UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

ADRIANA PEREIRA GUEDES

**Análise de cluster aplicada à síndrome de descontinuação abrupta do uso crônico de
benzodiazepínicos**

**São Paulo
2019**

ADRIANA PEREIRA GUEDES

Análise de cluster aplicada a síndrome de descontinuação abrupta do uso crônico de benzodiazepínicos

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Psicologia Experimental.

Área de concentração: Psicologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Márcio Antonini Bernik

**São Paulo
2019**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catlogação na publicação Biblioteca
Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Pereira Guedes, Adriana

Análise de cluster aplicada a síndrome de descontinuação abrupta do uso
crônico de benzodiazepínicos / Adriana Pereira Guedes; orientadora Márcio
Antonini Bernik. -- São Paulo, 2019.

194 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Psicologia Experimental) --
Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2019.

1. descontinuação de benzodiazepínicos. 2. ansiedade. 3. clusterização. 4.
Equações de Estimativa Generalizadas . 5. data driven. I. Antonini Bernik, Márcio,
orient. II.

Título.

Nome: Guedes, Adriana Pereira

Título: Análise de cluster aplicada a síndrome de descontinuação abrupta do uso crônico de benzodiazepínicos

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Psicologia Experimental

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Marta, meu irmão, Sival, meu pai, Sival Maril (*in memoriam*), e minha avó Haydeê (*in memoriam*) por todo amor, apoio, carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Márcio Antonini Bernik pela orientação, confiança, pelo suporte, pelas ideias, ética e organização.

Ao Prof. Francisco Lotufo Neto, por sua presença discreta em minha vida, por me indicar um caminho onde encontrei um orientador excelente.

A Koki Fernando Oikawa, primeiramente por sua amizade despretensiosa, por ser meu companheiro de trabalho e pesquisa de longa data, também me ajudando com a estatística em muitos sentidos essenciais. Sem esse grande amigo talvez não tivesse concluído esta tarefa com presteza.

A Péricles Vicente Filho, por toda sua ajuda durante as fases mais difíceis deste processo.

A meus antigos orientadores, que, com seus erros e acertos, ajudaram-me a chegar exatamente onde estou.

Ao Coordenador Nicolas Gérard Châline e a toda comissão da CPG por continuar acreditando em mim.

A Johnatan Cardona Jiménez, pelo apoio estatístico.

A Luciana Santos, pela atenção, eficiência e organização extrema e por nos secretariarmos no AMBAN.

A Edna Betania Braz dos Santos, por seu carinho, gentileza, sua presteza, eficiência e bate-papos.

Ao Instituto de Psicologia, pela oportunidade de realização do curso de doutorado. Ao Ambulatório de Ansiedade – (AMBAN), por colocar à disposição serviços de secretaria e estatísticos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela concessão da bolsa de doutorado e pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

“Protegei-me da sabedoria que não chora, da filosofia que não ri e da grandeza que não se inclina perante as crianças.”

جبران خلدیل جبران
(Khalil Gibran)

RESUMO

Guedes, A. P. Análise de cluster aplicada à síndrome de descontinuação abrupta do uso crônico de benzodiazepínicos. 2019. 195 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A descontinuação abrupta do uso crônico de doses terapêuticas de benzodiazepínicos gera sintomas emergentes. Com a aplicação de um algoritmo de análise de cluster, foi possível redefinir categorias de subgrupos de sintomas presentes na descontinuação do uso prolongado de benzodiazepínicos. Utilizamos um banco de dados que foi composto por um estudo experimental que avalia os efeitos da descontinuação de benzodiazepínicos. A amostra do banco de dados geral composta de 32 usuários crônicos (13 homens e 19 mulheres com idades entre 26 e 69 anos, 44 ± 10 , $\bar{x} \pm dp$) de doses terapêuticas baixas de diazepam nas diversas fases deste estudo. Esses sujeitos foram submetidos a uma observação clínica da síndrome de abstinência a BDZ em um estudo de descontinuação duplo-cego, controlado por placebo. Para conduzirmos esse estudo, realizamos a avaliação estatística através de Clusterização, Equações de Estimativa Generalizadas com resposta multinomial, Estimativa de Risco e avaliação de chances. Foram critérios de inclusão neste estudo: 1º. Uso continuado de benzodiazepínicos por mais de 5 anos; 2º. Idade maior que 18 anos; 3º. Uso exclusivo de diazepam nos últimos 3 meses; 4º. Uso atual de doses terapêuticas baixas de diazepam (5 a 25 mg/dia); 5º. Uso diário de diazepam ou, ao menos em 25 dos últimos 30 dias; e, finalmente, 6º. Concordância com os procedimentos explicitados no termo de consentimento informado. Os pacientes foram avaliados pelas seguintes escalas: escalas psicológicas Depression Withdrawal Rating Scale (DWRS), escala de LADER e um checklist dos 9 sintomas do DSM-III-R para dependência de substância. Os resultados, de maneira geral, mostram que a Ansiedade e a insônia são os sintomas mais prevalentes na descontinuação da droga, e os pacientes mais expostos ao uso da droga mostraram-se, ao longo do estudo, mais propensos a serem avaliados com notas menores, no que diz respeito aos resultados dos testes avaliados.

Palavras chaves: Descontinuação de benzodiazepínicos. Ansiedade. Clusterização. Equações de estimativas generalizadas (GEE). Data driven.

ABSTRACT

GUEDES, A. P. Cluster analysis applied to syndromes related to the abrupt discontinuation of the chronic use of benzodiazepines. 2019. 195 f. Thesis (Doctorate) – Institute of Psychology, University of São Paulo, São Paulo.

The abrupt discontinuation of the chronic use of therapeutic doses of benzodiazepines leads to emerging symptoms. By applying a cluster analysis algorithm, it was possible to redefine categories of subgroups of symptoms resulting from the discontinuation of the long-term use of benzodiazepines. A database composed of an experimental study evaluating the effects of the discontinuation of benzodiazepines was used. The general database sample consisted of 32 chronic users (13 men and 19 women aged 26-58 years, $44 \pm 10 \bar{x} \pm sd$) of diazepam at low therapeutic doses in the various phases of this study. These subjects were clinically observed for BDZ-abstinence syndrome in a double-blind, placebo-controlled discontinuation study. In order to carry out this study, we performed the statistical evaluation through Clustering, Generalized Estimating Equations with multinomial response, Risk Estimation and probability evaluation. The inclusion criteria were: 1. Continued use of benzodiazepines for more than 5 years; 2°.

Population aged 18 year or above; 3°. Use of diazepam alone in the last 3 months; 4°. Current use of low therapeutic doses of diazepam (5 to 25 mg/day); 5th. Daily use of diazepam or, at least, within 25 of the last 30 days; and finally 6th. Agreement with the procedures explained in the informed consent form. Patients were assessed according to the following inventories: psychological scales Depression Withdrawal Rating Scale (DWRS), LADER scale and a 9-symptom checklist of DSM-III-R for substance dependence. Generally, the results show that Anxiety and insomnia are the most prevalent symptoms upon the discontinuation of the drug, and the patients mostly exposed to the use of the drug have been, throughout the study, more likely to get lower grades regarding the results of the tests evaluated.

Keywords: Benzodiazepine discontinuation. Anxiety. Clustering. Generalized estimation equations (GEE). Data driven.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Clusterização de sintomas conforme escore total – 1ª semana – escala DWRS ...	50
Gráfico 2 – Clusterização de sintomas conforme escore total – 2ª semana – escala DWRS ...	51
Gráfico 3 – Clusterização de sintomas conforme escore total – 4ª semana – escala DWRS ...	51
Gráfico 4 – Delta Máx – Sintomas – Escala DWRS	53
Gráfico 5 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 1 – DWRS	54
Gráfico 6 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 2 – DWRS	55
Gráfico 7 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 4 – DWRS	56
Gráfico 8 – Delta Máx – Pacientes – Escala DWRS	58
Gráfico 9 – Distribuição das frequências de Delta Máx – DWRS – Pacientes	60
Gráfico 10 – Grau de assimetria reduzido para o resultado do Delta Máx – DWRS – Pacientes	60
Gráfico 11 – Clusterização de sintomas conforme score total – 1ª semana – escala LADER .	63
Gráfico 12 – Clusterização de sintomas conforme score total – 2ª semana – escala LADER .	63
Gráfico 13 – Clusterização de sintomas conforme score total – 4ª semana – escala LADER .	64
Gráfico 14 – Delta Máx – Sintomas – Escala LADER	66
Gráfico 15 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 1 – LADER	67
Gráfico 16 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 2 – LADER	68
Gráfico 17 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 4 – LADER	69
Gráfico 18 – Delta Máx – Pacientes – Escala LADER	70
Gráfico 19 – Distribuição das frequências de Delta Máx – LADER – Pacientes	72
Gráfico 20 – Gênero e caracterização do desenlace	76
Gráfico 21 – Dose atual e desenlace desfavorável.	78
Gráfico 22 – Pacientes com fobia e seus desenlaces.	80
Gráfico 23 – Pacientes com depressão e seus desenlaces	82
Gráfico 24 – Pacientes com pânico e seus desenlaces.....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeito dos BDZ e autores.....	22
Tabela 2 – Os principais estudos relacionados a casos envolvendo descontinuação de BDZ realizados entre 1979 e 1988	28
Tabela 3 – Sintomas físicos e psicológicos mais relatados nos estudos de abstinência	29
Tabela 4 – Variáveis, chances e estimativa de risco.....	41
Tabela 5 – Padrão de uso de benzodiazepínico na população total de pacientes inclusos no banco de dados.....	43
Tabela 6 – Pacientes que compõem a amostra	43
Tabela 7 – Variáveis da DWRS.....	45
Tabela 8 – Variáveis da LADER.....	46
Tabela 9 – Descrição dos procedimentos semanais.....	49
Tabela 10 – Classificação dos sintomas referentes à escala DWRS de acordo com a clusterização.	52
Tabela 11 – Pacientes que se classificaram no cluster com média mais elevada ao longo do experimento (cluster 1 – Desenlace desfavorável) – DWRS.....	57
Tabela 12 – Estimativas de TCE - DWRS	59
Tabela 13 – GEE com resposta multinomial	61
Tabela 14 – Classificação dos sintomas referentes à escala LADER, de acordo com a clusterização.	65
Tabela 15 – Pacientes que se classificaram no cluster com média mais elevada ao longo do experimento (cluster 1 – Desenlace desfavorável) – LADER.....	70
Tabela 16 – Estimativas de TCE - LADER.....	71
Tabela 17 – GEE com resposta multinomial LADER.....	73
Tabela 18 – Gênero e Desenlace desfavorável	75
Tabela 19 – Estimativa de risco relacionada a gênero.....	76
Tabela 20 – Dose atual e Desenlace desfavorável.....	77
Tabela 21 – Estimativa de risco relacionada à dose atual	77
Tabela 22 – Fobia * desenlace desfavorável	79
Tabela 23 – Estimativa de risco relacionada à fobia	79
Tabela 24 – Depressão e desenlace desfavorável.....	81
Tabela 25 – Estimativa de risco de depressão e desenlace desfavorável	81

Tabela 27 – Estimativa de risco de Pânico e desenlace desfavorável	83
Tabela 28 – Número amostral e médias para anos de uso e TCE	84

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

^3H	Trício
AMBAN	Ambulatório de Ansiedade da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ANOVA	Análise de variância
ANOVA-MR	Análise de variância para medidas repetidas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDZ	Benzodiazepínicos
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DDD	Dose diária definida
Delta Máx	Delta máximo
DHD	Dose diária definida por mil habitantes
DWRS	Depression Withdrawal Rating Scale
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GABA	Ácido gama-aminobutírico (IUPAC: 4-aminobutanoico [ácido])
GAD	Transtorno de ansiedade generalizado
GEE	Equações de Estimação generalizadas
GLM	Modelo linear geral
GMPC	Guanosina monofosfato cíclico em culturas de neurônios
GNU	GNU'sNot Unix
HC	Hospital das Clínicas de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INAMPS	Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social
IP	Instituto de Psicologia
IPQ	Instituto de Psiquiatria
LADER	Escala não publicada elaborada pelo Dr. Malcom Lader
MANOVA	Análise multivariada da variância
mg	Miligrama
MLM	Modelo linear misto
OMS	Organização Mundial de Saúde
OTAN	Organização do Trabalho do Atlântico Norte

SNC	Sistema nervoso central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCE	Exposição cumulativa total de diazepam (ou dose equivalente de outro benzodiazepínico)

LISTA DE VARIÁVEIS

Sintomas da DWRS

Número correspondente ao Sintoma	Sintomas (Variáveis)	Número correspondente ao Sintoma	Sintomas (Variáveis)
1	Tonturas e vertigens	14	Obstipação intestinal
2	Taquicardia	15	Perda de força muscular
3	Dispneia	16	Movimentos involuntários
4	Tremores	17	Cefaleia
5	Parestesias	18	Cansaço
6	Câimbras	19	Desrealização
7	Sudorese	20	Despersonalização
8	Hipersensibilidade a som e luz	21	Alterações de consciência
9	Ataques de pânico	22	Alucinações visuais
10	Ansiedade	23	Alucinações auditivas
11	Náuseas e vômitos	24	Insônia
12	Desconforto abdominal	25	Quadros psicóticos
13	Diarreia	26	Anorexia

Variáveis da LADER

Número correspondente ao Sintoma	Sintomas (Variáveis)	Número correspondente ao Sintoma	Sintomas (Variáveis)
1	Nervosismo, ansiedade	15	Cefaleia
2	Vontade de gritar	16	Visão turva, diplopia
3	Irritabilidade	17	Hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva, ajustatória
4	Inquietude	18	Parestesias, formigamento nos dedos
5	Sono perturbado, despertar	19	Dores musculares, ou cólicas

Número correspondente ao Sintoma	Sintomas (Variáveis)	Número correspondente ao Sintoma	Sintomas (Variáveis)
	precoce, pesadelos		
6	Aumento da irregularidade da FC	20	Câimbras musculares
7	Sudorese	21	Tremores
8	Sensação de despersonalização ou desrealização	22	Dificuldades para realizar tarefas motoras
9	Vertigens	23	Fala pastosa
10	Tristeza ou depressão	24	Disfagia
11	Fraqueza, cansaço	25	Náuseas e Vômitos
12	Desinteresse	26	Perda de peso
13	Perda da memória	27	Ondas de calor ou calafrios
14	Dificuldade de concentração, confusão	28	Hostilidade

Outras Variáveis

BDZ

Tempo

Anos de Uso

Dose Atual

TCE

Gênero

Fobia

Depressão

Pânico

GAD

Lista de símbolos

$\mathbb{C}$	Conjunto
$\emptyset$	Vazio
$\forall$	Quantificação universal
$\cup$	União
K	Cluster
β	Beta
$\bar{x}$	Média
Sd	Desvio padrão
$\approx$	Aproximadamente
e	Elevado a

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1 Sobre os benzodiazepínicos.....	20
1.1.1 Aspectos gerais.....	20
1.1.2 Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos.....	20
1.1.3 Indicações clínicas.....	20
1.1.4 Dimensão médico-social do uso de tranquilizantes benzodiazepínicos	23
1.1.5 Dependência.....	25
1.1.5.1 Em uso e doses terapêuticas.....	25
1.1.5.2 Sinais e sintomas da síndrome de retirada de benzodiazepínicos.....	27
2 JUSTIFICATIVA	33
3 OBJETIVOS	34
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1 Métodos.....	35
4.1.1 Comitê de Ética	35
4.1.2 Técnicas de análise de agrupamento.....	35
4.1.3 Agrupamento por Delta Máx.....	37
4.1.4 Sobre as Equações de Estimação Generalizadas.....	37
4.1.5 GEE com resposta multinomial	39
4.1.6 Chances e Estimativa de Risco	40
4.1.7 Sujeitos.....	42
4.1.8 DWRS – Escala de avaliação e quantificação de sintomas de abstinência de depressores do sistema nervoso central.....	43
4.1.9 LADER	44
4.1.10 Variáveis	44
4.1.11 Softwares.....	46
4.1.11.1 Programa R.....	46
4.1.11.2 SPSS 22®	47
4.1.12 Delineamento Experimental	47
5 RESULTADOS	50
5.1 Análise da Escala DWRS	50
5.1.1 Clusterização de sintomas – DWRS	50
5.1.1.1 Clusterização de sintomas por Delta Máx – DWRS	53
5.1.2 Clusterização de pacientes -DWRS	53
5.1.2.1 Clusterização de Pacientes por Delta Máx – DWRS.....	57
5.1.3 Comparação entre os grupos – modelo GLM – LADER	58

5.1.3.1	Análise do GLM	58
5.1.3.2	Análise do GEE – Regressão Logística – Delta Máx – Pacientes	59
5.1.3.3	Análise do GEE – Regressão linear – Delta Máx – Pacientes	59
5.1.3.4	Análise do GEE com resposta multinomial	60
5.1.3.5	Análise do teste qui-quadrado de Pearson com p-valor simulado	62
5.2	Clusterização da escala LADER.....	62
5.2.1	Clusterização de sintomas – LADER	62
5.2.1.1	Clusterização de sintomas por Delta Máx – LADER.....	66
5.2.2	Clusterização de pacientes – LADER.....	66
5.2.2.1	Clusterização de Pacientes por Delta Máx – LADER.....	70
5.2.3	Comparação entre os grupos.....	71
5.2.3.1	Análise do modelo GLM (ANOVA-MR) – LADER	71
5.2.3.2	Análise do GEE – Regressão Logística – Delta Máx – Pacientes	71
5.2.3.3	GEE – Análise de Regressão Linear – Delta Máx – Pacientes.....	71
5.2.3.4	Análise do GEE com resposta multinomial	72
5.2.3.5	Análise do Teste qui-quadrado de Pearson com p-valor simulado.....	74
5.3	Análise dos pacientes classificados como desenlace desfavorável	74
5.3.1	Cálculo das chances, Estimativa de risco e teste de Welch para duas amostras – Pacientes	74
5.4	Modelo de regressão linear múltipla pelo método de estimação de mínimos quadrados – Variáveis TCE e Anos de Uso.....	84
7.	CONCLUSÃO.....	92
8.	REFERÊNCIAS	94
9.	ANEXO	105

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sobre os benzodiazepínicos

1.1.1 Aspectos gerais

Washton e Zweben (2011) relatam que os benzodiazepínicos (BDZ) são a classe de psicotrópicos mais amplamente utilizada em todo o mundo. Mendonça Alvarenga (2014) realizou um estudo mostrando que os BDZs são usados por aproximadamente 4% da população geral, com aumento de prevalência na população psiquiátrica e entre os idosos.

Essa classe de medicamentos foi considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (1983) essencial em uma variedade de tratamentos devido aos seus efeitos. Porém, o uso generalizado gera preocupações quanto a sua segurança em longo prazo, tendo em vista a possibilidade de dependência tanto fisiológica quanto psicológica. A dependência fisiológica é tida como um estado alterado de funcionamento do organismo em função do uso prolongado de uma substância. A dependência psicológica relaciona a droga como um reforçador dos comportamentos que são associados ao seu uso.

1.1.2 Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos

Essa classe de medicamento atua sobre a formação reticular ascendente do mesencéfalo, associada ao estado de vigília, e no sistema límbico, relacionado às funções de pensamento e mental.

Os BDZs possuem ação relaxante muscular responsável pelo seu efeito no cerebelo, sem comprometimento da atividade voluntária. Tais efeitos estão relacionados à ligação dos BDZs no sítio alostérico no receptor GABAérgico, mais especificamente no GABAA.

O GABAA possui composição pentamérica estruturada por 5 subunidades e um canal por onde há o influxo de íons Cl^- (Quarantini e col, 2011; Stahl, 2010; Saari e col, 2011; Tan e col, 2011). São 19 subunidades possíveis presentes nos receptores GABAA e estão elucidadas: α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , π , θ , σ , ρ . Das combinações mais comum das subunidades do GABAA são 2α , 2β e 1γ , e 40 a 50% desses receptores terão, em geral, $\alpha 1 + \beta 2 + \gamma 2$ (este é a subunidade mais comum dos receptores GABAA (Saari e col, 2011; Tan e col, 2011). No momento que o BZD se ligar ao receptor, é preciso a presença de 2α , 2β e 1γ . (Quarantini e col, 2011; Stahl, 2010; Saari e col, 2011; Tan e col, 2011), estes receptores estão localizados nos neurônios pós-sinápticos e, quando o GABA está ligado (entre uma unidade α e β), o

influxo de Cl é aumentado e, portanto, há uma diminuição da excitação neuronal. O BZD se liga a um receptor alostérico entre as subunidades α e γ e aumenta a frequência da abertura dos canais de Cl - sem, contudo aumentar a intensidade do influxo ou duração da abertura (Saari e col, 2011). Para que o BDZ tenha função, é necessário que o GABA também esteja ligado (Stahl, 2010).

A função do receptor GABAA varia em função das subunidades presentes. Por exemplo, a subunidade $\alpha 1$ está mais relacionada com o sono e a sedação, já a $\alpha 2$ tem função ansiolítica e tanto $\alpha 2$ quanto $\alpha 3$, tem ação relaxante muscular (Stahl, 2010; Saari e col, 2011; Tan e col, 2011).

Ainda que a ação dos BDZs se assemelhe aos barbitúricos, esses se diferenciam em função do aumento da frequência da abertura e não do tempo no canal de cloreto, como no primeiro. Dessa forma, há algumas particularidades relacionadas com a seletividade e a sequência temporal de ação. Os BDZs possuem efeitos hipnóticos, ansiolíticos e miorrelaxantes, além de serem anticonvulsivantes seletivos. O clonazepam e o diazepam possuem maior atividade relaxante muscular que os outros BDZs, porém doses muito altas deprimem a transmissão muscular.

Como agentes hipnóticos possuem efeito de redução do tempo de latência para o sono e aumento na duração do sono. O efeito ansiolítico e a diminuição do estado de agressividade estão associados a doses menores as doses arroladas ao efeito hipnótico.

1.1.3 Indicações clínicas

Os efeitos conhecidos dos BDZs são apresentados na tabela a seguir:

Tabela 1 – Efeito dos BDZ e autores

Efeitos	Autores
Ansiolíticos	Ayd (1980)
Anticonvulsivantes	Michelini e col. (1996); Lader (1987); Authier (2009)
Relaxamento muscular	Ayd (1980); Michelini e col. (1996); Lader (1987); Authier (2009)
Efeitos hipnóticos	Ayd (1980); Michelini e col. (1996); Lader (1987); Authier (2009)
Anticonvulsivantes	Ayd (1980); Michelini e col. (1996); Lader (1987); Authier (2009);
Redução da ansiedade	Ayd (1980); Michelini e col. (1996); Lader (1987); Authier (2009)
Insônia	Authier (2009)
Alteração do desempenho psicomotor	Gorenstein e col. (1995); Wilson e col. (2012)
Retirada de álcool e barbitúricos	Amato e col. (2010)
Agitação	Janicak e col. (2001)
Transtornos de pânico e ataques de pânico, fobia social	Canton e col. (2012)
Transtorno de ansiedade generalizada	Stein e col. (2010)
Depressão e mania	Katzman e col. (2014)

Fonte: Elaborada pela autora.

Patrocki (1990) comenta que é comum a utilização de BDZs como medicação pré-anestésica nas intervenções médicas ou dentárias.

Para Bernik (1999), o uso crônico de benzodiazepínico é fortalecido por sua eficácia ansiolítica e hipnótica e margem de segurança. Entretanto, a partir de 4 a 6 semanas de tempo de uso, segundo OMS (1983) e Laranjeira e Castro (1999), há possibilidade de desenvolver tolerância, abstinência e dependência. O uso crônico também é reforçado por problemas de ordem psicossocial, tais como “nervosismo”, “problemas de sono” e “preocupação”, decorrentes de problemas familiares, financeiros, dificuldades cotidianas e existenciais

(Mendonça Alvarenga, 2014) e comportamental (Voyer e col., 2004; de las Cuevas e col., 2003).

Como efeito intrínseco dos benzodiazepínicos, surgiram os quadros de tolerância ao medicamento. Após o estabelecimento do quadro de tolerância, há estudos que mostram a piora do sono e presença de déficits de atenção e concentração, além de levar a uma maior incidência de quedas em idosos (O'Brien, 2005; Bernik, 1996; Balestrieri e col., 2005; Sim e col., 2007).

A principal preocupação em torno dos BDZs está relacionada com o uso prolongado, visto que muitos estudos mostram que esse psicotrópico causa dependência, tanto física como psicológica (Baldessarini e Tondo, 2019; Lader, 2011; Authier, 2009). Já a partir do terceiro mês, é possível observar um risco aumentado de dependência na taxa de 10% a 15% e, com 12 meses, o risco aumenta entre 25% e 40% (Auchewski e col., 2004).

1.1.4 Dimensão médico-social do uso de tranquilizantes benzodiazepínicos

Schneemilch e Brinkers (2015) revisitam o tema de dependência em BDZ, com um artigo em alemão, na população idosa, apresentando dados de proporções de pacientes idosos submetidos a operações e anestesia cada vez mais elevados. O consumo de benzodiazepínicos evidentemente aumenta com o aumento da idade. Associado ao aumento do consumo em idosos está o risco de comprometimento cognitivo, delírio, quedas e fraturas. O uso prolongado de benzodiazepínicos em baixas doses também pode induzir a síndrome de abstinência pré-operatória.

Somada a esses fatores, a prescrição de benzodiazepínicos no Brasil e nos Estados Unidos tem aumentado. Azevedo e col. (2016) realizaram um estudo para conhecer a distribuição e a frequência de consumo de ansiolíticos BDZ e avaliar a correlação entre consumo e características demográficas, econômicas e sociais. Nesse estudo epidemiológico, utilizaram os dados de 27 capitais brasileiras, os quais foram obtidos através do banco de dados da Anvisa, no período de 2010 a 2012, do Censo demográfico 2010 (IBGE), do Datasus e de pesquisa demográfica médica. Observou-se que a região Norte do Brasil possui as capitais com menores médias de consumo, enquanto que o Sudeste, as mais elevadas. O consumo médio para a população de todas as capitais foi de 3,60 DHD (dose diária definida (DDD) por mil habitantes por dia) (menor 0,24 DHD para Manaus e 7,29 DHD para Belo Horizonte). A taxa de 3,60 DHD para os ansiolíticos derivados de BDZ estudados representa um grupo de dez mil moradores das capitais brasileiras, dos quais, em média, 36 fizeram uso

de uma dose durante todos os dias do ano. Para o ano de 2010, o valor de DHD foi de 2,63; para o ano de 2011, o DHD foi de 3,66 e, por fim, para o ano de 2012, o DHD foi de 4,53. A diferença entre os anos de 2012 e 2010 representou um aumento de 72%. Concluiu-se, dessa maneira, que o consumo de ansiolítico de meia-vida curta cresceu ao longo dos anos analisados, em especial nas capitais de alta densidade demográfica e concentração de médicos.

Comparados a outros países, comentam Azevedo e col. (2016), os resultados das capitais brasileiras podem ser considerados baixos, já que na Sérvia, por exemplo, o DHD encontra-se entre 3,7 e 20,4 habitualmente e, em pós bombardeio da Organização do Tratado do Atlântico Norte (OTAN), chegou a 133; na Itália, comentam Magrini e col. (1996), mais da metade utilizou doses inferiores a meia DDD. O contexto negativo advém da premissa de que não existe comprometimento em utilizar a dose ideal definida de ansiolíticos; o mal se encontra em fazer uso prolongado de uma parcela maior da população, ainda que em subdoses.

Argawal e Landon (2019), na mesma linha, realizaram um estudo para verificar a taxa de consumo de BDZ entre 1º de janeiro de 2003 e 31 de dezembro de 2015, sendo utilizados os dados da Pesquisa Nacional de Assistência Médica Ambulatorial. A amostra populacional analisada foi de visitas anuais ambulatoriais de pacientes adultos, variando de 20.884 visitas em 2003 (representando 737 milhões de visitas) a 24.273 visitas em 2015 (representando 841 milhões de visitas). Os dados dos autores mostraram que a taxa de visitas de benzodiazepínicos aumentou de 3,8% para 7,4% de 2003 a 2015. Conclui-se que o uso entre psiquiatras foi estável (29,6% vs. 30,2%), mas aumentou entre todos os outros tipos de médicos, incluindo médicos de cuidados primários (3,6% vs. 7,5%), que, como um grupo, representaram cerca de metade de todas as visitas de benzodiazepínicos. Por indicação, o uso foi constante para visitas relacionadas à insônia e aumentou apenas cerca de um quarto para visitas relacionadas a ansiedade ou condições neurológicas; em contraste, mais do que dobrou para dor nas costas e crônica, bem como para outras condições para as quais não conseguiram identificar indicação específica. Além disso, os benzodiazepínicos são cada vez mais prescritos com outros medicamentos sedativos. Os autores comentam que a taxa de mortalidade por overdose envolvendo benzodiazepínicos foi crescente.

Os padrões de prescrição foram observados nos quesitos especialidade e indicação e usados para calcular a taxa anual de indicação de benzodiazepínicos com outros medicamentos sedativos. A conclusão, segundo Argawal e Landon (2019), foi a de que existem poucas diretrizes para um medicamento prescrito por tantos tipos diferentes de

médicos e para tantas indicações diferentes. Os benzodiazepínicos podem ser medicamentos úteis e eficazes, quando prescritos seletivamente a pacientes apropriados para uso em curto prazo. Porém, os resultados por eles obtidos mostraram que o uso de BDZ ambulatorial aumentou substancialmente, incluindo a concomitante indicação com outros medicamentos sedativos. Relatou-se que médicos da atenção primária representaram a maioria das visitas aos benzodiazepínicos e o uso de benzodiazepínicos aumentou substancialmente para outras indicações, além da ansiedade e da insônia. Esses pesquisadores relatam ainda sobre a existência de uma epidemia de utilização de opiáceos, e, à luz do aumento das taxas de mortalidade relacionadas à overdose de BDZ, a abordagem dos padrões de prescrição poderá ajudar a conter o uso crescente de BDZ.

Não diferente, um outro estudo realizado, porém na cidade de São Paulo, por Campanha e col. 2019¹ mostrou que a frequência de uso de BDZ era de 3,5% na população geral e 7,8% entre pacientes com transtorno psiquiátrico. O uso de BDZ foi mais frequente em indivíduos com transtorno de humor do que com transtorno de ansiedade (14,7% vs. 8,1%). Indivíduos com diagnóstico de transtorno de pânico (33,7%) e bipolar I/II (23,3%) relataram o maior uso. Indivíduos com 50 anos (11,1%), com dois ou mais distúrbios (11,2%), aqueles com transtorno considerado moderado/severo (10%) e aqueles em uso de serviço psiquiátrico (29,8%) também relataram maior uso. Em conclusão, os sujeitos diagnosticados com transtorno de ansiedade, mulheres e idosos reportaram um alto uso.

Determinados fatores observados no motivo de mulheres e idosos utilizarem mais BDZ foram apresentados por alguns pesquisadores. Demyttenaere e col. (2008) comentam que pessoas que têm fortes problemas emocionais mostram taxas maiores para o uso de BDZs. Andrade e col. (2012) explicam que o uso de BDZ é maior na população feminina por ser esta a amostra que possui maiores taxas associadas aos transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão e distímia, e esses transtornos são comumente tratados com BDZs. A população feminina também procura mais ajuda médica do que a masculina (Alonso e col., 2004). Além disso, pessoas que trabalham em casa, desempregados e aposentados mostram maiores taxas no uso de sedativos ou hipnóticos (Demyttenaere e col., 2008).

1.1.5 Dependência

1.1.5.1 Em uso de doses terapêuticas

¹submeted-2019

Os primeiros relatos sobre a dependência dos BDZs foram feitos por Hollister e col. (1961), Hollister e col. (1963) e Hollister e col. (1993). Até então, a classe de BDZ era tida como drogas altamente seguras. Hollister e col. (1963) observaram, em pacientes psiquiátricos, que ocorria a abstinência de BDZ. A comunidade científica acreditava que os benzodiazepínicos eram uma droga segura, e, dessa forma, a ideia de dependência não foi bem aceita e até condenada na publicação *A critique of overemphasis on side effects with the psychotropic drugs: an analysis of 18,000 chloriazepoxide-treated cases*, dos pesquisadores Svenson e Hamilton (1966).

A partir da década de 1970, os relatos sobre dependência de BDZ ficaram frequentes em vários estudos realizados, a exemplo, Bard (1979), Bismuth e col. (1980), Stewart e col. (1980), Howe (1980), Scröpf (1981), Moore (1982), Leung e Guze (1983), Fleming (1983), Ananth (1983), Levy (1984), Kahan e Haskett (1985), Noyes e col. (1985), Jaffe e Gibson (1986), Kantor (1986), Roberts (1986) e Brenner e col. (1988). Os estudos sobre dependência continuam até os dias de hoje.

No estudo de O'Brien (2005), ainda são apontados três fatores que influenciam a intensificação dos sintomas: o tempo de retirada, a quantidade de tempo gasto no tratamento (o mais significativo) e a dose de medicação que foi utilizada em combinação com a duração, e a meia-vida do BDZ (meia-vida curta). Os fatores que intensificam os sintomas são corroborados com o estudo de Authier e col. (2009).

Na revisão de literatura realizada no estudo de Uzun e col. (2010), no entanto, foram apresentados dados já conhecidos sobre os perigos do uso e o aumento de riscos de declínio cognitivo e quedas, alertando para o cuidado na administração de BDZ na população de idosos, além de serem debatidos os diferentes efeitos colaterais associados ao tratamento com BDZ. Esse estudo identificou outros trabalhos de pesquisa que confirmaram a dependência física em alta porcentagem de pacientes que se submetiam a tratamento de longo prazo em dosagens terapêuticas.

Miller (1995, 1991), em seus estudos, apresenta a ideia de que sobre tratamento da dependência de BDZ, em particular ao que se refere à síndrome de retirada, e defende que os sintomas de abstinência, após o uso de benzodiazepínicos de longo prazo, geralmente se desenvolvem mais rapidamente com agentes de ação curta (dentro de 2 a 3 dias) do que com agentes de ação mais longa (dentro de 5 a 10 dias); Soyka (2017), porém, discute em seu estudo que há uma modesta evidência de que benzodiazepínicos de curta duração são associados com um grande risco de dependência.

Esses mesmos estudos relacionam a maioria dos sintomas de abstinência ao estado de hiperexcitabilidade cerebral, comumente classificados em sintomas físicos, psicológicos e sensoriais. O entendimento é de que a forma mais branda de abstinência é a insônia, classificada como sintoma rebote devido à retirada de benzodiazepínicos que são usados para distúrbios do sono (Soyka, 2017).

Diante das várias preocupações relacionadas à dependência de BDZ, há vários estudos que mostraram quais são os conjuntos de sintomas emergentes geradores de desconforto e risco ao paciente e que, portanto, dificultam a descontinuação. Entretanto, ainda não se sabe quais são os sujeitos e as características clínicas e demográficas sob risco de desenvolver os quadros mais graves.

Na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, CID 10 f13.3 trata dos transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos – síndrome (estado) de abstinência após o uso persistente.

A síndrome pode ser observada na presença de redução ou interrupção. O CID-10 relata que a dependência física e os sintomas de abstinência resultantes podem durar anos.

1.1.5.2 Sinais e sintomas da síndrome de retirada de benzodiazepínicos

Os sinais e sintomas físicos presentes na observação clínica da abstinência de benzodiazepínicos são ataxia, hiperatividade autonômica, náuseas, vômitos, cefaleia, tontura ou mal-estar geral, letargia, perda de peso, dentre outros, inclusive com sintomas mais graves, tais como convulsão tônico-clônica generalizada. Os sinais e sintomas psíquicos presentes são ansiedade, alucinações, delírios paranoides, agitação, despersonalização, agorofobia, ataques de pânico, depressão, irritabilidade, prejuízo do sono, da memória e da concentração, dentre outros (Lader, 1984).

Tabela 2 – Os principais estudos relacionados a casos envolvendo descontinuação de BDZ realizados entre 1979 e 1988

Sintoma	Autor e Ano
Convulsão	Bard, 1979
	Levy, 1984
	Ananth, 1983
	Bismuth e col., 1980
	Stewart e col., 1980
Coma	Bard, 1979
Ansiedade	Levy, 1984
	Ananth, 1983
	Bismuth e col., 1980
	Stewart e col., 1980
Desorientação	Stewart e col., 1980
	Kahan e Haskett, 1985
Síndrome catatônica	Stewart e col., 1980
Mioclonia	Leung e Guze, 1983
	Moore, 1982
	Stewart e col., 1980
Tremores	Leung e Guze, 1983
Confusão mental	Leung e Guze, 1983
	Kahan e Haskett, 1985
Insônia	Moore, 1982
Delírio	Moore, 1982
Crises de pânico	Fernando e Sagi, 1985
Alterações na percepção	Fernando e Sagi, 1985
Agitação	Fernando e Sagi, 1985
Sintomas psicóticos	Jaffe e Gibson, 1986
	Roberts, 1986

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 2 apresenta os principais estudos relacionados a casos envolvendo descontinuação de BDZ realizados entre 1979 e 1988.

Tabela 3 – Sintomas físicos e psicológicos mais relatados nos estudos de abstinência

Sintomas físicos	Sintomas psicológicos
Tensão muscular	Ansiedade
Fraqueza	Distúrbio do pânico
Espasmos	Inquietação
Dor	Agitação
Sudorese	Alteração do humor
Arrepios	Sintomas psicovegetativos
Pontadas (alfinetes e agulhas)	Alteração da concentração
	Alteração do sono

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 3 apresenta uma relação dos sintomas físicos e psíquicos mais relatados, segundo os estudos de Soyka, 2017; Lader e col., 2016; Soyka, 2015; Nissen e col., 2014; Soyka, 2014; Ashton, 2002; DuPont, 1988; e Soyka e col., 1988.

Jackson e col. (2015) concluíram que a síndrome de retirada ocorre com a maioria dos agentes antiansiedade e sedativos. Essa conclusão foi corroborada por vários autores, tais como Donroe e Tetrault (2017); Fluyau e col. (2018); Baldessarini e Tondo (2019); e Santos e Olmedo (2019).

Também há relatos de que podem ocorrer convulsões, no caso de descontinuação abrupta. Há também vários autores que identificam sintomas mais graves, tais como pensamentos paranoides, alucinações, despersonalização e delírio de abstinência (Mranczcp, 1980).

Shöpf (1981) realizou um estudo e identificou que, na descontinuação gradual, observam-se sintomas como alterações perceptuais e cognitivas. Fleming (1983) verificou outros sintomas, como autonômicos, irritabilidade e ânsia. Noyes e col. (1986) detectaram, na descontinuação gradual, ataques de pânico e convulsão, enquanto que Kantor (1986) detectou ansiedade, dor muscular e mioclonias. Brenner e col. (1988) identificou a presença de sintomas ansiosos graves.

Segundo Dikeos e Soldatos (2003), o fenômeno mais comum correlacionado aos BZDs é o rebote com hipnóticos, e esse fenômeno pode ser quantificado com polissonografia. Os autores explicam que, depois de parar o comprimido para dormir, a insônia pode retornar de forma exagerada, o tempo para início do sono é prolongado, o sono está mais perturbado e é mais curto em duração.

Segundo Lader (2014), a retirada é um fenômeno mais sério, constituindo um agrupamento característico de sinais e sintomas e se segue à descontinuação ou redução da dose do ansiolítico ou hipnótico.

Ashton (1987) comenta que os sintomas de abstinência incluem ansiedade, insônia, pesadelos, problemas de memória e concentração e espasmos musculares. Hipersensibilidade perceptiva, como fotofobia e hiperacusia, é comum; o paciente se sente mal e perde peso. Os sintomas geralmente desaparecem em 2 a 4 semanas, mas podem ser prolongados. Reações mais graves, embora raras, incluem ataques e psicose, mas afirma-se que os dados para essa afirmação são obtidos de uma maioria de casos que são anedóticos e reconhece-se que existem poucas séries de casos.

Um estudo francês realizado por Martin-Kleisch e Zulfiqar (2017) fez uma retrospectiva da avaliação e do manejo da síndrome de abstinência de benzodiazepínicos no Hospital Universitário de Reims entre janeiro de 2000 e maio de 2015. Nesse estudo, foram avaliadas as modalidades diagnósticas e terapêuticas da síndrome de abstinência de benzodiazepínicos. Participaram da amostra 68 pacientes, esses com síndrome de abstinência após codificação hospitalar. Uma coleta de dados clínicos e laboratoriais foi realizada para cada paciente, levando em conta também a forma de obter o diagnóstico, seus cuidados e seu futuro. Observou-se que, dos 68 casos analisados inicialmente, 16 casos foram incluídos. Os pacientes incluídos inicialmente no estudo foram aqueles que apresentavam distúrbios mentais e comportamentais relacionada ao uso de sedativos ou hipnóticos, transtornos mentais e comportamentais advindos do uso de sedativos ou hipnóticos e síndrome de retirada com delírio. A retirada de benzodiazepínicos ocorreu fora do hospital em 68% dos casos. Das causas listadas, houve falta de renovação, não emitida pelo farmacêutico, e erros de pílula. Os distúrbios encontrados durante os sintomas de abstinência foram variáveis, incluindo distúrbios digestivos, neurológicos e psiquiátricos específicos. O uso de avaliações biológicas não forneceu apoio diagnóstico; no entanto, em 68% dos casos, um ensaio toxicológico ajudou a corroborar o diagnóstico. O manejo da síndrome de abstinência foi feito principalmente pela reintrodução do mesmo tratamento (60%), enquanto em 27% do alprazolam foi introduzido o benzodiazepínico.

Rickels e col. (1991) comentam que, como conclusão de um estudo realizado sobre um programa de descontinuação de benzodiazepínicos, houve uma alta porcentagem de pacientes que permaneceram livres dos benzodiazepínicos; de 123 pacientes avaliados, 73% deles não utilizavam mais BDZ. Dos pacientes que se abstiveram da ingestão de benzodiazepinas durante, pelo menos, cinco semanas após a interrupção, mas que mais tarde retomaram o

tratamento com benzodiazepinas, 69% reiniciaram a terapia com benzodiazepínicos dentro de 3 meses após a conclusão do programa de redução. As razões que esses pacientes forneceram para retornar com os benzodiazepínicos foram insônia persistente (N = 5), retorno de ansiedade (N = 3), sintomas de depressão (N = 2), pânico e ansiedade (N = 1), cefaleias tensionais (N = 1) e colite (N = 1).

Nesse estudo, uma maneira de avaliação de dados para essa problemática é a aplicação de um algoritmo de análise de cluster, pois assim é plausível redefinir novas categorias de subgrupos de sintomas presentes na descontinuação do uso de BDZ de forma prolongada e indicar um novo possível tratamento de apoio para fazer essa descontinuação de maneira mais eficaz.

Descrivem-se os sintomas de retirada caracterizados por distúrbios do sono, irritabilidade, aumento da tensão e ansiedade, ataques de tremores nas mãos, sudorese, dificuldade de concentração, confusão e dificuldade cognitiva, problemas de memória, vômito seco e náuseas, perda de peso, palpitações, dores de cabeça e musculares, pânico, dor e rigidez, uma série de mudanças de percepção, alucinações, convulsões, psicose (Pétursson, 1994) e aumento do risco de suicídio (Dodds, 2017; Colvin, 2008).

Um estudo realizado por Lader (1984) verificou a presença de síndrome de retirada de BDZ com a presença de sintomas como distúrbios do sono, irritabilidade, aumento da tensão, ansiedade, ataques de pânico, tremores da mão, transpiração abundante, dificuldade de concentração, náusea, perda de peso, palpitações, dores musculares e rigidez muscular. Alguns dos casos observados nesse estudo se apresentaram mais graves devido à presença de sintomas como ataques epiléticos, reações psicóticas e morte. Nesse estudo, a metodologia usada foi observar pacientes em um período de retirada duplo-cego e controlado com placebo. O número amostral foi de 24 pacientes, sendo 13 homens e 11 mulheres, os quais ingeriram benzodiazepínico em baixa dose, durante um período de 1 a 16 anos. Os diagnósticos variavam entre neurose de angústia, depressão ou transtorno de personalidade, sendo que nenhum deles apresentava ingestão de consumo de álcool ou outras drogas. Todos os pacientes apresentaram reações de retirada. Foi possível verificar que as reações diminuíram após 4 semanas. É importante salientar que Lader concluiu que os sintomas representam uma síndrome de abstinência verdadeira, e não uma reaparição dos sintomas de ansiedade preexistentes. Mudanças de percepção se mostraram comuns, assim como queixas de intolerância a ruídos altos, luzes brilhantes, dormência, parestesia, instabilidade e uma sensação de movimento. Houve também queixas de cheiros estranhos e gosto metálico. Alguns fumantes crônicos desistiram dos vícios de fumar, ainda que momentaneamente.

O estudo de Lader (1984) sobre a retirada de benzodiazepínicos possui alguns problemas relacionados à inferência estatística, porém aponta para a hipótese de que há alterações nos indivíduos e que essas independem de a dosagem ser alta ou baixa.

Estudos mostram que há diferenças na presença de sintomas da retirada abrupta ou gradual. Na retirada abrupta, podem surgir sintomas como catatonia (Deuschle e Lederbogen, 2001), confusão mental (Soyka, 2017), psicose (Peh e Mahendran, 1989), ideação suicida (Einarson e col., 2001) e risco aumentado de suicídio (Colvin, 2008), violência e agressão (Citrome e col., 1999), dentre outros.

Segundo Saxon e col. (1996), relataram-se como síndrome de abstinência que ocorreu com a retirada gradual os sintomas como terror e ataques de pânico, visão turva, dor torácica, tontura, boca seca, fadiga e fraqueza, distúrbio auditivo, ondas de calor e calafrios, hipocondria, maior frequência urinária, rigidez, alteração da memória e concentração, alteração de humor, parestesia, alteração de paladar e olfato. Esse estudo tinha como objetivo verificar os efeitos do flumazenil para suporte da descontinuação do benzodiazepínico.

Esses dados sugeriram a existência de uma possibilidade de que a descontinuação gradual e abrupta gere sintomas distintos.

2 JUSTIFICATIVA

A descontinuação abrupta do uso crônico de doses terapêuticas de benzodiazepínicos gera sintomas emergentes. Essa síndrome ou esse conjunto de sintomas gera desconforto e risco ao paciente, dificultando a descontinuação dos benzodiazepínicos. Entretanto, ainda não se sabe quais são os sujeitos e as características clínicas e demográficas sob risco de desenvolver os quadros mais graves.

Um estudo a respeito de benzodiazepínicos mostrou um risco maior de ser diagnosticado com a doença de Alzheimer. Neste estudo quanto maior a dose cumulativa maior era o risco de ser diagnosticado com o Mal de Alzheimer. Tal estudo foi realizado com 2000 homens e mulheres com mais de 66 anos de idade. Eles analisaram aleatoriamente mais de 7000 pessoas sem a doença de Alzheimer, que foram pareado por idade e sexo, cujas prescrições de medicamentos durante os cinco a seis anos anteriores ao diagnóstico. Indivíduos que foram medicados com benzodiazepínicos por três meses consecutivos ou menos tiveram o mesmo risco de demência que aquelas que nunca tomaram o medicamento, entretanto os que ingeriram o medicamento de três a seis meses tiveram um risco aumentado de 32% de desenvolver Alzheimer, e os que foram medicados por um período de mais de 6 meses tiveram um risco aumentado de 84% do que foram medicados apenas por até três meses. Os benzodiazepínicos de ação prolongada, tais como diazepam ou flurazepam estavam em maior risco em relação ao que ingeriram benzodiazepínicos de curta duração, tais como triazolam, lorazepam, alprazolam ou temazepam (Billioti de Gage e col., 2014).

Argawal e Landon (2019) mostraram que a prescrição de benzodiazepínicos para pacientes não internados aumentam de 2003 á 2015. Nesse ínterim, as prescrições quase dobraram, de 3,8% para 7,4%. O aumento das prescrições que mais chamaram a atenção foram para casos de ansiedade e depressão, aumento foi de 26,6% para 33,5%, condições neurológicas de 6,8% para 8,7%, dor crônica ou bloqueio da dor de 3,5% para 8,5%, outras condições 1,8 % para 4,4%. Os relatos foram de que o uso não mudou para insônia, 26,9% para 25,6%.

Esses estudos chamam a atenção para a importância de verificar quais são os efeitos da descontinuação de benzodiazepínicos

Dessa maneira, com a aplicação de um algoritmo de análise de agrupamento, há a possibilidade de definir novas categorias de subgrupos de sintomas presentes na descontinuação do uso de benzodiazepínicos de forma prolongada e indicar um novo possível tratamento de apoio para fazer essa descontinuação de maneira mais eficaz.

3 OBJETIVOS

1. Descrever os sintomas emergentes na descontinuação do uso prolongado de doses terapêuticas de tranquilizantes benzodiazepínicos.
2. Descrever as gravidades dos sintomas emergentes na descontinuação do uso prolongado de doses terapêuticas de tranquilizantes benzodiazepínicos.
3. Descrever quais são os subgrupos de sintomas presentes na descontinuação do uso de tranquilizantes de forma prolongada e quais co-ocorrem.
4. Identificar os sujeitos em cada subgrupo por perfil sintomatológico.
5. Identificar fatores clínicos e demográficos associados aos desenlaces desfavoráveis.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Métodos

4.1.1 Comitê de Ética

Os resultados deste estudo foram baseados num banco de dados já existente, cujo protocolo experimental contendo todos os objetivos, além de descrição pormenorizada do estudo, foi aprovado pelo Conselho do Departamento de Psiquiatria da FMUSP, pelo Comitê de Ética do HC e pela Comissão de Pós-Graduação da FMUSP. Os pacientes foram informados de todos os procedimentos a serem realizados e assinaram termos de consentimento informado.

4.1.2 Técnicas de análise de agrupamento

Magidson e Vermunt (2001) publicaram uma revisão sobre a análise de cluster (ou agrupamento). Nesse estudo, é elucidado que essa técnica é baseada em um algoritmo para mineração de dados multivariados, com a qual se pretende agrupar, de forma automática, por aprendizado não supervisionado, os n casos da base de dados em k grupos, geralmente disjuntos e designados por agrupamentos ou clusters. Os autores comentam que há várias denominações, como clusterização, *clustering*, *Q-analysis*, *Typology*, *Classification Analysis* ou *Numerical Taxonomy*.

Não é possível fazer suposições a respeito dos grupos formados. As suposições só poderão ser feitas posteriormente, a partir da observação entre os elementos agrupados.

A aplicação indicada é para base de dados pequena, como neste estudo. Toda técnica estatística de agrupamento é realizada para maximizar a homogeneidade dentro de cada cluster e maximizar a heterogeneidade entre os outros agrupamentos. Posto isto, serão várias as vantagens de utilização dessa técnica neste estudo, sendo elas: fornecimento de um maior entendimento do conjunto de dados original e possibilidade de aplicar esquemas de classificação para novos dados e descoberta de possíveis correlações entre atributos de dados dificilmente visualizados sem o emprego de técnica de agrupamento.

A técnica de agrupamento pode ser utilizada como etapa de pré-processamento para outros algoritmos que trabalham com caracterização e classificação de clusters identificados.

Para formalizar a definição de agrupamento, utilizar-se-á a do estudo de Hruschka e Ebecken (2001):

Considerando um conjunto de n objetos $X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$, onde $X_i \in \mathbb{R}^p$ é um vetor de p medidas reais que dimensionam as características do objeto, esses devem ser clusterizados em K clusters disjuntos $C = \{C_1, C_2, \dots, C_K\}$, de forma que tenhamos as seguintes condições respeitadas:

1. $C_1 \cup C_2 \cup \dots \cup C_K = X$;
2. $C_i \neq \emptyset, \forall i, 1 \leq i \leq K$;
3. $C_i \cap C_j = \emptyset, \forall i \neq j, 1 \leq i \leq K, 1 \leq j \leq K$.

Destaca-se que, por essas condições, um objeto não pertence a mais de um cluster (grupos disjuntos) e que cada cluster tem ao menos um objeto. Cole (1998) acrescenta que o valor K geralmente é desconhecido e, se K é desconhecido, então o problema é referido como o problema de K -clusterização.

Como a análise de agrupamento é indicada para amostras pequenas, é possível também utilizá-la para analisar sintomas de doenças. Ao reduzirmos o número de variáveis, para identificar um número de subgrupos característicos, é preciso considerar membros de um grupo e perfilar distinções entre os grupos, formular hipóteses sobre a natureza do dado ou examinar hipóteses pré-estabelecidas. Os resultados do agrupamento foram utilizados para fins de comparação e validação da estrutura inicial e identificar relações entre as observações.

As relações entre classes identificadas e preditores demográficos foram primeiramente examinadas com *odds ratio* (OR) bruta, usando χ^2 de Wald para detectar dentro do grupo as possíveis diferenças. A regressão logística policotômica foi utilizada para identificar preditores das classes mais sintomáticas, com a classe menos sintomática como categoria de referência. Para as comparações, será atribuído um alfa de, no máximo, 5%.

Tanto para a análise dos sintomas como para a análise de pacientes, foi padronizado um total de 3 clusters para facilitação da análise entre os clusters. Apenas para a análise dos sintomas, o cluster 1 possui sempre as médias mais elevadas do que os outros clusters; as médias vão decrescendo respectivamente até o cluster 3. Com a oscilação dos pacientes relacionada à gravidade dos sintomas de semana para semana, não foi possível manter a padronização dos clusters de acordo com as médias mais elevadas.

4.1.3 Agrupamento por Delta Máx

O agrupamento por delta máximo é realizado para fazer o agrupamento mediante o score máximo. Para se realizar esse método, é necessário verificar, ao longo do experimento, qual foi o resultado maior e selecioná-lo para posterior avaliação. Esse método foi utilizado para verificar a concordância com a clusterização por K means e também verificar qual o máximo de alcance de intensidade da variável analisada ao longo do experimento.

4.1.4 Sobre as Equações de Estimação Generalizadas

Wang (2014), corroborado por Fitzmaurice e col. (2004) e Hardin e Hilbe (2002), comenta que as Equações de Estimação Generalizadas (GEE) são uma abordagem estatística geral para ajustar um modelo marginal para análise de dados longitudinais/clusterizados e tornar sua aplicação apropriada a ensaios clínicos e estudos biomédicos. Isso pelo fato de ser comum ensaios clínicos e estudos biomédicos utilizarem dados de uma mesma unidade que se repetem ao longo do tempo.

Para tal análise de dados, é óbvio que as respostas do mesmo indivíduo tendem a ser mais parecidas. Existem vários métodos simples existentes para análise de dados repetidos, tais como ANOVA/MANOVA (ANOVA multivariada), mas a limitação é a incapacidade de incorporar covariáveis. Além disso, sob condições de regularidade moderada, as estimativas dos parâmetros são consistentes e assintoticamente² distribuídas de modo normal, mesmo quando a estrutura de correlação de trabalho das respostas é desconhecida e a matriz de variância-covariância pode ser estimada por um estimador robusto.

Na medida em que os dados a serem analisados são longitudinais, modelos que levem em consideração essa característica são necessários. O modelo GEE atende essa especificação e, além disso, leva em consideração uma medida de associação que são correlações das respostas individuais ao longo do tempo.

O modelo GEE é considerado por diversos autores como sendo um modelo melhor do que ANOVA de medidas repetidas. Segundo Guimarães e Hirakata (2012), para a área de saúde, o modelo GEE é superior ao da análise de variância, pois é um método que possibilita

² Adjetivo próprio de assíntota, da linha que, numa curva plana, expressa uma distância infinita em relação ao ponto P.

desenlace contínuo, ainda que não haja distribuição normal ou esfericidade³ da variável analisada (Liang e Zeger, 1986). Ele permite a possibilidade de trabalhar com dados faltantes, sem que haja necessidade de excluir indivíduos pesquisados, evitando com isso possíveis vieses (Liu e Zhang, 2006).

Ma e col. (2012) corroboram, conjuntamente com outros autores, a exemplo de Guimaraes e Hirakata (2012), que o GEE não possui a necessidade de um número amostral tão grande quanto a ANOVA-MR, conseguindo evidenciar tamanho de efeito ao redor de 80%.

Segundo Garson (2012), os pré-requisitos para utilização do modelo ANOVA-MR, considerado um Modelo Linear Geral (GLM), mostram-se, na maioria da prática clínica, inexecutáveis, visto que determinam que a variável em estudo seja quantitativa e tenha distribuição normal multivariada. Traduzindo em termos práticos, isso significa que a variável dependente em cada subgrupo, para cada momento, necessita de distribuição normal, além de exigir que as variâncias sejam iguais em todos os momentos e a correlação seja constante entre dois momentos (esfericidade). Essa exigência, em termos clínicos, traduz que não há permissão de falha na coleta de dados, significando com isso que um estudo só é possível se houver fatores e covariáveis que não INCLUAM variação ao longo do tempo. Ademais, os intervalos de tempo entre as diferentes mensurações devem ser considerados constantes, o que confere mais uma limitação, visto que a variável tempo é sempre considerada categórica nessa análise.

Posto isto, as evidências apresentadas das vantagens de métodos como o de Modelos Lineares Mistos (*Mixed Linear Models* (MLM)) sobre a ANOVA-MR em estudos longitudinais devem ser consideradas no tangente a estudos nessa linha (Guimarães e Hirakata, 2012; Ma e Mazumdar, 2012; Krueger e Tian, 2004; Gueorguieva, 2004; Edwards, 2000; Stiger e col., 1998) e outros. Tanto o MLM quanto o ANOVA-MR são modelos que atendem à variável resposta com distribuição normal, significando com isso tratar de variável contínua, que não é o caso apresentado neste estudo. Neste estudo, a distribuição é multinomial, quer dizer que tratamos aqui de variável discreta.

Além disso, os MLM e GEE também têm sido preferidos, quando se trata de ensaios clínicos randomizados (Gueorguieva, 2004; Albert, 1999; Twisk e Vente, 2008).

³ A maioria dos pontos é equidistante a um ponto central.

O GEE permite a análise de dados tanto ordinais quanto categóricos (Zeger e Liang, 1986) e, por essas razões, a utilização desse modelo para analisar os dados longitudinais é ideal.

Em suma, o GEE para a análise de dados longitudinais, ou seja, quando há diversas medidas de uma mesma variável em um mesmo sujeito, seja em estudos com delineamento longitudinal, é um modelo a ser considerado em muitas ocasiões da área médica, melhor que a análise de variâncias para medidas repetidas.

Liang e Zeger (1986) se utilizaram das provas matemáticas de Godambe (1960) e foram pioneiros em propor uma nova classe de modelos (GEE) para a realização da análise para dados longitudinais. Essa análise se baseia na metodologia dos Modelos Lineares Generalizados. As provas matemáticas de Godambe (1960) foram republicadas em Godambe e Thompson (1989).

Os pré-requisitos para utilização dessa análise são especificar: a) a função de ligação, b) a distribuição da variável dependente e c) a estrutura de correlação (Ballinger, 2013). Os parâmetros de regressão (β 's) são estimados pelo estimador de máxima verossimilhança. Um modelo de regressão envolve sempre um número finito, aqui designados pela letra “p” de variáveis independentes (ou covariáveis), $X_1, X_2, \dots, X_p$. Os cálculos das variâncias são obtidos empregando uma função de ligação, que decompõe a variável dependente em uma equação de estimativas de parâmetros na forma de um modelo aditivo ($y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p$). Dos resultados dessas equações, aparece um método iterativo para estimação dos parâmetros usando métodos de mínimos quadrados que envolvem critérios de convergência no qual a minimização da alteração do parâmetro estimado. À medida que o tamanho dessas alterações tende a zero, as estimativas dos parâmetros (β 's e erros padrão) estabilizam. As especificações corretas tornam as estimativas mais eficientes. Em contrapartida, estimativas consistentes dos parâmetros, bem como das variâncias dos parâmetros, ainda podem ser obtidas, mesmo sob suposições fracas acerca do conhecimento da estrutura e correlação intraindivíduo.

4.1.5 GEE com resposta multinomial

Touloumis e col. (2013) foram responsáveis dos modelos GEE com resposta multinomial, a qual foi implantada no pacote Multgee do software R. Uma análise de recursos desse pacote se encontra em Touloumis (2015).

A divulgação de informações científicas sobre Equações de Estimativa Generalizadas – GEE para dados longitudinais com resposta multinomial é escassa, apesar de sua importância para análise de dados que apresentam essas características.

As experiências em que a resposta é uma variável categórica são geralmente realizadas em muitos campos, como a agricultura. Além disso, em algumas situações, essa resposta tem três ou mais níveis sem uma ordem entre eles, caracterizando uma resposta multinomial (nominal).

Para a modelagem do GEE com resposta multinomial, foram utilizados o software R e o pacote do R: GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES version 1.6.0 modified 2017-07-10.

- Library: Multgee (pacote do programa R)

Para a modelagem do GEE na Regressão Logística, foi utilizada a biblioteca geepack (Højsgaard e col., 2006; Yan e Fine, 2004; Yan, 2002) do software R.

4.1.6 Chances e Estimativa de Risco

A razão de chances é definida como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo. A probabilidade (chance) é de ocorrência de um acontecimento dividida pela probabilidade da não ocorrência do mesmo evento. Se as probabilidades de um evento em cada um dos grupos forem p e q (probabilidade de não ocorrência), então a razão de chances é:

Fórmula:

$$\frac{p/(1-p)}{q/(1-q)} = \frac{p/(1-q)}{q/(1-p)}$$

Na estimativa de risco, foi avaliado o grau de incerteza na classificação dos pacientes como malignos. Em seguida, fez-se a análise do teste T de Welch. Os cálculos para chances, estimativa de risco e teste T de Welch foram baseados no mesmo tipo de construção de tabelas.

A construção das tabelas para essas análise foi a seguinte:

Tabela 4 – Variáveis, chances e estimativa de risco

Tabelas Cruzadas				
Variável		Identificação	Desenlace favorável	Desenlace desfavorável
Gênero	Masculino	1		
	Feminino	2		
Dose atual	Ingestão de 5 mg x ao dia	0		
	Ingestão de 5 mg 1x ao dia e 10 ou 20 mg 1 x ao dia	1		
Anos de uso	5 anos ou menos	0	Cluster 2, 3, 4 ou 5	Cluster 1
	Mais de 5 anos	1		
TCE	52352,6 ou menos	0		
	Mais do que 52325,6	1		
Diagnóstico (GAD, Depressão, Pânico, Fobia)	Sim	1		
	Não	0		

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 4 mostra as variáveis que foram avaliadas para realização de Odds Ratio, Estimativa de risco e teste de T Welch. A variável Anos de uso foi obtida pelo menor valor de anos de uso dos grupos. A variável TCE foi obtida a partir da média de todos os TCEs dos inclusos na amostra, onde os valores absolutos máximo e mínimo são, respectivamente, 153300 e 12775 .

A sigla TCE refere-se à Exposição cumulativa total de diazepam (ou dose equivalente de outros benzodiazepínicos), expressa em g, e se refere ao número de dias de uso multiplicado pela dose média diária usada a cada ano, baseado na anamnese e, portanto, de precisão relativa. A metodologia é descrita por Pétursson e Lader (1984). O uso de 10 mg diária por 10 anos equivale a um TCE de 36,5 g.

4.1.7 Sujeitos

O banco de dados é composto por um estudo experimental que avalia os efeitos após a descontinuação de doses terapêuticas de benzodiazepínicos após uso prolongado.

Muitos pacientes fizeram uso de vários tipos de benzodiazepínicos no passado, e todos apresentavam uso somente de diazepam por, pelo menos, 3 meses. Por se tratar de diagnóstico ao longo da vida (“*life-time*”), muitos pacientes se encontravam no momento do experimento oligossintomáticos ou com seus sintomas controlados pelo benzodiazepínicos.

A amostra do banco de dados é composta de 32 usuários crônicos (13 homens e 19 mulheres com idades entre 26 e 69 anos, 44 ± 10 , $\bar{x} \pm dp$) de doses terapêuticas baixas de diazepam nas diversas fases deste estudo.

Foram critérios de inclusão neste estudo: 1°. Uso continuado de benzodiazepínicos por mais de 5 anos; 2°. Idade maior de 18; 3°. Uso somente de diazepam nos últimos 3 meses; 4°. Uso atual de doses terapêuticas baixas de diazepam (5 a 25 mg/dia); 5°. Uso diário de diazepam ou, ao menos, em 25 dos últimos 30 dias; e 6°. Finalmente, concordância com os procedimentos explicitados no termo de consentimento informado.

Foram considerados critérios de exclusão deste estudo: 1°. Uso regular atual ou remoto de drogas ilícitas; 2°. Uso excessivo, atual ou remoto, de álcool, ou seja, mais de três unidades em algum dia da semana, de modo habitual, e/ou três ou mais vezes por semana, também de modo habitual; 3°. Gravidez, amamentação; 4°. Uso concomitante de outros psicofármacos ou qualquer droga que pudesse interferir no experimento; 6°. Diagnóstico atual ou passado de distúrbio psiquiátrico outro que não transtornos ansiosos ou depressão unipolar; 7°. Presença de qualquer condição mórbida que pudesse vir a interferir nos resultados ou expor o paciente a risco desnecessário devido aos procedimentos envolvidos neste estudo; e 8°. Uso abusivo ou uso de doses supraterapêuticas de benzodiazepínicos (referido), atual ou remoto.

Os pacientes eram oriundos de uma das três fontes:

- a) encaminhamento interno do ambulatório geral didático do IPQ;
- b) encaminhamento do Ambulatório de Psiquiatria do INAMPS do Bom Retiro.
- c) procura espontânea de pacientes ao projeto AMBAN.

Todos os pacientes usaram benzodiazepínicos diariamente no último ano até a coleta de dados para formação do banco de dados. As características do padrão de consumo da população total seguem na tabela a seguir:

Tabela 5 – Padrão de uso de benzodiazepínico na população de pacientes incluídos no banco de dados

Casuística total	Valores mínimos e máximos	$\bar{x} \pm dp$
Idade	26 a 69 anos	44 ± 10
Tempo de uso	5 a 28 anos	11 ± 9
Dose diária atual	5 a 20 mg/dia	$14,58 \pm 5$
TCE (g)	12,8 - 153	$52427,71 \pm 41166,28$

Fonte: Elaborada pela autora.

A tabela se refere a características de padrão de uso de benzodiazepínicos na população total de pacientes incluídos no presente estudo.

Os pacientes fizeram uso de vários outros tipos de benzodiazepínicos anteriormente, porém todos apresentavam uso somente de diazepam por, pelo menos, 3 meses (faixa de 3 a 300 meses, $83,1 \pm 68,4$). Desses pacientes, cinco foram medicados no passado com barbitúricos e um com o anti-histamínico hidroxizina.

O perfil diagnóstico dos pacientes que compõem a amostra segue resumido na Tabela 6 abaixo:

Tabela 6 – Pacientes que compõem a amostra

Diagnóstico	Quantidade de pacientes
Transtorno generalizado de ansiedade – sintomas de pânico, episódios de depressão maior, transtorno de somatização, transtorno distímico, tremor essencial e hipocondria	11
Transtorno do pânico	8
Síndrome depressivas – depressão maior e transtorno distímico	6
Fobias – Fobia social e agorafobia	7

Fonte: Elaborada pela autora.

Os pacientes foram avaliados pelas escalas psicológicas DSWR⁴ e LADER.

4.1.8 DWRS – Escala de avaliação e quantificação de sintomas de abstinência de depressores do sistema nervoso central.

⁴ Sigla em inglês de Depression Withdrawal Rating Scale.

A escala de avaliação de sintomas de abstinência de depressores do SNC foi desenvolvida por Bernik no AMBAN e serve para a investigação de sintomas de abstinência dos benzodiazepínicos em pacientes internados. Apresenta-se na forma de uma lista de checagem de sintomas com 26 itens, mais informações sobre pressão arterial, temperatura e perda de peso (em kg por dia de internação), que não fazem parte do escore global. Os sintomas avaliados nesse estudo se encontram na Tabela 1 (Bernik e col., 1989). Os 26 itens são avaliados individualmente através da classificação de 0 (zero) para sintoma ausente, 1 (um) para sintoma duvidoso ou leve, 2 (dois) para sintoma claramente presente ou referido espontaneamente e 3 (três) e 4 (quatro) para sintoma incapacitante, que impede as atividades habituais.

4.1.9 LADER⁵

A escala de LADER para BDZ possui 32 itens para avaliar efeitos colaterais de tranquilizantes de um modo geral e sintomas de abstinência de BDZ. Neste estudo, foram excluídos 4 itens, totalizando 28 itens dessa escala. O score total se refere à soma dos scores de todos os sintomas em uma escala de zero a três. Os sintomas avaliados neste estudo se encontram na Tabela 8. Essa escala é utilizada pelo avaliador e não há versão para autoavaliação. Os 28 itens são avaliados individualmente através da classificação de sintomas de 0 (zero) para sintoma não muito, 1 (um) para sintoma leve, 2 (dois) para moderado e 3 (três) para grave.

4.1.10 Variáveis

Serão analisadas 26 variáveis do DWRS, as quais são apresentadas na tabela abaixo, seguidas de suas siglas.

⁵ Escala não publicada, construída pelo grupo do Prof. Lader em 1988 para o seguimento de pacientes em estudo com benzodiazepínicos.

Tabela 7 – Variáveis da DWRS

Número correspondente ao sintoma	Sintomas (variáveis)	Número correspondente ao Sintoma	Sintomas (variáveis)
1	Tonturas e vertigens	14	Obstipação intestinal
2	Taquicardia	15	Perda de força muscular
3	Dispneia	16	Movimentos involuntários
4	Tremores	17	Cefaleia
5	Parestesias	18	Cansaço
6	Câimbras	19	Desrealização
7	Sudorese	20	Despersonalização
8	Hipersensibilidade a som e luz	21	Alterações de consciência
9	Ataques de pânico	22	Alucinações visuais
10	Ansiedade	23	Alucinações auditivas
11	Náuseas e vômitos	24	Insônia
12	Desconforto abdominal	25	Quadros psicóticos
13	Diarreia	26	Anorexia

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 7 mostra as variáveis da escala DWRS, na qual cada variável se refere a um sintoma avaliado e sua numeração correspondente.

Foram analisadas 28 variáveis da LADER, as quais são apresentadas acompanhadas de suas siglas na tabela a seguir.

Tabela 8 – Variáveis da LADER

Número correspondente ao sintoma	Sintomas (variáveis)	Número correspondente ao sintoma	Sintomas (variáveis)
1	Nervosismo, ansiedade	15	Cefaleia
2	Vontade de gritar	16	Visão turva, diplopia
3	Irritabilidade	17	Hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva, ajustatória
4	Inquietude	18	Parestesias, formigamento nos dedos
5	Sono perturbado, despertar precoce, pesadelos	19	Dores musculares ou cólicas
6	Aumento da irregularidade da FC	20	Câimbras musculares
7	Sudorese	21	Tremores
8	Sensação de despersonalização ou desrealização	22	Dificuldades para realizar tarefas motoras
9	Vertigens	23	Fala pastosa
10	Tristeza ou depressão	24	Disfagia
11	Fraqueza, cansaço	25	Náuseas e Vômitos
12	Desinteresse	26	Perda de peso
13	Perda da memória	27	Ondas de calor ou calafrios
14	Dificuldade de concentração, confusão	28	Hostilidade

Fonte: Elaborada pela autora.

A tabela acima mostra as variáveis da escala LADER, na qual cada variável se refere a um sintoma avaliado e sua numeração correspondente.

4.1.11 Softwares

4.1.11.1 Programa R

R é um ambiente computacional e também uma linguagem de programação que foi criado originalmente por Ross Ihaka e Robert Gentleman no departamento de Estatística da Universidade de Auckland, Nova Zelândia. Em seguida, pelo esforço colaborativo mundial,

há expansíveis com o uso dos pacotes. Os pacotes são bibliotecas com dados e funções para diferentes áreas do conhecimento relacionado a estatística e áreas afins.

O código-fonte do R, disponibilizado sob a licença GNU (<https://stat.ethz.ch/pipermail/r-announce/1997/000001.html>; <https://cran.r-project.org/src/base/NEWS.0>) e GPL e as versões binárias pré-compiladas são fornecidos para vários sistemas operacionais.

4.1.11.2 SPSS 22®

O SPSS é um software aplicativo (programa de computador) do tipo científico. Seu nome era acrônimo de *Statistical Package for the Social Sciences*, – um pacote estatístico para várias áreas da ciência. Na atualidade, a parte SPSS do nome completo do software (IBM SPSS) não tem significado.

Esse pacote possibilita a tomada de decisão, tais como aplicação analítica, mineração de dados, mineração de texto e estatística.

4.1.12 Delineamento Experimental

Houve a divisão em dois grupos: A e B.

Figura 1 – Delineamento experimental, grupos controle e experimental e procedimentos

Fonte: Elaborada pela autora.

Todos os grupos passaram pela bateria de teste que foi aplicada pela manhã, antes e 30 minutos após uma dose oral, padronizada, de 10 mg de diazepam. Com a finalidade de controlar o efeito de expectativa, uma dose oral de placebo de aparência idêntica ao comprimido de diazepam foi ministrada aos sujeitos 30 minutos antes das avaliações para o grupo controle.

A descrição dos procedimentos é apresentada na tabela a seguir:

Tabela 9 – Descrição dos procedimentos semanais

Descrição dos procedimentos semanais		
Semana 0	Grupo	Experimentos de dependência fisiológica: abstinência precipitada e descontinuação
Semana 1	Experimental e controle	Treinamento nas escadas de auto avaliação, aplicação dos questionários de abstinência de modo retrospectivo
Dia 2	Experimental e controle	
Semana Basal	Experimental e controle	Avaliações basais, pré-descontinuação de sintomas de abstinência
Semana 1	Grupo experimental	Primeira reavaliação, procedimentos iguais aos da semana basal
Semana 2	Grupo experimental	Segunda reavaliação, procedimentos iguais aos da semana 1
Dia 28	Grupo controle	
Dia 28	Grupo experimental	
Semana 4		Reavaliação final da sintomatologia nos grupos experimentais e após 7 dias da descontinuação no grupo controle.
10 meses	Grupo controle e experimental	Reavaliação de longo prazo da sintomatologia ansiosa após interrupção do uso dos benzodiazepínicos por longo período

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 9 mostra o tempo de avaliação nas escalas no estudo de tolerância e os procedimentos de precipitação de abstinência e descontinuação, para todos os grupos experimental e controle.

No grupo retrospectivo, os dados foram utilizados apenas na avaliação estatística dos modelos GEE com resposta multinomial. Esse grupo foi composto por pacientes de ambos os grupos, controle e experimental, que foram reavaliados após 10 meses após a interrupção da descontinuação do BDZ.

5 RESULTADOS

5.1 Análise da Escala DWRS

5.1.1 Clusterização de sintomas – DWRS

A realização da clusterização de sintomas está representada nos gráficos 1, 2 e 3 e foi baseada nos escore total do paciente na escala DWRS, de acordo com a semana basal, 1ª semana, 2ª semana e 4ª semana. A clusterização se baseou no método K-means.

Gráfico 1 – Clusterização de sintomas conforme escore total – 1ª semana – escala DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 1 mostra a clusterização de sintomas na escala DWRS, baseada em escore total, obtida pelo método de clusterização K-means. O escore referente ao cluster 1 foi 35,00, o escore do cluster 2 foi 17,78 e o escore do cluster 3 foi 5,19.

Gráfico 2 – Clusterização de sintomas conforme escore total – 2ª semana – escala DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 2 mostra a clusterização de sintomas na escala DWRS, baseada em escore total, obtida pelo método de clusterização K-means. O escore referente ao cluster 1 foi 35,00, o escore do cluster 2 foi 16,33 e o escore do cluster 3 foi 4,88.

Gráfico 3 – Clusterização de sintomas conforme escore total – 4ª semana – escala DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 3 mostra a clusterização de sintomas na escala DWRS, baseada em escore total, obtida pelo método de clusterização K-means. O escore referente ao cluster 1 foi 39,00, o escore do cluster 2 foi 23,89 e o escore do cluster 3 foi 5,81.

Os sintomas foram classificados de acordo com a clusterização como “muito comuns”, quando obtiveram resultados elevados (cluster 1), “comuns”, quando se classificaram em cluster de resultado médio (Cluster 2), e “incomuns”, quando se classificaram em resultados baixos (cluster 3), conforme a tabela a seguir:

Tabela 10 – Classificação dos sintomas referentes à escala DWRs de acordo com a clusterização.

	Sintomas	Cluster
Muito comuns	Ansiedade	1
Comuns	Tonturas e vertigens	2
	Taquicardia	2
	Dispneia	2
	Tremores	2
	Parestesias	2
	Cansaço	2
	Insônia	2
Incomuns	Câimbras	3
	Sudorese	3
	Hipersensibilidade a Som e luz	3
	Ataques de pânico	3
	Náuseas e vômitos	3
	Desconforto abdominal	3
	Diarreia	3
	Obstipação intestinal	3
	Perda de força muscular	3
	Movimentos involuntários	3
	Cefaleia	3
	Desrealização	3
	Despersonalização	3
	Alteração da consciência	3
	Alucinações visuais	3
	Alucinações auditivas	3
	Quadros psicóticos	3
	Anorexia	3

Fonte: Elaborada pela autora.

A tabela acima mostra a classificação dos sintomas, referentes à escala DWRS, de acordo com a clusterização pelo método de agregação vizinho mais próximo e tipo de agrupamento hierárquico. A média para o cluster 3 foi de 29,25, para o cluster 2 foi de 16,14 e para o cluster 3 foi de 4,61.

A análise de Delta Máx possibilitou verificar a pontuação máxima que cada sintoma recebeu ao longo do experimento. Os resultados encontram-se expressos no gráfico a seguir.

5.1.1.1 Clusterização de sintomas por Delta Máx – DWRS

Gráfico 4 – Delta Máx – Sintomas – Escala DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 4 apresenta os sintomas de acordo com o escore obtido na escala DWRS por Delta Máx. A cor laranja indica os sintomas com escores mais elevados; a cor roxa lilás indica os pacientes que obtiveram os segundos escores mais elevados; a cor verde indica os pacientes que obtiveram os escores médios; e a cor azul indica os pacientes que obtiveram os escores mais baixos.

5.1.2 Clusterização de pacientes -DWRS

A realização da clusterização dos pacientes (gráficos 5, 6, 7 e 8) foi baseada no escore total do paciente na escala DWRS, de acordo com a 1ª semana, 2ª semana e 4ª semana. A clusterização se baseou no método K-means.

Gráfico 5 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 1 – DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 5 mostra que a quantidade mais favorável de cluster é 3. A média correspondente do cluster 1 é 38,33, do cluster 2 é 18,80 e, por fim, a do cluster 3 é 5,75. O agrupamento de pacientes do cluster 1 é 5, 7, 14, 15, 25; do cluster 2 é 13, 16, 17; e, por fim, do cluster 3 é: 1, 2, 3, 4, 6, 9, 10, 11, 20, 22, 24, 30.

Gráfico 6 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 2 – DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 6 mostra que a quantidade mais favorável para cluster é de 4. A média correspondente do cluster 1 é de 35,50, do cluster 2 é de 18,74 e, por fim, do cluster 3 é de 6,44.

O agrupamento para cada cluster é o seguinte: para o cluster 1, encontram-se os pacientes 15, 17; para o cluster 2, os pacientes 3, 4, 7, 8, 11, 14, 30 e, por fim, para o cluster 3, os pacientes 2, 5, 10, 12, 16, 22, 24, 25, 32.

Gráfico 7 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 4 – DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 7 mostra que a quantidade mais favorável de cluster é de 3. A média do cluster 1 é de 31,40; para o cluster 2, é de 19,43 e, finalmente, para o cluster 3, é de 6,75. O agrupamento dos pacientes tem 3 clusters.

Para o cluster 1, os pacientes 3, 4, 5, 6, 10, 14, 15, 32; para o cluster 2, os pacientes 2, 8, 11, 25; e, por fim, para o cluster 3, encontram-se os pacientes 7, 12, 13, 17, 18, 22, 24, 30.

A tabela a seguir possibilita visualizar quais pacientes foram classificados no cluster 1, que possui os escores mais elevados.

Tabela 11 – Pacientes que se classificaram no cluster com média mais elevada ao longo do experimento (cluster 1 – Desenlace desfavorável) – DWRS

Identificação do Paciente	Cluster
P3	1
P4	1
P5	1
P6	1
P7	1
P8	1
P10	1
P11	1
P14	1
P15	1
P25	1
P30	1
P32	1

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 11 mostra os pacientes que se classificaram no cluster 1, o cluster com escore mais elevado, de acordo com a escala DWRS. A clusterização foi realizada pelo método de agregação vizinho mais próximo e tipo de agrupamento hierárquico.

A análise de Delta Máx possibilitou verificar a pontuação máxima que cada paciente recebeu ao longo do experimento. Os resultados encontram-se expressos no gráfico a seguir.

5.1.2.1 Clusterização de Pacientes por Delta Máx – DWRS

Gráfico 8 – Delta Máx – Pacientes – Escala DWRS

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 8 apresenta a identificação dos pacientes de acordo com o escore obtido na escala DWRS por Delta Máx. A cor laranja indica os pacientes com escores mais elevados; a cor roxa lilás indica os pacientes que obtiveram os segundos escores mais elevados; a cor verde indica os pacientes que obtiveram os escores médios; e a cor azul indica os pacientes que obtiveram os escores mais baixos.

5.1.3 Comparação entre os grupos – modelo GLM (General Linear Model)– LADER

5.1.3.1 Análise do GLM

O modelo GLM (ANOVA-MR) permite observar que não houve diferença para idade, anos de uso para as variáveis tempo, clusterização e escala DWRS. Contudo, para a variável TCE, houve diferença nas estimativas, e a inferência pode ser generalizada para população em função da significância.

Tabela 12 – Estimativas de TCE - DWRS

Variável dependente	Parâmetro	B	Erro Padrão	t	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
c2_tce_BD	Interceptação	46920,000	3120,000	15,038	,042*	7276,641	86563,359
c2_tce_D14	Interceptação	53837,500	2737,500	19,667	,032*	19054,265	88620,735

Fonte: Elaborada pela autora.

5.1.3.2 Análise do GEE – Regressão Logística – Delta Máx – Pacientes

O intercepto⁶ mostra que a chance de um paciente apresentar condição grave ($Y=1$) no instante inicial (Basal) é aproximadamente 1,82 vezes maior ($e^{0,5979}$).

Ao longo do tempo, ainda que apenas o 2º período de análise tenha mostrado o contrário, os coeficientes que marcam a passagem do tempo apresentaram, no geral, uma tendência decrescente (sinais negativos). Assim, no 3º período de análise, por exemplo, a chance de um paciente apresentar condição grave ($Y=1$) é aproximadamente 0,442 ($e^{-0,8164}$) comparada à chance de apresentar no período Basal. Ainda assim, de um modo geral, estar exposto a medicação diminui a chance de apresentar uma pontuação elevada na escala de ($e^{-2,8842} \approx 0,0559$ vez a chance de um paciente que está em processo de descontinuação, resultado estatisticamente significativo).

5.1.3.3 Análise do GEE – Regressão linear – Delta Máx – Pacientes

⁶ A inclinação indica o gradiente de uma linha e o **intercepto** indica o local onde ele cruza um eixo. A inclinação e o **intercepto** definem a relação linear entre duas variáveis e podem ser usados para estimar uma taxa média de mudança.

Gráfico 9 – Distribuição das frequências de Delta Máx – DWRS – Pacientes

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 9 mostra a distribuição das frequências de Delta Máx dos resultados da escala DWRS dos pacientes. O resultado mostra que a frequência mais elevada é para a pontuação 2; em segundo mais elevado, a pontuação 4, e, depois, a pontuação 1. As pontuações 3 e 0 foram as menores pontuações respectivamente.

Gráfico 10 – Grau de assimetria reduzido para o resultado do Delta Máx – DWRS – Pacientes

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 10 mostra que a assimetria⁷ foi de 0,0404. Esse valor implica que a distribuição dos dados é levemente assimétrica à direita ou positivamente assimétrica.

5.1.3.4 Análise do GEE com resposta multinomial

⁷ **Assimetria** é uma medida da falta de simetria de uma determinada distribuição de frequência.

Tabela 13 – GEE com resposta multinomial - DWRS

Sintomas	Ao longo das semanas (tempo)– Estimação – chances	Exposição ao benzodiazepínico (droga) – Estimação – chances	Inferência (p-valor)
Ansiedade	17,59 (↑)	1,95 (↑)	< 0,0001*
Tontura e vertigens	8,68 (↑)	1,11 (↑)	0,005*
Insônia	2,87 (↑)	0,24 (↑)	<0,0001*
Tremores	2,22 (↑)	0,38 (↓)	0,029*
Dispneia	0,98 (↓)	0,27 (↓)	0,0014*
Cansaço	0,64 (↓)	0,17 (↓)	0,17*

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 13 mostra que, ao final do período (time 4 ou retrospectivo), a chance estimada para os pacientes esboçarem um K-ésima categoria/escore (ou acima dessa) é maior para o sintoma Ansiedade ($e^{2,86747} \approx 17,59$ chances), tonturas e vertigens ($e^{2,16050} \approx 8,68$ chances), Insônia ($e^{1,05573} \approx 2,87$ chances) e Tremores ($e^{0,79782} \approx 2,22$ chances), quando comparado ao período basal. Ou seja, ao longo do experimento, a síndrome de abstinência se mostra mais intensa para esses sintomas. Em contrapartida, os sintomas dispneia ($e^{-0,02207} \approx 0,98$ chance) e cansaço ($e^{-0,44802} \approx 0,64$ chances) tenderam ao longo do experimento apresentam escores menores quando comparados ao período basal, isto é, esses sintomas são amenizados com a presença de BDZs ao longo do experimento.

Os pacientes expostos aos efeitos da droga no período do experimento tenderam a apresentar chances maiores de pontuarem escores elevados nos sintomas ansiedade ($e^{0,66935} \approx 1,95$ chances), tonturas e vertigens ($e^{0,10622} \approx 1,11$ chance) e insônia ($e^{-1,4282} \approx 0,24$ chance). Isso significa que a exposição do benzodiazepínico no período do experimento ajuda a aumentar os escores apresentados na escala. Cabe notar que, apesar da exposição do benzodiazepínico parecer ter um efeito oposto, isso não é o que ocorre, visto que os resultados comparados ao longo do experimento (tempo) são maiores para a exposição do BDZ ao longo do experimento (droga); isso significa que a exposição ao BDZ ao longo do experimento (droga) atenua o efeito ao longo do experimento (tempo).

Já os sintomas dispneia ($e^{-1,32256} \approx 0,27$ chance), tremores ($e^{-0,96177} \approx 0,38$ chance) e cansaço ($e^{-1,78159} \approx 0,17$ chance) sofreram redução dos escores na escala DWRS para pacientes expostos ao benzodiazepínico no período do experimento, significando que estar exposto ao BDZ durante o experimento resultou na diminuição dos scores na escala

DWRS. Dessa maneira, entende-se que esses sintomas sofrem redução de sua intensidade na presença do BDZ ao longo do experimento.

Além disso, o p-valor em torno de 0,005 sugere a rejeição da hipótese nula, ou seja, rejeita-se (ao nível de 0,05) a hipótese de que nenhuma covariável seja significativa ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = \beta_5 = 0$), isto é, a inferência é válida para a população.

5.1.3.5 Análise do teste qui-quadrado de Pearson com p-valor simulado

Os sintomas que não cumpriram a exigência do modelo GEE, ou seja, os critérios de convergência, foram avaliados por outro método estatístico em função de se comportarem de forma diferenciada do que os anteriores. Dessa maneira, esses dados foram avaliados pelo método Teste qui-quadrado de Pearson com p-valor simulado. A anomalia dos dados foi que os pacientes pontuaram 0 ou 2, descaracterizando a variável como multinomial.

Para a DWRS, foram analisados os sintomas 2 – Taquicardia, 6 – Câimbras, 7 – Sudorese, 8 – Hipersensibilidade a som e luz, 9 – Ataques de pânico, 11- Náuseas e Vômitos, 12 – Desconforto abdominal, 13 – diarreia, 15 – perda de força muscular, 16 – Movimentos involuntários, 19 – Cefaleia, 20 – Desrealização, 21 – alteração de consciência, 22 – alucinações visuais, 23 – alucinações auditivas, 25 – quadros psicóticos e 26 – anorexia para os dias 14, 21, 35 e RE. Os sintomas com resultados significantes foram apenas para o dia RE; a significância foi de qui-quadrado de Pearson 5.26087; p-valor de 0,03448276. Dessa maneira, o resultado mostra que, quanto menos exposto ao BDZ ao longo experimento, maior a pontuação do teste psicológico.

5.2 Clusterização da escala LADER

5.2.1 Clusterização de sintomas – LADER

A realização da clusterização de sintomas (gráficos 11, 12, 13 e 14) foi baseada no escore total do paciente na escala LADER, de acordo com a semana basal, 1ª semana, 2ª semana e 4ª semana. A clusterização se baseou no método K-means.

Gráfico 11 – Clusterização de sintomas conforme score total – 1ª semana – escala LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 11 mostra a clusterização de sintomas na escala LADER, baseada em escore total, obtida pelo método de clusterização K-means. O escore referente ao cluster 1 foi 27,00, o escore do cluster 2 foi 16,38, e o score do cluster 3 foi 5,37.

Gráfico 12 – Clusterização de sintomas conforme score total – 2ª semana – escala LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 12 mostra a clusterização de sintomas na escala LADER, baseada em escore total, obtida pelo método de clusterização K-means. O escore referente ao cluster 1 foi 21,00, o escore do cluster 2 foi 14,00, e o escore do cluster 3 foi 5,79.

Gráfico 13 – Clusterização de sintomas conforme score total – 4ª semana – escala LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 13 mostra a clusterização de sintomas na escala LADER, baseada em escore total, obtida pelo método de clusterização K-means. O escore referente ao cluster 1 foi 29,00, o escore do cluster 2 foi 17,38, e o escore do cluster 3 foi 6,47.

Os sintomas foram classificados de acordo com a clusterização como “muito comuns”, quando obtiveram resultados elevados (cluster 1), “comuns”, quando se classificaram em cluster de resultado médio (Cluster 2), e “incomuns”, quando se classificaram em resultados baixos (cluster 3), conforme a tabela a seguir:

Tabela 14 – Classificação dos sintomas referentes à escala LADER, de acordo com a clusterização.

Sintomas		Clusters
Muito comuns	Nervosismo e ansiedade	3
Comuns	Sono perturbado, despertar precoce e pesadelos	2
Incomuns	Vontade de gritar	1
	Irritabilidade	1
	Inquietude	1
	Aumento da irregularidade da frequência cardíaca	1
	Sudorese	1
	Sensação de despersonalização ou desrealização	1
	Vertigens	1
	Tristeza ou depressão	1
	Fraqueza, cansaço	1
	Desinteresse	1
	Perda da memória	1
	Dificuldade de concentração, confusão	1
	Cefaleia	1
	Visão turva, diplopia	1
	Hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva e ajustatória	1
	Parestesias, formigamento nos dedos	1
	Dores musculares, cólicas	1
	Câimbras musculares	1
	Tremores	1
	Dificuldade para realizar tarefas motoras	1
	Fala pastosa	1
	Disfagia	1
	Náuseas e vômitos	1
	Perda de peso	1
	Ondas de calor ou frio	1
	Hostilidade	1

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 14 mostra a classificação dos sintomas, referentes à escala LADER, de acordo com a clusterização pelo método de agregação vizinho mais próximo e tipo de agrupamento

hierárquico. A média para o cluster 3 foi de 26,25, para o cluster 2 foi de 14,75 e para o cluster 3 foi de 5,13.

A análise de Delta Máx possibilitou verificar a pontuação máxima que cada sintoma recebeu ao longo do experimento. Os resultados encontram-se expressos no gráfico a seguir.

5.2.1.1 Clusterização de sintomas por Delta Máx – LADER

Gráfico 14 – Delta Máx – Sintomas – Escala LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 14 apresenta os sintomas de acordo com o escore obtido na escala LADER por Delta Máx. A cor laranja indica os sintomas com escores mais elevados; a cor roxa lilás indica os pacientes que obtiveram os segundos escores mais elevados; a cor verde indica os pacientes que obtiveram os escores médios; e a cor azul indica os pacientes que obtiveram os escores mais baixos.

5.2.2 Clusterização de pacientes – LADER

A realização da clusterização dos pacientes (gráficos 15, 16, 17 e 18) foi baseada no escore total do paciente na escala LADER, de acordo com a 1ª semana, 2ª semana e 4ª semana. A clusterização se baseou no método K-means.

Gráfico 15 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 1 – LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 15 mostra que a quantidade mais favorável de cluster é 3. A média correspondente do cluster 1 é 29,333333, do cluster 2 é 14,875000 e, por fim, do cluster 3 é 5,888889.

Os pacientes do cluster 1 são 8, 17,18; os pacientes do cluster 2 são 3, 4, 5, 6, 15, 16, 20, 25; para o cluster 3 são 2, 7, 9, 10, 11, 12, 22, 24, 30.

Gráfico 16 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 2 – LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 16 mostra que a quantidade mais favorável para cluster é de 4. A média correspondente do cluster 1 é de 24,750000, do cluster 2 é de 18,400000 e, por fim, do cluster 3 é de 5,777778. Os pacientes do cluster 1 são 3, 8, 15; os pacientes do cluster 2 são 17, 20, 25 e 30; e do cluster 3 são 2, 3, 7, 11, 16, 22, 24.

Gráfico 17 – Quantidade de cluster mais favorável – Semana 4 – LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 17 mostra que a quantidade mais favorável de cluster é de 3. A média do cluster 1 é de 32,00000; para o cluster 2, é de 17.85714 e, finalmente, para o cluster 3, é de 7,00000. As médias são resultados do teste LADER no dia 35. O agrupamento dos pacientes se deu em 3 clusters. O agrupamento dos pacientes para o cluster 1 é 10, 15, 30; para o cluster 2, é 3, 4, 5, 6, 8, 13, 24; e, por fim, para o cluster 3, é 2, 7, 9, 11, 12, 17, 18, 20, 22, 25.

A tabela a seguir possibilita visualizar quais pacientes foram classificados no cluster 1, que possui os escores mais elevados.

Tabela 15 – Pacientes que se classificaram no cluster com média mais elevada ao longo do experimento (cluster 1 – Desenlace desfavorável) – LADER

Identificação do Paciente	Clusters
P10	1
P8	1
P3	1
P5	1
P15	1
P17	1
P18	1
P30	1

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 15 mostra a classificação dos pacientes, referentes à escala LADER, de acordo com a clusterização pelo método de agregação vizinho mais próximo e tipo de agrupamento hierárquico.

A análise de Delta Máx possibilitou verificar a pontuação máxima que cada paciente recebeu ao longo do experimento. Os resultados encontram-se expressos no gráfico a seguir.

5.2.2.1 Clusterização de Pacientes por Delta Máx – LADER

Gráfico 18 – Delta Máx – Pacientes – Escala LADER

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 18 apresenta a identificação dos pacientes de acordo com o escore obtido na escala LADER por Delta Máx. A cor laranja indica os pacientes com escores mais elevados; a cor roxa lilás indica os pacientes que obtiveram os segundos escores mais elevados; a cor verde indica os pacientes que obtiveram os escores médios; e a cor azul indica os pacientes que obtiveram os escores mais baixos.

5.2.3 Comparação entre os grupos

5.2.3.1 Análise do modelo GLM (ANOVA-MR) – LADER

Com o modelo GLM, foi possível observar que houve diferença para a variável TCE, houve diferença nas estimativas, e a inferência pode ser generalizada para população em função da significância. Os resultados são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 16 – Estimativas de TCE - LADER

Variável dependente	Parâmetro	B	Erro Padrão	t	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
c2_tce_BL	Interceptação	53787,500	2787,500	19,296	,033*	18368,954	89206,046

5.2.3.2 Análise do GEE – Regressão Logística – Delta Máx – Pacientes

A regressão logística, para os resultados da LADER relacionados ao Delta Máx dos pacientes, foi impossível de ser calculada, visto que as estimativas na escala da variável resposta possuem valores que tendem para o infinito ou para zero.

5.2.3.3 GEE – Análise de Regressão Linear – Delta Máx – Pacientes

A análise de regressão linear relativa aos pacientes possibilitou verificar a influência da exposição de benzodiazepínicos ao longo do tempo em relação ao escore dos pacientes na escala LADER.

Gráfico 19 – Distribuição das frequências de Delta Máx – LADER – Pacientes

Fonte: Elaborado pela autora.

A assimetria é de 0,0378. Esse valor implica que a distribuição dos dados é levemente assimétrica à direita ou positivamente assimétrica.

Para o Intercepto, o Delta Máx médio para pacientes em abstinência foi de 2,27 ($e^{0,8202}$) no período basal.

Ao longo do tempo, todos os coeficientes relacionados com o fator tempo apresentaram uma tendência decrescente (sinais negativos) para o Delta Máx. Assim, por exemplo, no terceiro período de análise, o Delta Máx tende a ser 0,986 ($e^{-0,0136}$) vezes o Delta Máx do período Basal, portanto, um pouco menor. Ainda assim, de um modo geral, estar exposto ao BDZ diminui o Delta Máx dos pacientes. Quando exposto ao medicamento, o Delta Máx é 0,761 ($e^{-0,2728}$) vezes o Delta Máx dos pacientes em abstinência ao longo do experimento.

5.2.3.4 Análise do GEE com resposta multinomial

A análise do GEE com resposta multinomial possibilitou a verificação do efeito da ausência do BDZ ao longo do tempo. Os resultados são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 17 – GEE com resposta multinomial LADER

Sintomas	Ao longo das semanas (tempo) – Estimação – chances	Exposição ao benzodiazepínico (droga) – Estimação – chances	Inferência (p-valor)
Vertigens	29,2 (↑)	2,47 (↑)	0,0063*
Hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva e ajustatória	27,31 (↑)	0,87 (↓)	0,00021*
Tremores	9,69 (↑)	1,30 (↑)	0,001**
Sensação de despersonalização ou desrealização	7,06 (↑)	0,25 (↓)	0,0002*
Sono perturbado, despertar precoce e pesadelos	4,64 (↑)	0,29 (↓)	<0,0001**
Câimbras musculares	4,29 (↑)	0,49 (↓)	0,0001*
Irritabilidade	4,28 (↑)	0,26 (↓)	<0,0001**
Inquietude	3,24 (↑)	0,29 (↓)	0,0002*
Nervosismo e ansiedade	3,12 (↑)	0,50 (↓)	0,004*

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 17 mostra que, ao final do período (time 4 ou retrospectivo), a chance estimada para os pacientes esboçarem um K-ésima categoria/score (ou acima dessa) é maior para o sintoma vertigens ($e^{3,37424} \approx 29,2$ chances), hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva e ajustatória ($e^{3,30726} \approx 27,31$ chances), tremores ($e^{2,27121} \approx 9,69$ chances), sensação de despersonalização ou desrealização ($e^{1,95417} \approx 7,06$ chances), sono perturbado, despertar precoce e pesadelos ($e^{1,53467} \approx 4,64$ chances), câimbras musculares ($e^{1,45628} \approx 4,29$ chances), irritabilidade ($e^{1,45402} \approx 4,28$ chances), inquietude ($e^{1,17459} \approx 3,24$ chances) e nervosismo e ansiedade ($e^{1,13731} \approx 3,12$ chances), e quando comparado ao período basal. Ou seja, ao longo do experimento, a síndrome de abstinência foi presente para esses sintomas.

Os pacientes expostos aos efeitos do medicamento benzodiazepínico ao longo do experimento tenderam a apresentar chances maiores de pontuarem scores elevados nos sintomas vertigens ($e^{0,90258} \approx 2,47$ chances) e tremores ($e^{0,26011} \approx 1,30$). Isso significa que a ingestão do benzodiazepínico ao longo do experimento ajuda a aumentar os scores apresentados na escala. Cabe notar que, apesar do BDZ parecer ter um efeito oposto, isso não é o que ocorre, visto que os resultados comparados ao longo do experimento (tempo) são maiores para a exposição do BDZ ao longo do experimento (droga). Isso significa que a exposição ao BDZ ao longo do experimento (droga) atenua o efeito ao longo do experimento (tempo).

Já os sintomas hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva e ajustatória ($e^{-0,13537} \approx 0,87$ chance), sensação de despersonalização ou desrealização ($e^{-1,40193} \approx 0,25$ chance) sono perturbado, despertar precoce e pesadelos ($e^{-1,22678} \approx 0,29$ chance),

câimbras musculares ($e^{-0,71976} \approx 0,49$ chance), irritabilidade ($e^{-1,35262} \approx 0,26$ chance), inquietude ($e^{-1,24053} \approx 0,29$ chance), nervosismo e ansiedade ($e^{-0,68428} \approx 0,50$ chance) sofreram redução dos escores na escala DWRS para pacientes expostos ao BDZ (droga) ao longo do experimento, significando que estar exposto ao BDZ ao longo do experimento resulta na diminuição dos escores na escala DWRS. Dessa maneira, entende-se que esses são amenizados pela presença de BDZ ao longo do experimento.

Além disso, o p-valor em torno de 0,005 sugere a rejeição da hipótese nula, ou seja, rejeita-se (ao nível de 0,05) a hipótese de que nenhuma covariável seja significativa ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = \beta_5 = 0$), isto é, a inferência é válida para a população.

5.2.3.5 Análise do Teste qui-quadrado de Pearson com p-valor simulado

Os sintomas a seguir foram avaliados por outro método estatístico em função de se comportarem de forma diferenciada do que os anteriores. Dessa maneira, esses dados foram avaliados pelo método Teste qui-quadrado de Pearson com p-valor simulado. A anomalia dos dados foi que os pacientes pontuaram 0 ou 2, descaracterizando a variável como multinomial.

Para a LADER, foram analisados os sintomas 2 – Vontade de gritar, 6 – Aumento da irregularidade de FC, 7 – Sudorese, 13 – Perda da memória, 16 – Visão turva e diplopia, 19 – Dores musculares ou cólica, 22 – Dificuldade para realizar tarefas motoras, 23 – fala pastosa, 24 – Disfagia e 26 – Perda de peso, para os dias 14, 21 e 35. Dos sintomas avaliados, houve significância para a irregularidade cardíaca na quarta semana, cujo resultado foi qui-quadrado de Pearson 6,81; p-valor 0,03. Os resultados significantes mostraram que, quanto menos exposto ao BDZ ao longo do experimento, maior a pontuação do teste psicológico, ou seja, o paciente apresenta síndrome de abstinência.

5.3 Análise dos pacientes classificados como desenlace desfavorável

5.3.1 Cálculo das chances, Estimativa de risco e teste de Welch para duas amostras –

Pacientes

Foram realizados os cálculos de chances e estimativas de risco para melhor caracterização dos pacientes com desenlaces desfavoráveis. Foram avaliadas as seguintes características: gênero, dose atual, anos de uso, TCE, nível educacional, antecedentes familiares de 1º e 2º graus e diagnóstico (GAD, Depressão, Pânico e Fobia). O número

amostral para essa avaliação foi de 32, tendo válidos 100% dos casos para todas as avaliações e não havendo dados faltantes.

Essas amostras também foram avaliadas pelo *Welch Two Sample t-test*. Este é um “teste t” adaptado para um contexto de duas amostras com variâncias distintas.

A classificação para desenlace desfavorável e favorável foi realizada de acordo com os resultados obtidos na pontuação total das escalas por paciente. Foi verificada a média da população, e os pacientes que possuíam resultados acima da média populacional foram considerados desfavoráveis. Os resultados são apresentados nas tabelas e nos gráficos a seguir.

Tabela 18 – Gênero e Desenlace desfavorável

Chances de desenlace desfavorável para gênero			Desenlace		Total
			favorável	desfavorável	
Gênero	masculino	Contagem	10	3	13
		% em gênero	76,9%	23,1%	100,0%
	feminino	Contagem	11	8	19
		% em gênero	57,9%	42,1%	100,0%
Total	Contagem		21	11	32
	% em gênero		65,6%	34,4%	100,0%

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 18 mostra a chance de gênero ser classificado com desenlace desfavorável. O sexo feminino mostra uma chance de 42,1 % de ser classificado com desenlace desfavorável, enquanto que o sexo masculino se mostra como fator protetor de 76,9% para ser considerado paciente com desenlace favorável. Não houve resultados significantes para estimativa de risco aumentado.

Tabela 19 – Estimativa de risco relacionada a gênero

Tabela cruzada			
	Valor	Intervalo de confiança de 95%	
		Inferior	Superior
Razão de chances para gênero (masculino/feminino)	2,424	,500	11,761
Para grupo desfavorável = favorável	1,329	,818	2,159
Para grupo desfavorável = desfavorável	,548	,178	1,686
N de casos válidos	32		

Fonte: Elaborada pela autora.

Os valores para as taxas de comparação de grupo para gênero são de 2,424 (IC: 0,5-11,761); os valores para o grupo com desenlace desfavorável comparado ao do desenlace favorável são de 1,329 (IC: 0,818-2,159); e para o grupo com desenlace desfavorável comparado ao desenlace desfavorável foi de 0,548 (IC: 0,178–1,686).

Gráfico 20 – Gênero e caracterização do desenlace

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 20 mostra a diferença entre o sexo feminino e o masculino no que tange a classificação para os grupos favorável e desfavorável. Os pacientes do sexo feminino se classificam mais frequentemente no grupo de pacientes com desenlaces desfavoráveis do que do sexo masculino.

No teste de Testes de comparação de 2 Proporções houve diferença significativa ($t = 10.187$, $df = 61.931$, $p\text{-valor} = 7.364e-15$). Como o $p\text{-valor}$ é MENOR que 0,05 (0,0000000000000007364), rejeitamos a hipótese H_0 . Logo, as evidências sugerem que as médias de gênero (1,59375) e desenlace desfavorável (0,34375) são estatisticamente diferentes ao nível de 0,05. Ou seja, o gênero feminino é mais frequente no grupo com desenlace desfavorável.

Tabela 20 – Dose atual e Desenlace desfavorável

Chances de desenlace desfavorável para dose atual			Desfavorável		Total
			favorável	desfavorável	
dose_atual	ingestão de 5 mg	Contagem	2	0	2
		% em dose_atual	100,0%	0,0%	100,0%
	ingestão de 10 ~ 25 mg	Contagem	19	11	30
		% em dose_atual	63,3%	36,7%	100,0%
Total	Contagem		21	11	32
	% em dose_atual		65,6%	34,4%	100,0%

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 19 mostra a chance de pacientes que ingerem uma dose atual de 5 mg e 10~25 mg 1x ao dia serem classificados como pacientes do grupo de desenlaces desfavoráveis. A chance de pacientes do grupo de ingestão de 10~25 mg serem considerados do grupo com desenlaces favoráveis é de 36,7% de se classificarem no grupo com desenlaces desfavoráveis.

Tabela 21 – Estimativa de risco relacionada à dose atual

Estimativa de risco			
	Valor	Intervalo de confiança de 95%	
		Inferior	Superior
Para grupo desfavorável = favorável	1,579	1,203	2,073
N de Casos Válidos	32		

Fonte: Elaborada pela autora.

O valor para o grupo desfavorável comparado ao favorável é de 1,579 (IC: 1,203 – 2,073). Esse resultado mostra diferença entre os grupos.

Gráfico 21 – Dose atual e desenlace desfavorável.

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 21 mostra que os pacientes do grupo de ingestão de 10~25 mg são mais frequentemente classificados no grupo com desenlaces desfavoráveis.

No teste de Testes de comparação de 2 Proporções, houve diferença significativa ($t = 6.2014$, $df = 46.086$, $p\text{-valor} = 1.434e-07$). Como o $p\text{-valor}$ é menor que 0,05 (0,0000001434), rejeitamos a hipótese H_0 . Logo, as evidências sugerem diferença estatística entre a dose atual (0,9375) e os desenlaces desfavoráveis (0,35375), ao nível de 0,05. Ou seja, quanto maior a dose atual mais frequentemente os pacientes se classificam no grupo com desenlaces desfavoráveis.

Tabela 22 – Fobia * desenlace desfavorável

Chances de desenlace desfavorável para fobia					
			Desfavorável		Total
			0	1	
Fobia	0	Contagem	19	10	29
		% em fobia	65,5%	34,5%	100,0%
	1	Contagem	2	1	3
		% em fobia	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Contagem	21	11	32
		% em fobia	65,6%	34,4%	100,0%

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 22 mostra que pacientes que possuem fobia se classificam com porcentagens aproximadas nos grupo que possuem desenlace favorável e desfavorável. O “0” indica ausência de fobia e “1” indica presença de fobia.

Tabela 23 – Estimativa de risco relacionada à fobia

Estimativa de risco			
	Valor	Intervalo de confiança de 95%	
		Inferior	Superior
Razão de chances para fobia (0/1)	,950	,076	11,803
Para grupo desfavorável = 0	,983	,423	2,282
Para grupo desfavorável = 1	1,034	,193	5,534
N de casos válidos	32		

Fonte: Elaborada pela autora.

Os valores para as taxas de comparação de grupo para fobia são de 0,950 (IC: 0,076-11,803). Os valores para o grupo com desenlace desfavorável comparados ao benigno são de 0,983(IC: 0,423-2,282). O grupo com desenlace desfavorável com fobia comparado com o grupo com desenlaces desfavorável sem fobia foi de 1,034 (IC: 0,193 – 5,534).

Gráfico 22 – Pacientes com fobia e seus desenlaces.

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 22 mostra que os pacientes que não apresentam fobia são mais frequentes no grupo com desenlaces favoráveis do que pacientes com outros diagnósticos e que esses pacientes não possuem chances aumentadas de apresentar desenlaces desfavoráveis. O “0” indica ausência de fobia e “1” indica presença de fobia.

No teste de Testes de comparação de 2 Proporções, houve diferença significativa ($t = -2.4978$, $df = 51.45$, $p\text{-valor} = 0.01573$). Como o $p\text{-valor}$ é MENOR que 0,05 (0,01573), rejeitamos a hipótese H_0 . Logo, as evidências sugerem a diferença estatística entre quem possui diagnóstico de fobia (0,09375) e desfecho desfavorável (0,34375), ao nível de 0,05. Ou seja, pacientes que possuem diagnóstico de fobia são mais frequentemente classificados no grupo com melhores desenlaces.

Tabela 24 – Depressão e desenlace desfavorável

Chances de desenlace desfavorável para depressão					
			Desfavorável		Total
			0	1	
Depressão	0	Contagem	14	11	25
		% em depressão	56,0%	44,0%	100,0%
	1	Contagem	7	0	7
		% em depressão	100,0%	0,0%	100,0%
Total	Contagem		21	11	32
	% em depressão		65,6%	34,4%	100,0%

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 24 mostra que pacientes que apresentam depressão (nas várias formas) não possuem chances de se enquadrarem no grupo com desenlace desfavorável. O “0” indica ausência de depressão e “1” indica presença de depressão.

Tabela 25 – Estimativa de risco de depressão e desenlace desfavorável

Estimativa de risco			
	Valor	Intervalo de confiança de 95%	
		Inferior	Superior
Para grupo desfavorável = 0	,560	,396	,793
N de casos válidos	32		

Fonte: Elaborada pela autora.

O valor para o grupo de pacientes com desenlace favorável foi de 0,560 (IC: 0,396-0,793).

Gráfico 23 – Pacientes com depressão e seus desenlaces

Fonte: Elaborado pela autora.

O Gráfico 23 mostra que pacientes com depressão se enquadram mais frequentemente no grupo de pacientes com melhores desenlaces. O “0” indica ausência de depressão e “1” indica presença de depressão.

Tabela 26 – Pânico e desenlace desfavorável

Chances de desenlace desfavorável para pânico			desfavorável		Total
			0	1	
Pânico	0	Contagem	13	7	20
		% em pânico	65,0%	35,0%	100,0%
	1	Contagem	8	4	12
		% em pânico	66,7%	33,3%	100,0%
Total	Contagem		21	11	32
	% em pânico		65,6%	34,4%	100,0%

Fonte: Elaborada pela autora.

A Tabela 26 mostra que pacientes que possuem diagnóstico de pânico possuem aproximadamente as mesmas chances dos pacientes com outros diagnósticos de pertencerem ao grupo com piores desfechos. O “0” indica ausência de pânico e “1” indica presença de pânico.

Tabela 27 – Estimativa de risco de Pânico e desfecho desfavorável

Estimativa de Risco			
	Valor	Intervalo de confiança de 95%	
		Inferior	Superior
Razão de Chances para pânico (0 / 1)	,929	,205	4,210
Para grupo desfavorável = 0	,975	,584	1,629
Para grupo desfavorável = 1	1,050	,387	2,850
N de casos válidos	32		

Fonte: Elaborada pela autora.

Os valores para as taxas de comparação de grupo para pânico são de 0,929 (IC: 0,205-4,210), os valores para o grupo com desfecho desfavorável comparados ao desfecho favorável são de 0,975 (IC: 0,584-1,629) e o grupo com desfecho desfavorável comparado ao com desfecho desfavorável foi de 1,050 (IC: 0,387-2,850). Não houve diferença entre os grupos.

Gráfico 24 – Pacientes com pânico e seus desenlaces.

Fonte: Elaborado pela autora.

Assim, o pânico não se configura como uma variável influenciadora para piores desenlaces em comparação com outros diagnósticos. O “0” indica ausência de pânico e “1” indica presença de pânico.

Tabela 28 – Número amostral e médias para anos de uso e TCE

Estatísticas descritivas		
	N	Média
Anos de uso	43	11,2791
TCE	44	52352,6136
N válido (de lista)	43	

Fonte: Elaborada pela autora.

5.4 Modelo de regressão linear múltipla pelo método de estimação de mínimos quadrados – Variáveis TCE e Anos de Uso

$$\text{LADER} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + e,$$

onde X_1 e X_2 são as variáveis “TCE” e “anosuso”, respectivamente. O modelo estimado é dado por:

$$\text{LADER} = 4,04 + 0,00000482X_1 + 0,00183X_2.$$

Interpretação:

β_0 : Se as variáveis TCE e anos de uso forem fixadas simultaneamente em zero ($X_1 = 0$ e $X_2 = 0$), o escore da escala LADER tende a assumir um valor médio de 4,4.

β_1 : Se aumentarmos em uma unidade a variável TCE (X_1), o escore_LADER tende a aumentar em 0,00000482.

β_2 : Se aumentarmos em uma unidade a variável anos de uso (X_2), o escore da escala LADER tende a aumentar em 0,00183.

Isso significa que quanto maior o TCE do paciente e quanto mais anos de uso de BDZ o paciente apresente o score da escala, maior será a LADER.

6. DISCUSSÃO

Durante o processo de descontinuação abrupta de BDZ do uso crônico de doses terapêuticas, foram estudadas a frequência e a intensidade dos sintomas que geram desconforto e risco ao paciente. Foi possível verificar a ocorrência dos sintomas da síndrome de abstinência mais comuns e mais raros. Os resultados possibilitaram verificar quais são as características clínicas e demográficas dos quadros mais graves, tais como influência do gênero, dose atual, TCE e diagnóstico de fobia, depressão e pânico nos desenlaces favoráveis e desfavoráveis.

Para tanto, utilizamos uma amostra de 34 pacientes. Do ponto de vista estatístico, cabe lembrar que o nosso número amostral foi limitado ao número de pacientes usuários crônicos de benzodiazepínicos disponíveis nos ambulatórios do IPQ FMUSP – Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esses pacientes possuíam entre 5 e 28 de anos de uso ($\bar{x} = 44 + dp = 18,47$) de benzodiazepínicos, com idade entre 26 e 69 anos ($\bar{x} = 44 + dp = 10$), dose diária entre 5 a 25 mg/dia ($\bar{x} = 14,58 + dp = 5$) e TCE ($\bar{x} = 52427,71 + dp = 41166,28$).

A partir da clusterização dos sintomas, com base nos escores da escala DWRS, foi possível observar que, após a abstinência, os pacientes de uso de doses terapêuticas de BDZs apresentam pontuações mais elevadas tanto para primeira, segunda e quarta semanas comparadas ao período basal. Esse aumento de escores também foi observado para a escala LADER. O aumento geral da pontuação nas escalas após descontinuação do uso de doses terapêuticas confirmou que há uma síndrome de descontinuação após a descontinuação abrupta do uso crônico de BDZs em doses terapêuticas baixas. Esse resultado está de acordo com o relatado na literatura de diversos autores, como, por exemplo, Hallstrom e Lader (1981), Pétursson e Lader (1981), Rickels (1981), Shöpf (1981) e Tyrer e col. (1981). Esses estudos, e outros, verificaram a existência da síndrome de abstinência de benzodiazepínicos com a descontinuação abrupta.

Em relação à meia-vida do benzodiazepínico descontinuado, um estudo realizado por Busto e col. (1986), o qual tenta compreender a síndrome de abstinência para benzodiazepínicos de curta e longa duração, verificou que 40 pacientes que utilizaram benzodiazepínicos em doses terapêuticas apresentaram síndrome de abstinência de benzodiazepínicos de longa duração com o diazepam, usado em nosso estudo.

Ainda de acordo com os resultados do presente estudo, Rickels e col (1990) identificaram a síndrome de abstinência em 57 pacientes que utilizaram doses terapêuticas de

benzodiazepínicos de meia e longa duração. Nesse estudo, os autores observam que os pacientes apresentaram sintomas residuais de ansiedade e depressão na escala Hamilton de ansiedade e depressão e que o pico de severidade de retirada ocorreu de 1 a 4 dias após a descontinuação abrupta, arrefecendo até 35 dias.

Pétursson (1994) também já havia identificado síndrome de abstinência de benzodiazepínicos em seu estudo. O autor afirmou que o tratamento com doses normais de benzodiazepínicos resulta em vários padrões sintomáticos, sendo o mais comum a ansiedade e insônia de recuperação de curta duração, que ocorre no prazo de 1 a 4 dias depois da descontinuação e que depende da meia-vida do medicamento. O segundo padrão observado por Pétursson, que corresponde ao que foi observado neste estudo, é o de uma síndrome de abstinência que possui um prazo mais longo, de 10 a 14 dias. Existiria ainda um terceiro padrão que, talvez, segundo os autores, represente o retorno dos sintomas de ansiedade que então persistem até que alguma forma de tratamento seja instituída – hipótese que não foi estudada em nossa base de dados.

Ao pesquisar na literatura, encontramos qual é a intensidade, mas não a frequência, de alguns sintomas que surgem na síndrome de abstinência abrupta de benzodiazepínicos.

A Classificação Internacional de Doenças (CID-11) não identifica frequência nem intensidade de sintomas, mas identifica alguns sintomas como parte da síndrome de abstinência do uso prolongado de sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos. A CID-11 considera que a presença da síndrome de abstinência leve a um cluster de sintomas clinicamente significantes, características fisiológicas e psicológicas, que variam em grau de severidade e duração. Essa síndrome ocorre após a cessação ou redução da medicação, por período prolongado ou em grandes quantidades, ainda que tenha sido em doses terapêuticas padronizadas. Os sintomas, segundo a CID-11 para síndrome de abstinência, incluem ansiedade, agitação psicomotora, insônia, aumento do tremor da mão, náuseas ou vômitos e ilusões ou alucinações visuais, táteis ou auditivas transitórias. Pode haver sinais de hiperatividade autonômica ou de hipotensão postural. O estado de abstinência pode ser complicado por convulsões. Menos comumente, pode haver progressão para uma forma mais grave de delirium, caracterizada por confusão e desorientação, delírios e alucinações visuais, táteis ou auditivas mais prolongadas. Em tais casos, deve-se atribuir um diagnóstico separado de delirium sedativo, hipnótico ou ansiolítico.

Comparando os sintomas descritos no manual da CID-11 com o nosso estudo, foi possível observar a presença desses mesmos sintomas na síndrome de abstinência. Contudo, em nossos estudos, outros sintomas também estavam presentes na síndrome de abstinência,

como câimbras, irritabilidade, vertigens, tristeza e depressão, fraqueza e cansaço, cefaleia, dores musculares ou cólicas, perda de peso, ondas de calor e calafrios, hostilidade, vontade de gritar, desinteresse, perda da memória, dificuldade de concentração e confusão (na clusterização por Delta Máx) e tontura e vertigens, dispneia, parestesia e cansaço (na clusterização por hierarquização). Esses sintomas, que não foram descritos na CID-11, em nossos estudos apresentaram intensidade média ou elevada, e, portanto, há indícios que se incluem na síndrome de abstinência. A taquicardia esteve presente nos sintomas de abstinência em nosso estudo, esse sintoma era relatado na CID-10 e deixou de ser relatado na CID-11.

Os sintomas relacionados a insônia e ansiedade rebote receberam o escore mais alto em ambas as escalas de avaliação. Vikander e col. (2010) em seu estudo também mostrou em seus resultados que uns dos sintomas que apresentam os escores médios mais elevados são os relacionados ao sono. Nesse mesmo estudo, os sintomas de maior gravidade, como despersonalização, desrealização, hostilidade, ataques de pânico, distúrbios de percepção e quadros psicóticos, estão entre os sintomas que possuem resultados mais baixos. Esses resultados corroboraram nossos estudos em ambos os inventários.

Em ambas as escalas de avaliação, a intensidade dos sintomas sofre uma redução na quarta semana, quando comparada às primeira e segunda semanas; porém, quando comparada ao período basal, os pacientes ainda apresentaram resultados mais elevados. Dessa maneira, é possível concluir que, ainda que haja uma piora dos sintomas nas duas primeiras semanas, esses tendem a diminuir de intensidade nas semanas subsequentes. Esses resultados estão de acordo com os resultados de Vikander e col. (2010), por exemplo, que mostrou em sua publicação ocorrer num primeiro momento um aumento na intensidade de sintomas e, ao longo do tempo, esses sintomas sofrem redução em sua intensidade – embora de forma lenta. Em conjunto, os dados da literatura e os do presente estudo apontam para o fato de que a síndrome de abstinência de benzodiazepínicos após o uso prolongado de doses terapêuticas pode cursar um curso protraído.

Usando algoritmos para mineração de dados na clusterização dos pacientes com base em suas evoluções clínicas, foi possível observar que, na escala LADER, exatos 50% da população de pacientes pontuaram 3 ou 4, ou seja, tiveram desenlaces desfavoráveis no processo de descontinuação de BDZ. Os resultados da DWRS foram similares, com a diferença de que a pontuação dos escores de gravidade chegou à pontuação máxima. Não é possível desprezar o fato de que metade da população sofre com sintomas relatados como intensos, ainda que, por esta metodologia ser mais apropriada para amostras muito grandes,

não tenha sido observada uma diferença estatística significativa entre os escores dos sujeitos com ou sem desenlace desfavorável.

A observação de que aproximadamente metade dos pacientes apresenta reações mais intensas de descontinuação foi um resultado similar ao do estudo de descontinuação de BDZ realizado por Heather Ashton (1987), o qual verificou que 48% de seus pacientes obtiveram desenlace favorável, considerado muito bom, após seu estudo de abstinência de benzodiazepínicos, sendo que 22% obtiveram resultados bons, 16% tiveram resultados moderados e 6% obtiveram resultados pobres.

A escala LADER, diferente da DWRS, avalia também os efeitos colaterais associados ao uso dos BDZs. Assim, foi possível observar que, para os sintomas de pontuação grave, os efeitos colaterais são perda da memória, dificuldade de concentração e confusão mental, dificuldade de realizar tarefas motoras e fala pastosa. Assim, não só os sintomas relacionados à ansiedade como também os sintomas colaterais relacionados com a medicação necessitam atenção. Vikander e col. (2010) foi o único, dentro dos estudos publicados sobre descontinuação de benzodiazepínicos, a reportar também os efeitos colaterais dos BDZs.

Embora na literatura estatística, a partir de 1980, o modelo GEE com resposta multinomial já estivesse sendo discutido, e este fosse o melhor modelo para as exigências dos dados avaliados em estudos desse tipo, na literatura médica, em estudos publicados desde a década de 1980, não foi encontrada uma análise estatística que utilizasse o modelo GEE com resposta multinomial para estudos similares ao que foi aqui desenvolvido.

Usando essa metodologia, no teste de regressão linear foi possível verificar a influência da variável TCE sobre o escore das escalas; nesse sentido, quanto maior o TCE do paciente, maior seriam os aumentos de escore apresentado na escala LADER e, portanto, maior seria a probabilidade de desenlace desfavorável.

A existência de uma síndrome de abstinência como descrita no presente estudo não é uma novidade, visto que muitos autores relataram em seus estudos a presença desta na interrupção abrupta de benzodiazepínicos (Hollister e col., 1963; Howe, 1980; Leung e Guze, 1983; Fleming, 1983; Ananth, 1983; Moore, 1982; e outros). Entretanto, a maioria dos trabalhos são relatos de casos, de grupo ou havia heterogeneidade na população em relação ao uso de doses terapêuticas ou supraterapêuticas ou mesmo de benzodiazepínicos diferentes.

Descrever quais eram os sintomas presentes na síndrome de abstinência foi um dos objetivos deste estudo. Assim, pelo GEE com resposta multinomial na escala, pudemos identificar quais eram os sintomas e sua intensidade no processo de descontinuação. Foi possível confirmar, de um modo geral, pelas escalas DWRS e LADER, que os pacientes que

se encontravam em abstinência ao longo do experimento (grupo experimental) aumentaram a chance de apresentar uma pontuação mais elevada na escala do que os pacientes que não se encontravam em abstinência. Esses resultados foram estatisticamente significantes. Portanto, a presença da síndrome de descontinuação abrupta de benzodiazepínicos foi confirmada. Avaliamos o comportamento dos sintomas também pelo modelo GEE de ambas as escalas, as quais mostraram que estar em abstinência ao longo do experimento aumenta os escores, confirmando novamente a síndrome de abstinência.

No GEE multinomial, para a escala DWRS, os sintomas significantes foram ansiedade, tontura e vertigens, insônia, tremores, dispneia e cansaço. Isso significa que esses sintomas são mais intensos na descontinuação abrupta do BDZ. Para a escala LADER, os sintomas mais intensos na descontinuação abrupta de BDZ são, em ordem de intensidade, vertigens, hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva e ajustatória, tremores, sensação de despersonalização, sono perturbado, despertar precoce e pesadelos, câimbras, irritabilidade, inquietude e nervosismo e ansiedade.

Na mineração de dados clusterizados, utilizamos o teste qui-quadrado de Pearson com p-valor simulado. Esse teste possibilitou verificar o comportamento dos sintomas que não puderam ser analisados pelo GEE, em virtude dos resultados não possuírem continuidade e apresentarem binariedade, ou seja, os pacientes escolheram as alternativas “0” ou “2”, o que descaracterizou a variável como multinomial.

Dessa maneira, os resultados mostraram que pacientes em abstinência de BDZ ao longo do experimento apresentaram as maiores pontuações para os sintomas Taquicardia, Câimbras, Sudorese, Hipersensibilidade a som e luz, Ataques de pânico, Náuseas e Vômitos, Desconforto abdominal, Diarreia, Perda de força muscular, Movimentos involuntários, Cefaleia, Desrealização, Alteração de consciência, Alucinações visuais, Alucinações auditivas, Quadros psicóticos e Anorexia para as primeira, segunda e terceira semanas, além do período RE. A significância foi de qui-quadrado de Pearson de 5,26087, e o p-valor foi de 0,03448276 para DWRS.

Nossos resultados mostraram que todos os pacientes apresentaram algum grau de sintomas de descontinuação do BDZ. Esse achado concorda com o estudo realizado por Pétursson e Lader (1981), no qual todos os pacientes apresentaram síndrome de abstinência.

Em nosso estudo, observamos também que, na caracterização dos pacientes com desenlaces desfavoráveis, ou seja, classificados no cluster 1, a maioria é do gênero feminino, corroborando os dados da literatura. Pertencer ao gênero feminino aumenta as probabilidades de o paciente apresentar escores mais elevados, ou seja, os piores resultados, como mostram,

entre outros, os estudos de McHenry e col. (2013), Kessler e col. (2005), Bekker e van Mens-Verhulst (2007), Seedat e col. (2009). O sexo feminino apresentou, segundo nossos resultados, 42,1% mais chances de apresentarem reações de abstinência com sintomas de maior gravidade. O gênero masculino apresentou 23,1% de chances de um desenlace desfavorável.

A dose atual (ingestão de 10 ~ 25 mg), ou seja, a faixa de dose mais elevada dentro da amostra, foi um fator que possui alta probabilidade de o paciente se envolver num desenlace desfavorável, visto que, dentro daqueles que ingeriram a dose de 5 mg, não havia nenhuma paciente classificada no grupo de desenlace desfavorável.

O diagnóstico de fobia foi fator que classificou os pacientes no grupo de desenlace favorável e tal resultado se mostrou significativo. Esse dado concorda com os resultados do estudo realizado por Connor e col. (1998), o qual realizou descontinuação de clonazepam em pacientes com fobia social. Nesse estudo, as taxas de síndrome de abstinência não apresentaram evidências que sugerissem dificuldades significativas na retirada do BDZ.

O diagnóstico de depressão foi fator que classificou os pacientes no grupo de desenlace favorável e tal resultado se mostrou significativo.

O diagnóstico de pânico foi fator que classificou os pacientes no grupo de desenlace favorável e desfavorável, com chances similares.

Quanto maior a TCE do paciente, maior será o escore apresentado na escala LADER.

De maneira geral, as escalas DWRS e LADER corroboraram em seus resultados a presença da síndrome de retirada do BDZ. Ambas as escalas mostraram que, pelo menos, metade da população sofre com sintomas intensos. As reações mais comumente apresentadas são a ansiedade e a insônia, conforme médias referentes à clusterização de DWRS e LADER de nervosismo e ansiedade e sono perturbado, despertar precoce e pesadelos; para a escala DWRS, segundo o modelo GEE, são ansiedade, tontura e vertigens, insônia, tremores, dispneia e cansaço; para a escala LADER, são vertigens, hipersensibilidade tátil, visual, olfativa, auditiva e ajustatória, tremores, sensação de despersonalização, sono perturbado, despertar precoce e pesadelos, câimbras, irritabilidade, inquietude e nervosismo e ansiedade. Ou seja, os sintomas ansiedade e alterações do sono foram classificados como comuns e intensos em todas as avaliações.

7. CONCLUSÃO

Os dados mostraram claramente que há síndrome de abstinência e que essa síndrome tem como os sintomas emergentes mais intensos a ansiedade e a insônia.

Sintomas graves ou potencialmente graves da síndrome de retirada abrupta de BDZ após o uso controlado de doses terapêuticas foram bastante incomuns.

Todos os pacientes apresentaram, em algum momento, algum sintoma da síndrome de abstinência.

Foi possível notar uma piora acentuada dos sintomas emergentes no dia 35.

Dos estudos consultados, não houve aplicação do GEE nem do GEE com resposta multinomial, que é o modelo que atende às exigências desse tipo de dado estatístico.

Os modelos de GEE apontaram que pacientes em abstinência possuem maiores resultados apresentados nas escalas psicológicas em comparação aos pacientes que não se encontravam em abstinência. Esses resultados confirmaram que, com a retirada da droga, há chance de ocorrer uma pontuação mais elevada na escala, e, portanto, a síndrome de abstinência ocorre na retirada de BDZ.

Os dados mostraram que um pouco mais da metade da população de pacientes pontuam sintomas graves, o que não foi um resultado significativo, mas tem uma importância clínica inegável.

Dentre os pacientes com desfechos desfavoráveis, a maioria é do sexo feminino, corroborando dados de pesquisa mundial.

Há uma oscilação de sintomas na questão da gravidade, de uma semana para outra, ao longo de três semanas em relação aos sintomas. Na evolução semanal, os únicos sintomas que se repetiram todos os dias foram ataque de pânico, ansiedade e insônia, tendo a ansiedade os piores scores, seguida da insônia.

A dose atual foi variável, com resultados significantes em todos os testes e modelos avaliados neste estudo, mostrando interferir nas classificações no grupo de pacientes com desfecho desfavorável.

O TCE, apesar de não mostrar aumentar as chances de classificação no grupo com desfechos desfavoráveis, na comparação entre grupos, mostrou influenciar de forma a piorar os scores das escalas, ou seja, à medida em que o TCE aumenta, pior é o score dos pacientes na escala LADER.

Não apenas os sintomas relacionados à ansiedade como também os efeitos colaterais relacionados com a medicação necessitam atenção.

Os pacientes classificados no grupo com desenlaces desfavoráveis, ou seja, que estiveram no cluster 1, possuíam os piores resultados e puderam ser caracterizados de forma demográfica e epidemiológica. As variáveis que mostraram aumentar as chances de classificação no grupo de pacientes com desenlaces desfavoráveis foram anos de uso, antecedentes familiares de 1o grau e diagnóstico de fobia.

Os resultados das escalas DWRS e LADER corroboraram entre si.

8. REFERÊNCIAS

- Agarwal, D, Landon, B. E. (2019). Patterns in Outpatient Benzodiazepine Prescribing in the United States. *Jama Network Open*; 2(1):e187399.
- Ahokas, A., Kaukoranta, J., Wahlbeck, K., & Aito, M. (2001). Estrogen deficiency in severe postpartum depression: Successful treatment with sublingual physiologic 17 β -estradiol: A preliminary study. *The Journal of clinical psychiatry*; 62(5):332-6.
- Albert PS. Longitudinal data analysis <http://seer.ufrgs.br/hcpa> Rev HCPA 2012;32(4) 511
GEE em dados longitudinais (repeated measures) in clinical trials. *Stat Med*. 1999;18(13):1707-32.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H.,... The ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators. (2004b). Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*; 109(Suppl 420):55-64.
- Alvarenga, J. M., Giacomini, K. C., de Loyola Filho, A. I., Uchoa, E., & Firmo, J. O. A. (2014). Uso crônico de benzodiazepínicos entre idosos. *Revista de saúde pública*; 48(6), pp. 866-872.
- Alvarenga, J. M., Giacomini, K. C., Loyola Filho, A. I. D., Uchoa, E., & Firmo, J. O. A. (2014). Chronic use of benzodiazepines among older adults. *Revista de saúde pública*; 48, pp. 866-872.
- Amato, L., Minozzi, S., Vecchi, S., & Davoli, M. (2010). Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (3).
- Ananth, J. (1983). A generic benzodiazepine-reply. *Postgraduate Medicine*; 73(2), p. 52.
- Andrade, L. H, Wang, Y. P, Andreoni, S., Silveira, C. M., Alexandrino-Silva, C., Siu, E. R.,...Viana, M. C. (2012). Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*; 7(2):e31879. Epub 2012/02/22.
- Ashton H. (1987) Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *Br J Addict*; 82, pp. 655-71.
- Ashton, C. H. (2002). *Benzodiazepine abuse*. Drink, drugs and dependence. London: Routledge, pp. 197-212.
- Auchewski L, Andreatini R, Galduroz JC, de Lacerda RB. (2004). Evaluation of the medical orientation for the benzodiazepine side effects. *Rev Bras Psiquiatr*; 26(1):24-31.
- Authier, N., Balayssac, D., Sautereau, M., Zangarelli, A., Courty, P., Somogyi, A. A., & Eschalier, A. (2009). Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome. In: *Annales pharmaceutiques francaises* (Vol. 67, No. 6, pp. 408-413). Elsevier Masson.

- Ayd, J.R. F.J. (1980) Social issues of benzodiazepines; misuse and abuse. *Psychosomatics*; v. 21, pp. 21-5.
- Azevedo, A. J. P., de Araujo, A. A., & Ferreira, M. A. F. (2016). Consumption of anxiolytic benzodiazepines: a correlation between SNGPC data and sociodemographic indicators in Brazilian capitals/Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. *Ciência & Saúde Coletiva*; 21(1), pp. 83-91.
- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2019). Effects of treatment discontinuation in clinical Psychopharmacology. *Psychother Psychosom*; 88(2):65-70.
- Balestrieri, M., Marcon, G., Samani, F., Marini, M., Sessa, E., Gelatti, U., & Donato, F. (2005). Mental disorders associated with benzodiazepine use among older primary care attenders--a regional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 40(4):308-15.
- Ballenger, J. C., Burrows, G. D., DuPont Jr., R. L., Lesser, I. M., Noyes, R., Pecknold, J. C.,... Swinson, R. P. (1988). Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Archives of General Psychiatry*; v45, pp. 413-22.
- Ballinger, G. A. (2013). Using Generalized Estimating Equations for Longitudinal Data Analysis. Recuperado de <http://orm.sagepub.com/content/7/2/127.refs>
- Bard, M. L. (1979). Diazepam withdrawal syndrome: a case with psychosis, seizure and corns.. *American Journal of Psychiatry*; 136, pp. 104-105.
- Bekker, M. H., & van Mens-Verhulst, J. (2007). Anxiety disorders: sex differences in prevalence, degree, and background, but gender-neutral treatment. *Gender medicine*; 4, S178-S193.
- Bernik MA. (1996). Consequências adversas do uso continuado de tranquilizantes benzodiazepínicos: tolerância, dependência e prejuízos nos desempenhos individuais. *Rev Psiquiatr Clín* (São Paulo); 23/24(4/3):36-8.
- Bernik, M. A.; Lotufo Neto, F. (1994). A importância médico social dos transtornos ansiosos. In: Gentil, V.; Lotufo Neto, ed. *Pânico, Fobias e Obsessões*, a experiência do projeto AMBAN. São Paulo: Edusp.
- Bernink, M. A. (1999). *Quatro décadas de experiência*. São Paulo: Edusp, 248p.
- Bismuth, C., Le Bellec, M., Dally, S., & Lagier, G. (1980). Dependence physique aux benzodiazepines. *Nouvelle Press Médicale*; 9, pp. 1941-1945.
- Bögels, S. M., Alden, L., Beidel, D. C., Clark, L. A., Pine, D. S., Stein, M. B., & Voncken, M. (2010). Social anxiety disorder: questions and answers for the DSM-V. *Depression and anxiety*; 27(2), pp. 168-189.
- Borror, Connie M. (2009). *Statistical decision making*. The Certified Quality Engineer Handbook 3rd ed. Milwaukee, WI: ASQ Quality Press. pp. 418-472.

- Braestrup, C., & Squires, R. F. (1977). Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H) diazepam binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 74(9), pp. 3805-3809.
- Braestrup, C., & Squires, R. F. (1978). Pharmacological characterization of benzodiazepine receptors in the brain. *European journal of pharmacology*; 48(3), pp. 263-270.
- Brenner, P. M., Wolf, B., Grohmann, R., & Rüther, E. (1988). Benzodiazepine dependence—aetiological factors, time course, consequences and withdrawal symptomatology: a study of five cases. *Drug and alcohol dependence*; 22(3), pp. 253-261.
- Brouillet, E., Chavoix, C., Bottlaender, M., Khalili-Varasteh, M., Hantraye, P., Fournier, D., Dood, R. H., & Mazière, M. (1991). In vivo bidirectional modulatory effect of benzodiazepine receptor ligands on GABAergic transmission evaluated by positron emission tomography in non-humans primates. *Brain Research*; v. 557, pp. 167-76.
- Brunton, Laurence L.; Knollmann, Björn C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13. Artmed Editora, 2018.
- Busto, U., Sellers, E. M., Naranjo, C. A., Cappell, H., Sanchez-Craig, M., & Sykora, K. (1986). Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *New England Journal of Medicine*; 315(14), pp. 854-859.
- Campanha, A. M., Salto, A. B. R., Milhorança, I. A., Bernik, M. B., Wang, Y. P., Viana, M. C., & Andrade, L. H. (submitted in 2019). *Benzodiazepine hypnotics and sedatives use in São Paulo, Brazil*; results from the Megacity Mental Health Survey.
- Canton, J., Scott, K. M., & Glue, P. (2012). Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 8, p. 203.
- Citrome, L., & Volavka, J. (1999). Violent patients in the emergency setting. *Psychiatric Clinics of North America*; 22(4), pp. 789-801.
- Cole, R. M. (1998). *Clustering with genetic algorithms*. MSc Dissertation, Department of Computer Science, University of Western Australia.
- Colvin, R. (2008). *Overcoming prescription drug addiction: A guide to coping and understanding*. Omaha, Nebraska: Addicus Books.
- Connor, K. M., & Davidson, J. R. (1998). Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biological Psychiatry*; 44(12), pp. 1286-1294.
- Craparo, R. M. (2007). Significance level. *Encyclopedia of measurement and statistics*; 3, pp. 889-891.
- de las Cuevas C., Sanz, E., & de la Fuente, J. (2003). Benzodiazepines: more “behavioural” addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl)*; 167(3):297-303.

- Demyttenaere K., Bonnewyn, A., Bruffaerts, R., De Girolamo, G., Gasquet, I., Kovess, V., Haro, J.M., & Alonso, J. (2008). Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). *J Affect Disord*; 110(1-2):84-93.
- Deuschle, M., & Lederbogen, F. (2001). Benzodiazepine withdrawal-induced catatonia. *Pharmacopsychiatry*; 34(01), pp. 41-42.
- Dikeos, D.C., & Soldatos, C.R. (2002). The pharmacotherapy of insomnia: efficacy and rebound with hypnotic drugs. Primary Care Companion. *J Clin Psychiatry*; 4: (Suppl 1): pp. 27-32.
- Dodds, T. J. (2017). Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord.*; 19(2).
- Donroe, J. H., & Tetrault, J. M. (2017). Substance use, intoxication, and withdrawal in the critical care setting. *Critical care clinics*; 33(3), pp. 543-558.
- Douma, S. L., Husband, C., O'donnell, M. E., Barwin, B. N., & Woodend, A. K. (2005). Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *Advances in Nursing Science*; 28(4), pp. 364-375.
- DSM-IV-R American Psychiatric Association (Pub.). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1995.
- Dupont, R. L. (1988). Abuse of Benzodiazepines: The Problems and the Solutions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*; 14(sup1), pp. 1-69.
- Edwards, J.L. (2000). Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatr. Pulmonol.*; 30(4):330-44.
- Einarson, A., Selby, P., & Koren, G. (2001). Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*; 26(1), p. 44.
- Fernando, L.; & Sagi, E. (1985). Alprazolam withdrawal syndrome. *Canadian Journal of Psychiatry*; v31, p. 488.
- File, S.E. (1984). The neurochemistry of anxiety. In: Burrows, G. D.; Norman, T. R.; Davies, B., eds. *Antianxiety agents*. Amsterdam: Elsevier, 1984.
- Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M., & Ware, J. H. *Applied longitudinal analysis*. Hoboken, New Jersey, USA: Wiley; 2004.
- Fleming, J. A. (1983). Triazolam abuse. *Canadian Medical Association Journal*; 129(4), pp. 324-5.

- Fluyau, D., Revadigar, N., & Manobianco, B. E. (2018). Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. *Therapeutic advances in psychopharmacology*; 8(5), pp. 147-168.
- Fulton, A.; Norman, T. R., & Burrows, G. D. Benzodiazepines: Receptors and clinical implications of molecular mechanisms. In: Burrows, G. D.; Norman, T. R.; & Davies, B., eds. *Antianxiety agents*. Amsterdam: Elsevier, 1984
- Garson, G. D. (2012). *Hierarchical linear modeling: Guide and applications*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Godambe, V. P. (1960). An optimum property of regular maximum likelihood estimation. *Ann Math. Statist.*; 31, pp. 1208-1212.
- Godambe, V. P., & Thompson, M. E. (1989). An extension of quasi-likelihood methods: Theory. *Econometrika*; 52, pp. 681-700.
- Godambe, V. P.; & Thompson, M. E. (1989). An extension of quaise-likelihood estimation. *Journal of Statistical Planning and Inference*; 22, pp. 137-152.
- Gorenstein, C., Bernik, M. A., Pompéia, S., & Marcourakis, T. (1995). Impairment of performance associated with long-term use of benzodiazepines. *Journal of Psychopharmacology*; 9(4), pp. 313-318.
- GraphPad software. Interpreting P Values. The Prism Guide to Interpreting Statistical Results. Recuperado de: http://www.graphpad.com/articles/interpret/principles/p_values.htm. Acesso em 16 de abril de 2019.
- Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). Move over anova: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the archives of general psychiatry. *Archives of general psychiatry*; 61(3), pp. 310-317.
- Guidotti, A. (1980). Pharmacological and biochemical evidence for an interaction between the benzodiazepine and GABA receptors. In: Pepeu, G.; Kuhar, M. J.; & Enna, S. J., eds. *Receptors for Neurotransmitters and Peptide hormones*. New York: Raven Press.
- Guimarães, L. S. P., & Hirakata, V. N. (2012). Uso do Modelo de Equações de Estimativas Generalizadas na análise de dados longitudinais. *Revista HCPA*. Porto Alegre: vol. 32, n. 4, pp. 503-511.
- Haefely, W. (1990, February). The GABA-benzodiazepine interaction fifteen years later. *Neurochem Res*; 15(2):169-74.
- Haefely, W., Martin, J. R., & Schoch, P. (1990). Novel anxiolytics that act as partial agonists at benzodiazepine receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*; 11(11), pp. 452-456.
- Hardin, J. W., & Hilbe, J. M. (2002). *Generalized estimating equations*. London: Chapman and Hall/CRC.

- Højsgaard, S. (2006, May). The doBy package. *The Newsletter of the R Project*; v. 6/2, 6, p. 47.
- Hollister L. E. (1983). *Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs*. 2. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Hollister L. E., Bennett, J. L., Kimbell, I., Savage, C., & Overall, J. E. (1963). Diazepam in newly admitted schizophrenics. *Diseases of the Nervous System*; v. 24, pp. 746-50
- Hollister L. E., Müller-Oerlingerhausen, B., Rickels, K., & Shader, R. I. (1993). Clinical use of the benzodiazepines. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; v. 13, pp. 1S-169S. Supplement.
- Hollister, L. E., Motzenbecker, F. P., & Degan, R. O. (1961). Withdrawal reactions from chlordiazepoxide ("Librium"). *Psychopharmacologia*; 2, pp. 63-68.
- Howe, J. G. (1980). Lorazepam withdrawal seizures. *Br. med. J.*; 280(6224): 1163-1164.
- Hruschka, E. R., Ebecken, N. F. F. A *Genetic algorithm for cluster analysis*. IEEE Transactions on Evolutionary Computation, 2001.
- Jaffe, R., Gibson, & E. (1986). Clonazepam withdrawal psychosis. *Journal of clinical Psychopharmacology*; v. 6, p. 193.
- Kahan, B. B., & Haskell, R. F. (1985). Lorazepam withdrawal and seizures. *American Journal of Psychiatry*; v. 141, pp. 1011-2.
- Kantor, S. J. (1986). A difficult alprazolam withdrawal. *Journal of clinical psychopharmacology*; 6(2), pp. 124-125.
- Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M.,... Walker, J.R. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress, and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*; 14(Suppl 1):S1.
- Kessler, R. C., Brandenburg, N., Lane, M., Roy-Byrne, P., Stang, P. D., Stein, D. J., & Wittchen, H. U. (2005). Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological medicine*; 35(7), pp. 1073-1082.
- Krueger, C., & Tian, L. (2004). A comparison of the general linear mixed model and repeated measures ANOVA using a dataset with multiple missing data points. *Biological research for nursing*; 6(2), pp. 151-157.
- Lader, M. (1984). Benzodiazepine dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 8(1), pp. 85-95.
- Lader, M. (2011). Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction*; 106(12), pp. 2086-2109.

- Lader, M. (2014). Benzodiazepine harm: how can it be reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*; 77(2), pp. 295-301.
- Lader, M., & Kyriacou, A. (2016). Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*; 18(1):8.
- Lader, M., & Olajide, D. (1987). A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *Journal of clinical psychopharmacology*; 7(1), pp. 11-15.
- Laranjeira, R., & Castro, L. A. (1999). 15. Potencial de Abuso de Benzodiazepínicos. In: Bernik, M. A. ed. *Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência*, São Paulo: EdUSP, p. 187.
- Leung, F. W., & Guze, P. A. (1983). Diazepam withdrawal. *The western Journal of Medicine*; v. 138, pp. 98-100.
- Levy, A. B. (1984). Delirium and seizures due to abrupt alprazolam withdrawal: case report, *Journal of Clinical Psychiatry*; 45, pp. 38-39.
- Liang, K. Y., Zeger, (1986). S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*; 73(1):13-22
- Liu, M., Wei, L., & Zhang, J. (2006). Review of guidelines and literature for handling missing data in longitudinal clinical trials with a case study. *Pharmaceutical Statistics*; 5(1):7-18
- MA, Y., Mazumdar, M., & Memtsoudis, S. G. (2012). Beyond Repeated measures ANOVA: advanced statistical methods for the analysis of longitudinal data in anesthesia research. *Regional anesthesia and pain medicine*; 37(1), p. 99.
- Magidson, J., & Vermunt, J. K. (2001). Latent class factor and cluster models, biplots and related graphical displays. *Sociol. Methodol*; 31, pp. 223-264.
- Magrini, N., Vaccheri, A., Parma, E., D'Alessandro, R., Bottoni, A., Occhionero, M., & Montanaro, N. (1996). Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *European journal of clinical pharmacology*; 50(1-2), pp. 19-25.
- Martin-Kleisch, A., & Zulfiqar, A. A. (2017, May). Étude rétrospective de l'évaluation et de la prise en charge du syndrome de sevrage brutal en benzodiazépine en milieu hospitalier entre 2000 et 2015. In: *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Vol. 75, No. 3, pp. 196-208). Elsevier Masson.
- McElhatton, P. R. (1994). The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*; 8:461-75.
- Meehan, K., Zhang, F., David, S., Tohen, M., Janicak, P., Small, J.,... Breier, A. (2001). A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *Journal of clinical psychopharmacology*; 21(4), pp. 389-397.

- Michellini, S., Cassano, G. B., Frare, F., & Perugi, G. (1996). Long-term use of disorders. *Pharmacopsychiatry*; 29(04), PP. 127-134.
- Miller, N. S. (1995). Liability and efficacy from long-term use of benzodiazepines. Documentation and interpretation. *Psychiat Ann*; 25:166-73.
- Miller, N. S., & Gold, M.S. (1991). Abuse, addiction, tolerance and dependence to benzodiazepines in medical and nonmedical populations. *Am J Drug Alc Abuse*; 17:27-37.
- Mohler, H. T., & Okada, T. (1977b). Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*; 198(4319), pp. 849-851.
- Möhler, H., & Okada, T. (1977a). Properties of 3H-diazepam binding to benzodiazepine receptors in rat cerebral cortex. *Life Sciences*; 20(12), pp. 2101-2110.
- Moore, C. (1982, September 4). Oxazepam withdrawal syndrome. *The medical Journal Of Australia*; p. 220.
- Mranzcp, C. P. (1980). Benzodiazepine withdrawal syndromes. *New Zealand Medical Journal*; 92, pp. 94-96.
- Myers, J. L., Well, A. D., & Lorch Jr., R. F. (2010). *The t distribution and its applications*. 3rd ed. New York, NY: Routledge. pp. 124-153.
- Nissen, T., & Wynn, R. (2014). The history of the case report: a selective review. *JRSM open*; 5(4), 2054270414523410.
- Noyes, R., Clancy, J., Coryell, W. H., Crowe, R. R., Chaudhry, D. R., & Domingo, D. V. (1985). A withdrawal syndrome after abrupt discontinuation of alprazolam. *The American journal of psychiatry*; 142(1):114-6.
- Noyes, R., Perry, P. J., Crowe, R. R., Coryell, W. H., Clancy, J., YWDA, T.; & Gabel, J. (1986). Single case study: seizures following withdrawal of alprazolam. *Journal of Nervous and Mental Disease*; 174, pp. 50-52.
- O'Brien, C. P. (2005). Benzodiazepine use, abuse and dependence. *J Clin. Psychiatry*; 66:28-33.
- Organização Mundial da Saúde. (1997). *CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; vol. 1.
- Paprocki, J. (1990). O emprego de ansiolíticos benzodiazepínicos pelo clínico geral e por especialistas não psiquiatras. *Arq Bras Med*; 64(5), pp. 305-12.
- Parker, G., & Brotchie, H. (2010). Gender differences in depression. *International review of psychiatry*; 22(5), pp. 429-436.

- Peh, L. H., & Mahendran, R. (1989). Psychiatric complications of Erimin abuse. *Singapore medical journal*; 30(1), pp. 72-73.
- Pétursson, H. (1994). The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*; 89(11), pp. 1455-1459.
- Pétursson, H., & Lader, M. H. (1981). Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 283(6292), pp. 643-645.
- Pétursson, H., & Lader, M. H. (1984). Dependence on Tranquillizers; *Maudsley Monograph No. 28*. Oxford: Oxford University Press.
- Polc, P., Möhler, H., & Haefely, W. (1974). The effect of diazepam on spinal cord activities: possible sites and mechanisms of action. *Naunyn-Schiedebergs Archives Pharmacol.*; v. 294, pp. 319-337.
- Quarantini, L. C., Nogueira, L. B., Rocha, M., Netto, L. R., & de Sena, E. P. (2011). Ansiolíticos Benzodiazepínicos. In: Sena, E. D., Miranda-Scippa, A., Quarantini, L. C., & Oliveira, I. R. *Psicofarmacologia Clínica*. 3 ed. Rio de Janeiro: MedBook, pp. 261- 272.
- Rickels, K. (1981). Recent advances in anxiolytic therapy. *The Journal of clinical psychiatry*; 42(11 Pt 2):40-4.
- Rickels, K., Case, W. G., Schweizer, E., Garcia-Espana, F., & Fridman, R. (1991). Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry*; 148(6), pp. 757-761.
- Rickels, K., Schweizer, E., Case, W. G., & Greenblatt, D. J. (1990). Long-term therapeutic use of benzodiazepines: I. Effects of abrupt discontinuation. *Archives of General Psychiatry*; 47(10), pp. 899-907.
- Roberts, K., & Vass, N. (1986). Schneiderian first-rank symptoms caused by benzodiazepine withdrawal. *The British Journal of Psychiatry*; 148(5), pp. 593-594.
- Saari, T. I., Uusi-Oukari, M., Ahonen, J., & Olkkola, K. T. (2011). Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacological Reviews*; 63:243-67.
- Santos, C., Olmedo, R. E., & Kim, J. (2017). Sedative-hypnotic drug withdrawal syndrome: recognition and treatment [digest]. *Emergency medicine practice*; 19(3 Suppl Points & Pearls), S1-S2.
- Saxon, L., Hjendahl, P., Hiltunen, A. J., & Borg, S. (1997). Effects of flumazenil in the treatment of benzodiazepine withdrawal—a double-blind pilot study. *Psychopharmacology*; 131(2), pp. 153-160.
- Schneemilch, C., & Brinkers, M. (2015). The addicted patient in anaesthesia-benzodiazepine dependence. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*; 50(6), pp. 416-23.

- Scröpf, J. (1981), J. Ungewöhnliche Entzugssymptome nach Benzodiazepin-Langzeitbehandlungen. In: *Der Nervenarzt*; 52(5), pp. 288-292.
- Seedat, S., Williams, D. R., Herman, A. A., Moomal, H., Williams, S. L., Jackson, P. B., ... & Stein, D. J. (2009). Mental health service use among South Africans for mood, anxiety and substance use disorders. *South African Medical Journal*; 99(5).
- Sim, M. G., Khong, E., Wain, T. D. (2007). The prescribing dilemma of benzodiazepines. *Aust Fam Physician*; 36(11):923-6.
- Sirkin, R. M. (2005). *Two-sample t tests. Statistics for the Social Sciences*. 3rd ed. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications, Inc. pp. 271-316.
- Snyder, S. H. (1981). Opiate and benzodiazepine receptors. *Psychosomatics*; v. 22, p. 986-9.
- Solomon, M. B., & Herman, J. P. (2009). Sex differences in psychopathology: of gonads, adrenals and mental illness. *Physiology & behavior*; 97(2), pp. 250-258.
- Soyka, M. (2015). *Medikamentenabhängigkeit*. Stuttgart, Germany: Schattauer.
- Soyka, M. (2017). Treatment of Benzodiazepine Dependence. *New England Journal of Medicine*; 376(12), pp. 1147-1157.
- Soyka, M., & Batra, A. (2014). BenzodiazepinAbhängigkeit. In: Vorderholzer, U., & Hohagen, F., eds. *Therapie psychischer Erkrankungen State of the Art*. Munich, Germany: Urban and Fischer, pp. 55-62.
- Squires, R., Naquet, R., Riche, D., & Braestrup, C. (1979). Increased thermolability of benzodiazepine receptors in cerebral cortex of a baboon with spontaneous seizures: a case report. *Epilepsia*; 20(3), pp. 215-221.
- Stahl, S. M. (2010). *Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Stein, M. B., Ravindran, L. N., Simon, N. M., Liebowitz, M. R., Khan, A., Brawman-Mintzer, O., ... & Pollack, M. H. (2010). Levetiracetam in generalized social anxiety disorder: a double-blind, randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*; 71(5), pp. 627-631.
- Stewart, R. B., Salem, R. B., & Springer, P. K. (1980). Withdrawal. *Am. J. Psychiat*; 137: 1113-1114. A case report of lorazepam.
- Svenson, S. E., & Hamilton, R. G. (1966). A critique of overemphasis on side-effects with the psychotropic drugs: an analysis of 18,000 chlordiazepoxide-treated cases. *Current Therapeutics Research*; 8, pp. 455-464.
- Tan, K. R., Rudolph, U., & Luscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines: GABA A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosc*; 34(4):188-97.

- Touloumis, A. (2015). Package multgee: a generalized estimating equations solver for multinomial responses. *Journal of Statistical Software*; 641, pp. 1-14.
- Touloumis, A., Agresti, A., & Kateri, M. (2013). GEE for multinomial responses using a local odds ratios parameterization. *Biometrics*; 69(3), pp. 633-640.
- Twisk, J. W., & De Vente, W. (2008). The analysis of randomised controlled trial data with more than one follow-up measurement. A comparison between different approaches. *European journal of epidemiology*; 23(10), pp. 655-660.
- Tyrer, P., Rutherford, D., & Huggett, T. (1981). Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *The Lancet*; 317(8219), pp. 520-522.
- Uzun, S., Kozumplik, O., Jakovljević, M., & Sedić, B. (2010). Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*; 22(1), pp. 90-93.
- Vikander, B., Koechling, U. M., Borg, S., Tönne, U., & Hiltunen, A.J. (2010). Benzodiazepine tapering: a prospective study. *Nord J Psychiatry*; 64:273---82.
- Voyer, P., Cohen, D., Lauzon, S., & Collin, J. (2004). Factors associated with psychotropic drug use among community-dwelling older persons: A review of empirical studies. *BMC nursing*; 3(1), 3.
- Wang, M. (2014). Generalized estimating equations in longitudinal data analysis: a review and recent developments. *Advances in Statistics*; vol. 2014, Article ID 303728, 11p.
- Washton, A. M., & Zweben, J. E. (2011). *Treating alcohol and drug problems in psychotherapy practice: Doing what works*. New York: The Guilford Press.
- Wasserstein, R. L., & Lazar, N. A. (2016). The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose. *The American Statistician*; 70(2), pp. 129-133.
- Wilson, M. P., MacDonald, K., Vilke, G. M., & Feifel, D. (2012). A comparison of the safety of olanzapine and haloperidol in combination with benzodiazepines in emergency department patients with acute agitation. *The Journal of emergency medicine*; 43(5), pp. 790-797.
- World Health Organization. (2018). *ICD-11. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics*. 11th Revision.
- Yan, J. (2002). Geepack: yet another package for generalized estimating equations. *R-news*; 2(3), pp. 12-14.
- Yan, J., & Fine, J. (2004). Estimating equations for association structures. *Statistics in medicine*; 23(6), pp. 859-874.
- Zeger, S. L., Liang, K. Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*; 42(1):121-30.

9. ANEXO

Tabela empilhada GEE – DWRS

ID	time	time2	Grupo	Droga	Sint_A	Sint_B	Sint_C	Sint_D	Sint_E	Sint_F	
1	0	BASAL	Experimental	0	0	missing	0	1	1	0	0,333333
1	1	DWRS 14	Experimental	0	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing
1	2	DWRS 21	Experimental	0	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing
1	3	DWRS 35	Experimental	0	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing
1	4	RE	Experimental	0	4	5	0	10	7	4	4,285714
2	0	BASAL	Controle	1	0	0	0	0	1	0	0,285714
2	1	DWRS 14	Controle	1	0	0	0	1	1	0	0,428571
2	2	DWRS 21	Controle	1	0	0	0	2	1	0	0,571429
2	3	DWRS 35	Controle	0	3	6	0	5	10	0	3,428571
2	4	RE	Controle	0	4	3	1	1	2	1	1,714286
3	0	BASAL	Experimental	0	0	2	3	1	1	0	1
3	1	DWRS 14	Experimental	0	2	2	2	2	1	0	1,285714
3	2	DWRS 21	Experimental	0	4	6	4	6	2	0	3,142857
3	3	DWRS 35	Experimental	0	3	4	8	6	5	0	3,714286
3	4	RE	Experimental	0	4	3	9	11	3	0	4,285714
4	0	BASAL	Experimental	0	0	1	0	3	2	0	0,857143
4	1	DWRS 14	Experimental	0	1	2	0	5	2	0	1,428571
4	2	DWRS 21	Experimental	0	3	2	2	4	3	0	2
4	3	DWRS 35	Experimental	0	3	2	0	7	10	2	3,428571
4	4	RE	Experimental	0	1	2	0	6	6	0	2,142857
5	0	BASAL	Controle	1	3	1	0	1	2	0	1,142857
5	1	DWRS 14	Controle	1	1	2	0	3	3	0	1,428571
5	2	DWRS 21	Controle	1	1	3	0	4	0	0	1,285714
5	3	DWRS 35	Controle	0	3	7	1	5	3	0	2,714286
5	4	RE	Controle	0	6	5	0	5	7	0	3,285714
6	0	BASAL	Experimental	0	0	1	0	1	0	0	0,285714
6	1	DWRS 14	Experimental	0	6	3	1	6	3	4	3,285714
6	2	DWRS 21	Experimental	0	missing	0	0	0	0	0	0
6	3	DWRS 35	Experimental	0	4	8	2	3	3	1	3
6	4	RE	Experimental	0	10	2	3	7	4	3	4,142857
7	0	BASAL	Experimental	0	2	0	0	4	2	0	1,142857
7	1	DWRS 14	Experimental	0	0	0	0	2	2	0	0,571429
7	2	DWRS 21	Experimental	0	8	2	0	5	10	0	3,571429
7	3	DWRS 35	Experimental	0	1	0	0	3	1	0	0,714286
7	4	RE	Experimental	0	4	1	0	5	4	0	2
8	0	BASAL	Experimental	0	1	1	0	2	2	0	0,857143
8	1	DWRS 14	Experimental	0	1	7	2	5	2	0	2,428571
8	2	DWRS 21	Experimental	0	1	3	0	5	6	0	2,142857
8	3	DWRS 35	Experimental	0	3	3	0	5	5	0	2,285714
8	4	RE	Experimental	0	9	8	0	7	7	0	4,428571
9	0	BASAL	Experimental	0	0	0	0	2	2	0	0,571429
9	1	DWRS 14	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0
9	2	DWRS 21	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0
9	3	DWRS 35	Experimental	0	missing	0	0	0	0	0	0
9	4	RE	Experimental	0	3	2	0	7	5	1	2,571429
10	0	BASAL	Experimental	0	2	2	0	2	0	0	0,857143
10	1	DWRS 14	Experimental	0	2	3	1	1	0	0	1
10	2	DWRS 21	Experimental	0	2	3	0	3	0	0	1,142857
10	3	DWRS 35	Experimental	0	7	12	4	15	6	0	6,285714
10	4	RE	Experimental	0	3	6	3	10	1	0	3,285714
11	0	BASAL	Controle	1	2	2	0	1	2	0	1,142857
11	1	DWRS 14	Controle	1	2	1	0	1	3	0	1,142857
11	2	DWRS 21	Controle	1	6	3	0	5	4	0	2,714286
11	3	DWRS 35	Controle	0	1	5	2	4	3	2	2,428571
11	4	RE	Controle	0	5	6	0	6	5	0	3,142857
12	0	BASAL	Controle	1	0	0	0	1	0	0	0,285714
12	1	DWRS 14	Controle	1	0	0	0	1	0	0	0,285714
12	2	DWRS 21	Controle	1	0	1	0	0	0	0	0,285714
12	3	DWRS 35	Controle	0	0	0	0	1	2	0	0,428571
12	4	RE	Controle	0	3	4	0	3	2	0	1,714286
13	0	BASAL	Controle	1	1	0	0	1	5	0	1,142857
13	1	DWRS 14	Controle	1	0	0	0	0	0	0	0,142857
13	2	DWRS 21	Controle	1	missing	0	0	0	0	0	0,166667
13	3	DWRS 35	Controle	0	2	1	0	3	5	0	1,571429
13	4	RE	Controle	0	6	3	0	9	5	0	3,285714

14	0	BASAL	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	DWRS 14	Experimental	0	7	9	2	10	2	0	4,285714
14	2	DWRS 21	Experimental	0	6	5	0	7	2	2	3,142857
14	3	DWRS 35	Experimental	0	8	6	0	8	1	3	3,714286
14	4	RE	Experimental	0	9	8	2	14	6	0	5,571429
15	0	BASAL	Experimental	0	2	2	0	2	4	0	1,428571
15	1	DWRS 14	Experimental	0	4	5	2	6	1	1	2,714286
15	2	DWRS 21	Experimental	0	4	8	8	7	8	3	5,428571
15	3	DWRS 35	Experimental	0	4	8	0	8	7	1	4
15	4	RE	Experimental	0	7	5	1	10	6	0	4,142857
16	0	BASAL	Experimental	0	4	1	0	2	2	2	1,571429
16	1	DWRS 14	Experimental	0	4	4	0	6	1	1	2,285714
16	2	DWRS 21	Experimental	0	3	1	0	2	3	0	1,285714
16	3	DWRS 35	Experimental	0	missing	0	0	0	0	0	0
16	4	RE	Experimental	0	4	7	0	13	6	2	4,571429
17	0	BASAL	Experimental	0	1	5	0	3	1	0	1,428571
17	1	DWRS 14	Experimental	0	13	12	2	18	6	1	7,428571
17	2	DWRS 21	Experimental	0	5	4	3	15	6	0	4,714286
17	3	DWRS 35	Experimental	0	1	3	1	2	2	0	1,285714
17	4	RE	Experimental	0	4	11	0	7	2	0	3,428571
18	0	BASAL	Experimental	0	2	3	0	1	2	0	1,142857
18	1	DWRS 14	Experimental	0	10	9	0	14	0	0	4,714286
18	2	DWRS 21	Experimental	0	missing	0	0	0	0	0	0
18	3	DWRS 35	Experimental	0	2	3	0	3	1	0	1,285714
18	4	RE	Experimental	0	3	10	0	8	2	0	3,285714
22	0	BASAL	Experimental	0	2	3	0	2	2	1	1,428571
22	1	DWRS 14	Experimental	0	0	2	0	1	3	0	0,857143
22	2	DWRS 21	Experimental	0	0	1	0	2	2	0	0,714286
22	3	DWRS 35	Experimental	0	0	0	1	1	0	0	0,285714
22	4	RE	Experimental	0	6	7	0	12	3	0	4
24	0	BASAL	Experimental	0	0	0	6	2	1	0	1,285714
24	1	DWRS 14	Experimental	0	2	0	1	1	2	0	0,857143
24	2	DWRS 21	Experimental	0	0	2	0	3	0	0	0,714286
24	3	DWRS 35	Experimental	0	1	2	1	1	0	1	0,857143
24	4	RE	Experimental	0	0	1	6	9	8	0	3,428571
25	0	BASAL	Controle	1	1	1	2	2	1	0	1,142857
25	1	DWRS 14	Controle	1	0	3	0	2	0	0	0,857143
25	2	DWRS 21	Controle	1	0	1	2	1	0	0	0,714286
25	3	DWRS 35	Controle	0	5	6	0	3	1	0	2,142857
25	4	RE	Controle	0	11	8	0	8	7	3	5,285714
30	0	BASAL	Experimental	0	5	6	1	9	1	0	3,142857
30	1	DWRS 14	Experimental	0	4	6	0	8	1	0	2,714286
30	2	DWRS 21	Experimental	0	4	6	0	4	4	0	2,571429
30	3	DWRS 35	Experimental	0	0	0	0	5	4	0	1,285714
30	4	RE	Experimental	0	4	2	6	8	7	0	3,857143
32	0	BASAL	Experimental	0	1	1	2	1	0	0	0,714286
32	1	DWRS 14	Experimental	0	0	2	0	1	0	0	0,428571
32	2	DWRS 21	Experimental	0	1	1	1	2	1	3	1,285714
32	3	DWRS 35	Experimental	0	5	10	2	9	5	2	4,714286
32	4	RE	Experimental	0	6	6	0	8	0	0	2,857143
				0,1565217	2,8785047	3,216216	0,892857	4,42857	2,660714	0,392857	

Para tabela DWRS ficaram agrupados os seguintes sintomas:

	Variável		sintomas antigos
	Abstrata	nome da Variável	
DWRS	Sintoma A	Sint_Sensorial	1,5,8,22,23
	Sintoma B	Hiperatividade autonômica	2,3,4,7
	Sintoma C	Gastrointestinal	11,12,13,14
	Sintoma D	Ansiedade e Mania rebote	9.10,19,20,24
	Sintoma E	Psiquiátricos e de maior gravidade	6,15,16,17,18
	Sintoma F	Motores, musculares e dores	21,25,26

Tabela empilhada GEE – LADER

ID	time	time2	Grupo	Droga	Sint_A	Sint_B	Sint_C	Sint_D	Sint_E	Sint_F	Sint_G	
1	0	BASAL	Experimental	0	0	1	0	0	0	1	0	0,25
1	1	LADER 14	Experimental	0	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing	0
1	2	LADER 21	Experimental	0	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing	0
1	3	LADER 35	Experimental	0	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing	0
1	4	RE	Experimental	0	3	4	2	8	4	6	0	3,375
2	0	BASAL	Controle	1	1	0	1	0	1	0	3	0,875
2	1	LADER 14	Controle	1	2	1	0	1	0	2	0	0,875
2	2	LADER 21	Controle	1	0	2	0	1	0	3	0	0,875
2	3	LADER 35	Controle	0	0	1	0	3	2	4	0	1,25
2	4	RE	Controle	0	2	1	0	5	1	4	0	1,625
3	0	BASAL	Experimental	0	0	1	1	3	0	1	1	0,875
3	1	LADER 14	Experimental	0	2	2	1	4	3	3	0	1,875
3	2	LADER 21	Experimental	0	2	4	1	7	6	3	0	2,875
3	3	LADER 35	Experimental	0	3	3	1	5	2	4	1	2,375
3	4	RE	Experimental	0	5	2	4	8	2	2	0	2,875
4	0	BASAL	Experimental	0	1	3	0	3	0	1	0	1
4	1	LADER 14	Experimental	0	0	0	1	5	4	3	0	1,625
4	2	LADER 21	Experimental	0	2	1	0	3	0	4	1	1,375
4	3	LADER 35	Experimental	0	2	1	5	5	0	8	0	2,625
4	4	RE	Experimental	0	1	0	3	4	0	7	2	2,125
5	0	BASAL	Controle	1	1	2	1	4	5	2	0	2
5	1	LADER 14	Controle	1	2	1	1	3	2	4	0	1,75
5	2	LADER 21	Controle	1	0	2	0	3	1	0	0	0,875
5	3	LADER 35	Controle	0	2	3	2	4	2	2	1	2
5	4	RE	Controle	0	3	2	0	4	9	4	7	3,625
6	0	BASAL	Experimental	0	0	0	0	0	1	1	1	0,375
6	1	LADER 14	Experimental	0	5	0	3	5	3	1	0	2,125
6	2	LADER 21	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	3	LADER 35	Experimental	0	3	1	3	6	2	2	1	2,25
6	4	RE	Experimental	0	7	1	0	9	7	4	2	3,75
7	0	BASAL	Experimental	0	2	1	0	3	0	2	0	1
7	1	LADER 14	Experimental	0	0	1	0	2	0	2	0	0,625
7	2	LADER 21	Experimental	0	7	0	3	6	6	8	0	3,75
7	3	LADER 35	Experimental	0	1	0	0	2	0	1	0	0,5
7	4	RE	Experimental	0	2	1	1	5	1	4	0	1,75
8	0	BASAL	Experimental	0	1	0	1	2	2	1	1	1
8	1	LADER 14	Experimental	0	3	6	0	6	8	5	0	3,5
8	2	LADER 21	Experimental	0	1	3	2	5	2	5	1	2,375
8	3	LADER 35	Experimental	0	3	3	1	4	4	3	1	2,375
8	4	RE	Experimental	0	8	2	2	6	2	8	1	3,625
9	0	BASAL	Experimental	0	0	0	0	2	0	1	0	0,375
9	1	LADER 14	Experimental	0	0	0	0	3	1	1	2	0,875
9	2	LADER 21	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	1	0,125
9	3	LADER 35	Experimental	0	0	0	0	3	0	1	1	0,625
9	4	RE	Experimental	0	1	1	1	5	7	3	3	2,625
10	0	BASAL	Experimental	0	2	1	0	3	2	0	0	1
10	1	LADER 14	Experimental	0	1	0	1	2	2	0	0	0,75
10	2	LADER 21	Experimental	0	2	0	0	3	1	1	0	0,875
10	3	LADER 35	Experimental	0	5	4	4	10	6	9	3	5,125
10	4	RE	Experimental	0	6	1	1	3	6	5	0	2,75
11	0	BASAL	Controle	1	2	1	0	1	1	1	0	0,875
11	1	LADER 14	Controle	1	3	0	0	3	1	2	1	1,375
11	2	LADER 21	Controle	1	7	1	0	3	6	4	2	3
11	3	LADER 35	Controle	0	1	0	1	4	4	2	0	1,5
11	4	RE	Controle	0	4	3	2	4	5	4	1	2,875
12	0	BASAL	Controle	1	0	0	0	2	1	0	0	0,5
12	1	LADER 14	Controle	1	1	0	0	1	0	0	0	0,375
12	2	LADER 21	Controle	1	1	0	0	0	0	0	1	0,375
12	3	LADER 35	Controle	0	0	2	0	1	2	0	0	0,625
12	4	RE	Controle	0	2	3	0	4	5	3	2	2,375
13	0	BASAL	Controle	1	2	1	0	1	4	4	0	1,625
13	1	LADER 14	Controle	1	0	0	0	0	0	0	0	0,125
13	2	LADER 21	Controle	1	0	0	0	0	0	0	0	0,125
13	3	LADER 35	Controle	0	0	0	2	2	4	6	1	1,875
13	4	RE	Controle	0	4	2	0	5	8	7	4	3,75

14	0	BASAL	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	LADER 14	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	2	LADER 21	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	3	LADER 35	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	4	RE	Experimental	0	7	0	3	8	3	5	2	3,5
15	0	BASAL	Experimental	0	2	2	0	2	2	2	0	1,25
15	1	LADER 14	Experimental	0	4	2	1	7	2	1	1	2,25
15	2	LADER 21	Experimental	0	2	2	4	6	4	5	0	2,875
15	3	LADER 35	Experimental	0	5	5	2	6	4	2	2	3,25
15	4	RE	Experimental	0	8	5	3	7	3	6	0	4
16	0	BASAL	Experimental	0	3	0	0	3	4	2	1	1,625
16	1	LADER 14	Experimental	0	4	1	1	2	1	1	1	1,375
16	2	LADER 21	Experimental	0	5	0	0	2	1	1	0	1,125
16	3	LADER 35	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	4	RE	Experimental	0	3	3	0	9	9	2	3	3,625
17	0	BASAL	Experimental	0	1	0	0	2	1	3	1	1
17	1	LADER 14	Experimental	0	5	6	1	12	3	5	3	4,375
17	2	LADER 21	Experimental	0	4	2	3	5	1	4	1	2,5
17	3	LADER 35	Experimental	0	1	3	0	3	0	1	0	1
17	4	RE	Experimental	0	5	7	0	5	0	4	0	2,625
18	0	BASAL	Experimental	0	2	2	0	3	0	3	0	1,25
18	1	LADER 14	Experimental	0	9	1	0	9	2	3	1	3,125
18	2	LADER 21	Experimental	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	3	LADER 35	Experimental	0	2	0	0	3	2	1	0	1
18	4	RE	Experimental	0	5	5	0	7	1	4	0	2,75
22	0	BASAL	Experimental	0	0	2	1	3	2	3	0	1,375
22	1	LADER 14	Experimental	0	0	1	0	4	6	4	1	2
22	2	LADER 21	Experimental	0	1	1	0	3	6	3	2	2
22	3	LADER 35	Experimental	0	0	0	1	1	1	0	0	0,375
22	4	RE	Experimental	0	5	2	0	9	3	5	0	3
24	0	BASAL	Experimental	0	0	0	0	4	1	1	0	0,75
24	1	LADER 14	Experimental	0	2	0	0	3	2	1	0	1
24	2	LADER 21	Experimental	0	3	1	0	0	1	1	1	0,875
24	3	LADER 35	Experimental	0	0	1	0	3	0	0	0	0,5
24	4	RE	Experimental	0	2	1	4	9	5	3	0	3
25	0	BASAL	Controle	1	1	0	0	3	1	0	0	0,75
25	1	LADER 14	Controle	1	1	0	0	1	1	0	1	0,625
25	2	LADER 21	Controle	1	0	0	0	1	0	2	0	0,5
25	3	LADER 35	Controle	0	7	1	2	3	1	2	1	2,125
25	4	RE	Controle	0	5	5	3	8	4	5	2	4
30	0	BASAL	Experimental	0	2	3	0	3	3	2	1	1,75
30	1	LADER 14	Experimental	0	1	3	0	4	5	2	1	2
30	2	LADER 21	Experimental	0	0	3	1	5	4	6	2	2,625
30	3	LADER 35	Experimental	0	0	0	1	4	3	3	0	1,375
30	4	RE	Experimental	0	2	1	3	3	4	9	1	2,875
32	0	BASAL	Experimental	0	1	0	2	3	3	2	1	1,5
32	1	LADER 14	Experimental	0	0	1	0	2	0	1	1	0,625
32	2	LADER 21	Experimental	0	1	2	2	2	3	3	3	2
32	3	LADER 35	Experimental	0	6	2	2	5	5	9	0	3,625
32	4	RE	Experimental	0	9	2	2	7	5	6	3	4,25

Youtube	Variável Abstrata	nome da Variável	sintomas antigos
LADER	Sintoma A	Sint_Sensorial	9,16,17,18
	Sintoma B	Hiperatividade autonômica	6,7,27
	Sintoma C	Gastrointestinal	19,24,25,26
	Sintoma D	Ansiedade e Mania rebote	1,4,5,8
	Sintoma E	Psiquiátricos e de maior gravidade	2,3,10,12
	Sintoma F	Motores, musculares e dores	11,15,20,21,28
	Sintoma G	Efeitos colaterais de BDZ	13,14,22,23

Modelo GEE com resposta Multinomial

DWRS - Roteiro

```
##### DWRS2 - Cumulative logit
##### Grupo A - Sintoma sensorial (sintomas 1, 5, 8, 22 e 23)

# Chamar o pacote multgee

library(multgee)

# Carregar a base de dados

dwrsd1 <- read.csv("C:/Users/adri/Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_dwrsd.csv",
                  head=T, sep=";", dec=",")

attach(dwrsd1)
```

Sintoma 1

```
> counts <- table(dwrsd1$sint1)
> barplot(counts, main="Sintoma 1", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint1 <- ordLORgee(formula = sint1 ~ factor(time) + factor(Droga),
                          link = "logit",
                          id = ID,
                          repeated = time,
                          data = dwrsd1,
                          LORstr = "category.exch")

> summary(fitd.sint1)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint1 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.6186458	-0.2434882	-0.1089135	0.0000391	-0.0428363	0.9571637

Number of Iterations: 15

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	0.59003	1.16029	0.5085	0.61109
beta20	1.93935	1.23605	1.5690	0.11665
beta30	2.87136	1.19550	2.4018	0.01631 *
beta40	4.20009	1.28424	3.2705	0.00107 **
factor(time)1	-0.89065	0.98553	-0.9037	0.36614
factor(time)2	-0.26313	0.81167	-0.3242	0.74580
factor(time)3	-1.17819	1.50685	-0.7819	0.43428
factor(time)4	-2.16050	1.25357	-1.7235	0.08480 .
factor(Droga)1	-0.10622	1.07280	-0.0990	0.92113

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]	[,16]
[1,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.153	1.153	1.153	1.153	0.823	0.823	0.823	0.823	1.898	1.898	1.898	1.898
[2,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.153	1.153	1.153	1.153	0.823	0.823	0.823	0.823	1.898	1.898	1.898	1.898
[3,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.153	1.153	1.153	1.153	0.823	0.823	0.823	0.823	1.898	1.898	1.898	1.898
[4,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.153	1.153	1.153	1.153	0.823	0.823	0.823	0.823	1.898	1.898	1.898	1.898
[5,]	1.153	1.153	1.153	1.153	0.000	0.000	0.000	0.000	1.024	1.024	1.024	1.024	1.567	1.567	1.567	1.567
[6,]	1.153	1.153	1.153	1.153	0.000	0.000	0.000	0.000	1.024	1.024	1.024	1.024	1.567	1.567	1.567	1.567
[7,]	1.153	1.153	1.153	1.153	0.000	0.000	0.000	0.000	1.024	1.024	1.024	1.024	1.567	1.567	1.567	1.567
[8,]	1.153	1.153	1.153	1.153	0.000	0.000	0.000	0.000	1.024	1.024	1.024	1.024	1.567	1.567	1.567	1.567
[9,]	0.823	0.823	0.823	0.823	1.024	1.024	1.024	1.024	0.000	0.000	0.000	0.000	1.510	1.510	1.510	1.510
[10,]	0.823	0.823	0.823	0.823	1.024	1.024	1.024	1.024	0.000	0.000	0.000	0.000	1.510	1.510	1.510	1.510
[11,]	0.823	0.823	0.823	0.823	1.024	1.024	1.024	1.024	0.000	0.000	0.000	0.000	1.510	1.510	1.510	1.510
[12,]	0.823	0.823	0.823	0.823	1.024	1.024	1.024	1.024	0.000	0.000	0.000	0.000	1.510	1.510	1.510	1.510
[13,]	1.898	1.898	1.898	1.898	1.567	1.567	1.567	1.567	1.510	1.510	1.510	1.510	0.000	0.000	0.000	0.000
[14,]	1.898	1.898	1.898	1.898	1.567	1.567	1.567	1.567	1.510	1.510	1.510	1.510	0.000	0.000	0.000	0.000
[15,]	1.898	1.898	1.898	1.898	1.567	1.567	1.567	1.567	1.510	1.510	1.510	1.510	0.000	0.000	0.000	0.000
[16,]	1.898	1.898	1.898	1.898	1.567	1.567	1.567	1.567	1.510	1.510	1.510	1.510	0.000	0.000	0.000	0.000
[17,]	1.023	1.023	1.023	1.023	1.122	1.122	1.122	1.122	0.966	0.966	0.966	0.966	1.259	1.259	1.259	1.259
[18,]	1.023	1.023	1.023	1.023	1.122	1.122	1.122	1.122	0.966	0.966	0.966	0.966	1.259	1.259	1.259	1.259
[19,]	1.023	1.023	1.023	1.023	1.122	1.122	1.122	1.122	0.966	0.966	0.966	0.966	1.259	1.259	1.259	1.259
[20,]	1.023	1.023	1.023	1.023	1.122	1.122	1.122	1.122	0.966	0.966	0.966	0.966	1.259	1.259	1.259	1.259

	[,17]	[,18]	[,19]	[,20]
[1,]	1.023	1.023	1.023	1.023
[2,]	1.023	1.023	1.023	1.023
[3,]	1.023	1.023	1.023	1.023
[4,]	1.023	1.023	1.023	1.023
[5,]	1.122	1.122	1.122	1.122
[6,]	1.122	1.122	1.122	1.122
[7,]	1.122	1.122	1.122	1.122
[8,]	1.122	1.122	1.122	1.122

[9,]	0.966	0.966	0.966	0.966
[10,]	0.966	0.966	0.966	0.966
[11,]	0.966	0.966	0.966	0.966
[12,]	0.966	0.966	0.966	0.966
[13,]	1.259	1.259	1.259	1.259
[14,]	1.259	1.259	1.259	1.259
[15,]	1.259	1.259	1.259	1.259
[16,]	1.259	1.259	1.259	1.259
[17,]	0.000	0.000	0.000	0.000
[18,]	0.000	0.000	0.000	0.000
[19,]	0.000	0.000	0.000	0.000
[20,]	0.000	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.005070308

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### DWRS2 - Cumulative logit
##### Grupo B - Hiperatividade Autonômica (sintomas 2, 3, 4 e 7)

# Chamar o pacote multgee

> library(multgee)

# Carregar a base de dados

> dwrsd1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_dwrsd.csv",
                    head=T, sep=";", dec=",")

> attach(dwrsd1)
```

Sintoma 2

```
> counts <- table(dwrsd1$sint2)
> barplot(counts, main="Sintoma 2", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint2 <- ordLORgee(formula = sint2 ~ factor(time) + factor(Droga),
                        link = "logit",
                        id = ID,
                        repeated = time,
                        data = dwrsd1,
                        LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Please insert initial values

Sintoma 3


```
> counts <- table(dwrsd1$sint3)
> barplot(counts, main="Sintoma 3", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint3 <- ordLORgee(formula = sint3 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fitd.sint3)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint3 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
	-0.80127	-0.25698	-0.10930	0.00217	-0.01577	0.91484

Number of Iterations: 6

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.44756	0.98441	-0.4546	0.64936
beta20	0.63993	0.99482	0.6433	0.52005
beta30	1.98340	1.05098	1.8872	0.05913 .
beta40	3.34088	1.16588	2.8655	0.00416 **
factor(time)1	-0.27171	0.84617	-0.3211	0.74813
factor(time)2	0.51922	0.96596	0.5375	0.59091
factor(time)3	-0.28028	1.09466	-0.2560	0.79792
factor(time)4	0.02207	0.95927	0.0230	0.98165
factor(Droga)1	1.32256	0.86917	1.5216	0.12810

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16]
[1,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.608 1.608 1.608 1.608 1.688 1.688 1.688 1.688 2.265 2.265 2.265 2.265
[2,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.608 1.608 1.608 1.608 1.688 1.688 1.688 1.688 2.265 2.265 2.265 2.265
[3,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.608 1.608 1.608 1.608 1.688 1.688 1.688 1.688 2.265 2.265 2.265 2.265
[4,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.608 1.608 1.608 1.608 1.688 1.688 1.688 1.688 2.265 2.265 2.265 2.265
[5,] 1.608 1.608 1.608 1.608 0.000 0.000 0.000 0.000 1.893 1.893 1.893 1.893 1.066 1.066 1.066 1.066
[6,] 1.608 1.608 1.608 1.608 0.000 0.000 0.000 0.000 1.893 1.893 1.893 1.893 1.066 1.066 1.066 1.066
[7,] 1.608 1.608 1.608 1.608 0.000 0.000 0.000 0.000 1.893 1.893 1.893 1.893 1.066 1.066 1.066 1.066
[8,] 1.608 1.608 1.608 1.608 0.000 0.000 0.000 0.000 1.893 1.893 1.893 1.893 1.066 1.066 1.066 1.066
[9,] 1.688 1.688 1.688 1.688 1.893 1.893 1.893 1.893 0.000 0.000 0.000 0.000 1.397 1.397 1.397 1.397
[10,] 1.688 1.688 1.688 1.688 1.893 1.893 1.893 1.893 0.000 0.000 0.000 0.000 1.397 1.397 1.397 1.397
[11,] 1.688 1.688 1.688 1.688 1.893 1.893 1.893 1.893 0.000 0.000 0.000 0.000 1.397 1.397 1.397 1.397
[12,] 1.688 1.688 1.688 1.688 1.893 1.893 1.893 1.893 0.000 0.000 0.000 0.000 1.397 1.397 1.397 1.397
[13,] 2.265 2.265 2.265 2.265 1.066 1.066 1.066 1.066 1.397 1.397 1.397 1.397 0.000 0.000 0.000 0.000
[14,] 2.265 2.265 2.265 2.265 1.066 1.066 1.066 1.066 1.397 1.397 1.397 1.397 0.000 0.000 0.000 0.000
[15,] 2.265 2.265 2.265 2.265 1.066 1.066 1.066 1.066 1.397 1.397 1.397 1.397 0.000 0.000 0.000 0.000
[16,] 2.265 2.265 2.265 2.265 1.066 1.066 1.066 1.066 1.397 1.397 1.397 1.397 0.000 0.000 0.000 0.000
[17,] 1.237 1.237 1.237 1.237 0.945 0.945 0.945 0.945 0.979 0.979 0.979 0.979 1.326 1.326 1.326 1.326
[18,] 1.237 1.237 1.237 1.237 0.945 0.945 0.945 0.945 0.979 0.979 0.979 0.979 1.326 1.326 1.326 1.326
[19,] 1.237 1.237 1.237 1.237 0.945 0.945 0.945 0.945 0.979 0.979 0.979 0.979 1.326 1.326 1.326 1.326
[20,] 1.237 1.237 1.237 1.237 0.945 0.945 0.945 0.945 0.979 0.979 0.979 0.979 1.326 1.326 1.326 1.326
[17] [18] [19] [20]
[1,] 1.237 1.237 1.237 1.237
[2,] 1.237 1.237 1.237 1.237
[3,] 1.237 1.237 1.237 1.237
[4,] 1.237 1.237 1.237 1.237
[5,] 0.945 0.945 0.945 0.945
[6,] 0.945 0.945 0.945 0.945
[7,] 0.945 0.945 0.945 0.945
[8,] 0.945 0.945 0.945 0.945
[9,] 0.979 0.979 0.979 0.979
[10,] 0.979 0.979 0.979 0.979
[11,] 0.979 0.979 0.979 0.979
[12,] 0.979 0.979 0.979 0.979
[13,] 1.326 1.326 1.326 1.326
[14,] 1.326 1.326 1.326 1.326
[15,] 1.326 1.326 1.326 1.326
[16,] 1.326 1.326 1.326 1.326
[17,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[18,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[19,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[20,] 0.000 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.001449707

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 4

```
> counts <- table(dwrsd1$sint4)
```

```
> barplot(counts, main="Sintoma 4", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint4 <- ordLORgee(formula = sint4 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fitd.sint4)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint4 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
	-0.728384	-0.241924	-0.113096	0.000578	-0.023447	0.938351

Number of Iterations: 6

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	0.02466	0.67150	0.0367	0.9707
beta20	1.01194	0.69511	1.4558	0.1454
beta30	2.43824	0.59168	4.1209	4e-05 ***
beta40	3.75687	0.58643	6.4064	<2e-16 ***
factor(time)1	-0.52604	0.63630	-0.8267	0.4084
factor(time)2	-0.07842	0.46016	-0.1704	0.8647
factor(time)3	-0.69769	0.80775	-0.8638	0.3877
factor(time)4	-0.79782	0.79335	-1.0056	0.3146
factor(Droga)1	0.96177	0.69077	1.3923	0.1638

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]	[,16]
[1,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.245	1.245	1.245	1.245	3.498	3.498	3.498	3.498	1.884	1.884	1.884	1.884
[2,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.245	1.245	1.245	1.245	3.498	3.498	3.498	3.498	1.884	1.884	1.884	1.884
[3,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.245	1.245	1.245	1.245	3.498	3.498	3.498	3.498	1.884	1.884	1.884	1.884
[4,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.245	1.245	1.245	1.245	3.498	3.498	3.498	3.498	1.884	1.884	1.884	1.884
[5,]	1.245	1.245	1.245	1.245	0.000	0.000	0.000	0.000	1.403	1.403	1.403	1.403	1.009	1.009	1.009	1.009
[6,]	1.245	1.245	1.245	1.245	0.000	0.000	0.000	0.000	1.403	1.403	1.403	1.403	1.009	1.009	1.009	1.009
[7,]	1.245	1.245	1.245	1.245	0.000	0.000	0.000	0.000	1.403	1.403	1.403	1.403	1.009	1.009	1.009	1.009
[8,]	1.245	1.245	1.245	1.245	0.000	0.000	0.000	0.000	1.403	1.403	1.403	1.403	1.009	1.009	1.009	1.009
[9,]	3.498	3.498	3.498	3.498	1.403	1.403	1.403	1.403	0.000	0.000	0.000	0.000	1.875	1.875	1.875	1.875
[10,]	3.498	3.498	3.498	3.498	1.403	1.403	1.403	1.403	0.000	0.000	0.000	0.000	1.875	1.875	1.875	1.875
[11,]	3.498	3.498	3.498	3.498	1.403	1.403	1.403	1.403	0.000	0.000	0.000	0.000	1.875	1.875	1.875	1.875
[12,]	3.498	3.498	3.498	3.498	1.403	1.403	1.403	1.403	0.000	0.000	0.000	0.000	1.875	1.875	1.875	1.875
[13,]	1.884	1.884	1.884	1.884	1.009	1.009	1.009	1.009	1.875	1.875	1.875	1.875	0.000	0.000	0.000	0.000
[14,]	1.884	1.884	1.884	1.884	1.009	1.009	1.009	1.009	1.875	1.875	1.875	1.875	0.000	0.000	0.000	0.000
[15,]	1.884	1.884	1.884	1.884	1.009	1.009	1.009	1.009	1.875	1.875	1.875	1.875	0.000	0.000	0.000	0.000
[16,]	1.884	1.884	1.884	1.884	1.009	1.009	1.009	1.009	1.875	1.875	1.875	1.875	0.000	0.000	0.000	0.000
[17,]	0.624	0.624	0.624	0.624	1.229	1.229	1.229	1.229	1.205	1.205	1.205	1.205	0.977	0.977	0.977	0.977
[18,]	0.624	0.624	0.624	0.624	1.229	1.229	1.229	1.229	1.205	1.205	1.205	1.205	0.977	0.977	0.977	0.977
[19,]	0.624	0.624	0.624	0.624	1.229	1.229	1.229	1.229	1.205	1.205	1.205	1.205	0.977	0.977	0.977	0.977
[20,]	0.624	0.624	0.624	0.624	1.229	1.229	1.229	1.229	1.205	1.205	1.205	1.205	0.977	0.977	0.977	0.977
	[,17]	[,18]	[,19]	[,20]												
[1,]	0.624	0.624	0.624	0.624												
[2,]	0.624	0.624	0.624	0.624												
[3,]	0.624	0.624	0.624	0.624												
[4,]	0.624	0.624	0.624	0.624												
[5,]	1.229	1.229	1.229	1.229												
[6,]	1.229	1.229	1.229	1.229												
[7,]	1.229	1.229	1.229	1.229												
[8,]	1.229	1.229	1.229	1.229												
[9,]	1.205	1.205	1.205	1.205												
[10,]	1.205	1.205	1.205	1.205												
[11,]	1.205	1.205	1.205	1.205												
[12,]	1.205	1.205	1.205	1.205												
[13,]	0.977	0.977	0.977	0.977												
[14,]	0.977	0.977	0.977	0.977												
[15,]	0.977	0.977	0.977	0.977												
[16,]	0.977	0.977	0.977	0.977												
[17,]	0.000	0.000	0.000	0.000												
[18,]	0.000	0.000	0.000	0.000												
[19,]	0.000	0.000	0.000	0.000												
[20,]	0.000	0.000	0.000	0.000												

pvalue of Null model: 0.02927259

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 7

```
> counts <- table(dwrsd1$sint7)
> barplot(counts, main="Sintoma 7", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint7 <- ordLORgee(formula = sint7 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Please insert initial values

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### DWRS2 - Cumulative logit
##### Grupo C - Gastrointestinal (sintomas 11, 12, 13 e 14)

# Chamar o pacote multgee

> library(multgee)

# Carregar a base de dados

> dwrsd1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_dwrsd.csv",
                    head=T, sep=";", dec=",")

> attach(dwrsd1)
```

Sintoma 11

```
> counts <- table(dwrsd1$sint11)
> barplot(counts, main="Sintoma 11 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint11 <- ordLORgee(formula = sint11 ~ factor(time) + factor(Droga),
                           link = "logit",
                           id = ID,
                           repeated = time,
                           data = dwrsd1,
                           LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

OBS: Não houve estimação com nenhuma das outras 3 possíveis estruturas em LORstr.

$\log \theta_{tj't'j'}$	LORstr	Functions	Parameters
ϕ	"uniform"	ordLORgee	1
$\phi^{(t,t')}$	"category.exch"	ordLORgee	L
$\phi(\mu_j - \mu_{j+1})(\mu_{j'} - \mu_{j'+1})$	"time.exch"	Both	$J - 1$
$\phi^{(t,t')}(\mu_j^{(t,t')} - \mu_{j+1}^{(t,t')})(\mu_{j'}^{(t,t')} - \mu_{j'+1}^{(t,t')})$	"RC"	Both	$L(J - 1)$

Table 1: The main options for the marginalized local odds ratios structures in **multgee**.

Sintoma 12

```
> counts <- table(dwrsd1$sint12)
> barplot(counts, main="Sintoma 12 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint12 <- ordLORgee(formula = sint12 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

OBS: Não houve estimação com nenhuma das outras 3 possíveis estruturas em **LORstr**.

$\log \theta_{tjt'j'}$	LORstr	Functions	Parameters
ϕ	"uniform"	ordLORgee	1
$\phi^{(t,t')}$	"category.exch"	ordLORgee	L
$\phi(\mu_j - \mu_{j+1})(\mu_{j'} - \mu_{j'+1})$	"time.exch"	Both	$J - 1$
$\phi^{(t,t')}(\mu_j^{(t,t')} - \mu_{j+1}^{(t,t')})(\mu_{j'}^{(t,t')} - \mu_{j'+1}^{(t,t')})$	"RC"	Both	$L(J - 1)$

Table 1: The main options for the marginalized local odds ratios structures in **multgee**.

Sintoma 13

```
> counts <- table(dwrsd1$sint13)
> barplot(counts, main="Sintoma 13 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint13 <- ordLORgee(formula = sint13 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

OBS: Não houve estimação com nenhuma das outras 3 possíveis estruturas em LORstr.

$\log \theta_{tj't'j'}$	LORstr	Functions	Parameters
ϕ	"uniform"	ordLORgee	1
$\phi^{(t,t')}$	"category.exch"	ordLORgee	L
$\phi(\mu_j - \mu_{j+1})(\mu_{j'} - \mu_{j'+1})$	"time.exch"	Both	$J - 1$
$\phi^{(t,t')}(\mu_j^{(t,t')} - \mu_{j+1}^{(t,t')})(\mu_{j'}^{(t,t')} - \mu_{j'+1}^{(t,t')})$	"RC"	Both	$L(J - 1)$

Table 1: The main options for the marginalized local odds ratios structures in **multgee**.

Sintoma 14

```
> counts <- table(dwrsd1$sint14)
> barplot(counts, main="Sintoma 14 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint14 <- ordLORgee(formula = sint14 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Warning message:

In fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
'Naive' covariance matrix is not positive definite

OBS: Houve estimação de modelo com a estrutura "uniform".

```
> fitd.sint14 <- ordLORgee(formula = sint14 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "uniform")
```

> summary(fitd.sint14)

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: uniform

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint14 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "uniform")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.9509850	-0.0515186	-0.0350518	-0.0001976	0.0930427	0.9740220

Number of Iterations: 5

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	2.11398	0.64072	3.2994	0.00097 ***
beta20	2.62467	0.58165	4.5125	1e-05 ***
beta30	4.66029	1.07806	4.3229	2e-05 ***
factor(time)1	0.10089	0.68585	0.1471	0.88305
factor(time)2	-0.40983	0.65162	-0.6289	0.52939
factor(time)3	0.85139	1.03706	0.8210	0.41167
factor(time)4	-0.31167	0.79007	-0.3945	0.69322
factor(Droga)1	0.16306	0.92529	0.1762	0.86012

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[2,]	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[3,]	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[4,]	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[5,]	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[6,]	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[7,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[8,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[9,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525
[10,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525
[11,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525
[12,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000	1.525	1.525	1.525
[13,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000
[14,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000
[15,]	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	1.525	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.789411

Modelo:

$$\begin{aligned} \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\ = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\ + \beta_5 \text{Droga}. \end{aligned}$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### DWRS2 - Cumulative logit
##### Grupo D – Ansiedade e mania rebote (sintomas 9, 10, 19, 20 e 24)
##### Pacote multgee
```

```
# Chamar o pacote multgee
```

```
> library(multgee)
```

```
# Carregar a base de dados
```

```
> dwrsd1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_dwrsd.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")
```

```
> attach(dwrsd1)
```

Sintoma 9

```
> counts <- table(dwrsd1$sint9)
> barplot(counts, main="Sintoma 9 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint9 <- ordLORgee(formula = sint9 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :

Please insert initial values

Sintoma 10

```
> counts <- table(dwrsd1$sint10)
> barplot(counts, main="Sintoma 10 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint10 <- ordLORgee(formula = sint10 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fitd.sint10)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint10 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.621415	-0.259099	-0.091327	-0.000055	-0.011034	0.977648

Number of Iterations: 8

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-1.62819	0.95139	-1.7114	0.08701 .
beta20	1.57809	0.93475	1.6882	0.09136 .

```

beta30      2.76646 0.93776 2.9501    0.00318 **
beta40      4.37262 0.94723 4.6162    < 2e-16 ***
factor(time)1 -1.59492 0.63819 -2.4991    0.01245 *
factor(time)2 -1.48068 0.82823 -1.7878    0.07381 .
factor(time)3 -2.02014 1.06112 -1.9038    0.05694 .
factor(time)4 -2.86747 0.98593 -2.9084    0.00363 **
factor(Droga)1 -0.66935 0.76301 -0.8772    0.38035

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

[1,] [2,] [3,] [4,] [5,] [6,] [7,] [8,] [9,] [10,] [11,] [12,] [13,] [14,] [15,] [16,]
[1,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.659 1.659 1.659 1.659 1.920 1.920 1.920 1.920 1.288 1.288 1.288 1.288
[2,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.659 1.659 1.659 1.659 1.920 1.920 1.920 1.920 1.288 1.288 1.288 1.288
[3,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.659 1.659 1.659 1.659 1.920 1.920 1.920 1.920 1.288 1.288 1.288 1.288
[4,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.659 1.659 1.659 1.659 1.920 1.920 1.920 1.920 1.288 1.288 1.288 1.288
[5,] 1.659 1.659 1.659 1.659 0.000 0.000 0.000 0.000 0.964 0.964 0.964 0.964 1.395 1.395 1.395 1.395
[6,] 1.659 1.659 1.659 1.659 0.000 0.000 0.000 0.000 0.964 0.964 0.964 0.964 1.395 1.395 1.395 1.395
[7,] 1.659 1.659 1.659 1.659 0.000 0.000 0.000 0.000 0.964 0.964 0.964 0.964 1.395 1.395 1.395 1.395
[8,] 1.659 1.659 1.659 1.659 0.000 0.000 0.000 0.000 0.964 0.964 0.964 0.964 1.395 1.395 1.395 1.395
[9,] 1.920 1.920 1.920 1.920 0.964 0.964 0.964 0.964 0.000 0.000 0.000 0.000 1.715 1.715 1.715 1.715
[10,] 1.920 1.920 1.920 1.920 0.964 0.964 0.964 0.964 0.000 0.000 0.000 0.000 1.715 1.715 1.715 1.715
[11,] 1.920 1.920 1.920 1.920 0.964 0.964 0.964 0.964 0.000 0.000 0.000 0.000 1.715 1.715 1.715 1.715
[12,] 1.920 1.920 1.920 1.920 0.964 0.964 0.964 0.964 0.000 0.000 0.000 0.000 1.715 1.715 1.715 1.715
[13,] 1.288 1.288 1.288 1.288 1.395 1.395 1.395 1.395 1.715 1.715 1.715 1.715 0.000 0.000 0.000 0.000
[14,] 1.288 1.288 1.288 1.288 1.395 1.395 1.395 1.395 1.715 1.715 1.715 1.715 0.000 0.000 0.000 0.000
[15,] 1.288 1.288 1.288 1.288 1.395 1.395 1.395 1.395 1.715 1.715 1.715 1.715 0.000 0.000 0.000 0.000
[16,] 1.288 1.288 1.288 1.288 1.395 1.395 1.395 1.395 1.715 1.715 1.715 1.715 0.000 0.000 0.000 0.000
[17,] 0.723 0.723 0.723 0.723 1.915 1.915 1.915 1.915 1.000 1.000 1.000 1.000 1.264 1.264 1.264 1.264
[18,] 0.723 0.723 0.723 0.723 1.915 1.915 1.915 1.915 1.000 1.000 1.000 1.000 1.264 1.264 1.264 1.264
[19,] 0.723 0.723 0.723 0.723 1.915 1.915 1.915 1.915 1.000 1.000 1.000 1.000 1.264 1.264 1.264 1.264
[20,] 0.723 0.723 0.723 0.723 1.915 1.915 1.915 1.915 1.000 1.000 1.000 1.000 1.264 1.264 1.264 1.264
[17,] [18,] [19,] [20,]
[1,] 0.723 0.723 0.723 0.723
[2,] 0.723 0.723 0.723 0.723
[3,] 0.723 0.723 0.723 0.723
[4,] 0.723 0.723 0.723 0.723
[5,] 1.915 1.915 1.915 1.915
[6,] 1.915 1.915 1.915 1.915
[7,] 1.915 1.915 1.915 1.915
[8,] 1.915 1.915 1.915 1.915
[9,] 1.000 1.000 1.000 1.000
[10,] 1.000 1.000 1.000 1.000
[11,] 1.000 1.000 1.000 1.000
[12,] 1.000 1.000 1.000 1.000
[13,] 1.264 1.264 1.264 1.264
[14,] 1.264 1.264 1.264 1.264
[15,] 1.264 1.264 1.264 1.264
[16,] 1.264 1.264 1.264 1.264
[17,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[18,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[19,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[20,] 0.000 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: <0.0001

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 19

```
> counts <- table(dwrsd1$sint19)
> barplot(counts, main="Sintoma 19 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint19 <- ordLORgee(formula = sint19 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

Sintoma 20

```
> counts <- table(dwrsd1$sint20)
> barplot(counts, main="Sintoma 20 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint20 <- ordLORgee(formula = sint20 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

Sintoma 24

```
> counts <- table(dwrsd1$sint24)
> barplot(counts, main="Sintoma 24 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint24 <- ordLORgee(formula = sint24 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fitd.sint24)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint24 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
	-0.762655	-0.207480	-0.119696	0.001658	-0.049205	0.950795

Number of Iterations: 7

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.44569	1.16416	-0.3828	0.70184
beta20	0.14495	1.09159	0.1328	0.89436
beta30	1.03301	1.11404	0.9273	0.35379
beta40	2.06811	1.11547	1.8540	0.06374 .
factor(time)1	-0.25233	0.78301	-0.3222	0.74726
factor(time)2	0.18478	0.88662	0.2084	0.83491
factor(time)3	-0.77477	1.01161	-0.7659	0.44374
factor(time)4	-1.05573	1.15881	-0.9110	0.36227
factor(Droga)1	1.42820	0.89714	1.5919	0.11140

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]	[,16]
[1,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.033	1.033	1.033	1.033	1.109	1.109	1.109	1.109	0.990	0.990	0.990	0.990
[2,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.033	1.033	1.033	1.033	1.109	1.109	1.109	1.109	0.990	0.990	0.990	0.990
[3,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.033	1.033	1.033	1.033	1.109	1.109	1.109	1.109	0.990	0.990	0.990	0.990
[4,]	0.000	0.000	0.000	0.000	1.033	1.033	1.033	1.033	1.109	1.109	1.109	1.109	0.990	0.990	0.990	0.990
[5,]	1.033	1.033	1.033	1.033	0.000	0.000	0.000	0.000	1.447	1.447	1.447	1.447	1.087	1.087	1.087	1.087
[6,]	1.033	1.033	1.033	1.033	0.000	0.000	0.000	0.000	1.447	1.447	1.447	1.447	1.087	1.087	1.087	1.087
[7,]	1.033	1.033	1.033	1.033	0.000	0.000	0.000	0.000	1.447	1.447	1.447	1.447	1.087	1.087	1.087	1.087
[8,]	1.033	1.033	1.033	1.033	0.000	0.000	0.000	0.000	1.447	1.447	1.447	1.447	1.087	1.087	1.087	1.087
[9,]	1.109	1.109	1.109	1.109	1.447	1.447	1.447	1.447	0.000	0.000	0.000	0.000	1.159	1.159	1.159	1.159
[10,]	1.109	1.109	1.109	1.109	1.447	1.447	1.447	1.447	0.000	0.000	0.000	0.000	1.159	1.159	1.159	1.159
[11,]	1.109	1.109	1.109	1.109	1.447	1.447	1.447	1.447	0.000	0.000	0.000	0.000	1.159	1.159	1.159	1.159
[12,]	1.109	1.109	1.109	1.109	1.447	1.447	1.447	1.447	0.000	0.000	0.000	0.000	1.159	1.159	1.159	1.159
[13,]	0.990	0.990	0.990	0.990	1.087	1.087	1.087	1.087	1.159	1.159	1.159	1.159	0.000	0.000	0.000	0.000
[14,]	0.990	0.990	0.990	0.990	1.087	1.087	1.087	1.087	1.159	1.159	1.159	1.159	0.000	0.000	0.000	0.000
[15,]	0.990	0.990	0.990	0.990	1.087	1.087	1.087	1.087	1.159	1.159	1.159	1.159	0.000	0.000	0.000	0.000

```

[16,] 0.990 0.990 0.990 0.990 1.087 1.087 1.087 1.087 1.159 1.159 1.159 1.159 0.000 0.000 0.000 0.000
[17,] 1.341 1.341 1.341 1.341 1.422 1.422 1.422 1.422 1.649 1.649 1.649 1.649 1.461 1.461 1.461 1.461
[18,] 1.341 1.341 1.341 1.341 1.422 1.422 1.422 1.422 1.649 1.649 1.649 1.649 1.461 1.461 1.461 1.461
[19,] 1.341 1.341 1.341 1.341 1.422 1.422 1.422 1.422 1.649 1.649 1.649 1.649 1.461 1.461 1.461 1.461
[20,] 1.341 1.341 1.341 1.341 1.422 1.422 1.422 1.422 1.649 1.649 1.649 1.649 1.461 1.461 1.461 1.461
[,17] [,18] [,19] [,20]
[1,] 1.341 1.341 1.341 1.341
[2,] 1.341 1.341 1.341 1.341
[3,] 1.341 1.341 1.341 1.341
[4,] 1.341 1.341 1.341 1.341
[5,] 1.422 1.422 1.422 1.422
[6,] 1.422 1.422 1.422 1.422
[7,] 1.422 1.422 1.422 1.422
[8,] 1.422 1.422 1.422 1.422
[9,] 1.649 1.649 1.649 1.649
[10,] 1.649 1.649 1.649 1.649
[11,] 1.649 1.649 1.649 1.649
[12,] 1.649 1.649 1.649 1.649
[13,] 1.461 1.461 1.461 1.461
[14,] 1.461 1.461 1.461 1.461
[15,] 1.461 1.461 1.461 1.461
[16,] 1.461 1.461 1.461 1.461
[17,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[18,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[19,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[20,] 0.000 0.000 0.000 0.000
pvalue of Null model: <0.0001

```

Modelo:

$$\begin{aligned}
& \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\
& = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
& + \beta_5 \text{Droga}.
\end{aligned}$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### DWRS2 - Cumulative logit
##### Grupo E – Psiquiátricos e de maior gravidade (sintomas 6, 15, 16, 17 e 18)
##### Pacote multgee
```

```
# Chamar o pacote multgee
```

```
> library(multgee)
```

```
# Carregar a base de dados
```

```
> dwrsd1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_dwrsd.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")
```

```
> attach(dwrsd1)
```

Sintoma 6

```
> counts <- table(dwrsd1$sint6)
> barplot(counts, main="Sintoma 6 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint6 <- ordLORgee(formula = sint6 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Warning message:

In fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
'Naive' covariance matrix is not positive definite

Sintoma 15

```
> counts <- table(dwrsd1$sint15)
> barplot(counts, main="Sintoma 15 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint15 <- ordLORgee(formula = sint15 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Please insert initial values

Sintoma 16

```
> counts <- table(dwrsd1$sint16)
> barplot(counts, main="Sintoma 16 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint16 <- ordLORgee(formula = sint16 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Please insert initial values

In addition: Warning messages:

- 1: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :
5 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12
- 2: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :
15 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12
- 3: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :
15 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12
- 4: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :
15 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12
- 5: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :
15 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12
- 6: In Deviance.categorical.data.vgam(mu = mu, y = y, w = w, residuals = residuals, :
fitted values close to 0 or 1
- 7: In slot(family, "validparams")(eta, y = y, extra = extra) :
It seems that the nonparallelism assumption has resulted in intersecting linear/additive predictors. Try propodds
() or fitting a partial nonproportional odds model or choosing some other link function, etc.
- 8: In vglm.fitter(x = x, y = y, w = w, offset = offset, Xm2 = Xm2, :
some quantities such as z, residuals, SEs may be inaccurate due to convergence at a half-step

Sintoma 17

```
> counts <- table(dwrsd1$sint17)
> barplot(counts, main="Sintoma 17 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint17 <- ordLORgee(formula = sint17 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")

> summary(fitd.sint17)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint17 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.870679	-0.210413	-0.033284	0.001274	-0.004916	0.970155

Number of Iterations: 11

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.14554	0.85676	-0.1699	0.86511
beta20	1.62386	0.90120	1.8019	0.07156 .
beta30	2.39120	0.87767	2.7245	0.00644 **
beta40	2.94639	0.89467	3.2933	0.00099 ***
factor(time)1	1.14220	0.90293	1.2650	0.20587
factor(time)2	0.14689	0.56444	0.2602	0.79468

```

factor(time)3 -0.23786 1.01091 -0.2353 0.81398
factor(time)4 0.27116 1.05069 0.2581 0.79635
factor(Droga)1 0.91031 0.81377 1.1186 0.26330

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

[.1] [.2] [.3] [.4] [.5] [.6] [.7] [.8] [.9] [.10] [.11] [.12] [.13] [.14] [.15] [.16]
[1,] 0.000 0.000 0.000 0.000 0.815 0.815 0.815 0.815 1.500 1.500 1.500 1.500 4.450 4.450 4.450 4.450
[2,] 0.000 0.000 0.000 0.000 0.815 0.815 0.815 0.815 1.500 1.500 1.500 1.500 4.450 4.450 4.450 4.450
[3,] 0.000 0.000 0.000 0.000 0.815 0.815 0.815 0.815 1.500 1.500 1.500 1.500 4.450 4.450 4.450 4.450
[4,] 0.000 0.000 0.000 0.000 0.815 0.815 0.815 0.815 1.500 1.500 1.500 1.500 4.450 4.450 4.450 4.450
[5,] 0.815 0.815 0.815 0.815 0.000 0.000 0.000 0.000 0.509 0.509 0.509 0.509 0.861 0.861 0.861 0.861
[6,] 0.815 0.815 0.815 0.815 0.000 0.000 0.000 0.000 0.509 0.509 0.509 0.509 0.861 0.861 0.861 0.861
[7,] 0.815 0.815 0.815 0.815 0.000 0.000 0.000 0.000 0.509 0.509 0.509 0.509 0.861 0.861 0.861 0.861
[8,] 0.815 0.815 0.815 0.815 0.000 0.000 0.000 0.000 0.509 0.509 0.509 0.509 0.861 0.861 0.861 0.861
[9,] 1.500 1.500 1.500 1.500 0.509 0.509 0.509 0.509 0.000 0.000 0.000 0.000 1.513 1.513 1.513 1.513
[10,] 1.500 1.500 1.500 1.500 0.509 0.509 0.509 0.509 0.000 0.000 0.000 0.000 1.513 1.513 1.513 1.513
[11,] 1.500 1.500 1.500 1.500 0.509 0.509 0.509 0.509 0.000 0.000 0.000 0.000 1.513 1.513 1.513 1.513
[12,] 1.500 1.500 1.500 1.500 0.509 0.509 0.509 0.509 0.000 0.000 0.000 0.000 1.513 1.513 1.513 1.513
[13,] 4.450 4.450 4.450 4.450 0.861 0.861 0.861 0.861 1.513 1.513 1.513 1.513 0.000 0.000 0.000 0.000
[14,] 4.450 4.450 4.450 4.450 0.861 0.861 0.861 0.861 1.513 1.513 1.513 1.513 0.000 0.000 0.000 0.000
[15,] 4.450 4.450 4.450 4.450 0.861 0.861 0.861 0.861 1.513 1.513 1.513 1.513 0.000 0.000 0.000 0.000
[16,] 4.450 4.450 4.450 4.450 0.861 0.861 0.861 0.861 1.513 1.513 1.513 1.513 0.000 0.000 0.000 0.000
[17,] 0.995 0.995 0.995 0.995 1.147 1.147 1.147 1.147 1.193 1.193 1.193 1.193 1.097 1.097 1.097 1.097
[18,] 0.995 0.995 0.995 0.995 1.147 1.147 1.147 1.147 1.193 1.193 1.193 1.193 1.097 1.097 1.097 1.097
[19,] 0.995 0.995 0.995 0.995 1.147 1.147 1.147 1.147 1.193 1.193 1.193 1.193 1.097 1.097 1.097 1.097
[20,] 0.995 0.995 0.995 0.995 1.147 1.147 1.147 1.147 1.193 1.193 1.193 1.193 1.097 1.097 1.097 1.097
[.17] [.18] [.19] [.20]
[1,] 0.995 0.995 0.995 0.995
[2,] 0.995 0.995 0.995 0.995
[3,] 0.995 0.995 0.995 0.995
[4,] 0.995 0.995 0.995 0.995
[5,] 1.147 1.147 1.147 1.147
[6,] 1.147 1.147 1.147 1.147
[7,] 1.147 1.147 1.147 1.147
[8,] 1.147 1.147 1.147 1.147
[9,] 1.193 1.193 1.193 1.193
[10,] 1.193 1.193 1.193 1.193
[11,] 1.193 1.193 1.193 1.193
[12,] 1.193 1.193 1.193 1.193
[13,] 1.097 1.097 1.097 1.097
[14,] 1.097 1.097 1.097 1.097
[15,] 1.097 1.097 1.097 1.097
[16,] 1.097 1.097 1.097 1.097
[17,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[18,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[19,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[20,] 0.000 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.1123598

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 18

```
> counts <- table(dwrsd1$sint18)
> barplot(counts, main="Sintoma 18 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint18 <- ordLORgee(formula = sint18 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")

> summary(fitd.sint18)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint18 ~ factor(time) + factor(Droga), data = dwrsd1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.752051	-0.263775	-0.111667	0.001143	-0.008814	0.897632

Number of Iterations: 5

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-2.05905	0.91713	-2.2451	0.02476 *
beta20	-0.13774	0.82348	-0.1673	0.86716
beta30	1.21564	0.89153	1.3636	0.17271
beta40	2.48156	1.09161	2.2733	0.02301 *


```

factor(time)1  1.38704  0.78446  1.7681   0.07704 .
factor(time)2  0.52175  0.60901  0.8567   0.39160
factor(time)3  0.44356  1.10080  0.4029   0.68699
factor(time)4  0.44802  0.83899  0.5340   0.59334
factor(Droga)1  1.78159  0.83004  2.1464   0.03184 *

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

      [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15] [,16]
[1,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.834 1.834 1.834 1.834 1.539 1.539 1.539 1.539 2.840 2.840 2.840 2.840
[2,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.834 1.834 1.834 1.834 1.539 1.539 1.539 1.539 2.840 2.840 2.840 2.840
[3,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.834 1.834 1.834 1.834 1.539 1.539 1.539 1.539 2.840 2.840 2.840 2.840
[4,] 0.000 0.000 0.000 0.000 1.834 1.834 1.834 1.834 1.539 1.539 1.539 1.539 2.840 2.840 2.840 2.840
[5,] 1.834 1.834 1.834 1.834 0.000 0.000 0.000 0.000 1.545 1.545 1.545 1.545 1.231 1.231 1.231 1.231
[6,] 1.834 1.834 1.834 1.834 0.000 0.000 0.000 0.000 1.545 1.545 1.545 1.545 1.231 1.231 1.231 1.231
[7,] 1.834 1.834 1.834 1.834 0.000 0.000 0.000 0.000 1.545 1.545 1.545 1.545 1.231 1.231 1.231 1.231
[8,] 1.834 1.834 1.834 1.834 0.000 0.000 0.000 0.000 1.545 1.545 1.545 1.545 1.231 1.231 1.231 1.231
[9,] 1.539 1.539 1.539 1.539 1.545 1.545 1.545 1.545 0.000 0.000 0.000 0.000 1.757 1.757 1.757 1.757
[10,] 1.539 1.539 1.539 1.539 1.545 1.545 1.545 1.545 0.000 0.000 0.000 0.000 1.757 1.757 1.757 1.757
[11,] 1.539 1.539 1.539 1.539 1.545 1.545 1.545 1.545 0.000 0.000 0.000 0.000 1.757 1.757 1.757 1.757
[12,] 1.539 1.539 1.539 1.539 1.545 1.545 1.545 1.545 0.000 0.000 0.000 0.000 1.757 1.757 1.757 1.757
[13,] 2.840 2.840 2.840 2.840 1.231 1.231 1.231 1.231 1.757 1.757 1.757 1.757 0.000 0.000 0.000 0.000
[14,] 2.840 2.840 2.840 2.840 1.231 1.231 1.231 1.231 1.757 1.757 1.757 1.757 0.000 0.000 0.000 0.000
[15,] 2.840 2.840 2.840 2.840 1.231 1.231 1.231 1.231 1.757 1.757 1.757 1.757 0.000 0.000 0.000 0.000
[16,] 2.840 2.840 2.840 2.840 1.231 1.231 1.231 1.231 1.757 1.757 1.757 1.757 0.000 0.000 0.000 0.000
[17,] 0.915 0.915 0.915 0.915 0.878 0.878 0.878 0.878 0.599 0.599 0.599 0.599 0.844 0.844 0.844 0.844
[18,] 0.915 0.915 0.915 0.915 0.878 0.878 0.878 0.878 0.599 0.599 0.599 0.599 0.844 0.844 0.844 0.844
[19,] 0.915 0.915 0.915 0.915 0.878 0.878 0.878 0.878 0.599 0.599 0.599 0.599 0.844 0.844 0.844 0.844
[20,] 0.915 0.915 0.915 0.915 0.878 0.878 0.878 0.878 0.599 0.599 0.599 0.599 0.844 0.844 0.844 0.844

      [,17] [,18] [,19] [,20]
[1,] 0.915 0.915 0.915 0.915
[2,] 0.915 0.915 0.915 0.915
[3,] 0.915 0.915 0.915 0.915
[4,] 0.915 0.915 0.915 0.915
[5,] 0.878 0.878 0.878 0.878
[6,] 0.878 0.878 0.878 0.878
[7,] 0.878 0.878 0.878 0.878
[8,] 0.878 0.878 0.878 0.878
[9,] 0.599 0.599 0.599 0.599
[10,] 0.599 0.599 0.599 0.599
[11,] 0.599 0.599 0.599 0.599
[12,] 0.599 0.599 0.599 0.599
[13,] 0.844 0.844 0.844 0.844
[14,] 0.844 0.844 0.844 0.844
[15,] 0.844 0.844 0.844 0.844
[16,] 0.844 0.844 0.844 0.844
[17,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[18,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[19,] 0.000 0.000 0.000 0.000
[20,] 0.000 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.0006470661

Modelo:

$$\begin{aligned} \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\ = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\ + \beta_5 \text{Droga}. \end{aligned}$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### DWRS2 - Cumulative logit
##### Grupo F – Motores, musculares e dores (sintomas 21, 25 e 26)
##### Pacote multgee
```

```
# Chamar o pacote multgee
```

```
> library(multgee)
```

```
# Carregar a base de dados
```

```
> dwrsd1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_dwrsd.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")
```

```
> attach(dwrsd1)
```

Sintoma 21

```
> counts <- table(dwrsd1$sint21)
> barplot(counts, main="Sintoma 21 - DWRSd", xlab="Notas")
```

OBS: Somente uma categoria foi observada (categoria 0). Log0, a variável Sintoma 21 não possui distribuição Multinomial...

```
> fitd.sint21 <- ordLORgee(formula = sint21 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in ordLORgee(formula = sint21 ~ factor(time) + factor(Droga), link = "logit", :
The response variable should have more than 2 categories

Sintoma 25

OBS: Só tem 2 categorias... (na realidade, quase só uma...) Não é Multinomial... (e quase não é binomial)

```
> counts <- table(dwrsd1$sint25)
> barplot(counts, main="Sintoma 25 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint25 <- ordLORgee(formula = sint25 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in ordLORgee(formula = sint25 ~ factor(time) + factor(Droga), link = "logit", :
The response variable should have more than 2 categories

Sintoma 26

```
> counts <- table(dwrsd1$sint26)
> barplot(counts, main="Sintoma 26 - DWRSD", xlab="Notas")
```

```
> fitd.sint26 <- ordLORgee(formula = sint26 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = dwrsd1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

OBS: Não houve estimativa em nenhuma das outras 3 opções de **LORstr**.

$\log \theta_{tj't'j'}$	LORstr	Functions	Parameters
ϕ	"uniform"	ordLORgee	1
$\phi^{(t,t')}$	"category.exch"	ordLORgee	L
$\phi(\mu_j - \mu_{j+1})(\mu_{j'} - \mu_{j'+1})$	"time.exch"	Both	$J - 1$
$\phi^{(t,t')}(\mu_j^{(t,t')} - \mu_{j+1}^{(t,t')})(\mu_{j'}^{(t,t')} - \mu_{j'+1}^{(t,t')})$	"RC"	Both	$L(J - 1)$

Table 1: The main options for the marginalized local odds ratios structures in **multgee**.

Grupo LADER

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### LADER2 - Cumulative logit
##### Grupo A – Sintoma Sensorial (sintomas 9, 16, 17 e 18)
##### Pacote multgee
```

```
# Chamar o pacote multgee
```

```
> library(multgee)
```

```
# Carregar a base de dados
```

```
> lader1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_lader.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")
```

```
> attach(lader1)
```

Sintoma 9

```
> counts <- table(lader1$sint9)
> barplot(counts, main="Sintoma 9", xlab="Notas")
```

```
> fit2.sint9 <- ordLORgee(formula = sint9 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit2.sint9)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint9 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.645450	-0.328602	-0.094313	0.004875	0.354550	0.952904

Number of Iterations: 12

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	1.50168	1.18287	1.2695	0.20426
beta20	3.22133	1.23830	2.6014	0.00928 **
beta30	4.01776	1.28555	3.1253	0.00178 **
factor(time)1	-1.77089	0.99671	-1.7767	0.07561 .
factor(time)2	-1.36121	0.95841	-1.4203	0.15553
factor(time)3	-1.56896	1.39561	-1.1242	0.26092
factor(time)4	-3.37424	1.42423	-2.3692	0.01783 *
factor(Droga)1	-0.90258	1.08156	-0.8345	0.40399

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	0.950	0.950	0.950	0.562	0.562	0.562	2.818	2.818	2.818	1.719	1.719	1.719
[2,]	0.000	0.000	0.000	0.950	0.950	0.950	0.562	0.562	0.562	2.818	2.818	2.818	1.719	1.719	1.719
[3,]	0.000	0.000	0.000	0.950	0.950	0.950	0.562	0.562	0.562	2.818	2.818	2.818	1.719	1.719	1.719
[4,]	0.950	0.950	0.950	0.000	0.000	0.000	0.948	0.948	0.948	0.804	0.804	0.804	1.624	1.624	1.624
[5,]	0.950	0.950	0.950	0.000	0.000	0.000	0.948	0.948	0.948	0.804	0.804	0.804	1.624	1.624	1.624
[6,]	0.950	0.950	0.950	0.000	0.000	0.000	0.948	0.948	0.948	0.804	0.804	0.804	1.624	1.624	1.624
[7,]	0.562	0.562	0.562	0.948	0.948	0.948	0.000	0.000	0.000	1.265	1.265	1.265	0.874	0.874	0.874
[8,]	0.562	0.562	0.562	0.948	0.948	0.948	0.000	0.000	0.000	1.265	1.265	1.265	0.874	0.874	0.874
[9,]	0.562	0.562	0.562	0.948	0.948	0.948	0.000	0.000	0.000	1.265	1.265	1.265	0.874	0.874	0.874
[10,]	2.818	2.818	2.818	0.804	0.804	0.804	1.265	1.265	1.265	0.000	0.000	0.000	0.869	0.869	0.869
[11,]	2.818	2.818	2.818	0.804	0.804	0.804	1.265	1.265	1.265	0.000	0.000	0.000	0.869	0.869	0.869
[12,]	2.818	2.818	2.818	0.804	0.804	0.804	1.265	1.265	1.265	0.000	0.000	0.000	0.869	0.869	0.869
[13,]	1.719	1.719	1.719	1.624	1.624	1.624	0.874	0.874	0.874	0.869	0.869	0.869	0.000	0.000	0.000
[14,]	1.719	1.719	1.719	1.624	1.624	1.624	0.874	0.874	0.874	0.869	0.869	0.869	0.000	0.000	0.000
[15,]	1.719	1.719	1.719	1.624	1.624	1.624	0.874	0.874	0.874	0.869	0.869	0.869	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.00628442

OBS1: Os quadros acima referem-se aos 5 períodos de tempo $(t, t') = (0,0), (0,1), (0,2), (0,3)$ e $(0,4)$.

OBS2: Cada um dos quadros acima representa uma matriz 3×3 (por termos 3 pontos de corte) com todos os valores de *Local Odds Ratios* iguais, em termos de razão de chances para mudar de categoria.

OBS 3: Ao longo do tempo, os valores de *Local Odds Ratios* são diferentes.

OBS 4: Pelo fato de termos 4 notas, teremos, em razão disso, sempre 3 “pontos de corte”, ou melhor dizendo, 3 *interceptos* para comparar com o BASAL (beta10, beta20 e beta30).

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j | \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j | \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 16

```
> counts <- table(lader1$sint16)
> barplot(counts, main="Sintoma 16", xlab="Notas")
```

```
> fit2.sint16 <- ordLORgee(formula = sint16 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in ordLORgee(formula = sint16 ~ time + factor(Trt) + factor(Droga), :
The response variable should have more than 2 categories

Sintoma 17

```
> counts <- table(lader1$sint17)
> barplot(counts, main="Sintoma 17", xlab="Notas")
```

```
> fit2.sint17 <- ordLORgee(formula = sint17 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")

> summary(fit2.sint17)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint17 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.9176986	-0.2313027	-0.1038186	-0.0001907	0.0823014	0.9806506

Number of Iterations: 4

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	2.27611	1.37452	1.6559	0.09774 .
beta20	3.43075	1.37507	2.4949	0.01260 *
beta30	4.66752	1.51763	3.0755	0.00210 **
factor(time)1	-1.76694	1.17898	-1.4987	0.13395
factor(time)2	-1.92245	1.27572	-1.5070	0.13182
factor(time)3	-1.72734	1.41294	-1.2225	0.22151
factor(time)4	-3.30726	1.36843	-2.4168	0.01566 *
factor(Droga)1	0.13537	0.94091	0.1439	0.88561

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	1.975	1.975	1.975	2.067	2.067	2.067	2.025	2.025	2.025	0.000	0.000	0.000
[2,]	0.000	0.000	0.000	1.975	1.975	1.975	2.067	2.067	2.067	2.025	2.025	2.025	0.000	0.000	0.000

```
[3,] 0.000 0.000 0.000 1.975 1.975 1.975 2.067 2.067 2.067 2.025 2.025 2.025 0.000 0.000 0.000
[4,] 1.975 1.975 1.975 0.000 0.000 0.000 1.339 1.339 1.339 1.062 1.062 1.062 1.234 1.234 1.234
[5,] 1.975 1.975 1.975 0.000 0.000 0.000 1.339 1.339 1.339 1.062 1.062 1.062 1.234 1.234 1.234
[6,] 1.975 1.975 1.975 0.000 0.000 0.000 1.339 1.339 1.339 1.062 1.062 1.062 1.234 1.234 1.234
[7,] 2.067 2.067 2.067 1.339 1.339 1.339 0.000 0.000 0.000 1.476 1.476 1.476 0.800 0.800 0.800
[8,] 2.067 2.067 2.067 1.339 1.339 1.339 0.000 0.000 0.000 1.476 1.476 1.476 0.800 0.800 0.800
[9,] 2.067 2.067 2.067 1.339 1.339 1.339 0.000 0.000 0.000 1.476 1.476 1.476 0.800 0.800 0.800
[10,] 2.025 2.025 2.025 1.062 1.062 1.062 1.476 1.476 1.476 0.000 0.000 0.000 0.573 0.573 0.573
[11,] 2.025 2.025 2.025 1.062 1.062 1.062 1.476 1.476 1.476 0.000 0.000 0.000 0.573 0.573 0.573
[12,] 2.025 2.025 2.025 1.062 1.062 1.062 1.476 1.476 1.476 0.000 0.000 0.000 0.573 0.573 0.573
[13,] 0.000 0.000 0.000 1.234 1.234 1.234 0.800 0.800 0.800 0.573 0.573 0.573 0.000 0.000 0.000
[14,] 0.000 0.000 0.000 1.234 1.234 1.234 0.800 0.800 0.800 0.573 0.573 0.573 0.000 0.000 0.000
[15,] 0.000 0.000 0.000 1.234 1.234 1.234 0.800 0.800 0.800 0.573 0.573 0.573 0.000 0.000 0.000
```

pvalue of Null model: 0.0002095629

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 18

```
> counts <- table(lader1$sint18)
> barplot(counts, main="Sintoma 18", xlab="Notas")
```

```
> fit2.sint18 <- ordLORgee(formula = sint18 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

> summary(fit2.sint18)

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint18 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.757429	-0.251715	-0.153188	0.001268	0.343145	0.929958

Number of Iterations: 4

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.29030	1.67334	-0.1735	0.8623
beta20	0.89225	1.64396	0.5428	0.5873
beta30	2.49708	1.70886	1.4613	0.1439
factor(time)1	0.48022	1.42859	0.3362	0.7368
factor(time)2	0.48932	1.39146	0.3517	0.7251
factor(time)3	0.53006	1.56845	0.3379	0.7354
factor(time)4	-0.26850	1.73274	-0.1550	0.8769
factor(Droga)1	0.93962	1.58274	0.5937	0.5527

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	1.048	1.048	1.048	1.182	1.182	1.182	3.424	3.424	3.424	1.242	1.242	1.242
[2,]	0.000	0.000	0.000	1.048	1.048	1.048	1.182	1.182	1.182	3.424	3.424	3.424	1.242	1.242	1.242
[3,]	0.000	0.000	0.000	1.048	1.048	1.048	1.182	1.182	1.182	3.424	3.424	3.424	1.242	1.242	1.242
[4,]	1.048	1.048	1.048	0.000	0.000	0.000	1.575	1.575	1.575	1.262	1.262	1.262	1.855	1.855	1.855
[5,]	1.048	1.048	1.048	0.000	0.000	0.000	1.575	1.575	1.575	1.262	1.262	1.262	1.855	1.855	1.855
[6,]	1.048	1.048	1.048	0.000	0.000	0.000	1.575	1.575	1.575	1.262	1.262	1.262	1.855	1.855	1.855
[7,]	1.182	1.182	1.182	1.575	1.575	1.575	0.000	0.000	0.000	1.593	1.593	1.593	2.064	2.064	2.064
[8,]	1.182	1.182	1.182	1.575	1.575	1.575	0.000	0.000	0.000	1.593	1.593	1.593	2.064	2.064	2.064
[9,]	1.182	1.182	1.182	1.575	1.575	1.575	0.000	0.000	0.000	1.593	1.593	1.593	2.064	2.064	2.064
[10,]	3.424	3.424	3.424	1.262	1.262	1.262	1.593	1.593	1.593	0.000	0.000	0.000	0.885	0.885	0.885
[11,]	3.424	3.424	3.424	1.262	1.262	1.262	1.593	1.593	1.593	0.000	0.000	0.000	0.885	0.885	0.885
[12,]	3.424	3.424	3.424	1.262	1.262	1.262	1.593	1.593	1.593	0.000	0.000	0.000	0.885	0.885	0.885
[13,]	1.242	1.242	1.242	1.855	1.855	1.855	2.064	2.064	2.064	0.885	0.885	0.885	0.000	0.000	0.000
[14,]	1.242	1.242	1.242	1.855	1.855	1.855	2.064	2.064	2.064	0.885	0.885	0.885	0.000	0.000	0.000
[15,]	1.242	1.242	1.242	1.855	1.855	1.855	2.064	2.064	2.064	0.885	0.885	0.885	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.09820584

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Observações minhas bizarras....

OBS: Block 3x3 => matriz (4-1) x (4-1), onde 4 equivale ao número e categorias observadas no sintoma 9.

Finally, the diagonal blocks are zero to reflect the fact that no local odds ratios are estimated when $t = t'$.

let $\theta_{tjt'j'}$ be the local odds ratio at the cutpoint (j, j') .

The (j, j') -th element of the off-diagonal block Θ_w represents the estimate of $\theta_{tjt'j'}$.

where $\{\mu_j^{(t,t')} : j = 1, \dots, J\}$ are the score parameters for the J response categories at time-pair (t, t') . After imposing identifiability constraints on the regression parameters, the log local odds ratios structure is given by

$$\log \theta_{tjt'j'} = \phi^{(t,t')} \left(\mu_j^{(t,t')} - \mu_{j+1}^{(t,t')} \right) \left(\mu_{j'}^{(t,t')} - \mu_{j'+1}^{(t,t')} \right).$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### LADER2 - Cumulative logit
##### Grupo B - Hiperatividade Autonômica (sintomas 6, 7 e 27)
```

```
# Chamar o pacote multgee
```

```
> library(multgee)
```

```
# Carregar a base de dados
```

```
> lader1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_lader.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")
```

```
> attach(lader1)
```

Sintoma 6

```
> counts <- table(lader1$sint6)
> barplot(counts, main="Sintoma 6", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint6 <- ordLORgee(formula = sint6 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Please insert initial values
```

Sintoma 7

```
> counts <- table(lader1$sint7)
> barplot(counts, main="Sintoma 7", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint7 <- ordLORgee(formula = sint7 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

Sintoma 27

```
> counts <- table(lader1$sint27)
> barplot(counts, main="Sintoma 27", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint27 <- ordLORgee(formula = sint27 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint27)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint27 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
	-0.744317	-0.224004	-0.063972	-0.001895	0.305110	0.950636

Number of Iterations: 6

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	0.17899	1.43833	0.1244	0.90097
beta20	1.74392	1.47783	1.1801	0.23798
beta30	3.12960	1.78017	1.7580	0.07874
factor(time)1	0.59723	1.17908	0.5065	0.61249
factor(time)2	0.26753	1.36472	0.1960	0.84459
factor(time)3	0.60243	1.51920	0.3965	0.69170
factor(time)4	0.64409	1.41773	0.4543	0.64960
factor(Droga)1	0.62201	1.38484	0.4492	0.65332

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	0.324	0.324	0.324	1.225	1.225	1.225	1.070	1.070	1.070	0.728	0.728	0.728
[2,]	0.000	0.000	0.000	0.324	0.324	0.324	1.225	1.225	1.225	1.070	1.070	1.070	0.728	0.728	0.728
[3,]	0.000	0.000	0.000	0.324	0.324	0.324	1.225	1.225	1.225	1.070	1.070	1.070	0.728	0.728	0.728
[4,]	0.324	0.324	0.324	0.000	0.000	0.000	1.347	1.347	1.347	0.000	0.000	0.000	1.398	1.398	1.398
[5,]	0.324	0.324	0.324	0.000	0.000	0.000	1.347	1.347	1.347	0.000	0.000	0.000	1.398	1.398	1.398
[6,]	0.324	0.324	0.324	0.000	0.000	0.000	1.347	1.347	1.347	0.000	0.000	0.000	1.398	1.398	1.398
[7,]	1.225	1.225	1.225	1.347	1.347	1.347	0.000	0.000	0.000	1.332	1.332	1.332	2.337	2.337	2.337
[8,]	1.225	1.225	1.225	1.347	1.347	1.347	0.000	0.000	0.000	1.332	1.332	1.332	2.337	2.337	2.337
[9,]	1.225	1.225	1.225	1.347	1.347	1.347	0.000	0.000	0.000	1.332	1.332	1.332	2.337	2.337	2.337
[10,]	1.070	1.070	1.070	0.000	0.000	0.000	1.332	1.332	1.332	0.000	0.000	0.000	0.974	0.974	0.974
[11,]	1.070	1.070	1.070	0.000	0.000	0.000	1.332	1.332	1.332	0.000	0.000	0.000	0.974	0.974	0.974
[12,]	1.070	1.070	1.070	0.000	0.000	0.000	1.332	1.332	1.332	0.000	0.000	0.000	0.974	0.974	0.974
[13,]	0.728	0.728	0.728	1.398	1.398	1.398	2.337	2.337	2.337	0.974	0.974	0.974	0.000	0.000	0.000
[14,]	0.728	0.728	0.728	1.398	1.398	1.398	2.337	2.337	2.337	0.974	0.974	0.974	0.000	0.000	0.000
[15,]	0.728	0.728	0.728	1.398	1.398	1.398	2.337	2.337	2.337	0.974	0.974	0.974	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.9902857

Modelo:

$$\begin{aligned} \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\ = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\ + \beta_5 \text{Droga}. \end{aligned}$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### LADER2 - Cumulative logit
##### Grupo C - Sintoma Gastrointestinal (sintomas 19, 24, 25 e 26)

# Chamar o pacote multgee

> library(multgee)

# Carregar a base de dados

> lader1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_lader.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")

> attach(lader1)
```

Sintoma 19

```
> counts <- table(lader1$sint19)
> barplot(counts, main="Sintoma 19", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint19 <- ordLORgee(formula = sint19 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

Sintoma 24

```
> counts <- table(lader1$sint24)
> barplot(counts, main="Sintoma 24", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint24 <- ordLORgee(formula = sint24 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

Sintoma 25

```
> counts <- table(lader1$sint25)
> barplot(counts, main="Sintoma 25", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint25 <- ordLORgee(formula = sint25 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint25)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint25 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.9464618	-0.0658176	-0.0231982	0.0000077	0.0894894	0.9617212

Number of Iterations: 5

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	2.44846	1.46563	1.6706	0.09480 .
beta20	3.84809	1.50906	2.5500	0.01077 *
beta30	5.27500	1.92863	2.7351	0.00624 **
factor(time)1	0.55245	1.98721	0.2780	0.78101
factor(time)2	-0.39774	1.14754	-0.3466	0.72889
factor(time)3	-1.33884	1.51306	-0.8848	0.37624
factor(time)4	-0.92492	1.62020	-0.5709	0.56809
factor(Droga)1	-0.12858	1.26799	-0.1014	0.91923

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[2,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[3,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[4,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[5,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[6,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[7,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[8,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[9,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
[10,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.937	0.937	0.937
[11,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.937	0.937	0.937
[12,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.000	0.000	0.000	0.937	0.937	0.937
[13,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.937	0.937	0.937	0.000	0.000	0.000
[14,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.937	0.937	0.937	0.000	0.000	0.000
[15,]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.937	0.937	0.937	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.3608707

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 26

```
> counts <- table(lader1$sint26)
> barplot(counts, main="Sintoma 26", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint26 <- ordLORgee(formula = sint26 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### LADER2 - Cumulative logit
##### Grupo D - Ansiedade e Mania Rebote (sintomas 1, 4, 5 e 8)

# Chamar o pacote multgee

> library(multgee)

# Carregar a base de dados

> lader1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_lader.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")

> attach(lader1)
```

Sintoma 1

```
> counts <- table(lader1$sint1)
> barplot(counts, main="Sintoma 1", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint1 <- ordLORgee(formula = sint1 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")

> summary(fit.sint1)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint1 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.552052	-0.323061	-0.119541	0.002153	0.461018	0.910451

Number of Iterations: 6

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-2.68106	0.86281	-3.1074	0.00189 **
beta20	-0.16758	0.76931	-0.2178	0.82756
beta30	2.24836	0.69219	3.2482	0.00116 **
factor(time)1	0.43465	0.52368	0.8300	0.40654
factor(time)2	0.96588	0.64278	1.5027	0.13292
factor(time)3	0.36190	0.82736	0.4374	0.66181
factor(time)4	-1.13731	0.69190	-1.6438	0.10023
factor(Droga)1	0.68428	0.66909	1.0227	0.30645

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	1.444	1.444	1.444	6.714	6.714	6.714	1.914	1.914	1.914	1.751	1.751	1.751
[2,]	0.000	0.000	0.000	1.444	1.444	1.444	6.714	6.714	6.714	1.914	1.914	1.914	1.751	1.751	1.751
[3,]	0.000	0.000	0.000	1.444	1.444	1.444	6.714	6.714	6.714	1.914	1.914	1.914	1.751	1.751	1.751
[4,]	1.444	1.444	1.444	0.000	0.000	0.000	2.061	2.061	2.061	1.248	1.248	1.248	2.016	2.016	2.016
[5,]	1.444	1.444	1.444	0.000	0.000	0.000	2.061	2.061	2.061	1.248	1.248	1.248	2.016	2.016	2.016
[6,]	1.444	1.444	1.444	0.000	0.000	0.000	2.061	2.061	2.061	1.248	1.248	1.248	2.016	2.016	2.016
[7,]	6.714	6.714	6.714	2.061	2.061	2.061	0.000	0.000	0.000	2.040	2.040	2.040	1.796	1.796	1.796
[8,]	6.714	6.714	6.714	2.061	2.061	2.061	0.000	0.000	0.000	2.040	2.040	2.040	1.796	1.796	1.796
[9,]	6.714	6.714	6.714	2.061	2.061	2.061	0.000	0.000	0.000	2.040	2.040	2.040	1.796	1.796	1.796
[10,]	1.914	1.914	1.914	1.248	1.248	1.248	2.040	2.040	2.040	0.000	0.000	0.000	1.265	1.265	1.265
[11,]	1.914	1.914	1.914	1.248	1.248	1.248	2.040	2.040	2.040	0.000	0.000	0.000	1.265	1.265	1.265
[12,]	1.914	1.914	1.914	1.248	1.248	1.248	2.040	2.040	2.040	0.000	0.000	0.000	1.265	1.265	1.265
[13,]	1.751	1.751	1.751	2.016	2.016	2.016	1.796	1.796	1.796	1.265	1.265	1.265	0.000	0.000	0.000
[14,]	1.751	1.751	1.751	2.016	2.016	2.016	1.796	1.796	1.796	1.265	1.265	1.265	0.000	0.000	0.000
[15,]	1.751	1.751	1.751	2.016	2.016	2.016	1.796	1.796	1.796	1.265	1.265	1.265	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.004036676

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 4

```
> counts <- table(lader1$sint4)
> barplot(counts, main="Sintoma 4", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint4 <- ordLORgee(formula = sint4 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")

> summary(fit.sint4)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint4 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
	-0.5397551	-0.3200854	-0.1567566	-0.0003227	0.5186288	0.9395496

Number of Iterations: 4

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-1.56899	0.98150	-1.5986	0.10992
beta20	0.61105	0.94782	0.6447	0.51913
beta30	2.86364	0.99199	2.8868	0.00389 **
factor(time)1	-0.11357	0.87616	-0.1296	0.89687
factor(time)2	0.48782	0.95350	0.5116	0.60892

```

factor(time)3  0.81561  1.03613  0.7872   0.43118
factor(time)4 -1.17459  1.02460 -1.1464   0.25164
factor(Droga)1  1.24053  0.83978  1.4772   0.13962

```

```
---
```

```
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Local Odds Ratios Estimates:

```

  [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 1.310 1.310 1.310 1.486 1.486 1.486 1.344 1.344 1.344 1.042 1.042 1.042
[2,] 0.000 0.000 0.000 1.310 1.310 1.310 1.486 1.486 1.486 1.344 1.344 1.344 1.042 1.042 1.042
[3,] 0.000 0.000 0.000 1.310 1.310 1.310 1.486 1.486 1.486 1.344 1.344 1.344 1.042 1.042 1.042
[4,] 1.310 1.310 1.310 0.000 0.000 0.000 0.950 0.950 0.950 0.963 0.963 0.963 2.454 2.454 2.454
[5,] 1.310 1.310 1.310 0.000 0.000 0.000 0.950 0.950 0.950 0.963 0.963 0.963 2.454 2.454 2.454
[6,] 1.310 1.310 1.310 0.000 0.000 0.000 0.950 0.950 0.950 0.963 0.963 0.963 2.454 2.454 2.454
[7,] 1.486 1.486 1.486 0.950 0.950 0.950 0.000 0.000 0.000 1.243 1.243 1.243 1.173 1.173 1.173
[8,] 1.486 1.486 1.486 0.950 0.950 0.950 0.000 0.000 0.000 1.243 1.243 1.243 1.173 1.173 1.173
[9,] 1.486 1.486 1.486 0.950 0.950 0.950 0.000 0.000 0.000 1.243 1.243 1.243 1.173 1.173 1.173
[10,] 1.344 1.344 1.344 0.963 0.963 0.963 1.243 1.243 1.243 0.000 0.000 0.000 1.198 1.198 1.198
[11,] 1.344 1.344 1.344 0.963 0.963 0.963 1.243 1.243 1.243 0.000 0.000 0.000 1.198 1.198 1.198
[12,] 1.344 1.344 1.344 0.963 0.963 0.963 1.243 1.243 1.243 0.000 0.000 0.000 1.198 1.198 1.198
[13,] 1.042 1.042 1.042 2.454 2.454 2.454 1.173 1.173 1.173 1.198 1.198 1.198 0.000 0.000 0.000
[14,] 1.042 1.042 1.042 2.454 2.454 2.454 1.173 1.173 1.173 1.198 1.198 1.198 0.000 0.000 0.000
[15,] 1.042 1.042 1.042 2.454 2.454 2.454 1.173 1.173 1.173 1.198 1.198 1.198 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.0002093891

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 5

```
> counts <- table(lader1$sint5)
> barplot(counts, main="Sintoma 5", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint5 <- ordLORgee(formula = sint5 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint5)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint5 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.809973	-0.277031	-0.188797	-0.002868	0.190027	0.944217

Number of Iterations: 12

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	0.22306	0.62055	0.3594	0.71926
beta20	1.36721	0.77515	1.7638	0.07776 .
beta30	3.04666	0.85722	3.5541	0.00038 ***
factor(time)1	-0.70294	0.58917	-1.1931	0.23283
factor(time)2	-0.24828	0.54708	-0.4538	0.64995
factor(time)3	-1.05159	0.83009	-1.2668	0.20521
factor(time)4	-1.53467	0.66885	-2.2945	0.02176 *
factor(Droga)1	1.22678	0.71017	1.7275	0.08409 .

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	2.883	2.883	2.883	1.298	1.298	1.298	1.243	1.243	1.243	0.946	0.946	0.946
[2,]	0.000	0.000	0.000	2.883	2.883	2.883	1.298	1.298	1.298	1.243	1.243	1.243	0.946	0.946	0.946
[3,]	0.000	0.000	0.000	2.883	2.883	2.883	1.298	1.298	1.298	1.243	1.243	1.243	0.946	0.946	0.946
[4,]	2.883	2.883	2.883	0.000	0.000	0.000	1.623	1.623	1.623	2.046	2.046	2.046	2.064	2.064	2.064
[5,]	2.883	2.883	2.883	0.000	0.000	0.000	1.623	1.623	1.623	2.046	2.046	2.046	2.064	2.064	2.064
[6,]	2.883	2.883	2.883	0.000	0.000	0.000	1.623	1.623	1.623	2.046	2.046	2.046	2.064	2.064	2.064
[7,]	1.298	1.298	1.298	1.623	1.623	1.623	0.000	0.000	0.000	2.507	2.507	2.507	1.255	1.255	1.255
[8,]	1.298	1.298	1.298	1.623	1.623	1.623	0.000	0.000	0.000	2.507	2.507	2.507	1.255	1.255	1.255
[9,]	1.298	1.298	1.298	1.623	1.623	1.623	0.000	0.000	0.000	2.507	2.507	2.507	1.255	1.255	1.255
[10,]	1.243	1.243	1.243	2.046	2.046	2.046	2.507	2.507	2.507	0.000	0.000	0.000	1.737	1.737	1.737
[11,]	1.243	1.243	1.243	2.046	2.046	2.046	2.507	2.507	2.507	0.000	0.000	0.000	1.737	1.737	1.737
[12,]	1.243	1.243	1.243	2.046	2.046	2.046	2.507	2.507	2.507	0.000	0.000	0.000	1.737	1.737	1.737
[13,]	0.946	0.946	0.946	2.064	2.064	2.064	1.255	1.255	1.255	1.737	1.737	1.737	0.000	0.000	0.000
[14,]	0.946	0.946	0.946	2.064	2.064	2.064	1.255	1.255	1.255	1.737	1.737	1.737	0.000	0.000	0.000
[15,]	0.946	0.946	0.946	2.064	2.064	2.064	1.255	1.255	1.255	1.737	1.737	1.737	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: <0.0001

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 8

```
> counts <- table(lader1$sint8)
> barplot(counts, main="Sintoma 8", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint8 <- ordLORgee(formula = sint8 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint8)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint8 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.944732	-0.142685	-0.044336	0.001029	0.063191	0.961126

Number of Iterations: 5

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	1.43678	1.39720	1.0283	0.30380
beta20	2.69241	1.45686	1.8481	0.06459 .
beta30	4.21178	1.64913	2.5539	0.01065 *
factor(time)1	-0.73671	1.43045	-0.5150	0.60654
factor(time)2	-0.14239	1.29346	-0.1101	0.91234
factor(time)3	-0.13171	1.52771	-0.0862	0.93130
factor(time)4	-1.95417	1.45767	-1.3406	0.18005
factor(Droga)1	1.40193	1.14346	1.2260	0.22018

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	1.063	1.063	1.063	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	3.032 3.032 3.032

[2,]	0.000	0.000	0.000	1.063	1.063	1.063	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	3.032	3.032	3.032
[3,]	0.000	0.000	0.000	1.063	1.063	1.063	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	3.032	3.032	3.032
[4,]	1.063	1.063	1.063	0.000	0.000	0.000	1.136	1.136	1.136	0.670	0.670	0.670	0.892	0.892	0.892	0.892
[5,]	1.063	1.063	1.063	0.000	0.000	0.000	1.136	1.136	1.136	0.670	0.670	0.670	0.892	0.892	0.892	0.892
[6,]	1.063	1.063	1.063	0.000	0.000	0.000	1.136	1.136	1.136	0.670	0.670	0.670	0.892	0.892	0.892	0.892
[7,]	0.000	0.000	0.000	1.136	1.136	1.136	0.000	0.000	0.000	2.598	2.598	2.598	1.064	1.064	1.064	1.064
[8,]	0.000	0.000	0.000	1.136	1.136	1.136	0.000	0.000	0.000	2.598	2.598	2.598	1.064	1.064	1.064	1.064
[9,]	0.000	0.000	0.000	1.136	1.136	1.136	0.000	0.000	0.000	2.598	2.598	2.598	1.064	1.064	1.064	1.064
[10,]	0.000	0.000	0.000	0.670	0.670	0.670	2.598	2.598	2.598	0.000	0.000	0.000	2.538	2.538	2.538	2.538
[11,]	0.000	0.000	0.000	0.670	0.670	0.670	2.598	2.598	2.598	0.000	0.000	0.000	2.538	2.538	2.538	2.538
[12,]	0.000	0.000	0.000	0.670	0.670	0.670	2.598	2.598	2.598	0.000	0.000	0.000	2.538	2.538	2.538	2.538
[13,]	3.032	3.032	3.032	0.892	0.892	0.892	1.064	1.064	1.064	2.538	2.538	2.538	0.000	0.000	0.000	0.000
[14,]	3.032	3.032	3.032	0.892	0.892	0.892	1.064	1.064	1.064	2.538	2.538	2.538	0.000	0.000	0.000	0.000
[15,]	3.032	3.032	3.032	0.892	0.892	0.892	1.064	1.064	1.064	2.538	2.538	2.538	0.000	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.0002253052

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### LADER - Cumulative logit
##### Grupo E - Psiquiátricos e de maior gravidade (sintomas 2, 3, 10 e 12)
```

```
# Chamar o pacote multgee
```

```
> library(multgee)
```

```
# Carregar a base de dados
```

```
> lader1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_lader.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")
```

```
> attach(lader1)
```

Sintoma 2

```
> counts <- table(lader1$sint2)
> barplot(counts, main="Sintoma 2", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint2 <- ordLORgee(formula = sint2 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Please insert initial values

Sintoma 3

```
> counts <- table(lader1$sint3)
> barplot(counts, main="Sintoma 3", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint3 <- ordLORgee(formula = sint3 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint3)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint3 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
	-0.7436230	-0.2959178	-0.1490898	0.0001302	0.3449027	0.9581226

Number of Iterations: 5

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.28774	0.97962	-0.2937	0.76897
beta20	1.42790	0.83334	1.7135	0.08663 .
beta30	2.73460	0.84109	3.2513	0.00115 **
factor(time)1	-0.42336	0.76769	-0.5515	0.58131
factor(time)2	-0.57908	0.85769	-0.6752	0.49958

```

factor(time)3  0.57820  1.12392  0.5144   0.60694
factor(time)4 -1.45402  0.98974 -1.4691   0.14181
factor(Droga)1  1.35262  0.85737  1.5776   0.11465

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

[.,1] [.,2] [.,3] [.,4] [.,5] [.,6] [.,7] [.,8] [.,9] [.,10] [.,11] [.,12] [.,13] [.,14] [.,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 1.141 1.141 1.141 1.539 1.539 1.539 1.435 1.435 1.435 1.353 1.353 1.353
[2,] 0.000 0.000 0.000 1.141 1.141 1.141 1.539 1.539 1.539 1.435 1.435 1.435 1.353 1.353 1.353
[3,] 0.000 0.000 0.000 1.141 1.141 1.141 1.539 1.539 1.539 1.435 1.435 1.435 1.353 1.353 1.353
[4,] 1.141 1.141 1.141 0.000 0.000 0.000 0.758 0.758 0.758 1.029 1.029 1.029 1.276 1.276 1.276
[5,] 1.141 1.141 1.141 0.000 0.000 0.000 0.758 0.758 0.758 1.029 1.029 1.029 1.276 1.276 1.276
[6,] 1.141 1.141 1.141 0.000 0.000 0.000 0.758 0.758 0.758 1.029 1.029 1.029 1.276 1.276 1.276
[7,] 1.539 1.539 1.539 0.758 0.758 0.758 0.000 0.000 0.000 1.048 1.048 1.048 0.523 0.523 0.523
[8,] 1.539 1.539 1.539 0.758 0.758 0.758 0.000 0.000 0.000 1.048 1.048 1.048 0.523 0.523 0.523
[9,] 1.539 1.539 1.539 0.758 0.758 0.758 0.000 0.000 0.000 1.048 1.048 1.048 0.523 0.523 0.523
[10,] 1.435 1.435 1.435 1.029 1.029 1.029 1.048 1.048 1.048 0.000 0.000 0.000 2.116 2.116 2.116
[11,] 1.435 1.435 1.435 1.029 1.029 1.029 1.048 1.048 1.048 0.000 0.000 0.000 2.116 2.116 2.116
[12,] 1.435 1.435 1.435 1.029 1.029 1.029 1.048 1.048 1.048 0.000 0.000 0.000 2.116 2.116 2.116
[13,] 1.353 1.353 1.353 1.276 1.276 1.276 0.523 0.523 0.523 2.116 2.116 2.116 0.000 0.000 0.000
[14,] 1.353 1.353 1.353 1.276 1.276 1.276 0.523 0.523 0.523 2.116 2.116 2.116 0.000 0.000 0.000
[15,] 1.353 1.353 1.353 1.276 1.276 1.276 0.523 0.523 0.523 2.116 2.116 2.116 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: <0.0001

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 10

```
> counts <- table(lader1$sint10)
> barplot(counts, main="Sintoma 10", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint10 <- ordLORgee(formula = sint10 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint10)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch
Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint10 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
	-0.789906	-0.358285	-0.211955	0.001837	0.621073	0.841176

Number of Iterations: 4

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-2.10639	0.81763	-2.5762	0.00999 **
beta20	-0.51274	0.89333	-0.5740	0.56599
beta30	1.16252	0.84004	1.3839	0.16640


```

factor(time)1  1.61229  0.80239  2.0094   0.04450 *
factor(time)2  1.21854  0.73965  1.6475   0.09946 .
factor(time)3  1.12634  0.83849  1.3433   0.17918
factor(time)4  1.45840  0.79741  1.8289   0.06741 .
factor(Droga)1  1.81846  0.80038  2.2720   0.02309 *

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

[,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 2.333 2.333 2.333 2.094 2.094 2.094 2.436 2.436 2.436 2.560 2.560 2.560
[2,] 0.000 0.000 0.000 2.333 2.333 2.333 2.094 2.094 2.094 2.436 2.436 2.436 2.560 2.560 2.560
[3,] 0.000 0.000 0.000 2.333 2.333 2.333 2.094 2.094 2.094 2.436 2.436 2.436 2.560 2.560 2.560
[4,] 2.333 2.333 2.333 0.000 0.000 0.000 1.128 1.128 1.128 0.974 0.974 0.974 1.396 1.396 1.396
[5,] 2.333 2.333 2.333 0.000 0.000 0.000 1.128 1.128 1.128 0.974 0.974 0.974 1.396 1.396 1.396
[6,] 2.333 2.333 2.333 0.000 0.000 0.000 1.128 1.128 1.128 0.974 0.974 0.974 1.396 1.396 1.396
[7,] 2.094 2.094 2.094 1.128 1.128 1.128 0.000 0.000 0.000 2.913 2.913 2.913 1.317 1.317 1.317
[8,] 2.094 2.094 2.094 1.128 1.128 1.128 0.000 0.000 0.000 2.913 2.913 2.913 1.317 1.317 1.317
[9,] 2.094 2.094 2.094 1.128 1.128 1.128 0.000 0.000 0.000 2.913 2.913 2.913 1.317 1.317 1.317
[10,] 2.436 2.436 2.436 0.974 0.974 0.974 2.913 2.913 2.913 0.000 0.000 0.000 1.084 1.084 1.084
[11,] 2.436 2.436 2.436 0.974 0.974 0.974 2.913 2.913 2.913 0.000 0.000 0.000 1.084 1.084 1.084
[12,] 2.436 2.436 2.436 0.974 0.974 0.974 2.913 2.913 2.913 0.000 0.000 0.000 1.084 1.084 1.084
[13,] 2.560 2.560 2.560 1.396 1.396 1.396 1.317 1.317 1.317 1.084 1.084 1.084 0.000 0.000 0.000
[14,] 2.560 2.560 2.560 1.396 1.396 1.396 1.317 1.317 1.317 1.084 1.084 1.084 0.000 0.000 0.000
[15,] 2.560 2.560 2.560 1.396 1.396 1.396 1.317 1.317 1.317 1.084 1.084 1.084 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.1488189

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 12

```
> counts <- table(lader1$sint12)
> barplot(counts, main="Sintoma 12", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint12 <- ordLORgee(formula = sint12 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint12)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint12 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.8599547	-0.1608054	-0.0666168	0.0005929	0.2194581	0.9540534

Number of Iterations: 6

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.22491	1.00247	-0.2244	0.8225
beta20	1.12308	1.07989	1.0400	0.2983
beta30	2.29529	1.02686	2.2352	0.0254 *
factor(time)1	0.63197	1.04292	0.6060	0.5445
factor(time)2	1.07620	0.80472	1.3374	0.1811

```

factor(time)3  1.49374  1.30136  1.1478   0.2510
factor(time)4  0.86732  1.22071  0.7105   0.4774
factor(Droga)1  1.40786  0.91337  1.5414   0.1232

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

  [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 1.268 1.268 1.268 0.861 0.861 0.861 0.000 0.000 0.000 0.859 0.859 0.859
[2,] 0.000 0.000 0.000 1.268 1.268 1.268 0.861 0.861 0.861 0.000 0.000 0.000 0.859 0.859 0.859
[3,] 0.000 0.000 0.000 1.268 1.268 1.268 0.861 0.861 0.861 0.000 0.000 0.000 0.859 0.859 0.859
[4,] 1.268 1.268 1.268 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.828 0.828 0.828 1.679 1.679 1.679
[5,] 1.268 1.268 1.268 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.828 0.828 0.828 1.679 1.679 1.679
[6,] 1.268 1.268 1.268 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.828 0.828 0.828 1.679 1.679 1.679
[7,] 0.861 0.861 0.861 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.308 1.308 1.308 1.875 1.875 1.875
[8,] 0.861 0.861 0.861 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.308 1.308 1.308 1.875 1.875 1.875
[9,] 0.861 0.861 0.861 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.308 1.308 1.308 1.875 1.875 1.875
[10,] 0.000 0.000 0.000 0.828 0.828 0.828 1.308 1.308 1.308 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
[11,] 0.000 0.000 0.000 0.828 0.828 0.828 1.308 1.308 1.308 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
[12,] 0.000 0.000 0.000 0.828 0.828 0.828 1.308 1.308 1.308 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
[13,] 0.859 0.859 0.859 1.679 1.679 1.679 1.875 1.875 1.875 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
[14,] 0.859 0.859 0.859 1.679 1.679 1.679 1.875 1.875 1.875 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000
[15,] 0.859 0.859 0.859 1.679 1.679 1.679 1.875 1.875 1.875 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.279508

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### LADER - Cumulative logit
##### Grupo F - Motores, musculares e dores (sintomas 11, 15, 20, 21 e 28)
```

```
# Chamar o pacote multgee
```

```
> library(multgee)
```

```
# Carregar a base de dados
```

```
> lader1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_lader.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")
```

```
> attach(lader1)
```

Sintoma 11

```
> counts <- table(lader1$sint11)
> barplot(counts, main="Sintoma 11", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint11 <- ordLORgee(formula = sint11 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint11)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint11 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.596823	-0.334547	-0.180501	0.001944	0.495642	0.885365

Number of Iterations: 4

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.31997	0.64510	-0.4960	0.61990
beta20	1.31270	0.69610	1.8858	0.05932 .
beta30	2.76567	0.71502	3.8680	0.00011 ***
factor(time)1	0.37481	0.45898	0.8166	0.41414
factor(time)2	-0.57484	0.47603	-1.2076	0.22721
factor(time)3	-0.23212	0.87720	-0.2646	0.79130
factor(time)4	-0.76316	0.60737	-1.2565	0.20893
factor(Droga)1	0.33740	0.58664	0.5752	0.56519

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	1.556	1.556	1.556	1.711	1.711	1.711	1.220	1.220	1.220	1.300	1.300	1.300
[2,]	0.000	0.000	0.000	1.556	1.556	1.556	1.711	1.711	1.711	1.220	1.220	1.220	1.300	1.300	1.300
[3,]	0.000	0.000	0.000	1.556	1.556	1.556	1.711	1.711	1.711	1.220	1.220	1.220	1.300	1.300	1.300
[4,]	1.556	1.556	1.556	0.000	0.000	0.000	1.600	1.600	1.600	1.383	1.383	1.383	1.044	1.044	1.044
[5,]	1.556	1.556	1.556	0.000	0.000	0.000	1.600	1.600	1.600	1.383	1.383	1.383	1.044	1.044	1.044
[6,]	1.556	1.556	1.556	0.000	0.000	0.000	1.600	1.600	1.600	1.383	1.383	1.383	1.044	1.044	1.044
[7,]	1.711	1.711	1.711	1.600	1.600	1.600	0.000	0.000	0.000	1.534	1.534	1.534	0.973	0.973	0.973
[8,]	1.711	1.711	1.711	1.600	1.600	1.600	0.000	0.000	0.000	1.534	1.534	1.534	0.973	0.973	0.973
[9,]	1.711	1.711	1.711	1.600	1.600	1.600	0.000	0.000	0.000	1.534	1.534	1.534	0.973	0.973	0.973
[10,]	1.220	1.220	1.220	1.383	1.383	1.383	1.534	1.534	1.534	0.000	0.000	0.000	0.816	0.816	0.816
[11,]	1.220	1.220	1.220	1.383	1.383	1.383	1.534	1.534	1.534	0.000	0.000	0.000	0.816	0.816	0.816
[12,]	1.220	1.220	1.220	1.383	1.383	1.383	1.534	1.534	1.534	0.000	0.000	0.000	0.816	0.816	0.816
[13,]	1.300	1.300	1.300	1.044	1.044	1.044	0.973	0.973	0.973	0.816	0.816	0.816	0.000	0.000	0.000
[14,]	1.300	1.300	1.300	1.044	1.044	1.044	0.973	0.973	0.973	0.816	0.816	0.816	0.000	0.000	0.000
[15,]	1.300	1.300	1.300	1.044	1.044	1.044	0.973	0.973	0.973	0.816	0.816	0.816	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.1365854

Modelo:

$$\begin{aligned}
 & \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\
 &= \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 &+ \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 15

```
> counts <- table(lader1$sint15)
> barplot(counts, main="Sintoma 15", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint15 <- ordLORgee(formula = sint15 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint15)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint15 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.925033	-0.187211	-0.069734	0.004108	0.213856	0.989923

Number of Iterations: 13

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.12941	0.82306	-0.1572	0.87507
beta20	1.43881	0.78814	1.8256	0.06791 .
beta30	2.38207	0.99411	2.3962	0.01657 *
factor(time)1	1.21094	0.85857	1.4104	0.15841

```

factor(time)2  0.34846 0.47020 0.7411  0.45864
factor(time)3  0.26358 0.78430 0.3361  0.73682
factor(time)4  0.55100 0.91609 0.6015  0.54753
factor(Droga)1 1.43124 0.82039 1.7446  0.08106 .

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

[,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 0.471 0.471 0.471 3.500 3.500 3.500 4.523 4.523 4.523 0.942 0.942 0.942
[2,] 0.000 0.000 0.000 0.471 0.471 0.471 3.500 3.500 3.500 4.523 4.523 4.523 0.942 0.942 0.942
[3,] 0.000 0.000 0.000 0.471 0.471 0.471 3.500 3.500 3.500 4.523 4.523 4.523 0.942 0.942 0.942
[4,] 0.471 0.471 0.471 0.000 0.000 0.000 1.275 1.275 1.275 1.000 1.000 1.000 2.071 2.071 2.071
[5,] 0.471 0.471 0.471 0.000 0.000 0.000 1.275 1.275 1.275 1.000 1.000 1.000 2.071 2.071 2.071
[6,] 0.471 0.471 0.471 0.000 0.000 0.000 1.275 1.275 1.275 1.000 1.000 1.000 2.071 2.071 2.071
[7,] 3.500 3.500 3.500 1.275 1.275 1.275 0.000 0.000 0.000 1.444 1.444 1.444 1.251 1.251 1.251
[8,] 3.500 3.500 3.500 1.275 1.275 1.275 0.000 0.000 0.000 1.444 1.444 1.444 1.251 1.251 1.251
[9,] 3.500 3.500 3.500 1.275 1.275 1.275 0.000 0.000 0.000 1.444 1.444 1.444 1.251 1.251 1.251
[10,] 4.523 4.523 4.523 1.000 1.000 1.000 1.444 1.444 1.444 0.000 0.000 0.000 1.277 1.277 1.277
[11,] 4.523 4.523 4.523 1.000 1.000 1.000 1.444 1.444 1.444 0.000 0.000 0.000 1.277 1.277 1.277
[12,] 4.523 4.523 4.523 1.000 1.000 1.000 1.444 1.444 1.444 0.000 0.000 0.000 1.277 1.277 1.277
[13,] 0.942 0.942 0.942 2.071 2.071 2.071 1.251 1.251 1.251 1.277 1.277 1.277 0.000 0.000 0.000
[14,] 0.942 0.942 0.942 2.071 2.071 2.071 1.251 1.251 1.251 1.277 1.277 1.277 0.000 0.000 0.000
[15,] 0.942 0.942 0.942 2.071 2.071 2.071 1.251 1.251 1.251 1.277 1.277 1.277 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.3451761

Modelo:

$$\begin{aligned}
 & \log \left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)} \right) \\
 &= \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 &+ \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 20

```
> counts <- table(lader1$sint20)
> barplot(counts, main="Sintoma 20", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint20 <- ordLORgee(formula = sint20 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")

> summary(fit.sint20)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint20 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.960672	-0.182334	-0.046515	0.001646	0.115278	0.973562

Number of Iterations: 13

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	0.85480	1.81658	0.4706	0.6380
beta20	1.99743	1.81779	1.0988	0.2718
beta30	2.94171	1.77627	1.6561	0.0977 .
factor(time)1	1.62114	2.11779	0.7655	0.4440
factor(time)2	0.46337	1.42054	0.3262	0.7443
factor(time)3	-0.03242	1.85606	-0.0175	0.9861
factor(time)4	-1.45628	1.84343	-0.7900	0.4295


```
factor(Droga)1 0.71976 1.76900 0.4069 0.6841
```

```
---
```

```
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Local Odds Ratios Estimates:

```
  [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 2.197 2.197 2.197 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.636 1.636 1.636
[2,] 0.000 0.000 0.000 2.197 2.197 2.197 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.636 1.636 1.636
[3,] 0.000 0.000 0.000 2.197 2.197 2.197 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.636 1.636 1.636
[4,] 2.197 2.197 2.197 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.840 0.840 0.840 1.338 1.338 1.338
[5,] 2.197 2.197 2.197 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.840 0.840 0.840 1.338 1.338 1.338
[6,] 2.197 2.197 2.197 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.840 0.840 0.840 1.338 1.338 1.338
[7,] 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 2.073 2.073 2.073
[8,] 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 2.073 2.073 2.073
[9,] 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 2.073 2.073 2.073
[10,] 0.000 0.000 0.000 0.840 0.840 0.840 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.216 1.216 1.216
[11,] 0.000 0.000 0.000 0.840 0.840 0.840 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.216 1.216 1.216
[12,] 0.000 0.000 0.000 0.840 0.840 0.840 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 1.216 1.216 1.216
[13,] 1.636 1.636 1.636 1.338 1.338 1.338 2.073 2.073 2.073 1.216 1.216 1.216 0.000 0.000 0.000
[14,] 1.636 1.636 1.636 1.338 1.338 1.338 2.073 2.073 2.073 1.216 1.216 1.216 0.000 0.000 0.000
[15,] 1.636 1.636 1.636 1.338 1.338 1.338 2.073 2.073 2.073 1.216 1.216 1.216 0.000 0.000 0.000
```

```
pvalue of Null model: 0.0001401494
```

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 21

```
> counts <- table(lader1$sint21)
> barplot(counts, main="Sintoma 21", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint21 <- ordLORgee(formula = sint21 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint21)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch
Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint21 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.7190662	-0.2279969	-0.1221357	0.0006594	0.3373856	0.9106418

Number of Iterations: 8

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	1.19994	0.65486	1.8324	0.06690 .
beta20	2.30429	0.64598	3.5671	0.00036 ***
beta30	3.91210	0.71251	5.4906	< 2e-16 ***
factor(time)1	-0.52498	0.42615	-1.2319	0.21799
factor(time)2	-0.63482	0.44479	-1.4272	0.15352
factor(time)3	-0.54610	0.96006	-0.5688	0.56948
factor(time)4	-2.27121	0.72895	-3.1157	0.00183 **

```
factor(Droga)1 -0.26011 0.56933 -0.4569 0.64777
```

```
---
```

```
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Local Odds Ratios Estimates:

```
  [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 1.554 1.554 1.554 3.259 3.259 3.259 1.415 1.415 1.415 1.176 1.176 1.176
[2,] 0.000 0.000 0.000 1.554 1.554 1.554 3.259 3.259 3.259 1.415 1.415 1.415 1.176 1.176 1.176
[3,] 0.000 0.000 0.000 1.554 1.554 1.554 3.259 3.259 3.259 1.415 1.415 1.415 1.176 1.176 1.176
[4,] 1.554 1.554 1.554 0.000 0.000 0.000 1.199 1.199 1.199 1.360 1.360 1.360 1.630 1.630 1.630
[5,] 1.554 1.554 1.554 0.000 0.000 0.000 1.199 1.199 1.199 1.360 1.360 1.360 1.630 1.630 1.630
[6,] 1.554 1.554 1.554 0.000 0.000 0.000 1.199 1.199 1.199 1.360 1.360 1.360 1.630 1.630 1.630
[7,] 3.259 3.259 3.259 1.199 1.199 1.199 0.000 0.000 0.000 2.591 2.591 2.591 1.030 1.030 1.030
[8,] 3.259 3.259 3.259 1.199 1.199 1.199 0.000 0.000 0.000 2.591 2.591 2.591 1.030 1.030 1.030
[9,] 3.259 3.259 3.259 1.199 1.199 1.199 0.000 0.000 0.000 2.591 2.591 2.591 1.030 1.030 1.030
[10,] 1.415 1.415 1.415 1.360 1.360 1.360 2.591 2.591 2.591 0.000 0.000 0.000 1.406 1.406 1.406
[11,] 1.415 1.415 1.415 1.360 1.360 1.360 2.591 2.591 2.591 0.000 0.000 0.000 1.406 1.406 1.406
[12,] 1.415 1.415 1.415 1.360 1.360 1.360 2.591 2.591 2.591 0.000 0.000 0.000 1.406 1.406 1.406
[13,] 1.176 1.176 1.176 1.630 1.630 1.630 1.030 1.030 1.030 1.406 1.406 1.406 0.000 0.000 0.000
[14,] 1.176 1.176 1.176 1.630 1.630 1.630 1.030 1.030 1.030 1.406 1.406 1.406 0.000 0.000 0.000
[15,] 1.176 1.176 1.176 1.630 1.630 1.630 1.030 1.030 1.030 1.406 1.406 1.406 0.000 0.000 0.000
```

```
pvalue of Null model: 0.001345329
```

Modelo:

$$\log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\ = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\ + \beta_5 \text{Droga}.$$

Sintoma 28

```
> counts <- table(lader1$sint28)
> barplot(counts, main="Sintoma 28", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint28 <- ordLORgee(formula = sint28 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint28)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES

version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint28 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.8791793	-0.1667537	-0.0793134	0.0002327	0.1646799	0.9206866

Number of Iterations: 5

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	0.55979	1.15319	0.4854	0.6274
beta20	1.71460	1.10798	1.5475	0.1217
beta30	3.17269	1.21465	2.6120	0.0090 **
factor(time)1	-0.52120	1.03031	-0.5059	0.6129
factor(time)2	-0.36087	1.00095	-0.3605	0.7185
factor(time)3	0.60102	1.36043	0.4418	0.6586

```

factor(time)4  0.07860  1.18082  0.0666   0.9469
factor(Droga)1  1.42489  0.98467  1.4471   0.1479
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Local Odds Ratios Estimates:

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]	[,7]	[,8]	[,9]	[,10]	[,11]	[,12]	[,13]	[,14]	[,15]
[1,]	0.000	0.000	0.000	2.492	2.492	2.492	0.888	0.888	0.888	1.419	1.419	1.419	0.000	0.000	0.000
[2,]	0.000	0.000	0.000	2.492	2.492	2.492	0.888	0.888	0.888	1.419	1.419	1.419	0.000	0.000	0.000
[3,]	0.000	0.000	0.000	2.492	2.492	2.492	0.888	0.888	0.888	1.419	1.419	1.419	0.000	0.000	0.000
[4,]	2.492	2.492	2.492	0.000	0.000	0.000	1.327	1.327	1.327	0.779	0.779	0.779	0.000	0.000	0.000
[5,]	2.492	2.492	2.492	0.000	0.000	0.000	1.327	1.327	1.327	0.779	0.779	0.779	0.000	0.000	0.000
[6,]	2.492	2.492	2.492	0.000	0.000	0.000	1.327	1.327	1.327	0.779	0.779	0.779	0.000	0.000	0.000
[7,]	0.888	0.888	0.888	1.327	1.327	1.327	0.000	0.000	0.000	0.799	0.799	0.799	0.560	0.560	0.560
[8,]	0.888	0.888	0.888	1.327	1.327	1.327	0.000	0.000	0.000	0.799	0.799	0.799	0.560	0.560	0.560
[9,]	0.888	0.888	0.888	1.327	1.327	1.327	0.000	0.000	0.000	0.799	0.799	0.799	0.560	0.560	0.560
[10,]	1.419	1.419	1.419	0.779	0.779	0.779	0.799	0.799	0.799	0.000	0.000	0.000	1.896	1.896	1.896
[11,]	1.419	1.419	1.419	0.779	0.779	0.779	0.799	0.799	0.799	0.000	0.000	0.000	1.896	1.896	1.896
[12,]	1.419	1.419	1.419	0.779	0.779	0.779	0.799	0.799	0.799	0.000	0.000	0.000	1.896	1.896	1.896
[13,]	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.560	0.560	0.560	1.896	1.896	1.896	0.000	0.000	0.000
[14,]	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.560	0.560	0.560	1.896	1.896	1.896	0.000	0.000	0.000
[15,]	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.560	0.560	0.560	1.896	1.896	1.896	0.000	0.000	0.000

pvalue of Null model: 0.05882732

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Modelo GEE com resposta Multinomial

```
##### LADER - Cumulative logit
##### Grupo G - Efeitos Colaterais de BDZ (sintomas 13, 14, 22 e 23)

# Chamar o pacote multgee

> library(multgee)

# Carregar a base de dados

> lader1 <- read.csv("C:/Users/ adri /Psicologia/AP/Cluster/tabela_adri_lader.csv",
  head=T, sep=";", dec=",")

> attach(lader1)
```

Sintoma 13

```
> counts <- table(lader1$sint13)
> barplot(counts, main="Sintoma 13", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint13 <- ordLORgee(formula = sint13 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Robust covariance matrix is not positive definite

Sintoma 14

```
> counts <- table(lader1$sint14)
> barplot(counts, main="Sintoma 14", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint14 <- ordLORgee(formula = sint14 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

```
> summary(fit.sint14)
```

GEE FOR ORDINAL MULTINOMIAL RESPONSES
version 1.6.0 modified 2017-07-10

Link : Cumulative logit

Local Odds Ratios:

Structure: category.exch

Model: 3way

call:

```
ordLORgee(formula = sint14 ~ factor(time) + factor(Droga), data = lader1,
  id = ID, repeated = time, link = "logit", LORstr = "category.exch")
```

Summary of residuals:

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
-0.813416	-0.328667	-0.053901	0.002377	0.397206	0.949203

Number of Iterations: 7

Coefficients:

	Estimate	san.se	san.z	Pr(> san.z)
beta10	-0.13079	1.28907	-0.1015	0.91918
beta20	1.89989	1.34808	1.4093	0.15874
beta30	2.97018	1.43977	2.0629	0.03912 *
factor(time)1	0.54791	1.21286	0.4518	0.65145

```

factor(time)2  0.14169  1.02766  0.1379   0.89034
factor(time)3  0.48115  1.41212  0.3407   0.73331
factor(time)4 -0.39044  1.30908 -0.2983   0.76551
factor(Droga)1  1.05524  1.08404  0.9734   0.33034

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Local Odds Ratios Estimates:

```

      [,1] [,2] [,3] [,4] [,5] [,6] [,7] [,8] [,9] [,10] [,11] [,12] [,13] [,14] [,15]
[1,] 0.000 0.000 0.000 1.129 1.129 1.129 1.136 1.136 1.136 4.289 4.289 4.289 0.444 0.444 0.444
[2,] 0.000 0.000 0.000 1.129 1.129 1.129 1.136 1.136 1.136 4.289 4.289 4.289 0.444 0.444 0.444
[3,] 0.000 0.000 0.000 1.129 1.129 1.129 1.136 1.136 1.136 4.289 4.289 4.289 0.444 0.444 0.444
[4,] 1.129 1.129 1.129 0.000 0.000 0.000 0.800 0.800 0.800 1.588 1.588 1.588 1.347 1.347 1.347
[5,] 1.129 1.129 1.129 0.000 0.000 0.000 0.800 0.800 0.800 1.588 1.588 1.588 1.347 1.347 1.347
[6,] 1.129 1.129 1.129 0.000 0.000 0.000 0.800 0.800 0.800 1.588 1.588 1.588 1.347 1.347 1.347
[7,] 1.136 1.136 1.136 0.800 0.800 0.800 0.000 0.000 0.000 3.104 3.104 3.104 0.848 0.848 0.848
[8,] 1.136 1.136 1.136 0.800 0.800 0.800 0.000 0.000 0.000 3.104 3.104 3.104 0.848 0.848 0.848
[9,] 1.136 1.136 1.136 0.800 0.800 0.800 0.000 0.000 0.000 3.104 3.104 3.104 0.848 0.848 0.848
[10,] 4.289 4.289 4.289 1.588 1.588 1.588 3.104 3.104 3.104 0.000 0.000 0.000 0.390 0.390 0.390
[11,] 4.289 4.289 4.289 1.588 1.588 1.588 3.104 3.104 3.104 0.000 0.000 0.000 0.390 0.390 0.390
[12,] 4.289 4.289 4.289 1.588 1.588 1.588 3.104 3.104 3.104 0.000 0.000 0.000 0.390 0.390 0.390
[13,] 0.444 0.444 0.444 1.347 1.347 1.347 0.848 0.848 0.848 0.390 0.390 0.390 0.000 0.000 0.000
[14,] 0.444 0.444 0.444 1.347 1.347 1.347 0.848 0.848 0.848 0.390 0.390 0.390 0.000 0.000 0.000
[15,] 0.444 0.444 0.444 1.347 1.347 1.347 0.848 0.848 0.848 0.390 0.390 0.390 0.000 0.000 0.000

```

pvalue of Null model: 0.1224675

Modelo:

$$\begin{aligned}
 \log\left(\frac{\mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}{1 - \mathbb{P}(Y_{it} \leq j \mid \mathbf{x}_i)}\right) \\
 = \beta_{0j} + \beta_1 I(\text{time}_i = 1) + \beta_2 I(\text{time}_i = 2) + \beta_3 I(\text{time}_i = 3) + \beta_4 I(\text{time}_i = 4) \\
 + \beta_5 \text{Droga}.
 \end{aligned}$$

Sintoma 22

```

> counts <- table(lader1$sint22)
> barplot(counts, main="Sintoma 22", xlab="Notas")

```

```
> fit.sint22 <- ordLORgee(formula = sint22 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :

Please insert initial values

In addition: Warning messages:

1: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :

10 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12

2: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :

10 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12

3: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :

10 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12

4: In checkwz(wz, M = M, trace = trace, wzepsilon = control\$wzepsilon) :

10 diagonal elements of the working weights variable 'wz' have been replaced by 1.819e-12

5: In Deviance.categorical.data.vgam(mu = mu, y = y, w = w, residuals = residuals, :

fitted values close to 0 or 1

6: In slot(family, "validparams")(eta, y = y, extra = extra) :

It seems that the nonparallelism assumption has resulted in intersecting linear/additive predictors. Try propodds() or fitting a partial nonproportional odds model or choosing some other link function, etc.

7: In vglm.fitter(x = x, y = y, w = w, offset = offset, Xm2 = Xm2, :

some quantities such as z, residuals, SEs may be inaccurate due to convergence at a half-step

Sintoma 23

```
> counts <- table(lader1$sint23)
> barplot(counts, main="Sintoma 23", xlab="Notas")
```

```
> fit.sint23 <- ordLORgee(formula = sint23 ~ factor(time) + factor(Droga),
  link = "logit",
  id = ID,
  repeated = time,
  data = lader1,
  LORstr = "category.exch")
```

Error in fitLORgee(Y, X_mat, coeffs, ncategories, id, repeated, offset, :
Please insert initial values

Comparação entre grupos

IDADE

Comparação por tempo

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) tempo	(J) tempo	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1	2	-3,000	2,167	,952	-165,029	159,029
	3	3,833	,500	,404	-33,558	41,225
	4	1,000	1,833	,999	-136,101	138,101
2	1	3,000	2,167	,952	-159,029	165,029
	3	6,833	2,667	,802	-192,587	206,253
	4	4,000	,333	,278	-20,927	28,927
3	1	-3,833	,500	,404	-41,225	33,558
	2	-6,833	2,667	,802	-206,253	192,587
	4	-2,833	2,333	,969	-177,326	171,659
4	1	-1,000	1,833	,999	-138,101	136,101
	2	-4,000	,333	,278	-28,927	20,927
	3	2,833	2,333	,969	-171,659	177,326

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Comparação POR cluster

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) cluster	(J) cluster	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1	2	8,813	4,313	,642	-153,098	170,723
	3	-,250	5,375	1,000	-202,051	201,551
2	1	-8,813	4,313	,642	-170,723	153,098
	3	-9,063	1,063	,207	-48,953	30,828
3	1	,250	5,375	1,000	-201,551	202,051
	2	9,063	1,063	,207	-30,828	48,953

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Comparação por inventário

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) Inventário	(J) Inventário	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1DWRS	2 LADER	-2,750	1,750	,361	-24,986	19,486
2 LADER	1 DWRS	2,750	1,750	,361	-19,486	24,986

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Idade DWRS

Idade LADER

Comparação Anos de uso

Variável tempo

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) tempo	(J) tempo	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1	2	-2,583	,583	,599	-46,206	41,040
	3	-3,583	1,583	,842	-121,989	114,822
	4	-,333	,667	,999	-50,188	49,522
2	1	2,583	,583	,599	-41,040	46,206
	3	-1,000	1,000	,984	-75,782	73,782
	4	2,250	1,250	,904	-91,228	95,728
3	1	3,583	1,583	,842	-114,822	121,989
	2	1,000	1,000	,984	-73,782	75,782
	4	3,250	2,250	,946	-165,011	171,511
4	1	,333	,667	,999	-49,522	50,188
	2	-2,250	1,250	,904	-95,728	91,228
	3	-3,250	2,250	,946	-171,511	165,011

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Variável cluster

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) cluster	(J) cluster	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1	2	,750	,375	,650	-13,329	14,829
	3	1,063	1,563	,945	-57,601	59,726
2	1	-,750	,375	,650	-14,829	13,329
	3	,313	1,938	,999	-72,430	73,055
3	1	-1,063	1,563	,945	-59,726	57,601
	2	-,313	1,938	,999	-73,055	72,430

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Variável Inventário

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) Inventário	(J) Inventário	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1 DWRS	2 LADER	-,750	,083	,070	-1,809	,309
2 LADER	1 DWRS	,750	,083	,070	-,309	1,809

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Estimativas do TCE

Variável dependente	Parâmetro	B	Erro Padrão	t	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
c1_tce_BD	Interceptação	47450,000	7300,000	6,500	,097	-45305,295	140205,295
c1_tce_BL	Interceptação	25550,000	7300,000	3,500	,177	-67205,295	118305,295
c2_tce_BD	Interceptação	46920,000	3120,000	15,038	,042	7276,641	86563,359
c2_tce_BL	Interceptação	53787,500	2787,500	19,296	,033	18368,954	89206,046
c3_tce_BD	Interceptação	25550,000	7300,000	3,500	,177	-67205,295	118305,295
c3_tce_BL	Interceptação	47450,000	7300,000	6,500	,097	-45305,295	140205,295
c1_tce_D14	Interceptação	25550,000	7300,000	3,500	,177	-67205,295	118305,295
c1_tce_LA14	Interceptação	34675,000	16425,000	2,111	,282	-174024,413	243374,413
c2_tce_D14	Interceptação	53837,500	2737,500	19,667	,032	19054,265	88620,735
c2_tce_LA14	Interceptação	47450,000	7300,000	6,500	,097	-45305,295	140205,295
c3_tce_D14	Interceptação	50520,000	480,000	105,250	,006	44421,022	56618,978
c3_tce_LA14	Interceptação	77650,000	9950,000	7,804	,081	-48776,737	204076,737
c1_tce_D21	Interceptação	55750,000	11950,000	4,665	,134	-96089,147	207589,147
c1_tce_LA21	Interceptação	36500,000	18250,000	2,000	,295	-195388,236	268388,236
c2_tce_D21	Interceptação	47450,000	7300,000	6,500	,097	-45305,295	140205,295
c2_tce_LA21	Interceptação	45625,000	5475,000	8,333	,076	-23941,471	115191,471
c3_tce_D21	Interceptação	37412,500	19162,500	1,952	,301	-206070,148	280895,148
c3_tce_LA21	Interceptação	77650,000	9950,000	7,804	,081	-48776,737	204076,737
c1_tce_D35	Interceptação	40150,000	10950,000	3,667	,170	-98982,942	179282,942

c1_tce_LA35	Interceptação	47450,000	7300,000	6,500	,097	-45305,295	140205,295
c2_tce_35	Interceptação	47450,000	7300,000	6,500	,097	-45305,295	140205,295
c2_tce_LA35	Interceptação	21905,000	21895,000	1,000	,500	-256297,353	300107,353
c3_tce_D35	Interceptação	52925,000	34675,000	1,526	,369	-387662,649	493512,649
c3_tce_LA35	Interceptação	34675,000	16425,000	2,111	,282	-174024,413	243374,413

Comparação por tempo

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) tempo	(J) tempo	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1	2	-7162,500	487,500	,233	-43618,965	29293,965
	3	-8946,667	8642,500	,982	-655254,364	637361,031
	4	358,750	12718,750	1,000	-950781,085	951498,585
2	1	7162,500	487,500	,233	-29293,965	43618,965
	3	-1784,167	8155,000	1,000	-611635,399	608067,065
	4	7521,250	12231,250	,998	-907162,120	922204,620
3	1	8946,667	8642,500	,982	-637361,031	655254,364
	2	1784,167	8155,000	1,000	-608067,065	611635,399
	4	9305,417	4076,250	,840	-295526,721	314137,554
4	1	-358,750	12718,750	1,000	-951498,585	950781,085
	2	-7521,250	12231,250	,998	-922204,620	907162,120
	3	-9305,417	4076,250	,840	-314137,554	295526,721

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Comparação por cluster

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

(I) cluster	(J) cluster	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
					Limite inferior	Limite superior
1	2	-6418,750	1398,750	,356	-58934,027	46096,527
	3	-11344,688	1775,938	,268	-78021,255	55331,880
2	1	6418,750	1398,750	,356	-46096,527	58934,027
	3	-4925,938	377,188	,139	-19087,229	9235,354
3	1	11344,688	1775,938	,268	-55331,880	78021,255
	2	4925,938	377,188	,139	-9235,354	19087,229

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.

Comparação Inventários

Comparações de pares

Medir: MEASURE_1

		Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig. ^a	95% Intervalo de Confiança para Diferença ^a	
(I) inventario	(J) inventario				Limite inferior	Limite superior
1	2	-1616,875	695,208	,259	-10450,334	7216,584
2	1	1616,875	695,208	,259	-7216,584	10450,334

Baseado em médias marginais estimadas

a. Ajuste para diversas comparações: Sidak.