

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

Centro de Estatística Aplicada

Relatório de Análise Estatística

RAE-CEA-21P12

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:

“Análise estatística em pacientes com deficiência adrenal central e hipopituitarismo congênito”

Carlos Alberto de Braganca Pereira

Vitor Hugo Vieira de Lima

Willian Miranda Araujo da Silva

São Paulo, agosto de 2021

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA – USP

TÍTULO: Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto: “Análise estatística em pacientes com deficiência adrenal central e hipopituitarismo congênito”.

PESQUISADORA: Mariana Rechia Bitencourt

ORIENTADORA: Prof. Dra. Luciani Carvalho

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FINALIDADE DO PROJETO: Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Carlos Alberto de Braganca Pereira
Vitor Hugo Vieira de Lima
Willian Miranda Araujo da Silva

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: PEREIRA, C. A. B.; LIMA, V. H. V.; DA SILVA, W. M. A. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Análise estatística em pacientes com deficiência adrenal central e hipopituitarismo congênito”.** São Paulo, IME-USP, 2021. (RAE–CEA-21P12)

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

DUNN, P.K.; GORDEN, K. S. (2018). **Generalized Linear Models With Examples in R**. 1ª ed., Springer.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. (2017) **Tratado de Fisiologia Médica**. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier.

MORETTIN, P.A.; SINGER, J.M. (2021). **Estatística e Ciência de Dados (versão parcial em elaboração)**. <http://www.ime.usp.br/~jmsinger/MAE0217/cdados2021junho01.pdf>

NETO, R.A.B. **Pan-Hipopituitarismo**. Disponível em:
https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7289/pan_hipopituitarismo.htm
Acessado em: 08 de maio de 2021

NOETHER, G. E. (1983). **Introdução à estatística: uma abordagem não-paramétrica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois.

OEHLERT, G. W. (2010). **A first course in design and analysis of experiments**. 1ª ed.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Word for Windows (versão 2016)

Microsoft Excel for Windows (versão 2016)

R for Windows, versão R-4.0.3

Rstudio for Windows, versão 1.3.1093

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise de Conglomerados (06:120)

Regressão Logística (07:090)

Outros (07:990)

Análise de Variância com Efeitos Fixos (08:010)

Análise de Variância Não Paramétrica (08:050)

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Medicina - Endocrinologia (14:990)

Resumo

O hipopituitarismo é uma doença caracterizada pelo mal funcionamento da glândula pituitária, resultando na baixa produção, ou até mesmo ausência, de alguns hormônios pelos quais ela é responsável. Nesse contexto, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), essencial para o funcionamento cardiovascular, pode ter sua produção afetada pela doença tornando necessária a sua reposição.

Dessa maneira, diagnosticar os indivíduos deficientes na produção de ACTH é de suma importância para um tratamento adequado. Porém, os métodos diagnósticos atuais são dispendiosos e com baixa assertividade. Além disso, não é sabido se há diferenças cardiovasculares entre indivíduos com produção adequada, parcial ou ausente de ACTH e, tampouco, o impacto da reposição, hoje padronizada, para indivíduos com grau diferente de deficiência.

Tendo em vista os problemas acima citados, foi proposto este estudo cujo objetivo é analisar o quadro cardiovascular de indivíduos levando em consideração o grau de deficiência de ACTH e também avaliar o desempenho de uma proposta de biomarcador, denominado SDHEA, para diagnosticar o grau de deficiência de indivíduos e mapear indivíduos para os quais a dose de hormônio resposta é inadequada.

Com a conclusão do estudo foi constatado que indivíduos com deficiência na produção de ACTH, independente do grau, tendem a apresentar valores maiores na espessura da camada média intimal das carótidas esquerda e direita. No que tange o desempenho do SDHEA em diagnosticar pacientes com deficiência de ACTH, este se mostrou bastante promissor na diferenciação entre indivíduos deficientes (parcial e completo) e aqueles com hipopituitarismo. No entanto, o biomarcador não foi capaz de mapear uma suposta dose inadequada na reposição de hormônio.

Sumário

1. Introdução	8
2. Objetivos do estudo	8
3. Descrição do estudo	9
4. Descrição das variáveis	9
5. Análise descritiva	10
5.1 Variáveis cardiovasculares	11
5.2 Análise descritiva da variável SDHEA	12
5.3 Diferença entre SDHEA final e SDHEA inicial (Delta)	12
6. Análise inferencial	13
6.1. Associação entre o quadro cardiovascular e o nível de deficiência de ACTH.	13
6.1.1. Análise de conglomerados	13
6.1.2. Anova	14
6.1.3 Kruskal-Wallis	14
6.2 Regressão logística multinomial	15
6.3 Regressão logística	16
6.4 Kruskal-Wallis para deltas do SDHEA	17
7. Conclusões	18
Apêndice A	19
Apêndice B	25

1. Introdução

A glândula pituitária, hipófise, é responsável pela secreção de oito hormônios peptídeos importantes. Conforme explicado por Guyton e Hall (2017) a pituitária se localiza na base do cérebro e se divide em duas partes: 1. anterior (Adeno - hipófise), responsável pela secreção dos hormônios de crescimento (GH), Prolactina (PRL), folículo-estimulante (FSH), luteinizante (LH), estimulante da tireóide (TSH) e adrenocorticotrófico (ACTH) e; 2. posterior (neuro - hipófise), que é responsável pela secreção da ocitocina e do hormônio antidiurético (ADH).

Nesse contexto, o hipopituitarismo se caracteriza pela deficiência na atividade da glândula pituitária resultando na baixa produção ou até na ausência de produção de algum dos seus hormônios (Neto, 2021). Os sintomas dessa doença podem variar dependendo do hormônio afetado, nos casos em que a baixa secreção incide sobre mais de um hormônio é dado o nome de pan-hipopituitarismo e, geralmente, a ordem dos hormônios afetados começa pelo GH passando por LH, FSH, TSH e por último ACTH.

A importância que o corpo atribui ao ACTH vem da sua função permissiva na produção de cortisol - hormônio essencial à vida - (Guyton e Hall, 2017). Porém, os testes “padrão ouro” utilizados para diagnosticar o tipo da doença são dispendiosos e tem baixa sensibilidade - verdadeiro positivo / total de positivos -. Além disso, não existe um marcador que auxilie na estimação da quantidade de ACTH necessário para cada indivíduo doente com o objetivo de determinar a dose de reposição

Portanto, o estudo da deficiência de ACTH bem como a busca por um teste mais sensível e um marcador que auxilie na reposição individual do ACTH é um assunto de alta relevância dentro da endocrinologia.

2. Objetivos do estudo

Nesse projeto, tem-se como principais objetivos:

- Avaliar se o quadro cardiovascular dos pacientes apresenta diferenças a depender do grau de deficiência de ACTH ;

- Verificar a eficiência do biomarcador SDHEA como método de diagnóstico para deficiência na produção de ACTH;
- Avaliar se a reposição inadequada de ACTH pode ser mapeada através do biomarcador SDHEA.

3. Descrição do estudo

A coleta de dados foi realizada entre o primeiro semestre de 2016 e segundo semestre de 2018, com a realização de exames cardíacos nos 84 indivíduos selecionados na Unidade de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Os participantes que apresentavam hipopituitarismo com ou sem deficiência de ACTH, 52 pacientes, foram recrutados da Unidade citada acima, enquanto os controles saudáveis, 32, foram escolhidos fora da clínica, desde que atendessem aos critérios de seleção. Sendo assim, foram formados quatro grupos para o estudo: um com hipopituitarismo e deficiência na produção de ACTH (completa e parcial); outro com hipopituitarismo sem deficiência na produção de ACTH; e um grupo controle saudável.

Dessa forma, os requisitos para a inclusão no estudo foram: ser adulto; ausência de riscos cardiovasculares, como diabetes e hipertensão; não utilização de medicação para colesterol; não ser fumante ativo; e, para os pacientes com deficiência na hipófise, apresentar boa aderência ao tratamento de reposição dos outros setores hormonais hipofisários deficientes no último 1 ano de tratamento.

4. Descrição das variáveis

- **Deficiência de ACTH:** Deficiência completa = 0; Deficiência parcial = 1, Hipopituitarismo (sem deficiência de ACTH) = 2, Saudável = 3
- **VMF (%):** vasodilatação mediada por fluxo
- **VEI (%):** vasodilatação endotélio independente.

Endotélio é a monocamada celular que reveste o interior dos vasos sanguíneos, incluindo artérias, veias e as câmaras do coração, atuando como uma camada protetora entre os demais tecidos e o sangue circulante.

As variáveis VMF e VEI são duas medidas de flexibilidade arterial. Porém, são feitas de formas diferentes e, quando combinadas, ajudam a descobrir se o problema vascular é devido ao músculo ou se trata de um problema endotelial (passível de ser influenciado por hormônios).

- **IMT direita (cm):** Medida da camada média intimal da artéria carótida comum direita
- **IMT esquerda (cm) :** Medida da camada média intimal da artéria carótida comum esquerda

As medidas da camada arterial expostas acima ajudam a ter uma ideia da saúde da artéria, pois servem como uma medida do depósito de gordura na parede do vaso arterial.

- **VOP (m/s):** Velocidade da onda de pulso.

É uma técnica diagnóstica que permite a avaliação efetiva da rigidez arterial de modo simples e reproduzível. Quanto menor for o valor de VOP melhor será o prognóstico.

- **SDHEA inicial:** Razão entre o primeiro SDHEA do diagnóstico e o limite inferior para a idade.
- **SDHEA final:** Razão entre o último SDHEA medido no paciente e o limite inferior para a idade.

Os pacientes com deficiência de ACTH possuem duas medidas de SDHEA, a realizada no momento do diagnóstico da deficiência (SDHEA inicial) e a realizada no último exame do paciente (SDHEA final). Já para os pacientes com hipopituitarismo, a medida é a mesma, pois em teoria não deveria haver variação.

5. Análise descritiva

Nessa seção é feita a análise descritiva das variáveis cardiovasculares com o intuito de caracterizar cada um dos grupos do estudo. Além disso, há um resumo descritivo da variável SDHEA, que visa extrair impressões úteis para auxiliar na tentativa

de encontrar um modelo estatístico que explora a vocação dessa variável como um biomarcador para diagnóstico de indivíduos doentes.

Uma caracterização com as medidas resumo das variáveis utilizadas no estudo é apresentada nas Tabelas A.1 e A.2 que se encontram no Apêndice A deste relatório. Nele também são encontradas outras tabelas utilizadas no decorrer do relatório. Já as figuras que serão utilizadas nessa seção e nas posteriores podem ser encontradas no Apêndice B.

A Tabela 1 apresenta a quantidade de dados faltantes das variáveis do estudo para cada nível de deficiência de ACTH. Como a porcentagem de dados faltantes é desproporcional, durante a análise inferencial foram abordadas diferentes técnicas e estratégias para alcançar os objetivos do estudo.

Tabela 1: Quantidade de dados faltantes das variáveis por nível de deficiência de ACTH

Variável	Completa (n = 9)	Parcial (n=15)	Hipopituitarismo (n = 26)	Saudável (n = 32)	Geral* (n = 82)
VMF	0	0	0	0	0
VEI	4	3	8	14	29
IMT direita	0	0	0	0	0
IMT esquerda	0	1	0	0	1
VOP	1	0	0	0	1
SDHEA inicial	3	2	0	32	37
SDHEA final	0	4	0	32	34

* Dois indivíduos tinham valor faltante para o nível de deficiência de ACTH

5.1 Variáveis cardiovasculares

É sabido que as variáveis cardiovasculares apresentam interpretações diferentes, valores elevados para VOP, IMT direita e IMT esquerda representam uma condição pior dos pacientes, enquanto que para as variáveis VMF e VEI, valores elevados representam uma condição melhor. As Figuras B.1 a B.5 apresentam histogramas para as variáveis cardiovasculares para cada nível de deficiência de ACTH. Por meio deles, temos indícios de que as distribuições de cada variável parecem ser semelhantes entre os diferentes

níveis de deficiência de ACTH. Esses indícios são corroborados pelas medidas resumo das variáveis apresentadas na Tabela A.1, que nos mostram que as médias em cada nível estão a menos de um desvio padrão de distância umas das outras.

A relação entre as variáveis cardiovasculares é expressa por meio de coeficientes de correlação de Spearman, como pode ser visto na Tabela A.3. É possível perceber que os valores desses coeficiente não são altos, o que ressalta a importância de múltiplos exames para uma boa avaliação do quadro cardiovascular do paciente.

5.2 Análise descritiva da variável SDHEA

Atualmente, existem limitações para o diagnóstico da deficiência de ACTH, tais como a baixa sensibilidade dos testes e o alto custo do teste padrão-ouro. No sentido de facilitar a detecção da deficiência, testamos a viabilidade do SDHEA como uma solução para tais empecilhos.

Devido à falta de medidas para o grupo saudável, ele foi descartado para o segundo objetivo e foi utilizado o grupo hipopituitarismo como referência na análise. Além disso, o SDHEA utilizado nessa parte do estudo foi o SDHEA inicial, pois o intuito é verificar a eficácia do exame para diagnóstico da doença.

Há indícios de diferença para a variável SDHEA dentro dos três níveis de deficiência de ACTH, uma vez que as medidas de posição encontradas na Tabela A.2 e o *box plot* na Figura B.10 sugerem que quanto mais se agrava a deficiência do hormônio em estudo, menores são os valores do candidato a biomarcador. Tal diferença parece ser ainda mais relevante ao comparar-se o grupo controle (Hipopituitarismo) *versus* as duas outras categorias de deficiência agrupadas (Figura B.11).

5.3 Diferença entre SDHEA final e SDHEA inicial (Delta)

Para avaliar se o SDHEA pode ser utilizado como indicador para doses de reposição inadequadas, será avaliada a diferença (delta) entre o SDHEA final e o SDHEA inicial, medidos, em pacientes com deficiência de ACTH. A intenção é verificar se a variável delta difere entre os níveis de deficiência de ACTH (parcial e completa).

Um ponto de atenção para esta parte da análise é que a quantidade de valores da variável delta para cada nível de deficiência é baixa como pode ser visto na Tabela A.2.

Esse fato torna difícil a utilização de técnicas estatísticas tradicionais, além de fazer com que os resultados sejam pouco confiáveis, servindo apenas como ponto de partida para pesquisas posteriores.

Os histogramas da variável delta são apresentados na Figura B.9. Percebemos que ambos os grupos têm concentração dos valores em torno de zero, o que pode ser um indício da ausência de diferença entre os valores finais e iniciais de SDHEA.

6. Análise inferencial

Feitas as análises descritivas, agora são abordadas as técnicas e os detalhes da análise inferencial para cada objetivo, tais como as dificuldades apresentadas pelo pequeno tamanho amostral.

6.1. Associação entre o quadro cardiovascular e o nível de deficiência de ACTH.

Durante o desenvolvimento das análises inferências serão utilizados três diferentes agrupamentos dos níveis de deficiência de ACTH com o intuito de encontrar informações diversas a respeito da doença.

O primeiro consiste dos 4 níveis definidos inicialmente (completa, parcial, hipopituitarismo e saudável). O segundo contém 3 níveis e é formado pela junção dos níveis completo e parcial e pelos outros dois níveis definidos inicialmente (hipopituitarismo e saudável). O terceiro e último agrupamento contém dois grupos de pacientes, aqueles com deficiência de ACTH e os não deficientes.

6.1.1. Análise de conglomerados

A ideia inicial desta técnica era criar grupos com perfil cardiovascular semelhantes entre si, porém de forma que a diferença entre os grupos fosse a maior possível. Para isso, a variável VEI foi desconsiderada devido à grande quantidade de dados faltantes. Em seguida, foi testada uma possível associação do nível de deficiência de ACTH com os grupos gerados.

A Figura B.6 apresenta os quatro grupos distintos definidos na análise, em que os eixos vertical e horizontal são componentes principais dos dados (Morettin e Singer, 2020). Para esta proposta de análise de conglomerados, o valor-p do teste qui-quadrado

de homogeneidade foi de 0,54 e, portanto, não se rejeita a hipótese de não associação completa.

De forma análoga, as Figuras B.7 e B.8 apresentam os conglomerados obtidos para 3 e 2 divisões, respectivamente. Nestes casos, obtivemos os valores-p de 0,14 e 0,24. Como os valores-p são superiores a 0,05 (nível de significância usual), não foi possível, através desta técnica, identificar associação estatisticamente significativa entre os grupos mais semelhantes em relação ao quadro cardiovascular e a deficiência de ACTH.

6.1.2. Anova

Nesta etapa do projeto foi ajustado um modelo de ANOVA para cada variável cardiovascular, com o objetivo de comparar as médias das variáveis entre 4, 3 e 2 grupos. Com esse intuito, as variáveis que continham baixa proporção de dados faltantes, passaram por um processo de imputação utilizando o pacote MICE via árvore de decisão, enquanto as que continham alta proporção, tiveram as observações faltantes desconsideradas.

As suposições dos modelos (Oehlert, 2010) de ANOVA (normalidade e homocedasticidade) foram testadas, sendo que a suposição de normalidade dos resíduos foi rejeitada, para as variáveis VOP, IMT esquerda e IMT direita (valores-p < 0,05), o que invalida o uso dessa técnica. Para as variáveis VMF e VEI, que não rejeitaram as suposições, não foram encontradas diferenças significativas das médias em cada agrupamento (valores-p > 0,25).

6.1.3 Kruskal-Wallis

Uma vez que os resultados do modelo ANOVA não foram satisfatório, uma alternativa foi aplicar o método de Kruskal - Wallis (NOETHER, 1983), que é uma técnica não paramétrica, que não exige normalidade dos dados, utilizada para comparar grupos com respeito à distribuição de cada variável de interesse. A Tabela A.4 contém os valores-p para os três agrupamentos e cada variável. Para todos os agrupamentos, somente as variáveis IMT direita e esquerda apresentaram diferenças significantes.

Para essas duas variáveis, foram então realizados testes post-hoc de Dunn com o intuito de encontrar quais eram as diferenças significativas entre os grupos. Os resultados desses testes são apresentados na Tabela A.5. Um resultado interessante é que, quando se considera a divisão dos pacientes em apenas dois grupos (com e sem deficiência de ACTH), ambas as variáveis apresentam diferença significativa entre eles, sendo os valores das variáveis maiores no grupo com deficiência.

6.2 Regressão logística multinomial

Para avaliar a capacidade do SDHEA inicial em classificar uma pessoa em deficiente total, parcial ou hipopituitarismo, foi utilizada a regressão logística multinomial, uma vez que a variável resposta possui três categorias.

Aqui novamente, a baixa quantidade de observações do SDHEA foi um problema para verificar a existência de uma boa regra de classificação, possível de ser generalizada. Na tentativa de contornar esse obstáculo, foram imputados valores para os dados faltantes dos deficientes de ACTH (Completo e Parcial) e aplicada a técnica de validação cruzada. Isso foi feito para avaliar a precisão com que o modelo prevê o valor de uma nova observação fora do conjunto de dados utilizado no ajuste.

Outro ponto a se destacar, é que, para a melhor definição do modelo, os dados foram balanceados de acordo com as categorias de deficiência, e manteve-se assim 27 observações, sendo os 9 indivíduos com deficiência completa e duas amostras aleatórias de mesmo tamanho dos indivíduos com deficiência parcial e hipopituitarismo.

Obtivemos assim, o seguinte modelo de regressão logística multinomial:

$$\ln \left(\frac{P(\text{Def. ACTH} = \text{Total})}{P(\text{Def. ACTH} = \text{Hipopituitarismo})} \right) = 1.214 - 1.806 * \text{SDHEA}$$

$$\ln \left(\frac{P(\text{Def. ACTH} = \text{Parcial})}{P(\text{Def. ACTH} = \text{Hipopituitarismo})} \right) = 1.002 - 1.254 * \text{SDHEA}$$

O modelo acima apresenta os logaritmos das chances de um indivíduo ter deficiência total ou parcial de ACTH, respectivamente, e para facilitar a interpretação, é feita a conversão dos resultados acima para probabilidade. Tais resultados estão expostos na Tabela A.6 e na Figura B.12, obtidas através das fórmulas:

$$p_1 = P(Def. ACTH = Total) = \frac{m_1}{1 + m_1 + m_2}$$

$$p_2 = P(Def. ACTH = Parcial) = \frac{m_2}{1 + m_1 + m_2}$$

$$p_3 = P(Def. ACTH = Hipopituitarismo) = \frac{1}{1 + m_1 + m_2}$$

em que os valores m_1 e m_2 são:

$$m_1 = \exp\{1.214 - 1.806 * SDHEA\}$$

$$m_2 = \exp\{1.002 - 1.254 * SDHEA\}$$

Pelo fato da amostra utilizada na classificação ser pequena, o método utilizado na validação cruzada foi o *leave one out* (LOOCV) (Morettin e Singer, 2021). A vantagem dessa técnica consiste no fato de que, ao serem utilizados todos os pontos amostrais, potenciais vieses são reduzidos.

Assim, o modelo teve uma *probabilidade* de acerto de 59,26% na classificação quanto ao nível de deficiência, com um intervalo de confiança de (0.388, 0.7761), ao nível de 95% de confiança. Além disso, obteve-se especificidade, a probabilidade de rejeitar corretamente, de 88,89% na classificação do grupo com hipopituitarismo; 50% para o grupo com deficiência total; e 100% para aqueles com deficiência parcial. Para a sensibilidade, probabilidade de classificar o indivíduo corretamente, obteve-se os valores de 77,78%, 88,89% e 11,11% para os grupos hipopituitarismo, deficiência total e deficiência parcial, respectivamente.

6.3 Regressão logística

De forma geral, através da regressão logística multinomial não foi obtida uma grande performance do SDHEA como um biomarcador que fosse capaz de diferenciar bem os indivíduos entre as categorias de deficiência.

Esses resultados, nos fizeram investigar o desempenho do SDHEA caso o interesse fosse apenas classificar entre hipopituitarismo - e deficientes de ACTH através de um modelo de regressão logística. Outro fato que apontava para uma melhor performance desse modelo foi que os dados disponíveis para a análise aumentavam consideravelmente dentro dos grupos, uma vez que a nova amostra era constituída por aproximadamente 25 indivíduos em cada grupo.

Feito isso, obtivemos o modelo como:

$$\ln \left(\frac{P(ACTH = Deficiente)}{P(ACTH = Hipopituitarismo)} \right) = 1.801 - 2.923 * SDHEA$$

Tal modelo foi obtido através da remoção de uma observação que, de acordo com a análise de resíduos, era um ponto influente.

A matriz de confusão (Tabela A.7) mostra que o teste do SDHEA realmente possui um desempenho melhor quando a intenção é classificar o indivíduo apenas em deficiente ou não. A acurácia passou para 80.39% (IC: (0.6688, 0.9018)) com sensibilidade de 76.92% e especificidade de 84.00%.

A curva ROC (Figura B.13) indica excelente discriminação entre os dois grupos através do modelo logístico simples, uma vez que o AUC é de 0.872, valor maior que o sugerido como aceitável por Hosmer e Lemeshow (AUC > 0.7). Além disso, pode-se verificar a probabilidade de ser deficiente ou hipopituitarismo para alguns valores de SDHEA na Tabela A.8, como também as respectivas curvas de probabilidade na Figura B.14.

6.4 Kruskal-Wallis para deltas do SDHEA

O terceiro objetivo visa verificar se o tipo de deficiência na produção de ACTH implica em resultados diferentes para o biomarcador SDHEA na segunda medição. Essa diferença serviria como um indicador de que as doses de reposição estariam incorretas.

Devido a baixa quantidade de dados para este objetivo (Tabela A.2), optou-se novamente pelo uso da técnica de Kruskal - Wallis para comparação dos grupos. O valor-p desta comparação foi de 0,9, o que indica ausência de diferença entre os grupos.

7. Conclusões

Através das comparações dos quadros cardiovasculares dos indivíduos, foi possível constatar diferença significativa apenas na espessura da camada média intimal das carótidas esquerda e direita, entre indivíduos com e sem deficiência de ACTH. Os indivíduos com deficiência tendem a apresentar valores maiores destas medidas, como foi possível observar na análise descritiva.

Quanto à viabilidade do SDHEA para o diagnóstico de pacientes com deficiência de ACTH, este se mostrou bastante promissor na diferenciação entre indivíduos deficientes (parcial e completo) e aqueles com hipopituitarismo. Embora o mesmo não tenha apresentado resultados satisfatórios na discriminação de indivíduos com deficiência completa e parcial.

Por fim, o SDHEA não foi capaz de mapear uma suposta dose inadequada na reposição de hormônio. Porém, vale ressaltar que este resultado não é robusto, devido à baixa volumetria dos dados para esta análise.

Apêndice A

Tabelas

Tabela A.1: Medidas resumo das variáveis cardiovasculares

Deficiência de ACTH	Medidas	VMF	VEI	IMT direita	IMT esquerda	VOP
Completa	n	9	5	9	9	8
	média	5,3	22,2	0,54	0,56	6,8
	mediana	5,1	21,7	0,54	0,57	7
	desvio padrão	4,6	6,7	0,07	0,07	1
Parcial	n	15	12	15	14	15
	média	5,7	20	0,59	0,56	6,8
	mediana	4	18,4	0,58	0,54	6,6
	desvio padrão	4,6	8	0,1	0,06	0,7
Hipopituitarismo	n	26	18	26	26	26
	média	7,1	22,5	0,52	0,52	6,5
	mediana	8,6	22,2	0,52	0,51	6,2
	desvio padrão	4,2	4,5	0,09	0,10	0,9
Saudável	n	32	18	32	32	32
	média	6,4	21,2	0,49	0,54	6,8
	mediana	5,2	20,9	0,48	0,51	6,6
	desvio padrão	4,3	5,5	0,08	0,09	0,9

Tabela A.2: Medidas resumo das variáveis de SDHEA

Deficiência de ACTH	Medidas	SDHEA inicial	SDHEA final	Delta
Completa	n	6	9	6
	média	0,32	0,19	-0,15
	mediana	0,2	0,22	-0,05
	desvio padrão	0,4	0,08	0,38
Parcial	n	13	11	9
	média	0,48	0,16	-0,34
	mediana	0,2	0,18	0,02
	desvio padrão	0,7	0,08	0,82
Hipopituitarismo	n	26	26	-
	média	1,21	1,21	-
	mediana	1	1	-
	desvio padrão	0,87	0,87	-

Tabela A.3: Coeficiente de correlação de Spearman entre as variáveis cardiovasculares

	VMF	VEI	IMT direita	IMT esquerda	VOP
VMF	1	0,369	-0,145	-0,180	-0,162
VEI		1	-0,156	-0,102	-0,210
IMT direita			1	0,586	0,110
IMT esquerda				1	0,250
VOP					1

Tabela A.4: Valores-p para os testes de Kruskal - Wallis em cada agrupamento

Agrupamento	VMF	VEI	IMT direita	IMT esquerda	VOP
4 grupos	0,484	0,457	0,005	0,028	0,227
3 grupos	0,298	0,358	0,003	0,023	0,123
2 grupos	0,241	0,299	0,003	0,004	0,308

Tabela A.5: Valores-p para os testes post-hoc pelo método de dunn e ajuste de bonferroni

Agrupamento	Teste	IMT direita	IMT esquerda
4 Grupos¹	0 - 1	>0,999	>0,999
	0 - 2	>0,999	0,245
	0 - 3	0,664	0,779
	1 - 2	0,188	0,055
	1 - 3	0,003	0,288
	2 - 3	0,748	>0,999
3 Grupos²	0 - 1	0,215	0,023
	0 - 2	0,002	0,141
	1 - 2	0,374	>0,999
2 Grupos³	0 - 1	0,003	0,004

¹ 4 Grupos (0 = Deficiência completa, 1 = Deficiência Parcial, 2 = Hipopituitarismo, 3 = Saudável)

² 3 Grupos (0 = Deficiente de ACTH, 1 = Hipopituitarismo, 2 = Saudável)

³ 2 Grupos (0 = Deficiente de ACTH, 1 = Não deficiente de ACTH)

Tabela A.6: Probabilidade de pertencer a um dos grupos em função do valor do SDHEA

Valores de SDHEA					
Probabilidade	0,00	0,50	1,00	1,75	2,70
Total	47,50%	35,70%	23,70%	9,90%	2,23%
Parcial	38,40%	38,10%	33,4%	21,0%	8,30%
Hipopituitarismo	14,10%	26,20%	42,9%	69,10%	89,50%

Tabela A.7: Matriz de confusão para a classificação via regressão logística

Valor real			
		0	1
Predito	0¹	21	4
	1²	6	20

1: 0 indica o grupo hipopituitarismo

2: 1 indica o grupo com deficiência

Tabela A.8: Probabilidade de pertencer a um dos grupos em função do valor do SDHEA

Valores de SDHEA					
Probabilidade	0,00	0,50	1,00	1,75	2,70
Deficiente	85,80%	58,40%	24,60%	3,50%	0,20%
Hipopituitarismo	14,20%	41,60%	75,4%	96,50%	99,80%

Apêndice B

Figuras

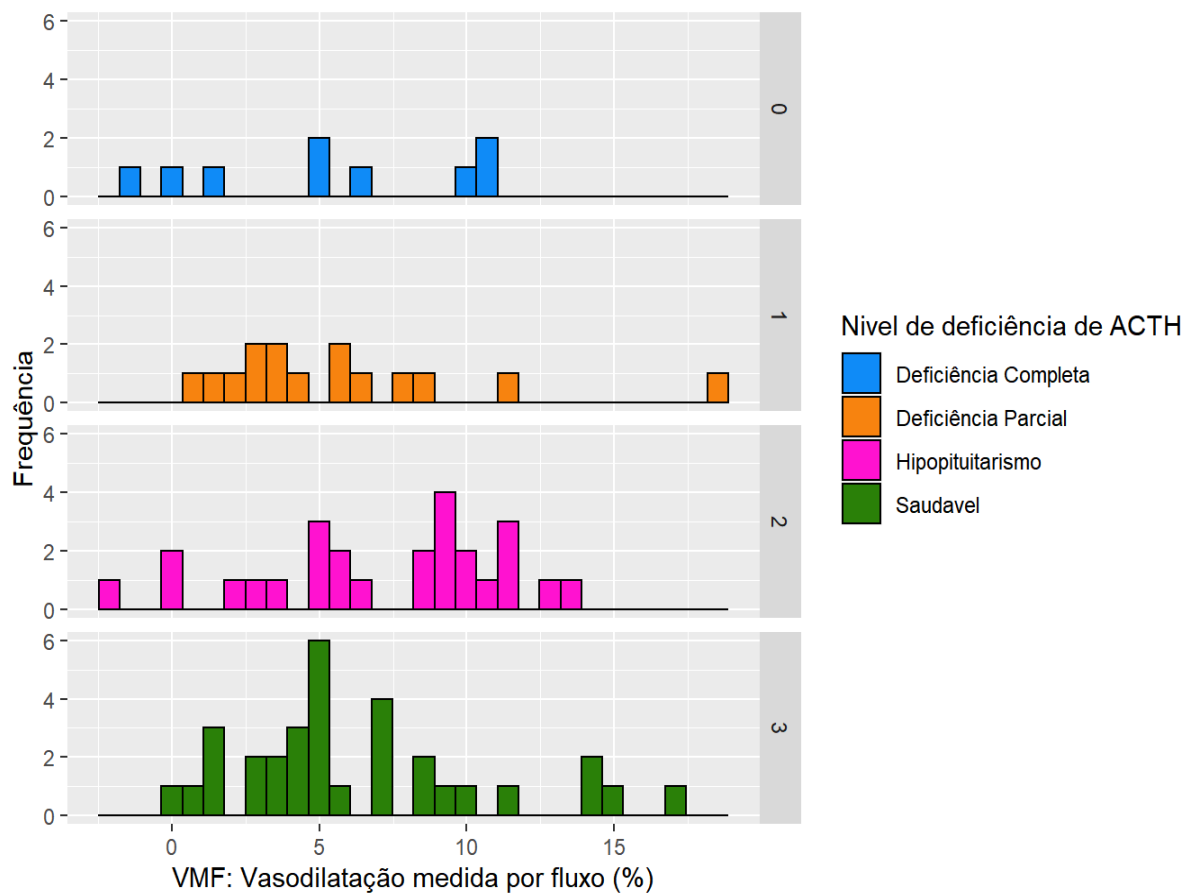
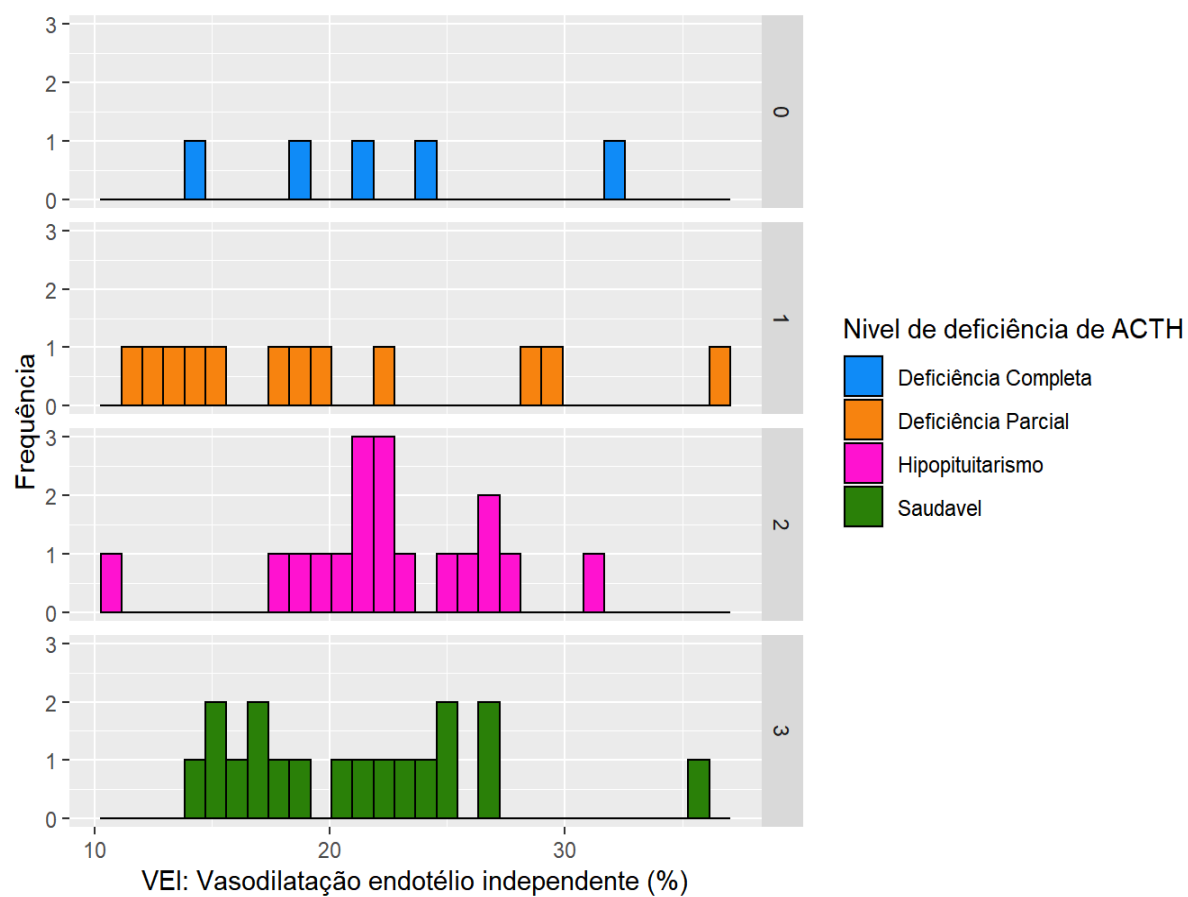


Figura B.1: Histograma da variável VMF segmentada pelos níveis de deficiência de ACTH



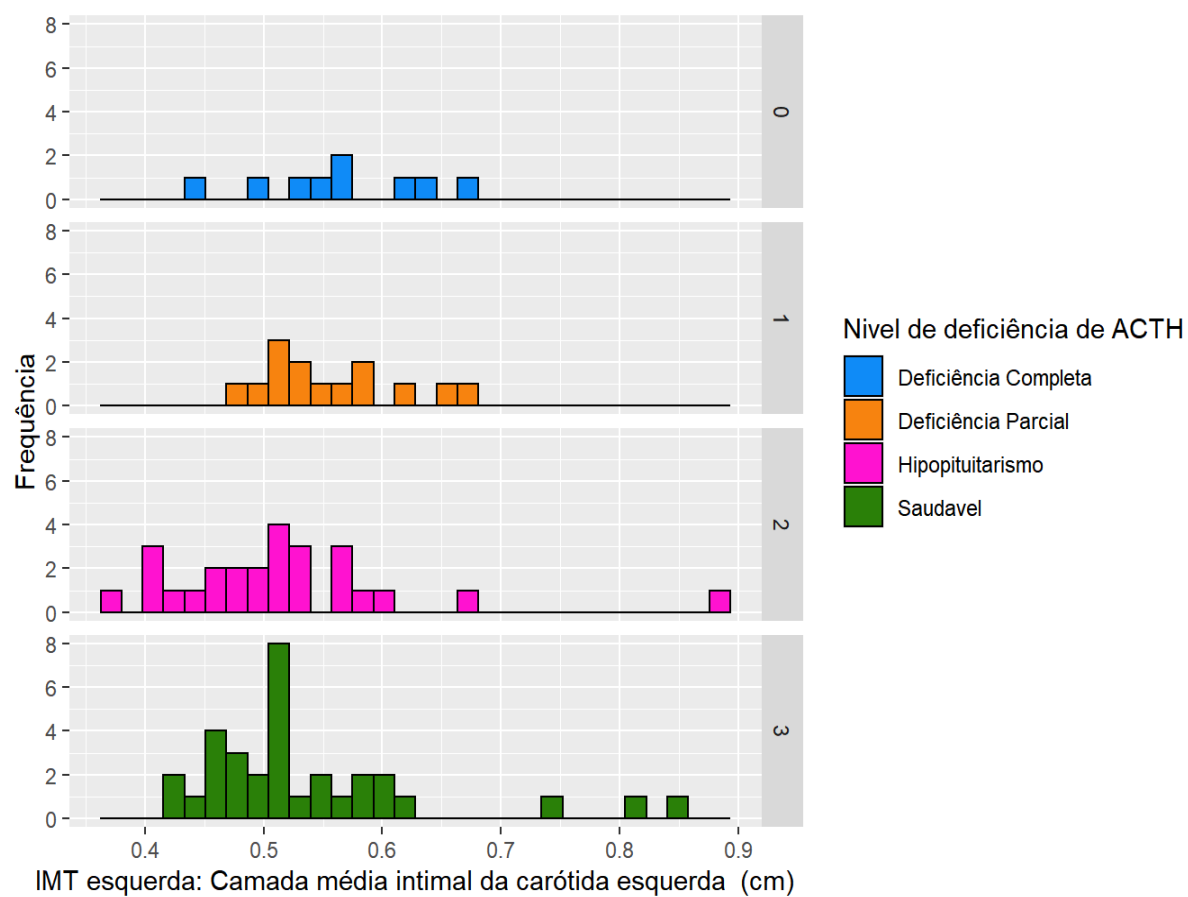


Figura B.3: Histograma da variável IMT esquerda segmentada pelos níveis de deficiência de ACTH

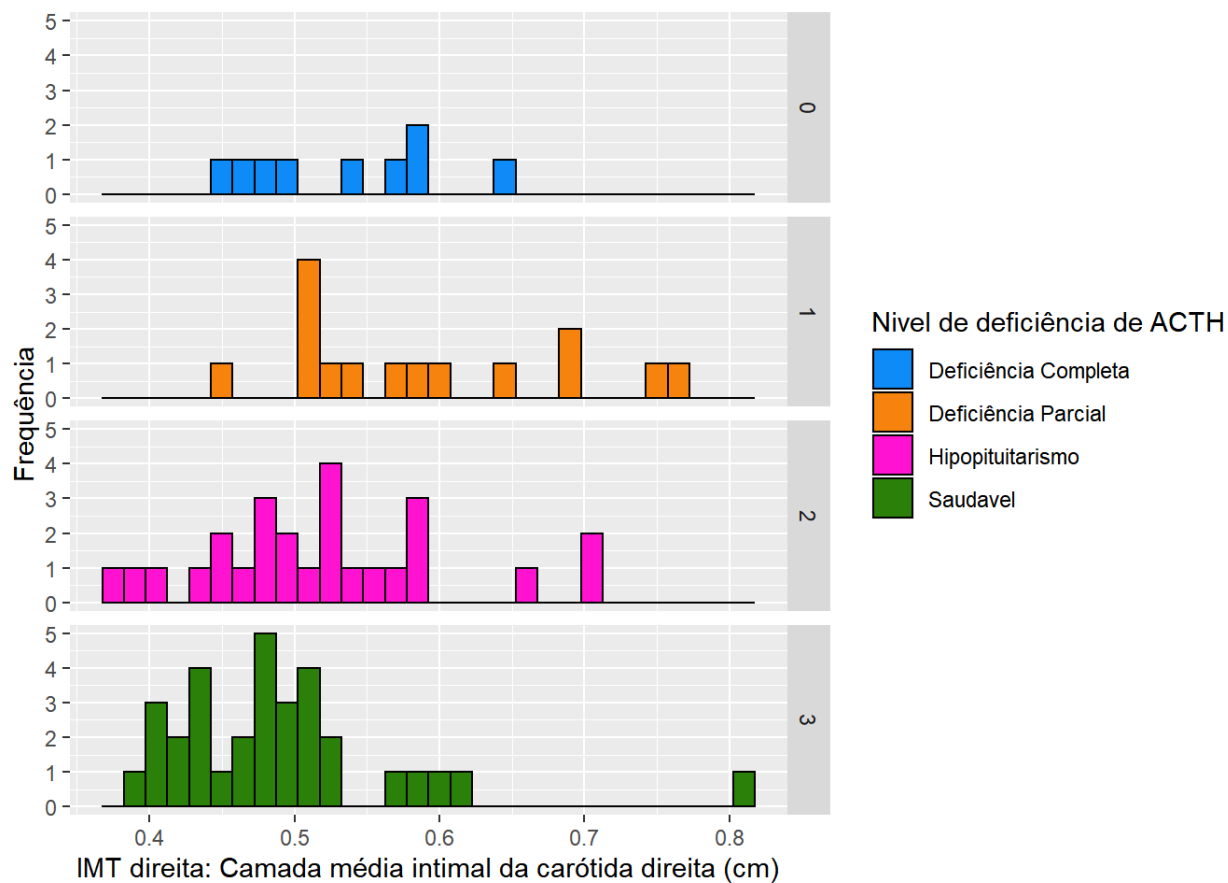


Figura B.4: Histograma da variável IMT direita segmentada pelos níveis de deficiência de ACTH

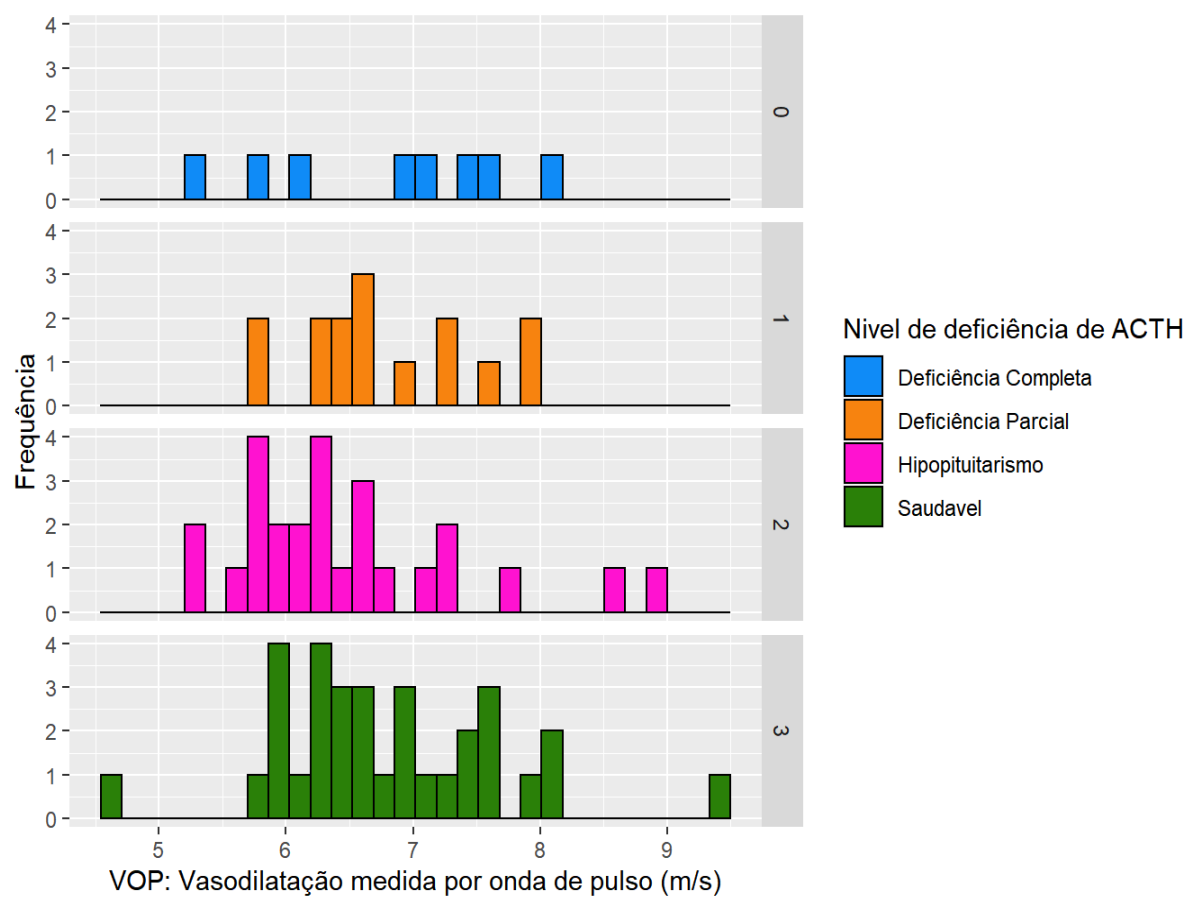


Figura B.5: Histograma da variável VOP segmentada pelos níveis de deficiência de ACTH

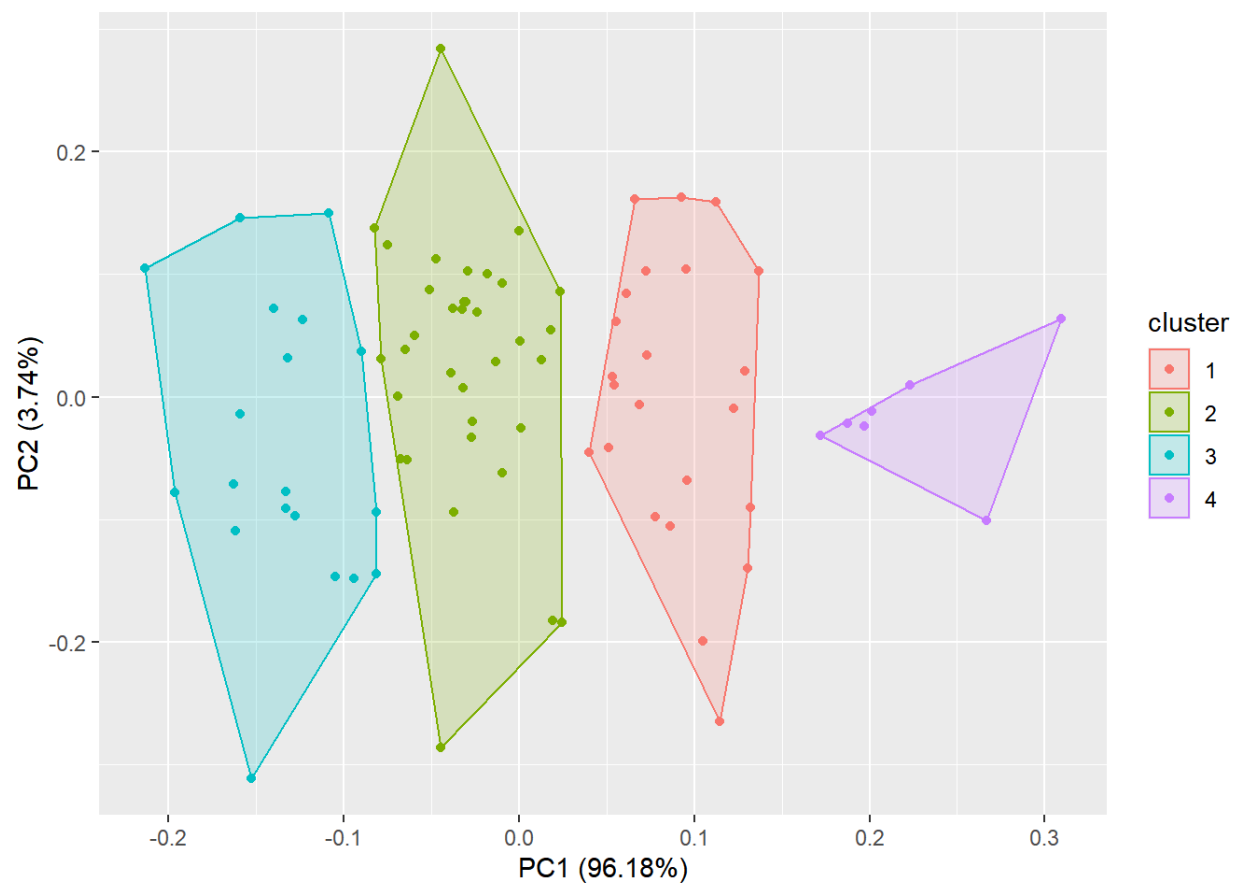


Figura B.6: Grupos resultantes para análise de clusters com 4 grupos

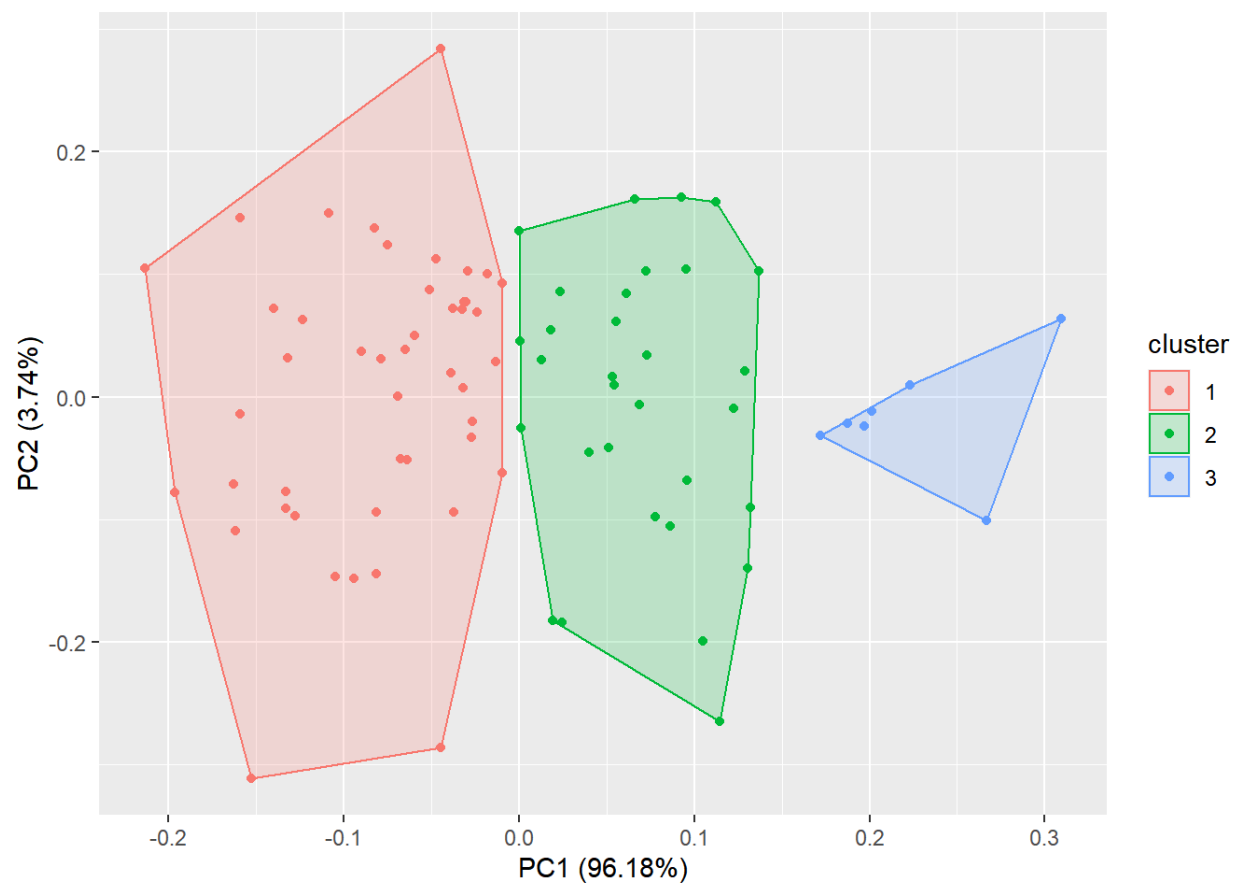


Figura B.7: Grupos resultantes para análise de clusters com 3 grupos

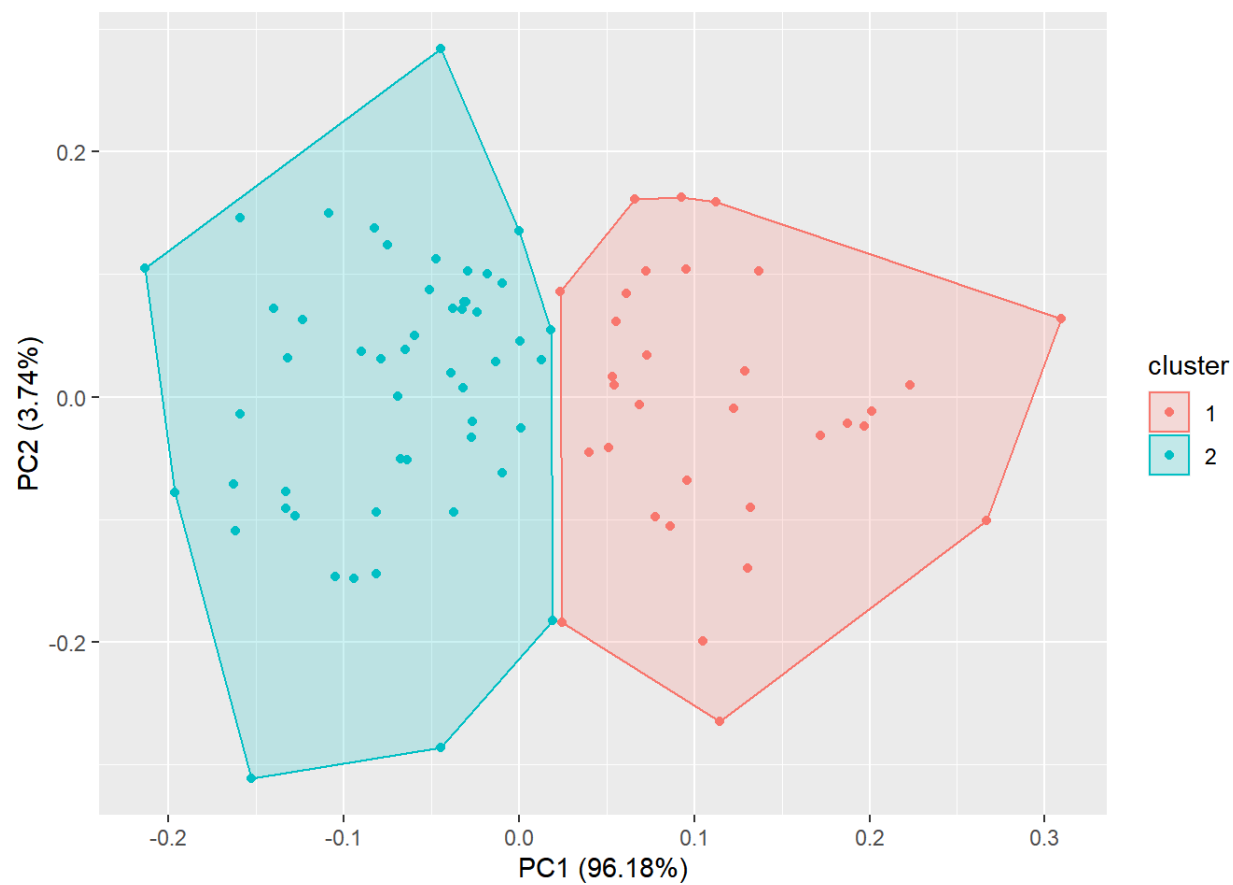


Figura B.8: Grupos resultantes para análise de clusters com 2 grupos

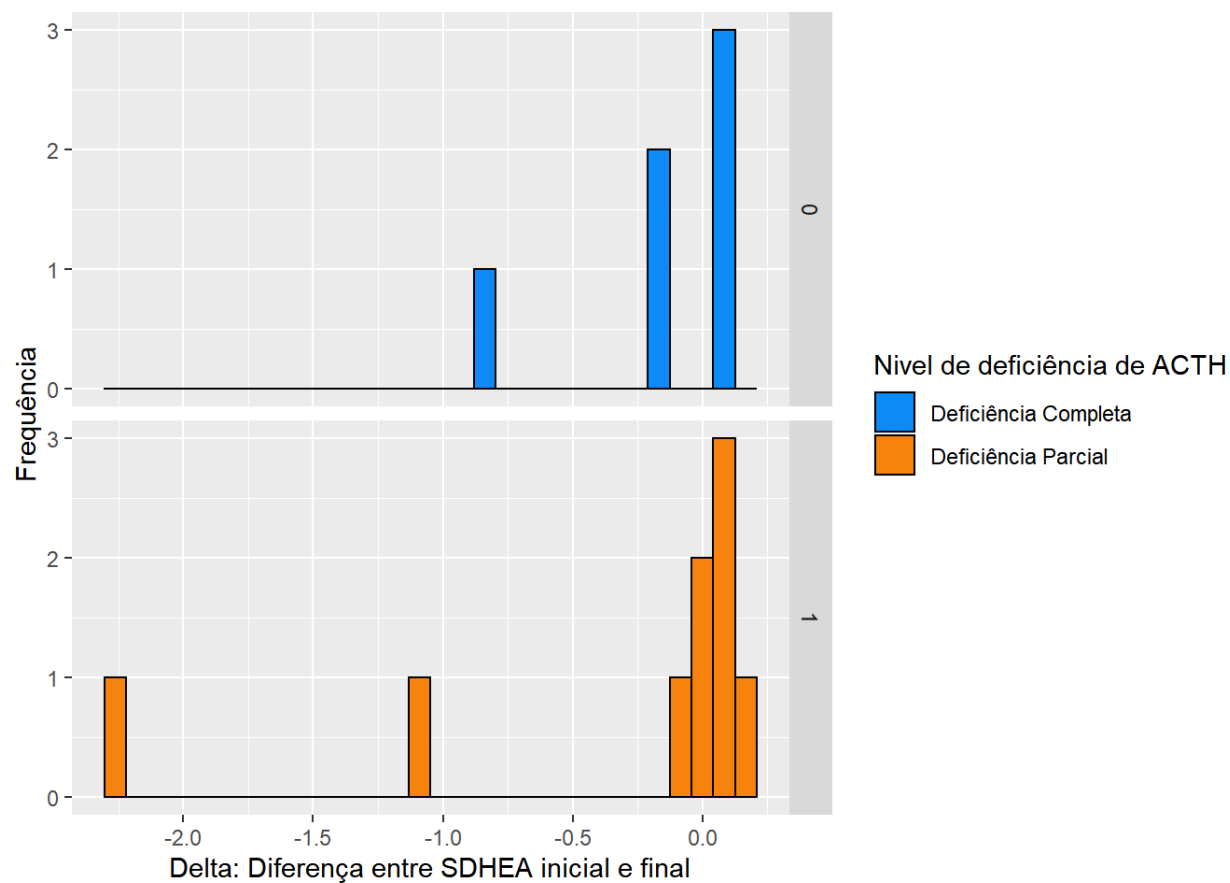


Figura B.9: Histograma da variável Delta segmentada pelos níveis de deficiência de ACTH

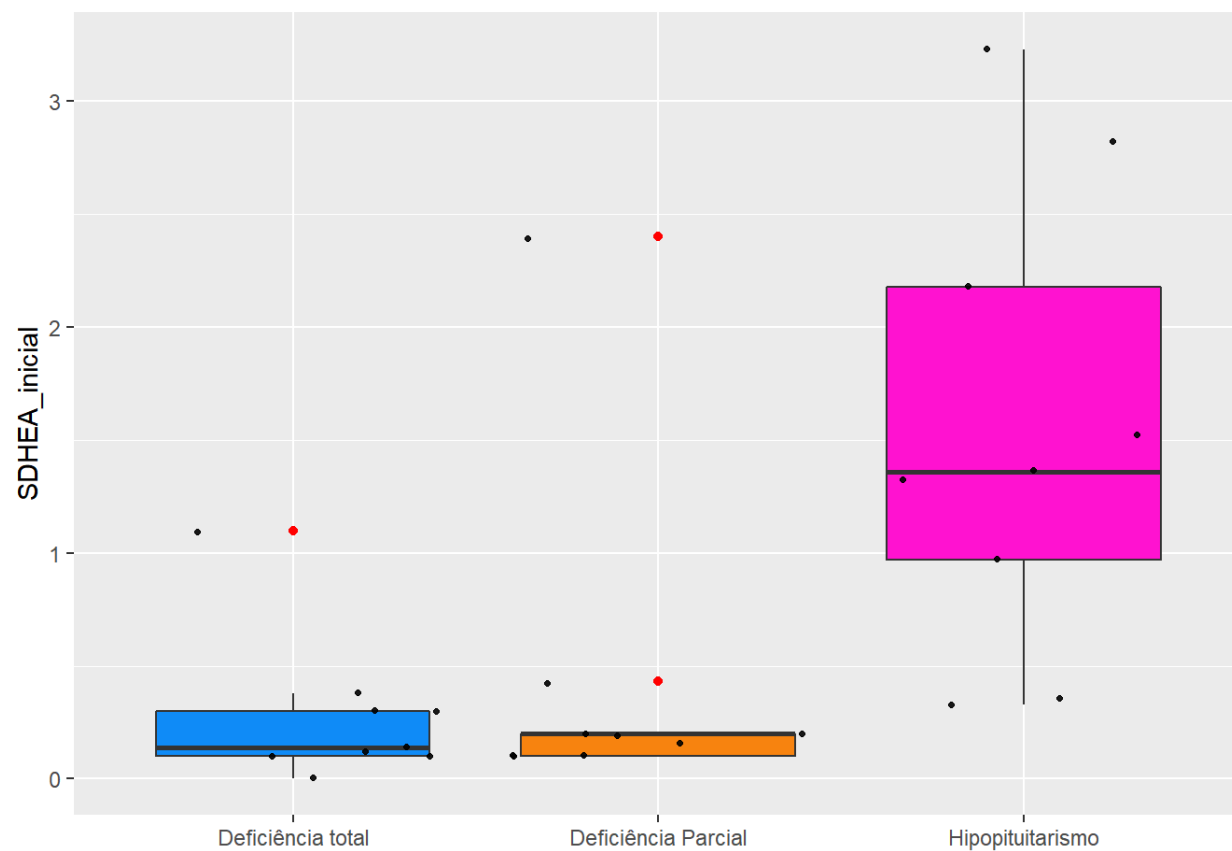


Figura B.10: *Box plot* dos valores de SDHEA para cada grupo de deficiência

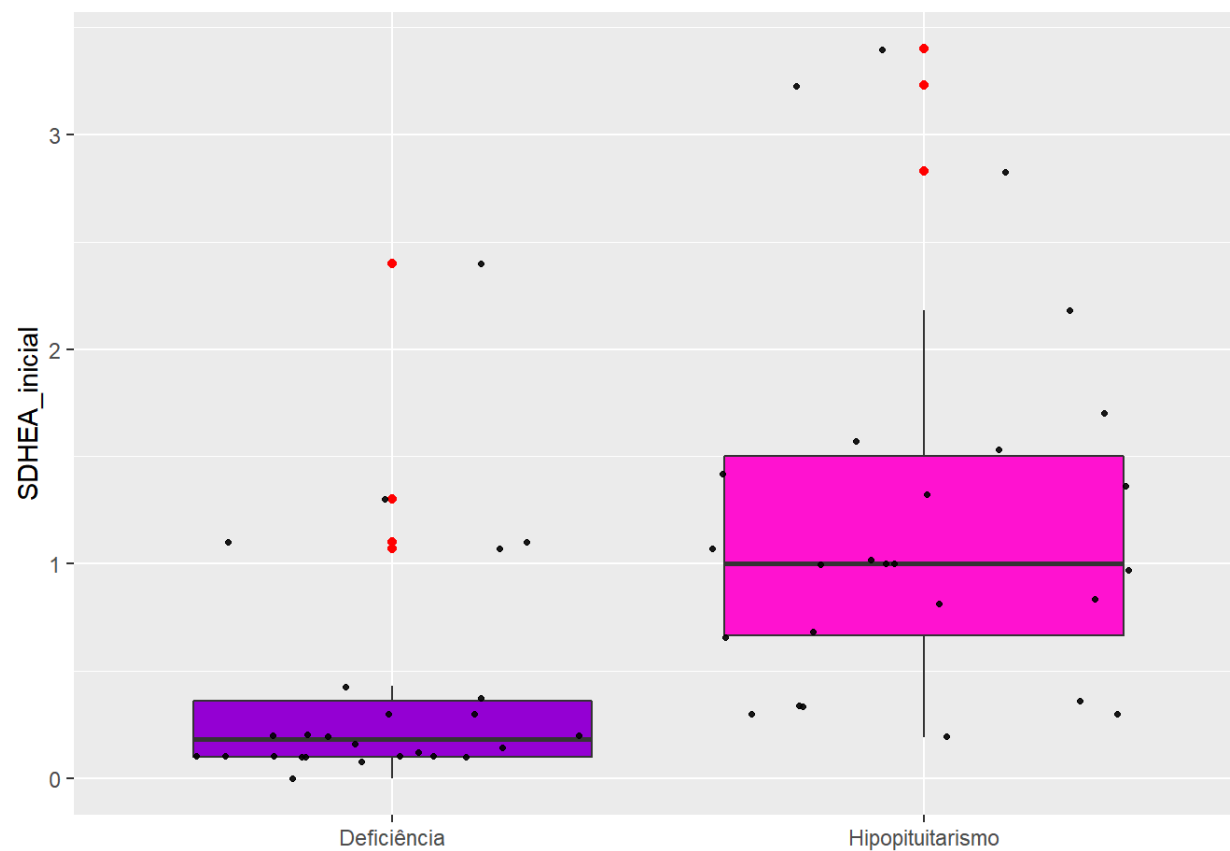


Figura B.11: *Box plot* dos valores de SDHEA comparando o grupo hipopituitarismo com o grupo deficiente agrupado

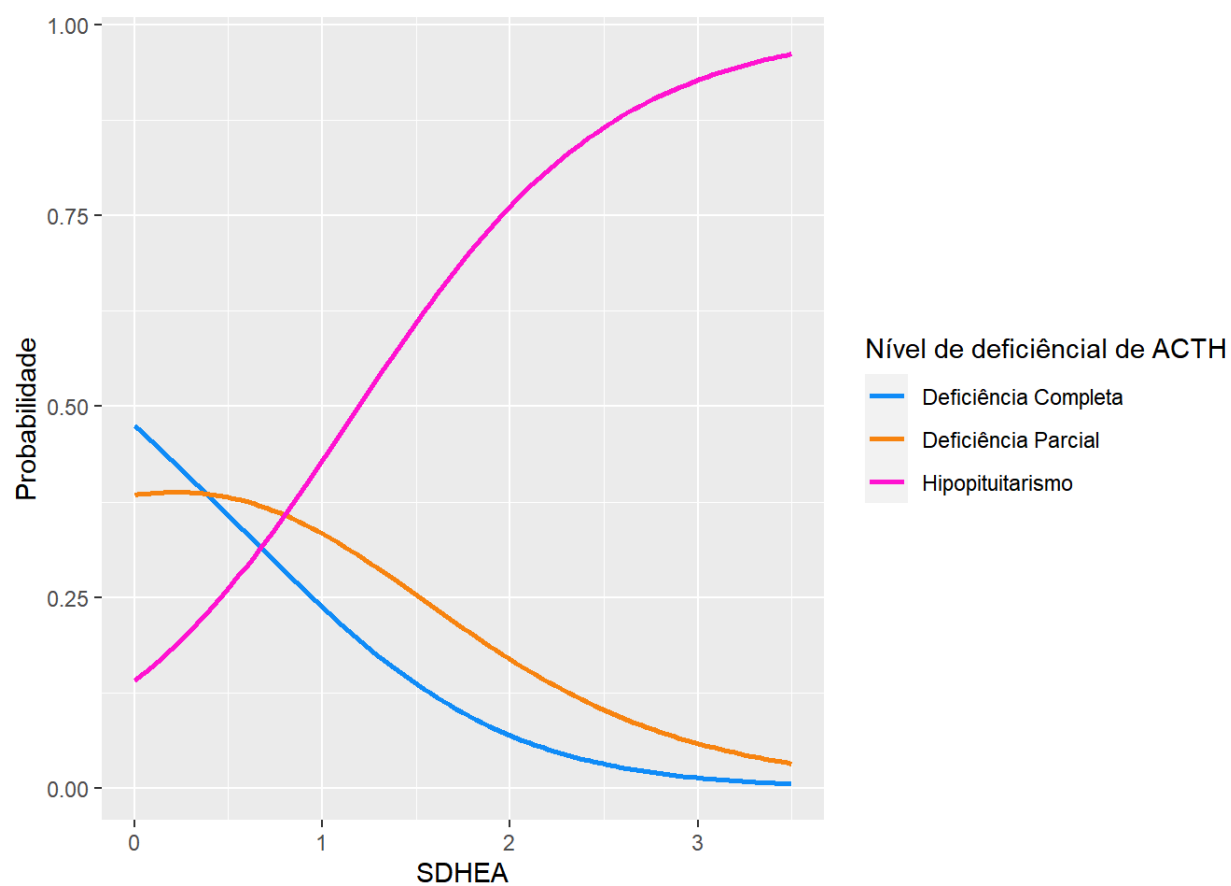


Figura B.12: Curvas de probabilidade de pertencer a um dos três grupos em função do SDHEA.

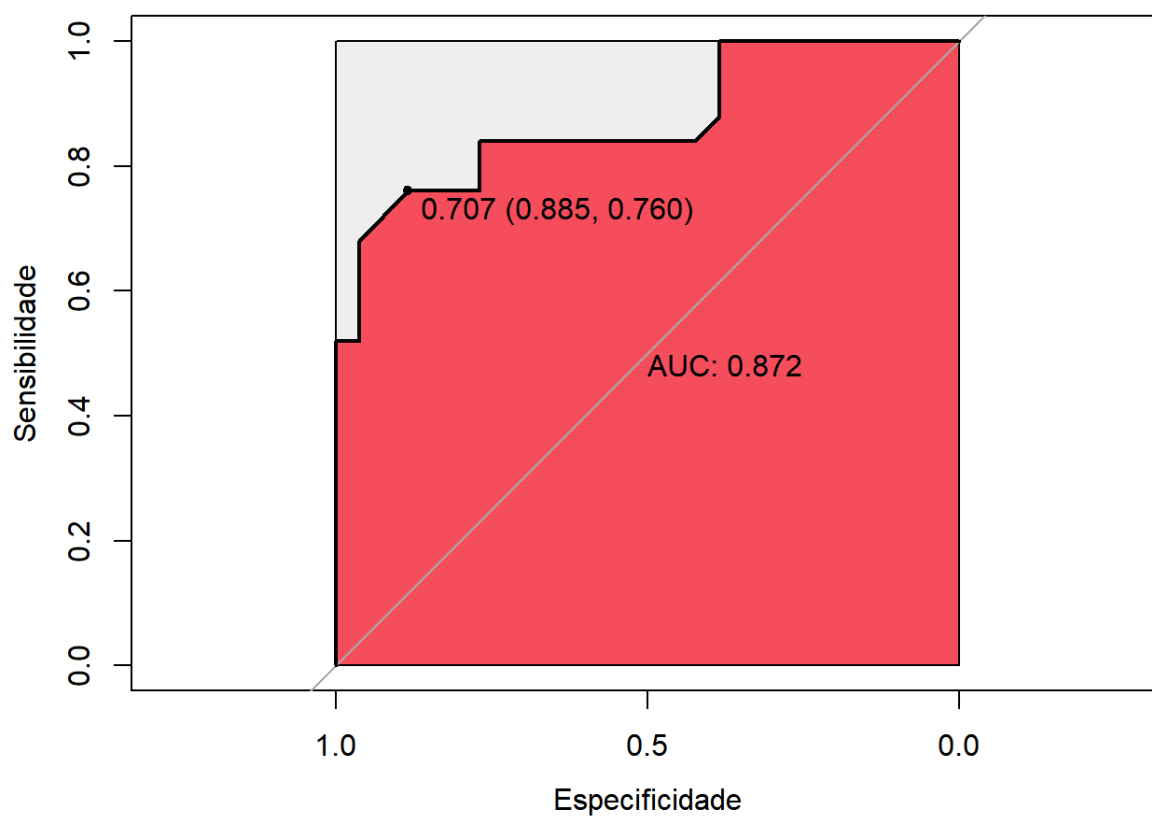


Figura B.13: Curva ROC e valor AUC para o modelo logístico simples.

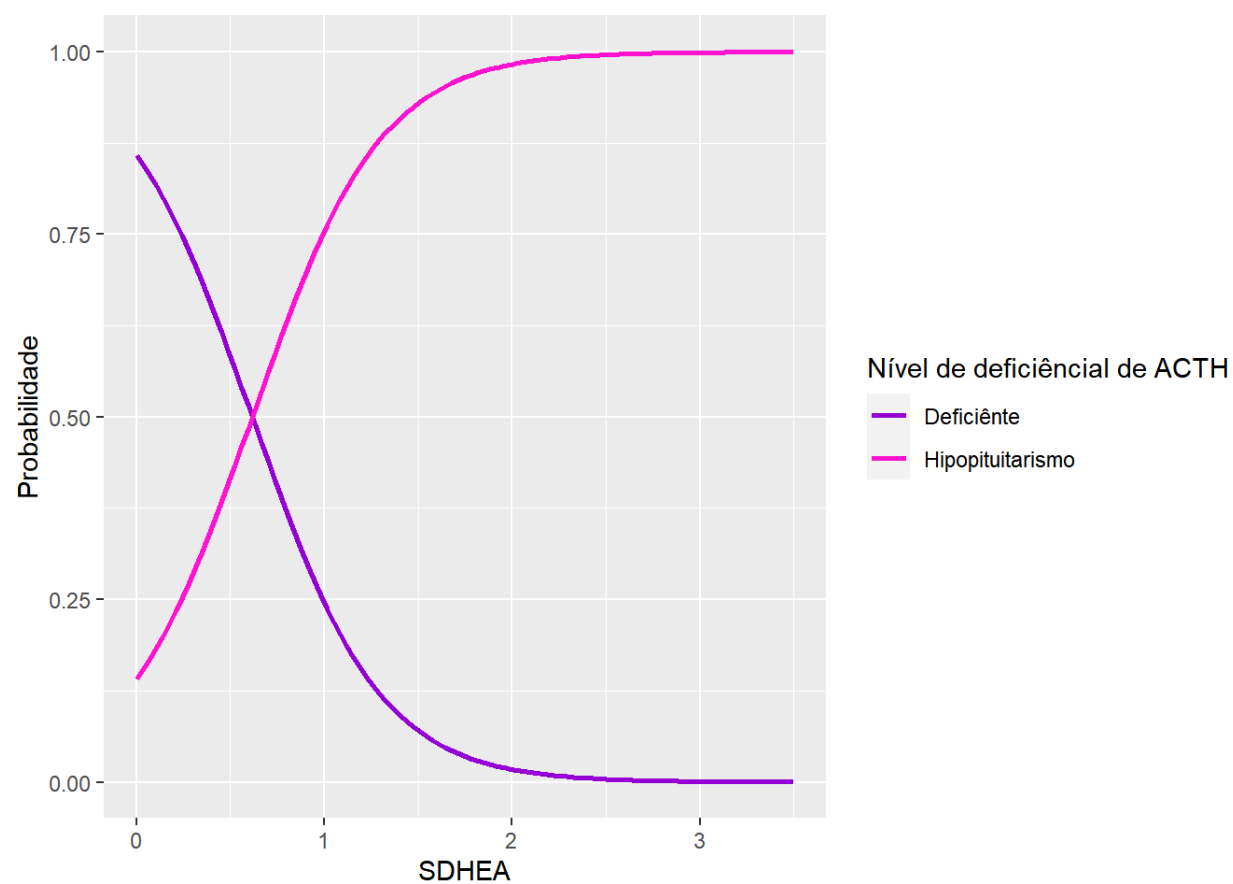


Figura B.14: Curvas de probabilidade de ser deficiente ou hipopituitarismo em função do SDHEA.