

RAE – CEA – 14P16

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO “ASSOCIAÇÕES
DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DOS RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS
E DO RECEPTOR B2 DA BRADICININA COM A PRESSÃO ARTERIAL
SISTÊMICA E A MASSA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM INDIVÍDUOS SEM
DOENÇA CARDÍACA ESTABELECIDO”**

Nelson Ithiro Tanaka

Amanda Amorim Holanda

André Casagrandi Perette

- São Paulo, Dezembro de 2014 -

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto “Associações de polimorfismos genéticos dos receptores alfa-adrenérgicos e do receptor B2 da bradicinina com a pressão arterial sistêmica e a massa do ventrículo esquerdo em indivíduos sem doença cardíaca estabelecida”

PESQUISADORA: Larissa Barbosa Lima

ORIENTADOR: Dr. Rafael Amorim Belo Nunes

INSTITUIÇÃO: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

FINALIDADE: Iniciação Científica

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Nelson Ithiro Tanaka

Amanda Amorim Holanda

André Casagrandi Perette

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

TANAKA, N.I., HOLANDA, A. A. e PERETTE, A. C. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Associações de polimorfismos genéticos dos receptores alfa-adrenérgicos e do receptor B2 da bradicinina com a pressão arterial sistêmica e a massa do ventrículo esquerdo em indivíduos sem doença cardíaca estabelecida”**. São Paulo, IME – USP, 2014. (RAE – CEA – 14P16).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BUSSAB, W.O. e MORETTIN, P.A. (2013). **Estatística Básica**. 8ª ed. São Paulo: Saraiva. 548 p.

MONTGOMERY, D. C, PECK, E. A e VINING, G. (2012). **Introduction to Linear Regression Analysis**. 5ª ed. Nova Iorque: Wiley. 642 p.

LIMA, L.B. e NUNES, R.A.B. (2014). **Associações de polimorfismos genéticos dos receptores alfa-adrenérgicos e do receptor B2 da bradicinina com a pressão arterial sistêmica e a massa do ventrículo esquerdo em indivíduos sem doença cardíaca estabelecida**. São Paulo. Iniciação Científica. INCOR FMUSP

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Excel 2010 para Windows;

Microsoft Word 2010 para Windows;

R (versão 3.0.0);

RStudio (versão 0.98.507).

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Análise Descritiva Multidimensional (03:020);

Análise de Dados Categorizados (06:030);

Análise de Variância com Efeitos Fixos(08:010).

ÁREA DE APLICAÇÃO

Bioestatística (14:030)

Sumário

RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO	7
3. DESCRIÇÃO DO ESTUDO	7
4. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS	8
4.1. VARIÁVEIS RESPOSTAS	8
4.2. VARIÁVEIS EXPLICATIVAS	8
4.3. VARIÁVEIS DE CONTROLE	9
5. ANÁLISE DESCRITIVA.....	10
5.1. PRESSÃO ARTERIAL E MASSA DO VENTRÍCULO	10
5.2. VARIÁVEIS RESPOSTAS x POLIMORFISMOS.....	11
5.3. DIVISÃO DA AMOSTRA PELAS VARIÁVEIS DE CONTROLE....	13
6. ANÁLISE INFERENCIAL.....	15
6.1. MODELOS PARA TODA A POPULAÇÃO	17
6.1.1. MASSA DO VENTRÍCULO ESQUERDO	17
6.1.2. PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	20
6.1.3. PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA.....	21
6.2. MODELOS PARA AS SUBPOPULAÇÕES	23
6.2.1. SEXO MASCULINO.....	23
6.2.2. SEXO FEMININO.....	27
7. CONCLUSÃO	32
 Apêndice A – Tabelas	 34
Apêndice B – Gráficos	41

Resumo

A pressão arterial sistêmica e a massa do ventrículo esquerdo são fatores fisiológicos associados à saúde cardiovascular. Calcula-se que até 2025, cerca de um terço da população mundial será afetada por hipertensão arterial. Para tentar verificar se variantes genéticas em determinadas vias fisiológicas modulam de alguma forma a pressão arterial e a massa do ventrículo esquerdo em indivíduos sem doença cardíaca estabelecida, foram coletados dados de pacientes que fizeram *check-up* entre fevereiro de 2005 e março de 2014. Eles foram submetidos à aferição de pressão arterial, ao ecocardiograma com *Doppler* colorido para obter a medida da massa do ventrículo esquerdo e à genotipagem dos seis polimorfismos envolvidos no estudo. Além disso, realizaram exame de sangue para obtenção de dados sobre o colesterol e a glicemia. Após a análise dos dados, nota-se a ausência dos polimorfismos ADRA2A C1780T e ADRA2B DEL301-303 em praticamente todos os modelos reduzidos, o que indica que eles não influenciam nenhuma das variáveis respostas. Para o modelo da massa do ventrículo esquerdo utilizando toda a amostra, o polimorfismo eNOS 786T/C é o único significativo entre os seis polimorfismos e não possui interação com nenhuma variável de controle. Já para os modelos das variáveis de pressão, tanto Sistólica quanto Diastólica, o polimorfismo BRADICININA BK2R faz parte da maioria dos modelos, possuindo interação com algumas variáveis de controle. Quando a amostra é dividida por sexo, nota-se uma grande diferença nos modelos encontrados para as duas subpopulações. Para a subpopulação do sexo masculino, o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys está presente nos modelos de todas as variáveis respostas. Em contrapartida, para a população formada apenas pelo sexo feminino, o polimorfismo que aparece nos modelos das três variáveis é o eNOS Glu298Asp, o que sugere que estes dois polimorfismos estão ligados ao sexo do indivíduo.

1. INTRODUÇÃO

A sociedade médica mundial tem dado maior importância à saúde cardiovascular nos dias atuais, já que as estatísticas dos últimos anos não são nada animadoras. Um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que cerca de 17 milhões de pessoas no mundo morrem por ano vítimas de doenças cardiovasculares. No Brasil, cerca de 30% das mortes ocorridas em um ano no país é responsabilidade direta de problemas cardiovasculares.

A pressão arterial sistêmica e a massa do ventrículo esquerdo são fatores fisiológicos associados à saúde cardiovascular. A hipertensão arterial pode causar infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, entre outros problemas que resultam em morte ou incapacidade funcional significativa. Além disso, a sobrecarga de pressão causa o aumento da massa do ventrículo esquerdo acima dos níveis de normalidade, o que pode resultar em hipertrofia ventricular esquerda.

Por mais que a hipertensão arterial tenha um tratamento eficaz, a sua causa em 90% dos casos é desconhecida. O que se sabe é que fatores genéticos e hábitos de vida (como tabagismo, atividade física e hábitos alimentares) podem influenciar os níveis de pressão (LIMA e NUNES, 2014).

Dentre os fatores genéticos, acredita-se que polimorfismos presentes em genes de vias envolvidas no controle cardiovascular, como os receptores da bradicinina e alfa-adrenérgicos, podem ser potenciais marcadores da pressão arterial. Além disso, alguns polimorfismos também se associaram a hipertrofia ventricular esquerda. Estes fatos sugerem que determinantes genéticos podem tornar indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de algumas doenças quando expostos a fatores ambientais ou hábitos de vida (LIMA e NUNES, 2014).

Assim, a proposta deste estudo é verificar se polimorfismos genéticos em determinadas vias fisiológicas, como o receptor B2 da bradicinina e os receptores alfa-adrenérgicos que são importantes para a regulação cardiovascular, podem modular a pressão arterial sistêmica e a massa do ventrículo esquerdo.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é verificar se há associações entre a pressão arterial sistêmica e a massa do ventrículo esquerdo com os polimorfismos genéticos do receptor B2 da bradicinina e dos receptores alfa-adrenérgicos. Em outras palavras, este estudo busca encontrar indícios de que os polimorfismos genéticos modulam de alguma forma a pressão arterial e a massa do ventrículo esquerdo. Neste estudo são levadas em conta variáveis de controle que podem ser importantes para ressaltar os efeitos dos polimorfismos.

3. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A amostra é composta por 758 indivíduos sem doença cardíaca estabelecida, que procuraram a Unidade Clínica de Ambulatório Geral do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre fevereiro de 2005 e março de 2014 para avaliação médica cardiológica (*check-up*).

Os pacientes foram submetidos à aferição da pressão arterial sistêmica, ao ecocardiograma com *Doppler* colorido para obter a medida da massa do ventrículo esquerdo e à genotipagem dos polimorfismos ADRA2B DEL301-303, ADRA1A Arg347Cys, ADRA2A C1780T, eNOS 786T/C, eNOS Glu298Asp e BRADICININA BK2R.

Além disso, os indivíduos fizeram exame de sangue para obtenção das informações sobre o colesterol (Total, HDL e LDL) e da glicemia.

O critério de inclusão e exclusão dos dados dos pacientes foi dado da seguinte maneira: pacientes com idade superior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos e sem história antecedente de cardiopatia foram incluídos no estudo. Já, pacientes com evidência de cardiopatia, portadores de diabetes melito, doença cerebrovascular, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, hiper ou hipotireoidismo, ou com qualquer outra doença sistêmica considerada relevante pelos examinadores, foram excluídos da amostra.

4. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.1. VARIÁVEIS RESPOSTAS

As variáveis respostas são as variáveis que se quer analisar o comportamento. Elas são:

- Pressão Arterial Sistólica (em mmHg) e Pressão Arterial Diastólica (em mmHg):

A medida da pressão arterial foi realizada com o paciente sentado, com o braço apoiado ao nível do coração.

- Massa do Ventrículo Esquerdo (em gramas):

A massa do ventrículo foi obtida por meio de medições feitas pelo ecocardiograma com *doppler* colorido.

4.2. VARIÁVEIS EXPLICATIVAS

As variáveis explicativas são as variáveis que podem ter alguma influência sobre o comportamento das variáveis respostas. No caso do estudo, são os polimorfismos. Os dados sobre os polimorfismos foram obtidos através da genotipagem realizada a partir de uma amostra de sangue do paciente. Os polimorfismos levados em conta no estudo, com suas respectivas categorias, são apresentados a seguir.

- ADRA2B DEL301-303
 - II
 - ID
 - DD
- ADRA1A Arg347Cys
 - CC
 - CT
 - TT
- ADRA2A C1780T
 - CC
 - CT

- TT
- eNOS 786T/C
 - TT
 - CT
 - CC
- eNOS Glu298Asp
 - GG
 - GT
 - TT
- BRADICININA BK2R
 - II
 - ID
 - DD

4.3. VARIÁVEIS DE CONTROLE

As variáveis de controle são as variáveis que podem influenciar de alguma forma a variável resposta realçando ou confundindo os efeitos das variáveis explicativas. As variáveis de controle foram discretizadas em comum acordo com os pesquisadores. Com isso, pretendeu-se balancear a capacidade de explicar a variável resposta com as variáveis explicativas que já eram discretas. No presente estudo são consideradas:

- Sexo
 - Feminino
 - Masculino
- Índice de Massa Corpórea (IMC) (kg/m²)
 - Magro: IMC menor do que 18,5
 - Normal: IMC entre 18,5 e 24,9
 - Sobrepeso: IMC entre 25 e 29,9
 - Obeso: IMC maior do que 30
- Tabagismo
 - Fumantes

- Não fumantes
- Colesterol LDL (em mg/dL)
 - Normal
 - Alto
- Colesterol HDL (em mg/dL)
 - Baixo: Valores abaixo de 40 mg/dL
 - Normal: Valores acima de 40 mg/dL
- Colesterol Total (em mg/dL)
 - Normal: Valores abaixo de 160 mg/dL
 - Alto: Valores acima de 160 mg/dL
- Glicemia (em mg/dL):
 - Baixa: Valores menores de 70 mg/dL
 - Normal: Valores entre 70 e 100 mg/dL
 - Alta: Valores acima de 100 mg/dL

5. ANÁLISE DESCRITIVA

De acordo com os objetivos propostos, é feita uma análise descritiva dos dados coletados, a partir de *boxplots*, gráficos de dispersão, gráficos de frequência relativa, tabelas de medidas resumos e medidas de correlação. Além disso, são realizadas análises de variância (ANOVA com um fator) para ver se existem diferenças significativas entre as médias das variáveis respostas das categorias de cada polimorfismo (para mais detalhes destas técnicas ver BUSSAB e MORETTIN, 2013).

As primeiras variáveis analisadas são as variáveis respostas, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e a Massa do Ventrículo Esquerdo (MVE).

5.1. PRESSÃO ARTERIAL E MASSA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Observando as medidas resumos das variáveis respostas indicadas na Tabela A.1 apresentada no Apêndice A, nota-se que 75% das pessoas possuem Massa do Ventrículo Esquerdo menor do que 151,3 gramas. Em relação à Pressão Arterial Sistólica, notamos que o terceiro quartil da amostra

vale 130 mmHg, ou seja, pelo menos 75% das pessoas do estudo possuem pressão arterial em níveis considerados normais (abaixo de 140 mmHg). A mesma conclusão pode-se tirar para a Pressão Arterial Diastólica, na qual 75% das pessoas estão igual ou abaixo de 90 mmHg que é o limite para considerar hipertensão. Para todas as variáveis a média está próxima da mediana, indicando que as distribuições são simétricas. Esta tabela também informa a quantidade de dados faltantes. É possível notar que não há informações sobre a massa do ventrículo esquerdo e a pressão arterial de 119 e 30 pacientes, respectivamente. Nas análises inferenciais do estudo, os indivíduos que não possuem as informações das variáveis respostas serão desconsiderados.

São analisados os mesmos dados em uma visão bivariada. Nos Gráficos B.1.1 e B.1.2, apresentado no Apêndice B, tem-se gráficos de dispersão da Massa do Ventrículo Esquerdo com cada Pressão Arterial, com o valor de correlação indicado, para os métodos de Pearson e Spearman. As correlações positivas, indicam que há uma relação crescente entre as Pressões Arterial e a Massa do Ventrículo Esquerdo, como era esperado. Porém, apesar de haver relação, ela é baixa, como pode ser confirmado na dispersão dos pontos. Se houvesse indivíduos com doenças cardíacas no estudo, talvez essa relação fosse mais forte.

Ainda neste gráfico, é possível notar que as medidas de pressão arterial estão discretizadas, ou seja, a maioria dos valores assumem valores múltiplos de 10 (80, 90, 120, 130...), indicando que na medição das pessoas, houve um arredondamento por parte do medidor. Esta aproximação pode tornar a detecção de diferenças no estudo mais difícil.

5.2. VARIÁVEIS RESPOSTAS x POLIMORFISMOS

A seguir, são apresentadas as análises incluindo os polimorfismos genéticos. A partir de então, as análises terão como objetivo encontrar diferenças nas variáveis respostas quando os polimorfismos são considerados.

Primeiramente, os dados dos polimorfismos são caracterizados por meio de gráficos de barra. Nos Gráficos B.2 (de B.2.1 até B.2.6) estão apresentadas as frequências relativas de cada polimorfismo. Em todos há cerca de 100 medidas faltantes, representando cerca de 13% do total.

Para tentar encontrar algum indício de que existem diferenças significativas nas variáveis respostas em relação aos polimorfismos, nos Gráficos B.3 (de B.3.1 ao B.3.6) são apresentados *boxplots* separados para cada categoria de polimorfismo, tanto para massa do ventrículo esquerdo quanto para a pressão arterial, tanto sistólica, quanto diastólica. Nestes gráficos nota-se que as medidas resumos para cada polimorfismo parecem estar muito próximas, tornando bastante difícil notar alguma diferença visualmente. A aproximação das medidas de pressão no momento da medição, já citada anteriormente, também dificulta a análise, já que as medianas tendem a ter muito menos variação em dados discretos.

Dada esta dificuldade visual de análise dos *boxplots*, partiu-se para utilização de alguma técnica estatística para encontrar, se houvesse, alguma diferença significativa nas distribuições das subpopulações.

Através das Tabelas de A.2.1 à A.2.6, que contêm as medidas resumos das variáveis respostas para cada polimorfismo, nota-se novamente que as médias são próximas das medianas, indicando simetria. Vê-se também que as variâncias não parecem diferir muito dentro de cada polimorfismo, e para confirmar isto, foi feito um teste de homogeneidade de Bartlett separadamente para cada polimorfismo, no qual os valores-p estão indicados na Tabela A.3. A um nível de significância de 5% não rejeitamos a hipótese nula para nenhum polimorfismo, ou seja, não podemos rejeitar que haja homogeneidade entre as variâncias de cada categoria de um mesmo polimorfismo. Dada estas características de simetria da distribuição e homogeneidade de variância, foi decidido o uso do teste ANOVA para diferenças de grupo.

Feitas as análises para todos os dados, separando-as apenas pelos polimorfismos, obteve-se os valores-p indicados na Tabela A.4, com os respectivos *boxplots* indicados nos Gráficos B.3.1 à B.3.6. A tabela indica uma maior diferença na Massa do Ventrículo Esquerdo entre os polimorfismos do que na Pressão Arterial (tanto na Sistólica, quanto Diastólica). As diferenças na Massa do Ventrículo Esquerdo ocorrem para os polimorfismos eNOS 786T/C e BRADICININA BK2R, enquanto para as medidas de Pressão Arterial, nenhum polimorfismo indicou diferenças significativas.

5.3. DIVISÃO DA AMOSTRA PELAS VARIÁVEIS DE CONTROLE

Na tentativa de reduzir a heterogeneidade da amostra e encontrar diferenças significativas para os polimorfismos nos extratos homogêneos, a amostra foi dividida pelas variáveis de controle. Em cada subpopulação, foi feita uma ANOVA, da mesma forma como feita para população toda, ou seja, os resultados serão apenas para o efeito dos polimorfismos dentro das subpopulações e, portanto, os efeitos da variável de controle sobre as respostas não estão sendo analisados, ou seja, quando separamos a amostra, por exemplo, em relação ao sexo, não estão sendo analisadas possíveis diferenças entre o sexo feminino e o sexo masculino, apenas o comportamento do polimorfismo em cada gênero.

A primeira variável de controle levada em conta foi Sexo. Através do Gráfico B.4.1 vê-se que cerca de 54% dos indivíduos são mulheres. Novamente os *boxplots* parecem não revelar as diferenças de forma clara, como visto nos Gráficos B.5.1 ao B.5.6. Analisando mais uma vez os valores p obtidos da ANOVA para essas categorias, indicados na Tabela A.5, nota-se que para a massa do ventrículo esquerdo, temos diferenças significativas nos polimorfismos eNOS 786T/C, e ADRA1A Arg347Cys para homens, e no polimorfismo ADRA2B DEL301-303 para mulheres. Já para a pressão arterial sistólica, a divisão por Sexo apresenta diferença para o polimorfismo ADRA2A C1780T nos homens, ao contrário do indicado na base completa. A pressão arterial diastólica não apresenta diferenças para nenhuma categoria.

Para dividir a amostra pelo IMC dos indivíduos, de comum acordo com os pesquisadores, foi feita a categorização dessa variável como descrito na Seção 4.3. O Gráfico B.4.2 apresenta a distribuição dos indivíduos segundo o IMC. Nota-se que quase 80% do total da amostra é formada por pessoas com sobrepeso e IMC normal e apenas cerca de 1% da amostra é composta por pessoas consideradas magras, por isso essa categoria não foi considerada nas análises. Dos Gráficos B.6.1 ao B.6.6 estão indicados os *boxplots* das variáveis respostas para as categorias de IMC e polimorfismo.

Na Tabela A.6 temos os valores p das ANOVAS univariadas das subpopulações geradas pelo IMC. Para a massa do ventrículo esquerdo,

observa-se que as maiores diferenças aparecem em indivíduos com sobrepeso, para os polimorfismos eNOS 786T/C, BRADICININA BK2R e eNOS Glu298Asp, sendo este último, o único dos três que não apresentava diferenças na base completa e que também apresentou diferenças nos indivíduos com IMC normal. Para a pressão arterial sistólica as diferenças encontradas foram apenas para indivíduos obesos, sendo indicadas em quatro polimorfismos: ADRA2A C1780T, eNOS 786T/C, eNOS Glu298Asp e BRADICININA BK2R. Na pressão diastólica aparece as primeiras diferenças detectadas até então: também só para indivíduos obesos, mas apenas para os polimorfismos eNOS Glu298Asp e BRADICININA BK2R.

A próxima variável de controle testada foi Tabagismo. Como pode ser visto no Gráfico B.4.3, aproximadamente 80% dos dados são formados por pessoas não fumantes. Os *boxplots* desses grupos estão indicados nos Gráficos B.7.1 ao B.7.6.

Os valores p derivados pelo Tabagismo são apresentados na Tabela A.7. Em relação à pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, há diferenças significativas, tanto para fumantes, como para não fumantes, para o polimorfismo BRADICININA BK2R. Para a massa do ventrículo esquerdo, há diferenças significativas para os não fumantes para os polimorfismos eNOS 786T/C e BRADICININA BK2R, os mesmos polimorfismos que indicavam diferença na base total, ou seja, este grupo não traz interpretações novas, e pelo grupo ser formado por cerca de 80% das pessoas, esta diferença apenas reproduz o que já acontece no total.

A divisão seguinte foi pelo Colesterol HDL, também conhecido como “colesterol bom”. O Gráfico B.4.4 indica que cerca de 70% dos indivíduos apresentam HDL Normal. Os *boxplots* estão mostrados nos Gráficos B.8.1 ao B.8.6.

Analisando os valores p das ANOVAs univariadas, indicados na Tabela A.8, nota-se para a massa do ventrículo esquerdo, situação semelhante da ocorrida anteriormente na divisão por tabagismo, ou seja, os mesmos polimorfismos da base total têm apontada diferença para a subpopulação que representa a grande maioria dos indivíduos. Portanto, a divisão por HDL não parece trazer novas interpretações para a massa do ventrículo esquerdo. Para a pressão arterial, novamente tanto para sistólica quanto para diastólica, há

diferença significativa para o polimorfismo ADRA2A C1780T em indivíduos com HDL baixo.

Separando a amostra pelo Colesterol LDL, também chamado de “colesterol ruim”, obteve-se o Gráfico B.4.5. Nele é possível notar que 80% da amostra são de indivíduos com LDL Normal. Os *boxplots* estão nos Gráficos B.9.1 ao B.9.6.

Os valores p das ANOVAs univariadas, na Tabela A.9, novamente mostram diferença para a massa nos mesmos polimorfismos, eNOS 786T/C e BRADICININA BK2R, para as pessoas de LDL Normal, maior parte das pessoas, indicando não ser uma covariável importante para encontrar diferenças genéticas para a massa do ventrículo. Já para a pressão arterial sistólica, há diferenças para o polimorfismo eNOS Glu298Asp em indivíduos com LDL Alto e para o polimorfismo ADRA2A C1780T em pessoas com LDL Normal. Para a pressão arterial diastólica não há diferenças significativas.

Dividindo agora a amostra pelo colesterol Total, analisando os *boxplots*, apresentados nos Gráficos B.10.1 ao B.10.6, e observando os valores p da ANOVA na Tabela A.10, nota-se as mesmas conclusões obtidas na quebra por LDL. Isso porque as duas variáveis são muito correlacionadas, e, portanto trazem interpretações semelhantes.

A última variável controle a ser considerada foi a Glicemia. No Gráfico B.4.6, nota-se que apenas um indivíduo possui nível Baixo, e, portanto, não será considerado na análise. Os *boxplots*, sem essa categoria, estão indicados nos Gráficos B.11.1 ao B.11.6.

Analisando os valores p das ANOVAs univariadas apresentados, observados na Tabela A.11, nota-se diferença na massa apenas no polimorfismo eNOS 786T/C, para indivíduos Normais. Para a pressão arterial, tanto para sistólica quanto diastólica, não há diferenças significativas.

6. ANÁLISE INFERENCIAL

A fim de encontrar quais variáveis explicativas e variáveis de controle que influenciam a massa do ventrículo esquerdo e a pressão arterial sistêmica e prever as variáveis respostas a partir dessas variáveis, na análise inferencial serão feitos modelos lineares univariados (para mais detalhes desta

técnica ver MONTGOMERY, PECK e VINING, 2012). O modelo multivariado também foi estudado, porém trouxe alguns resultados biologicamente não muito críveis.

Serão feitos modelos separadamente para cada uma das variáveis respostas, primeiro para toda a população e posteriormente para a população dividida em relação a variável de controle Sexo. Ou seja, serão duas subpopulações, sendo uma formada por indivíduos apenas do sexo masculino e a outra apenas pelo sexo feminino.

O modelo linear univariado geral que foi utilizado para modelar as variáveis respostas é apresentado a seguir:

$$Y_i = \beta_0 + \sum_{j=1}^6 \left(\sum_{k=2}^3 x_{ijk} \beta_{jk} \right) + \sum_{l=1}^6 \left(\sum_{m=2}^{n_l} z_{ilm} \mu_{lm} \right) + \sum_{j=1}^6 \sum_{l=1}^6 \sum_{m=2}^{n_l} \sum_{k=2}^3 (x_{ijk} z_{ilm}) \cdot (\pi_{jklm}) + \varepsilon_i$$

com $\varepsilon_i \stackrel{iid}{\sim} N(0, \sigma^2), \forall i. \quad i = 1, 2, \dots, n.$

As seguintes interpretações para os elementos na equação são:

- β_0 o intercepto do modelo, ou seja, o efeito médio para o grupo de referência. No caso, o grupo de referência é quem tem a primeira categoria de cada polimorfismo e de cada variável controle.
- β_{jk} o efeito médio da k-ésima categoria do polimorfismo j na resposta de um indivíduo.
- x_{ijk} uma variável indicadora que indica se o indivíduo i possui a categoria k do polimorfismo j, isto é,

$$x_{ijk} = \begin{cases} 1 & \text{se o indivíduo i possui a categoria k do polimorfismo j,} \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

- μ_{lm} o efeito médio da m-ésima categoria da variável de controle l na resposta de um indivíduo.
- z_{ilm} uma variável indicadora que indica se o indivíduo i possui a categoria m da variável de controle l, isto é,

$$z_{ilm} = \begin{cases} 1 & \text{se o indivíduo i possui a categoria m da variável de controle l,} \\ 0 & \text{caso contrário.} \end{cases}$$

- π_{jklm} o efeito médio da interação entre a k-ésima categoria do polimorfismo j e a m-ésima categoria da variável de controle l na resposta de um indivíduo.

Cada parte da equação fornece o efeito das variáveis preditoras nas variáveis preditas, ou seja $\sum_{j=1}^6 (\sum_{k=2}^3 x_{ijk} \beta_{jk})$ indica o efeito dos polimorfismos sobre as variáveis respostas, $\sum_{l=1}^6 (\sum_{m=2}^{n_l} z_{ilm} \mu_{lm})$ indica o efeito das variáveis de controle e $\sum_{j=1}^6 \sum_{l=1}^6 \sum_{m=2}^{n_l} \sum_{k=2}^3 (x_{ijk} z_{ilm}) \cdot (\pi_{jklm})$ indica o efeito da interação entre os polimorfismos e as variáveis de controle sobre as variáveis respostas.

Para aplicar-se este modelo, algumas suposições devem estar satisfeitas, que são: além dos erros terem distribuição normal com média zero e variância σ^2 como dito anteriormente, os erros têm que ser independentes e a variância σ^2 têm que ser constante.

A seguir, serão apresentados os modelos encontrados para cada variável resposta. Primeiramente, serão expostos os modelos para toda a amostra.

6.1. MODELOS PARA TODA A POPULAÇÃO

A seguir, serão apresentados os modelos separadamente para cada variável resposta. A primeira que será apresentada é a Massa do Ventrículo Esquerdo.

6.1.1. MASSA DO VENTRÍCULO ESQUERDO

Antes de apresentar o modelo final para a massa do ventrículo esquerdo, é importante explicar o processo para se chegar a ele. O procedimento que será apresentado a seguir vale para todos os outros modelos.

O modelo inicial utilizado envolvia todas as variáveis, ou seja, foi colocado no modelo todos os polimorfismos, todas as variáveis de controle e todas as interações entre estas duas variáveis. As variáveis foram escolhidas conforme a sua significância, ou seja, aquelas que eram consideradas significativas (ao nível de significância de 10%) permaneciam no modelo. As

que não se mostraram significativas foram retiradas e um novo modelo foi gerado, fornecendo novos valores p e todo o processo foi repetido até o modelo se tornar irreduzível. A escolha das variáveis retiradas, foi feita também com o auxílio do método Critério de Informação de Akaike, também conhecido por AIC (para mais detalhes desta técnica ver MONTGOMERY, PECK e VINING, 2012).

Dito isso, pode-se apresentar o modelo final obtido. A tabela com as estimativas é apresentada a seguir:

Tabela 1 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valores t e p do modelo.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	106.8950	3.1888	33.522	0.00
Sexo M	41.9821	4.1344	10.154	0.00
IMC Obeso	24.9650	3.0744	8.120	0.00
IMC Sobrepeso	8.7265	2.5310	3.448	0.000614
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347 Cys 2	-0.7518	3.4475	-0.218	0.827470
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 3	-0.1049	4.2410	-0.025	0.980269
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	5.3131	2.4038	2.210	0.027547
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	4.1042	3.8017	1.080	0.280875
Sexo M: POLIMORFISMO ADRA1A Arg347 Cys 2	-8.2708	5.2516	-1.575	0.115925
Sexo M:POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 3	-12.8182	6.4512	-1.987	0.047490

No modelo, percebe-se que dos 6 polimorfismos estudados, apenas dois permanecem no modelo reduzido, sendo eles: eNOS 786T/C e ADRA1A Arg347Cys. Para este segundo, nota-se diferenças muito grande para indivíduos do Sexo Masculino, enquanto para o Sexo Feminino esta diferença é praticamente insignificante por parte do polimorfismo.

Para concluir se o modelo está realmente bem ajustado, realiza-se uma análise de diagnóstico nos resíduos (diferença entre o valor estimado e o valor real). Foi considerado 3 tipos de gráfico nas análises: O gráfico QxQ dos resíduos, gráfico dos resíduos padronizados, e o gráfico de resíduos x valor ajustado. (para maiores explicações de análise desses gráficos, ver MONTGOMERY, PECK e VINING, 2012).

As análises de diagnóstico deste modelo estão apresentadas no Gráfico B.12. Observa-se que a maioria dos pontos no gráfico QxQ (gráfico do meio) está dentro do envelope o que indica que a suposição da normalidade dos dados pode ser aceita, reforçada pelo fato de no último gráfico de Resíduos x

Influência, a maioria dos pontos estar distribuída entre -2 e 2. Neste último gráfico também é possível a detecção de pontos influentes, no caso vemos que a observação 141, 189 e 485 são pontos de influência, porém ajustando um modelo sem eles, não há alteração de interpretação, e portanto opta-se pelo modelo completo. Por último, no gráfico dos Resíduos x Ajustado não há nenhuma tendência aparente nesses pontos, o que indica que a suposição das variâncias serem homogêneas é plausível.

Sabendo que o modelo está bem ajustado, pode-se escrever a equação correspondente a ele com as estimativas dos parâmetros. Assim, tem-se:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 106,89 + 5,31x_{i(enos786)2} + 4,10x_{i(enos786)3} - 0,75x_{i(ADRA1A)2} \\
 & - 0,11x_{i(ADRA1A)3} + 41,98z_{i(sexo)2} + \\
 & + 8,73z_{i(IMC)2} + 24,97z_{i(IMC)3} - 8,27x_{i(ADRA1A)2}z_{i(sexo)2} \\
 & - 12,82x_{i(ADRA1A)3}z_{i(sexo)2} + \varepsilon_i,
 \end{aligned}$$

em que (sexo)2 correspondente ao sexo masculino, (IMC)2 e (IMC)3 corresponde a categoria sobrepeso e obeso, respectivamente, e as categorias dos polimorfismos têm a numeração correspondente a ordem que são apresentadas na Seção 4.

A informação que a equação acima está fornecendo é a seguinte: se o indivíduo i for do sexo feminino, com IMC normal, categoria 1 do polimorfismo eNOS 786T/C e categoria 1 do polimorfismo ADRA1A Arg347Cys, a massa do ventrículo esquerdo esperada deste paciente é 106,89 gramas.

Outro exemplo é: se um indivíduo i é do sexo masculino, classificado na categoria sobrepeso do IMC, na categoria 2 do polimorfismo eNOS 786T/C e na categoria 3 do polimorfismos ADRA1A Arg347Cys, a massa do ventrículo esquerdo esperada para ele é de 149,98 gramas, como mostra a equação:

$$E(Y_i) = 106,89 + 5,31 + 41,98 + 8,73 - 0,11 - 12,82 = 149,98,$$

ou seja, quando você passa das categorias de referência (intercepto) para outras categorias das variáveis, há um acréscimo ou decréscimo no valor esperado da massa do ventrículo esquerdo. No exemplo acima, se o indivíduo é homem, a massa do ventrículo esquerdo esperada é 41,98 gramas a mais do que a das mulheres e assim por diante.

6.1.2. PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

Para a Pressão Arterial Sistólica foi feito o mesmo procedimento da variável Massa do Ventrículo Esquerdo. Assim, o modelo reduzido e suas estimativas estão apresentados na Tabela 2.

Nesta tabela, é possível notar a presença de polimorfismos que não apareceram no modelo para a massa ventricular: BRADICININA BK2R e eNOS Glu298Asp 2. Apenas o polimorfismo eNOS 786T/C se manteve em ambos os modelos. Das variáveis de controle, apenas as variáveis IMC e Glicemia têm diferenças significantes, enquanto as outras só se mostraram significativas para interações com os polimorfismos.

Tabela 2 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p do modelo ajustado.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	121,8683	3,6425	33,458	0
GLICEMIA NORMAL	-5,2446	1,5397	-3,406	0,0007
IMC Obeso	2,5414	2,3571	1,078	0,2815
IMC Sobrepeso	3,1901	1,8864	1,691	0,0915
Tab 2	2,8059	2,5323	1,108	0,2684
LDL Normal	2,9549	2,5947	1,139	0,2553
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	4,2216	2,9574	1,427	0,1541
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	8,8710	3,5583	2,493	0,013
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	6,3716	3,4473	1,848	0,0652
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	9,9154	5,6967	1,741	0,0824
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	0,4523	2,0544	0,220	0,8258
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	-1,9654	3,1398	-0,626	0,5316
IMC Obeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	5,7678	3,3571	1,718	0,0864
IMC Sobrepeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	-1,8342	2,8321	-0,648	0,5175
IMC Obeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	13,7016	5,9776	2,292	0,0223
IMC Sobrepeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	3,2438	4,3509	0,746	0,4563
Tab 2:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-5,3784	3,3838	-1,589	0,1126
Tab 2:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	-11,7842	4,0444	-2,914	0,0037
LDL Normal:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	-7,6884	3,6670	-2,097	0,0366
LDL Normal:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	-12,1224	6,1123	-1,983	0,0479

A equação do modelo é apresentada a seguir:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 121,86 - 5,24z_{i(GLICE)2} + 4,22x_{i(BRAD)2} + 8,87x_{i(BRAD)3} + 6,37x_{i(enosGlu)2} \\
 & + 9,91x_{i(enosGlu)3} + 0,45x_{i(enos786)2} - 1,96x_{i(enos786)3} \\
 & + 2,554z_{i(IMC)2} + 3,19z_{i(IMC)3} + 2,80z_{i(Tab)2} + 2,96z_{i(LDL)2} \\
 & - 1,49x_{i(enos786)2}z_{i(IMC)2} + 5,76x_{i(enos786)2}z_{i(IMC)3} \\
 & - 1,83x_{i(enos786)2}z_{i(IMC)2} + 3,24x_{i(enos786)3}z_{i2} \\
 & + 13,70x_{i(enos786)3}z_{i(IMC)3} - 5,37x_{i(BRAD)2}z_{i(Tab)2} \\
 & - 11,78x_{i(BRAD)3}z_{i(Tab)2} - 7,68x_{i(enosGlu)2}z_{i(LDL)2} \\
 & - 12,12x_{i(enosGlu)3}z_{i(LDL)2} + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

No Gráfico B.13 é apresentada a análise de diagnóstico deste modelo. Pelo gráfico QxQ nota-se que quase todos os pontos estão próximos da reta e dentro do envelope, o que indica que a suposição de normalidade dos erros pode ser aceita, o que também pode se notar pelo último gráfico, dado que menos de 5% dos pontos estão fora do intervalo -2 e 2. Por último, os pontos no gráfico de Resíduos x Ajustado não parecem ter alguma tendência forte, por isso, pode-se aceitar a suposição de que as variâncias são homogêneas.

O gráfico de Resíduos x Influência indicou que três pontos, o 453, 488 e 491 podem ser influentes. Retirando estes pontos e refazendo o modelo não houve alterações nos resultados e por isso, o modelo final adotado para a pressão arterial sistólica é o apresentado na tabela anterior.

6.1.3. PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA

Repetindo o mesmo procedimento realizado anteriormente para a pressão arterial diastólica (PAD), o modelo reduzido ajustado é apresentado na tabela a seguir:

Tabela 3 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p do modelo ajustado.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	80.8227	1.9656	41.118	0.00
GLICEMIA Normal	-1.9320	1.0716	-1.803	0.072037
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	-5.2767	2.0747	-2.543	0.011291
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	-1.4691	2.8904	-0.508	0.611497
Tab 2	0.3367	1.9416	0.173	0.862411
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	2.9604	2.1249	1.393	0.164208
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	6.7474	2.4714	2.730	0.006561
IMC Obeso	3.8728	1.1163	3.469	0.000568
IMC Sobrepeso	1.7689	0.9306	1.901	0.057906
Sexo M	1.9881	0.8368	2.376	0.017893
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2:Tab 2	5.4063	2.2811	2.370	0.018176
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3:Tab 2	1.0128	3.4179	0.296	0.767114
Tab 2:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-4.2498	2.3842	-1.783	0.075294
Tab 2:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	-8.6554	2.8034	-3.087	0.002135

Neste modelo percebe-se que os polimorfismos presentes são os mesmos que estavam no modelo para Pressão Arterial Sistólica (apenas o polimorfismo eNOS 786T/C apareceu anteriormente e dessa vez não). Outra diferença aqui é que o polimorfismo eNOS Glu298Asp aparece relacionado a variável Tabagismo e não ao LDL, como no modelo anterior.

Novamente, para verificar se o modelo está bem ajustado, o diagnóstico é apresentado no Gráfico B.14. Pelo gráfico QxQ é possível notar que os pontos ficam próximos da reta e grande parte está dentro do envelope, o que indica que a suposição de normalidade pode ser aceita. Além disso, no último gráfico a maioria dos pontos está entre os valores -2 e 2, o que reafirma a afirmação de que a suposição de normalidade é razoável. Neste mesmo gráfico, nota-se que três pontos (453, 488 e 491) podem ser discrepantes. Finalmente, no gráfico de Resíduos x Ajustado os pontos não parecem ter uma tendência muito forte, desta forma pode-se considerar as variâncias homogêneas.

Seguindo o procedimento adotado para as outras duas variáveis, os pontos discrepantes foram retirados da amostra e o modelo foi refeito. Novamente, o modelo encontrado não foi diferente do modelo com estes

pontos incluídos na amostra. Dado isso, o modelo final que será adotado é o que foi apresentado acima.

Sendo assim, a equação do modelo para a variável resposta PAD é apresentado a seguir:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 80,82 - 5,27x_{i(enosGlu)2} - 1,47x_{i(enosGlu)3} + 2,96x_{i(BRAD)2} \\
 & + 6,75x_{i(BRAD)3} + 1,99z_{i(sexo)2} + 1,77z_{i(IMC)2} + 3,87z_{i(IMC)3} \\
 & + 0,34z_{i(Tab)2} - 1,93z_{i(Glic)2} + 5,41x_{i(enosGlu)2}z_{i(Tab)2} \\
 & + 1,01x_{i(enosGlu)3}z_{i(Tab)2} - 4,25x_{i(BRAD)2}z_{i(sexo)2} \\
 & - 8,66x_{i(BRAD)3}z_{i(Tab)2} + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

6.2. MODELOS PARA AS SUBPOPULAÇÕES

Nesta seção, serão apresentados os modelos para cada variável resposta quando a população é dividida em subpopulações a partir da variável de controle sexo. Sendo assim, os modelos serão ajustados primeiramente para a subpopulação formada por indivíduos do sexo masculino e depois para a subpopulação com pacientes apenas do sexo feminino. O procedimento para a obtenção dos modelos é o mesmo adotado quando se utiliza a população inteira. As subpopulações formadas a partir de outras variáveis de controle foram desconsideradas nas análises, ou porque apresentaram resultados com interações biologicamente, aparentemente, difíceis de explicar ou porque as análises não apresentavam interpretações novas. Tais decisões foram tomadas em consenso com os pesquisadores.

6.2.1. SUBPOPULAÇÃO: SEXO MASCULINO

- **Massa do Ventrículo Esquerdo**

Para a Massa do Ventrículo Esquerdo, apenas em indivíduos do sexo masculino o modelo reduzido ajustado obtido é apresentado na tabela a seguir:

Tabela 4 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p do modelo.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	151.1430	5.5689	27.141	0.00
IMC Obeso	16.5745	8.1050	2.045	0.04213
IMC Sobrepeso	1.1190	6.3054	0.177	0.85932
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 2	-8.9567	4.5860	-1.953	0.05217
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 3	-13.5853	5.6868	-2.389	0.01780
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	-4.5458	7.1545	-0.635	0.52589
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	5.4613	9.7987	0.557	0.57790
IMC Obeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	34.1837	11.8599	2.882	0.00437
IMC Sobrepeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	16.4591	9.6134	1712	0.08838
IMC Obeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	14.5286	16.8361	0.863	0.38917
IMC Sobrepeso:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	0.8701	13.0802	0.067	0.94703

Pela Tabela 4, é possível observar que a única variável de controle que entrou no modelo como um fator significativo foi o IMC. Dos polimorfismos, apenas o ADRA1A Arg347Cys e o eNOS 786T/C aparecem no modelo, assim como observado no modelo para a população toda. Vale lembrar que o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys já mostrava fortes diferenças para os indivíduos homens, e portanto era esperado que estivesse neste modelo.

O diagnóstico deste modelo é apresentado no Gráfico B.15. Pelo gráfico QxQ nota-se que os pontos ficam em torno da reta pontilhada, e que poucos pontos estão fora do envelope e, além disso, no gráfico de Resíduos x Influência, a maioria dos pontos se encontra entre os valores -2 e 2, o que indica que a suposição de normalidade pode ser aceita. Observado o gráfico de Resíduos x Ajustado, não parece haver nenhuma tendência no comportamento dos pontos, sendo assim, pode-se considerar as variâncias homogêneas.

Pelo gráfico Resíduos x Influência, podem haver três pontos influentes, porém novamente, retirando-os não há interpretações diferentes. Dado isso, o modelo adotado será aquele com estes pontos inclusos.

A equação do modelo adotado é apresentada a seguir:

$$\begin{aligned}
Y_i = & 151,14 - 4,55x_{i(enos786)2} + 5,46x_{i(enos786)3} - 8,96x_{i(ADRA1A)2} \\
& - 13,59x_{i(ADRA1A)3} + 11,19z_{i(IMC)2} + 16,57z_{i(IMC)3} \\
& + 16,46x_{i(enos786)2}z_{i(IMC)2} + 34,18x_{i(enos786)2}z_{i(IMC)3} \\
& + 0,87x_{i(enos786)3}z_{i(IMC)2} + 14,53x_{i(enos786)3}z_{i(IMC)3} + \varepsilon_i
\end{aligned}$$

- **Pressão Arterial Sistólica**

O modelo ajustado para a PAS, quando a população é formada por indivíduos do sexo masculino, é apresentado na tabela a seguir:

Tabela 5 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p do modelo ajustado.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
(Intercept)	109.087	5.886	18.533	0.0000
LDL Normal	14.693	5.857	2.509	0.0129
POLIMORFISMO ADRA1A Arg349Cys 2	14.262	5.589	2.552	0.0115
POLIMORFISMO ADRA1A Arg349Cys 3	18.704	7.086	2.640	0.0090
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	-3.614	5.316	-0.680	0.4975
POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	17.200	6.973	2.467	0.0145
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-1.127	1.904	-0.592	0.5546
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	4.964	2.418	2.054	0.0413
IMC Obeso	7.011	2.352	2.980	0.0032
IMC Sobrepeso	3.134	1.919	1.633	0.1041
LDL Normal:POLIMORFISMO ADRA1A Arg349Cys 2	-16.182	6.016	-2.690	0.0077
LDL Normal:POLIMORFISMO ADRA1A Arg349Cys 3	-18.897	7.562	-2.499	0.0133
LDL Normal:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 2	2.905	5.648	0.514	0.6076
LDL Normal:POLIMORFISMO eNOS 786T/C 3	-15.993	7.493	-2.134	0.0340

Pela Tabela 5, nota-se novamente a presença do polimorfismo ADRA1A Arg347Cys, que não estava no modelo de PAS para a população toda, assim como o polimorfismo eNOS 786T/C. O polimorfismo BRADICININA BK2R, que já estava no modelo da população total, continua nesta subpopulação.

Analisando o diagnóstico do modelo da tabela apresentado no Gráfico B.16, nota-se que os pontos estão seguindo a reta e a maioria está dentro do envelope, indicando que a suposição de normalidade pode ser aceita. No

gráfico de Resíduos x Ajustado, os pontos não parecem se distribuir de forma a seguir algum padrão, desta forma, pode-se dizer que as variâncias são homogêneas. Não há pontos discrepantes neste modelo.

A equação do modelo para a variável PAS quando a população é formada apenas por homens é apresentada a seguir:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 109,08 + 14.26x_{i(ADRA1A)2} + 18.7x_{i(ADRA1A)3} - 3.61x_{i(eNOS)2} \\
 & + 17.20x_{i(eNOS)3} - 1.12x_{i(BRADICININA)2} + 4.96x_{i(BRADICININA)3} \\
 & + 3.13z_{i(IMC)2} + 7.01z_{i(IMC)3} + 14.69z_{i(LDL)2} \\
 & - 16.18x_{i(ADRA1A)2}z_{i(LDL)2} - 18.89x_{i(ADRA1A)3}z_{i(LDL)2} \\
 & + 2.90x_{i(eNOS)2}z_{i(LDL)2} - 15.99x_{i(eNOS)3}z_{i(LDL)2} + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

- **Pressão Arterial Diastólica**

O modelo ajustado para a Pressão Arterial Diastólica, apenas na população formada por indivíduos do sexo masculino, é apresentado na tabela a seguir:

Tabela 6 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	74.5777	3.9178	19.035	0.00
IMC Obeso	4.9174	1.8115	2.715	0.0072
IMC Sobrepeso	2.1741	1.5041	1.445	0.1499
LDL Normal	5.3547	3.5597	1.504	0.1341
Tab 2	3.0800	2.4147	1.276	0.2036
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-0.1626	3.2390	-0.050	0.9600
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	9.1315	3.7672	2424	0.0162
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 2	7.5416	4.2289	1.783	0.0760
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 3	6.7121	5.0361	1333	0.1841
LDL Normal:POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 2	-8.7535	4.5593	-1.920	0.0563
LDL Normal:POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys 3	-9.0095	5.4383	-1657	0.0991
Tab 2:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-2.1702	3.6248	-0.599	0.5500
Tab 2:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	-10.3790	4.3622	-2379	0.0183

Na Tabela acima destaca-se a presença novamente do polimorfismo ADRA1A Arg347Cys, que apareceu em todos os modelos para homens, e do polimorfismo BRADICININA BK2R, relacionado com fumantes, resultado que já apareceu várias vezes anteriormente.

O diagnóstico deste modelo é apresentado no Gráfico B.17. No gráfico QxQ a maioria dos pontos estão dentro da envelope e próximos da reta, o que indica que a suposição de normalidade pode ser aceita. Além disso, pelo gráfico de Resíduos x Ajustado, os pontos não parecem apresentar alguma tendência muito forte, sendo assim, pode-se considerar as variâncias homogêneas. O gráfico de Resíduos x Influência sinalizou três pontos discrepantes (169, 320 e 454).

Repetindo o mesmo procedimento anterior, os pontos citados acima foram retirados e o modelo foi realizado novamente. Como os resultados dos dois modelos não se diferenciaram, será adotado o modelo com os pontos incluídos nos dados.

A equação do modelo ajustado é apresentada a seguir:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 74,58 + 7,54x_{i(ADRA1A)2} + 6,71x_{i(ADRA1A)3} - 0,16x_{i(BRAD)2} \\
 & + 9,13x_{i(BRAD)3} + 2,17z_{i(IMC)2} + 4,92z_{i(IMC)3} + 5,36z_{i(LDL)2} \\
 & + 3,08z_{i(Tab)2} - 8,75x_{i(ADRA1A)2}z_{i(LDL)2} - 9,01x_{i(ADRA1A)3}z_{i(LDL)2} \\
 & - 2,17x_{i(BRAD)2}z_{i(Tab)2} - 10,38x_{i(BRAD)3}z_{i(Tab)2} + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

6.2.2. SUBPOPULAÇÃO: SEXO FEMININO

- **Massa do Ventrículo Esquerdo**

Na Tabela a seguir é apresentado o modelo obtido para a variável massa do ventrículo esquerdo quando a população é composta apenas por mulheres:

Tabela 7 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p do modelo.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	121.207	5.035	24.074	0.00
IMC Obeso	19.175	3.284	5.839	0.00
IMC Sobrepeso	9.478	2.772	3.419	0.000724
Tab 2	-7.999	3.164	-2.528	0.012036
HDL Normal	-9.457	4.631	-2.042	0.042100
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	2.943	5.728	0.514	0.607783
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	-24.800	12.610	-1.967	0.050246
HDL Normal:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	4.727	6.396	0.739	0.460519
HDL Normal:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	27.966	13.508	2.070	0.039375

Destaca-se neste modelo, o polimorfismo eNOS Glu298Asp, único polimorfismo presente aqui. Este polimorfismo não havia permanecido no modelo para a população toda.

Para analisar se o modelo está satisfazendo todas as suposições necessárias, o diagnóstico é apresentado no Gráfico B.18. Pelo gráfico QxQ (apresentado no meio) é possível notar que os pontos estão próximos da reta e que a maioria deles está dentro do envelope, o que indica que a suposição de normalidade é plausível. Já no gráfico de Resíduos x Ajustado não é possível observar nenhuma tendência no comportamento dos pontos, o que é um indicio de que as variâncias podem ser consideradas homogêneas. No último gráfico, Resíduos x Influência, existem três pontos discrepantes.

Seguindo o procedimento, estes três pontos foram retirados da amostra e o modelo foi gerado novamente, porém não houve diferença entre os dois modelos. Dado isso, o modelo ajustado final para essa variável quando a população é formada apenas por mulheres é o que foi apresentado acima.

A equação do modelo ajustado é:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 121,21 + 2,94x_{i(enosGlu)2} - 24,8x_{i(enosGlu)3} + 9,48z_{i(IMC)2} \\
 & + 19,18z_{i(IMC)3} - 9,46z_{i(LDL)2} - 7,99z_{i(Tab)2} \\
 & + 4,73x_{i(enosGlu)2}z_{i(LDL)2} + 27,97x_{i(enosGlu)3}z_{i(LDL)2} + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

- **Pressão Arterial Sistólica**

Na Tabela a seguir é apresentado o modelo obtido para a variável Pressão Arterial Sistólica quando a população é composta apenas por mulheres

Tabela 8 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p do modelo.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
Intercepto	124.958	5.447	22.939	0.00
IMC Obeso	15.103	4.197	3.598	0.000383
IMC Sobrepeso	7.246	3.900	1.858	0.064265
Tab 2	-5.226	3.071	-1.702	0.090000
LDL Normal	1.440	3.593	0.401	0.688844
GLICEMIA Normal	-6.628	2.368	-2.800	0.005496
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	3994	5.962	0.670	0.503482
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	27.063	10.381	2.607	0.009661
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	5231	3.091	1.692	0.091780
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	3.983	3.567	1.117	0.265147
Tab 2:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	7.507	4.304	1.744	0.082326
Tab 2:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	-3.678	7.410	-0.496	0.620108
LDL Normal:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	-10.550	4.886	-2159	0.031762
LDL Normal:POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	-24.979	11.634	-2147	0.032707
IMC Obeso:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-9.305	5.098	-1825	0.069127
IMC Sobrepeso:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-2.799	4.572	-0.612	0.540971
IMC Obeso:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	-20.289	6.337	-3.202	0.001535
IMC Sobrepeso:POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	-6.143	5.348	-1.149	0.251685

Observando a tabela acima, é possível notar novamente a presença do polimorfismo eNOS Glu298Asp, e da BRADICININA BK2R, que é a variável que mais aparece nos modelos de pressão, e desta vez aparece relacionada com o IMC.

O diagnóstico do modelo é apresentado no Gráfico B.19. Pelo gráfico QxQ, observa-se que os pontos seguem aproximadamente a reta e que grande parte deles se encontram dentro do envelope, além disso, pelo gráfico de Resíduos x Influência é possível notar que poucos pontos estão fora do

intervalo -2 e 2, o que indica que a suposição da normalidade é plausível. Por último, analisando o gráfico de Resíduos x Ajustado, os pontos não seguem uma tendência muito forte, podendo-se dizer então que eles estão distribuídos aleatoriamente em torno do zero e, conseqüentemente, que a suposição de que as variâncias são homogêneas.

Novamente, três pontos foram sinalizados como discrepantes pelo gráfico de influência. Retirando-os da população e realizando o modelo de novo, não houve diferença entre os resultados. Sendo assim, o modelo ajustado final adotado será aquele que tem estes pontos incluídos na população.

A partir da Tabela A.16, obtêm a seguinte equação para o modelo:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 124,96 + 3,99x_{i(enosGlu)2} + 27,06x_{i(enosGlu)3} + 5,23x_{i(BRAD)2} \\
 & + 3,98x_{i(BRAD)3} + 7,25z_{i(IMC)2} + 15,10z_{i(IMC)3} + 1,44z_{i(LDL)2} \\
 & - 5,23z_{i(Tab)2} - 6,63z_{i(glic)2} - 10,55x_{i(enosGlu)2}z_{i(LDL)2} \\
 & - 24,98x_{i(enosGlu)3}z_{i(LDL)2} + 7,51x_{i(enosGlu)2}z_{i(Tab)2} \\
 & - 3,68x_{i(enosGlu)3}z_{i(Tab)2} - 2,79x_{i(BRAD)2}z_{i(IMC)2} \\
 & - 9,31x_{i(BRAD)2}z_{i(IMC)3} - 6,14x_{i(BRAD)3}z_{i(IMC)2} \\
 & - 20,29x_{i(BRAD)3}z_{i(IMC)3} + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

- **Pressão Arterial Diastólica**

O último modelo ajustado é o da variável PAD para a população formada apenas por indivíduos do sexo feminino. A Tabela 9 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 9 - Estimativas dos parâmetros, erro padrão, valor t tabelado e valor p do modelo.

	Estimativa	Erro Padrão	Valor t	Pr(> t)
(Intercept)	83.8336	3.4877	24.037	0.00
LDL Normal	-0.9759	2.3001	-0.424	0.6717
GLICEMIA Normal	-3.2216	1.5159	-2.125	0.0345
IMC Obeso	11.0220	2.6872	4.102	0.00
IMC Sobrepeso	3.3058	2.4967	1.324	0.1866
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	3.6631	1.9791	1.851	0.0653
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	2.6499	2.2839	1.160	0.247
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	-4.1907	3.8170	-1.098	0.2733
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	15.2315	6.6467	2.292	0.0227
Tab 2	-4.6805	1.9661	-2.381	0.018
LDL Normal: POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2	-2.2234	3.1286	-0.711	0.4779
LDL Normal: POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3	-15.7930	7.4487	-2.120	0.0349
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 2:Tab 2	5.9627	2.7559	2.164	0.0314
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp 3:Tab 2	0.9685	4.7446	0.204	0.8384
IMC Obeso: POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-9.6014	3.2642	-2.941	0.0036
IMC Sobrepeso: POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 2	-1.6321	2.9272	-0.558	0.5776
IMC Obeso: POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	-12.7233	4.0574	-3.136	0.0019
IMC Sobrepeso: POLIMORFISMO BRADICININA BK2R 3	-1.3902	3.4239	-0.406	0.6851

Ainda que os resultados de Pressão Arterial Diastólica e Sistólica tivessem sido bem parecido até então, pela primeira vez os modelos reduzidos estiveram com as mesmas variáveis para ambas as respostas.

No Gráfico B.20 o diagnóstico do modelo é apresentado. No gráfico QxQ, os pontos seguem próximos da reta e a maioria deles está dentro do envelope, o que indica que a suposição de normalidade é respeitada. Além disso, no gráfico de Resíduos x Influência, poucos pontos estão fora do intervalo -2 e 2, o que reafirma o que o gráfico QxQ mostra. No gráfico de Resíduos x Ajustado, nota-se uma pequena tendência dos pontos, porém não muito acentuada, por isso, pode-se dizer que os pontos estão distribuídos aleatoriamente em torno do zero e, conseqüentemente, que as variâncias podem ser consideradas homogêneas.

Como o gráfico de influência indicou três pontos discrepantes, eles foram retirados da população e o modelo foi refeito. Novamente, não houve

diferença nos resultados dos dois modelos. Dado isso, pode-se adotar o modelo final descrito acima (com os pontos discrepantes).

A equação do modelo para a pressão arterial diastólica é apresentada a seguir:

$$\begin{aligned}
 Y_i = & 83,83 - 4,19x_{i(enosGlu)2} + 15,23x_{i(enosGlu)3} + 3,66x_{i(BRAD)2} \\
 & + 2,65x_{i(BRAD)3} + 3,31z_{i(IMC)2} + 11,02z_{i(IMC)3} - 0,98z_{i(LDL)2} \\
 & - 4,68z_{i(Tab)2} - 3,22z_{i(Glic)2} - 2,22x_{i(enosGlu)2}z_{i(LDL)2} \\
 & - 15,79x_{i(enosGlu)3}z_{i(LDL)2} + 5,96x_{i(enosGlu)2}z_{i(Tab)2} \\
 & + 0,97x_{i(enosGlu)3}z_{i(Tab)2} - 1,63x_{i(BRAD)2}z_{i(IMC)2} \\
 & - 9,60x_{i(BRAD)2}z_{i(IMC)3} - 1,39x_{i(BRAD)3}z_{i(IMC)2} \\
 & - 12,72x_{i(BRAD)3}z_{i(IMC)3} + \varepsilon_i
 \end{aligned}$$

7. CONCLUSÃO

Com o objetivo de encontrar possíveis relações entre polimorfismos genéticos e doenças cardíacas, como a hipertensão e hipertrofia do coração, foram feitos diversos modelos que trouxeram diferentes interpretações para cada polimorfismo.

Analisando todos os modelos, de início percebe-se a ausência dos polimorfismos ADRA2A C1780T e ADRA2B DEL301-303 em praticamente todos os modelos reduzidos, indicando que nos dados estudados, estes polimorfismos não apresentam diferenças para nenhuma variável resposta.

Em relação à variável massa do ventrículo, é destacada a presença do polimorfismo eNOS 786T/C, sendo significativamente diferente na categoria CT, sem interação com outras variáveis de controle.

Observando as variáveis de pressão, tanto Sistólica quanto Diastólica, observa-se a presença na grande maioria dos modelos do polimorfismo BRADICININA BK2R, com interação com algumas variáveis de controle, ora com IMC, ora com Colesterol (HDL ou LDL), porém na maioria das vezes é relacionada com o fato da pessoa ser Fumante ou não.

Analisando os gêneros das pessoas, há diferenças claras entre os modelos ajustados. Para a população de sexo masculino, todos os modelos,

tanto para massa do ventrículo esquerdo, quanto para Pressão Arterial Sistêmica, tiveram o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys presente no modelo reduzido final. Este polimorfismo não esteve presente em nenhum modelo para a população do sexo feminino. Em contrapartida, para a população de mulheres nota-se a presença do polimorfismo eNOS Glu298Asp também para todas as variáveis respostas, indicando que esses dois polimorfismos parecem estar bastante ligados com o sexo do indivíduo.

Feita as análises dos polimorfismos, é importante ressaltar mais uma vez que o arredondamento das medidas de pressão arterial no momento da avaliação prejudica a detecção de diferenças, ainda mais quando já é esperado que essas diferenças sejam pequenas.

Apêndice A – Tabelas

Tabela A.1 – Medidas Resumos das variáveis Massa do Ventrículo Esquerdo e Pressão Arterial Sistólica e Diastólica

	Min.	Q1	Mediana	Média	Q3	Max.	NA
Massa do VE	55,29	110,40	129,10	133,70	151,30	332,50	119
PAS	90	117,2	120,0	124,1	130,0	160,0	30
PAD	60,0	80,0	80,0	81,1	90,0	110,0	30

Tabela A.2.1 – Medidas Resumos das variáveis Pressão Arterial Sistólica e Diastólica e Massa do Ventrículo Esquerdo para as categorias do polimorfismo ADRA 2B DEL 301-303.

POLIMORFISMO ADRA 2B DEL 301-303							
		Min.	Q1	Mediana	Média	Q3	Max.
MASSA DO VE	II	66,39	112,2	130,2	133,5	151,3	269,5
	ID	55,29	107,9	125,8	133,7	156,2	257,5
	DD	77,01	107,4	121	127,9	139,8	218,5
PAS	II	90	120	120	124,4	130	160
	ID	90	120	120	124,4	130	160
	DD	90	110	120	123,7	130	160
PAD	II	60	80	80	81,36	90	110
	ID	60	70	80	80,8	86	110
	DD	70	72	80	80,7	90	100

Tabela A.2.2 – Medidas Resumos das variáveis Pressão Arterial Sistólica e Diastólica e Massa do Ventrículo Esquerdo para as categorias do polimorfismo ADRA1A Arg347Cys.

POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys							
		Min.	Q1	Mediana	Média	Q3	Max.
MASSA DO VE	CC	73,69	107,8	129,1	135,2	156,1	257,5
	CT	55,29	111,6	128,8	131,6	151,2	218,5
	TT	70,44	112,2	126,6	131,4	146	269,5
PAS	CC	90	120	120	123,6	130	160
	CT	90	110	120	124,3	130	160
	TT	100	120	130	125,7	130	160
PAD	CC	60	77,5	80	81,1	90	108
	CT	60	80	80	81,17	90	110
	TT	60	78,75	80	81,31	90	110

Tabela A.2.3 – Medidas Resumos das variáveis Pressão Arterial Sistólica e Diastólica e Massa do Ventrículo Esquerdo para as categorias do polimorfismo ADRA2A C1780T .

POLIMORFISMO ADRA2A C1780T							
		Min.	Q1	Mediana	Média	Q3	Max.
MASSA DO VE	CC	55,29	108,5	128,2	132,1	151,2	257,5
	CT	70,44	111	129,7	134,6	151,3	269,5
	TT	67,07	115,8	121,2	126,5	143,3	168,1
PAS	CC	90	120	121	125,2	130	160
	CT	100	110	120	123,1	130	160
	TT	110	110	120	123,6	130	150
PAD	CC	60	80	80	81,57	90	110
	CT	60	72,5	80	80,66	89,5	108
	TT	70	70	80	80,25	90	90

Tabela A.2.4 – Medidas Resumos das variáveis Pressão Arterial Sistólica e Diastólica e Massa do Ventrículo Esquerdo para as categorias do polimorfismo eNOS 786T/C.

POLIMORFISMO eNOS 786T/C							
		Min.	Q1	Mediana	Média	Q3	Max.
MASSA DO VE	TT	55,29	107,6	125,6	129,2	145,8	218,5
	CT	67,07	112,2	130,2	134,9	155,5	269,5
	CC	83,89	116,5	139,6	139,6	156,2	211,8
PAS	TT	90	110	120	123,9	130	160
	CT	90	120	120	124,6	130	160
	CC	100	120	130	126,2	130	160
PAD	TT	60	80	80	81,44	90	110
	CT	60	80	80	80,78	86	108
	CC	60	70	80	81,54	90	110

Tabela A.2.5 – Medidas Resumos das variáveis Pressão Arterial Sistólica e Diastólica e Massa do Ventrículo Esquerdo para as categorias do polimorfismo eNOS Glu298Asp.

		POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp					
		Min.	Q1	Mediana	Média	Q3	Max.
MASSA DO VE	GG	70,44	107,4	125,6	131,2	151,1	269,5
	GT	55,29	114,5	130,7	135,4	154,8	257,5
	TT	66,39	112,9	122,9	128,8	147,3	192,3
PAS	GG	90	120	120	124,4	130	160
	GT	90	120	120	124,2	130	160
	TT	100	110	120	125,6	140	160
PAD	GG	60	80	80	81,61	90	110
	GT	60	80	80	80,7	84	110
	TT	60	70	80	81,25	90	108

Tabela A.2.6 – Medidas Resumos das variáveis Pressão Arterial Sistólica e Diastólica e Massa do Ventrículo Esquerdo para as categorias do polimorfismo BRADICININA BK2R.

		POLIMORFISMO BRADICININA BK2R					
		Min.	Q1	Mediana	Média	Q3	Max.
MASSA DO VE	II	73,69	111	130,2	136,5	156,1	269,5
	ID	55,29	112,2	129,1	132,2	151,3	257,5
	DD	66,39	106,4	121	128	145,7	218,1
PAS	II	90	112	120	124,9	130	160
	ID	90	120	120	124,3	130	160
	DD	90	110	120	123,7	130	160
PAD	II	60	80	80	82,11	90	110
	ID	60	78	80	80,76	85	110
	DD	60	70	80	80,89	88	110

Tabela A.3 – Valores p para testes de homogeneidade de Bartlett para cada polimorfismo.

	Massa	PAS	PAD
POLIMORFISMO ADRA 2B DEL 301-303	0,608	0,564	0,246
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys	0,144	0,787	0,876
POLIMORFISMO ADRA2A C1780T	0,072	0,481	0,542
POLIMORFISMO eNOS 786T/C	0,061	0,504	0,177
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp	0,788	0,078	0,064
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R	0,127	0,923	0,572

Tabela A.4 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo.

	Massa	PAS	PAD
POLIMORFISMO ADRA 2B DEL 301-303	0,27	0,733	0,502
POLIMORFISMO ADRA1A Arg347Cys	0,287	0,209	0,860
POLIMORFISMO ADRA2A C1780T	0,978	0,133	0,243
POLIMORFISMO eNOS 786T/C	0,009	0,275	0,750
POLIMORFISMO eNOS Glu298Asp	0,594	0,787	0,437
POLIMORFISMO BRADICININA BK2R	0,029	0,466	0,244

Tabela A.5 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo nas subpopulações separadas por sexo.

	MVE		PAS		PAD	
	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem
ADRA 2B DEL301-303	0,983	0,066	0,796	0,836	0,812	0,517
ADRA1A Arg347Cys	0,017	0,7	0,867	0,16	0,221	0,199
ADRA2A C1780T	0,361	0,89	0,069	0,541	0,148	0,648
eNOS 786T/C	0,032	0,712	0,645	0,397	0,697	0,212
eNOS Glu298Asp	0,404	0,213	0,746	0,467	0,459	0,882
BRADICININA BK2R	0,303	0,902	0,361	0,159	0,748	0,409

Tabela A.6 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo nas subpopulações separadas por IMC.

	MVE			PAS			PAD		
	Normal	Sobrep	Obeso	Normal	Sobrep	Obeso	Normal	Sobrep	Obeso
ADRA 2B DEL301-303	0,79	0,496	0,24	0,818	0,912	0,645	0,806	0,383	0,891
ADRA1A Arg347Cys	0,887	0,257	0,172	0,876	0,158	0,36	0,474	0,167	0,888
ADRA2A C1780T	0,38	0,426	0,66	0,592	0,21	0,024	0,97	0,2	0,604
eNOS 786T/C	0,897	0,011	0,124	0,503	0,712	0,002	0,964	0,221	0,311
eNOS Glu298Asp	0,085	0,03	0,781	0,122	1000	0,009	0,118	0,142	0,07
BRADICININA BK2R	0,528	0,049	0,19	0,344	0,933	0,001	0,759	0,812	0,006

Tabela A.7 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo nas subpopulações separadas por tabagismo.

	MVE		PAS		PAD	
	Fumante	Não Fumante	Fumante	Não Fumante	Fumante	Não Fumante
ADRA 2B DEL301-303	0,541	0,34	0,819	0,899	0,41	0,887
ADRA1A Arg347Cys	0,92	0,353	0,814	0,126	0,92	0,699
ADRA2A C1780T	0,557	0,725	0,562	0,136	0,829	0,175
eNOS 786T/C	0,141	0,02	0,486	0,187	0,191	0,792
eNOS Glu298Asp	0,189	0,206	0,957	0,92	0,118	0,781
BRADICININA BK2R	0,306	0,065	0,04	0,061	0,078	0,039

Tabela A.8 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo nas subpopulações separadas pelo Colesterol HDL.

	MVE		PAS		PAD	
	Normal	Baixo	Normal	Baixo	Normal	Baixo
ADRA 2B DEL301-303	0,196	0,95	0,585	0,913	0,432	0,924
ADRA1A Arg347Cys	0,251	0,684	0,166	0,694	0,391	0,267
ADRA2A C1780T	0,992	0,816	0,746	0,006	0,779	0,042
eNOS 786T/C	0,007	0,849	0,45	0,41	0,74	0,901
eNOS Glu298Asp	0,11	0,187	0,707	0,725	0,796	0,549
BRADICININA BK2R	0,04	0,402	0,626	0,901	0,644	0,456

Tabela A.9 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo nas subpopulações separadas pelo Colesterol LDL.

	MVE		PAS		PAD	
	Normal	Alto	Normal	Alto	Normal	Alto
ADRA 2B DEL301-303	0,262	0,779	0,506	0,439	0,531	0,961
ADRA1A Arg347Cys	0,344	0,55	0,622	0,121	0,849	0,357
ADRA2A C1780T	0,92	0,441	0,081	0,957	0,201	0,791
eNOS 786T/C	0,024	0,202	0,291	0,291	0,795	0,399
eNOS Glu298Asp	0,486	0,928	0,557	0,026	0,199	0,185
BRADICININA BK2R	0,04	0,506	0,503	0,794	0,423	0,695

Tabela A.10 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo nas subpopulações separadas pelo Colesterol Total.

	MVE		PAS		PAD	
	Normal	Alto	Normal	Alto	Normal	Alto
ADRA 2B DEL301-303	0,5	0,101	0,34	0,385	0,322	0,633
ADRA1A Arg347Cys	0,387	0,468	0,443	0,09	0,899	0,191
ADRA2A C1780T	0,98	0,569	0,084	0,885	0,226	0,631
eNOS 786T/C	0,019	0,302	0,18	0,984	0,878	0,623
eNOS Glu298Asp	0,502	0,966	0,753	0,031	0,198	0,18
BRADICININA BK2R	0,065	0,155	0,535	0,739	0,498	0,603

Tabela A.11 – Valores p para os testes de ANOVA univariadas para cada polimorfismo nas subpopulações separadas pela glicemia.

	MVE		PAS		PAD	
	Normal	Alta	Normal	Alta	Normal	Alta
ADRA 2B DEL301-303	0,538	0,335	0,988	0,531	0,854	0,406
ADRA1A Arg347Cys	0,355	0,33	0,388	0,67	0,869	0,715
ADRA2A C1780T	0,574	0,406	0,121	0,491	0,135	0,859
eNOS 786T/C	0,018	0,53	0,264	0,711	0,918	0,409
eNOS Glu298Asp	0,569	0,43	0,251	0,349	0,961	0,359
BRADICININA BK2R	0,109	0,221	0,841	0,646	0,665	0,403

Apêndice B – Gráficos

Gráfico B.1.1 – Gráfico de dispersão entre a pressão arterial sistólica e a massa do ventrículo esquerdo.

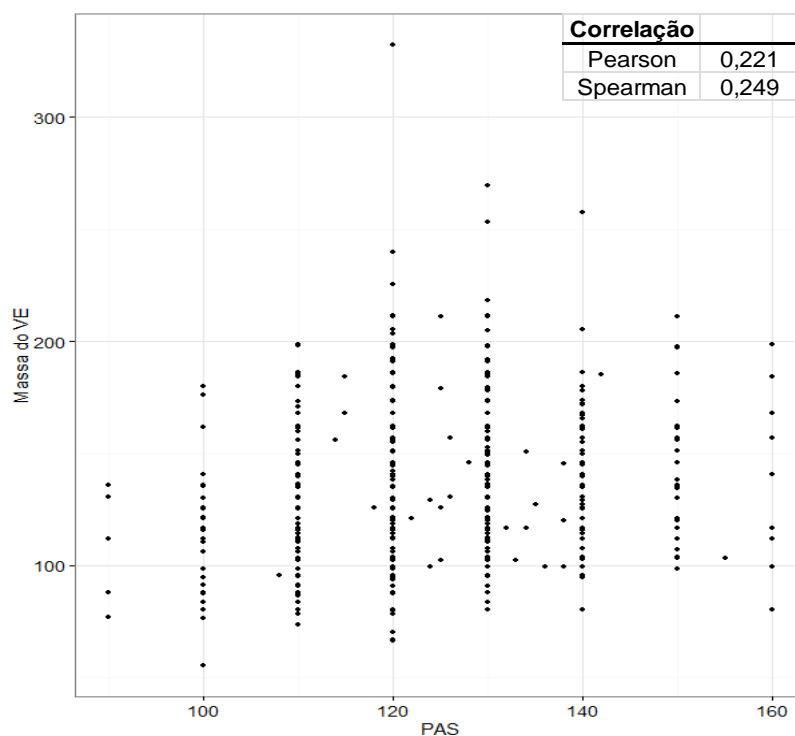


Gráfico B.1.1 – Gráfico de dispersão entre a pressão arterial diastólica e a massa do ventrículo esquerdo.

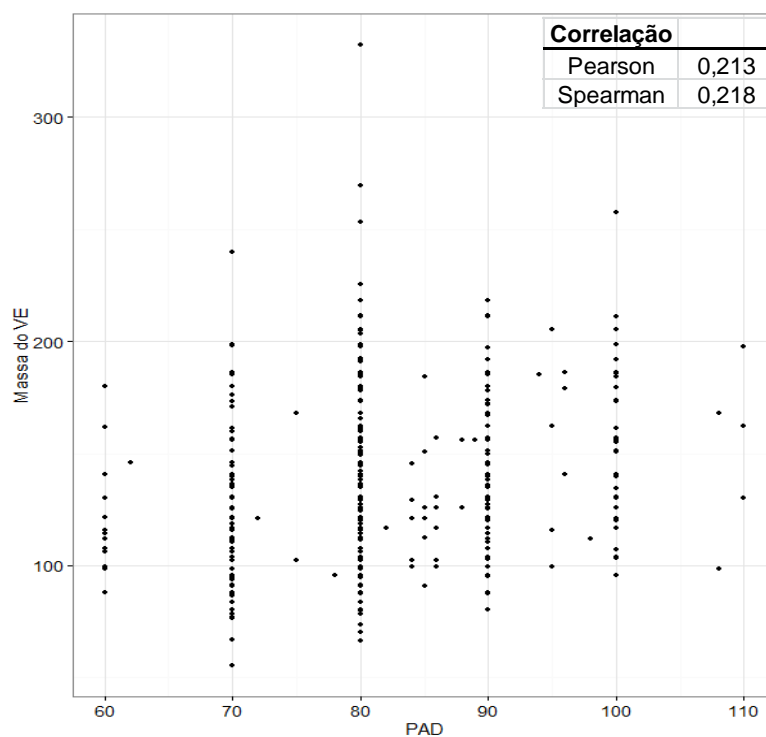


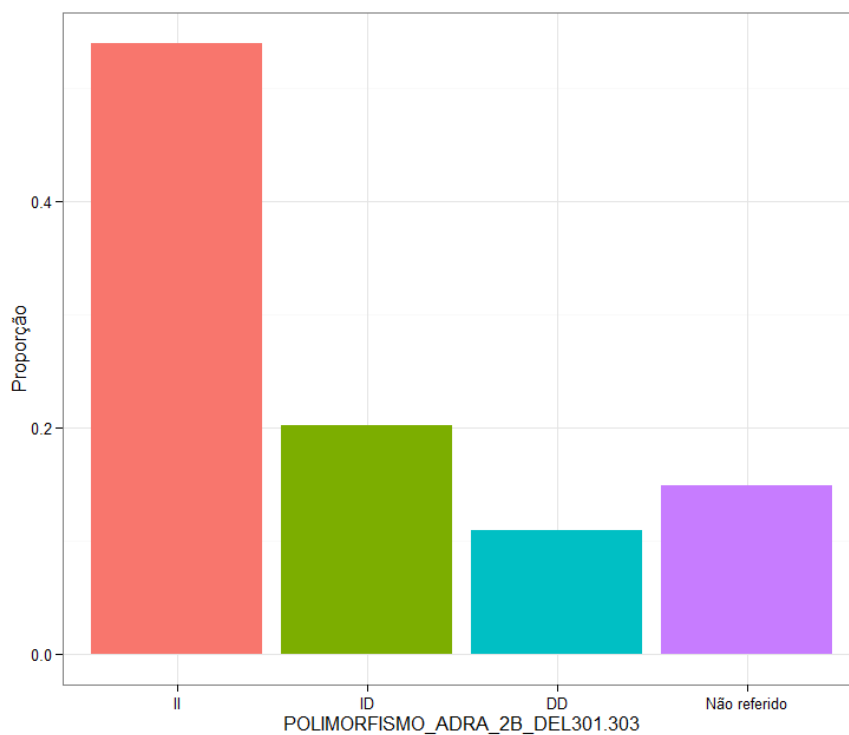
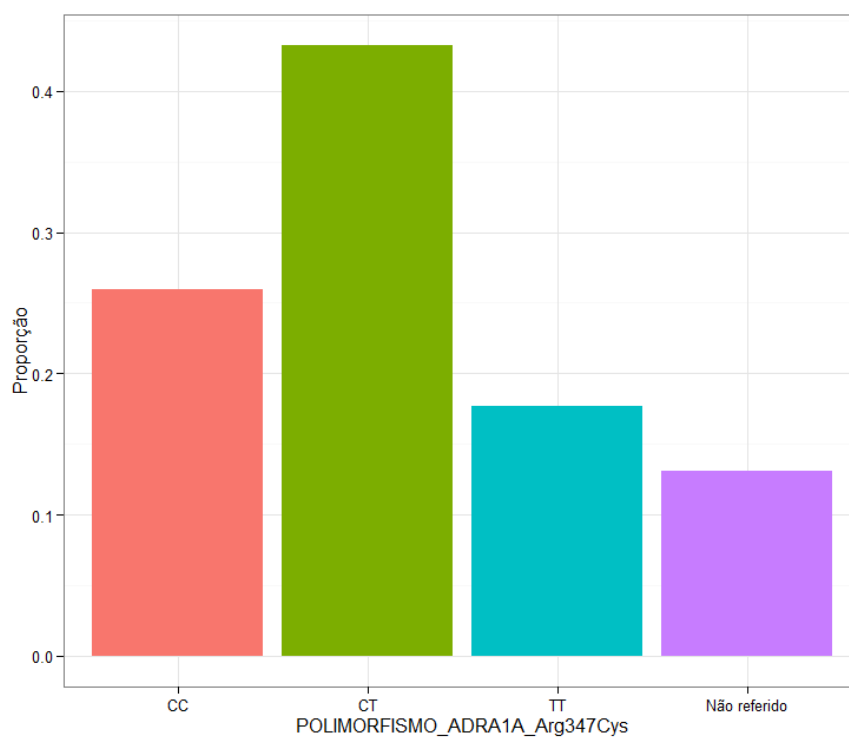
Gráfico B.2.1 – Frequências relativas do polimorfismo ADRA 2B DEL 301-303.**Gráfico B.2.2 – Frequências relativas do polimorfismo ADRA1A Arg347Cys.**

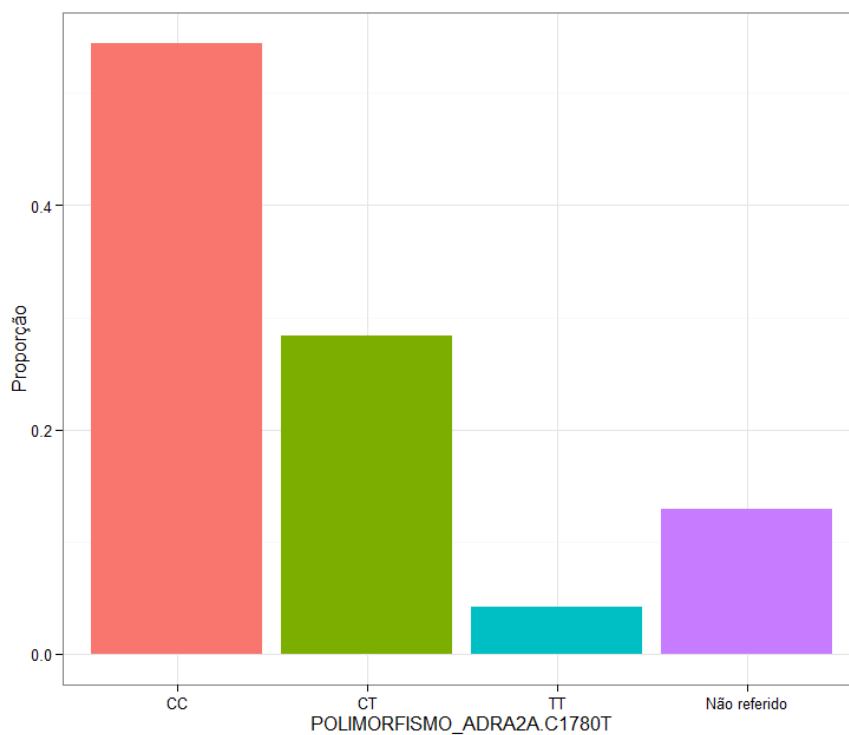
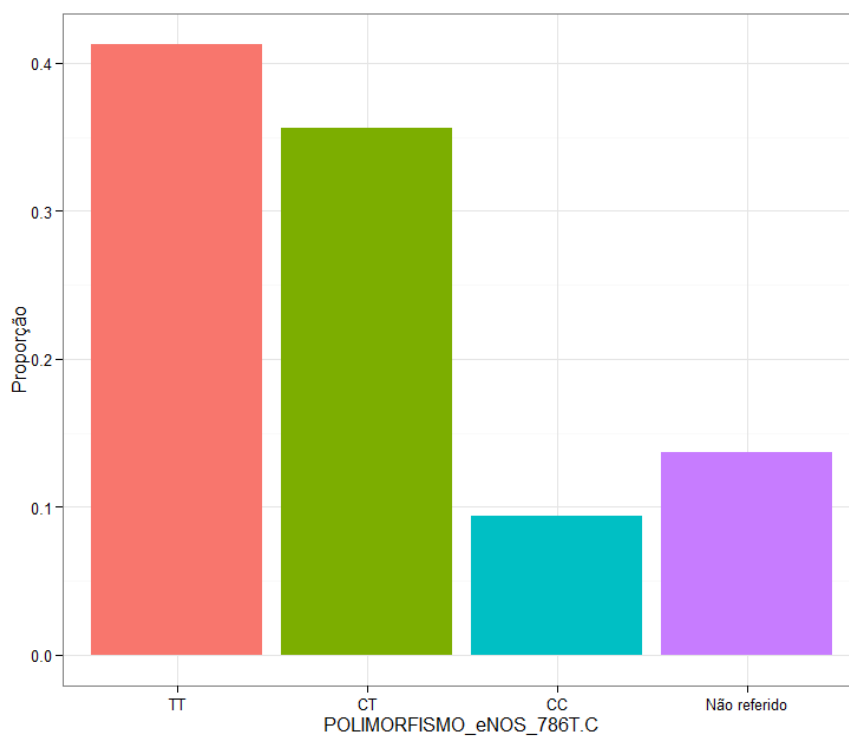
Gráfico B.2.3 – Frequências relativas do polimorfismo ADRA2A C1780T.**Gráfico B.2.4 – Frequências relativas do polimorfismo eNOS 786T/C.**

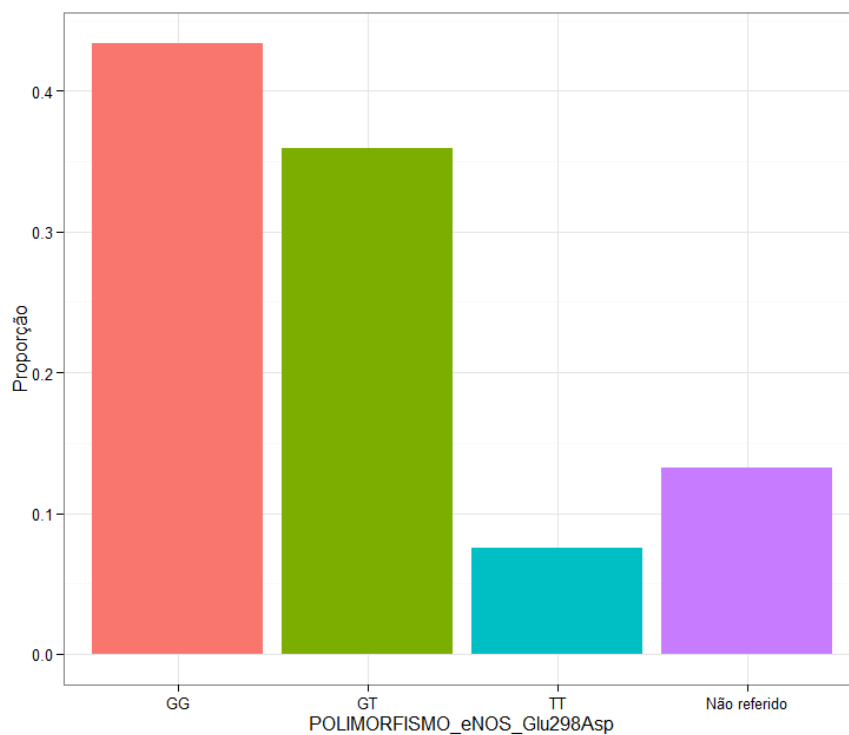
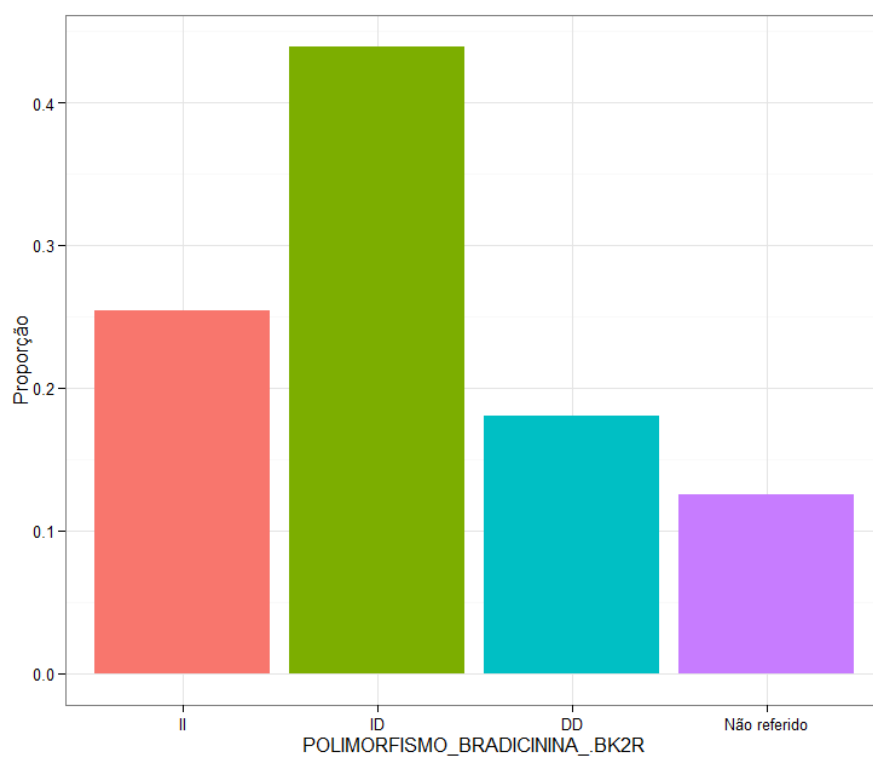
Gráfico B.2.5 – Frequências relativas do polimorfismo eNOS Glu298Asp.**Gráfico B.2.6 – Frequências relativas do polimorfismo BRADICININA BK2R.**

Gráfico B.3.1 – *Boxplot* para cada categoria do polimorfismo ADRA 2B DEL 301-303 em relação às respostas.

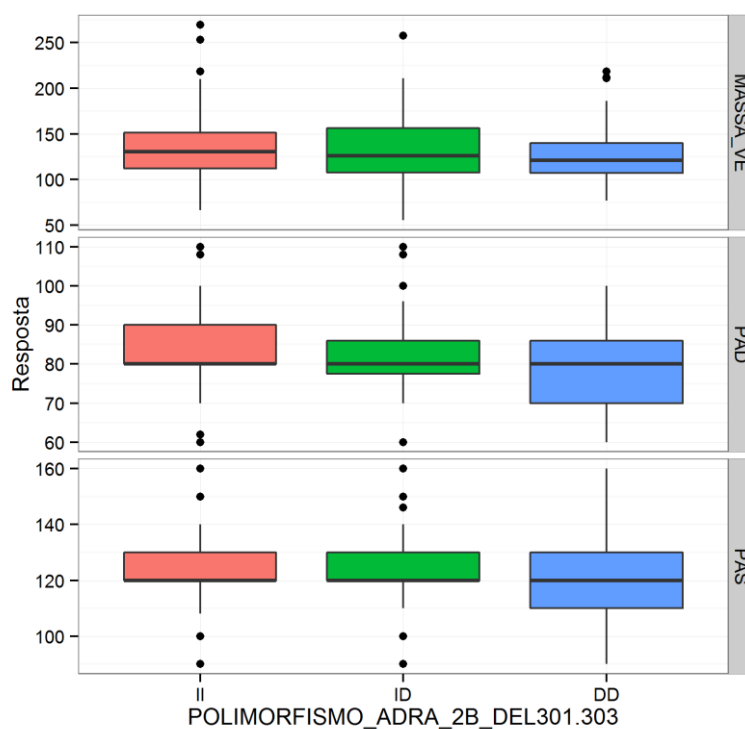


Gráfico B.3.2 – *Boxplot* para cada categoria do polimorfismo ADRA1A Arg347Cys em relação às respostas.

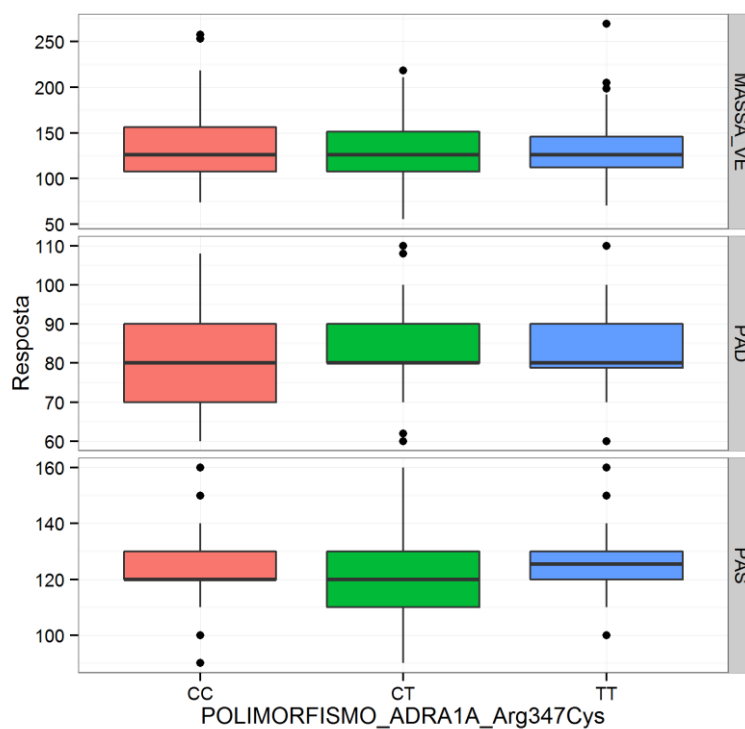


Gráfico B.3.3 – Boxplot para cada categoria do polimorfismo ADRA2A C1780T em relação às respostas.

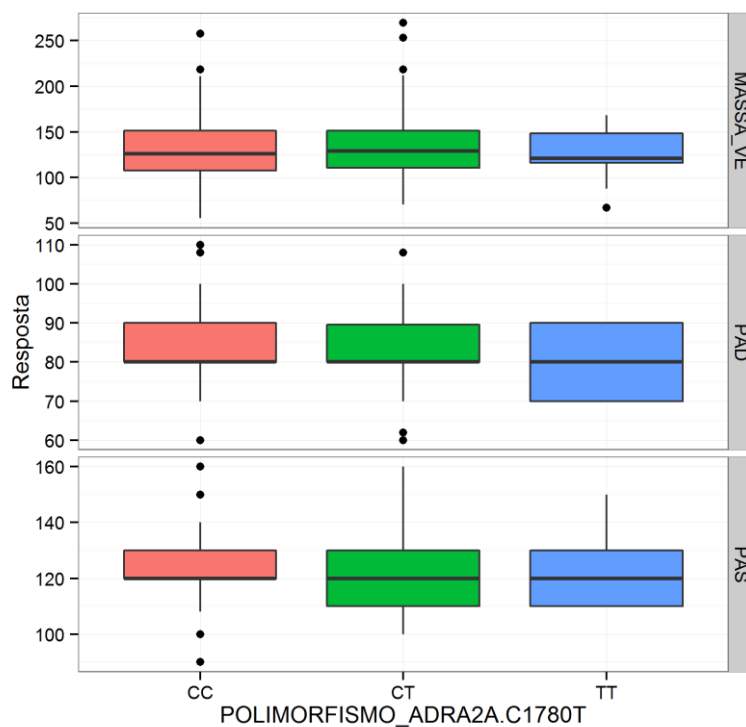


Gráfico B.3.4 – Boxplot para cada categoria do polimorfismo eNOS 786T/C em relação às respostas.

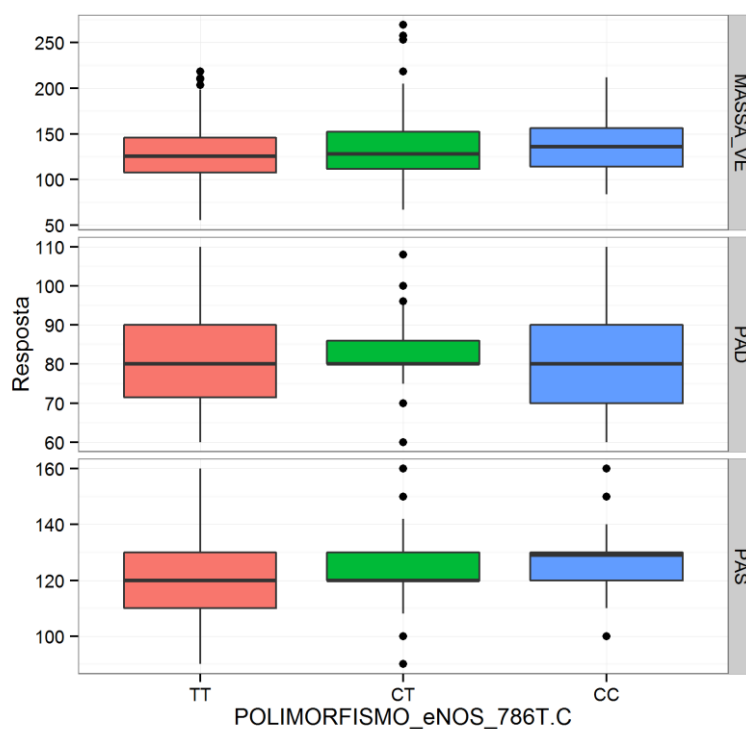


Gráfico B.3.5 – Boxplot para cada categoria do polimorfismo eNOS Glu298Asp em relação às respostas.

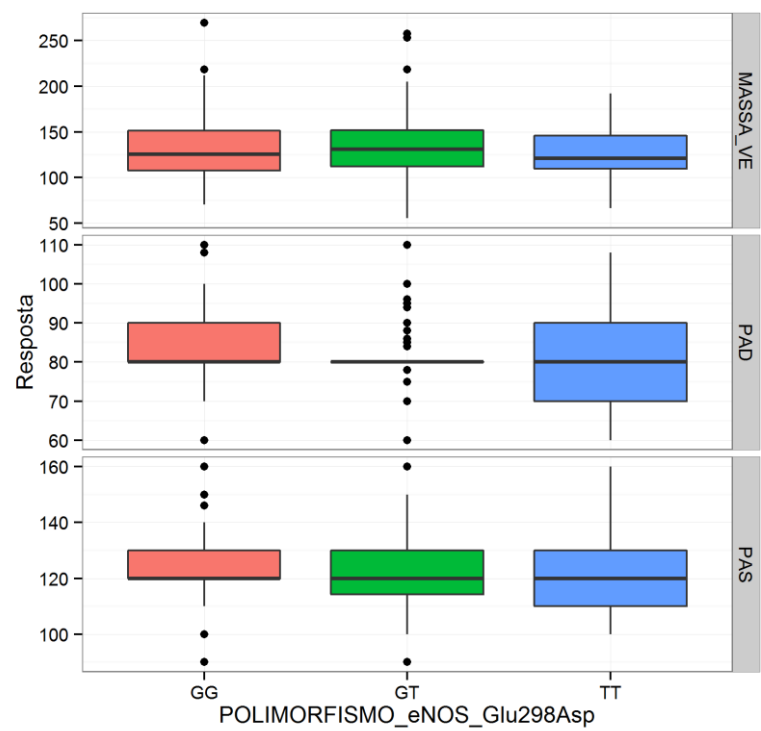


Gráfico B.3.6 – Boxplot para cada categoria do polimorfismo BRADICININA BK2R em relação às respostas.

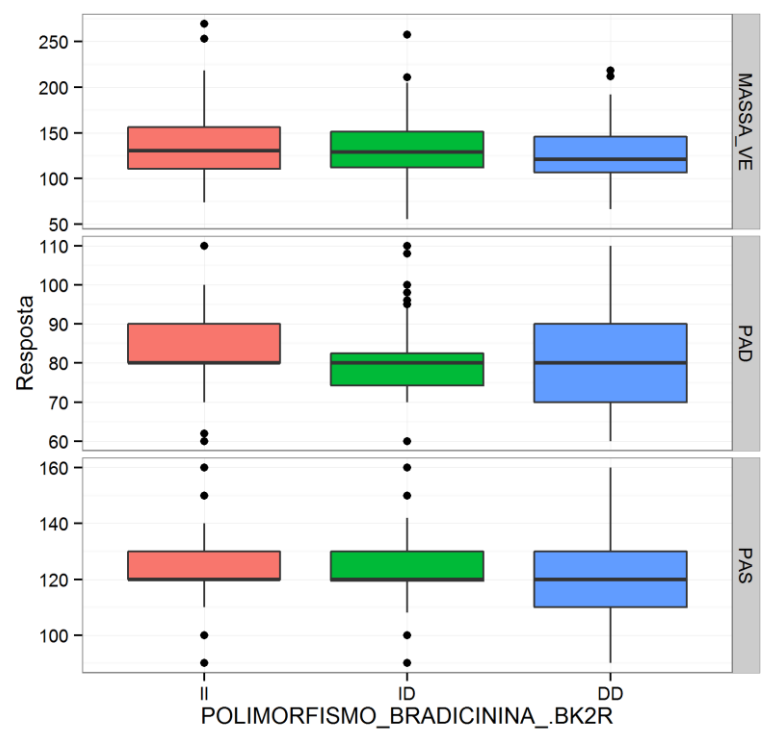


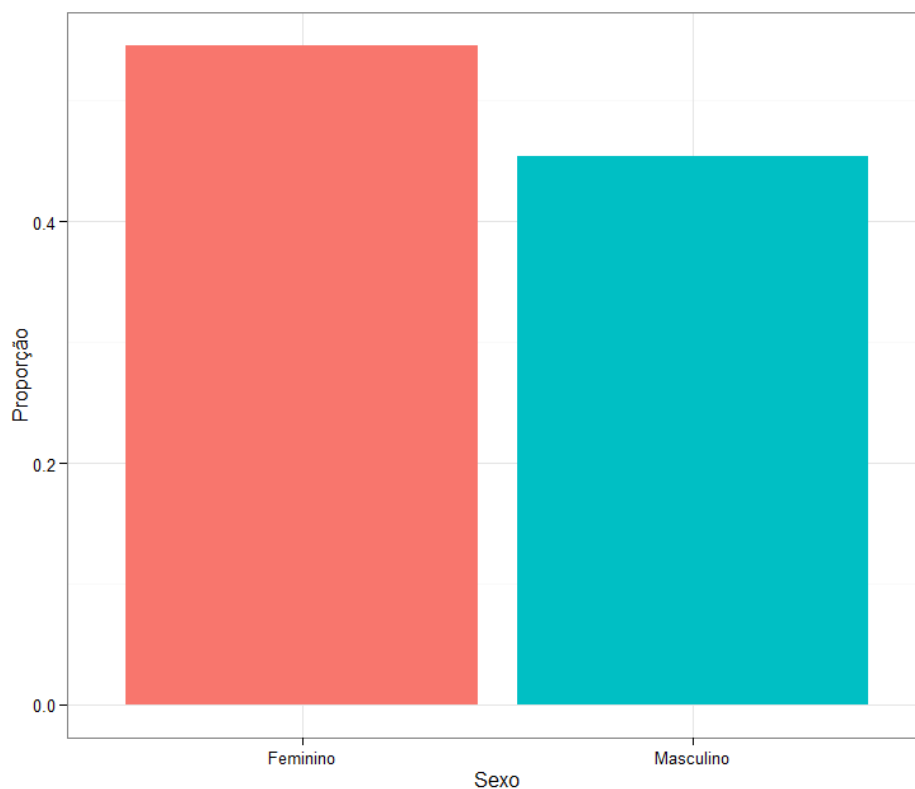
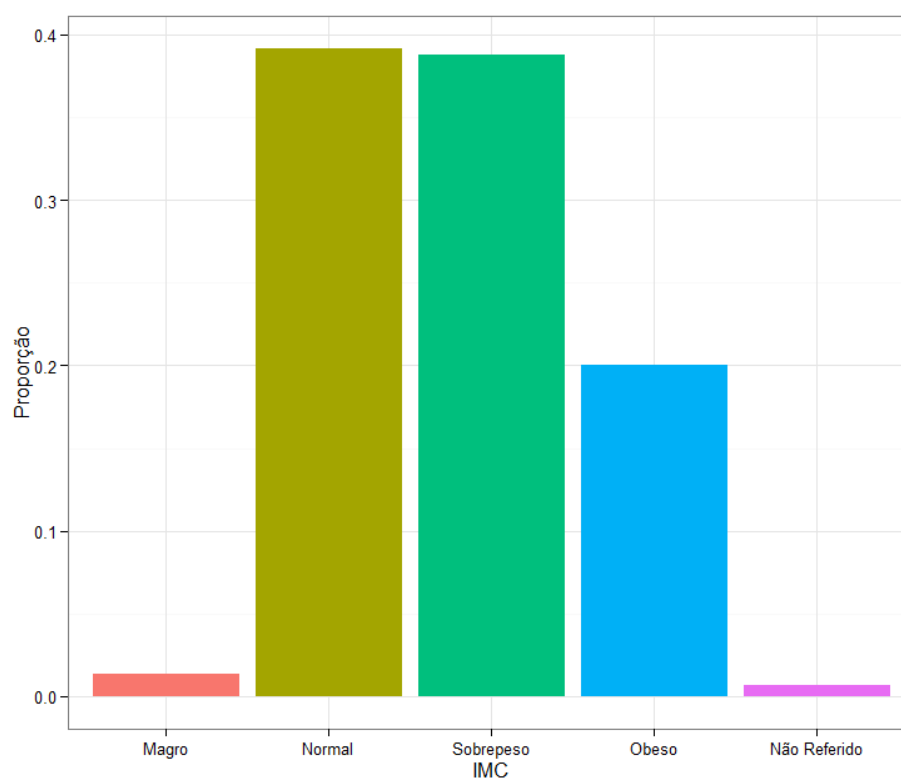
Gráfico B.4.1 – Frequências relativas da variável Sexo.**Gráfico B.4.2 – Frequências relativas da variável IMC.**

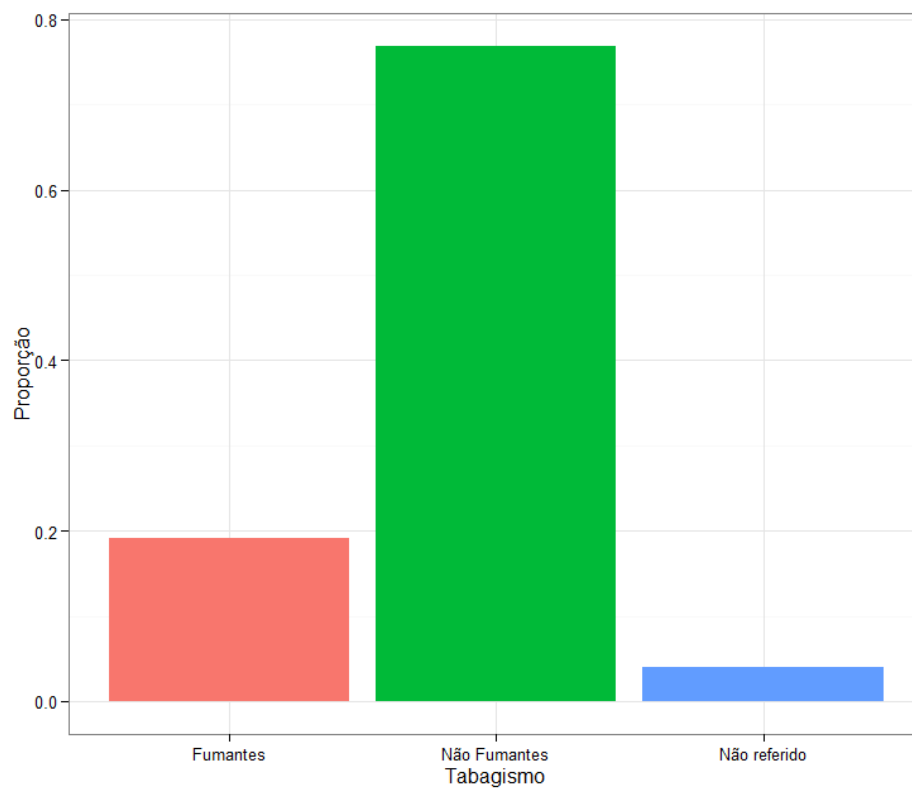
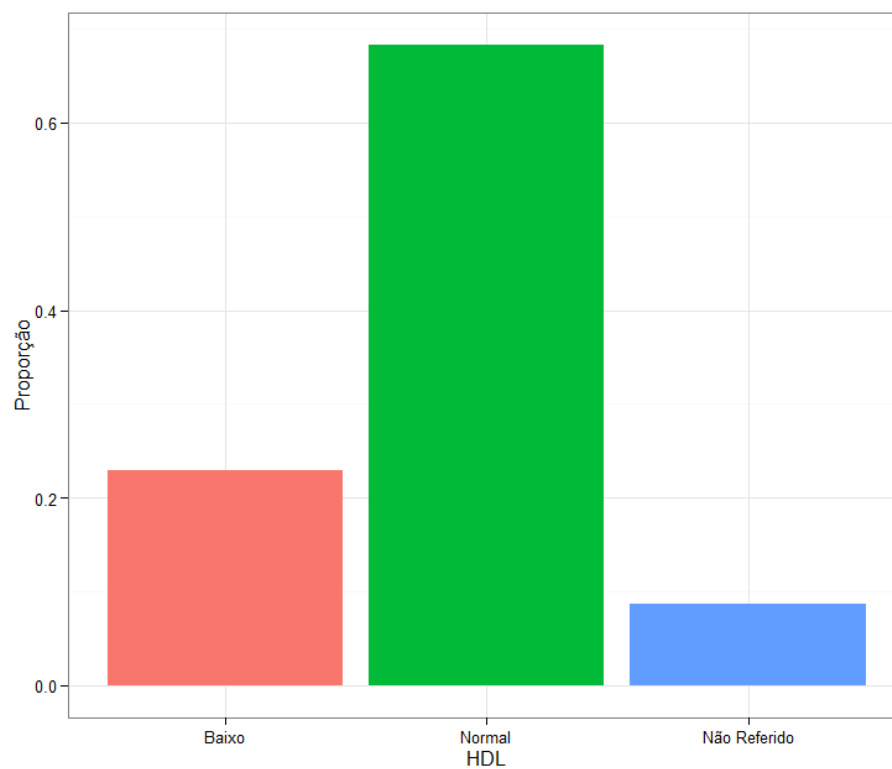
Gráfico B.4.3 – Frequências relativas da variável Tabagismo.**Gráfico B.4.4 – Frequências relativas da variável Colesterol HDL.**

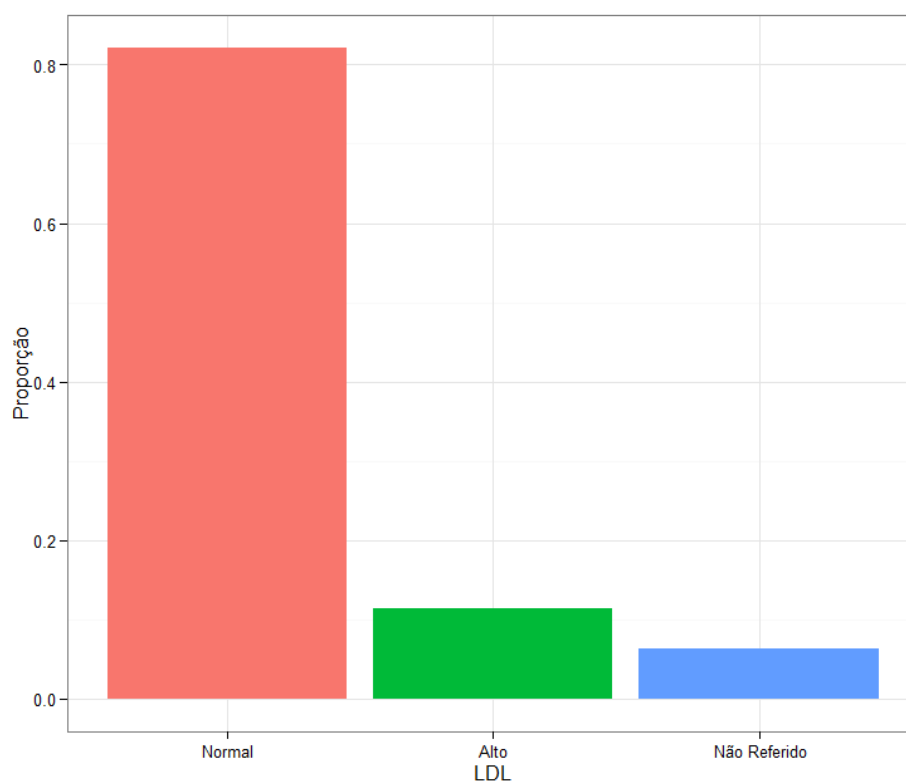
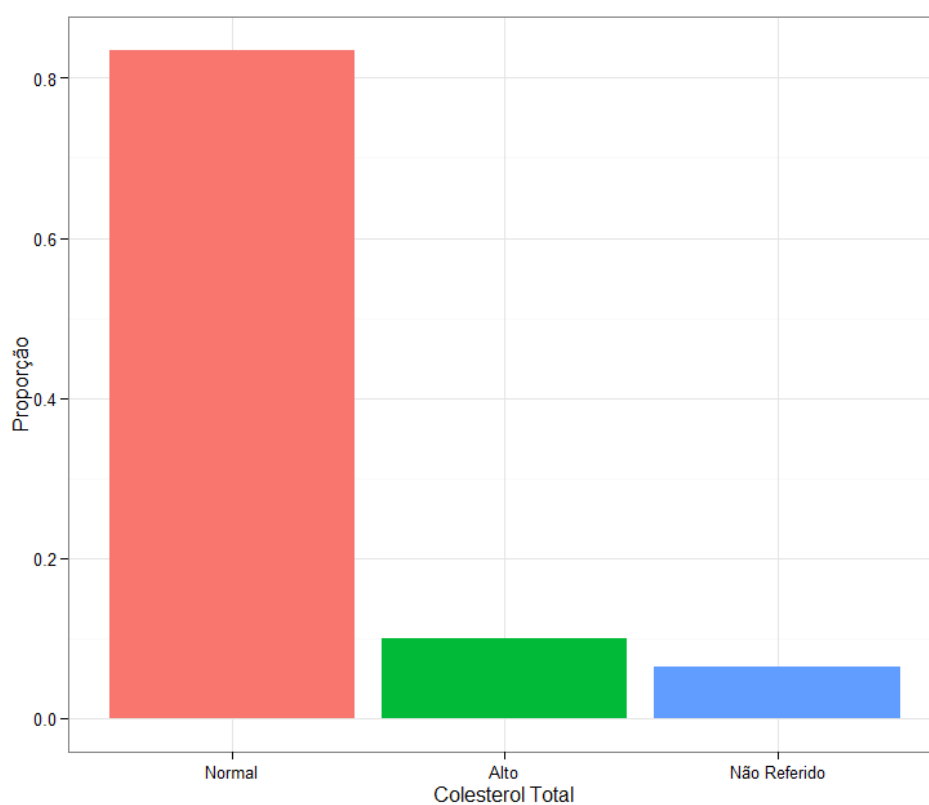
Gráfico B.4.5 – Frequências relativas da variável Colesterol LDL.**Gráfico B.4.6 – Frequências relativas da variável Colesterol Total.**

Gráfico B.4.7 – Frequências relativas da variável Glicemia.

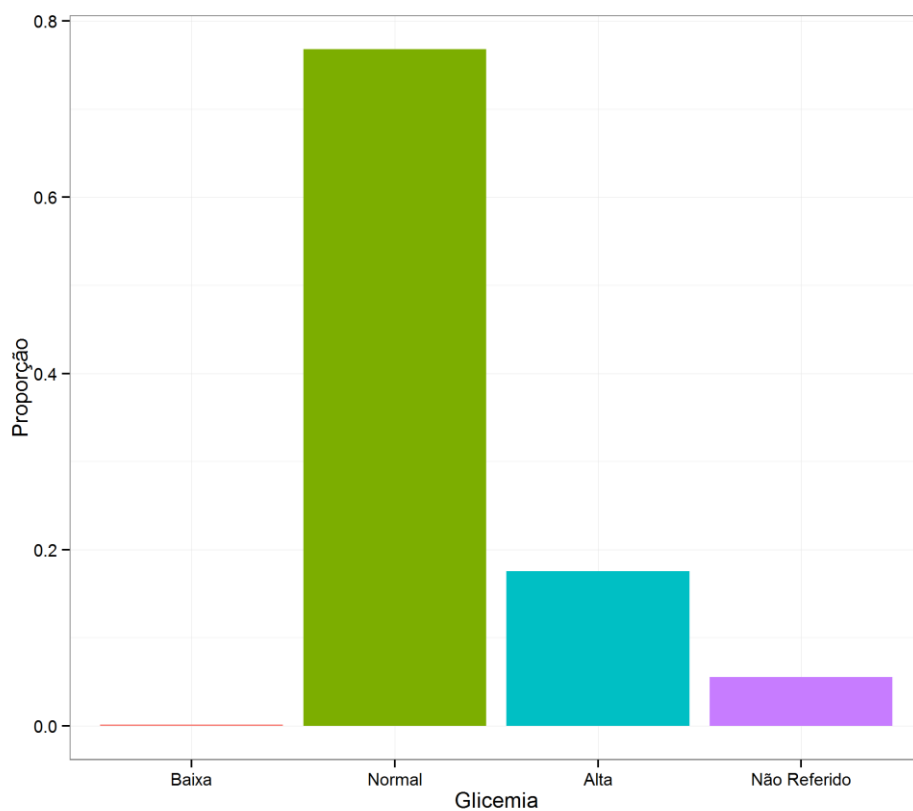
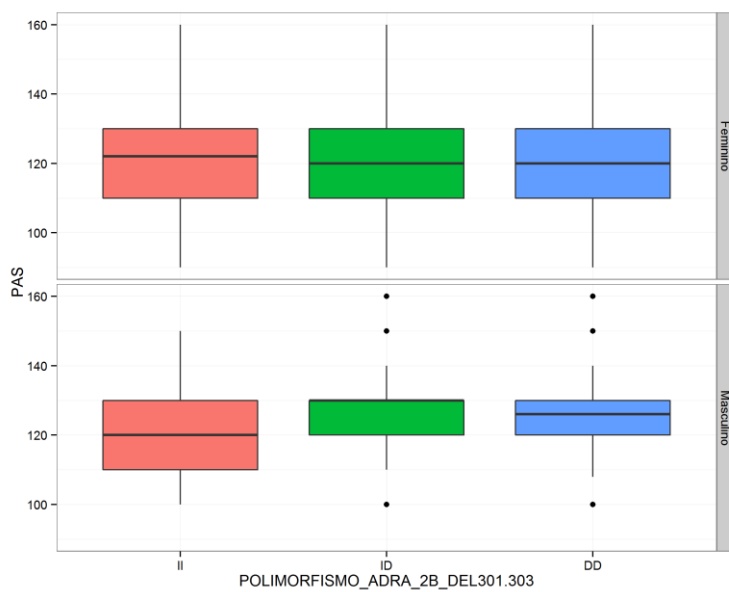
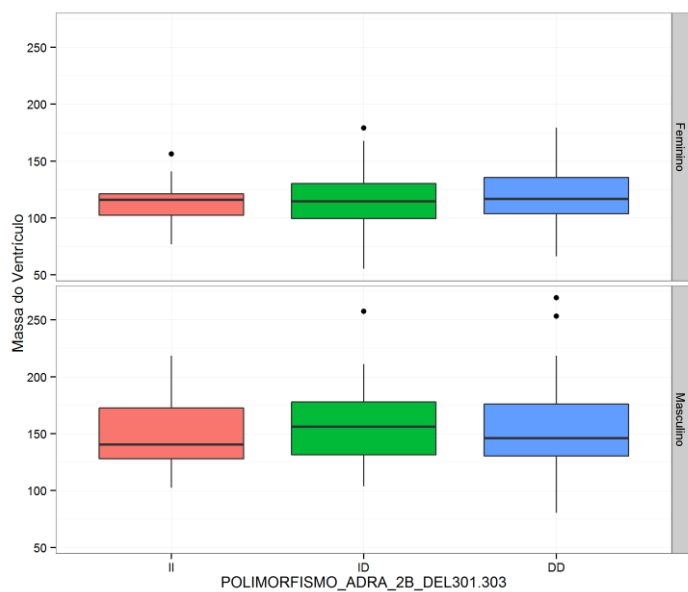


Gráfico B.5.1 – *Boxplots* comparando o polimorfismo ADRA 2B DEL301-303 com as variáveis respostas para cada categoria de sexo.



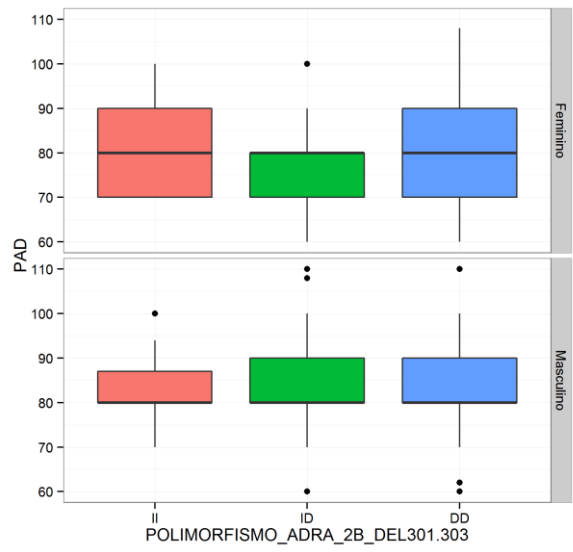


Gráfico B.5.2 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys com as variáveis resposta para cada categoria de sexo.

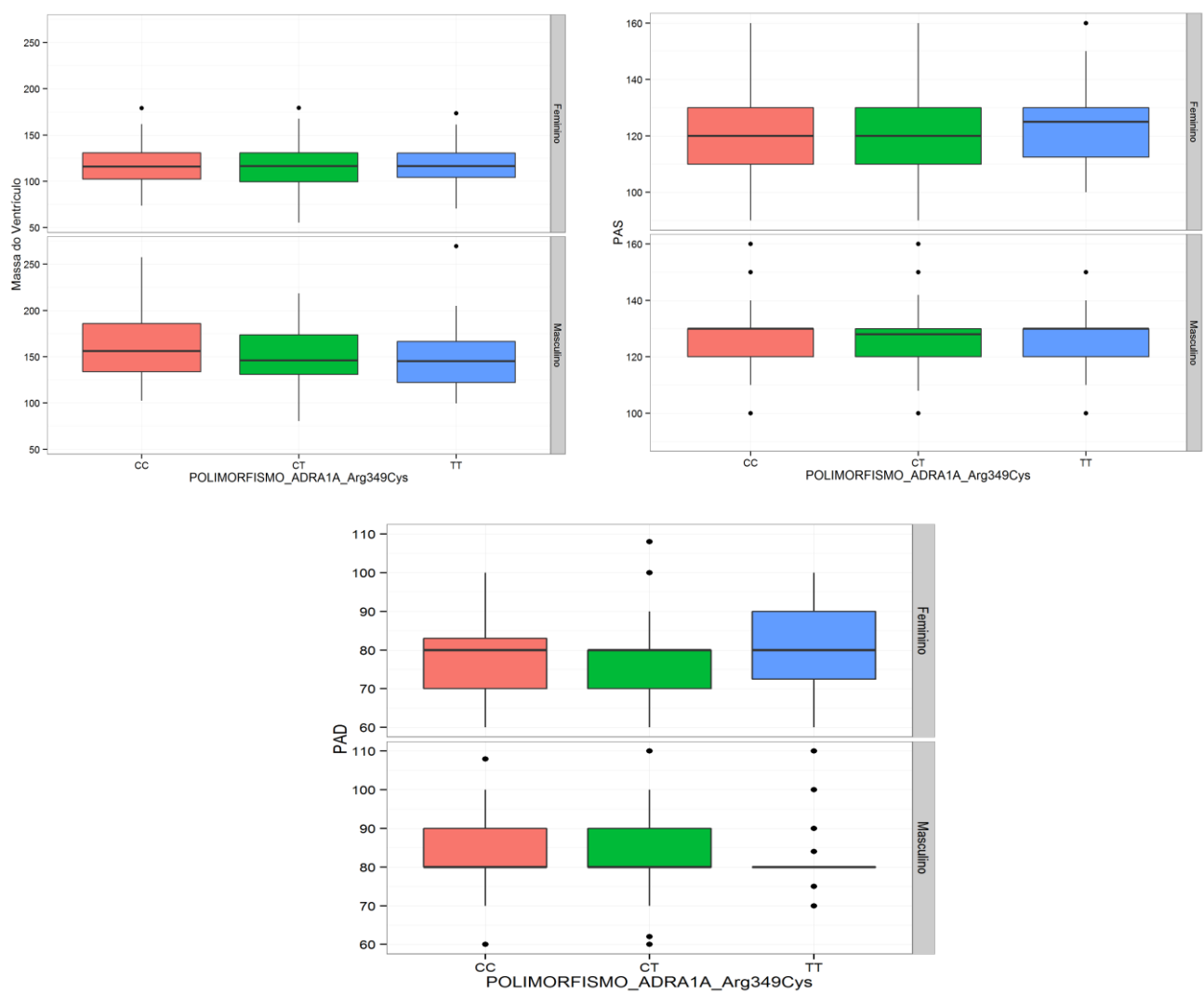


Gráfico B.5.3 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA2A C178T com as variáveis respostas para cada categoria de sexo.

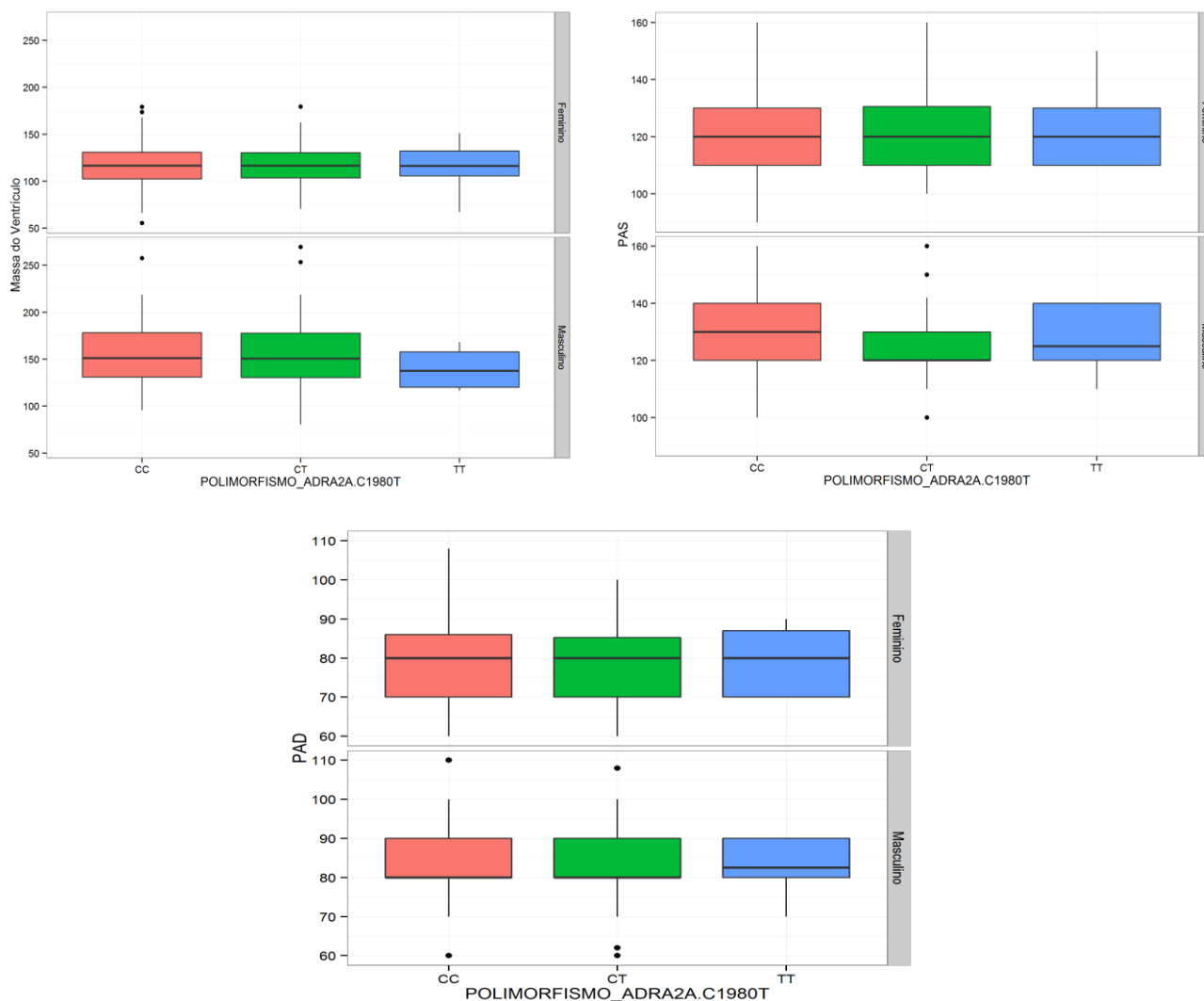
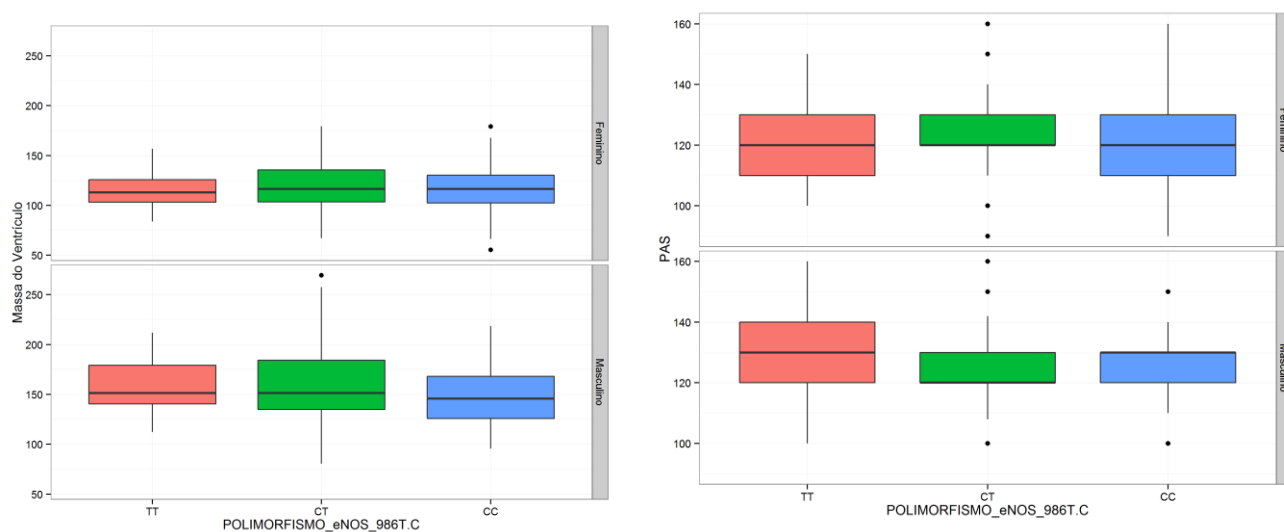


Gráfico B.5.4 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS 786T/C com as variáveis respostas para cada categoria de sexo.



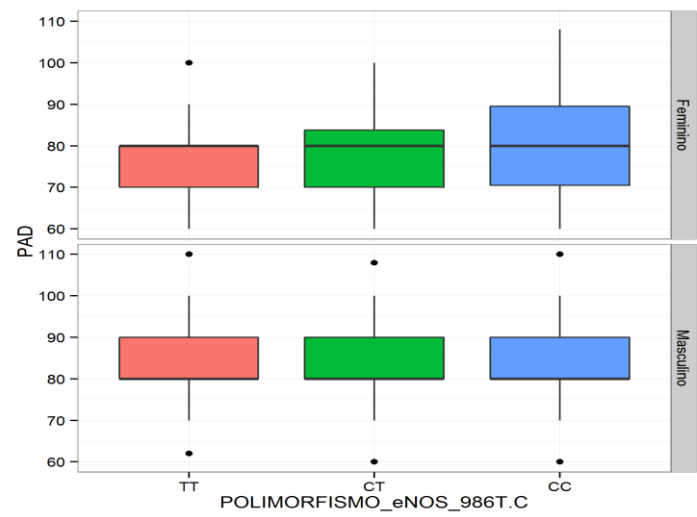


Gráfico B.5.5 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS Glu298Asp com as variáveis respostas para cada categoria de sexo.

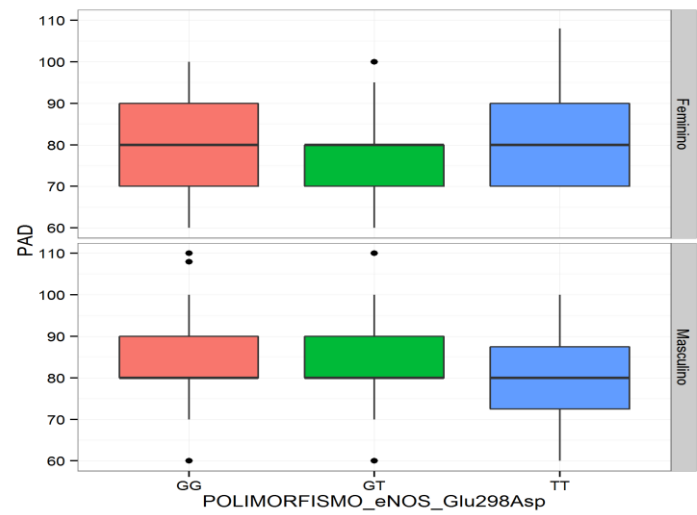
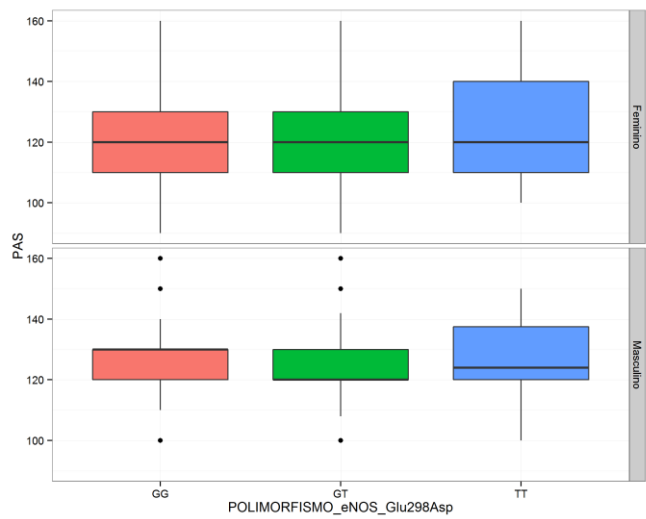
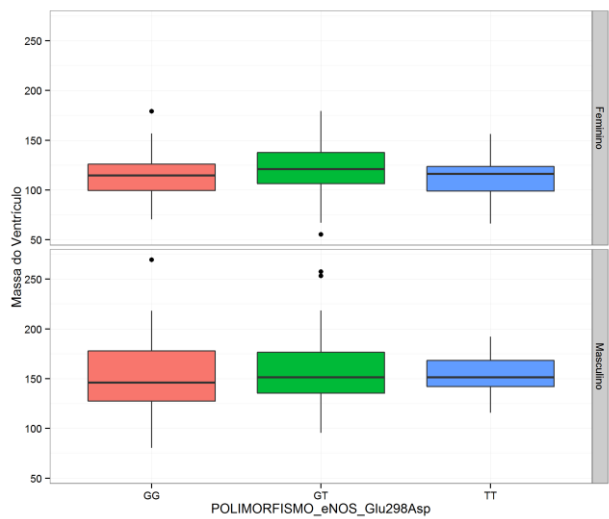


Gráfico B.5.6 – Boxplots comparando o polimorfismo BRADICININA BK2R com as variáveis respostas para cada categoria de sexo.

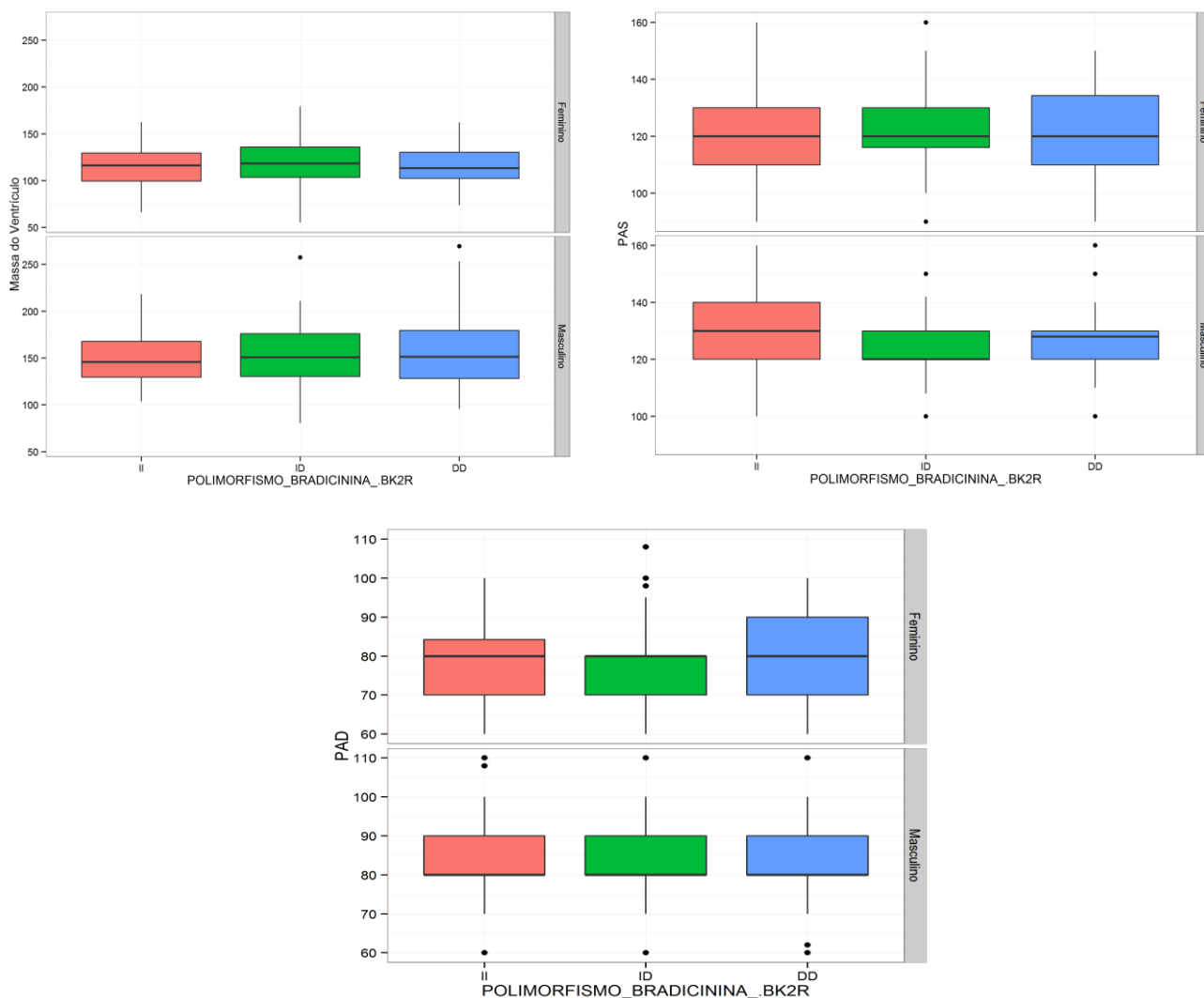
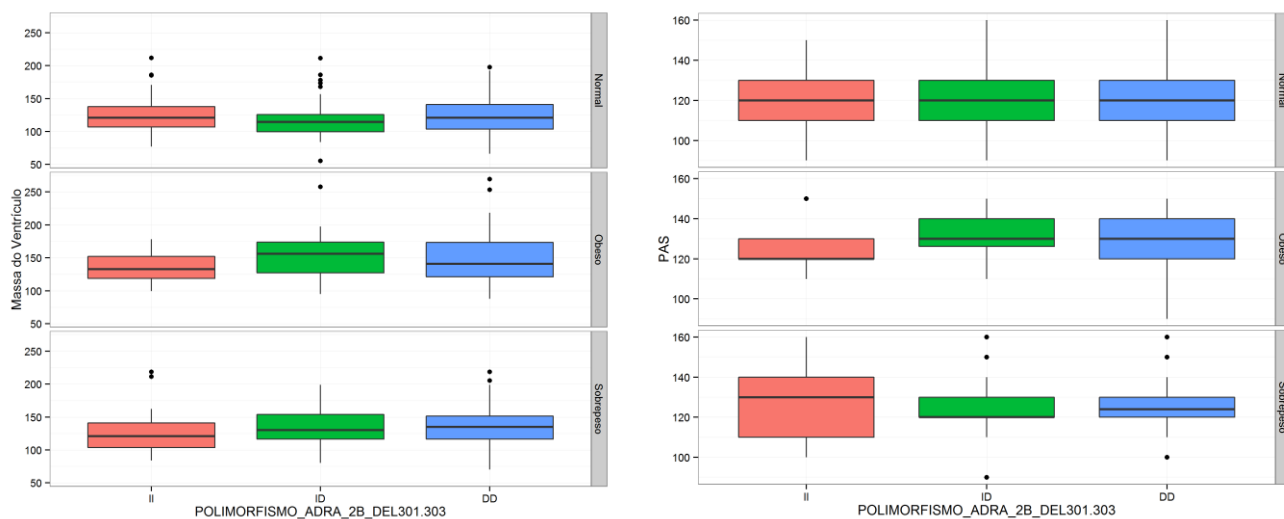


Gráfico B.6.1 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA 2B DEL301-303 com as variáveis respostas para cada categoria de IMC.



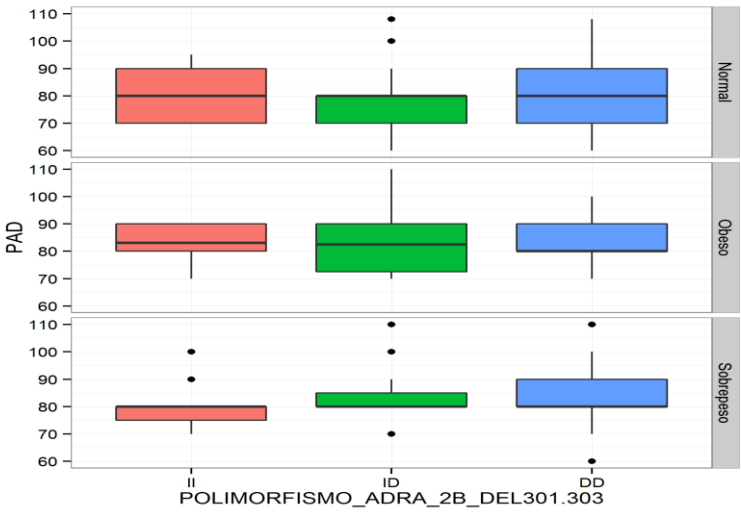


Gráfico B.6.2 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys com as variáveis respostas para cada categoria de IMC.

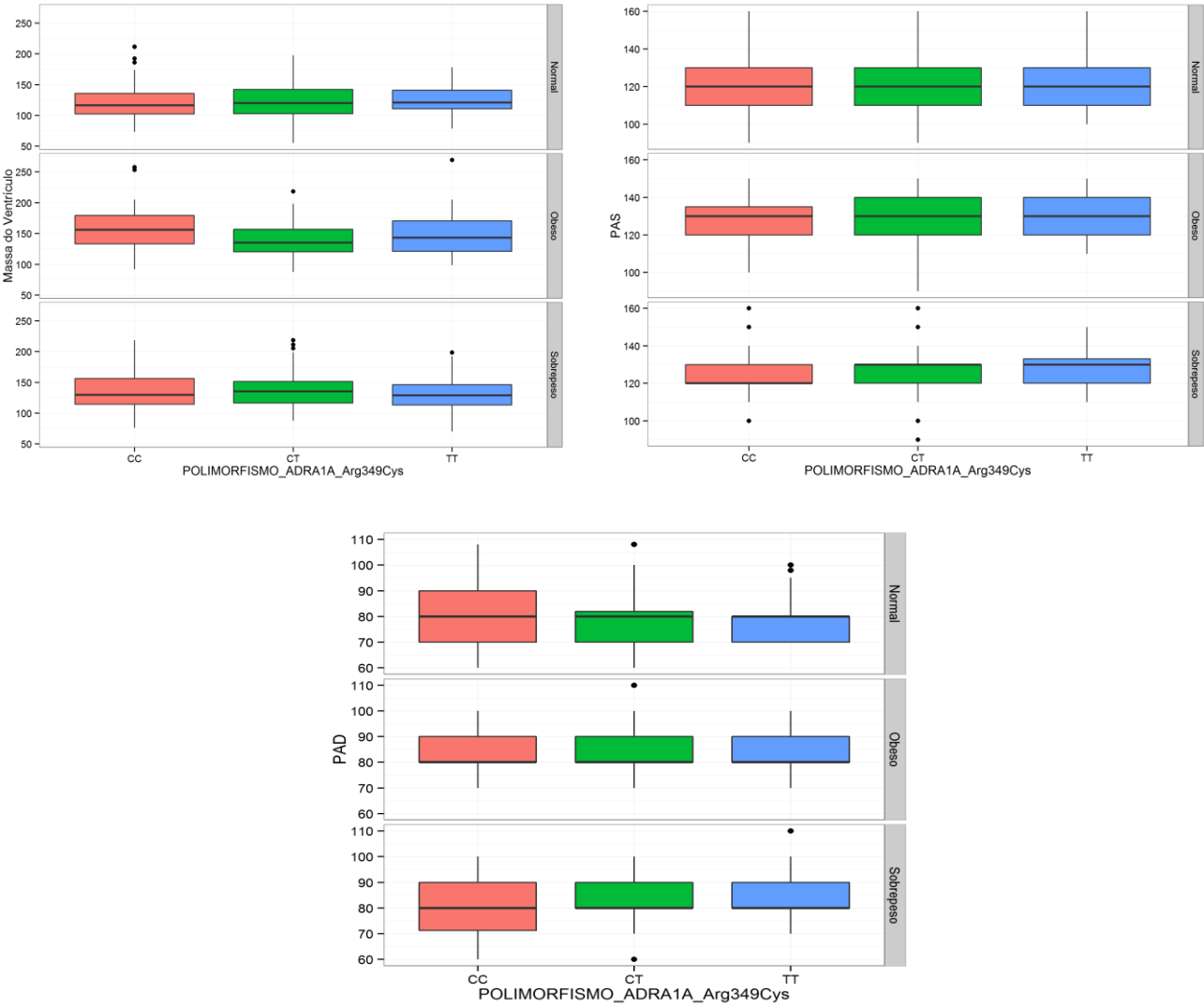


Gráfico B.6.3 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA2A C178T com as variáveis respostas para cada categoria de IMC.

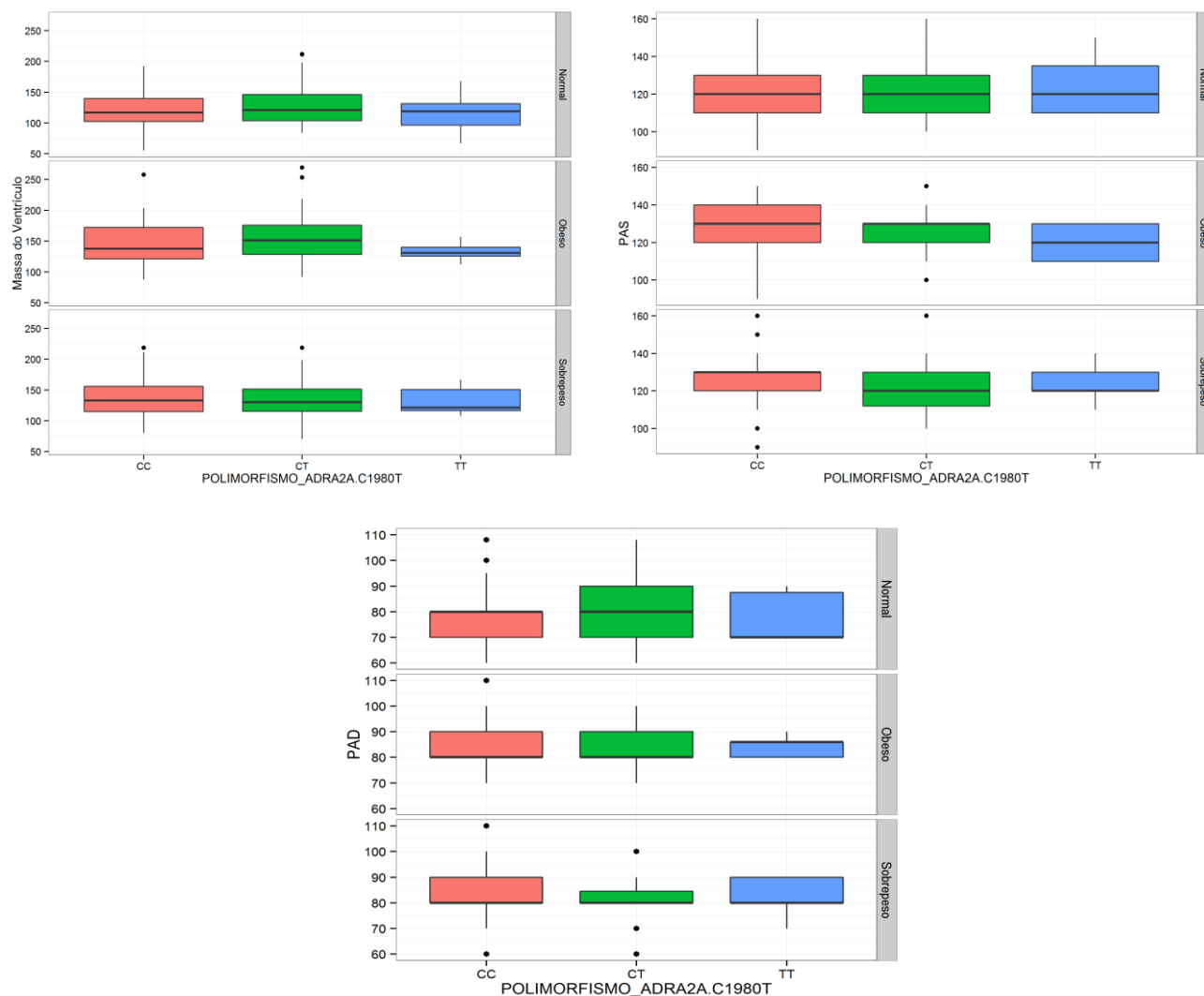
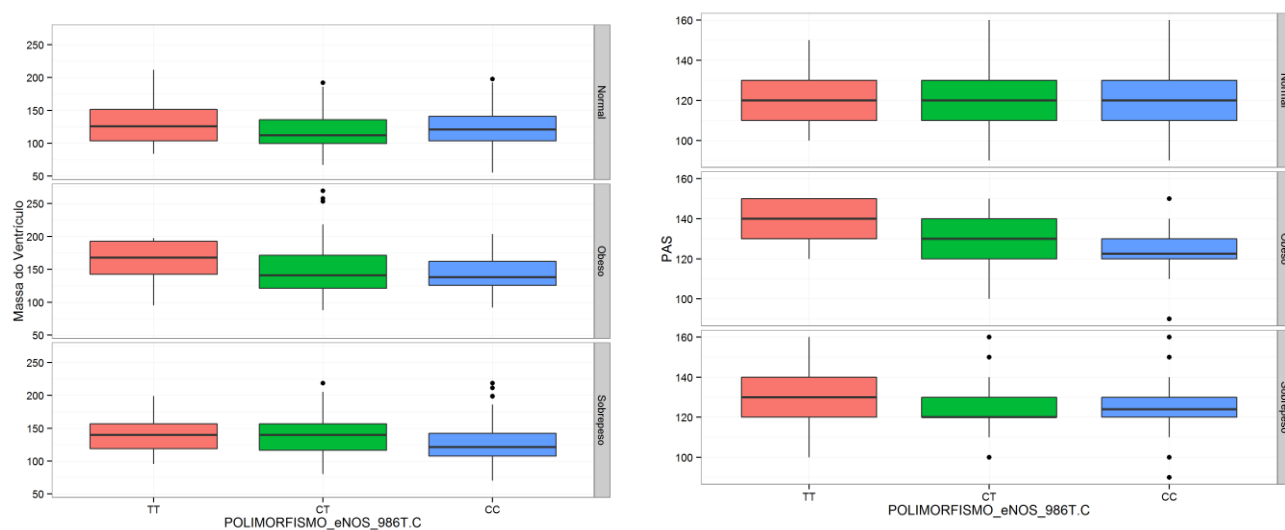


Gráfico B.6.4 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS 786T/C com as variáveis respostas para cada categoria de IMC.



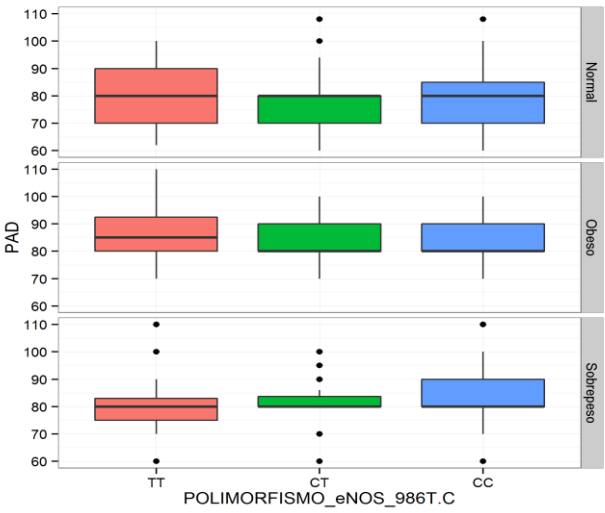


Gráfico B.6.5 – *Boxplots* comparando o polimorfismo eNOS Glu298Asp com as variáveis respostas para cada categoria de IMC.

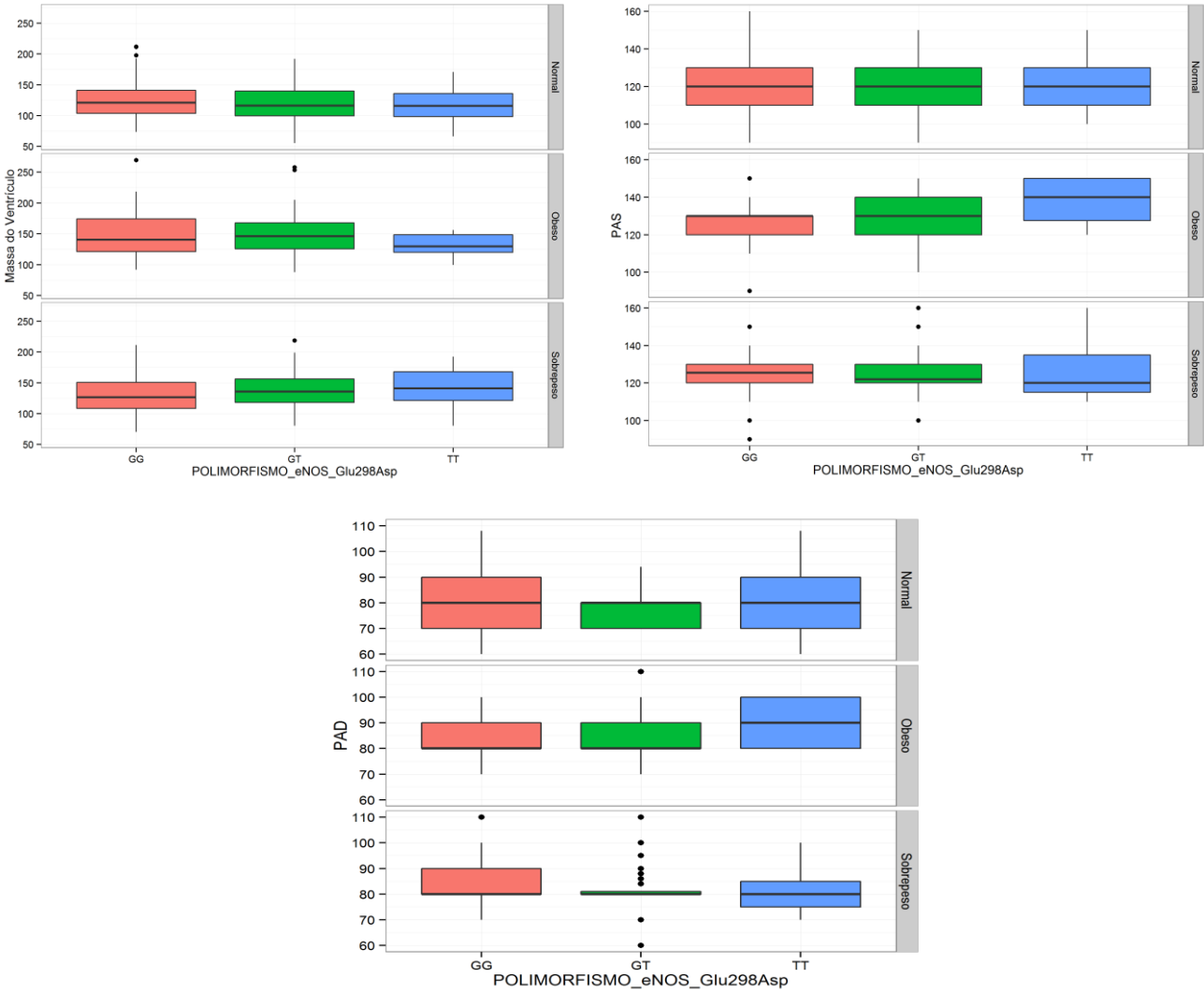


Gráfico B.6.6 – Boxplots comparando o polimorfismo BRADICININA BK2R com as variáveis respostas para cada categoria de IMC.

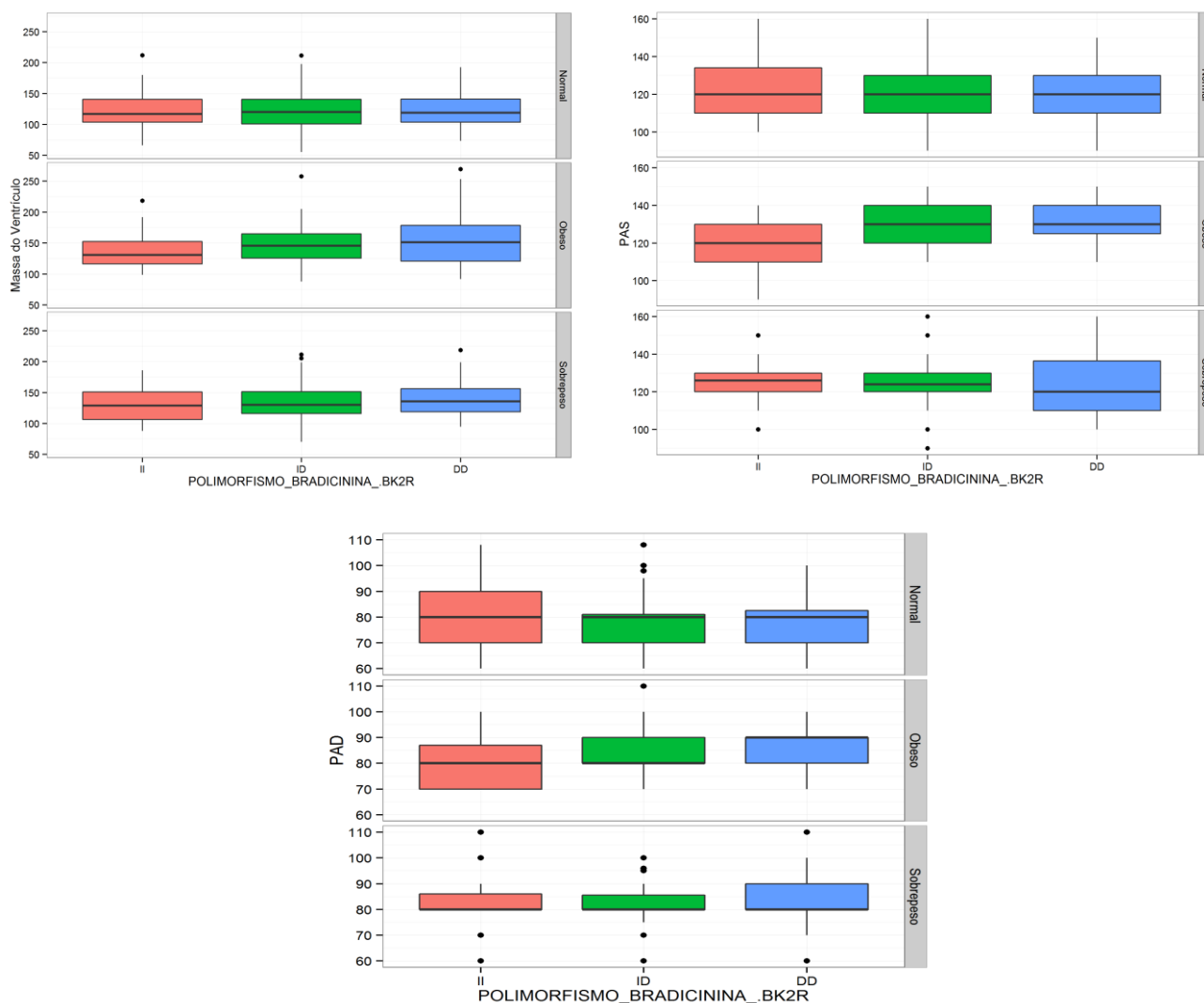
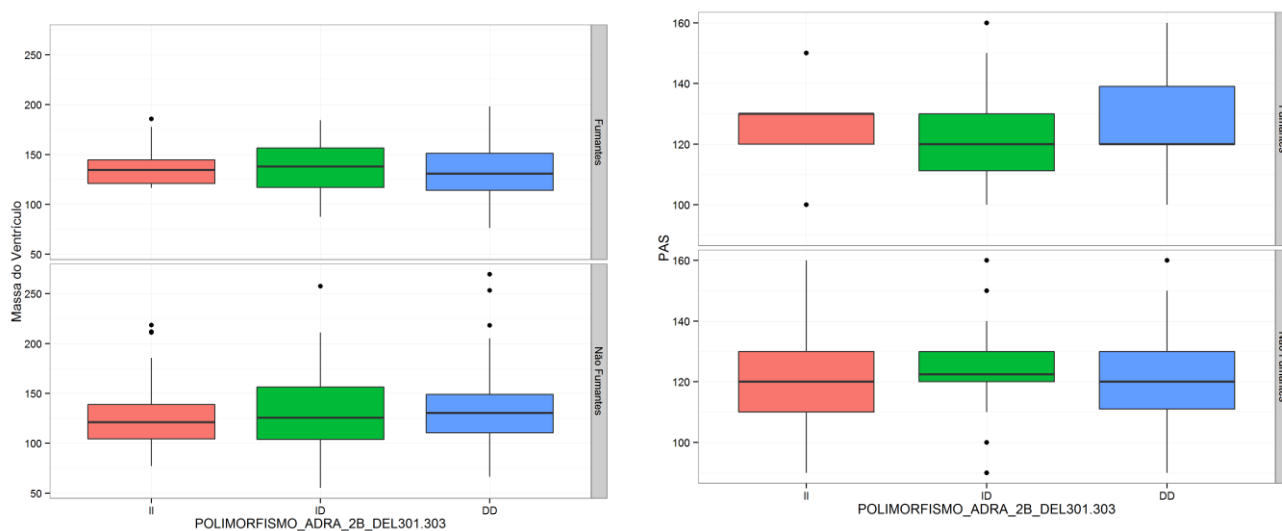


Gráfico B.7.1 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA 2B DEL301-303 com as variáveis respostas para cada categoria de Tabagismo.



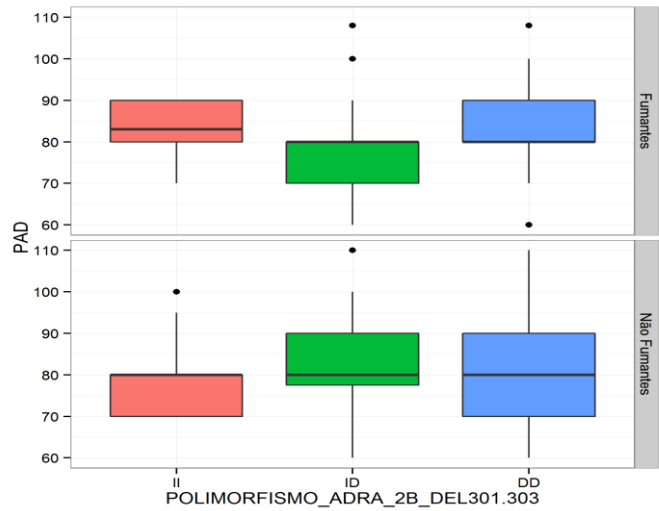


Gráfico B.7.2 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys com as variáveis respostas para cada categoria de Tabagismo.

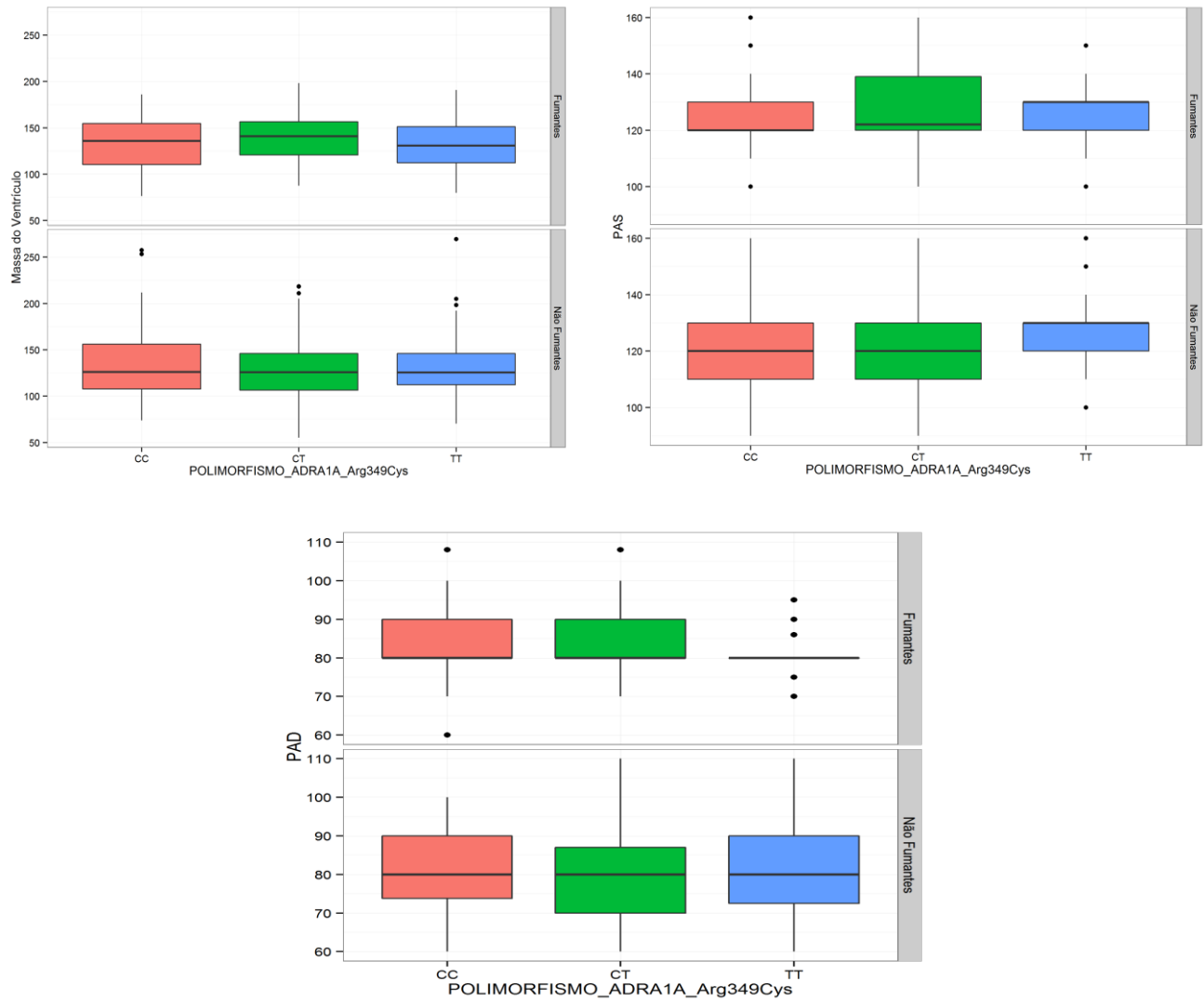


Gráfico B.7.3 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA2A C178T com as variáveis respostas para cada categoria de Tabagismo.

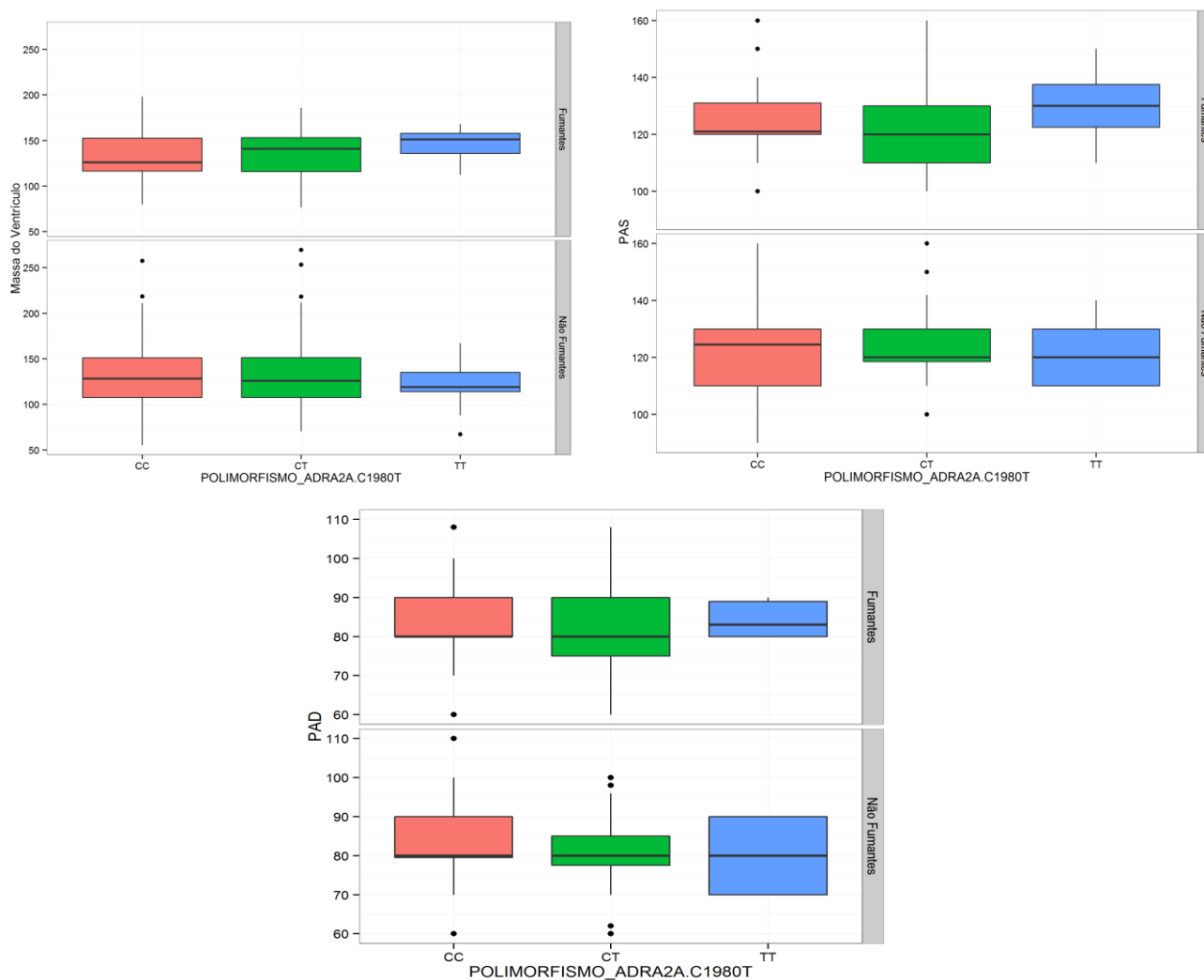
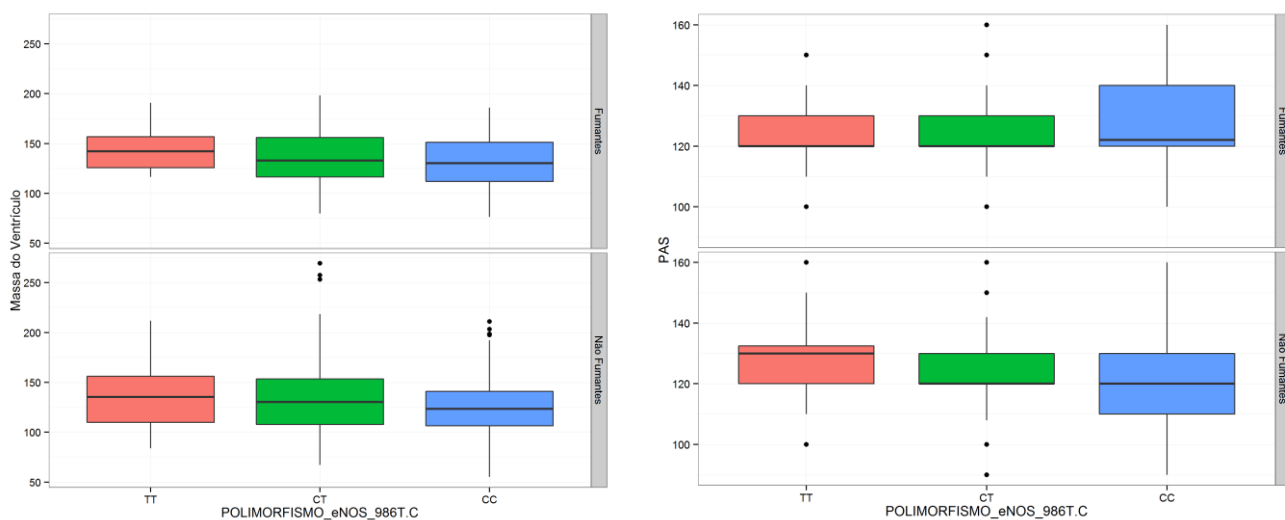


Gráfico B.7.4 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS 786T/C com as variáveis respostas para cada categoria de Tabagismo.



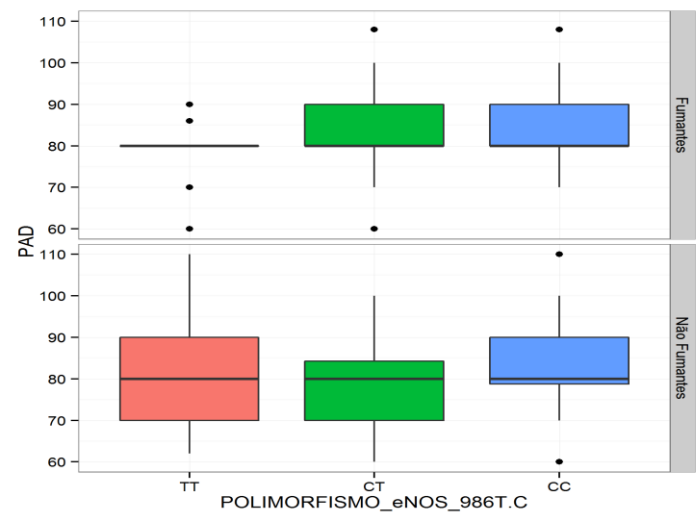


Gráfico B.7.5 – *Boxplots* comparando o polimorfismo eNOS Glu298Asp com as variáveis respostas para cada categoria de Tabagismo.

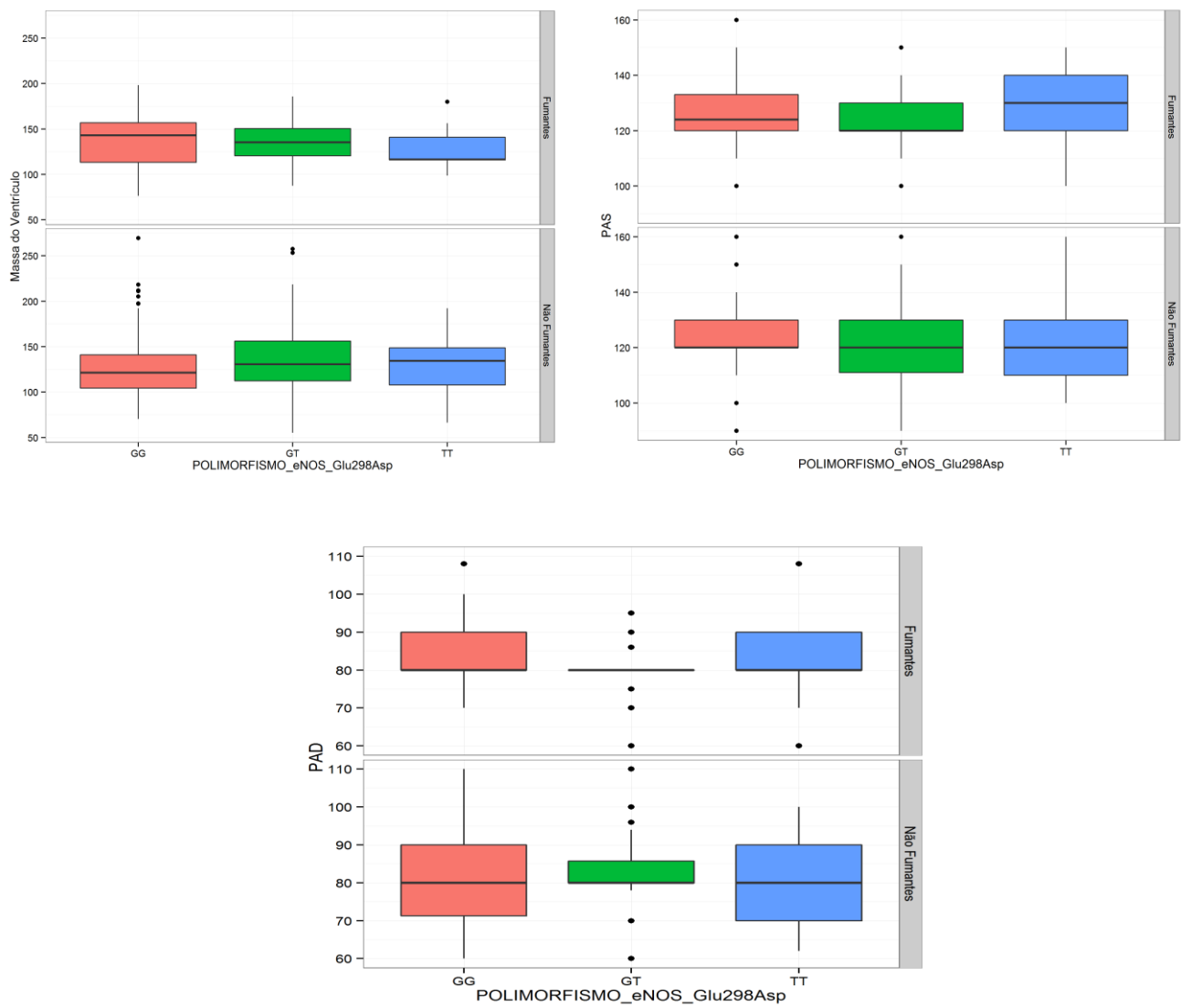


Gráfico B.7.6 – Boxplots comparando o polimorfismo BRADICININA BK2R com as variáveis respostas para cada categoria de Tabagismo.

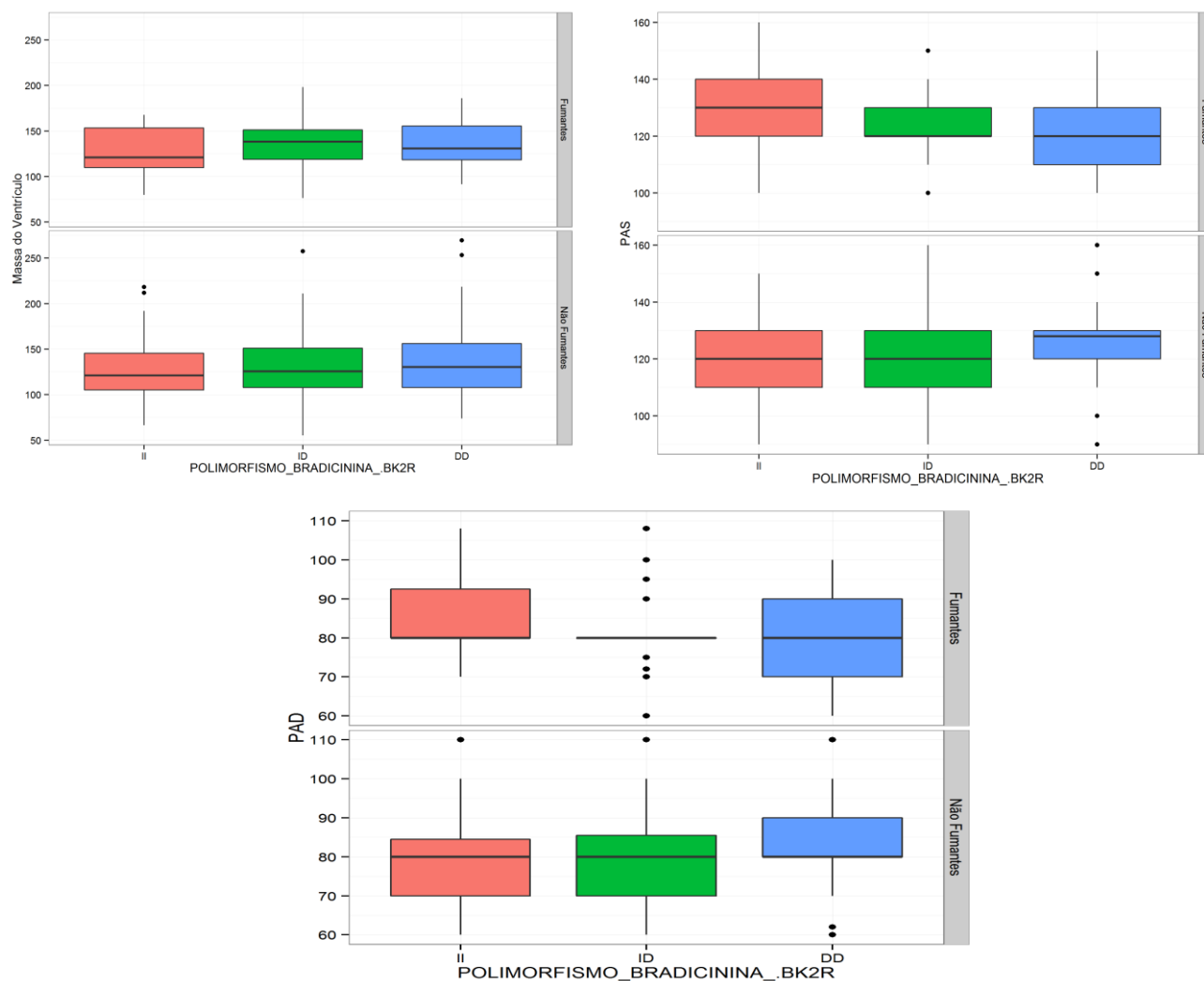
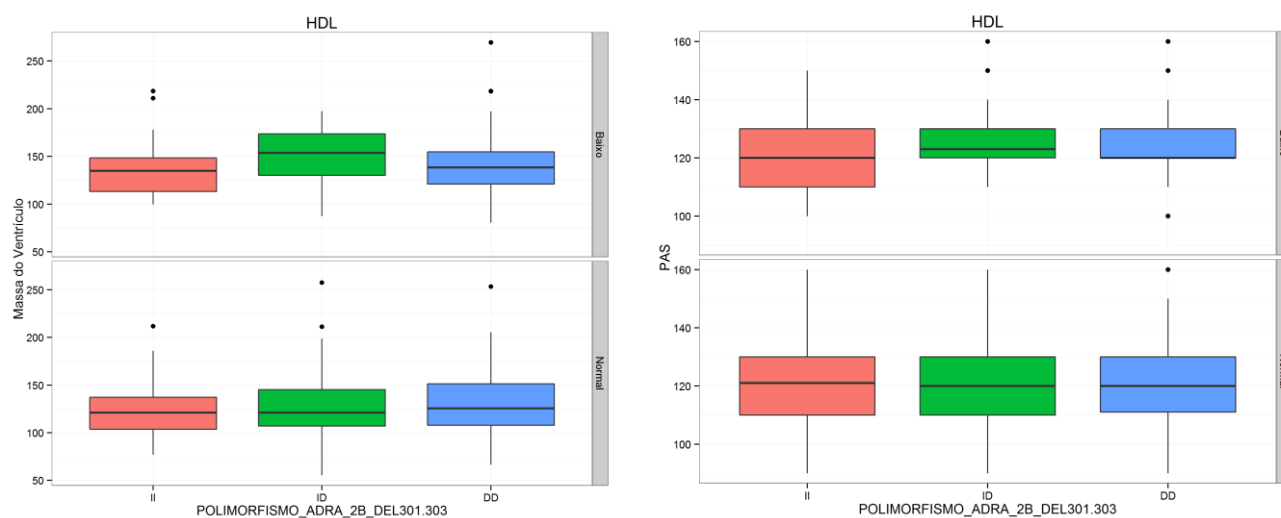


Gráfico B.8.1 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA 2B DEL301-303 com as variáveis respostas para cada categoria de HDL.



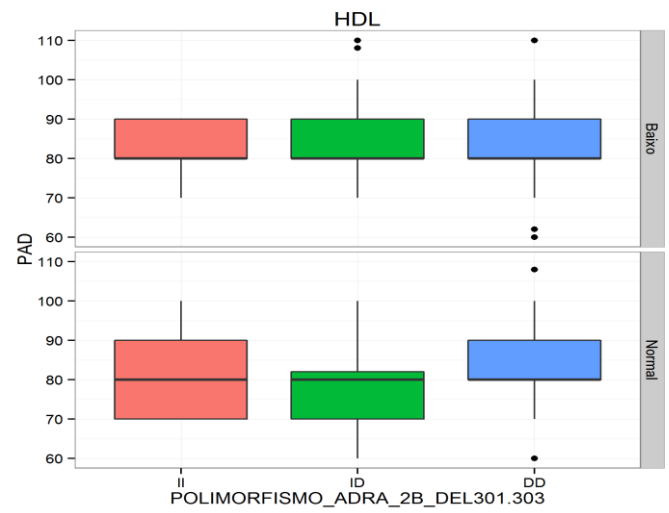


Gráfico B.8.2 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys com as variáveis respostas para cada categoria de HDL.

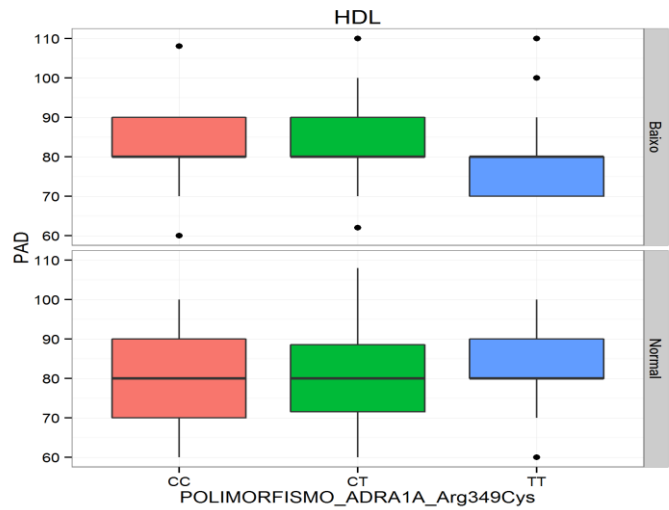
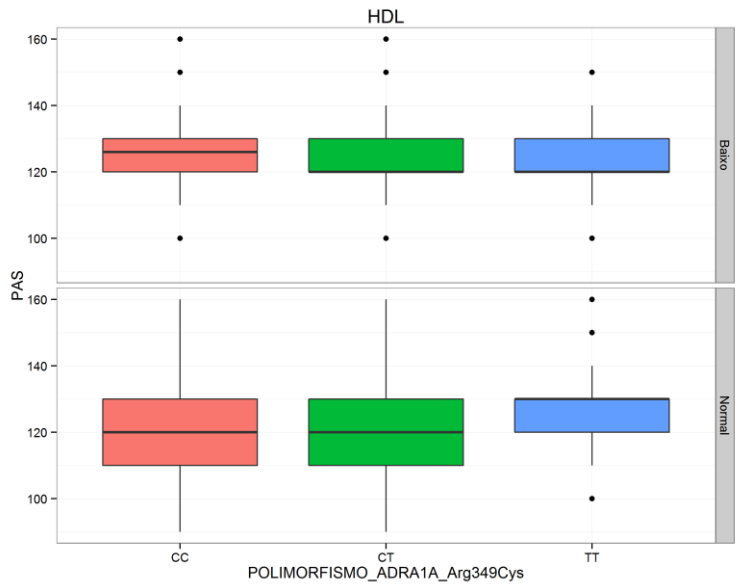
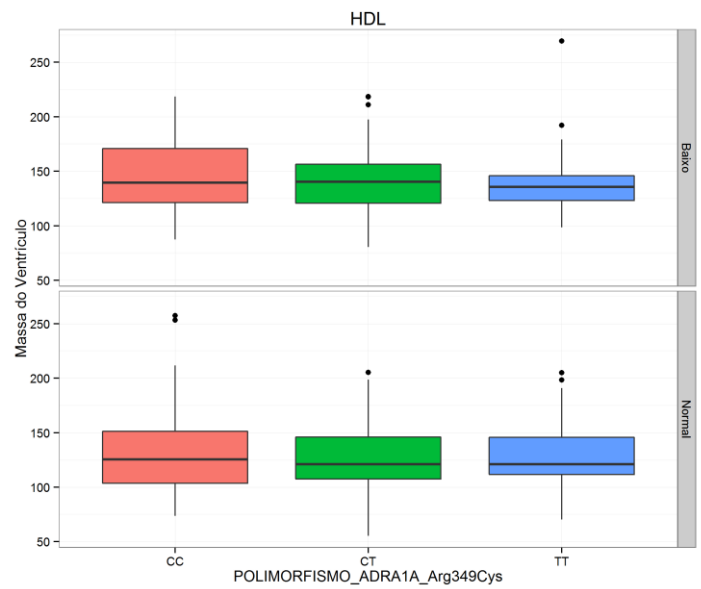


Gráfico B.8.3 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA2A C1780T com as variáveis respostas para cada categoria de HDL.

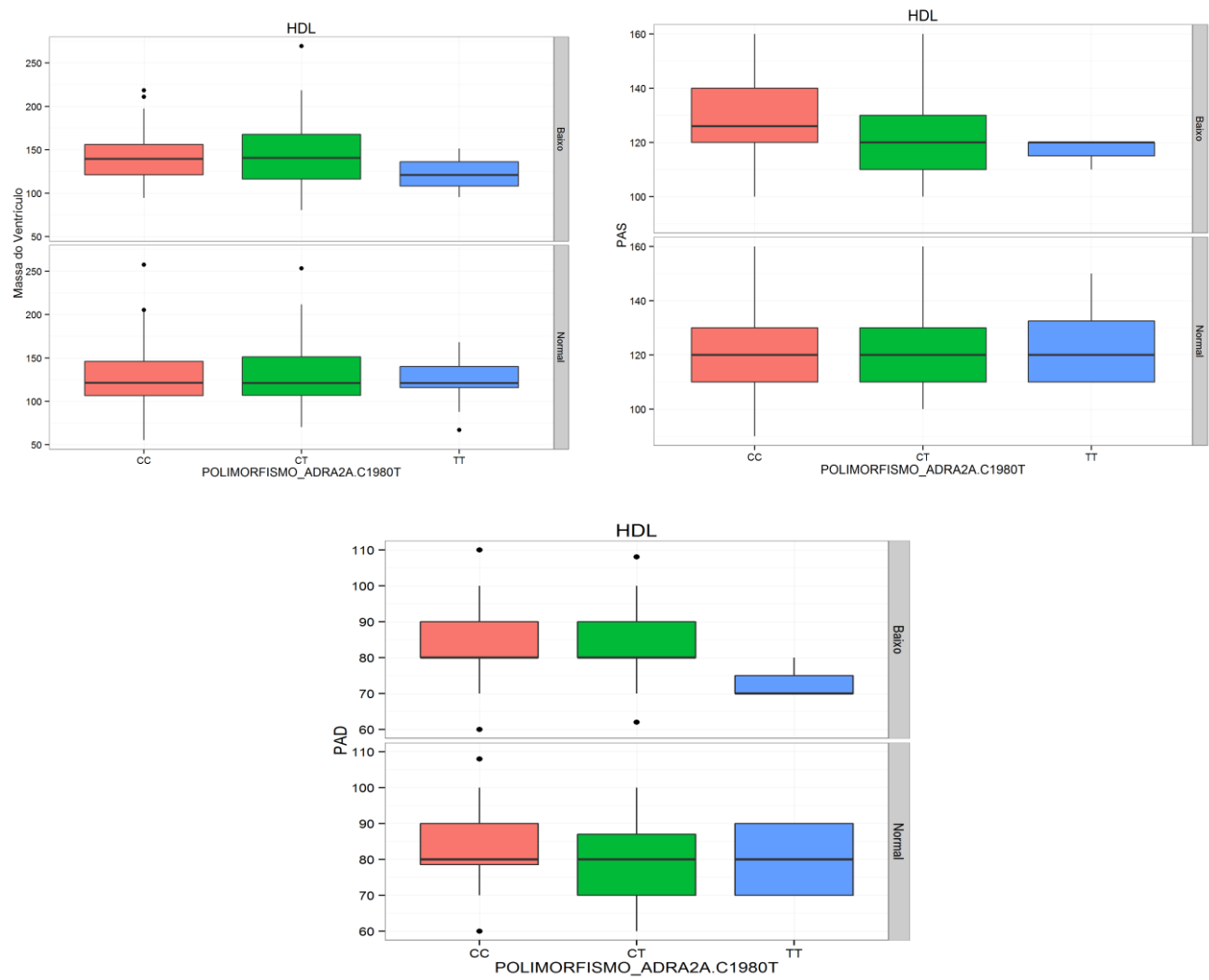
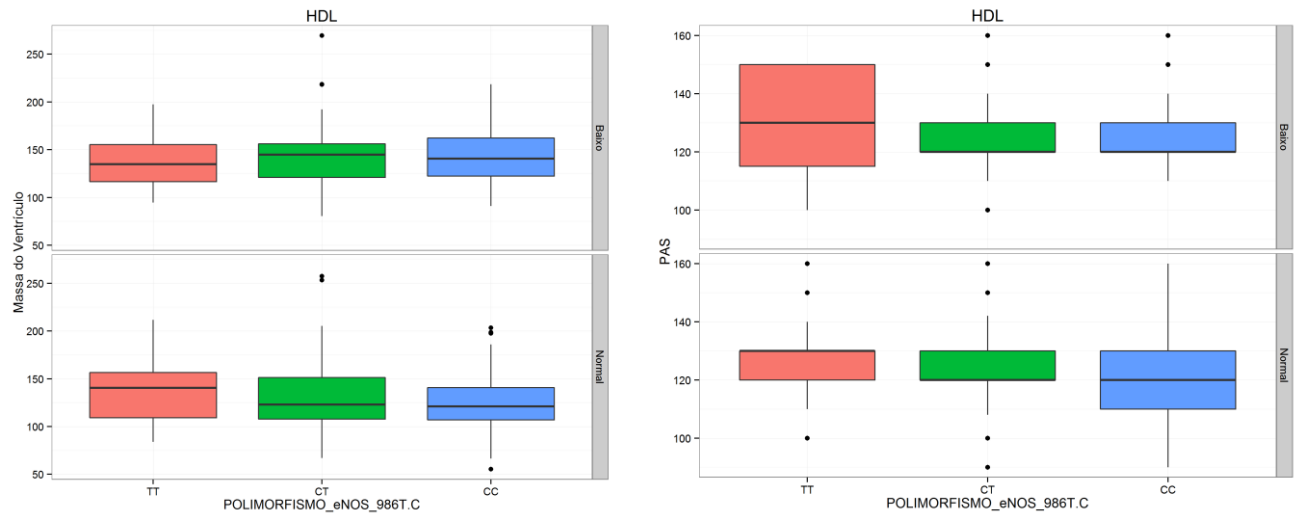


Gráfico B.8.4 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS 786T/C com as variáveis respostas para cada categoria de HDL



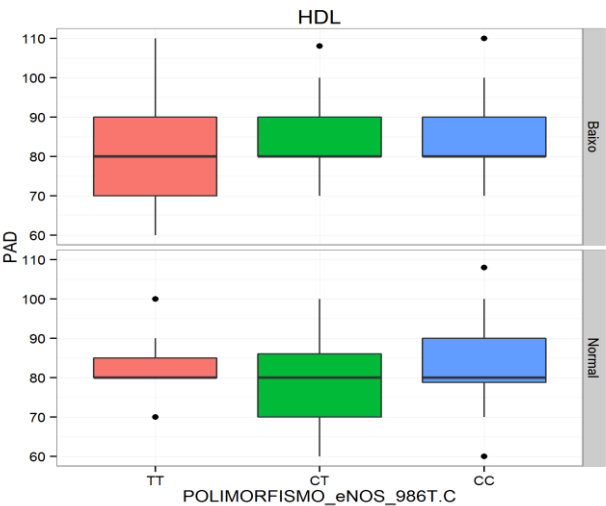


Gráfico B.8.5 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS Glu298Asp com as variáveis respostas para cada categoria de HDL

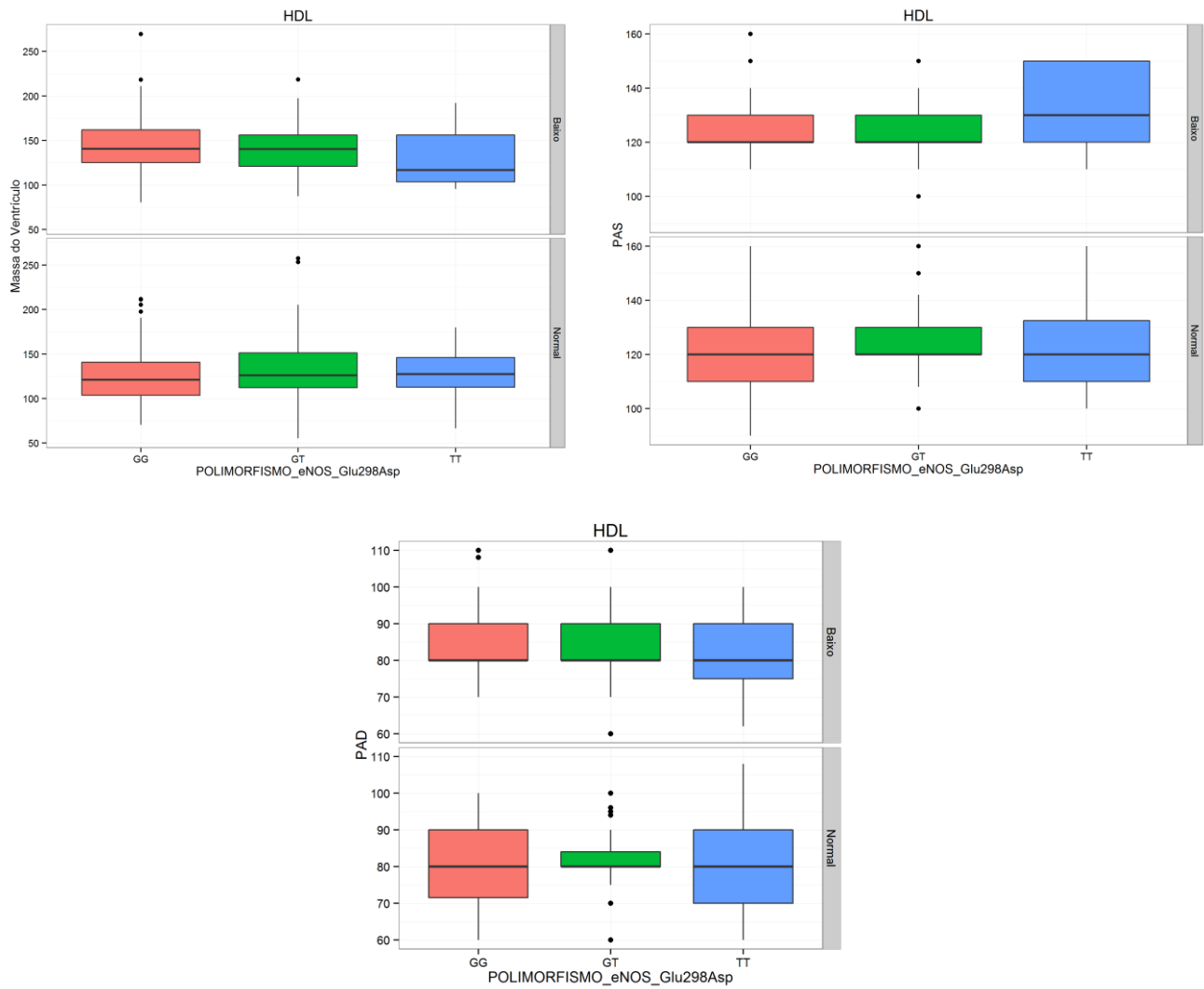


Gráfico B.8.6 – Boxplots comparando o polimorfismo BRADICININA BK2R com as variáveis respostas para cada categoria de HDL.

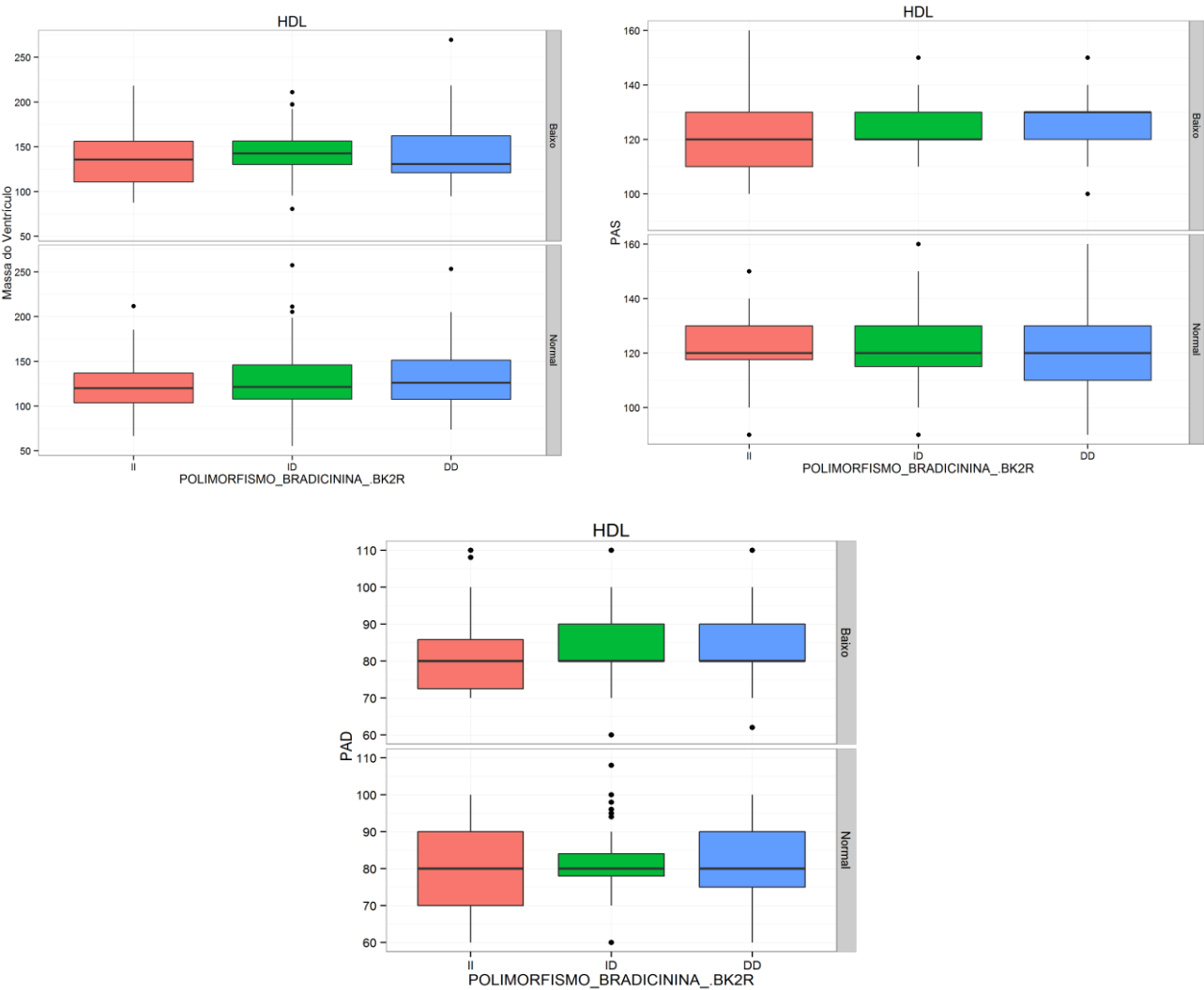
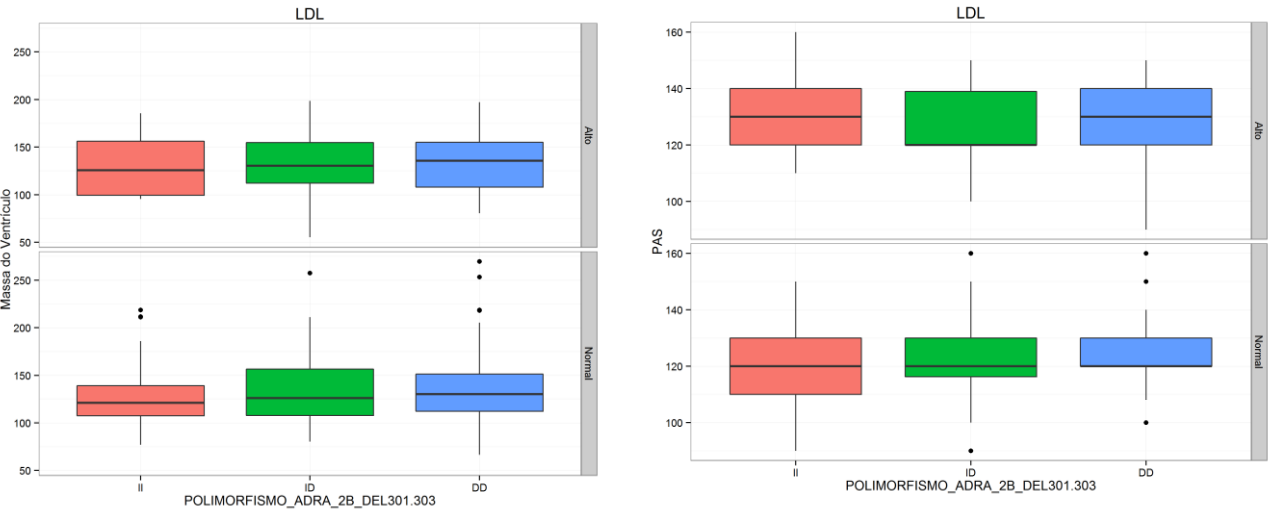


Gráfico B.9.1 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA 2B DEL301-303 com as variáveis respostas para cada categoria de LDL.



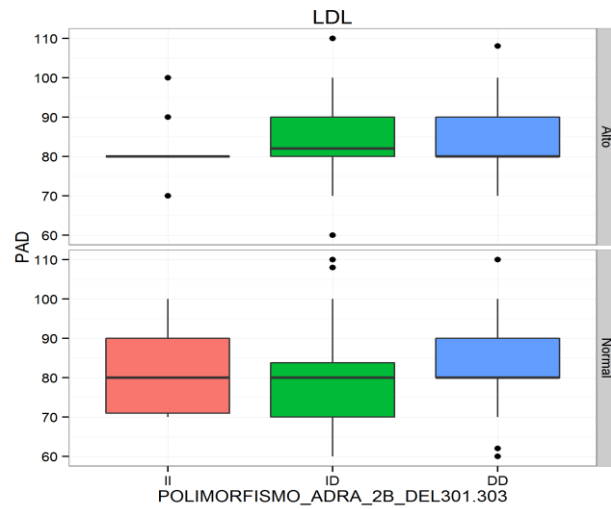


Gráfico B.9.2 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys com as variáveis respostas para cada categoria de LDL.

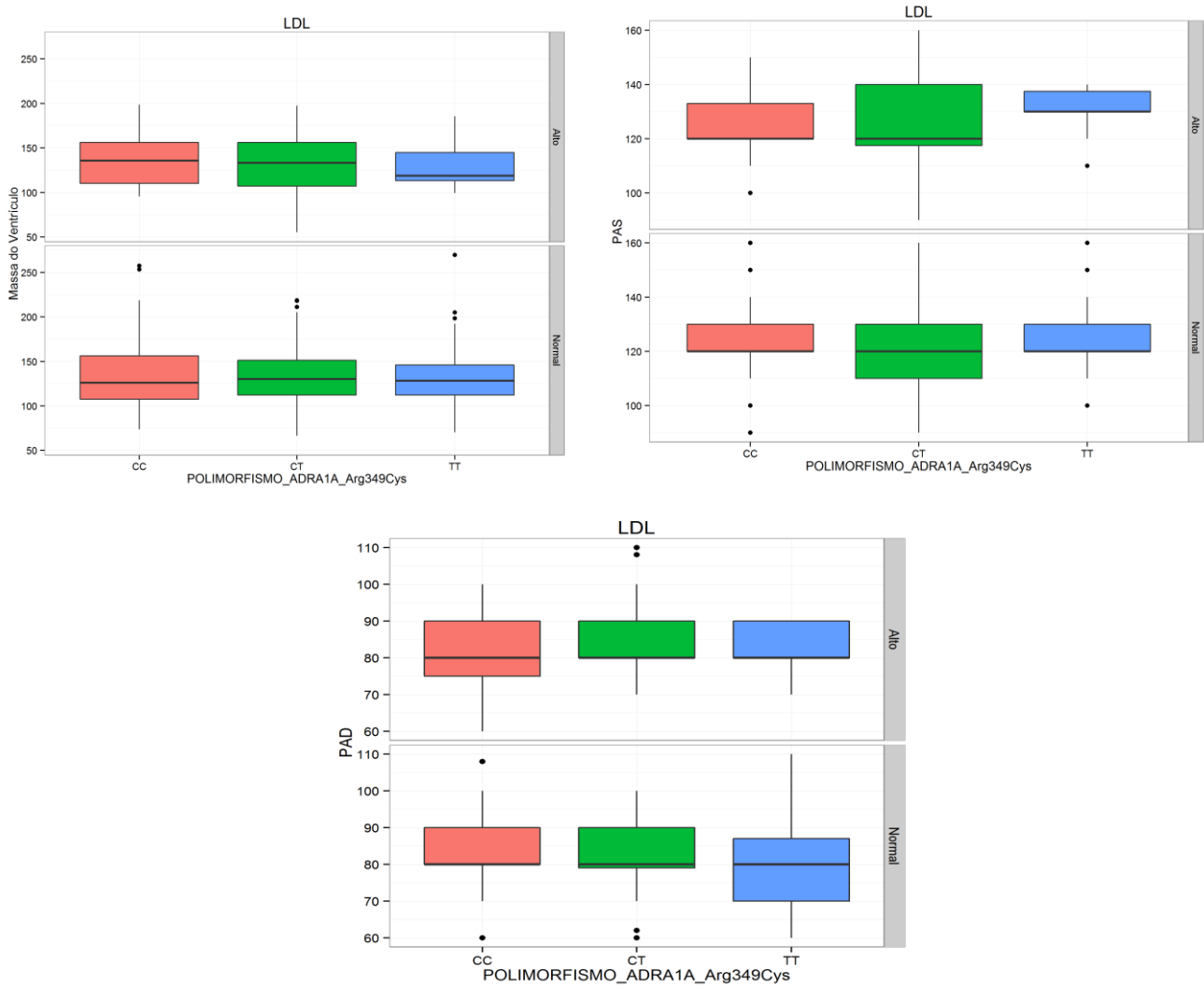


Gráfico B.9.3 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA2A C1780T com as variáveis respostas para cada categoria de LDL.

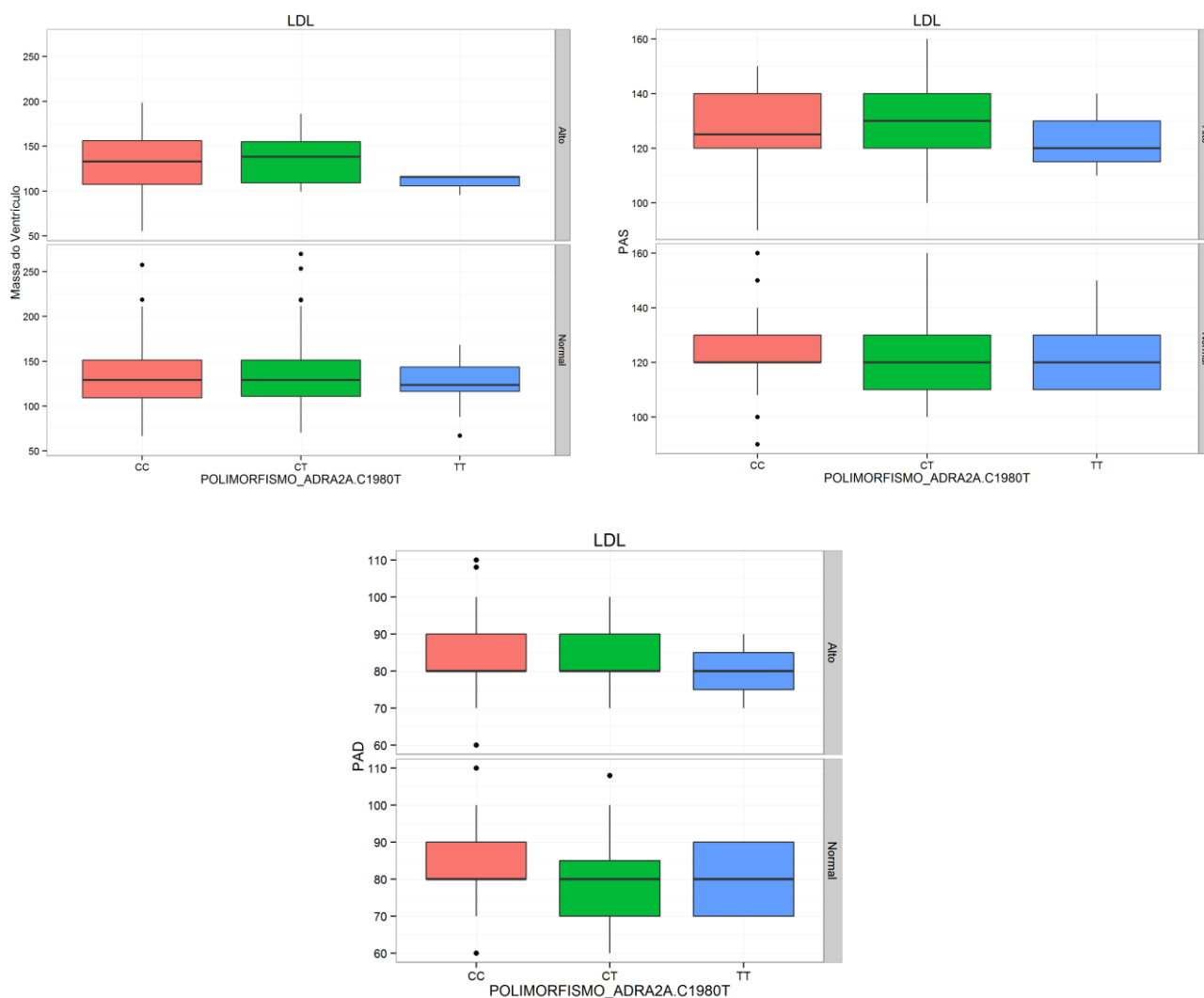
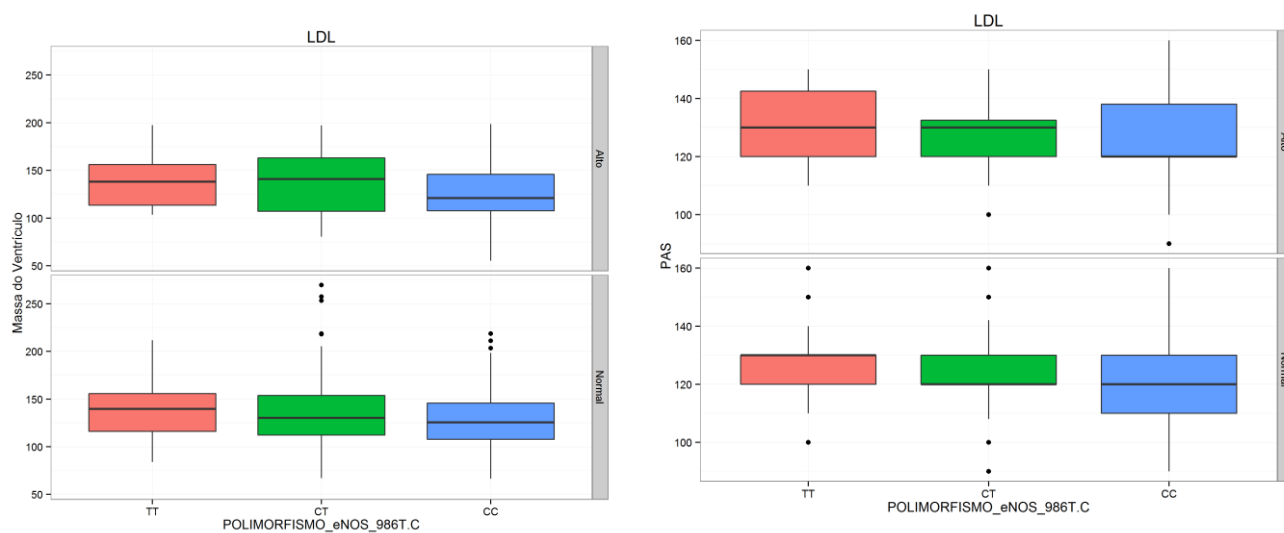


Gráfico B.9.4 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS 786T/C com as variáveis respostas para cada categoria de LDL.



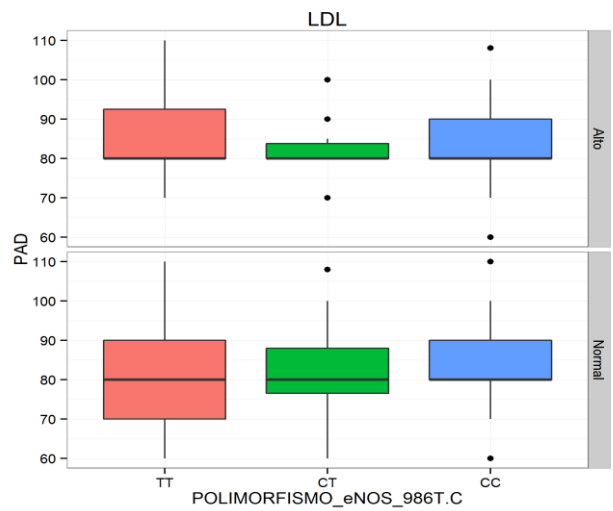


Gráfico B.9.5 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS Glu298Asp com as variáveis respostas para cada categoria de LDL.

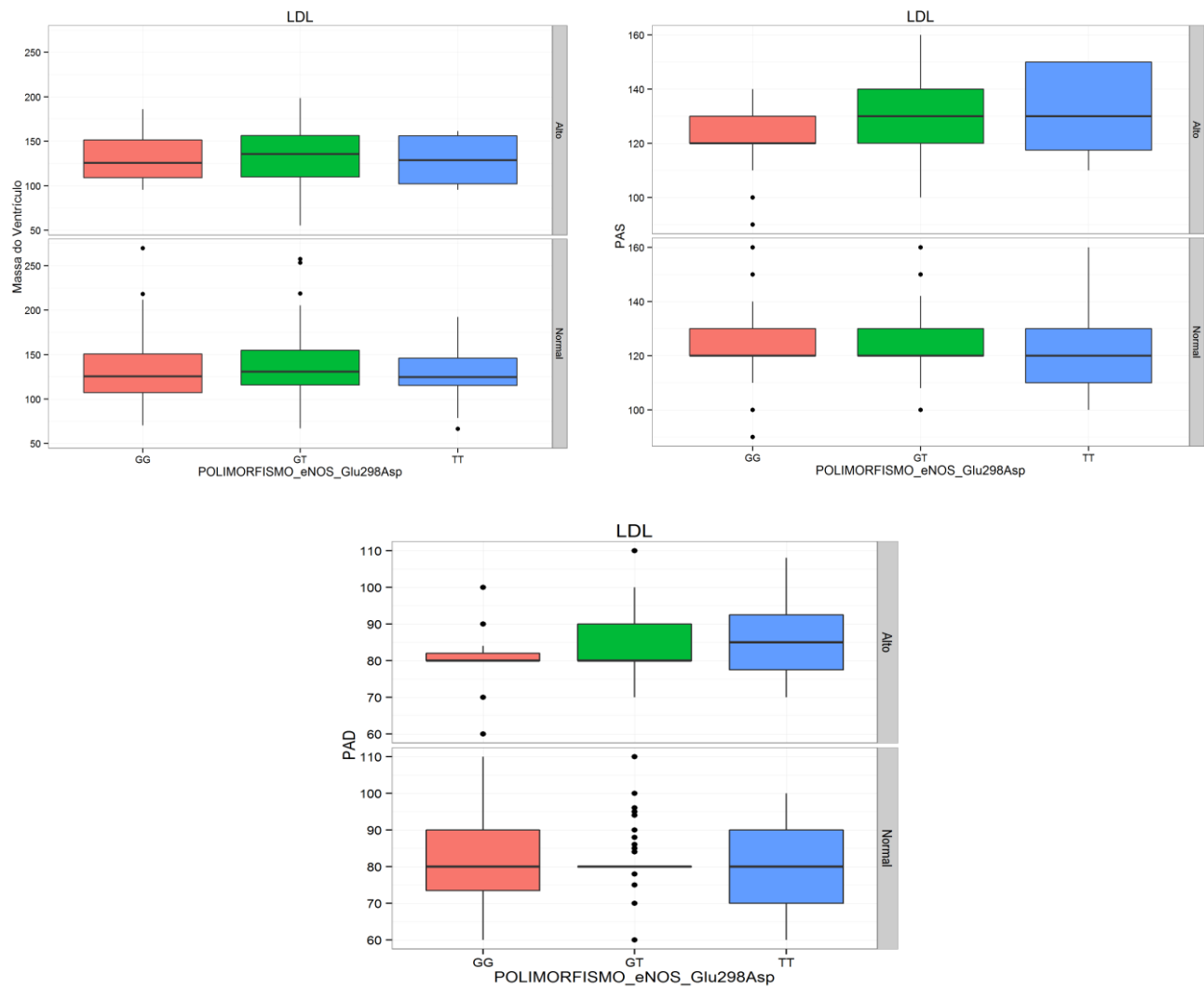


Gráfico B.9.6 – Boxplots comparando o polimorfismo BRADICININA BK2R com as variáveis respostas para cada categoria de LDL.

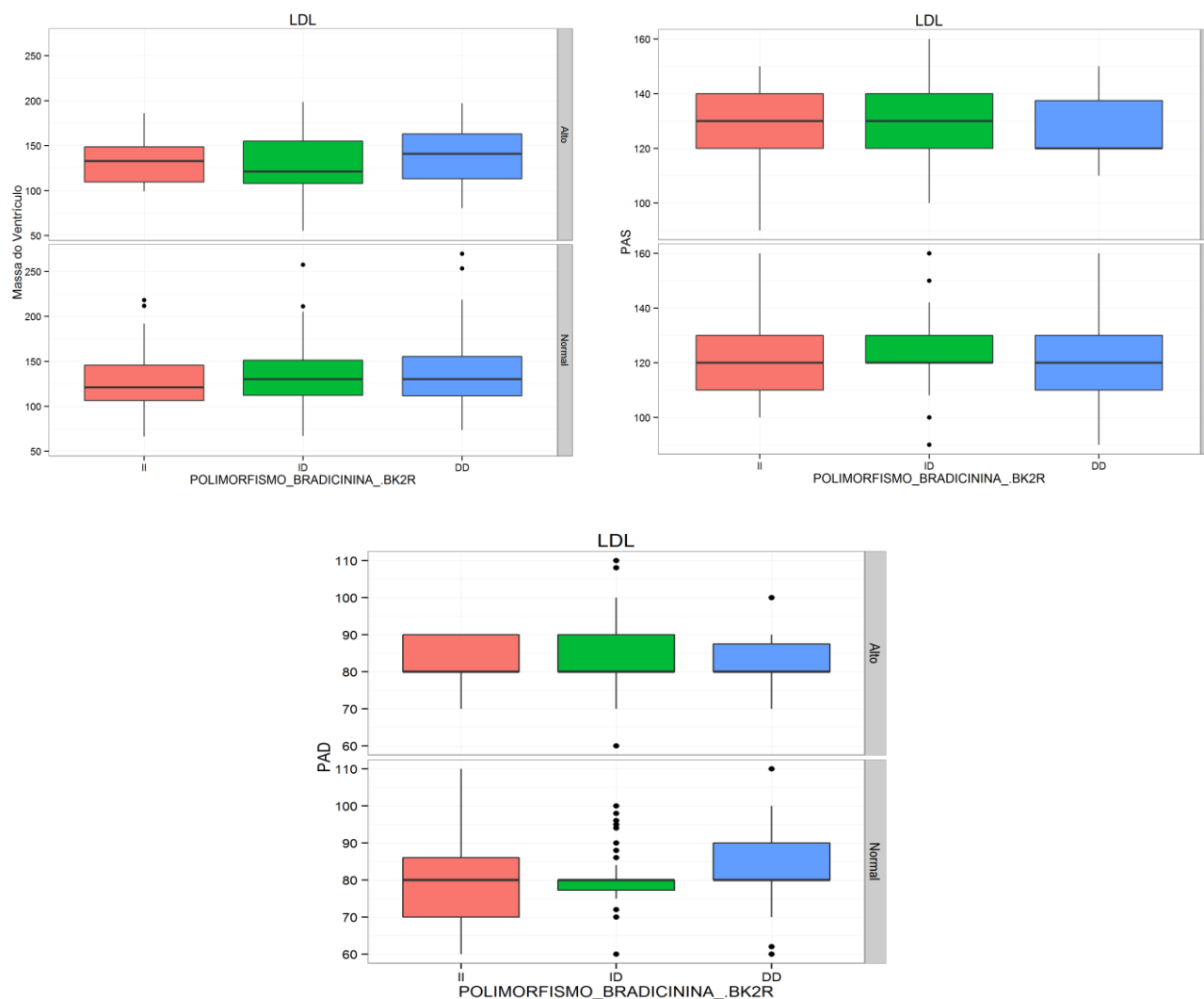
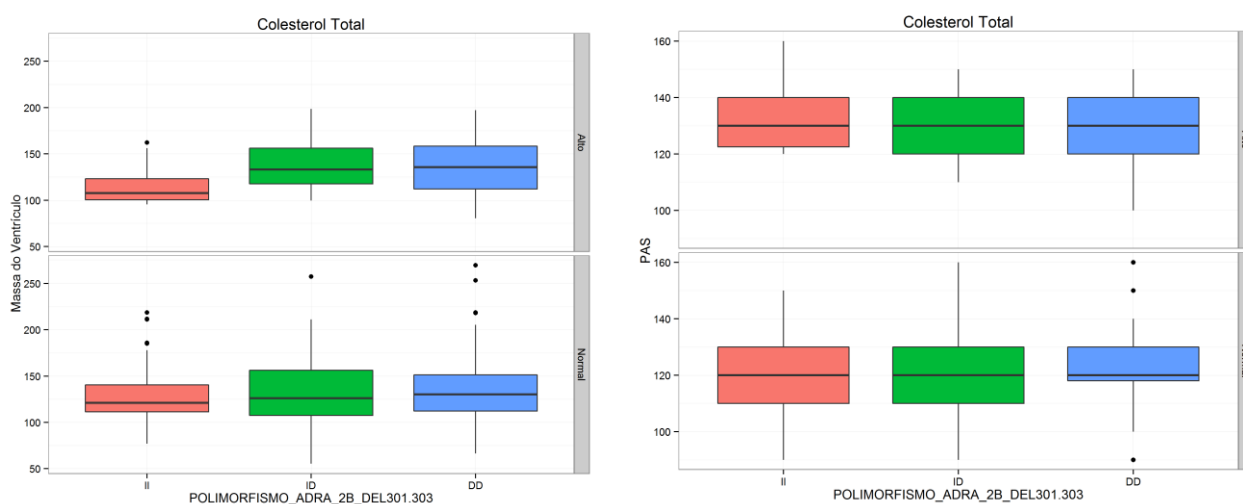


Gráfico B.10.1 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA 2B DEL301-303 com as variáveis respostas para cada categoria de Colesterol Total.



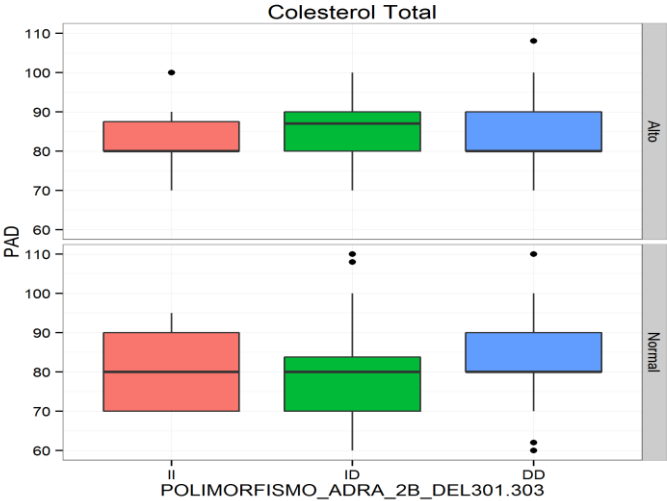


Gráfico B.10.2 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys com as variáveis respostas para cada categoria de Colesterol Total.

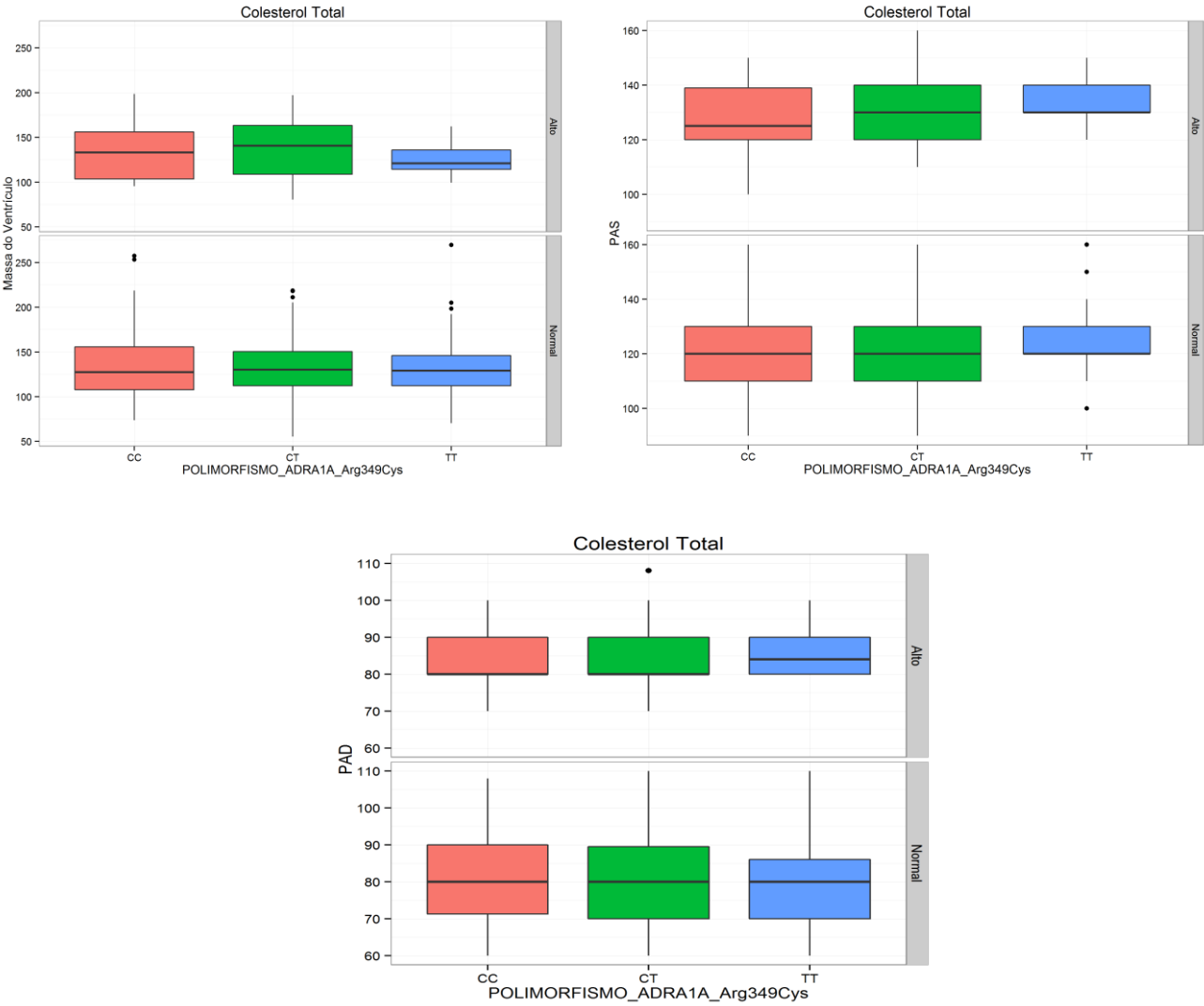


Gráfico B.10.3 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA2A C1780T com as variáveis respostas para cada categoria de Colesterol Total.

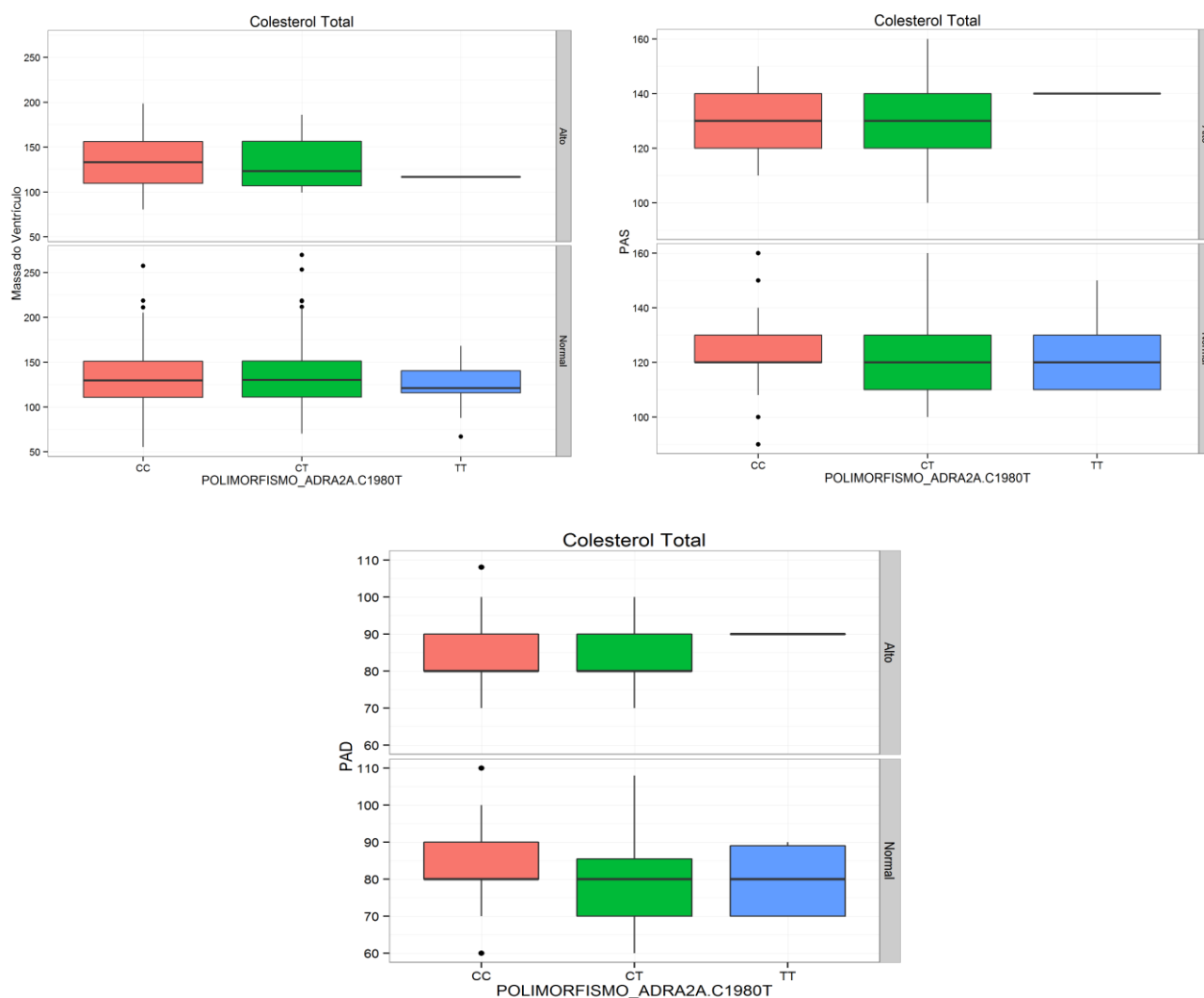
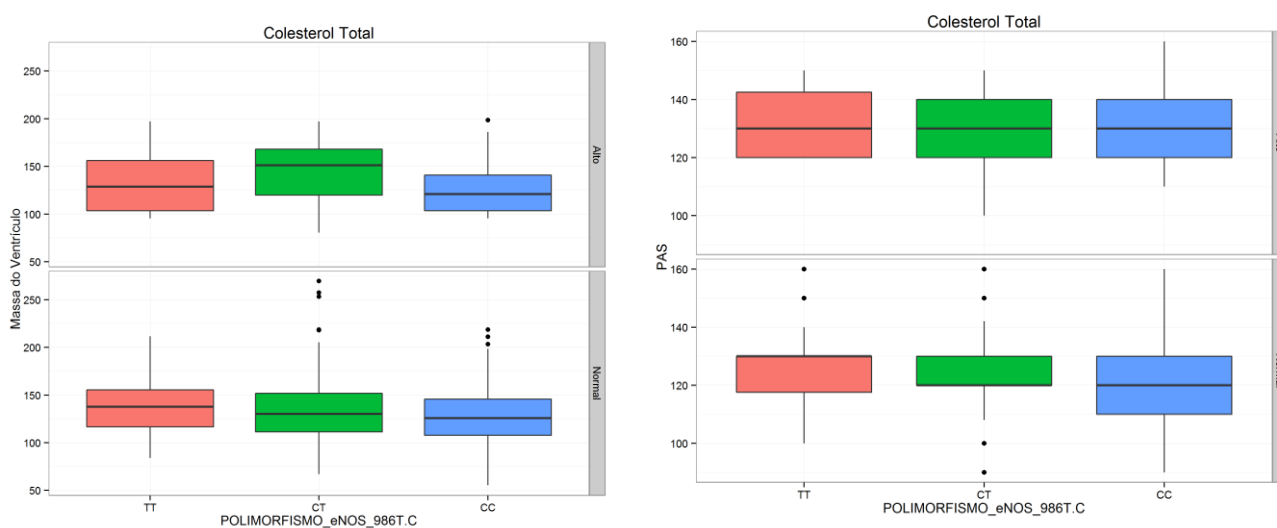


Gráfico B.10.4 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS 786T/C com as variáveis respostas para cada categoria de Colesterol Total.



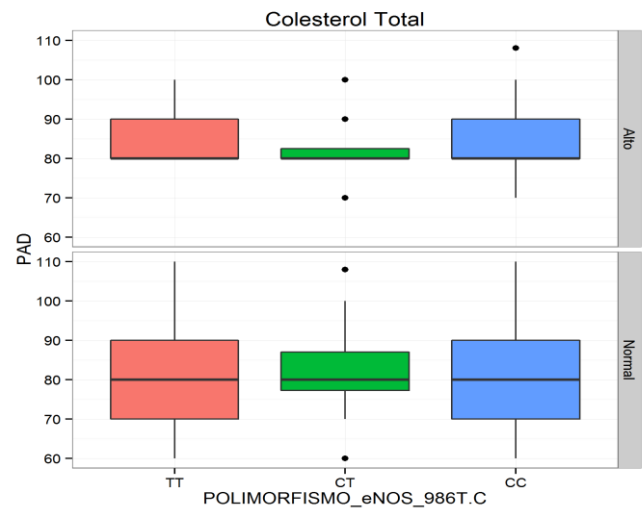


Gráfico B.10.5 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS Glu298Asp com as variáveis respostas para cada categoria de Colesterol Total

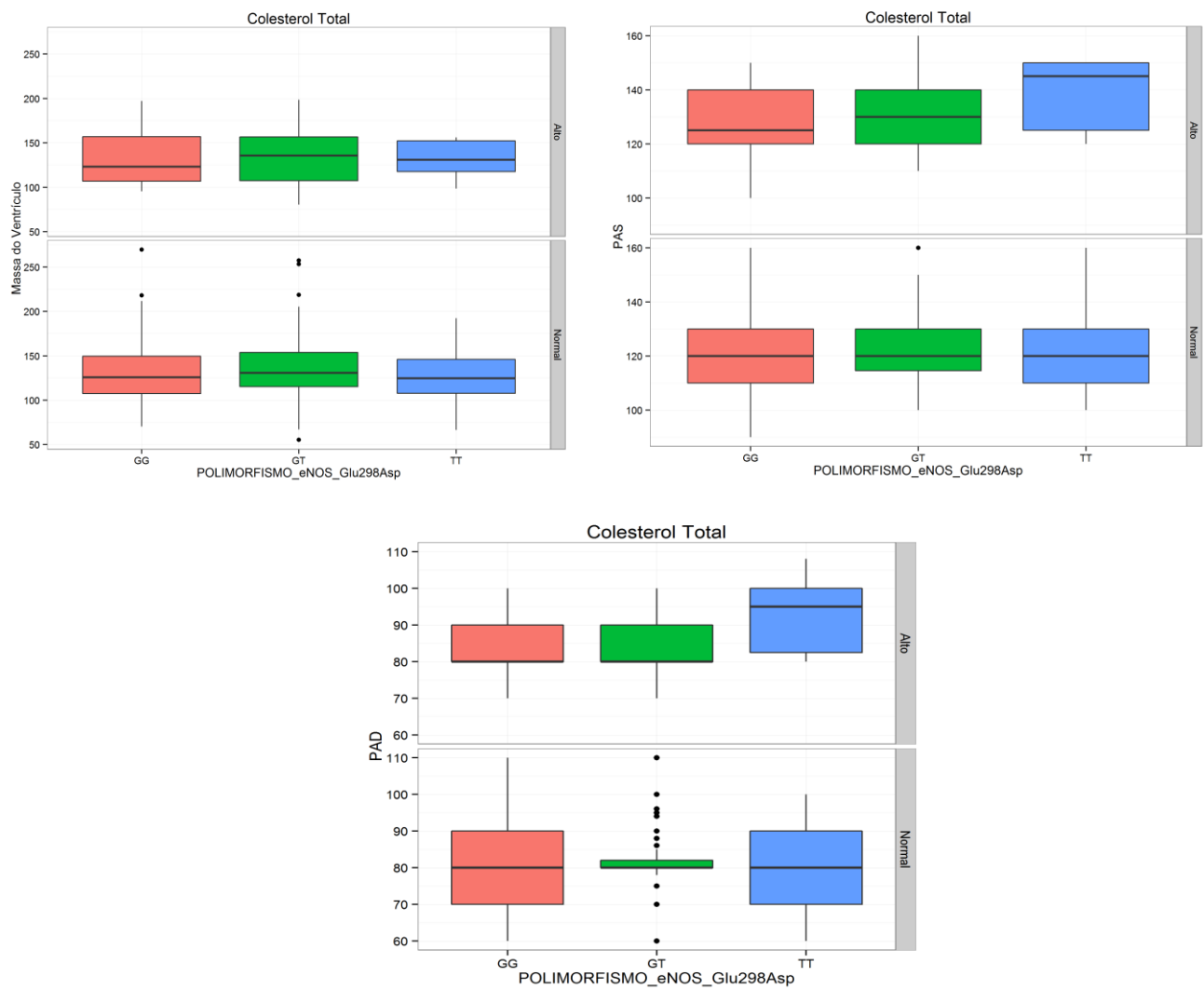


Gráfico B.10.6 – Boxplots comparando o polimorfismo BRADICININA BK2R com as variáveis respostas para cada categoria de Colesterol Total.

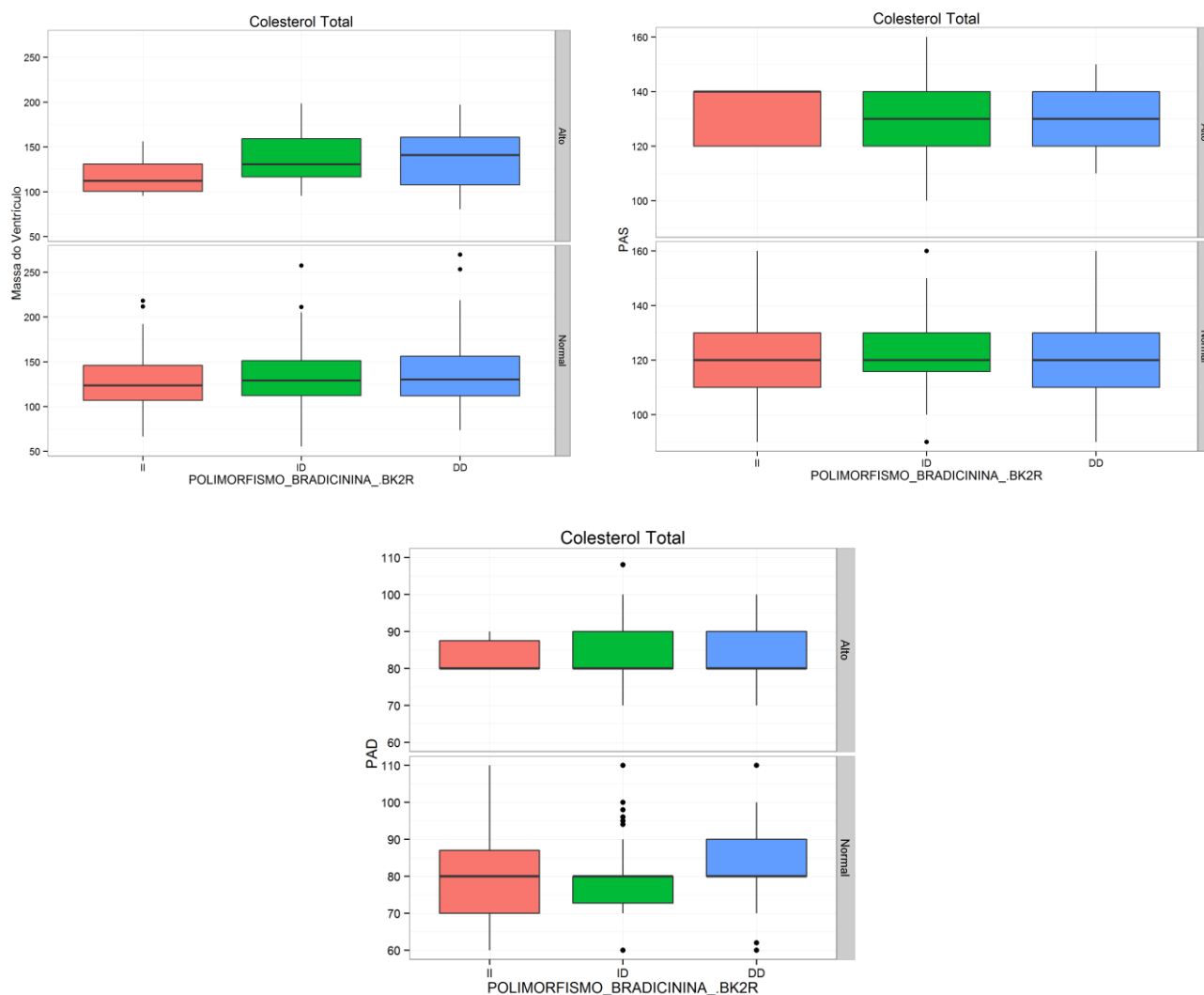
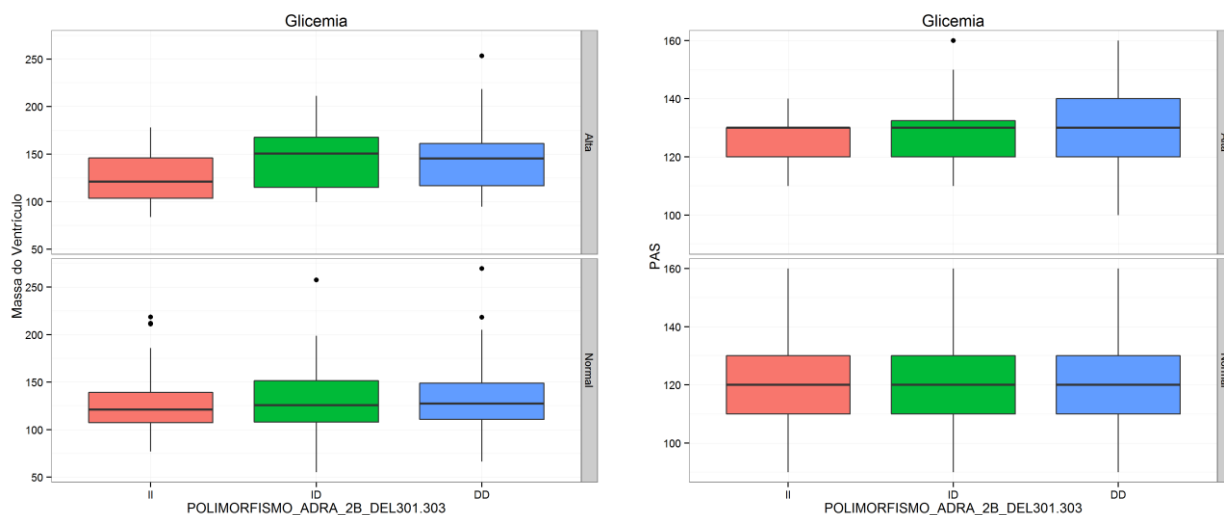


Gráfico B.11.1 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA 2B DEL301-303 com as variáveis respostas para cada categoria de Glicemia.



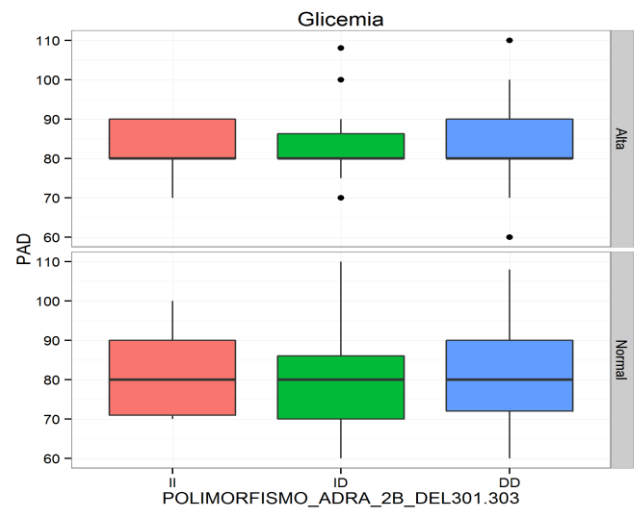


Gráfico B.11.2 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA1A Arg347Cys com as variáveis respostas para cada categoria de Glicemia.

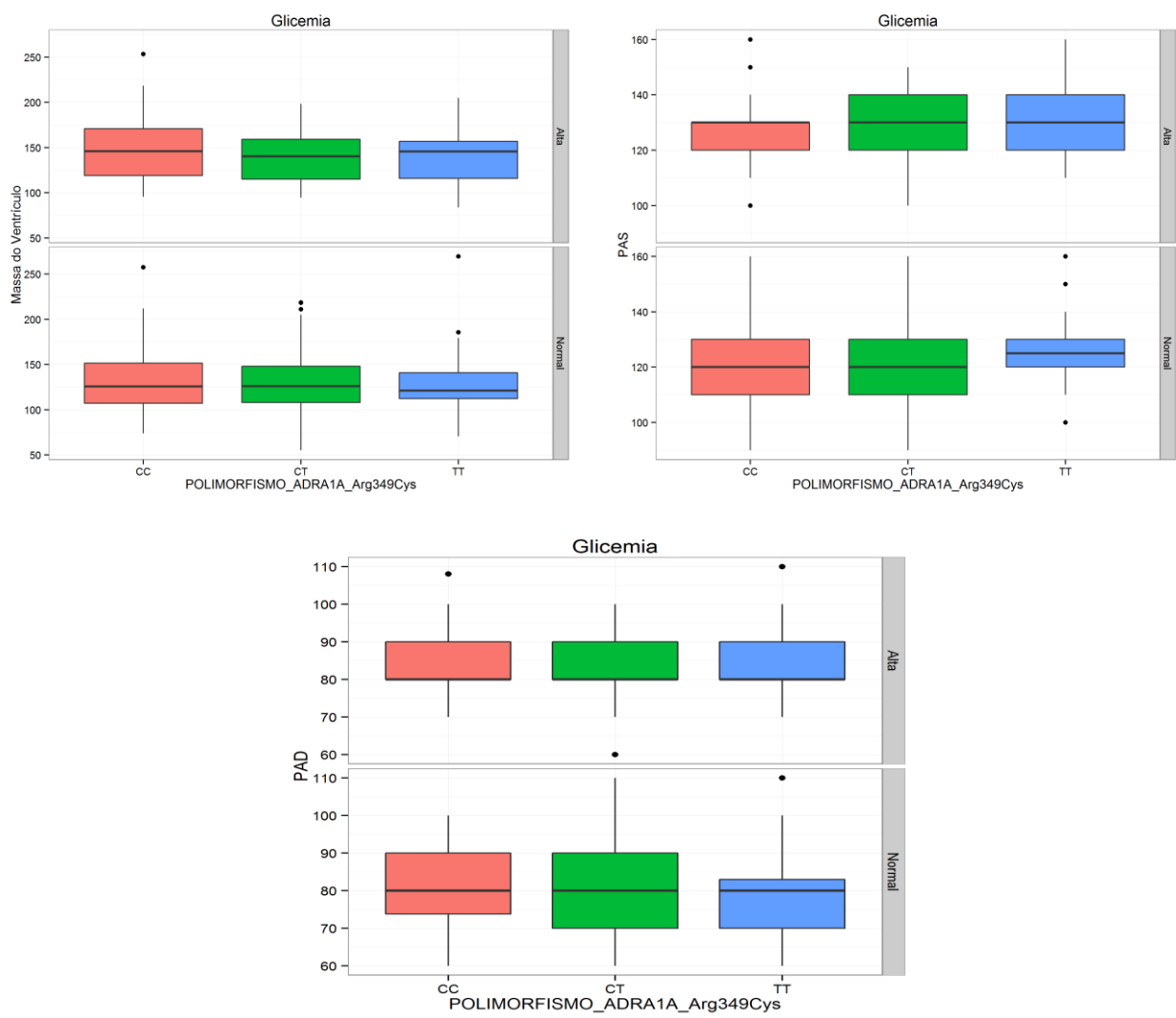


Gráfico B.11.3 – Boxplots comparando o polimorfismo ADRA2A C1780T com as variáveis respostas para cada categoria de Glicemia.

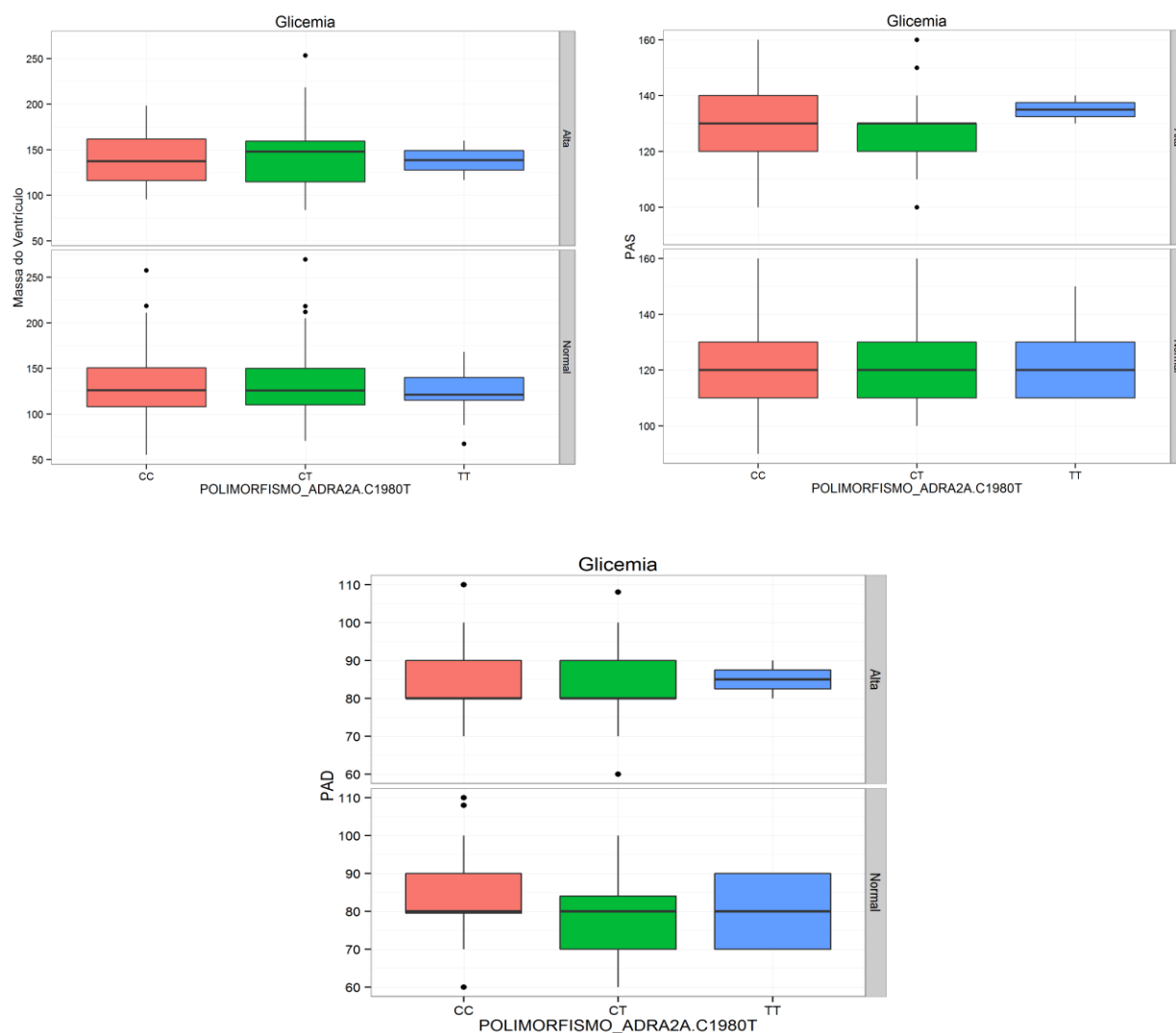
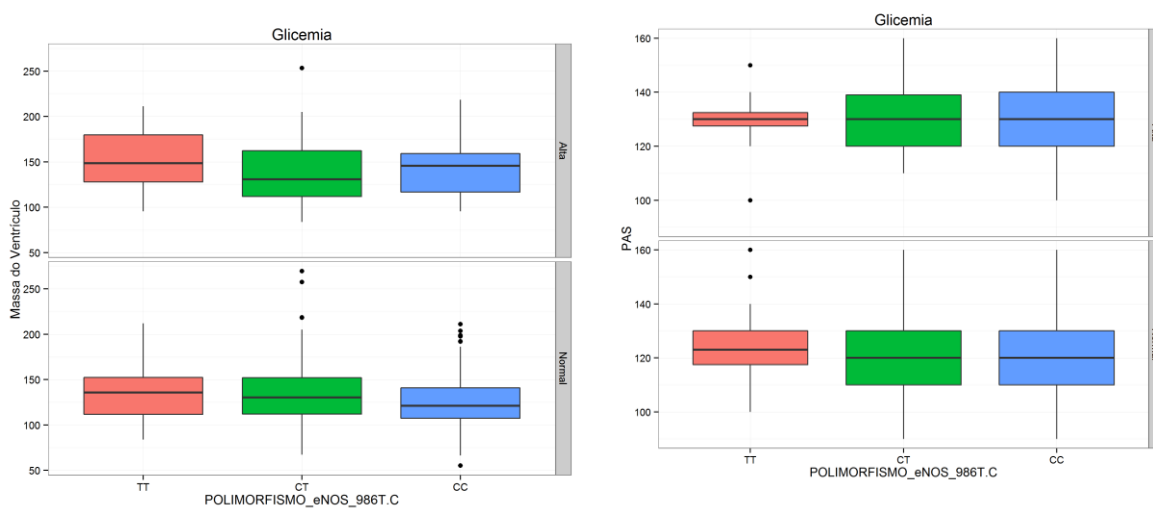


Gráfico B.11.4 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS 786T/C com as variáveis respostas para cada categoria de Glicemia.



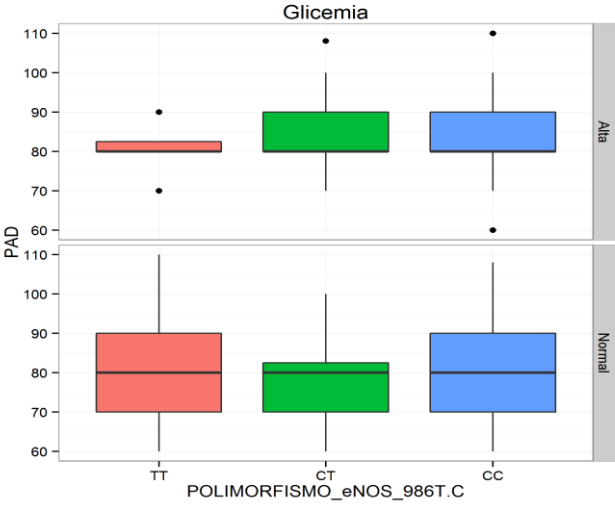


Gráfico B.11.5 – Boxplots comparando o polimorfismo eNOS Glu298Asp com as variáveis respostas para cada categoria de Glicemia.

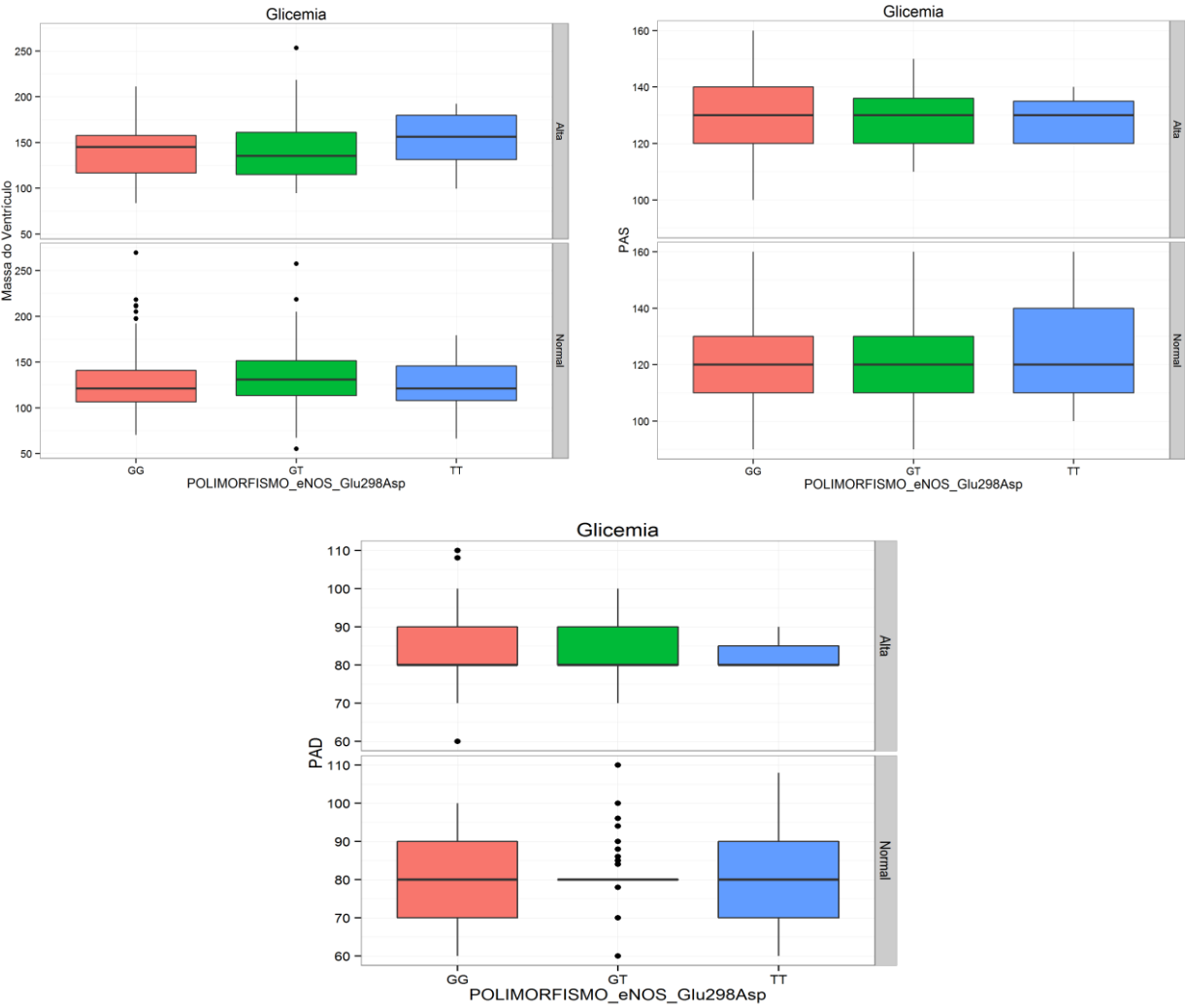


Gráfico B.11.6 – Boxplots comparando o polimorfismo BRADICININA BK2R com as variáveis respostas para cada categoria de Glicemia.

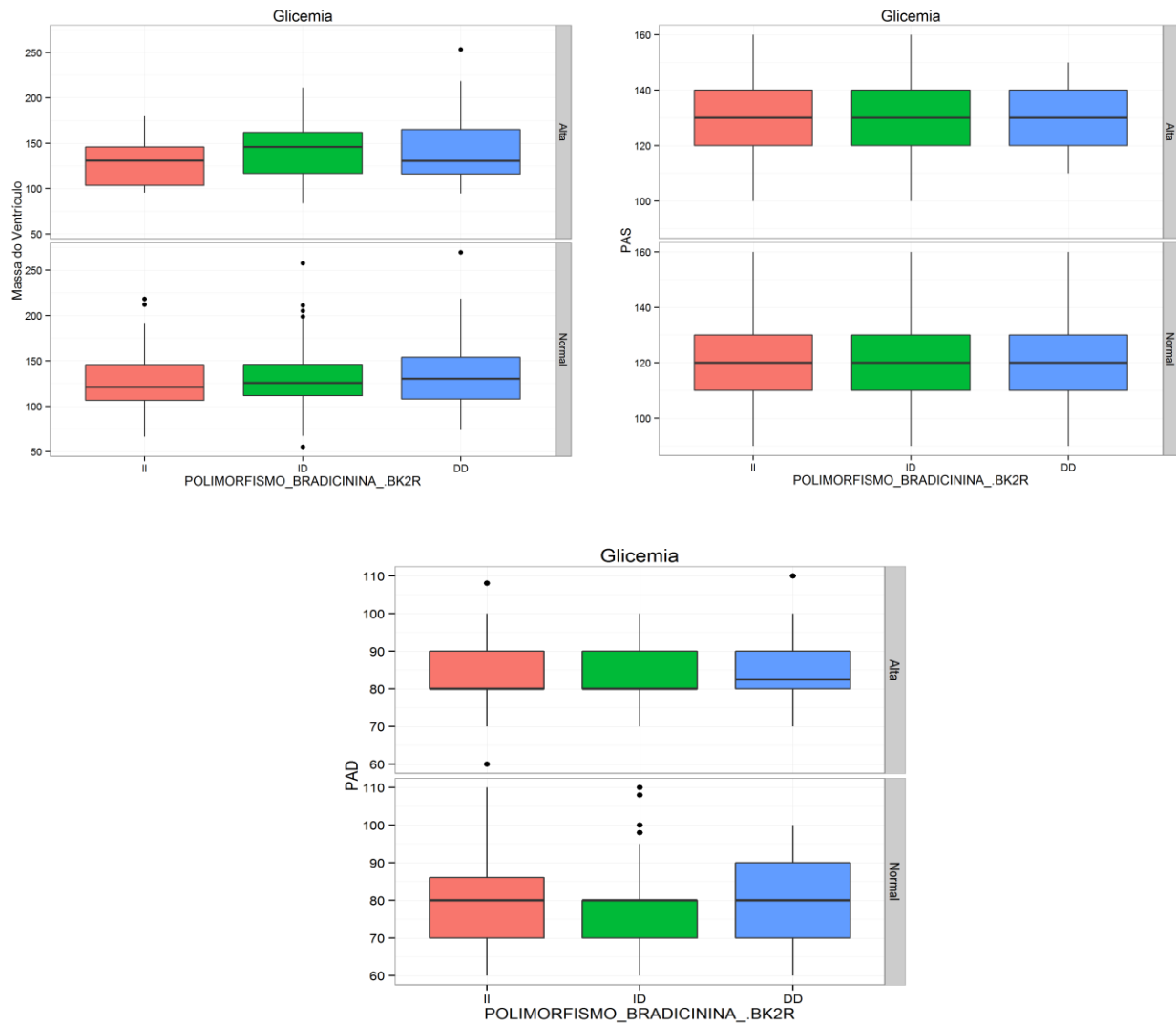


Gráfico B.12 – Análise de resíduos para o modelo de Massa do Ventrículo

Esquerdo:

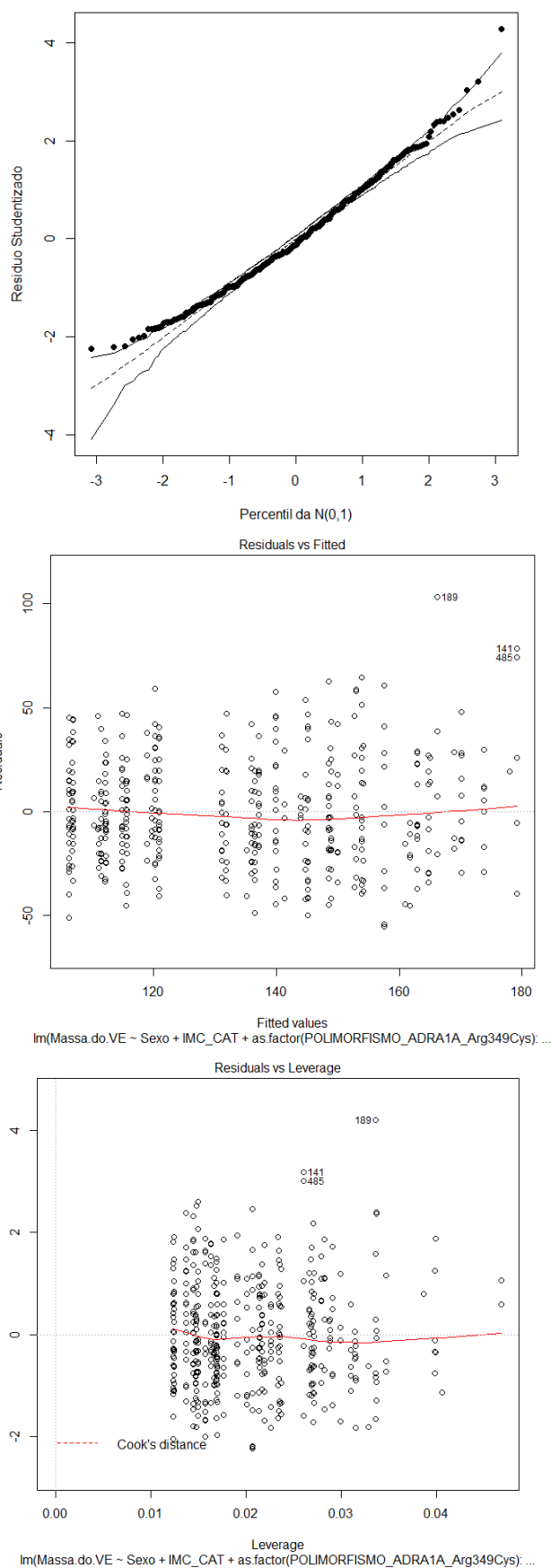


Gráfico B.13 – Análise de resíduos para o modelo de Pressão Arterial Sistólica:

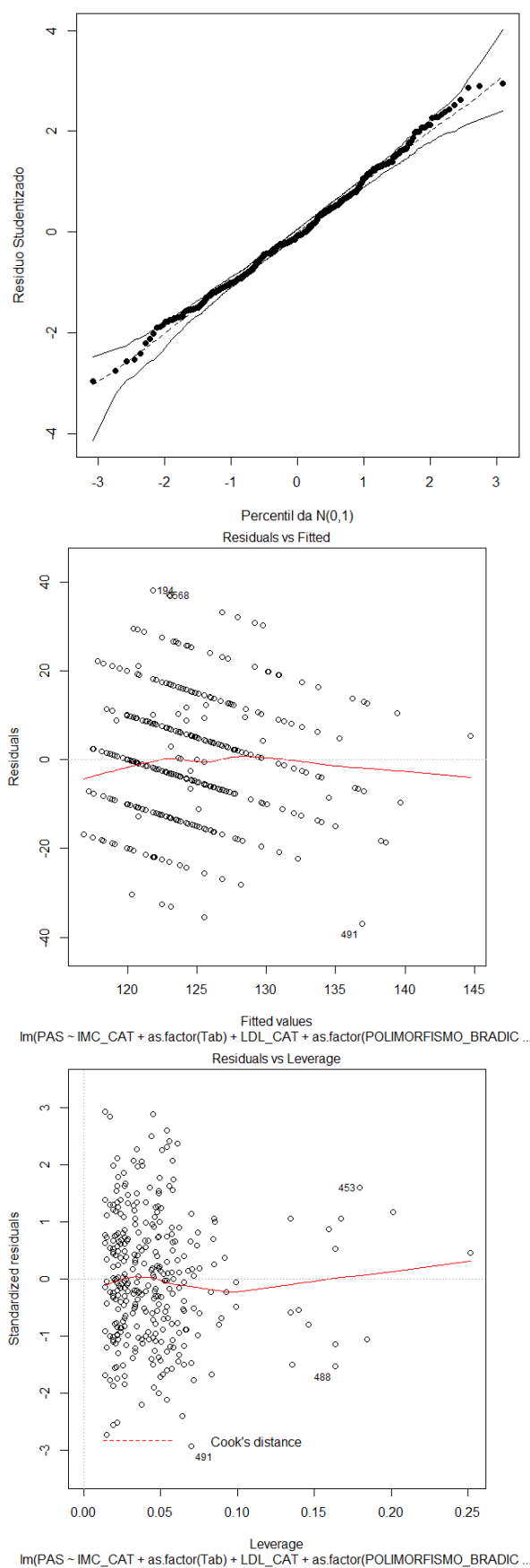


Gráfico B.14 – Análise de resíduos para o modelo de Pressão Arterial Diastólica:

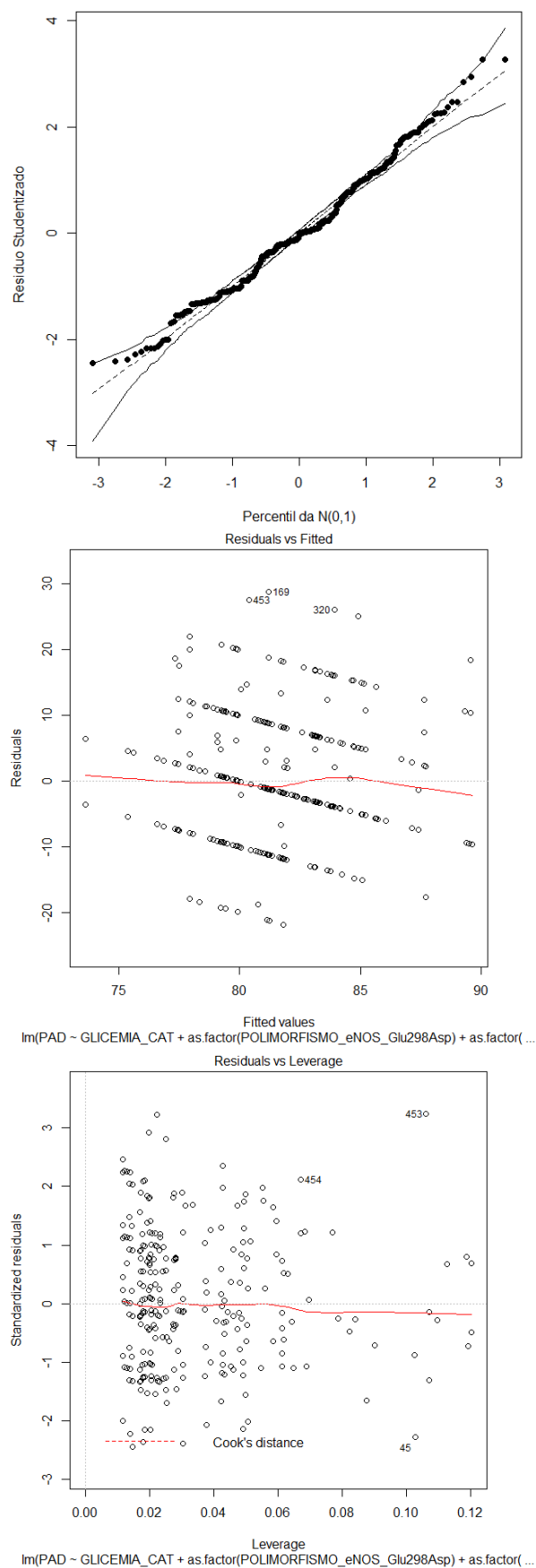


Gráfico B.15 – Análise de resíduos para o modelo de Massa do Ventrículo Esquerdo para população masculina:

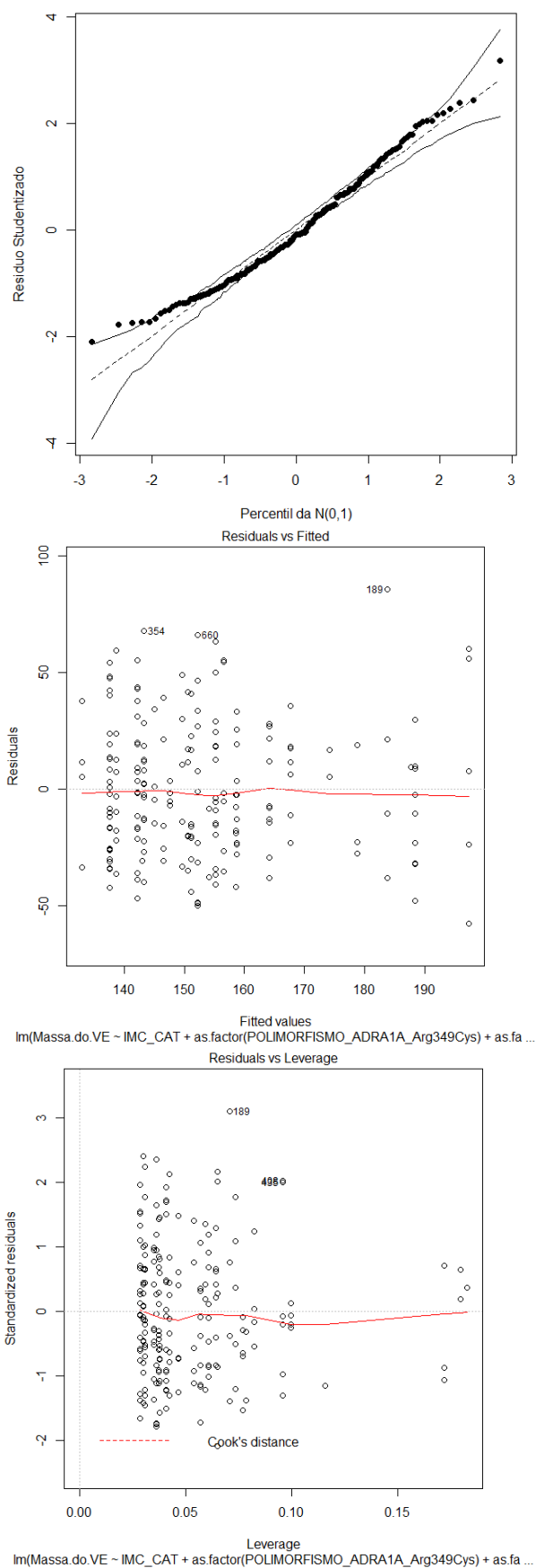


Gráfico B.16 – Análise de resíduos para o modelo de Pressão Arterial Sistêmica para população masculina:

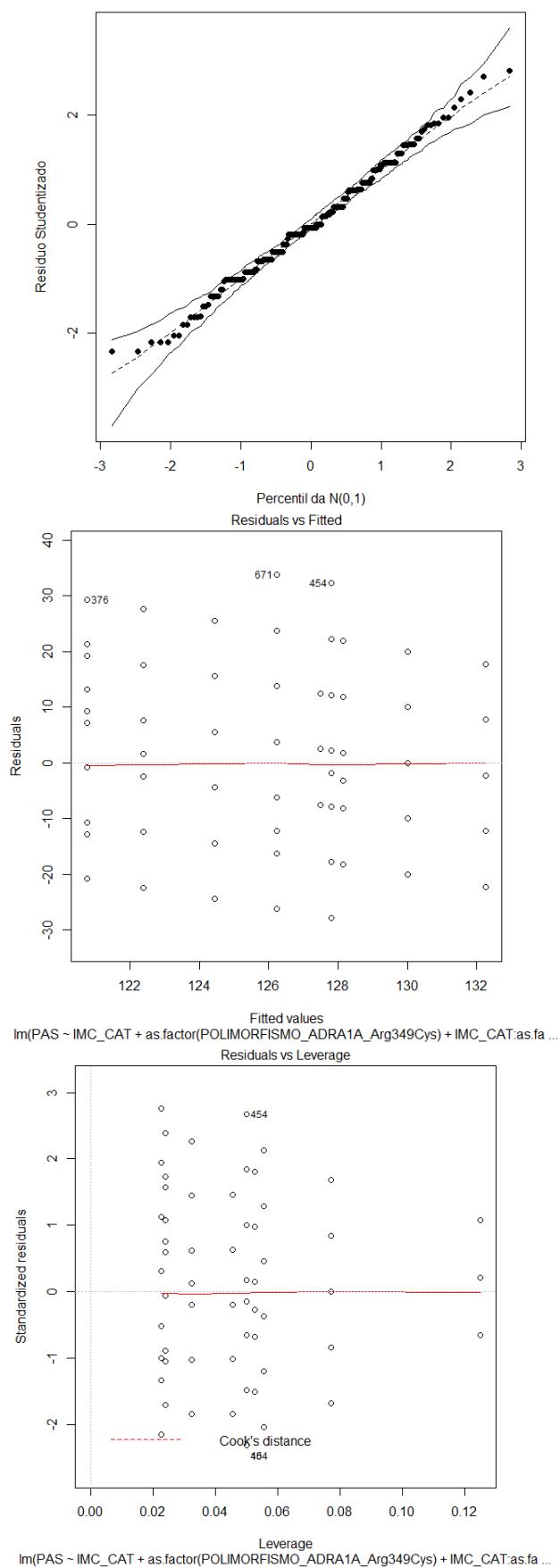


Gráfico B.17 – Análise de resíduos para o modelo de Pressão Arterial Diastólica para população masculina:

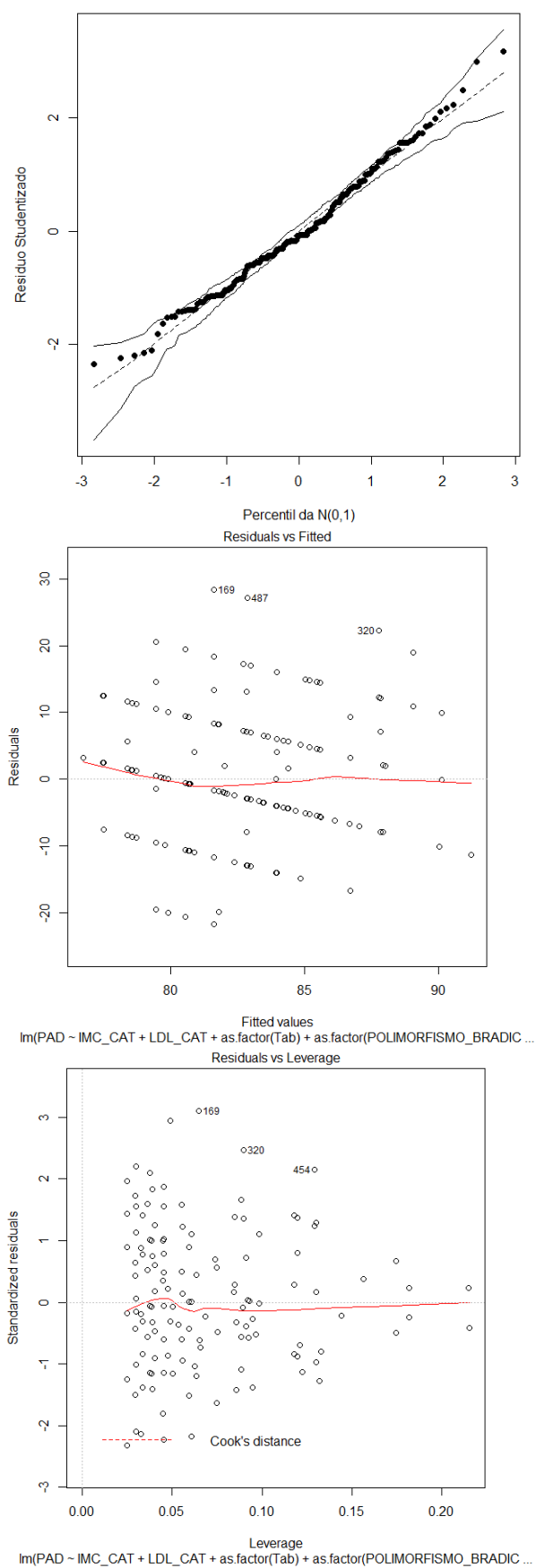


Gráfico B.18 – Análise de resíduos para o modelo de Massa do Ventrículo esquerdo para população feminina:

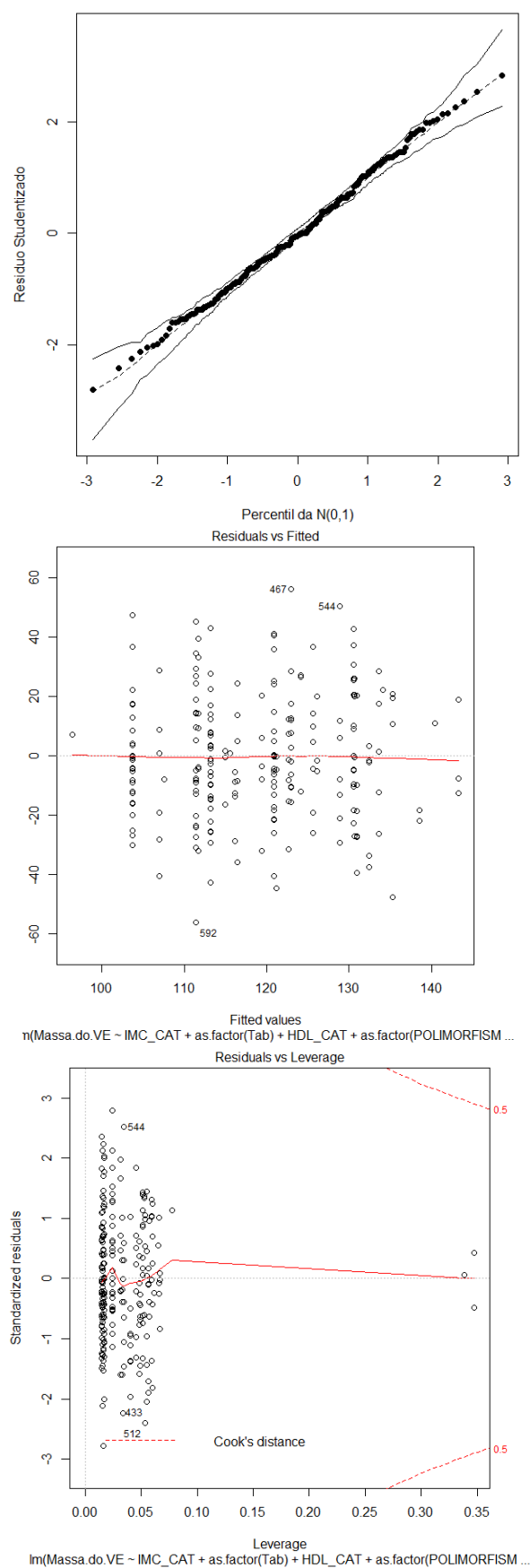


Gráfico B.19 – Análise de resíduos para o modelo Pressão Arterial Sistólica para população feminina:

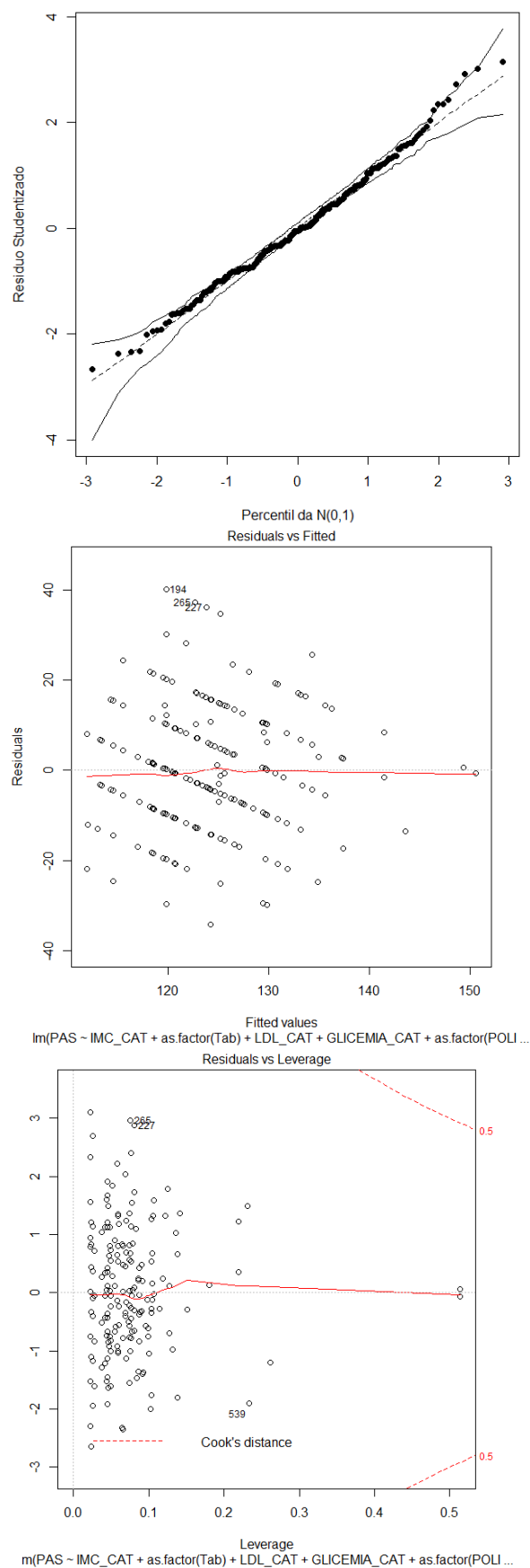


Gráfico B.20 – Análise de resíduos para o modelo Pressão Arterial Diastólica para população feminina:

