

RAE – CEA – 03P30
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE
O PROJETO: “ASSOCIAÇÃO ENTRE A
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E
AS VARIÁVEIS DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO
VENTRÍCULO ESQUERDO E ASSOCIAÇÃO
ENTRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA E A RECUPERAÇÃO DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA APÓS O TESTE DE
ESFORÇO, EM INDIVÍDUOS SEM CARDIOPATIA”

Rinaldo Artes
Marcel Frederico de Lima Taga

São Paulo, dezembro de 2003

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA – CÓDIGO 03P30

TÍTULO: Associação entre a variabilidade da frequência cardíaca e as variáveis da função diastólica do ventrículo esquerdo e associação entre a variabilidade da frequência cardíaca e a recuperação da frequência cardíaca após o teste de esforço, em indivíduos sem cardiopatia

PESQUISADORES: Chang Nan Hsin, Eliseu Yung Chuang

ORIENTADOR: Alfredo José Mansur

INSTITUIÇÃO: Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP (InCor – FMUSP)

FINALIDADE: Iniciação Científica

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Rinaldo Artes
Marcel Frederico de Lima Taga

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: ARTES, R. e TAGA, M.F.L. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Associação entre a variabilidade da frequência cardíaca e as variáveis da função diastólica do ventrículo esquerdo e associação entre a variabilidade da frequência cardíaca e a recuperação da frequência cardíaca após o teste de esforço, em indivíduos sem cardiopatia”.** São Paulo, IME-USP, 2003.(RAE – CEA – 03P30)

FICHA TÉCNICA**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (2002). **Estatística Básica**. 5.ed. São Paulo: Saraiva. 526p.

NETER, J. , KUTNER, M.H., NACHTSHEIM, C.J., WASSERMAN, W. (1996). **Applied Linear Statistical Models**. 4.ed. Boston:McGraw-Hill. 1408p.

SNEDECOR, G.W., COCHRAN, W.G. (1973).**Statistical Methods**.6.ed. Iowa:The Iowa State University Press Ames. 595p.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Excel for Windows (versão 97)

Microsoft Word for Windows (versão 97)

Minitab Release 13.0

SPSS 8.0 for Windows

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

Análise de Associação e Dependência de Dados Quantitativos (06:010)

Análise de Regressão Clássica (07:020)

ÁREA DE APLICAÇÃO:

Bioestatística (14:030)

Medicina (14:040)

Índice

Resumo	6
1. Introdução	8
2. Descrição do estudo	9
3. Descrição das variáveis	10
3.1. Variáveis clínicas	10
3.2. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca	11
3.3. Variáveis da função diastólica (ecodopplercardiograma)	13
3.4 Variáveis obtidas pelo eletrocardiograma de esforço	14
3.5 Variáveis utilizadas no Estudo 1	14
3.6 Variáveis utilizadas no Estudo 2	15
4. Análise descritiva	17
4.1 Estudo 1	17
4.1.1. Variáveis controle entre si	17
4.1.2. Variáveis controle e a função diastólica	17
4.1.3. Variáveis controle e variáveis de variabilidade de frequência cardíaca	18
4.1.4. Variáveis da função diastólica entre si	18
4.1.5. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca entre si	18
4.1.6. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e da função diastólica.....	18
4.2. Estudo 2	19
4.2.1. Medida resumo para a curva de recuperação de frequência cardíaca	19
4.2.2. Associação entre a medida resumo e as demais variáveis	21
4.2.3. Variáveis do eletrocardiograma de esforço entre si	21
4.2.4. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca entre si	21
4.2.5. Variáveis de controle entre si	22
4.2.6. Variáveis do eletrocardiograma de esforço com as de variabilidade de frequência cardíaca	22
4.2.7. Variáveis do eletrocardiograma de esforço com as de controle	22

4.2.8. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e de controle	23
5. Análise Inferencial	23
5.1. Análise Inferencial - Estudo 1	23
5.1.1. VED - volume do ventrículo esquerdo em diástole	23
5.1.2. VSD - volume ventrículo esquerdo em sístole	25
5.1.3. E -valor máximo de velocidade da onda E	25
5.1.4. A - valor máximo de velocidade da onda A	25
5.1.5. E/A	25
5.1.6. TD - tempo de desaceleração da onda A	26
5.1.7. TRIV - tempo de relaxamento isovolumétrico	27
5.2. Análise Inferencial - Estudo 2	27
6. Conclusões	28
Apêndice A1 - Tabelas Estudo 1	30
Apêndice A2 - Tabelas Estudo2	39
Apêndice A3 - Ajuste dos modelos	47
Apêndice B1 - Gráficos Estudo1	49
Apêndice B2 - Gráficos Estudo2	54

Resumo

O trabalho se divide em duas partes, na primeira o objetivo é identificar quais variáveis da função diastólica do ventrículo esquerdo estão associados às variáveis da variabilidade de frequência cardíaca, levando em conta algumas variáveis de controle (445 pacientes) e na segunda parte o objetivo é investigar as associações que existem entre as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e outras variáveis de importância clínica e a recuperação da frequência cardíaca após o esforço (482 pacientes). Os dados são de indivíduos assintomáticos e foram coletados pelo InCor (Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP). Na primeira parte do estudo, os volumes do ventrículo esquerdo em diástole e em sístole apresentaram associações com a variável LF/HF que dependem da idade, $p=0,060$ e $p=0,022$, respectivamente. A velocidade da onda A apresentou associação com a variável SDNN, $p=0,041$. A velocidade máxima da onda E, a razão entre as velocidades E/A e o tempo de relaxamento isovolumétrico apresentaram associação com a variável rMSSD, $p=0,009$, $p<0,001$ e $p=0,047$, respectivamente. Para o tempo de relaxamento isovolumétrico, a relação se modifica de acordo com o valor do IMC. O tempo de desaceleração da onda E apresentou associação com a variável SDNN, que se modifica de acordo com o valor do IMC e da pressão arterial diastólica, $p=0,001$ e $p=0,009$, respectivamente, e com a variável LF de acordo com a idade e o IMC, $p=0,011$ e $p=0,014$. Na segunda parte, para estudar a associação entre a recuperação da frequência cardíaca, variáveis de variabilidade de frequência cardíaca, algumas variáveis clínicas e do eletrocardiograma de esforço, utilizamos uma medida resumo que representa a queda da frequência cardíaca após o exercício. As variáveis etilismo ($p=0,039$), pressão arterial diastólica no repouso ($p=0,001$), idade ($p=0,033$), creatinina ($p<0,001$), glicemia ($p=0,013$), TSH ($p=0,088$), frequência cardíaca máxima durante o eletrocardiograma de esforço ($p<0,001$) e frequência cardíaca de pulso ($p<0,001$) foram significantes. Isso indica que a recuperação é mais lenta quanto maior for: a frequência cardíaca máxima no esforço, a pressão arterial diastólica, a idade, a creatinina e a glicemia. Também é mais lenta se a pessoa respondeu sim para

etilismo. E é mais rápida quanto maior for a frequência cardíaca de pulso e o valor de TSH.

1. Introdução

Há, na literatura médica¹, poucos estudos que avaliam as relações existentes entre as medidas de variabilidade de frequência cardíaca obtidas através de eletrocardiograma e outras características dos indivíduos. Estudos com pacientes assintomáticos são ainda mais raros. Essas medidas são importantes para o diagnóstico de patologias cardíacas.

Neste projeto, a principal motivação é investigar as relações entre variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e a função diastólica, e também com a recuperação da frequência cardíaca após o eletrocardiograma de esforço (teste ergométrico) em indivíduos assintomáticos.

Além de serem variáveis úteis na detecção de certas disfunções cardíacas, as variáveis que medem a variabilidade de frequência cardíaca apresentam uma relação com o sistema nervoso autônomo (SNA), podendo ser indicadoras do funcionamento desses sistemas. O SNA divide-se em sistema nervoso simpático e parassimpático. O sistema nervoso simpático, em geral, estimula ações que mobilizam energia, permitindo ao organismo reagir a situações de estresse. Ele é responsável, por exemplo, pela aceleração dos batimentos cardíacos, pelo aumento da pressão arterial, da concentração de açúcar no sangue e pela ativação geral do metabolismo no corpo. O sistema parassimpático trabalha no sentido inverso; ele é responsável, por exemplo, pela redução dos batimentos cardíacos e da pressão arterial.

Trata-se na verdade de dois estudos:

- Estudo 1: Associação entre as variáveis da função diastólica, medidas através do ecodopplercardiograma, e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca, medidas através do eletrocardiograma de repouso (Holter-24h);
- Estudo 2: Associação entre a recuperação da frequência cardíaca após o teste de esforço, as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e outras variáveis sobre características clínicas dos indivíduos.

¹ Informação fornecida pelos pesquisadores

2. Descrição do estudo

O banco de dados utilizado no estudo foi criado pelo Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) e contém informações sobre pacientes sem diagnóstico de doenças cardíacas. Parte dos dados foram coletados a partir de campanhas de prevenção de doenças. Todos os indivíduos que participaram destas campanhas foram avaliados na Unidade Clínica de Ambulatório Geral do Instituto do Coração (InCor) e foram incluídos ou excluídos do estudo através dos seguintes critérios:

- Critérios de inclusão: indivíduos assintomáticos do ponto de vista cardiológico, de qualquer etnia, com idade igual ou superior a 15 anos, exame físico geral e cardiológico normais, sem antecedentes pessoais de doenças cardiovasculares, que não faziam uso de medicamentos, eletrocardiograma de repouso de 12 derivações normal, radiografia de tórax normal, ecocardiograma normal, teste de esforço sem alterações eletrocardiográficas e com pressão arterial nos limites da normalidade;
- Critérios de exclusão: indivíduos com doenças sistêmicas crônicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, hipertireoidismo, hipotireodismo), atletas, grávidas e a não adesão ao protocolo de investigação;

Para todos os indivíduos foram feitas avaliações clínico-cardiológica, laboratorial, análise da variabilidade de frequência cardíaca, ecodopplercardiograma e eletrocardiograma do esforço. Mais especificamente, consideramos:

- Avaliação clínico-cardiológica: anamnese e exame físico geral e cardiológico detalhados;
- Avaliação laboratorial;
- Análise da variabilidade de frequência cardíaca – obtida através de monitorização eletrocardiográfica durante 24 horas (houve revisão das gravações com mais de 2% de artefatos);
- Ecodopplercardiograma – exame que mede variáveis ligadas à função diastólica;
- Eletrocardiograma de esforço – utilizado para medir a recuperação da frequência cardíaca após o esforço. Os indivíduos foram submetidos a testes em esteira rolante até atingir a exaustão física ou até atingir ou ultrapassar a frequência

cardíaca máxima prevista para a idade. Após atingir o pico do exercício, os indivíduos permaneciam caminhando na esteira rolante à velocidade de 1,5 milhas por hora no qual eram registrados, valores de frequência cardíaca num período de 5 minutos. Em geral, o tempo entre cada medida foi em torno de 1 minuto.

3. Descrição das variáveis

3.1. Variáveis clínicas

- Sexo:
 - o 0 - feminino;
 - o 1 – masculino;
- Idade (anos)
- Pulso (batimentos/minuto)
- IMC (kg/m^2) – Índice de massa corpórea
- PAS (mmHg) – Pressão arterial sistólica
- PAD (mmHg) – Pressão arterial diastólica
- Tabagismo atual:
 - o 0 - não;
 - o 1 - sim;
- Etilismo:
 - o 0 - não;
 - o 1 - sim;
- Peso (kg)
- Altura (m)
- Hemoglobina (%)
- Creatinina (mg/dl)
- Glicemia (mg/dl)
- Colesterol Total (mg/dl)
- HDL (mg/dl)
- LDL (mg/dl)
- VLDL (mg/dl)

- Triglicérides (md/dl)
- TSH (μ UI/ml)

3.2. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca

São obtidas através do resultado da monitorização eletrocardiográfica de 24 horas (eletrocardiograma de repouso) que se constitui de várias curvas com o perfil abaixo:

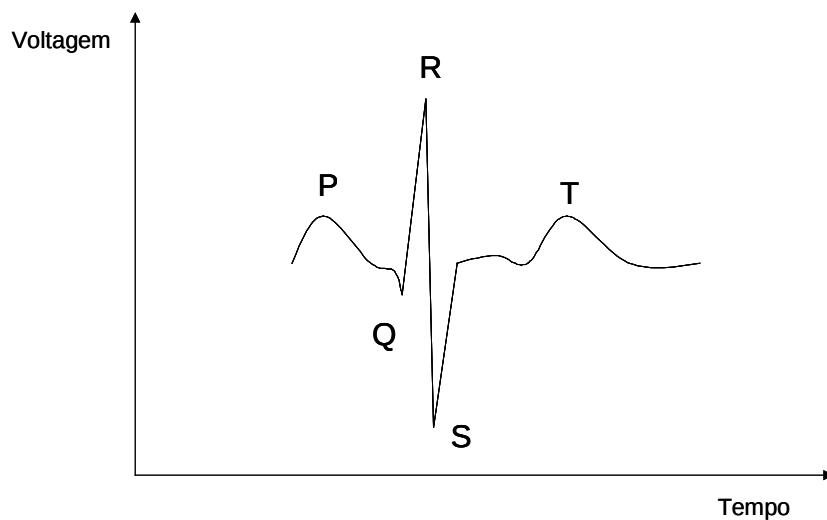


Figura 1: Perfil de uma das curvas obtida pelo eletrocardiograma

As variáveis da variabilidade de frequência cardíaca podem ser divididas em dois grandes grupos: domínio do tempo e domínio da frequência. Todas as variáveis da variabilidade de frequência cardíaca no domínio do tempo foram obtidas levando-se em consideração a duração de tempo entre os pontos R das curvas obtidas no eletrocardiograma, como podemos ver na Figura 2.

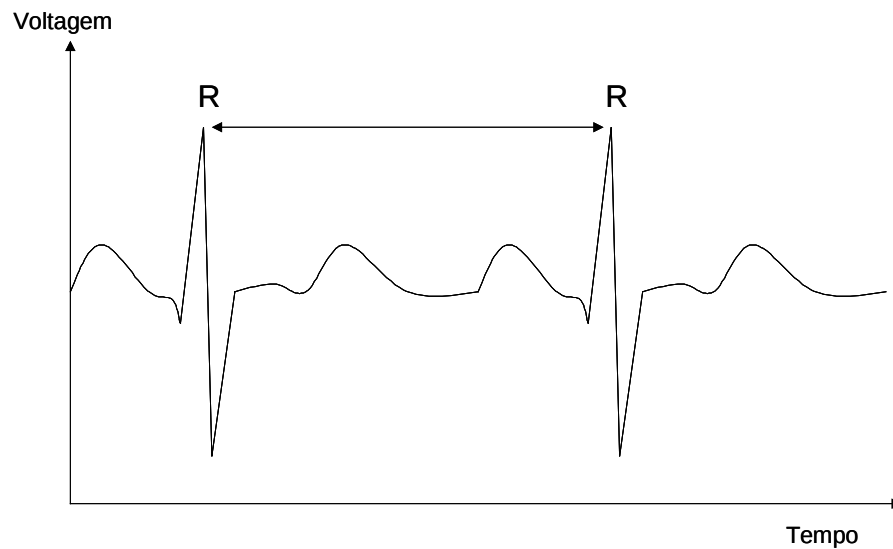


Figura 2: Identificação do intervalo RR em um eletrocardiograma.

São elas:

- SDNN (ms) – desvio-padrão da média da duração de todos os intervalos RR;
- SDANN (ms) – média dos desvios-padrão da duração de cada intervalo RR de 5min;
- ASDNN (ms) – desvio-padrão das médias da duração dos ciclos em cada intervalo de 5min;
- rMSSD ($\text{ms}^{1/2}$) – raiz quadrada média das diferenças sucessivas de duração dos ciclos normais medidos;
- pNN50 (%) – porcentagem dos ciclos sucessivos que apresentam diferenças sucessivas de duração acima de 50 ms.

As variáveis no domínio da frequência são obtidas através da decomposição espectral do eletrocardiograma. São variáveis que representam a densidade espectral de três faixas de frequências:

- VLF (ms) – muito baixa, de 0,0033 a 0,04 Hz;
- LF (ms) – baixa, de 0,04 a 0,15 Hz;
- HF (ms) – alta, de 0,15 a 0,4 Hz .

As outras variáveis no domínio da frequência são:

- FC min (batimentos/minuto) – frequência cardíaca mínima encontrada durante o uso do Holter;

- FC max (batimentos/minuto) – frequência cardíaca máxima encontrada durante o uso do Holter;
- FC med (batimentos/minuto) – frequência cardíaca média encontrada durante o uso do Holter;

3.3. Variáveis da função diastólica (ecodopplercardiograma)

A velocidade de fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo apresenta dois valores de pico, o primeiro ocorre quando o ventrículo relaxa e o segundo quando o átrio se comprime. A definição das variáveis pode ser descrita com auxílio da Figura 3:

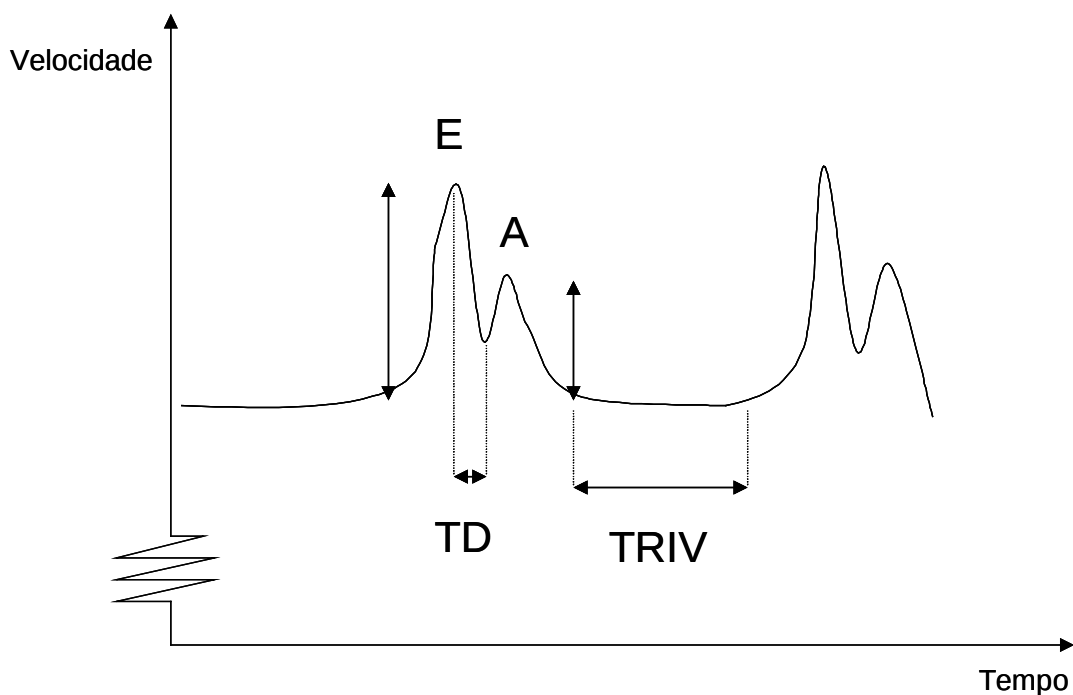


Figura 3: Variáveis da função diastólica obtidas a partir do ecocardiograma

- E (cm/s) – valor máximo da velocidade da onda E;
- A (cm/s) – valor máximo da velocidade da onda A;
- E/A – razão entre E e A;
- TD (ms) – tempo de desaceleração da onda E;
- TRIV (ms) – tempo de relaxamento isovolumétrico;

Além dessas temos também:

- VED (ml)– volume ventricular esquerdo em diástole;
- VSD (ml) – volume ventricular esquerdo em sístole;

3.4. Variáveis obtidas pelo eletrocardiograma de esforço

- Duração total do esforço (s);
- FC em repouso (batimentos/minuto) – é a frequência cardíaca apresentada pelo indivíduo antes do início do teste de esforço;
- PAS em repouso (mmHg) – pressão arterial sistólica em repouso;
- PAD em repouso (mmHg) – pressão arterial diastólica em repouso;
- FC máxima no esforço (batimentos/minuto) – o maior valor da frequência cardíaca encontrado durante o exame;
- Tempo da frequência cardíaca máxima do esforço (s) – medido a partir do término o exercício;
- PAS máxima (mmHg) – valor máximo da pressão arterial sistólica encontrada no exercício;
- PAD máxima (mmHg) – valor máximo da pressão arterial diastólica encontrada no exercício;
- FC1, FC2, FC3, FC4 e FC5 (batimentos/minuto) – frequências cardíacas obtidas em cinco instantes de tempo após o exercício;
- Tempo1, Tempo2, Tempo3, Tempo4 e Tempo5 (s) – respectivos instantes em que as frequências cardíacas foram medidas, considerando como início o momento de parada do exercício;

3.5. Variáveis utilizadas no Estudo 1

Variáveis de controle:

- Sexo;
- Idade (anos);
- Puslo (batimentos/minuto);
- IMC (kg/m^2);
- PAD (mmHg);

- PAS (mmHg);
- FC min (batimentos/minuto);
- FC max (batimentos/minuto);
- FC med (batimentos/minuto);

Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca:

- SDNN (ms);
- SDANN (ms);
- ASDNN (ms);
- rMSSD ($\text{ms}^{1/2}$);
- pNN50 (%);
- LF/HF;
- LF (ms);
- HF (ms);
- VLF (ms);

Variáveis da função diastólica:

- E (cm/s);
- A (cm/s);
- E/A;
- TD (ms);
- TRIV (ms);
- VED (ml);
- VSD (ml).

3.6. Variáveis utilizadas no Estudo 2

Variáveis clínicas:

- Sexo;
- Idade (anos);
- Pulso (batimentos/minuto);
- IMC (kg/m^2);
- PAS (mmHg);

- PAD (mmHg);
- Peso(kg);
- Altura (m);
- Hemoglobina (%);
- Creatinina (mg/dl);
- Glicemia (mg/dl);
- Colesterol Total (mg/dl);
- HDL (mg/dl);
- LDL (mg/dl);
- VLDL (mg/dl);
- Triglicérides (md/dl);
- TSH (microUI/ml);

Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca:

- SDNN (ms);
- SDANN (ms);
- ASDNN (ms);
- rMSSD ($\text{ms}^{1/2}$);
- pNN50 (%);
- LF/HF;
- LF (ms);
- HF (ms);
- VLF (ms);

Variáveis do eletrocardiograma de esforço:

- Duração total do esforço (s);
- FC em repouso (batimentos/minuto);
- PAS em repouso (mmHg);
- PAD em repouso (mmHg);
- FC máxima no esforço (batimentos/minuto);
- Tempo da frequência cardíaca máxima no esforço(s);
- PAS máxima (mmHg);

- PAD máxima (mmHg);
- FC1, FC2, FC3, FC4 e FC5 (batimentos/minuto);
- Tempo1, Tempo2, Tempo3, Tempo4 e Tempo5 (s).

4. Análise descritiva

Foram realizadas análises descritivas específicas para os estudos 1 e 2. Para ambos, as associações de interesse foram investigadas através do coeficiente de correlação de Pearson. Para o Estudo 2, na análise da associação entre a recuperação cardíaca após o teste de esforço e o conjunto de variáveis do qual fazem parte variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e variáveis clínicas, optamos pelo uso de uma medida resumo que descrevesse a recuperação cardíaca depois do teste de esforço para investigar as associações.

4.1. Estudo 1

Para analisar a associação entre as variáveis da função diastólica e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca utilizamos a estimativa do coeficiente de correlação de Pearson (Bussab e Morettin, 2002) entre elas.

4.1.1. Variáveis controle entre si

As maiores correlações entre as variáveis de controle (ver Tabela A1.4) foram encontradas entre:

- Idade e FC max;
- PAS e PAD;
- FC med e as variáveis FC max e FC min.

4.1.2. Variáveis controle e a função diastólica

Entre as variáveis controle e as variáveis da função diastólica, os maiores valores dos coeficientes de correlação ocorreram entre as variáveis (Tabela A1.5):

- IMC e VED;
- Idade com E, A, E/A e TRIV.

4.1.3. Variáveis controle e variáveis de variabilidade de frequência cardíaca

Entre as variáveis controle e as variáveis de variabilidade da frequência cardíaca, os maiores valores do coeficiente de correlação (ver Tabela A1.6) ocorreram entre:

- Idade com ASDNN, rMSSD, pNN50, LF e HF;
- FC min com todas exceto LF/HF;
- FC med com todas exceto LF/HF e HF.

4.1.4. Variáveis da função diastólica entre si

A Tabela A1.7, traz as correlações entre as variáveis da função diastólica. De sua análise, temos que os maiores valores ocorreram entre:

- VED e VSD;
- E e A com E/A.

4.1.5. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca entre si

As associações das variáveis de variabilidade de frequência cardíaca entre si apresentaram quase sempre valores de coeficiente de correlação acima de 0,5; as exceções ocorreram sempre com a variável LF/HF (Tabela A1.9).

4.1.6. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e da função diastólica

Entre as variáveis da função diastólica e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca, as maiores correlações foram pouco maiores que 0,3 (ver Tabela A1.8) e foram entre E/A com ASDNN, rMSSD, pNN50 e HF.

Os coeficientes de correlação parciais (Snedecor e Cochran, 1973) para as relações das variáveis da função diastólica com as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca também foram calculados levando-se em conta as variáveis de controle sexo, idade, pulso, IMC, PAS, PAD, FC min, FC max e FC med. O resultado obtido (ver Tabela A1.10) mostra que as associações lineares entre as variáveis da função diastólica e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca diminuem quando controladas por outras variáveis (o maior valor encontrado para o coeficiente foi de 0,13). Isso indica que as associações lineares entre as variáveis da função diastólica

e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca ocorrem em parte pelo efeito das variáveis de controle.

4.2. Estudo 2

Antes de investigar a associação entre a recuperação da frequência cardíaca após o teste de esforço e as outras variáveis, vamos detalhar a construção da medida resumo.

4.2.1. Medida resumo para a curva de recuperação de frequência cardíaca

O Gráfico B2.1 apresenta os perfis individuais da frequência cardíaca logo após o final do exercício para todos os pacientes (Gráficos de Perfis). Notamos a existência de uma tendência de queda da frequência cardíaca que é mais acentuada nos primeiros momentos após o teste e que, aparentemente, estabiliza-se ao redor de algum ponto (eventualmente, a frequência cardíaca de pulso, segundo os pesquisadores).

Construímos os box-plots das frequências para cada medida realizada após o teste (Gráfico B2.2); assim, FC1 indica a primeira medida de frequência após o teste, FC2 a segunda e assim por diante. Apresentamos também, a frequência cardíaca máxima observada durante o teste (FC max). Analisando o gráfico, parece razoável supor que a queda da frequência cardíaca ocorre de forma aproximadamente exponencial, atingindo um patamar de estabilidade após o terceiro instante de observação (em torno de 3 minutos após o término do teste de esforço). Através dos gráficos de perfis individuais, percebemos dois tipos de comportamentos que ocorrem na maioria dos casos: quedas exponenciais, e quedas aparentemente lineares de frequência cardíaca, exemplificados no Gráfico B2.3 e no Gráfico B2.4. Uma possível causa para algumas curvas se parecerem lineares pode estar ligada ao fato de que os cinco instantes de tempo em que as medidas foram feitas não foram suficientes para que houvesse a estabilização da frequência cardíaca. O que se espera clinicamente, é que provavelmente o indivíduo volte, em algum momento, a ter a frequência cardíaca estabilizada próximo ao valor da frequência cardíaca de pulso, que é observada durante o exame clínico do paciente.

A medida resumo que iremos propor está baseada na equação:

$$f(x) = \alpha + \beta(\exp(\gamma \cdot x))$$

onde:

x: tempo (s)

f(x): frequência cardíaca no tempo x

α , β e γ : parâmetros

O significado de cada parâmetro pode ser melhor entendido na Figura 4:

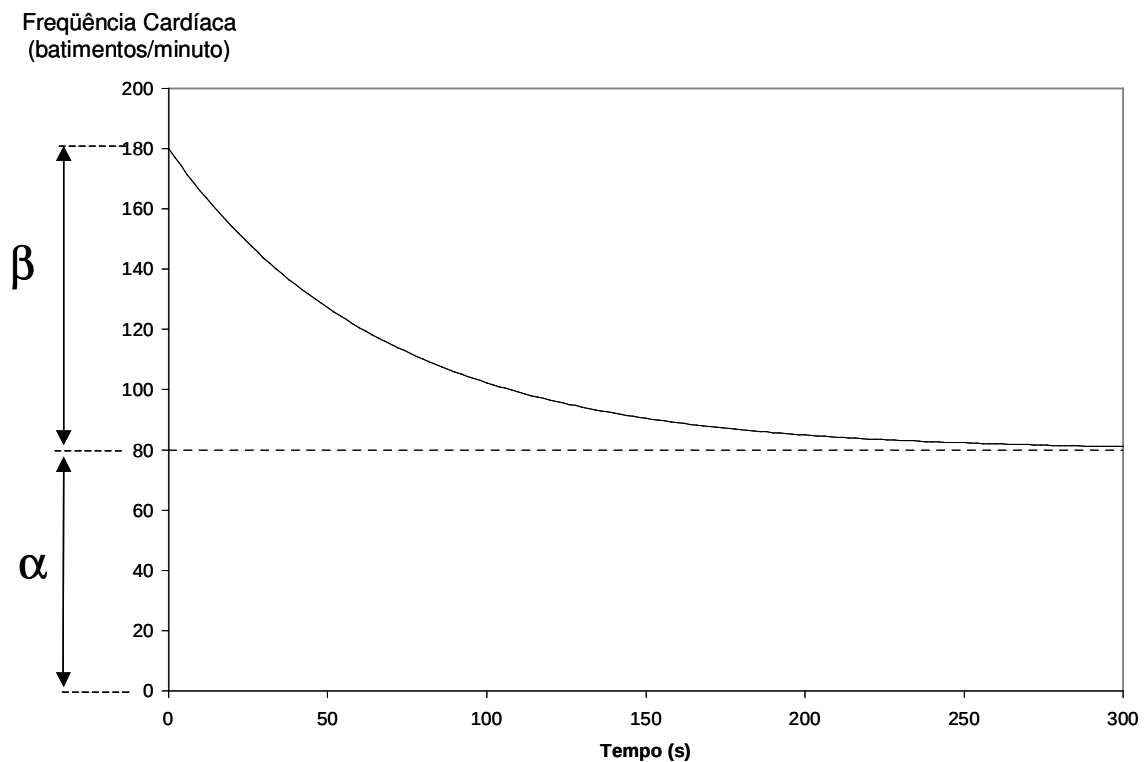


Figura 4: Curva de f(x) ao longo do tempo

O termo α representa o valor da frequência cardíaca quando ela se estabiliza; β o incremento da frequência cardíaca em relação à frequência de estabilização observado ao final do exercício (denominaremos de incremento da frequência cardíaca num instante t a diferença entre a FC observada nesse instante e α) e $\exp(\gamma)$ é a proporção entre o incremento da frequência cardíaca em relação ao ponto de estabilização num

determinado instante de tempo em relação ao valor observado um segundo antes. Então, $1 - \exp(\gamma)$ é o decréscimo proporcional entre o incremento da frequência cardíaca após um segundo de observação (note que γ deve ser negativo). Se quisermos saber qual será a proporção do decréscimo do incremento da frequência cardíaca depois de 1 minuto, basta considerar a medida δ , dada por:

$$\delta = 1 - \exp(60\gamma).$$

As estimativas dos parâmetros α e γ , serão denotadas por a e c , respectivamente e a estimativa de δ por $d = 1 - \exp(60c)$.

Para estimar os parâmetros, assumiu-se que após uma hora do término do exercício a frequência cardíaca chegaria ao valor da frequência de pulso. A medida resumo que iremos analisar é c (a estimativa de γ).

4.2.2. Associação entre a medida resumo e as demais variáveis

Podemos notar pela Tabela A2.1, que a maioria das variáveis apresentaram coeficientes de correlação com valores absolutos entre 0 e 0,15. Com as variáveis do eletrocardiograma de esforço os maiores valores encontrados para o coeficiente de correlação foram com a FC max (frequência cardíaca máxima), FC repouso (frequência cardíaca de repouso) e duração total do esforço.

Para estudar a associação com sexo, tabagismo atual e etilismo, construímos os box plots (Gráfico B2.5) e encontramos evidências de diferenças entre sexo e etilismo. As mulheres parecem apresentar valores de c menores, logo, recuperação da frequência cardíaca mais rápida, e para aquelas pessoas com etilismo igual a não, observamos evidências de valores de c menores, portanto, recuperação cardíaca mais rápida.

4.2.3. Variáveis do eletrocardiograma de esforço entre si

Da Tabela A2.2, percebemos que as correlações mais altas apresentaram valores acima de 0,40 e ocorreram entre a pressão arterial sistólica e diastólica no repouso (PAS e PAD em repouso).

4.2.4. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca entre si

As relações encontradas são similares às de 4.1.5².

4.2.5. Variáveis de controle entre si

As maiores correlações entre as variáveis controle (Tabela A2.4), ocorreram entre variáveis nas quais era esperado algum tipo de associação:

- PAD e PAS ($r = 0,71$);
- Peso e Altura ($r=0,51$);
- IMC e Peso ($r = 0,82$);

Além dessas, também apresentaram coeficientes mais altos as relações entre:

- Creatinina com altura e HB ($r=0,54$ e $r=0,48$, respectivamente);
- Altura com HB ($r=0,43$)
- Colesterol Total com VLDL, LDL e HDL ($r = 0,83$, $r= 0,40$ e $r = 0,47$, respectivamente)
- VLDL e Triglicérides ($r = 0,68$).

4.2.6. Variáveis do eletrocardiograma de esforço com as de variabilidade de frequência cardíaca

O maior valor absoluto do coeficiente de correlação encontrado foi 0,26, entre Duração do esforço e ASDNN (Tabela A2.5).

4.2.7. Variáveis do eletrocardiograma de esforço com as de controle

As relações entre as pressões arteriais medidas na clínica e as medidas no repouso apresentaram $r=0,46$, entre as pressões sistólicas e $r=0,40$ entre as diastólicas (Tabela A2.6).

Entre a idade e a frequência cardíaca máxima no esforço observou-se um coeficiente de correlação de -0,69. Esse valor pode ser explicado pelo fato do critério de parada do teste de esforço ter relação direta com a idade. O valor máximo do coeficiente de correlação correspondente às outras associações foi 0,34.

² Cabe ressaltar que o banco de dados desse estudo não é exatamente o mesmo do Estudo 1, daí a aparente repetição de algumas análises.

4.2.8. Variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e de controle

Os maiores valores dos coeficientes de correlação entre as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca e de controle ocorreram nas relações entre a idade e algumas variáveis de variabilidade de frequência cardíaca, como podemos ver na Tabela A2.7.

5. Análise Inferencial

A análise inferencial também foi dividida em duas partes: uma referente ao Estudo 1 e outra ao Estudo 2. Em ambas, utilizamos modelos de regressão múltipla para identificar as associações estatisticamente significantes (Neter et al., 1996). Na primeira parte, definimos as variáveis da função diastólica como as variáveis resposta e, no Estudo 2, a resposta considerada foi a medida resumo c. Do conjunto de variáveis de variabilidade de frequência cardíaca, adotamos apenas as variáveis SDNN, rMSSD, LF/HF e LF. Esta escolha foi feita seguindo critérios de importância clínica. Também é necessária do ponto de vista técnico, uma vez que as correlações entre essas variáveis, são, em muitos casos, altas, o que poderia acarretar problemas de multicolinearidade.

Para se chegar aos modelos finais no estudo 1 :

- inicialmente ajustou-se um modelo com todas as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca, de controle e todas as interações entre esses dois tipos de variáveis;
- aplicou-se então um procedimento stepwise (Neter et al., 1996) para seleção das interações significantes;
- mantidas essas interações e seus efeitos principais aplicou-se novamente um procedimento stepwise para chegar-se a um modelo final.

Como medida do ajuste dos modelos, utilizamos o coeficiente de determinação múltipla ajustado (Neter et al., 1996); os valores podem ser vistos na Tabela A3.1.

5.1. Análise Inferencial – Estudo 1

5.1.1. VED – volume do ventrículo esquerdo em diástole

O modelo final pode ser visto na Tabela A1.11. Os coeficientes podem ser interpretados da seguinte maneira:

- constante: valor esperado de volume ventricular esquerdo em diástole (VED) para uma mulher com idade de 40 anos, IMC igual a 25kg/m^2 , frequência mínima encontrada durante o uso do Holter igual a 50 batimentos/minuto e com valor de LF/HF igual a 2;
- sexo: é a diferença entre o valor esperado para um homem em relação a uma mulher, mantidas as demais variáveis constantes;
- IMC: fixadas as demais variáveis, é a mudança que ocorre no valor esperado de VED quando o IMC é aumentado de 1kg/m^2 ;
- FC min: é a mudança no valor esperado de VED, quando a frequência mínima encontrada durante o Holter é aumentada de 1 batimento/minuto, mantidas as demais variáveis constantes;
- LF/HF: é a mudança no valor esperado de VED, para pessoas de 40 anos, quando a razão LF/HF é aumentada de uma unidade e as outras variáveis são mantidas constantes;
- interação entre LF/HF e idade: coeficiente que modifica a relação entre LF/HF e VED quando a idade é diferente de 40 anos;

De acordo com o modelo, estima-se que o sexo masculino apresenta $(2,518 \pm 0,290)^3\text{ml}$ a mais no valor esperado de VED do que o sexo feminino. Além disso, o aumento de uma unidade do IMC, tem como efeito o aumento de $(0,237 \pm 0,031)\text{ml}$ no valor esperado de VED. O aumento de uma unidade na frequência mínima encontrada durante o uso do Holter (FC min), implica no decréscimo de $(0,081 \pm 0,020)\text{ml}$ no valor esperado de VED. A mudança no valor esperado de VED quando ocorre o acréscimo de uma unidade na razão LF/HF, mantidas as demais variáveis constantes, é de $(0,187 \pm 0,248)\text{ml}$ para pessoas com 40 anos. Para pessoas com idade diferente de 40 anos essa mudança é de $0,187 - 0,037(\text{Idade} - 40)\text{ml}$ (vide erros-padrão na Tabela A1.11). Observe que para pessoas com menos de 40 anos ocorre um acréscimo e para pessoas com mais de 40 anos ocorre um decréscimo no valor do coeficiente de LF/HF. Ou seja, o acréscimo de uma unidade no valor de LF/HF gera um aumento cada vez menor no valor esperado de VED conforme a idade aumenta.

³ Os números apresentados representam a estimativa do parâmetro mais ou menos a estimativa do respectivo erro padrão.

5.1.2. VSD – volume ventrículo esquerdo em sístole

A interpretação para os coeficientes do modelo para a variável VSD são equivalentes, no entanto, o pulso também foi um fator significativo nesse caso (ver Tabela A1.12). Foram significativas as associações entre VSD e sexo, idade, pulso, IMC e FC min; detectou-se interação significativa entre LF/HF e Idade, nos mesmos moldes do modelo anterior.

5.1.3. E –valor máximo de velocidade da onda E

O modelo final pode ser visto na Tabela A1.13. Podemos notar que mantidas as demais variáveis constantes estima-se que: o valor esperado para E é $(9,221 \pm 1,234)$ cm/s menor para os homens, para cada ano a mais na idade, o valor esperado de E diminui $(0,442 \pm 0,055)$ cm/s e para cada unidade a mais de rMSSD, o valor esperado de E aumenta $(0,139 \pm 0,053)$ cm/s.

5.1.4. A – valor máximo de velocidade da onda A

O primeiro modelo ajustado para essa variável pode ser visto na Tabela A1.14, no entanto, detectou-se, através de uma análise de resíduos, a presença de um ponto extremo, o caso 828 (Gráfico B1.4), eventualmente decorrente de erro de medida. Retirando esse indivíduo da análise, chegamos ao modelo da Tabela A1.15, no qual os termos de interação não se mostraram significantes. O ajuste desse modelo mostrou-se adequado (ver Gráfico B1.5).

Considerando o modelo sem o caso 828, estimamos, sempre mantidas as demais variáveis constantes que: o sexo masculino apresenta um valor esperado de A, $(2,434 \pm 1,212)$ cm/s menor do que o sexo feminino, cada ano de vida a mais representa um aumento de $(0,437 \pm 0,052)$ cm/s no valor esperado de A, cada unidade de IMC a mais representa um aumento de $(0,720 \pm 0,139)$ cm/s a mais no valor esperado de A e que cada unidade a mais de SDNN representa uma diminuição de $(0,037 \pm 0,018)$ cm/s no valor esperado de A.

5.1.5. E/A

Devido a problemas de ajuste, aplicamos uma transformação logarítmica (logaritmo natural) em E/A, e utilizamos essa variável transformada como dependente. Os coeficientes passam a representar mudanças no valor esperado do logaritmo natural de E/A. Pela Tabela A1.16, podemos notar que pessoas do sexo masculino, apresentam um valor esperado de $\ln(E/A)$ ($0,069 \pm 0,022$) menor em relação às mulheres. Além disso, o aumento em uma unidade: na idade, implica num decréscimo de ($0,013 \pm 0,001$), no pulso num decréscimo de ($0,003 \pm 0,001$) e no IMC, num decréscimo de ($0,011 \pm 0,002$). Ao contrário disso, a variável rMSSD apresenta uma associação linear positiva, ou seja, uma unidade a mais no valor de rMSSD, mantidas as demais variáveis constantes, implica no acréscimo de ($0,003 \pm 0,001$) no valor esperado de $\ln(E/A)$. Os resíduos do modelo podem ser visto no Gráfico B1.6.

5.1.6. TD – tempo de desaceleração da onda A

O modelo final pode ser visto na Tabela A1.17. A interpretação dos coeficientes é a semelhante àquela que fizemos para a variável VED. Podemos notar que TD apresenta associação estatisticamente significante com as variáveis SDNN e LF. No entanto, o efeito dessas variáveis sobre o valor esperado de TD se alteram de acordo com os valores de IMC e da pressão diastólica (PAD), no caso da variável SDNN, e da idade e do IMC, para a variável LF (efeitos de interação). Dessa forma, o incremento em uma unidade da variável SDNN, representa o acréscimo de ($0,238 \pm 0,076$)ms no valor esperado de TD para pessoas com IMC igual a 25kg/m^2 e pressão arterial diastólica (PAD) igual a 80 mmHg, mantidas as demais variáveis constantes. Este acréscimo tem que ser corrigido quando o valor de IMC é diferente de 25 kg/m^2 ou o valor de PAD é diferente de 80 mmHg. Nos casos em que isso ocorrer, o acréscimo passa a ser igual a:

$$0,238 - 0,058.(IMC - 25) + 0,022.(PAD - 80)$$

O incremento em uma unidade na variável LF/HF, segundo o modelo, gera um decréscimo de ($0,414 \pm 0,267$)ms no valor esperado de TD, para pessoas com idade de 40 anos e IMC igual a 25 kg/m^2 . Esse decréscimo também tem que ser corrigido quando o IMC é diferente de 25 kg/m^2 ou o valor da idade é diferente de 40 anos, nesses casos, a mudança no valor esperado de TD passa a ser igual a:

$$-0,414 + 0,149 \cdot (\text{IMC} - 25) - 0,038 \cdot (\text{Idade} - 40).$$

5.1.7. TRIV – tempo de relaxamento isovolumétrico

Do mesmo modo que para a variável E/A ajustamos o modelo para a variável $\ln(\text{TRIV})$ para que modelo tivesse um ajuste adequado (ver resíduos do modelo ajustado para a variável transformada no Gráfico B1.8).

Podemos ver na Tabela A1.18 que o tempo de relaxamento isovolumétrico apresenta relação com a variável rMSSD e que esta relação depende do valor do IMC. Uma unidade a mais no valor de rMSSD representa um decréscimo de $(0,00026 \pm 0,0008)$ unidades no valor esperado de $\ln(\text{TRIV})$ para pessoas com IMC igual a 25kg/m^2 . Para pessoas com IMC com valor diferente de 25kg/m^2 temos que fazer a correção:

$$0,00026 - 0,00032 \cdot (\text{IMC} - 25)$$

Dessa forma, valores maiores de IMC implicam em decréscimos cada vez maiores no valor esperado de $\ln(\text{TRIV})$.

5.2. Análise Inferencial – Estudo 2

O modelo final, que utilizou a medida resumo c como variável resposta, pode ser visto na Tabela A2.8. Abaixo descrevemos as mudanças que ocorrem no valor esperado de $\ln(-c)$ quando mantemos as demais variáveis constantes e acrescentamos uma unidade no valor de cada variável:

- PAD repouso – decréscimo de $(0,008 \pm 0,002)$, ou seja, quanto maior a PAD, mais lenta tende a ser a recuperação;
- Idade – decréscimo de $(0,005 \pm 0,002)$, portanto, quanto mais velho mais lenta tende a ser a recuperação;
- Creatinina – decréscimo de $(0,502 \pm 0,133)$, logo quanto maior, mais lenta a recuperação;
- Glicemia – decréscimo de $(0,005 \pm 0,002)$, portanto, quanto maior mais lenta tende a ser a recuperação;
- TSH – acréscimo de $(0,032 \pm 0,019)$, a recuperação tende a ser mais rápida quanto maior o valor de TSH;

- FC máxima no esforço – decréscimo de $(0,019 \pm 0,002)$, portanto, quanto maior, mais lenta tende a ser a recuperação;
- Pulso – acréscimo de $(0,013 \pm 0,003)$, portanto, quanto maior mais rápida a recuperação.

Quando a variável etilismo é igual a sim ocorre um decréscimo de $(0,168 \pm 0,081)$ no valor esperado de $\ln(-c)$, dessa forma, pessoas que responderam sim tendem a ter uma recuperação mais lenta.

6. Conclusões

Da análise inferencial, podemos concluir, levando-se em conta as variáveis de controle, que:

- variáveis VED e VSD: apresentam associação linear estatisticamente significativa com a variável LF/HF e essas associações se modificam com a idade, $p=0,060$ e $p=0,022$, respectivamente;
- variáveis E e E/A: apresentam associação linear positiva estatisticamente significativa com rMSSD, $p=0,009$ e $p<0,001$, respectivamente;
- variável A: apresenta associação linear negativa estatisticamente significativa com SDNN, $p=0,041$;
- variável TD: apresenta associação linear com SDNN que se modifica com valores do IMC e da pressão diastólica, $p=0,001$ e $p=0,009$, respectivamente; e também apresenta associação linear estatisticamente significativa com LF, que se modifica conforme os valores de idade e IMC, $p=0,011$ e $p=0,014$, respectivamente;
- variável TRIV: apresenta associação linear estatisticamente significativa com rMSSD que se modifica de acordo com o IMC ($p=0,047$);
- recuperação da frequência cardíaca: a recuperação é mais lenta para pessoas que consomem álcool ($p=0,039$). Além disso, a recuperação é mais lenta quanto maior for: a frequência cardíaca máxima no esforço ($p<0,001$), a pressão arterial diastólica ($p=0,001$), a idade ($p=0,033$), a creatinina ($p<0,001$) e a glicemia ($p=0,013$). E é mais rápida quanto

maior for a frequência cardíaca de pulso e o valor de TSH, $p < 0,001$ e $p = 0,088$, respectivamente.

Apêndice A1 – Tabelas Estudo 1

Tabela A1.1: Medidas descritivas das variáveis da função diastólica

Estatísticas	VED	VSD	E	A	E/A	TD	TRIV
Média	47,8	31,0	78,1	56,0	1,5	172,4	86,3
Desvio Padrão	3,3	2,7	14,8	14,2	0,4	40,1	17,3
Mínimo	40	23	38	25	0,52	39	45
Máximo	57	40	123	177	3,16	310	175
Mediana	48	31	78	55	1,4154	170	85

Tabela A1.2: Medidas descritivas das variáveis de variabilidade de frequência cardíaca

Estatísticas	SDNN	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50	LF/HF	LF	HF	VLF
Média	138,3	124,8	59,8	31,8	10,5	2,0	26,4	14,5	32,0
Desvio Padrão	34,1	34,1	17,0	12,1	8,8	0,6	9,5	6,9	9,3
Mínimo	63	47	18	11	0,1	0,47	7,75	2,1	4
Máximo	276	253	131	90	46,8	8,44	87	56	96,29
Mediana	136	122	57	30	8	1,89	25,11	12,9	31,0

Tabela A1.3: Medidas descritivas das variáveis de controle

Estatísticas	Idade	Pulso	IMC	PAS	PAD	FC min	FC max
Média	41,6	69,2	26,2	122,3	77,8	49,0	136,7
Desvio Padrão	11,7	7,5	4,4	10,4	6,6	7,0	17,2
Mínimo	15	50	15	80	60	32	97
Máximo	80	100	41	140	90	80	187
Mediana	42	68	26	120	80	48	137

Tabela A1.4: Coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis clínicas de interesse

	Pulso	IMC	PAS	PAD	FC min	FC max	FC med
Idade	0,02	0,17**	0,26**	0,17**	0,17**	-0,39**	-0,13**
Pulso		0,04	0,03	0,07	0,25	0,08	0,26**
IMC			0,20**	0,18**	0,10**	-0,04	0,14**
PAS				0,68**	0,02**	-0,09	-0,03
PAD					0,07**	-0,01	0,02
FC min						0,27**	0,74**
FC max							0,56**

*: significativa com um nível de significância de 5%

**: significativa com um nível de significância de 1%

Tabela A1.5: Coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis de controle e as variáveis da função diastólica

	VED	VSD	E	A	E/A	TD	TRIV
Idade	0,06	0,04	-0,39**	0,41**	-0,59**	0,13**	0,37**
Pulso	-0,12*	-0,14**	-0,06	0,07	-0,13**	-0,09	-0,05
IMC	0,32**	0,26**	-0,07	0,29**	-0,27**	-0,04	0,14**
PAS	0,15**	0,11*	-0,12**	0,16**	-0,21**	-0,04	0,13**
PAD	0,13**	0,08	-0,16**	0,10*	-0,18**	-0,07	0,09
FC min	-0,26**	-0,23**	-0,02	0,19**	-0,21**	-0,07	-0,01
FC max	-0,17**	-0,15**	0,18**	-0,10*	0,20**	-0,09	-0,11
FC med	-0,23**	-0,20**	0,08	0,11*	-0,06	-0,15**	-0,10

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A1.6: Coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis de controle e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca

	SDNN	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50	LF/HF	LF	HF	VLF
Idade	-0,16**	-0,12**	-0,33**	-0,30**	-0,30**	0,16**	-0,32**	-0,37**	-0,26**
Pulso	-0,18**	-0,16**	-0,19**	-0,21**	-0,20**	0,13**	-0,12*	-0,16**	-0,14**
IMC	-0,11*	-0,09*	-0,11*	-0,12*	-0,11*	0,07	-0,08	-0,13**	-0,09
PAS	-0,03	-0,03	-0,06	-0,05	-0,06	0,04	-0,06	-0,08	-0,08
PAD	-0,05	-0,06	-0,04	-0,04	-0,04	0,08	-0,01	-0,04	-0,07
FC min	-0,62**	-0,58**	-0,56**	-0,50**	-0,47**	0,02	-0,47**	-0,37**	-0,48**
FC max	0,03	0,03	0,03	0,01	0,02	-0,09	0,07	0,12**	0,02
FC med	-0,45**	-0,37**	-0,43**	-0,39**	-0,38**	0,00	-0,31**	-0,22**	-0,40**

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A1.7: Coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis de função diastólica

	VSD	E	A	E/A	TD	TRIV
VED	0,85**	-0,17**	-0,04	-0,06	-0,01	0,12**
VSD		-0,18**	-0,05	-0,07	-0,01	0,16**
E			0,09	0,57**	-0,13**	-0,28**
A				-0,70**	-0,07	0,09
E/A					-0,03	-0,25**
TD						0,09

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A1.8: Coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis da função diastólica e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca

	SDNN	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50	LF/HF	LF	HF	VLF
VED	0,12**	0,11*	0,15**	0,07	0,05	0,10*	0,12**	0,01	0,16**
VSD	0,10*	0,08	0,14**	0,10*	0,09	0,04	0,11*	0,04	0,15**
E	0,08	0,06	0,15**	0,20**	0,20**	-0,23**	0,10*	0,21**	0,10*
A	-0,18**	-0,14**	-0,22**	-0,21**	-0,22**	0,04	-0,20**	-0,20**	-0,21**
E/A	0,23**	0,19**	0,31	0,33	0,34	-0,20**	0,25**	0,34	0,26**
TD	0,05	0,04	0,00	-0,02	-0,02	0,05	-0,03	-0,06	0,06
TRIV	-0,03	-0,04	-0,08	-0,09	-0,09	0,09	-0,11*	-0,15**	-0,06

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A1.9: Coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis da variabilidade de frequência cardíaca

	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50	LF/HF	LF	HF	VLF
SDNN	0,97**	0,76**	0,68**	0,65**	-0,13**	0,60**	0,56**	0,65**
SDANN		0,60**	0,55**	0,51**	-0,10*	0,47**	0,45**	0,51**
ASDNN			0,88**	0,85**	-0,16**	0,85**	0,78**	0,87**
rMSSD				0,98**	-0,39**	0,74**	0,86**	0,70**
pNN50					-0,39**	0,70**	0,84**	0,68**
LF/HF						0,02	-0,47**	0,01
LF							0,79**	0,72**
HF								0,53**

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A1.10: Coeficientes de correlação parciais entre as variáveis da função diastólica e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca, controlados por sexo, idade, pulso, IMC, PAS, PAD, FC min, FC max e FC med

	SDNN	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50	LF/HF	LF	HF	VLF
VED	-0,01	-0,01	0,00	-0,03	-0,04	0,00	-0,02	-0,02	0,03
VSD	-0,02	-0,02	0,02	0,03	0,03	-0,04	0,00	0,02	0,06
E	0,05	0,03	0,09	0,11 *	0,10 *	-0,10 *	0,04	0,08	0,06
A	-0,05	-0,03	-0,01	-0,02	-0,03	-0,03	-0,01	0,00	-0,03
E/A	0,10 *	0,07	0,09 *	0,13 **	0,13 **	-0,09	0,03	0,10 *	0,08
TD	0,01	0,00	-0,04	-0,05	-0,05	0,04	-0,05	-0,06	0,03
TRIV	-0,05	-0,06	-0,02	-0,03	-0,03	0,04	-0,04	-0,07	-0,01

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A1.11: Modelo de regressão da variável resposta VED

Fatores	Coefficientes	Erro padrão	p
Constante	46,416	0,188	0,000
Sexo	2,518	0,290	0,000
Idade - 40	-0,001	0,012	0,953
IMC - 25	0,237	0,031	0,000
FC min - 50	-0,081	0,020	0,000
LF/HF - 2	0,187	0,248	0,452
(LF/HF - 2)(Idade - 40)	-0,037	0,020	0,060

Tabela A1.12: Modelo de regressão da variável resposta VSD

Fatores	Coefficientes	Erro Padrão	p
Constante	30,129	0,164	0,000
Sexo	1,599	0,253	0,000
Idade - 40	-0,003	0,011	0,795
Pulso - 70	-0,032	0,016	0,046
IMC - 25	0,158	0,027	0,000
FC min - 50	-0,054	0,018	0,003
LF/HF - 2	0,097	0,219	0,658
(LF/HF - 2)(Idade - 40)	-0,040	0,017	0,022

Tabela A1.13: Modelo de regressão da variável resposta E

Fatores	Coefficientes	Erro Padrão	p
Constante	82,508	0,813	0,000
Sexo	-9,221	1,234	0,000
Idade - 40	-0,442	0,055	0,000
rMSSD - 30	0,139	0,053	0,009

Tabela A1.14: Modelo de regressão da variável A (com o caso 828)

Fatores	Coeficientes	Erro Padrão	p
Constante	54,960	0,910	0,000
Sexo	-2,682	1,203	0,026
Idade - 40	0,414	0,054	0,000
IMC - 25	1,064	0,178	0,000
SDNN - 150	-0,068	0,026	0,009
rMSSD - 30	0,014	0,070	0,843
(SDNN - 150)(IMC - 25)	0,018	0,006	0,002
(SDNN - 150)(FCmax - 130)	0,002	0,001	0,040
(rMSSD - 30)(IMC - 25)	-0,033	0,015	0,032

Tabela A1.15: Modelo de regressão da variável A (sem o caso 828)

Fatores	Coeficientes	Erro Padrão	p
Constante	55,087	0,841	0,000
Sexo	-2,434	1,212	0,045
Idade - 40	0,437	0,052	0,000
IMC - 25	0,720	0,139	0,000
SDNN - 150	-0,037	0,018	0,041

Tabela A1.16: Modelo de regressão da variável ln (E/A)

Fatores	Coeficientes	Erro Padrão	p
Constante	0,398	0,014	0,000
Sexo	-0,069	0,022	0,002
Idade - 40	-0,013	0,001	0,000
Pulso - 70	-0,003	0,001	0,023
IMC - 25	-0,011	0,002	0,000
rMSSD - 30	0,003	0,001	0,000

Tabela A1.17: Modelo de regressão da variável TD

Fatores	Coefficientes	Erro Padrão	p
Constante	172,816	2,443	0,000
Idade - 40	0,514	0,172	0,003
IMC - 25	-1,363	0,538	0,012
PAD - 80	-0,255	0,299	0,395
SDNN - 150	0,238	0,076	0,002
LF - 25	-0,414	0,267	0,122
(SDNN - 150)(IMC - 25)	-0,058	0,017	0,001
(SDNN - 150)(PAD - 80)	0,022	0,009	0,009
(LF - 25)(Idade - 40)	-0,038	0,015	0,011
(LF - 25)(IMC - 25)	0,149	0,060	0,014

Tabela A1.18: Modelo de regressão da variável ln TRIV

Fatores	Coefficientes	Erro Padrão	p
Constante	4,419	0,009	0,000
Idade - 40	0,006	0,001	0,000
IMC - 25	0,005	0,002	0,018
FC min - 50	-0,003	0,001	0,045
rMSSD - 30	-0,00026	0,0008	0,753
(rMSSD - 30)(IMC - 25)	-0,00032	0,0002	0,047

Apêndice A2 – Tabelas Estudo2

Tabela A2.1: Coeficientes de correlação entre a medida resumo e as demais variáveis

	c
SDNN	0,06
SDANN	0,06
ASDNN	0,07
rMSSD	0,06
pNN50%	0,06
LF/HF	0,04
LF	0,09*
HF	0,06
VLF	0,00
FC máxima no esforço	0,47**
Duração do esforço	0,24**
FC em repouso	0,26**
PAS em repouso	0,06
PAD em repouso	0,08
PAS máxima	0,06
PAD máxima	0,04
Idade	-0,22**
Peso	0,09*
Altura	0,29**
PAS	0,04
PAD	0,11*
Pulso	-0,13**
IMC	-0,08
Hemoglobina	0,18**
Creatinina	0,17**
Glicemia	0,01
Colesterol total	-0,06
HDL	0,00
LDL	-0,06
VLDL	-0,01
Triglicérides	0,01
TSH	-0,10*

*: significativa com um nível de significância de 5%

**: significativa com um nível de significância de 1%

Tabela A2.2: Coeficientes de correlação das variáveis do eletrocardiograma de esforço entre si

	Duração do esforço	FC em repouso	PAS em repouso	PAD em repouso	PAS máxima	PAD máxima
FC máxima no esforço	0,35**	0,27**	-0,10*	-0,07	-0,08	-0,12**
Duração do esforço		-0,17**	0,01	-0,08	0,15**	-0,16**
FC em repouso			-0,03	0,09*	-0,23**	0,00
PAS em repouso				0,48**	0,31**	0,30**
PAD em repouso					0,16**	0,43**
PAS máxima						0,29**

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A2.3: Coeficientes de correlação das variáveis de variabilidade de frequência cardíaca entre si

	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50%	LF/HF	LF	HF	VLF
SDNN	0,91**	0,71**	0,64**	0,62**	-0,05	0,53**	0,50**	0,62**
SDANN		0,60**	0,55**	0,52**	-0,03	0,44**	0,42**	0,52**
ASDNN			0,88**	0,86**	-0,07	0,85**	0,77**	0,89**
rMSSD				0,98**	-0,24**	0,74**	0,86**	0,73**
pNN50%					-0,23**	0,71**	0,83**	0,72**
LF/HF						0,00	-0,24**	0,02
LF							0,79**	0,73**
HF								0,55**

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A2.4: Coeficientes de correlação das variáveis controle entre si

	Peso	Altura	PAS	PAD	Pulso	IMC	HB	Creat	Gli	Col Tot	HDL	LDL	VLDL	Tg	TSH
Idade	0,05	-0,14 **	0,27**	0,17**	0,02	0,14 **	-0,03	0,09	0,27**	0,29**	-0,04	0,19**	0,24**	0,24**	-0,06
Peso		0,51**	0,20**	0,23**	-0,03	0,82 **	0,26**	0,39**	0,21**	0,12**	-0,19**	0,16**	0,20**	0,31**	-0,05
Altura			0,04	0,10*	-0,08	-0,04	0,43**	0,54**	0,03	-0,04	-0,04	0,00	0,07	0,14**	-0,16**
PAS				0,71**	-0,08	0,20 **	0,11*	0,09	0,25**	0,17**	-0,06	0,16**	0,12**	0,17**	0,00
PAD					-0,04	0,20 **	0,15**	0,07	0,22**	0,10*	-0,03	0,12*	0,09	0,14**	-0,01
Pulso						0,03	-0,06	-0,09*	0,06	0,04	-0,04	0,03	0,06	0,06	-0,12**
IMC							0,01	0,09*	0,21**	0,14**	-0,19**	0,16**	0,18**	0,25**	0,05
HB								0,48**	0,15**	0,10*	-0,09	0,09	0,22**	0,26**	-0,09*
Creat									0,11*	0,09	-0,11*	0,10*	0,17**	0,24**	-0,09*
Gli										0,15**	-0,04	0,14**	0,18**	0,27**	-0,05
Col Tot											0,07	0,83**	0,40**	0,47**	0,03
HDL												-0,06	-0,12**	-0,17**	0,12**
LDL													-0,02	0,28**	0,02
VLDL														0,68**	-0,06
Tri															-0,09

⁺HB – Hemoglobina, Creat – Creatinina, Gli – glicemia, Col. Tot – Colesterol Total, Tg - Triglicérides

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A2.5: Coeficientes de correlação entre as variáveis do eletrocardiograma de esforço e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca

	SDNN	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50	LF/HF	LF	HF	VLF
FC máxima no esforço	0,07	0,07	0,21**	0,13**	0,14**	0,01	0,24**	0,21**	0,17**
Duração do esforço	0,21**	0,21**	0,26**	0,20**	0,20**	0,11*	0,24**	0,16**	0,24**
FC em repouso	-0,23**	-0,21**	-0,22**	-0,20**	-0,18**	0,00	-0,11*	-0,08	-0,21**
PAS em repouso	-0,05	-0,03	-0,07	-0,09*	-0,10*	0,04	-0,05	-0,12**	-0,07
PAD em repouso	-0,07	-0,06	-0,11*	-0,13**	-0,12**	0,10*	-0,07	-0,12**	-0,08
PAS máxima	0,04	0,02	0,03	-0,01	-0,02	0,02	0,02	-0,03	0,03
PAD máxima	-0,11*	-0,10*	-0,10*	-0,13**	-0,13**	0,09	-0,03	-0,13**	-0,09*

*: significante com um nível de significância de 5%

** : significante com um nível de significância de 1%

Tabela A2.6: Coeficientes de correlação entre as variáveis de controle e as variáveis do eletrocardiograma de esforço

	FC máxima no esforço	Duração do esforço	FC em repouso	PAS em repouso	PAD em repouso	PAS máxima	PAD máxima
Idade	-0,69**	-0,34**	-0,16**	0,18**	0,19**	0,12**	0,22**
Peso	-0,06	-0,06	-0,08	0,19**	0,20**	0,24**	0,23**
Altura	0,14**	0,34**	-0,11*	0,08	0,04	0,21**	0,07
PAS	-0,18**	-0,12**	-0,02	0,46**	0,31**	0,16**	0,15**
PAD	-0,04	-0,10*	0,03	0,35**	0,40**	0,14**	0,22**
Pulso	-0,01	-0,17**	0,31**	-0,07	0,06	-0,14**	0,07
IMC	-0,16**	-0,29**	-0,01	0,17**	0,21**	0,14**	0,21**
Hemoglobina	0,06	0,32**	-0,10*	0,22**	0,17**	0,24**	0,18**
Creatinina	-0,04	0,27**	-0,12**	0,16**	0,13**	0,22**	0,14**
Glicemia	-0,20**	-0,15**	-0,01	0,13**	0,14**	0,14**	0,08
Col Tot	-0,23**	-0,20**	-0,05	0,10*	0,12**	0,11*	0,15**
HDL	0,05	0,00	-0,03	-0,02	0,00	-0,03	0,07
LDL	-0,16**	-0,17**	-0,01	0,09	0,09	0,09	0,09
VLDL	-0,17**	-0,02	-0,06	0,12**	0,13**	0,15**	0,16**
TSH	-0,15**	-0,04	-0,06	0,15**	0,18**	0,19**	0,20**

⁺Colesterol Total

*: significante com um nível de significância de 5%

**: significante com um nível de significância de 1%

Tabela A2.7: Coeficientes de correlação entre as variáveis de controle e as variáveis de variabilidade de frequência cardíaca

	SDNN	SDANN	ASDNN	rMSSD	pNN50	LF/HF	LF	HF	VLF
Idade	-0,15 **	-0,12**	-0,34**	-0,30**	-0,30**	0,05	-0,34**	-0,37**	-0,27 **
Peso	-0,03	-0,04	0,01	-0,04	-0,06	0,12 *	0,04	-0,08	0,01
Altura	0,15**	0,14 **	0,24 **	0,15**	0,11 *	0,14 **	0,23 **	0,11 *	0,19**
PAS	-0,08	-0,09	-0,08	-0,06	-0,06	-0,03	-0,13**	-0,12*	-0,07
PAD	-0,08	-0,11 *	-0,06	-0,05	-0,05	0,04	-0,08	-0,07	-0,05
Pulso	-0,19**	-0,16**	-0,21 **	-0,24**	-0,23**	0,10 *	-0,14 **	-0,20**	-0,16**
IMC	-0,14**	-0,14**	-0,15**	-0,15**	-0,15**	0,06	-0,11 *	-0,17**	-0,12**
Hemoglobina	0,10 *	0,10 *	0,13**	0,04	0,03	0,17**	0,15**	-0,02	0,17**
Creatinina	0,19**	0,20**	0,16**	0,09	0,06	0,17**	0,20**	0,04	0,13**
Glicemia	-0,06	-0,11 *	-0,12**	-0,13**	-0,13**	0,08	-0,11 *	-0,15**	-0,09
Colesterol total	-0,07	-0,05	-0,15**	-0,17**	-0,18**	0,02	-0,11 *	-0,20**	-0,11 *
HDL	0,01	0,00	0,06	0,05	0,05	-0,01	0,02	0,04	0,05
LDL	-0,03	-0,03	-0,09	-0,11 *	-0,11 *	-0,01	-0,06	-0,14**	-0,06
VLDL	-0,09*	-0,09	-0,12*	-0,14**	-0,15**	0,09	-0,08	-0,14**	-0,10*
Triglicerídeos	-0,08	-0,06	-0,12**	-0,17**	-0,18**	0,14**	-0,06	-0,19**	-0,09*
TSH	-0,04	-0,03	0,032	0,05	0,05	-0,07	0,02	0,05	0,01

*: significante com um nível de significância de 5%

** : significante com um nível de significância de 1%

Tabela A2.8: Modelo de regressão para a variável $\ln(-c)$

	Coeficientes	Erro padrão	p
Constante	-5,196	0,028	0,000
Etilismo	-0,168	0,081	0,039
PAD repouso - 80	-0,008	0,002	0,001
Idade - 40	-0,005	0,002	0,033
Creatinina - 1	-0,502	0,133	0,000
Glicemia - 90	-0,005	0,002	0,013
TSH - 2	0,032	0,019	0,088
FC máx - 170	-0,019	0,002	0,000
Pulso - 70	0,013	0,003	0,000

Apêndice A3 – Ajuste dos modelos

Tabela A3.1: Medida descritiva R^2 ajustado dos modelos de regressão

Variável resposta	R^2 ajustado (%)
VED	31,6
VSD	21,7
E	25,1
A*	25,7
ln(E/A)	42,6
TD	5,5
ln (TRIV)	15,7
ln(-c)	34,3

*foi considerado o modelo sem o caso 828

Apêndice B1 – Gráficos Estudo1

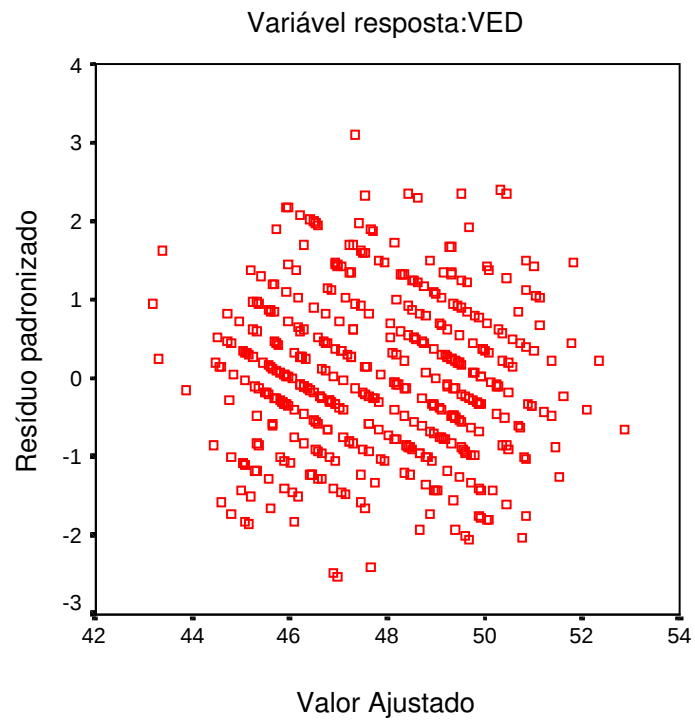
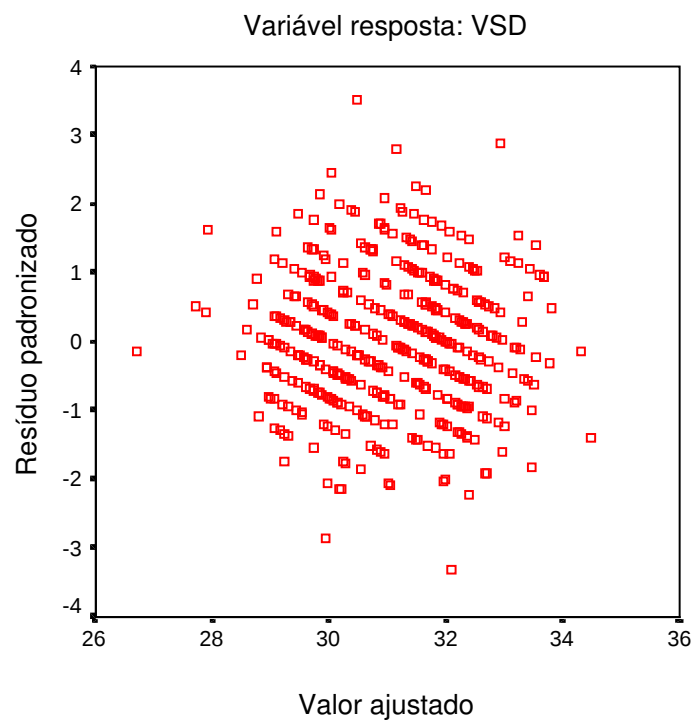
Gráfico B1.1: Gráfico de resíduos para o modelo da variável VED**Gráfico B1.2:** Gráfico de resíduos para o modelo da variável VSD

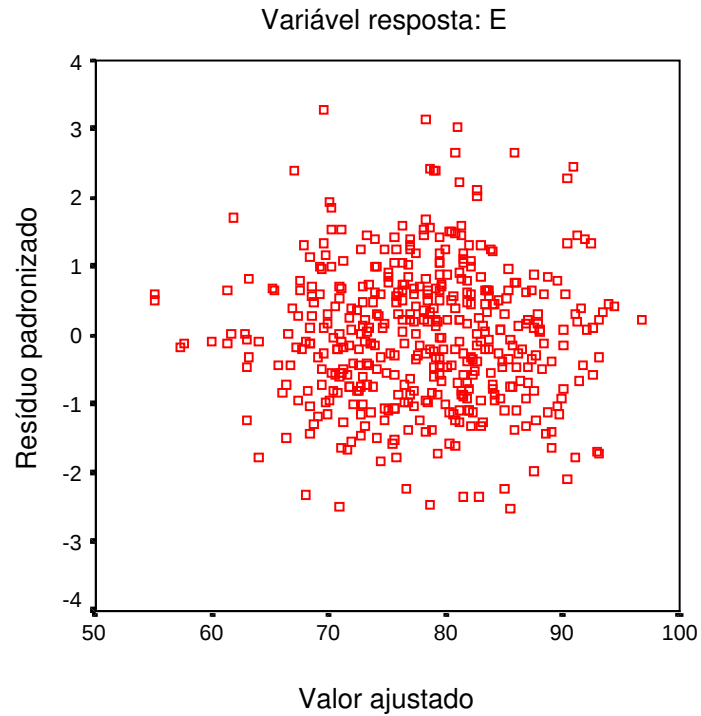
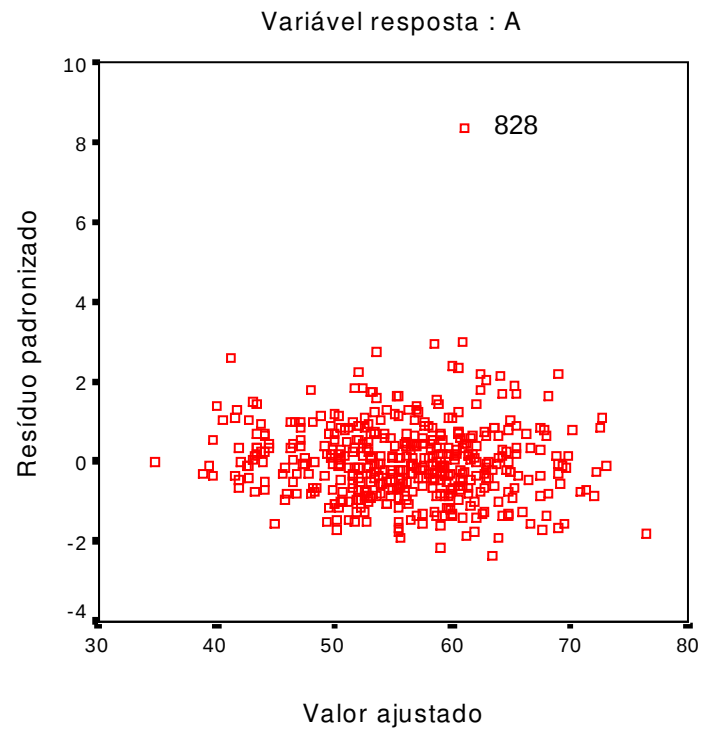
Gráfico B1.3: Gráfico de resíduos para o modelo da variável E**Gráfico B1.4:** Gráfico de resíduos para modelo da variável A considerando o caso 828

Gráfico B1.5: Gráfico de resíduos para o modelo da variável A sem considerar o caso 828

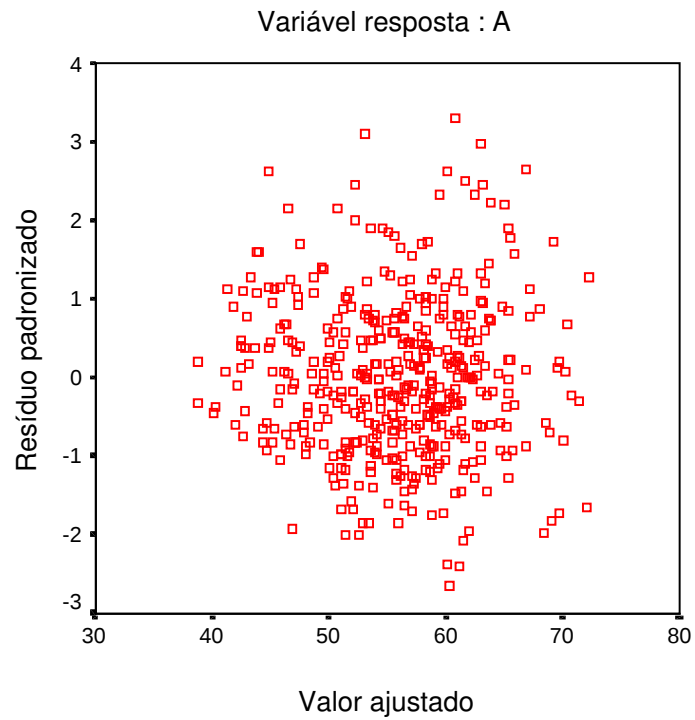


Gráfico B1.6: Gráfico de resíduos para o modelo da variável $\ln(E/A)$

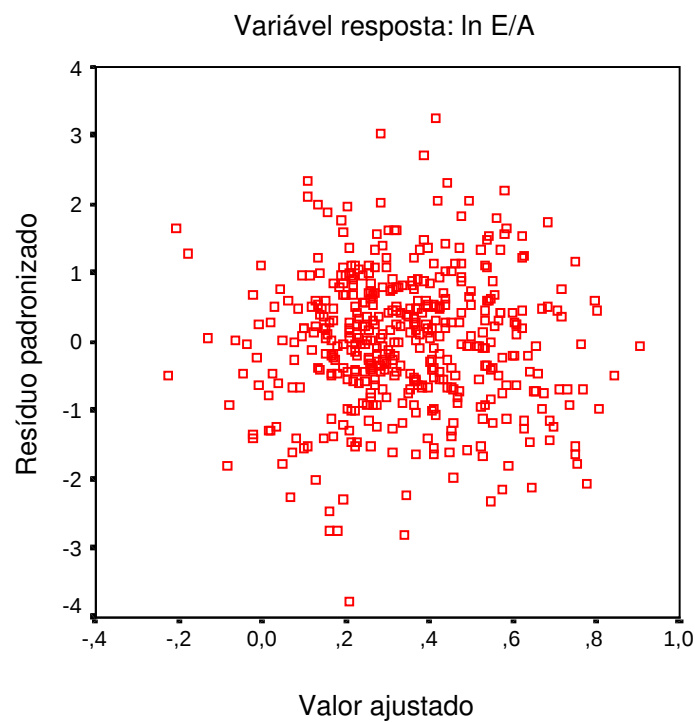
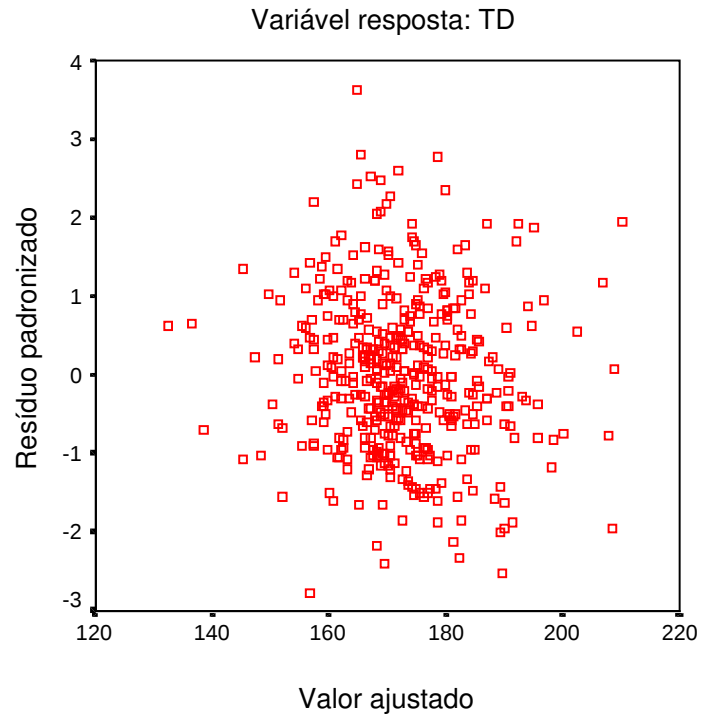
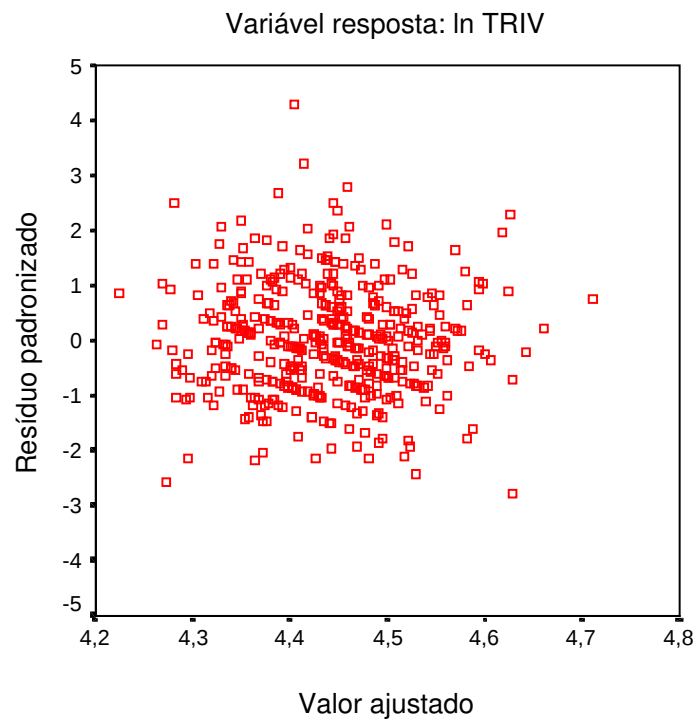


Gráfico B1.7: Gráfico de resíduos para o modelo da variável TD**Gráfico B1.8:** Gráfico de resíduos para o modelo da variável ln (TRIV)

Apêndice B2 – Gráficos Estudo2

Gráfico B2.1: Perfis individuais de recuperação da frequência cardíaca

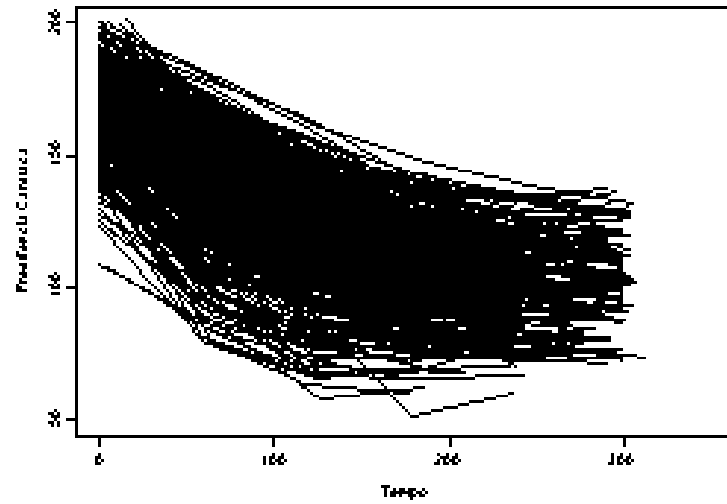


Gráfico B2.2: Box plots das frequências cardíacas observadas após o teste de esforço

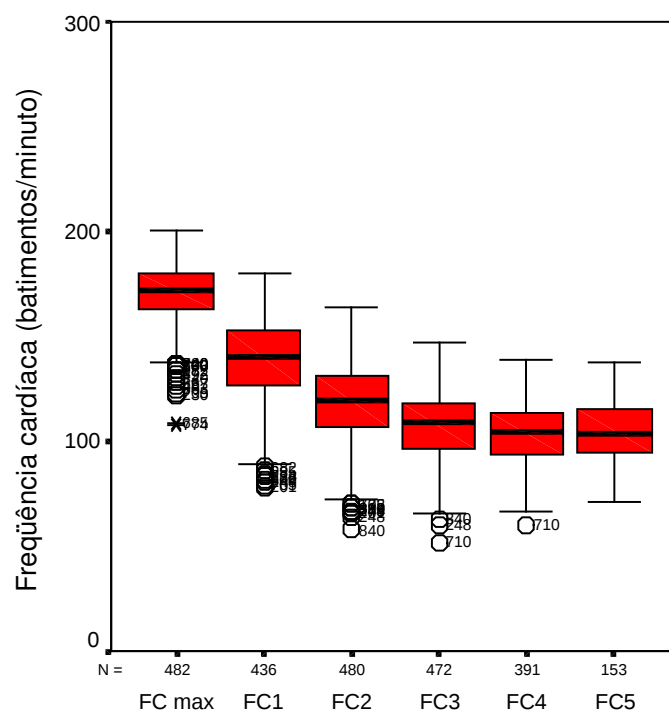


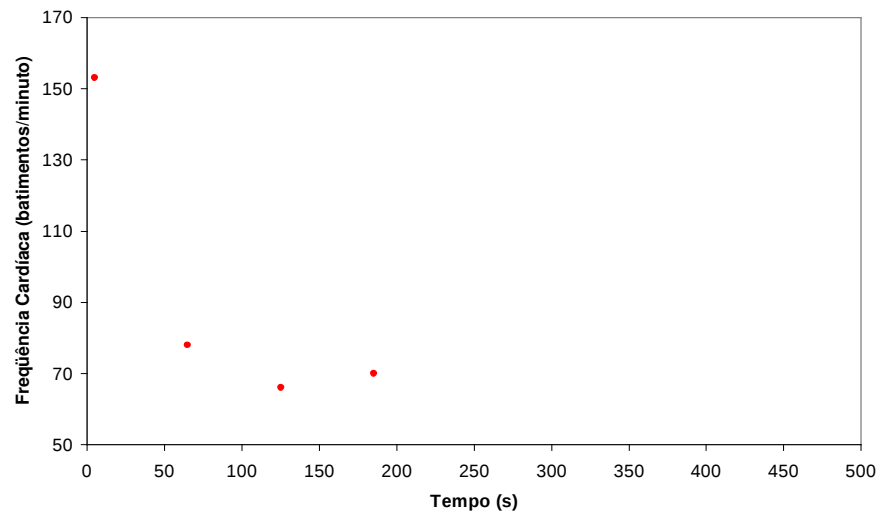
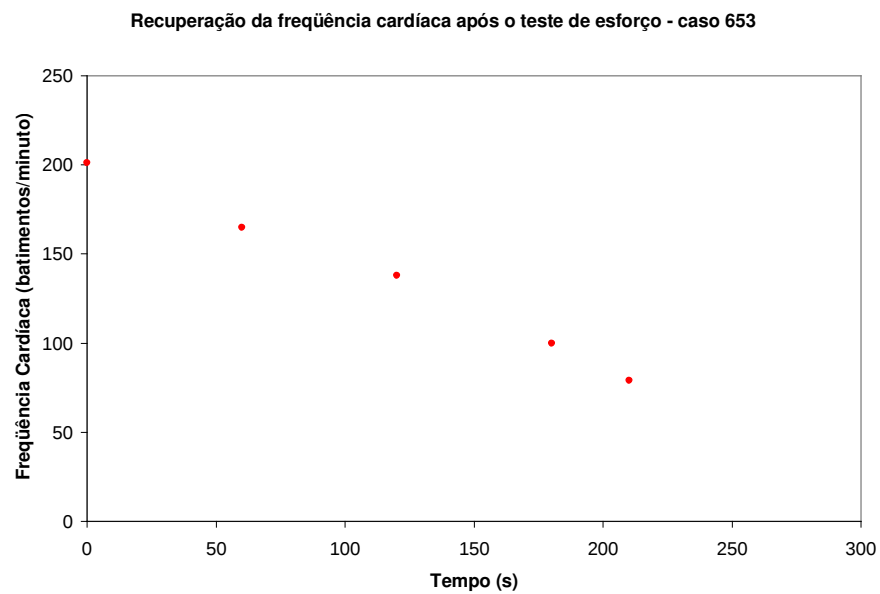
Gráfico B2.3: Recuperação da frequência cardíaca após o teste de esforço do caso 95**Gráfico B2.4:** Recuperação da frequência cardíaca após o teste de esforço do caso 653

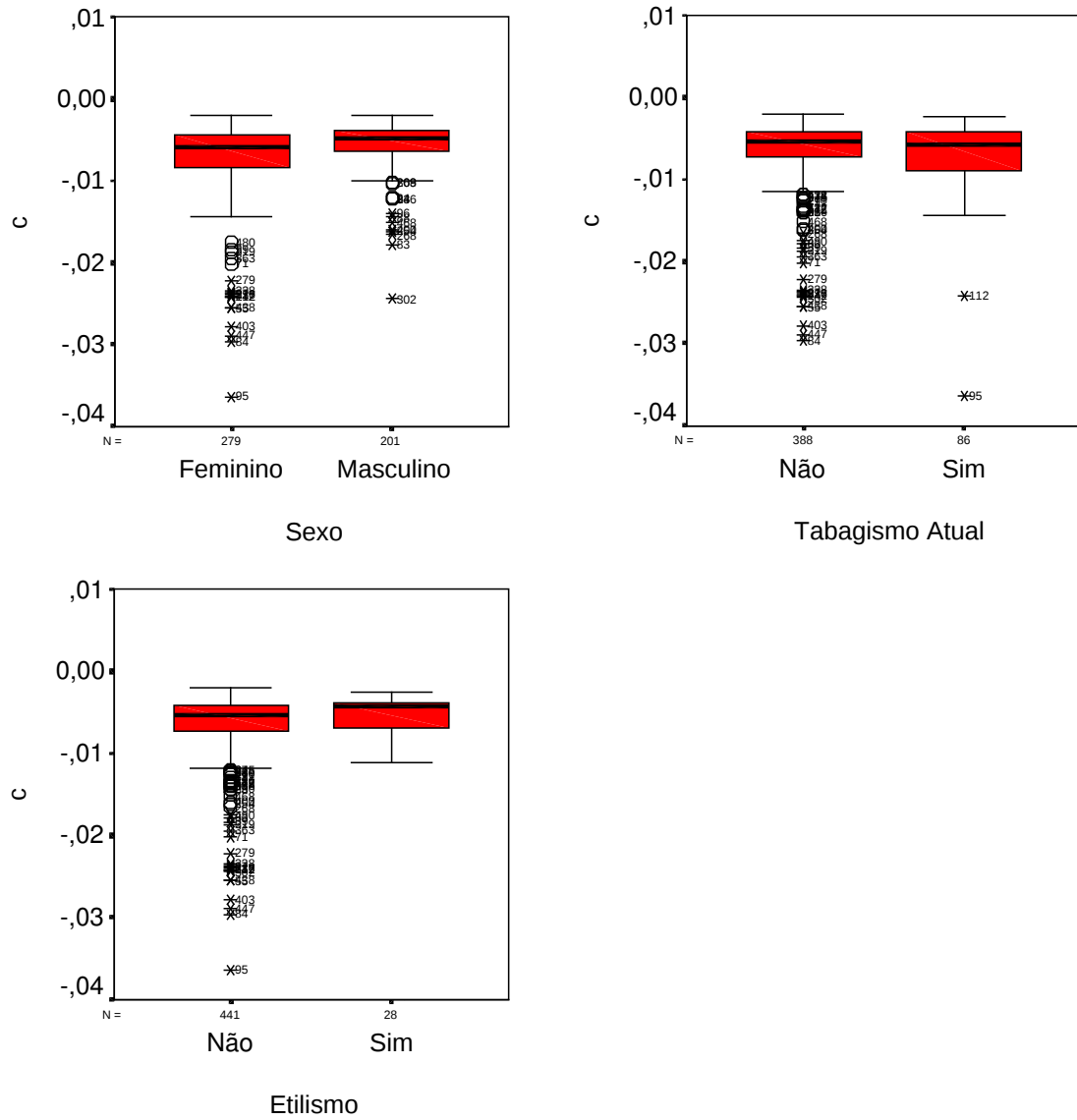
Gráfico B2.5: Box plots da medida resumo c, segundo sexo, tabagismo e etilismo

Gráfico B2.6: Gráfico de resíduos para o modelo da variável resposta $\ln(-c)$

