

UNIVERSIDADE ABERTA



Modelação Estatística Aplicada a Dados Cefalométricos

Mónica Isabel Tavares Amorim

Mestrado em Bioestatística e Biometria

2022

UNIVERSIDADE ABERTA



Modelação Estatística Aplicada a Dados Cefalométricos

Mónica Isabel Tavares Amorim

Mestrado em Bioestatística e Biometria

Dissertação orientada por

Orientadora: Professora Doutora Teresa Paula Costa Azinheira Oliveira

Coorientadora: Professora Doutora Joana Godinho de Almeida Neves da Silva

2022

RESUMO

Introdução: Este trabalho teve por foco o estudo dos Modelos Lineares Hierárquicos (HLM- Hierarchical Linear Model) Longitudinais, visando uma aplicação a dados reais de especial interesse no âmbito da Saúde Pública. Estes modelos revelam-se de particular importância em contextos que exigem flexibilidade no tempo, permitindo a modelação de alterações não lineares e descontínuas no tempo, o tratamento de espaçamentos desiguais de pontos de tempo, bem como situações desequilibradas quanto ao número de observações por indivíduo. Os modelos longitudinais HLM são muitas vezes descritos como modelos de curvas de crescimento e fornecem uma estrutura que incorpora variáveis em cada nível do modelo.

No âmbito da etiologia dos problemas ortodônticos, o papel da via aérea no crescimento e desenvolvimento das estruturas craniofaciais tem sido amplamente debatido na literatura científica. Na aplicação a dados reais, foi explorada a modelação da inclinação mandibular em indivíduos em crescimento, considerando como preditores outras características crânio-faciais, faríngeas e postura crânio-cervical.

Materiais e Métodos: Foram realizadas medições angulares, lineares e de área referentes à maxila, mandíbula, postura crânio-cervical e via aérea superior, no pré-pico, pico e pós-pico de crescimento em 157 teleradiografias de indivíduos sem historial de tratamento ortodôntico. A inclinação mandibular (ML/NSL) foi ajustada em função de outras variáveis craniofaciais através de um modelo linear hierárquico (MLH) longitudinal. Foram avaliados os pressupostos de linearidade, homocedasticidade e normalidade dos resíduos nas diferentes hierarquias dos modelos, seguindo-se a pesquisa de observações influentes.

Resultados: O ajustamento do modelo nulo indicou que 72,6% da variabilidade de ML/NSL pode ser explicada pela variância *between-person*, sendo relativamente estável ao longo do tempo. Foram obtidos dois ajustamentos relevantes com *intercepts* e declives aleatórios para a variável tempo. O ajustamento com MLH permitiu estimar componentes fixas e aleatórias ao nível do indivíduo, assim como ao nível do instante temporal para ML/NSL. Permitiu ainda estimar a influência de determinados preditores na taxa de variação de ML/NSL ao longo do crescimento.

Conclusões: Não foi encontrada uma relação significativa entre as dimensões sagitais da via aérea e a inclinação mandibular, considerando dois ajustamentos de regressão multinível aplicados a três instantes relevantes do crescimento. Recomenda-se a aplicação de técnicas de modelação multinível que permitam incorporar as alterações fisiológicas das dimensões faríngeas ao longo do crescimento e, assim, esclarecer melhor o papel da via aérea no desenvolvimento das estruturas craniofaciais.

Palavras-chave: Modelo Linear Hierárquico, Dados longitudinais, Cefalometria, Crescimento, Via aérea.

ABSTRACT

Introduction: This work focused on the study of Longitudinal Hierarchical Linear Models (HLM- Hierarchical Linear Model), aiming at an application to real data of special interest in public health. These models are particularly important in contexts that require flexibility in time, allowing the modeling of non-linear and discontinuous changes in time, the treatment of unequal spacing of time points, as well as unbalanced situations regarding the number of observations per individual. Longitudinal HLM models are often described as growth curve models and provide a framework that incorporates variables at each level of the model.

In the context of the etiology of orthodontic problems, the role of the airway in the growth and development of craniofacial structures has been widely debated in the scientific literature. In the application to real data, the modeling of mandibular inclination in growing individuals was explored, considering as predictors other craniofacial and pharyngeal characteristics and craniocervical posture.

Materials and Methods: Angular, linear and area measurements were performed concerning the maxilla, mandible, craniocervical posture and upper airway at pre-peak, peak and post-peak cephalograms in 157 individuals with no history of orthodontic treatment. Mandibular inclination (ML/NSL) was adjusted as a function of other craniofacial variables using a longitudinal hierarchical linear model (MLH). The assumptions of linearity, homoscedasticity and normality of residuals from different levels were evaluated, followed by the appraisal of influential observations.

Results: The null model adjustment indicated that 72.6% of ML/NSL variability can be explained by the between-person variance, which indicates it is relatively stable over time. Two relevant adjustments with random intercepts and slopes were obtained for the time variable. Modelling with MLH allowed for the estimation of fixed and random components at the individual level, as well as at the time level for ML/NSL. The influence of certain predictors on the rate of change of ML/NSL throughout growth was also estimated.

Conclusions: No significant relationship was found between the sagittal dimensions of the airway and mandibular inclination, considering two multilevel regression adjustments applied to three relevant moments of growth. The application of multilevel modeling

techniques is recommended to allow the incorporation of physiological changes in pharyngeal dimensions during growth and, thus, better clarify the role of the airway in the development of craniofacial structures.

Keywords: Linear Hierarchical Model, Longitudinal Data, Cephalometry, Growth, Airway.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Teresa Oliveira, Diretora e Professora Associada do Departamento de Ciências e Tecnologia da Universidade Aberta, por ter iniciado e percorrido este caminho comigo, pelo incentivo, orientação e paciência neste projeto ambicioso, mas também pessoalmente muito recompensador.

À Professora Doutora Joana Godinho, Professora Auxiliar na Pós-Graduação de Especialidade em Ortodontia da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa e minha coorientadora nesta dissertação, pela incansável disponibilidade e apoio, assim como pelas correções e sugestões relevantes.

Ao Hermes Brito pela paciência e incentivo constantes em todos os desafios a que me proponho, fundamentais na concretização desta dissertação.

Aos meus amigos, pelos momentos de diversão indispensáveis e por todo o apoio incondicional, apesar dos muitos fins-de-semanas que dediquei a este trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, por todo o apoio durante o meu percurso académico.

Índice

I.	INTRODUÇÃO	1
1.	Enquadramento Biológico	3
2.	Metodologia Estatística.....	5
II.	ENQUADRAMENTO TEÓRICO	7
1.	Fundamento Biológico.....	9
1.1.	Mandíbula.....	9
1.2.	Via Aérea Superior	11
1.3.	Postura Craniocervical.....	14
2.	Perspetiva histórica da Modelação do Crescimento	15
3.	O Modelo Linear Hierárquico.....	17
3.1.	Estimação dos Parâmetros	20
3.2.	Modelar Dados Longitudinais com MLH	22
3.3.	Coeficiente de Correlação Intraclasse	25
3.4.	Estrutura de Erros	27
3.5.	Pressupostos do MLH.....	28
3.6.	Diagnóstico do MLH.....	29
III.	MATERIAIS E MÉTODOS	35
1.	Desenho do Estudo	37
2.	Amostra.....	37
3.	Recolha dos Dados.....	37
4.	Metodologia Estatística.....	41
4.1.	Variáveis.....	41
4.2.	Procedimentos Estatísticos	43
IV.	RESULTADOS	45
1.	Análise Exploratória	47

1.1	Variáveis Faríngeas	48
1.2	Variáveis Crânio-Mandibulares.....	50
1.3	Postura Crânio-cervical	51
2.	Ajustamento de ML/NSL.....	53
2.1.	Modelo Nulo.....	53
2.2.	Modelo com Intercepto Aleatório	54
2.3.	Modelo de Declives Aleatórios	56
2.4.	Estrutura de Erros	57
2.5.	Preditores do(s) Modelo(s) de Nível 2	58
2.6.	Procedimentos de Diagnóstico de MLH.....	61
2.6.1.	Análise de Resíduos de nível 1	61
2.6.2.	Análise de Resíduos de nível 2	63
2.6.3.	Análise de Valores Influentes	66
V.	DISCUSSÃO	71
VI.	CONCLUSÕES	77
VII.	BIBLIOGRAFIA.....	81
VIII.	ANEXO I – Código R.....	91

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela III.1 Definição dos pontos utilizados na análise cefalométrica.	38
Tabela III.2. Definição das retas utilizadas na análise cefalométrica.	39
Tabela III.3. Descrição das variáveis cefalométricas craniofaciais.	41
Tabela III.4. Descrição das variáveis cefalométricas faríngeas.	42
Tabela III.5. Descrição das variáveis cefalométricas posturais.	42
Tabela III.6. Descrição dos procedimentos estatísticos recorrendo a packages no R.	43
Tabela IV.1. Estatísticas descritivas referentes à idade nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).	47
Tabela IV.2. Estatísticas descritivas referentes às variáveis faríngeas nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).	48
Tabela IV.3. Estatísticas descritivas referentes às variáveis crânio-mandibulares nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2)..	51
Tabela IV.4. Estatísticas descritivas referentes às variáveis posturais nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).	52
Tabela IV.5. Output do ajustamento para o modelo nulo, $y = ML/NSL$	53
Tabela IV.6. Output do ajustamento para o modelo nulo, $y = AAA/NAA$	54
Tabela IV.7. Output do ajustamento para o modelo de intercepto aleatório e declive fixo.	55
Tabela IV.8. Output do ajustamento para o modelo de intercepto e declive aleatório.	56
Tabela IV.9. Estimativas dos parâmetros de mf1.	58
Tabela IV.10. Estimativas dos parâmetros de mf2.	59
Tabela IV.11. Comparação dos ajustamentos mf1 e mf2.	60
Tabela IV.12. Coeficientes de determinação (R^2) do MLH.	61
Tabela IV.13. Alteração nas estimativas de efeitos fixos do modelo mf2 (caso 82).	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura II.1 Diagramas de dispersão exemplificativos de observações com (A) leverage elevada; (B) discrepância elevada e (C) influência elevada.	31
Figura III.1 Representação gráfica dos pontos utilizados na análise cefalométrica.	39
Figura III.2 Representação gráfica das retas utilizadas na análise cefalométrica.....	40
Figura III.3 Representação gráfica das áreas faríngeas avaliadas.	40
Figura IV.1 Representação gráfica em linha das médias amostrais de idade (anos) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2), por género.	47
Figura IV.2 Representação gráfica em boxplot da distribuição das variáveis faríngeas lineares (mm) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).	49
Figura IV.3 Representação gráfica em boxplot da distribuição das variáveis faríngeas em área (mm ²) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).....	49
Figura IV.4 Representação gráfica em boxplot da distribuição da proporção AAA/NAA nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).	50
Figura IV.5 Representação gráfica em boxplot da distribuição das variáveis posturais (°) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).	52
Figura IV.6 . Representação dos valores observados de ML/NSL por time, nos primeiros 20 indivíduos.....	56
Figura IV.7 Representação gráfica das estimativas obtidas pela função de autocorrelação nos resíduos do mod3.1.	57
Figura IV.9. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf1, nível 1).	62
Figura IV.10. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf1, nível 1).....	62
Figura IV.11. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf2, nível 1).	62
Figura IV.12. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf2, nível 1).	62
Figura IV.13. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf1, nível 2).	64
Figura IV.14. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf1, nível 2).....	64
Figura IV.15. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf1, nível 2).	64
Figura IV.16. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf1, nível 2).....	64

Figura IV.17. Matriz de diagramas de dispersão entre os resíduos e preditores de nível 2, mf1.	65
Figura IV.18. Matriz de diagramas de dispersão entre os resíduos e preditores de nível 2, mf2.	65
Figura IV.19. Leverage de efeitos fixos (H_1) e leverage de efeitos aleatórios (H_2), mf1. ..	66
Figura IV.20. Leverage de efeitos fixos (H_1) e leverage de efeitos aleatórios (H_2), mf2 (legenda omitida devido a sobreposições).	66
Figura IV.21. Dotplot da distância de Cook de nível 2 do ajustamento mf1 com limite determinado por escalonamento interno (internal scaling).	67
Figura IV.22. Dotplot da distância de Cook de nível 2 do ajustamento mf2 com limite determinado por escalonamento interno (internal scaling).	67
Figura IV.23. COVRATIO vs COVTRACE, mf1.	68
Figura IV.24. COVRATIO vs COVTRACE, mf2.	68
Figura IV.25. Representação de RVC por componente aleatório do ajustamento mf1 ($\tau_{11} = 23.1$).	69
Figura IV.26. Representação de RVC por componente aleatório do ajustamento mf2.	69

ABREVIATURAS

aa	(O ponto mais anterior da primeira vértebra cervical (atlas) no plano sagital mediano)
AAA	(Área delimitada superiormente e posteriormente pela parede faríngea posterior e tecido adenóide; delimitada inferiormente por PP e anteriormente por PML, mm ²)
AAA/NAA	(Proporção entre AAA e NAA)
AAL	(<i>Anterior atlas line</i> , reta perpendicular a PP que passa pelo ponto aa)
AAOF	(<i>American Association of Orthodontists Foundation</i>)
AFH	(Distância entre os pontos N e Me, mm)
ANB	(Ângulo entre as linhas NA e NB)
ANOVA	(Análise de Variância, <i>Analysis of Variance</i>)
ANS-PNS	(Distância entre os pontos ANS e PNS, mm)
Ar	(<i>Articulare</i> , o ponto da interseção da margem posterior do ramo mandibular com a margem exterior da base craniana)
Ba	(<i>Basion</i> , o ponto mais pósterio-inferior na margem anterior do <i>foramen magnum</i>)
BE	(Estimativa Bayesiana, <i>Bayesian Estimate</i>)
CBCT	(<i>Cone Beam Computed Tomography</i>)
cHP	(<i>Corrected head position line</i> , reta definida pela rotação de -7° à NSL)
cHP/TVL	(Ângulo entre as linhas cHP e TVL)
cv2ip	(O ponto mais pósterio-inferior do corpo da segunda vértebra cervical)
cv2tg	(O ponto no processo odontóide da segunda vértebra cervical tangente à reta OPT)
cv4ip	(O ponto mais pósterio-inferior do corpo da quarta vértebra cervical)
CVT	(<i>Cervical vertebrae tangent</i> , reta determinada pelos pontos cv2tg e cv4ip)
CVT/NSL	(Ângulo entre as linhas CVT e NSL)

Go	(<i>Gonion</i> , ponto anatômico correspondente ao ápex da máxima curvatura do ângulo goníaco mandibular)
IMC	(Índice de Massa Corporal)
LAFH	(Distância entre os pontos ANS e Me, mm)
LAFH/AFH	(Proporção entre a altura facial anterior inferior e altura facial anterior total)
LS	(Quadrados Mínimos, <i>Least Squares</i>)
Me	(<i>Menton</i> , o ponto mais inferior do mento ósseo)
ML	(<i>Mandibular line</i> , reta determinada pelos pontos Go e Me)
ML/NSL	(Ângulo entre as linhas ML e NSL)
MLH	(Modelo Linear Hierárquico)
N	(<i>Nasion</i> , o ponto mais anterior da sutura frontonasal no plano sagital mediano)
NAS	(Distância entre a espinha nasal posterior e a parede faríngea posterior, medida ao longo da linha PP, mm)
NAA	(Área delimitada pela intersecção das linhas AAL, SpL, PML e PP, mm ²)
NSL	(<i>Nasion Sella line</i> , reta determinada pelos pontos N e S)
OAL1	(<i>Oropharyngeal airway line 1</i> , reta paralela a PP que passa pelo ponto spt)
OAL2	(<i>Oropharyngeal airway line 2</i> , reta paralela a PP que passa pelo ponto E)
OAS1	(Distância entre o ponto spt e a parede faríngea posterior, medida ao longo de uma linha paralela a PP passando por spt, mm)
OAS2	(Distância entre o ponto E e a parede faríngea posterior, medida ao longo de uma linha paralela a PP passando por E, mm)
OL	(<i>Occlusal line</i> , reta determinada pelos pontos Ola e OLp)
OL/NSL	(Ângulo entre as linhas OL e NSL)
OAA	(Área delimitada superiormente pela linha PP e inferiormente pela linha paralela a PP que passa por E, delimitada pelas paredes faríngeas anterior e posterior, mm ²)

OPT	(<i>Odontoid process tangent</i> , reta determinada pelos pontos cv2ip e cv2tg)
OPT/CVT	(Ângulo entre as linhas OPT e CVT)
OPT/NSL	(Ângulo entre as linhas OPT e NSL)
PFH	(Distância entre os pontos S e Go, mm)
PFH/AFH	(Proporção entre a altura facial posterior e altura facial anterior)
PML	(<i>Pterygomaxillary line</i> , reta perpendicular a PP que passa pelo ponto Ptm)
PP	(<i>Palatal plane</i> , reta determinada pelos pontos ANS e PNS)
PP/NSL	(Ângulo entre as linhas PP e NSL)
Ptm	(O ponto mais inferior da fissura pterigomaxilar)
RM-ANOVA	(ANOVA de Medidas Repetidas, <i>Repeated Measures ANOVA</i>)
S	(<i>Sella</i> , o centro da sela turca)
SAOS	(Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono)
SNA	(Ângulo entre as linhas SN e NA)
SNB	(Ângulo entre as linhas SN e NB)
SpL	(<i>Sphenoid line</i> , tangente à margem inferior do osso esfenoide que passa pelo ponto Ba)
TVL	(<i>True vertical line</i> , referência vertical estabelecida pela reta paralela à margem lateral da teleradiografia, determinada pelos pontos vs e vi)
vi	(O ponto inferior para a linha vertical de referência)
VIF	(<i>Variation Inflation Factor</i>)
vs	(O ponto superior para a linha vertical de referência)

I. INTRODUÇÃO

1. Enquadramento Biológico

Na medicina dentária, o tratamento ortodôntico é amplamente aplicado com vista a obter posições dos dentes e maxilares, estética e funcionalmente favoráveis.

A etiologia dos problemas ortodônticos compreende três principais categorias de fatores, nomeadamente os genéticos, os ambientais e os fatores específicos. Na ausência de causas específicas para o desenvolvimento de uma maloclusão, como distúrbios no desenvolvimento embriológico, na infância, entre outros, há ainda que ter em conta a interação entre fatores ambientais e genéticos no crescimento e desenvolvimento craniofacial (Proffit *et al.*, 2013b). Considera-se como fator ambiental o conjunto de forças às quais a face, os maxilares e os dentes são sujeitos durante a atividade fisiológica, as quais devem ser consideradas não só no diagnóstico e planeamento, como na própria estabilidade do tratamento ortodôntico (Proffit *et al.*, 2013b). Neste âmbito, o papel da via aérea no crescimento e desenvolvimento das estruturas craniofaciais tem sido amplamente debatido na literatura científica.

A criação do cefalostato, simultaneamente nos Estados Unidos e na Alemanha, tornou possível estabilizar a cabeça de forma a obter teleradiografias ou cefalogramas – imagens radiográficas padronizadas da face (Broadbent, 1931; Hofrath, 1931). A sua aplicação clínica na Medicina Dentária, nomeadamente na área da Ortodontia, não tardou a ser explorada, surgindo assim a análise cefalométrica, inicialmente com o intuito de avaliar as alterações longitudinais nas estruturas cranianas, faciais e dentárias decorrentes do crescimento e do tratamento ortodôntico (Broadbent, 1931).

Com o aparecimento deste método de recolha de dados biométricos, as publicações nesta área passaram a ser mais objetivas, ainda que muito baseadas em relatos de casos clínicos. Denota-se um estudo publicado em 1954, onde se encontra descrita a alteração da relação entre o palato mole e a língua, numa série de pacientes que apresentavam hipertrofia das glândulas adenóides (Subtelny, 1954). Subtelny identificou nas teleradiografias um afastamento entre o palato mole e a língua, causado por uma postura lingual mais inferior e anterior, compatível com o hábito de respiração predominantemente oral nestes pacientes. Já nesta altura se teorizava que destas alterações poderiam advir consequências a nível ortodôntico, tendo em conta que a postura mais anterior e inferior da língua seria acompanhada por uma rotação posterior da mandíbula e eventual ausência de selamento

labial – uma alteração no equilíbrio das forças exercidas pela musculatura jugal ou labial e a língua nos dentes maxilares posteriores que pode teoricamente resultar num estreitamento da maxila e incompatibilidade nas dimensões transversais das arcadas dentárias (Proffit *et al.*, 2013b).

Por outro lado, é possível considerar um eventual efeito da maloclusão na via aérea e função respiratória. A apneia obstrutiva do sono (SAOS, Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono) é uma desordem caracterizada por interrupções respiratórias recorrentes durante o mesmo. Estas interrupções ou apneias e hipoapneias geralmente ocorrem quando, na posição supina, o relaxamento da musculatura do trato respiratório causa interrupção do fluxo aéreo, redução dos níveis de oxigénio sanguíneo e, conseqüentemente, o despertar do sono profundo para retoma da respiração (Punjabi *et al.*, 2009). A etiologia da SAOS é multifatorial, considerando-se que o IMC, a idade/género e as características cefalométricas possam ser fatores relevantes, pela ordem indicada (Proffit *et al.*, 2013b). A nível das características cefalométricas, o retrognatismo mandibular e padrão facial hiperdivergente (face convexa e longa) são características frequentemente identificadas nestes pacientes – tal como nas crianças respiradoras orais por obstrução nasofaríngea (Juliano *et al.*, 2009).

Na literatura é possível encontrar evidência de que a correção destas maloclusões habitualmente resulta numa melhoria da sintomatologia associada a SAOS e aumento das dimensões faríngeas. O tratamento ortodôntico-cirúrgico envolvendo avanço mandibular para correção da retrognatia em pacientes adultos, resulta num aumento volumétrico significativo da via aérea, assim como alterações a longo prazo na posição do osso hióide e postura craniana (Yu *et al.*, 1994; Shamnur *et al.*, 2014). Também a correção da retrognatia em crianças, por meio de aparelhos removíveis funcionais, demonstrou um maior aumento nas dimensões orofaríngeas face ao grupo sem tratamento (Murat Özbek *et al.*, 1998; Rizk *et al.*, 2016).

Em suma, a funcionalidade da via aérea superior é uma componente importante do diagnóstico ortodôntico, dada a sua possibilidade de interferir com o crescimento craniofacial, a qual deve ser tida em conta no tratamento de pacientes em crescimento e na potencial recidiva pós-tratamento. Por outro lado, a correção de certas maloclusões pode inclusive melhorar a função respiratória, o que sem dúvida amplifica a complexidade de qualquer investigação que pretenda esclarecer relações causa-efeito nesta temática.

2. Metodologia Estatística

A análise de dados ortodônticos denota algumas particularidades desafiantes do ponto de vista estatístico. É comum o investigador estar perante uma ou várias variáveis dependentes, medidas ao longo de dois ou mais instantes temporais e que variam em função de variáveis independentes tais como uma intervenção ortodôntica, cirúrgica ou patologias de interesse, as quais podem ter de ser controladas por género, idade e/ou maturação esquelética dos indivíduos.

Tradicionalmente, para análise de dados longitudinais recorre-se a uma Análise de Variância para Medidas Repetidas (*Repeated Measures Analysis of Variance*, RM-ANOVA). A sua aplicação requer, no entanto, alguns pressupostos que na prática se podem tornar algo limitativos, nomeadamente o pressuposto da variável dependente seguir uma distribuição normal e o pressuposto de esfericidade (as variâncias das diferenças entre quaisquer pares de níveis da variável independente devem ser iguais). Por outro lado, a análise de uma perspectiva de modelação estatística, recorrendo ao abrangente complexo que constituem os Modelos Lineares Generalizados, permite ultrapassar tais limitações. Nomeadamente, a modelação com Modelos Multinível (também denominados de Modelos Lineares Hierárquicos) permite incorporar na análise de dados longitudinais o efeito temporal na variabilidade entre instantes avaliados, assim como incorporar efeitos de variáveis independentes presentes nos vários níveis dos dados, nomeadamente do instante, do indivíduo e/ou de outros conjuntos que segreguem esses indivíduos em unidades distintas (Finch *et al.*, 2019).

Com este trabalho, e após o enquadramento do tema e estudo da arte, pretende-se realizar uma revisão das técnicas de análise estatística adequadas a dados cefalométricos longitudinais e demonstrar a sua aplicabilidade através de *software* computacional. Pretende-se avaliar a evolução das dimensões maxilares, mandibulares, postura crânio-cervical e medidas sagitais lineares e de área, na via aérea superior, ao longo de três instantes temporais relevantes (pré-pico, pico e pós-pico de crescimento), recorrendo aos registos radiográficos no repositório *online* da *American Association of Orthodontists Foundation* ("AAOF Craniofacial Growth Legacy Collection,"). Apresenta-se como objetivo principal a modelação da inclinação mandibular, verificando a sua relação com outras características crânio-faciais, faríngeas e postura craniocervical nos vários instantes temporais.

INTRODUÇÃO

A estrutura do trabalho é definida primeiramente pelo enquadramento biológico e estatístico do tema, seguindo-se a descrição do método utilizado na recolha da amostra e construção dos modelos, incluindo a análise de sensibilidade aos parâmetros e metodologias de comparação para obtenção dos modelos mais eficientes. Seguir-se-á a apresentação dos resultados obtidos, a sua discussão e as considerações finais do trabalho

II. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1. Fundamento Biológico

1.1. Mandíbula

A mandíbula suporta os dentes inferiores e articula-se com o crânio através das articulações têmporo-mandibulares direita e esquerda. Apresenta um corpo em forma de ferradura e duas lâminas paramedianas que ascendem verticalmente, constituindo o ramo ascendente da mandíbula no lado direito e esquerdo. Os bordos inferior e posterior da mandíbula unem-se no ângulo mandibular, o qual pode apresentar uma morfologia mais “fechada” ou “aberta”, que geralmente se encontra associada ao padrão de crescimento facial do indivíduo no sentido vertical (Nanda, 1988). Após o nascimento, o crescimento da mandíbula ocorre sobretudo por ossificação endocondral a nível da cartilagem do côndilo, e por remodelação nas superfícies remanescentes (Proffit *et al.*, 2013a).

Ainda que não seja um fenómeno trivial, uma vez que envolve processos simultâneos de aposição e reabsorção óssea em zonas distintas, o crescimento na maxila e mandíbula é completado de forma sequencial nos três planos do espaço. O crescimento em largura (transversal) é o primeiro a cessar, seguindo-se o crescimento em comprimento (sagital) e, por último, o crescimento vertical. Este segue a mesma tendência verificada para o crescimento em altura, nomeadamente a ocorrência de um pico de crescimento (*growth spurt*) na puberdade. Observa-se nesta altura um pico de crescimento no comprimento mandibular, ainda que não tão evidente como o do crescimento em altura. Sabe-se que este pico ocorre, em média, cerca de 2 anos mais cedo nas raparigas do que nos rapazes, sem depreciar, no entanto, uma considerável variação individual (Proffit *et al.*, 2013c).

É assente que os fatores genéticos são decisivos para o crescimento de qualquer indivíduo, não desprezando o papel atribuído aos fatores ambientais. Distinguem-se três teorias para explicar o processo geral do crescimento craniofacial, diferindo nos locais que potencialmente expressam o controlo genético: 1) o osso é o principal determinante do seu crescimento; 2) a cartilagem é o principal determinante do crescimento ósseo; e 3) a matriz de tecidos moles na qual os elementos ósseos estão organizados é o principal determinante do crescimento da cartilagem e do osso. Atualmente acredita-se que o processo ocorrerá um tanto por meio da segunda e terceira teorias (Moss, 1997 apud Proffit *et al.*, 2013a).

A teoria da “matriz funcional” (Moss & Salentijn, 1969) permite assim explicar uma potencial associação entre a morfologia craniofacial e a respiração, na medida em que o desenvolvimento dos ossos faciais depende do equilíbrio entre os diferentes tecidos que compõem a matriz da cápsula oro-facial (Hultcrantz *et al.*, 1991).

Na década de 70, uma investigação em gémeos monozigóticos demonstrou evidência que corrobora esta teoria. Analisando 33 pares de gémeos monozigóticos, os investigadores encontraram alguns irmãos com maiores discrepâncias nas dimensões faríngeas que outros, diferenças essas que podem ser atribuídas a fatores ambientais. Verificou-se ainda que as dimensões reduzidas da nasofaringe estavam associadas a valores aumentados para o ângulo goníaco e a largura inter-goníaca. Os autores justificaram esta relação tendo em conta que durante uma respiração maioritariamente oral, a mandíbula e a maxila estão mais afastadas entre si, o que aproxima o ângulo goníaco da faringe e dos músculos faríngeos. Teoricamente, o afastamento inter-goníaco poderá ser uma resposta para evitar a constrição do espaço faríngeo. Por outro lado, na respiração oral a língua adota uma posição mais inferior, alterando o equilíbrio e função do músculo bucinador, o que pode resultar num colapso transversal da maxila e num alargamento da mandíbula devido à força exercida pela língua nas suas faces internas. Atendendo à teoria de Moss, a área do ângulo goníaco da mandíbula poderá ser influenciada pela matriz funcional dos músculos que ali se inserem (masséter e pterigóide medial). Assim, a alteração da sua função muscular pode também resultar numa alteração da morfologia da mandíbula nesta zona (Dunn *et al.*, 1973).

O termo *adenoid facies* ou *long face syndrome* tem sido empregue na literatura ortodôntica por mais de um século para descrever pacientes que, em conjunto com um hábito de respiração oral, apresentavam frequentemente faces longas e convexas com os lábios afastados em repouso; e aquando de observação intra-oral exibiam constrição maxilar e afastamento dos dentes anteriores (Dunn *et al.*, 1973; Proffit *et al.*, 2013b). Vários estudos transversais e longitudinais corroboram a existência de uma relação entre a permeabilidade da via aérea superior e a relação sagital ou ântero-posterior entre a maxila e a mandíbula (Grauer *et al.*, 2009; Ansar *et al.*, 2015; Uslu-Akcam, 2017; Chan *et al.*, 2020).

1.2. Via Aérea Superior

O trato respiratório ou via aérea (*airway*) compreende todos os órgãos responsáveis pela função respiratória, desde as narinas até aos sacos alveolares ao nível do pulmão. A via aérea pode ser dividida em via aérea superior (*upper airway*), formada pelo nariz, faringe e laringe; e via aérea inferior (*lower airway*), constituída pela traqueia e suas bifurcações, brônquios e bronquíolos, terminando nos ductos e sacos alveolares dos pulmões (Ward *et al.*, 2010). As obstruções que potencialmente interferem com a respiração nasal podem ocorrer em uma ou várias das localizações acima descritas.

1.2.1. Nariz

Relativamente ao nariz, que não se irá descrever em detalhe por ultrapassar os objetivos do presente trabalho, as perturbações ao padrão de fluxo aéreo podem surgir por meio de alterações quer a nível ósseo quer a nível mucocutâneo. Variações na anatomia das paredes laterais decorrentes da alteração da dimensão e/ou posição das células etmoidais anteriores podem obstruir a drenagem dos seios frontal ou maxilar; assim como o septo nasal pode sofrer crescimento anormal da cartilagem nasal ou simplesmente ser deslocado na sequência de um impacto traumático (Gray, Standring & Hopkins, 2016).

1.2.2. Faringe

A faringe é essencialmente um tubo de tecido muscular coberto por tecido mucoso, localizado entre a base do crânio e o esófago, que permite a comunicação entre as cavidades nasais, a cavidade oral, a laringe e esófago. Esta pode ainda ser dividida em nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. A nasofaringe (rinofaringe) corresponde à porção mais superior, entre a cavidade nasal e o palato mole; a orofaringe corresponde à região entre o palato e o osso hióide, limitada anteriormente pelo istmo orofaríngeo (Gray, Standring & McHanwell, 2016); e a hipofaringe encontra-se abaixo do osso hióide, conectando a orofaringe à laringe – anteriormente – e ao esófago – posteriormente (Matthew Ball *et al.*, 2020).

Nasofaringe

A nasofaringe localiza-se acima do palato mole e posteriormente às coanas, que permitem a sua comunicação com a cavidade nasal. A nasofaringe apresenta como limites fixos duas paredes laterais, uma parede posterior e uma parede superior. O palato mole constitui o único limite móvel da cavidade – o pavimento da nasofaringe. Como tal, a cavidade da nasofaringe

não é colapsável pela ação muscular, ao contrário do que acontece com a oro- e hipofaringe (Gray, Standring & McHanwell, 2016).

Numa vista de perfil, a profundidade ântero-posterior da nasofaringe óssea tende a aumentar em incrementos pequenos mas consistentes até por volta dos 16 anos nas raparigas, com um pico de crescimento entre os 9 e 12 anos; e até aos 20 anos nos rapazes, com a maior velocidade registada entre os 12 e 14 anos (Linder-Aronson, 1979a apud Streight, 2011).

Na parede posterior e superior da nasofaringe encontra-se alojada a glândula adenóide ou amígdala nasofaríngea, uma massa de tecido linfóide que faz parte do anel de *Waldeyer*. O anel de *Waldeyer* é a denominação atribuída ao conjunto de tecido linfóide que se encontra disposto num arranjo anelar em torno dos tratos respiratório e digestivo. É formado pela amígdala lingual ântero-inferiormente, amígdalas palatinas e tubárias lateralmente, amígdala faríngea ou adenóides posteriormente e coleções mais pequenas de tecido linfóide nas bandas laterais da faringe (Gomes, 2019). Na infância, a hipertrofia da glândula adenóide e da amígdala palatina são a segunda causa mais frequente para obstrução respiratória e respiração predominantemente oral, seguindo-se à rinite alérgica (Bresolin et al., 1983 apud Valera *et al.*, 2003).

Nas décadas de 70 e 80, o ortodontista sueco Sten Linder-Aronson e colaboradores contribuíram com múltiplas publicações que incidiram sobre o crescimento da nasofaringe (Sten Linder-Aronson, 1979a), hipertrofia da glândula adenóide e sua relação com variáveis cefalométricas esqueléticas, dentárias e posturais (Sten Linder-Aronson, 1979b; S Linder-Aronson & Leighton, 1983). Linder-Aronson mostrou nas suas publicações que os adenóides sofrem uma redução de dimensão com o aumento da idade. O pico de crescimento dos adenóides ocorre entre os 4-6 anos de idade, seguindo-se uma regressão até por volta dos 10-11 anos, a qual é interrompida por um breve aumento de volume por volta dos 11 anos, retomando a sua regressão até atingir o tamanho observado no adulto. Destacou ainda o papel dos adenóides no desenvolvimento do hábito prolongado de respiração oral (Sten Linder-Aronson, 1970) e, mediante seguimento de 41 pacientes que realizaram adenoidectomia, verificou uma normalização das maloclusões previamente observadas: uma aproximação das dimensões transversais da arcada superior às do grupo controlo, uma rotação anterior do ângulo mandibular e desenvolvimento de alturas faciais mais reduzidas, também próximas às do grupo controlo. Destaca-se também que encontrou uma

concordância satisfatória entre o tamanho previsto pela medição de área na teleradiografia e o tamanho real verificado após adenoidectomia (Sten Linder-Aronson, 1973).

Orofaringe

A orofaringe estende-se desde o palato mole até ao bordo superior da epiglote (Gray, Standring & McHanwell, 2016). Na parede lateral da faringe existe um par de pregas anteriores e um par de pregas posteriores. O músculo palatoglosso dá origem à prega mais anterior, ligando a base da língua ao palato mole. O músculo palatofaríngeo forma a prega posterior, assim como parte da própria parede faríngea. Estes músculos são responsáveis pelo selamento da orofaringe durante a deglutição, impedindo a regurgitação do bolo alimentar para a cavidade oral. Entre os pilares palatinos encontra-se a fossa tonsilar, contendo a amígdala palatina (*palatine tonsil*), que incorpora o anel de *Waldeyer* (Gray, Standring & McHanwell, 2016).

Behfelt e colaboradores, incluindo Linder-Aronson, verificaram que, em comparação com um grupo controlo, crianças com as amígdalas palatinas hipertrofiadas (aumentadas) apresentavam, à semelhança da obstrução por adenóides hipertrofiados, uma extensão da cabeça e a língua numa posição mais ântero-inferior, o que se refletia num posicionamento mais inferior do osso hióide. Verificou-se maior rotação posterior mandibular, assim como um aumento na altura facial anterior total e anterior inferior em comparação com o grupo controlo (Behlfelt *et al.*, 1990).

Hipofaringe

A hipofaringe ou laringofaringe situa-se posteriormente à laringe ao longo de todo o seu comprimento, estendendo-se desde o bordo superior da epiglote até ao bordo inferior da cartilagem cricóide, onde dá continuidade ao esófago. Se por um lado é expectável que a respiração oral seja a via alternativa aquando de uma obstrução a nível do nariz ou da nasofaringe, por outro lado, uma obstrução a nível da hipofaringe terá o potencial de comprometer o fluxo aéreo independentemente deste ser proveniente de uma respiração nasal ou oral. Tais considerações ultrapassam os objetivos específicos deste trabalho, motivo pelo qual não se descreverá esta zona anatómica em maior detalhe.

1.3. Postura Craniocervical

A alteração da postura craniocervical é frequentemente observada em conjunto com a respiração oral crónica, nomeadamente uma extensão da cabeça em relação ao pescoço ou aumento do ângulo crânio-cervical (Behlfelt *et al.*, 1990).

Tal como a severidade de obstrução do fluxo respiratório nasal pode ser variável, também a necessidade de respiração oral pode ser mais ou menos acentuada. Será de esperar que as adaptações craniofaciais resultantes apresentem alguma variabilidade na sua severidade – algo que já na década de 70 se teorizava (Bushley, 1979 apud Streight, 2011).

Encontram-se também descritos na literatura resultados sobre os efeitos da correção de obstruções respiratórias na postura crânio-cervical em crianças. Num dos primeiros estudos sobre esta temática, que inclui 24 crianças entre os 4 e os 12 anos com indicação para adenoidectomia, observou-se uma redução do ângulo crânio-cervical após a execução da cirurgia (Solow & Grave, 1979 apud Streight, 2011). Também Ricketts observou uma flexão craniana média de aproximadamente 2° e elevação da língua e do osso hióide em 25 crianças dos 3 aos 12 anos de idade após a excisão dos adenóides e/ou amígdalas (Ricketts, 1979) através do (Streight, 2011).

Mais recentemente, num estudo controlado e com *follow-up* de um ano, foram avaliadas as alterações craniofaciais e dimensões nasofaríngeas em crianças com deficiência maxilar transversal, antes e depois de serem tratadas com recurso a expansão rápida palatina. Os autores verificaram uma redução significativa da flexão craniana, aumento da curvatura cervical e da dimensão nasofaríngea, em comparação com o grupo controlo – alterações essas que se mantiveram estáveis passado 12 meses (Tecco *et al.*, 2007).

Por outro lado, há que considerar também o efeito imediato da postura crânio-cervical nas dimensões faríngeas aquando do momento de aquisição da imagem radiográfica. A teleradiografia é considerada um método reprodutível atendendo que a aquisição de imagem seja realizada de forma padronizada, com a posição natural da cabeça mantida. Desvios desta posição podem resultar numa alteração das dimensões faríngeas (Hellsing, 1989).

Em suma, a postura craniocervical não deve ser dispensada da análise cefalométrica se os tecidos faríngeos forem objeto de estudo.

2. Perspetiva histórica da Modelação do Crescimento

Os primeiros registos da modelação aplicada ao crescimento, assim como do raciocínio inerente a muitos dos métodos de análise longitudinal atuais, têm pouco mais de 80 anos. Foi a revisão de Wishart (Wishart, 1938) a um estudo feito pelo mesmo e pelos seus pares na área da pecuária (Woodman *et al.*, 1936), que marcou o ponto de partida para métodos que seriam desenvolvidos apenas 50 anos mais tarde (Grimm *et al.*, 2016).

Woodman publicou os resultados de um estudo que avaliava as alterações na massa corporal de suínos sujeitos a três dietas diferentes. Analisou a massa dos animais antes de iniciar a experiência e 16 semanas depois, tendo utilizado a diferença como variável dependente para distinguir as alterações ocorridas em função do tipo de dieta, através de uma ANOVA (*Analysis of Variance*). A metodologia ANOVA foi inicialmente desenvolvida por Sir Ronald Fisher em 1918, quando trabalhava na Estação Experimental de Rothamsted, ao contactar com problemas de investigação na área da agricultura. Fisher explorou a comparação de um desfecho face a um fator de múltiplas categorias ou grupos, recorrendo à soma dos quadrados dos desvios de cada observação face a média geral e face à média do grupo. Assim, conseguiu distinguir vários componentes da variabilidade em experiências organizadas em blocos, metodologia que naturalmente se estendeu a desenhos experimentais variados e de complexidade crescente (Yates, 1964).

Voltando ao trabalho de Woodman, não tendo sido encontradas diferenças significativas entre grupos de suínos, os investigadores procederam com uma análise de covariância (ANCOVA), que incluía o peso inicial como covariável. Obtiveram, assim, diferenças significativas no ganho de massa entre os grupos, indo de encontro aos resultados que esperavam. Apesar da massa corporal dos animais ter sido registada semanalmente, apenas as medições inicial e final foram tidas em conta para a análise inferencial. Wishart era da opinião de que a análise das 17 observações repetidas traria resultados mais fiáveis sobre como a dieta poderia influenciar a velocidade de crescimento nos suínos, apesar de não ser ainda claro como poderia analisar as medições repetidas.

Wishart experimentou representar graficamente a variação da massa em função do tempo e encontrar uma função matemática adequada para representar o crescimento de cada animal. Optou por ajustar um polinómio quadrático na forma de $y_t = b_1 + b_2(t - 8) + b_3((t - 8)^2 - 24)$, no qual b_1 é a ordenada na origem, b_2 o termo referente ao crescimento

linear, que pode ser interpretado como a velocidade de crescimento médio por semana; e b_3 o termo referente ao crescimento quadrático que representava metade da velocidade de crescimento médio por semana, traduzindo um escalonamento da aceleração do crescimento (Grimm *et al.*, 2016). O investigador conseguiu desta forma reduzir a dimensionalidade dos dados a três aspetos que considerou relevantes e que descreveriam mais pormenorizadamente o processo de crescimento dos animais. Posteriormente, para determinar se existiriam diferenças no crescimento entre diferentes dietas, Wishart aplicou uma ANOVA utilizando o componente linear do crescimento como variável dependente, procedimento através do qual encontrou duas dietas significativamente diferentes entre as três.

Independentemente da técnica escolhida, os objetivos básicos de investigação com dados longitudinais são, na sua essência, transversais a qualquer estudo. Em 1979, foram delineadas as primeiras orientações referentes à aplicabilidade da investigação longitudinal, nomeadamente cinco bases lógicas sobre as quais esta deve assentar (Nesselroade & Baltes, 1979):

Rational 1 – A identificação de alterações intra-indivíduo, que podem apresentar padrões lineares ou não lineares.

Rational 2 – A identificação de alterações inter-indivíduo, enquadradas nas alterações ou estabilidade intra-indivíduo previamente detetadas.

Rational 3 – A avaliação de como as alterações em determinada variável precedem, covariam e/ou seguem comportamentos de outra(s) variável(i)s.

Rational 4 – A análise das causas ou determinantes das alterações intra-indivíduo identificadas no *rationale 1*, nomeadamente a identificação de fatores não estacionários (*time-varying*) e/ou mecanismos que impulsionam estas alterações, que podem ocorrer a diferentes velocidades em diferentes períodos de tempo.

Rational 5 – A análise das causas ou determinantes das alterações inter-indivíduo identificadas no *rationale 2*, nomeadamente a identificação de fatores estacionários (*time-invariant*) que distinguem os indivíduos entre si (ex. características demográficas, intervenções experimentais, etc.).

Mesmo com o avanço das técnicas de análise, estes fundamentos mantêm-se essenciais no enquadramento dos objetivos de qualquer investigação com dados longitudinais (Grimm *et al.*, 2016).

Os Modelos Lineares Hierárquicos aplicados a dados longitudinais, começaram por ser desenvolvidos na sequência da introdução de um algoritmo que permitia estimar componentes de covariância em dados não equilibrados, no início da década de 80 (Dempster *et al.*, 1977). Antes disso, os dados hierárquicos eram na generalidade abordados com técnicas de regressão linear simples, que não é adequada dada a existência de variância partilhada entre hierarquias. Após a sua introdução não tardaram a ser difundidos, nomeadamente com as publicações de Bryk & Raudenbush, assim como de Goldstein na década de 90 (Bryk & Raudenbush, 1992; Goldstein, 1995).

3. O Modelo Linear Hierárquico

Em várias áreas científicas, assim como na Medicina Dentária, é comum o delineamento de estudos e respetiva análise estatística considerar apenas uma unidade ou nível de análise – o “indivíduo”, o “espécime” ou a “observação”. Transversal a várias técnicas clássicas de análise estatística, paramétricas e não paramétricas, o requisito de independência entre observações ou indivíduos é frequentemente exigido aquando da realização de testes de hipóteses. Diz-se que determinados acontecimentos são independentes, se a informação acerca da realização de um acontecimento não alterar a probabilidade da realização de outro acontecimento.

Em termos formais: dados os acontecimentos A e B, com $P(A) > 0$ e $P(B) > 0$, se a probabilidade de A se verificar, for igual à probabilidade condicionada de A se realizar dado que B se realizou, $P(A) = P(A|B)$ os acontecimentos A e B dizem-se independentes (Carvalho, 2013).

Por outro lado, na presença de observações repetidas a um mesmo indivíduo (ex. antes e depois de determinado tratamento) e, como tal, não independentes, é possível aplicar testes apropriados para amostras emparelhadas, tais como o teste T-Student para amostras emparelhadas e o teste de Wilcoxon, quando se pretendem comparar apenas 2 amostras emparelhadas; ou como a ANOVA para medidas repetidas e o teste de Friedman, quando estamos perante três ou mais grupos emparelhados. No entanto, amostras ou grupos

constituídos por indivíduos distintos (medições não repetidas) nem sempre constituem observações independentes. Pressupor a independência entre observações que não o sejam pode alterar a probabilidade de rejeitar ou aceitar incorretamente uma hipótese nula em teste. Lissitz e Chardos (1975) demonstraram que a introdução de uma correlação positiva intra-grupo aumentava o erro Tipo I num teste de hipóteses recorrendo ao teste T-Student; e que, por outro lado, a introdução de uma correlação negativa aumentava o erro Tipo II (Lissitz & Chardos, 1975).

Como tal, torna-se relevante perceber se haverá outros níveis para além do “indivíduo” na amostra, nos quais as observações possam ser hierarquicamente segregadas. Indivíduos que tenham em comum determinadas características e possam ser agregados num “grupo” distinto dos remanescentes podem interagir entre si e influenciar as propriedades do grupo, o qual por sua vez influencia as propriedades individuais. Como tal, as variáveis que caracterizam os indivíduos podem ser observadas em diferentes níveis hierárquicos, nomeadamente ao nível do i) indivíduo; ii) grupo; iii) interagindo entre o nível do indivíduo e o nível do grupo (Marôco, 2018). A informação proveniente deste tipo de amostras pode também designar-se por *nested data* ou dados aninhados (Finch *et al.*, 2019). Para além de estimar incorretamente o nível de significância dos parâmetros e relevância das variáveis em estudo, a execução de uma análise pouco adequada a dados hierárquicos pode omitir relações relevantes nos diferentes níveis dos dados e resultar no ajustamento de um modelo incorreto. Estas relações hierárquicas requerem técnicas de análise hierárquicas ou multinível, nomeadamente modelação com Modelos Lineares Hierárquicos, MLH (*Hierarchical Linear Models* ou *Multilevel Modeling*) ou Modelos Lineares Mistos (*Linear Mixed Models*) (Marôco, 2018; Finch *et al.*, 2019).

O MLH constitui uma extensão do Modelo de Regressão Linear Simples, expresso pela equação (1).

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon . \quad (1)$$

Neste modelo simplificado, a variável dependente y (variável resposta) é expressa em função de uma única variável independente x (variável explicativa ou preditora) multiplicada pelo coeficiente de regressão β_1 . O termo β_0 denota a ordenada na origem (*intercept*) e ε refere-se aos erros ou resíduos do modelo, determinados pela variação entre

sujeitos. Assim, β_1 , que corresponde ao declive da reta de regressão, representa o quanto y varia por cada unidade de variação em x . Por outro lado, a média condicional de y toma o valor de β_0 sempre que x for nulo, valor este que é comum a todos os indivíduos da população de interesse no contexto da regressão a um único nível. No entanto, se forem considerados níveis superiores da população que organizem os indivíduos em grupos ou *clusters* distintos, y poderá tomar valores médios diferentes para $x = 0$ em cada *cluster* (Finch et al., 2019). Da mesma forma, também β_1 poderá tomar valores diferentes em cada cluster, assim como os restantes coeficientes de regressão (β_i), se mais do que uma variável independente (x_i) for incorporada no modelo (Regressão Linear Múltipla).

A incorporação de declives e ordenadas na origem específicos para cada grupo ou *cluster* na equação de regressão no primeiro nível hierárquico, traduz-se da seguinte forma

$$y_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}x_1 + \beta_{2j}x_{2ij} \dots \beta_{mj}x_m + r_{ij}, \quad (2)$$

Com $r_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ e r_{ij} independentes.

A notação ij refere-se ao i -ésimo indivíduo no j -ésimo grupo e considerando m variáveis preditoras x que caracterizam o indivíduo. Assim, é possível modelar β_{0j} e declives distintos para cada *cluster*. A equação acima (2) é também designada por modelo de nível 1, sendo o indivíduo – na generalidade da literatura de MLH, mas nem sempre, como se irá detalhar para o caso de modelos longitudinais – considerado como a unidade de nível 1 na estrutura de dados.

Por sua vez, o intercepto β_{0j} pode ser modelado por

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01}w_1 + \gamma_{02}w_2 \dots \gamma_{0k}w_k + u_{0j}, \quad (3)$$

Com $u_{0j} \sim N(0, \tau_{00})$ e u_{0j} independentes; u_{0j} são independentes dos r_{ij} ,

onde γ_{00} representa uma componente comum a todos os clusters. Pode dizer-se que γ_{00} representa um efeito fixo, permanecendo constante em todos os grupos, enquanto u_{0j} representa um efeito aleatório, variando entre os grupos. Comparando com o modelo (1) e admitindo que os *clusters* numa análise constituem apenas uma amostra aleatória de toda população de *clusters*, u_{0j} pode ser visto como um efeito residual em y_{ij} , semelhante ao efeito de r_{ij} .

O declive β_{1j} pode ser modelado por

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + \gamma_{11}w_1 + \gamma_2w_2 \dots \gamma_kw_k + u_{1j}, \quad (4)$$

Com $u_{1j} \sim N(0, \tau_{11})$ e u_{1j} independentes; u_{1j} são independentes dos r_{ij}

As equações (2) e (3) formam o modelo de nível 2 (nível *cluster* ie. escola, país, cuidador, através do qual os indivíduos podem ser agregados em grupos distintos). Assim, ao contrário da Regressão Linear Múltipla pelo Método dos Mínimos Quadrados Ordinários, os MLH não desprezam que o efeito de x em y pode variar no nível 2.

3.1. Estimação dos Parâmetros

O termo parâmetro refere-se à característica de uma população, o qual só poderá ser conhecido mediante avaliação de todos os membros que constituem tal população. As informações obtidas por dados amostrais permitem obter estimativas ou aproximações de determinado parâmetro, mediante aplicação de um estimador. A maioria dos algoritmos e *packages* para modelação estatística implementam um de dois métodos para estimar parâmetros desconhecidos: o Método dos Mínimos Quadrados (*Ordinary Least Squares*) ou o Método de Máxima Verosimilhança (*Maximum Likelihood*). No âmbito do MLH, nomeadamente no *package* nlme que será aplicado no presente trabalho, o último método é o utilizado.

Assumindo que se quer estimar o valor de um parâmetro θ e que para tal se observou valores x_1, x_2, \dots, x_n de uma variável aleatória X com função densidade $f(x, \theta)$, a função de densidade de probabilidade conjunta é dada pelo produto das densidades de cada uma das observações (Portugal, 1995),

$$L(\theta; x_1, x_2, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n f(x_i, \theta), \quad (5)$$

sendo conhecida como a função de verosimilhança. Esta função fornece a verosimilhança (*likelihood*) relativa a determinados valores x_1, x_2, \dots, x_n que a variável aleatória X assume. Interessa escolher o vetor $\hat{\theta}$ para o qual a probabilidade de obter tal amostra seja máxima, o que se obtém pela maximização da função de verosimilhança em respeito a $\hat{\theta}$. A forma de o fazer é igualar a zero as derivadas parciais da função e achar o vetor que resolve o conjunto de equações. Na literatura encontra-se este procedimento descrito utilizando o logaritmo

natural da função ($\ln L$), por ser mais simples e produzir os mesmos resultados que a maximização da função original,

$$\frac{\partial \ln L}{\partial \theta} = S(\theta). \quad (6)$$

Tem-se ainda que $\hat{\theta}$ é um estimador consistente, assintoticamente normalmente distribuído e com variância $[I(\theta)]^{-1}$, considerando que a matriz de informação \mathbf{I} é dada por

$$E\left(-\frac{\partial^2 \ln L}{\partial \theta \partial \theta'}\right) = I(\theta). \quad (7)$$

Considerando o modelo de regressão simples

$$y_i = \beta x_i + r_i \quad (8)$$

$$r_i \sim N(0, \sigma^2)$$

A função densidade de y_i e do erro r_i são dadas por

$$f(y_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(y_i - \beta x_i)^2\right] \quad (9)$$

$$f(u_i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{u_i^2}{2\sigma^2}\right), \quad (10)$$

para $i = 1, 2, \dots, n$.

Para se obter os estimadores de máxima verosimilhança de β e σ^2 é necessário igualar as primeiras derivadas das equações acima a zero, obtendo-se

$$\hat{\beta} = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i x_i)}{\sum_{i=1}^n x_i^2} \quad (11)$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \beta x_i)^2}{n} \quad (12)$$

Recorrendo à matriz de informação e calculando as segundas derivadas,

$$\frac{\partial^2 \ln L}{\partial \beta^2} = -\frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n x_i^2 \quad (13)$$

$$\frac{\partial^2 \ln L}{\partial (\sigma^2)^2} = \frac{n}{2} \frac{1}{(\sigma^2)^2} - \frac{1}{(\sigma^2)^3} \sum_{i=1}^n (y_i - \beta x_i)^2 \quad (14)$$

$$\frac{\partial^2 \ln L}{\partial \beta \partial \sigma^2} = - \frac{1}{(\sigma^2)^2} \sum_{i=1}^n (y_i - \beta x_i) x_i, \quad (15)$$

É possível obter a matriz de informação avaliada no máximo e a sua inversa

$$I(\theta) = \begin{bmatrix} \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2}{\sigma^2} & 0 \\ 0 & \frac{n}{2} \frac{1}{(\sigma^2)^2} \end{bmatrix} \quad (16)$$

$$[I(\theta)]^{-1} = \begin{bmatrix} Var(\hat{\beta}) & 0 \\ 0 & Var(\hat{\sigma}^2) \end{bmatrix} \quad (17)$$

Todavia, frequentemente o sistema de equações gerado pelas condições de primeira ordem é não-linear, levando a que a maximização seja realizada por um processo numérico. Tais processos podem ser concretizados computacionalmente, com um algoritmo que permita otimizar o valor dos parâmetros no período t+1 em função dos mesmos no período t. Este processo recursivo é realizado até determinado critério de convergência, obtendo-se então o máximo para a função de verosimilhança.

3.2. Modelar Dados Longitudinais com MLH

A aplicação de modelos lineares hierárquicos na análise de dados longitudinais tem várias particularidades a nível da sua aplicação e interpretação.

Distinguem-se duas particularidades especialmente importantes e que podem gerar alguma confusão na modelação de dados longitudinais após consulta de materiais sobre MLH:

- i) Em primeiro lugar, os dados devem ser organizados de forma que observações distintas constem em diferentes linhas, para um mesmo indivíduo (formato *long*). Esta estrutura pode ser aplicada desde o registo inicial dos dados, mas pode também ser realizada uma reestruturação dos dados *à posteriori*, um processo relativamente célere quando aplicadas ferramentas próprias disponíveis pela maioria dos *softwares* de análise.
- ii) Em segundo lugar, no MLH longitudinal, o indivíduo representa o nível 2 da estrutura dos dados. Pode considerar-se que o indivíduo constitui um grupo e a

variável que identifica o instante temporal representa o nível 1. A introdução de um nível hierárquico adicional é também possível, conduzindo-se nesse caso ao ajustamento de um modelo linear hierárquico com três níveis.

Denota-se ainda que, geralmente, os resíduos apresentam formas exclusivas a este tipo de dados, refletindo frequentemente uma estrutura mais complexa do que a generalidade dos MLH. A aplicação dos MLH a dados longitudinais não é exclusiva a relações lineares e pode ser adaptada a ajustamentos quadráticos, cúbicos e outros comportamentos não lineares ao longo do tempo. Esta versatilidade é realmente útil, pois permite averiguar como determinados parâmetros variam ao longo do tempo e incorporá-los no desfecho individual (Finch *et al.*, 2019).

A aplicação de MLH a dados longitudinais apresenta também várias vantagens em relação a métodos tradicionais, nomeadamente em relação à ANOVA para medidas repetidas:

- proporciona um ajustamento simultâneo de discrepâncias intra-indivíduo e inter-indivíduo;
- permite análise de bases de dados com observações omissas;
- não requer validação do pressuposto de esfericidade;
- e possibilita a incorporação de variáveis independentes nos vários níveis do modelo (instante temporal, indivíduo e *cluster*).

3.2.1. O Modelo Nulo

Na construção e comparação de modelos em MLH é comum recorrer primeiramente ao modelo nulo (*null model* ou *unconditional means model*), expressão (18), o qual decompõe a variância total de y na variância proveniente dos valores individuais (σ^2) e na que tem origem nos clusters (τ_{00}). Para dados longitudinais poderá descrever-se (Natis, 2001; Finch *et al.*, 2019)

$$\begin{aligned} y_{it} &= \beta_{0i} + r_{it} \\ \beta_{0i} &= \gamma_{00} + u_{0i}, \end{aligned} \tag{18}$$

onde a notação it discrimina o t -ésimo instante temporal (nível 1) e o i -ésimo indivíduo (nível 2). A partir do modelo nulo, sem quaisquer variáveis predictoras, geralmente é possível determinar se a regressão MLH é apropriada para os dados ou se poderá usar um método mais simples como a Regressão Linear Múltipla. O modelo nulo contém apenas a média

geral do desfecho y (γ_{00} , componente fixo) e a variância no nível 1 e nível 2, podendo ser utilizado para testar se esta média é diferente entre clusters. Note-se que, em dados longitudinais, este primeiro teste de hipóteses diz respeito ao indivíduo ($H_0: \gamma_{00} = a$ para $\forall i$), pelo que será de esperar a sua rejeição.

3.2.2. O Modelo com Intercepto Aleatório

Em seguida procede-se com o ajustamento do modelo de regressão que admite um preditor de nível 1, mantendo o seu declive fixo. Neste modelo de regressão apenas o intercepto é considerado aleatório (*random intercept model*), sendo descrito por

$$\begin{aligned} y_{it} &= \beta_{0i} + \beta_{1i} X_{1it} + r_{it} & (19) \\ \beta_{0i} &= \gamma_{00} + u_{0i} \\ \beta_{1i} &= \gamma_{10}. \end{aligned}$$

Neste passo pretende-se incorporar no modelo hierárquico longitudinal a variável que discrimina o instante temporal, X_1 , supondo que o seu coeficiente ou declive é constante ($H_0: \tau_{11} = 0$). De outra forma, o modelo com intercepto aleatório assume que a relação entre y e o tempo é constante para todos os indivíduos.

3.2.3. O Modelo de Declives Aleatórios

Pode ser mais adequado permitir que β_{1i} varie aleatoriamente e considerar assim um modelo de declives aleatórios,

$$\begin{aligned} y_{it} &= \beta_{0i} + \beta_{1i} X_{1it} + r_{it} & (20) \\ \beta_{0i} &= \gamma_{00} + u_{0i} \\ \beta_{1i} &= \gamma_{10} + u_{1i}. \end{aligned}$$

Este modelo admite que tanto o intercepto, β_{0i} , como o coeficiente ou declive β_{1i} , variam aleatoriamente ($\tau_{00} \neq 0 \cup \tau_{11} \neq 0$). O modelo com intercepto e declives aleatórios assume que a relação entre y e o tempo varia aleatoriamente entre os indivíduos.

3.2.4. Preditores para o Modelo de Nível 2

No modelo de nível 2, o intercepto e os declives de nível 1 são modelados como respostas, com o objetivo de encontrar preditores que expliquem a variabilidade de β_{0i} e de β_{1i} para cada instante t .

$$\begin{aligned} y_{it} &= \beta_{0i} + \beta_{1i} X_{1it} + r_{it} \\ \beta_{0i} &= \gamma_{00} + \gamma_{01} W_{1i} + u_{0i} \\ \beta_{1i} &= \gamma_{10} + \gamma_{11} W_{2i} + u_{1i} \end{aligned} \tag{21}$$

Neste caso, o termo u_{0i} denota os erros do intercepto, representando a diferença entre o valor médio geral de y e a o valor médio de y após controlar para o preditor W_1 .

A inclusão de variáveis explicativas no modelo de β_{1i} evidencia como o efeito de uma característica individual pode modificar o efeito de uma característica do instante na variável resposta (ou vice-versa), potenciando ou reduzindo o mesmo. Existe assim o aparecimento de termos de interação entre os modelos de níveis distintos.

Recordando que no caso de modelos longitudinais o indivíduo é tratado como nível 2 na estrutura hierárquica e tendo em conta que os $\beta_{0i}, \beta_{1i}, \dots, \beta_{ki}$, podem variar para cada um dos $i = 1, \dots, n$ indivíduos/*clusters*, para $x = 1, \dots, k$ variáveis independentes medidas no nível 1, em MLH estes são designados por coeficientes aleatórios (*random coefficients*). Por outro lado, $\gamma_{00}, \gamma_{01}, \gamma_{11}$, os coeficientes de nível 2 são considerados coeficientes fixos (*fixed coefficients*), uma vez que se consideram transversais a todos os indivíduos ou classes do nível 2. Nos modelos longitudinais, os coeficientes aleatórios discriminam a relação y - variável tempo, enquanto os coeficientes fixos discriminam a relação indivíduo - variável tempo.

Por outro lado, também é possível distinguir uma componente fixa e uma componente aleatória no modelo hierárquico, sendo a última composta pelos termos de variância $r_{it} + u_{0i} + u_{1i}$, e lembrando que u_{0i} e u_{1i} são erros ou resíduos do nível 2, que contabilizam a variabilidade de β_{0i} e β_{1i} não explicada pelos preditores do mesmo nível hierárquico.

3.3. Coeficiente de Correlação Intraclasse

No âmbito dos MLH, o ICC é a proporção da variância entre clusters relativamente à variância total, dada por

$$ICC = \rho = \frac{\tau_{00}}{\tau_{00} + \sigma^2}. \quad (22)$$

A variância entre (*between*) clusters é representada por τ_{00} e a variância intra-cluster (*within*) por σ^2 . Quando a variância total é considerável ($ICC > 0,1$), considera-se que existe um efeito de nível 2 relevante, sendo aconselhável um ajustamento com MLH. Caso contrário, é adequado ajustar um Modelo Linear Generalizado considerando apenas o nível 1 dos dados.

Na prática podemos obter a estimativa pontual do ICC ($\hat{\rho}$) aplicando à expressão (22) as estimativas para σ^2 e τ_{00} . A variância intra-cluster pode ser estimada a partir de uma amostra aplicando a seguinte fórmula

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_{j=1}^C (n_j - 1) S_j^2}{N - C} \quad (23)$$

e tendo em conta que

$$S_j^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} (y_{ij} - \bar{y}_j)^2}{(n_j - 1)}. \quad (24)$$

Assim, na expressão (24) consideramos que n_j é a dimensão do cluster j , N é a dimensão amostral total e C é o número total de *clusters*, obtendo-se, na prática, uma média ponderada das variâncias intra-cluster. Note-se que esta expressão simplificada é aplicável em amostras com *clusters* de iguais dimensões (Finch *et al.*, 2019).

De forma análoga, é possível estimar τ_{00} pela fórmula

$$\tau_{00} = S_B^2 - \frac{\hat{\sigma}^2}{\tilde{n}} \quad (25)$$

considerando que

$$S_B^2 = \frac{\sum_{j=1}^C n_j (\bar{y}_j - \bar{y})^2}{\tilde{n}(C - 1)} \quad (26)$$

e que

$$\tilde{n} = \frac{1}{C - 1} \left[N - \frac{\sum_{j=1}^C n_j^2}{N} \right]. \quad (27)$$

Outra ferramenta utilizada para determinar se o MLH é adequado para ajustamento dos dados é o “efeito do *design*” hierárquico, *deff* (Marôco, 2018).

$$deff = 1 + (n_c - 1) \times \rho, \quad (28)$$

onde n_c representa a dimensão média dos *clusters*. A expressão (28), que inclui também o ICC, permite averiguar o efeito a nível da subestimação dos erros padrão dos coeficientes de regressão linear, embora seja apenas adequada para amostras com *clusters* de $n_j \geq 10$ e se não for necessário testar os efeitos dos preditores de nível superior a 1. Recomenda-se um ajustamento de MLH para valores $deff > 2$ (Marôco, 2018).

3.4. Estrutura de Erros

O ajustamento de dados longitudinais através de MLH não requer uma estrutura de erros específica, ao contrário do que acontece quando se realiza uma ANOVA para Medidas Repetidas, sob a qual se assume o pressuposto de esfericidade. Sob esta condição, as variâncias das diferenças entre todos os pares de níveis de observações são iguais, havendo pelo menos três instantes de medições repetidas.

No ajustamento com MLH é possível aplicar várias estruturas de covariância nos dados e verificar qual se adequa melhor. Esta etapa deve ser realizada primeiramente no modelo de nível 1, antes de incorporar preditores de hierarquia superior, de forma a não interferir nos testes de significância subsequentes (Bliese, 2013).

Podemos admitir que a variância é constante em todos os níveis do preditor de efeitos aleatórios, que a variância é diferente em cada nível do preditor ou testar a aplicação de estruturas específicas. Abaixo se exemplificam apenas algumas das estruturas mais comuns e disponíveis na maioria dos *softwares* de análise para modelos mistos (Kincaid, 2005).

A destruturação (forma “*unstructured*”) permite que todos os termos sejam diferentes:

$$\begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \sigma_{13} & \sigma_{14} \\ \sigma_{12} & \sigma_2^2 & \sigma_{23} & \sigma_{24} \\ \sigma_{13} & \sigma_{23} & \sigma_3^2 & \sigma_{34} \\ \sigma_{14} & \sigma_{24} & \sigma_{34} & \sigma_4^2 \end{bmatrix}$$

A estrutura autorregressiva apresenta variâncias homogêneas e correlações que diminuem exponencialmente com o distanciamento das observações, sendo representada por

$$\begin{bmatrix} \sigma_A^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_B^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{AB}^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_{AB}^2 \end{bmatrix}$$

A estrutura de simetria composta assume que a correlação entre duas medições separadas existe, e é constante independentemente de estarem mais ou menos distantes uma da outra.

$$\begin{bmatrix} \sigma^2 + \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma^2 + \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma^2 + \sigma_1^2 & \sigma_1^2 \\ \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma_1^2 & \sigma^2 + \sigma_1^2 \end{bmatrix}$$

3.5. Pressupostos do MLH

Transversal à aplicação de várias técnicas de modelação, também para o MLH devem ser validados alguns pressupostos de forma a garantir a fiabilidade das estimativas (Marôco, 2018; Finch et al., 2019). Assim, a validade da modelação linear hierárquica assenta sobre os seguintes requisitos

- os erros ou resíduos de nível 1, r_{ij} , apresentam distribuição Normal de média 0 e variância σ^2 constante ($r_{ij} \sim N(0, \sigma_j)$);
- os resíduos de nível 2, u_{0j} e u_{1j} são independentes entre *clusters*, apresentam distribuição Normal de média 0 e variâncias σ_{00}^2 e σ_{11}^2 respetivamente ($u_{0j} \sim N(0, \sigma_{00})$, $u_{1j} \sim N(0, \sigma_{11})$);
- a covariância entre os resíduos de nível 1 (r_{ij}) e u_{0j} ou u_{1j} é nula ($Cov(r_{ij}, u_{0j}) = Cov(r_{ij}, u_{1j}) = 0$), ou seja, os resíduos do nível 1 e nível 2 devem ser independentes entre si, caso contrário, à semelhança da regressão linear múltipla, deve suspeitar-se

de outras variáveis independentes ou termos de interação relevantes que melhor expliquem a variabilidade de Y .

- a covariância entre u_{0j} e u_{1j} toma o valor de σ_{01} ($Cov(u_{0j}, u_{1j}) = \tau_{01}$), valor que pode ser não nulo;

3.6. Diagnóstico do MLH

De uma forma geral, mediante execução dos procedimentos de diagnóstico de MLH pretende-se responder a algumas questões:

1. Os preditores que explicam a componente fixa do modelo são adequados?
2. Os preditores que explicam a componente aleatória do modelo são adequados?
3. Os resíduos de nível 1 apresentam variância constante?
4. Os resíduos de nível 1 têm distribuição normal?
5. Os coeficientes aleatórios de nível 2 são normalmente distribuídos com média 0?
6. Os coeficientes aleatórios de nível 2 apresentam matriz de covariância constante?

Tal como para a Regressão Linear Múltipla, a avaliação dos pressupostos do MLH passa também pela análise dos resíduos. Os termos “erros” e “resíduos” são frequentemente utilizados indistintamente para designar o mesmo conceito. Por outro lado, também se encontra a aplicação do termo “erros” (r_{ij}, u_{0j}, u_{1j}) para descrever as diferenças entre o valor real e o valor estimado; enquanto o termo “resíduos” é utilizado para descrever o seu estimador ($\hat{r}_{ij}, \hat{u}_{0j}, \hat{u}_{1j}$), designando as diferenças entre os valores observados nos dados e os valores estimados ou preditos pelo modelo.

Como detalhado anteriormente, o MLH incorpora erros em mais do que um nível hierárquico, havendo assim a considerar na análise dos pressupostos os resíduos de nível 1 (\hat{r}_{ij}) e os resíduos de nível 2 (\hat{u}_j). Note-se que uma falha num dos níveis do modelo pode ser detetada na análise dos resíduos de outro nível hierárquico, atendendo à relação entre hierarquias. A literatura recomenda assim uma análise “ascendente” dos resíduos, começando com a validação dos resíduos de nível 1 e, após concluir que o nível 1 está a ser adequadamente descrito no modelo, prosseguir com a análise dos resíduos de nível 2. Embora não seja abordada neste trabalho, encontra-se também descrita na literatura uma metodologia alternativa, que envolve a rotação dos resíduos para que o confundimento entre níveis seja mínimo (Loy, 2013).

3.6.1. Resíduos de Nível 1

A estimativa dos resíduos de nível 1 é dada por

$$\hat{r}_{ij} = \hat{y}_i - \mathbf{X}_i \hat{\beta} - \mathbf{W} \hat{\gamma}_i. \quad (29)$$

Existem dois tipos de resíduos de nível 1, atendendo à forma como os coeficientes β e γ são estimados. O Método dos Mínimos Quadrados (LS, *Least Squares*) envolve o ajustamento de um modelo linear distinto em cada cluster. Os resíduos de nível 1 do tipo LS não sofrem confundimento com os resíduos de hierarquia superior. No entanto, para *clusters* de pequenas dimensões estas estimativas podem não ser fiáveis. Recordando que no MLH longitudinal cada grupo é um indivíduo i ao qual foram feitas t observações e, como tal, geralmente constituem grupos de pequenas dimensões. Nesses casos é mais adequado analisar os resíduos obtidos pelo Método Bayesiano Empírico (EB, *Empirical Bayes*). Estes resíduos são estimados pelo Método de Máxima Verosimilhança Condicional e sofrem confundimento entre níveis.

3.6.2. Resíduos de Nível 2

Os resíduos de nível 2 podem também ser estimados pelos mesmos métodos descritos para os resíduos de nível 1. Enquanto no nível 1 a preferência é pelo método LS, para o nível 2 dá-se preferência ao método EB. Os resíduos estimados por este método geralmente apresentam melhor desempenho na pesquisa de variáveis preditoras adicionais, enquanto os resíduos LS geralmente apresentam-se mais dispersos nos diagramas entre resíduos e variáveis explicativas omitidas do modelo.

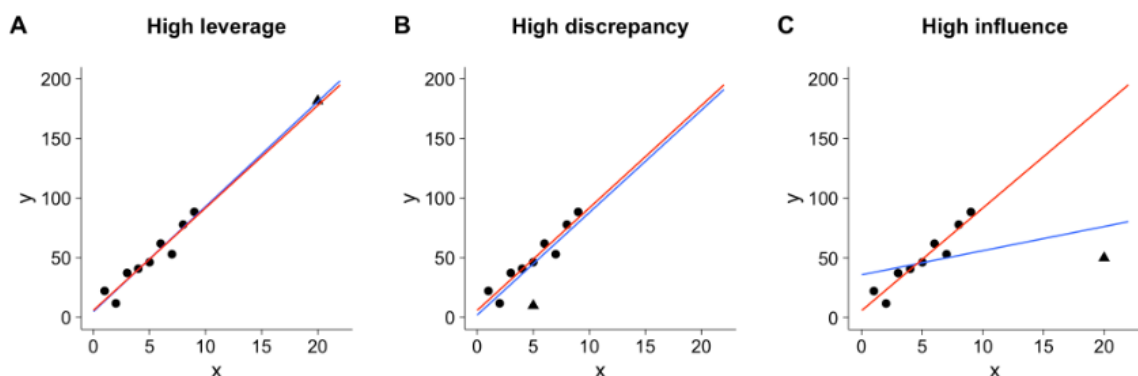
A análise de resíduos de nível 2 contribui para identificar variáveis preditoras adicionais para o modelo; verificar a linearidade das variáveis preditoras de nível 2; e avaliar se os resíduos de nível 2 seguem uma distribuição normal (Loy & Hofmann, 2014).

3.6.3. Outliers e Valores Influentes

Aquando do ajustamento de modelos de regressão, podem existir observações que não são bem explicadas pelo modelo, as quais se denominam de *outliers*. Por outro lado, podem existir observações ou até grupos que apresentam impacto excessivo nas estimativas, os quais se denominam de observações influentes. Num diagrama de dispersão que ilustre o caso de regressão linear simples, um ponto mais isolado ou afastado dos demais poderá eventualmente ser um *outlier*, uma observação influente ou até ambos.

É comum encontrar o termo *outlier* para descrever quaisquer pontos que se destacam dos restantes. Um ponto pode destacar-se dos demais pela sua posição no eixo das abcissas (preditor x) e/ou no eixo das ordenadas (desfecho y). Quando uma observação se destaca das outras no eixo x (Figura II.1, A) esta constitui um ponto de “alavancagem” ou *leverage point*. Por outro lado, quando esta se destaca das outras pelo seu valor de y , pode dizer-se que apresenta discrepância elevada (Figura II.1, B). O termo *outlier* deve ser mais precisamente utilizado para descrever estes casos de pontos discrepantes. Isoladamente, nem a discrepância, nem a *leverage* produzem uma observação influente. No entanto, a influência de um ponto no ajustamento da reta de regressão é dada pelo produto entre discrepância e *leverage* (Field *et al.*, 2012; Bergman, 2015).

Figura II.1 Diagramas de dispersão exemplificativos de observações com (A) *leverage* elevada; (B) discrepância elevada e (C) influência elevada.



(Bergman, 2015)

No MLH pode avaliar-se a influência de uma observação a nível dos valores preditos (\widehat{y}_{ij}), dos efeitos fixos (estimativas e precisão) e dos componentes aleatórios (variância) do modelo (Loy, 2013).

Influência nos Valores Preditos

A influência nos valores \widehat{y}_{ij} pode ser exercida quer pelos efeitos fixos quer pelos efeitos aleatórios do modelo. Assumindo que a estrutura de covariância de y é fixa ($\text{Var}(y_i - \mathbf{X}_i\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{V}_i$), a matriz *hat* \mathbf{H}_i fornece a *leverage* no nível i e dada pela soma das matrizes \mathbf{H}_{1i} (*leverage* dos efeitos fixos) e \mathbf{H}_{2i} (*leverage* dos efeitos aleatórios). Como descrito por Demidenko & Stunkel (2005) tem-se que

$$\mathbf{H}_{1i} = \mathbf{X}_i(\mathbf{X}_i'\mathbf{V}_i^{-1}\mathbf{X}_i)^{-1}\mathbf{X}_i'\mathbf{V}_i^{-1} \quad (30)$$

$$\mathbf{H}_{2i} = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}'_i \mathbf{V}_i^{-1} (\mathbf{I} - \mathbf{H}_{1i}). \quad (31)$$

Considerando a equação acima, a leverage dos efeitos aleatórios depende da leverage dos efeitos fixos. Nobre & Singer (2011) (Nobre & Singer, 2011) apresentam uma equação alternativa para o cálculo de \mathbf{H}_{2i} sem recorrer a \mathbf{H}_{1i} e evitar assim o confundimento entre níveis hierárquicos do modelo, (Nobre & Singer, 2011)

$$\mathbf{H}_{2i}^* = \mathbf{Z}_i \mathbf{D} \mathbf{Z}'_i \quad (32)$$

Nas matrizes \mathbf{H}_{1i} , \mathbf{H}_{2i} e \mathbf{H}_{2i}^* , a leverage da observação j pode ser encontrada no j -ésimo elemento da diagonal. A magnitude da leverage de uma observação pode ser diretamente avaliada, enquanto a leverage de um grupo i deve ser ponderada pela dimensão do respetivo grupo.

Influência nas Estimativas dos Efeitos Fixos

A influência de uma observação nas estimativas dos efeitos fixos pode ser observada aquando da eliminação da i -ésima observação de um nível. Tal como na regressão linear, a distância de Cook pode também ser aplicada no diagnóstico de MLH para medir o efeito da remoção de uma observação nas estimativas dos efeitos fixos (Loy, 2013)

$$C_i(\hat{\beta}) = (\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(i)})' (\mathbf{X} \hat{\mathbf{V}}^{-1} \mathbf{X}') (\hat{\beta} - \hat{\beta}_{(i)}) / p, \quad (33)$$

Onde o subscrito (i) denota a eliminação da observação ou grupo i .

Pela equação acima, a distância de Cook atribui igual peso a todos os coeficientes fixos. Pode alternativamente ser explorada a influência de determinada observação em apenas um coeficiente fixo ou um grupo mais reduzido de coeficientes fixos. Para tal, considera-se \mathbf{B} o subconjunto de s coeficientes β , dado por $\mathbf{B} = \mathbf{L}' \beta$ e tem-se que a influência parcial é dada por (Loy, 2013)

$$C_i(\hat{\mathbf{B}}) = (\hat{\mathbf{B}} - \hat{\mathbf{B}}_{(i)})' \left(\mathbf{L}' (\mathbf{X} \hat{\mathbf{V}}^{-1} \mathbf{X}')^{-1} \mathbf{L} \right) (\hat{\mathbf{B}} - \hat{\mathbf{B}}_{(i)}) / s, \quad (34)$$

Influência Na Precisão Dos Efeitos Fixos

Quando uma observação ou grupo tem impacto em $Var(\hat{\beta})$, tal pode ser detetado com recurso ao rácio de covariância ou aos traços das matrizes de covariância. Ambas as

estatísticas comparam a variância da matriz de $\hat{\beta}$ com e sem uma i -ésima observação ou grupo de interesse e podem ser determinadas da seguinte forma (Loy, 2013)

$$COVTRACE_i(\hat{\beta}) = \left| \text{trace} \left(\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta})^{-1} \widehat{\text{Var}}(\hat{\beta}_{(i)}) \right) - p \right| \quad (35)$$

$$COVRATIO_i(\hat{\beta}) = \det \left(\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta}_{(i)}) \right) \cdot \det \left(\widehat{\text{Var}}(\hat{\beta}) \right)^{-1}. \quad (36)$$

Influência Na Variância

Os componentes de variância têm influência nos componentes fixos do modelo. Como tal, é recomendado pela literatura iniciar a avaliação de observações influentes por esta vertente, mesmo que não seja o objetivo primário da análise. Considerando θ o vetor dos componentes de variância, pode recorrer-se à distância de Cook para medir a influência de determinada observação/grupo (i) que seja experimentalmente eliminado do modelo (Christensen *et al.*, 1992; Loy, 2013),

$$C_i(\theta) = (\hat{\theta} - \hat{\theta}_{(i)})' \widehat{\text{Var}}(\hat{\theta}) (\hat{\theta} - \hat{\theta}_{(i)}). \quad (37)$$

A alteração na variância relativa (RVC) pode também ser comparada para cada componente de variância, a qual deve ser próxima de 0 quando a i -ésima observação ou grupo não é considerada influente nos componentes de variância (Dillane, 2006; Loy, 2013).

$$RVC_i(\theta_i) = \frac{\widehat{\theta}_{i(i)}}{\hat{\theta}_i} - 1. \quad (38)$$

3.6.1. Qualidade do Ajustamento

Existem vários indicadores que permitem a comparação entre ajustamentos mais ou menos adequados. O AIC, *Akaike's Information Criterion* (Akaike, 1974), e o BIC, *Schwartz's Bayesian Criterion* (Schwarz, 1978), são dois indicadores frequentemente empregues durante a construção de MLH, e que apresentam as seguintes equações (Ferron *et al.*, 2004)

$$AIC = \log(L) - q \quad (39)$$

$$BIC = \log(L) - (q \log(N - p))/2 \quad (40)$$

onde q é o número de parâmetros de covariância, N é o tamanho da amostra e p é o número de preditores.

O melhor ajustamento será aquele que explica a quantidade maior de variação utilizando o número mínimo de preditores, que geralmente é representado pelo valor mais reduzido de AIC e BIC. Frequentemente ambos os indicadores apontam para o mesmo ajustamento, embora haja casos em que a interpretação do ajustamento diferente entre os indicadores. O favorecimento de um indicador em virtude do outro deve ter em conta as circunstâncias do ajustamento. Na sua introdução por Akaike, o AIC foi construído de forma a quantificar a precisão de um ajustamento através da minimização da divergência de Kullback-Leibler entre o modelo “verdadeiro” e os modelos candidatos. É uma ferramenta mais adequada quando o propósito do ajustamento é de previsão. Por outro lado, o indicador BIC tem melhor desempenho que o AIC na determinação do melhor modelo quando este de facto se encontra na amostra de modelos a avaliar, tornando-se mais adequado quando o propósito do modelo é de descrição (Chakrabarti & Ghosh, 2011).

III. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Desenho do Estudo

O presente trabalho descreve um estudo de desenho retrospectivo observacional, com dados aninhados por indivíduo, decompostos em três instantes longitudinais distintos.

2. Amostra

Com vista ao cumprimento dos objetivos estabelecidos, optou-se por realizar uma amostragem por conveniência, com recurso a imagens disponibilizadas pelo repositório *online* da *AAOF Craniofacial Growth Legacy Collection*.

Foi realizada uma pesquisa demográfica no repositório atendendo aos seguintes critérios: idade aquando da primeira teleradiografia abaixo dos 8 anos; e idade aquando da última teleradiografia acima dos 17 anos. Foram identificados 354 participantes nestas condições. Os critérios de inclusão consistiam na presença de radiografia pré-pico (CS1-2), pico (CS3) e pós-pico de crescimento (CS4-6), de acordo com o estadio de maturação esquelética avaliado pela maturação das vértebras cervicais (Baccetti *et al.*, 2005). Os critérios de exclusão consistiam na realização de tratamento ortodôntico, posição de boca aberta, impossibilidade de visualização das estruturas a avaliar ou de referências para calibração das radiografias. Um total de 157 indivíduos reuniam os critérios de inclusão e exclusão.

As radiografias identificadas pela investigadora principal para o pico de crescimento (CS3) foram examinadas por uma segunda avaliadora (J.G.) e quaisquer discordâncias foram discutidas previamente à inclusão das imagens na amostra. A radiografia pré-pico escolhida para cada indivíduo consistia na melhor radiografia disponível entre os 7 e 8 anos de idade. A radiografia pós-pico escolhida consistia na melhor radiografia disponível após o pico, o mais próximo possível dos 18 anos de idade.

3. Recolha dos Dados

A análise cefalométrica incluiu os pontos e retas descritos na Tabela III.1, Tabela III.2, Figura III.1 e Figura III.2, tendo sido realizada com recurso ao *software* Facad (versão 3.12.1.1653, Ilexis AB, Suécia). A calibração das imagens foi realizada seguindo as instruções publicadas no repositório da *American Association of Orthodontists Foundation* (AAOF, 2020). Após marcação dos pontos cefalométricos e delineamento da área das estruturas faríngeas relevantes (Figura III.3), foram extraídos os *outputs* .xlsx para cada imagem. A compilação dos *outputs* para a base de dados foi realizada com recurso à

funcionalidade *Power Query* do Microsoft Excel (Microsoft Office Excel 2016, Redmond, USA).

Tabela III.1 Definição dos pontos utilizados na análise cefalométrica.

Abreviatura	Definição
N	<i>Nasion</i> , o ponto mais anterior da sutura frontonasal no plano sagital mediano
S	<i>Sella</i> , o centro da sela turca
Ba	<i>Basion</i> , o ponto mais pósterio-inferior na margem anterior do <i>foramen magnum</i>
aa	O ponto mais anterior da primeira vértebra cervical (atlas) no plano sagital mediano
Ptm	O ponto mais inferior da fissura pterigomaxilar
cv2ip	O ponto mais pósterio-inferior do corpo da segunda vértebra cervical
cv2tg	O ponto no processo odontóide da segunda vértebra cervical tangente à reta OPT
cv4ip	O ponto mais pósterio-inferior do corpo da quarta vértebra cervical
vi	O ponto inferior para a linha vertical de referência
vs	O ponto superior para a linha vertical de referência
Ar	<i>Articulare</i> , o ponto da interseção da margem posterior do ramo mandibular com a margem exterior da base craniana
Go	<i>Gonion</i> , ponto anatômico correspondente ao ápex da máxima curvatura do ângulo goníaco mandibular
Me	<i>Menton</i> , o ponto mais inferior do mento ósseo
OLa	<i>Occlusal line anterior point</i> , o ponto mais anterior e inferior do primeiro pré-molar superior definitivo (ou, na sua ausência, do primeiro molar decíduo superior)
OLp	<i>Occlusal line posterior point</i> , o ponto mais anterior e inferior do primeiro molar superior definitivo (ou, na sua ausência, do segundo molar decíduo superior)
pns	<i>Posterior nasal spine</i> , o ponto mais posterior da maxila, que corresponde à espinha nasal posterior
ans	<i>Anterior nasal spine</i> , o ponto mais anterior da maxila, que corresponde à espinha nasal anterior
spt	<i>Soft palate tip</i> , o ponto mais inferior do palato mole
E	<i>Epiglottis</i> , o ponto mais superior da epiglote
ppw1	O ponto de interseção entre a reta PP e a parede faríngea posterior
ppw2	O ponto de interseção entre a parede faríngea posterior e uma reta paralela a PP que passa por spt
ppw3	O ponto de interseção entre a parede faríngea posterior e uma reta paralela a PP que passa por E

(Beni Solow & Tallgren, 1976; Ansar et al., 2015; Uslu-Akcam, 2017; Baka & Fidanboy, 2021)

Figura III.1 Representação gráfica dos pontos utilizados na análise cefalométrica.



Tabela III.2. Definição das retas utilizadas na análise cefalométrica.

Abreviatura	Definição
NSL	Nasion Sella line, reta determinada pelos pontos N e S
cHP	Corrected head position line, reta definida pela rotação de -7° à NSL
PP	Palatal plane, reta determinada pelos pontos ANS e PNS
OL	Occlusal line, reta determinada pelos pontos OLa e OLp
PML	Pterygomaxillary line, reta perpendicular a PP que passa pelo ponto Ptm
SpL	Sphenoid line, tangente à margem inferior do osso esfenóide que passa pelo ponto Ba
AAL	Anterior atlas line, reta perpendicular a PP que passa pelo ponto aa
OAL1	Oropharyngeal airway line 1, reta paralela a PP que passa pelo ponto spt
OAL2	Oropharyngeal airway line 2, reta paralela a PP que passa pelo ponto E
ML	Mandibular line, reta determinada pelos pontos Go e Me
OPT	Odontoid process tangent, reta determinada pelos pontos cv2ip e cv2tg
CVT	Cervical vertebrae tangent, reta determinada pelos pontos cv2tg e cv4ip
TVL	“True vertical line”, referência vertical estabelecida pela reta paralela à margem lateral da teleradiografia, determinada pelos pontos vs e vi

Figura III.2 Representação gráfica das retas utilizadas na análise cefalométrica.

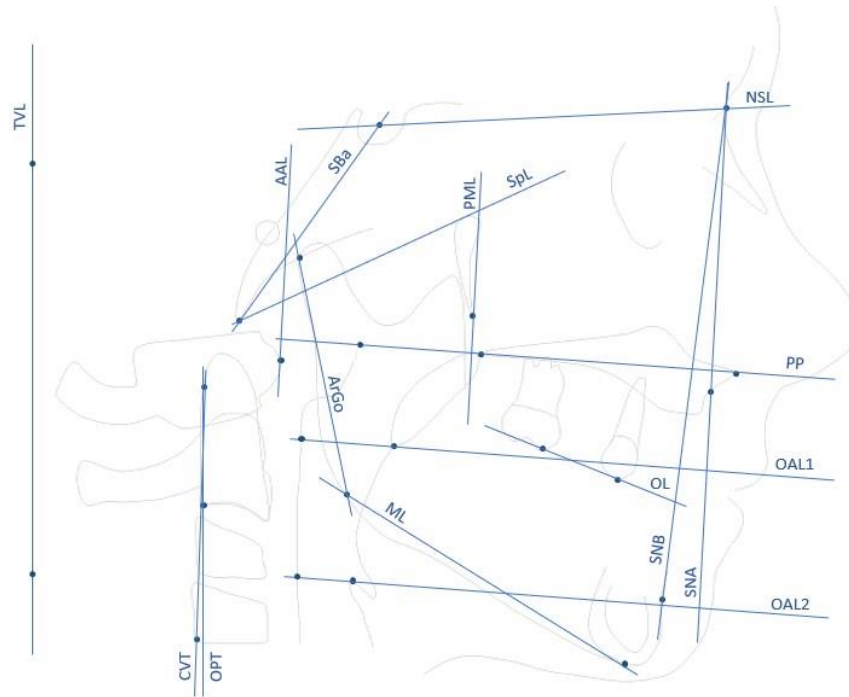


Figura III.3 Representação gráfica das áreas faríngeas avaliadas: área orofaríngea (OAA, Oropharyngeal airway area) e área nasofaríngea (NAA, Nasopharyngeal airway area), a qual se divide em área adenoidal (Aa, Adenoidal area) e área respiratória livre (AAA, Aerial airway area).



Metodologia baseada na publicação de Baka e colaboradores (2021).

4. Metodologia Estatística

4.1. Variáveis

As variáveis de interesse encontram-se detalhadas na Tabela III.3, Tabela III.4 e Tabela III.5, constituindo respetivamente as variáveis cefalométricas craniofaciais, faríngeas e posturais. Além destas variáveis, também o género e idade (anos) dos indivíduos foram registados em cada instante.

Tabela III.3. Descrição das variáveis cefalométricas craniofaciais.

Codificação	Definição	Finalidade da Avaliação
SNA	Ângulo entre as linhas SN e NA (°)	Posicionamento sagital da maxila
SNB	Ângulo entre as linhas SN e NB (°)	Posicionamento sagital da mandíbula
ANB	Ângulo entre as linhas NA e NB (°)	Discrepância sagital maxilo- mandibular
ML/NSL	Ângulo entre as linhas ML e NSL (°)	Inclinação do plano mandibular face à base craniana
body_length	Comprimento do corpo mandibular, distância linear entre os pontos <i>Gonion</i> e <i>Menton</i> (mm)	Dimensão sagital mandibular
ramus_height	Altura do ramo mandibular, distância entre os pontos <i>Articulare</i> e <i>Gonion</i> (mm)	Dimensão vertical mandibular
ramus_height:length	Proporção entre a altura e o comprimento mandibular	Relevância da altura/comprimento mandibular
gonial_angle	Ângulo goníaco - ângulo entre as linhas Ar-Go e Go-Me (°)	Morfologia mandibular
PP/NSL	Ângulo entre as linhas PP e NSL (°)	Inclinação do plano palatino face à base craniana
ANS-PNS	Distância entre os pontos ANS e PNS (mm)	Dimensão sagital maxilar
OL/NSL	Ângulo entre as linhas OL e NSL (°)	Inclinação do plano oclusal face à base craniana
PFH	Distância entre os pontos S e Go (mm)	Altura facial posterior
AFH	Distância entre os pontos N e Me (mm)	Altura facial anterior
LAFH	Distância entre os pontos ANS e Me (mm)	Altura facial anterior inferior
PFH/AFH	Proporção entre a altura facial posterior e altura facial anterior	Relevância da altura facial anterior/posterior
LAFH/AFH	Proporção entre a altura facial anterior inferior e altura facial anterior total	Relevância do terço facial inferior anterior

Tabela III.4. Descrição das variáveis cefalométricas faríngeas.

Codificação	Definição	Finalidade da Avaliação
NAS	Distância entre a espinha nasal posterior e a parede faríngea posterior, medida ao longo da linha PP (mm)	Dimensão nasofaríngea linear ântero-posterior
OAS1	Distância entre o ponto spt e a parede faríngea posterior, medida ao longo de uma linha paralela a PP passando por spt (mm)	Dimensão orofaríngea linear ântero-posterior (superior)
OAS2	Distância entre o ponto E e a parede faríngea posterior, medida ao longo de uma linha paralela a PP passando por E (mm)	Dimensão orofaríngea linear ântero-posterior (inferior)
OAA	Área delimitada superiormente pela linha PP e inferiormente pela linha paralela a PP que passa por E, delimitada pelas paredes faríngeas anterior e posterior (mm ²)	Área orofaríngea no plano sagital
NAA	Área delimitada pela intersecção das linhas AAL, SpL, PML e PP (mm ²)	Área nasofaríngea no plano sagital
AAA	Área delimitada superiormente e posteriormente pela parede faríngea posterior e tecido adenóide; delimitada inferiormente por PP e anteriormente por PML (mm ²)	Área respiratória livre da nasofaringe no plano sagital
AAA/NAA	Proporção entre AAA e NAA	Relevância da área respiratória livre na nasofaringe

Tabela III.5. Descrição das variáveis cefalométricas posturais.

Codificação	Definição	Finalidade da Avaliação
cHP/TVL	Ângulo entre as linhas cHP e TVL (°)	Inclinação da base craniana face à referência vertical
OPT/NSL	Ângulo entre as linhas OPT e NSL (°)	Inclinação do processo odontóide face à base craniana
CVT/NSL	Ângulo entre as linhas CVT e NSL (°)	Inclinação do processo odontóide face à base craniana
OPT/CVT	Ângulo entre as linhas OPT e CVT (°)	Extensão/Flexão cervical

4.2. Procedimentos Estatísticos

Os dados foram processados com o software R x64 4.1.1 obtido do repositório CRAN e recorrendo aos *packages* e código descritos na Tabela III.6, os quais se encontram respetivamente anexados.

Foi realizada uma análise exploratória incluindo valores médios, desvios-padrão, mínimos e máximos das variáveis contínuas por instante temporal, assim como a respetiva representação gráfica em *boxplots*. Em seguida procedeu-se à modelação da variável ML/NSL com recurso a um modelo linear hierárquico aplicado a uma estrutura de dados longitudinal. Foram avaliados os pressupostos de linearidade, homocedasticidade e normalidade dos resíduos nas diferentes hierarquias dos modelos, seguindo-se a pesquisa de observações influentes.

Tabela III.6. Descrição dos procedimentos estatísticos recorrendo a *packages* no R.

Package	Procedimento	Anexo
readr	Importação de dados .csv	(I.)1
base dplyr ggplot2	Caracterização das variáveis Estatísticas descritivas Representações gráficas	(I.)2 - (I.)8
nlme r2mlm	Ajustamentos com modelos lineares hierárquicos	(I.)9 - (I.)15
lattice car HLMdiag	Procedimentos de diagnóstico dos ajustamentos	(I.)16 - (I.)22

IV. RESULTADOS

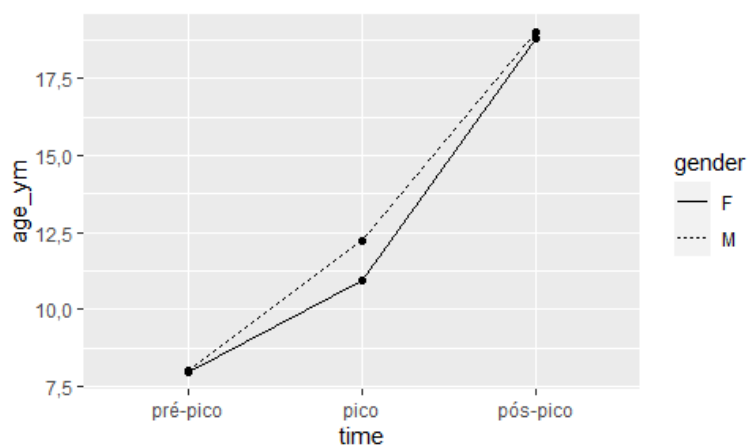
1. Análise Exploratória

Foram incluídos na amostra um total de 157 indivíduos, dos quais 86 (54,8 %) eram do género masculino e 71 (45,2 %) do género feminino. Em geral apresentavam idades compreendidas entre os 7 e 10,8 anos no instante pré-pico ($\bar{x} \pm s$: $8,0 \pm 0,6$); idades entre os 8,2 e os 15,8 anos no pico do crescimento ($11,6 \pm 1,4$); e entre os 16 e 28,4 anos ($18,9 \pm 2,5$) no instante avaliado após o pico (Tabela IV.1, Figura IV.1). Notou-se maior discrepância entre géneros nas idades correspondentes ao pico de crescimento (T1), com média amostral de 10,9 ($\pm 1,1$) anos para as raparigas e de 12,2 ($\pm 1,3$) para os rapazes.

Tabela IV.1. Estatísticas descritivas referentes à idade (anos) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2). \bar{x} : média amostral; s: desvio padrão amostral. min: valor mínimo; max: valor máximo.

	T0		T1		T2	
Idade (anos)	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)	[min; max]
Geral	8,0 (0,6)	[7,0; 10,8]	11,6 (1,4)	[8,2; 15,8]	18,9 (2,5)	[16,0; 28,4]
Género Feminino, n=71 (45,2%)	8,0 (0,7)	[7,0; 10,8]	10,9 (1,1)	[8,2; 13,2]	18,8 (2,4)	[16,0; 28,4]
Género Masculino, n=86 (54,8%)	8,0 (0,6)	[7,0; 9,8]	12,2 (1,3)	[9,0; 15,8]	19,0 (2,5)	[16,0; 26,0]

Figura IV.1 Representação gráfica em linha das médias amostrais de idade (anos) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2), por género.



1.1 Variáveis Faríngeas

Relativamente às variáveis faríngeas nota-se uma tendência claramente crescente nos valores amostrais médios ao longo dos instantes temporais, tanto nas medições lineares como nas medições em área (Tabela IV.2, Figura IV.2, Figura IV.3). A distância entre a espinha nasal posterior e a parede faríngea posterior (NAS) constitui a zona de maior dimensão ântero-posterior em todos os momentos de avaliação (T0: $21,5 \pm 5,6$ mm; T1: $24,2 \pm 5,5$ mm; T2: $27,6 \pm 5,6$ mm); seguindo-se a distância entre a margem inferior do palato mole e a parede faríngea posterior (OAS1, T0: $10,8 \pm 3,9$ mm; T1: $11 \pm 3,6$ mm; T2: $12,2 \pm 4,7$ mm); e, por último, a distância entre a margem superior da epiglote e a parede faríngea posterior (OAS2, T0: $6,8 \pm 3$ mm; T1: 7 ± 3 mm; T2: $8,2 \pm 3,5$ mm). No que toca à área faríngea, a nasofaringe apresentou valores amostrais médios superiores aos da área orofaríngea em todos os instantes e sequencialmente crescentes (NAA, T0: $518,1 \pm 218,6$ mm²; T1: $617,3 \pm 237,5$ mm²; T2: $790,7 \pm 307,7$ mm²; OAA: T0: $421,5 \pm 208,1$ mm²; T1: $488,4 \pm 201,0$ mm²; T2: $692,3 \pm 316,5$ mm²). A área respiratória livre (AAA) apresentou uma tendência semelhante, notando-se ainda uma representação crescente desta zona livre na nasofaringe, avaliada pela proporção AAA/NAA (Figura IV.4). Em T0, a área respiratória livre (AAA) representa em média 39% ($\pm 12\%$) da nasofaringe, aumentando para 44% ($\pm 12\%$) no pico de crescimento e para 53% ($\pm 13\%$) após o pico. É de notar que no instante T0 os valores mínimos e máximos de AAA correspondiam a 10-80% da área nasofaríngea; em T1 correspondiam a 14-77% de NAA; e em T2 correspondiam a 28-84% de NAA.

Tabela IV.2. Estatísticas descritivas referentes às variáveis faríngeas nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2). \bar{x} : média amostral; s: desvio padrão amostral. min: valor mínimo; max: valor máximo.

	T0		T1		T2	
	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)	[min; max]
NAS (mm)	21,5 (5,6)	[10,8; 39,9]	24,2 (5,5)	[8,5; 42,5]	27,6 (5,6)	[16,1; 46,9]
OAS1 (mm)	10,8 (3,9)	[3,9; 28,8]	11,0 (3,6)	[2,9; 23,7]	12,2 (4,7)	[4,3; 35,3]
OAS2 (mm)	6,8 (3,0)	[2,1; 24,1]	7,0 (3,0)	[1,8; 25,0]	8,2 (3,5)	[1,8; 20,8]
AAA (mm²)	198,4 (92,1)	[60,0; 589,8]	272,1 (124,2)	[71,4; 792,5]	419,7 (196,3)	[159,1; 1228,1]
NAA (mm²)	518,1 (218,6)	[264,0; 1356,3]	617,3 (237,5)	[257,8; 1493,8]	790,7 (307,7)	[306,5; 1878,8]
OAA (mm²)	421,5 (208,1)	[164,0; 1339,0]	488,4 (201,0)	[190,2; 1138,0]	692,3 (316,5)	[227,2; 2199]
AAA/NAA	0,39 (0,12)	[0,1; 0,8]	0,44 (0,12)	[0,14; 0,77]	0,53 (0,13)	[0,28; 0,84]

Figura IV.2 Representação gráfica em boxplot da distribuição das variáveis faríngeas lineares (mm) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).

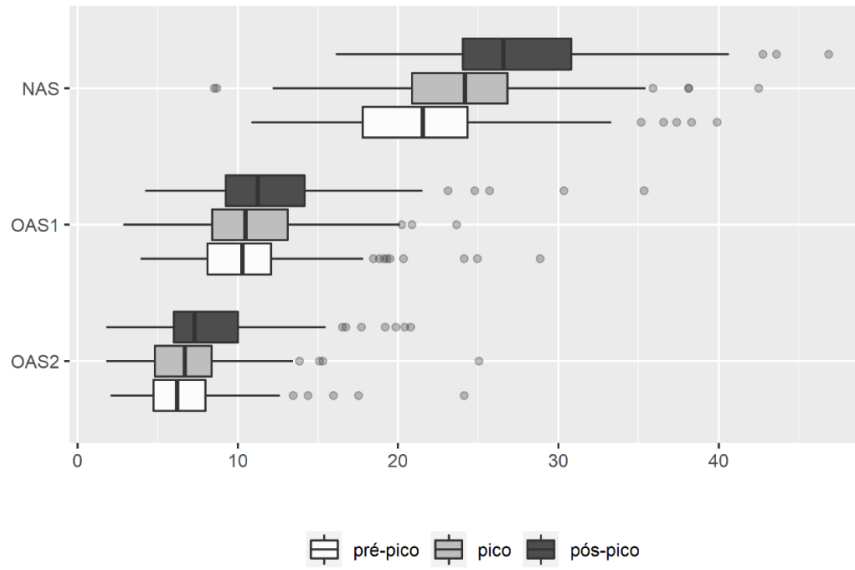


Figura IV.3 Representação gráfica em boxplot da distribuição das variáveis faríngeas em área (mm²) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).

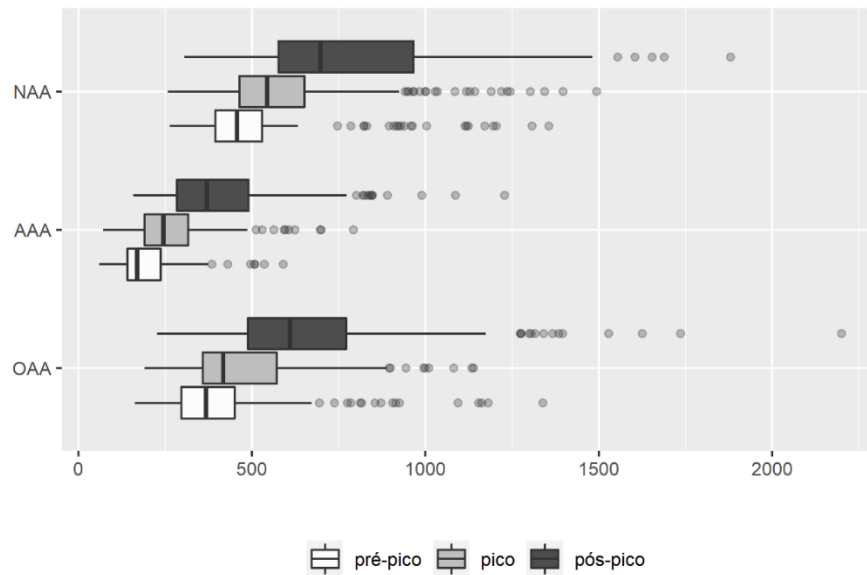
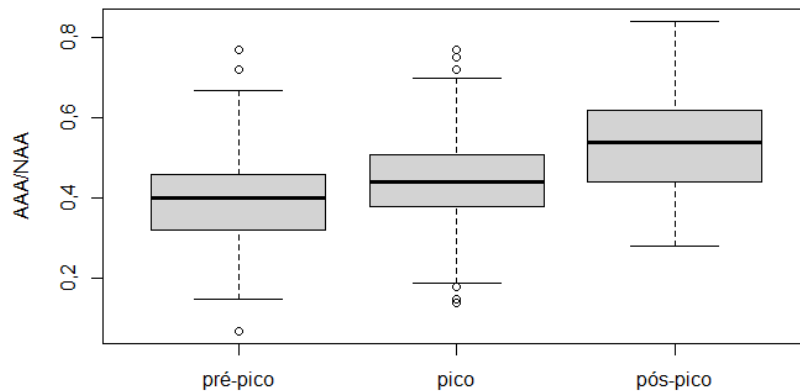


Figura IV.4 Representação gráfica em boxplot da distribuição da proporção AAA/NAA nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).



1.2 Variáveis Crânio-Mandibulares

As estatísticas descritivas referentes às variáveis crânio-mandibulares encontram-se detalhadas na Tabela IV.3.

Verificou-se um aumento dos valores médios amostrais de SNA (T0: $80,4 \pm 3,3^\circ$; T1: $80,8 \pm 3,3^\circ$; T2: $81,4 \pm 3,6^\circ$) e SNB (T0: $76,2 \pm 2,9^\circ$; T1: $77,2 \pm 3,0^\circ$; T2: $78,9 \pm 3,3^\circ$) ao longo do tempo, mais evidente para esta última variável, tendo resultado numa redução dos respetivos valores de ANB (T0: $4,2 \pm 2,0^\circ$; T1: $3,6 \pm 2,1^\circ$; T2: $2,5 \pm 2,5^\circ$).

Observou-se uma redução da angulação dos planos palatino, mandibular, goníaco e oclusal ao longo dos instantes, mais acentuada para este último (OL/NSL, T0: $21,9 \pm 4,4^\circ$; T1: $19,3 \pm 4,4^\circ$; T2: $15,6 \pm 5,1^\circ$).

Relativamente às dimensões mandibulares lineares verificou-se um aumento no valor médio amostral do comprimento do corpo e da altura do ramo ao longo dos instantes, tendo sido registado mais crescimento entre T1 e T2 para ambas as variáveis (body_length, T0: $64,3 \pm 10,4^\circ$; T1: $71,4 \pm 11,6^\circ$; T2: $81,3 \pm 14,6^\circ$; ramus_height, T0: $37,0 \pm 6,3^\circ$; T1: $41,3 \pm 7,0^\circ$; T2: $50,9 \pm 9,3^\circ$). Quanto à proporção altura/comprimento, o valor médio amostral manteve-se constante entre T0 e T1, registando um incremento de 5% até T2 (ramus_height:length, T0: $0,58 \pm 0,07$; T1: $0,58 \pm 0,06$; T2: $0,63 \pm 0,07$).

No que toca às restantes variáveis lineares, nomeadamente o comprimento palatino (ANS-PNS), altura facial posterior (PFH), altura facial anterior (AFH) e altura facial anterior

inferior (LFH), foi igualmente registado um crescimento generalizado ao longo dos instantes de avaliação. Enquanto a proporção da altura facial posterior/anterior verificou um ligeiro incremento no valor médio amostral (T0: $0,61 \pm 0,04$; T1: $0,62 \pm 0,04$; T2: $0,65 \pm 0,04$), a proporção altura facial inferior/total anterior manteve-se constante ao longo do crescimento (LFH:AFH, T0, T1 e T2: $0,57 \pm 0,02$).

Tabela IV.3. Estatísticas descritivas referentes às variáveis crânio-mandibulares nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2). \bar{x} : média amostral; s: desvio padrão amostral. Min: valor mínimo; max: valor máximo.

	T0		T1		T2	
	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)
SNA (°)	80,4 (3,3)	[73,3; 90,9]	80,8 (3,3)	[73,2; 91]	81,4 (3,6)	[73,2; 93,9]
SNB (°)	76,2 (2,9)	[69,8; 83,7]	77,2 (3,0)	[70,7; 84,7]	78,9 (3,3)	[70; 87,5]
ANB (°)	4,2 (2,0)	[-0,2; 9,6]	3,6 (2,1)	[-2,6; 8,9]	2,5 (2,5)	[-2,8; 8,8]
PP/NSL (°)	8,0 (3,1)	[0,1; 16,9]	7,6 (3,1)	[0,1; 14,6]	7,3 (3,4)	[0,3; 19,0]
OL/NSL (°)	21,9 (4,4)	[9,7; 34,3]	19,3 (4,4)	[7,4; 34,8]	15,6 (5,1)	[2,0; 26,8]
ML/NSL (°)	36,8 (4,6)	[25,2; 46,6]	35,7 (4,6)	[23,7; 45,5]	33,4 (5,3)	[18,4; 46,3]
gonial_angle (°)	130,4 (5,5)	[116,6; 144,9]	128,4 (5,3)	[115,2; 143,1]	125,7 (5,7)	[110,7; 140,9]
body_length (mm)	64,3 (10,4)	[49,4; 96,9]	71,4 (11,6)	[56,6; 105,1]	81,3 (14,6)	[55,4; 125,0]
ramus_height (mm)	37,0 (6,3)	[28,4; 60,1]	41,3 (7,0)	[30,3; 62,0]	50,9 (9,3)	[29,2; 79,9]
ramus_height:length	0,58 (0,07)	[0,43; 0,83]	0,58 (0,06)	[0,43; 0,78]	0,63 (0,07)	[0,45; 0,84]
ANS-PNS (mm)	49,0 (8,3)	[39,8; 74,1]	52,9 (8,9)	[40,8; 76,8]	58,5 (10,5)	[40,1; 90,7]
PFH (mm)	63,7 (10,5)	[48,3; 96]	71,3 (12)	[56; 108,3]	84,6 (15,4)	[53; 133,4]
AFH (mm)	105 (17)	[87,5; 157]	114,9 (19,2)	[90,3; 175,6]	130,4 (23,7)	[85,4; 197,2]
LFH (mm)	60,2 (10,7)	[47,7; 98,1]	65,1 (11,8)	[48,9; 106,6]	74,3 (14,6)	[48,3; 123,8]
PFH:AFH	0,61 (0,04)	[0,53; 0,74]	0,62 (0,04)	[0,54; 0,72]	0,65 (0,04)	[0,55; 0,80]
LFH:AFH	0,57 (0,02)	[0,51; 0,63]	0,57 (0,02)	[0,51; 0,63]	0,57 (0,02)	[0,52; 0,63]

1.3 Postura Crânio-cervical

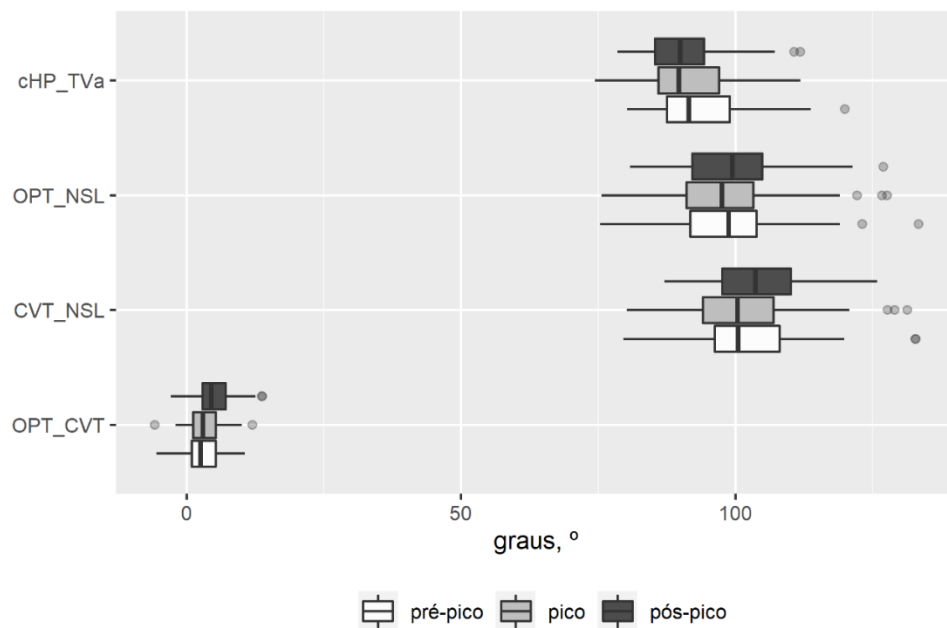
A nível postural e atendendo à Tabela IV.4, verificou-se uma ligeira redução na média amostral do ângulo entre a posição natural da cabeça e o plano vertical da imagem (cHP/TVL) ao longo do tempo, sem alterações clinicamente relevantes a nível da variabilidade. Em T0, cHP/TVL apresentou uma média amostral de $93,4^\circ (\pm 7,7^\circ)$, reduzindo para $91,1^\circ (\pm 7,9^\circ)$ em T1 e para $90,8^\circ (\pm 6,9^\circ)$ em T2. O ângulo entre a base do crânio e o plano do processo odontóide (OPT/NSL), assim como o ângulo entre a base craniana e a tangente das vértebras cervicais (CVT/NSL) não mostraram uma tendência nitidamente crescente, embora apresentem ambos um valor de média amostral ligeiramente superior em T2 (OPT/NSL: $99 \pm 8,8^\circ$; CVT/NSL: $104 \pm 8,3^\circ$) quando comparando com o instante inicial T0 (OPT/NSL: $98,5 \pm 9,2^\circ$; CVT/NSL: $101,5 \pm 9,32^\circ$). Já o ângulo entre o plano do processo

odontóide e a tangente das vértebras (OPT/CVT) mostra ligeiros incrementos no valor médio amostral ao longo dos instantes temporais (T0: $3 \pm 2,9^\circ$; T1: $3,3 \pm 2,9^\circ$; T2: $5 \pm 3,3^\circ$), mantendo uma variabilidade semelhante. A distribuição das variáveis posturais por instante encontra-se representada em maior detalhe na Figura IV.5.

Tabela IV.4. Estatísticas descritivas referentes às variáveis posturais (°) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2). \bar{x} : média amostral; s: desvio padrão amostral. Min: valor mínimo; max: valor máximo.

	T0		T1		T2	
	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)	[min; max]	\bar{x} (s)	[min; max]
cHP/TVL (°)	93,4 (7,7)	[80,3; 119,9]	91,1 (7,9)	[74,4; 111,9]	90,8 (6,9)	[78,5; 111,8]
OPT/NSL (°)	98,5 (9,2)	[75,4; 133,3]	97,7 (9,8)	[75,6; 127,6]	99 (8,8)	[80,8; 126,9]
CVT/NSL (°)	101,5 (9,2)	[79,6; 132,8]	101 (9,9)	[80,2; 131,3]	104 (8,3)	[87,1; 125,8]
OPT/CVT (°)	3 (2,9)	[-5,4; 10,6]	3,3 (2,9)	[-5,8; 12]	5 (3,3)	[-2,8; 13,8]

Figura IV.5 Representação gráfica em boxplot da distribuição das variáveis posturais (°) nos instantes pré-pico (T0), pico (T1) e pós-pico (T2).



2. Ajustamento de ML/NSL

2.1. Modelo Nulo

O ajustamento do modelo nulo toma a seguinte forma

$$ML/NSL_{ij} = \beta_{0j} + r_{ij} \quad (\text{nível 1}) \quad (1)$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j} \quad (\text{nível 2}),$$

recordando que

$r_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ e r_{ij} independentes

$u_{0j} \sim N(0, \tau_{00})$ e u_{0j} independentes

u_{0j} são independentes dos r_{ij}

e onde o desfecho é a inclinação mandibular do i -ésimo instante temporal (nível 1) e j -ésimo indivíduo (nível 2).

Tabela IV.5. Output do ajustamento para o modelo nulo, $y = ML/NSL$.

Parâmetros		Estimativas
AIC		2597,123
BIC		2609,587
logLik		-1295,561
Random effects		
σ	StdDev – Residual	2,628118
$\sqrt{\tau_{00}}$	StdDev – Intercept	4,280849
Fixed effects		0,7262674
γ_{00}	Intercept	35,28089
	Std Error	0,362861
ICC		0,7262674

Atendendo à Tabela IV.5, com o ajustamento do modelo nulo obtém-se uma perspetiva da variabilidade da inclinação mandibular entre instantes (*within-person*) face à variabilidade entre indivíduos (*between-person*), pelos componentes de efeitos aleatórios σ e $\sqrt{\tau_{00}}$, respetivamente. O ICC calculado a partir do modelo nulo indica que cerca de 72,6% da variabilidade de ML/NSL pode ser explicada pela variância *between-person* (τ_{00}), ou seja, a inclinação mandibular tende a ser relativamente estável ao longo do tempo e há diferenças

relevantes entre os indivíduos. Por outro lado, apenas 27,4% ($1 - 0,726$) da variabilidade da ML/NSL é explicada pela variância entre instantes ou *within-person*.

Atendendo ao componente de efeitos fixos no modelo nulo (γ_{00}), tem-se que a média geral de inclinação mandibular nesta amostra, considerando todos os indivíduos e todos os instantes é de 35,3°.

Em paralelo, tendo em conta que AAA/NAA será uma variável independente que interessa relacionar com a inclinação mandibular, ajustou-se um modelo nulo considerando esta variável como o desfecho.

Tabela IV.6. Output do ajustamento para o modelo nulo, $y = \text{AAA/NAA}$.

Parâmetros		Estimativas
AIC		-600,1023
BIC		-587,6377
logLik		303,0512
Random effects		
σ	StdDev – Residual	0,1076836
$\sqrt{\tau_{00}}$	StdDev – Intercept	0,0813151
Fixed effects		
γ_{00}	Intercept	0,4564968
	Std Error	0,0081778
ICC		0,3631469

Em contraste com os resultados para a inclinação mandibular, o ajustamento do modelo nulo para AAA/NAA (Tabela IV.6) indica que apenas 36,3% da variabilidade da permeabilidade respiratória pode ser explicada pela variância *between-person*, sendo a variância *within-person* muito mais relevante (63,9%).

2.2. Modelo com Intercepto Aleatório

Em seguida, procedeu-se com o ajustamento da relação entre ML/NSL e time através de um modelo de regressão com intercepto aleatório (*random intercept model*) e declive fixo para *time*, descrito por

$$\begin{aligned}
 \text{ML/NSL}_{ij} &= \beta_{0j} + \beta_{1j}\text{time} + r_{ij} && \text{(nível 1)} && (2) \\
 \beta_{0j} &= \gamma_{00} + u_{0j} && \text{(nível 2)} &&
 \end{aligned}$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10}$$

O mesmo modelo foi ajustado considerando o termo quadrático $time^2$ e respectivo declive ($\beta_{2j} = \gamma_{20}$), obtendo-se as estimativas descritas na Tabela IV.7.

Tabela IV.7. Output do ajustamento para o modelo de intercepto aleatório e declive fixo (*time*).

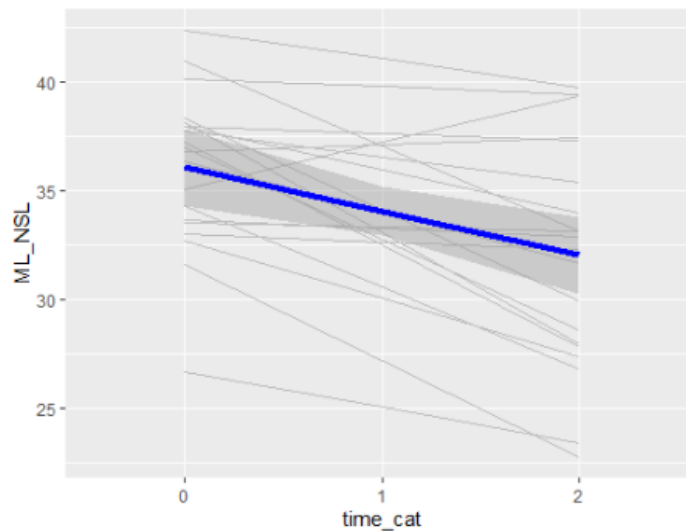
Parâmetros		Estimativas	
		mod2 (~time)	mod3 (~time ²)
AIC		2430,284	2423,227
BIC		2446,904	2444,001
logLik		-1211,142	-1206,613
Random effects			
σ	StdDev – Residual	4,391268	4,395619
$\sqrt{\tau_{00}}$	StdDev – Intercept	2,008558	1,979797
Fixed effects			
γ_{00}	Intercept	36,9758	36,78025
	Std Error	0,3805939	0,3859808
γ_{10}	Intercept	-1,6949	-0,52166
	Std Error	0,1135909	0,4041244
γ_{20}	Intercept	-	-0,58662
	Std Error	-	0,1941351
ICC		0,8269841	0,8313504

A avaliação dos efeitos fixos de mod3 indicou que existe uma relação linear significativa entre ML/NSL e $time^2$ ($p < 0,001$). No primeiro instante de avaliação, antes do pico do crescimento, a inclinação mandibular média é aproximadamente $37,0^\circ$, sofrendo uma redução em $1,7^\circ$ a cada instante de observação. A comparação dos dois ajustamentos revelou diferenças significativas ($p = 0,0026$), favorecendo-se o mod2 em função dos indicadores de qualidade AIC, BIC e logLik. Com a inclusão do termo quadrático, *time* perdeu significância ($p = 0,198$) no modelo. Uma relação quadrática parece representar melhor como ML/NSL varia em função de *time*, não havendo diferenças significativas entre manter apenas $time^2$ ou $time + time^2$ como preditores de nível 1 ($p = 0,1959$).

2.3. Modelo de Declives Aleatórios

O modelo previamente ajustado mod3 assume que a relação entre ML/NSL e time é constante para todos os indivíduos. Em alternativa, poderá ser mais adequado permitir que os declives variem aleatoriamente, atendendo à Figura IV.6.

Figura IV.6 . Representação dos valores observados de ML/NSL por time, nos primeiros 20 indivíduos



Procedeu-se com o ajustamento de um **modelo com declives aleatórios** (*random slope model*).

$$ML/NSL_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}time^2 + r_{ij} \quad (\text{nível 1}) \quad (3)$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + u_{0j} \quad (\text{nível 2})$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + u_{1j}$$

Tabela IV.8. Output do ajustamento para o modelo de intercepto e declive aleatório ($time^2$).

Parâmetros		Estimativas
AIC		2371,135
BIC		2396,064
logLik		-1179,567
Random effects		
σ	StdDev – Residual	4,3600089
$\sqrt{\tau_{00}}$	StdDev - Intercept	1,3697296
$\sqrt{\tau_{11}}$	StdDev – $time^2$	0,6902184
Fixed effects		
γ_{00}	Intercept	36,65987

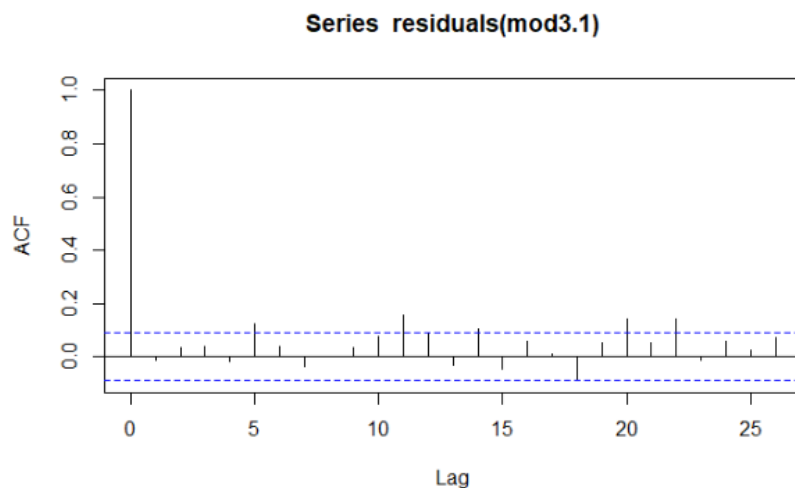
	Std Error	0,3597831
γ_{10}	Intercept	-0,82739
	Std Error	0,0665738
ICC		0,9101707

Os resultados indicam que um modelo com declives aleatórios se ajusta melhor aos dados do que um modelo com declive constante para todos os *clusters* de nível 1 ($p < 0,001$).

2.4. Estrutura de Erros

Em seguida, e ainda relativamente ao modelo de nível 1, procedeu-se à determinação da estrutura adequada para os erros. Objetivamente, pretendia avaliar-se a qualidade do ajustamento após a incorporação de uma estrutura autoregressiva nos erros do modelo, nomeadamente a estrutura corAR1, por permitir o ajustamento de uma estrutura de erro para situações em que time é medido em instantes fixos (Finch *et al.*, 2019). A estimativa pontual para o coeficiente de correlação ϕ foi inferior a 0,001 e sem significância estatística. Não se verificaram diferenças significativas entre o ajustamento com estrutura heterogénea de erros e uma estrutura autoregressiva ($p = 0,9996$). A análise gráfica (Figura IV.7), bem como os resultados referentes às estimativas pontuais e intervalares para a estrutura de autocorrelação corAR1 indicam que é preferível utilizar uma estrutura heterogénea para os erros do modelo (“correlation = NULL”, como predefinido no lme()).

Figura IV.7 Representação gráfica das estimativas obtidas pela função de autocorrelação nos resíduos do mod3.1.



De acordo com a avaliação do modelo de nível 1, que reflete a relação entre ML/NSL e time, verificou-se que a inclinação mandibular média varia aleatoriamente entre indivíduos; que

existe uma relação linear entre $time^2$ e ML/NSL ; que a magnitude (declive) desta relação linear varia aleatoriamente entre indivíduos; e que não existe autocorrelação significativa nos dados.

2.5. Preditores do(s) Modelo(s) de Nível 2

A seleção iterativa de preditores de Nível 2 acompanhada de pesquisa de eventuais interações produziu dois ajustamentos relevantes para ML/NSL , que se apresentam abaixo. O termo quadrático para $time$ não foi mantido nos ajustamentos $mf1$ e $mf2$ por deixar ser significativo após introdução dos preditores de nível 2 e ter havido um melhoramento a nível de todos os indicadores de qualidade. As variáveis predictoras foram centradas previamente ao ajustamento e as proporções foram multiplicadas por 100, em favor da sua interpretação.

$$ML/NSL_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}time + r_{ij} \quad mf1$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01}ANB_j + \gamma_{02}PP/NSL_j + \gamma_{03}OPT/NSL_j + \gamma_{04}OAS1_j + \gamma_{05}gonial_angle + \gamma_{06}PFH:AFH_j + u_{0ij}$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + u_{1ij}$$

O ajustamento obtido antes de incluir como preditor a proporção $ramus_height:length$ ($mf1$), pode ser representado pelas equações acima, cujas estimativas para os parâmetros se encontram detalhadas na Tabela IV.9.

Tabela IV.9. Estimativas dos parâmetros de $mf1$ (variáveis predictoras centradas).

Coefficiente	Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão)	Valor-p ¹
β_{0j}	γ_{00}	34,79566	0,15125684	< 0,001
	γ_{01}	0,10596	0,03751261	0,0050
	γ_{02}	0,18322	0,02754196	< 0,001
	γ_{03}	0,03046	0,00847487	0,0004
	γ_{04}	-0,05816	0,01968854	0,0034
	γ_{05}	0,16222	0,01860988	< 0,001
	γ_{06}	-0,75737	0,02449094	< 0,001
β_{1j}	γ_{10}	0,48523	0,081987	< 0,001
	σ	0,6942138	-	-
	$\sqrt{\tau_{00}}$	1,6220764	-	-
	$\sqrt{\tau_{11}}$	0,5461329	-	-

¹Teste de Wald

Relativamente aos componentes fixos de mf1, a média geral da inclinação mandibular para todos os indivíduos e instantes é de 34,8°. O maior efeito nota-se em γ_{06} , sendo que por cada ponto percentual acima da média na variável preditora *PFH:AFH*, é esperado que a inclinação mandibular diminua 0,75° (γ_{06}). De entre as variáveis faríngeas e posturais, OPT/NSL e OAS1 mostraram ser significativos como preditores de β_{0j} ($p < 0,05$), embora o efeito seja inferior a uma décima em ML/NSL por cada unidade de desvio além da média dos preditores. Entre cada instante de avaliação (pré-pico, pico, pós-pico) é esperado que a inclinação mandibular aumente em média 0.49°. A variância *inter-person* (τ_{00}) continua a explicar mais de metade da variabilidade da inclinação mandibular (ICC=0,938).

Obteve-se um segundo ajustamento após incluir como preditor a proporção *ramus_height:length* e remover seletivamente alguns preditores que deixaram de ser significativos. Este ajustamento (mf2) pode ser representado pelas equações seguintes, cujas estimativas para os parâmetros se encontram detalhadas na Tabela IV.10.

$$ML/NSL_{ij} = \beta_{0j} + \beta_{1j}time + r_{ij} \quad mf2$$

$$\beta_{0j} = \gamma_{00} + \gamma_{01}SNB_j + \gamma_{02}PFH:AFH_j + \gamma_{03}ramus_height:length_j + u_{0ij}$$

$$\beta_{1j} = \gamma_{10} + \gamma_{11}SNB_j + \gamma_{12}ramus_height:length_j + u_{1ij}$$

Tabela IV.10. Estimativas dos parâmetros de mf2 (variáveis predictoras centradas).

Coefficiente	Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão)	Valor-p¹
β_{0j}	γ_{00}	34,86023	0,13475571	< 0,001
	γ_{01}	-0,11048	0,03476952	0,0016
	γ_{02}	-1,13074	0,02771076	< 0,001
	γ_{03}	0,18955	0,01401539	< 0,001
β_{1j}	γ_{10}	0,47890	0,06071994	< 0,001
	γ_{11}	-0,03738	0,01513969	0,0141
	γ_{12}	-0,01449	0,00690402	0,0367
	σ	0,5947376	-	-
	$\sqrt{\tau_{00}}$	1,4897296	-	-
	$\sqrt{\tau_{11}}$	0,3839980	-	-

¹Teste de Wald

A comparação entre os ajustamentos favorece o modelo mf2 (Tabela IV.11), o qual explica a variabilidade de β_{0j} do modelo de nível 1 através das variáveis preditoras SNB, que por sua vez representa a posição sagital da mandíbula relativamente à base do crânio; *PFH:AFH*, que representa a proporção entre a altura facial posterior e a altura facial anterior; e *ramus_height:length*, que representa a proporção entre a altura do ramo e o comprimento do corpo mandibular. A adição de *gonial angle* foi suprimida por introduzir multicolinearidade significativa ($VIF > 5$) no ajustamento, pela sua correlação com as variáveis *PFH:AFH* e *ramus_height:length*. A eliminação seletiva dos três preditores mostrou que a eliminação de *gonial angle* conferia o melhor ajustamento.

O modelo mf2 explica também a variabilidade do declive β_{1j} pela presença de interação significativa entre duas variáveis preditoras e *time*: SNB e *ramus_height:length*. É de notar que a adição de quaisquer variáveis faríngeas e posturais em mf2, assim como o género, não foram significativas para explicar a variabilidade de β_{0j} ou de β_{1j} .

Tabela IV.11. Comparação dos ajustamentos mf1 e mf2.

Output - R	Estimativas	
	mf1	mf2
AIC	1599,005	1417,657
BIC	1648,863	1463,36
logLik	-787,5023	-697,8285
ICC	0,8451912	0,8625294
Valor-p¹	<0,001	

¹Análise de Variância (Estatística-F)

Através do package *r2mlm* é possível obter coeficientes de determinação para várias componentes de MLH de 2 níveis (Tabela IV.12). O impacto dos preditores de nível 2 ($R_{total}^{2(f)}$) no caso de mf1 corresponde a 83,39% e em mf2 a 89,46% da variabilidade de ML/NSL, explicando grande parte da variabilidade de ML/NSL ao longo do crescimento. O impacto do preditor de nível 1 (*time*), nomeadamente do seu declive aleatório ($R_{total}^{2(v)}$), corresponde apenas a 0,9% em mf1 e 0,04% em mf2, menos do que a variância residual (σ^2) de 2,2% e 1,5% respetivamente. Por fim, a contribuição do intercepto ($R_{total}^{2(m)}$) contabiliza cerca de 13,48% da variabilidade de ML/NSL em mf1 e apenas 8,60% em mf2. Os ajustamentos encontrados permitem explicar mais de 90% da variabilidade de ML/NSL ($R_{total}^{2(fvm)}$ para mf1: 97,8; mf2: 98,5%).

Tabela IV.12. Coeficientes de determinação (R^2) do MLH.

	mf1	mf2
$R_{total}^{2(f)}$	0,833874947	0,894595824
$R_{total}^{2(v)}$	0,009155633	0,004231329
$R_{total}^{2(m)}$	0,134825567	0,085980049
σ^2	0,022143853	0,015192798
$R_{total}^{2(fv)}$	0,843030580	0,898827153
$R_{total}^{2(fvm)}$	0,977856147	0,984807202

$R_{total}^{2(f)}$: variância explicada pelos efeitos fixos; $R_{total}^{2(v)}$: variância explicada pelo declive aleatório de nível 1. $R_{total}^{2(m)}$: variância explicada pelo intercepto; σ^2 : variância residual; $R_{total}^{2(fv)}$: somatório da variância dada pelos dois primeiros componentes; $R_{total}^{2(fvm)}$: somatório da variância dos três componentes f , v e m .

2.6.Procedimentos de Diagnóstico de MLH

2.6.1. Análise de Resíduos de nível 1

Para mf1, observa-se que a dispersão dos resíduos tende a ser maior para valores preditos maiores, o que poderá indicar a presença de heterocedasticidade (Figura IV.8). No entanto, a realização do Teste de Levene aos resíduos estandardizados entre diferentes categorias de time não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ($p=0,173$). Na Figura IV.9, os quantis dos resíduos estandardizados sobrepõem-se na sua generalidade aos quantis teóricos da distribuição normal, pelo que o ajustamento mf1 não viola os pressupostos de homocedasticidade ou de distribuição normal dos resíduos de nível 1.

Relativamente a mf2, observa-se também uma a dispersão homogénea dos resíduos em função dos valores preditos (Figura IV.10). A realização do Teste de Levene aos resíduos estandardizados entre diferentes categorias de time não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ($p=0,243$). Na Figura IV.11, os quantis dos resíduos estandardizados sobrepõem-se em grande parte aos quantis teóricos da distribuição normal, exceto algum afastamento na cauda superior. Pressupõe-se que o ajustamento mf2, à semelhança de mf1, não viola os pressupostos de homocedasticidade ou de distribuição normal dos resíduos de nível 1.

Figura IV.8. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf1, nível 1).

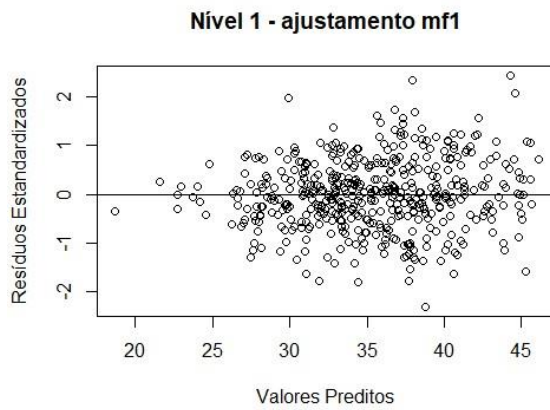


Figura IV.9. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf1, nível 1).

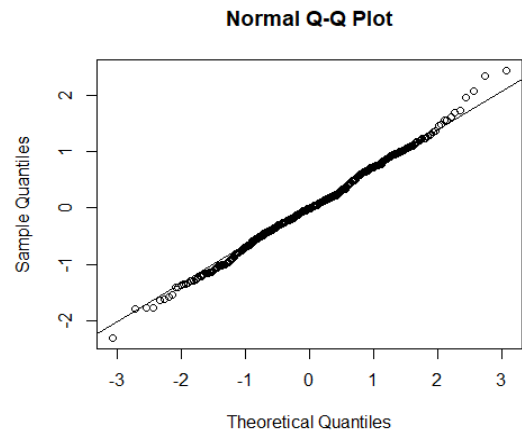


Figura IV.10. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf2, nível 1).

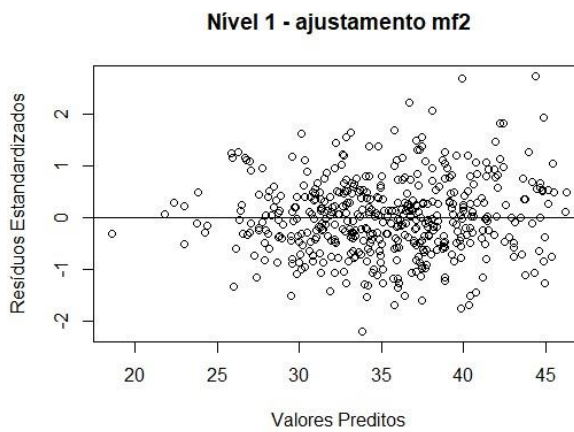
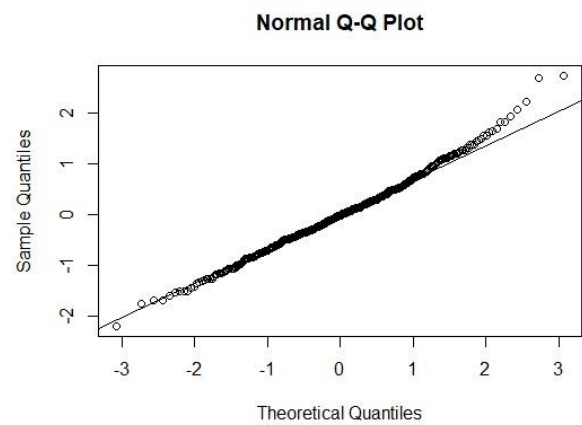


Figura IV.11. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf2, nível 1).



2.6.2. Análise de Resíduos de nível 2

Relativamente ao nível 2, os resíduos de mf1 apresentam no geral melhor diagnóstico (Figura IV.12 e Figura IV.13), embora se note maior desvio na representação QQ, em comparação com os resíduos de nível 1 do mesmo modelo.

Os resíduos de nível 2 para o ajustamento mf2 apresentam-se melhor distribuídos para valores elevados de valores preditos, assim como se sobrepõem melhor à reta da representação QQ no seu extremo superior (Figura IV.14 e Figura IV.15).

O pressuposto de linearidade foi inspecionado graficamente com recurso a diagramas de dispersão entre os resíduos de nível 2 e os preditores de nível 2 em ambos os ajustamentos. De acordo com este pressuposto, deve haver uma relação linear entre a variável dependente e os preditores, o que se traduz numa ausência de relação linear entre os resíduos e os preditores. Não se encontrou um padrão nitidamente linear entre os resíduos e os preditores de nível 2, em qualquer dos ajustamentos (Figura IV.16 e Figura IV.17).

Figura IV.12. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf1, nível 2).

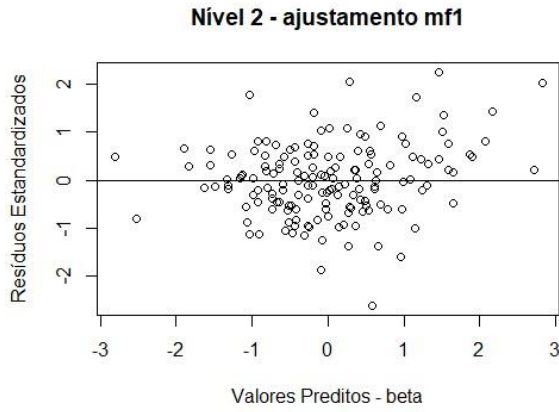


Figura IV.13. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf1, nível 2).

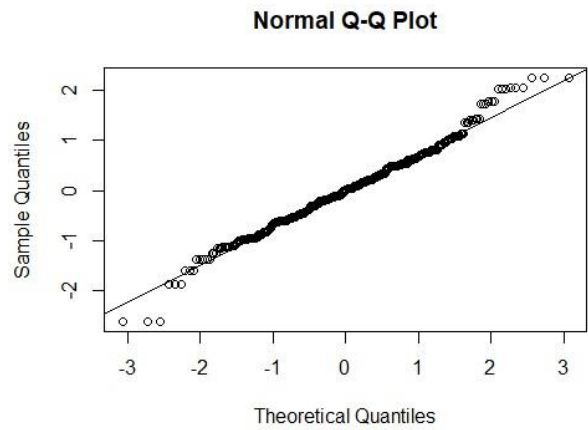


Figura IV.14. Diagrama de dispersão de resíduos estandardizados vs. valores preditos (mf1, nível 2).

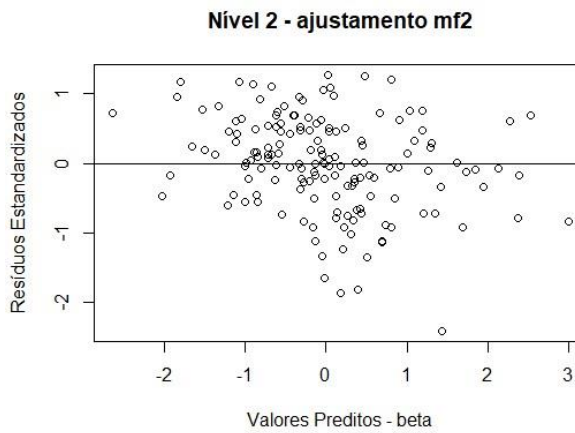


Figura IV.15. Gráfico quantil-quantil para os resíduos estandardizados (mf1, nível 2).

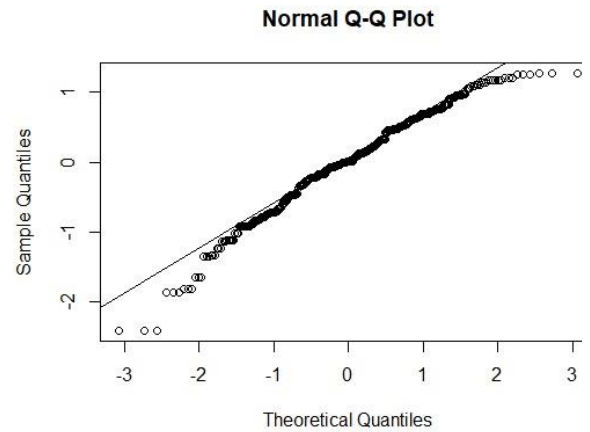


Figura IV.16. Matriz de diagramas de dispersão entre os resíduos e preditores de nível 2, mf1.

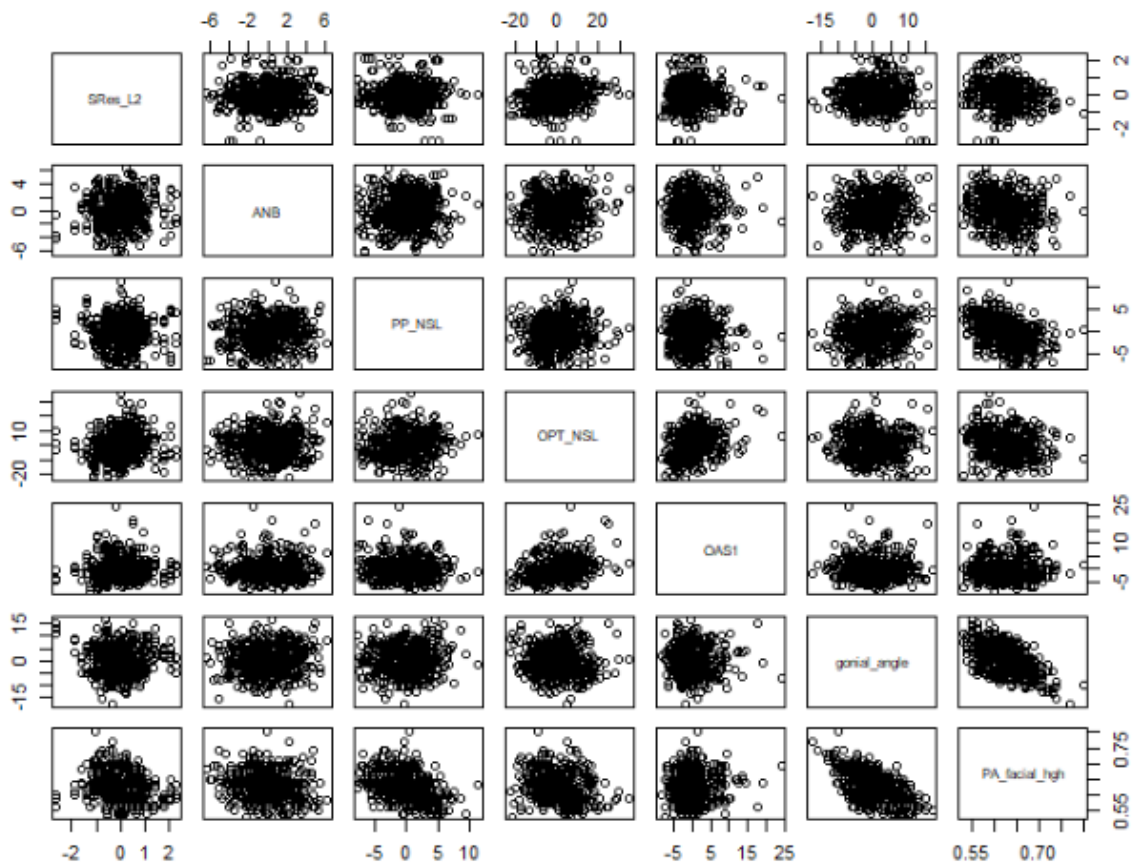
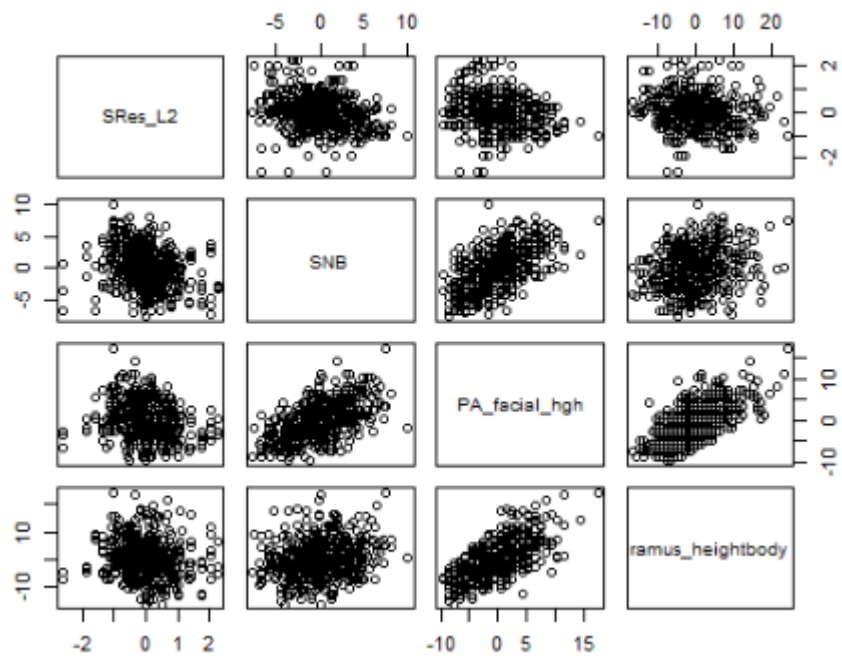


Figura IV.17. Matriz de diagramas de dispersão entre os resíduos e preditores de nível 2, mf2.



2.6.3. Análise de Valores Influentes

Influência nos Valores Preditos

A *leverage* de efeitos fixos (H_1) e de efeitos aleatórios (H_2) permite averiguar a influência de cada indivíduo nos valores preditos, ou no que toca à alteração no desfecho previsto em relação ao desfecho observado. A função `HLMdiag::leverage()` permite obter os valores de *leverage* para efeitos fixos e aleatórios de um MLH. Atendendo à Figura IV.18 e Figura IV.19, há potenciais indivíduos com desvio relevante face à tendência geral. Para o ajustamento `mf1` estão assinalados os indivíduos 156, 146, 134 e 66; enquanto para `mf2` estão assinalados os indivíduos 35, 11, 102, 4, 108 e 7 por ordem decrescente.

Figura IV.18. *Leverage de efeitos fixos (H_1) e leverage de efeitos aleatórios (H_2), mf1.*

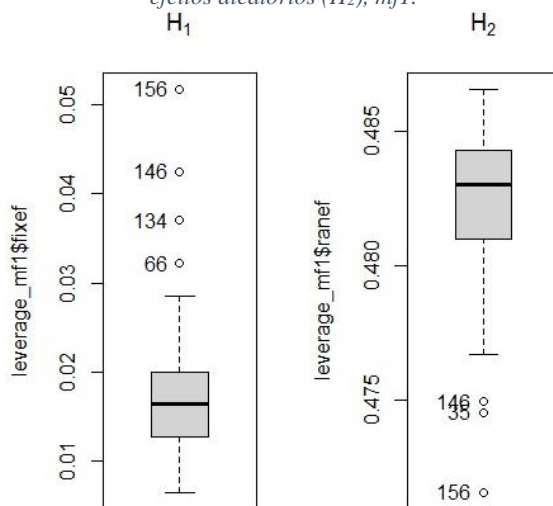
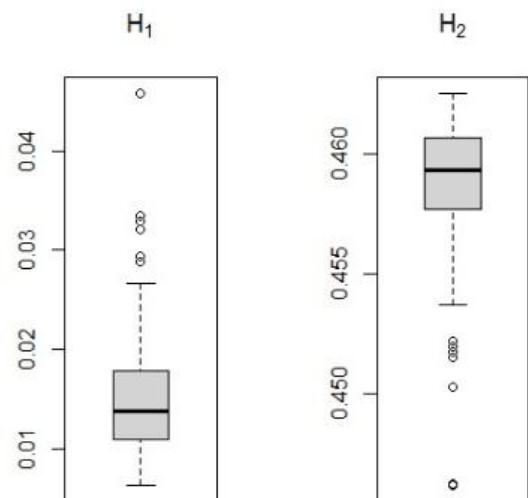


Figura IV.19. *Leverage de efeitos fixos (H_1) e leverage de efeitos aleatórios (H_2), mf2 (legenda omitida devido a sobreposições).*



Influência nas Estimativas dos Efeitos Fixos

A avaliação dos valores/indivíduos influentes nas estimativas dos efeitos fixos envolveu obter as distâncias de Cook através da função `HLMdiag::cooks.distance()` com parâmetro `group="patient_no"` e `dotplot.diag()` com `cutoff="internal"`, representadas na Figura IV.20 e Figura IV.21.

Figura IV.20. Dotplot da distância de Cook de nível 2 do ajustamento mf1 com limite determinado por escalonamento interno (internal scaling).

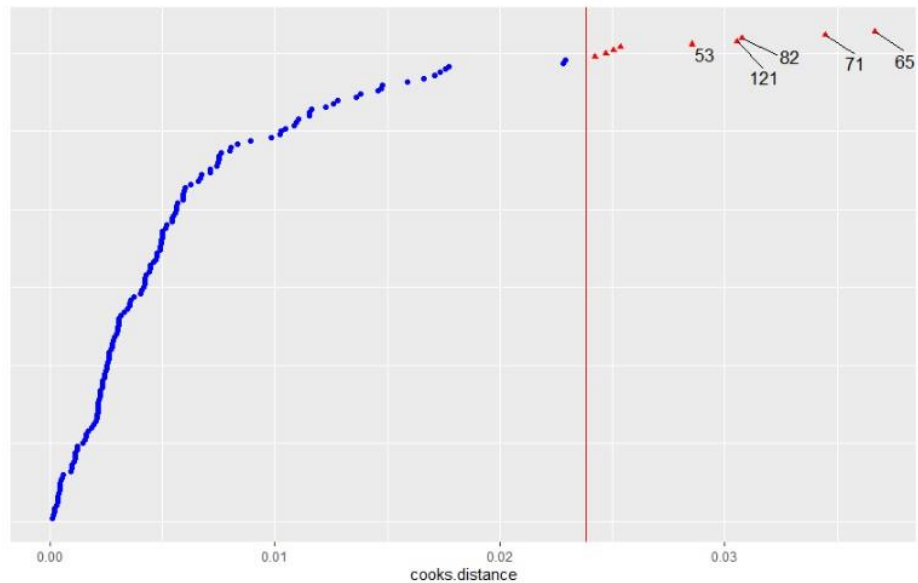
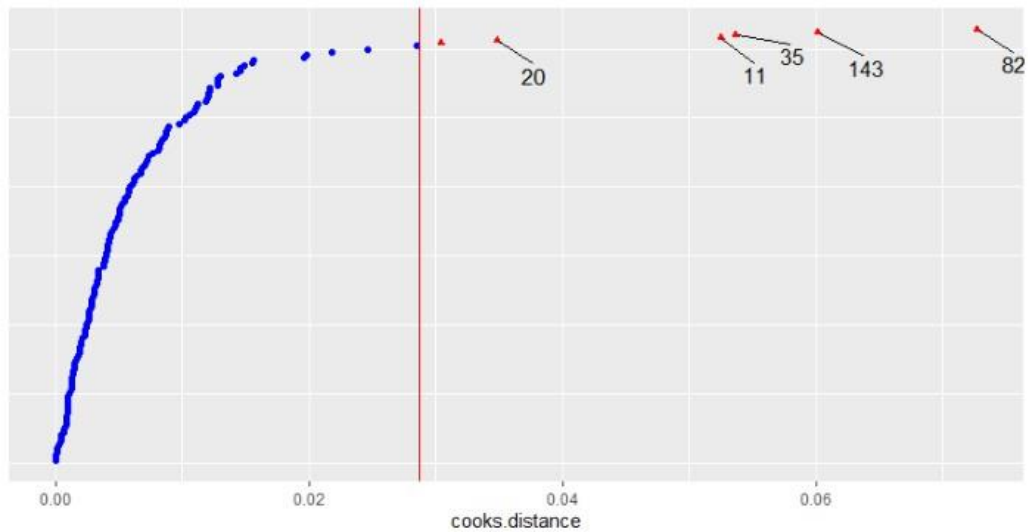


Figura IV.21. Dotplot da distância de Cook de nível 2 do ajustamento mf2 com limite determinado por escalonamento interno (internal scaling).



Os pontos além do limite registado a vermelho estão assinalados como valores influentes. Nove indivíduos foram assinalados como influentes para as estimativas dos efeitos fixos de mf1 e seis indivíduos no caso do ajustamento mf2. Foi escolhida uma simulação com eliminação seletiva do caso 82 no modelo mf2, considerando a análise gráfica. As alterações nas estimativas dos efeitos fixos para a remoção do indivíduo 82 do ajustamento mf2, encontram-se registadas na Tabela IV.13. Neste caso as alterações não se consideram

cl clinicamente significativas, tendo em conta que a alteração ocorreu, em geral, apenas na casa das centésimas de unidade a nível dos coeficientes fixos.

Tabela IV.13. Alteração nas estimativas de efeitos fixos do modelo mf2 produzida pelo caso 82.

Coefficiente	Parâmetro	Estimativa original	Estimativa após eliminação indivíduo 82
β_{0j}	γ_{00}	34,86023	34,85795
	γ_{01}	-0,11048	-0,095392
	γ_{02}	-1,13074	-1,128564
	γ_{03}	0,18955	0,188442
β_{1j}	γ_{10}	0,47890	0,480716
	γ_{11}	-0,03738	-0,044193
	γ_{12}	-0,01449	-0,015196

Influência na Precisão dos Efeitos Fixos

A influência na precisão dos efeitos fixos pode ser investigada com recurso ao rácio de covariância (COVRATIO) e ao traço de covariância (COVTRACE), através das funções HLMdiag::covratio() e covtrace() respetivamente. A sua representação gráfica ilustra pelo menos um ponto potencialmente influente na precisão dos efeitos fixos do ajustamento mf1, correspondente ao indivíduo 156; e correspondente ao indivíduo 35 no modelo mf2 (Figura IV.22, Figura IV.23).

Figura IV.22. COVRATIO vs COVTRACE, mf1.

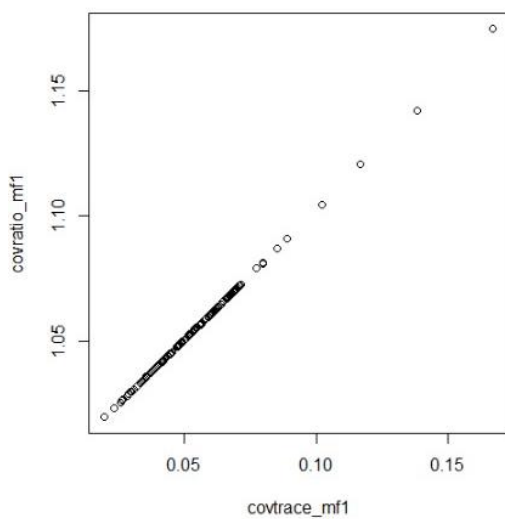
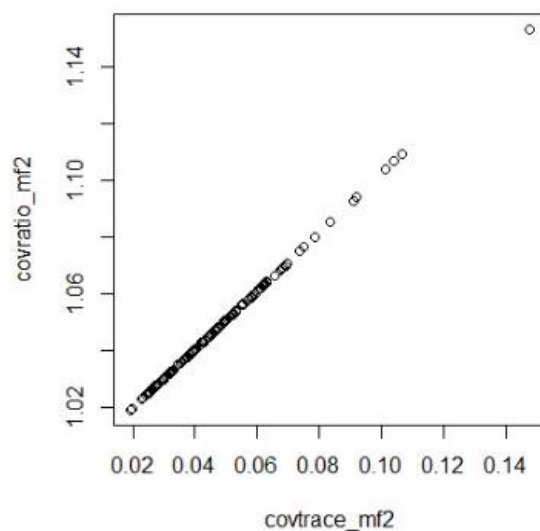


Figura IV.23. COVRATIO vs COVTRACE, mf2.



Influência na Variância

A influência na variância pode ser analisada pelo cálculo do RVC, descrito previamente. A função `HLMdiag::rvc()` permite extrair o RVC referente aos diferentes componentes aleatórios do modelo. Através da respectiva representação gráfica (Figura IV.24, Figura IV.25) observa-se maior influência na variância a nível do componente D22, que é a variância associada ao declive aleatório para time (τ_{22}), para ambos os ajustamentos. O ponto mais discrepante no extremo inferior corresponde ao indivíduo 82, cuja eliminação da amostra representa a maior diminuição nos componentes de variância σ^2 e τ_{22} para mf1; e σ^2 , τ_{11} e τ_{22} para mf2. No ajustamento mf1, $\tau_{11} = 23,1$, independentemente da eliminação seletiva de cada indivíduo.

Figura IV.24. Representação de RVC por componente aleatório do ajustamento mf1 ($\tau_{11} = 23,1$).

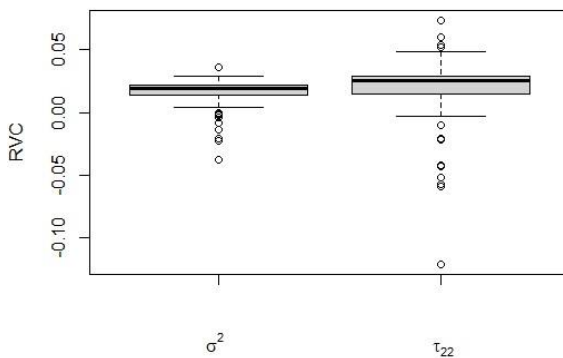
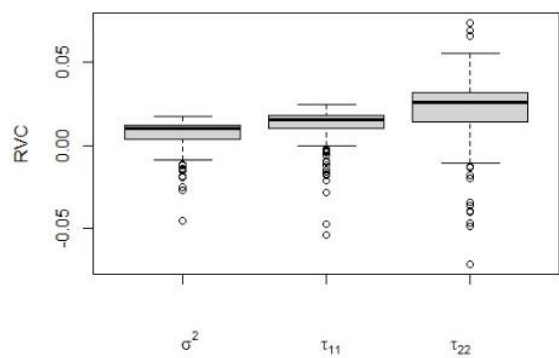


Figura IV.25. Representação de RVC por componente aleatório do ajustamento mf2.



V. DISCUSSÃO

Face ao modelo de regressão linear múltipla, o modelo linear hierárquico não só permite incorporar medições repetidas para o mesmo indivíduo, como aplicar estruturas que expliquem a variabilidade do desfecho em função das medições anteriores, com recurso a estruturas de erro autorregressivas (que neste caso não se verificou ser necessário). É possível que com a incorporação de mais do que três instantes temporais se verificasse alguma tendência autorregressiva na inclinação mandibular assim como se demonstrasse a aplicação de termos de ordem superior (quadrática, cúbica), tal como verificado por Hardin e seus colaboradores (Hardin *et al.*, 2019).

O ajustamento com MLH permitiu distinguir como, relativamente à inclinação mandibular, os indivíduos variam ao longo do tempo, através da modelação do declive na equação de nível 1, que pode ser explicado por componentes fixas e/ou aleatórias; e como os indivíduos variam entre si, em média. Os dois ajustamentos com preditores de nível 2 ilustram, por um lado, que a inclinação mandibular quantifica a relação entre altura facial posterior e anterior, varia consoante o crescimento de componentes mandibulares verticais e horizontais (mf2); e por outro, a influência da inclinação da base craniana na medição do desfecho (mf1). A referência utilizada para medir a inclinação da mandíbula é a linha NS, assim como para a inclinação mandibular (PP/NSL) e para a flexão cervico-craniana (OPT/NSL). Portanto, parece expectável que estes preditores sejam considerados estatisticamente significativos para a variação de ML/NSL no ajustamento mf1, contabilizando um componente inerente da variável dependente. No entanto, o preditor OAS1 (intercambiável no modelo com OAS2) revelou ser estatisticamente significativo apenas neste ajustamento, ainda que com efeito reduzido no desfecho. Poderá eventualmente refletir a relação entre a posição mandibular e palato mole, tecidos da base da língua e osso hióide, como já evidenciado com dados volumétricos (Nejaim *et al.*, 2018).

Apesar de no presente trabalho não se ter encontrado desvios consideráveis dos pressupostos para ajustamento dos dados MLH, tais desvios podem ser abordados com recurso a transformações da variável dependente ou de variáveis independentes. A pesquisa de outros preditores adicionais pode também por vezes corrigir tais situações na análise de resíduos.

A presença de observações influentes foi pesquisada com recurso a ferramentas de diagnóstico de carácter gráfico, assim como foi testada a influência de um indivíduo potencialmente influente nas estimativas de efeitos fixos do ajustamento mf2. Além das

alterações nas estimativas não serem consideráveis, uma análise detalhada do indivíduo 82 não revelou quaisquer erros de introdução dos dados. Contudo, a análise de casos influentes pode revelar observações que não sejam da população-alvo ou registos de dados errados, situações que justificam a sua eliminação do modelo.

O caso de modelação escolhido para este trabalho pretendia exemplificar as condições de investigação habituais em ortodontia, as quais geralmente envolvem dois a três instantes de medições cefalométricas, mas que, por outro lado, muitas vezes envolvem a comparação de algum tipo de intervenção entre pacientes. Nesses casos haverá também interesse em verificar como determinado tratamento ou intervenção afeta o desfecho entre grupos como também ao longo do tempo. É possível incorporar distintivamente preditores variáveis (*time-variant*) ou fixos no tempo (*time-invariant*) considerando a estrutura do MLH, tal como é possível incorporar um terceiro nível na estrutura hierárquica, se este tratamento for administrado por cuidadores ou instituições distintas. A escolha de momentos de avaliação correspondentes a estádios de maturação esquelética específicos parece também ter nivelado as observações relativamente às diferenças etárias entre géneros, no que diz respeito ao crescimento. O preditor género não foi tido como significativo em nenhum passo dos ajustamentos.

O método da cefalometria em teleradiografias de perfil aplicado para obtenção de dados neste estudo foi considerado de forma a aproveitar imagens disponibilizadas digitalmente pela AAOF. Contribuindo para a investigação à escala mundial, esta associação disponibiliza nove das mais completas coleções de registos longitudinais radiográficos e dentários que se encontram à disposição do público, para fins educacionais e científicos. Estes registos constituem uma base de dados inédita e irreproduzível, sendo atualmente impensável submeter indivíduos a teleradiografias seriadas sem benefício clínico evidente – algumas anualmente ou bianualmente durante várias décadas. Os dados obtidos com recurso ao repositório têm sido recorrentemente utilizados em investigações desde então (Al-Jewair *et al.*, 2018), denotando-se inclusive uma publicação recente que incorporou a utilização de modelos Bayesianos para inferência a nível do crescimento craniofacial (Sherwood *et al.*, 2021).

A cefalometria tem a vantagem de ser ainda aplicada de forma transversal no diagnóstico em ortodontia, além de submeter os examinados a menor radiação do que outras técnicas

visualmente mais informativas. É possível complementar o diagnóstico ortodôntico com a aquisição de exames imagiológicos em três dimensões, nomeadamente a tomografia computadorizada de feixe cônico ou CBCT (*Cone Beam Computed Tomography*). Apesar da emissão de radiação ser inferior à de uma Tomografia Computorizada (Correia & Salgado, 2012), este exame apresenta uma dose efetiva de radiação que pode variar entre 50 a 100 μSv , dependendo do volume de varredura – o que pode representar até cerca de 16 vezes mais exposição face ao conjunto da teleradiografia (2-3 μSv) e ortopantomografia (4-30 μSv), habitualmente solicitados pelo ortodontista (International Atomic Energy Agency).

O CBCT permite avaliar qualitativamente e quantitativamente a via aérea nas três dimensões, incluindo a dimensão mediolateral, que não é visível na teleradiografia de perfil. É expectável uma redução das doses efetivas de radiação emitidas pelo CBCT com o rápido desenvolvimento tecnológico, o que poderá favorecer a execução deste exame como rotina no diagnóstico ortodôntico (International Atomic Energy Agency). Até tal ser possível, grande parte dos estudos sobre o crescimento craniofacial na área da ortodontia continuam a ser realizados com recurso às teleradiografias de perfil.

Outra limitação do presente trabalho inclui a falta de validação do modelo hierárquico, a qual poderia eventualmente ter sido realizada recorrendo a uma partição dos dados para construção do ajustamento e, posteriormente, para validação deste.

VI. CONCLUSÕES

O ajustamento com MLH permitiu distinguir componentes fixas e aleatórias, relativamente à variação da inclinação mandibular ao longo do crescimento.

O primeiro ajustamento ilustrou a relação entre ML/NSL e preditores ANB, PP/NSL, OPT/NSL, OAS1, ângulo goníaco e altura facial posterior/anterior ao longo do tempo. O segundo ajustamento, com indicadores de qualidade superiores, demonstrou a relação com os preditores altura facial posterior/anterior, SNB e altura/comprimento mandibular.

Considerando as avaliações longitudinais ao longo de estadios de maturação esquelética em vez da idade cronológica, não se detetou significância para o género como potencial preditor nos ajustamentos.

Além de OAS1/OAS2, nenhuma outra variável faríngea linear foi tida como preditor significativo para a alteração de ML/NSL ao longo do crescimento. Ainda que apresente efeito reduzido no desfecho, poderá eventualmente refletir uma relação entre a posição mandibular e o palato mole, os tecidos da base da língua e osso hióide. Não foi encontrada uma relação significativa entre a proporção de área respiratória livre/área nasofaríngea e a inclinação mandibular.

Futuramente, na área de investigação da via aérea no âmbito ortodôntico será relevante modelar dados volumétricos e considerar as dimensões mesio-distais da via aérea, como tem sido cada vez mais explorado na literatura, contudo fazê-lo considerando também a evolução fisiológica da via aérea – e em particular do espaço nasofaríngeo livre – o que requer não só observações repetidas/longitudinais, como também grupos controlo adequados. Será interessante também introduzir potenciais preditores como o IMC, sintomatologia referente aos hábitos respiratórios e, eventualmente, uma contagem leucocitária neste tipo de estudos. Condições amostrais menos robustas poderão ser geridas recorrendo a estudos multicêntricos, que podem igualmente ser contabilizados no ajustamento com modelos lineares hierárquicos.

VII. BIBLIOGRAFIA

- AAOF. (2020). Scaled Measurements from the AAOF Legacy Collection Images. Consultado em Junho 2021, Disponível em https://www.aaoflegacycollection.org/AAOF_Images/AAOFScaledMeasurement.pdf
- AAOF Craniofacial Growth Legacy Collection, www.aaoflegacycollection.org [janeiro - outubro 2021]
- Akaike, H. (1974). Stochastic theory of minimal realization. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), 667-674.
- Al-Jewair, T., Stellrecht, E., Lewandowski, L. & Chakaki, R. (2018). American Association of Orthodontists Foundation Craniofacial Growth Legacy Collection in the orthodontic literature—use and trends: A systematic review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(1), 15-25.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.07.015>
- Ansar, J., Maheshwari, S., Verma, S. K., Singh, R. K., Agarwal, D. K. & Bhattacharya, P. (2015). Soft tissue airway dimensions and craniocervical posture in subjects with different growth patterns. *Angle Orthod*, 85(4), 604-610.
- Baccetti, T., Franchi, L. & McNamara Jr, J. A. (2005). *The cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of optimal treatment timing in dentofacial orthopedics*. Paper presented at the Seminars in Orthodontics.
- Baka, Z. M. & Fidanboy, M. O. (2021). Pharyngeal airway, hyoid bone, and soft palate changes after Class II treatment with Twin-block and Forsus appliances during the postpeak growth period. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 159(2), 148-157.
- Behlfelt, K., Linder-Aronson, S. & Neander, P. (1990). Posture of the head, the hyoid bone, and the tongue in children with and without enlarged tonsils. *The European Journal of Orthodontics*, 12(4), 458-467.
- Bergman, T. (2015). Identifying outliers and influential cases. Consultado, Disponível em <https://tillbe.github.io/outlier-influence-identification.html>
- Bliese, P. (2013). Multilevel modeling in R (2.5). Retrieved September, 3, 2013.
- Bresolin, D., Shapiro, P. A., Shapiro, G. G., Chapko, M. K. & Dassel, S. (1983). Mouth breathing in allergic children: its relationship to dentofacial development. *Am J Orthod*, 83(4), 334-340.

- Broadbent, B. H. (1931). A new x-ray technique and its application to orthodontia. *Angle Orthod*, 1(2), 45-66.
- Bryk, A. S. & Raudenbush, S. W. (1992). *Hierarchical linear models: Applications and data analysis methods*: Sage Publications, Inc.
- Bushey, R. (1979). *Adenoid obstruction of the nasopharynx. Naso-respiratory function and craniofacial Growth. Craniofacial Growth Series*. University of Michigan, Ann Arbor. (Monograph 9)
- Carvalho, M. (2013). *Ensino e aprendizagem de probabilidade condicionada e independência*. Dissertação de Mestrado não publicada). Universidade de Aveiro, Aveiro
- Chakrabarti, A. & Ghosh, J. K. (2011). AIC, BIC and recent advances in model selection. *Philosophy of statistics*, 583-605.
- Chan, L., Kaczynski, R. & Kang, H.-K. (2020). A cross-sectional retrospective study of normal changes in the pharyngeal airway volume in white children with 3 different skeletal patterns from age 9 to 15 years: Part 1. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 158(5), 710-721.
- Christensen, R., Pearson, L. M. & Johnson, W. (1992). Case-deletion diagnostics for mixed models. *Technometrics*, 34(1), 38-45.
- Demidenko, E. & Stukel, T. A. (2005). Influence analysis for linear mixed-effects models. *Statistics in medicine*, 24(6), 893-909.
- Dempster, A. P., Laird, N. M. & Rubin, D. B. (1977). Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 39(1), 1-22.
- Dillane, D. M. (2006). *Deletion diagnostics for the linear mixed model*. Trinity College Dublin.
- Dunn, G. F., Green, L. J. & Cunat, J. J. (1973). Relationships between variation of mandibular morphology and variation of nasopharyngeal airway size in monozygotic twins. *Angle Orthod*, 43(2), 129-135.
- Ferron, J., Hess, M. R., Hogarty, K. Y., Dedrick, R. F., Kromrey, J. D., Lang, T. R., *et al.* (2004). *Hierarchical linear modeling: A review of methodological issues and applications*. Paper presented at the annual meeting of the American Educational Research Association, San Diego, April.

- Field, A., Miles, J. & Field, Z. (2012). *Discovering statistics using R*: Sage publications.
- Finch, W. H., Bolin, J. E. & Kelley, K. (2019). *Multilevel modeling using R*: Crc Press.
- Goldstein, H. (1995). Hierarchical data modeling in the social sciences. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 20(2), 201-204.
- Gomes, M. L. M. (2019). *Anel de Waldeyer: sua Função e Impacto da Adenoamigdalectomia*. Universidade de Coimbra.
- Grauer, D., Cevidanes, L. S., Styner, M. A., Ackerman, J. L. & Proffit, W. R. (2009). Pharyngeal airway volume and shape from cone-beam computed tomography: relationship to facial morphology. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 136(6), 805-814.
- Gray, H., Standring, S. & Hopkins, C. (2016). Nose, nasal cavity and paranasal sinuses. *Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice* (41^a ed., p. 556-570). Edimburgo: Elsevier Churchill Livingstone.
- Gray, H., Standring, S. & McHanwell, S. (2016). Pharynx. *Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice* (41^a ed., p. 571-585). Edimburgo: Elsevier Churchill Livingstone.
- Grimm, K. J., Ram, N. & Estabrook, R. (2016). *Growth modeling: Structural equation and multilevel modeling approaches*: Guilford Publications.
- Hardin, A. M., Valiathan, M., Oh, H., Knigge, R. P., McNulty, K. P., Leary, E. V., et al. (2019). Clinical implications of age-related change of the mandibular plane angle. *Orthodontics & craniofacial research*, 23(1), 50-58.
- Hellsing, E. (1989). Changes in the pharyngeal airway in relation to extension of the head. *The European Journal of Orthodontics*, 11(4), 359-365.
- Hofrath, H. (1931). Die Bedeutung der Röntgenfern- und Abstandsaufnahme für die Diagnostik der Kieferanomalien. *Fortschritte der Orthodontik in Theorie und Praxis*, 1(2), 232-258. doi: 10.1007/bf02002578
- Hulterantz, E., Larson, M., Hellquist, R., Ahlquist-Rastad, J., Svanholm, H. & Jakobsson, O. (1991). The influence of tonsillar obstruction and tonsillectomy on facial growth and dental arch morphology. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 22(2), 125-134.

- International Atomic Energy Agency. Radiation doses in dental radiology. Consultado em Abril de 2021, Disponível em <https://www.iaea.org/resources/rpop/health-professionals/dentistry/radiation-doses>
- Juliano, M. L., Machado, M. A. C., Carvalho, L. B. C. d., Prado, L. B. F. d. & Prado, G. F. d. (2009). Mouth breathing children have cephalometric patterns similar to those of adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 67(3B), 860-865.
- Kincaid, C. (2005). *Guidelines for selecting the covariance structure in mixed model analysis*. Paper presented at the Proceedings of the thirtieth annual SAS users group international conference.
- Linder-Aronson, S. (1970). Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentition. A biometric, rhino-manometric and cephalometro-radiographic study on children with and without adenoids. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 265, 1-132.
- Linder-Aronson, S. (1973). Effects of adenoidectomy on mode of breathing, size of adenoids and nasal airflow. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 35(5), 283-302. doi: 10.1159/000275131
- Linder-Aronson, S. (1979a). The growth in the sagittal depth of the bony nasopharynx in relation to some other facial variables. *Naso-respiratory function and craniofacial growth*, 27-40.
- Linder-Aronson, S. (1979b). Respiratory function in relation to facial morphology and the dentition. *Br J Orthod*, 6(2), 59-71. doi: 10.1179/bjo.6.2.59
- Linder-Aronson, S. & Leighton, B. (1983). A longitudinal study of the development of the posterior nasopharyngeal wall between 3 and 16 years of age. *The European Journal of Orthodontics*, 5(1), 47-58.
- Lissitz, R. W. & Chardos, S. (1975). A study of the effect of the violation of the assumption of independent sampling upon the type I error rate of the two-group t-test. *Educational and Psychological Measurement*, 35(2), 353-359.
- Loy, A. (2013). *Diagnostics for mixed/hierarchical linear models*. (Doctor of Philosophy. Major: Statistics), Iowa State University.
- Loy, A. & Hofmann, H. (2014). HLMdiag: A suite of diagnostics for hierarchical linear models in R. *Journal of Statistical Software*, 56, 1-28.

- Marôco, J. (2018). Modelos Lineares Hierárquicos. *Análise Estatística com o SPSS Statistics* (7ª ed., p. 891-944). Portugal: ReportNumber, Lda.
- Matthew Ball, Mohammad Hossain & Padalia, D. (2020). Anatomy, Airway. Consultado em Março 2021, Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083624/>
- Moss, M. L. (1997). The functional matrix hypothesis revisited. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 112(1), 8-11, 221-226, 338-342, 410-417.
- Moss, M. L. & Salentijn, L. (1969). The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J Orthod*, 55(6), 566-577.
- Murat Özbek, M., Ufuk Toygar Memikoglu, T., Gögen, H., Lowe, A. A. & Baspinar, E. (1998). Oropharyngeal airway dimensions and functional-orthopedic treatment in skeletal Class II cases. *Angle Orthod*, 68(4), 327-336.
- Nanda, S. K. (1988). Patterns of vertical growth in the face. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 93(2), 103-116.
- Natis, L. (2001). Modelos lineares hierárquicos. *Estudos em Avaliação Educacional*, 3.
- Nejaim, Y., Aps, J. K. M., Groppo, F. C. & Haiter Neto, F. (2018). Evaluation of pharyngeal space and its correlation with mandible and hyoid bone in patients with different skeletal classes and facial types. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 153(6), 825-833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.09.018>
- Nesselroade, J. R. & Baltus, P. B. (1979). *Longitudinal research in the study of behavior and development*: Academic Press.
- Nobre, J. S. & Singer, J. M. (2011). Leverage analysis for linear mixed models. *Journal of Applied Statistics*, 38(5), 1063-1072.
- Portugal, M. S. (1995). Notas introdutórias sobre o princípio de máxima verossimilhança: Estimação e teste de hipóteses. *DECON/UFRGS, Porto Alegre, Abril*.
- Proffit, W. R., Fields Jr, H. W. & Sarver, D. M. (2013a). Concepts of Growth and Development. *Contemporary orthodontics* (5 ed., p. 20-65): Elsevier Health Sciences.
- Proffit, W. R., Fields Jr, H. W. & Sarver, D. M. (2013b). The Etiology of Orthodontic Problems. *Contemporary orthodontics* (5 ed., p. 114-149): Elsevier Health Sciences.
- Proffit, W. R., Fields Jr, H. W. & Sarver, D. M. (2013c). Later Stages of Development. *Contemporary orthodontics* (5 ed., p. 92-113): Elsevier Health Sciences.

- Punjabi, N. M., Caffo, B. S., Goodwin, J. L., Gottlieb, D. J., Newman, A. B., O'Connor, G. T., *et al.* (2009). Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS medicine*, 6(8), e1000132-e1000132. doi: 10.1371/journal.pmed.1000132
- Ricketts, R. (1979). *The interdependence of the nasal capsule and oral capsules. Naso-respiratory function and craniofacial Growth. Craniofacial Growth Series.* . University of Michigan, Ann Arbor. (Monograph 9)
- Rizk, S., Kulbersh, V. P. & Al-Qawasmi, R. (2016). Changes in the oropharyngeal airway of Class II patients treated with the mandibular anterior repositioning appliance. *Angle Orthod*, 86(6), 955-961.
- Schwarz, G. (1978). Estimating the dimension of a model. *The annals of statistics*, 461-464.
- Shamnur, N., Kumar, A., Kumar, A. & Phadkule, S. (2014). The effect of surgical mandibular advancement on the pharyngeal airway dimensions: a cephalometric study. *Journal of Indian Orthodontic Society*, 48(2), 111-118.
- Sherwood, R. J., Oh, H. S., Valiathan, M., McNulty, K. P., Duren, D. L., Knigge, R. P., *et al.* (2021). Bayesian approach to longitudinal craniofacial growth: The Craniofacial Growth Consortium Study. *The Anatomical Record*, 304(5), 991-1019. doi: doi: 10.1002/ar.24520
- Solow, B. & Grave, E. (1979). Craniocervical Angulation and Nasal Respiratory Resistance. U: Mc Namara JA Jr (ur). *Naso-Respiratory Function and Craniofacial Growth*, monography 9, Craniofacial Growth Series. *Ann Arbor, MI: University of Michigan-Center for Human Growth and Development*, 87-199.
- Solow, B. & Tallgren, A. (1976). Head posture and craniofacial morphology. *American Journal of Physical Anthropology*, 44(3), 417-435.
- Streight, R. A. (2011). *CBCT analysis of the pharynx: Effects of age and sex*: Citeseer.
- Subtelny, J. D. (1954). The significance of adenoid tissue in orthodontia. *Angle Orthod*, 24(2), 59-69.
- Tecco, S., Caputi, S. & Festa, F. (2007). Evaluation of cervical posture following palatal expansion: a 12-month follow-up controlled study. *The European Journal of Orthodontics*, 29(1), 45-51.
- Uslu-Akcam, O. (2017). Pharyngeal airway dimensions in skeletal class II: A cephalometric growth study. *Imaging Sci Dent*, 47(1), 1-9. doi: 10.5624/isd.2017.47.1.1

- Valera, F. C. P., Travitzki, L. V. V., Mattar, S. E. M., Matsumoto, M. r. A. N., Elias, A. M. & Anselmo-Lima, W. T. (2003). Muscular, functional and orthodontic changes in pre school children with enlarged adenoids and tonsils. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 67(7), 761-770. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(03\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(03)00095-8)
- Ward, J. P. T., Ward, J. & Leach, R. M. (2010). *The respiratory system at a glance* (Vol. 19): John Wiley & Sons.
- Wishart, J. (1938). Growth-rate determinations in nutrition studies with the bacon pig, and their analysis. *Biometrika*, 30(1/2), 16-28.
- Woodman, H., Evans, R., Callow, E. & Wishart, J. (1936). The nutrition of the bacon pig. I. The influence of high levels of protein intake on growth, conformation and quality in the bacon pig. *The Journal of Agricultural Science*, 26(4), 546-619.
- Yates, F. (1964). Sir Ronald Fisher and the Design of Experiments. *Biometrics*, 20(2), 307-321. doi: 10.2307/2528399
- Yu, L. F., Pogrel, M. A. & Ajayi, M. (1994). Pharyngeal airway changes associated with mandibular advancement. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(1), 40-43.

VIII. ANEXO I – Código R

ANEXO I - Código R

Código R da Análise Exploratória**#1 Extração dos dados**

```
library(readr)
df1 <- read.csv(file="C:/.../DB_157_v4_trecoded.csv", head=TRUE, sep=";",
dec=",")
```

#2 Caracterização de variáveis categóricas

```
df1$patient_no<-factor(df1$patient_no)
df1$group <- factor(df1$group)
df1$gender <- factor(df1$gender)
#levels(df1$time) <- c("pré-pico", "pico", "pós-pico")
levels(df1$gender) <- c("F", "M")
df1$time_cat<-factor(df1$time)
```

#3 Estatísticas descritivas: género e idade

```
unique(df1$patient_no)
table(df1$gender, df1$time)
```

#4 Estatísticas descritivas agrupadas com parâmetro group_by(time) e group_by(time, gender)

```
library(dplyr)
tibble_age<-df1 %>% group_by(time, gender) %>%
  summarise(mean = mean(age_y),
            sd = sd(age_y),
            min = min(age_y),
            max = max(age_y))
```

#5 Representação gráfica: idade por género e time

```
tib_age_ym <- df1 %>%
  group_by(gender,time) %>%
  summarise(age_ym = mean(age_ym))
ggplot(tib_age_ym, aes(x=time, y=age_ym, group=gender)) +
  geom_line(aes(linetype=gender))+
  geom_point()
```

O código #5, exemplificado para idade, foi utilizado para obtenção das estatísticas descritivas de todas as variáveis contínuas

#6 Representação gráfica: variáveis faríngeas por time

```
library(ggplot2)
var_resp_lin<-c("OAS2", "OAS1", "NAS")
graph_boxplot <- df_all_long %>%
  filter(time %in% c ("pós-pico", "pico", "pré-pico")) %>%
```

```

  ggplot(aes(x=factor(variable, level = var_resp_lin),y=value,
fill=time)) +
  geom_boxplot(outlier.colour=NULL, outlier.alpha=0.3) +
  scale_fill_grey (start=0.99, end=0.3, guide = guide_legend(reverse =
FALSE)) + theme_classic() +
  labs(x=" ", y=" ") +
  theme_bw()+
  theme_set(theme_gray())
graph_boxplot+coord_flip()+theme(legend.title =
element_blank()+theme(legend.position="bottom")

```

O código #6, exemplificado para as variáveis faríngeas lineares, foi utilizado para obtenção das representações em boxplot agrupadas para time

#7 representação de AAA/NAA por time

```
boxplot(df1$AAA.NAA ~ df1$time, ylab= c("AAA/NAA"))
```

#8 ML/NSL por time, por indivíduo (n=20)

```

ggplot(df1[0:60,], aes(x=time_cat, y=ML_NSL, group=patient_no)) +
  stat_smooth(method="lm", se=FALSE, size=.5, color= "gray") +
  stat_smooth(aes(group=1), method="lm", color="blue", size=1.5) #
declive e ordenada médios

```

Código R do Ajustamento de ML_NSL

```

library(nlme)
null.model<-lme(fixed=ML_NSL~1,random=~1|patient_no,
data=df1,method="ML") # modelo nulo
ICC <- (4.280849^2) / ((4.280849^2) + (2.628118^2))
#9 Modelo de intercepto aleatório
mod2<-lme(ML_NSL~time,random=~1|patient_no, data=df1, method="ML")
summary(mod2)$tTable
mod3<-lme(ML_NSL~time+I(time^2),random=~1|patient_no,
data=df1,method="ML") # introdução de time^2
summary(mod3)$tTable
anova(mod2,mod3) #comparação de ajustamentos; valor-p=0.0026
mod3B<-lme(ML_NSL~I(time^2),random=~1|patient_no,
data=df1,method="ML") #remoção do termo time
anova(mod3,mod3B) # valor-p=0.1959
#10 Modelo de declives aleatórios
mod3.1 <-lme(ML_NSL~ I(time^2),random=~ I(time^2)|patient_no,
data=df1,method="ML")
anova(mod3B,mod3.1) #p-value<0.0001

```

#11 Estrutura de Erros

```
# ordenar a dataframe por individuo e por time
df1<-df1[order(df1$patient_no,df1$time),]df1[1:10,]
mod4<-lme(ML_NSL~I(time^2),random=~I(time^2)|patient_no,
correlation=corAR1(form=~I(time^2)|patient_no),data=df1,
method="ML")
intervals(mod4)
anova(mod3.1,mod4)
acf(residuals(mod3.1)) # representação gráfica
#corAR1 phi:-0.304 mas não significativo IC95%[-0.7883, 0.4124]
#corCAR1 phi: estimativa = 5.717e-08 com IC95%[2.64e-112, 1]
```

#12 Modelo de nível 2 - introdução de preditores

```
# preditores introduzidos iterativamente atendendo à relevância teórica
e nível de significância de 5% verificado com summary()
# preditores removidos iterativamente se sig acima de 0,05
# foi realizada comparação com anova() entre cada ajustamento
```

```
mod5 <-lme(ML_NSL~time+age_ym,random=~time|patient_no,
data=df1,method="ML")
mod5.0 <-lme(ML_NSL~I(time^2)*age_ym,random=~I(time^2)|patient_no,
data=df1,method="ML")
mod5.1<-lme(ML_NSL~I(time^2)+age_ym*AAANAA,random=~I(time^2)|
patient_no, data=df1,method="ML")
mod5.2<-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB,random=~I(time^2)|
patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.3<-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+AAANAA,random=~I(time^2)|
patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.4 <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL,random=~I(time^2)|
patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.5 <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+AAANAA,random=~I(time^2)|
patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.5b <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+NAS,random=~I(time^2)|
patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.5c <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OAS1,random=~I(time^2)|
patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.5d <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+ ramus_height,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.5e<-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+ANS_PNS,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.5f<-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.6<-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL+OAS1,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
```

```

mod5.7<-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL*OAS1,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.7b <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL+OAS1+age_ym,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.7c <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL+OPT_CVT+OAS1 ,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.7d<-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL+OAS1+gonial_angle
,random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.8 <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL+OAS1+
gonial_angle+ PA_facial_hgh,random=~I(time^2)|patient_no,
data=df1,method="ML")
mod5.8_time <-lme(ML_NSL~time+ANB+PP_NSL+OPT_NSL+OAS1+
gonial_angle+ PA_facial_hgh,random=~time|patient_no,
data=df1,method="ML")
mod5.8sem_sq_c <-lme(ML_NSL~time+ANBc+PP_NSLc+OPT_NSLc+OAS1c+
gonial_anglec+PA_facial_hgh.pc,random=~time|patient_no,data=df1,method="
ML")
mod5.9 <-lme(ML_NSL~I(time^2)+ANB+PP_NSL+OPT_NSL+OAS1+
gonial_angle+PA_facial_hgh+ramus_heightbody_length,
random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,method="ML")
mod5.9red<-lme(ML_NSL~I(time^2)+PA_facial_hgh+
ramus_heightbody_length,random=~I(time^2)|patient_no,data=df1,
method="ML")
mod5.9red_time<-lme(ML_NSL~time+PA_facial_hgh+
ramus_heightbody_length,random=~time|patient_no,data=df1,
method="ML")
mod7.4 <-lme(ML_NSL~time*SNBc+PA_facial_hgh.pc+
time*ramus_heightbody_length.pc,random=~time|patient_no,data=df1,method=
"ML")

```

nos ajustamentos finais não se verificaram diferenças significativas entre usar $time^2$ ou $time$ como preditor

#13 modelos finais

```

mf1<- mod5.8sem_sq_c
mf2<- mod7.4
vif(mf1) # inspeção de multicolinearidade
vif(mf2)

```

#13.2 R²

```

library(r2mlm)
r2mlm(mf1, bargraph = TRUE)
r2mlm(mf2, bargraph = TRUE)

```

#14 centrar variáveis preditoras nos valores médios

```

df1$ANBc<-df1$ANB-mean(df1$ANB,na.rm=T)
df1$PP_NSLc<-df1$PP_NSL-mean(df1$PP_NSL,na.rm=T)
df1$OPT_NSLc<-df1$OPT_NSL-mean(df1$OPT_NSL,na.rm=T)
df1$OAS1c<-df1$OAS1-mean(df1$OAS1,na.rm=T)
df1$gonial_anglec<-df1$gonial_angle-mean(df1$gonial_angle,na.rm=T)
df1$PA_facial_hghc<-df1$PA_facial_hgh-mean(df1$PA_facial_hgh,na.rm=T)
df1$ramus_heightbody_lengthc<-df1$ramus_heightbody_length-
mean(df1$ramus_heightbody_length, na.rm=T)
df1$PA_facial_hghc<-df1$PA_facial_hgh-mean(df1$PA_facial_hgh,na.rm=T)
df1$SNBc<-df1$SNB-mean(df1$SNB,na.rm=T)
df1$age_yc<-df1$age_y-mean(df1$age_y,na.rm=T)
df1$gonial_anglec<-df1$gonial_angle-mean(df1$gonial_angle,na.rm=T)

```

#15 melhorar interpretação de preditores-proporções no modelo

```

df1$PA_facial_hgh.perc<-df1$PA_facial_hgh*100
df1$PA_facial_hgh.pc<-df1$PA_facial_hgh.perc-
mean(df1$PA_facial_hgh.perc,na.rm=T)

```

```

df1$ramus_heightbody_length.perc<-df1$ramus_heightbody_length*100
df1$ramus_heightbody_length.pc<-df1$ramus_heightbody_length.perc-
mean(df1$ramus_heightbody_length.perc,na.rm=T)

```

#16 Matriz de diagramas de dispersão

```
#mf1
```

```
mf1.diag.L2 <- hlm_resid(mf1, level="patient_no", type="EB",standardize
= TRUE)
```

```
mf1.res.L2<-mf1.diag.L2$.std.ranef.intercept
```

```
df1$mf1.res.L2<-mf1.res.L2 #cria coluna com residuos mf1 nivel 2 em df1
```

```
paired_g_mf1<-pairs(cbind(SRes_L2 = df1$mf1.res.L2, ANB=df1$ANBc,
PP_NSL=df1$PP_NSLc, OPT_NSL=df1$OPT_NSLc,
OAS1=df1$OAS1c,
gonial_angle=df1$gonial_anglec,
PA_facial_hgh=df1$PA_facial_hgh.perc))
```

```
#mf2
```

```
mf2.diag.L2 <- hlm_resid(mf2, level="patient_no", type="EB",standardize
= TRUE)
```

```
mf2.res.L2<-mf2.diag.L2$.std.ranef.intercept
```

```
head(mf2.diag.L2$.std.ranef.intercept )
```

```
df1$mf2.res.L2<-mf2.res.L2 #cria coluna com residuos mf2 nivel 2 em df1
```

```
paired_g_mf2<-pairs(cbind(SRes_L2 = df1$mf2.res.L2, SNB=df1$SNBc,
PA_facial_hgh=df1$PA_facial_hgh.pc,
ramus_heightbody=df1$ramus_heightbody_length.pc))
```

#17 Análise de Resíduos Nível 1

```
library(HLMdiag) # o código abaixo foi aplicado a mf1 e mf2
```

```
mf1.diag.L1 <- hlm_resid(mf1, level=1, include.ls = FALSE, standardize =
TRUE)
mf1.res.L1<-mf1.diag.L1$.std.resid
mf1.fitted<-mf1.diag.L1$.fitted
```

```
plot(mf1.fitted,mf1.res.L1, main="Nível 1 - ajustamento mf1",
ylab="Resíduos Estandarizados", xlab="Valores Preditos")
abline(0,0)
```

```
df1$mf1.resL1<- mf1.res.L1 #nova coluna com os resíduos em df1
df1$mf1.resL1_sq <- mf1.res.L1^2 #residuos ao quadrado
Levene.Model.F <- lm(mf1.resL1_sq ~ time, data=df1)
anova(Levene.Model.F) #teste à heterocedasticidade
```

```
qqnorm(mf1.res.L1)
qqline(mf1.res.L1)
```

#18 Análise de resíduos de Nível 2

```
# o código abaixo foi aplicado a mf1 e mf2
```

```
mf1.diag.L2 <- hlm_resid(mf1, level="patient_no", type="LS", standardize
= TRUE)
mf1.res.L2<-mf1.diag.L2$.std.ranef.time
mf1.fitted_intercept<-mf1.diag.L2$.std.ranef.intercept
```

```
plot(mf1.fitted_intercept,mf1.res.L2, main="Nível 2 - ajustamento mf2",
ylab="Resíduos Estandarizados", xlab="Valores Preditos - beta") #
residuos de nivel 1
abline(0,0)
```

```
qqnorm(mf1.res.L2)
qqline(mf1.res.L2)
```

Análise de Valores Influentes**#19 nos valores preditos / Leverage, valores de Hat**

```
#mf1
```

```
leverage_mf1<-leverage(mf1,level="patient_no")
par(mfrow=c(1,2))
Boxplot(leverage_mf1$fixef, main=expression("H"[1]), id.method="yes")
Boxplot(leverage_mf1$ranef, main=expression("H"[2]))
par(mfrow=c(1,1))
```

```

#mf2
leverage_mf2<-leverage(mf2,level="patient_no")
par(mfrow=c(1,2))
boxplot(leverage_mf2$fixef, main=expression("H"[1]))
boxplot(leverage_mf2$ranef, main=expression("H"[2]))
par(mfrow=c(1,1))
max(leverage_mf2$fixef)
which(leverage_mf2$fixef>0.0457) # individuo 35

#20 nas estimativas dos efeitos fixos / distância de Cook
cooks_d_mf1<-cooks.distance(mf1, level ="patient_no")
cooks_d_mf2<-cooks.distance(mf2, level ="patient_no")

dotplot_diag(x=cooks_d_mf1,cutoff="internal",
name = "cooks.distance", modify=FALSE)
dotplot_diag(x = cooks_d_mf2,cutoff="internal",
name = "cooks.distance",modify=FALSE)

del_82<-case_delete(mf2,level=1,type=c("fixef"),delete=c(82))
summary(del_82) # efeito nas estimativas após eliminação de 82

#21 na precisão dos efeitos fixos / COVRATIO, COVTRACE
#mf1
covratio_mf1<-covratio(mf1, level="patient_no")
covtrace_mf1<-covtrace(mf1, level="patient_no")
plot(covratio_mf1~covtrace_mf1)
max(covratio_mf1)
which(covratio_mf1>1.17) #individuo 156

#mf2
covratio_mf2<-covratio(mf2, level="patient_no")
covtrace_mf2<-covtrace(mf2, level="patient_no")
plot(covratio_mf2~covtrace_mf2)
max(covtrace_mf2)
which(covtrace_mf2>0.147496) #individuo 35

#22 na variância / RVC
#mf1
rvc1<-rvc(mf1, level="patient_no")
head(rvc1)
boxplot(rvc1[,1],      rvc1[,4],      xlab=expression(paste(sigma^2,
",tau[22])),
      ylab="RVC")
min(rvc1[,4])
which(rvc1[,4]<(-0.1213593)) # individuo 82

```

```
#mf2
rvc2<-rvc(mf2, level="patient_no")
boxplot(rvc2$sigma2, rvc2$D22, xlab=c("sigma^2      D22"), ylab="RVC")
min(rvc2[,4])
which(rvc2[,4]<(-0.0454756)) # individuo 82
```