

**RAE - CEA - 9719**  
**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE**  
**O PROJETO: “AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE**  
**HUMORAL SISTÊMICA E SECRETORA DE**  
**CRIANÇAS EUTRÓFICAS À VACINA DE**  
**POLISSACARÍDEO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS**  
**INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO COM TOXÓIDE**  
**TETÂNICO “**

**Dalton Francisco de Andrade**  
**Rosemary Inacio**

**São Paulo, junho de 1997.**

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA - CEA**  
**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA - NÚMERO 9719**  
**CÓDIGO 97P19**

**TÍTULO:** "RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO: "AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL SISTÊMICA E SECRETORA DE CRIANÇAS EUTRÓFICAS À VACINA DE POLISSACARÍDEO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO COM TOXÓIDE TETÂNICO "

**PESQUISADORA:** Olga Akiko Takano

**ORIENTADORA:** Profa. Dra. Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio

**INSTITUIÇÃO:** Faculdade de Medicina (USP)

**FINALIDADE :** Tese de Doutorado

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE :** Dalton Francisco de Andrade  
Rosemary Inacio

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:** Andrade, D.F. e Inacio, R. "RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO: "AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL SISTÊMICA E SECRETORA DE CRIANÇAS EUTRÓFICAS À VACINA DE POLISSACARÍDEO CAPSULAR DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B CONJUGADO COM TOXÓIDE TETÂNICO". SÃO PAULO, IME-USP, 1997.

## FICHA TÉCNICA

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bhapkar, A. P. (1974). A Nonparametric Test for Interaction in Two-way Layouts. **Sankhyā**, 36, 261-272.
- Bussab, W. O. e Morettin, P. A. (1987). **Estatística Básica**. 4.ed. São Paulo: Atual. 179p.
- Conover, W. J. (1971). **Practical Nonparametrics Statistics**. New York: John Wiley. 434p.
- Eskola, J.; Kayhty, H.; Takala, A. K.; Ronnberg, P. R.; Kela, E. e Peltola, H. (1990). A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. **N. Engl. J. Med.**, 323, 1381-7.
- Eskola, J.; Peltola, H.; Kayhty, H. e Takala, A. K. (1992). Finnish efficacy trials with *Haemophilus influenzae* type b vaccines. **J. infect. Dis.**, 165, 137-8.
- Gilsdorf, J. R. e McDonnell, W. M. (1991). Mucosal antibodies to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide. **Pediatr. Res.**, 29, 420-3.
- Hettmansperger, T.P. e McKean J. W. (1978). Statistical inference based on ranks. **Psychometrika**, 43, 69-79.
- Mardia, K. V., Kent, J. T. and Bibby, J. M. (1979). Multivariate Analysis. London: Academic Press. 518p.
- Neter, J.; Wasserman, W. e Kutner, M. H. (1990). **Applied linear statistical models**. 3.ed. Homewood, IL: Richard D. Irwin.
- Takano, O. A. (1996). **Avaliação da resposta imune humoral sistêmica e secretora de crianças eutróficas à vacina de polissacarídeo capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado com toxóide tetânico**. São Paulo. Dissertação (Doutorado). Faculdade de Medicina - USP.
- Pirie, W. R. e Rauch, H. L. (1984). Simulated efficiencies of tests and estimators from general linear models analysis based on ranks: the two-way layout with interaction. **Journal Statistic Comput. Simul**, 20, 197-204.

Robbins, J. B.; Parke, J. C., Jr.; Schneerson, R. e Whisnant, J. K. (1973). Quantitative measurement of “natural” and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. **Pediat. Res.**, 7, 103-10.

Santosham, M. et al (1991). The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. **N. Engl. J. Med.**, 324, 1767-72.

**SAS Institute Inc. SAS ® Procedures Guide, Release 6.03 Edition.** (1988). Cary, NC: SAS Institute Inc.

Ward, J. et al (1990). Limited efficacy of a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in Alaska native infants. **N. Engl. J. Med.**, 323, 1393-401.

## **PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS**

- BMDP for Windows (V. 1.1)
- EXCEL for Windows (V. 5.0)
- MINITAB for Windows (V. 10)
- SAS for Windows (V. 6.03)
- SPSS for Windows (V. 6.0)
- WORD for Windows (V.6.0)

## **TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS**

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

Análise Descritiva Unidimensional (03:010).

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

Comparações Múltiplas (08:040).

Planejamento de Experimentos com Medidas Repetidas (10:050).

## **ÁREA DE APLICAÇÃO**

Medicina - Epidemiologia (14:040)

## ÍNDICE

<b>RESUMO.....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO .....</b>	<b>8</b>
<b>3. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS .....</b>	<b>10</b>
<b>4. ANÁLISE PRELIMINAR DOS DADOS .....</b>	<b>11</b>
4.1 Análise com os dados originais .....	11
4.2 Análise com as variáveis resposta de interesse (Índice IgA e Índice IgG) .....	13
<b>5. ANÁLISE INFERENCIAL.....</b>	<b>13</b>
5.1 Introdução.....	13
5.2 Descrição da Análise.....	14
5.3 Conclusões.....	16
<b>Apêndice A - Tabelas.....</b>	<b>18</b>
<b>Apêndice B - Gráficos .....</b>	<b>37</b>

## Resumo

Para este estudo foram selecionadas 120 crianças eutróficas de uma população de baixa renda, sem patologias agudas ou crônicas, com peso adequado para a estatura e com idade entre 2 a 71 meses, das quais foram coletadas amostras de soro e de saliva pré e pós imunização com a vacina PRP-T.

O objetivo da pesquisa é verificar se a vacina é eficaz na imunização às infecções causadas pela bactéria *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Utilizando as técnicas de Análise de Variância Univariada e Análise de Variância com Medidas Repetidas notamos através deste trabalho que:

- Existem diferenças entre os aumentos médios dos níveis de anticorpos sérico e salivar detectados após a imunização com a vacina PRP-T.
- O sexo e a faixa etária da criança são relevantes nas diferenças encontradas para o aumento médio dos níveis de anticorpos sérico após a última dose da vacina, sendo que, o mesmo não ocorre quanto aos níveis de anticorpos salivar.
- No grupo que recebeu três doses da vacina, para ambos os sexos os níveis médios de anticorpos sérico foram iguais após a segunda e terceira doses da vacina, sendo estes níveis maiores do que o verificado após a primeira dose. No grupo que recebeu duas doses da vacina o maior nível médio de anticorpos sérico foi detectado após a segunda dose. Em relação aos níveis de anticorpos salivar um aumento ou diminuição destes níveis depende do sexo e da dose em análise no grupo que recebeu três doses e, a igualdade se manteve nas duas doses da faixa etária de 7 a 11 meses de idade, onde não houve distinção por sexo devido ao número reduzido de observações e grande variabilidade dos dados.

## 1. Introdução

O *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é uma bactéria causadora de graves infecções que levam a doenças como meningites bacterianas e pneumonias. Essas doenças atingem predominantemente o grupo etário de até cinco anos de idade, e não confere proteção natural a essas crianças, ou seja, podem ser contraídas mais de uma vez.

A primeira vacina para imunizar crianças à infecções causadas pelo Hib utilizava polissacárides da cápsula bacteriana purificado, e conferia proteção em crianças com idade superior a 18 meses. Posteriormente esses polissacárides capsulares foram conjugados com carreadores protéicos e esta vacina passou a conferir proteção às crianças com idade superior a dois meses.

Em algumas populações estudadas, os resultados da imunização de crianças com vacinas conjugadas foram considerados insatisfatórios. Entretanto, em vários outros estudos pôde-se constatar uma proteção eficaz. A primeira vacina de Hib conjugada (PRP-D) foi eficaz para crianças na Finlândia (ESKÖLA et al, 1990, 1992), mas não conferiu boa proteção em crianças esquimós do Alasca (WARD et al, 1990). Além disto, foi observada baixa resposta à vacina conjugada (HbOC) em crianças índias Navajos (SANTOSHAM, 1992).

Este estudo é pioneiro no Brasil e, ao contrário do que acontece em países desenvolvidos, a vacina contra o Hib ainda não faz parte do calendário básico de vacinação, sendo destinada apenas às crianças que possuem deficiência imunológica, por exemplo, as portadoras de doenças como AIDS e leucemia.

No organismo humano o sistema imunológico se divide em Sistema Imunológico Sistêmico (humoral ou celular) e Sistema Imunológico das Mucosas. Foram utilizados nesse estudo os anticorpos da classe IgG Sérica, produzidos no sistema imunológico humoral, que foram obtidos através de amostras de sangue, e os anticorpos da classe IgA Secretória, produzidos no sistema imunológico das mucosas, que foram obtidos através de amostras de saliva. Esses anticorpos são os que predominam no combate às infecções (ROBBINS et al, 1973; GILSDARF & McDomnell, 1991).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a resposta à vacina de polissacarídeo capsular de *Haemophilus Influenzae* tipo b conjugada com a proteína toxóide tetânico

(PRP-T), em crianças brasileiras saudáveis na faixa etária de 2 a 71 meses de idade, através da detecção do aumento do nível de anticorpos séricos da classe IgG e salivares da classe IgA após a imunização.

## **2. Descrição do estudo**

Os dados deste estudo foram coletados no período de 24 de outubro de 1995 a 17 de setembro de 1996, no ambulatório de Pediatria Assistencial do Hospital Israelita Albert Einstein.

Foram triadas 120 crianças eutróficas de uma população de baixa renda, sem patologias agudas ou crônicas, com peso adequado para a estatura e com idade entre 2 a 71 meses. Essas crianças eram residentes na favela Paraisópolis, localizada próximo ao hospital, zona oeste da cidade de São Paulo, S.P. Algumas crianças com idade entre 12 a 23 meses foram selecionadas em uma creche da zona oeste da cidade de São Paulo. Foram triados também, 20 adultos saudáveis na faixa etária de 20 a 40 anos. Os dados clínicos foram coletados em fichas e cadastros e armazenados em uma base de dados no pacote EPI-INFO, versão 5.0.

Das crianças, foram realizadas coletas de soro e saliva nas fases pré imunização e após uma, duas ou três doses da vacina, de acordo com a faixa etária. Dos adultos foram coletadas somente amostras de soro, nas fases pré imunização e após uma dose da vacina. Os intervalos entre as coletas variaram entre 6 a 8 semanas para as crianças e, 4 a 6 semanas para os adultos.

Os soros pós imunização dos adultos foram utilizados para fazer um “pool” de soro, ao qual foi atribuído uma concentração de 1000 unidades arbitrárias por mililitro (UA/ml), sendo utilizado posteriormente como amostra referência e como controle no ensaio imunoenzimático (ELISA) na detecção dos anticorpos séricos IgG. Para a detecção dos anticorpos salivares foi utilizado um “pool” de colostro, ao qual foi atribuído uma concentração de 100 unidades arbitrárias por mililitro (UA/ml). A detecção dos anticorpos foi obtida através dos resultados da leitura em densidade óptica das amostras (TAKANO, O.A.,1996).



O estudo foi planejado com sete grupos, com 20 indivíduos cada um, sendo metade do sexo feminino e metade do sexo masculino.

Segue abaixo a distribuição do número de doses da vacina PRP-T, segundo a faixa etária.

**Tabela 2.1.** - Número de doses da vacina PRP-T por faixa etária.

GRUPO	FAIXA ETÁRIA	NÚMERO DE DOSES	NÚMERO DE INDIVÍDUOS
1	2 a 6 meses	3	20
2	7 a 11 meses	2	20
3	12 a 14 meses	1	20
4	15 a 23 meses	1	20
5	24 a 47 meses	1	20
6	48 a 71 meses	1	20
7	20 a 40 anos	1	20

Observando a Tabela A.1 (Apêndice A) vemos que da amostra inicial de 120 crianças vacinadas, houve uma perda inicial de 4 crianças que não retornaram após terem recebido a primeira dose e uma foi excluída do estudo posteriormente devido a omissão de dados pelos familiares no momento da inclusão. Houve uma perda adicional de 8 crianças durante o seguimento, sendo que cinco não retornaram após terem recebido a segunda dose e três após terem recebido a terceira. Dentre os 20 adultos houve uma perda acidental de uma amostra de soro de um adulto do sexo feminino.

A diferença entre o número de amostras do sistema humoral e do sistema das mucosas é devida à dificuldade encontrada na coleta de saliva em crianças nesta faixa etária.

### 3. Descrição das variáveis

Tem-se:

- variáveis contínuas dependentes:

Nível de IgG (IgG) : nível de anticorpos sérico da classe IgG (UA/ml)

Nível de IgA (IgA) : nível de anticorpos salivar da classe IgA (UA/ml)

Índice IgG<sub>k</sub> (IIgG<sub>k</sub>), onde  $k = 1,2,3$  (dependendo da dose, conforme descrito anteriormente): razão entre o nível de anticorpos sérico da classe IgG (UA/ml) na fase pós<sub>k</sub> e o nível de anticorpos sérico da classe IgG (UA/ml) observado na fase pré tratamento.

Índice IgA<sub>k</sub> (IIgA<sub>k</sub>), onde  $k = 1,2,3$  (dependendo da dose, conforme descrito anteriormente): razão entre o nível de anticorpos salivar da classe IgA (UA/ml) na fase pós<sub>k</sub> e o nível de anticorpos salivar da classe IgA (UA/ml) observado na fase pré tratamento.

Logarítmo do Índice de IgG<sub>k</sub> (LnIIgG<sub>k</sub>) onde  $k = 1,2,3$  (dependendo da dose, conforme descrito anteriormente): logarítmo da razão entre o nível de anticorpos sérico da classe IgG (UA/ml) na fase pós<sub>k</sub> e o nível de anticorpos sérico da classe IgG (UA/ml) observado na fase pré tratamento.

Logarítmo do Índice de IgA<sub>k</sub> (LnIIgA<sub>k</sub>) onde  $k = 1,2,3$  (dependendo da dose, conforme descrito anteriormente): logarítmo da razão entre o nível de anticorpos salivar da classe IgA (UA/ml) na fase pós<sub>k</sub> e o nível de anticorpos salivar da classe IgA (UA/ml) observado na fase pré tratamento.

Logarítmo do Índice de IgG (LnIIgG) : logarítmo da razão entre o nível de anticorpos sérico da classe IgG (UA/ml) após a última dose da vacina e o nível de anticorpos sérico da classe IgG (UA/ml) observado na fase pré tratamento.

Logarítmo do Índice de IgA (LnIIgA): logarítmo da razão entre o nível de anticorpos salivar da classe IgA (UA/ml) após a última dose da vacina e o nível de anticorpos salivar da classe IgA (UA/ml) observado na fase pré tratamento.

- variáveis independentes:

Dose3 (3 níveis): Doses da vacina utilizadas na faixa etária de 2 a 6 meses.

Dose2 (2 níveis): Doses da vacina utilizadas na faixa etária de 7 a 11 meses.

Sexo (2 níveis);

Grupo (6 níveis), que é formado a partir das diferentes idades das crianças no início do experimento, como segue:

Grupo 1 (G1) - 2 a 6 meses;

Grupo 2 (G2) - 7 a 11 meses;

Grupo 3 (G3) - 12 a 14 meses;

Grupo 4 (G4) - 15 a 23 meses;

Grupo 5 (G5) - 24 a 47 meses;

Grupo 6 (G6) - 48 a 72 meses.

#### **4. Análise preliminar dos dados**

A análise descritiva dos dados foi dividida em duas partes. A primeira foi realizada com os valores originais do estudo. A segunda com as variáveis de interesse (Índice IgA e Índice IgG).

##### **4.1 Análise com os dados originais**

Apesar dos grupos terem sido definidos por faixas etárias, pode-se verificar nas Tabelas A.2 e A3 (Apêndice A) que existe uma variação nessas idades iniciais. Com o intuito de identificar um possível efeito na resposta de interesse, da variação da idade das crianças pertencentes a um mesmo grupo ou dos diferentes tempos de coleta, foram construídos dois tipos de gráficos (Apêndice B):

- Tipo 1: o eixo X representa a idade da criança em dias no início do experimento, e o eixo Y é o valor do nível de anticorpos observado nessa data. O objetivo desses gráficos é verificar se a diferença de idade das crianças de um mesmo grupo, no início do experimento teve influência nos valores observados para a variável resposta nessa data.

A relação descrita acima está representada nos Gráficos B.1 a B.6 (Apêndice B) para a resposta obtida nas amostras de saliva, e nos Gráficos B.13 a B.18 (Apêndice B) para as respostas obtidas nas amostras de soro.

A análise desses gráficos indica que a resposta à vacina, observada nos dois sistemas imunológicos no início do experimento, não foi afetada pela diferença da idade das crianças de um mesmo grupo.

- Tipo 2: o eixo X representa os diferentes intervalos entre os dias de coletas para crianças de um mesmo grupo. No eixo Y estão os valores do nível de anticorpos observados. Quando o intervalo entre as coletas de soro ou saliva eram iguais para duas ou mais crianças de um mesmo sexo, no eixo Y foi indicada a média aritmética dos correspondentes níveis de anticorpos. O objetivo desses gráficos é verificar se os diferentes intervalos entre coletas influenciou os valores observados para a variável resposta.

O intervalo entre as coletas de soro ou saliva foi calculado pela diferença entre a data da coleta nas fases Pós 1, Pós 2 e Pós 3 e a data da coleta na fase Pré, onde:

Pré - coleta das amostras de soro e saliva antes de receber a vacina;

Pós 1 - coleta das amostras de soro e saliva após ter recebido a primeira dose da vacina;

Pós 2 - coleta das amostras de soro e saliva após ter recebido a segunda dose da vacina;

Pós 3 - coleta das amostras de soro e saliva após ter recebido a terceira dose da vacina.

Tanto para o nível de anticorpos detectado na saliva, Gráficos B.7 a B.1 (Apêndice B), quanto para o nível de anticorpos detectado no sangue, Gráficos B.19 a B.24 (Apêndice B), verificamos que a diferença em dias entre os intervalos de coleta de cada fase (das amostras para crianças de mesmo sexo e de um mesmo grupo) não influenciou a resposta à vacina, que tem um comportamento aleatório no período analisado.

## **4.2 Análise com as variáveis resposta de interesse (Índice IgA e Índice IgG)**

Analisando as Tabela A.4 e A.5 (Apêndice A) e os Gráficos B.25 e B.26 (Apêndice B), em relação à variável Índice IgA observamos uma grande variabilidade dos dados, sobretudo nos grupos dois e quatro para o sexo feminino, e seis para o sexo masculino. Em quase todos os grupos podemos observar a presença de possíveis outliers. Para a variável Índice IgG, as conclusões acima também são válidas, sendo que, as maiores variabilidades foram verificadas para o sexo feminino. A variabilidade dos dados nas amostras de soro, em geral, é maior do que nas de saliva.

A média do Índice IgG aumentou com a aplicação de cada dose para o sexo feminino no grupo de 2 a 6 meses e para ambos os sexos no grupo de 7 a 11 meses, Gráficos B.31 e B.32 (Apêndice B).

No grupo 1 (que recebeu 3 doses), a média da variável Índice IgA apresentou maior valor com a primeira dose da vacina para o sexo masculino, e na segunda dose para o feminino, Gráfico B.33 (Apêndice B).

No grupo 2 (que recebeu 2 doses), a média da variável Índice IgA também foi maior na primeira dose da vacina para o sexo masculino, e teve um aumento na segunda dose para o sexo feminino, Gráfico B.34 (Apêndice B).

## **5. Análise Inferencial**

### **5.1 Introdução**

Quando as variáveis dependentes não satisfazem as suposições dos modelos paramétricos, uma possível alternativa são as técnicas não paramétricas, desde que, suas suposições estejam devidamente satisfeitas, ou então, uma transformação da variável dependente, com o objetivo de que a variável transformada satisfaça as suposições do modelo adequado para sua análise.

As suposições básicas para o modelo paramétrico de Análise de Variância são igualdade de variâncias entre os tratamentos e distribuição Normal para a variável resposta. A primeira é de maior relevância, levando-se em conta o fato da estatística F utilizada neste teste ser robusta quanto à falta de normalidade dos dados (Neter et

al,1990). Para a técnica paramétrica de Análise de Medidas Repetidas, a observação para a estatística F quanto a distribuição Normal da variável resposta se mantém, enquanto maior atenção deve ser dada às suposições de esfericidade das matrizes de variâncias e covariâncias (Mardia, K. V., et al, 1975).

Para este estudo foram utilizadas as técnicas acima citadas, após ter sido realizada a transformação logarítmo nas variáveis dependentes originais, a qual estabilizou as variâncias (nível descritivo = 0,07 para a variável LnllgA e nível descritivo = 0,47 para a variável LnllgG), apesar de, não corrigir a falta de normalidade dos dados (nível descritivo = 0,00 para as variáveis LnllgG e LnllgA que podem ser verificados nos Gráficos 28 e 30 - Apêndice B). A opção por utilizar um modelo paramétrico, ao invés de um não paramétrico se justifica pelas exposições acima e, devido à importância da análise de interação entre os fatores Sexo e Grupo. Este efeito não pode ser estudado com o uso de um modelo não paramétrico, uma vez que não existem recursos computacionais disponíveis.

## 5.2 Descrição da Análise

Através da técnica de Análise de Variância desbalanceada com dois fatores fixos e cruzados (Sexo e Grupo) verificamos uma indicação de existência de interação entre os fatores Sexo e Grupo para a variável LnllgG (nível descritivo = 0,05). Utilizando um teste de igualdade de médias da variável resposta entre os grupos, para cada sexo (nível descritivo = 0,00 no sexo feminino e 0,00 no masculino), constatamos a existência de efeito do fator Grupo para cada sexo. Através de comparações múltiplas pelo método de Bonferroni a um coeficiente de confiança global de 5% concluímos que:

- sexo feminino

G1	G2	G3	G5	G6	G4
a	a	b	b	b	b

- sexo masculino

G2	G1	G6	G5	G3	G4
c	c	c			
	d	d	d	d	d

onde os grupos com a mesma letra têm médias iguais para a variável resposta, e estão representados seguindo a ordem decrescente destas médias. Encontram-se na Tabela A.8 (Apêndice A) os intervalos de confiança para as diferenças entre médias de todos os grupos, e na tabela abaixo as médias e os respectivos erros padrão para cada grupo.

**Tabela 5.2.1.** Média do logarítmo do Índice de anticorpos sérico (LnIlgG) de acordo com a faixa etária e o sexo.

Grupo	Masculino	Erro Padrão	Feminino	Erro Padrão
2 a 6 meses	0.64	0.06	1.94	0.06
7 a 11 meses	1.54	0.05	1.81	0.06
12 a 14 meses	0.25	0.04	0.68	0.06
15 a 23 meses	0.04	0.05	0.35	0.05
24 a 47 meses	0.50	0.04	0.66	0.04
48 a 71 meses	0.66	0.04	0.45	0.04

Os seis grupos que haviam inicialmente para cada sexo foram reagrupados em dois após os testes de comparações múltiplas do seguinte modo:

**sexo masculino:** o primeiro para as faixas etárias 2 a 11 e 48 a 71 meses e o segundo 12 a 47 meses.

**sexo feminino:** o primeiro para as faixas etárias de 2 a 11 meses e o segundo 12 a 71 meses.

A seguir, foram calculados intervalos de confiança para a média do Índice de anticorpos sérico para os novos grupos formados.

**Tabela 5.2.2.** Intervalos de confiança para a média do Índice de anticorpos sérico (IlgG) de acordo com os novos grupos formados após o teste de comparações múltiplas.

Sexo	Grupo	Limite inferior	Limite superior
Masculino	2 a 11 e 48 a 71 meses	2.01	3.39
	12 a 47 meses	1.16	1.48
Feminino	2 a 11 meses	4.57	9.12
	12 a 71 meses	1.37	2.12

A mesma técnica foi aplicada no estudo da variável  $\text{LnIlgA}$ , onde não detectamos interação entre os fatores Sexo e Grupo (nível descritivo = 0.35), efeito do fator Sexo (nível descritivo = 0.15) e nem efeito do fator Grupo (nível descritivo = 0.64).

Através da técnica de Análise de Variância com Medidas Repetidas com dois fatores (Sexo e Dose3) e repetição sobre o fator Dose3 a interação entre estes fatores não foi significativa para a variável  $\text{LnIlgG}_k$  (nível descritivo = 0.12) no grupo de 2 a 6 meses. Verificamos que o fator Sexo (nível descritivo = 0.03) tem influência na média desta variável, quando analisada após cada dose da vacina, assim como o fator Dose3 (nível descritivo = 0.00). Através de comparações múltiplas (método de Tukey com nível de significância global de 5%) verificamos que para ambos os sexos os níveis médios de anticorpos sérico foram iguais após a segunda e terceira doses da vacina e maiores que os níveis médios detectados após a primeira dose. Utilizando ainda o mesmo método (nível de significância 5%) concluímos que o sexo feminino apresentou nível médio de anticorpos sérico maior que o sexo masculino. No grupo que recebeu duas doses, faixa etária de 7 a 11 meses, apenas o efeito do fator Dose2 foi significativo (nível descritivo = 0.00) e, utilizando o método de comparações múltiplas descrito acima verificamos que o nível médio mais alto de anticorpos sérico foi detectado após a segunda dose da vacina.

Em relação à variável  $\text{LnIlgA}_k$ , houve interação entre Sexo e Dose3 (nível descritivo = 0.02) no grupo de 2 a 6 meses. Através de comparações múltiplas (SAS v.6.03) verificamos que para o sexo feminino os níveis médios de anticorpos salivar foram iguais após cada dose da vacina e, para o sexo masculino o maior valor foi observado após a primeira dose. Para estudarmos o efeito das duas doses da vacina no grupo de 7 a 11 meses, não foi incluído o fator Sexo devido ao reduzido número de observações e grande variabilidade dos dados no sexo feminino. Constatamos, através de um teste t-pareado, que não existe efeito do fator Dose2 (nível descritivo = 0.28).

### **5.3 Conclusões**

O mais alto nível médio de anticorpos sérico foi encontrado na faixa etária de 2 a 11 meses de idade do sexo feminino e nos grupos 2 a 11 e 48 a 71 meses do sexo masculino.



Nestes grupos o aumento do nível médio de anticorpos sérico após a última dose da vacina foi no mínimo duas vezes o valor detectado antes da imunização. Nos grupos de 12 a 71 meses do sexo feminino foi no máximo duas vezes e no sexo masculino com idade entre 12 a 47 meses não chegou a duas vezes o valor obtido na fase pré tratamento.

Em média, o aumento do nível de anticorpos da classe IgG foi maior para o sexo feminino.

No grupo que recebeu três doses da vacina, para ambos os sexos os níveis médios de anticorpos sérico foram iguais após a segunda e terceira doses da vacina, sendo estes níveis maiores do que o verificado após a primeira dose. No grupo que recebeu duas doses da vacina o maior nível médio de anticorpos sérico foi detectado após a segunda dose. O mesmo não ocorreu em relação ao nível médio de anticorpos salivares, cujo aumento ou diminuição do índice varia de acordo com a dose e com o sexo na faixa etária de 2 a 6 meses. Para o grupo de 7 a 11 meses não houve diferença para o nível médio de anticorpos salivar nas duas doses.

## **Apêndice A**

### **Tabelas**

**Tabela A.1.-** Distribuição do número de crianças elegíveis vacinadas e de adultos segundo faixa etária e sexo nas várias etapas do estudo.

Grupo	Sexo	coleta pré		coleta pós 1ª dose		coleta pós 2ª dose		coleta pós 3ª dose	
		soro	saliva	soro	saliva	soro	saliva	soro	saliva
2 a 6 meses	M	9	8	9	8	9	8	7	6
	F	10	9	10	9	8	8	7	6
7 a 11 meses	M	10	9	10	9	9	8		
	F	10	5	10	5	8	3		
12 a 14 meses	M	10	9	10	9				
	F	8	6	8	6				
15 a 23 meses	M	9	8	9	8				
	F	9	9	9	9				
24 a 47 meses	M	10	8	10	8				
	F	10	7	10	7				
48 a 71 meses	M	10	6	10	6				
	F	10	8	10	8				
Subtotal		115	92	115	92	34	27	14	12
Adultos 20 a 40 anos	M	10		10					
	F	9		9					
TOTAL		134	92	134	92	34	27	14	12

**Tabela A.2.** - Valores para nível de detecção dos anticorpos salivar da classe IgA

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento (dias)	IgA	Tempo 1	IgA1	Tempo 2	IgA2	Tempo 3	IgA3
1	Masculino	1	61	467.50	55	620.00	117	304.00	165	267.33
		2	60	186.75	55	180.00	111	350.00	165	340.00
		3	192	316.00	56	599.00	115	423.00	177	638.00
		4	153	721.67	56	1976.00	112	425.00		
		5	180	598.00	56	229.67	120	296.67	169	358.00
		6	196	326.00	56	388.00	116	202.50	168	162.88
		7	202	696.00	56	708.00	112	450.50	167	426.00
		8	154	243.17	61	415.75	115	338.50		
	Feminino	1	136	469.50	59	2056.00				
		2	194	568.00	56	212.67	112	421.00	168	346.67
		3	78	431.50	74	389.67	136	629.00	185	556.00
		4	172	158.50	56	77.00	133	212.00	183	105.25
		5	91	379.25	56	292.25	123	636.00	179	307.67
		6	182	330.00	55	356.00	111	946.00	166	483.00
		7	146	245.17	60	249.67	116	278.00		
		8	108	385.00	56	410.00	112	300.00	160	487.00
		9	130	516.50	56	752.00	96	630.00		

Obs.: Tempo<sub>k</sub> : Intervalo (dias) entre as coletas pós k e pré (dias), k = 1,2 ou 3

**Tabela A.2.** - Valores para nível de detecção dos anticorpos salivar da classe IgA  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento (dias)	IgA	Tempo 1	IgA1	Tempo 2	IgA2
2	Masculino	1	319	160.00	57	518.67	113	295.40
		2	344	474.00	56	1008.00	112	524.00
		3	320	361.33	56	524.00	121	562.33
		4	274	355.00	56	333.00	116	274.00
		5	355	300.67	55	600.00	111	378.00
		6	251	1359.00	56	738.00	110	654.00
		7	296	164.50	56	177.33	112	168.50
		8	235	268.67	56	273.67	112	144.00
		9	241	400.67	56	462.00		
	Feminino	1	316	275.50	60	166.00	116	238.00
		2	217	203.17	56	223.00	112	251.50
		3	216	824.00	56	1032.00		
		4	335	328.33	56	369.33		
		5	215	178.00	56	214.50	112	2288.00

Obs.: Tempo<sub>k</sub> : Intervalo (dias) entre as coletas pós k e pré (dias), k =1,2

**Tabela A.2.** - Valores para nível de detecção dos anticorpos salivar da classe IgA  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento (dias)	IgA	Tempo 1	IgA1
3	Masculino	1	425	489.00	56	805.00
		2	378	468.00	56	751.00
		3	397	606.67	57	466.67
		4	374	1064.00	56	1121.00
		5	375	272.75	63	654.00
		6	384	370.00	63	500.00
		7	410	340.00	56	350.00
		8	370	366.67	55	358.67
		9	417	312.00	55	387.50
	Feminino	1	409	135.33	57	296.00
		2	374	384.67	53	211.00
		3	394	420.00	55	334.00
		4	389	896.00	55	258.33
		5	415	220.50	55	184.33
		6	389	388.00	68	912.00

Obs.: Tempo<sub>k</sub> : Intervalo (dias) entre as coletas pós 1 e pré k=1.

**Tabela A.2.** - Valores para nível de detecção dos anticorpos salivar da classe IgA  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento (dias)	IgA	Tempo 1	IgA1
4	Masculino	1	665	488.00	56	362.00
		2	695	768.00	56	740.00
		3	660	478.00	56	550.00
		4	450	209.00	56	190.00
		5	451	719.00	57	1327.00
		6	544	1096.00	50	305.50
		7	510	752.00	57	405.00
		8	585	950.00	55	301.00
	Feminino	1	567	367.75	54	561.67
		2	463	239.00	56	348.00
		3	598	2232.00	72	284.00
		4	544	315.50	56	208.50
		5	531	481.00	56	417.50
		6	502	414.00	57	288.00
		7	617	566.00	55	768.00
		8	627	412.00	55	605.00
		9	459	287.00	33	5280.00

Obs.:Tempo<sub>k</sub> : Intervalo (dias) entre as coletas pós 1 e pré k=1.

**Tabela A.2.** - Valores para nível de detecção dos anticorpos salivar da classe IgA  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento (dias)	IgA	Tempo 1	IgA1
5	Masculino	1	1311	257.67	42	403.00
		2	881	1252.00	70	349.00
		3	1112	370.00	61	412.00
		4	1021	507.67	56	607.33
		5	937	777.33	57	708.00
		6	1285	657.00	56	968.00
		7	1285	586.67	56	722.67
		8	1461	804.00	63	317.00
	Feminino	1	990	203.33	56	418.75
		2	961	163.38	57	1014.00
		3	842	258.25	57	341.33
		4	1074	507.67	56	551.50
		5	1367	626.00	56	555.50
		6	1298	507.00	56	283.00
		7	1320	371.00	56	542.67

Obs.: Tempo<sub>k</sub> : Intervalo (dias) entre as coletas pós 1 e pré k=1.



**Tabela A.2.** - Valores para nível de detecção dos anticorpos salivar da classe IgA  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento (dias)	IgA	Tempo 1	IgA1
6	Masculino	1	1800	277.67	42	2220.00
		2	1645	678.00	58	416.67
		3	1932	459.00	56	535.50
		4	2065	348.67	66	337.50
		5	1902	270.00	56	343.50
		6	1464	432.00	56	204.60
	Feminino	1	2107	377.00	42	550.75
		2	1904	142.38	57	214.67
		3	1770	264.00	60	373.00
		4	1678	394.50	55	321.17
		5	1502	529.00	56	647.00
		6	2113	472.00	56	344.67
		7	1895	457.00	56	342.50
		8	2029	518.50	57	452.67

Obs.: Tempo<sub>k</sub> : Intervalo (dias) entre as coletas pós 1 e pré k=1.

**Tabela A.3.** - Valores para o nível de detecção dos anticorpos sérico da classe IgG

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento	IgG	Tempo 1	IgG <sub>1</sub>	Tempo 2	IgG <sub>2</sub>	Tempo 3	IgG <sub>3</sub>
1	Masculino	1	60	66.70	55	85.60	111	353.00	165	171.00
		2	61	55.05	55	24.88	117	22.00	165	59.30
		3	153	317.33	56	180.00	112	177.50		
		4	154	114.00	61	208.00	115	220.00		
		5	180	111.33	56	93.00	120	142.33	169	251.00
		6	192	173.13	56	269.70	115	551.33	177	611.50
		7	195	135.00	56	87.75	112	242.00	168	259.00
		8	196	80.27	56	173.00	116	158.00	168	251.00
		9	202	144.33	56	104.00	112	203.75	167	97.27
	Feminino	1	78	38.83	74	39.07	136	64.25	185	192.00
		2	91	52.00	56	52.75	123	178.50	179	279.00
		3	108	191.33	56	298.00	112	834.00	160	1635.73
		4	130	60.53	56	163.67	96	276.80		
		5	136	47.83	59	153.00	59			
		6	146	74.80	60	126.25	116			
		7	172	106.17	56	413.33	133	948.00	183	3064.53
		8	182	119.67	55	126.33	111	232.33	166	187.90
		9	190	195.60	68	228.67	137	732.00	186	5160.00
		10	194	142.40	56	660.00	112	291.70	168	432.70

Obs.: Tempo<sub>k</sub>: Intervalo (dias) entre as coletas pós<sub>k</sub> e pré, k= 1,2 ou 3

**Tabela A.3.** - Valores para o nível de detecção dos anticorpos sérico da classe IgG  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento	IgG	Tempo 1	IgG <sub>1</sub>	Tempo 2	IgG <sub>2</sub>
2	Masculino	1	235	38.50	56	87.83	112	169.00
		2	241	105.67	56	118.33		
		3	251	75.90	56	142.67	110	255.00
		4	274	54.00	56	151.00	116	438.00
		5	296	248.00	56	610.67	112	788.50
		6	305	57.75	56	188.00	142	412.00
		7	319	50.20	57	70.17	113	452.00
		8	320	63.25	56	856.00	121	1120.00
		9	344	70.50	56	96.00	112	138.33
		10	355	189.25	44	228.00	100	240.00
	Feminino	1	215	14.50	56	67.73	112	95.25
		2	216	59.00	56	147.00		
		3	217	54.75	56	220.50	112	369.00
		4	250	60.00	56	166.00	112	803.00
		5	310	326.00	56	295.60	112	808.00
		6	310	32.40	56	131.00	112	572.67
		7	316	459.33	60	351.33	116	2208.00
		8	335	112.75	56	264.00		
		9	336	32.00	56	60.00	115	200.00
		10	347	36.00	56	131.50	112	91.03

Obs.: Tempo<sub>k</sub>: Intervalo (dias) entre as coletas pós<sub>k</sub> e pré, k= 1 ou 2.

**Tabela A.3.** - Valores para o nível de detecção dos anticorpos sérico da classe IgG (continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento	IgG	Tempo 1	IgG <sub>1</sub>
3	Masculino	1	370	107.00	55	220.00
		2	371	115.88	58	151.00
		3	374	247.07	56	239.00
		4	375	117.50	63	774.00
		5	378	170.13	56	202.00
		6	384	137.67	63	149.67
		7	397	65.70	57	105.98
		8	410	280.50	56	238.38
		9	417	219.67	55	227.33
		10	425	510.67	56	200.67
	Feminino	1	370	410.00	56	472.00
		2	374	189.00	53	178.40
		3	389	46.05	55	189.80
		4	389	118.00	68	416.00
		5	394	153.67	55	304.00
		6	409	75.50	57	92.00
		7	410	189.67	54	195.00
		8	415	34.70	55	197.13

Obs.: Tempo<sub>k</sub>: Intervalo (dias) entre as coletas pós<sub>k</sub> e pré, k= 1.

**Tabela A.3.** - Valores para o nível de detecção dos anticorpos sérico da classe IgG  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento	IgG	Tempo 1	IgG <sub>1</sub>
4	Masculino	1	450	723.00	56	568.00
		2	451	198.33	57	164.00
		3	510	32.90	57	34.80
		4	544	108.20	50	140.00
		5	585	127.63	55	158.25
		6	597	57.17	56	76.83
		7	660	76.67	56	90.67
		8	665	376.00	56	416.33
		9	695	952.00	56	692.00
	Feminino	1	459	223.40	33	169.33
		2	463	68.00	56	163.00
		3	502	35.50	57	138.00
		4	531	179.60	56	478.00
		5	544	149.00	56	140.00
		6	567	357.10	54	328.00
		7	598	162.50	72	255.00
		8	617	333.50	55	293.73
		9	627	88.00	55	88.00

Obs.: Tempo<sub>k</sub>: Intervalo (dias) entre as coletas pós<sub>k</sub> e pré, k= 1.

**Tabela A.3.** - Valores para o nível de detecção dos anticorpos sérico da classe IgG  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento	IgG	Tempo 1	IgG <sub>1</sub>
5	Masculino	1	881	143.00	70	176.00
		2	937	231.00	57	326.00
		3	1021	191.00	56	289.00
		4	1112	128.00	61	141.00
		5	1151	236.00	42	621.00
		6	1285	102.00	56	209.00
		7	1285	109.00	56	141.00
		8	1311	56.50	42	503.00
		9	1403	328.00	56	371.40
		10	1461	327.00	63	230.67
	Feminino	1	832	94.00	56	159.75
		2	842	278.00	57	346.00
		3	902	114.83	56	202.33
		4	961	117.33	57	122.33
		5	990	26.38	56	118.03
		6	1074	124.67	56	310.00
		7	1080	110.13	42	201.38
		8	1298	213.13	56	375.33
		9	1320	103.40	56	176.00
		10	1367	122.55	56	361.00

Obs.: Tempo<sub>k</sub>: Intervalo (dias) entre as coletas pós<sub>k</sub> e pré, k= 1.

**Tabela A.3.** - Valores para o nível de detecção dos anticorpos sérico da classe IgG  
(continuação)

Grupo	Sexo	Indivíduo	Idade no início do experimento	IgG	Tempo 1	IgG <sub>1</sub>
6	Masculino	1	1464	284.00	56	940.00
		2	1490	193.00	56	347.33
		3	1564	76.00	70	94.33
		4	1580	120.75	42	888.00
		5	1645	228.00	58	969.00
		6	1800	283.00	42	351.00
		7	1902	180.00	56	243.00
		8	1932	300.67	56	380.67
		9	1966	226.00	56	322.33
		10	2065	236.00	66	247.20
	Feminino	6	1502	200.00	56	296.00
		7	1540	825.00	87	906.67
		5	1678	159.33	55	422.33
		2	1747	188.33	42	712.00
		4	1770	287.00	60	328.00
		1	1781	152.00	42	230.00
		9	1895	262.00	56	557.00
		3	1904	568.00	57	266.27
		10	2029	211.40	57	244.33
		8	2113	200.50	56	544.00

Obs.: Tempo<sub>k</sub>: Intervalo (dias) entre as coletas pós<sub>k</sub> e pré, k= 1.

**Tabela A.4.** - Estatísticas descritivas para a variável Índice IgA (IIgA)

Grupo	Sexo	IIgA	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão	Coef. de Variação
1	Feminino	IIgA1	0.374	1.018	1.281	4.379	1.206	0.942
		IIgA2	0.741	1.279	1.402	2.867	0.672	0.479
		IIgA3	0.610	1.038	1.017	1.464	0.365	0.359
	Masculino	IIgA1	0.384	1.258	1.403	2.738	0.712	0.508
		IIgA2	0.496	0.649	0.951	1.874	0.511	0.537
		IIgA3	0.500	0.605	1.020	2.019	0.701	0.687
2	Feminino	IIgA1	0.603	1.125	1.057	1.252	0.261	0.247
		IIgA2	0.864	1.238	4.985	12.854	6.817	1.367
	Masculino	IIgA1	0.543	1.153	1.505	3.242	0.824	0.548
		IIgA2	0.481	1.065	1.072	1.846	0.478	0.446
3	Feminino	IIgA1	0.288	0.816	1.168	2.351	0.877	0.751
	Masculino	IIgA1	0.769	1.242	1.341	2.398	0.491	0.366
4	Feminino	IIgA1	0.127	1.357	2.951	18.397	5.812	1.970
	Masculino	IIgA1	0.279	0.825	0.843	1.846	0.509	0.604
5	Feminino	IIgA1	0.558	1.322	1.940	6.206	1.940	1.000
	Masculino	IIgA1	0.279	1.155	1.020	1.564	0.469	0.460
6	Feminino	IIgA1	0.730	1.048	1.096	1.508	0.339	0.309
	Masculino	IIgA1	0.474	1.067	2.082	7.995	2.913	1.400



**Tabela A.5.** - Estatísticas descritivas para a variável Índice IgG (IIgG)

Grupo	Sexo	IIgG	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão	Coef. de Variação
1	Feminino	IIgG1	0.45	0.84	1.12	2.16	0.61	0.55
		IIgG2	1.65	3.59	3.84	8.93	2.34	0.61
		IIgG3	1.57	5.37	11.24	28.86	11.42	1.02
	Masculino	IIgG1	0.45	0.84	1.12	2.16	0.61	0.55
		IIgG2	0.40	1.79	1.98	5.29	1.49	0.75
		IIgG3	0.67	2.25	2.16	3.53	1.04	0.48
2	Feminino	IIgG1	0.76	2.63	2.75	4.67	1.34	0.49
		IIgG2	2.48	6.41	7.55	17.68	5.32	0.70
	Masculino	IIgG1	1.12	2.08	3.13	13.53	3.73	1.19
		IIgG2	1.27	4.39	6.24	17.71	5.09	0.82
3	Feminino	IIgG1	0.94	1.60	2.46	5.68	1.78	0.72
	Masculino	IIgG1	0.39	1.14	1.71	6.59	1.77	1.04
4	Feminino	IIgG1	0.76	1.00	1.67	3.89	1.09	0.65
	Masculino	IIgG1	0.73	1.11	1.06	1.34	0.23	0.22
5	Feminino	IIgG1	1.04	1.76	2.09	4.47	1.00	0.48
	Masculino	IIgG1	0.71	1.35	2.20	8.90	2.42	1.10
6	Feminino	IIgG1	0.47	1.50	1.81	3.78	0.99	0.55
	Masculino	IIgG1	1.05	1.39	2.43	7.35	2.03	0.83

**Tabela A.6.** - Estatísticas descritivas para a variável Ln do Índice de IgA (LnIIgA)

Grupo	Sexo	LnIIgA	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão	Coef. de Variação
1	Feminino	LnIIgA1	0.37	1.02	2.92	4.38	1.21	0.41
		LnIIgA2	0.74	1.28	1.22	2.87	0.67	0.55
		LnIIgA3	0.61	1.04	1.02	1.46	0.37	0.36
	Masculino	LnIIgA1	0.38	1.26	1.40	2.74	0.71	0.51
		LnIIgA2	0.50	0.65	0.95	1.87	0.51	0.54
		LnIIgA3	0.50	0.61	1.02	2.02	0.70	0.69
2	Feminino	LnIIgA1	0.60	1.12	0.90	1.25	0.26	0.29
		LnIIgA2	0.86	1.24	6.86	12.85	6.82	0.99
	Masculino	LnIIgA1	0.54	1.15	2.20	3.24	0.82	0.38
		LnIIgA2	0.48	1.06	1.85	1.85	0.48	0.26
3	Feminino	LnIIgA1	0.29	0.82	2.27	2.35	0.88	0.39
	Masculino	LnIIgA1	0.77	1.24	1.44	2.40	0.49	0.34
4	Feminino	LnIIgA1	0.13	1.36	9.96	18.40	5.81	0.58
	Masculino	LnIIgA1	0.28	0.83	0.53	1.85	0.51	0.96
5	Feminino	LnIIgA1	0.56	1.32	1.76	6.21	1.94	1.10
	Masculino	LnIIgA1	0.28	1.15	0.98	1.56	0.47	0.48
6	Feminino	LnIIgA1	0.73	1.05	1.17	1.51	0.34	0.29
	Masculino	LnIIgA1	0.47	1.07	4.23	8.00	2.91	0.69

**Tabela A.7.** - Estatísticas descritivas para a variável Logarítmo do Índice de IgG (LnIIgG)

Grupo	Sexo	LnIIgG	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão	Coef. de Variação
1	Masculino	LnIIgG1	-0.79	-0.18	-0.03	0.77	0.56	-21.10
		LnIIgG2	-0.92	0.58	0.43	1.67	0.80	1.87
		LnIIgG3	-0.39	0.81	0.64	1.26	0.60	0.93
	Feminino	LnIIgG1	0.01	0.48	0.62	1.53	0.59	0.94
		LnIIgG2	0.50	1.28	1.20	2.19	0.56	0.46
		LnIIgG3	0.45	1.68	1.95	3.36	1.07	0.55
2	Masculino	LnIIgG1	0.11	0.73	0.81	2.61	0.73	0.90
		LnIIgG2	0.24	1.48	1.54	2.87	0.82	0.53
	Feminino	LnIIgG1	-0.27	0.97	0.87	1.54	0.62	0.72
		LnIIgG2	0.91	1.86	1.81	2.87	0.70	0.39
3	Masculino	LnIIgG1	-0.93	0.13	0.25	1.89	0.72	2.87
	Feminino	LnIIgG1	-0.06	0.44	0.68	1.74	0.71	1.05
4	Masculino	LnIIgG1	-0.32	0.10	0.04	0.30	0.23	6.03
	Feminino	LnIIgG1	-0.28	0.00	0.35	1.36	0.59	1.71
5	Masculino	LnIIgG1	-0.35	0.30	0.50	2.19	0.69	1.39
	Feminino	LnIIgG1	0.04	0.57	0.65	1.50	0.42	0.64
6	Masculino	LnIIgG1	0.05	0.33	0.66	2.00	0.66	0.99
	Feminino	LnIIgG1	-0.76	0.40	0.45	1.33	0.60	1.34

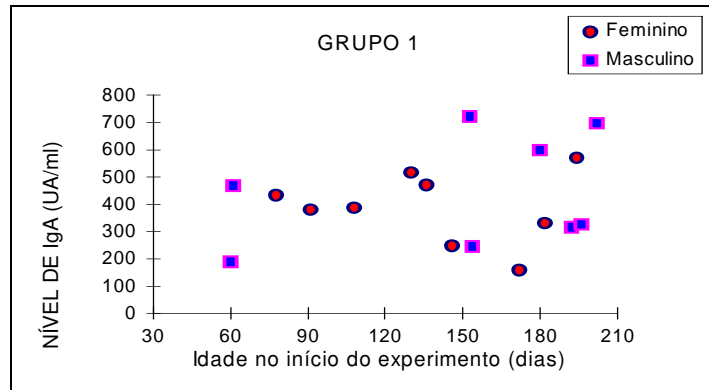
**Tabela A8.** - Intervalos de confiança para as diferenças entre as médias dos grupos (nível de significância global 5%)

Grupos	Masculino		Feminino	
	Limite inferior	Limite superior	Limite inferior	Limite superior
G1 - G2	-1.98	0.18	-0.99	1.25
G1 - G3	-0.66	1.44	0.14	2.38
G1 - G4	-0.48	1.68	0.51	2.67
G1 - G5	-0.91	1.19	0.23	2.33
G1 - G6	-1.07	1.03	0.44	2.54
G2 - G3	0.31	2.27	0.08	2.18
G2 - G4	0.5	2.50	0.44	2.48
G2 - G5	0.05	2.03	0.13	2.17
G2 - G6	-0.11	1.87	0.34	2.38
G3 - G4	-0.78	1.20	-0.69	1.35
G3 - G5	-1.20	0.70	-1.00	1.04
G3 - G6	-1.36	0.54	-0.79	1.25
G4 - G5	-1.45	0.53	-1.29	0.67
G4 - G6	-1.61	0.37	-1.08	1.08
G5 - G6	-1.11	0.79	-0.75	1.17

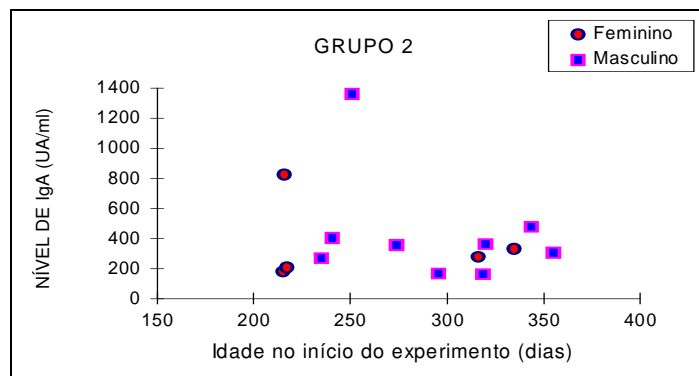
## **APÊNDICE B**

### **GRÁFICOS**

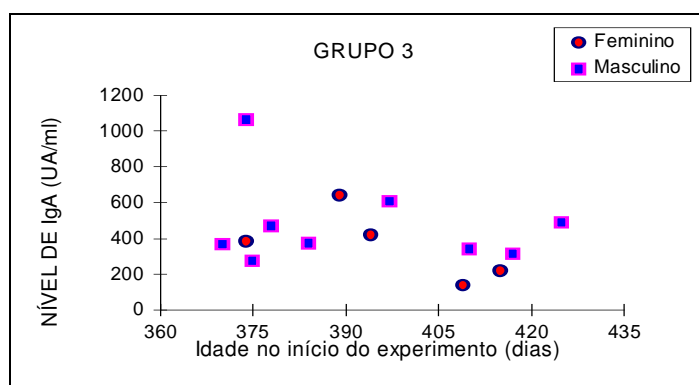
**Gráfico B.1.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



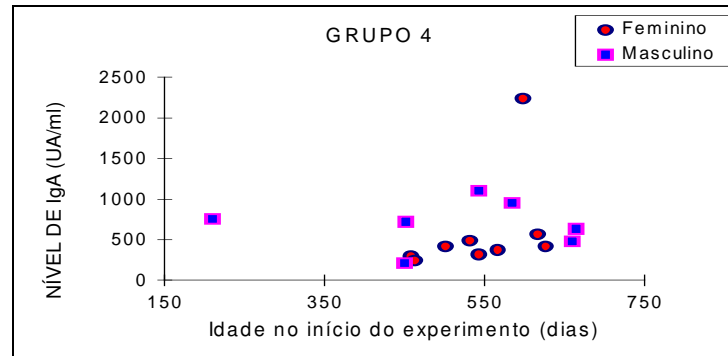
**Gráfico B.2.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



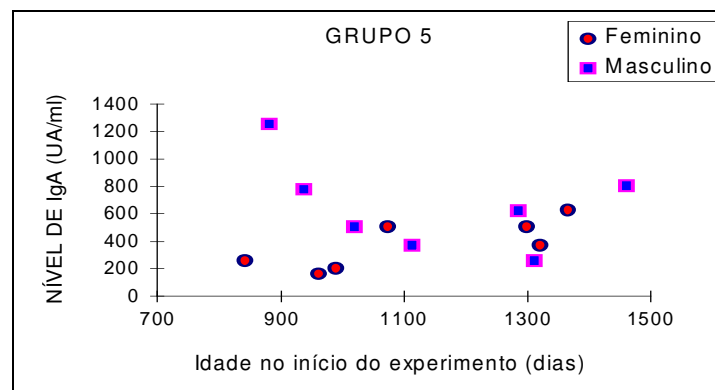
**Gráfico B.3.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



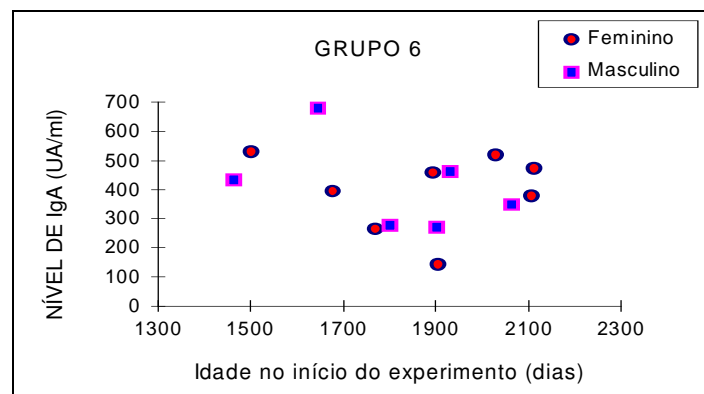
**Gráfico B.4.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



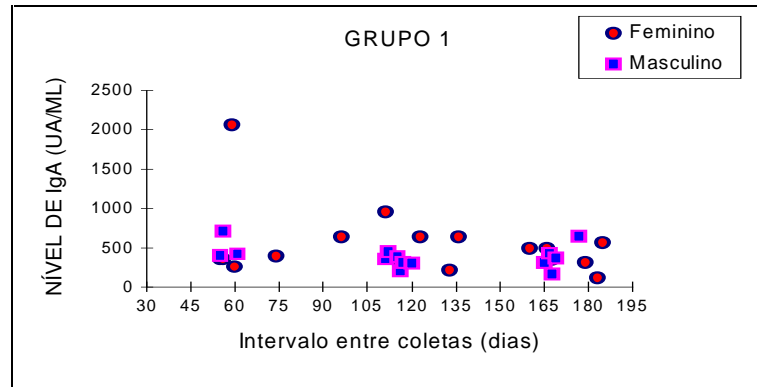
**Gráfico B.5.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



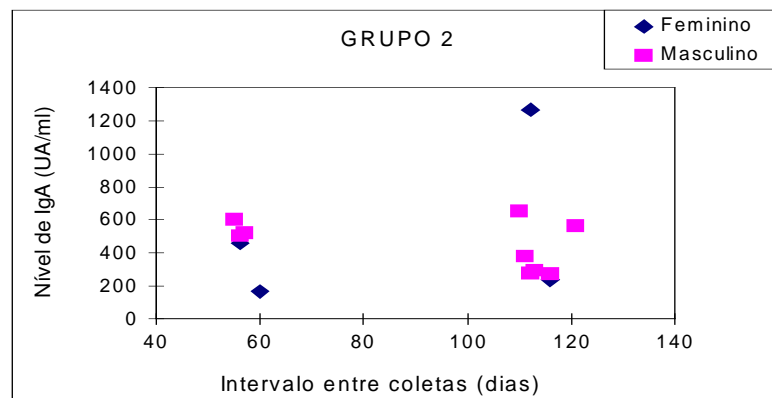
**Gráfico B.6.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



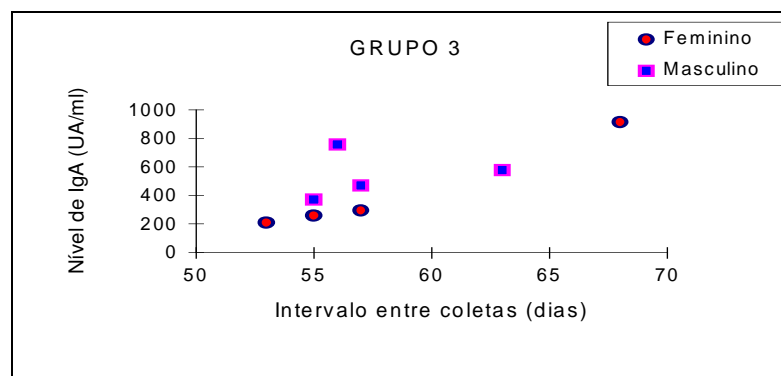
**Gráfico B.7.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



**Gráfico B.8.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.

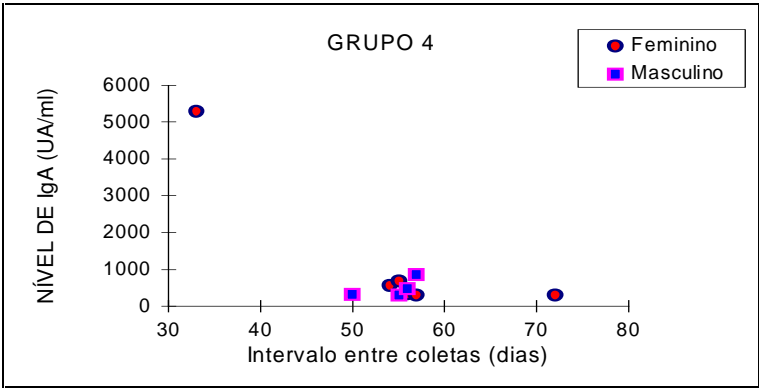


**Gráfico B.9.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.

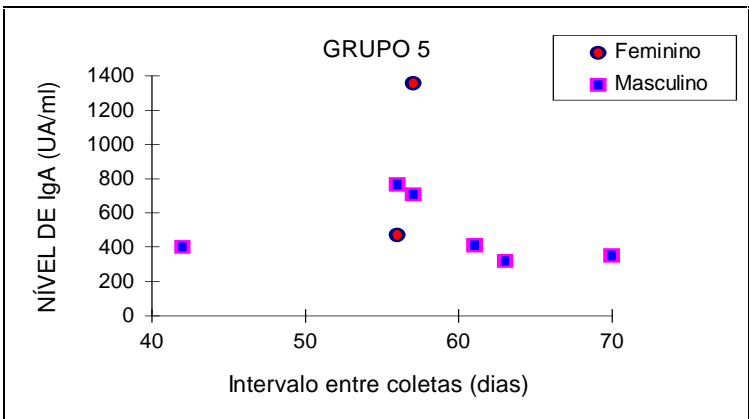




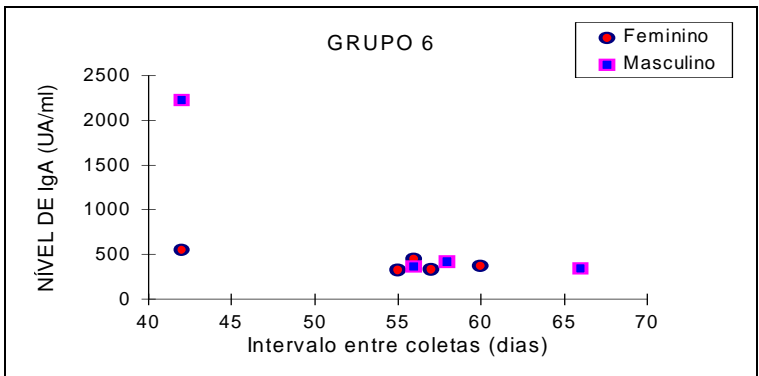
**Gráfico B.10.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



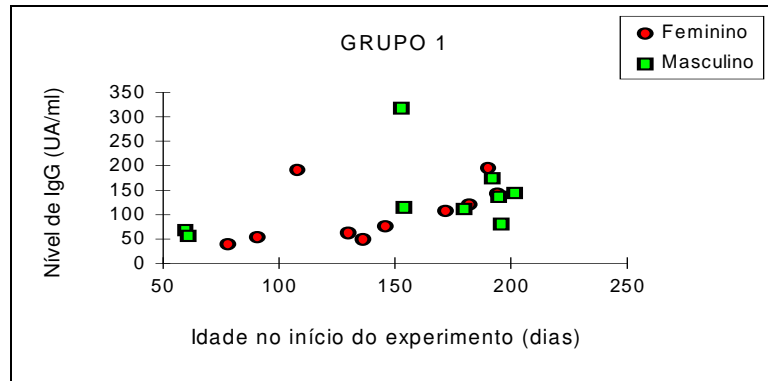
**Gráfico B.11.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



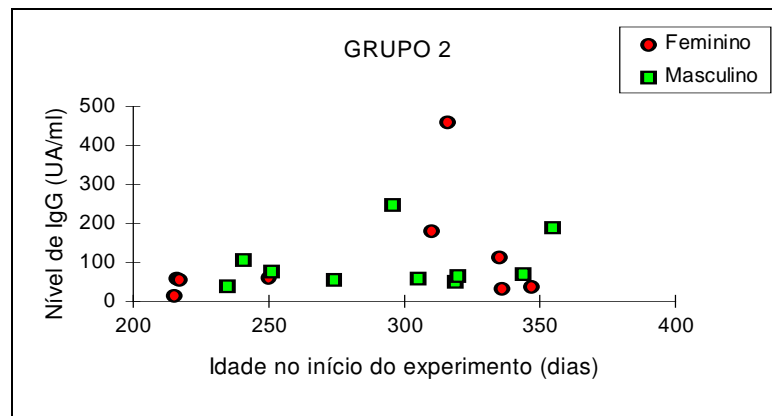
**Gráfico B.12.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgA Salivar.



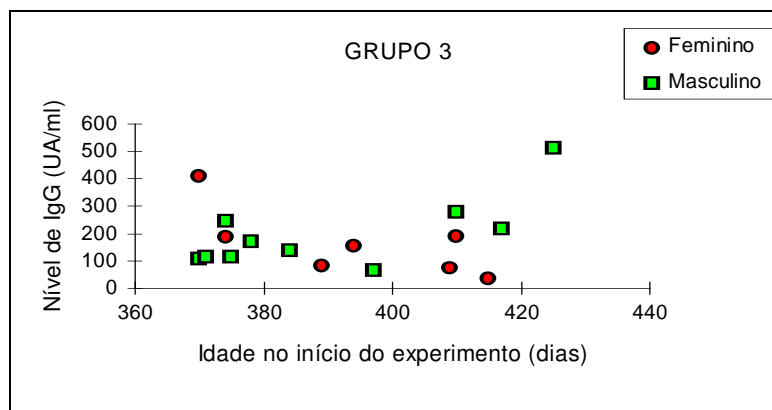
**Gráfico B.13.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



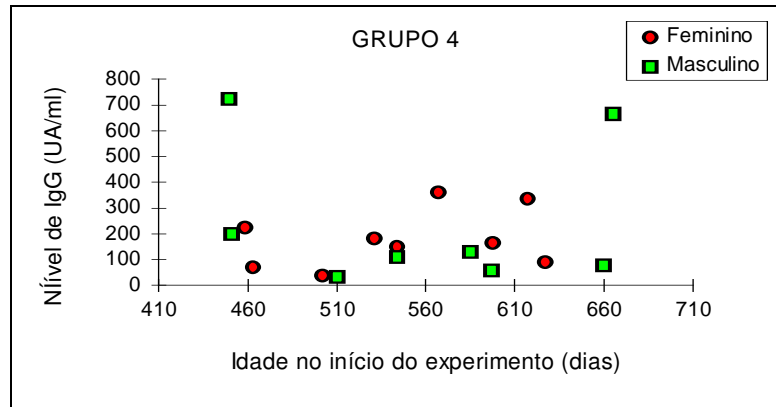
**Gráfico B.14.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



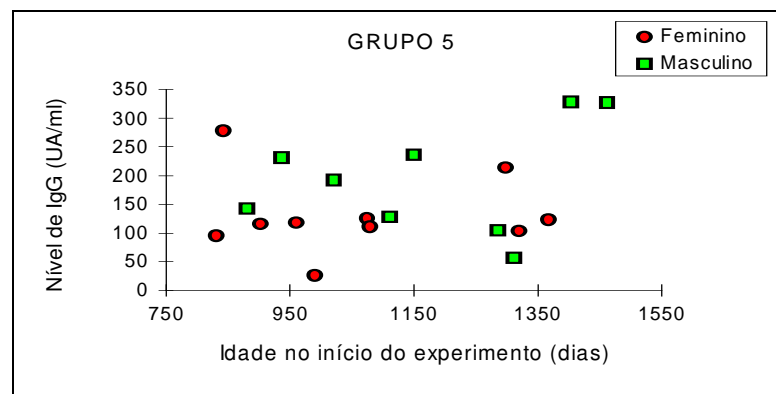
**Gráfico B.15.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



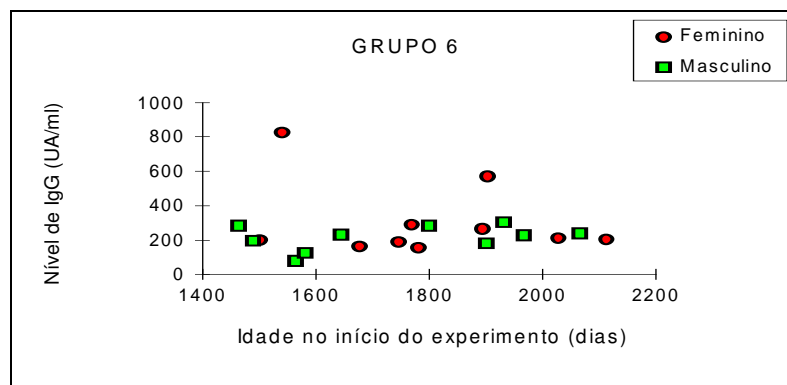
**Gráfico B.16.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



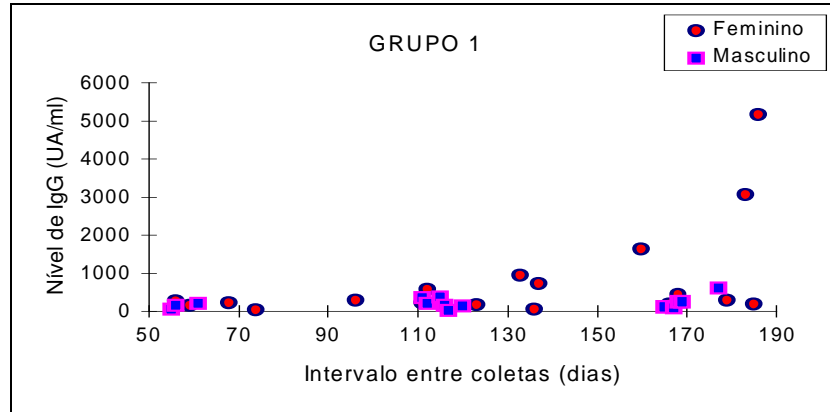
**Gráfico B.17.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica,



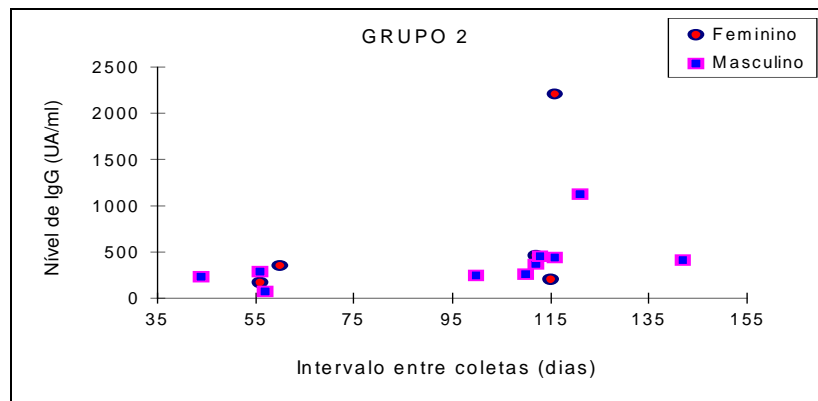
**Gráfico B.18.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



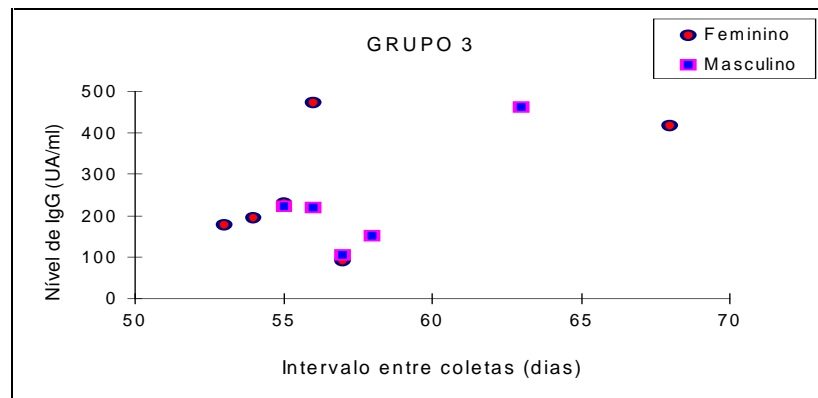
**Gráfico B.19.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



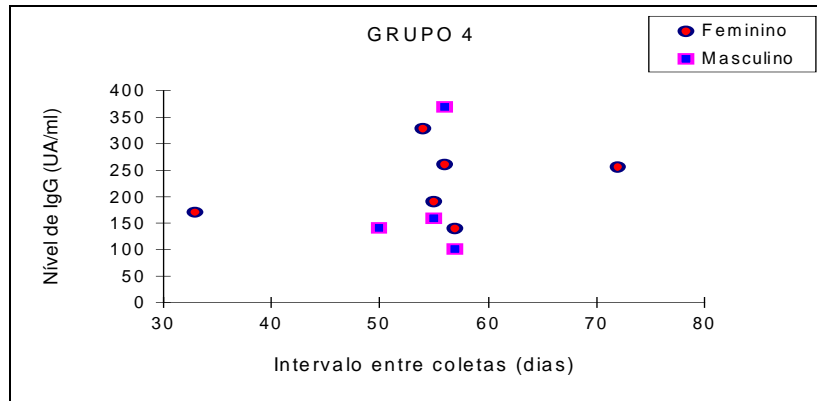
**Gráfico B.20.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



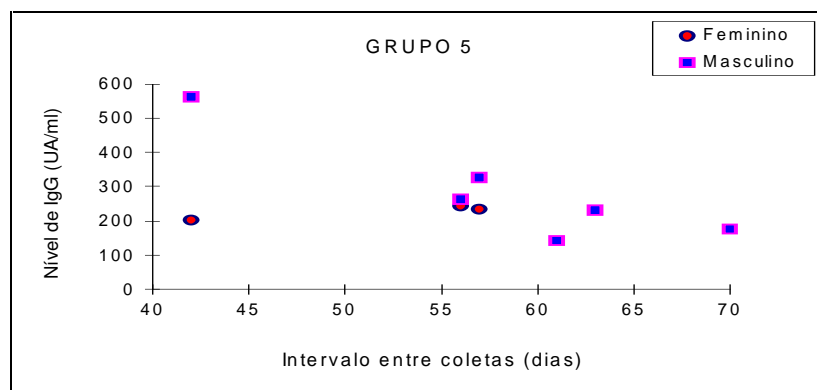
**Gráfico B.21.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



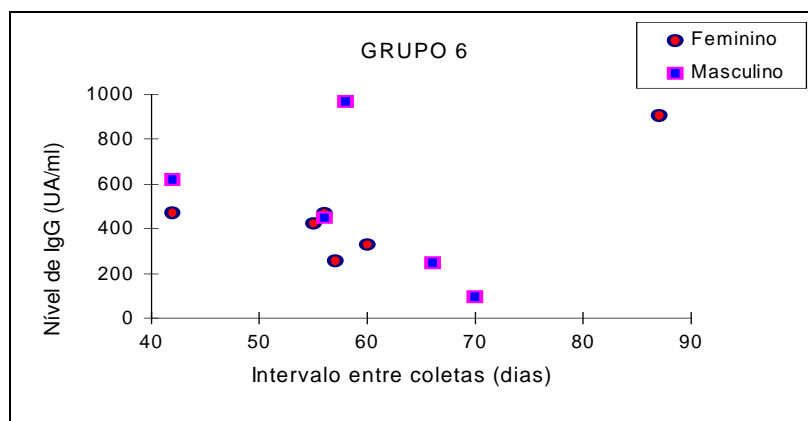
**Gráfico B.22.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



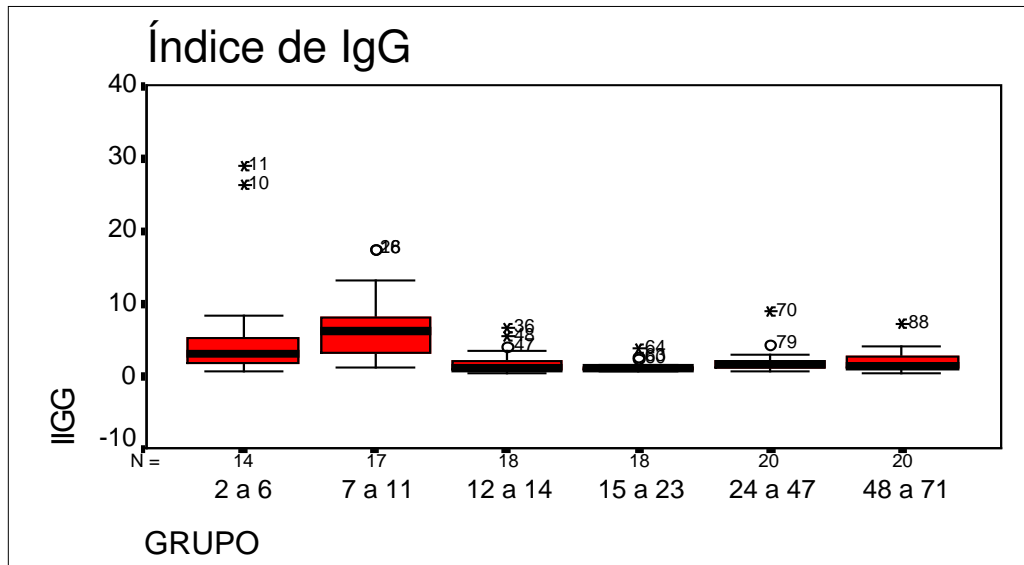
**Gráfico B.23.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



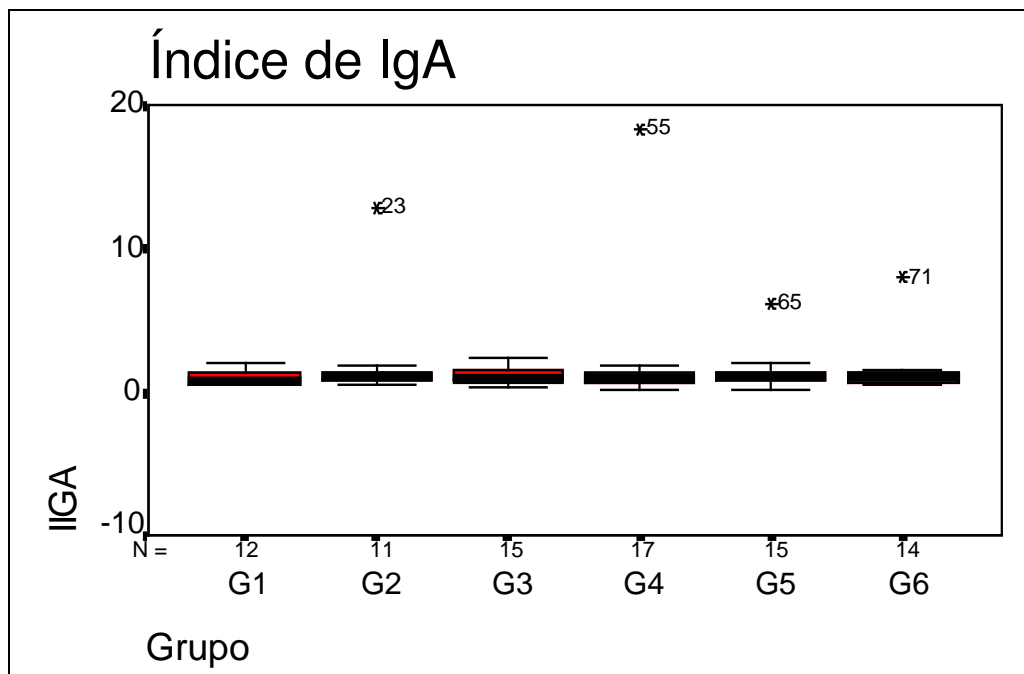
**Gráfico B.24.** - Gráfico de dispersão do nível de anticorpos da classe IgG Sérica.



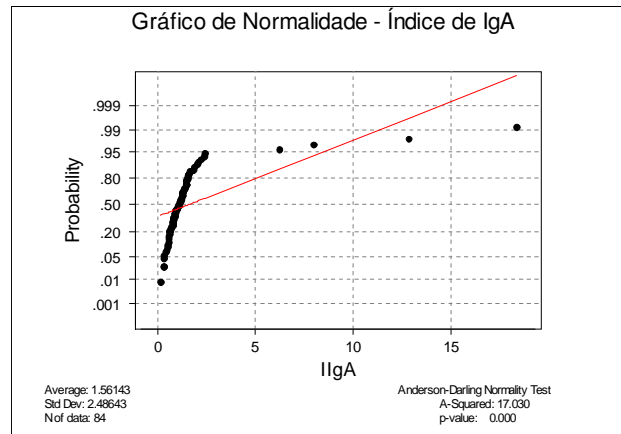
**Gráfico B.25.** - Box-plot para o nível de anticorpos sérico.



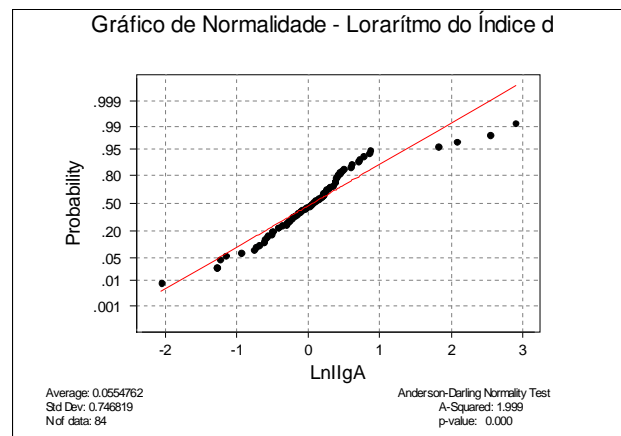
**Gráfico B.26.** - Box-plot para o nível de anticorpos salivar.



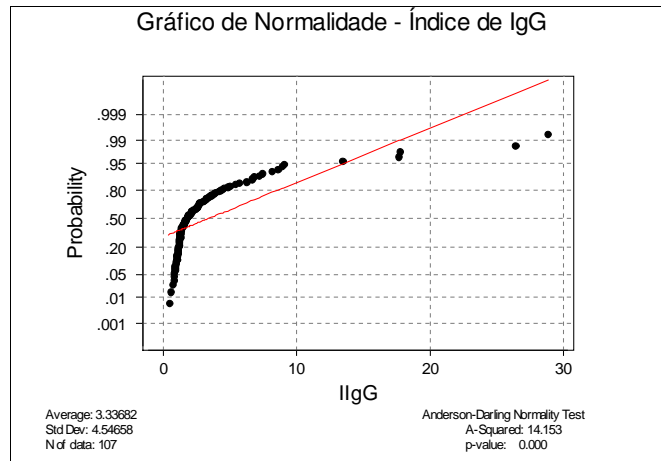
**Gráfico B.27.** -Gráfico de Normalidade da variável Índice de IgA.



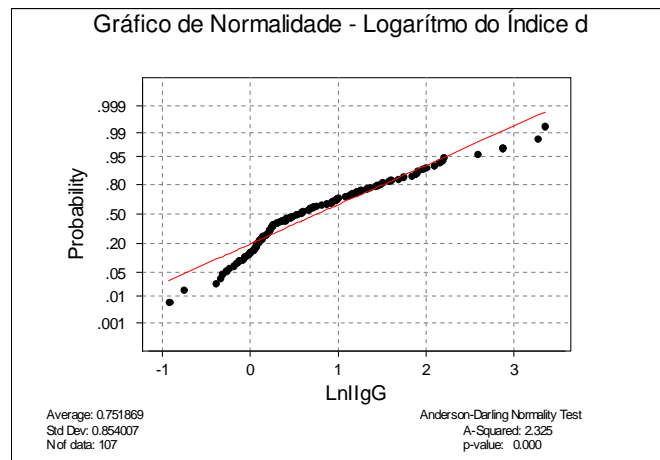
**Gráfico B.28.** - Gráfico de Normalidade da variável Logarítmo do Índice de IgA.



**Gráfico B.29.** - Gráfico de Normalidade da variável de Índice de IgG.

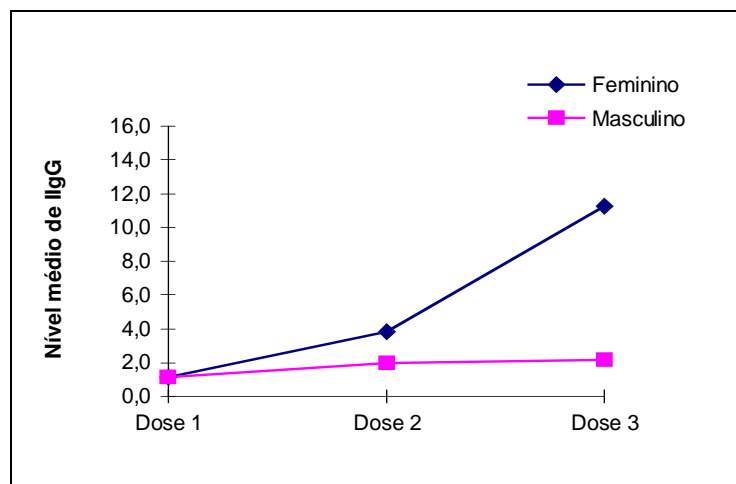


**Gráfico B.30.** - Gráfico de Normalidade da variável Logarítmo do Índice de IgG.

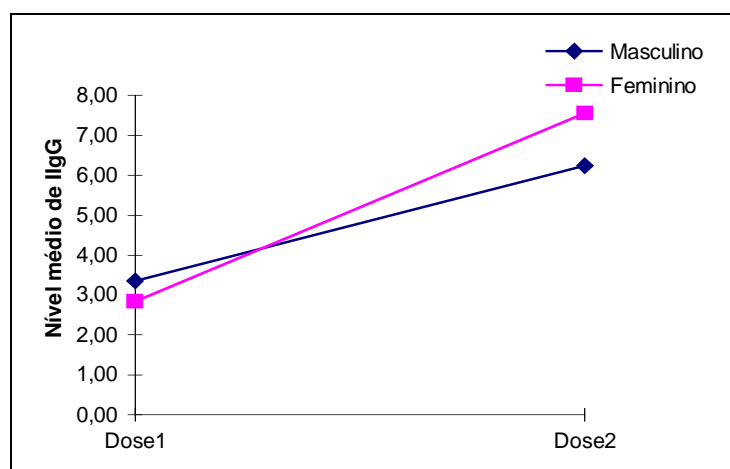




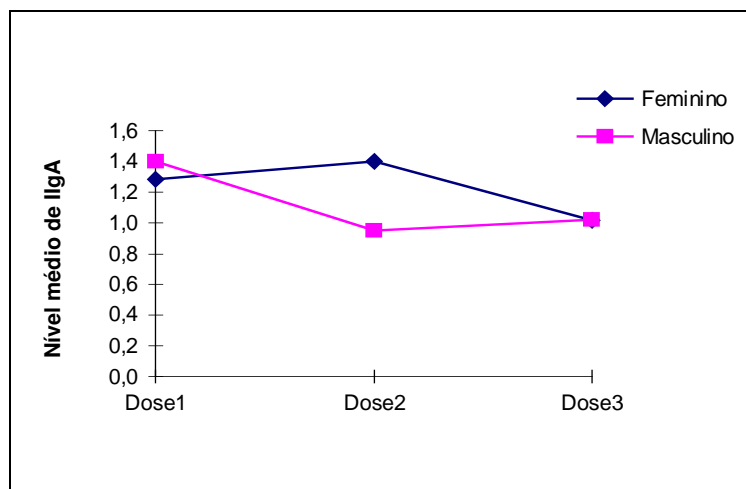
**Gráfico B.31.** - Perfis de média do nível de anticorpos sérico para a faixa etária de 2 a 6 meses de idade.



**Gráfico B.32.** - Perfis de média do nível de anticorpos sérico para a faixa etária de 7 a 11 meses de idade.



**Gráfico B.33** - Perfis de média do nível de anticorpos salivar para a faixa etária de 2 a 6 meses de idade.



**Gráfico B.34** - Perfis de média do nível de anticorpos salivar para a faixa etária de 7 a 11 meses de idade.

