

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA – 05P24**

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “O uso de Carvedilol no tratamento de cães portadores de Cardiomiopatia Dilatada Idiopática”.

PESQUISADORA: Elaine Cristina Soares

ORIENTADORA: Maria Helena Matiko Akao Larsson

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - USP

FINALIDADE: Tese de Doutorado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Elisete da Conceição Quintaneiro Aubin
Viviana Giampaoli
Camila Goto Russo
Victor Fossaluzza

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

AUBIN, E.C.Q.; GIAMPAOLI, V.; RUSSO, C.G. e FOSSALUZA, V. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “O uso de Carvedilol no tratamento de cães portadores de Cardiomiopatia Dilatada Idiopática.”** São Paulo, IME-USP, 2005, (RAE – CEA – 05P24).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ANDREOZZI, V.L., BARBOSA, M.T.S., CARVALHO, M.S., CODEÇO, C.T., SHIMAKURA, S.E. (2005). **Análise de Sobrevida – Teoria e Aplicações em Saúde**. 20ª ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ.

BATLOUNI, M., RAMIRES, J. A. F. (1999). **Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular, Bloqueadores Beta-Adrenérgicos**, 2ª ed., p.215-243.

BONAGURA, J.D.; MILLER, M.; DARKE, P.G.G. (1998). **Doppler Echocardiography I. Veterinary Clinics of North America**. Philadelphia: W.B. Saunders, 6ª ed., v. 28,.

BONAGURA, J.D (1997). **Congestive Heart Failure in the Dog and the Cat**. In: ETTINGER/BONAGURA e os recentes avanços da cardiologia veterinária. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia Veterinária - Apostila.

BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (2002). **Estatística Básica**. 5ª ed. São Paulo: Editora Saraiva.

FUENTES, V. L. C., B.; Franch, A.; Schober, K. E.; Kleemann, R.; Justus, C. (2002). "A Double-Blind, Radomized, Placebo-Controlled Study of Pimobendan in Dogs with Dilated Cardiomyopathy." *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.16, p. 255-261.

PINHEIROS, J. e BATES, D. M. (2000). **Mixed Effects Models in S and S-Plus**. Spring Verlag, New York.

ROSA, P. (2001). **Análise não paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas**. Dissertação de mestrado apresentada no Instituto de Matemática e Estatística.

SISSON, D.; O'GRADY, M.R.; CALVERT, C. (1999). **Myocardial Diseases of Dogs**. In: FOX, P.R.; SISSON, D.; MOISE, N.S. Textbook of canine and feline cardiology. 2^a ed. Philadelphia: W.B Saunders, p. 581-619.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Excel for Windows (versão 2002);

Word for Windows (versão 2002);

Minitab for Windows (versão Release 14.1);

R (versão 2.0.1);

S-Plus 2000 (versão 2000).

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Análise de Variância com Modelos Mistos (08:030);

Análise de Variância Não Paramétrica (08:050);

Análise de Sobrevida (13:070).

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Bioestatística (14:030).

ÍNDICE

Resumo	5
1. Introdução.....	6
2. Descrição do estudo	7
3. Descrição das variáveis	8
4. Análise descritiva	11
5. Análise inferencial	18
APÊNDICE A	27
APÊNDICE B	36

Resumo

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma síndrome caracterizada pela dilatação cardíaca e alteração da função contrátil de um ou ambos os ventrículos. Por meio de exames físicos, laboratoriais e eletrocardiográficos é possível obter índices das funções sistólica e diastólica que identifiquem essa síndrome.

Estudos comprovam que o uso de β -bloqueadores no tratamento da cardiomiopatia dilatada em seres humanos tem se mostrado eficiente.

O presente trabalho tem por objetivo verificar a eficácia de um β -bloqueador, o Carvedilol, no tratamento da cardiomiopatia dilatada na espécie canina.

Por meio da análise realizada identificou-se uma melhora (aumento) no tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVEI) nos animais que receberam o tratamento com o Carvedilol, e este também mostrou-se eficaz na melhora dos sintomas da doença desses animais. Por outro lado, verificou-se que o tratamento com Carvedilol não alterou o tempo de sobrevivência dos cães.

1. Introdução

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma síndrome caracterizada por uma dilatação cardíaca e por uma alteração da função contrátil de um ou ambos os ventrículos (Bonagura, 1997, 1998). O diagnóstico definitivo da cardiomiopatia dilatada é feito por meio de uma ecocardiografia, através da qual é possível verificar a dilatação ventricular e a diminuição da função contrátil.

A literatura médica humana relata que a taxa de sobrevida é menor para as pessoas portadoras de cardiomiopatia dilatada que apresentam disfunção diastólica, em relação àquelas que apresentam disfunção sistólica. O uso de um β -bloqueador, como o Carvedilol, pode amenizar a disfunção diastólica, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida do indivíduo.

Quando se considera a espécie canina, sabe-se que a doença acomete mais freqüentemente os cães de raças de grande porte e o Cocker Spinel, sendo raramente relatada em animais que pesam menos de 12 Kg. Além disso, sabe-se que os machos são mais afetados que as fêmeas, numa proporção aproximada de 2 para 1 (Sisson, 1999). No entanto, ainda não há estudos que comprovem a eficácia do Carvedilol na taxa de sobrevida dos cães.

O objetivo deste projeto é comparar os índices de função sistólica e diastólica, avaliar a da classe funcional de insuficiência cardíaca e o tempo de sobrevida dos cães portadores de cardiomiopatia dilatada submetidos a dois tipos de tratamento. Um dos tratamentos é a terapia convencional, na qual o animal recebe diuréticos, digitálicos e vasodilatadores. No outro, o animal recebe a terapia convencional com adição do Carvedilol.

2. Descrição do estudo

Cães de várias idades e raças, que aparentavam ter os sintomas da doença, foram atendidos pelo Serviço de Cardiologia do Hospital Veterinário (HOVET) da FMVZ – USP e submetidos a exames físicos e laboratoriais. Com base nesses primeiros exames, os animais que apresentaram cardiomiopatia dilatada como doença primária foram incluídos no estudo e receberam de modo aleatório um dos dois tratamentos, a terapia convencional ou a convencional adicionada do Carvedilol, numa dosagem de 0,3 mg/Kg. Para efeito de análise, os animais tratados com a terapia convencional constituíram o Grupo Controle (Grupo 0) e os que receberam o β -bloqueador formaram o Grupo Carvedilol (Grupo 1).

O acompanhamento foi feito durante 12 meses após o início do tratamento ou até a morte do animal. Vale ressaltar que o efeito do β -bloqueador pode ser verificado, em geral, à partir do 4º mês de tratamento (Batlouni e Ramires, 1999). Os cães foram examinados pela pesquisadora em cinco momentos:

- ✓ t_0 : antes de iniciar o tratamento (diagnóstico);
- ✓ t_1 : 3 semanas após o início do tratamento;
- ✓ t_2 : 13 semanas após o início do tratamento;
- ✓ t_3 : 26 semanas após o início do tratamento;
- ✓ t_4 : 52 semanas após o início do tratamento.

Para cada momento foram realizados, além da anamnese, exames físicos, laboratoriais, eletrocardiográficos e ecocardiográficos. Por meio da anamnese, determinava-se a classificação funcional de cada animal e pelo exame ecocardiográfico obtinham-se os índices de função sistólica e diastólica.

Nos casos em que a cardiomiopatia dilatada foi a causa da morte do cão, o número de dias que ele sobreviveu foi registrado, tendo como referência o início do tratamento. Ao final do experimento, não foram considerados na análise os dados referentes aos animais que não receberam o tratamento adequadamente ou que não retornaram ao hospital para realizar os exames nas datas marcadas.

Com a intenção de não influenciar os resultados, o experimento foi conduzido de maneira que a pesquisadora, responsável pela realização dos exames, não sabia qual tratamento cada um dos cães estava recebendo.

3. Descrição das variáveis

Variáveis de controle

Grupo: grupo ao qual o cão pertence segundo o tratamento recebido.

0 = Grupo Controle (terapia convencional);

1 = Grupo Carvedilol (terapia convencional + Carvedilol).

Sexo:

0 = Fêmea;

1 = Macho.

Idade: Idade do animal (anos).

Raça: Raça do cão: Boxer, Cocker Spinel (Cocker), Dogue Alemão (DA), Doberman (Dob), Fila, Mastin (Mast), Old English Sheepdog (OES), Pastor Alemão (PA), Rottweiler (Rott), São Bernardo (SB), Weimaraner (Weim) e sem raça definida (Srd).

Tempo: Momento de observação das variáveis: t_0 , t_1 , t_2 , t_3 ou t_4 (semanas).

Variáveis observadas

Variável relacionada à anamnese:

CF(NYHA): Classe funcional da insuficiência cardíaca (I, II, III e IV);

I: Cardiopatia assintomática;

II: Sinais clínicos (cansaço) com esforços leves;

III: Sinais clínicos com esforços moderados;

IV: Sinais clínicos ao repouso, necessitando de tratamento intensivo.

Variáveis relacionadas à função sistólica:

FS: Fração de encurtamento do ventrículo esquerdo (%).

Distância E-septo: Distância entre o ponto E da valva mitral ao septo interventricular (cm).

Índice Cardíaco: Débito cardíaco corrigido para a superfície corpórea do animal (L/min).

Stress Sistólico: Índice de estresse sistólico da parede livre. É a relação entre o tamanho da cavidade do ventrículo esquerdo e a espessura da parede livre, durante a sístole.

TEVEI: Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo corrigido para a frequência cardíaca (ms).

VCFI: Velocidade de encurtamento circunferencial corrigido para a frequência cardíaca (circ/s).

Variáveis relacionadas à função diastólica:

Stress Diastólico: Índice de estresse diastólico da parede livre. É a relação entre o tamanho da cavidade do ventrículo esquerdo e a espessura da parede livre, durante a diástole.

TRIV: Tempo de relaxamento isovolumétrico (s).

Velocidade da Onda E: Velocidade máxima atingida pela onda E, que representa a primeira fase do enchimento ventricular (m/s).

Tempo de Desaceleração da Onda E: Tempo que leva para o fluxo de sangue ir da velocidade máxima até a mínima, durante a fase rápida de enchimento ventricular, de acordo com o aumento da pressão ventricular (ms).

Variáveis relacionadas à sobrevivência:

Tempo de Sobrevida: tempo em dias de acompanhamento do animal desde a entrada até a saída do estudo.

Delta: Variável indicadora de falha.

0 = censura;

1 = morte causada pela cardiomiopatia.

4. Análise descritiva

4.1. Variáveis controle

A composição dos grupos quanto ao sexo, idade e raça pode ser observada nas Tabelas A.1 a A.3.

Pela Tabela A.1, observa-se que 29 animais receberam o tratamento convencional (Grupo 0) e 27 animais receberam a terapia convencional com adição do Carvedilol (Grupo 1). Também, nota-se que a distribuição dos animais segundo o sexo é semelhante nos dois grupos e a quantidade de machos é cerca de três vezes maior que a de fêmeas.

Quanto à idade dos cães (Tabela A.2), 10 dos 29 animais no grupo Controle têm 8 anos de idade (idade mais freqüente), enquanto no grupo Carvedilol as idades mais freqüentes são 6 e 7 anos, com 5 animais em cada idade. Vale ressaltar que no grupo Controle não houve animais muito jovens (2 e 3 anos); e no grupo Carvedilol, não houve animais muito idosos (13 e 16 anos), sendo que o mais idoso neste grupo tem 12 anos.

Em relação à raça, nota-se pela Tabela A.3 que no grupo Carvedilol não participaram animais das raças Pastor Alemão (PA), Rottweiler (Rott), Weimaraner (Weim) e sem raça definida (Srd). No grupo Controle, não houve animais da raça Mastin (Mast) e São Bernardo (SB). Sabe-se pela literatura (Fuentes, 2002), que a raça Cocker tem boa resposta ao tratamento com β -bloqueadores, enquanto o mesmo não ocorre com a raça Doberman; já as demais raças apresentam prognósticos semelhantes. Assim, observa-se que as raças com prognósticos semelhantes estão similarmente distribuídas nos grupos (Tabela A.4).

4.2. Variáveis relacionadas às Funções Sistólica e Diastólica

Para comparar as variáveis relacionadas às funções sistólica e diastólica foram calculadas medidas descritivas, para cada grupo e para cada instante de tempo (Tabelas A.5 e A.6). Também, foram feitos gráficos de perfis individuais e médios (Gráficos B.1 a B.30) e calculado o coeficiente de correlação de Pearson (ρ) entre essas variáveis (Tabela A.9) (Bussab e Morettin, 2002).

Nos Gráficos B.1 a B.20, encontram-se os perfis individuais e médios para cada variável e para cada grupo ao longo do tempo, sendo que a curva na cor vermelha representa os valores médios da variável. Nos Gráficos B.21 a B.30, encontram-se somente os perfis médios e os respectivos erros padrão em cada instante de tempo, sendo que a curva na cor rosa representa o grupo Controle e na azul, o grupo Carvedilol.

Pode-se verificar por meio das Tabelas A.5 e A.6 e dos Gráficos B.1 a B.20, que o número de observações diminui com o tempo e pelos gráficos de perfis individuais (Gráficos B.1 a B.20) é difícil identificar alguma tendência no comportamento das variáveis ao longo do tempo.

Segundo a pesquisadora, existe um comportamento esperado ao longo do tempo para cada variável quando o tratamento mostra-se eficaz. Os resultados esperados estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 4.2 – Tabela de resultados desejados para as variáveis da função sistólica e diastólica, ao longo do tempo.

Função	Variáveis	Esperado
Função Sistólica	FS	Aumentar
	Distância E-septo	Diminuir
	Índice Cardíaco	Aumentar
	Stress Sistólico	Diminuir
	TEVEI	Aumentar
	VCFI	Aumentar
Função Diastólica	Stress Diastólico	Diminuir
	TRIV	Aumentar
	Velocidade da Onda E	Diminuir
	Tempo de desac. da Onda E	Diminuir

Utilizando-se as medidas descritivas e os gráficos de perfis médios, pode-se fazer uma análise mais detalhada de cada uma das variáveis do estudo, que seguem descritas a seguir.

- Os valores médios da variável FS do grupo Controle sempre foram inferiores, para cada instante, quando comparado aos valores médios do grupo Carvedilol. Também, pode-se observar que houve um aumento nos valores médios ao longo do tempo no grupo Carvedilol; essa tendência não está evidente no grupo Controle. Quanto à dispersão dos dados, os valores dos desvios padrão diminuíram no grupo Controle e aumentaram no grupo Carvedilol com o tempo (Tabela A.5 e Gráfico B.21).

- Para a variável Distância E-septo, observa-se que os valores médios foram superiores no grupo Controle em relação ao grupo Carvedilol durante os dois primeiros instantes de tempos. A partir da 13ª semana ocorreu o contrário, ou seja, as médias são maiores no grupo Carvedilol. No geral, pode-se dizer que as médias dessa variável parecem decrescer ao longo do tempo no grupo Controle e no grupo Carvedilol parecem crescer. Quanto à dispersão dos dados, no grupo Controle aparentemente a variabilidade diminuiu; no grupo Carvedilol, não se observou nenhum comportamento específico. (Tabela A.5 e Gráfico B.22).

- Quanto à variável Índice Cardíaco, os valores médios aumentaram ao longo dos tempos no grupo Controle. Para o grupo Carvedilol, essa tendência foi observada a partir da 3ª semana. Além disso, as médias e medianas dessa variável no grupo Controle apresentaram-se maiores que as do grupo Carvedilol, em geral. Em relação à dispersão dos dados, não se observou nenhum comportamento específico (Tabela A.5 e Gráfico B.23).

- É possível observar uma diminuição nos valores médios, no geral, para a variável Stress Sistólico do grupo Controle, enquanto no grupo Carvedilol houve diminuição entre o instante inicial e a 3ª semana e entre a 26ª e a 52ª semana. Os

valores medianos para o grupo Carvedilol apresentaram, no geral, um comportamento similar aos valores médios. Da 13ª semana em diante, verifica-se que os valores médios foram superiores no grupo Carvedilol em relação ao grupo Controle. Os valores dos desvios padrão para o grupo Controle diminuíram no geral; já no grupo Carvedilol não apresentaram grandes mudanças (Tabela A.5 e Gráfico B.24).

- No caso da variável TEVEI, no geral, houve um aumento nos valores médios e medianos para o grupo Carvedilol ao longo do tempo, entre o tempo inicial e a 13ª semana e da 26ª até a 52ª semana. Além disso, os valores médios e medianos do grupo Carvedilol são maiores que os do grupo Controle, exceto para a 26ª semana, indicando uma superioridade do tratamento Carvedilol em relação ao Controle, com respeito a essa variável. Os valores dos desvios padrão diminuíram no grupo Controle e aumentaram no grupo Carvedilol ao longo do tempo (Tabela A.5 e Gráfico B.25).

- Para a variável VCFI, observou-se um aumento nos valores médios e medianos ao longo do tempo até a 26ª semana, para os dois grupos. Em relação à dispersão, os valores dos desvios padrão diminuíram no grupo Controle e aumentaram no grupo Carvedilol. As maiores diferenças entre as médias dos dois grupos foram observadas na 26ª e na 52ª semana, sendo que as médias foram maiores para o grupo Carvedilol (Tabela A.5 e Gráfico B.26).

- A partir da 13ª semana, pode-se notar que os valores médios da variável Stress Diastólico foram maiores no grupo Carvedilol. Também, para o grupo Carvedilol, verificou-se um aumento nas médias da 3ª até a 26ª semana, enquanto no grupo Controle as médias decrescem até a 26ª semana e a partir daí aumentam. Há decréscimo das médias a partir da 26ª semana no grupo Carvedilol, resultado desejável segundo a Tabela 4.2. Quanto à dispersão dos dados, ao longo do tempo ocorreu uma diminuição nos desvios padrão para os dois grupos. (Tabela A.6 e Gráfico B.27).

- Para a variável TRIV, observou-se que, no geral, os valores médios e medianos são semelhantes nos dois grupos e em todos os tempos. Os valores dos

desvios padrão tiveram um pequeno aumento ao longo do tempo para o grupo Controle, e para o grupo Carvedilol os valores mantiveram-se muito similares ao longo do tempo. (Tabela A.6 e Gráfico B.28).

- Analisando a variável Velocidade da Onda E, nota-se que os valores médios e medianos não apresentaram nenhuma tendência particular ao longo do tempo em ambos os grupos. A média e a mediana do grupo Carvedilol mostraram-se levemente maiores em relação ao grupo Controle, no primeiro e último instante de tempo, dando indícios que o grupo Controle é mais eficaz que o grupo Carvedilol para esses tempos. Quanto à dispersão dos dados, observou-se uma diminuição dos valores dos desvios padrão ao longo do tempo para o grupo Controle; e para o grupo Carvedilol, os valores mantiveram-se similares (Tabela A.6 e Gráfico B.28).

- Em relação à variável Tempo de Desaceleração da Onda E, observou-se uma diminuição nos valores médios e medianos para o Grupo Controle a partir da 26ª semana, enquanto no grupo Carvedilol, os valores médios diminuíram somente entre a 13ª e 26ª semana e os valores medianos aumentaram ao longo do tempo após a 3ª semana. Comparando os dois grupos, observou-se que os valores médios foram bem semelhantes. Quanto à dispersão dos dados, os valores dos desvios padrão para o grupo Controle diminuíram ao longo do tempo a partir da 3ª semana; para o grupo Carvedilol os valores, no geral, mantiveram-se semelhantes, exceto na 13ª semana em que ocorreu um ligeiro aumento quando comparado com as outras semanas.

Comparando-se as variáveis FS e VCFI (Gráficos B.21 e B.26), observou-se uma tendência crescente semelhante para os dois grupos. Por meio da Tabela A.8, verifica-se uma alta correlação entre essas variáveis ($\rho = 0,716$). Como os valores das médias apresentaram-se maiores para o grupo Carvedilol, o que é desejável (Tabela 4.2), há indícios de um desempenho melhor do grupo Carvedilol para estas duas variáveis.

A variável Índice Cardíaco também apresentou uma tendência crescente ao longo do tempo, entretanto, o grupo Controle apresentou médias maiores que as do grupo Carvedilol (Tabela A.5 e Gráfico B.23). Segundo a Tabela 4.2, é desejável para

essa variável que ocorra um aumento dos seus valores ao longo do tempo, indicando, portanto, que o desempenho do grupo Controle foi aparentemente superior, quando comparado ao grupo Carvedilol.

As médias das variáveis Distância E-septo, Stress Sistólico e Stress Diastólico (Gráficos B.22, B.24 e B.27, respectivamente, e Tabelas A.5 e A.6) apresentaram tendências semelhantes ao longo do tempo, podendo talvez ser explicado pela correlação existente entre essas variáveis (Tabela A.8) e a relação delas com a pressão intra-ventricular, segundo a pesquisadora.

Por meio dos Gráficos B.28 e B.29, não foi possível identificar uma tendência nas médias das variáveis TRIV e Velocidade da Onda E ou alguma relação com as médias de outras variáveis.

Por fim, vale ressaltar que considerando os erros padrão apresentados nos gráficos de perfis médios (Gráficos B.21 a B.30), há indícios que as médias são iguais para os dois grupos e para os diferentes instantes de tempo, o que deverá ser verificado por meio da análise inferencial.

4.3. Variável relacionada a Anamnese

Na tentativa de comparar a classificação funcional dos animais submetidos a cada um dos tratamentos ao longo do tempo, foram construídas tabelas de frequências de transição entre as classes funcionais, para instantes de tempos consecutivos e para cada grupo, apresentadas na Tabela A.7. Nesta tabela, encontram-se as frequências absolutas e as respectivas porcentagens em relação ao total de animais vivos para cada grupo e a quantidade de animais mortos no intervalo de tempo considerado. Por exemplo, cinco animais do grupo Controle estavam na classe IV no instante inicial t_0 e passaram para a classe II após 3 semanas (instante t_1). Esses animais representam 23,8% dos animais do grupo controle que estavam vivos no instante t_0 e permaneciam vivos no instante t_1 ; e houve óbito de 8 animais entre esses instantes.

Os valores na diagonal principal da tabela representam os animais que não mudaram de classe funcional entre os tempos considerados e os valores abaixo dela

indicam uma melhora, pois menores classes funcionais indicam um melhor estado clínico. Por exemplo, no grupo Controle, durante o intervalo $[t_0 ; t_1]$, 12 dos 21 animais (57%) melhoraram a classe funcional, enquanto no grupo Carvedilol 18 dos 24 animais (75%) melhoraram.

Assim, analisando todos os intervalos de tempo considerados, os animais do grupo Carvedilol parecem apresentar melhora na classe funcional em relação ao grupo Controle, exceto no intervalo $[t_1 ; t_2]$, em que 21,4% dos animais do grupo Controle melhoraram de classe funcional, contra 7,7% do grupo Carvedilol.

4.4. Tempo de Sobrevida

Com o objetivo de verificar a eficácia do Carvedilol no tratamento da Cardiomiopatia Dilatada, pode-se comparar os tempos de sobrevida dos animais pertencentes a cada grupo por meio da função de sobrevida. Esta pode ser estimada pela curva de Kaplan-Meier e é interpretada da seguinte maneira: para um tempo fixado, a curva associa a probabilidade de sobreviver além desse tempo (Andreozzi et al, 2005). O Gráfico B.31 sugere que o tempo de sobrevida foi maior para o grupo Carvedilol do que para o grupo Controle. Também, para tempos superiores a 200 dias, a distância entre a curva do grupo Carvedilol e a do grupo Controle aumentou, dando indícios que o tratamento com Carvedilol mostrou-se mais eficaz. Por meio desse gráfico, é possível concluir que os tempos de sobrevida médio e mediano, estimados pela curva de Kaplan-Meier, parecem ser maiores para o grupo Carvedilol.

5. Análise inferencial

5.1. Variáveis relacionadas às Funções Sistólica e Diastólica

O principal objetivo desta parte da análise foi verificar se o tipo de tratamento a que o animal foi submetido influi na resposta ao longo do tempo de algumas variáveis relacionadas à função sistólica ou diastólica. Para verificar se existe alguma mudança dessas variáveis utilizou-se um modelo linear de efeitos mistos (Pinheiros e Bates, 2000).

Como as variáveis são medidas mais de uma vez em cada animal, espera-se que as medidas ao longo do tempo para o mesmo animal estejam correlacionadas. Sendo assim, no modelo utilizado foi incluído o efeito aleatório de animal no intercepto e no coeficiente da covariável Tempo. O fator Grupo foi considerado fixo com dois níveis (Controle e Carvedilol).

Algumas suposições necessárias para este tipo de modelo não foram satisfeitas: homocedasticidade, isto é, variância constante e normalidade dos erros. Assim, diferentes modelos foram construídos para cada variável original ou para alguma transformação da mesma e, em seguida, foi escolhido o melhor modelo de acordo com o critério AIC (Pinheiros e Bates, 2000) e com a análise dos resíduos de cada modelo ajustado (Gráficos B.32 a B.41). Para testar se houve efeito do fator grupo e da covariável Tempo, considerou-se um nível de significância de 10%.

As estimativas obtidas em cada modelo ajustado e os níveis descritivos estão apresentados na Tabela A.9. Por meio dessa tabela, notou-se que o efeito de tempo foi significativo nos modelos associado às variáveis FS, Stress Sistólico, VCFI e Stress Diastólico, indicando que ocorreram alterações em cada uma dessas variáveis ao longo do tempo, independentemente do grupo.

Por meio das estimativas obtidas apresentadas na Tabela A.9, verificam-se que algumas variáveis apresentam o comportamento esperado ao longo do tempo: FS e VCFI aumentam e Stress Sistólico e Stress Diastólico diminuem. Já para a variável Tempo de Desac. da Onda E era desejável que ocorresse uma diminuição ao longo do tempo desta variável, no entanto isto não ocorreu já que o efeito do tempo não foi

significativo. O efeito de grupo foi significativo apenas no modelo ajustado para a variável TEVEI (Tabela A.9), ou seja, nessa variável existe diferença entre os animais do Grupo Controle com os do Grupo Carvedilol, indicando um melhor desempenho desta variável nos animais que receberam Carvedilol. Nos modelos ajustados correspondentes às variáveis Distância do E-septo, TRIV e Velocidade da Onda E, os efeitos associados ao tempo e grupo não apresentaram significância estatística (Tabela A.9).

Nas Tabelas 5.1.1, 5.1.2 e 5.1.3 estão apresentados os valores médios e seus correspondentes desvios-padrão estimados a partir dos modelos finais considerando as significâncias estatísticas da Tabela A.9.

Tabela 5.1.1 – Estimativas e desvios-padrão das médias das variáveis que apresentaram efeito de tempo significante a partir do modelo ajustado.

Variável	Tempo	Média	Desvio Padrão
FS	0	17,038	5,408
	3	17,283	5,543
	13	18,147	6,074
	26	19,390	6,947
	52	22,348	9,307
Stress Sistólico	0	5,162	1,373
	3	5,112	1,360
	13	4,948	1,316
	26	4,742	1,262
	52	4,357	1,161
VCFI	0	0,798	0,339
	3	0,825	0,343
	13	0,920	0,363
	26	1,057	0,414
	52	1,382	0,598
Stress Diastólico	0	8,746	2,683
	3	8,648	2,653
	13	8,332	2,556
	26	7,938	2,436
	52	7,205	2,213

Tabela 5.1.2 – Estimativa e desvio-padrão da média da variável que apresentou efeito de grupo significativo a partir do modelo ajustado.

Variável	Grupo	Média	Desvio Padrão
TEVEI	0	223,423	24,542
	1	234,829	25,802

Tabela 5.1.3 – Estimativas e desvios-padrão das médias das variáveis que não apresentaram efeito de tempo ou grupo significativo.

Variável	Média	Desvio Padrão
Distância do E-Septo	1,961	0,693
Índice Cardíaco	2,407	1,033
TRIV	0,066	0,033
Velocidade da Onda E	0,935	0,286
Tempo de Desac. da Onda E	91,269	24,599

5.2 Variável relacionada a Anamnese

Com o objetivo de comparar a classificação funcional (CF) dos animais submetidos a cada um dos tratamentos ao longo do tempo utilizou-se uma análise não-paramétrica para dados ordinais com medidas repetidas (Rosa, 2001), com 2 fatores: Grupo, cujos níveis Controle e Carvedilol foram administrados em animais diferentes e Tempo, em cujos níveis t_0 , t_1 , t_2 , t_3 as medidas foram feitas no mesmo animal. Espera-se que as observações obtidas nos quatro instantes sejam correlacionadas, já que foram feitas no mesmo animal. O instante t_4 não foi considerado nessa análise devido ao pequeno número de observações nesse instante.

Na Tabela 5.2.1 estão apresentados os valores das estatísticas de Wald e seus respectivos níveis descritivos para o teste. A hipótese a ser testada é de inexistência de efeito de grupo, de tempo e de interação entre grupo e tempo. Por meio dessa tabela, verificou-se que a interação entre Grupo e Tempo foi significativa (p -valor = 0), isto é, para cada tempo a diferença existente entre os grupos não é a mesma quanto a classificação funcional.

Tabela 5.2.1 – Estatísticas e níveis descritivos do modelo ajustado para a variável CF.

Fator	Estatística de Wald	p-valor
Grupo	5,430	0,0198
Tempo	177,185	0,0000
Grupo*Tempo	205,777	0,0000

Dada a existência de interação, o próximo passo foi determinar em quais instantes de tempo os grupos são diferentes. Dos resultados para estas comparações que estão apresentados na Tabela 5.2.2, observa-se que nos instantes t_1 e t_3 as diferenças entre os grupos foram significativas (p -valor = 0,0175 e p -valor = 0,0034, respectivamente), implicando que existe diferença entre os grupos Controle e Carvedilol segundo a classificação funcional, nos instantes t_1 (3^a semana) e t_3 (26^a semana).

O efeito relativo do tratamento, descrito em Rosa (2001), foi calculado para identificar o grupo que apresentou os maiores índices de classificação funcional para cada tempo. Os valores, representados no Gráfico B.42, podem ser interpretados como uma probabilidade estimada de um animal selecionado ao acaso, pertencente a algum instante de tempo e grupo fixados, ter classificação funcional maior do que a de um outro animal selecionado aleatoriamente, independente do tempo e do grupo. Assim, é possível verificar que essa probabilidade é sempre maior no grupo Controle quando comparada ao grupo Carvedilol. Convém lembrar que essa diferença é significativa apenas na 3^a e na 26^a semana e também que quanto mais alta a classificação animal, pior é a sua qualidade de vida.

Tabela 5.2.2 – Estatísticas e níveis descritivos para comparação dos grupos em cada tempo, para a variável CF.

Tempo	Estatística Wald	p-valor
t ₀	1,701	0,1921
t ₁	5,649	0,0175 *
t ₂	2,494	0,1143
t ₃	8,558	0,0034 *

* Efeito significativo ao nível de significância de 10%.

5.3 Variável relacionada ao Tempo de Sobrevivência

O objetivo desta parte da análise foi verificar a influência do Carvedilol e das outras variáveis consideradas no estudo no tempo de sobrevivência dos cães portadores de Cardiomiopatia Dilatada.

Primeiramente, foram realizados testes não-paramétricos para verificar se existe diferença nos tempos de sobrevida dos animais submetidos aos dois tipos de tratamento. Por meio desses testes, verificou-se que não há diferença entre os dois tipos de tratamentos quanto ao tempo de sobrevida. Os resultados destes testes estão apresentados na Tabela 5.3.1.

Tabela 5.3.1 – Níveis descritivos dos testes não-paramétricos para igualdade dos grupos, em relação ao tempo de sobrevivência.

Teste	p-valor
Log-Rank	0,272
Wilcoxon	0,198

Para verificar se existe influência das outras variáveis e confirmar a inexistência do efeito de grupo utilizou-se o modelo de Cox com covariáveis dependentes do tempo (Andreozzi *et al*, 2005). Este modelo é usado para verificar o efeito de covariáveis na variável tempo de sobrevivência, sendo que essas covariáveis mudam com o passar do tempo. Ajustou-se o modelo com todas as variáveis medidas no estudo e, em seguida

retirou-se, uma a uma, as variáveis que não foram significantes a 10%. Ao final deste procedimento, verificou-se que as variáveis que influenciam no tempo de sobrevivência (ou equivalentemente, na função de taxa de falha) são Sexo, Raça, Idade, CF (classificação funcional) e Índice Cardíaco, sendo que as raças foram agrupadas (Cocker, Doberman e outras) segundo prognósticos semelhantes descrito na literatura (Fuentes, 2002). Os resultados estão apresentados na Tabela 5.3.2.

Tabela 5.3.2 – Estimativas e níveis descritivos do modelo de Cox final ajustado.

Covariável	coef	DP (coef)	exp(coef)	IC (exp(coef); 90%)	p-valor
Sexo	-1,801	0,451	0,165	[0,079 ; 0,347]	0,0001
RaçaDob	2,097	0,736	8,145	[2,427 ;27,332]	0,0044
RaçaOutras	0,779	0,520	2,179	[0,927 ; 5,124]	0,1300
Idade	-0,137	0,070	0,872	[0,778 ; 0,978]	0,0500
CFII	1,529	0,788	4,614	[1,263 ;16,858]	0,0520
CFIII	1,840	0,849	6,294	[1,558 ;25,435]	0,0300
CFIV	2,678	0,856	14,562	[3,563 ;59,514]	0,0018
Cardíaco	-0,457	0,199	0,633	[0,456 ; 0,879]	0,0220

Os valores $\exp(\text{coef})$ na Tabela 5.3.2 podem ser vistos como um risco relativo, tendo como referência um animal fêmea da raça Cocker tendo, no instante de tempo t , classificação funcional I e são interpretados da seguinte maneira:

- fixando um tempo t e comparando dois animais de mesma raça, mesma idade, mesma classificação funcional e mesmo índice cardíaco, estima-se que o risco de óbito de um macho é aproximadamente 0,165 vezes o risco de óbito de uma fêmea (IC 90% = [0,079; 0,347]), ou seja, o risco de óbito de uma fêmea é maior que o de um macho.

- fixando um tempo t e comparando dois animais de mesmo sexo, idade, classificação funcional e índice cardíaco, estima-se que o risco de óbito de um Doberman é aproximadamente 8,145 vezes o risco de óbito de um Cocker (IC 90% = [2,427; 27,332]), ou seja, um animal da raça Doberman tem maior risco de óbito que um

animal da raça Cocker. Analogamente, o risco estimado de óbito de um cão de outra raça é aproximadamente 2,179 vezes o risco de óbito de um Cocker, entretanto, por meio do intervalo de 90% de confiança [0,927; 5,124], pode-se verificar que esse valor não é estatisticamente significativo, ou seja, o risco de óbito das outras raças é igual ao da raça Cocker.

- fixando um tempo t e comparando dois animais de mesmo sexo, raça, classificação funcional e índice cardíaco, estima-se que o risco de óbito de um animal com uma idade específica é aproximadamente 0,827 vezes o risco de óbito de um cão um ano mais novo (IC 90% = [0,778 ; 0,978]), ou seja, quanto maior a idade do animal, menor seu risco de óbito.
- fixando um tempo t e comparando dois animais de mesmo sexo, raça, idade e índice cardíaco, estima-se que o risco de óbito de um animal com classificação funcional II é aproximadamente 4,614 vezes o risco de óbito de um animal com classificação funcional I (IC 90% = [1,263 ; 16,858]). Da mesma forma, o risco de óbito de um cão com classificação funcional III é aproximadamente 6,294 vezes o risco de óbito de um cão com classificação funcional I (IC 90% = [1,558 ; 25,435]) e de um cão com classificação funcional IV é estimado em aproximadamente 14,562 vezes o risco de óbito de um com classificação funcional I (IC 90% = [3,563 ; 59,514]). Assim, conforme o esperado, conclui-se que quanto maior a classificação funcional do animal, maior é seu risco de óbito.
- fixando um tempo t e comparando dois animais de mesmo sexo, raça, idade e classificação funcional, estima-se que o risco de óbito de um animal com um índice cardíaco específico é aproximadamente 0,633 vezes o risco de óbito de um cão com índice cardíaco uma unidade menor (IC 90% = [0,456 ; 0,879]), ou seja, quanto maior o índice cardíaco do animal, menor é seu risco de óbito.

Este modelo tem como suposição que as taxas de falhas são proporcionais. Esta suposição foi verificada utilizando os resíduos de Schoenfeld (Andreozzi et al, 2005). A

Tabela A.10 apresenta os valores das correlações amostrais entre as covariáveis e o tempo (ρ) e os níveis descritivos para o teste de proporcionalidade das taxas de falha.

6. Conclusões

6.1. Variáveis relacionadas às Funções Sistólica e Diastólica

Detectou-se que o valor esperado para a variável TEVEI foi maior para animais do grupo Carvedilol em relação ao grupo Controle, entretanto não foi detectada mudança nessa variável ao longo do tempo.

No decorrer do tempo, observou-se aumento nos valores esperados das variáveis FS e VCFI e diminuição nas variáveis Stress Sistólico e Stress Diastólico. Esse resultado foi o esperado quando o tratamento é eficaz. Para essas variáveis não foi identificada diferença entre os grupos.

Contudo, para as variáveis Distância E-septo, Índice Cardíaco, TRIV, Velocidade da Onda E e Tempo de Desac. da Onda E não houve efeito estatisticamente significativo de tempo e de grupo.

6.2. Variável relacionada a Anamnese

Detectou-se diferença entre os animais do grupo Controle com os do Carvedilol apenas na 13^a e 26^a semana após o início do tratamento, sendo que a classificação funcional do grupo Carvedilol foi menor indicando que os animais desse grupo tiveram uma melhora nestes instantes de tempo.

6.3. Variável relacionada ao Tempo de Sobrevida

Em relação ao tempo de sobrevida, verificou-se que o tratamento da Cardiomiopatia dilatada com a dosagem de Carvedilol considerada no estudo não alterou o tempo de sobrevida dos animais em relação ao grupo Controle.

Independentemente do tratamento aplicado (com ou sem Carvedilol), as variáveis Sexo, Raça, Idade, Classe Funcional e Índice Cardíaco influenciam no tempo de sobrevida dos animais.

APÊNDICE A

Tabelas

Tabela A.1 – Quantidade de animais por sexo, para cada grupo.

	Sexo		
	Fêmea	Macho	Total
Grupo 0	8	21	29
Grupo 1	6	21	27
Total	14	42	56

Tabela A.2 – Quantidade de animais por idade, para cada grupo.

	Idade													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	16	Total
Grupo 0	0	0	2	2	2	2	10	2	3	3	1	1	1	29
Grupo 1	1	3	1	0	5	5	3	2	3	3	1	0	0	27
Total	1	3	3	2	7	7	13	4	6	6	2	1	1	56

Tabela A.3 – Quantidade de animais por raça, para cada grupo.

	Raça												
	Dob	Cocker	Boxer	DA	Fila	Mast	OES	PA	Rott	SB	Srd	Weim	Total
Grupo 0	5	5	3	1	1	0	3	5	1	0	4	1	29
Grupo 1	3	5	4	5	2	4	3	0	0	1	0	0	27
Total	8	10	7	6	3	4	6	5	1	1	4	1	56

Tabela A.4 – Quantidade de animais por raça com mesmo prognóstico, para cada grupo.

	Raça		
	Dob	Cocker	Outras
Grupo 0	5	5	19
Grupo 1	3	5	19
Total	8	10	38

Tabela A.5 – Estatísticas descritivas das variáveis relacionadas à função sistólica, para cada grupo.

		Tempo	n	Média	Mediana	Mín.	Máx.	DP	CV	ErroPadrão
FS (%)	Grupo 0	0	29	15,66	14,80	4,70	25	5,38	34,38	1,00
		3	21	18,26	17,30	8,70	30,6	5,86	32,08	1,28
		13	14	18,99	18,10	11,80	34,7	5,75	30,26	1,54
		26	6	18,15	18,00	14,20	23,1	3,33	18,35	1,36
		52	2	18,65	18,65	16,50	20,8	3,04	16,30	2,15
	Grupo 1	0	27	16,43	17,00	9,40	25	4,75	28,88	0,91
		3	24	19,11	18,25	10,80	27,1	4,78	25,01	0,98
		13	13	19,24	21,00	8,70	32,5	7,24	37,61	2,01
		26	4	19,95	20,85	10,90	27,2	7,90	39,58	3,95
		52	5	21,00	16,30	10,70	31,4	9,68	46,10	4,33
Distância E-septo (cm)	Grupo 0	0	29	2,12	1,98	0,71	4,1	0,98	46,20	0,18
		3	21	1,89	1,92	0,90	3	0,68	35,87	0,15
		13	14	1,72	1,69	1,11	2,3	0,40	23,29	0,11
		26	6	1,66	1,52	1,06	2,52	0,61	37,01	0,25
		52	2	1,19	1,19	1,12	1,26	0,10	8,32	0,07
	Grupo 1	0	27	1,92	1,75	0,91	3,31	0,62	32,03	0,12
		3	24	1,80	1,70	1,02	2,66	0,48	26,72	0,10
		13	13	1,85	1,68	1,09	3,7	0,66	35,99	0,18
		26	4	2,55	2,10	1,40	4,6	1,45	56,91	0,73
		52	5	2,11	1,77	1,06	3,4	0,91	42,81	0,40
Índice Cardíaco (L/min)	Grupo 0	0	29	2,40	2,15	0,99	5,27	1,15	47,85	0,21
		3	21	2,60	2,78	1,09	4,68	0,96	36,70	0,21
		13	14	2,67	2,71	1,17	3,91	0,80	29,95	0,21
		26	6	2,68	2,90	1,55	3,61	0,91	33,84	0,37
		52	2	3,45	3,45	3,18	3,71	0,37	10,88	0,27
	Grupo 1	0	27	2,37	2,33	0,24	4,3	1,11	46,76	0,21
		3	24	2,21	2,13	0,82	3,9	0,94	42,54	0,19
		13	13	2,44	1,90	0,81	4,78	1,20	49,14	0,33
		26	4	2,58	2,34	1,58	4,06	1,07	41,49	0,53
		52	5	3,01	2,67	1,90	4,27	0,96	31,89	0,43

Tabela A.5 – Continuação.

		Tempo	n	Média	Mediana	Mín	Máx	DP	CV	ErroPadrão
Stress Sistólico	Grupo 0	0	28	5,28	5,29	2,40	7,71	1,44	27,19	0,27
		3	21	5,17	5,09	2,70	9,9	1,74	33,60	0,38
		13	14	4,57	4,63	2,40	6,3	1,22	26,69	0,33
		26	6	4,74	5,17	3,24	5,41	0,86	18,21	0,35
		52	2	4,31	4,31	3,80	4,82	0,72	16,73	0,51
	Grupo 1	0	27	5,13	4,86	3,22	7,03	1,21	23,58	0,23
		3	23	4,79	4,89	2,98	6,9	1,05	21,82	0,22
		13	13	4,87	4,76	3,22	7,1	1,27	25,99	0,35
		26	4	5,73	5,63	4,30	7,36	1,40	24,43	0,70
		52	5	4,69	4,55	3,08	6,45	1,35	28,71	0,60
TEVEI (ms)	Grupo 0	0	29	222,90	223,00	132,00	307	34,33	15,40	6,37
		3	21	226,48	228,00	171,00	268	22,42	9,90	4,89
		13	14	225,57	222,00	181,00	259	21,81	9,67	5,83
		26	6	225,50	226,00	214,00	236	8,80	3,90	3,59
		52	2	237,50	237,50	233,00	242	6,36	2,68	4,50
	Grupo 1	0	27	232,41	230,00	190,00	275	22,14	9,53	4,26
		3	24	235,04	234,50	184,00	280	22,46	9,56	4,58
		13	13	241,77	243,00	210,00	270	20,41	8,44	5,66
		26	4	218,75	214,00	199,00	248	22,60	10,33	11,30
		52	5	244,80	239,00	213,00	281	25,60	10,46	11,45
VCFI (circ/s)	Grupo 0	0	29	0,78	0,68	0,19	2,17	0,40	51,45	0,07
		3	21	0,91	0,94	0,41	1,36	0,32	35,54	0,07
		13	14	1,01	0,96	0,54	2,1	0,42	41,62	0,11
		26	6	1,03	1,10	0,65	1,33	0,26	24,93	0,10
		52	2	0,93	0,93	0,85	1	0,11	11,47	0,08
	Grupo 1	0	27	0,70	0,65	0,29	1,4	0,27	38,25	0,05
		3	24	0,92	0,92	0,29	1,64	0,32	34,46	0,06
		13	13	0,95	0,88	0,38	1,77	0,46	47,97	0,13
		26	4	1,27	1,46	0,60	1,58	0,46	35,78	0,23
		52	5	1,26	0,80	0,70	2,1	0,69	54,21	0,31

Tabela A.6 – Estatísticas descritivas das variáveis relacionadas à função diastólica, para cada grupo.

		Tempo	n	Média	Mediana	Mín	Máx	DP	CV	ErroPadrão
Stress Diastólico	Grupo 0	0	28	8,85	8,66	3,50	13,8	2,61	29,53	0,49
		3	21	8,66	7,85	3,00	17,2	3,18	36,74	0,69
		13	14	7,61	7,34	2,15	13,7	3,14	41,29	0,84
		26	6	7,16	8,60	2,20	9,21	2,84	39,65	1,16
		52	2	8,01	8,01	7,70	8,32	0,44	5,47	0,31
	Grupo 1	0	26	8,73	8,25	5,31	17,36	2,66	30,53	0,52
		3	24	8,35	8,08	4,04	12,95	2,11	25,22	0,43
		13	13	9,16	9,02	5,84	13,6	2,13	23,23	0,59
		26	4	9,32	9,08	8,20	10,9	1,14	12,29	0,57
		52	5	8,23	7,80	7,59	9,64	0,88	10,64	0,39
TRIV (s)	Grupo 0	0	29	0,07	0,06	0,02	0,15	0,03	51,41	0,01
		3	21	0,06	0,06	0,01	0,15	0,04	58,59	0,01
		13	14	0,07	0,07	0,03	0,12	0,03	47,73	0,01
		26	6	0,07	0,08	0,02	0,11	0,04	51,88	0,01
		52	2	0,09	0,09	0,04	0,14	0,07	78,57	0,05
	Grupo 1	0	27	0,07	0,06	0,03	0,16	0,03	48,18	0,01
		3	24	0,07	0,06	0,03	0,14	0,03	43,80	0,01
		13	13	0,05	0,05	0,01	0,11	0,03	50,63	0,01
		26	4	0,11	0,09	0,06	0,18	0,05	51,87	0,03
		52	5	0,07	0,06	0,05	0,13	0,03	46,48	0,01
Velocidade da Onda E (m/s)	Grupo 0	0	28	0,89	0,89	0,31	1,36	0,26	28,90	0,05
		3	21	1,01	0,96	0,52	1,5	0,28	27,54	0,06
		13	14	0,99	0,96	0,60	1,52	0,26	26,21	0,07
		26	6	0,87	0,86	0,58	1,14	0,20	23,12	0,08
		52	2	0,83	0,83	0,75	0,91	0,11	13,63	0,08
	Grupo 1	0	27	0,97	0,91	0,46	1,53	0,33	34,25	0,06
		3	24	0,89	0,89	0,46	1,5	0,28	31,98	0,06
		13	13	0,93	0,92	0,37	1,77	0,35	37,47	0,10
		26	4	0,85	0,84	0,50	1,22	0,31	37,08	0,16
		52	5	0,95	1,10	0,50	1,3	0,33	34,37	0,15
Tempo de Desac. da Onda E (ms)	Grupo 0	0	29	87,74	80,00	55,00	160	27,21	31,02	5,05
		3	20	92,95	81,00	50,00	156	31,11	33,47	6,96
		13	14	96,25	91,00	60,00	150	30,58	31,77	8,17
		26	6	108,33	107,50	77,00	146	25,09	23,16	10,24
		52	2	73,50	73,50	60,00	87	19,09	25,98	13,50
	Grupo 1	0	27	87,41	87,00	50,00	120	20,73	23,72	3,99
		3	23	92,00	84,00	60,00	140	21,83	23,73	4,55
		13	13	96,46	90,00	40,00	180	35,08	36,37	9,73
		26	4	92,25	93,00	67,00	116	20,82	22,57	10,41
		52	5	101,00	105,00	80,00	130	21,33	21,12	9,54

Tabela A.7 – Tabela de frequência de transição entre classes funcionais e de mortes, para instantes de tempos consecutivos e para cada grupo, em relação ao total geral de animais vivos no intervalo de tempo considerado (valores absolutos e respectivas porcentagens).

Grupo 0								Grupo 1							
$t_0 \setminus t_1$	I	II	III	IV	Total	†		$t_0 \setminus t_1$	I	II	III	IV	Total	†	
I	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0		I	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)	0	
II	2 (9,5%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (14,3%)	0		II	1 (4,2%)	3 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (16,7%)	0	
III	0 (0,0%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)	0 (0,0%)	4 (19,0%)	0		III	4 (16,7%)	4 (16,7%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	9 (37,5%)	0	
IV	0 (0,0%)	5 (23,8%)	4 (19,0%)	4 (19,0%)	13 (61,9%)	8		IV	0 (0,0%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	10 (41,7%)	3	
Total	3 (14,3%)	7 (33,3%)	7 (33,3%)	4 (19,0%)	21 (100%)	8		Total	6 (25,0%)	14 (58,3%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	24 (100%)	3	
$t_1 \setminus t_2$	I	II	III	IV	Total	†		$t_1 \setminus t_2$	I	II	III	IV	Total	†	
I	2 (14,3%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (21,4%)	0		I	3 (23,1%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (30,8%)	2	
II	0 (0,0%)	4 (28,6%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	5 (35,7%)	2		II	0 (0,0%)	7 (53,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (53,8%)	6	
III	0 (0,0%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	4 (28,6%)	3		III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	2	
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,1%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)	2		IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0	
Total	2 (14,3%)	7 (50,0%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	14 (100%)	7		Total	3 (23,1%)	8 (61,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	13 (100%)	10	
$t_2 \setminus t_3$	I	II	III	IV	Total	†		$t_2 \setminus t_3$	I	II	III	IV	Total	†	
I	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1		I	2 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	1	
II	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	5		II	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (50,0%)	6	
III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	0		III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2	
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	2		IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	
Total	1 (16,7%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	6 (100%)	8		Total	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (100%)	9	
$t_3 \setminus t_4$	I	II	III	IV	Total	†		$t_3 \setminus t_4$	I	II	III	IV	Total	†	
I	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0		I	2 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	1	
II	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0		II	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0	
III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3		III	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1		IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0	
Total	1 (50,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)	4		Total	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100%)	1	

† = Morte no intervalo de tempo considerado

Tabela A.8 – Tabela de correlações (com o nível descritivo do correspondente teste de hipótese da correlação nula).

	FS	Dist. E-septo	Ind.Cardíaco	StressSist	TEVEI	VCFI	StressDiast	TRIV	Vel.OndaE
Dist.E-septo	-0,345 (0,009)								
Ind.Cardíaco	0,242 (0,073)	0,023 (0,869)							
StressSist	-0,427 (0,001)	0,598 (0,000)	-0,110 (0,422)						
TEVEI	0,007 (0,958)	-0,113 (0,407)	-0,056 (0,680)	-0,137 (0,320)					
VCFI	0,716 (0,000)	-0,227 (0,093)	0,139 (0,308)	-0,232 (0,088)	-0,034 (0,806)				
Str.Diast	-0,076 (0,583)	0,337 (0,012)	-0,090 (0,515)	0,665 (0,000)	0,067 (0,625)	0,031 (0,823)			
TRIV	-0,152 (0,263)	0,118 (0,386)	0,361 (0,006)	0,021 (0,879)	0,181 (0,182)	-0,161 (0,235)	-0,132 (0,338)		
Vel.OndaE	0,169 (0,212)	0,005 (0,972)	-0,172 (0,205)	0,111 (0,421)	-0,029 (0,835)	0,230 (0,088)	0,189 (0,166)	-0,234 (0,083)	
T.Des.OndaE	0,107 (0,432)	0,044 (0,748)	-0,172 (0,204)	-0,105 (0,444)	-0,037 (0,787)	0,103 (0,448)	-0,042 (0,761)	-0,164 (0,228)	0,033 (0,809)



Variáveis significativamente correlacionadas positivamente



Variáveis significativamente correlacionadas negativamente

Tabela A.9 – Estimativas e níveis descritivos dos modelos ajustados.

Variável	Fonte de Variação	Estimativa	Erro Padrão	p-valor	
log(FS)	Intercepto	2,7306	0,0593	0,0000	*
	Tempo	0,0044	0,0020	0,0354	
	Grupo	0,0989	0,0831	0,2391	
raiz(Distância do E-Septo)	Intercepto	1,3971	0,0446	0,0000	
	Tempo	-0,0011	0,0014	0,4537	
	Grupo	-0,0295	0,0615	0,6331	
raiz(Índice Cardíaco)	Intercepto	1,5258	0,0539	0,0000	
	Tempo	0,0026	0,0021	0,2147	
	Grupo	-0,0537	0,0735	0,4681	
log(Stress Sistólico)	Intercepto	1,6144	0,0489	0,0000	*
	Tempo	-0,0033	0,0014	0,0179	
	Grupo	-0,0204	0,0675	0,7639	
log(TEVEI)	Intercepto	5,4011	0,0151	0,0000	
	Tempo	0,0004	0,0008	0,6380	
	Grupo	0,0494	0,0198	0,0158	
raiz(VCFI)	Intercepto	0,8820	0,0318	0,0000	*
	Tempo	0,0050	0,0016	0,0023	
	Grupo	-0,0101	0,0432	0,8164	
log(Stress Diastólico)	Intercepto	2,1043	0,0579	0,0000	*
	Tempo	-0,0037	0,0015	0,0145	
	Grupo	0,0265	0,0800	0,7419	
TRIV	Intercepto	0,0662	0,0048	0,0000	
	Tempo	0,0001	0,0003	0,7483	
	Grupo	-0,0018	0,0060	0,7685	
raiz(Velocidade da Onda E)	Intercepto	0,9584	0,0263	0,0000	
	Tempo	0,0001	0,0008	0,9397	
	Grupo	-0,0072	0,0358	0,8423	
log(Tempo de Desac. da Onda E)	Intercepto	4,4618	0,0485	0,0000	
	Tempo	0,0025	0,0022	0,2485	
	Grupo	-0,0011	0,0659	0,9868	

* Efeito significativo ao nível de significância de 10%.

Tabela A.10 – Correlações amostrais entre as covariáveis e o tempo (rho) e níveis descritivos do teste de proporcionalidade das taxas de falha utilizando resíduos de Schoenfeld.

Covariável	rho	p-valor
Sexo	-0,022	0,874
RaçaDob	-0,090	0,515
RaçaOutras	-0,107	0,479
Idade	0,003	0,985
CFII	0,143	0,372
CFIII	0,168	0,278
CFIV	-0,025	0,881
Índice Cardíaco	-0,039	0,741
GLOBAL		0,622

APÊNDICE B

Gráficos

Gráfico B.1 – Gráficos de perfis individuais e médio da FS (%) do grupo Controle, ao longo do tempo.

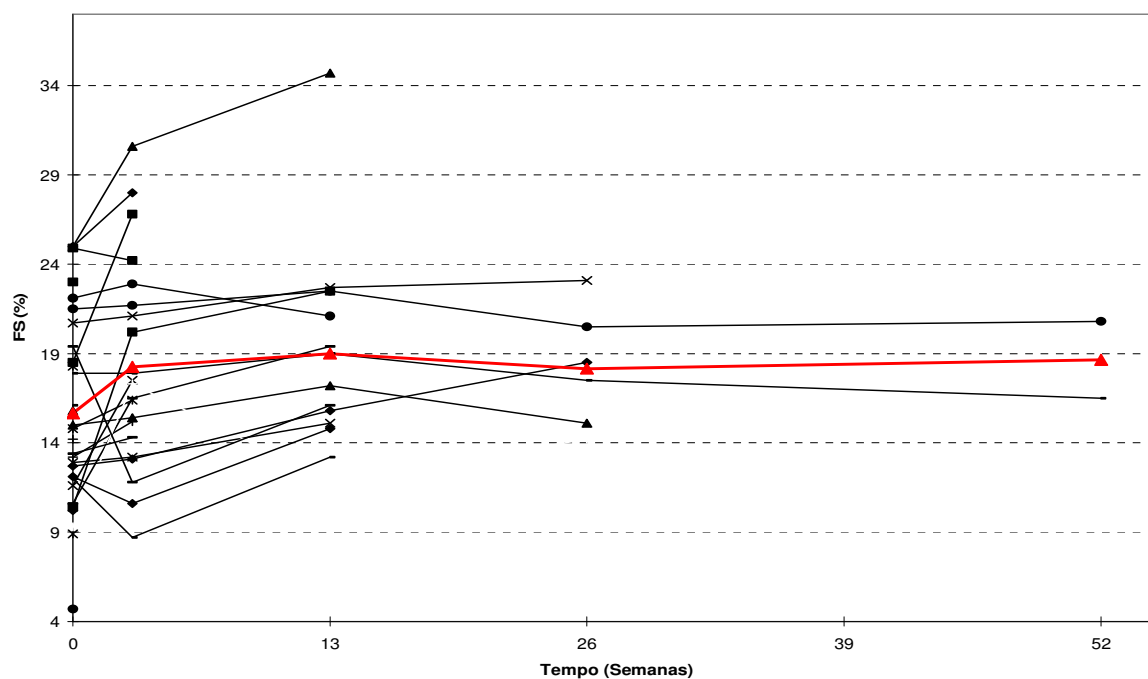


Gráfico B.2 – Gráficos de perfis individuais e médio da FS (%) do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

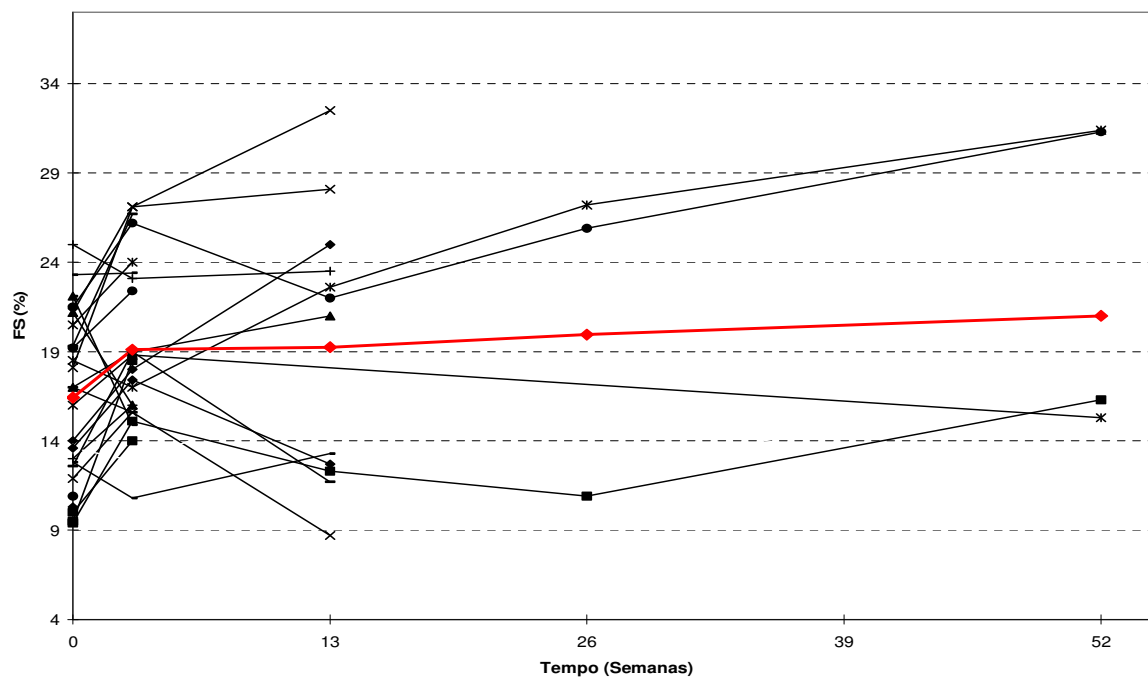


Gráfico B.3 – Gráficos de perfis individuais e médio da Distância E-septo (cm) do grupo Controle, ao longo do tempo.

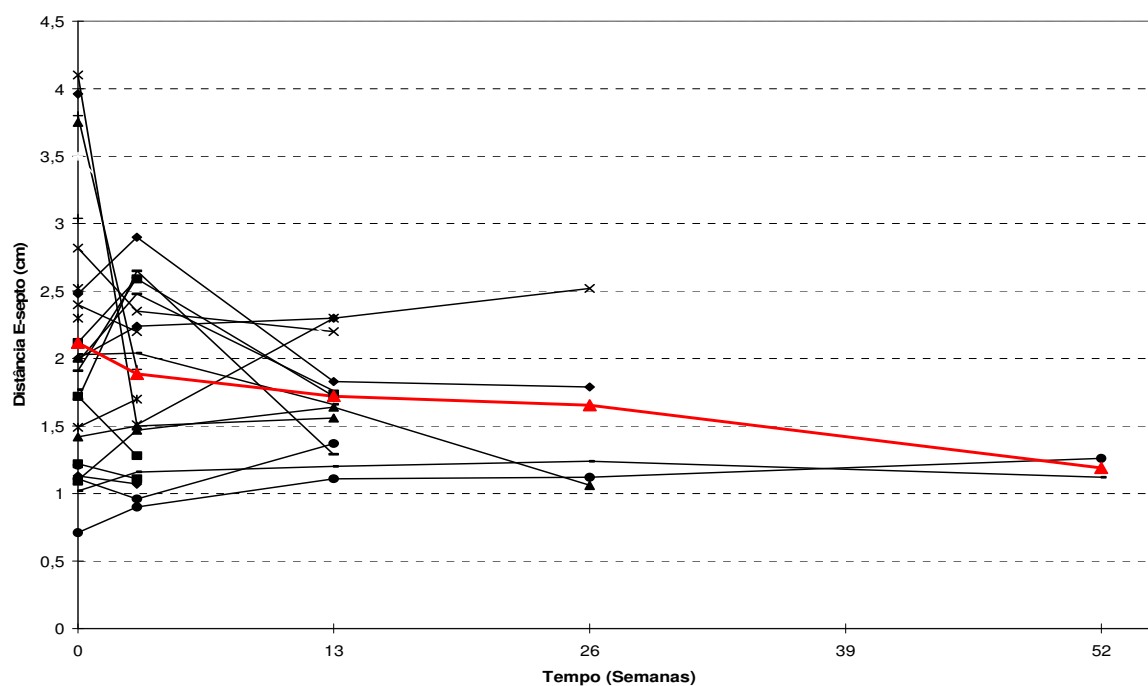


Gráfico B.4 – Gráficos de perfis individuais e médio da Distância E-septo (cm) do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

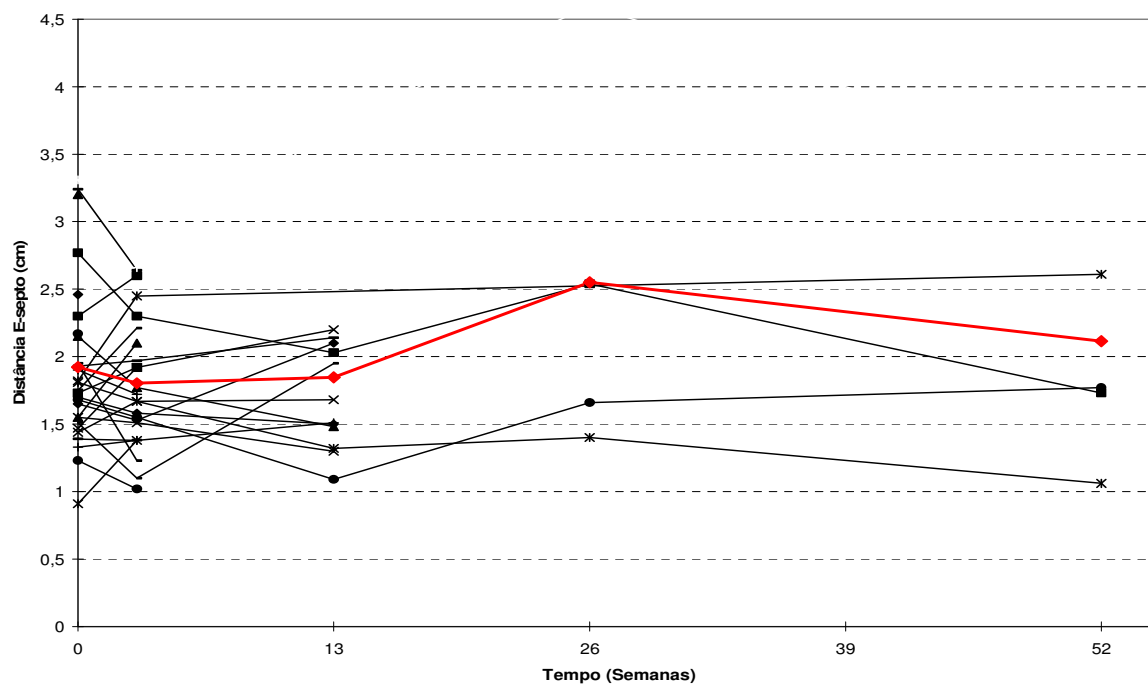


Gráfico B.5 – Gráficos de perfis individuais e médio do Índice Cardíaco (L/min) do grupo Controle, ao longo do tempo.

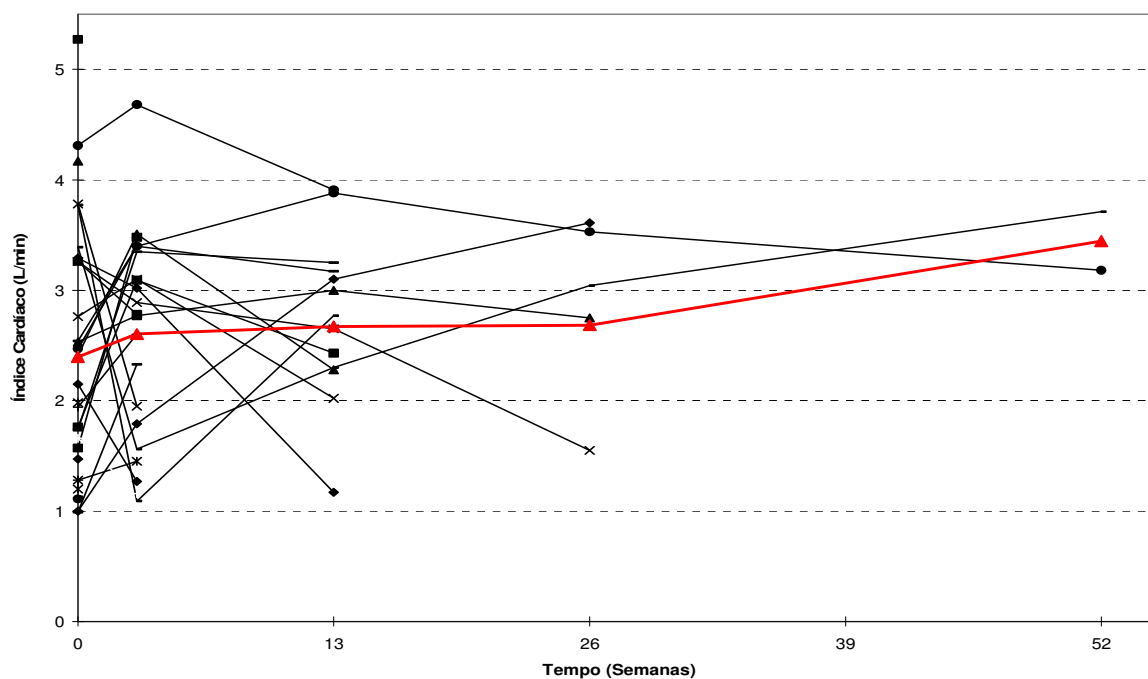


Gráfico B.6 – Gráficos de perfis individuais e médio do Índice Cardíaco (L/min) do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

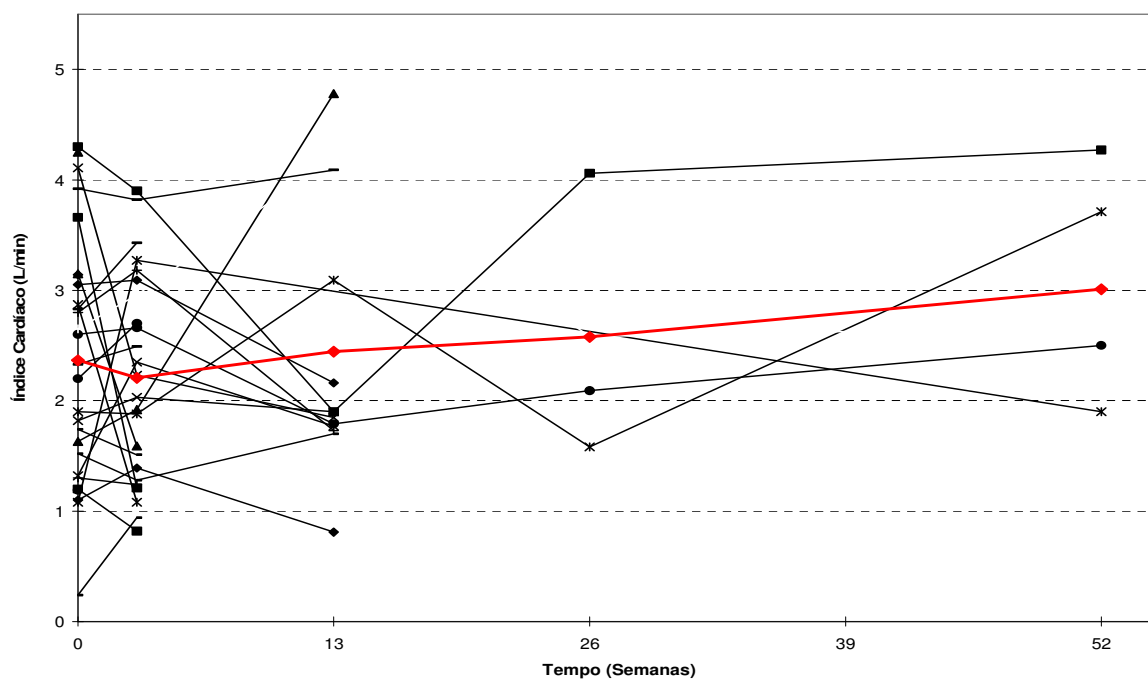


Gráfico B.7 – Gráficos de perfis individuais e médio do Stress Sistólico do grupo Controle, ao longo do tempo.

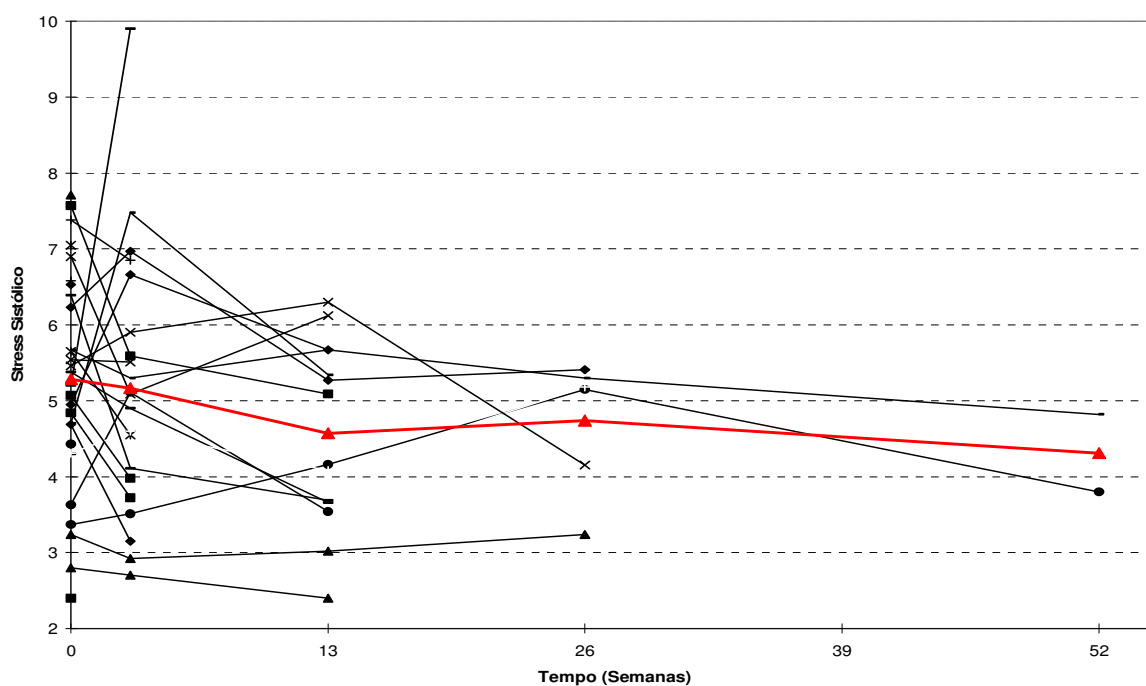


Gráfico B.8 – Gráficos de perfis individuais e médio do Stress Sistólico do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

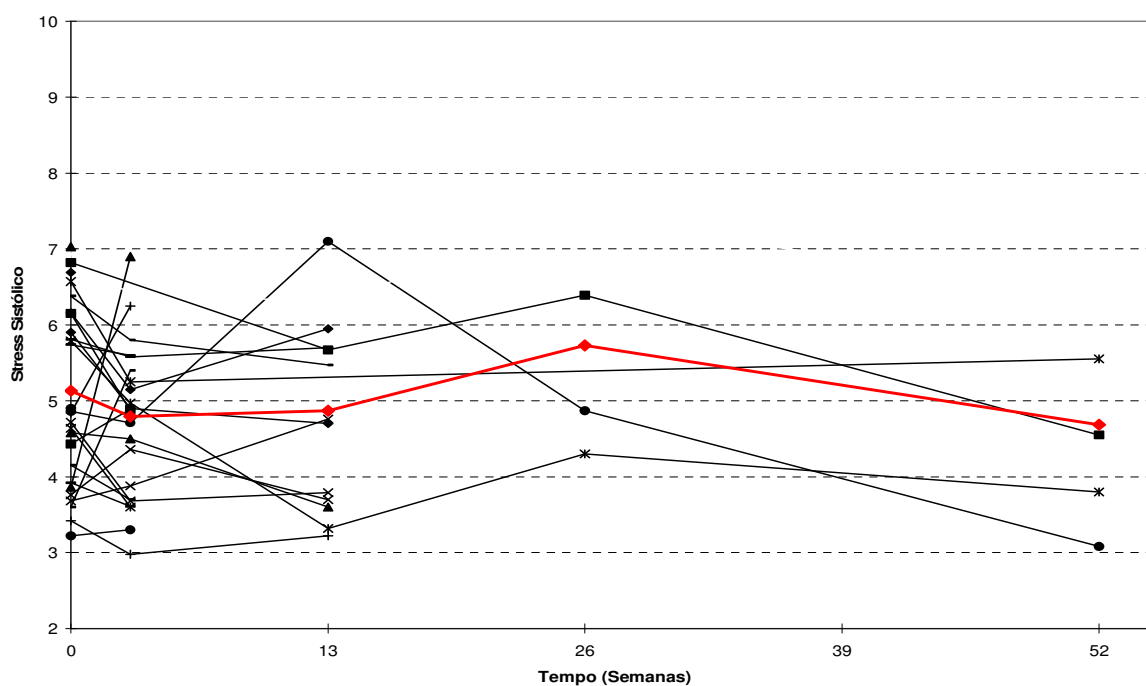


Gráfico B.9 – Gráficos de perfis individuais e médio do TEVEI (ms) do grupo Controle, ao longo do tempo.

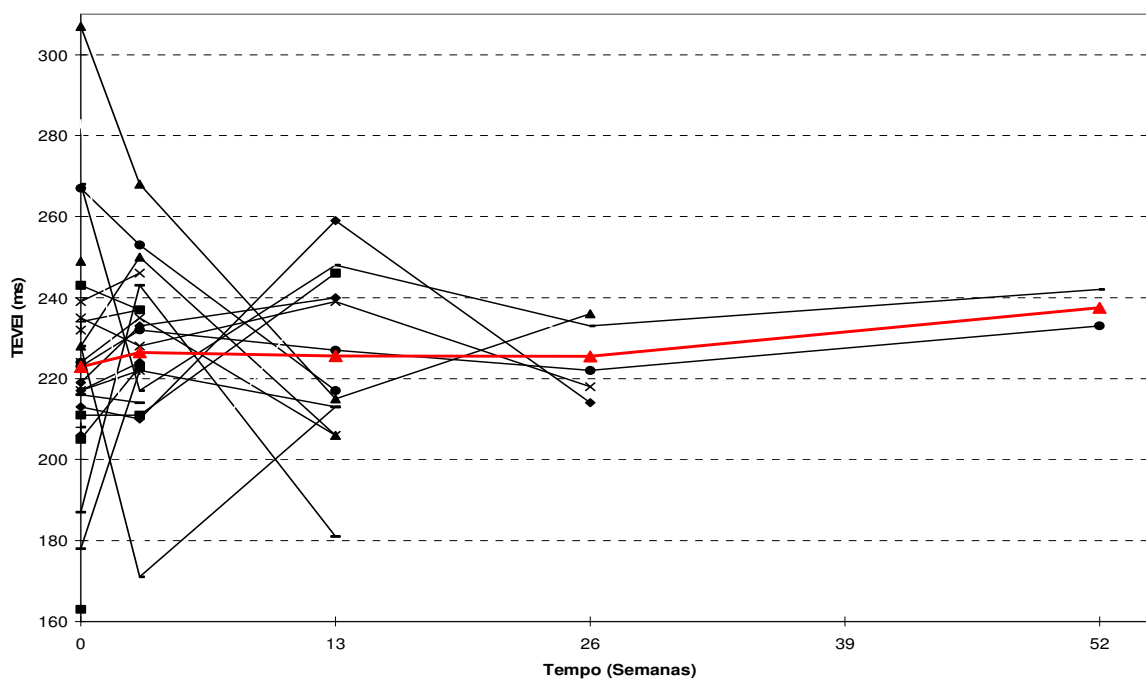


Gráfico B.10 – Gráficos de perfis individuais e médio do TEVEI (ms) do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

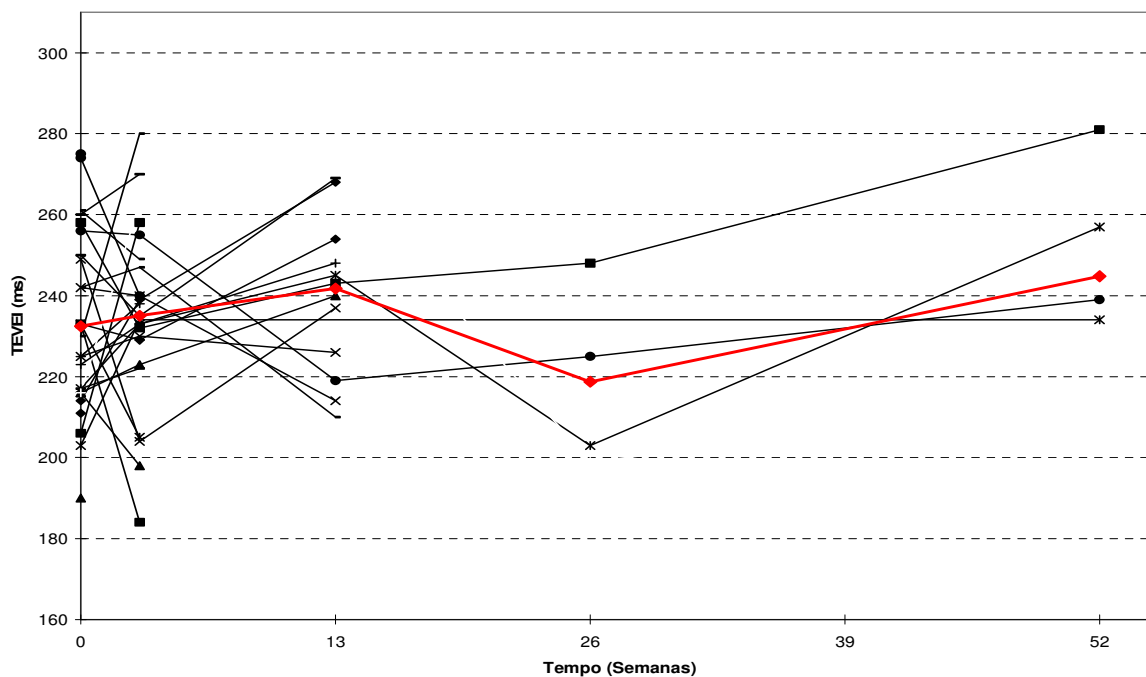


Gráfico B.11– Gráficos de perfis individuais e médio da VCFI (circ/s) do grupo Controle, ao longo do tempo.

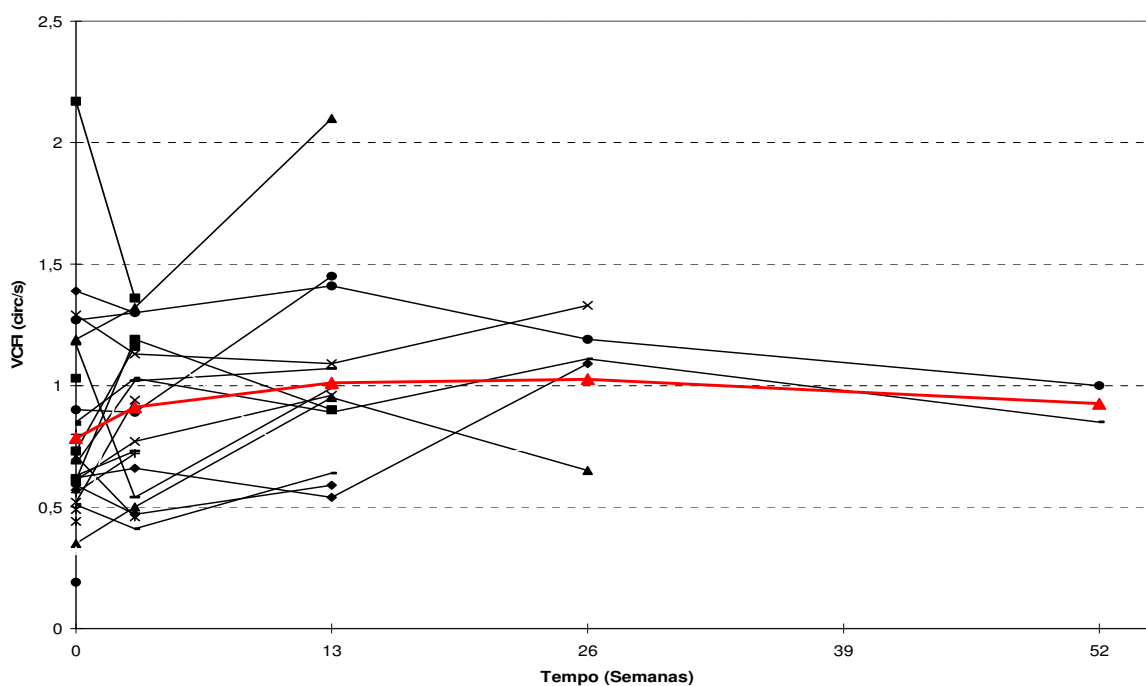


Gráfico B.12– Gráficos de perfis individuais e médio da VCFI (circ/s) do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

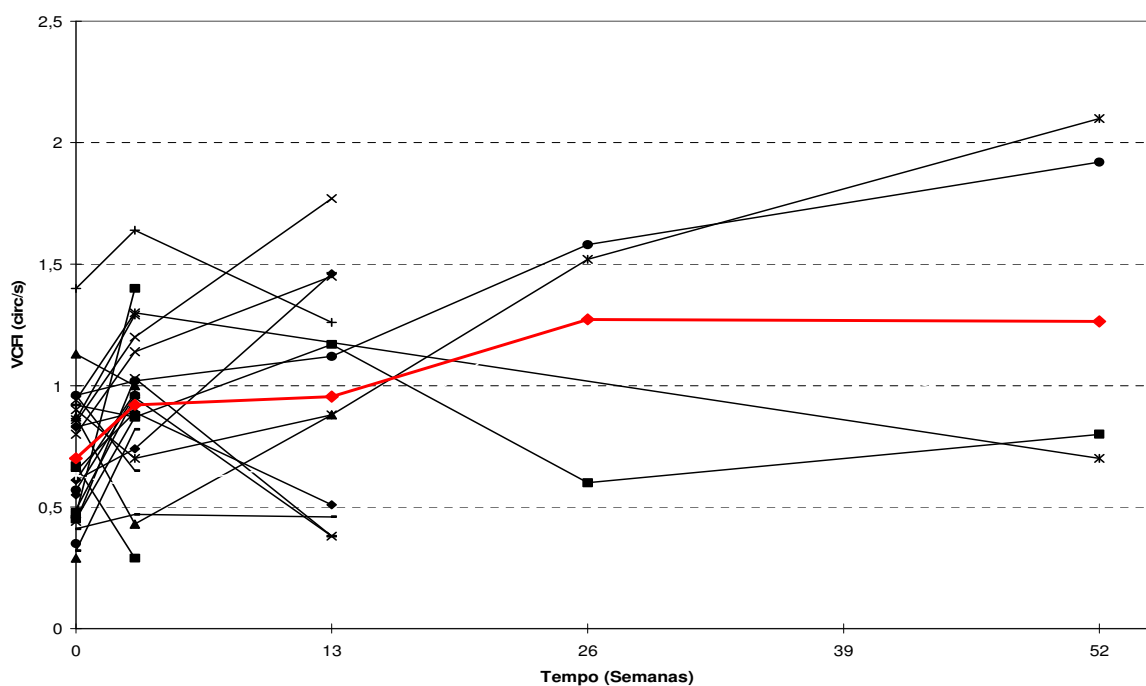


Gráfico B.13 – Gráficos de perfis individuais e médio do Stress Diastólico do grupo Controle, ao longo do tempo.

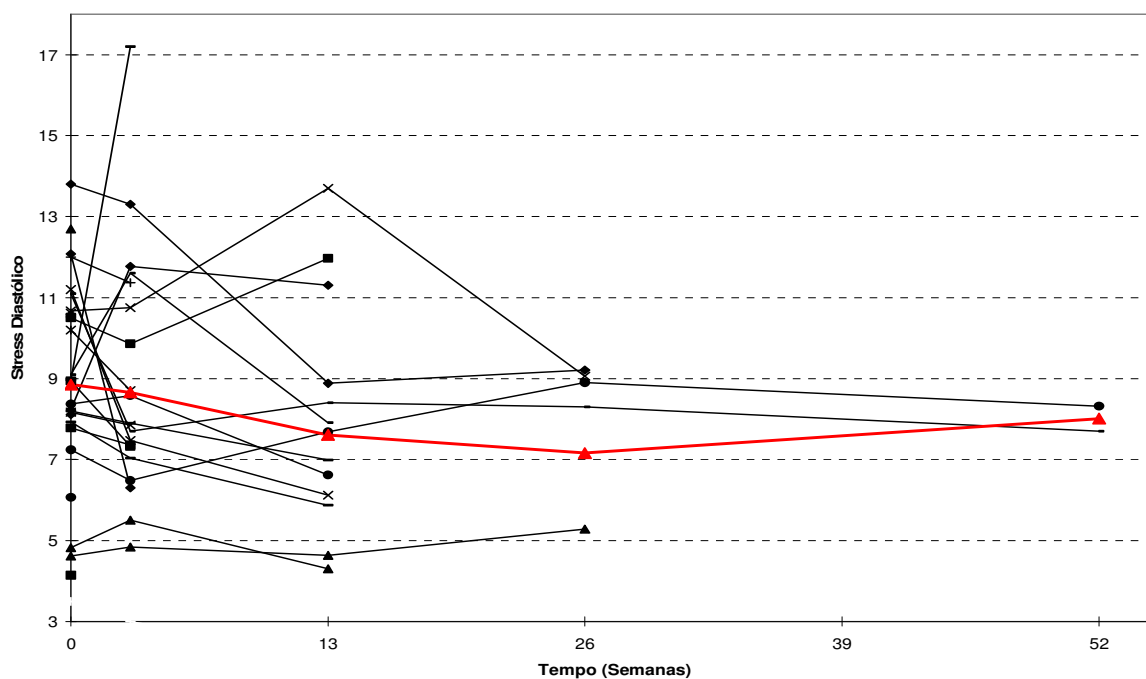


Gráfico B.14 – Gráficos de perfis individuais e médio do Stress Diastólico do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

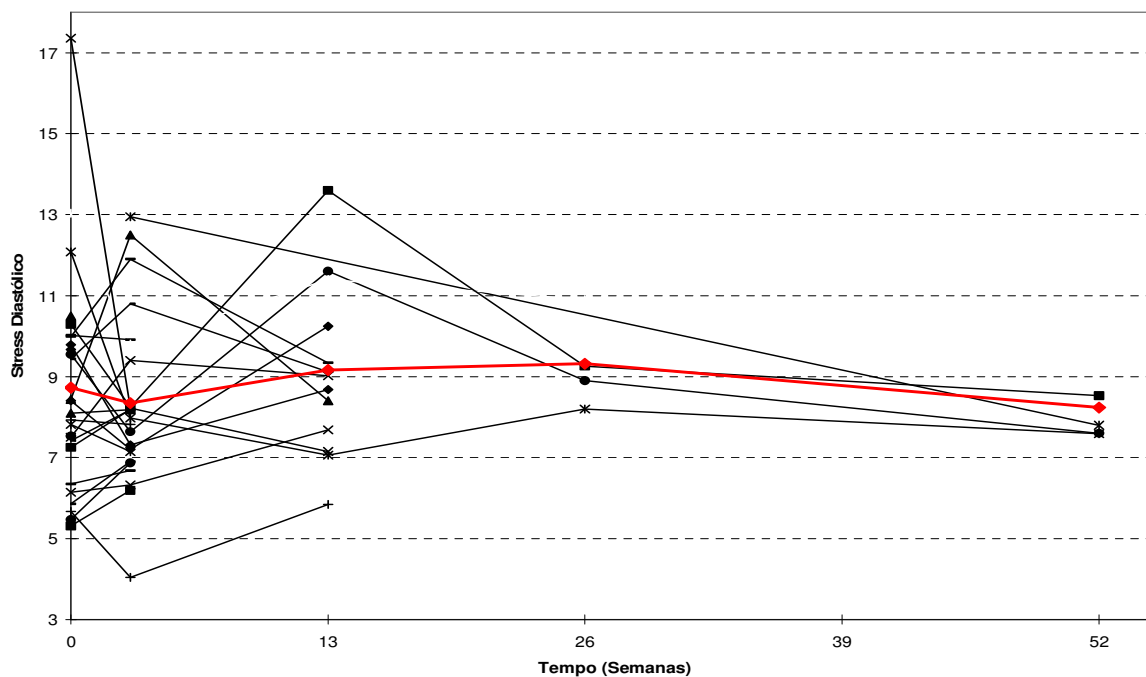


Gráfico B.15 – Gráficos de perfis individuais e médio do TRIV (s) do grupo Controle, ao longo do tempo.

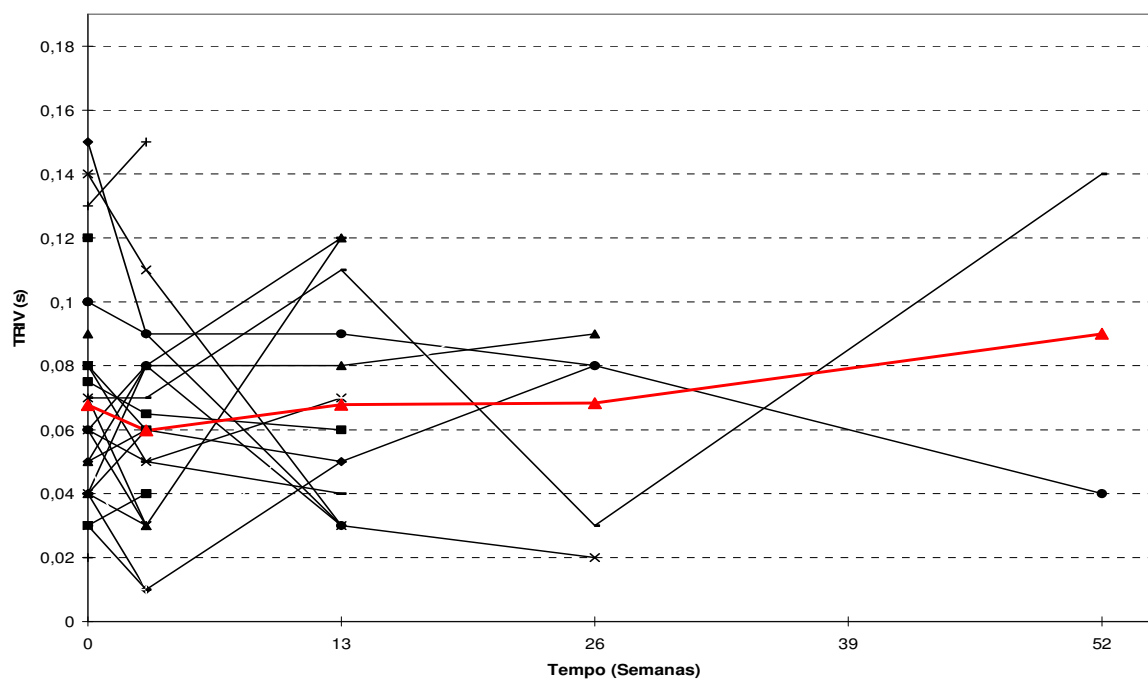


Gráfico B.16 – Gráficos de perfis individuais e médio do TRIV (s) do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

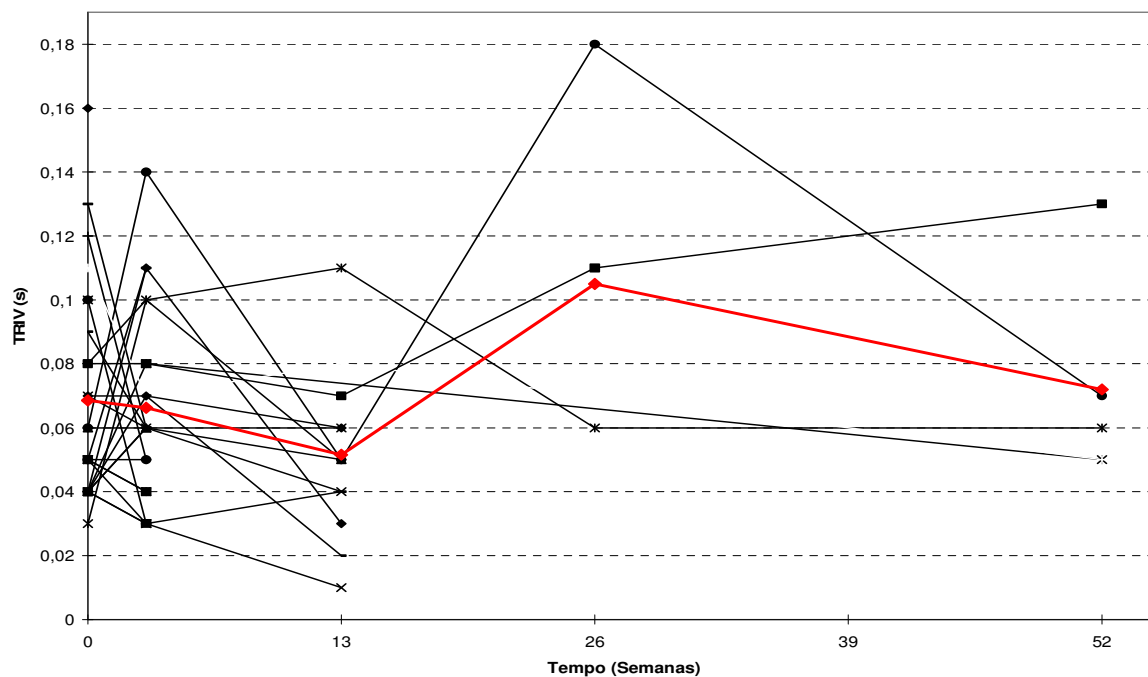


Gráfico B.17 – Gráficos de perfis individuais e médio da Velocidade da Onda E (ms) do grupo Controle, ao longo do tempo.

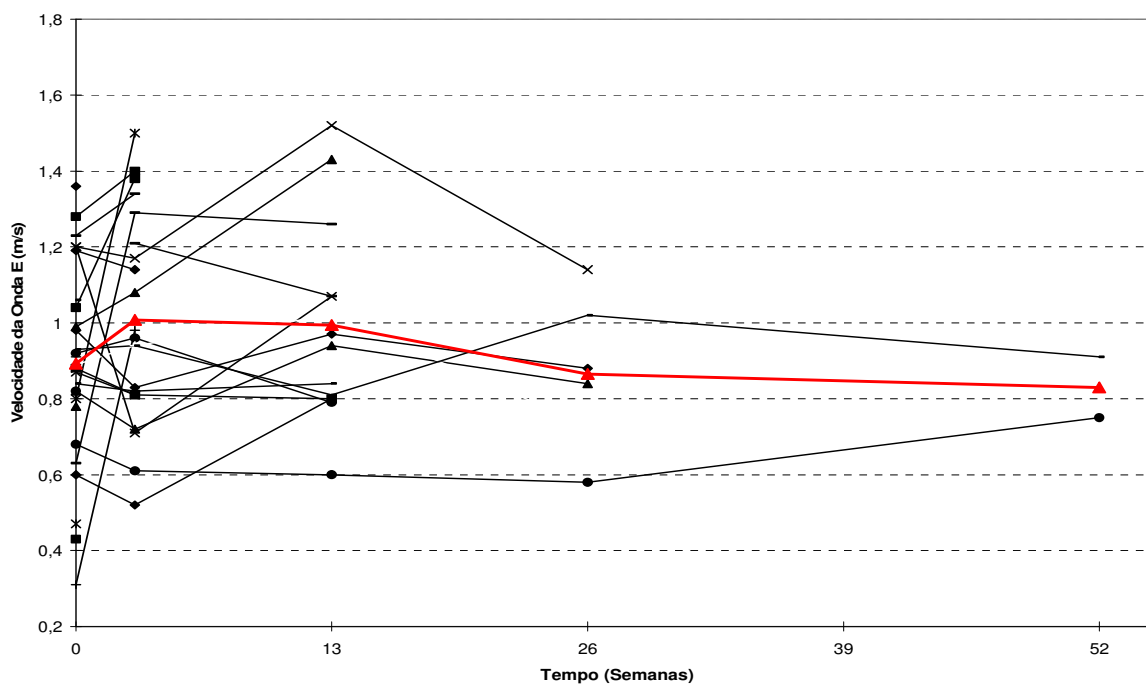


Gráfico B.18 – Gráficos de perfis individuais e médio da Velocidade da Onda E (ms) do grupo Carvedilol, ao longo do tempo.

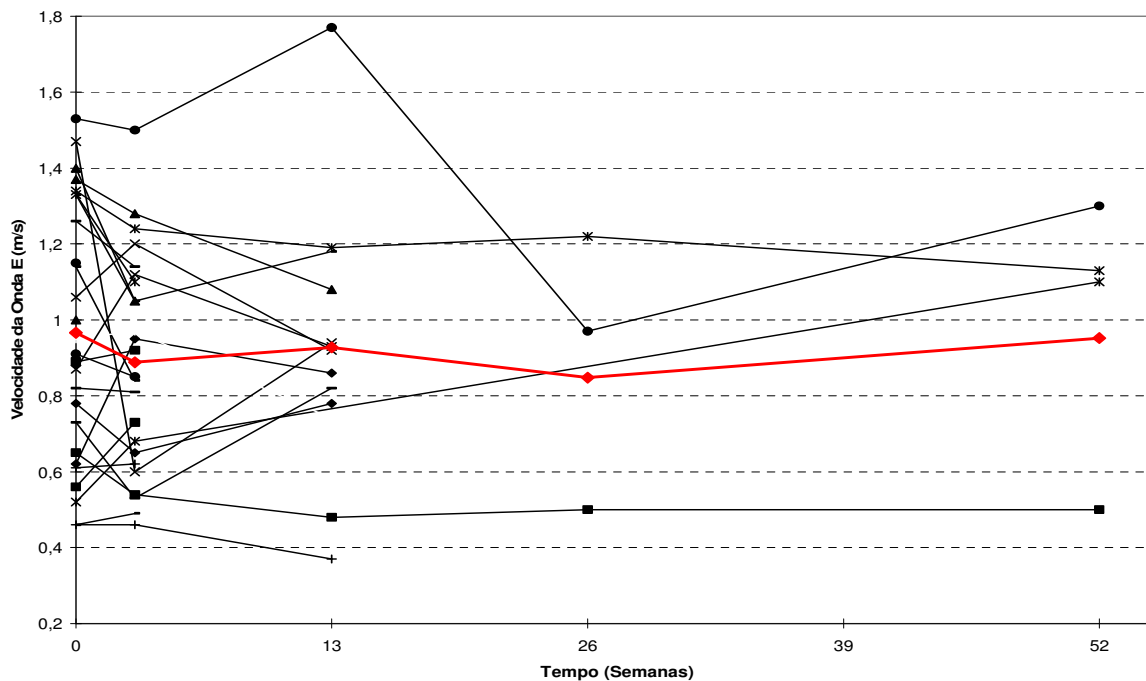


Gráfico B.19 – Gráficos de perfis individuais e médio do Tempo de Desaceleração da Onda E do grupo Controle, ao longo do tempo.

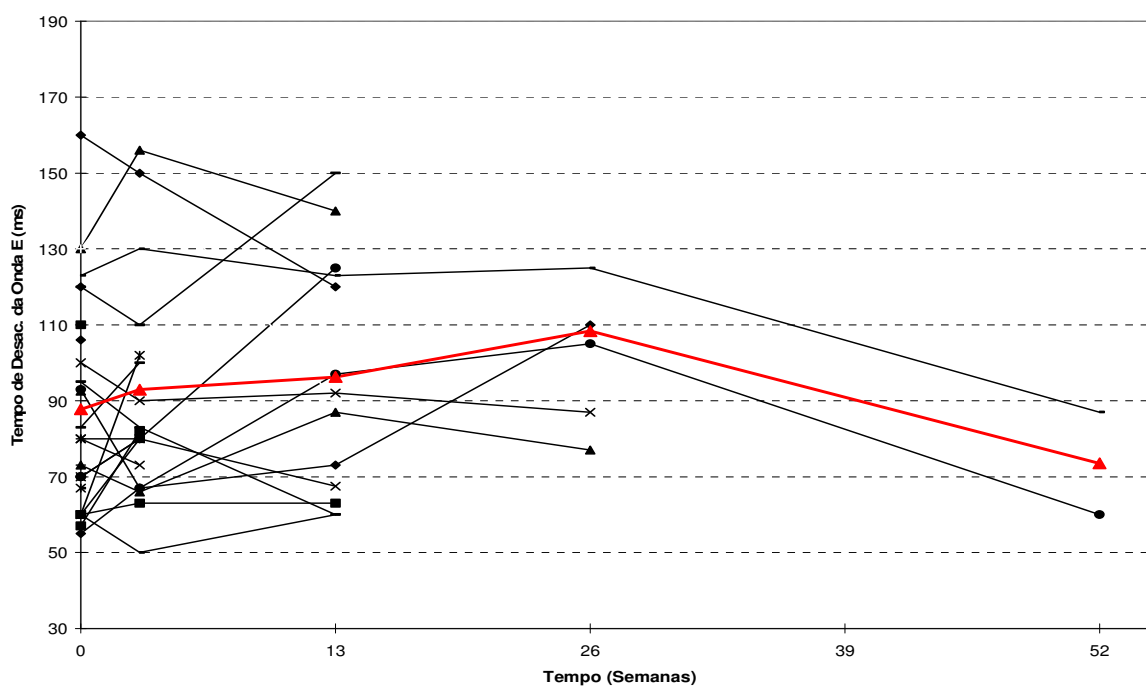


Gráfico B.20 – Gráficos de perfis individuais e médio do Tempo de Desaceleração da Onda E do grupo Controle, ao longo do tempo.

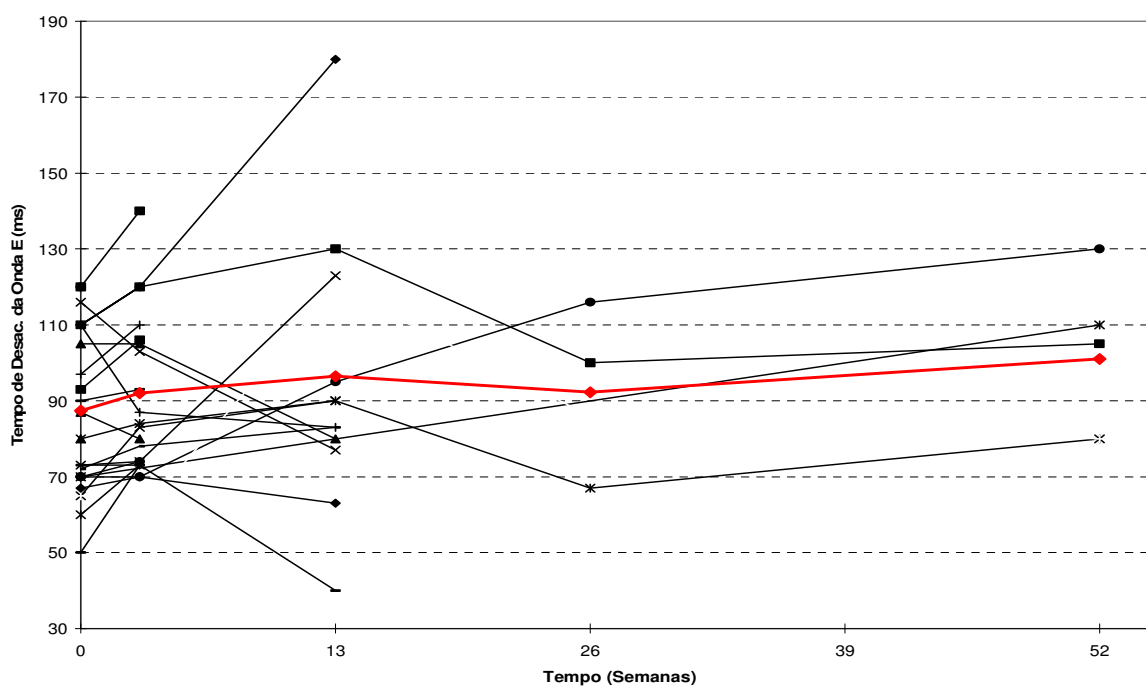


Gráfico B.21 – Gráficos de perfis médios da FS (%), ao longo do tempo, por grupo.

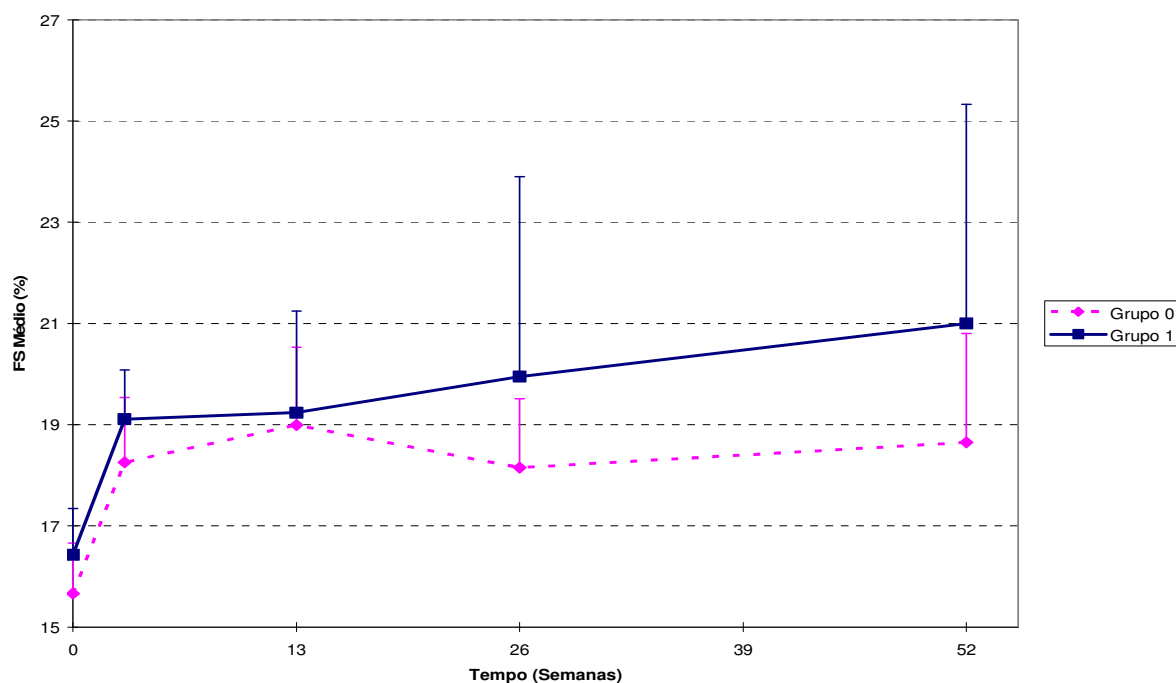


Gráfico B.22 – Gráficos de perfis médios da Distância E-septo (cm), ao longo do tempo, por grupo.

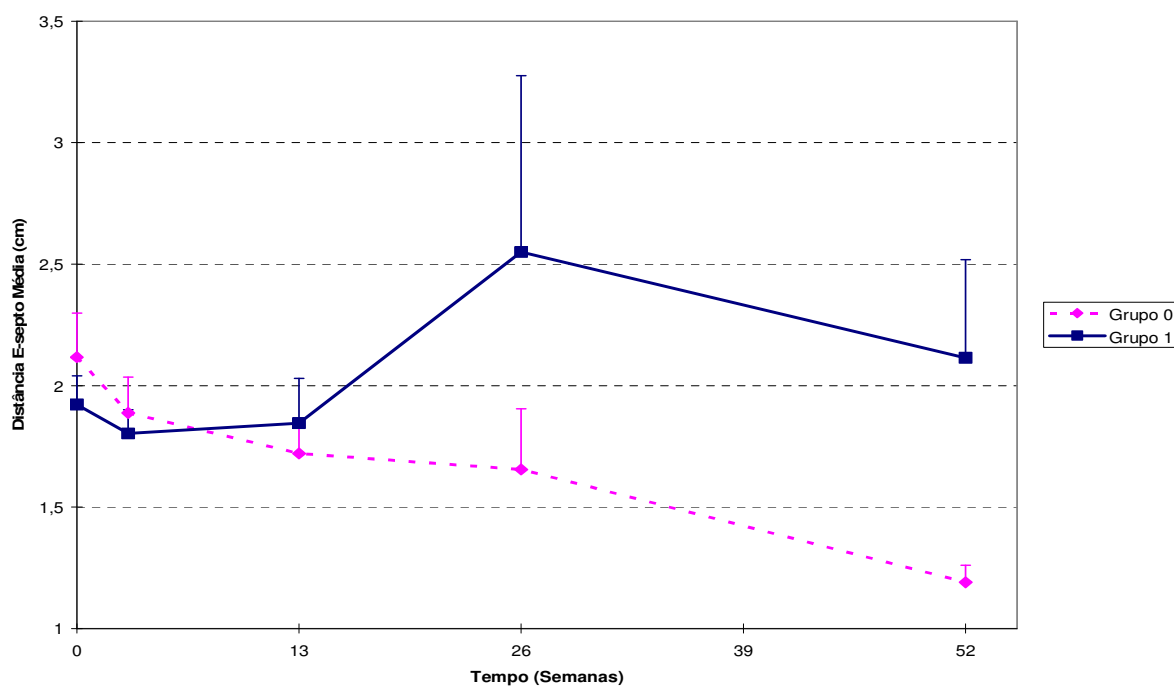


Gráfico B.23 – Gráficos de perfis médios do Índice Cardíaco (L/min), ao longo do tempo, por grupo.

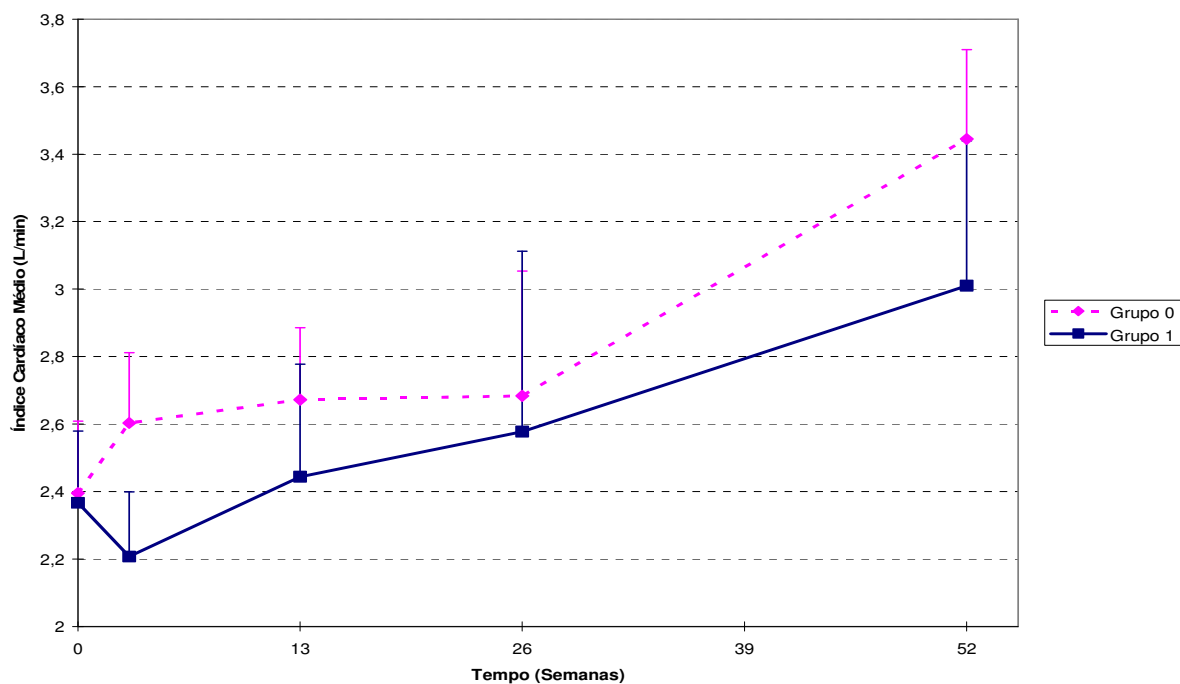


Gráfico B.24 – Gráficos de perfis médios do Stress Sistólico, ao longo do tempo, por grupo.

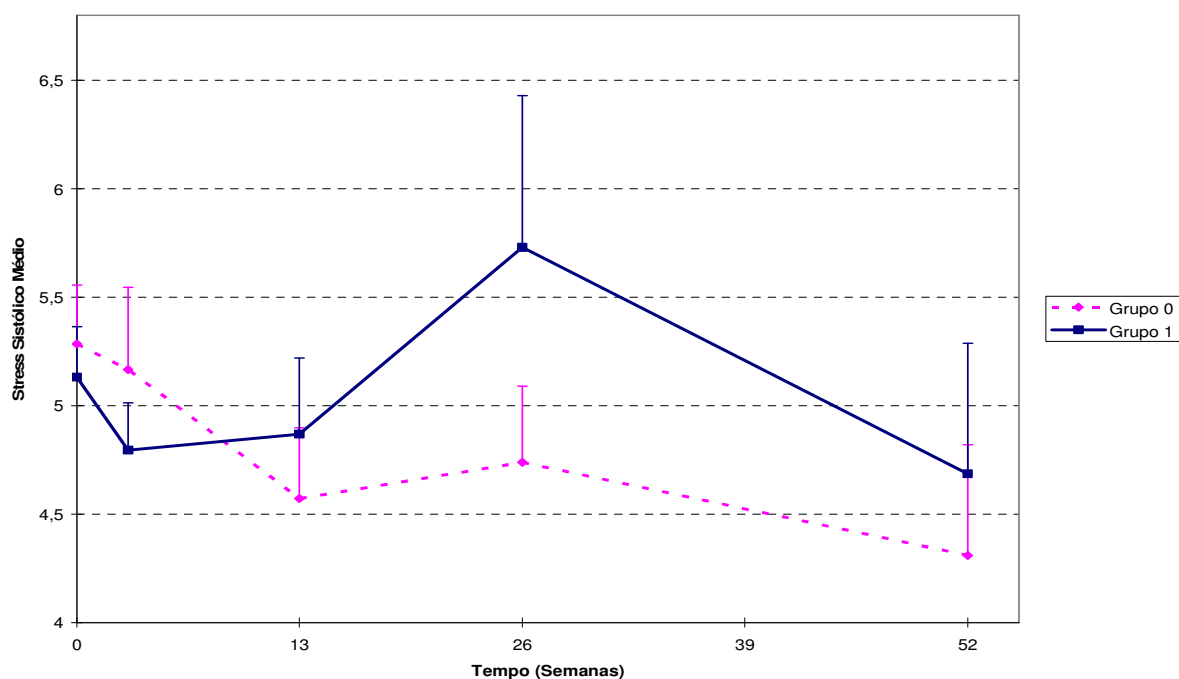


Gráfico B.25 – Gráficos de perfis médios do TEVEI (ms), ao longo do tempo, por grupo.

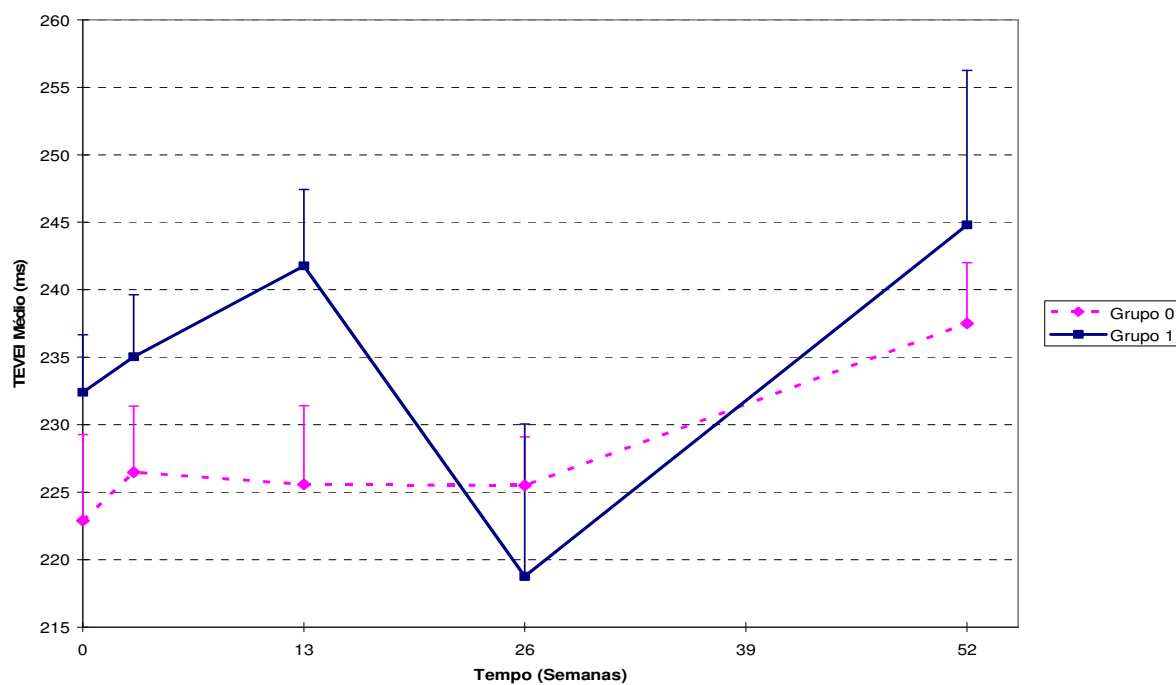


Gráfico B.26 – Gráficos de perfis médios da VCFI (circ/s), ao longo do tempo, por grupo.

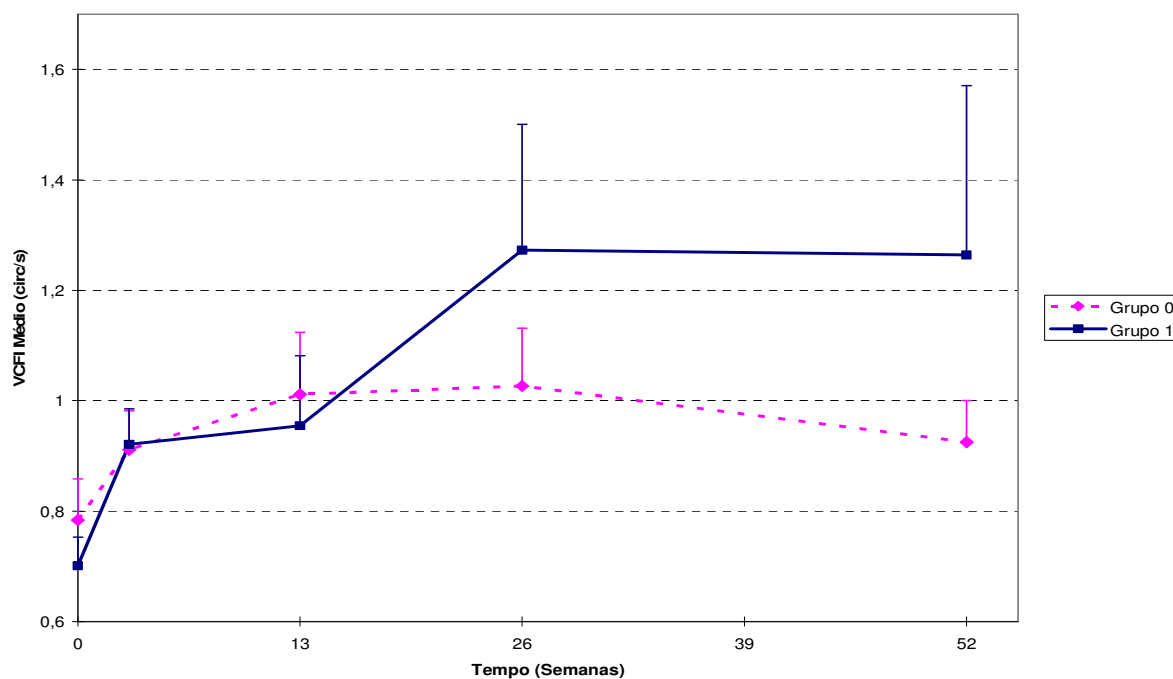


Gráfico B.27 – Gráficos de perfis médios do Stress Diastólico, ao longo do tempo, por grupo.

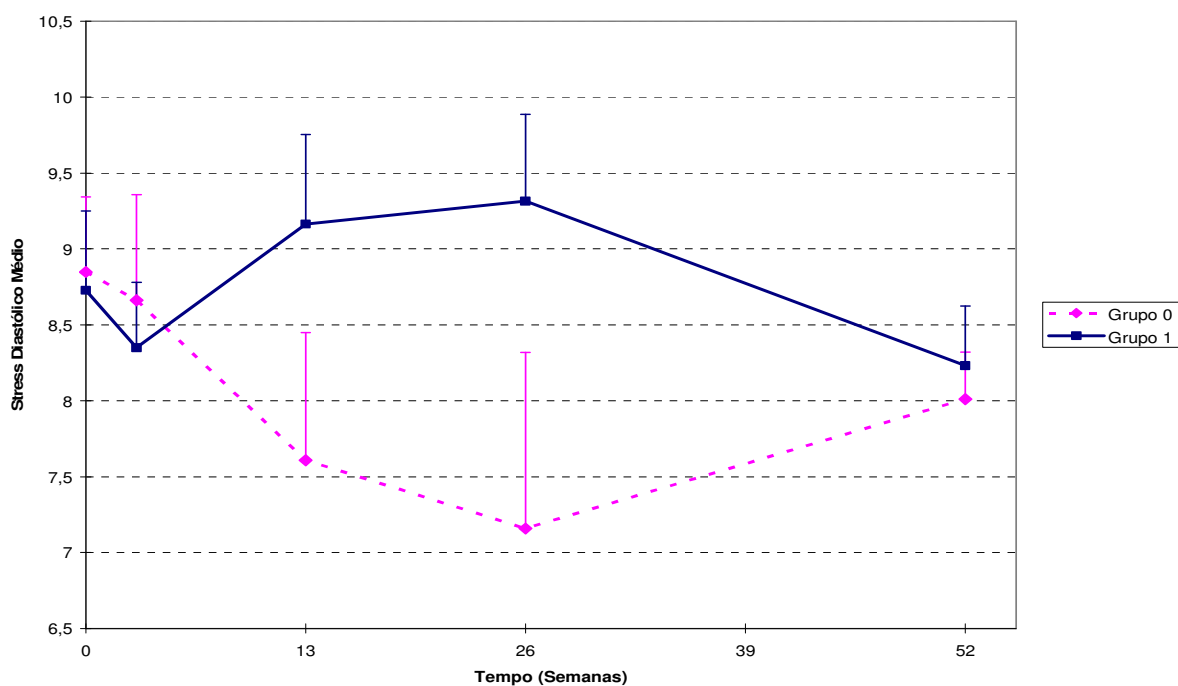


Gráfico B.28 – Gráficos de perfis médios do TRIV (s), ao longo do tempo, por grupo.

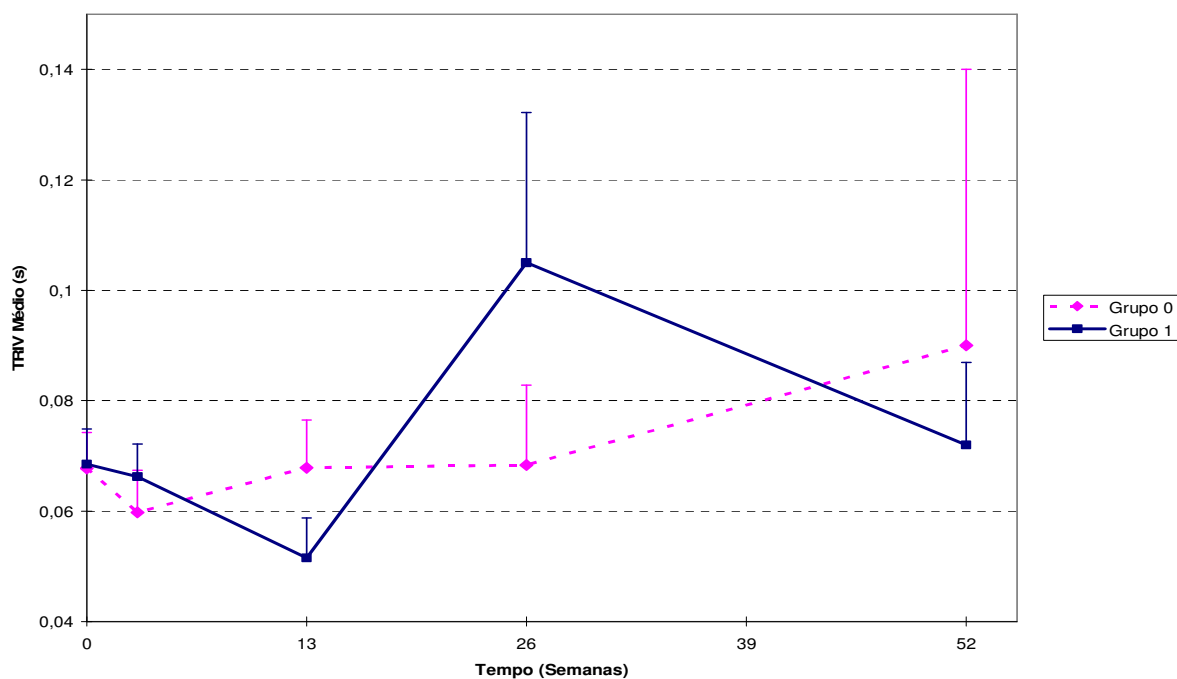


Gráfico B.29 – Gráficos de perfis médios da Velocidade da Onda E (ms), ao longo do tempo, por grupo.

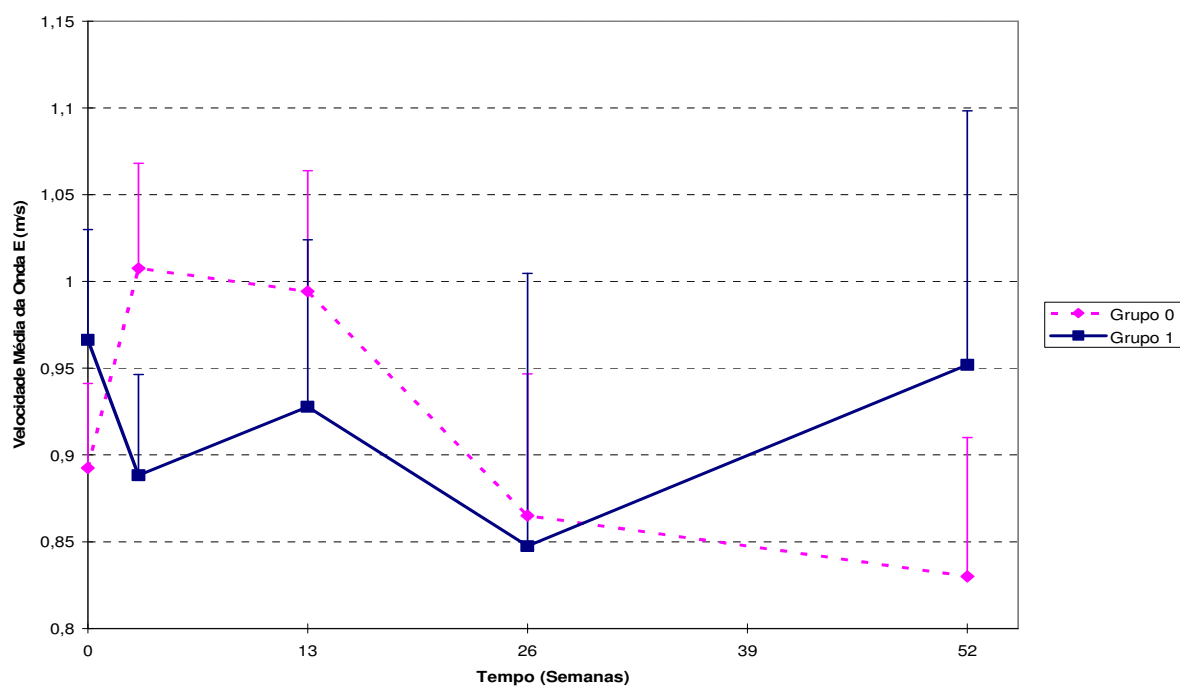


Gráfico B.30 – Gráficos de perfis médios do Tempo de Desaceleração da Onda E, ao longo do tempo, por grupo.

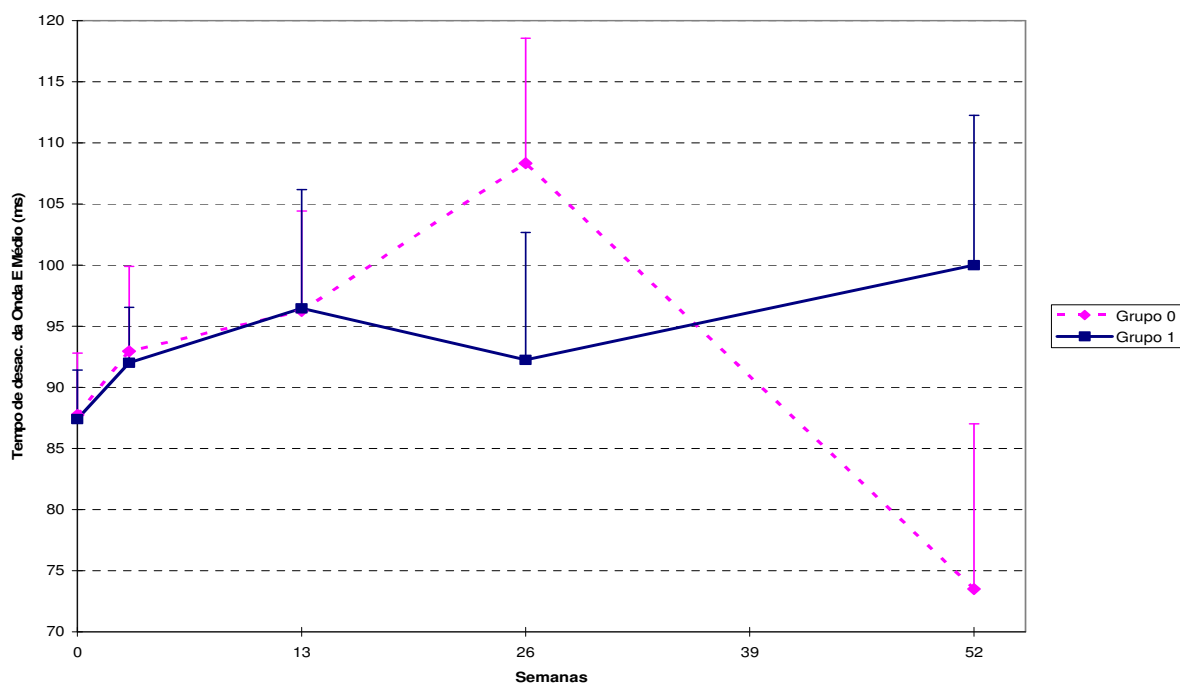


Gráfico B.31- Curva estimada pelo método de Kaplan-Meier de Sobrevivência, para cada grupo.

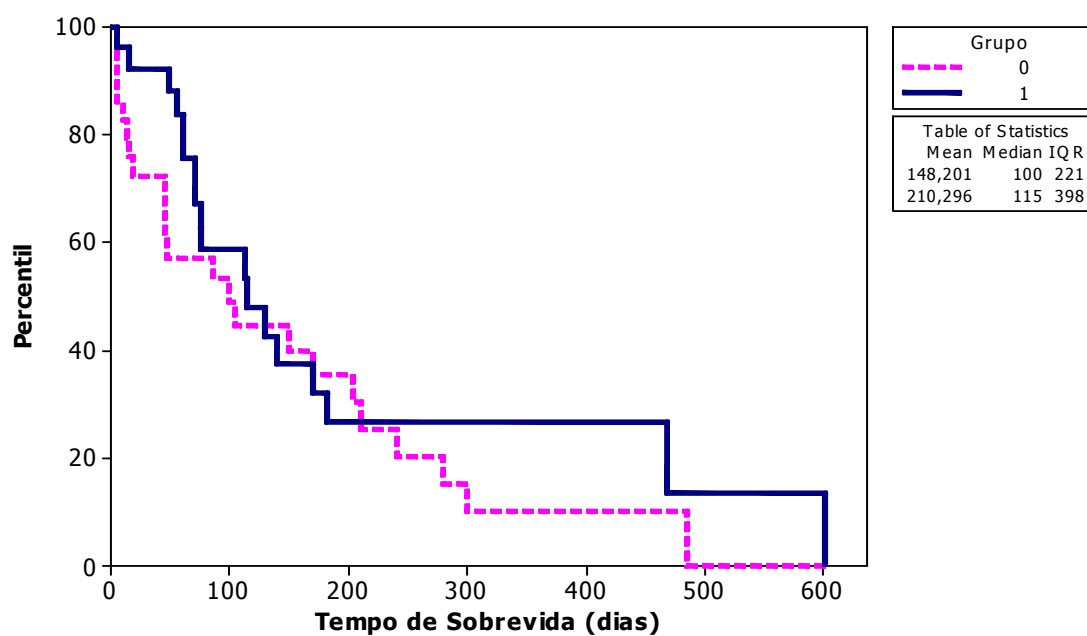


Gráfico B.32- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável FS.

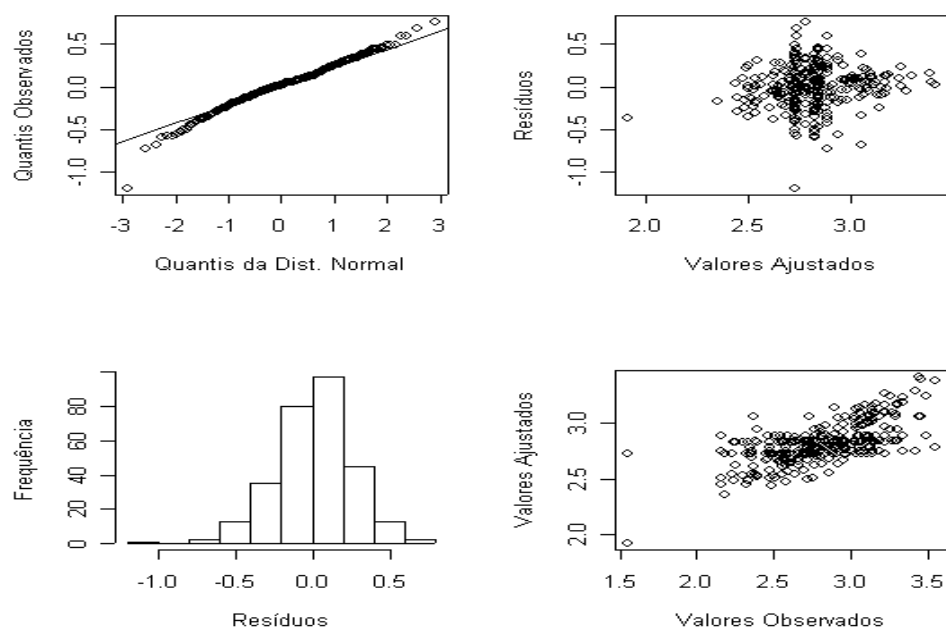


Gráfico B.33- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável Distância E-septo.

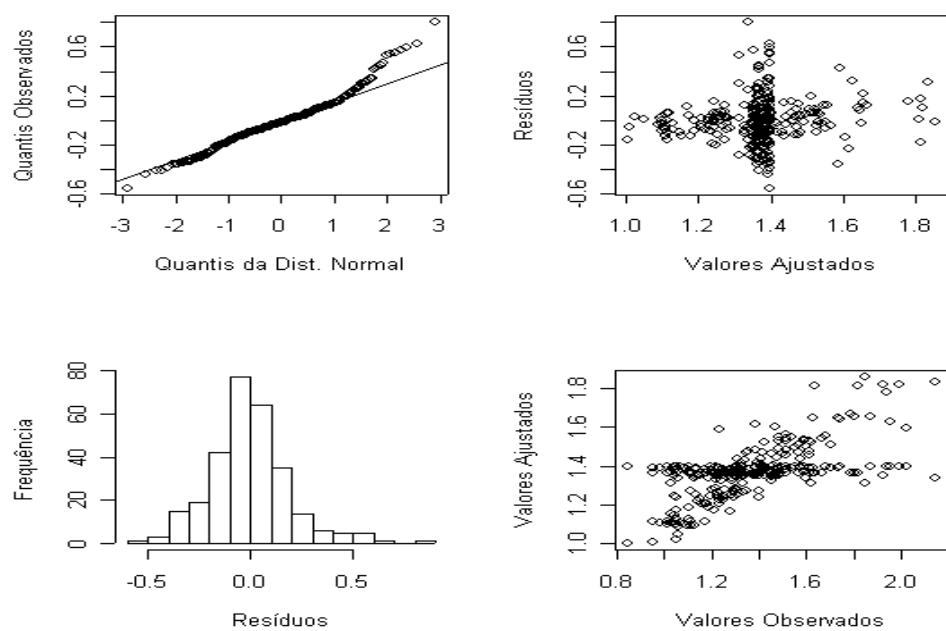


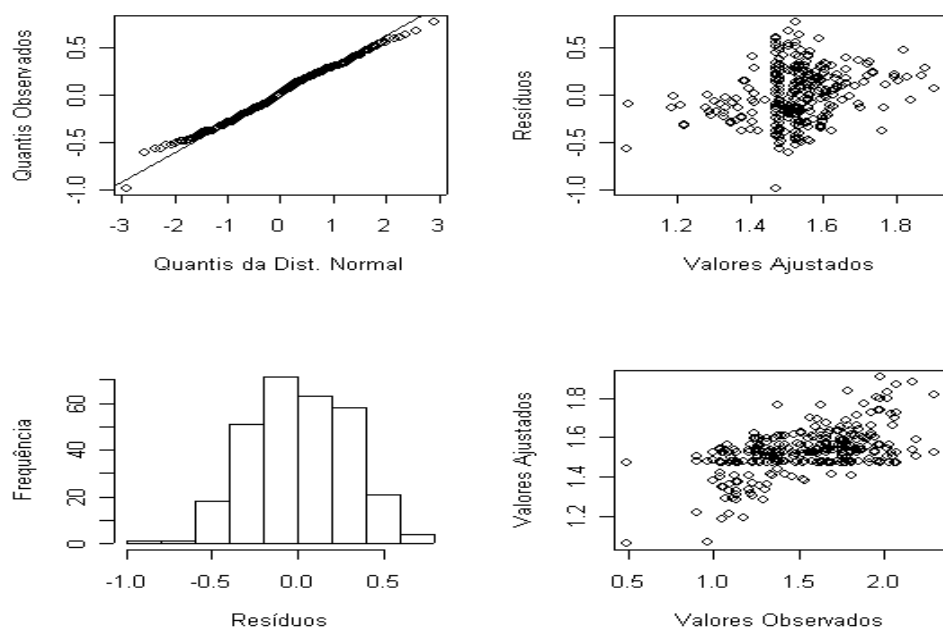
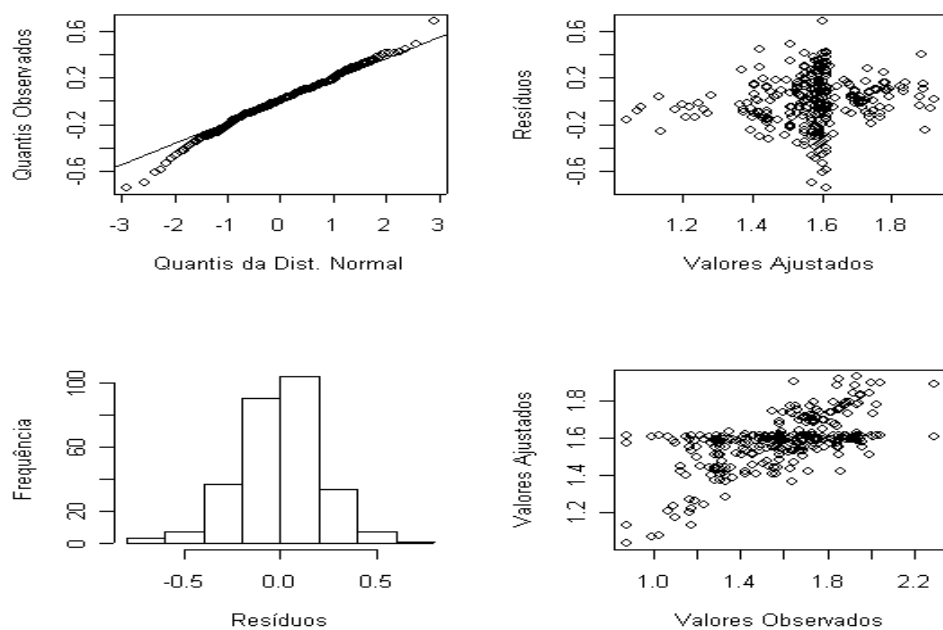
Gráfico B.34- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável Índice Cardíaco.**Gráfico B.35-** Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável Stress Sistólico.

Gráfico B.36- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável TEVEI.

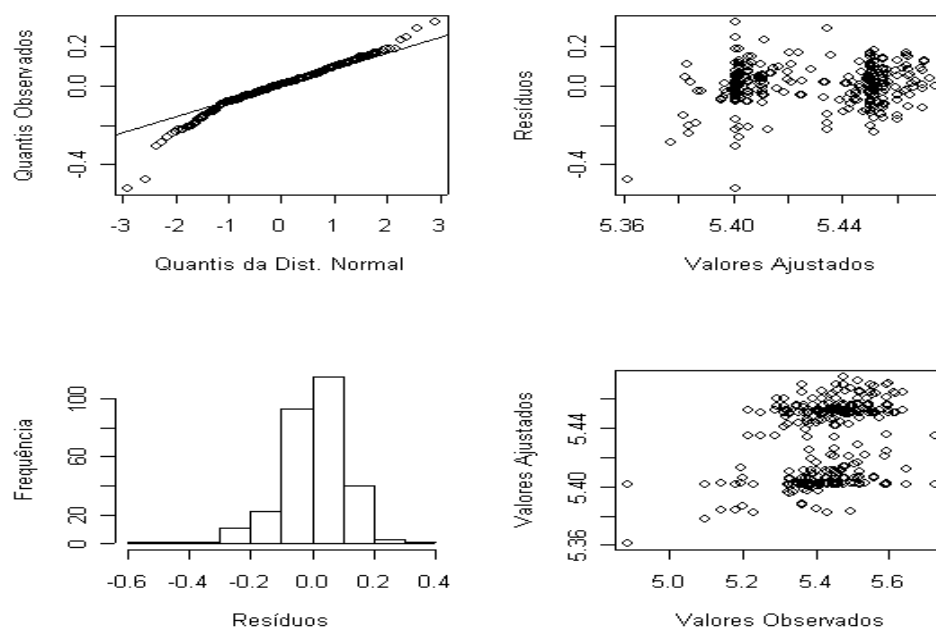


Gráfico B.37- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável VCFI.

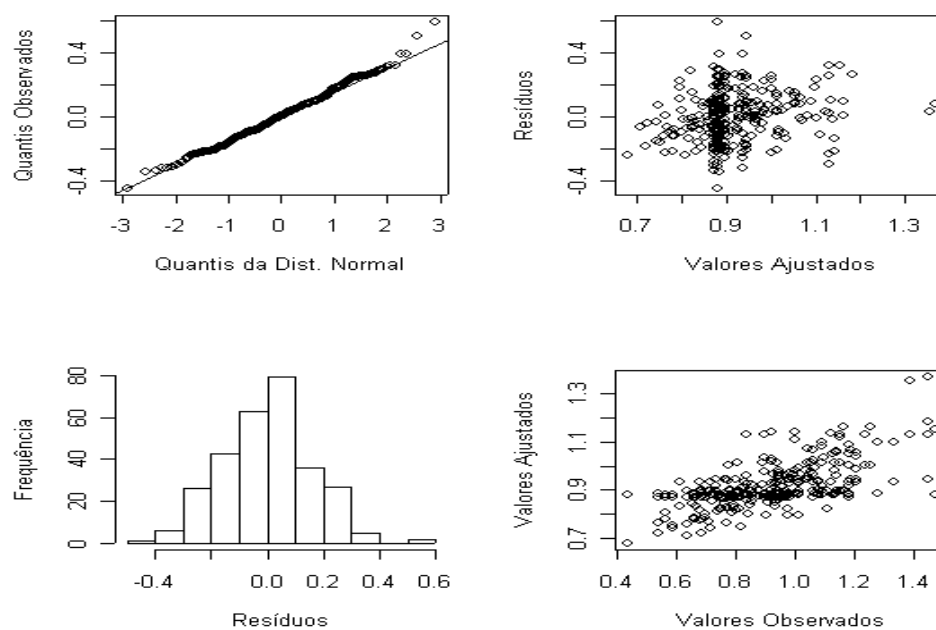


Gráfico B.38- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável Stress Diastólico.

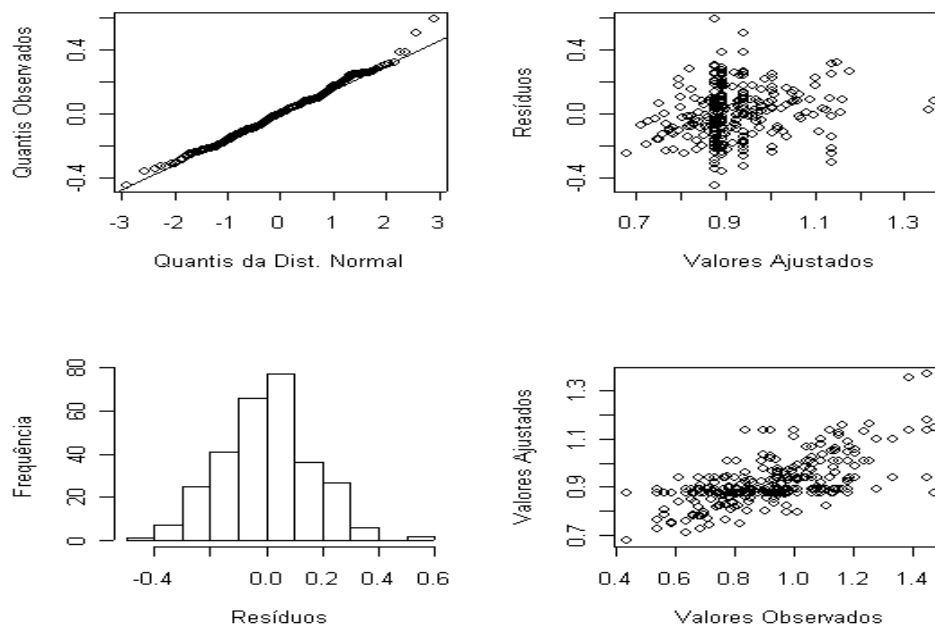


Gráfico B.39- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável TRIV.

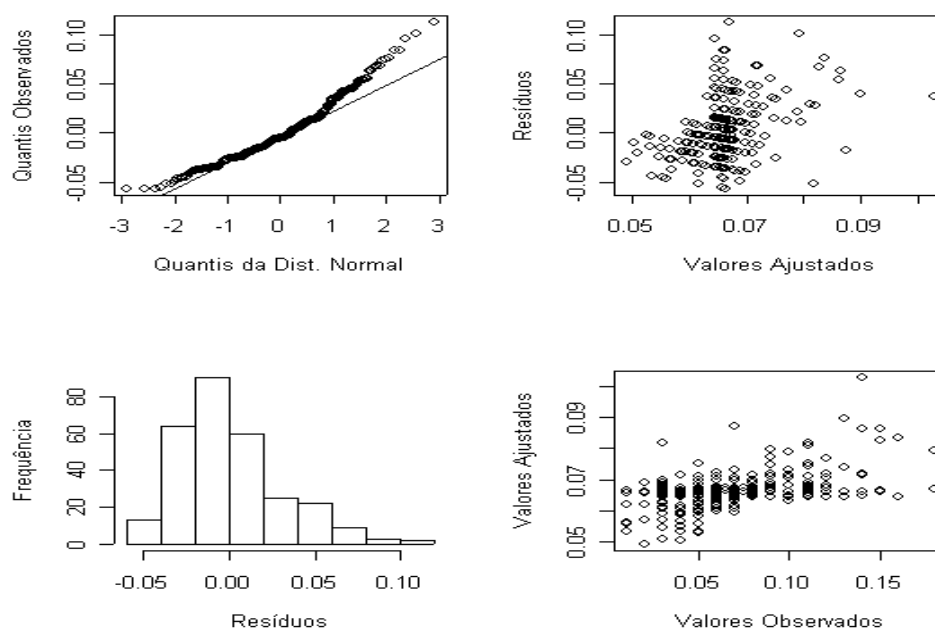


Gráfico B.40- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável Velocidade da Onda E.

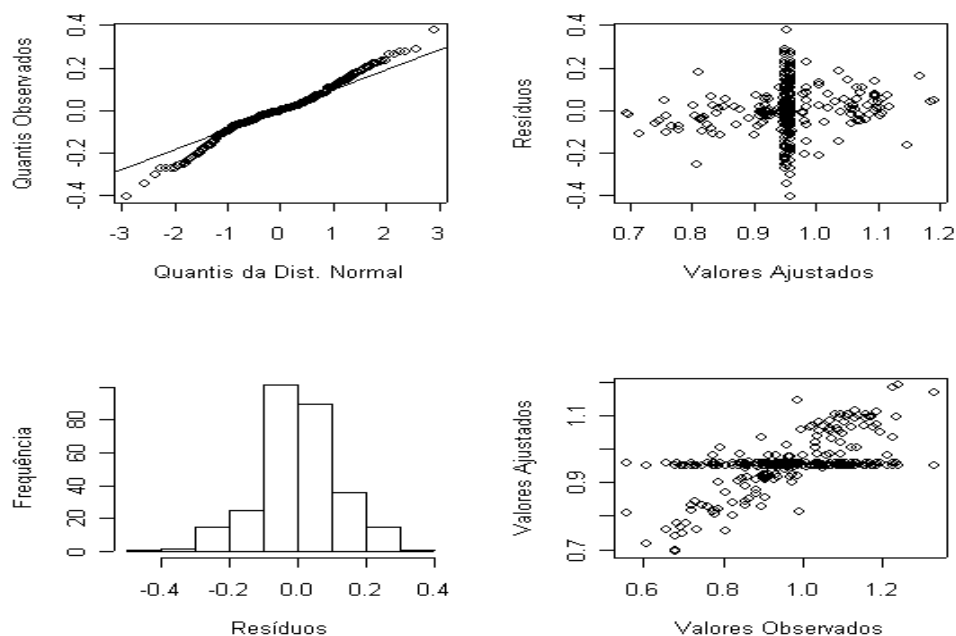


Gráfico B.41- Gráficos de resíduos do modelo ajustado para a variável Tempo de desaceleração da Onda E.

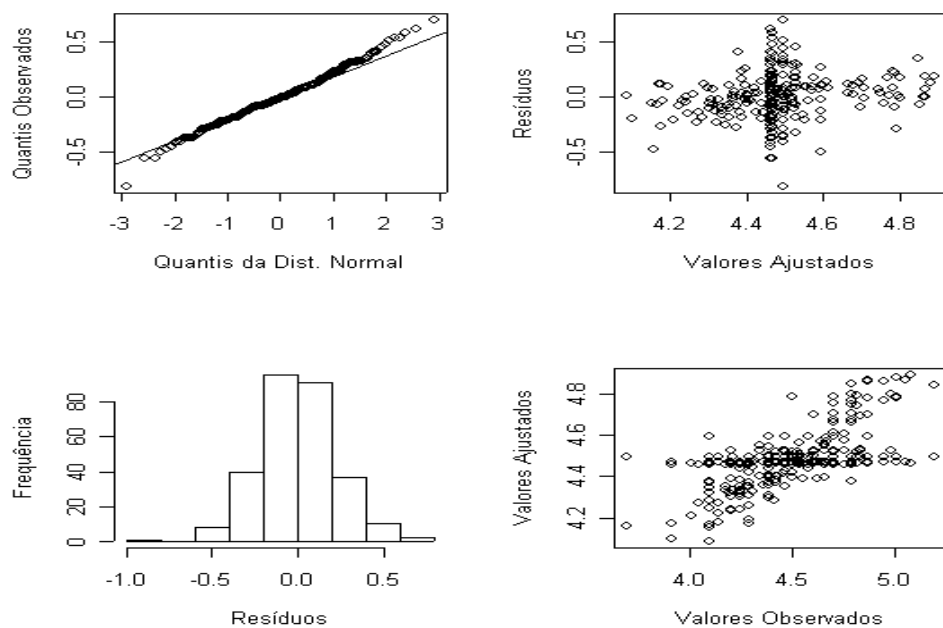


Gráfico B.42 – Efeito relativo dos tratamentos para a variável CF ao longo do tempo para cada grupo.

