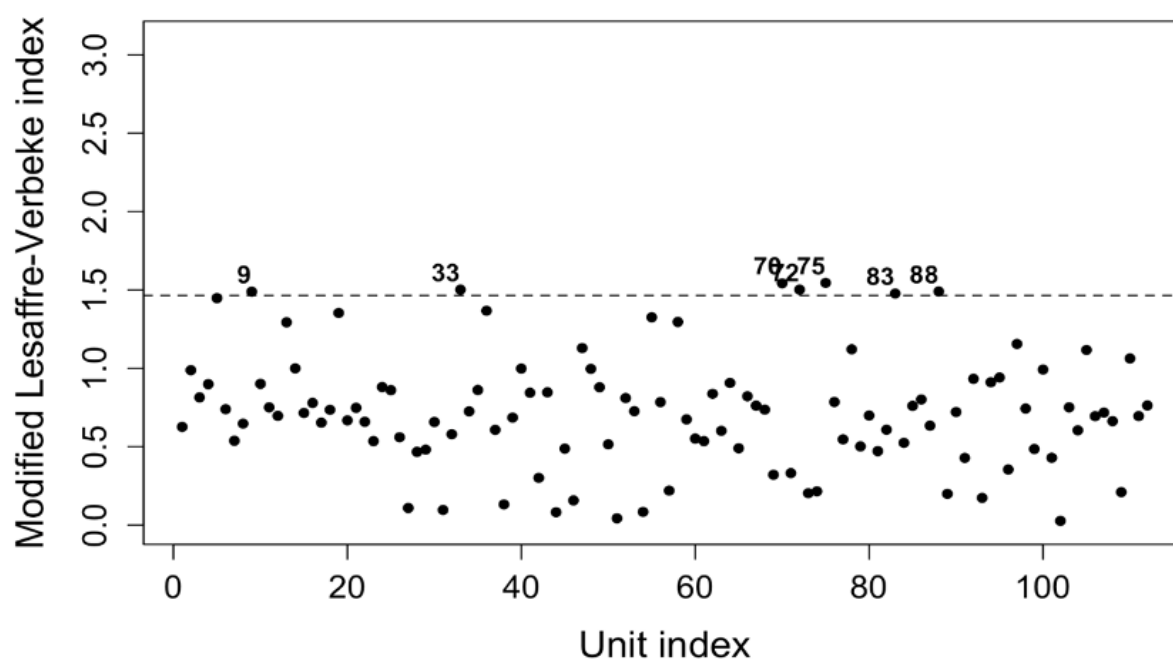
**Figura C.11:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável *Work rate peak*



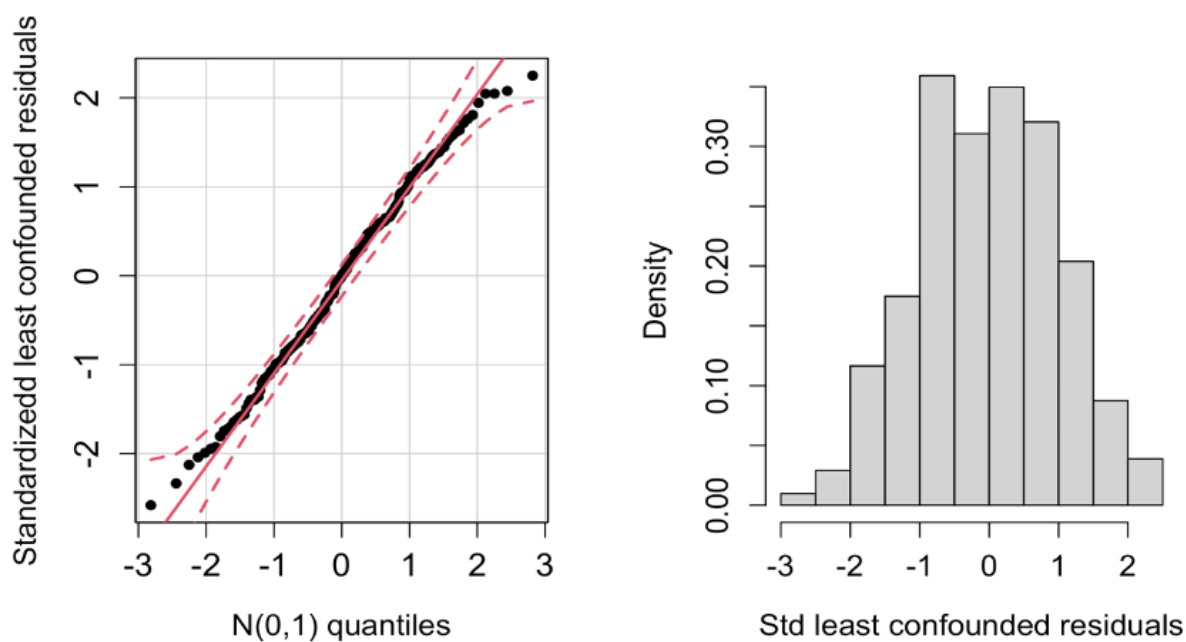
**Figura C.12:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *Work rate peak*



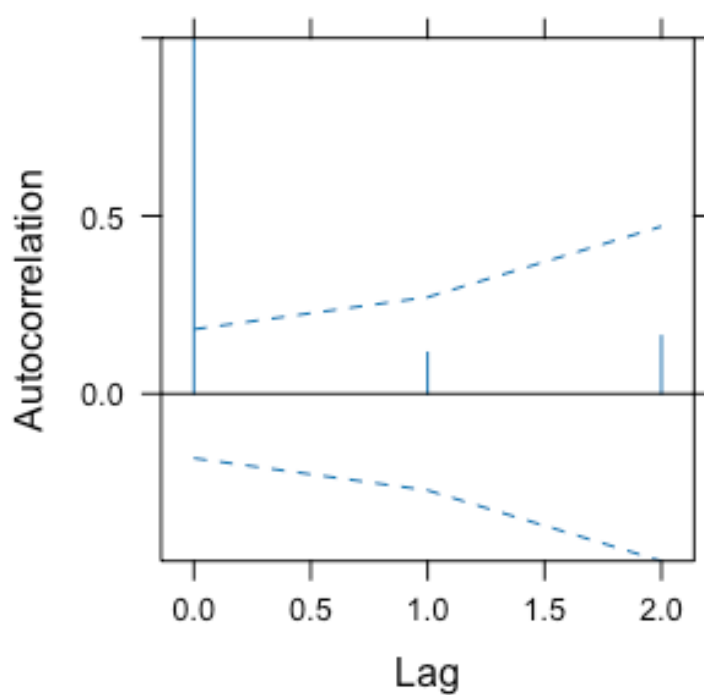
**Figura C.13:** Gráfico ACF do modelo final da variável  $VO_2$  peak (ml/Kg/min)



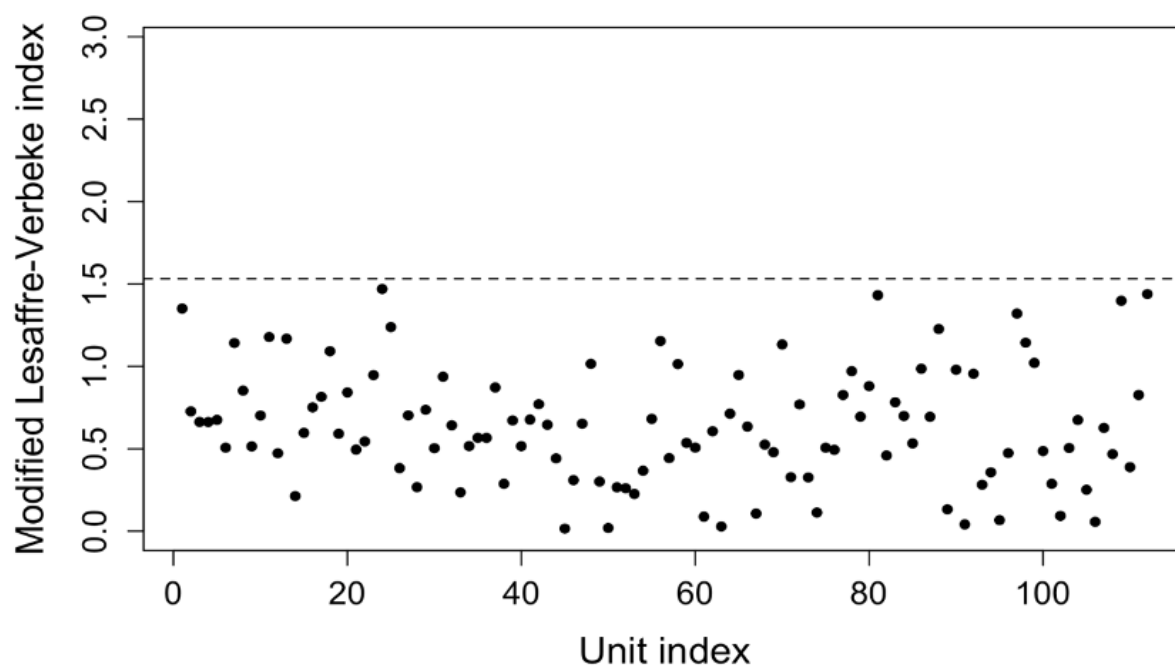
**Figura C.14:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável  $VO_2$  peak (ml/Kg/min)



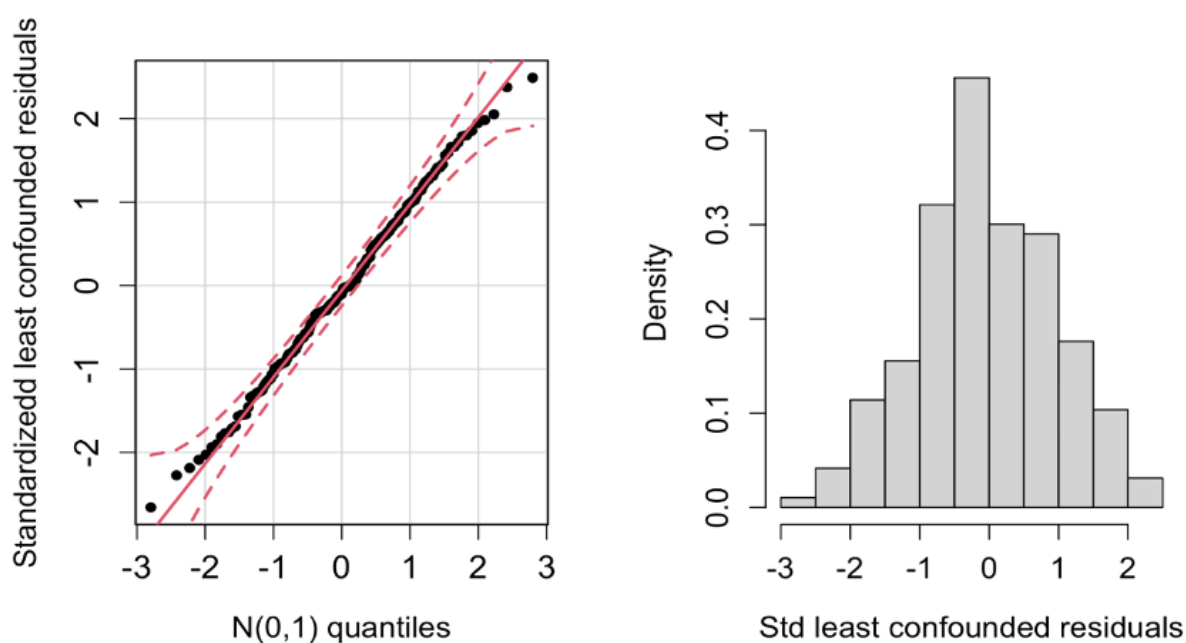
**Figura C.15:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *VO2 peak (ml/Kg/min)*



**Figura C.16:** Gráfico ACF do modelo final da variável *VE/MVV peak (% of predicted)*

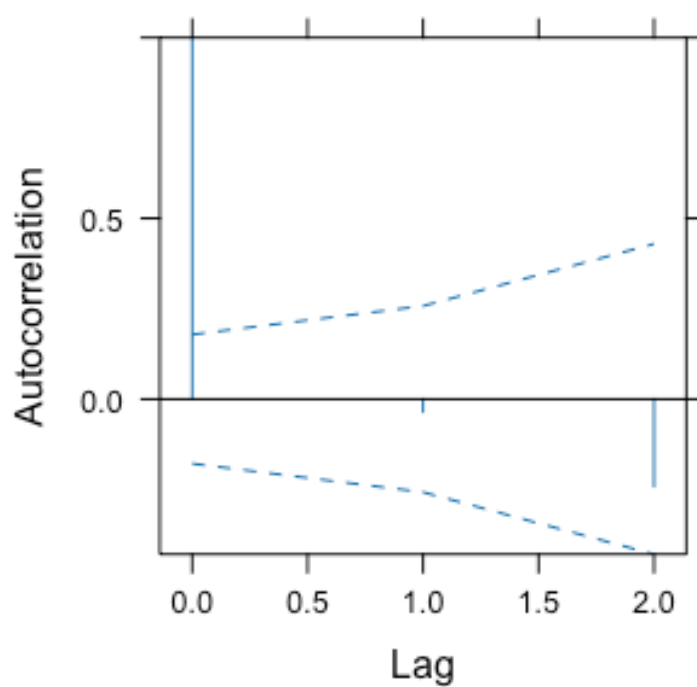


**Figura C.17:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável *VE/MVV peak* (% of predicted)

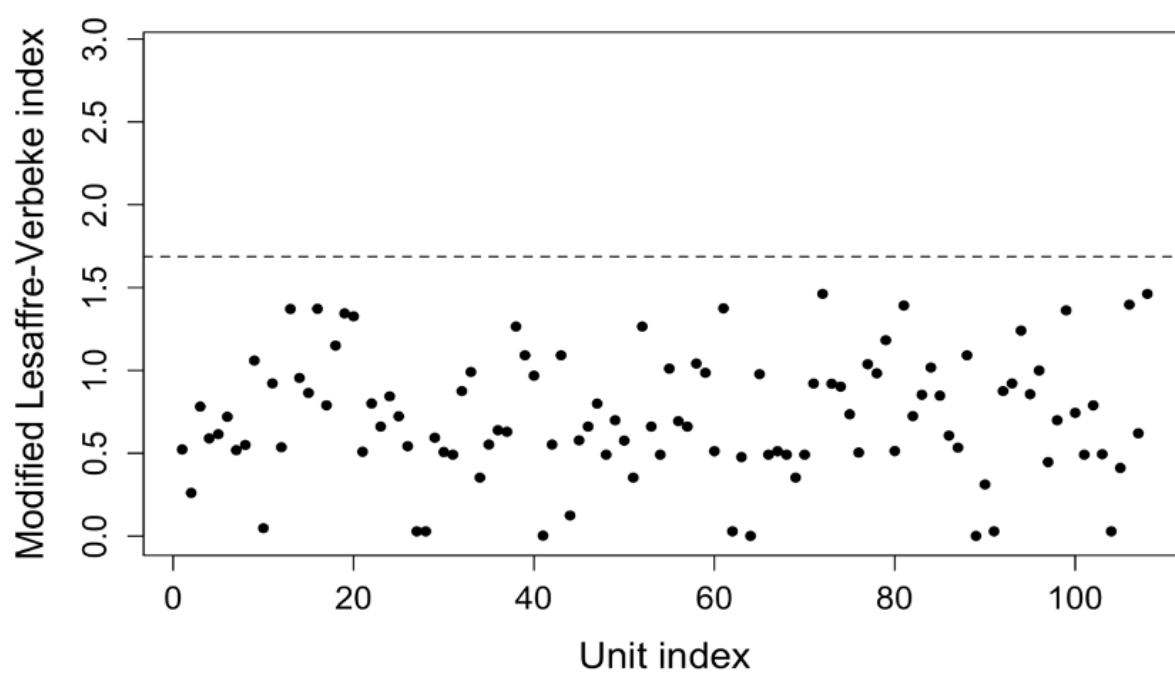


**Figura C.18:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *VE/MVV peak* (% of predicted)

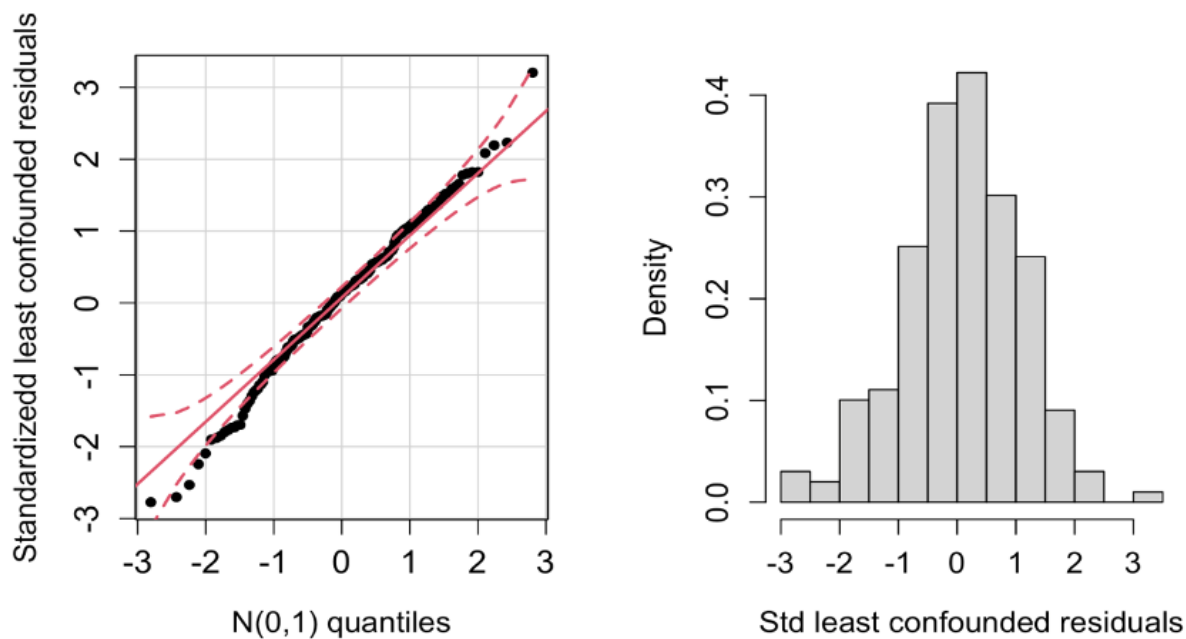




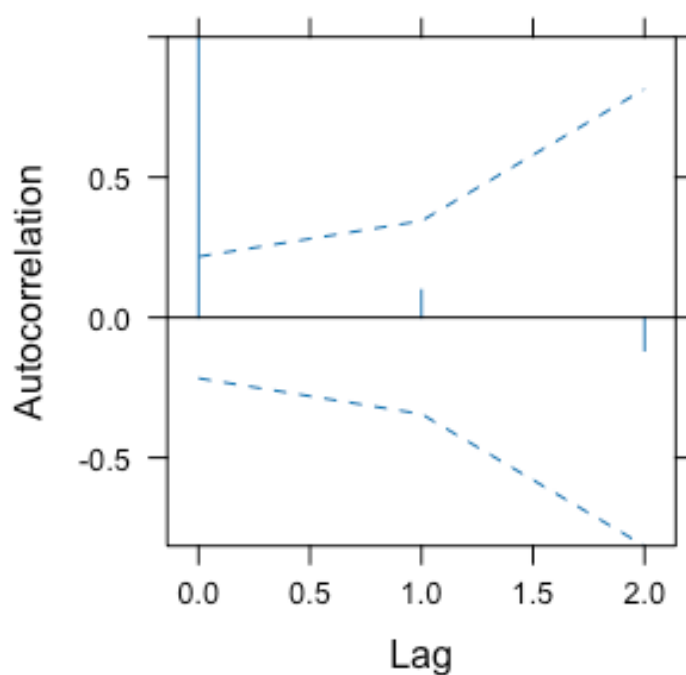
**Figura C.19:** Gráfico ACF do modelo final da variável *VE/VCO2 slope lactate threshold*



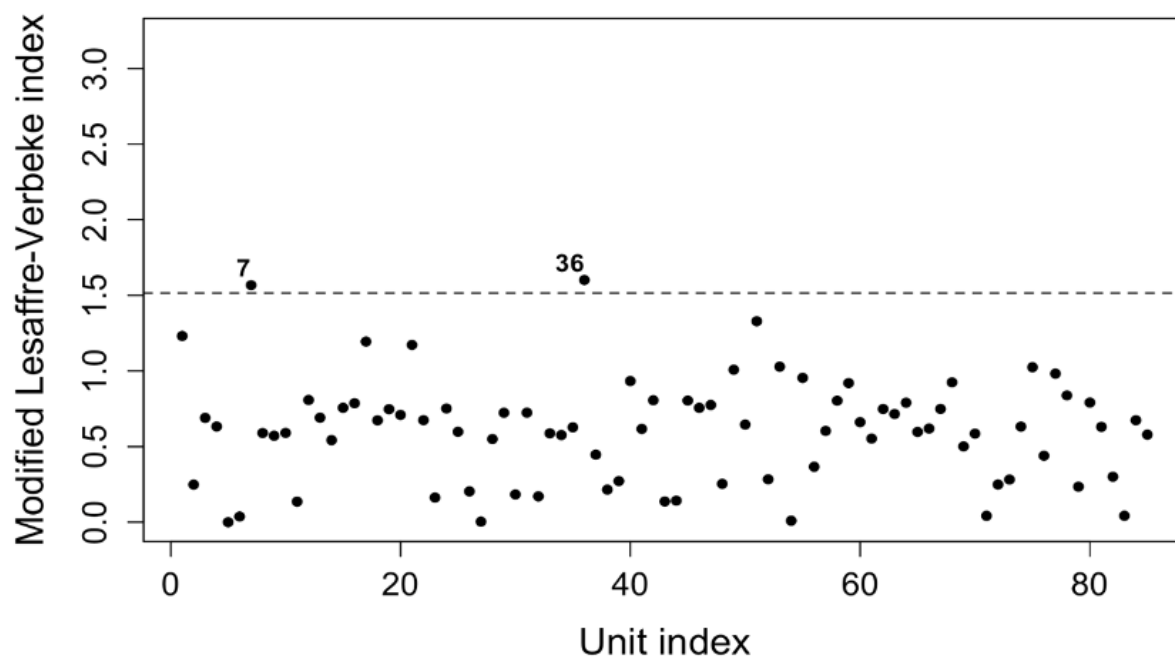
**Figura C.20:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável *VE/VCO2 slope lactate threshold*



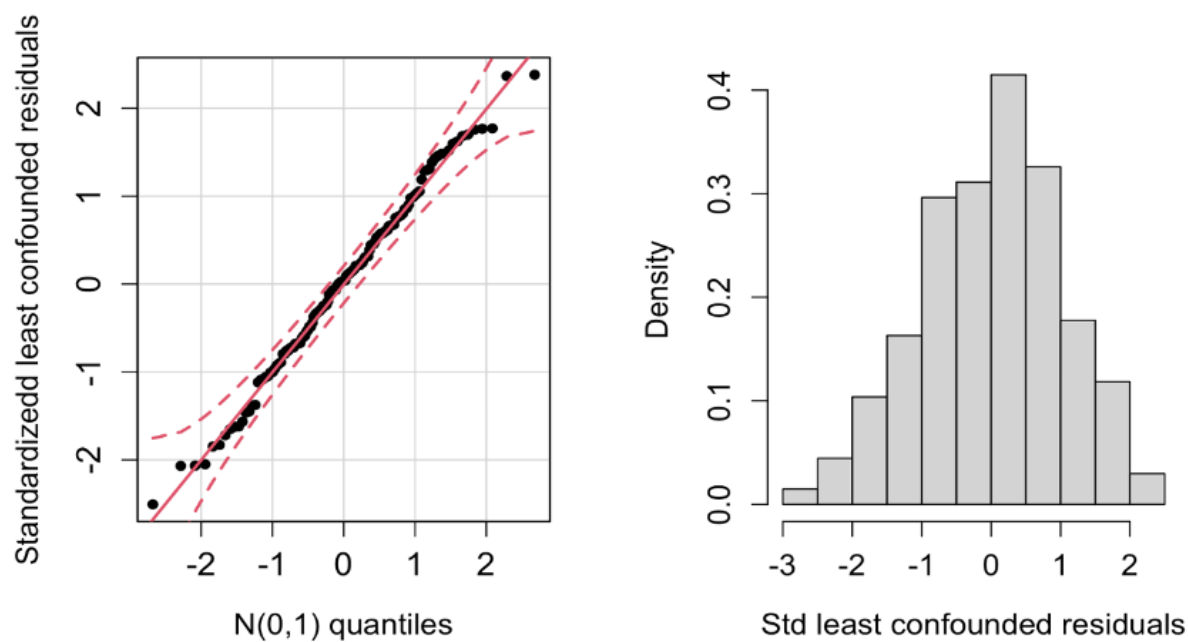
**Figura C.21:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *VE/VCO2 slope lactate threshold*



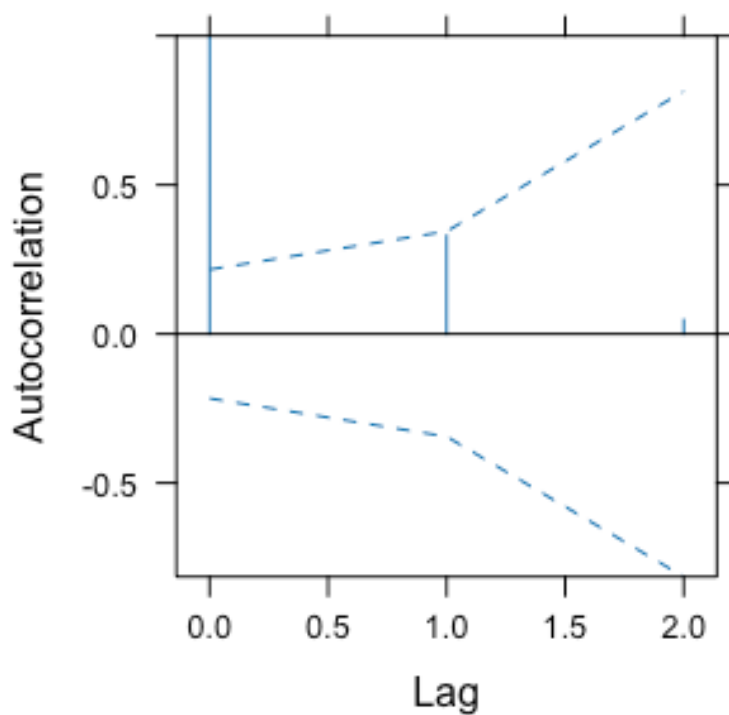
**Figura C.22:** Gráfico ACF do modelo final da variável *P(A-a)O2 peak peak*



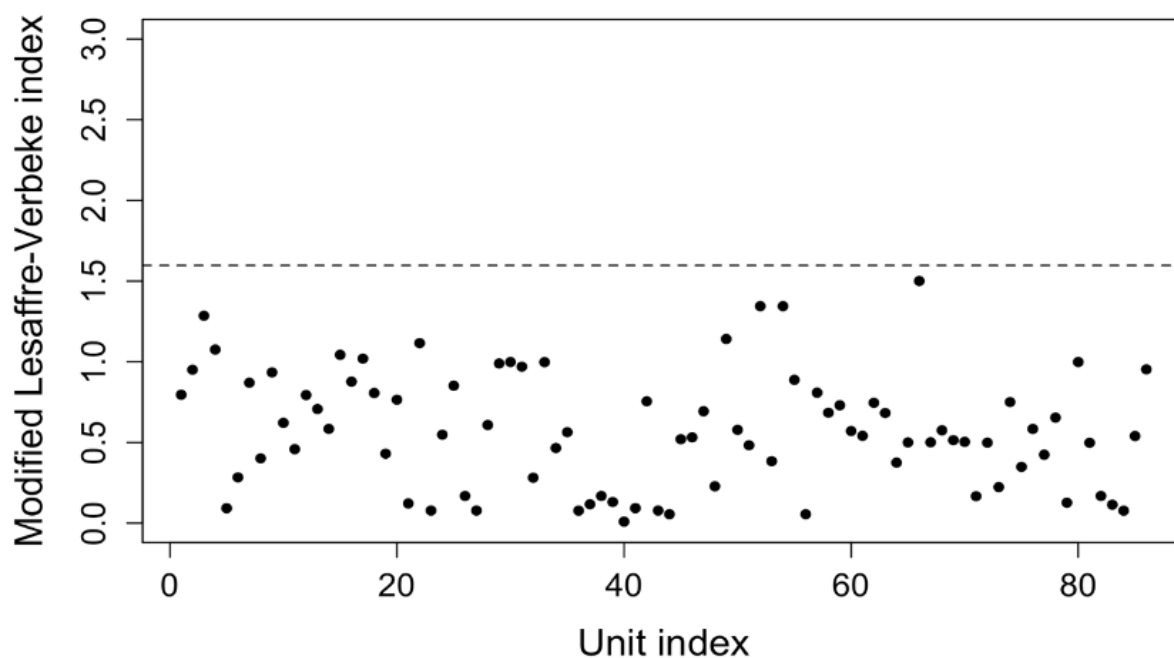
**Figura C.23:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável  $P(A-a)O_2$  peak



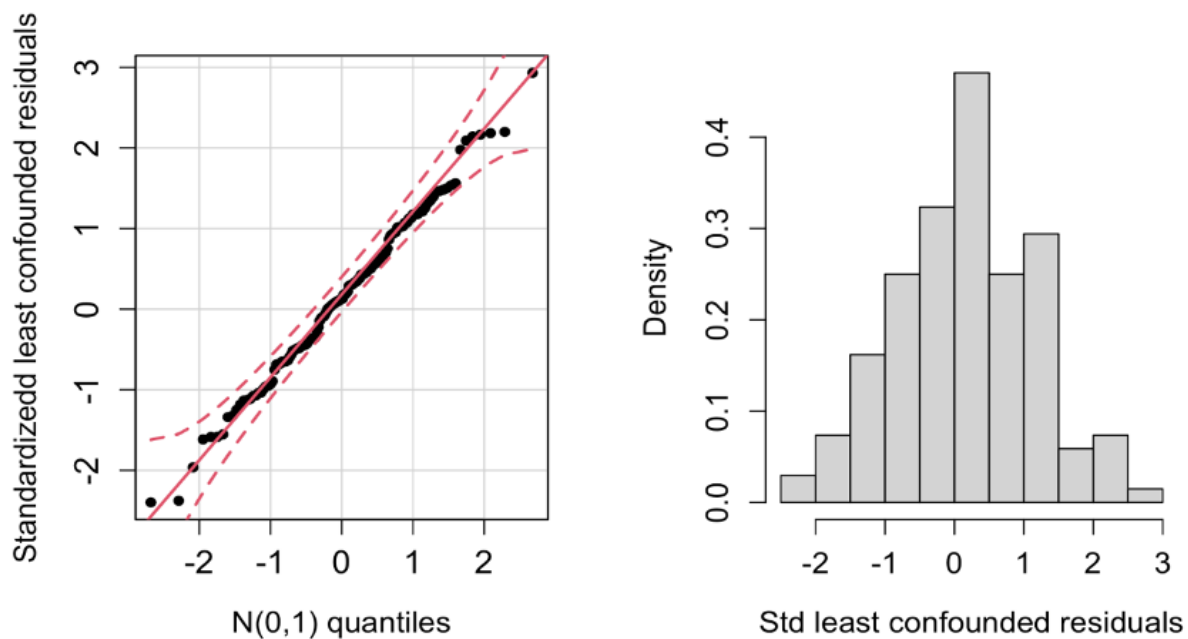
**Figura C.24:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável  $P(A-a)O_2$  peak



**Figura C.25:** Gráfico ACF do modelo final da variável *VD/VT peak*



**Figura C.26:** Gráfico de Lesaffre-Verbeke do modelo final da variável *VD/VT peak*



**Figura C.27:** Gráfico Q-Q e histograma dos resíduos condicionais do modelo final da variável *VD/VT peak*