



**Sérgio Manuel  
Pedrosa Marques**

**DOENTES DE ASMA E DPOC:  
CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS AO  
CONTROLO DA DOENÇA E AO DESEMPENHO  
DA TÉCNICA INALATÓRIA**



**NOME  
COMPLETO**

**DOENTES DE ASMA E DPOC: CARACTERÍSTICAS  
ASSOCIADAS AO CONTROLO DA DOENÇA E AO  
DESEMPENHO DA TÉCNICA INALATÓRIA**

Relatório de estágio curricular apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Estatística Médica, realizado sob a orientação científica do Doutor António Teixeira Rodrigues, Dr.<sup>a</sup> Zilda Mendes, respetivamente, Diretor Executivo e Diretora Executiva Adjunta do Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR), e da Doutora Vera Afreixo, Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho à minha família!

## **o júri**

presidente

Prof. Doutor Bruno Miguel Alves Fernandes do Gago  
professor auxiliar da Universidade de Aveiro

Prof.<sup>a</sup> Doutora Vera Afreixo  
professora auxiliar da Universidade de Aveiro

Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Helena Marques de Pinho Tavares  
professora adjunta convidada da Universidade de Aveiro

## **agradecimentos**

Quase terminado este meu percurso no Mestrado em Estatística Médica da Universidade de Aveiro, quero agradecer:

ao Doutor António Teixeira Rodrigues, Diretor executivo do CEFAR, pela oportunidade de estágio, pelo acolhimento, orientação, acompanhamento e apoio permanentes!

à Dr.<sup>a</sup> Zilda Mendes, Diretora Executiva Adjunta e Coordenadora da área de estatística do CEFAR, pela oportunidade de estágio, pelo acolhimento, orientação em estatística, acompanhamento e apoio permanentes!

à Doutora Vera Afreixo, Professora Auxiliar do Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro e Diretora do Mestrado em Estatística Médica, pela sua orientação, compreensão, incentivo e apoio durante todo o meu percurso no Mestrado em Estatística Médica!

à Doutora Sónia Romano, Farmacêutica e Investigadora Sénior do CEFAR, pelos seus esclarecimentos acerca do projeto Inspira, disponibilidade e apoio!

à Dr.<sup>a</sup> Carolina Bulhosa, Bioestatística Júnior do CEFAR, pelos seus esclarecimentos acerca dos dados do projeto Inspira, disponibilidade e apoio!

à minha amiga e colega Adela Iutis, pelo incentivo e todo o apoio ao longo deste nosso percurso inicial na área da estatística médica!

a todos os que mencionei, aos médicos e farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, na pessoa do Doutor Luís Cabral, e do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, na pessoa do Doutor Tiago Gregório, com os quais realizei alguns estudos, aos demais excelentes colegas e professores do Mestrado em Estatística Médica, pela simpatia, bom ambiente de ensino-aprendizagem e de trabalho de equipa que proporcionaram, e que em muito contribuíram para eu alcançar esta meta!

à minha família, por tudo!

**palavras-chave**

Asma, DPOC, Controlo da doença, Técnica inalatória, Estatística médica, Regressão logística binária, Imputação múltipla.

**resumo**

Este relatório sintetiza o meu trabalho de estágio curricular em estatística médica no Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR), que constituiu uma excelente oportunidade para aplicar os conhecimentos adquiridos na componente letiva do Mestrado em Estatística Médica da Universidade de Aveiro.

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são duas das doenças respiratórias mais comuns tratadas na comunidade que, se não forem tratadas adequadamente, podem produzir efeitos negativos para a saúde, a sociedade e a economia, com um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes.

Conhecer as características sociodemográficas e clínicas dos doentes com asma e DPOC associadas ao controlo destas doenças e ao desempenho da técnica inalatória é de grande importância para se estabelecerem terapêuticas e intervenções educativas sobre técnica inalatória adequadas que se ajustem ao perfil de cada doente, e com isso melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Neste estudo apliquei técnicas de estatística descritiva e de inferência, com ênfase na regressão logística binária, a dados do Projeto Piloto Inspira – Estudo do uso de inaladores na asma e na DPOC realizado pelo CEFAR nas farmácias comunitárias afiliadas à Associação Nacional de Farmácias, em 2019.

O desempenho da técnica inalatória revelou associação com o nível de controlo da asma.

O número de medicamentos e o índice de massa corporal revelaram associação com o nível de controlo da DPOC. E o nível educacional revelou associação com o desempenho da técnica inalatória pelos doentes.

**keywords**

Asthma, DPOC, disease control, Inhaler techniques, Medical Statistics, Binary logistic regression, Multiple imputation.

**abstract**

This report summarizes my internship in medical statistics at the Center for Studies and Evaluation in Health (CEFAR), which was an excellent opportunity to apply the knowledge acquired in the teaching component of the Master in Medical Statistics at the University of Aveiro.

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are two of the most common respiratory diseases treated in the community which, if not properly treated, can have negative effects on health, society and the economy, with a significant impact on the quality of life of patients.

Knowing the sociodemographic and clinical characteristics of patients with asthma and COPD associated with the control of these diseases and the performance of the inhalation technique is of great importance to establish therapeutic and educational interventions on adequate inhalation technique that fit the profile of each patient, and with that improve the quality of life of patients.

In this study, I applied descriptive and inference statistics techniques, with emphasis on binary logistic regression, to data from the Inspira Pilot Project - Study of the use of inhalers in asthma and COPD carried out by CEFAR in community pharmacies affiliated to the National Association of Pharmacies, in 2019.

The performance of the inhalation technique was associated with the level of asthma control.

The number of medicines and body mass index were associated with the level of COPD control. And the educational level revealed an association with the level of performance of the inhalation technique by patients.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Enquadramento do estágio curricular .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR) .....	1
<b>1.2. Objetivos geral e específico do estágio curricular.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3. Introdução ao tema de estudo .....</b>	<b>6</b>
<b>2. MATERIAS E MÉTODOS .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Ambiente de trabalho e recursos .....</b>	<b>7</b>
2.1.1. Gestão do tempo de trabalho.....	7
2.1.2. Comunicação com orientadores e restante equipa do CEFAR.....	7
2.1.3. Recursos informáticos.....	7
<b>2.2. Pesquisa de informação .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. Amostra estudada.....</b>	<b>8</b>
2.3.1. Conjuntos de dados e variáveis.....	10
2.3.2. Tratamento de dados omissos.....	11
<b>2.4. Análises estatísticas .....</b>	<b>12</b>
2.4.1. Estatística descritiva.....	12
2.4.2. Análise preliminar do tipo de regressão a usar no estudo.....	13
2.4.3. Importância relativa das variáveis preditoras.....	13
2.4.4. Seleção de variáveis candidatas ao modelo multivariado .....	13
2.4.5. Modelo multivariado.....	14
2.4.6. Diagnóstico do modelo multivariado .....	14
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Resultados do estudo ASMA .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Resultados do estudo DPOC.....</b>	<b>21</b>
<b>3.3. Comunicação científica .....</b>	<b>26</b>
<b>4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>4.1. Discussão dos resultados do estudo.....</b>	<b>27</b>
<b>4.2. Apreciação do estágio curricular .....</b>	<b>29</b>
<b>5. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>36</b>
<b>Anexo 1 – Dados omissos.....</b>	<b>36</b>



<b>Anexo 2 – Teste de Little para dados omissos totalmente ao acaso .....</b>	<b>37</b>
<b>Anexo 3 – Resultados da análise de resíduos .....</b>	<b>38</b>
<b>Anexo 4 – Exemplos dos códigos R utilizados neste estágio .....</b>	<b>48</b>
<b>Anexo 5 – Comunicação científica: Poster .....</b>	<b>60</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Áreas de investigação e tipologias de estudos desenvolvidas no CEFAR. ....	2
Tabela 2 - Profissionais que integram a equipa do CEFAR.....	4
Tabela 3 - Descrição das variáveis de estudo para a asma e a DPOC. ....	11
Tabela 4 - Distribuição dos doentes com asma segundo o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados. ....	16
Tabela 5 - Regressão logística univariada para seleção de variáveis preditoras candidatas à modelação logística multivariada do nível de controlo da asma e do desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados. ....	19
Tabela 6 - Modelos logísticos de associação entre características dos doentes com asma e o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais (casos completos) e dados imputados.....	20
Tabela 7 - Distribuição dos doentes com DPOC segundo o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados. ....	21
Tabela 8 - Regressão logística univariada para seleção de variáveis preditoras candidatas à modelação logística multivariada do nível de controlo da DPOC e do desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados. ....	24
Tabela 9 - Modelos logísticos de associação entre características dos doentes com DPOC e o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais (casos completos) e dados imputados.....	25
Tabela 10 - Dados omissos presentes nas amostras originais da asma e da DPOC. ....	36
Tabela 11 - Resultados do teste de Little para dados omissos totalmente ao acaso.....	37
Tabela 12 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controlo da asma, para casos completos. ....	38
Tabela 13 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controlo da doença asma, para dados imputados. ....	39
Tabela 14 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na asma, para casos completos.....	40
Tabela 15 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na asma, para dados imputados. ....	41
Tabela 16 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controlo da DPOC, para casos completos.....	42
Tabela 17 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controlo da DPOC, para dados imputados.....	44
Tabela 18 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na DPOC, para casos completos. ....	45
Tabela 19 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na DPOC, Para dados imputados. ....	46

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fontes de informação utilizadas para cumprimento da missão do CEFAR.....	4
Figura 2 - Alguns dos parceiros de investigação do CEFAR. ....	5
Figura 3 - Artigos científicos publicados por temática pelo CEFAR, entre 2018 e maio de 2021.....	5
Figura 4 - Desenho e período do estudo do uso de inaladores na Asma e na DPOC - Projeto Piloto Inspira. ....	9
Figura 5 – Diagrama da importância relativa das variáveis preditoras para o nível de controlo da asma e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.....	17
Figura 6 – Diagrama da importância relativa das variáveis preditoras para o nível de controlo da DPOC e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.....	22
Figura 7 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controlo da asma, para casos completos.....	38
Figura 8 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controlo da asma, para dados imputados.....	40
Figura 9 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na asma, para casos completos.....	41
Figura 10 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na asma, para dados imputados. ....	42
Figura 11 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controlo da DPOC, para casos completos.....	43
Figura 12 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controlo da DPOC, para dados imputados.....	44
Figura 13 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na DPOC, para casos completos. ....	45
Figura 14 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na DPOC, para dados imputados.....	47

## 1. INTRODUÇÃO

O presente relatório sintetiza o essencial do meu trabalho de estágio curricular, realizado com investigadores do Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR), entre fevereiro e julho de 2021, no âmbito do 2.º ano do Mestrado em Estatística Médica da Universidade de Aveiro.

Este relatório é dividido em cinco capítulos. No primeiro, apresento a entidade que me acolheu como estagiário, defino os objetivos do meu estágio curricular e elaboro uma breve introdução ao tema estudado. No segundo, abordo os materiais e métodos (*lato sensu*), onde caracterizo o ambiente de trabalho, descrevo as atividades que realizei e indico quais os métodos estatísticos empregados. No terceiro capítulo, faço a apresentação dos resultados e da comunicação científica feita até à data deste relatório. No quarto capítulo, faço a discussão dos resultados e a apreciação do meu estágio curricular. Por fim, seguem-se as referências bibliográficas no quinto capítulo, e os anexos.

### Notas:

- (1) Relativamente ao vocabulário estatístico utilizei o Glossário Inglês-Português de Estatística como guia:  
Paulino CD, Pestana D, Branco J, Singer J, Barroso L, Bussab W. Glossário Inglês-Português de Estatística. 2.ª ed. Sociedade Portuguesa de Estatística e Associação Brasileira de Estatística. 2011.
- (2) Sobre a escrita dos números, em Portugal, a virgula é o separador decimal, conforme a NP 9:2019, pelo que neste relatório procurei limitar o uso do ponto às poucas saídas do programa R apresentadas diretamente.
- (3) Citações e referências bibliográficas conforme as normas NP 405 (1 a 4), adotadas pelos serviços de biblioteca, informação documental e museologia da Universidade de Aveiro.
- (4) Unidades de medida seguem o Sistema Internacional (SI). Em Portugal, o SI foi adotado através do Decreto-Lei n.º 427/83, de 7 de dezembro, estando atualmente em vigor o Decreto-Lei n.º 76/2020, de 25 de setembro.

### 1.1. Enquadramento do estágio curricular

O meu estágio curricular, que doravante designo por estágio, enquadra-se na área de investigação clínica desenvolvida no CEFAR e realizou-se em regime de teletrabalho, por ser presentemente a modalidade de trabalho dos investigadores do CEFAR, devido à pandemia da COVID-19.

#### 1.1.1. Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR)

O Centro de Estudos e Avaliação em Saúde é um centro de investigação privado criado há

27 anos, como Centro de Estudos em Farmacoepidemiologia, pela Associação Nacional de Farmácias (ANF), com o propósito de integrar o contributo dos farmacêuticos comunitários e da rede de farmácias na avaliação da relação custo-benefício do medicamento, através da produção de estudos colaborativos na área da farmacoepidemiologia [1].

### Missão

O CEFAR tem por missão prestar serviços de consultoria científica na área da saúde e do medicamento [2], com os objetivos de:

- Informar a tomada de decisão;
- Suportar o desenvolvimento do sector das Farmácias;
- Criar conhecimento em Saúde.

### Cientes

Os principais clientes do CEFAR são a ANF (80%) e a indústria farmacêutica (20%). O CEFAR é também parceiro de negócio da HMR - *Health Market Research* [2].

### Áreas de investigação

O CEFAR desenvolve estudos em quatro grandes áreas de investigação que apresento na Tabela 1 [2, 3].

**Tabela 1 - Áreas de investigação e tipologias de estudos desenvolvidas no CEFAR.**

<b>Investigação da Prática Farmacêutica</b>	<b>Tipologia de estudo</b>
Desenvolver, criar conhecimento, promover e divulgar a melhor evidência sobre a intervenção da farmácia comunitária, tendo por objetivo fortalecer o valor da Farmácia como prestador de cuidados e promotor de saúde pública.	<b>Projetos Colaborativos com Cuidados de Saúde Primários   Segurança</b> (Integração das Farmácias na rede de Cuidados de Saúde Primários; Valorização da Farmácia Comunitária - Avaliação de Efetividade e Custo-Efetividade de intervenções colaborativas com Impacto na saúde pública; Intervenção: Desprescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (IBPs) na população idosa.
	<b>Dispensa de Medicamentos Hospitalares</b> (Valorização da Farmácia enquanto agente de cuidados de proximidade; Promoção do uso efetivo e seguro da terapêutica; Intervenção: Delegação da dispensa de medicamentos hospitalares).
	<b>Educação Ativa   Desempenho e Controlo Doença</b> (Farmácia como parte integrante da prestação de cuidados; Evidência e valorização do ato Farmacêutico; Intervenção: Ensino físico da técnica de inalação).
	<b>Publicações científicas</b>
<b>Economia e Política da saúde</b>	<b>Tipologia de estudo</b>

<p>Desenvolver evidência sobre o impacto das políticas de saúde, no mercado dos medicamentos e outras tecnologias de saúde, margens, preços &amp; participações, com o objetivo de promover a sustentabilidade económica e a criação de valor das Farmácias Comunitárias.</p>	<p><b>Monitorização de Mercado Farmácia Comparticipado: Vendas e Despesa</b> (Vendas comparticipadas de medicamentos e outras tecnologias de saúde (p.e. dispositivos médicos); Valor, volume, encargos dos planos de comparticipação e despesa out-of-pocket; Serviço Nacional de Saúde - Regime Geral e Regime Especial; Subsistemas e Planos Privados; Comparação com concorrentes, por áreas terapêuticas, segmentação do mercado; Outros indicadores customizados (p.e. mercado GHs, quota de medicamentos genéricos); Estudos de impacto).</p> <p><b>Estudos Health Economics</b> (Willingness-to-pay; Pricing Position; Reimbursed Market data; Impact Scenarios and Forecasting; Avaliação de Custo-Efectividade)</p> <p><b>Dossiers de Valor</b> (Remuneração Farmácias; Coesão Territorial; Monitorização Programa Abem; Outros).</p>
<p><b>Real-World &amp; Outcomes Research</b></p>	<p><b>Tipologia de estudo</b></p>
<p>Implementar estudos observacionais e experimentais na Farmácia, criando a oportunidade de esta contribuir para a geração de evidência sobre a doença e utilização do medicamento no mundo real, complementando a informação proveniente dos ensaios clínicos.</p>	<p><b>RWE &amp; Pharma Survey</b> (Recolha de dados ao balcão via SI Farmácias, 5-10 variáveis: Perfil do consumidor, Sintomas, Perfil de utilização, Preferências, Recomendação, Especialidade Médico, Indicação Terapêutica).</p> <p><b>RWE &amp; Outcomes Research</b> (Obriga à recolha de Consentimento Informado junto do doente. Caracterização de grupos doentes, Padrões de utilização de medicamentos, Experiência doentes e resultados em saúde, Persistência em mundo real, Efetividade terapêutica).</p>
<p><b>Value in Data</b></p>	<p><b>Tipologia de estudo</b></p>
<p>Através de <i>analítica avançada</i>, explorar os dados provenientes das Farmácias e de outras fontes, com o objetivo de criar conhecimento e desenvolver novos produtos para a ANF e para as Farmácias.</p>	<p><b>Modelos de Antecipação de Surtos</b> (Gripes e outras Infeções Respiratórias).</p> <p><b>Estudos de Prevalência da doença</b> (Prevalência de DPOC tratada em Portugal).</p> <p><b>CRM e Cross-Selling</b> (estudos e campanhas Farmácias Portuguesas).</p> <p><b>Analítica avançada</b> (Logística stock farmácia, Churn de clients SAÚDA, Programação Neurolinguística (NLP) de posologia prescrita, Detecção de anomalias Dignitude, entre outros).</p>

### Equipa de investigação

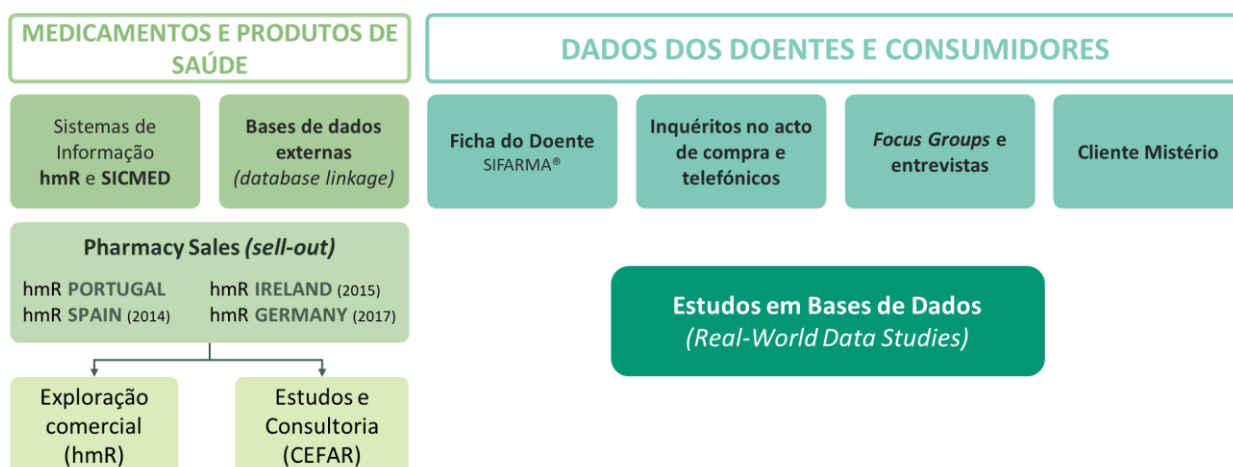
Desde a sua fundação que os líderes do CEFAR estão cientes da importância de recrutar e formar recursos humanos de elevada competência para que a missão do Centro se cumpra com o rigor exigido pela ciência. Por isso, o CEFAR dispõe de uma equipa multidisciplinar de profissionais altamente especializados em várias áreas do saber, que desenvolvem os seus estudos com integridade, rigor e independência científica (Tabela 2) [2].

**Tabela 2 - Profissionais que integram a equipa do CEFAR.**

Equipa	Formação
4 Farmacêuticos	• Ciências Farmacêuticas
2 Economistas/ Economistas da Saúde	• Saúde Pública
8 Estatísticos/ Cientistas de dados	• Farmacoepidemiologia e <i>Health Outcomes Research</i>
1 Técnico de bases de dados	• Bioestatística/Epidemiologia
1 Médica Epidemiologista	• Economia e Economia da Saúde
1 Psicólogo	• Mineração de dados
	• Ciência de dados/Aprendizagem máquina
	• Ciências da computação e Inteligência artificial
	• Investigação de mercado ( <i>Market Research</i> )
	• Análise de previsão ( <i>Forecasting Analytics</i> )

### Fontes de dados

O CEFAR utiliza múltiplas fontes de dados, internas e externas, para realizar os seus estudos técnicos e científicos (Figura 1). A maior fonte de informação está nas farmácias associadas da Associação Nacional de Farmácias (mais de 2400, correspondendo a mais 80% das farmácias Portuguesas) que no seu conjunto geram mais de 1 milhão de registos por dia relativos às vendas e participações de medicamentos. O CEFAR utiliza ainda, por exemplo, bases de dados da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde, I.P. (INFARMED) para caracterização de medicamentos ou do Instituto Nacional de Estatística (INE) para caracterização das populações que tomam determinado medicamento [2].



**Figura 1 - Fontes de informação utilizadas para cumprimento da missão do CEFAR.**

## Parcerias de investigação

O CEFAR tem procurado desde os seus primórdios estabelecer parcerias de investigação com várias organizações internacionais e nacionais, entre as quais se inclui a Universidade de Aveiro. A Figura 2 apresenta alguns dos parceiros de investigação do CEFAR [3].



Figura 2 - Alguns dos parceiros de investigação do CEFAR.

## Publicação científica

A Figura 3 apresenta a produção científica do CEFAR entre 2018 e maio de 2021. No período 2020-2021, à data de maio de 2021, o CEFAR tinha 2 artigos científicos por iniciar, 13 em elaboração e 6 artigos submetidos para publicação [3].



Legenda: **Moderação de dados/Analytics**, **Efetividade (outros)**, **Economia da Saúde**, **Política de saúde**, **Resultados reportados pelo doente**, **Farmacoeconomia**, **Intervenção da farmácia**, **Qualitativo**, **Revisões**.

Figura 3 - Artigos científicos publicados por temática pelo CEFAR, entre 2018 e maio de 2021.



## **1.2. Objetivos geral e específico do estágio curricular**

O meu estágio curricular no Centro de Estudos em Saúde teve por objetivo geral desenvolver competências em análise estatística aplicada a projetos de investigação, observacionais ou experimentais, relacionados com intervenções farmacêuticas e de saúde pública desenvolvidas em Portugal.

Especificamente, o objetivo do meu estágio foi procurar identificar as características sociodemográficas e clínicas de doentes com asma e doença pulmonar obstrutiva crónica que se associam ao nível de controlo da doença e ao desempenho da técnica inalatória, tendo em vista a comunicação dos resultados em reuniões e revistas científicas.

## **1.3. Introdução ao tema de estudo**

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são duas das doenças respiratórias mais comuns tratadas na comunidade e, se não forem tratadas adequadamente, podem produzir efeitos negativos para a saúde, a sociedade e a economia, com um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes [4].

Na população portuguesa, os estudos apontam para uma prevalência estimada de asma ao longo da vida de 10,5% [5–7], e uma prevalência de 14,2% em adultos com mais de 40 anos para a DPOC [8], constituindo um grave problema de saúde pública com considerável impacto na qualidade de vida [9].

Os medicamentos inalados são recomendados como tratamento de primeira linha para a asma e a DPOC [10]. É conhecido que o desempenho insatisfatório da técnica inalatória está significativamente associado a controle clínico insatisfatório, menor qualidade de vida e um risco aumentado de exacerbações [11, 12-14]. Vários estudos têm apontado preditores para o desempenho da técnica inalatória e para os desfechos da doença, tais como a idade [15-17], sexo [18], nível educacional e socioeconómico [16, 17, 19, 20], morar sozinho [19], ter comorbidades [19], usar múltiplos tipos de inalador [21], bem como os pacientes que receberam educação inalatória anterior apresentarem melhor desempenho da técnica [15-17, 20]. Contudo, apesar dos vários estudos que procuraram identificar os principais preditores de desempenho da técnica inalatória e do nível de controlo da doença, as evidências são ainda escassas e por vezes contraditórias [22]. Conhecer bem que variáveis explicam o controlo da asma e da DPOC e o desempenho da técnica inalatória é importante para reduzir o risco de exacerbações, implementar programas individuais de ensino da técnica, para com isso melhorar a qualidade de vida dos doentes.

## **2. MATERIAS E MÉTODOS**

Neste capítulo abordo o ambiente de trabalho, descrevo as atividades desenvolvidas e os métodos estatísticos que foram utilizados para atingir os objetivos.

### **2.1. Ambiente de trabalho e recursos**

Habitualmente, um estágio decorre nas instalações e ambiente de trabalho da entidade acolhedora que, geralmente, proporciona todas as condições de trabalho para o bom desempenho das funções do estagiário.

No contexto da pandemia Covid-19, as organizações adotaram por imposição legal o regime de teletrabalho como medida de minimização do risco de contágio pelo vírus SARS-CoV-2. Por esse motivo, o meu estágio no Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR) decorreu à distância a partir da minha residência.

#### **2.1.1. Gestão do tempo de trabalho**

No que diz respeito à gestão do tempo começo por referir que o meu estágio decorreu simultaneamente com outra atividade profissional (gestão da qualidade), não tendo sido possível organizar o trabalho em dois períodos diários completamente distintos. O período de trabalho situou-se entre as 8h e a 1h do dia seguinte, mas o número de horas diárias dedicadas ao estágio variou de forma irregular, tendo sido feitas as compensações em dias posteriores, a fim de completar o total das 1296h de trabalho de estágio. Diariamente, procurei dividir o trabalho de estágio em blocos com duração de 1,5h a 2h, intercalados com pausas de 5 min a 10 min para relaxamento, por me ser mais confortável desta forma.

#### **2.1.2. Comunicação com orientadores e restante equipa do CEFAR**

A comunicação com a equipa do CEFAR e com a orientadora da Universidade de Aveiro foi permanente e estabeleceu-se bidireccionalmente sempre que necessário por correio eletrónico, e por vídeo conferência semanalmente ou mais espaçadamente dependendo do volume de trabalho que tinha em andamento. Após a reunião de acolhimento, as reuniões que se seguiram foram de acompanhamento para análise de resultados que iam sendo obtidos e planeamento das etapas seguintes.

#### **2.1.3. Recursos informáticos**

Um computador portátil *ASUS* (processador *Intel(R) Core (TM) i7-7700HQ CPU @ 2.80GHz* com memória *RAM* instalada de 16,0 GB), que se pode considerar com

capacidade razoável para correr aplicações estatísticas e processamento de dados, foi utilizado para realizar todas as atividades desenvolvidas no estágio. Neste computador pessoal, com sistema operativo *Windows 10 Home* de 64 bits, foram instaladas todas as aplicações informáticas necessárias para desenvolver as atividades de pesquisa, leitura e escrita de informação e de análise estatística de dados:

- O *Firefox*, versão 91.0.1, foi o navegador utilizado para realizar as pesquisas e aceder à informação na rede global.
- O *Microsoft 365 Pessoal* foi utilizado para a elaboração dos relatórios (*Word*), apresentações para as reuniões científicas e defesa pública do estágio curricular (*PowerPoint*) e para a gestão de dados (*Excel*).
- O *Wondershare PDFElements*, versão 3.2.11, foi utilizado para leitura e edição de documentos eletrónicos com extensão pdf.
- O *Microsoft Teams* foi utilizado para realizar as videoconferências com a equipa do CEFAR e o *Zoom* para videoconferência com a orientadora da Universidade de Aveiro.
- O Programa R, versão 4.0.5 (31-03-2021) [23] foi utilizado para realizar todas as análises estatísticas, em ambiente RStudio Versão 1.4.1717 © 2009-2021 RStudio. O código R foi estruturado em blocos (chunks) do pacote 'rmarkdown', versão 2.11 [24]. Os pacotes estatísticos utilizados serão apresentados mais à frente aquando da descrição dos métodos estatísticos utilizados.

**Notas:**

- (1) As versões das aplicações informáticas foram sendo atualizadas à medida que iam ficando disponíveis no período de estágio.

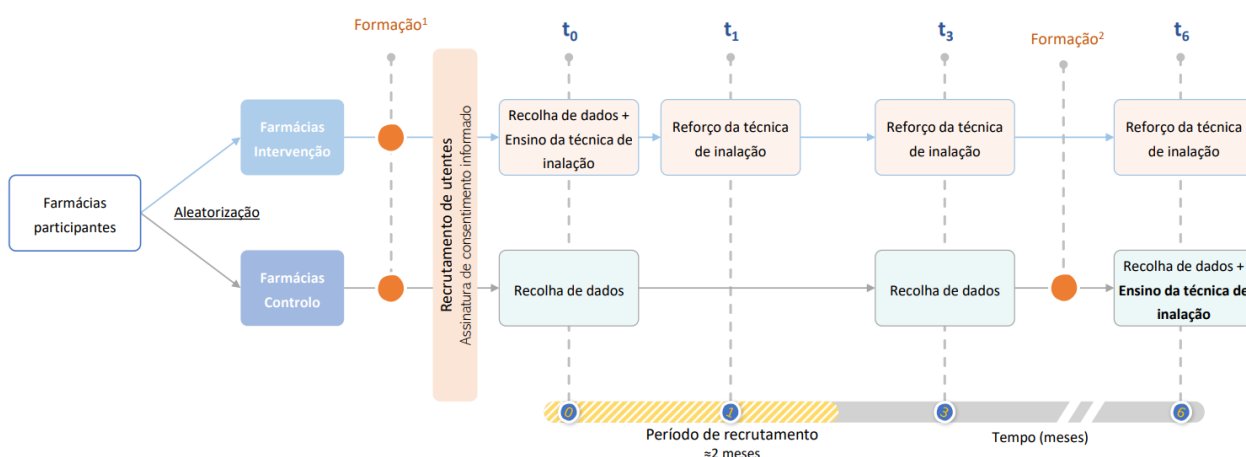
## **2.2. Pesquisa de informação**

A pesquisa bibliográfica, bem como de outra informação, foi realizada ao longo do período de estágio nos motores de busca *Google*, *Google Scholar* e na *PubMed*. As palavras-chave usadas foram *Asma*, *DPOC*, *técnica inalatória*, e os vocábulos e expressões equivalentes em inglês.

## **2.3. Amostra estudada**

Os dados usados no presente estudo são provenientes do Projeto Piloto Inspira – Estudo do uso de inaladores na asma e na DPOC realizado pelo CEFAR entre janeiro e novembro de 2019. Tratou-se de um ensaio clínico controlado randomizado por grupos, levado a cabo nas farmácias comunitárias afiliadas à Associação Nacional de Farmácias

para melhorar a técnica de inalação dos doentes com asma e DPOC com terapia inalatória. (Figura 4) [25, 26].



**Figura 4 - Desenho e período do estudo do uso de inaladores na Asma e na DPOC - Projeto Piloto Inspira.**

#### Comité de ética e consentimento informado

O Ensaio Clínico referido, com Número de Registo ISRCTN10844309, (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN10844309>), foi aprovado por um comité de ética independente e os doentes deram o seu consentimento informado antes de entrarem no Projeto Piloto Inspira. Conformidade Ética 10/12/2018, Comité de Ética do Instituto de Bioética da Universidade Católica Portuguesa (Instituto de Bioética, Universidade Católica Portuguesa, Porto, Rua de Diogo Botelho, 1327, 4169-005 Porto, Portugal).

A amostra total de estudo é de 201 sujeitos, sendo 117 doentes de Asma e 84 doentes de DPOC. Dependendo da análise estatística a ser realizada, o tamanho da amostra variou, tendo sido usadas a abordagem de dados completos e a abordagem com dados imputados. Os dados usados foram recolhidos no tempo zero ( $t_0$ ) do projeto Inspira, isto é, antes de se ter iniciado o processo de ensino da técnica inalatória ao grupo de intervenção; portanto, estamos a tratar de características sociodemográficas e clínicas dos doentes no início (*baseline*) do projeto. No caso do grupo controlo, em que não houve ensino da técnica inalatória (apenas no fim do ensaio), o nível de desempenho da técnica foi recolhido no término do projeto ( $t_6$ ), assumindo-se como expectável que no período de implementação do projeto Inspira os doentes do controlo não participaram em qualquer tipo de educação na técnica inalatória.

### 2.3.1. Conjuntos de dados e variáveis

Os dados do projeto Inspira encontram-se organizados em 8 ficheiros *Excel*, separados por tipo de doença e tempos de intervenção (características clínicas/terapêuticas nos tempos (t0), (t3) e (t6), um ficheiro com características sociodemográficas para as duas doenças, e outro ficheiro de dados sobre o desempenho dos doentes na técnica inalatória nos tempos (t0), (t3) e (t6).

Após observação atenta desses ficheiros e atendendo a que o presente estudo incide no tempo (t0), procedeu-se primeiramente à atividade de reorganização e preparação dos dados em *Excel*, no formato mais adequado às análises estatísticas a realizar posteriormente no R. Optou-se por manter os dados em ficheiros separados, com a exceção dos dados clínicos das 2 doenças, que foram agrupados num único ficheiro. Variáveis sem interesse foram eliminadas destes ficheiros, e as variáveis de interesse para o estudo (Tabela 3), foram organizadas na mesma sequência nos diferentes ficheiros, atendendo à existência de variáveis comuns (p. ex.: um número de identificação do sujeito) e algumas variáveis das duas doenças estarem em posições desconstruídas e terem codificações diferentes relacionadas a aspetos específicos de cada doença. Foi uniformizada a codificação das variáveis e dos dados omissos em “NA”, e foram criadas duas novas variáveis categóricas binárias para os níveis de controlo da doença e para o nível de desempenho da técnica inalatória, e foram ainda reestruturadas as variáveis “Idade” e “Nível de escolaridade” (Tabela 3) num número inferior de níveis por razões de tamanho da amostra reduzido, mais adequados às análises estatísticas planeadas para se alcançarem os objetivos deste estudo.

As atividades de reorganização e de preparação dos dados para análise estatística foram realizadas em *Excel* e no programa estatístico R com funções de manipulação de dados (e.g., `left_join()` do pacote '*dplyr*', versão 1.0.7 [27]).

**Tabela 3 - Descrição das variáveis de estudo para a asma e a DPOC.**

Codificação / Nome	Tipo	Descrição
UniqueID / identificação única	Alfanumérico	Código alfanumérico único que identifica um doente
Diagnostico / doença	Categórica	2 níveis: Asma ou DPOC
Group / Grupo	Categórica	2 níveis: 1-Intervenção ou 2- Controlo
Gender / Sexo	Categórica	2 níveis; M-Masculino ou F-Feminino
Age / Idade	Categórica	2 níveis: <65 anos ou ≥65 anos
BMI / Índice de massa corporal	Contínua	kg/m <sup>2</sup>
Smoker / Exposição ao tabaco	Categórica	3 níveis: Ex-fumador ou Fumador ou Não fumador
Number_of_Inhalers / Número de inaladores	Discreta	Número de diferentes tipos de inaladores usados pelo doente
Est_Ocupac / Estatuto ocupacional	Categórica	3 níveis: Desempregado, Empregado, e Reformado, no caso da asma; 2 níveis: Reformado ou Desempregado, e Empregado, no caso da DPOC.
Niv_Escol / Nível de escolaridade	Categórica	3 níveis: Primário ou (Sexto ou nono ano) ou (Secundário ou universitário)
N_Med / Número de medicamentos	Discreta	Número de medicamentos usados pelo doente para tratar a doença
N_Comorb / Número de comorbidades	Discreta	Número de comorbidades de que o doente padece
Q6A_Q7D_bin / Nível de controlo da doença	Categórica	2 níveis: 0-doença "Não controlada" ou 1-doença "Bem controlada"
QPT_PER_0bin / Desempenho da técnica inalatória	Categórica	2 níveis: 0-técnica inalatória "Incorreta" ou 1-técnica inalatória "correta"

A asma foi considerada bem controlada quando a pontuação do Teste de Controlo da Asma (*Asthma Control Test* (ACT™) foi igual ou superior a 20, e não controlada quando a pontuação foi inferior.

A DPOC foi considerada bem controlada quando a pontuação do Teste de Avaliação da DPOC (*COPD Assessment Test*™– CAT) foi inferior a 2, e não controlada quando igual ou superior a 2.

A técnica inalatória foi considerada desempenhada corretamente se todos os passos (100%) da técnica foram executados corretamente, e desempenhada incorretamente se os doentes falharam pelo menos um passo da técnica.

### 2.3.2. Tratamento de dados omissos

Após a realização de uma análise exploratória aos ficheiros de dados, verificou-se que a amostra deste estudo apresentava 6 variáveis de interesse com dados omissos, com percentagens que variam de cerca de 3% a 25% (Anexo 1).

Após verificação do mecanismo de perda de valores (ou de não resposta) através do teste de Little para dados omissos completamente ao acaso (Anexo 2), os dados omissos foram

tratados pelo procedimento de imputação múltipla, por ser o mais indicado quando temos um padrão de dados perdidos multivariado, um mecanismo de perda completamente aleatória (MCAR, quando a probabilidade dos dados em falta não depende dos dados observados nem dos não observados) e proporções de dados omissos iguais ou superiores a 15% [28].

A imputação múltipla foi realizada utilizando-se a função `mice()` do pacote '**MICE**' versão 3.13.0 (Imputação Multivariada por Equações Encadeadas, do inglês *Multivariate Imputation by Chained Equations*) [29], do programa R. As variáveis contínuas foram imputadas pelo método da média preditiva (pmm) e as variáveis categóricas foram imputadas pelo método de regressão logística polinomial (polyreg) se tinham mais de dois níveis e regressão logística binária (logreg) se tinham 2 níveis. Foram definidas 50 iterações (maxit= 50), e com realização de 5 imputações múltiplas (m=5), que corresponde à opção por defeito do *MICE*. Com a exceção das variáveis "Identificação única" e "Diagnóstico", todas as demais variáveis serviram de variáveis imputadoras das variáveis com dados omissos, fazendo-se assim uso de toda a informação das variáveis disponíveis, o que, segundo van Buuren et al. [29], produz imputações múltiplas com viés reduzido e máxima precisão.

## **2.4. Análises estatísticas**

As análises estatísticas foram realizadas com duas abordagens pelo facto de existirem valores omissos na amostra original. As duas formas mais comuns de lidar com dados omissos são a remoção das observações com dados omissos (restringir-se à análise dos casos completos), ou a imputação dos dados omissos. Assim, foi analisada uma amostra de casos completos (isto é, sem dados omissos) e uma amostra em que os dados omissos foram imputados.

O nível de significância dos testes estatísticos é de 0,05, se outro valor não for especificado.

### **2.4.1. Estatística descritiva**

Para fins de estatística descritiva, as variáveis contínuas foram resumidas por mediana e intervalo interquartil e as variáveis categóricas por frequências absolutas e frequências relativas. A descrição foi feita em função dos níveis da variável dependente, e foram calculados testes de associação; o teste exato de *Fisher*, função `fisher.test()`, foi utilizado para as variáveis categóricas, e o teste de *Mann-Whitney Wilcoxon*, função `wilcox.test()`, para as variáveis contínuas, após rejeição dos pressupostos de

normalidade e homogeneidade de variâncias, respetivamente, pelo teste de *Shapiro-Wilk*, função `shapiro.test()`, e teste de *Bartlett*, função `bartlett.test()`, respetivamente; todas as funções referidas pertencem ao pacote '**stats**' versão 4.1.1 [23].

#### **2.4.2. Análise preliminar do tipo de regressão a usar no estudo**

O trabalho de modelação logística iniciou-se com a exploração do uso potencial das regressões logísticas ordinal e multinomial, uma vez que as variáveis dependentes apresentavam inicialmente mais de dois níveis e existia uma relação de ordem entre esses níveis. Contudo, devido à existência de um reduzido número de observações que compunha alguns desses níveis, concluiu-se que não era viável a sua aplicação no presente estudo, e que o procedimento a realizar seria a regressão logística binária, após transformação das variáveis dependentes em binárias (ver Tabela 2). Para explorar a utilização da regressão logística ordinal foi utilizada função `po1r()` do pacote '**Mass**', versão 7.3-54 [30] e para a regressão logística multinomial foi utilizada a função `multinom()` do pacote '**nnet**' versão 7.3-16 [30]. Uma vez que a utilização destes dois tipos de regressão não teve seguimento, neste relatório e daqui para a frente apenas será abordado o que respeita à regressão logística binária.

#### **2.4.3. Importância relativa das variáveis predictoras**

Assim, relativamente à modelação logística binária, foi feita primeiramente uma análise preliminar da importância relativa das variáveis predictoras associadas ao nível de controlo da doença e ao nível de desempenho da técnica inalatória pelos pacientes das duas doenças estudadas, recorrendo-se ao pacote '**glmulti**', versão 1.0.8 [31]. Para esse efeito, foram gerados automaticamente 100 modelos logísticos binários através da função `glmulti()`. O valor de importância para uma dada variável é igual à soma dos pesos nos modelos nos quais a variável aparece. Isto é, uma variável que aparece em muitos modelos com grandes pesos receberá um valor de importância alto. O ponto de corte que separa as variáveis realmente importantes das restantes variáveis não tão importantes assim foi estabelecido em 0,8 [31].

#### **2.4.4. Seleção de variáveis candidatas ao modelo multivariado**

A análise prosseguiu com a seleção das variáveis candidatas aos modelos multivariados, tendo sido utilizada a regressão logística univariada como método para selecionar as variáveis candidatas à modelação multivariada do controlo da doença e do desempenho da técnica inalatória. Variáveis com nível de significância inferior ou igual a 0,25 foram



consideradas candidatas disponíveis aos modelos de regressão logística multivariada.

#### 2.4.5. Modelo multivariado

Os modelos logísticos multivariados foram ajustados incluindo todas as variáveis candidatas disponíveis, através a função `glm()` do pacote '**stats**' versão 4.1.1 [23], tendo-se usado a função de ligação **logit**. O modelo final proposto obteve-se após simplificação, sem perda de desempenho dos modelos anteriormente gerados, pela aplicação da função `stepAIC()` do pacote '**MASS**', versão 7.3-54 [23].

Os coeficientes do modelo de regressão logística foram testados quanto à sua significância, através da estatística de Wald. Os resultados da modelação foram apresentados pela razão de chances (*OR*) e o seu intervalo de confiança de 95% (IC95%).

#### 2.4.6. Diagnóstico do modelo multivariado

O teste de razão de verosimilhanças, calculado através da função `lrtest()` do pacote '**lmerTest**' versão 0.9-38 [32] e o teste de Hosmer-Lemeshow, calculado através da função `hoslem.test()` do pacote '**ResourceSelection**', versão 0.3-5 [33] foram utilizados para avaliar a qualidade do ajuste.

O pseudo- $R^2$  de Nagelkerke, que varia entre 0 e 1, foi também calculado, através da função `PseudoR2()` do pacote '**DescTools**', versão 0.99.43 [34], para verificar o ajuste geral do modelo proposto.

O critério de informação de Akaike (AIC) foi também calculado como medida de desempenho do modelo, através da função `model_performance()`, do pacote '**performance**', versão 0.8.0 [35]; Valores de AIC baixos indicam um modelo mais parcimonioso, em relação a um modelo ajustado com um AIC mais alto.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a área sob a curva (AUC) associada aos modelos logísticos foi utilizada para avaliar a qualidade dos modelos, tendo sido utilizadas para o efeito, respetivamente, as funções `roc()` e `auc()` do pacote '**pROC**', versão 1.18.0 [36]. A curva ROC mede a capacidade preditiva do modelo proposto, através das predições da sensibilidade e da especificidade. O modelo com maior poder de discriminação será o que apresentar área sob a curva ROC mais próxima de um.

Foi seguida a orientação de Hosmer et al (2013) [37] para classificar o valor da área sob a curva:

- a) Se  $AUC = 0,5$  não há discriminação,

- b) Se  $0,5 < AUC < 0,7$  discriminação fraca,
- c) Se  $0,7 \leq AUC < 0,8$  a discriminação é aceitável,
- d) Se  $0,8 \leq AUC < 0,9$  Discriminação excelente,
- e) Se  $AUC \geq 0,9$  Discriminação excepcional.

O diagnóstico de valores atípicos e de pontos de influência foi baseado na análise de resíduos. Resíduos padronizados da desviância e de Pearson que apresentarem valores fora do intervalo  $[-1,96; 1,96]$  são considerados potenciais valores atípicos. A análise de pontos de influência foi realizada através da leitura do gráfico das distâncias de Cook. Os resíduos foram calculados com a função `rstandard()` e o gráfico das distâncias de Cook obtido com a função `plot()`, ambas do pacote '**stats**', versão 4.1.1 [23]. Os resultados da análise dos resíduos da desviância e resíduos de Pearson, com identificação dos valores atípicos, e os gráficos das distâncias de Cook são apresentados no Anexo 3.

Após avaliação dos resultados dos modelos, com a remoção e sem a remoção dos valores atípicos, e da observação das características dos indivíduos identificados como atípicos, foi tomada a decisão orientada pelos farmacêuticos investigadores de não remover os valores atípicos identificados, uma vez que nenhum erro foi encontrado nas observações nem registadas grandes alterações nos parâmetros ou no diagnóstico dos modelos.

A regressão logística requer que ocorra pouca ou nenhuma multicolinearidade entre as variáveis independentes. Isto é, as variáveis preditoras não devem estar altamente correlacionadas entre si. A multicolinearidade foi avaliada através do VIF (Fator de Inflação da Variância, do inglês *Variance Inflation Factor*), calculado com a função `vif()` do pacote '**car**', versão 3.0-11 [38]. Um valor de  $VIF > 10$  indica que a multicolinearidade está presente.

**Notas:**

- (1) No Anexo 4 são apresentados exemplos dos códigos R utilizados neste estágio. Nestes exemplos podem ser observadas referências a pacotes ou funções que não referidas no corpo deste relatório, mas que constituem elementos de código R usados no estágio a título experimental ou complementar.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Resultados do estudo ASMA

Ao analisarmos a distribuição dos doentes com asma verificamos que, para os dados originais, nenhuma das características estudadas apresenta uma associação significativa com o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória. As características que parecem estar mais associadas, mutuamente, são o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória (Tabela 4). Após a imputação dos dados omissos, verifica-se que esta, e apenas esta, associação se torna significativa.

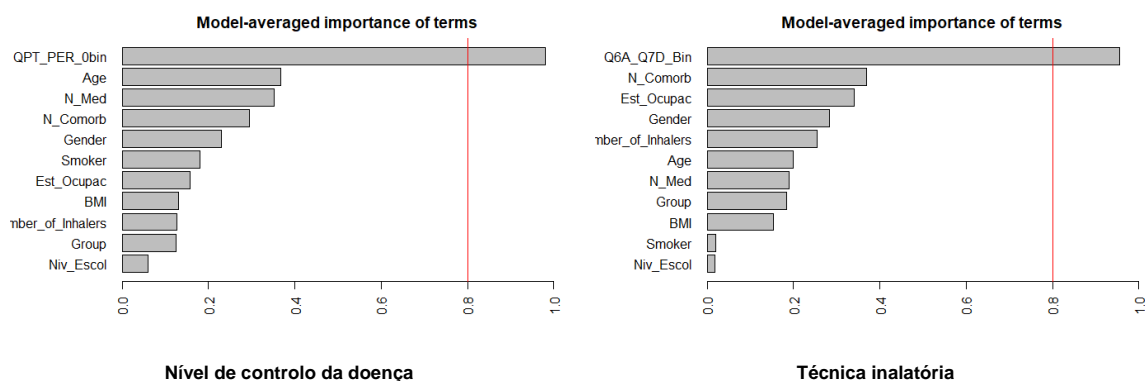
**Tabela 4 - Distribuição dos doentes com asma segundo o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.**

Variáveis	Asma Não controlada	Asma bem controlada	Valor-p	Técnica inalatória incorreta	Técnica inalatória correta	Valor-p
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
<b>Grupo</b>						
Intervenção	28 (51) [28 (24)]	27 (49) [29 (25)]	0,711	40 (75) [41 (35)]	13 (25) [16 (14)]	0,805
Controlo	28 (47) [28 (24)]	32 (53) [32 (27)]	[0,854]	25 (71) [43 (37)]	10 (29) [17 (15)]	[1,000]
<b>Sexo</b>						
Masculino	12 (50) [12 (10)]	12 (50) [12 (10)]	1,000	12 (67) [15 (13)]	6 (33) [9 (8)]	0,548
Feminino	44 (48) [44 (38)]	47 (52) [49 (42)]	[0,823]	53 (76) [69 (59)]	17 (24) [24 (21)]	[0,310]
<b>Idade</b>						
<65 anos	27 (42) [27 (23)]	38 (58) [40 (34)]	0,093	31 (69) [46 (39)]	14 (31) [21 (18)]	0,336
≥ 65 anos	29 (58) [29 (25)]	21 (42) [21 (18)]	[0,064]	34 (79) [38 (32)]	9 (21) [12 (10)]	[0,414]
<b>Nível educacional</b>						
Primário	17 (52) [17 (15)]	16 (48) [17 (15)]	0,845 [0,907]	21 (78) [25 (21)]	6 (22) [9 (8)]	0,809 [0,786]
Sexto ou Nono Ano	10 (53) [10 (9)]	9 (47) [10 (9)]		14 (78) [13 (11)]	4 (22) [7 (6)]	
Secundário ou Universitário	29 (46) [29 (25)]	34 (54) [34 (29)]		31 (70) [46 (39)]	13 (30) [17 (15)]	
<b>Estatuto ocupacional</b>						
Empregado	22 (43) [22 (19)]	29 (57) [31 (27)]	0,550 [0,441]	23 (66) [33 (28)]	12 (34) [20 (17)]	0,386 [0,122]
Desempregado	7 (58) [7 (6)]	5 (42) [5 (4)]		6 (75) [10 (9)]	2 (25) [2 (2)]	
Reformado	27 (52) [27 (23)]	25 (48) [25 (21)]		36 (80) [41 (35)]	9 (20) [11 (9)]	
<b>Exposição ao tabaco</b>						
Não fumador	35 (49) [36 (31)]	37 (51) [40 (34)]	0,475 [0,404]	41 (72) [51 (44)]	16 (28) [25 (21)]	0,814 [0,284]
Ex-fumador	8 (40) [8 (7)]	12 (60) [13 (11)]		11 (79) [16 (14)]	3 (21) [5 (4)]	
Fumador	12 (60) [12 (10)]	8 (40) [8 (7)]		12 (80) [17 (15)]	3 (20) [3 (3)]	
<b>Nível controlo ASMA</b>						
Não controlada	-	-	-	37 (84) [47 (40)]	7 (16) [9 (8)]	0,051
Bem controlada	-	-	-	28 (64) [37 (32)]	16 (36) [24 (21)]	[0,007**]
<b>Nível técnica inalatória</b>						
Incorreta	37 (57) [47 (40)]	28 (43) [37 (32)]	0,051	-	-	-
Correta	7 (30) [9 (8)]	16 (70) [24 (21)]	[0,007**]	-	-	-
	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>Valor-p</b>	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Índice Massa corporal</b>	27,01 (7,41) [27,03 (7,32)]	27,68 (7,94) [27,08 (7,94)]	0,951 [0,887]	27,39 (7,69) [27,07 (7,62)]	27,04 (6,02) [26,57 (6,98)]	0,603 [0,988]
<b>Número de Inaladores</b>	1,00 (0,00) [1,00 (0,00)]	1,00 (0,00) [1,00 (0,00)]	0,847 [0,834]	1,00 (0,00) [1,00 (0,00)]	1,00 (0,05) [1,00 (0,00)]	0,576 [0,514]
<b>Número de medicamentos</b>	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	0,377 [0,328]	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	2,00 (1,50) [2,00 (2,00)]	0,675 [0,816]
<b>Número de comorbidades</b>	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	1,00 (2,00) [1,00 (2,00)]	0,182 [0,154]	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	1,00 (3,00) [1,00 (2,00)]	0,159 [0,121]

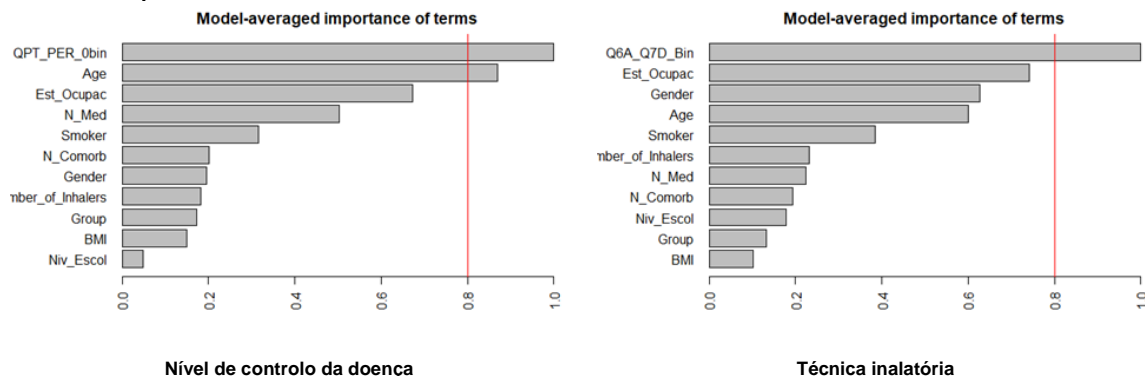
Legenda: IQR – Amplitude interquartil; [] – medidas de dados imputados; percentagens foram arredondadas à unidade, para cima quando  $\geq 0,5$ ; Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas e Teste de Mann-Whitney Wilcoxon para as variáveis contínuas: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

A análise exploratória da importância relativa das variáveis preditoras mostra que para os doentes com asma, as variáveis que parecem ter realmente importância (considerando o ponto de corte de 0,8) para o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, são precisamente estas mesmas duas variáveis, que se revelam mutuamente associadas. (Figura 5). As restantes variáveis preditoras apresentam uma importância relativa muito mais baixa, com a idade a revelar alguma importância para o nível controlo da doença e o número de comorbidades para o desempenho da técnica inaladora, mas em ambos os casos para um ponto de corte que é metade do valor de corte definido para separar as variáveis realmente importantes das não tão importantes assim (Figura 5). Após a imputação dos dados omissos, a idade do doente ganha maior importância no nível de controlo da doença, ultrapassando o valor de corte de 0,8. No desempenho da técnica inalatória, o número de comorbidades perde importância, ao contrário do que acontece com o estatuto ocupacional que ganha a segunda posição de importância.

#### A - Dados originais



#### B - Dados imputados



**Legenda:** A linha vermelha representa o ponto de corte de 0,8 que estabelece a maior importância relativa das variáveis explicativas. QPT\_PER\_0bin – Desempenho da técnica inalatória, Age – Idade, Est\_Ocupac – Estatuto ocupacional, N\_Med – Número de medicamentos, Smoker – Estatuto de fumador, N\_Comorb – Número de comorbidades, Gender – Sexo, nber\_of\_Inhalers – Número de inaladores, Group – Grupo (controlo ou intervenção), Niv\_Escol – Nível de escolaridade, Q6A\_Q7D\_Bin – Controlo da doença, BMI – Índice de massa corporal.

**Figura 5 – Diagrama da importância relativa das variáveis preditoras para o nível de controlo da asma e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.**

A análise univariada para seleção das variáveis preditoras candidatas à modelação multivariada revelou resultados idênticos entre dados originais e dados imputados dos doentes com asma, quanto ao número e tipo de variável selecionados. No controlo da doença foram selecionadas as mesmas variáveis preditoras, a idade, o número de comorbidades, o desempenho da técnica inalatória e a exposição ao tabaco; enquanto no desempenho da técnica foram selecionadas o número de comorbidades, o controlo da doença, e como variável preditora adicional candidata ao modelo imputado, o estatuto ocupacional. Todas as variáveis selecionadas para a modelação multivariada do nível de controlo da asma e desempenho da técnica inalatória são apresentadas na tabela 5.

A modelação logística multivariada, cujos resultados são apresentados na tabela 6, mostra que o desempenho da técnica inalatória pelo doente é a variável que se associa significativamente ao seu nível de controlo da asma, e vice-versa. Este resultado ocorre tanto na modelação com dados originais, com ajustamento ao número de comorbidades, como na modelação com dados imputados, com ajustamento à idade do doente. Os doentes que desempenham corretamente a técnica inalatória têm uma chance de cerca de três vezes maior de terem a sua asma controlada do que os doentes que não desempenham corretamente a técnica. Inversamente, doentes que têm a sua asma controlada têm uma chance de cerca de três vezes maior de desempenharem corretamente a técnica inalatória.

Todo os modelos obtidos para o nível de controlo da asma e desempenho da técnica inalatória, apresentados na tabela 6, mostraram ser melhores do que o modelo nulo e, com exceção do modelo da técnica inalatória, mostram qualidade de ajustamento. O modelo da técnica inalatória construído pela abordagem de casos completos, cujo ajustamento foi rejeitado pelo teste de Hosmer-Lemeshow, ainda assim apresenta capacidade discriminatória aceitável e apresenta um pseudo- $R^2$  superior ao modelo da técnica inalatória construído com os dados imputados.

Nenhum dos modelos obtidos revelou existência de multicolinearidade.

**Tabela 5 - Regressão logística univariada para seleção de variáveis preditoras candidatas à modelação logística multivariada do nível de controlo da asma e do desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.**

Variáveis	Controlo da asma						Desempenho da técnica inalatória					
	Dados originais			Dados imputados			Dados originais			Dados imputados		
	OR	IC	Valor-p	OR	IC	Valor-p	OR	IC	Valor-p	OR	IC	Valor-p
Grupo (controlo)	1,19	0,57-2,48	0,649	1,10	0,53-2,29	0,790	1,23	0,46- 3,23	0,673	1,01	0,45-2,28	0,975
Sexo (Masculino)	0,94	0,38-2,32	0,886	0,90	0,36-2,22	0,814	1,56	0,48- 4,69	0,438	1,73	0,65-4,41	0,260
Idade (>=65)	0,51	0,24-1,08	<b>0,081*</b>	0,49	0,23-1,02	<b>0,059*</b>	0,59	0,22- 1,53	0,280	0,69	0,30-1,57	0,384
Índice massa corporal	1,00	0,93-1,07	0,915	1,00	0,93-1,06	0,893	0,99	0,90- 1,08	0,798	1,01	0,93-1,08	0,852
Número de inaladores	1,00	0,39-2,60	1,000	1,08	0,48-2,44	0,857	1,25	0,41- 3,42	0,674	1,38	0,57-3,19	0,454
Número de medicamentos	0,85	0,62-1,17	0,322	0,84	0,61-1,15	0,278	1,07	0,70- 1,61	0,752	1,04	0,73-1,46	0,832
Número de comorbidades	0,84	0,67-1,05	<b>0,127*</b>	0,83	0,66-1,04	<b>0,105*</b>	0,81	0,59- 1,08	<b>0,167*</b>	0,80	0,61-1,03	<b>0,094*</b>
Controlo da doença	-	-	-	-	-	-	3,02	1,13- 8,79	<b>0,033*</b>	3,39	1,45-8,52	<b>0,007*</b>
Desempenho da técnica inalatória	3,02	1,13-8,79	<b>0,033*</b>	3,39	1,45-8,52	<b>0,007*</b>	-	-	-	-	-	-
Exposição tabaco (Fumador)	0,44	0,12-1,55	<b>0,209*</b>	0,41	0,11-1,41	<b>0,164*</b>	0,92	0,14- 5,89	0,924	0,56	0,10-2,69	0,480
Exposição tabaco (Não fumador)	0,70	0,25-1,91	0,496	0,68	0,25-1,81	0,451	1,43	0,38- 6,93	0,616	1,57	0,54-5,23	0,428
Estatuto ocupacional (Empregado)	1,85	0,52-6,99	0,346	1,97	0,56-7,45	0,295	1,57	0,30- 11,81	0,615	3,03	0,71-21,04	<b>0,179*</b>
Estatuto ocupacional (Reformado)	1,30	0,37-4,88	0,689	1,30	0,37-4,88	0,689	0,75	0,14- 5,70	0,749	1,34	0,30-9,56	0,728
Nível educacional (Sexto ou nono ano)	0,96	0,30-2,98	0,938	1,00	0,33-3,04	1,000	1,08	0,24- 4,52	0,920	1,50	0,44-4,97	0,509
Nível educacional (Secundário ou Universitário)	1,25	0,54-2,92	0,610	1,17	0,51-2,72	0,709	1,47	0,49- 4,74	0,500	1,03	0,41-2,72	0,957

Legenda: \* p<0,25; OR – Razão de chances; IC – Intervalo de confiança

**Tabela 6 - Modelos logísticos de associação entre características dos doentes com asma e o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais (casos completos) e dados imputados.**

	Dados originais					Dados imputados				
	Estimativas Coeficientes	SE	OR	95% CI	Valor-p	Estimativas Coeficientes	SE	OR	95% CI	Valor-p
<b>Controlo da doença</b>										
(ordenada na origem)	-0,32	0,25	0,73	0,44-1,19	0,213	0,06	0,28	1,06	0,61- 1,84	0,833
Idade (>=65)	-	-	-	-	-	-0,68	0,39	0,51	0,23-1,09	0,085
Desempenho da técnica inalatória	1,30	0,54	3,65	1,32-11,32	<b>0,017*</b>	1,19	0,45	3,29	1,39-8,35	<b>0,009**</b>
<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 116,94 Pseudo-R <sup>2</sup> de Nagelkerke = 0,094 AUC = 0,62; 95% CI: 0,53-0,71 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: valor-p = <b>0,012*</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 5,89e <sup>-24</sup> ; df = 8; valor-p = 1 VIF = ND						<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 156,92 Pseudo-R <sup>2</sup> de Nagelkerke = 0,120 AUC = 0,65; 95% CI: 0,56-0,74 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: valor-p = <b>0,004**</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 1,791; df = 8; valor-p = 0,987 VIF: Idade e técnica inalatória = 1,00				
<b>Desempenho da técnica inalatória</b>										
(ordenada na origem)	-1,32	0,54	0,27	0,08-0,73	0,015*	-1,65	0,36	0,19	0,09-0,37	5,55e-06***
Número de comorbidades	-0,24	0,17	0,79	0,55-1,08	0,164	-	-	-	-	-
Controlo da doença	1,20	0,55	3,30	1,17-10,36	<b>0,030*</b>	1,22	0,45	3,39	1,45-8,52	<b>0,007**</b>
<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 95,42 Pseudo-R <sup>2</sup> de Nagelkerke= 0,136 AUC = 0,71; 95% CI: 0,58-0,83 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: valor-p = <b>0,015*</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 17,126; df = 8; valor-p = <b>0,029*</b> VIF: Comorbidades e controlo da doença = 1,00						<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 135,15 Pseudo-R <sup>2</sup> de Nagelkerke= 0,096 AUC = 0,64; 95% CI: 0,55-0,74 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: valor-p = <b>0,004**</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 1,8403e-28; df = 8; valor-p = 1 VIF: ND				

Legenda: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001; SE – Erro padrão; OR – Razão de chances; AIC – Critério de informação de Akaike; AUC – Área sob a curva (ROC) característica operatória do recetor; ND – Não é possível calcular com apenas uma variável no modelo.

### 3.2. Resultados do estudo DPOC

No caso da DPOC, verificam-se associações significativa entre o sexo (no caso de dados imputados), o nível educacional dos doentes e o desempenho da técnica inalatória. O número de medicamentos também se mostra significativamente associado ao nível de controlo da DPOC (Tabela 7).

**Tabela 7 - Distribuição dos doentes com DPOC segundo o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.**

Variáveis	DPOC Não controlada	DPOC bem controlada	Valor-p	Técnica inalatória incorreta	Técnica inalatória correta	Valor-p
	N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	
<b>Grupo</b>						
Intervenção	22 (49) [22 (26)]	23 (51) [23 (27)]	0,507	33 (77) [34 (40)]	10 (23) [11 (13)]	0,770
Controlo	15 (39) [16 (19)]	23 (61) [23 (27)]	[0,515]	17 (71) [27 (32)]	7 (29) [12 (14)]	[0,625]
<b>Sexo</b>						
Masculino	18 (40) [18 (21)]	27 (60) [27 (32)]	0,384	32 (84) [38 (45)]	6 (16) [7 (8)]	0,050
Feminino	19 (50) [20 (24)]	19 (50) [19 (23)]	[0,380]	18 (62) [23 (27)]	11 (38) [16 (19)]	<b>[0,014*]</b>
<b>Idade</b>						
<65 anos	12 (44) [13 (15)]	15 (56) [15 (18)]	1,000	16 (70) [20 (24)]	7 (30) [8 (10)]	0,560
≥ 65 anos	25 (45) [25 (30)]	31 (55) [31 (37)]	[1,000]	34 (77) [41 (49)]	10 (23) [15 (18)]	[1,000]
<b>Nível educacional</b>						
Primário	14 (47) [14 (17)]	16 (53) [16 (19)]	0,878	20 (91) [26 (31)]	2 (9) [4 (5)]	0,007**
Sexto ou Nono Ano	8 (50) [9 (11)]	8 (50) [8 (10)]	[0,687]	14 (88) [15 (18)]	2 (13) [2 (2)]	<b>[0,004**]</b>
Secundário ou Universitário	15 (42) [15 (18)]	21 (58) [22 (26)]		16 (55) [20 (24)]	13 (45) [17 (20)]	
<b>Estatuto ocupacional</b>						
Empregado	5 (36) [5 (6)]	9 (64) [9 (11)]	0,562	8 (73) [11 (13)]	3 (27) [3 (4)]	1,000
Reformado ou desempregado	32 (46) [33 (39)]	37 (54) [37 (44)]	[0,560]	42 (75) [50 (60)]	14 (25) [20 (24)]	[0,748]
<b>Exposição ao tabaco</b>						
Não fumador	8 (53) [8 (10)]	7 (47) [7 (8)]	0,790	7 (58) [8 (10)]	5 (42) [7 (8)]	0,377
Ex-fumador	20 (43) [20 (24)]	27 (57) [27 (32)]	[0,795]	29 (76) [35 (42)]	9 (24) [12 (14)]	[0,165]
Fumador	9 (43) [10 (12)]	12 (57) [12 (14)]		14 (82) [18 (21)]	3 (18) [4 (5)]	
<b>Nível controlo DPOC</b>						
Não controlada	-	-	-	22 (71) [26 (31)]	9 (29) [12 (14)]	0,587
Bem controlada	-	-	-	27 (77) [35 (42)]	8 (23) [11 (13)]	[0,469]
<b>Técnica inalatória</b>						
Incorreta	22 (45) [26 (31)]	27 (55) [35 (42)]	0,587	-	-	-
Correta	9 (53) [12 (14)]	8 (47) [11 (13)]	[0,469]	-	-	-
	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>		<b>Mediana (IQR)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>	
<b>Índice Massa corporal</b>	27,68 (6,07) [27,65 (5,91)]	26,18 (5,42) [26,18 (5,42)]	0,140 [0,143]	27,65 (6,52) [27,11 (5,58)]	26,64 (5,43) [25,06 (5,35)]	0,757 [0,299]
<b>Número de Inaladores</b>	1,00 (0,00) [1,00 (0,00)]	1,00 (0,00) [1,00 (0,00)]	0,565 [0,483]	1,00 (0,00) [1,00 (0,00)]	1,00 (0,00) [1,00 (0,00)]	0,599 [0,737]
<b>Número de medicamentos</b>	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	1,00 (1,00) [1,00 (1,00)]	<b>0,018*</b> <b>[0,012*]</b>	1,00 (1,00) [1,00 (1,00)]	1,00 (1,00) [1,00 (1,50)]	0,550 [0,724]
<b>Número de comorbidades</b>	2,00 (3,00) [2,00 (2,75)]	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	0,088 [0,138]	2,00 (2,00) [2,00 (2,00)]	2,00 (1,00) [2,00 (1,00)]	0,813 [0,829]

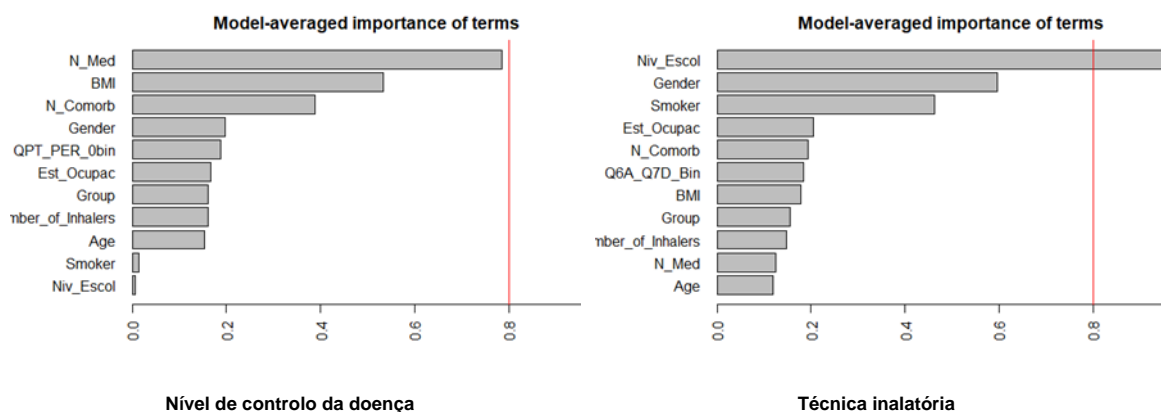
Legenda: IQR – Amplitude interquartil; [] – medidas de dados imputados; percentagens foram arredondadas à unidade, para cima quando  $\geq 0,5$ ; Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas e Teste de Mann-Whitney Wilcoxon para as variáveis contínuas: \* p < 0,05; \*\*p<0,01.

Quanto à importância relativa das variáveis preditoras, para os doentes com DPOC, apenas o nível de educacional parece ter grande relevância para o desempenho da técnica nos dados originais e adicionalmente o estatuto de fumador nos dados imputados,

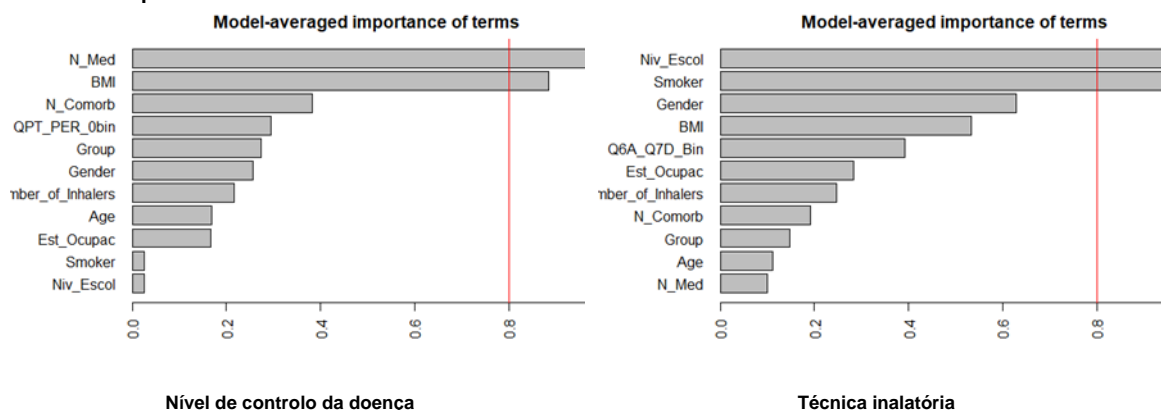


considerando o ponto de corte de 0,8 (Figura 6). Para um ponto de corte de 0,6 aparece a variável sexo. Como variáveis relevantes para o nível de controlo da DPOC surgem o número de medicamentos e, adicionalmente, o índice de massa corporal para o caso de dados imputados (Figura 6).

#### A - Dados originais



#### B - Dados imputados



**Legenda:** A linha vermelha representa o ponto de corte de 0,8 que estabelece a maior importância relativa das variáveis explicativas. QPT\_PER\_0bin – Desempenho da técnica inalatória, Age – Idade, Est\_Ocupac – Estatuto ocupacional, N\_Med – Número de medicamentos, Smoker – Estatuto de fumador, N\_Comorb – Número de comorbidades, Gender – Sexo, mber\_of\_Inhalers – Número de inaladores, Group – Grupo (controlo ou intervenção), Niv\_Escol – Nível de escolaridade, Q6A\_Q7D\_Bin – Controlo da doença, BMI – índice de massa corporal.

**Figura 6 – Diagrama da importância relativa das variáveis preditoras para o nível de controlo da DPOC e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.**

A análise univariada para seleção das variáveis preditoras candidatas à modelação multivariada revelou resultados idênticos entre dados originais e dados imputados dos doentes com DPOC, tendo sido selecionadas as mesmas variáveis. Índice de massa corporal, número de medicamentos e número de comorbidades no nível de controlo da doença, sexo, estatuto ocupacional e nível educacional no desempenho da técnica inalatória. Todas as variáveis selecionadas para a modelação multivariada da asma são apresentadas na tabela 8.

A modelação logística multivariada, cujos resultados são apresentados na tabela 9, mostra que o número de medicamentos e o índice de massa corporal são as variáveis que se associam significativamente ao nível de controlo da DPOC, sendo que o índice de massa corporal aparece como variável significativamente associada unicamente no modelo de dados imputados. Verifica-se que com o aumento de uma unidade do número de medicamentos a chance do doente controlar a DPOC diminui. Analogamente, com o aumento de uma unidade do índice massa corporal diminui a chance de o doente controlar a sua doença

O nível educacional é a variável que se associa significativamente ao desempenho da técnica inalatória, que surge tanto nos modelos de dados originais como de dados imputados, com ajustamento à exposição ao tabaco.

Doentes de DPOC com ensino secundário ou universitário têm uma chance de cerca de 15 vezes maior de desempenharem corretamente a técnica inalatória do que indivíduos com nível educacional primário.

Todos os modelos obtidos para o nível de controlo da DPOC e desempenho da técnica inalatória, apresentados na tabela 9, mostraram ser melhores do que o modelo nulo e revelam ajustamento, assim como capacidade discriminatória aceitável. Os modelos construídos com dados completos apresentam pseudo- $R^2$  ligeiramente inferiores aos dos modelos de dados imputados.

Nenhum dos modelos obtidos revelou existência de multicolinearidade.

**Tabela 8 - Regressão logística univariada para seleção de variáveis preditoras candidatas à modelação logística multivariada do nível de controlo da DPOC e do desempenho da técnica inalatória, para dados originais e dados imputados.**

Variáveis	Controlo da DPOC						Desempenho da técnica inalatória					
	Dados originais			Dados imputados			Dados originais			Dados imputados		
	OR	IC	Valor-p	OR	IC	Valor-p	OR	IC	Valor-p	OR	IC	Valor-p
Grupo (controlo)	1,47	0,61-3,56	0,391	1,38	0,58-3,30	0,471	1,36	0,43-4,19	0,595	1,37	0,52-3,64	0,518
Sexo (Masculino)	1,50	0,63-3,62	0,362	1,58	0,67-3,79	0,301	0,31	0,09-0,94	<b>0,044*</b>	0,26	0,09-0,72	<b>0,011*</b>
Idade (>=65)	0,99	0,39-2,50	0,986	1,07	0,43-2,68	0,877	0,67	0,22-2,15	0,493	0,91	0,34-2,60	0,863
Índice massa corporal	0,90	0,81-0,99	<b>0,038*</b>	0,90	0,81-0,99	<b>0,039*</b>	0,99	0,89-1,09	0,807	0,96	0,87-1,06	0,452
Número de inaladores	0,71	0,25-1,87	0,493	0,69	0,26-1,71	0,421	0,83	0,21-2,40	0,759	0,90	0,27-2,38	0,845
Número de medicamentos	0,63	0,40-0,94	<b>0,031*</b>	0,61	0,39-0,91	<b>0,020*</b>	0,90	0,53-1,41	0,650	0,94	0,60-1,43	0,787
Número de comorbidades	0,73	0,52-0,98	<b>0,046*</b>	0,76	0,55-1,01	<b>0,070*</b>	0,93	0,62-1,36	0,726	0,97	0,70-1,31	0,851
Controlo da doença	-	-	-	-	-	-	0,72	0,23-2,20	0,568	0,68	0,26-1,79	0,434
Desempenho da técnica inalatória	0,72	0,23-2,20	0,568	0,68	0,26-1,79	0,434	-	-	-	-	-	-
Exposição tabaco (Fumador)	0,99	0,35-2,85	0,981	0,89	0,32-2,49	0,821	0,69	0,14-2,74	0,618	0,65	0,16-2,17	0,502
Exposição tabaco (Não fumador)	0,65	0,20-2,09	0,467	0,65	0,20-2,09	0,467	2,30	0,56-9,15	<b>0,233*</b>	2,55	0,75-8,68	<b>0,128*</b>
Estatuto ocupacional (Reformado ou desempregado)	0,64	0,18-2,06	0,467	0,62	0,18-1,99	0,436	0,89	0,22-4,48	0,874	1,47	0,41-6,98	0,586
Nível educacional (Sexto ou nono ano)	0,88	0,26-2,98	0,829	0,78	0,23-2,57	0,680	1,43	0,16-13,10	0,736	0,87	0,11-5,01	0,877
Nível educacional (Secundário ou Universitário)	1,23	0,46-3,28	0,684	1,28	0,48-3,42	0,615	8,13	1,89-57,00	<b>0,012*</b>	5,53	1,73-21,57	<b>0,007*</b>

Legenda: \* p < 0,25; OR – Razão de chances; IC – Intervalo de confiança

**Tabela 9 - Modelos logísticos de associação entre características dos doentes com DPOC e o nível de controlo da doença e o desempenho da técnica inalatória, para dados originais (casos completos) e dados imputados.**

	Dados originais					Dados imputados				
	Estimativas Coeficientes	SE	OR	95% CI	Valor-p	Estimativas Coeficientes	SE	OR	95% CI	Valor-p
<b>Controlo da doença</b>										
(ordenada na origem)	3,33	1,56	28,01	1,62-785,42	0,032*	4,23	1,54	68,61	4,14-1840,92	0,006*
Índice massa corporal	-0,09	0,05	0,92	0,82-1,01	0,094	-0,11	0,05	0,89	0,80-0,98	<b>0,029*</b>
Número de medicamentos	-0,49	0,24	0,61	0,37-0,96	<b>0,044*</b>	-0,55	0,23	0,58	0,36-0,87	<b>0,015*</b>
<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 90,08 Pseudo-R <sup>2</sup> = 0,14 AUC = 0,67; 95% CI: 0,54-0,81 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: valor-p = <b>0,027*</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 12,884, df = 8, valor-p = 0,116 VIF: IMC e N.º medicamentos = 1,03					<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 110,13 Pseudo-R <sup>2</sup> = 0,17 AUC = 0,70; 95% CI: 0,58-0,81 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: valor-p = <b>0,003**</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 15,29, df = 8, p-value = 0,054 VIF= IMC e N.º medicamentos = 1,03					
<b>Desempenho da técnica inalatória</b>										
(ordenada na origem)	-2,79	0,89	0,06	0,00-0,26	0,002**	-2,13	0,86	0,12	0,02-0,52	0,013*
Sexo (Masculino)	-	-	-	-	-	-1,02	0,65	0,36	0,10-1,25	0,115
Exposição tabaco (Fumador)	-0,85	0,82	0,43	0,08-1,99	0,300	-1,18	0,75	0,31	0,06-1,24	0,113
Exposição tabaco (Não fumador)	1,72	0,95	5,60	0,96-46,82	0,070	1,68	0,96	5,36	0,92-45,61	0,080
Nível educacional (Sexto ou nono ano)	0,19	1,14	1,20	0,11-12,33	0,870	-0,00	1,04	1,00	0,11-7,26	0,998
Nível educacional (Secundário ou Universitário)	2,71	0,95	14,97	2,86-140,00	<b>0,005**</b>	2,79	0,88	16,21	3,52-124,13	<b>0,001**</b>
<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 68,97 Pseudo-R <sup>2</sup> = 0,32 AUC = 0,79; 95% CI: 0,67-0,91 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: <b>0,003**</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 1,815; df = 8; valor-p = 0,986 VIF: Exposição e Escolaridade = 1,54					<b>Diagnóstico do modelo:</b> AIC = 84,48 Pseudo-R <sup>2</sup> = 0,39 AUC = 0,82; 95% CI: 0,73-0,92 (DeLong) Teste de razão de verossimilhanças: valor-p = <b>8,373e-05***</b> Teste de Hosmer-Lemeshow: X <sup>2</sup> = 2,3103; df = 8; valor-p = 0,97 VIF: Sexo = 1,20; Exposição = 2,12; Escolaridade = 1,92					

Legenda: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001; SE – Erro padrão; OR – Razão de chances; AIC – Critério de informação de Akaike; AUC – Área sob a curva (ROC) característica operatória do recetor

### 3.3. Comunicação científica

Para além das tarefas principais de estatística, desenvolvi durante o estágio curricular alguma escrita científica para divulgação dos resultados obtidos. Foi elaborado e submetido para publicação um *extended abstract*<sup>1</sup> na edição especial do *Journal of Statistics on Health Decision*. Este volume especial é dedicado à publicação dos trabalhos apresentados no congresso *3<sup>rd</sup> Statistics on Health Decision Making*, que decorreu no dia 22 de julho de 2021, na universidade de Aveiro, e onde apresentei pessoalmente, em linha, o respetivo poster (Anexo 5) sobre alguns dos resultados preliminares deste estudo.

O *extended abstract* foi publicado a 22-07-2021 e encontra-se disponível em linha na página do *Journal of Statistics on Health Decision* - PROA-UA, <https://proa.ua.pt/index.php/jshd>.

<sup>1</sup> *Marques S, Mendes Z, Romano S, Bulhosa C, Figueira D, Romão R, Afreixo V, Rodrigues AT. Which characteristics of people with asthma are related to the performance of inhaler technique in Portugal? – Preliminary results. Vol 3 No 1 (2021): Special Issue - Statistics on Health Decision Making: Public Health.*

## **4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

### **4.1. Discussão dos resultados do estudo**

A asma e a DPOC são duas doenças respiratórias crônicas, incuráveis, com forte impacto na qualidade de vida dos doentes se não forem devidamente controladas. O controle destas doenças é feito comumente com terapia medicamentosa inalada, pelo que a técnica inalatória desempenha um papel importante para que os doentes consigam ter a sua doença controlada.

Neste estudo foram utilizados dados provenientes de um projeto com outros objetivos (projeto Inspira), pelo que uma das limitações que podemos identificar é termos um tamanho da amostra relativamente reduzido (117 indivíduos na asma e 84 indivíduos na DPOC), que se torna ainda mais reduzido quando as análises estatísticas se restringem aos casos completos (cerca de 86 indivíduos na asma e 66 indivíduos na DPOC). A estratégia de lidar com os dados omissos através da imputação múltipla permitiu fazer uso de todas as observações disponíveis (117 indivíduos na asma e 84 indivíduos na DPOC) nas análises estatísticas da abordagem de dados omissos imputados. Desta forma podemos utilizar o poder estatístico máximo possível, e comparar os resultados da abordagem de casos completos com os resultados da abordagem com dados que foram sujeitos a imputação.

Quando comparamos a abordagem de casos completos com a abordagem de dados omissos imputados, verificamos que os resultados são, de modo geral, idênticos quanto às variáveis que são selecionadas para integrar os modelos, à magnitude e sinal dos coeficientes dos modelos e correspondentes razões de chances obtidas, evidenciando dessa forma que existe consistência entre os resultados das duas abordagens. Em geral, a análise dos dados imputados veio dar significância estatística a alguns dos resultados que já mostravam estar perto de serem significativos na análise de casos completos. Este impacto dos dados imputados na significância de alguns resultados pode estar relacionado com o facto de estarem a ser utilizadas todas as observações disponíveis e, conseqüentemente, a inferência estatística passar a ser feita com um poder estatístico de teste maior.

No que diz respeito à qualidade do ajustamento dos modelos obtidos, todos apresentaram ajustamento à exceção do modelo de desempenho da técnica inalatória na asma, pela abordagem de casos completos, cujo ajustamento foi rejeitado pelo teste de Hosmer-

Lemeshow. Ainda assim este modelo apresenta um poder de discriminação aceitável conforme os critérios de Hosmer e Lemeshow [37].

Neste estudo, os resultados mostram que nos doentes com asma o nível de controlo da doença é a variável que está significativamente associada ao desempenho da técnica inalatória. Esta relação encontra-se já descrita noutros estudos [e.g. 14, 39]. Realizar a técnica inalatória corretamente favorece a eficácia terapêutica e consequentemente obtêm-se melhores desfechos clínicos, nomeadamente melhor controlo dos sintomas, menor risco de exacerbações, e melhor qualidade de vida [40, 41]. Um bom desempenho da técnica inalatória por parte do doente de asma está associado a uma chance maior de controlar a sua doença, e doentes com a doença melhor controlada apresentam maior chance de desempenharem corretamente a técnica inalatória. Portanto, estas duas variáveis apresentam uma relação circular entre elas, em que uma afeta a outra. Contrariamente a outros estudos [12, 13, 18, 19], nenhuma outra característica dos doentes se mostrou significativamente associada ao desempenho da técnica inalatória. Por exemplo, Maricoto et al. [13], realizaram um estudo na população portuguesa com uma idade média de 76 anos, cerca de 19 anos mais velha do que a população do presente estudo, e identificaram como preditores do desempenho da técnica inalatória, entre outros, o género, a idade e a ocorrência de comorbidades. No nosso estudo, o tamanho da amostra reduzido poderá ter limitado o poder estatístico necessário para detetar outras associações entre preditores e desempenho da técnica inalatória.

Ao contrário do que se verificou na asma, na DPOC não se verificou uma associação significativa entre o desempenho da técnica inalatória por parte do doente e o controlo da sua doença. Maricoto et al. [42] argumentam que na DPOC, a marcante característica fisiopatológica de obstrução irreversível pode limitar o benefício do ensino da técnica e do desempenho correto da técnica inalatória.

Na DPOC, a variável significativamente associada ao nível de controlo da doença é o número de medicamentos que o doente toma para controlar a sua doença. Uma terapia com maior número de medicamentos implica uma chance menor de controlo da DPOC pelo doente. Este resultado é algo inesperado, pois a prescrição de mais medicamentos tem o propósito de promover o melhor controlo da doença. Pode colocar-se a hipótese do nosso resultado poder estar relacionado com uma menor adesão à terapêutica. Doentes com maior dificuldade em controlar a sua doença, que necessitam de mais do que um medicamento para o efeito e fazem eventualmente uso de mais do que um tipo de inalador,

podem aderir menos à terapêutica, e conseqüentemente terem tendência a apresentar a doença menos controlada. No modelo de dados imputados, o índice de massa corporal é a outra característica que se relaciona significativamente com o nível de controlo da DPOC. O aumento do índice de massa corporal diminui a chance de o doente controlar a sua doença.

Na DPOC, verificou-se que o nível educacional do doente está significativamente associado ao desempenho da técnica inalatória. Os doentes que frequentaram o ensino secundário ou o ensino superior a apresentarem uma chance maior de desempenhar corretamente a técnica inalatória, relativamente aos doentes com ensino primário. Outros autores, por exemplo, Melani et al. [43] encontraram uma forte associação entre o manuseamento incorreto de inaladores, independentemente do tipo, e baixos níveis educacionais.

O conhecimento das características individuais dos doentes com asma e DPOC que se associam ao controlo da doença e ao desempenho da técnica inalatória são de grande importância para se estabelecerem terapêuticas e intervenções educativas sobre técnica inalatória adequadas que se ajustem ao perfil do doente.

#### **4.2. Apreciação do estágio curricular**

O meu estágio curricular decorreu à distância por ser o atual regime de trabalho no CEFAR, devido à pandemia Covid-19. Esta circunstância apresentou vantagens e desvantagens. Foi desvantajosa porque restringiu a convivência diária com os profissionais do CEFAR e dessa forma não tive a oportunidade de tirar maior proveito do saber multidisciplinar existente neste Centro para melhorar o meu conhecimento em áreas conexas à estatística (p. ex.: Aprendizagem máquina e Mineração de dados) ou mesmo em outras áreas importantes para o meu crescimento profissional (p. ex.: Saúde pública e Farmacoepidemiologia). Por outro lado, o teletrabalho permitiu-me exercitar e melhorar as capacidades individuais de gestão do tempo, de planeamento e organização do trabalho, e de resolução de problemas.

Apesar das limitações do teletrabalho, o meu estágio decorreu num ambiente descontraído, agradável e motivador. Realizaram-se reuniões frequentes, agendadas de acordo com o estado de andamento do estudo em desenvolvimento. Da parte da equipa do CEFAR e da orientadora da Universidade de Aveiro tive o apoio necessário e incentivo à publicação de resultados.

O estudo desenvolvido foi ao encontro de um dos meus interesses em estatística,



as análises de regressões, e por isso foi ótimo para ganhar mais conhecimento e experiência neste tópico. Ainda assim, será possível continuar a explorar os dados do projeto Inspira para além do período de estágio curricular, procedendo à análise dos dados longitudinais do grupo intervenção, recolhidos no início do projeto (t0), aos três (t3) e aos seis meses (t6). Esta análise poderá ser realizada através da aplicação de modelos mistos de forma que ajude a entender melhor como as características individuais dos doentes podem influenciar a sua capacidade de aprendizagem e de desempenho da técnica inalatória ao longo do tempo.

A comunicação científica é outro tópico do meu interesse e uma obrigação de todo o investigador. Neste estágio pude também contribuir para a divulgação de alguns dos resultados do presente estudo, através da submissão de um *extended abstract* para um poster apresentado no 3<sup>rd</sup>. *Statistics on Health Decision Making* a 22 de julho de 2021 na Universidade de Aveiro, e que já se encontra publicado numa edição especial do *Journal of Statistics on Health Decision*. Posteriormente à defesa deste trabalho de estágio, está previsto submeter à publicação mais resultados deste estudo, bem como de análises adicionais que se prevê realizar a curto prazo.

As pessoas são o mais importante das organizações e, por isso, gostaria de salientar que tive a oportunidade e o privilégio de conhecer e aprender com alguns dos profissionais do CEFAR que estiveram sempre disponíveis para apoiar e esclarecer-me: o Doutor António Teixeira Rodrigues, Farmacêutico Diretor Executivo do CEFAR, que fez juntamente com a Dr.<sup>a</sup> Zilda Mendes, Estatística Diretora Executiva Adjunta do CEFAR, o meu acolhimento no Centro, e que foram meus orientadores na entidade acolhedora, tendo acompanhado ativamente o desenvolvimento de todo o meu trabalho estatístico e de escrita científica; a Doutora Sónia Romano, Farmacêutica Investigadora Sénior do CEFAR que colocou-me mais detalhadamente a par do protocolo do projeto Inspira e ajudou-me a selecionar as variáveis de maior interesse para o estudo; e a Dr.<sup>a</sup> Carolina Bulhosa, Estatística Júnior do CEFAR que disponibilizou-me os dados do projeto Inspira e esclareceu-me posteriormente todas as questões que lhe coloquei sobre as variáveis e os dados fornecidos.

Da parte da Universidade de Aveiro tive também o privilégio de ser orientado pela Prof.<sup>a</sup> Vera Afreixo, Diretora do Mestrado em Estatística Médica, que para além dos ensinamentos partilhados incentivou e apoio-me, assim como aos meus colegas, de forma dedicada ao longo do nosso percurso neste mestrado.

Em conclusão, o meu estágio curricular no CEFAR foi uma excelente experiência pessoal

e profissional. Todo o trabalho estatístico e de escrita científica realizado, em contacto permanente com os investigadores das áreas da farmácia e da estatística, permitiu-me ganhar mais conhecimento e experiência e tornou-me mais bem preparado para enfrentar os próximos desafios no campo da estatística médica, e acrescentou valor ao meu currículo técnico e científico.

Por isso, frequentar o Mestrado em Estatística Médica no Departamento de Matemática da Universidade de Aveiro foi um desafio que valeu a pena e estagiar no CEFAR uma excelente oportunidade de aplicação prática dos conhecimentos adquiridos durante o período letivo, que recomendo àqueles que desejem aprofundar o seu conhecimento e ganhar experiência em análise estatística de dados clínicos.

## 5. REFERÊNCIAS

1. Rodrigues AT, Costa S, Vaz JP, da Costa FA, Martins AP. 25 Anos do Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR) com Vieses Pessoais. *Rev Port Farmacoter* | 2019;11 (Suplemento 1):S6-S8.
2. Mendes Z. Centro de Estudos e Avaliação em Saúde. *Inovar e Liderar a Avaliação do Medicamento e da Saúde. Apresentação 2019.*
3. Centro de Estudos e Avaliação em Saúde. *Governance. 2021.*
4. Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, 2016. 11.º Relatório – Prevenir as Doenças Respiratórias, Acompanhar e Reabilitar os Doentes.
5. Bugalho de Almeida A, Todo-bom A, Fonseca JA, et al. INASma – Sumário do Inquérito Nacional de Controlo da Asma. 2010. 1-13.
6. de Sousa JC, Santo ME, Colaço T, et al. Asthma in an Urban Population in Portugal: A prevalence study. *BMC Public Health* 2011; 11:347.
7. Sá-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy* 2012; 2:1–12.
8. Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Respiratórias. Direcção- Geral da Saúde, 1–4. 2012.
9. Romão M, Godinho AR, Teixeira PM, Mendes ZM, Bernardo F, Rodrigues AT, Correia De Sousa J. SABA Overuse and Asthma Control: a cross-sectional multicentre study in Portuguese community pharmacies. (Submetido 2021).
10. Beatty CR, Flynn LA, Costello TJ. The Impact of Health Literacy Level on Inhaler Technique in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pharm Pract.* 2017 Feb; 30(1):25-30.
11. Baddar S, Jayakrishnan B, Al-Rawas OA. Asthma control: importance of compliance and inhaler technique assessments. *J Asthma.* 2014;51(4):429-
12. Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, Khan M, Baharoon S, Bin Salih S, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9.
13. Maricoto T, Rodrigues LV, Teixeira G, Valente C, Andrade L, Saraiva A. Assessment of Inhalation Technique in Clinical and Functional Control of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Med Port.* 2015;28(6):702-7.
14. Westerik JA, Carter V, Chrystyn H, Burden A, Thompson SL, Ryan D, et al. Characteristics of patients making serious inhaler errors with a dry powder inhaler

- and association with asthma-related events in a primary care setting. *J asthma*. 2016;53(3):321-9.
15. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23(5):323-8.
  16. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930-8.
  17. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, Martucci P, Sena A, Vaghi A, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med*. 2006;19(2):127-36.
  18. Aydemir Y. Assessment of the factors affecting the failure to use inhaler devices before and after training. *Respir Med*. 2015;109(4):451-8.
  19. Dalcin Pde T, Grutcki DM, Laporte PP, Lima PB, Menegotto SM, Pereira RP. Factors related to the incorrect use of inhalers by asthma patients. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):13-20.
  20. Serra-Batlles J, Plaza V, Badiola C, Morejon E. Patient perception and acceptability of multidose dry powder inhalers: a randomized crossover comparison of Diskus/Accuhaler with Turbuhaler. *J Aerosol Med*. 2002;15(1):59-64.
  21. Sadowski CA, Cor K, Cave A, Banh HL. Administration Technique and Acceptance of Inhaler Devices in Patients with Asthma or COPD. *Annals Pharmacother*. 2015;49(6):639-48. PubMed PMID: 25814632.
  22. Maricoto TJP. Inhaler technique performance in elderly patients with asthma and COPD [master's thesis on the Internet]. Covilhã (Portugal): Universidade da Beira Interior; Ciências da Saúde, 2019. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/10306>
  23. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021. URL <https://www.R-project.org/>.
  24. Allaire JJ, Xie Y, McPherson J, Luraschi J, Ushey K, Atkins A, Wickham H, Cheng J, Chang W, Iannone R. rmarkdown: Dynamic Documents for R. R package version 2.10. 2021. URL <https://rmarkdown.rstudio.com>.
  25. Study of inhaler use in asthma and COPD. Centre for Health Evaluation &

- Research (CEFAR) of National Association of Pharmacies (ANF). 2019.  
<https://www.isrctn.com/ISRCTN10844309>.
26. Rodrigues AT, Romano S. Projeto Piloto Inspira – Estudo do uso de inaladores na asma e na DPOC. XI Congresso da Fundação Portuguesa do Pulmão. Casa do Médico – Secção Regional do Norte da Ordem dos Médicos, 29 e 30 de outubro. 2020.
  27. Wickham H, François R, Henry L and Müller K. dplyr: A Grammar of Data Manipulation. R package version 1.0.7. 2021. <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.
  28. Harrell Jr. FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression and survival analysis. New York: Springer-Verlag. 2001.
  29. van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med* 1999; 18:681-94.
  30. Venables, W. N. & Ripley, B. D. (2002) *Modern Applied Statistics with S*. Fourth Edition. Springer, New York. 2002.
  31. Calcagno V & de Mazancourt C. "glmulti: An R Package for Easy Automated Model Selection with (Generalized) Linear Models," *Journal of Statistical Software, Foundation for Open Access Statistics*. 2010. vol. 34(i12).
  32. Zeileis A, Hothorn T. "Diagnostic Checking in Regression Relationships." *R News*. 2002. 2(3), 7–10. <https://CRAN.R-project.org/doc/Rnews/>.
  33. Subhash RL, Keim JL and Solymos P. ResourceSelection: Resource Selection (Probability) Functions for Use-Availability Data. R package version 0.3-5. 2019. <https://CRAN.R-project.org/package=ResourceSelection>.
  34. Andri S et mult. al. DescTools: Tools for Descriptive Statistics. R package version 0.99.43. 2021. <https://cran.r-project.org/package=DescTools>.
  35. Lüdtke D, Ben-Shachar M, Patil I, Waggoner P, Makowski D. "performance: An R Package for Assessment, Comparison and Testing of Statistical Models." *Journal of Open Source Software*. 2021. 6(60), 3139.
  36. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C and Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011. 12, p. 77.
  37. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression* (3rd ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2013.
  38. Fox J and Weisberg S. *An {R} Companion to Applied Regression*, Third Edition. Thousand Oaks CA: Sage. 2019.

<https://socialsciences.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion/>.

39. Janson S, McGrath K, Covington J, Cheng S, Boushey H. Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(4):840–6.
40. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med*. 2011;105:1815-22.
41. Rabe KF, Schmidt DT. Pharmacological treatment of asthma today. *European Respiratory Journal* 2001 18: 34s-40s.
42. Maricoto T, Madanelo S, Rodrigues L, Teixeira G, Valente C, Andrade L, Saraiva A.  
Educação para a melhora da técnica inalatória e seu impacto no controle da asma e DPOC: um estudo piloto de efetividade-intervenção. *J Bras Pneumol*. 2016;42(6):440-443.
43. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011 Jun;105(6):930-8.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Dados omissos

**Tabela 10 - Dados omissos presentes nas amostras originais da asma e da DPOC.**

ASMA			DPOC		
Variável	Frequências absolutas	Percentagens	Variável	Frequências absolutas	Percentagens
Número de inaladores	29	24,79	Número de inaladores	17	20,24
Desempenho da técnica inalatória	29	24,79	Desempenho da técnica inalatória	17	20,24
Índice massa corporal	3	2,56	Nível educacional	1	1,19
Exposição tabaco	3	2,56	Controlo da doença	1	1,19
Controlo da doença	2	1,71	Índice massa corporal	0	0,00
Grupo	0	0,00	Exposição tabaco	0	0,00
Sexo	0	0,00	Grupo	0	0,00
Idade	0	0,00	Sexo	0	0,00
Estatuto ocupacional	0	0,00	Idade	0	0,00
Nível educacional	0	0,00	Estatuto ocupacional	0	0,00
Número de medicamentos	0	0,00	Número de medicamentos	0	0,00
Número de comorbidades	0	0,00	Número de comorbidades	0	0,00
Identificação individual	0	0,00	Identificação individual	0	0,00
Diagnóstico	0	0,00	Diagnóstico	0	0,00

## Anexo 2 – Teste de Little para dados omissos totalmente ao acaso

### Hipóteses do teste de Little

H<sub>0</sub>: Dados perdidos totalmente ao acaso

H<sub>1</sub>: Dados não perdidos totalmente ao acaso

**Tabela 11 - Resultados do teste de Little para dados omissos totalmente ao acaso.**

Estatística Qui-quadrado	Graus de liberdade	Valor-p	Padrões de dados perdidos
56,9	57	0,478	7

### Conclusão:

Não se rejeita H<sub>0</sub>, logo podemos concluir que os dados da amostra total estudada (asma + DPOC) são perdidos completamente ao acaso ( $p < 0,05$ ).



### Anexo 3 – Resultados da análise de resíduos

Tabela 12 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controle da asma, para casos completos.

	dev_res1	devSD_res1	pearson_res1	pearsonSD_res1	t	44	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
1	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	45	0.798	0.817	0.612	0.627	0.809
2	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	46	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
3	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	47	0.798	0.817	0.612	0.627	0.809
4	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	48	-1.612	-1.650	-1.633	-1.671	-1.651
5	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	49	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
6	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	50	-1.612	-1.650	-1.633	-1.671	-1.651
7	-1.612	-1.650	-1.633	-1.671	-1.65	51	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
8	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	52	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
9	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	53	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
10	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	54	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
11	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	55	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
12	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	56	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
13	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	57	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
14	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	58	0.798	0.817	0.612	0.627	0.809
15	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	59	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
16	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	60	-1.612	-1.650	-1.633	-1.671	-1.651
17	-1.612	-1.650	-1.633	-1.671	-1.65	61	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
18	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	62	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
19	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	63	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
20	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	64	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
21	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	65	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
22	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	66	0.798	0.817	0.612	0.627	0.809
23	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	67	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
24	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	68	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
25	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	69	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
26	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	70	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
27	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	71	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
28	0.798	0.817	0.612	0.627	0.80	72	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
29	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	73	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
30	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	74	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
31	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	75	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
32	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	76	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
33	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	77	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
34	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	78	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
35	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	79	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
36	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	80	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
37	-1.612	-1.650	-1.633	-1.671	-1.65	81	0.798	0.817	0.612	0.627	0.809
38	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	82	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
39	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	83	0.798	0.817	0.612	0.627	0.809
40	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	84	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
41	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05	85	1.314	1.324	1.171	1.180	1.322
42	1.314	1.324	1.171	1.180	1.32	86	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.052
43	-1.047	-1.055	-0.854	-0.861	-1.05						

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 – Resíduo de Pearson; devSD\_res1 – Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 – Resíduo padronizado de Pearson; t1 – Resíduo studentizado.

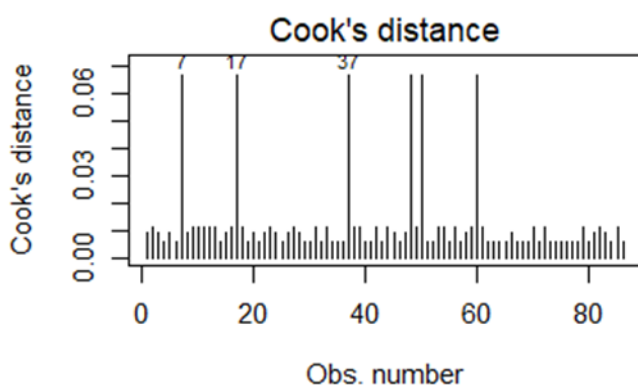


Figura 7 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controle da asma, para casos completos.

**Tabela 13 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controlo da doença asma, para dados imputados.**

	dev_res1	devSD_res1	pearson_res1	pearsonSD_res1							
1	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	59	-1.429	-1.464	-1.333	-1.365	-1.4
2	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4	60	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4
3	0.945	0.968	0.750	0.769	0.9	61	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4
4	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2	62	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
5	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	63	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
6	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	64	-1.733	-1.761	-1.868	-1.899	-1.7
7	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	65	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
8	-1.733	-1.761	-1.868	-1.899	-1.7	66	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
9	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	67	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
10	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4	68	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
11	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4	69	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
12	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	70	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
13	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	71	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
14	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	72	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
15	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	73	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
16	0.945	0.968	0.750	0.769	0.9	74	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
17	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4	75	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
18	-1.429	-1.464	-1.333	-1.365	-1.4	76	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
19	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	77	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
20	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	78	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
21	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	79	-1.429	-1.464	-1.333	-1.365	-1.4
22	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	80	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4
23	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	81	-1.429	-1.464	-1.333	-1.365	-1.4
24	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	82	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
25	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4	83	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
26	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	84	-1.429	-1.464	-1.333	-1.365	-1.4
27	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2	85	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
28	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2	86	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
29	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	87	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
30	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	88	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
31	0.945	0.968	0.750	0.769	0.9	89	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
32	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	90	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
33	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2	91	0.945	0.968	0.750	0.769	0.9
34	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	92	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
35	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	93	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
36	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	94	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
37	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	95	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
38	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	96	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
39	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	97	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4
40	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	98	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
41	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	99	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4
42	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	100	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
43	-1.733	-1.761	-1.868	-1.899	-1.7	101	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
44	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	102	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
45	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	103	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4
46	0.945	0.968	0.750	0.769	0.9	104	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
47	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	105	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
48	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	106	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
49	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	107	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
50	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4	108	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
51	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	109	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
52	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1	110	1.152	1.164	0.971	0.981	1.1
53	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2	111	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
54	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9	112	-0.929	-0.940	-0.735	-0.743	-0.9
55	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4	113	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4
56	0.945	0.968	0.750	0.769	0.9	114	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2
57	-1.203	-1.214	-1.030	-1.040	-1.2	115	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7
58	0.710	0.722	0.535	0.544	0.7	116	-1.429	-1.464	-1.333	-1.365	-1.4
						117	1.448	1.465	1.361	1.377	1.4

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 – Resíduo de Pearson; devSD\_res1 – Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 – Resíduo padronizado de Pearson; t1 – Resíduo studentizado.

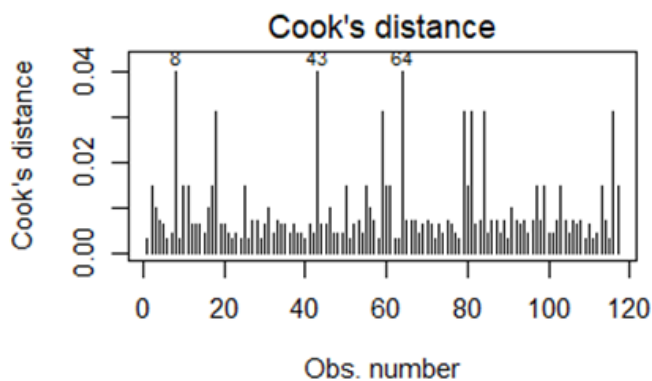


Figura 8 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controle da asma, para dados imputados.

Tabela 14 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na asma, para casos completos.

1	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2	44	-0.619	-0.652	-0.460	-0.484	-0.6
2	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0	45	1.549	1.576	1.523	1.549	1.5
3	1.442	1.460	1.352	1.369	1.4	46	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6
4	-0.617	-0.627	-0.458	-0.466	-0.6	47	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2
5	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2	48	1.976	2.000	2.458	2.488	2.0
6	-0.495	-0.501	-0.361	-0.366	-0.4	49	-0.847	-0.862	-0.657	-0.668	-0.8
7	1.872	1.901	2.182	2.217	1.9	50	2.078	2.104	2.768	2.802	2.1
8	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2	51	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6
9	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0	52	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6
10	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0	53	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0
11	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0	54	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0
12	-0.847	-0.862	-0.657	-0.668	-0.8	55	-0.495	-0.501	-0.361	-0.366	-0.4
13	-0.847	-0.862	-0.657	-0.668	-0.8	56	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0
14	-0.495	-0.501	-0.361	-0.366	-0.4	57	-0.553	-0.560	-0.407	-0.412	-0.5
15	1.656	1.701	1.715	1.761	1.7	58	1.336	1.355	1.201	1.217	1.3
16	-0.934	-0.946	-0.740	-0.749	-0.9	59	-0.765	-0.786	-0.583	-0.599	-0.7
17	1.872	1.901	2.182	2.217	1.9	60	2.078	2.104	2.768	2.802	2.1
18	-0.934	-0.946	-0.740	-0.749	-0.9	61	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0
19	-0.395	-0.402	-0.285	-0.290	-0.3	62	-0.443	-0.449	-0.321	-0.325	-0.4
20	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2	63	-0.617	-0.627	-0.458	-0.466	-0.6
21	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6	64	-0.495	-0.501	-0.361	-0.366	-0.4
22	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2	65	-0.395	-0.402	-0.285	-0.290	-0.3
23	-0.765	-0.786	-0.583	-0.599	-0.7	66	1.763	1.832	1.931	2.007	1.8
24	1.442	1.460	1.352	1.369	1.4	67	-0.443	-0.449	-0.321	-0.325	-0.4
25	-0.314	-0.321	-0.225	-0.230	-0.3	68	-0.553	-0.560	-0.407	-0.412	-0.5
26	1.442	1.460	1.352	1.369	1.4	69	-0.352	-0.359	-0.253	-0.258	-0.3
27	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0	70	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0
28	1.549	1.576	1.523	1.549	1.5	71	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6
29	-0.443	-0.449	-0.321	-0.325	-0.4	72	-0.689	-0.716	-0.518	-0.538	-0.7
30	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6	73	-0.617	-0.627	-0.458	-0.466	-0.6
31	-1.124	-1.149	-0.938	-0.959	-1.1	74	-0.395	-0.402	-0.285	-0.290	-0.3
32	-0.395	-0.402	-0.285	-0.290	-0.3	75	-0.495	-0.501	-0.361	-0.366	-0.4
33	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0	76	-0.617	-0.627	-0.458	-0.466	-0.6
34	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6	77	-0.395	-0.402	-0.285	-0.290	-0.3
35	-0.495	-0.501	-0.361	-0.366	-0.4	78	-0.553	-0.560	-0.407	-0.412	-0.5
36	-0.553	-0.560	-0.407	-0.412	-0.5	79	-0.934	-0.946	-0.740	-0.749	-0.9
37	1.872	1.901	2.182	2.217	1.9	80	-0.687	-0.705	-0.516	-0.529	-0.6
38	-0.934	-0.946	-0.740	-0.749	-0.9	81	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2
39	-1.124	-1.149	-0.938	-0.959	-1.1	82	-1.027	-1.041	-0.833	-0.844	-1.0
40	-0.617	-0.627	-0.458	-0.466	-0.6	83	1.232	1.260	1.066	1.090	1.2
41	-0.553	-0.560	-0.407	-0.412	-0.5	84	-0.395	-0.402	-0.285	-0.290	-0.3
42	-0.847	-0.862	-0.657	-0.668	-0.8	85	-0.934	-0.946	-0.740	-0.749	-0.9
43	-0.553	-0.560	-0.407	-0.412	-0.5	86	-0.617	-0.627	-0.458	-0.466	-0.6

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 - Resíduo de Pearson; devSD\_res1 - Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 - Resíduo padronizado de Pearson; t1 - Resíduo studentizado.



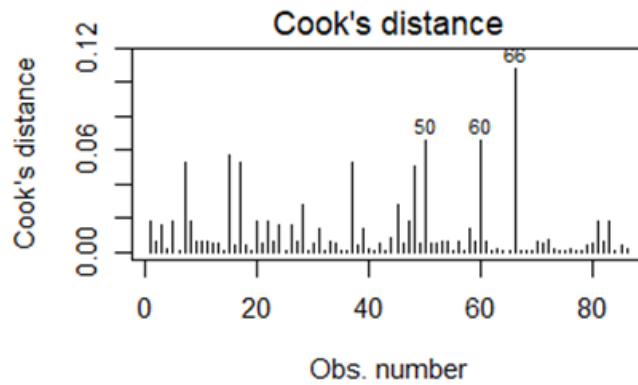


Figura 9 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na asma, para casos completos.

Tabela 15 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na asma, para dados imputados.

	dev_resl	devSD_resl	pearson_resl	pearsonSD_resl							
1	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	59	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9
2	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	60	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
3	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	61	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
4	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	62	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
5	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	63	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
6	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	64	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9
7	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	65	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
8	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9	66	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
9	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	67	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
10	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	68	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
11	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	69	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
12	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	70	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
13	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	71	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
14	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	72	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
15	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	73	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
16	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	74	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
17	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	75	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
18	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9	76	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
19	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	77	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
20	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	78	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
21	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	79	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9
22	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	80	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
23	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	81	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9
24	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	82	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
25	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	83	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
26	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	84	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9
27	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	85	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
28	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	86	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
29	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	87	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
						88	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
						89	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5

30	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.000	90	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
31	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	91	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
32	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	92	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
33	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	93	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
34	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	94	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
35	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	95	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
36	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	96	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
37	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	97	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
38	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	98	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
39	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	99	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
40	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	100	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
41	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	101	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
42	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	102	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
43	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9	103	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
44	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	104	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
45	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	105	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
46	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	106	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
47	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	107	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
48	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	108	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
49	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	109	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
50	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	110	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
51	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	111	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
52	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	112	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
53	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	113	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
54	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	114	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5
55	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0	115	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3
56	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3	116	1.912	1.929	2.285	2.306	1.9
57	-0.592	-0.597	-0.438	-0.442	-0.5	117	-1.000	-1.008	-0.805	-0.812	-1.0
58	1.366	1.377	1.242	1.252	1.3						

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 – Resíduo de Pearson; devSD\_res1 – Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 – Resíduo padronizado de Pearson; t1 – Resíduo studentizado.

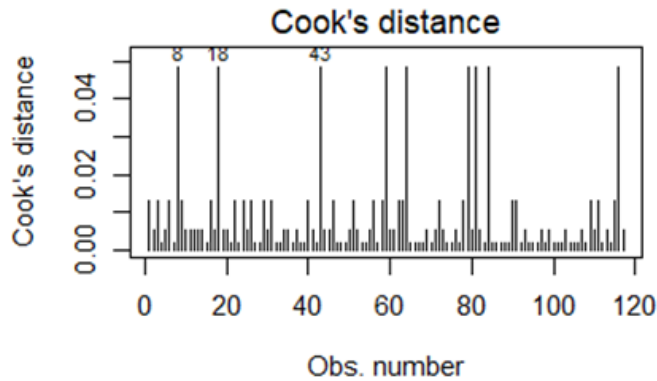


Figura 10 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na asma, para dados imputados.

Tabela 16 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controlo da DPOC, para casos completos.

	dev_res1	devSD_res1	pearson_res1	pearsonSD_res1	t1						
1	1.145	1.165	0.962	0.979	1.15	33	-1.581	-1.620	-1.577	-1.616	-1.624
2	-1.099	-1.125	-0.911	-0.932	-1.11	34	1.219	1.231	1.050	1.060	1.228
3	1.331	1.358	1.193	1.218	1.35	35	0.623	0.648	0.462	0.482	0.637
4	-1.167	-1.193	-0.988	-1.010	-1.18	36	-1.368	-1.392	-1.245	-1.266	-1.388
5	1.021	1.033	0.827	0.837	1.02	37	-0.660	-0.687	-0.493	-0.513	-0.675
6	-1.293	-1.309	-1.143	-1.157	-1.30	38	0.767	0.786	0.585	0.599	0.778
7	-0.439	-0.460	-0.318	-0.333	-0.45	39	-1.525	-1.548	-1.482	-1.505	-1.547
8	0.842	0.856	0.652	0.663	0.85	40	0.829	0.849	0.640	0.656	0.841
9	0.996	1.007	0.801	0.810	1.00	41	1.400	1.429	1.290	1.317	1.425
10	0.953	0.965	0.759	0.767	0.96	42	1.029	1.041	0.836	0.846	1.037
11	0.782	0.801	0.598	0.613	0.79	43	-1.162	-1.173	-0.982	-0.991	-1.170
12	1.739	1.852	1.880	2.002	1.87	44	-1.529	-1.552	-1.489	-1.512	-1.557
13	0.890	0.902	0.697	0.706	0.89	45	-1.359	-1.374	-1.232	-1.246	-1.372
14	-0.805	-0.837	-0.619	-0.643	-0.82	46	-1.303	-1.320	-1.157	-1.171	-1.316
15	-1.297	-1.313	-1.149	-1.163	-1.31	47	0.825	0.840	0.637	0.648	0.834
16	1.107	1.124	0.920	0.934	1.11	48	-1.109	-1.121	-0.922	-0.932	-1.118
17	1.038	1.053	0.845	0.857	1.04	49	-0.705	-0.733	-0.531	-0.552	-0.727
18	-1.057	-1.095	-0.865	-0.896	-1.08	50	-0.962	-0.982	-0.767	-0.783	-0.975
19	0.805	0.821	0.618	0.631	0.81	51	-1.411	-1.427	-1.306	-1.321	-1.425
20	-1.160	-1.192	-0.980	-1.007	-1.18	52	1.169	1.273	0.991	1.079	1.245
21	0.630	0.649	0.468	0.482	0.64	53	-0.557	-0.604	-0.410	-0.444	-0.581
22	1.142	1.153	0.959	0.969	1.15	54	-1.027	-1.069	-0.834	-0.868	-1.055
23	-0.892	-0.932	-0.699	-0.730	-0.91	55	1.015	1.026	0.820	0.830	1.022
24	1.433	1.463	1.339	1.367	1.46	56	0.913	0.925	0.719	0.728	0.920
25	-1.323	-1.341	-1.183	-1.199	-1.33	57	1.113	1.130	0.926	0.940	1.125
26	0.918	0.930	0.724	0.733	0.92	58	0.845	0.860	0.655	0.666	0.854
27	-1.368	-1.384	-1.245	-1.259	-1.38	59	1.107	1.124	0.919	0.933	1.118
28	1.044	1.057	0.851	0.861	1.05	60	1.172	1.196	0.994	1.014	1.189
29	1.424	1.453	1.325	1.352	1.44	61	1.148	1.169	0.966	0.984	1.163
30	-0.855	-0.920	-0.664	-0.715	-0.89	62	-1.052	-1.075	-0.860	-0.878	-1.067
31	-1.568	-1.597	-1.556	-1.584	-1.59	63	-1.648	-1.687	-1.699	-1.739	-1.689
32	-1.110	-1.142	-0.923	-0.949	-1.13	64	-1.097	-1.109	-0.908	-0.918	-1.105
						65	1.169	1.205	0.991	1.020	1.195
						66	1.210	1.239	1.039	1.064	1.232

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 – Resíduo de Pearson; devSD\_res1 – Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 – Resíduo padronizado de Pearson; t1 – Resíduo studentizado.

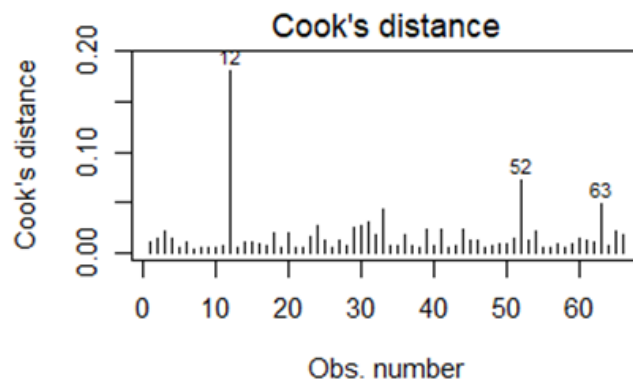


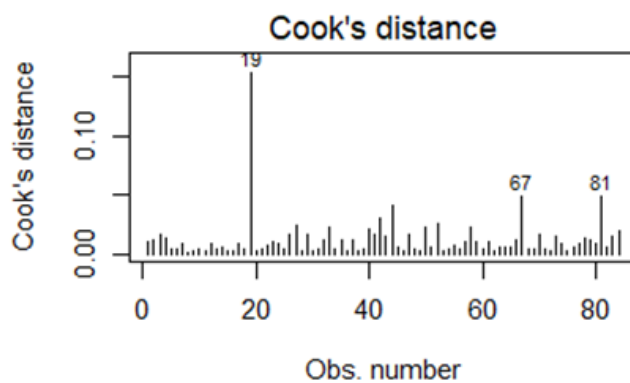
Figura 11 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controlo da DPOC, para casos completos.



**Tabela 17 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de controlo da DPOC, para dados imputados.**

	dev_res1	devSD_res1	pearson_res1	pearsonSD_res1	t1						
1	1.155	1.175	0.974	0.991	1.1	43	-1.070	-1.100	-0.879	-0.904	-1.0
2	-1.125	-1.146	-0.939	-0.957	-1.1	44	-1.648	-1.682	-1.700	-1.735	-1.6
3	1.326	1.349	1.187	1.207	1.3	45	1.217	1.226	1.047	1.055	1.2
4	-1.144	-1.168	-0.961	-0.982	-1.1	46	0.511	0.526	0.374	0.384	0.5
5	0.994	1.004	0.799	0.807	1.0	47	-1.445	-1.464	-1.356	-1.375	-1.4
6	-1.151	-1.160	-0.969	-0.977	-1.1	48	-0.593	-0.612	-0.439	-0.452	-0.6
7	-1.345	-1.358	-1.213	-1.224	-1.3	49	0.678	0.690	0.508	0.517	0.6
8	-0.358	-0.369	-0.257	-0.265	-0.3	50	-1.612	-1.632	-1.634	-1.654	-1.6
9	0.768	0.778	0.586	0.594	0.7	51	0.780	0.796	0.596	0.608	0.7
10	0.961	0.971	0.767	0.774	0.9	52	1.455	1.483	1.372	1.398	1.4
11	0.907	0.916	0.714	0.721	0.9	53	0.895	0.904	0.702	0.709	0.9
12	-0.796	-0.822	-0.610	-0.630	-0.8	54	1.004	1.015	0.810	0.818	1.0
13	-1.121	-1.131	-0.935	-0.943	-1.1	55	-1.018	-1.035	-0.824	-0.838	-1.0
14	-0.887	-0.903	-0.694	-0.707	-0.8	56	-1.172	-1.181	-0.993	-1.001	-1.1
15	0.834	0.844	0.645	0.653	0.8	57	-1.298	-1.314	-1.150	-1.164	-1.3
16	0.741	0.752	0.562	0.570	0.7	58	-1.617	-1.638	-1.643	-1.664	-1.6
17	1.283	1.296	1.130	1.142	1.2	59	-1.394	-1.408	-1.282	-1.295	-1.4
18	0.722	0.736	0.546	0.556	0.7	60	1.068	1.077	0.877	0.884	1.0
19	1.785	1.877	1.979	2.081	1.8	61	-1.358	-1.372	-1.231	-1.244	-1.3
20	0.827	0.836	0.638	0.646	0.8	62	0.747	0.758	0.567	0.576	0.7
21	0.937	0.946	0.742	0.749	0.9	63	-1.103	-1.113	-0.915	-0.924	-1.1
22	-0.773	-0.798	-0.590	-0.609	-0.7	64	-0.648	-0.668	-0.483	-0.498	-0.6
23	-1.350	-1.364	-1.220	-1.232	-1.3	65	-0.945	-0.961	-0.750	-0.763	-0.9
24	1.106	1.122	0.918	0.931	1.1	66	-1.463	-1.477	-1.384	-1.397	-1.4
25	0.983	0.994	0.789	0.797	0.9	67	1.083	1.165	0.893	0.961	1.1
26	-1.001	-1.037	-0.807	-0.835	-1.0	68	-0.437	-0.461	-0.317	-0.334	-0.4
27	-1.627	-1.648	-1.660	-1.681	-1.6	69	1.148	1.157	0.966	0.973	1.1
28	0.723	0.734	0.546	0.555	0.7	70	-0.964	-1.003	-0.769	-0.800	-0.9
29	-1.205	-1.233	-1.033	-1.057	-1.2	71	0.986	0.996	0.791	0.799	0.9
30	0.540	0.551	0.396	0.404	0.5	72	0.856	0.865	0.665	0.672	0.8
31	1.117	1.125	0.931	0.938	1.1	73	1.145	1.171	0.962	0.984	1.1
32	-0.885	-0.918	-0.693	-0.718	-0.9	74	1.113	1.129	0.926	0.940	1.1
33	1.461	1.486	1.381	1.405	1.4	75	0.772	0.783	0.589	0.597	0.7
34	1.009	1.019	0.814	0.823	1.0	76	0.846	0.863	0.656	0.669	0.8
35	-1.385	-1.400	-1.268	-1.282	-1.3	77	1.105	1.121	0.918	0.931	1.1
36	0.862	0.871	0.671	0.678	0.8	78	1.191	1.215	1.016	1.036	1.2
37	-1.407	-1.421	-1.300	-1.313	-1.4	79	1.160	1.180	0.980	0.997	1.1
38	0.526	0.538	0.385	0.394	0.5	80	-1.062	-1.081	-0.871	-0.886	-1.0
39	1.023	1.034	0.829	0.839	1.0	81	-1.773	-1.805	-1.954	-1.989	-1.8
40	1.448	1.473	1.362	1.385	1.4	82	-1.087	-1.097	-0.897	-0.906	-1.0
41	-0.752	-0.803	-0.571	-0.610	-0.7	83	1.117	1.145	0.931	0.954	1.1
42	-1.670	-1.693	-1.741	-1.766	-1.6	84	1.241	1.270	1.077	1.103	1.2

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 - Resíduo de Pearson; devSD\_res1 - Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 - Resíduo padronizado de Pearson; t1 - Resíduo studentizado.

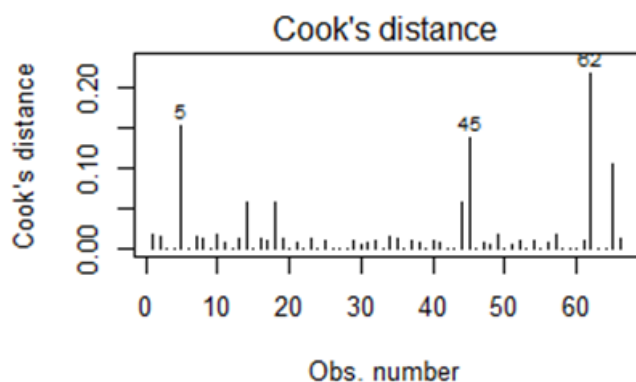


**Figura 12 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de controlo da DPOC, para dados imputados.**

**Tabela 18 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na DPOC, para casos completos.**

	dev_res1	devSD_res1	pearson_res1	pearsonSD_res1	t1
1	-0.832	-0.905	-0.644	-0.700	-0.81
2	-0.769	-0.841	-0.586	-0.641	-0.81
3	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
4	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
5	2.388	2.440	4.037	4.126	2.52
6	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
7	-0.769	-0.841	-0.586	-0.641	-0.81
8	1.214	1.250	1.043	1.075	1.24
9	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
10	-0.832	-0.905	-0.644	-0.700	-0.81
11	-0.815	-0.856	-0.628	-0.659	-0.81
12	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
13	1.214	1.250	1.043	1.075	1.24
14	1.590	1.670	1.593	1.673	1.67
15	-0.378	-0.391	-0.272	-0.282	-0.38
16	1.214	1.250	1.043	1.075	1.24
17	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
18	1.590	1.670	1.593	1.673	1.67
19	1.214	1.250	1.043	1.075	1.24
20	-0.250	-0.255	-0.178	-0.182	-0.25
21	-0.815	-0.856	-0.628	-0.659	-0.81
22	-0.378	-0.391	-0.272	-0.282	-0.38
23	1.214	1.250	1.043	1.075	1.24
24	-0.250	-0.255	-0.178	-0.182	-0.25
25	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
26	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
27	-0.378	-0.391	-0.272	-0.282	-0.38
28	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
29	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
30	0.596	0.638	0.441	0.472	0.61
31	-0.815	-0.856	-0.628	-0.659	-0.81
32	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
33	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
34	-0.769	-0.841	-0.586	-0.641	-0.81
35	1.214	1.250	1.043	1.075	1.24
36	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
37	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
38	-0.815	-0.856	-0.628	-0.659	-0.81
39	-0.250	-0.255	-0.178	-0.182	-0.25
40	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
41	-0.815	-0.856	-0.628	-0.659	-0.81
42	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
43	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
44	1.590	1.670	1.593	1.673	1.67
45	1.651	1.806	1.705	1.865	1.81
46	-0.228	-0.232	-0.162	-0.165	-0.23
47	-0.815	-0.856	-0.628	-0.659	-0.81
48	0.596	0.638	0.441	0.472	0.61
49	-0.832	-0.905	-0.644	-0.700	-0.81
50	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
51	0.596	0.638	0.441	0.472	0.61
52	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
53	-0.250	-0.255	-0.178	-0.182	-0.25
54	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
55	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
56	-0.815	-0.856	-0.628	-0.659	-0.81
57	-0.832	-0.905	-0.644	-0.700	-0.81
58	-0.378	-0.391	-0.272	-0.282	-0.38
59	-0.228	-0.232	-0.162	-0.165	-0.23
60	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
61	-1.142	-1.176	-0.959	-0.987	-1.16
62	2.314	2.398	3.678	3.813	2.52
63	-0.345	-0.353	-0.248	-0.253	-0.34
64	-0.378	-0.391	-0.272	-0.282	-0.38
65	1.567	1.704	1.554	1.689	1.70
66	1.214	1.250	1.043	1.075	1.24

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 - Resíduo de Pearson; devSD\_res1 - Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 - Resíduo padronizado de Pearson; t1 - Resíduo studentizado.



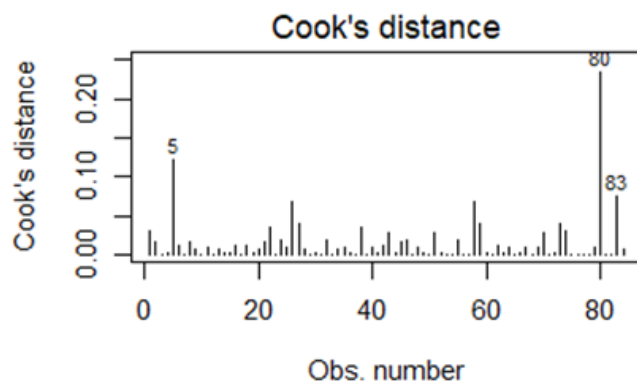
**Figura 13 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na DPOC, para casos completos.**



**Tabela 19 - Valores dos resíduos da desviância e dos resíduos de Pearson do modelo logístico de desempenho da técnica inalatória na DPOC, Para dados imputados.**

	dev_res1	devSD_res1	pearson_res1	pearsonSD_res1	t1									
						43	-1.465	-1.524	-1.388	-1.443	-1.5			
1	-0.992	-1.101	-0.797	-0.885	-1.04	44	-0.474	-0.491	-0.345	-0.358	-0.4			
2	-0.993	-1.057	-0.799	-0.850	-1.03	45	-0.993	-1.057	-0.799	-0.850	-1.0			
3	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.23	46	1.335	1.383	1.200	1.242	1.3			
4	-0.474	-0.491	-0.345	-0.358	-0.44	47	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
5	2.526	2.564	4.829	4.901	2.64	48	-1.027	-1.064	-0.834	-0.863	-1.0			
6	-0.964	-1.014	-0.769	-0.809	-0.99	49	-0.622	-0.647	-0.462	-0.480	-0.6			
7	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.23	50	-0.161	-0.163	-0.115	-0.116	-0.1			
8	-0.993	-1.057	-0.799	-0.850	-1.03	51	-1.465	-1.524	-1.388	-1.443	-1.5			
9	0.914	0.951	0.720	0.749	0.93	52	-0.622	-0.647	-0.462	-0.480	-0.6			
10	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.23	53	-0.162	-0.163	-0.115	-0.116	-0.1			
11	-0.643	-0.697	-0.479	-0.519	-0.67	54	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
12	-0.267	-0.275	-0.191	-0.196	-0.27	55	1.335	1.383	1.200	1.242	1.3			
13	0.914	0.951	0.720	0.749	0.93	56	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
14	-0.474	-0.491	-0.345	-0.358	-0.44	57	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
15	-0.474	-0.491	-0.345	-0.358	-0.44	58	1.865	1.939	2.166	2.252	1.9			
16	-0.964	-1.014	-0.769	-0.809	-0.99	59	1.373	1.462	1.252	1.333	1.4			
17	-0.289	-0.296	-0.207	-0.212	-0.23	60	-0.622	-0.647	-0.462	-0.480	-0.6			
18	-0.964	-1.014	-0.769	-0.809	-0.99	61	-0.268	-0.273	-0.191	-0.195	-0.2			
19	-0.474	-0.491	-0.345	-0.358	-0.44	62	-0.964	-1.014	-0.769	-0.809	-0.9			
20	0.914	0.951	0.720	0.749	0.93	63	0.430	0.447	0.311	0.323	0.4			
21	-0.993	-1.057	-0.799	-0.850	-1.03	64	-0.643	-0.697	-0.479	-0.519	-0.6			
22	1.407	1.482	1.301	1.369	1.44	65	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
23	-0.289	-0.296	-0.207	-0.212	-0.23	66	0.430	0.447	0.311	0.323	0.4			
24	1.335	1.383	1.200	1.242	1.33	67	-1.027	-1.064	-0.834	-0.863	-1.0			
25	-1.027	-1.064	-0.834	-0.863	-1.03	68	-0.267	-0.275	-0.191	-0.196	-0.2			
26	1.865	1.939	2.166	2.252	1.94	69	-1.027	-1.064	-0.834	-0.863	-1.0			
27	1.373	1.462	1.252	1.333	1.44	70	-1.465	-1.524	-1.388	-1.443	-1.5			
28	0.914	0.951	0.720	0.749	0.93	71	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
29	-0.161	-0.163	-0.115	-0.116	-0.11	72	-0.622	-0.647	-0.462	-0.480	-0.6			
30	-0.622	-0.647	-0.462	-0.480	-0.63	73	1.373	1.462	1.252	1.333	1.4			
31	-0.289	-0.296	-0.207	-0.212	-0.23	74	-0.992	-1.101	-0.797	-0.885	-1.0			
32	1.335	1.383	1.200	1.242	1.33	75	-0.289	-0.296	-0.207	-0.212	-0.2			
33	-0.161	-0.163	-0.115	-0.116	-0.11	76	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
34	0.914	0.951	0.720	0.749	0.93	77	-0.162	-0.163	-0.115	-0.116	-0.1			
35	-1.027	-1.064	-0.834	-0.863	-1.03	78	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
36	-0.474	-0.491	-0.345	-0.358	-0.44	79	-1.027	-1.064	-0.834	-0.863	-1.0			
37	-0.289	-0.296	-0.207	-0.212	-0.23	80	2.119	2.268	2.905	3.109	2.3			
38	1.407	1.482	1.301	1.369	1.44	81	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.2			
39	-0.290	-0.294	-0.207	-0.210	-0.23	82	-0.289	-0.296	-0.207	-0.212	-0.2			
40	-1.027	-1.064	-0.834	-0.863	-1.03	83	1.375	1.526	1.254	1.392	1.5			
41	0.430	0.447	0.311	0.323	0.44	84	0.914	0.951	0.720	0.749	0.9			
42	-0.964	-1.014	-0.769	-0.809	-0.99									

Legenda: dev\_res1 - Resíduo da desviância; pearson\_res1 – Resíduo de Pearson; devSD\_res1 – Resíduo padronizado da desviância; pearsonSD\_re1 – Resíduo padronizado de Pearson; t1 – Resíduo studentizado.



**Figura 14 - Gráfico das distâncias de Cook do modelo de desempenho da técnica inalatória na DPOC, para dados imputados.**

## Anexo 4 – Exemplos dos códigos R utilizados neste estágio

Exemplos do código R correspondente à análise do controlo da DPOC com dados imputados.

```
----
```

```
title: "DPOC_Control_Imput"
```

```
author: "Sergio"
```

```
date: "04/07/2021"
```

```
output: html_document
```

```
----
```

```
``{r setup, include=FALSE}
```

```
knitr::opts_chunk$set(echo = TRUE)
```

```
---
```

```
``{r, include=FALSE}
```

```
# Pacotes R a usar
```

```
library(readr) # Leitura de dados
```

```
library(tidyverse) # Manipulacao de dados
```

```
library(MASS) # Modelo ordinal
```

```
library(car) # Modelo ordinal
```

```
library(performance) # Performance do modelo
```

```
library(kableExtra)
```

```
library(mice)
```

```
---
```

```
``{r, include=FALSE}
```

```
# ler ficheiros de dados
```

```
Dados_Demograficos <- read_delim("CaractSociodem.csv",  
  ";", escape_double = FALSE, trim_ws = TRUE)
```

```
Dados_Doencas_t0 <- read_delim("ASMADPOC_t0.csv",  
  ";", escape_double = FALSE, trim_ws = TRUE)
```

```
Dados_Tecnica <- read_delim("Scores_tec_t0bin.csv",
```

```

";", escape_double = FALSE, trim_ws = TRUE)
...

```{r, include=FALSE}
# unir colunas demograficas+doencas+tecnica

Dados_Demog_Doencas <- left_join(Dados_Demograficos, Dados_Doencas_t0, by =
"Uniqueid")
Dados_totais_t0 <- left_join(Dados_Demog_Doencas, Dados_Tecnica, by = "Uniqueid")
...

```{r, include=FALSE}
# remover variáveis

Dados_totais_t0limpos <- Dados_totais_t0[, -c( 14:16, 18:20)]

# formar classes etarias inferior a 65 anos e igual ou superior a 65 anos
Dados_totais_t0limpos$Age <- with(Dados_totais_t0limpos, ifelse(`Age` < 65, "<65", "≥65"))

# transformar variáveis em fator

Dados_totais_t0limpos$Diagnostico <- as.factor(Dados_totais_t0limpos$Diagnostico)
Dados_totais_t0limpos$Group <- as.factor(Dados_totais_t0limpos$Group)
Dados_totais_t0limpos$Gender <- as.factor(Dados_totais_t0limpos$Gender)
Dados_totais_t0limpos$Age <- as.factor(Dados_totais_t0limpos$Age)
Dados_totais_t0limpos$Smoker <- as.factor(Dados_totais_t0limpos$Smoker)
Dados_totais_t0limpos$Est_Ocupac <- as.factor(Dados_totais_t0limpos$Est_Ocupac)
Dados_totais_t0limpos$Niv_Escol <- as.factor(Dados_totais_t0limpos$Niv_Escol)
Dados_totais_t0limpos$Q6A_Q7D_Bin <-
as.factor(Dados_totais_t0limpos$Q6A_Q7D_Bin)
Dados_totais_t0limpos$QPT_PER_0bin <-
as.factor(Dados_totais_t0limpos$QPT_PER_0bin)
...

```{r}

```

```
# Verificar se o padrão de perda de valores omissos é completamente ao acaso
library(naniar)
```

```
Dados_littletest <- Dados_totais_t0limpos[,-c(2,3)]
mcar_test(Dados_littletest)
#md.pattern(Dados_littletest, plot = TRUE)
````
```

```
````{r, include=FALSE}
```

```
# separar dados asma de dados dpoc
```

```
Dados_dpoc <- filter (Dados_totais_t0limpos, Diagnostico == "DPOC")
````
```

```
````{r, echo=FALSE}
```

```
# Tabelar dados omissos
```

```
nmiss=NULL
```

```
for (i in 1:14){
```

```
  aux=sum(is.na(Dados_dpoc[,i]))
```

```
  nmiss=c(nmiss,aux)
```

```
}
```

```
omissos=data.frame(variaveis=colnames(Dados_dpoc),Freq.Abs=nmiss,
```

```
  Percentagem=round((nmiss/nrow(Dados_dpoc))*100,2))
```

```
omissos <- omissos[order(-omissos$Percentagem),]
```

```
kbl(omissos)%>%
```

```
# kable_styling(full_width = F)
```

```
kable_classic("striped", full_width = F)
```

```
````
```

```
````{r, include=FALSE}
```

```
# Estabelecer semente da imputação
```

```

```{r, include=FALSE}
set.seed(103)
imputed <- mice(Dados_dpoc, method = c("", "", "", "", "", "", "", "pmm", "", "polyreg", "", "", "logreg", "logreg"), maxit= 50, m=5)
```

```{r, echo=FALSE}
imputed$predictorMatrix # Matrix de imputacao, Uniq. e Diagnost nao sao preditores
```

```{r, include=FALSE}
Dados_imputados <- complete(imputed)
```

```{r}
# Guardar dados imputados

#library(readr)
#write_delim(Dados_imputados, "Dados_imputados_dpoc.csv", delim = ";")
```

```{r, echo=FALSE}
# Tabela dados omissos após imputação

nmiss=NULL
for (i in 1:14){
  aux=sum(is.na(Dados_imputados[,i]))
  nmiss=c(nmiss,aux)
}
omissos=data.frame(variaveis=colnames(Dados_imputados),Freq.Abs=nmiss,
  Percentagem=round((nmiss/nrow(Dados_imputados))*100,2))

omissos <- omissos[order(-omissos$Percentagem),]
kbl(omissos)%>%
# kable_styling(full_width = F)

```

```
kable_classic("striped", full_width = F)
```

```
...
```

```
``{r, echo=FALSE}
```

```
# stripplot(imputed, pch = c(21, 20), cex = c(1, 1.5))
```

```
...
```

```
``{r}
```

```
# bwplot(imputed)
```

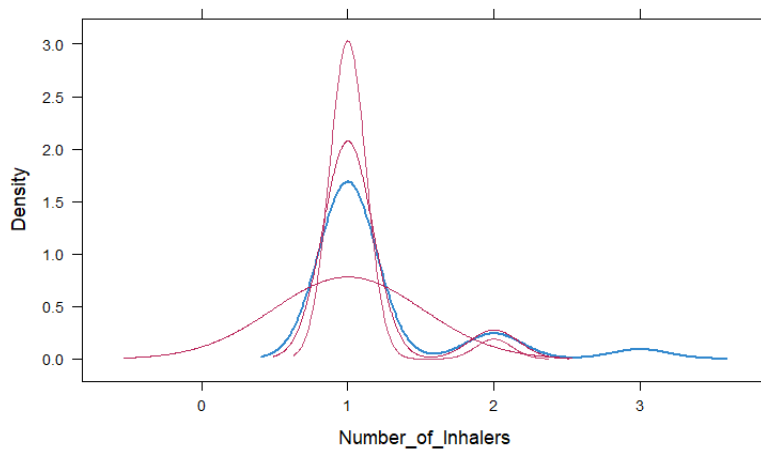
```
...
```

```
``{r, echo=FALSE}
```

```
# gráfico do ajustamento de dados observados e dados imputados para a variável número  
de inaladores
```

```
densityplot(imputed)
```

```
...
```



Modelação de dados imputados da DPOC variável dependente: controlo da doença.

```
``{r, echo=FALSE}
```

```
Dados_dpoc <- Dados_imputados
```

```
...
```

```
``{r, echo=FALSE, message=FALSE}
```

```
# Modelo univariado, OR, IC - Grupo, Gender, Age, BMI, N Inaladores, N Medicamentos,  
N Comorbidades, tecnica inalacao binaria, Q7 Estatuto ocupacional
```

```
Coeficiente=NULL
```

```
OR=NULL
```

```
`ICOR2.5%`=NULL
```

```
`ICOR95%`=NULL
```

```
valorp=NULL
```

```
#### confirmar
```

```
for(i in c(3:6, 8, 9, 11:12, 14)) {
```

```
  model=glm(reformulate(colnames(Dados_dpoc)[i], "Q6A_Q7D_Bin"),
```

```
  family=binomial(link="logit"), Datos_dpoc)
```

```
  Coeficiente <- c(Coeficiente,model$coefficients[2])
```

```
  OR<-c(OR,exp(model$coefficients)[2])
```

```
  `ICOR2.5%`<-c(`ICOR2.5%`,exp(confint(model,level=0.95))[2,1])
```

```
  `ICOR95%`<-c(`ICOR95%`,exp(confint(model,level=0.95))[2,2])
```

```
  valorp=c(valorp,summary(model)$coefficients[2,4])
```

```
}
```

```
reg_univ1=data.frame(round(Coeficiente,4),
```

```
  round(OR,4),
```

```
  round(`ICOR2.5%`,4),
```

```
  round(`ICOR95%`,4),round(valorp,4))
```

```
``
```

```
``{r, echo=FALSE, message=FALSE}
```

```
# Modelo univariado, OR, IC - Smoker, , Q8 Nivel educacional
```

```
Coeficiente=NULL
```

```
OR=NULL
```

```
`ICOR2.5%`=NULL
```

```
`ICOR95%`=NULL
```

```
valorp=NULL
```

```
#### confirmar
```



```

for(i in c(7, 10)) {
  model=glm(reformulate(colnames(Dados_dpoc)[i], "Q6A_Q7D_Bin"),
  family=binomial(link="logit"), Dados_dpoc)
  Coeficiente <- c(Coeficiente,model$coefficients[c(2,3)])
  OR<-c(OR,exp(model$coefficients)[c(2,3)])
  `ICOR2.5%` <-c(`ICOR2.5%`,exp(confint(model,level=0.95))[c(2,3),1])
  `ICOR95%` <-c(`ICOR95%`,exp(confint(model,level=0.95))[c(2,3),2])
  valorp=c(valorp,summary(model)$coefficients[c(2,3),4])
}

```

```

reg_univ2=data.frame(round(Coeficiente,4),
  round(OR,4),
  round(`ICOR2.5%`,4),
  round(`ICOR95%`,4),round(valorp,4))

```

...

```

``{r, echo=FALSE}
total_univ <- rbind(reg_univ1, reg_univ2)
colnames(total_univ)=c("Coeficiente","OR","IC OR 2.5%","IC OR 95%","Valor-p")
kbl(total_univ, align="l") %>%
# kable_styling(full_width = F)
kable_classic("striped", full_width = F)

```

...

```

``{r, echo=FALSE}
# Modelo multivariado com variaveis p<=0,25
modelo_dpoc = glm(Q6A_Q7D_Bin~1+ BMI + N_Med + N_Comorb,
family=binomial(link="logit"), data=Dados_dpoc)

summary(modelo_dpoc)
#95% IC for the coefficients
confint(modelo_dpoc,level=0.95)
#odds ratio
exp(modelo_dpoc$coefficients)

```

```

#95% IC for the coefficients
exp(confint(modelo_dpoc,level=0.95))
...

```{r}
library(MASS)

mol_aic <- stepAIC(modelo_dpoc)

summary(mol_aic)

#95% IC for the coefficients
confint(mol_aic,level=0.95)
#odds ratio
exp(mol_aic$coefficients)
#95% IC for the coefficients
exp(confint(mol_aic,level=0.95))
...

```{r, include=FALSE}
#modelo nulo
modelo_nulo<- glm(Q6A_Q7D_Bin~1, family=binomial(link="logit"), data=Dados_dpoc)
summary(modelo_nulo)
...

# VERIFICAR SE MODELO PROPOSTO E DIFERENTE DO MODELO REDUZIDO

```{r, echo=FALSE}
library(lmtest)

# likelihood Ratio Test: Goal: to reject H0: models are different
LR_test<-lrtest(modelo_nulo, mol_aic)
LR_test
p_value_LR<-1-pchisq(LR_test$Chisq[2],LR_test$Df[2]);
p_value_LR

```

```
```
```

```
# VERIFICAR AJUSTAMENTO DO MODELO PROPOSTO AOS DADOS
```

```
```${r, echo=FALSE}
```

```
# goodness-of-fit with deviance: Goal: if reject H0: proposed model does not fit the data
```

```
mol_aic$deviance
```

```
mol_aic$df.residual
```

```
mol_aic$null.deviance
```

```
mol_aic$df.null
```

```
# p-value calculation:
```

```
p_value_D<-1-pchisq(mol_aic$deviance,mol_aic$df.residual)
```

```
p_value_D
```

```
```
```

```
```${r, echo=FALSE}
```

```
library(generalhoslem)
```

```
library(ResourceSelection)
```

```
H_L_test <- hoslem.test(mol_aic$y, fitted(mol_aic), g=10)
```

```
H_L_test
```

```
```
```

```
```${r, echo=FALSE}
```

```
# Pseudo R2
```

```
library(DescTools)
```

```
PseudoR2(mol_aic, which = c("McFadden", "CoxSnell", "Nagelkerke"))
```

```
```
```

```
```${r, echo=FALSE, warning=FALSE}
```

```
model_performance(mol_aic)
```

```
```
```

```

```{r, echo=FALSE}
# AUC
library(pROC)

auc(Q6A_Q7D_Bin~mol_aic$fitted.values, data = Dados_dpoc)

ric=roc(Q6A_Q7D_Bin~mol_aic$fitted.values, data = Dados_dpoc, plot = TRUE, main =
"ROC CURVE", col= "blue")

ci.auc(ric)
```

```{r, echo=FALSE}
# Multicolinearidade

vif(glm(Q6A_Q7D_Bin~1+ BMI + N_Med, family=binomial(link="logit"), data=Dados_dpoc))
```

# ANALISE DE RESIDUOS E OUTLIERS

```{r, echo=FALSE, warning=FALSE, message=FALSE}
#Análise de resíduos
#estimativas

yhat1 <- mol_aic$fitted.values
#residuals: Logistic regression: Deviance residuals and pearson residuals
dev_res1 <- residuals(mol_aic,type=c("deviance"))
pearson_res1 <- residuals(mol_aic,type=c("pearson"))

#Resultados gráficos
#Standard display
par(mfrow=c(2,2))
plot(mol_aic,1:4,col.smooth="red")
```

```

```

``{r, echo=FALSE}
#Outliers and Influential Points

#Outliers
#Standardized deviance residuals:[-1.96;1.96]
devSD_res1 <- rstandard(mol_aic,type=c("deviance"))
#Standardized pearson residuals:[-1.96;1.96]
pearsonSD_res1 <- rstandard(mol_aic,type=c("pearson"))
#Studentized residuals: |ti|>t(0.975,8-k-2)
t1 <- rstudent(mol_aic)

#hat values (leverage points): hii>2(k+1)/n too large: Identify potential outliers in the
independent variables
h1 <- hatvalues(mol_aic)
# Cook's distance: Di>1
D1 <- cooks.distance(mol_aic)
# Welsch-Kuh distance or Dffits: |Dffits|>=2*sqrt((k+1)/n)
dffits1 <- dffits(mol_aic)
# The Dfbetas measure: |Dfbetas|> 2/sqrt(n)
dfbeta1 <- dfbeta(mol_aic)
#Covariance ratio: CovRatio should be near 1
covratio1 <- covratio(mol_aic)
```

``{r, echo=FALSE}
#Residuals results base on distance: Identifying potential outliers in the dependent variable
Res1Table1 <- round(cbind(dev_res1,devSD_res1,pearson_res1,pearsonSD_res1,t1),3)
Res1Table1
```

``{r, echo=FALSE}
# Resultados dos residuos com base na alavancagem e nos pontos de influência
Res1Table2 <- influence.measures(mol_aic)
Res1Table2
```

```

```

```{r, echo=FALSE}
#Filtrar dados
#remover outliers do conjunto de dados (filtrar dados) baseado nos resíduos padronizados
outliers_devSD_res1 <- abs(devSD_res1)>1.96 #true if positive; false otherwise
#Dados_dpoc_controlo_2 <- Dados_dpoc[!outliers_devSD_res1,]

outliers_devSD_res1
```

```

```

```{r, echo=FALSE}
#Sobredispersao: existe se OD1>>1 ou subdispersao: existe se OD1<<1
OD1<-summary(mol_aic)$deviance / summary(mol_aic)$df.residual
OD1
```

```


## Anexo 5 – Comunicação científica: Poster

Poster apresentado por videoconferência no 3<sup>rd</sup> *Statistic on Health Decison Making*, realizado em 22 de julho de 2021 na Universidade de Aveiro.

### Which characteristics of people with asthma are related to the performance of inhaler technique in Portugal? – Preliminary results

Sérgio Marques<sup>1</sup>, Zilda Mendes<sup>2</sup>, Sónia Romano<sup>2</sup>, Carolina Bulhosa<sup>2</sup>, Débora Figueira<sup>2</sup>, Mariana Romão<sup>2</sup>, Vera Afreixo<sup>1,3</sup>, António Teixeira Rodrigues<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Mathematics, University of Aveiro, <sup>2</sup>Centre for Health Evaluation & Research/Infosáude – National Association of Pharmacies, <sup>3</sup>CIDMA—Center for Research and Development in Mathematics and Applications, University of Aveiro.



**Introduction**

If not appropriately managed, asthma can produce negative health, societal and economic effects, with significant burden to patients' quality of life [1].  
Life-long prevalence of asthma in Portugal is about 10.5% [2–4].  
Inhaled medications is first-line treatment for asthma disease [5].

**We explore which characteristics of patients with asthma can be related with better performance of inhaler technique.**

**Methods**

**Data set:**  
Pilot Project INspira – Study of inhaler use in asthma and COPD (2019).  
Asthma well controlled if Asthma Control Test score was  $\geq 20$ ; Well performed inhaler technique if 100% executed correctly.

**Descriptive statistics and association tests**  
Categoric variables: counts and percentages, Fisher's exact test.  
Continuous variables: median and interquartile range (IQR); Mann-Whitney Wilcoxon Test after rejection of normality assumption.

**Univariate binary logistic regression**  
To select variables to multivariate analyses ( $p \leq 0.25$ ).

**Multivariate binary logistic regression**  
Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI), ( $p < 0.05$ ).

**References**

- Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, 2016. 11.º Relatório – Prevenir as Doenças Respiratórias, Acompanhar e Reabilitar os Doentes.
- Bugalho de Almeida A, Todo-Boa A, et al. INASma – Sumário do Inquérito Nacional de Controlo da Asma, 2010, 1-13.
- de Sousa JC, Santo ME, et al. Asthma in an Urban Population in Portugal: A prevalence study. BMC Public Health 2011; 11:347.
- Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. Clin Transl Allergy 2012; 2:1–12.
- Beatty CR, Flynn LA, Costello TJ. The Impact of Health Literacy Level on Inhaler Technique in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Pharm Pract. 2017 Feb; 30(1):25-30.

**Results**

**Table 1 – Baseline characteristics of patients with asthma.**

| Variable                     | Asthma                                        |                                           | p-value |
|------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|
|                              | Not well performed Inhaler technique<br>N (%) | Well performed Inhaler technique<br>N (%) |         |
| <b>Group</b>                 |                                               |                                           |         |
| Intervention                 | 40 (75)                                       | 13 (25)                                   | 0.805   |
| Control                      | 26 (71)                                       | 10 (29)                                   |         |
| <b>Gender</b>                |                                               |                                           |         |
| Males                        | 12 (67)                                       | 6 (33)                                    | 0.548   |
| Females                      | 53 (76)                                       | 17 (24)                                   |         |
| <b>Age</b>                   |                                               |                                           |         |
| < 65 years old               | 31 (69)                                       | 14 (31)                                   | 0.336   |
| $\geq 65$ years old          | 34 (79)                                       | 9 (21)                                    |         |
| <b>Educational level</b>     |                                               |                                           |         |
| Primary                      | 21 (78)                                       | 6 (22)                                    | 0.809   |
| Sixth or ninth grades        | 13 (76)                                       | 4 (24)                                    |         |
| Secondary or university      | 31 (70)                                       | 13 (30)                                   |         |
| <b>Occupational status</b>   |                                               |                                           |         |
| Employed                     | 23 (66)                                       | 12 (34)                                   | 0.386   |
| Unemployed                   | 6 (75)                                        | 2 (25)                                    |         |
| Retired                      | 36 (80)                                       | 9 (20)                                    |         |
| <b>Tobacco exposure</b>      |                                               |                                           |         |
| Never smoked                 | 41 (72)                                       | 16 (28)                                   | 0.814   |
| Ex-smoker                    | 11 (79)                                       | 3 (21)                                    |         |
| Active smoker                | 12 (80)                                       | 3 (20)                                    |         |
| <b>Disease control level</b> |                                               |                                           |         |
| Not controlled               | 37 (84)                                       | 7 (16)                                    | 0.051   |
| Well controlled              | 28 (64)                                       | 16 (36)                                   |         |
| <b>Body mass index (BMI)</b> | <b>Median (IQR)</b>                           | <b>Median (IQR)</b>                       | 0.603   |
|                              | 27.39 (7.69)                                  | 27.04 (6.92)                              |         |
| <b>Number of inhalators</b>  | 1.00 (2.00)                                   | 1.00 (0.5)                                | 0.576   |
| <b>Number of medicines</b>   | 2.00 (2.00)                                   | 2.00 (1.50)                               | 0.675   |
| <b>Comorbidities</b>         | 2.00 (2.00)                                   | 1.00 (3.00)                               | 0.159   |

IQR – Interquartile range; Fisher's exact test and Mann-Whitney Wilcoxon Test,  $p < 0.05$ .

Number of comorbidities ( $p = 0.167$ ) and disease control ( $p = 0.033$ ) were selected to enter multivariate analysis. In the multivariate model, disease control is the only factor significantly associated to the performance of the inhaler technique used by people with asthma (Table 2).

**Table 2 – Multivariate logistic model of performance of the inhaler technique in patients with asthma.**

|                         | Coefficients Estimate | OR   | 95% CI     | p-Value |
|-------------------------|-----------------------|------|------------|---------|
| (Intercept)             | -1.32                 | 0.27 | 0.08-0.73  | 0.0147  |
| Disease control         | 1.20                  | 3.30 | 1.17-10.36 | 0.0295* |
| Number of Comorbidities | -0.24                 | 0.79 | 0.55-1.08  | 0.1642  |

OR – Odds ratios; CI – Confidence intervals;  $p < 0.05$ .

**Conclusion**

**Patients who have well-controlled asthma are 3.30 times more likely to perform well the inhalation technique than those who do not have controlled asthma.**

Community pharmacists play an important role in teaching inhalation techniques and, consequently, in promoting the control of chronic respiratory diseases such as asthma.

**Acknowledgments**

The authors are grateful to all community pharmacies who participated in the study and all participants who voluntarily agreed to complete the survey.

