

RAE – CEA 10P23
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:
“Influência de marcadores inflamatórios sobre a resposta
cardiovascular ao teste ergométrico”

Gisela Tunes da Silva
Felipe Parra do Nascimento
Rodrigo da Silva Cesar

São Paulo, 23 de Novembro de 2010

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA CÓDIGO 10P23

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Influência de marcadores inflamatórios sobre a resposta cardiovascular ao teste ergométrico”.

PESQUISADOR: Dr. Fernando Araújo

ORIENTADOR E COLABORADORES: Prof^o Dr. Alfredo José Mansur e Prof^a Dra. Gisela Tunes da Silva

INSTITUIÇÃO: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor).

FINALIDADE DO PROJETO: Publicação

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Prof^a Dra. Gisela Tunes da Silva
Felipe Parra do Nascimento
Rodrigo da Silva Cesar

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

DA SILVA, G. T.; NASCIMENTO, F. P.; CESAR, R.S. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Influência de marcadores inflamatórios sobre a resposta cardiovascular ao teste ergométrico”**. São Paulo, IME-USP, 2010. (RAE – CEA – 10P23).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (2010). *Estatística Básica*. 6ª edição. São Paulo: Saraiva.

Araújo F, Pereira A. C., Latorre M.R., Krieger J.E., Mansur A. J. (2004). *High-sensitivity C-reactive protein concentration in a healthy Brazilian population* – Artigo.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

R versão 2.9.1;

SAS Enterprise Guide versão 4.2;

Minitab versão 15;

Microsoft Excel para Windows (versão 2010);

Microsoft Word para Windows (versão 2010).

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010).

ÁREA DE APLICAÇÃO

Bioestatística (14:030);

Análise de Regressão Clássica (07:020).

Índice

Resumo	06
1. Introdução	07
2. Descrição da condução do estudo	07
3. Descrição das variáveis	08
4. Análise descritiva	14
5. Análise inferencial	17
6. Conclusões	20
Apêndice A: Tabelas da Análise Descritiva	22
Apêndice B: Gráficos da Análise Descritiva	27
Apêndice C: Tabelas para escore de Framingham	55
Apêndice D: Resultados do modelo inferencial final	62
Apêndice E: Análise de Resíduos	64

Resumo

Este trabalho tem como principal objetivo apresentar e estabelecer uma possível ligação entre marcadores inflamatórios e variáveis laboratoriais e do teste ergométrico para pacientes sem insuficiência cardíaca. Mais especificamente, será estudada a relação entre variáveis de testes laboratoriais e ergométricos com a concentração da Proteína C-Reativa de pacientes que tiveram entrada no ambulatório de Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Este relatório apresenta uma análise estatística descritiva e inferencial dos dados coletados. As principais características dos pacientes foram analisadas com base em técnicas estatísticas gráficas, medidas resumo e regressão linear.

Resultados preliminares demonstram que tanto marcadores inflamatórios quanto variáveis do teste ergométrico fornecem dados prognósticos sobre eventos de mortalidade cardiovasculares.

Pela análise inferencial verificou-se que o índice de massa corporal e duração do exercício são fatores que exercem influência na taxa da Proteína C-Reativa tanto para pacientes do gênero masculino quanto feminino. Para indivíduos do gênero feminino verificou-se também a influência do colesterol HDL e do colesterol total, e para os do gênero masculino a influência da taxa de leucócitos e a pressão arterial máxima.

1. Introdução

Estudos recentes na área de epidemiologia têm revelado que a Proteína C-Reativa, obtida a partir de métodos de ensaios clínicos ultrassensíveis, é de grande importância como medida preditora sobre o futuro do seio coronário na saúde de homens e mulheres.

A distribuição da concentração da Proteína C-Reativa nas diversas populações mundiais não é similar, ou seja, acredita-se que existem características demográficas, clínicas ou antropométricas que estejam relacionadas com a concentração da Proteína C-Reativa no sangue. Este estudo visa identificar quais são as principais variáveis demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais que possuem alguma associação com esta proteína.

2. Descrição da Condução do Estudo

O estudo foi conduzido a partir de uma coorte de indivíduos assintomáticos, sem evidências de doenças cardíacas após cuidados clínicos e exames laboratoriais. Participaram deste estudo 584 indivíduos que deram entrada no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo (InCor).

A avaliação incluiu a realização de exames clínicos, eletrocardiograma e análise do profissional cardiologista. Os pacientes que obtiveram bons resultados, ou seja, nenhum sintoma de doenças cardíacas, foram convidados a continuar no processo de avaliação. Os que aceitaram foram submetidos a mais exames clínicos e laboratoriais incluindo eco cardiograma e eletrocardiograma com estresse físico. Os dados laboratoriais incluem a medida da taxa de Proteína C-Reativa e da Taxa de hematócritos, que são as principais variáveis de interesse para este estudo.

Como critérios de inclusão no estudo foram selecionados pacientes brasileiros, de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos, com exames clínicos e laboratoriais normais e sem demonstração de algum sintoma de doença cardíaca. Foram excluídos pacientes com histórico de doenças cardíacas, hipertensivos, com infecção da Doença de Chagas, diabetes melitus, com falhas renais, com doenças

inflamatórias crônicas, doenças osteoarticulares ou resultados dos exames cardíacos e laboratoriais anormais.

3. Descrição das Variáveis

A seguir serão descritas todas as variáveis coletadas durante o estudo, sendo agrupadas em categorias. No total, são seis grupos de dados: demográficos, antropométricos, exames complementares, laboratoriais, uso de medicamentos e medidas de risco.

3.1) Dados demográficos

Os dados demográficos foram coletados na avaliação inicial do paciente, sendo informados pelo próprio paciente ou referidos pelo profissional responsável pelo diagnóstico. As variáveis desse grupo estão listadas a seguir:

a) Idade: em anos.

b) Gênero:

- Masculino;
- Feminino.

c) Etnia:

- Branca;
- Negra;
- Mulata;
- Asiática;
- Indígena;
- Não referida.

d) Tabagismo:

- Fumante;
- Não Fumante;
- Não Referido.

3.2) Dados antropométricos

Os dados antropométricos são coletados com o auxílio de instrumentos de medição, tais como balança, esfigmomanômetro (“aparelho de pressão”) e com perguntas ao paciente. As variáveis desse grupo estão listadas a seguir:

a) Peso: massa corporal do indivíduo medida em quilogramas (Kg);

b) Altura: altura em centímetros (cm);

c) IMC: índice massa corporal, medido pela massa corporal dividido pela altura em metros ao quadrado (Kg/m^2);

d) Superfície corpórea: estimativa em m^2 da área do órgão pele. Esta estimativa é obtida a partir da seguinte fórmula: $0,007184 * (\text{Altura (cm)})^{0,725} * (\text{Peso (kg)})^{0,425}$;

e) Circunferência abdominal: medida em centímetros (cm);

f) Pressão Arterial Sistólica: medida em mmHg e classificado segundo critério adotado pelo pesquisador. Segue a classificação: Normal, Borderline, Hipertensão I, Hipertensão II e Não Referido.

g) Pressão Arterial Diastólica: medida em mmHg e classificado segundo critério adotado pelo pesquisador. Segue a classificação: Normal, Borderline, Hipertensão I, Hipertensão II, Hipertensão III e Não Referido.

3.3) Dados de Exames Complementares

São dados coletados de exames solicitados pelo médico cardiologista, que visam relatar a fisiologia e funcionamento das diversas estruturas do coração.

I) Eco cardiograma: exame que descreve, utilizando o ultrassom, algumas características da estrutura e funcionamento do coração. As variáveis obtidas com base no eco cardiograma estão listadas a seguir:

- a) Espessura diastólica do septo interventricular: em milímetros (mm);
- b) Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo: em milímetros (mm);
- c) Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo: em milímetros (mm);
- d) Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo: em milímetros (mm);
- e) Fração de ejeção do ventrículo esquerdo: em porcentagem (%);

f) Massa do ventrículo esquerdo: valor dado em gramas (g), calculado a partir da seguinte fórmula: $0,8 * [1,04 (DDVE+PP+SEPTO)^3 - (DDVE)^3] + 0,6$, em que DDVE é a medida do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, PP a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e SEPTO a espessura diastólica do septo interventricular.

II) Eletrocardiograma: exame que registra a variação dos potenciais elétricos gerados pela atividade elétrica do coração. As variáveis obtidas com base no eco cardiograma estão listadas a seguir:

a) Frequência Cardíaca repouso: frequência cardíaca medida no momento de repouso, antes do início do procedimento. Valor fornecido em batimentos cardíacos por minuto;

b) Frequência Cardíaca máxima: valor máximo da frequência cardíaca medida durante o procedimento;

c) Relação entre a Frequência Cardíaca máxima e a Frequência Cardíaca predita para a idade do paciente: valor sem unidade de medida, obtido a partir do seguinte cálculo: $(\text{Frequência Cardíaca máxima}) / (220 - \text{Idade}(\text{anos}))$;

d) Reserva Cronotrópica: valor sem unidade de medida definida, obtido a partir da seguinte fórmula: $[(\text{FC máxima} - \text{FC repouso}) / (\text{FC máxima} - (220 - \text{Idade}(\text{anos})))]$;

e) Pressão Arterial Sistólica repouso: medida em mmHg da pressão arterial sistólica antes do início do exame, momento em que o paciente encontra-se em repouso;

f) Pressão Arterial Sistólica máxima: medida em mmHg da pressão arterial sistólica no instante em que ela atingiu o valor mais elevado durante a execução do procedimento;

g) Duração do exercício: valor desprendido entre o início e o término do exame, medido em segundos (s);

h) HRR: é a diferença entre a Frequência Cardíaca máxima e a Frequência Cardíaca em repouso. Houve a medição de duas diferenças, uma no primeiro minuto do exercício e a outra logo no segundo minuto;

i) Pressão Arterial Sistólica na recuperação: medida em mmHg da pressão arterial nos instantes de recuperação, logo após o primeiro, segundo e terceiro minuto do exercício.

3.4) Dados Laboratoriais

São dados coletados a partir da realização de exames de sangue. As variáveis consideradas no trabalho são:

- a) Proteína C-reativa hipersensível: medida em mg/dL;
- b) Taxa de Leucócitos: quantidade de leucócitos no sangue ($\text{n}^\circ/\text{mm}^3$);
- c) Hemoglobina Sérico: concentração de hemoglobina no sangue (mg/dL);
- d) Hematócrito Sérico: relação entre o volume de células vermelhas e o volume total de sangue (Hematócrito), em porcentagem (%);
- e) Glicemia: taxa de glicose no sangue, obtida em indivíduos em jejum (mg/dL);
- f) Colesterol Total: taxa de colesterol no sangue (mg/dL);
- g) Fração HDL-colesterol: taxa de HDL colesterol no sangue (mg/dL);
- h) Fração LDL-colesterol: taxa de LDL colesterol no sangue (mg/dL);
- i) Triglicérides: taxa de triglicérides no sangue (mg/dL);
- j) Taxa de Linfócitos: quantidade de linfócitos no sangue (mm^3);

l) Hormônio Tireotrófico: taxa de TSH no sangue ($\mu\text{UI/mL}$).

3.5) Dados sobre o uso de medicamentos

São dados coletados durante a avaliação médica, a partir da informação fornecida pelo paciente e de prescrições médicas anteriores. As variáveis consideradas no trabalho são:

- a) Uso de Beta Bloqueador: Sim, Não ou Não Referido;
- b) Uso de Fibrato: Sim, Não ou Não Referido;
- c) Uso de Estatina: Sim, Não ou Não Referido;
- d) Uso de Anticoncepcional (exclusivo para pacientes do gênero feminino): Sim, Não ou Não Referido;
- e) Uso de Repositor Hormonal (exclusivo para pacientes do gênero feminino): Sim, Não ou Não Referido;
- f) Uso de outros Anti-hipertensivos: Sim, Não ou Não Referido.

3.6) Dados sobre medidas de risco

Os dados que indicam as medidas de risco cardíaco são obtidos pela categorização de algumas das variáveis já descritas. As variáveis desse grupo estão listadas a seguir:

- a) Escore de Risco da Proteína-C Reativa: medida a partir do resultado da proteína c-reativa, categorizada segundo a seguinte classificação:

- Baixo risco: valores menores do que 1mg/dL;
- Risco Intermediário: valores maiores do que 1mg/dL e menor igual a 3mg/dL;
- Alto risco: valores maiores do que 3mg/dL.

b) Escore de Framingham: obtido a partir da somatória de pontos atribuídos a cada indivíduos segundo o valor das seguintes variáveis: gênero, idade, colesterol total, pressão arterial sistólica, tabagismo, e colesterol HDL. Há uma associação entre a somatória dos pontos e a probabilidade do indivíduo desenvolver uma doença cardíaca em 10 anos. A partir desta probabilidade se categoriza o tipo de risco do indivíduo:

- Baixo risco: menor do que 10%;
- Risco Intermediário: entre 10% e 20%;
- Alto risco: valores maiores do que 20%.

As tabelas para o cálculo do escore de Framingham se encontram no APÊNDICE C desse relatório.

4. Análise Descritiva

A análise descritiva visa caracterizar todos os pacientes que fazem parte desta amostra em estudo. No total, foram avaliados 584 indivíduos. Serão utilizados tabelas, gráficos de proporção, gráficos de distribuição de frequência, box-plot, gráficos de dispersão e gráficos de perfil.

A Tabela A.1 mostra algumas medidas descritivas de todas as variáveis que foram incluídas no estudo. Pela tabela, pode-se verificar que existem variáveis com um número grande de dados faltantes, como é o caso da Proteína C-Reativa (123 dados faltantes). Nas Tabelas A.2 e A.3 pode-se verificar a categorização das variáveis Pressão Arterial Sistólica e Diastólica e o número de indivíduos que pertencem a cada uma das classificações. Pelas tabelas, em torno de 68% dos pacientes apresentam pressão arterial sistólica normal ou normal alta e 60% apresentam pressão arterial

diastólica normal ou normal alta. Das Tabelas A.4 a A.9, verifica-se que a maioria dos pacientes não utiliza os medicamentos referidos no estudo. Na Tabela A.10 são apresentadas as correlações mais significativas, usando-se como critério os maiores valor p. Pode-se perceber que a Proteína C-Reativa é significativamente correlacionada com a circunferência abdominal.

Constata-se, pelo Gráfico B.1, que a amostra é composta por 317 mulheres (54,28%). Pelo Gráfico B.2, do total de indivíduos da amostra, 428 se identificaram como não fumantes. Pelo Gráfico B.3, nota-se que esta amostra é composta de 380 indivíduos de etnia branca.

O gráfico de box-plot é construído para fornecer informações sobre os valores da Proteína C-reativa entre as mulheres, por exemplo. A caixa apresentada no gráfico é construída de forma que 25% das mulheres na amostra apresentam a concentração da Proteína C-Reativa menor do que o limite inferior da caixa e 25% delas apresentam valores superiores ao limite superior da caixa. O traço no meio da caixa representa a mediana, de forma que metade das mulheres apresentam concentração inferior a ela e a outra metade apresentam concentração maior do que a mediana. O Gráfico B.4 mostra o box-plot da Proteína C-Reativa para ambos os gêneros, no qual se pode notar que indivíduos do gênero feminino possuem valores mais atípicos da proteína do que os indivíduos do gênero masculino e que as medianas de ambos os gêneros possuem valores próximos. No Gráfico B.5, que representa o box-plot da massa do ventrículo esquerdo por gênero, verifica-se que, para o gênero feminino, esta medida é relativamente menor em sua dispersão e mediana. Nos Gráficos B.6 e B.7, verifica-se que as diferenças entre a Frequência Cardíaca Máxima e as Frequências Cardíacas no primeiro e no segundo minuto podem ser semelhantes para homens e mulheres. Já os Gráficos B.8 a B.11 dão evidências de que os indivíduos do gênero masculino possuem medianas do sistema ventricular mais elevados do que indivíduos do gênero feminino. No gráfico B.8 especificamente, notamos que o valor da mediana coincide com o valor do primeiro quartil.

A partir dos Gráficos B.12 ao B.18, pode-se ver o comportamento das variáveis laboratoriais para ambos os gêneros. Nota-se que indivíduos do gênero masculino apresentam valores das medianas mais altos nas taxas de hematócritos e na

concentração de hemoglobina. Os Gráficos B.19 ao B.21 mostram que indivíduos do gênero masculino possuem valores das medianas mais elevados das variáveis circunferência abdominal, superfície corpórea e índice de massa corporal. Os Gráficos B.22 ao B.29 mostram que, durante o exame de eletrocardiograma, os homens possuem os valores das variáveis mais elevados nas medianas.

Nos Gráficos B.30 ao B.32, pode-se observar que indivíduos que utilizam beta-bloqueador e não fazem uso nem de fibrato nem de estatina possuem valores das medianas mais altos da Proteína C-Reativa. Já os Gráficos B.33 ao B.35 mostram o comportamento da Proteína C-Reativa em relação ao uso de anticoncepcional oral, repositor hormonal e anti-hipertensivos. O Gráfico B.36 mostra que indivíduos que fumam possuem valores das medianas mais elevados da proteína, enquanto que o Gráfico B.37 mostra a concentração da Proteína C-Reativa por etnia, sendo que indivíduos da etnia asiática possuem os valores medianos mais baixos.

O Gráfico B.38 mostra como está distribuído o número de Leucócitos. Nota-se no Gráfico B.39 que a distribuição de frequências da Proteína C-Reativa é assimétrica e que sua forma talvez possa ser modelada a partir de uma distribuição estatística da família gama ou lognormal.

Nos gráficos de dispersão cada ponto representa um indivíduo da amostra conforme o valor da variável no eixo horizontal e o valor da variável no eixo vertical. Não são incluídos pontos para os quais não há um dos valores das variáveis em estudo. Nos Gráficos de dispersão B.40 ao B.52, pode-se observar que o comportamento dos pontos para ambos os gêneros não é similar.

No gráfico de perfil de médias é mostrado o valor médio da variável em questão nos diversos tempos em que ela foi medida. Os gráficos de perfil B.53 e B.54 mostram, respectivamente, para o total de indivíduos e separados por gênero, o comportamento da média da Pressão Arterial Sistólica no primeiro, segundo e terceiro minuto do teste ergométrico. Percebe-se que as médias da Pressão Arterial Sistólica nos indivíduos do gênero masculino são mais altas nos três momentos de medição.

5. Análise inferencial

5.1. Plano de Análise inferencial

Com base na análise descritiva, verifica-se, na amostra, que a concentração da Proteína C-Reativa apresenta um padrão um pouco diferente para homens e mulheres, principalmente em relação à dispersão. Além disso, apresenta uma distribuição bastante assimétrica.

Com relação às demais variáveis, suspeita-se que algumas delas podem apresentar diferenças com relação ao gênero. Dessa forma, também de acordo com estudos anteriores da área, pode ser necessária a inclusão de termos de interação entre gênero e várias variáveis ou o ajuste de modelos separados por gênero na análise inferencial. O modelo terá como variável resposta a Proteína C-Reativa e como explicativas as variáveis laboratoriais e do teste ergométrico.

Dessa forma, na análise inferencial serão considerados modelos de regressão log-linear ou modelos lineares generalizados com distribuição gama e será avaliada a necessidade de ajuste separado por gênero.

Pela análise descritiva, as variáveis IMC, Circunferência Abdominal, Gênero e Espessura do Septo Interventricular parecem estar mais associadas com a proteína C-Reativa.

5.2. Ajuste do modelo para o logaritmo natural da Proteína C-Reativa

É conhecido na literatura da área médica, principalmente, em estudos específicos de cardiologia que a distribuição do logaritmo natural da Proteína C-Reativa pode ser bem aproximada pela distribuição normal, conforme citado no artigo (Araújo, 2002). Na análise das variáveis deste estudo foi observado que o gênero parece ter influência significativa nos níveis de Proteína C-Reativa. Serão ajustados dois modelos de regressão log-linear um para o gênero feminino e outro para o masculino.

Para ambos os modelos serão considerados os mesmos critérios de seleção de variáveis. Inicialmente, para cada gênero foi ajustado um modelo com as seguintes variáveis demográficas: etnia, idade, tabagismo e índice de massa corporal. A partir da análise dos seus respectivos valor p foram excluídas, uma a uma, as variáveis que apresentavam os valor p maiores do que 10%. A exclusão obedeceu a seguinte ordem: etnia, tabagismo e idade, restando apenas a variável índice de massa corporal, com valor p menor do que 5%.

A partir desta escolha, para cada gênero, o seguinte procedimento de inclusão de covariáveis foi adotado: para cada covariável prognóstica (excluindo-se as quatro testadas anteriormente) foi ajustado um modelo contendo como covariável o índice massa corporal e a variável prognostica em questão. Foram obtidos, dessa forma, valores p para cada covariável e, com isso, ordenou-se todas as covariáveis segundo seus valores p. Com isso, a inclusão das variáveis no modelo de regressão log-linear foi feita considerando-se a ordem encontrada na metodologia descrita. As variáveis foram incluídas uma a uma na ordem obtida e foram mantidas no modelo aquelas com valores p menores que 5%.

Com isso, foi adotado como critério de exclusão das variáveis prognósticas aquelas que obtiveram valor p superiores a 5%. Não foi considerado nenhum efeito de interação devido ao ajuste de um modelo para cada gênero. O procedimento descrito foi repetido até que restassem somente as variáveis significativas, ou seja, variáveis com valores p inferiores a 5%.

Assim, para indivíduos do gênero feminino, o modelo de regressão linear final é formado pelas seguintes variáveis: índice de massa corporal, duração do exercício e colesterol HDL. Para indivíduos do gênero masculino são as seguintes variáveis: índice massa corporal, duração do exercício, nº de leucócitos e a diferença entre a frequência cardíaca máxima e a frequência cardíaca do 1º minuto de repouso. As estimativas dos parâmetros estão apresentadas nas Tabelas D.1 e D.2.

5.3. Interpretação dos parâmetros

- Modelo para o gênero feminino:

- Aumentando-se em uma unidade o índice de massa corporal, e fixando-se as demais variáveis do modelo, tem-se que em média o logaritmo da Proteína C-Reativa incrementa 0,0822 (0,0139);
- Com o aumento de uma unidade na duração do exercício, fixando-se as demais variáveis, verifica-se que em média o logaritmo da Proteína C-Reativa decresce 0,0017 (0,0006);
- Com o aumento de uma unidade no colesterol HDL, com as demais variáveis do modelo fixadas, observa-se que em média o logaritmo da Proteína C-Reativa decresce 0,0145 (0,0045);
- Com o aumento de uma unidade no colesterol total, fixando-se as demais variáveis do modelo, observa-se que em média o logaritmo da Proteína C-Reativa cresce 0,0047 (0,0017).

- Modelo para o gênero masculino:

- Com a variação positiva de uma unidade no índice de massa corporal, e com as demais variáveis fixadas, verifica-se que em média o logaritmo da Proteína C-Reativa incrementa 0,0628 (0,0180);
- Com o aumento de uma unidade na duração do exercício, fixando-se as demais variáveis, verifica-se quem em média o logaritmo da Proteína C-Reativa decresce 0,0017 (0,0007);
- Aumentando-se em mil unidades o nº de leucócitos, e fixando-se as demais variáveis do modelo, verifica-se quem em média o logaritmo da Proteína C-Reativa incrementa 0,0458 (0,0313);
- Com o aumento de uma unidade na pressão arterial máxima, com as demais variáveis do modelo fixadas, observa-se que em média o logaritmo da Proteína C-Reativa decresce 0,0068 (0,0035).

5.4. Análise de resíduos

Para verificar a qualidade do ajuste dos modelos finais, foram construídos gráficos para os resíduos do modelo. Primeiramente serão analisados os resíduos referentes ao modelo ajustado para indivíduos do gênero feminino.

No Gráfico E.1, observa-se a dispersão de freqüências dos resíduos, que parece ser bem simétrica em torno do valor zero. A partir do gráfico E.2, verifica-se a dispersão entre os valores ajustados do modelo e os resíduos e não se verifica nenhum tipo de tendência apresentada nessa nuvem de pontos. Por fim, a qualidade do ajuste do modelo para indivíduos do sexo feminino é apresentado no gráfico E.3, em que foi construído um Q-Q plot que compara a distribuição dos resíduos padronizados com os percentis da distribuição normal com media zero e desvio padrão um. Neste gráfico verifica-se que a distribuição dos resíduos parece se ajustar bem com a distribuição normal, pois os pontos se concentram, em sua grande maioria, na reta de comparação.

Para a análise dos resíduos do modelo para o sexo masculino, no Gráfico E.4, pode-se observar que a distribuição de freqüências dos resíduos é bem simétrica. No Gráfico E.5, verifica-se, a partir da nuvem de dispersão dos pontos, que não parece haver nenhuma tendência. Por fim, no Gráfico E.6, pode-se verificar no Q-Q plot que os pontos se concentram em sua grande maioria na reta de comparação.

Assim, a partir da análise de resíduos de ambos os modelos, pode-se concluir que eles parecem estar estatisticamente bem ajustados para o problema em questão.

Conclusões

Pela análise descritiva pode-se observar que os pacientes do gênero feminino apresentam, em geral, valores mais elevados da Proteína C-Reativa assim como uma maior variabilidade dessa variável. Conforme comentários do pesquisador, as alterações hormonais que ocorrem nas diversas fases da vida da mulher seriam possíveis razões deste comportamento,

Foram ajustados dois modelos sendo um para indivíduos do sexo masculino e outro para o sexo feminino. Por meio da análise dos resíduos, verificou-se que ambos

os modelos estimados parecem estar bem ajustados aos dados. Um ponto que merece ser destacado é a presença de algumas variáveis no modelo para pacientes do gênero feminino e a ausência das mesmas no modelo para indivíduos do gênero masculino e vice-versa. Quando se analisa o modelo feminino, verifica-se que a não inclusão das variáveis pressão arterial máxima e taxa de leucócitos se dá por estas variáveis apresentarem, respectivamente, os seguintes valores p: 0,49 e 0,12. Fazendo a mesma análise para o modelo dos indivíduos do gênero masculino, verifica-se que a não inclusão das variáveis Colesterol HDL e Colesterol Total deve-se aos seguintes valores p 0,68 e 0,16 respectivamente.

Um dos focos iniciais da pesquisa foi o estudo da influência da taxa de leucócitos na variável resposta do modelo proposto. Pôde-se observar que esta variável parece ser significativa apenas para indivíduos do gênero masculino.

Convém ressaltar que durante o procedimento de exclusão de variáveis, a variável diferença entre a frequência cardíaca máxima e a frequência cardíaca no primeiro minuto de repouso não foi considerada estatisticamente significativa, pois em ambos os modelos ela foi retirada com valor p 0,45 e 0,11. Contudo, para modelos em que esta variável fosse mantida por decisão inicial, ou seja, não considerando os seus valores p, observou-se que para indivíduos do gênero feminino havia um decréscimo na medida da Proteína C-Reativa com o aumento de uma unidade desta diferença. Já para indivíduos do gênero masculino, encontrou-se o oposto.

Assim, pode-se concluir a partir dos procedimentos realizados neste trabalho, que para indivíduos do gênero feminino as variáveis que tiveram maior influência na estimativa da Proteína C-Reativa foram: duração do exercício, índice massa corporal, colesterol HDL e colesterol total. Já para indivíduos do gênero masculino, além da duração do exercício e índice massa corporal, foram consideradas também a taxa de leucócitos e a pressão arterial máxima.

APÊNDICE A

Tabelas da Análise Descritiva

Tabela A.1: Medidas descritivas das variáveis contínuas.

Variável	N	Faltantes	Média	Desvio Padrão	Mínimo	1º Quartil	Mediana	3º Quartil	Máximo
Idade	584	0	43,89	13,20	18	34	45	53	79
FC repouso	584	0	83,10	13,63	48	73	82	92	133
FC máxima	584	0	164,04	16,27	103	155	166	175	201
Reserva Cronotrópica	584	0	0,87	0,13	0,24	0,80	0,9	0,98	1,24
PAS repouso	584	0	126,65	14,43	90	120	130	130	180
PAS máxima	580	4	171,25	22,40	110	160	170	188,75	240
Duração do exercício	584	0	443,30	111,85	34	370,25	444,50	510	882
Índice de Massa	582	2	26,53	4,38	17,15	23,38	26,01	29,33	45,83
Superfície Corpórea	582	2	1,77	0,20	1,34	1,64	1,76	1,92	2,37
Circunferência abdominal	498	86	91,22	11,61	66	83	90,50	99,62	129
Proteína C Reativa	461	123	2,62	3,13	0,04	0,70	1,46	3,28	21
Leucócitos	558	26	6771,10	1858,40	2700	5400	6600	7800	15400
Hemoglobina	568	16	14,44	1,39	9,10	13,50	14,40	15,50	17,80
Hematócrito	561	23	42,87	3,69	30	40	43	45	53
Glicemia	581	3	93,40	11,62	68	87	93	98	244
Colesterol total	577	7	194,68	38,74	96	167	194	219	368
Colesterol HDL	577	7	48,85	13,76	21	39	47	56	128
Colesterol LDL	576	8	122,32	33,01	39	99	121	143	286
Triglicérides	576	8	121,37	81,18	21	69	98	148,75	637
Diâmetro Diastólico VE	472	112	4,60	0,38	3,40	4,40	4,60	4,80	5,70
Diâmetro Sistólico VE	465	119	2,90	0,32	1,60	2,70	2,90	3,10	3,80
Parede Posterior VE	478	106	0,84	0,11	0,60	0,80	0,80	0,90	1,30
Septo VE	478	106	0,86	0,11	0,60	0,80	0,80	0,90	1,30
FC max - FC 1º min	459	125	41,02	15,54	0	30	40	50	94
FC max - FC 2º min	453	131	56,47	14,49	16	47	55	66	99
Massa do VE	472	112	133,72	33,67	45,33	110,42	130,23	151,32	269,46

Tabela A.2: *Categorização da Pressão Arterial Sistólica.*

Classificação	Pressão Arterial Sistólica	Nº de Indivíduos (%)
Normal	Até 129 mmHg	282 (48,29%)
Borderline (ou Normal “Alta”)	De 130 mmHg a 139 mmHg	120 (20,55%)
Hipertensão I	De 140 mmHg a 159 mmHg	90 (15,41%)
Hipertensão II	Maior ou igual a 160 mmHg	10 (1,71%)
Não referido	-	82 (14,04%)

Tabela A.3: *Categorização da Pressão Arterial Diastólica*

Classificação	Pressão Arterial Sistólica	Nº de Indivíduos (%)
Normal	Até 84 mmHg	347 (59,42%)
Borderline (ou Normal “Alta”)	De 85 mmHg a 89 mmHg	14 (2,40%)
Hipertensão I	De 90 mmHg a 99 mmHg	97 (16,60%)
Hipertensão II	De 100 mmHg a 109 mmHg	40 (6,84%)
Hipertensão III	Maior ou igual a 110 mmHg	4 (0,68%)
Não referido	-	82 (14,04%)

Tabela A.4: *Uso de Beta Bloqueador.*

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Utiliza	8 (1,37%)
Não Utiliza	524 (89,72%)
Não referido	52 (8,91%)

Tabela A.5: *Uso de Fibrato.*

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Utiliza	3 (0,51%)
Não Utiliza	529 (90,58%)
Não referido	52 (8,91%)

Tabela A.6: *Uso de Estatina.*

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Utiliza	12 (2,05%)
Não Utiliza	520 (89,04%)
Não referido	52 (8,91%)

Tabela A.7: *Uso de Anticoncepcional oral (exclusivo para mulheres).*

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Utiliza	28 (8,84%)
Não Utiliza	255 (80,44%)
Não referido	34 (10,72%)

Tabela A.8: *Uso de Repositor hormonal (exclusivo para mulheres).*

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Utiliza	2 (0,64%)
Não Utiliza	281 (88,64%)
Não referido	34 (10,72%)

Tabela A.9: *Uso de outros Anti-hipertensivos.*

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Utiliza	34 (6,63%)
Não Utiliza	498 (85,27%)
Não referido	52 (8,91%)

Tabela A.10: Maiores correlações segundo valor *p*

Variável 1	Variável 2	Correlação
Reserva Cronotrópica	Relação FC Máxima e FC Repouso	0,665
PAS repouso	PAS no primeiro minuto	0,883
PAS repouso	PAS no segundo minuto	0,886
PAS repouso	PAS no terceiro minuto	0,797
Massa VE	Diâmetro Diastólico VE	0,736
Massa VE	Altura	0,529
Diâmetro Sistólico VE	Diâmetro Diastólico VE	0,814
Proteína C-Reativa	Circunferência Abdominal	0,299
Proteína C-Reativa	Espessura do Septo Interventricular	0,298

Tabela A.11: Níveis de Proteína C-Reativa.

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Baixo risco	166 (37,76%)
Risco intermediário	170 (37,24%)
Alto risco	112 (25%)

Tabela A.12: Escore de Framingham.

Classificação	Nº de Indivíduos (%)
Baixo risco	364 (81,25%)
Risco intermediário	45 (10,04%)
Alto risco	39 (8,71%)

APÊNDICE B

Gráficos da Análise Descritiva

Gráfico B.1: *Gráfico de Proporções da variável Gênero.*

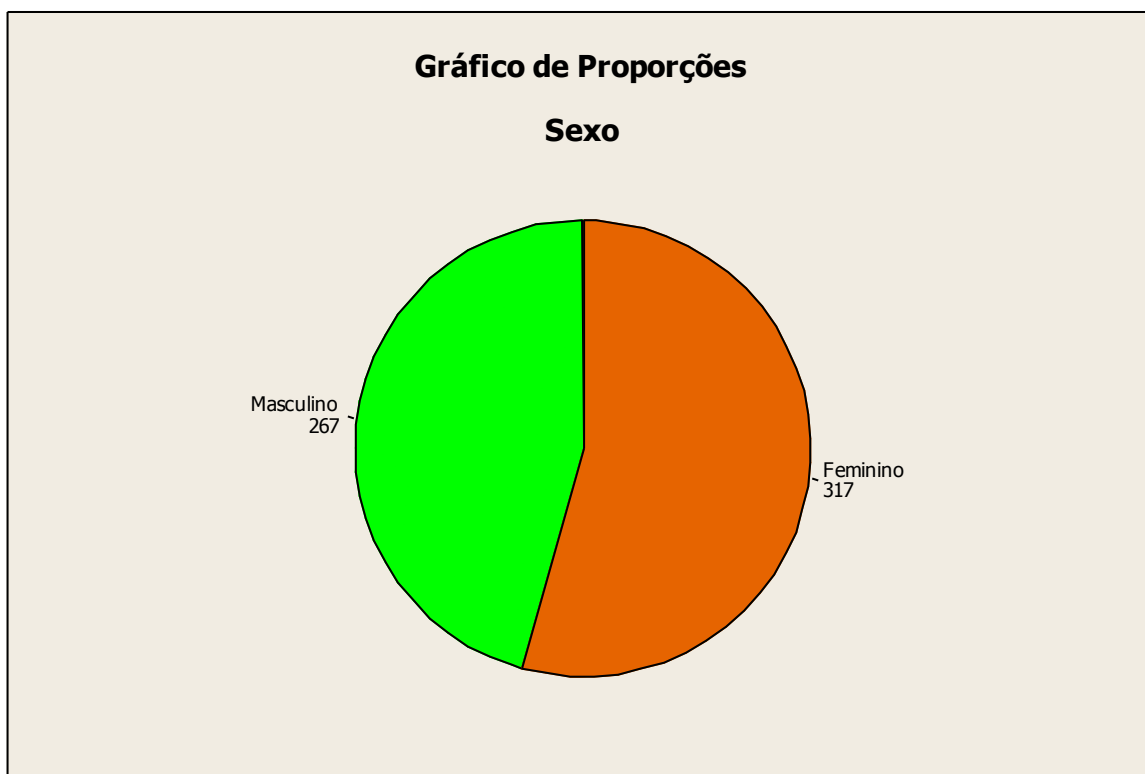


Gráfico B.2: *Gráfico de Proporções da variável Tabagismo Atual.*

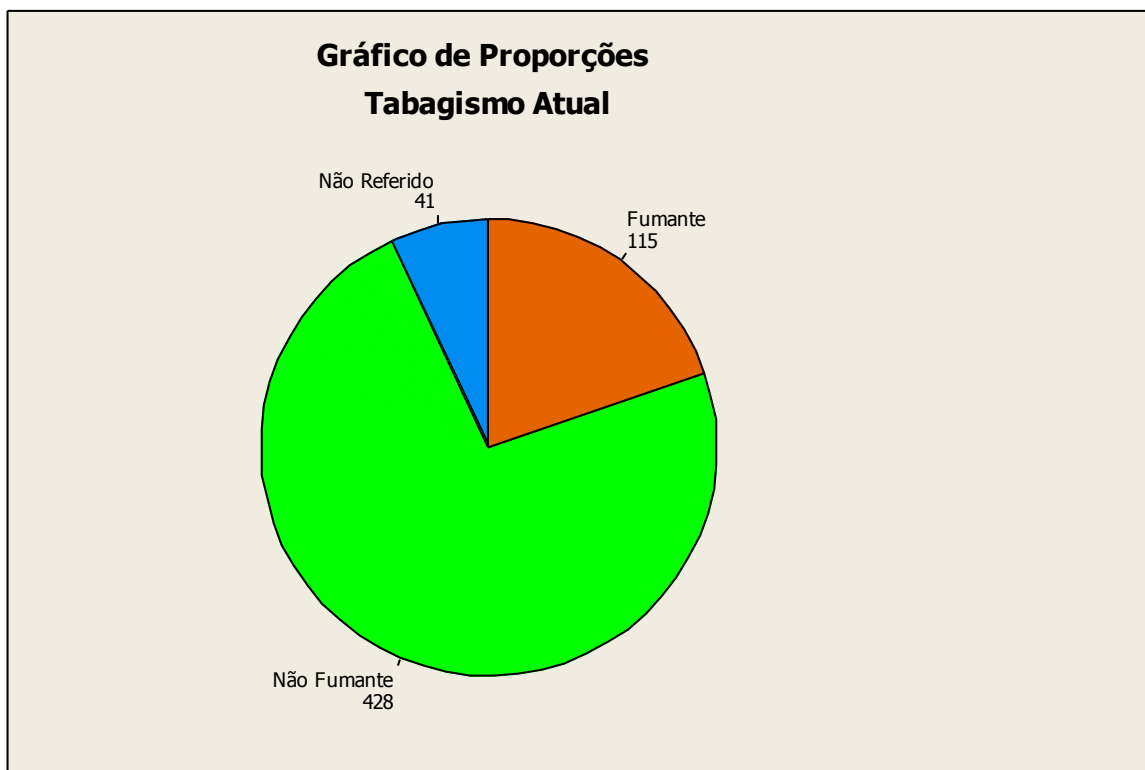


Gráfico B.3: *Gráfico de Proporções da variável Etnia.*

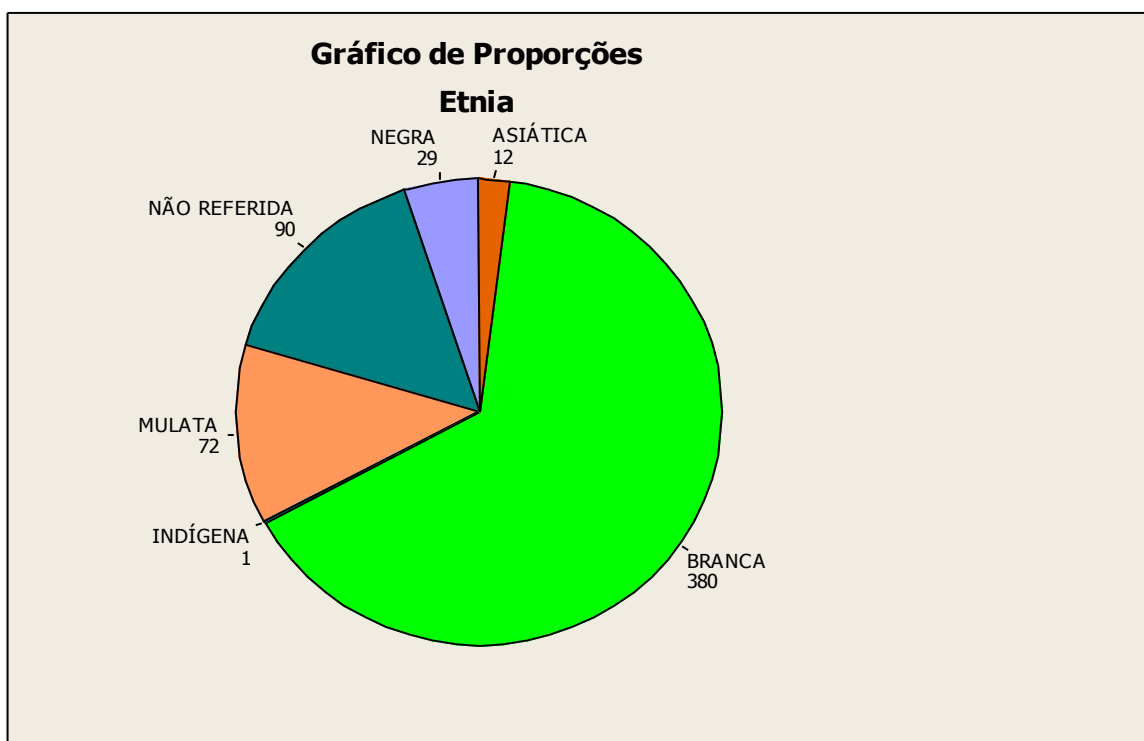


Gráfico B.4: *Box-Plot da Proteína C Reativa quanto ao gênero.*

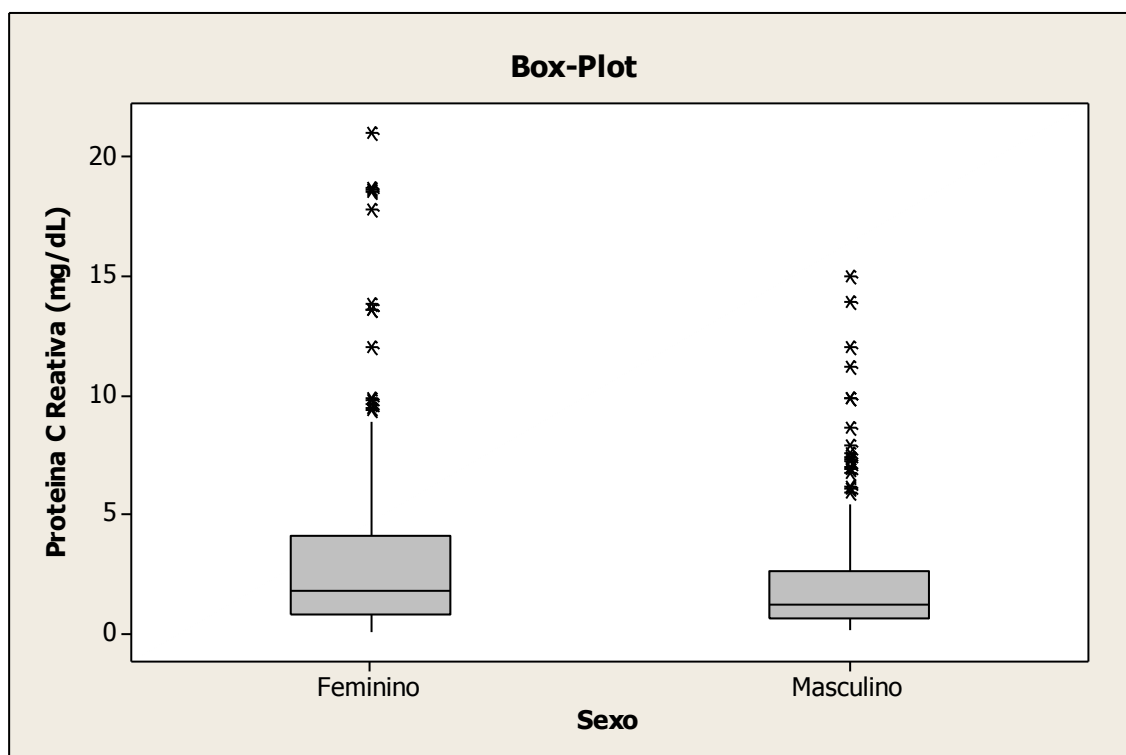


Gráfico B.5: *Box-Plot da Massa do Ventrículo Esquerdo quanto ao gênero.*

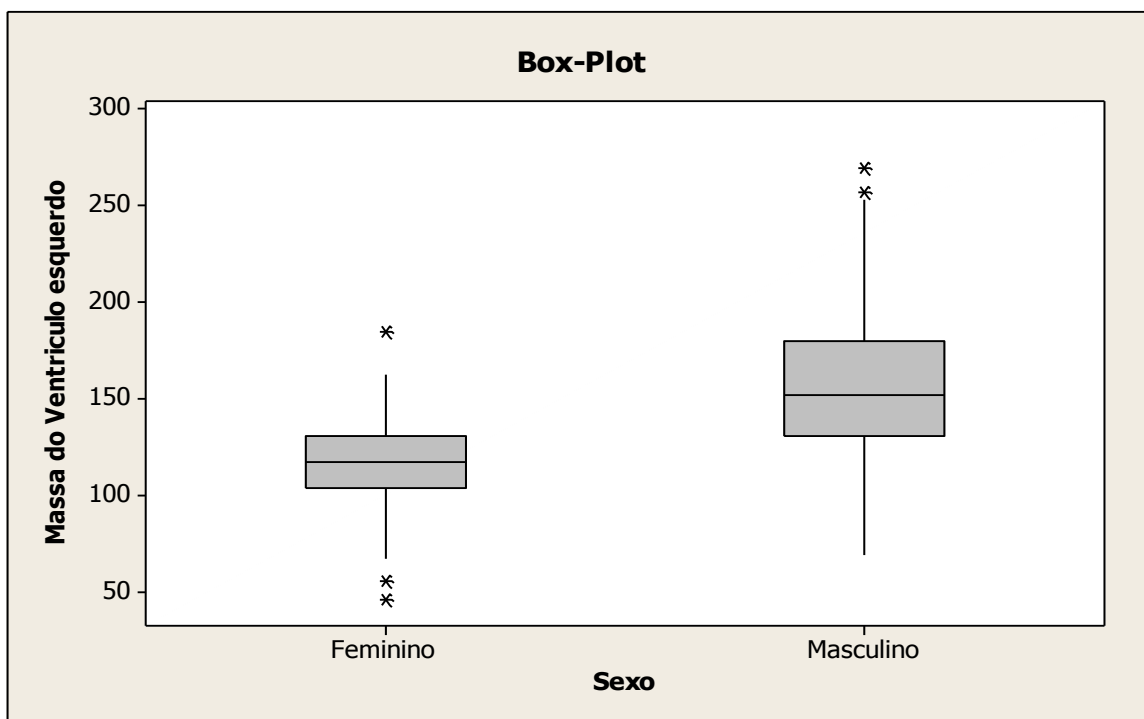


Gráfico B.6: *Box-Plot da Diferença entre a FC Max e FC no 1º minuto quanto ao gênero.*

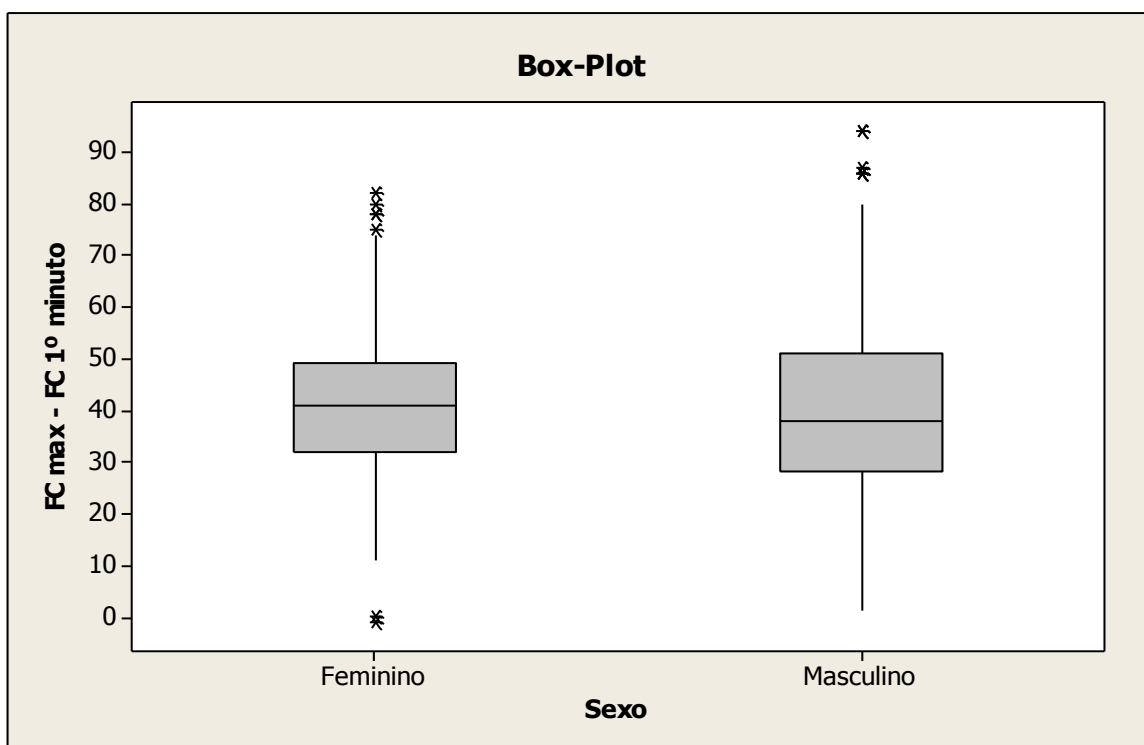


Gráfico B.7: *Box-Plot da diferença entre a FC Max e FC no 2º minuto quanto ao gênero.*

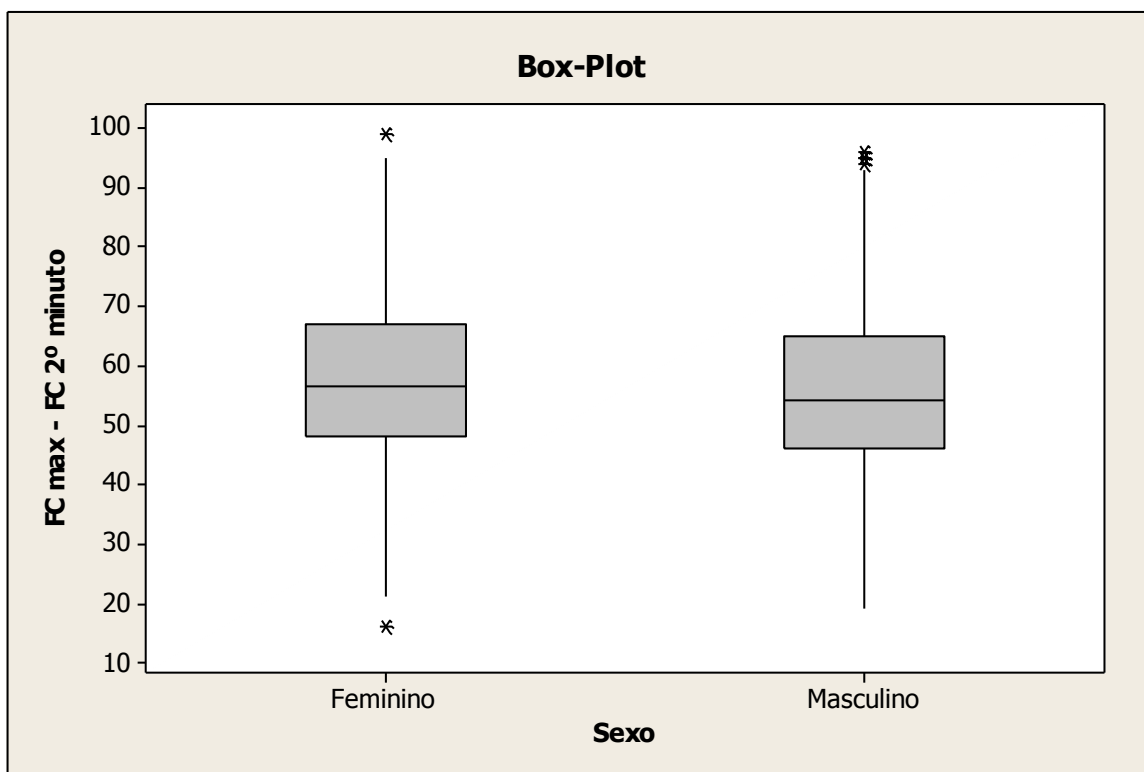


Gráfico B.8: *Box-Plot da espessura do septo do ventrículo esquerdo quanto ao gênero.*

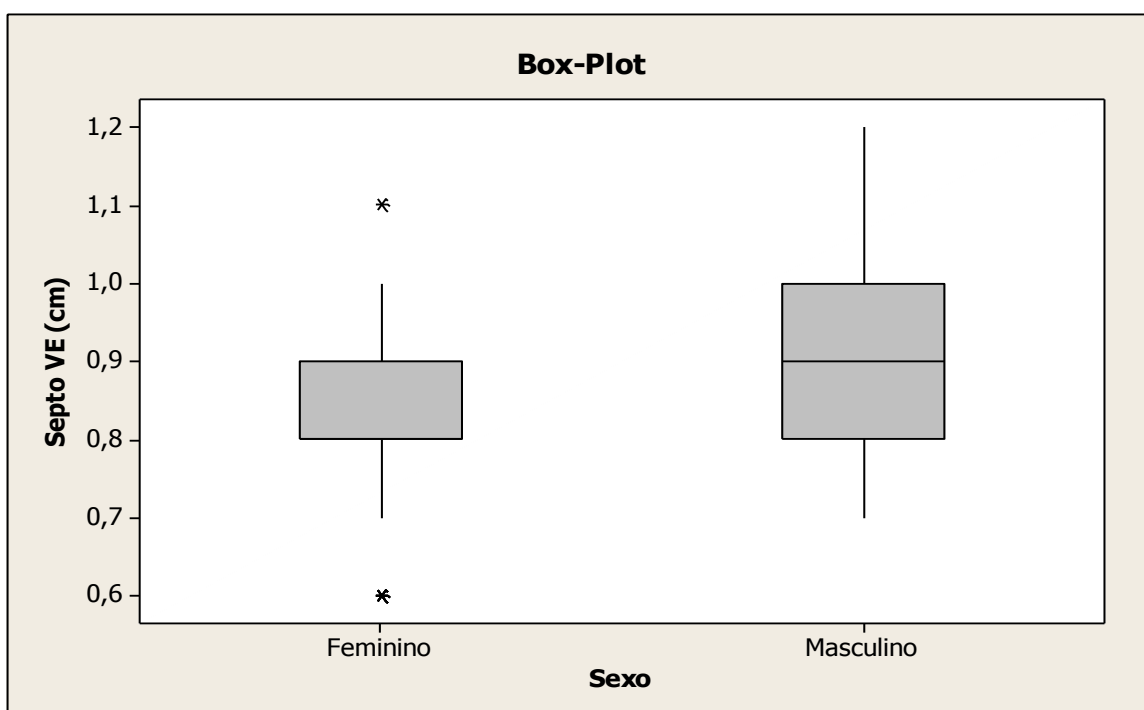


Gráfico B.9: *Box-Plot da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo quanto ao gênero.*

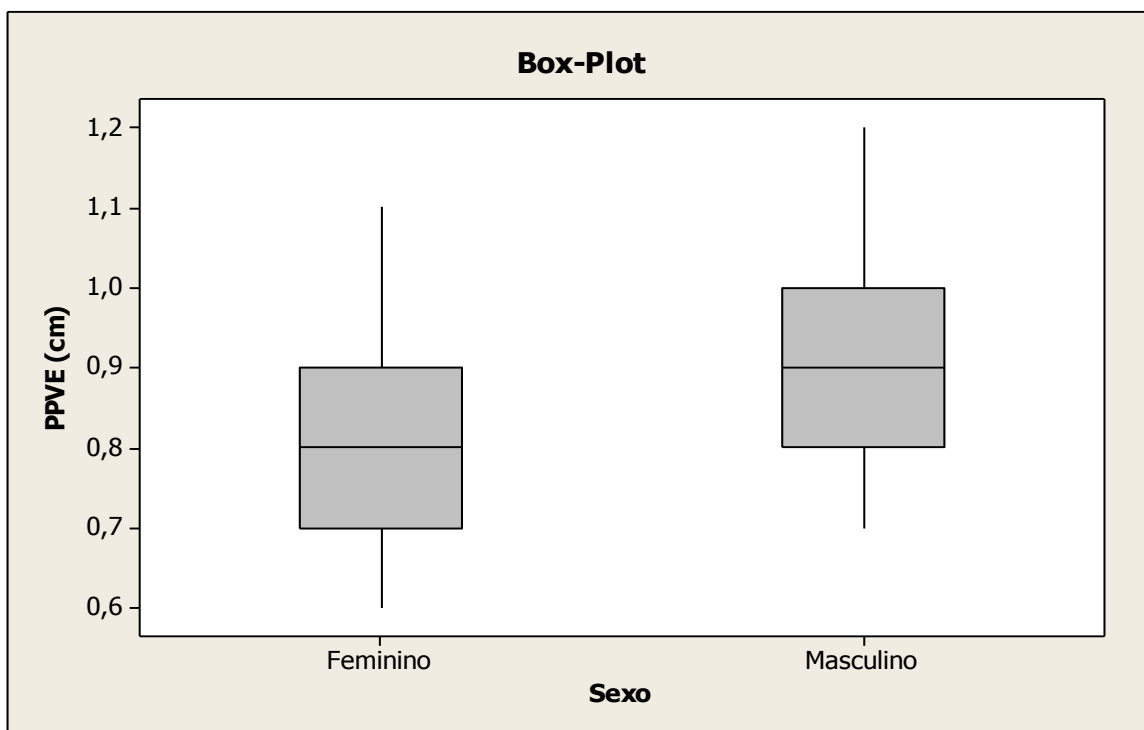


Gráfico B.10: *Box-Plot do diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo quanto ao gênero.*

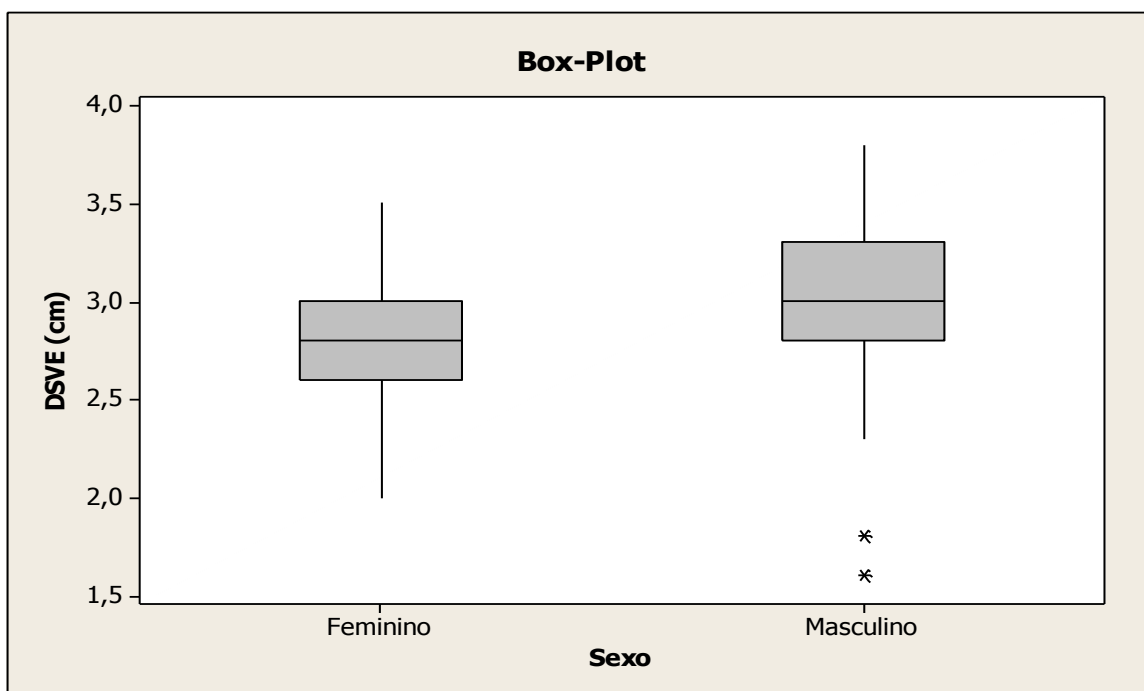


Gráfico B.11: *Box-Plot do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo quanto ao gênero.*

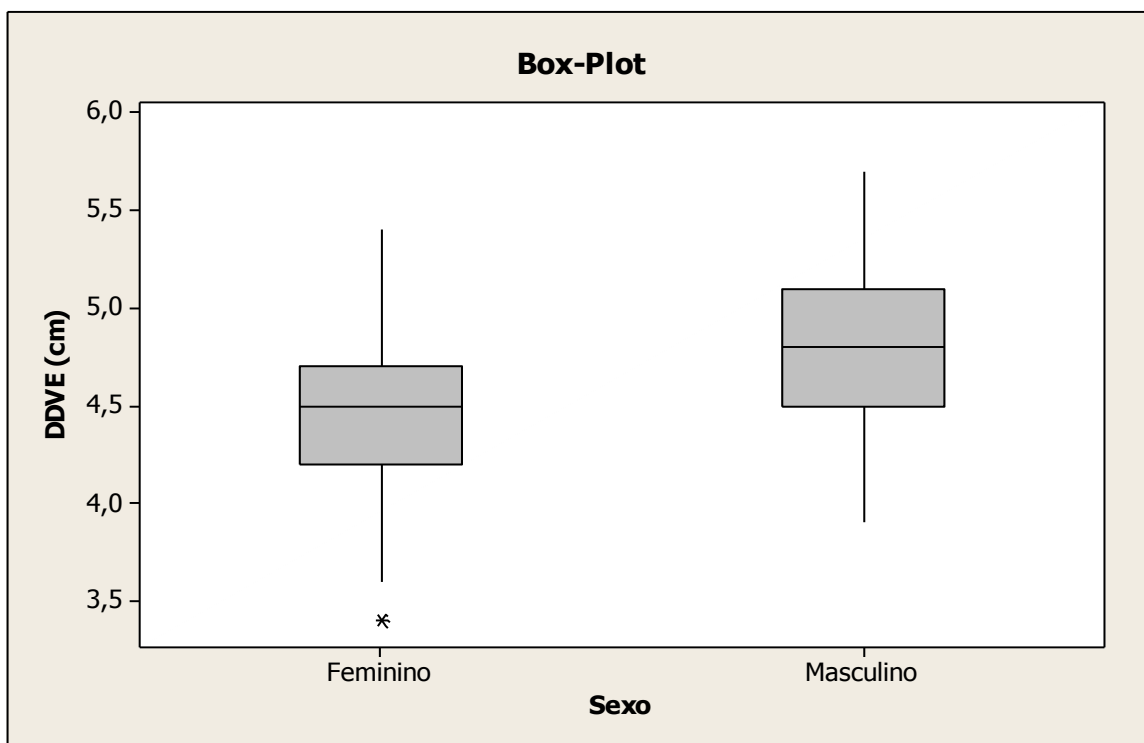


Gráfico B.12: *Box-Plot do triglicérides quanto ao gênero.*

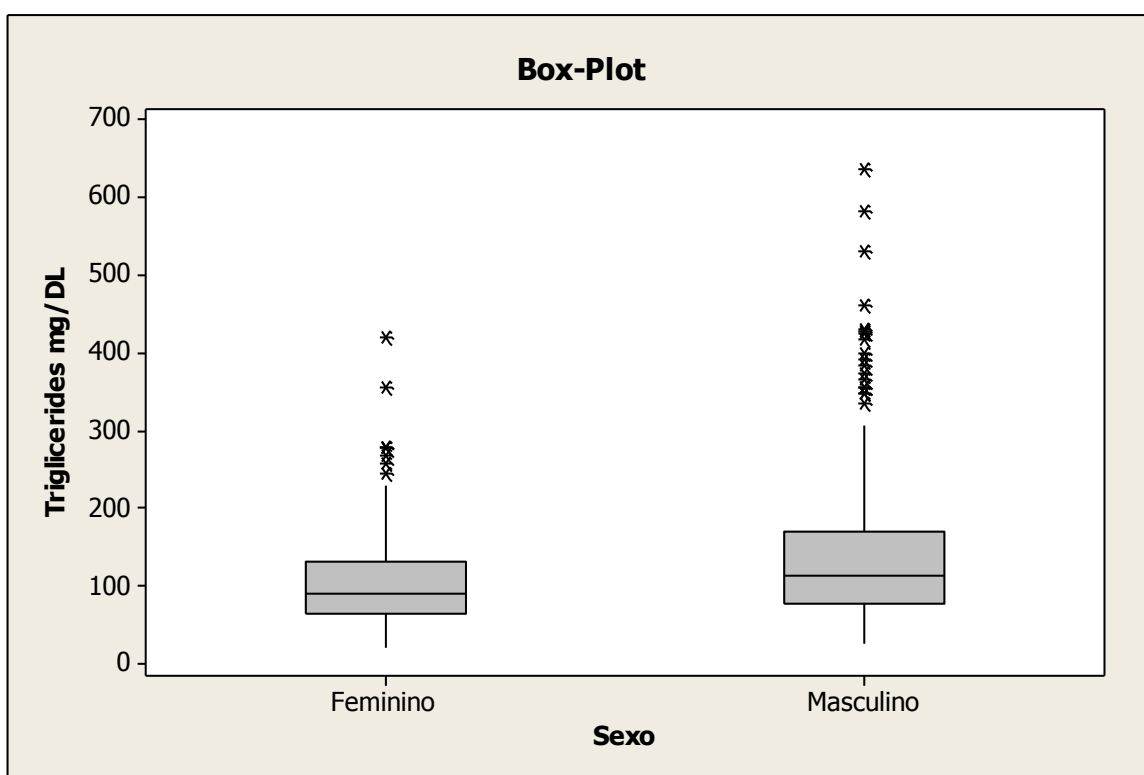


Gráfico B.13: *Box-Plot do colesterol LDL quanto ao gênero.*

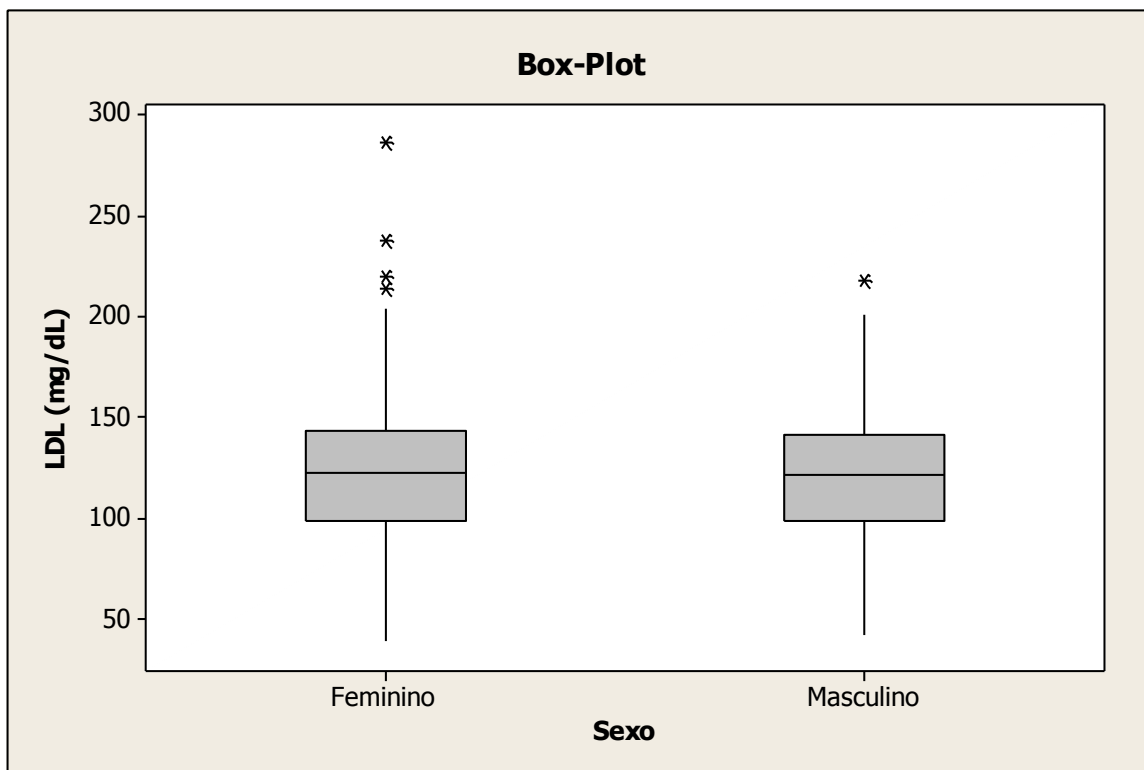


Gráfico B.14: *Box-Plot do colesterol HDL quanto ao gênero.*

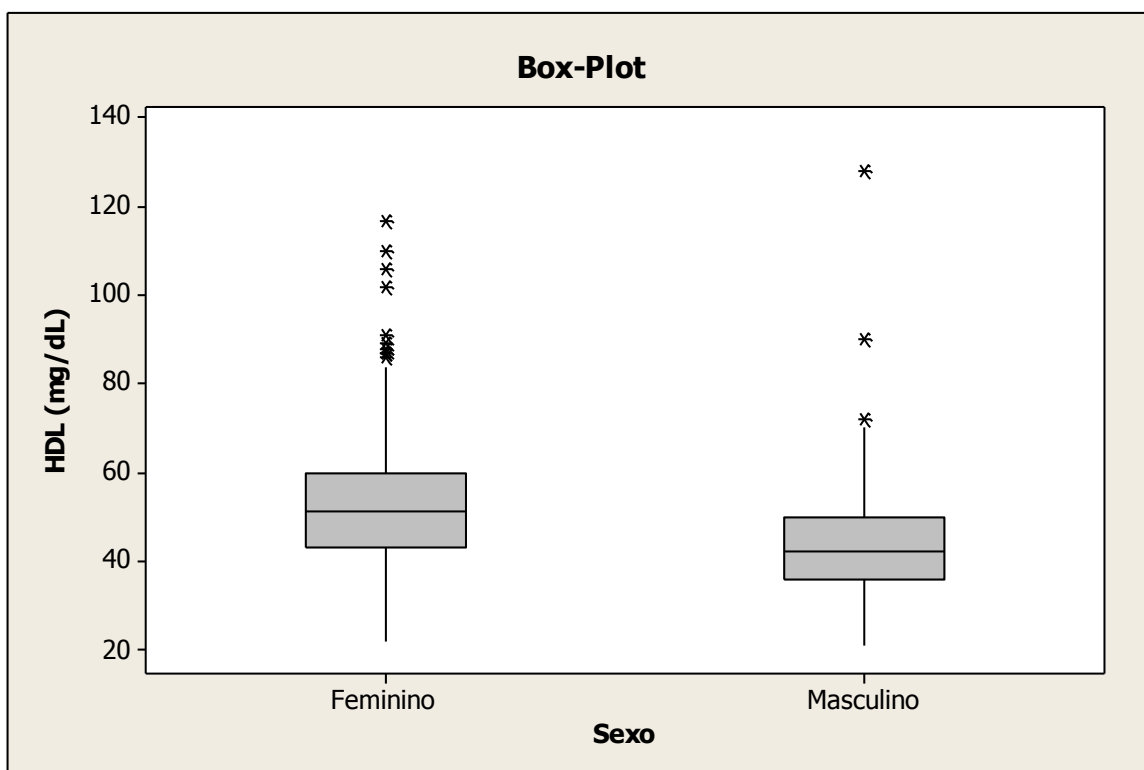


Gráfico B.15: *Box-Plot do colesterol total quanto ao gênero.*

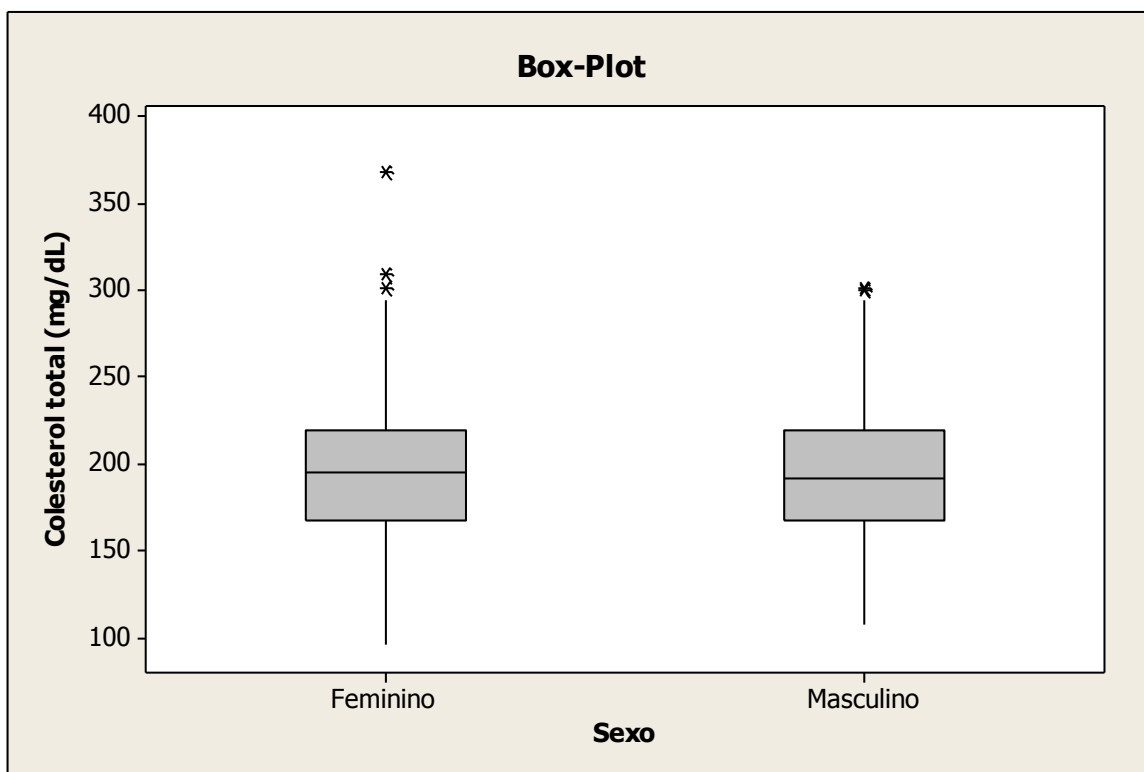


Gráfico B.16: *Box-Plot da glicemia quanto ao gênero.*

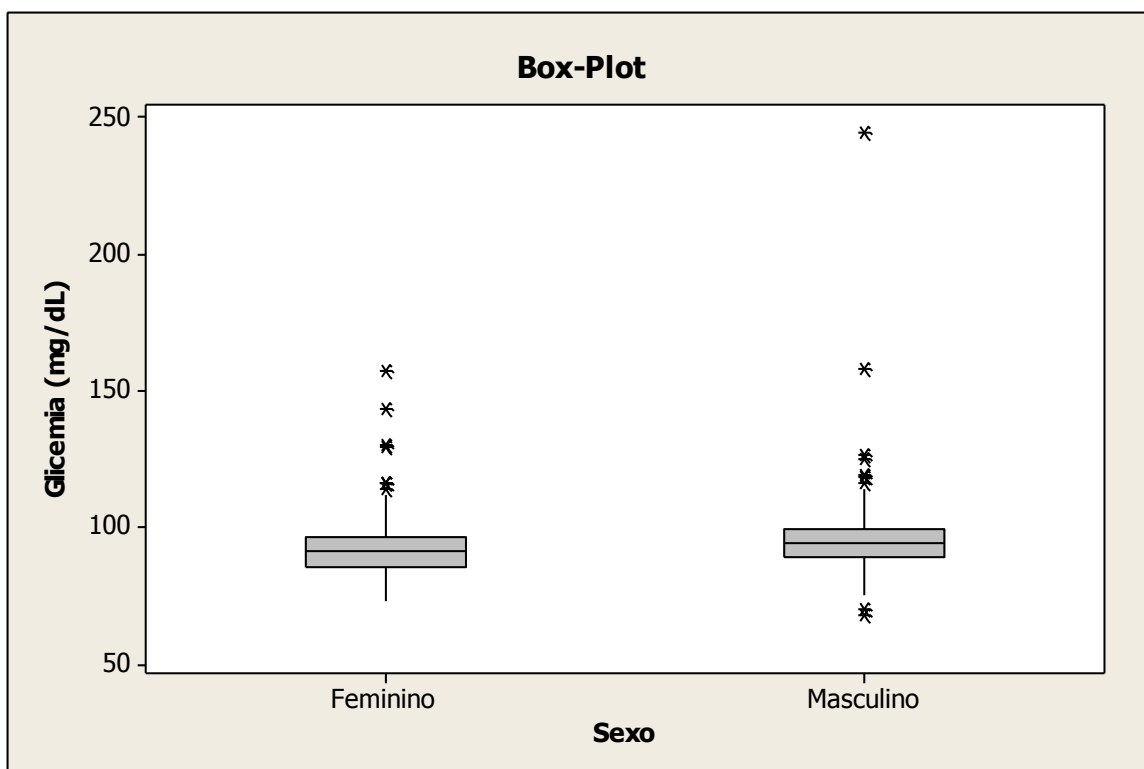


Gráfico B.17: *Box-Plot da taxa de hematócrito quanto ao gênero.*

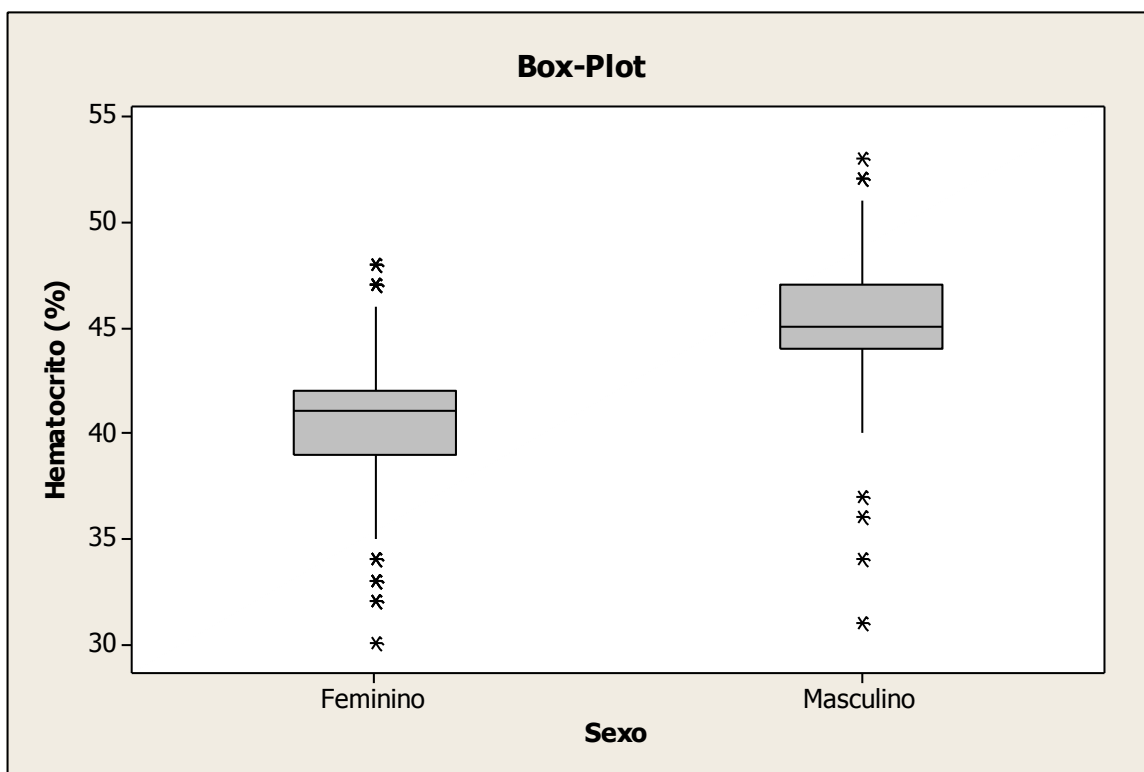


Gráfico B.18: *Box-Plot da hemoglobina quanto ao gênero.*

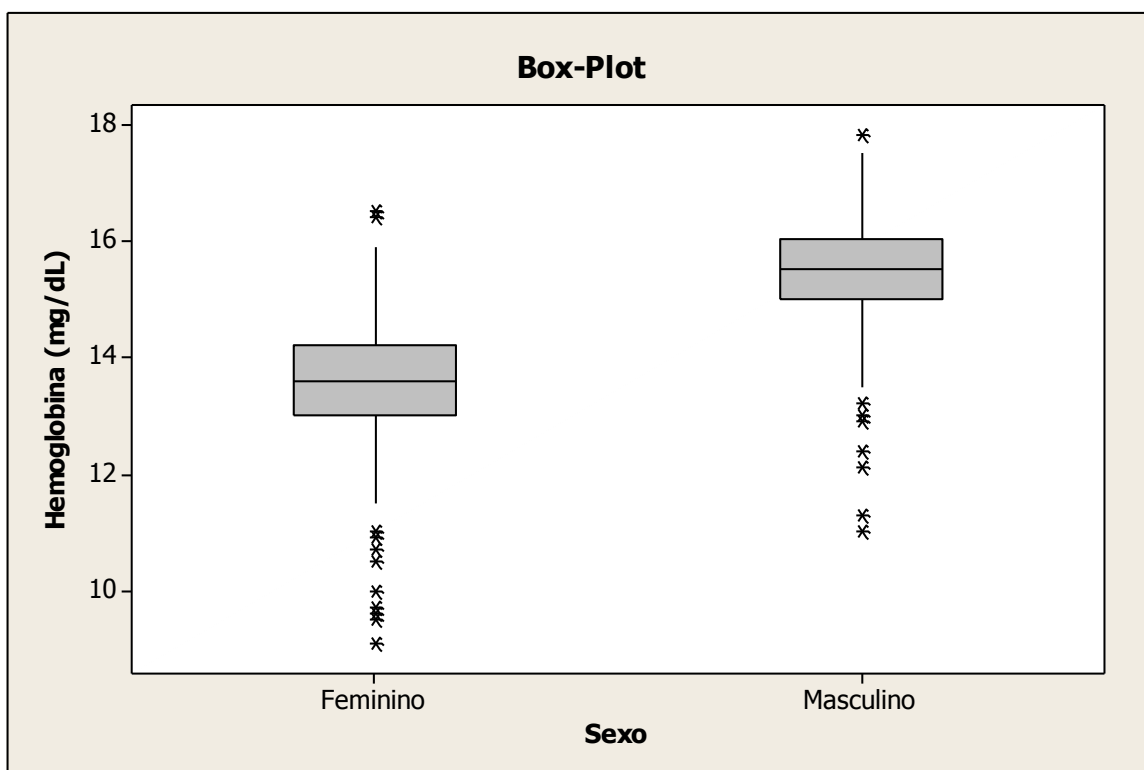


Gráfico B.19: *Box-Plot da circunferência abdominal quanto ao gênero.*

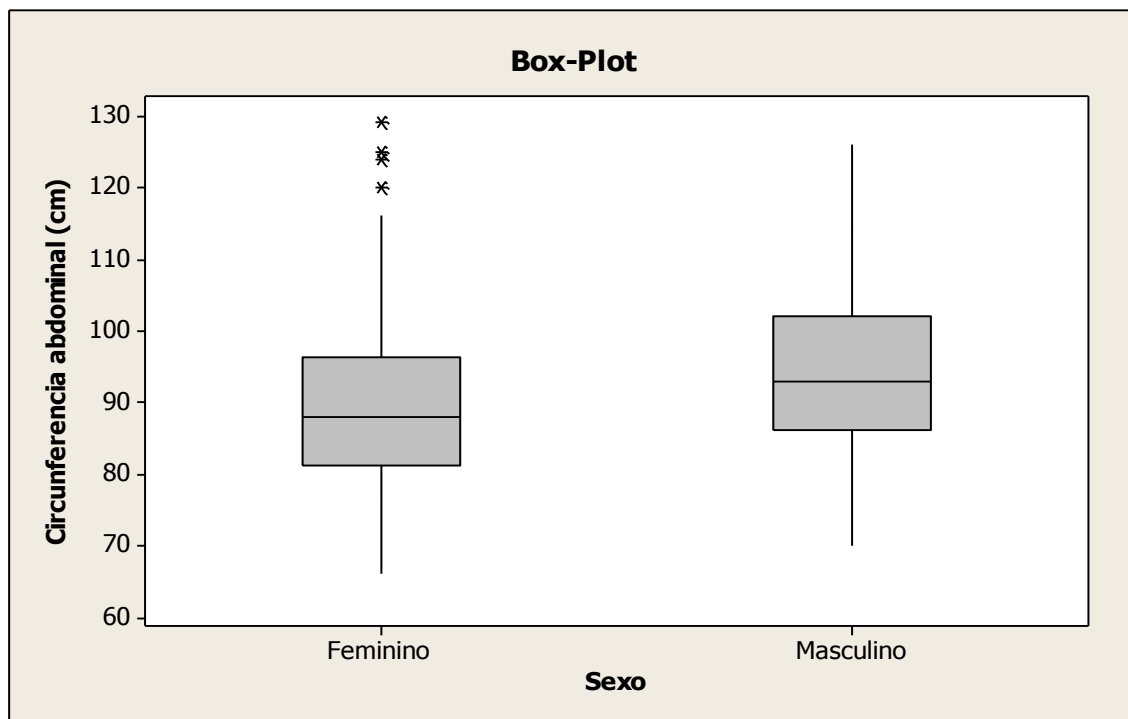


Gráfico B.20: *Box-Plot da superfície corpórea quanto ao gênero.*

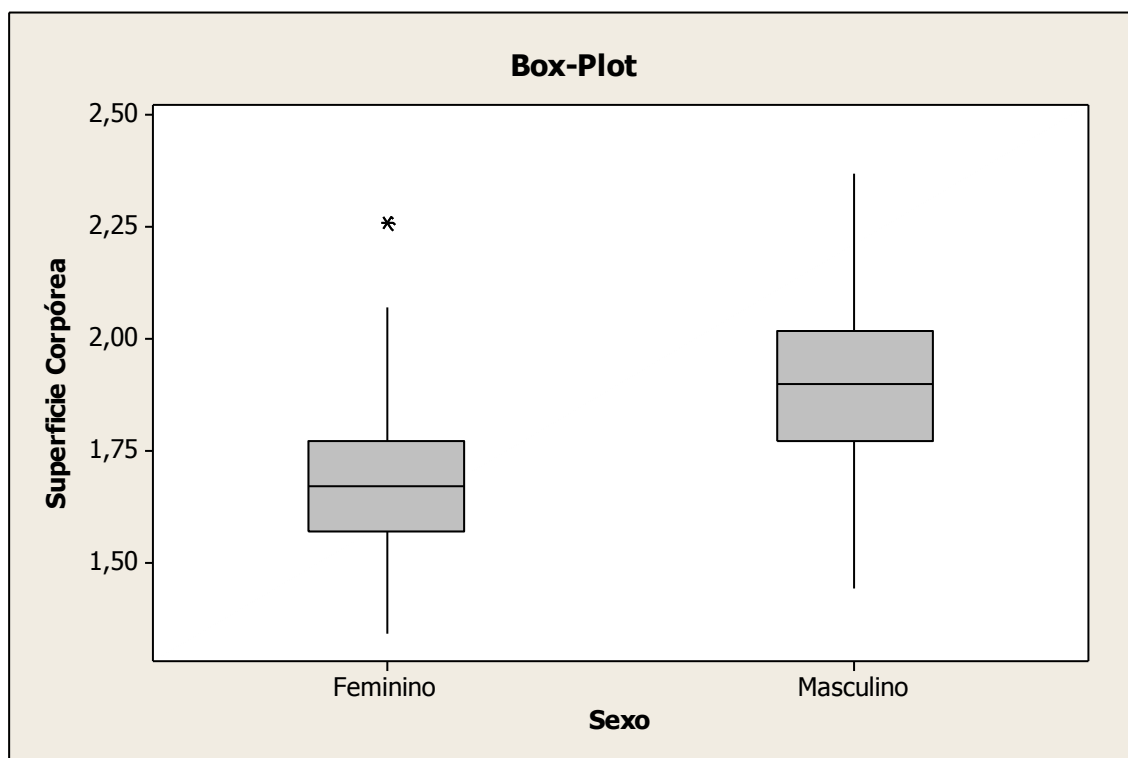


Gráfico B.21: *Box-Plot do índice de massa corporal quanto ao gênero.*

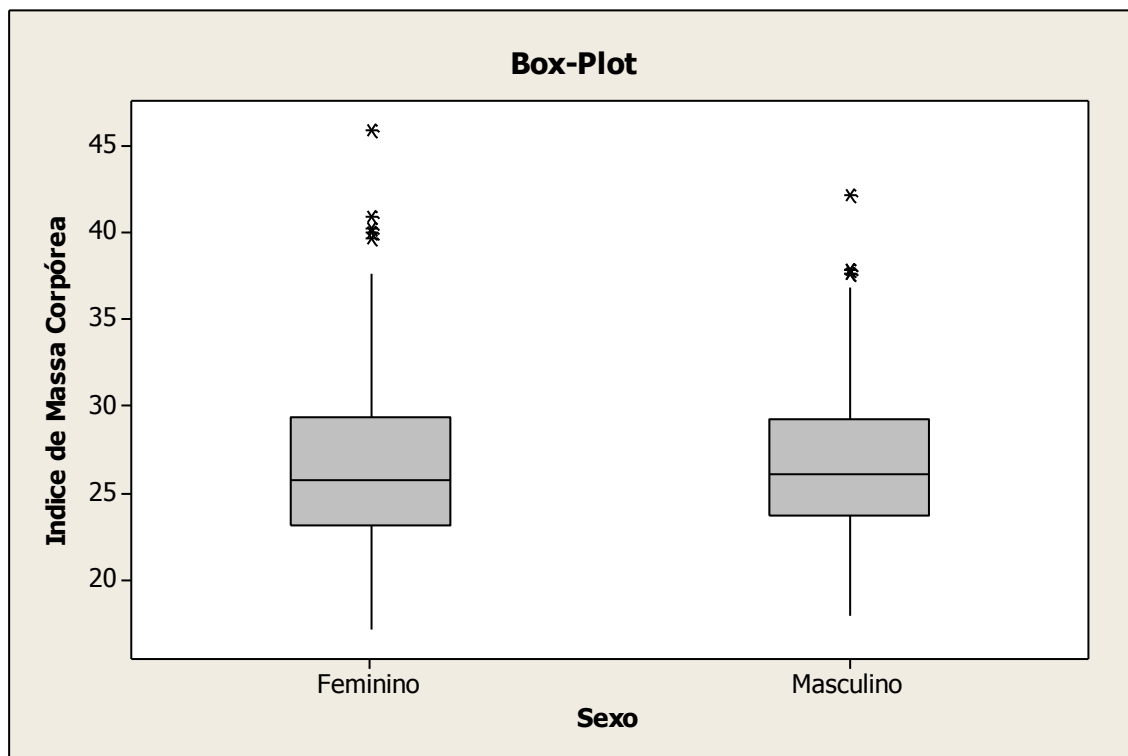


Gráfico B.22: *Box-Plot da pressão arterial diastólica quanto ao gênero.*

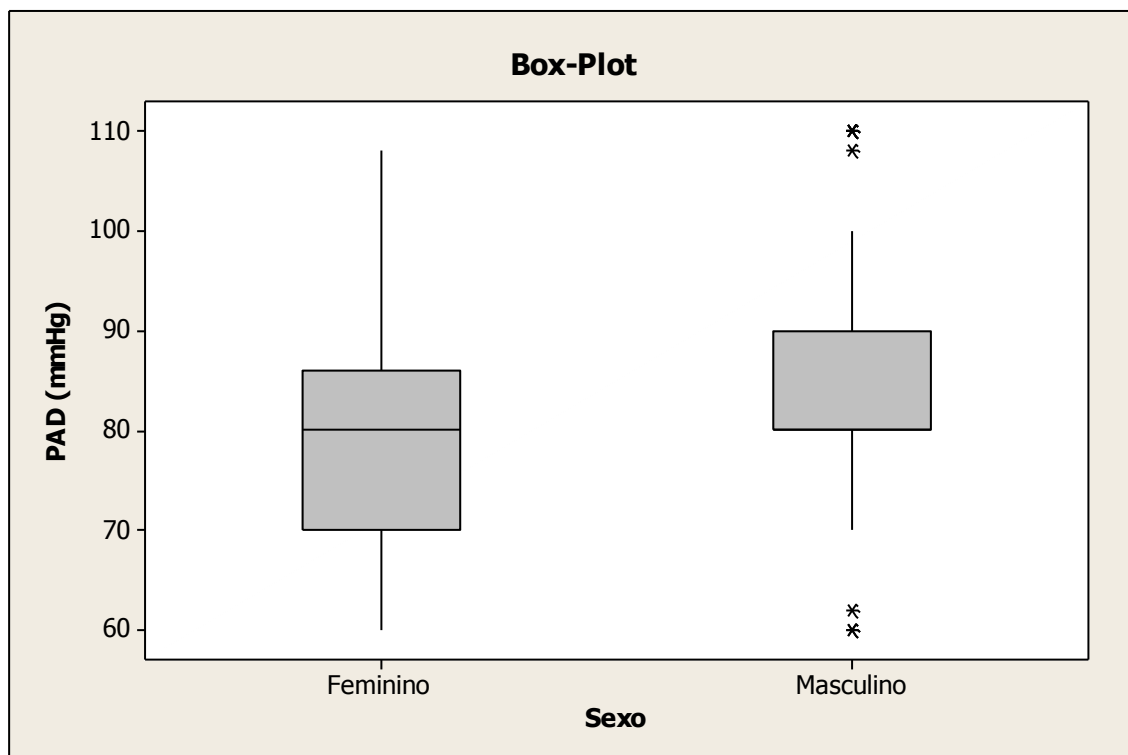


Gráfico B.23: *Box-Plot da pressão arterial sistólica quanto ao gênero.*

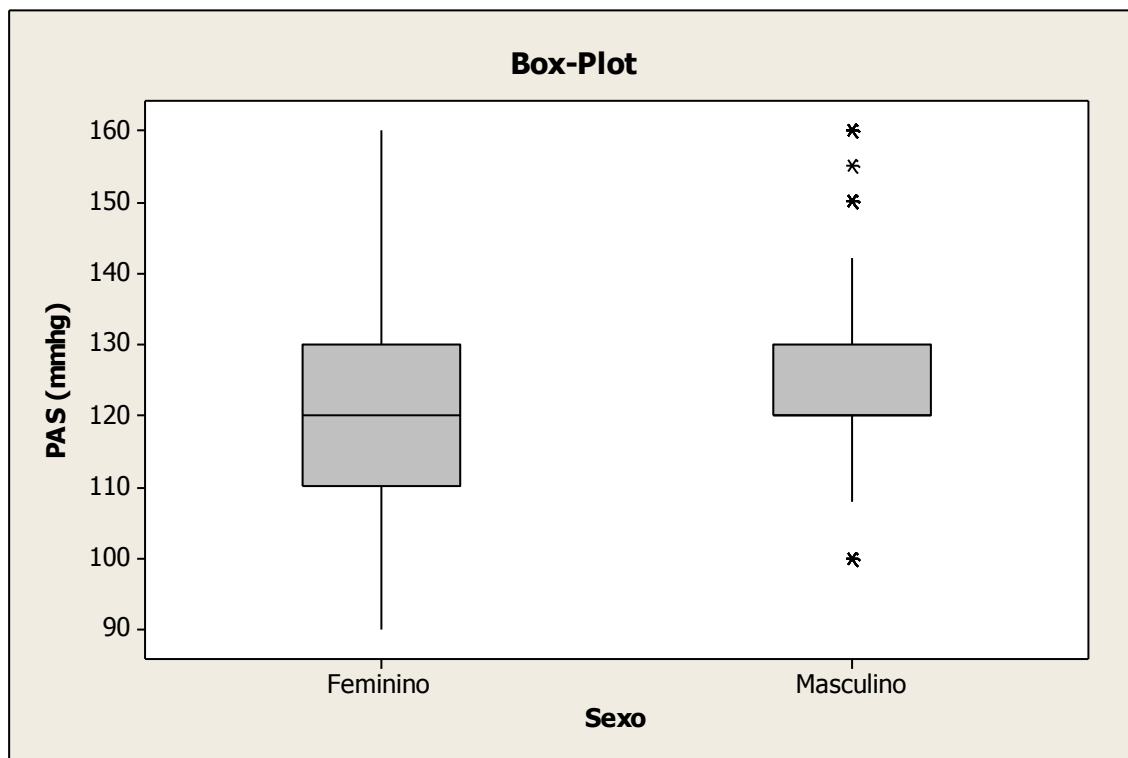


Gráfico B.24: *Box-Plot da duração do exercício em segundos quanto ao gênero.*

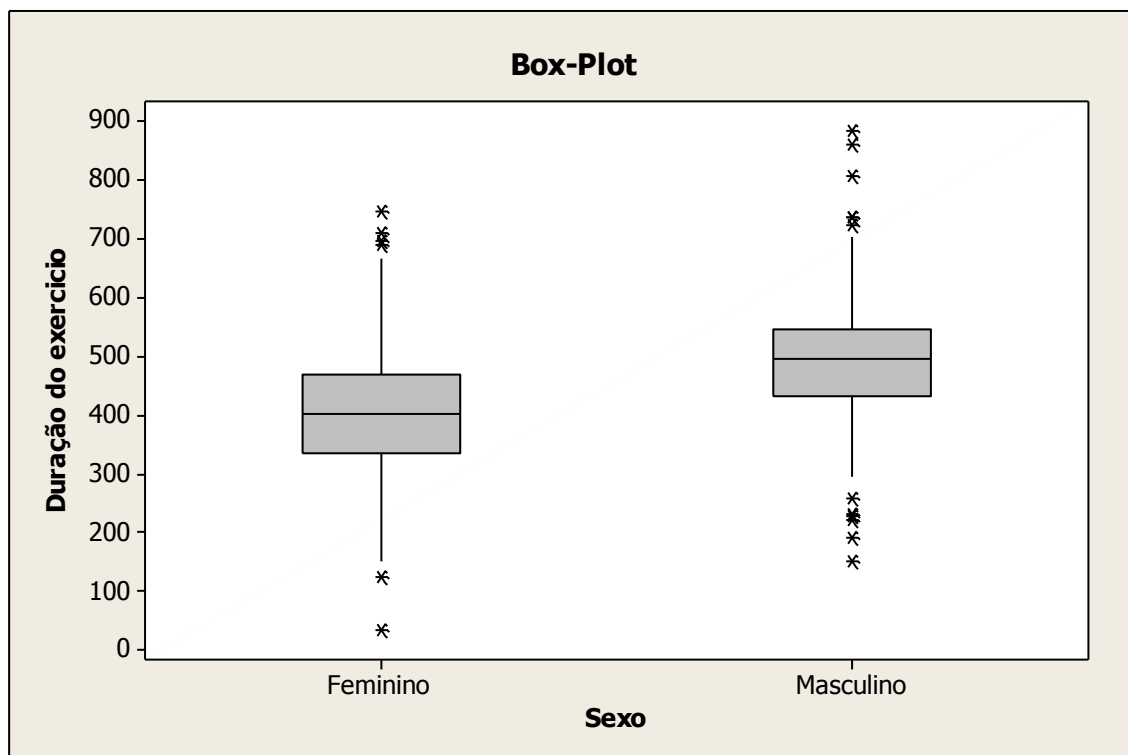


Gráfico B.25: *Box-Plot da pressão arterial sistólica máxima quanto ao gênero.*

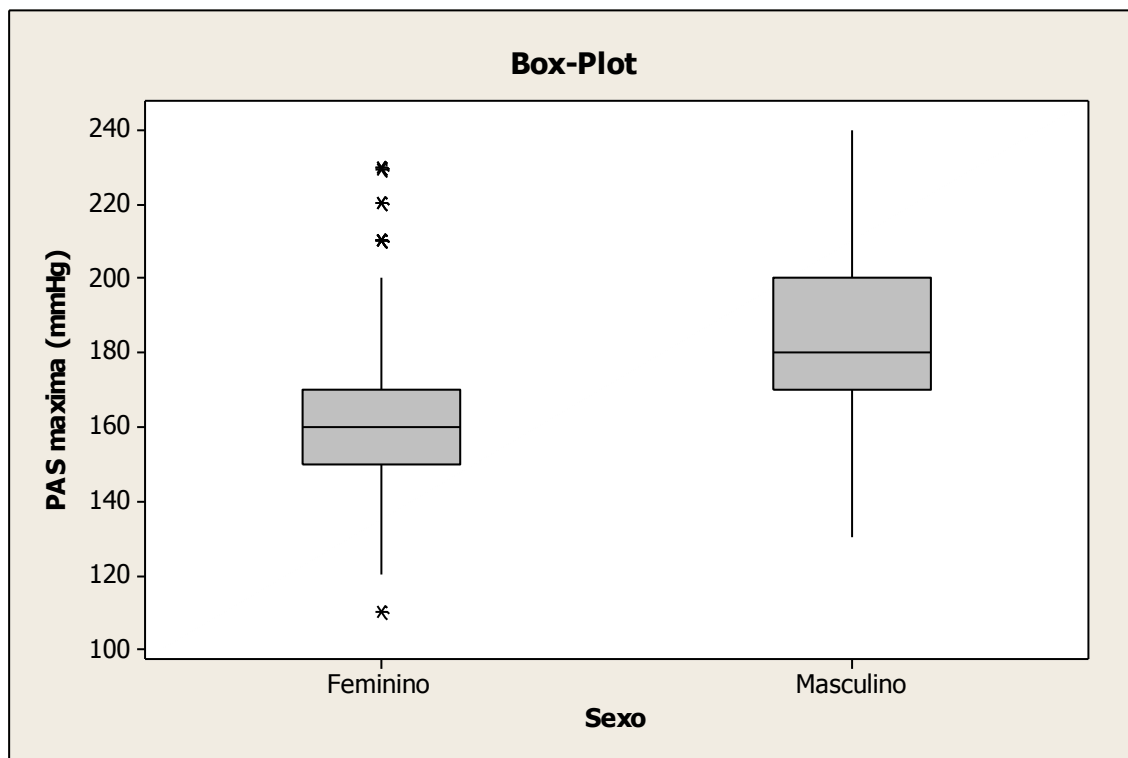


Gráfico B.26: *Box-Plot da pressão arterial sistólica em repouso quanto ao gênero.*

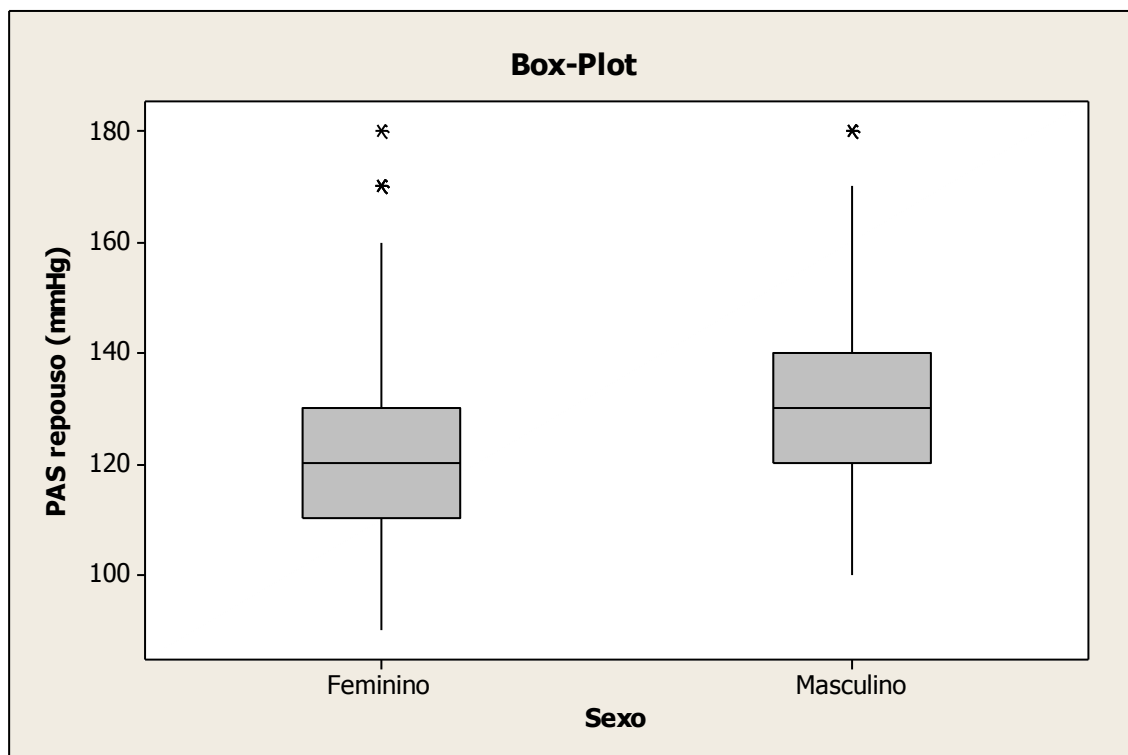


Gráfico B.27: *Box-Plot da reserva cronotrópica quanto ao gênero.*

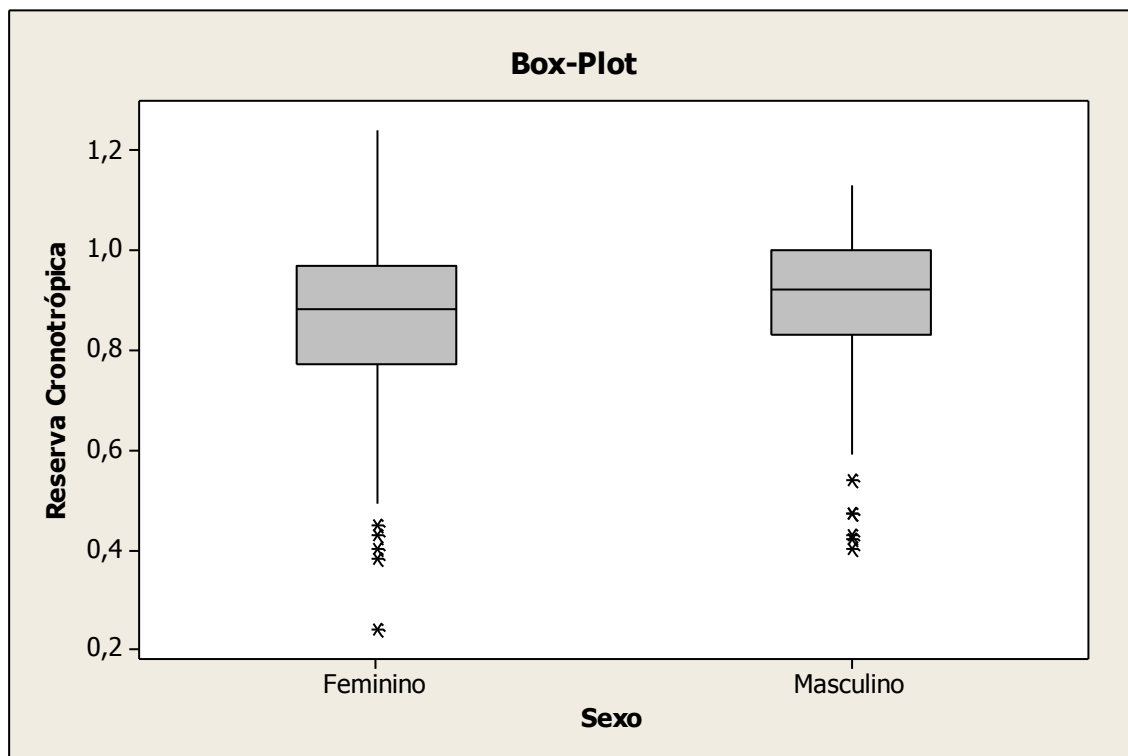


Gráfico B.28: *Box-Plot da frequência cardíaca máxima quanto ao gênero.*

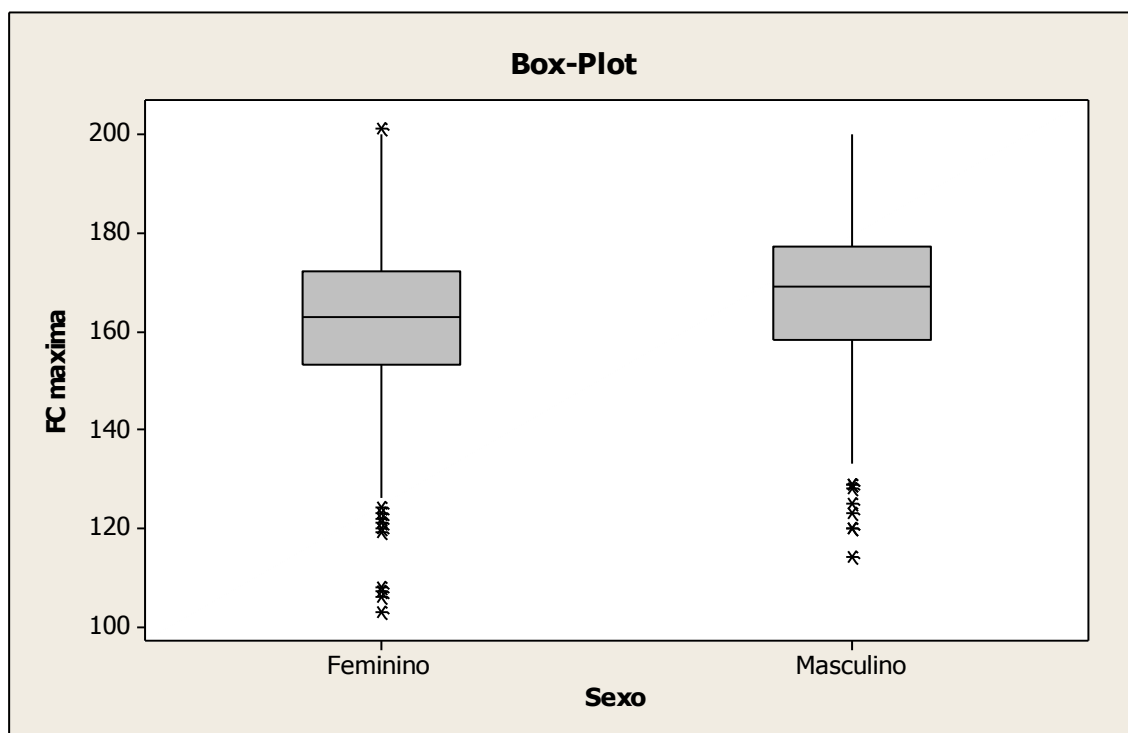


Gráfico B.29: *Box-Plot da frequência cardíaca em repouso quanto ao gênero.*

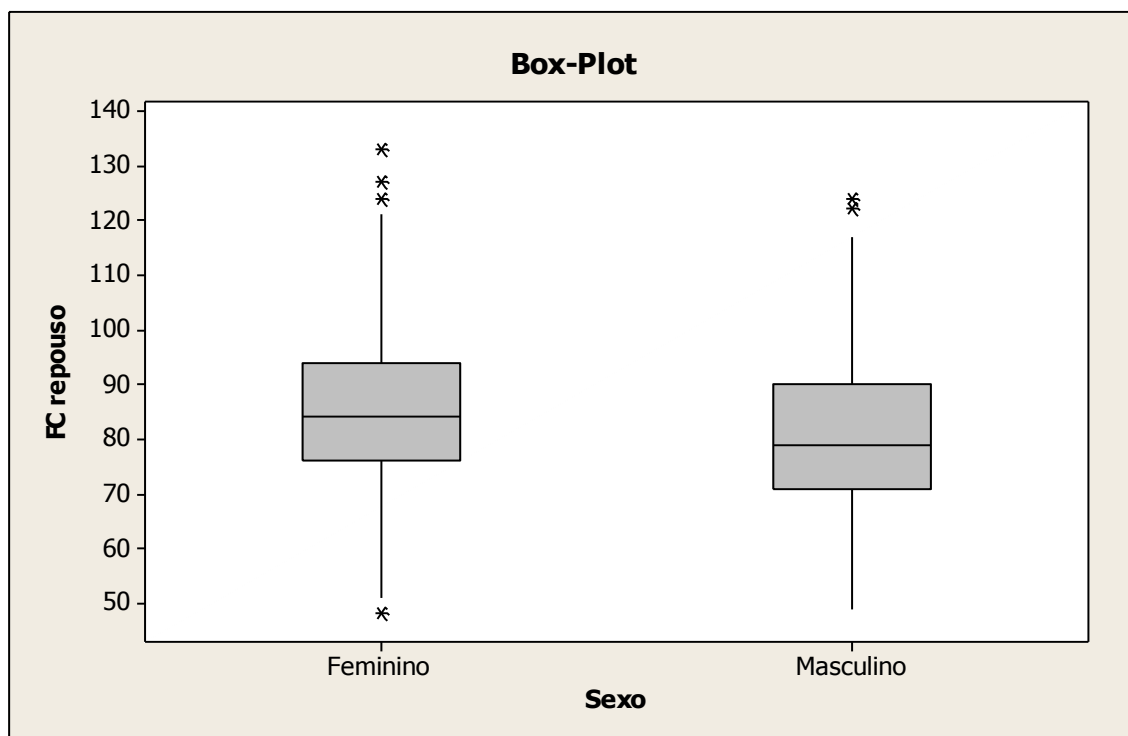


Gráfico B.30: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto ao uso do beta bloqueador.*

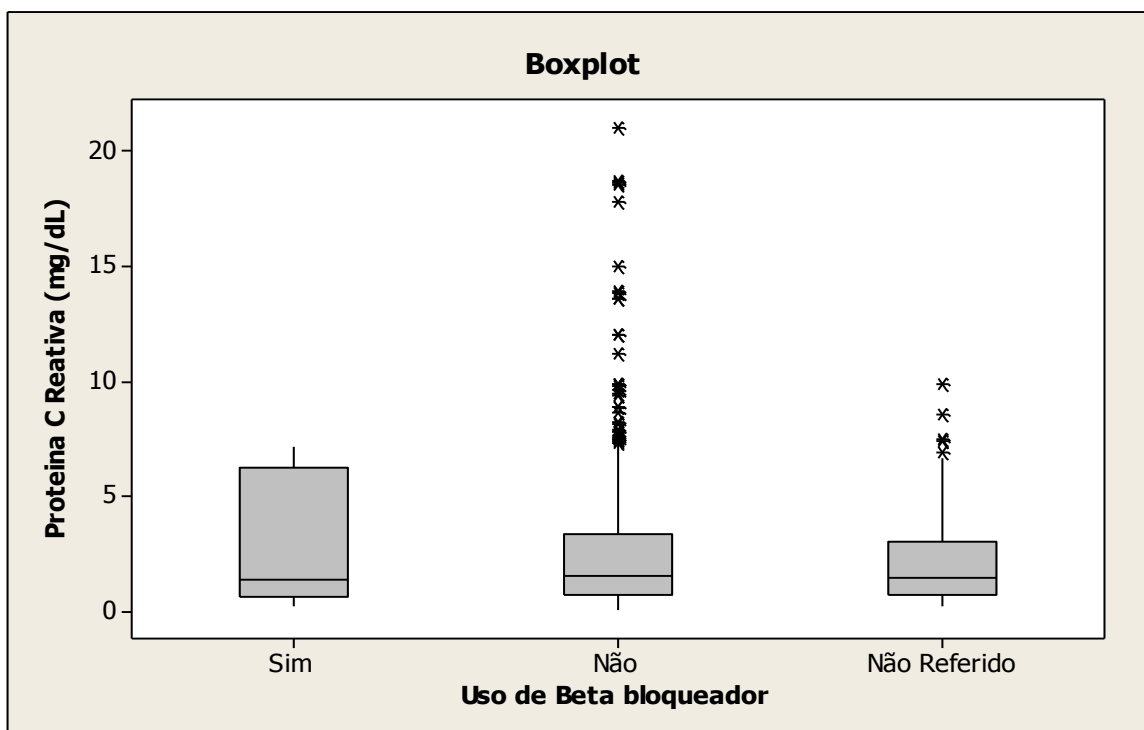


Gráfico B.31: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto ao uso do fibrato.*

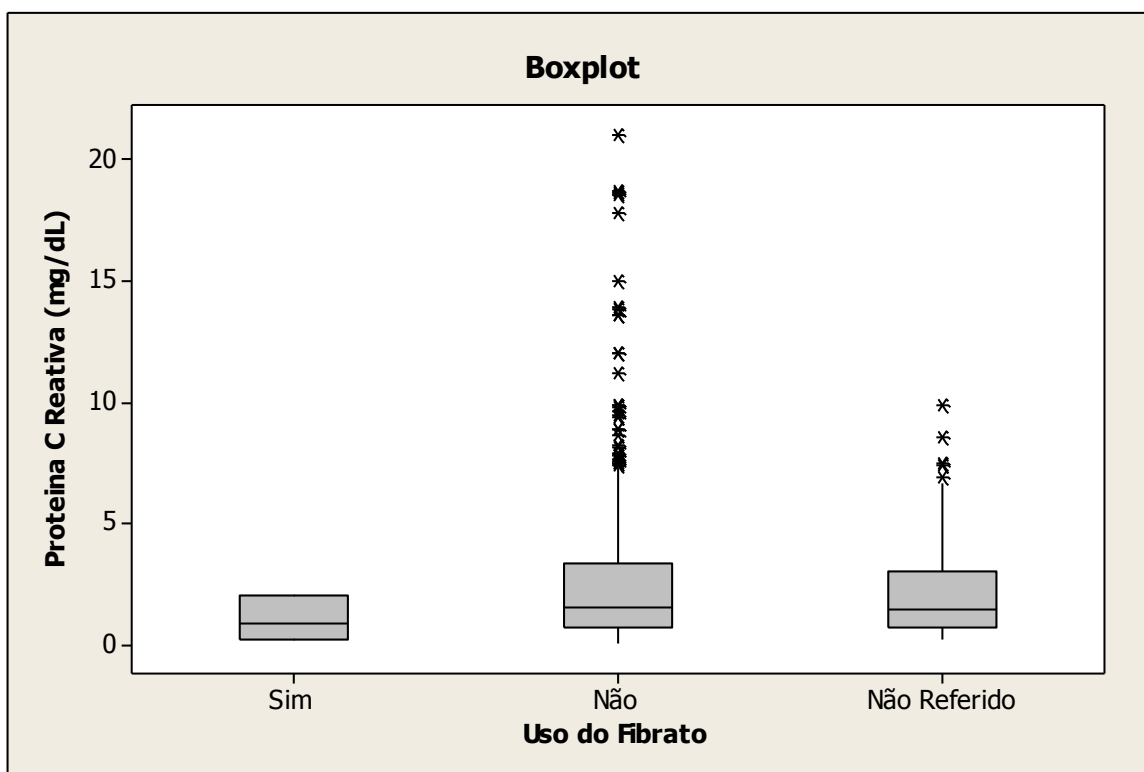


Gráfico B.32: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto ao uso da estatina.*

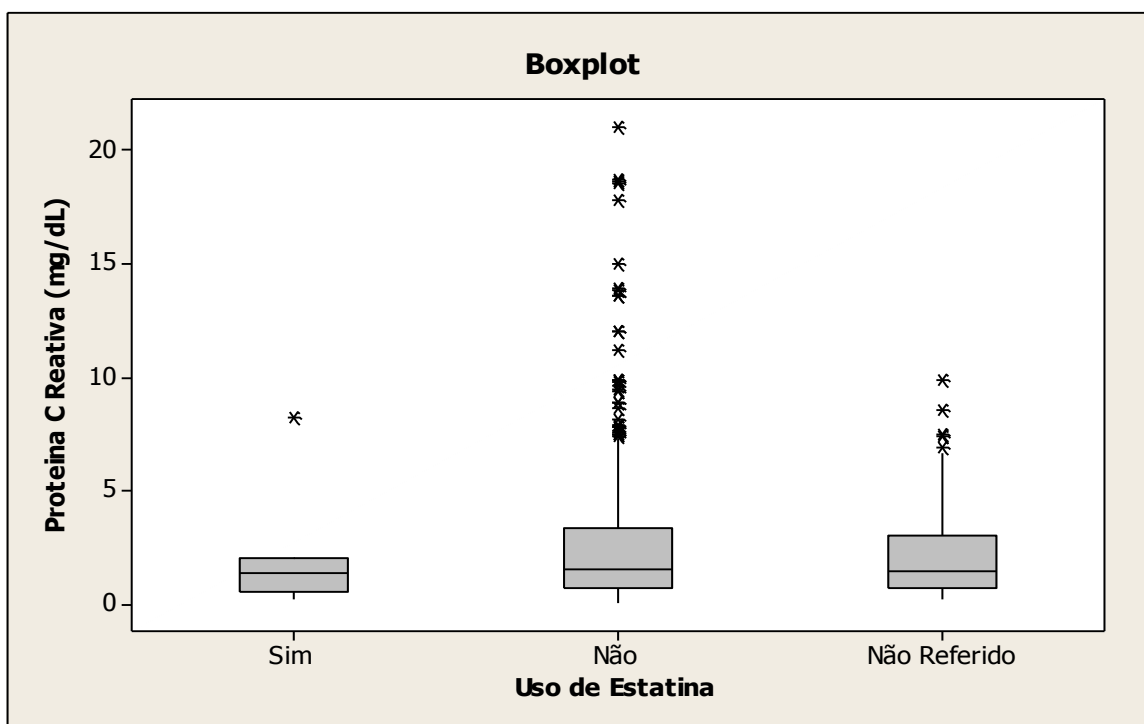


Gráfico B.33: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto ao uso do anticoncepcional oral (exclusivo para mulheres).*

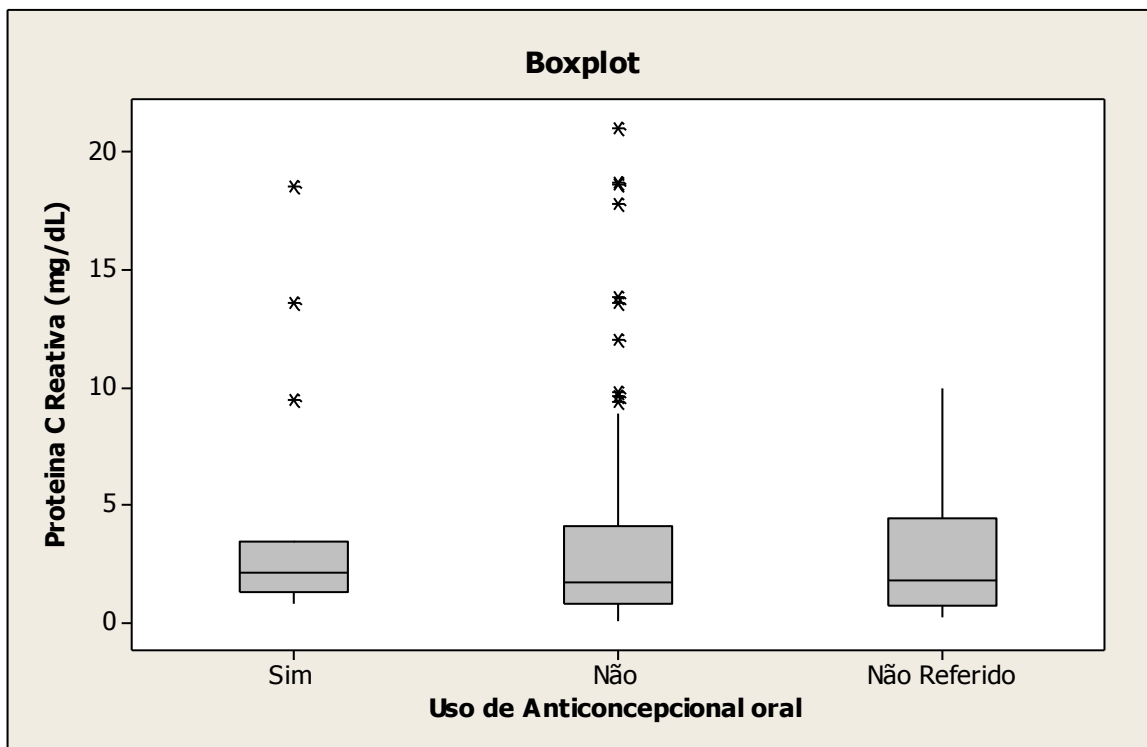


Gráfico B.34: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto ao uso de repositor hormonal (exclusivo para mulheres).*

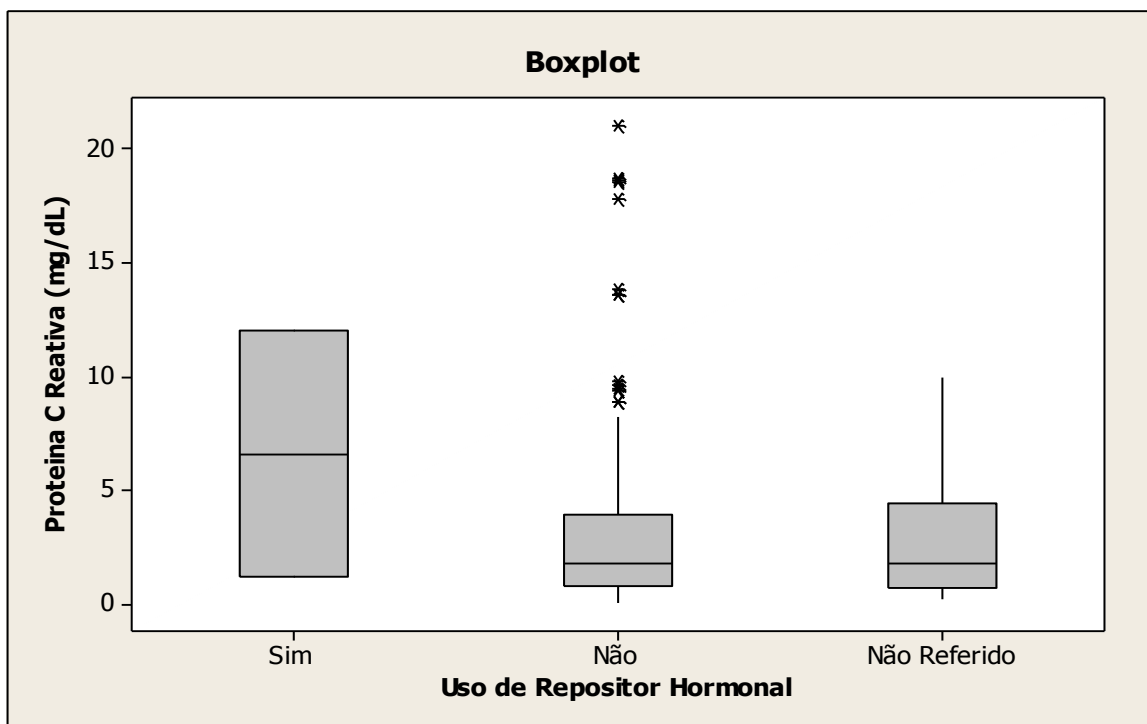


Gráfico B.35: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto ao uso de anti-hipertensivos.*

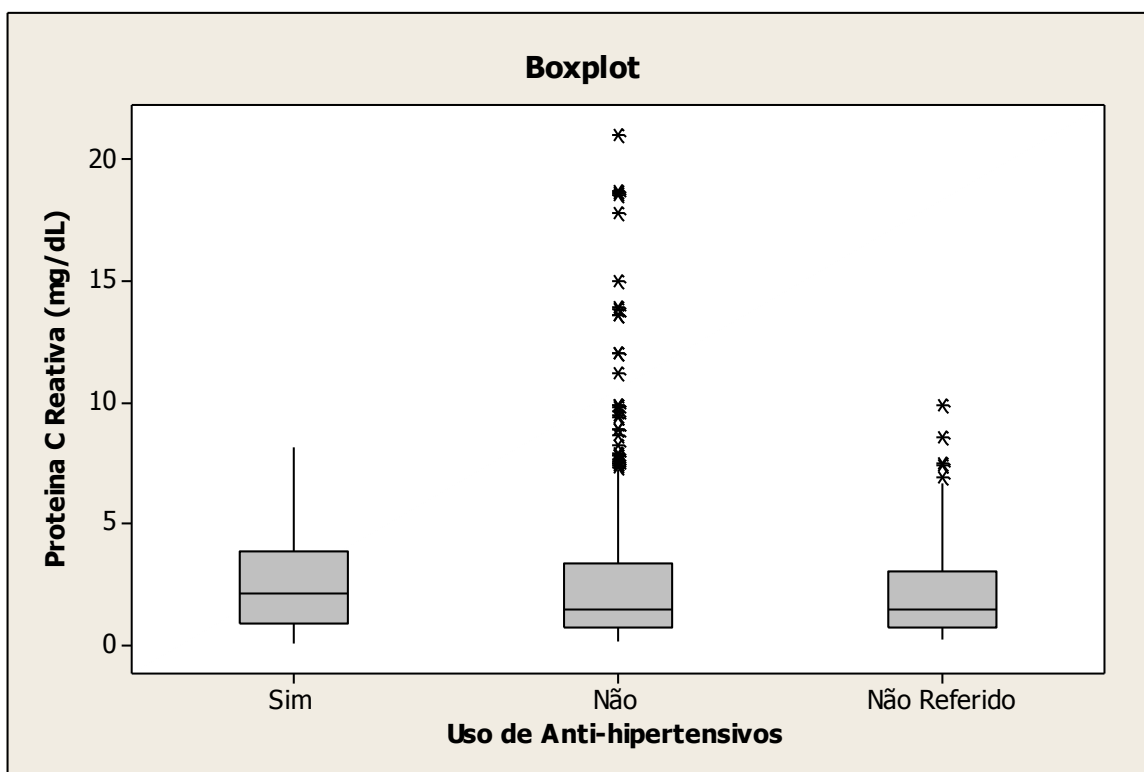


Gráfico B.36: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto ao tabagismo atual*

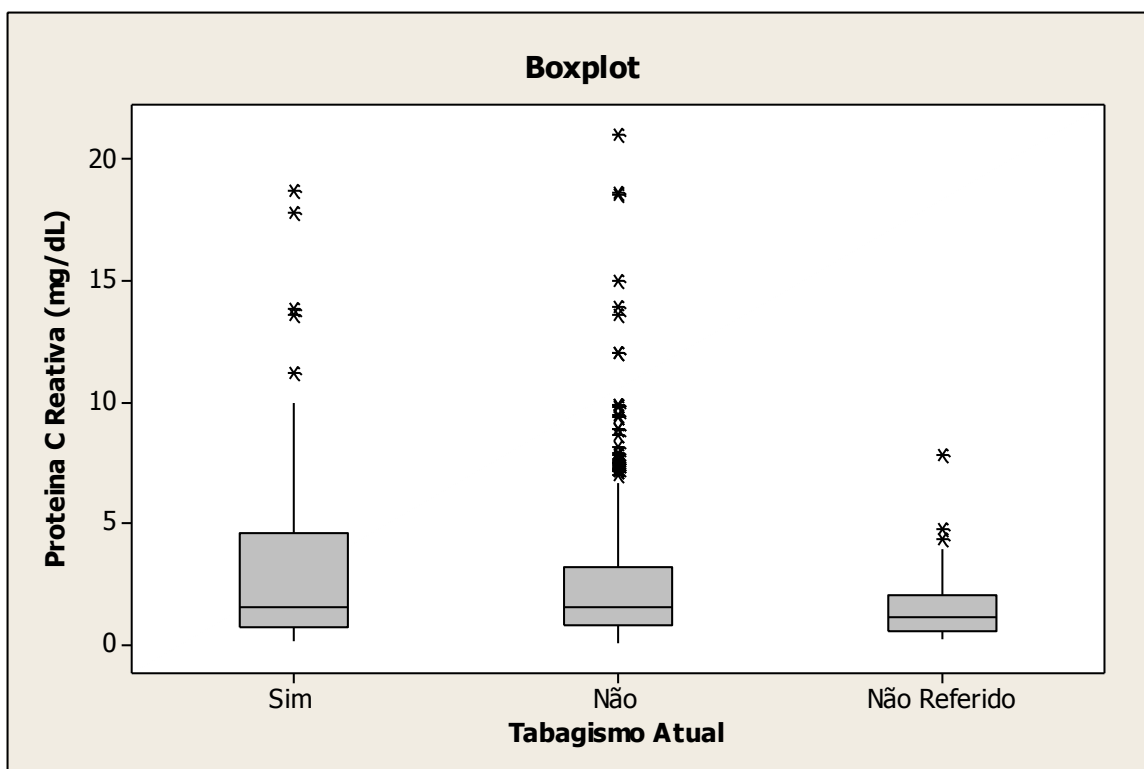


Gráfico B.37: *Box-Plot da Proteína C-Reativa quanto a etnia.*

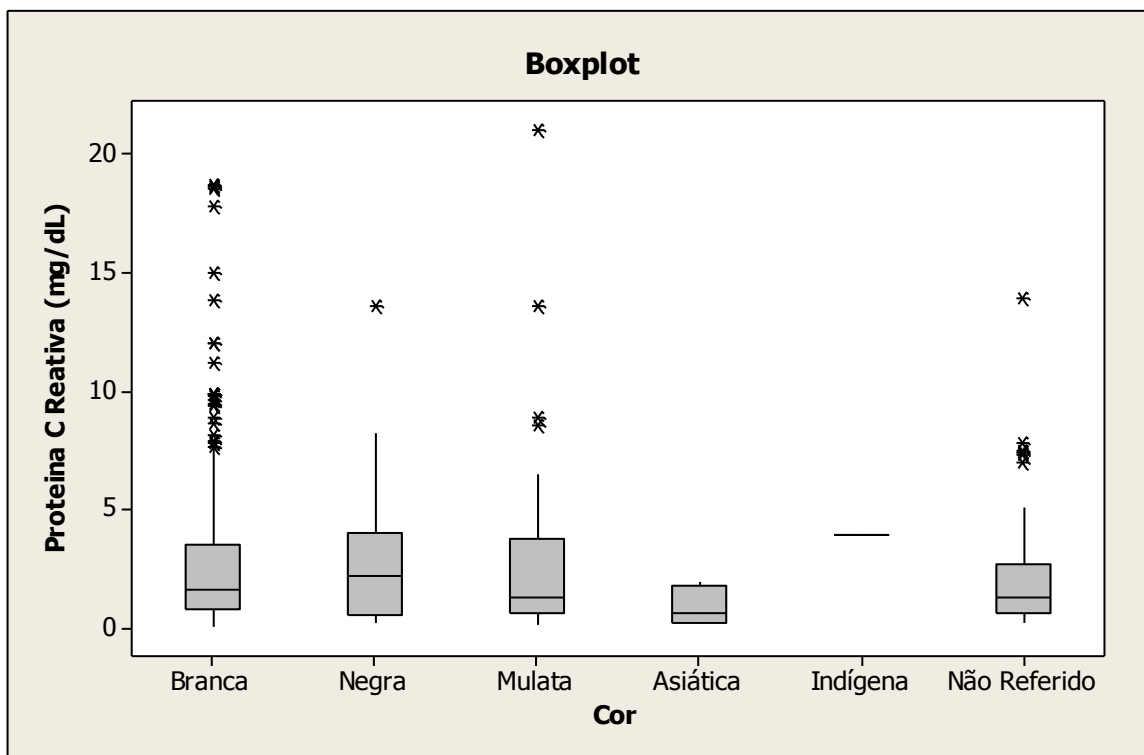


Gráfico B.38: *Histograma da taxa de leucócitos*

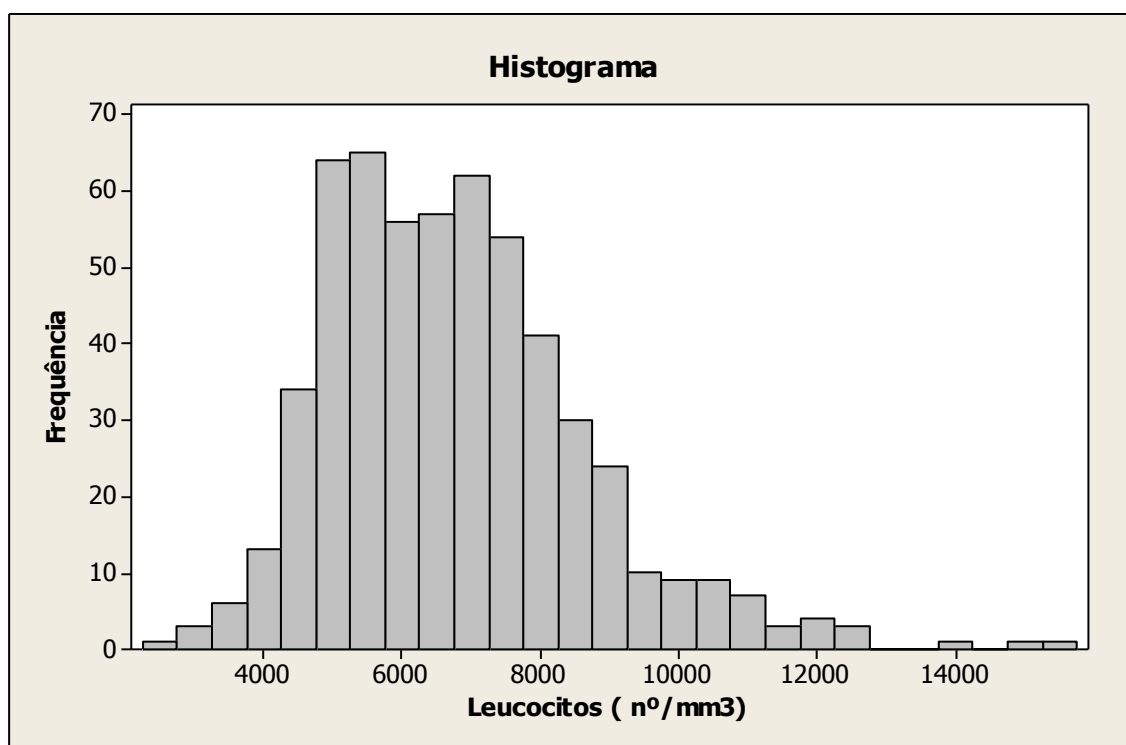


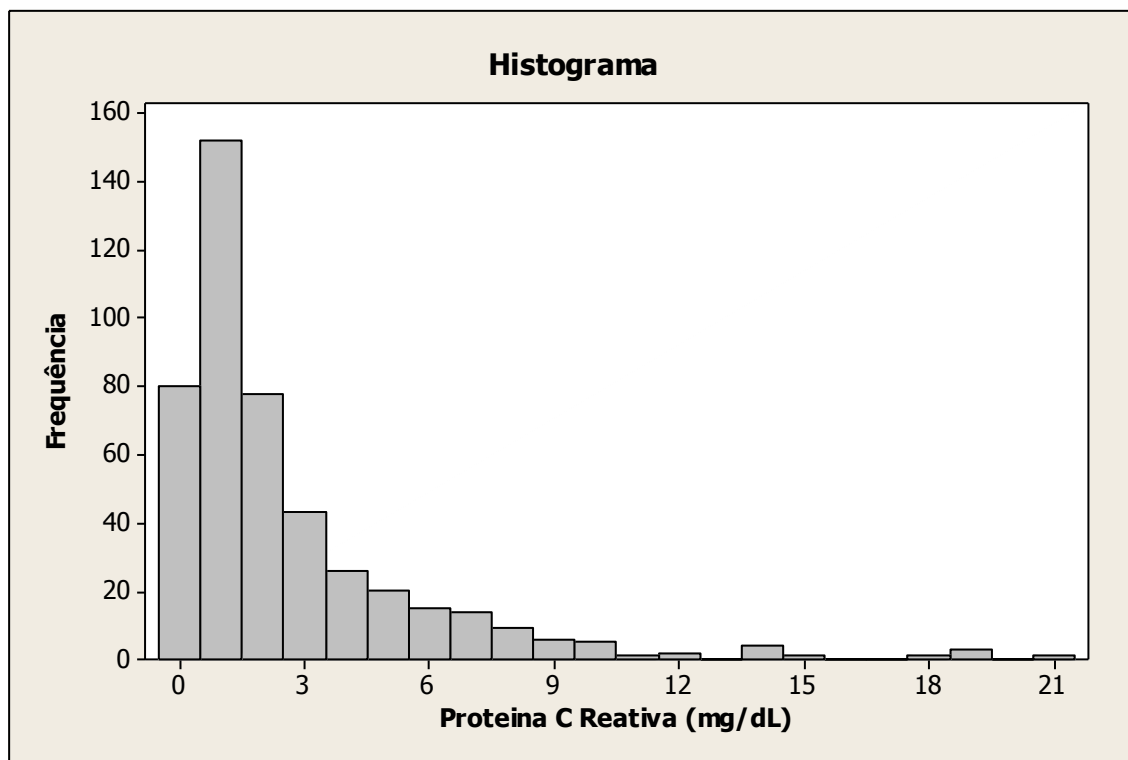
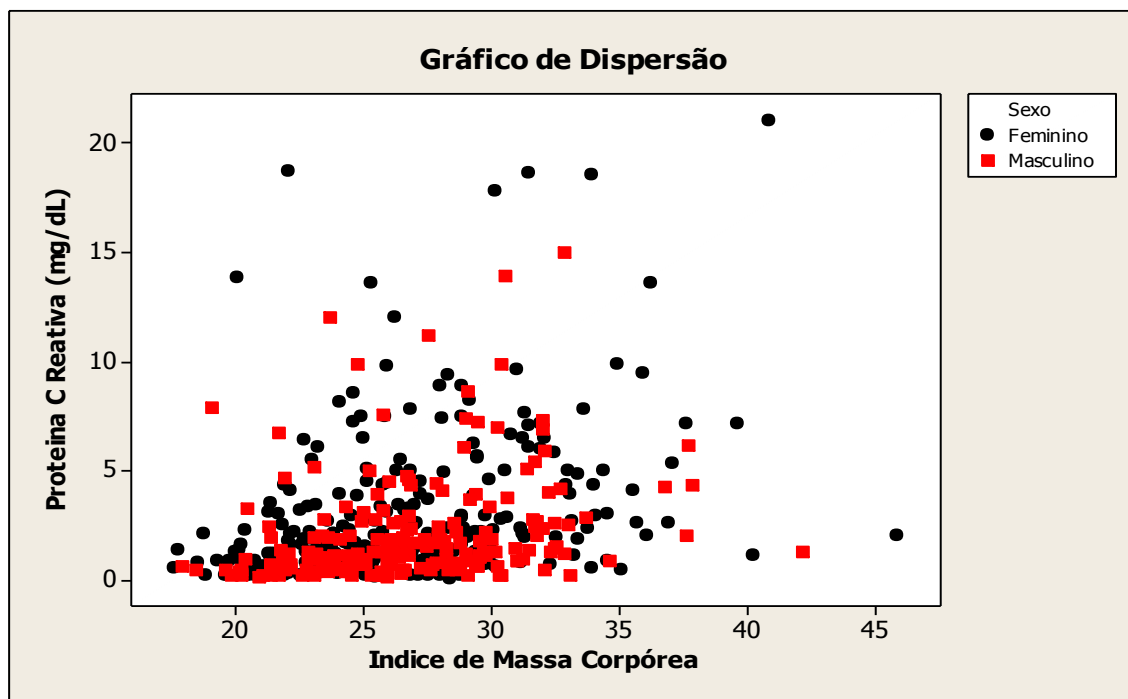
Gráfico B.39: *Histograma da Proteína C Reativa.***Gráfico B.40:** *Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus índice de massa corporal por gênero.*

Gráfico B.41: *Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus altura por gênero.*

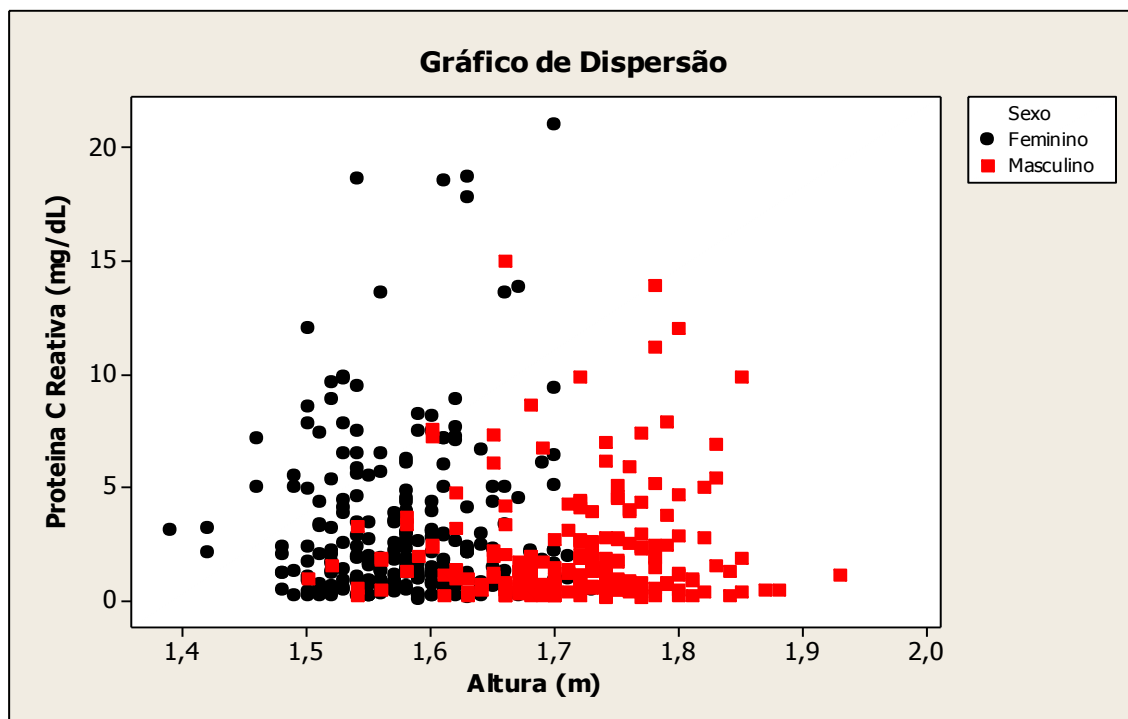


Gráfico B.42: *Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus duração do exercício por gênero.*

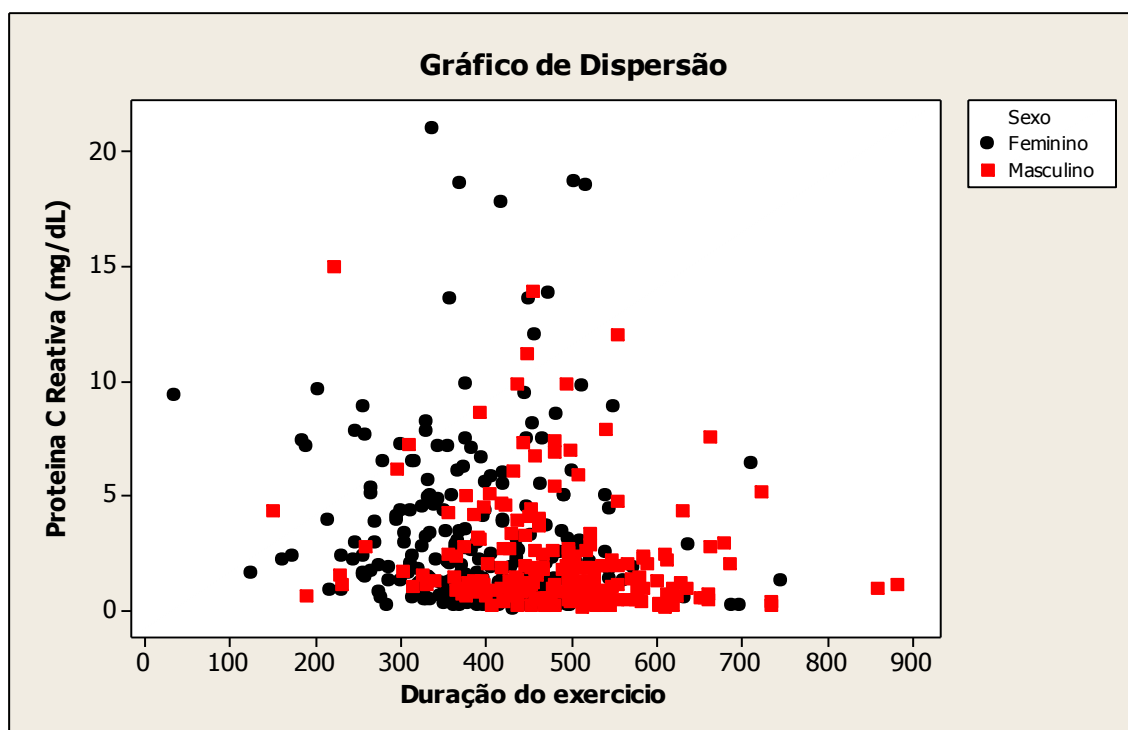


Gráfico B.43: *Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus frequência cardíaca máxima por gênero.*

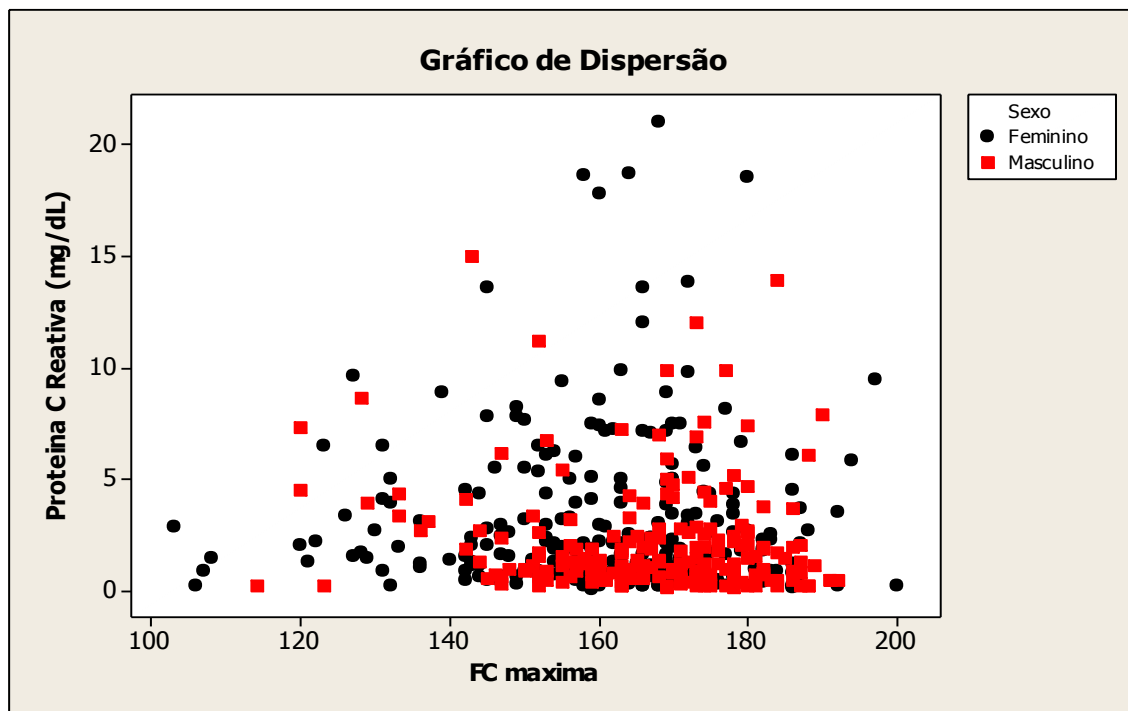


Gráfico B.44: *Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus frequência cardíaca em repouso por gênero.*

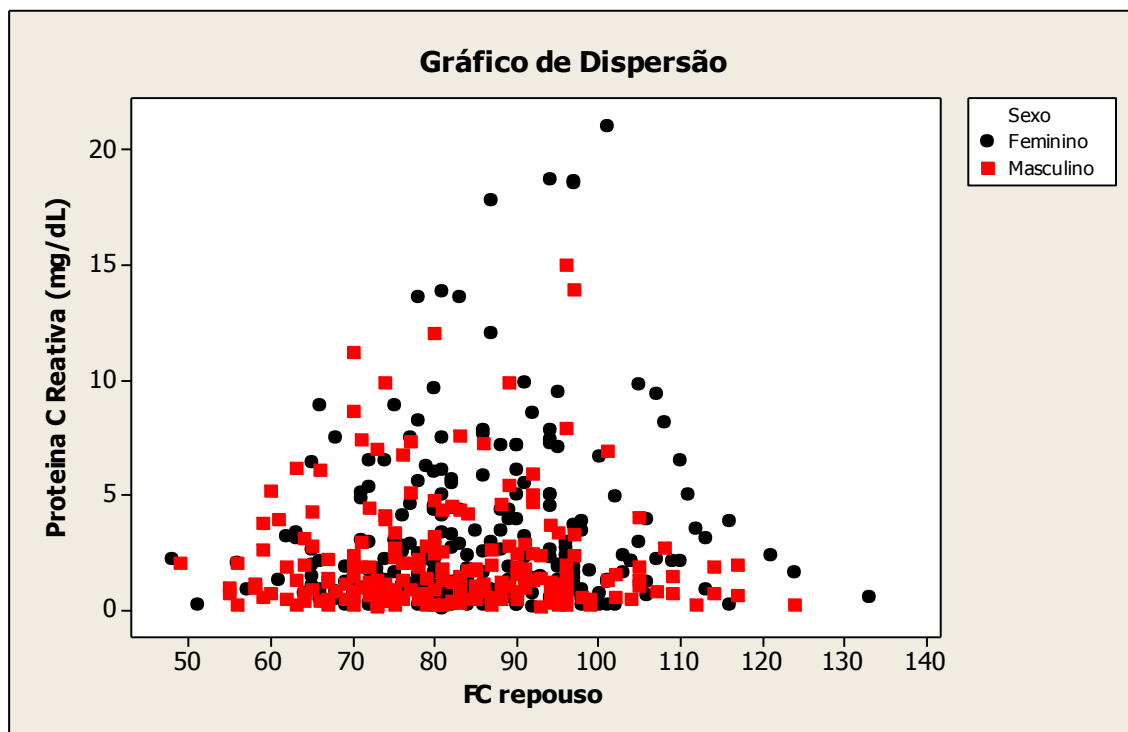


Gráfico B.45: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus triglicérides por gênero.

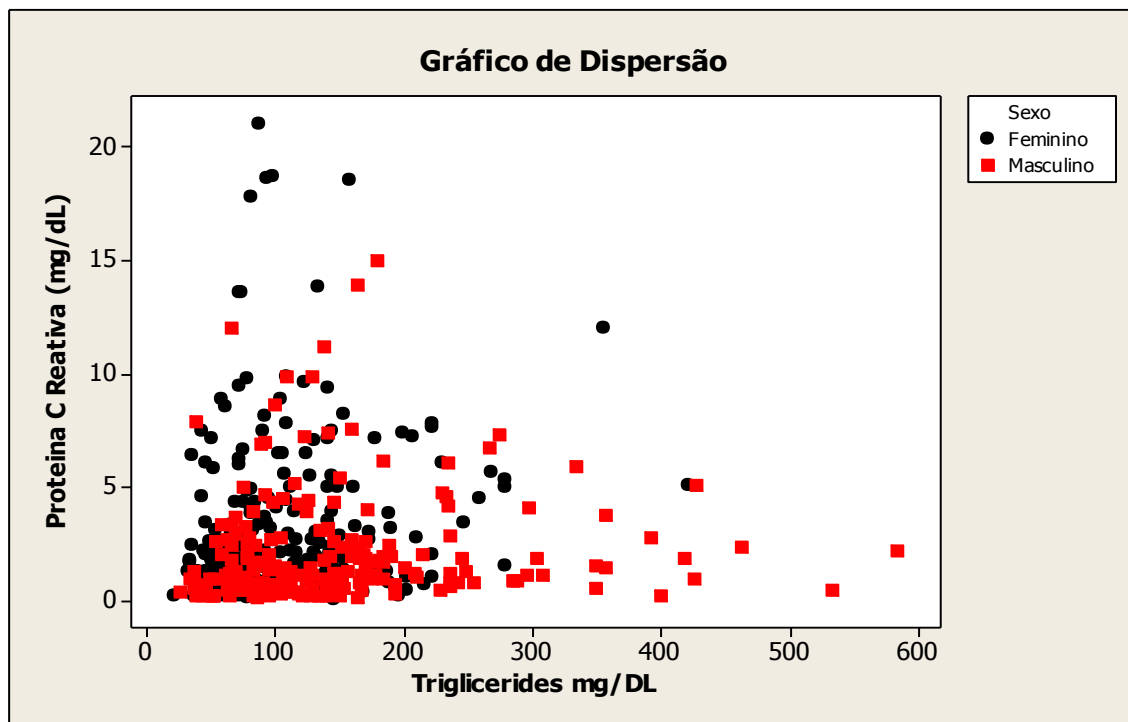


Gráfico B.46: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus colesterol LDL por gênero.

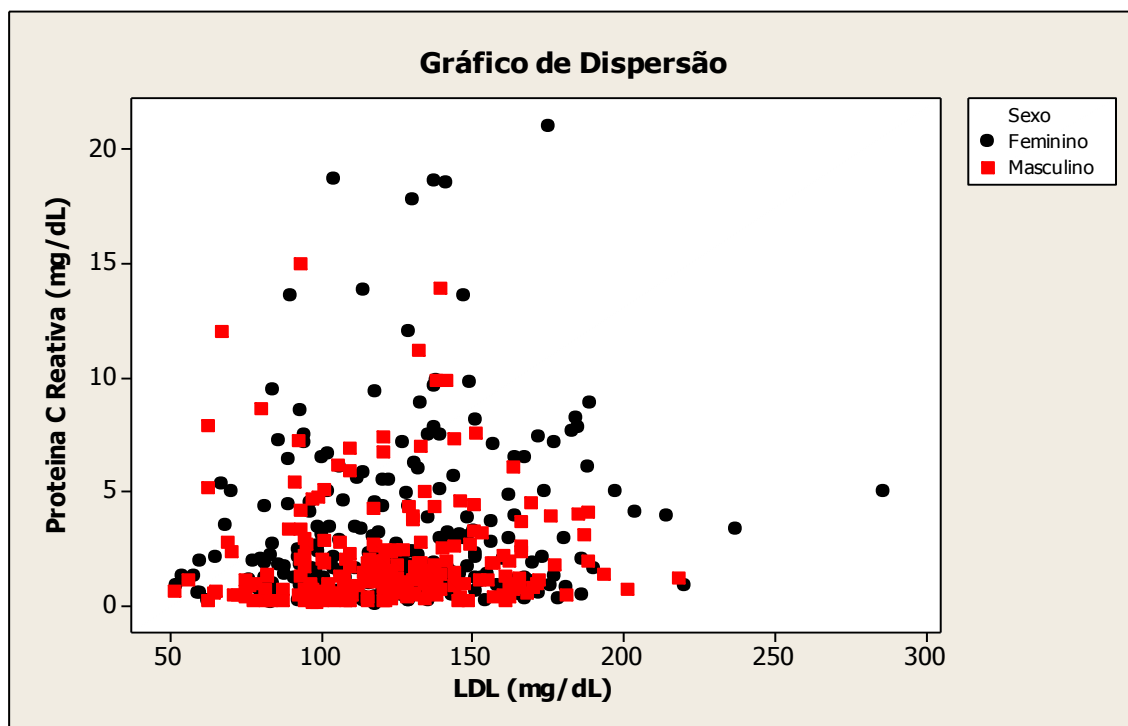


Gráfico B.47: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus colesterol HDL por gênero.

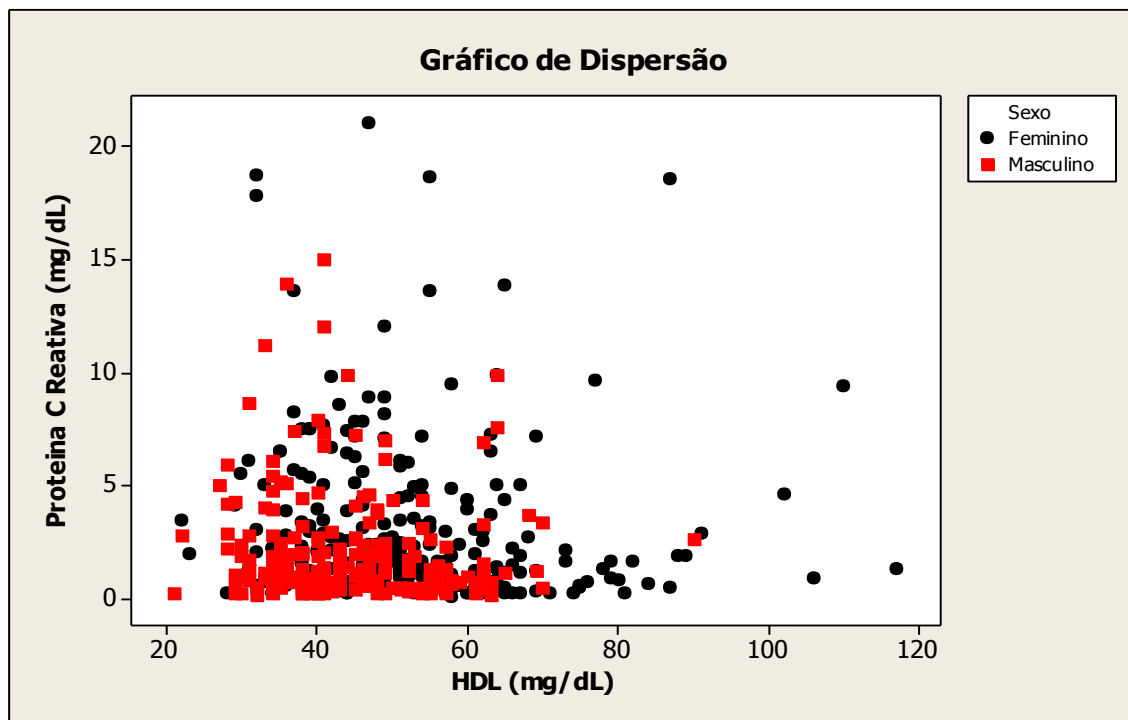


Gráfico B.48: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus colesterol total por gênero.

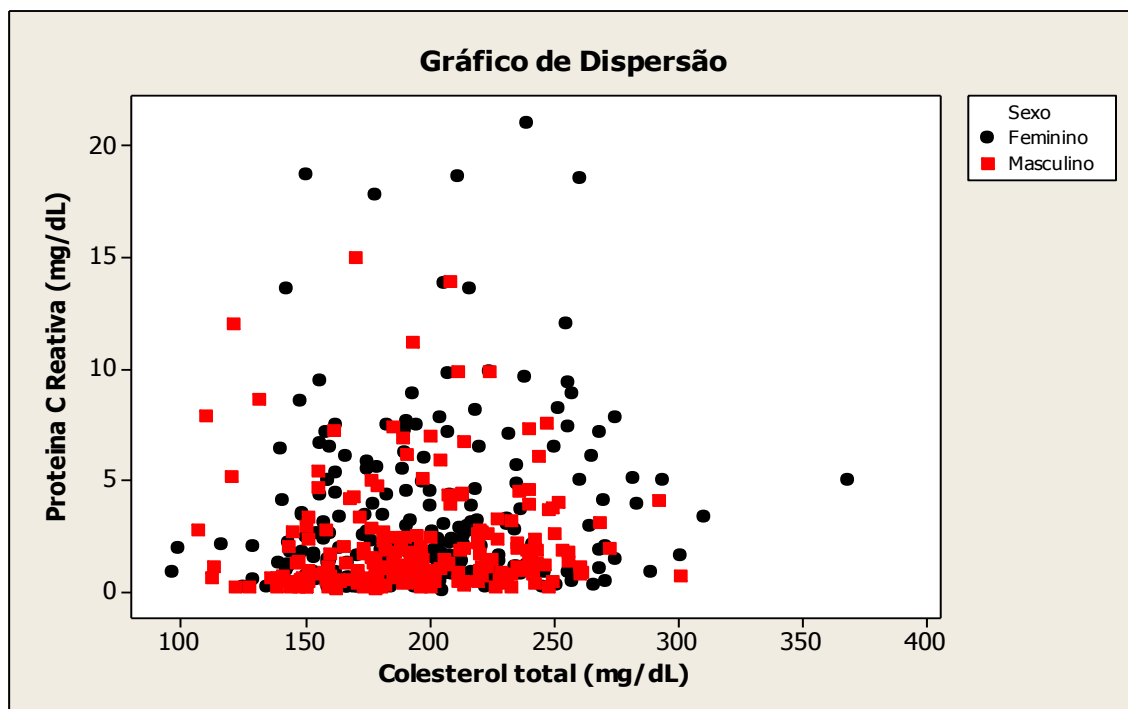


Gráfico B.49: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus glicemia por gênero.

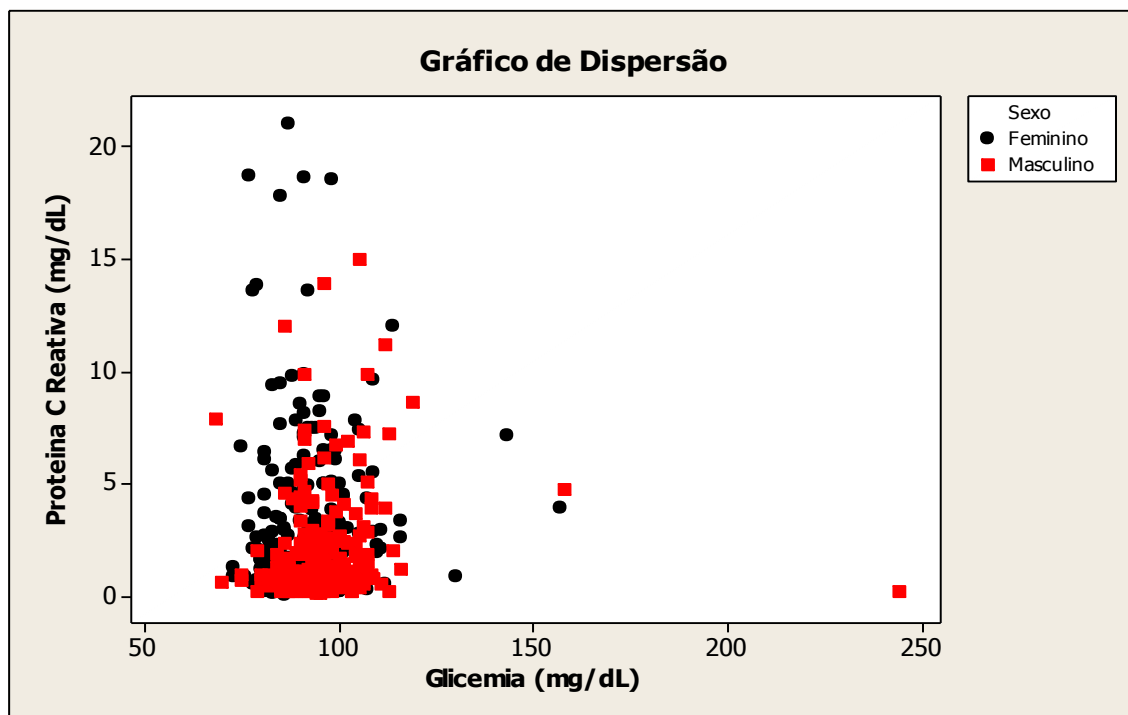


Gráfico B.50: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus hemoglobina por gênero.

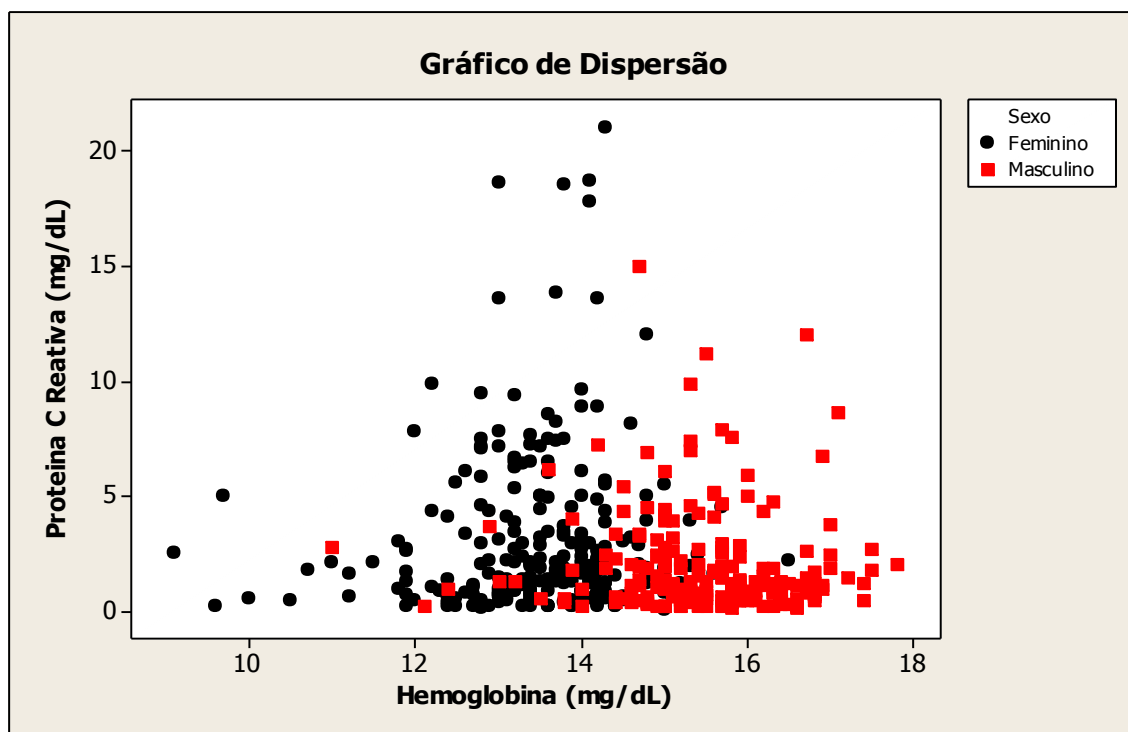


Gráfico B.51: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus taxa de leucócitos por gênero.

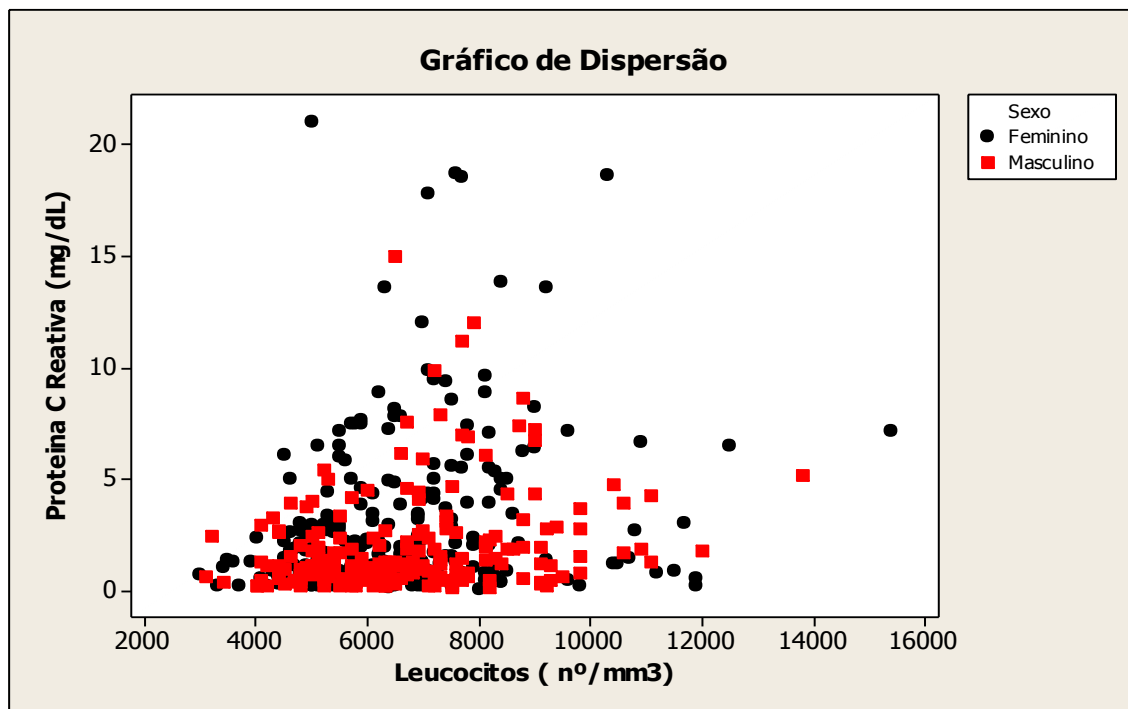


Gráfico B.52: Gráfico de Dispersão da Proteína C-Reativa versus circunferência abdominal por gênero.

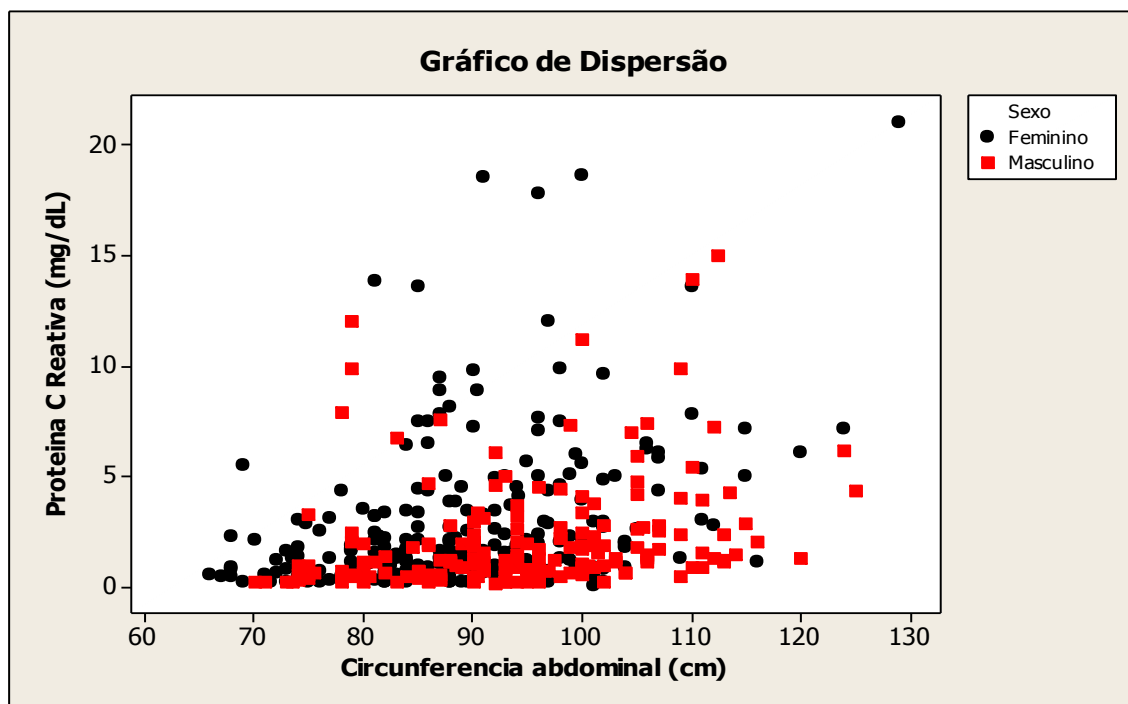


Gráfico B.53: *Gráfico de Perfil de médias da pressão arterial sistólica nos minutos 1, 2 e 3.*

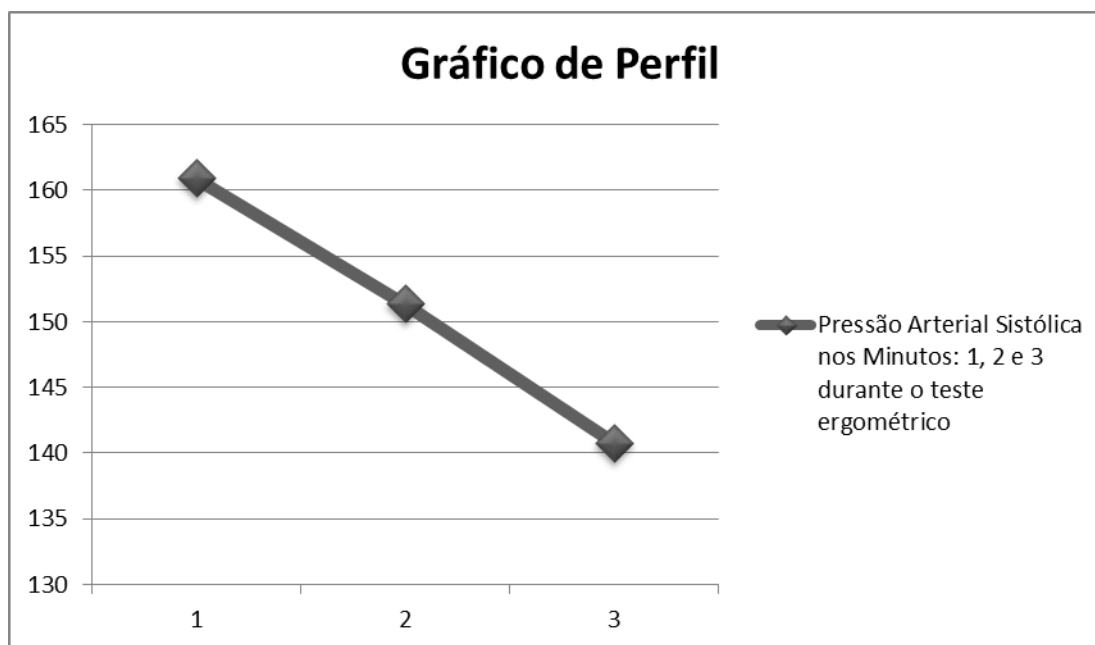
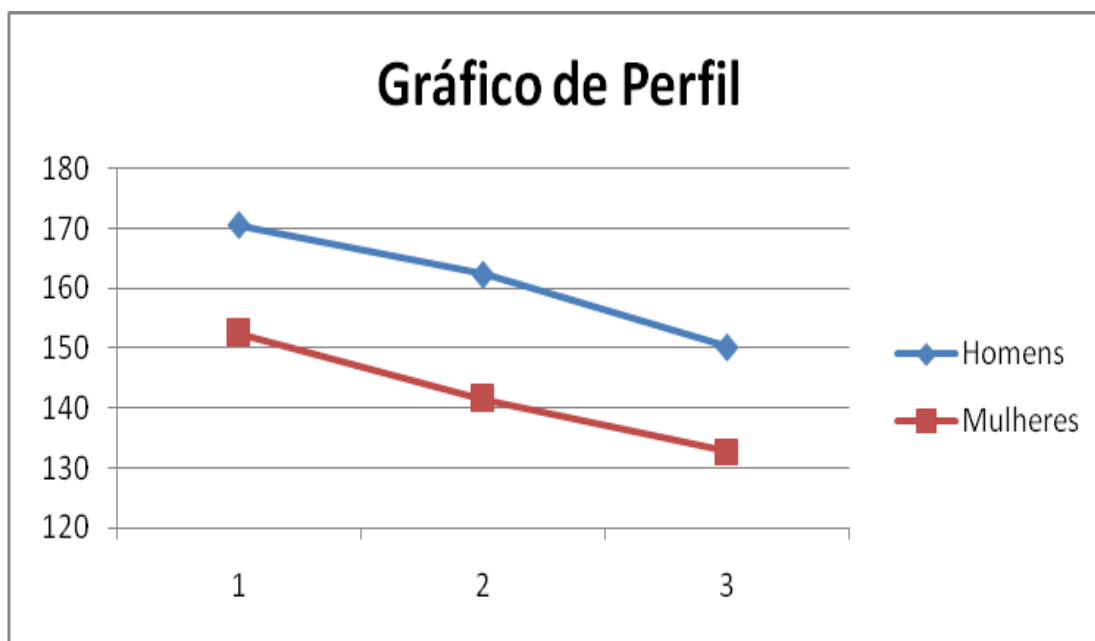


Gráfico B.54: *Gráfico de Perfil de médias da pressão arterial sistólica nos minutos 1, 2 e 3, por gênero.*



APÊNDICE C

Tabelas para escore de Framingham

Tabela C.1: Pontuação quanto a idade para indivíduos do gênero masculino.

Idade	Pontos
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Tabela C.2: Pontuação quanto a idade e taxa do colesterol total para indivíduos do gênero masculino.

Colesterol Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1

Tabela C.3: Pontuação quanto a idade e o tabagismo para indivíduos do gênero masculino.

Fumo	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1

Tabela C.4: Pontuação quanto a pressão arterial sistólica para indivíduos do gênero masculino.

PA (sistólica, mm Hg)	Pontos
< 120	0
120-129	0
130-139	1
140-159	1
≥ 160	2

Tabela C.5: Pontuação quanto ao colesterol HDL para indivíduos do gênero masculino.

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

Tabela C.6: Pontuação quanto a idade para indivíduos do gênero feminino.

Idade	Pontos
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Tabela C.7: Pontuação quanto a idade e taxa de colesterol total para indivíduos do gênero feminino.

Colesterol Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	3	1	1
200-239	8	6	6	2	1
240-279	11	8	8	3	2
≥ 280	13	10	10	4	2

Tabela C.8: Pontuação quanto a idade e o tabagismo para indivíduos do gênero feminino.

Fumo	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Não	0	0	0	0	0
Sim	9	7	4	2	1

Tabela C.9: Pontuação quanto a pressão arterial sistólica para indivíduos do gênero feminino.

PA (sistólica, mm Hg)	Pontos
< 120	0
120-129	1
130-139	2
140-159	3
≥ 160	4

Tabela C.10: Pontuação quanto ao colesterol HDL para indivíduos do gênero feminino.

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

Tabela C.11: *Atribuição do risco para indivíduos do sexo masculino*

Total de pontos Homens	Risco absoluto 10 anos (%)
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

Tabela C.12: *Atribuição do risco para indivíduos do sexo feminino.*

Total de pontos Mulheres	Risco absoluto 10 anos (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥ 25	≥30

APÊNDICE D

Resultados do modelo inferencial final

Tabela D.1. *Estimativa dos parâmetros para indivíduos do gênero feminino.*

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	T-Student	Valor p
Intercepto	-12350	0,6174	-2,00	0,047
Índice de massa corporal	0,0822	0,0139	5,91	<0,001
Duração do exercício	-0,0017	0,0006	-2,62	0,009
Colesterol HDL	-0,0145	0,0045	-3,19	0,002
Colesterol Total	0,0047	0,0017	2,81	0,005

Tabela D.2. *Estimativa dos parâmetros para indivíduos do gênero masculino.*

Parâmetro	Estimativa	Erro Padrão	T-Student	Valor p
Intercepto	-2,7623	0,8101	-3,41	0,001
Índice de massa corporal	0,0628	0,0180	3,48	0,001
Duração do exercício	-0,0017	0,0007	-2,46	0,015
Taxa de leucócitos	0,0458	0,0313	3,17	0,002
PAS Máxima	0,0068	0,0035	1,97	0,050

APÊNDICE E

Análise de resíduos

Gráfico E.1: *Histograma dos resíduos para indivíduos do gênero feminino.*

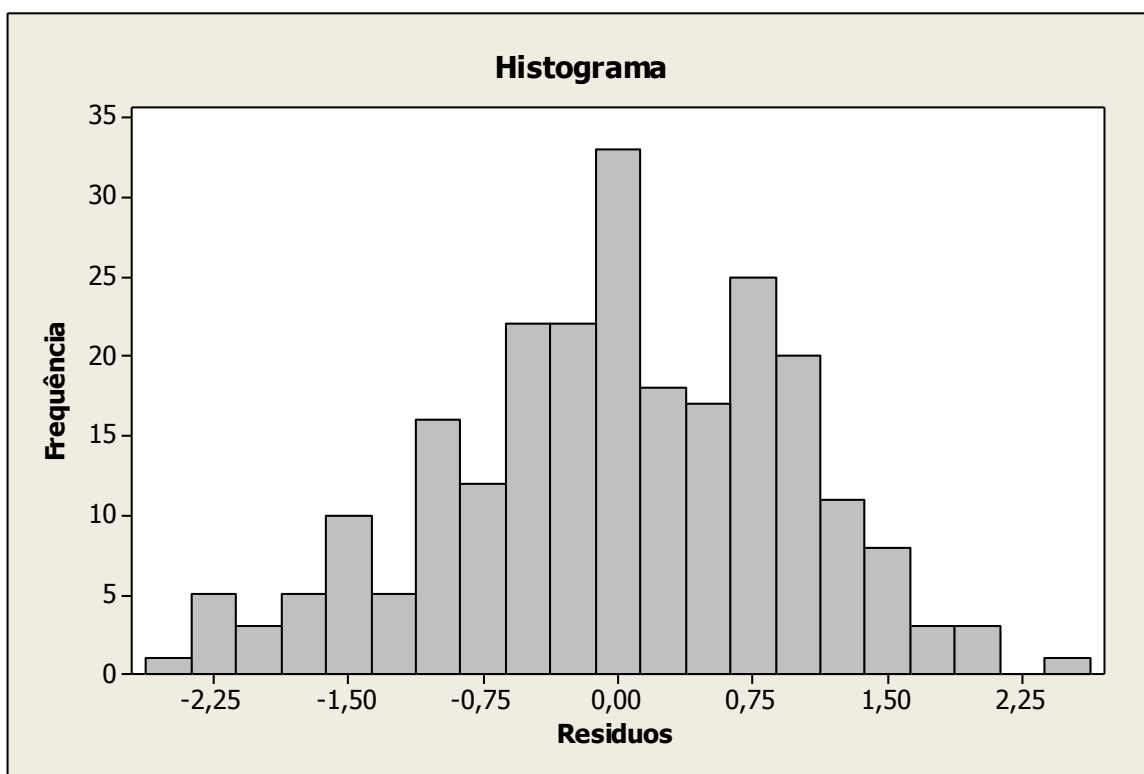


Gráfico E.2: *Resíduos versus valores ajustados para indivíduos do gênero feminino.*

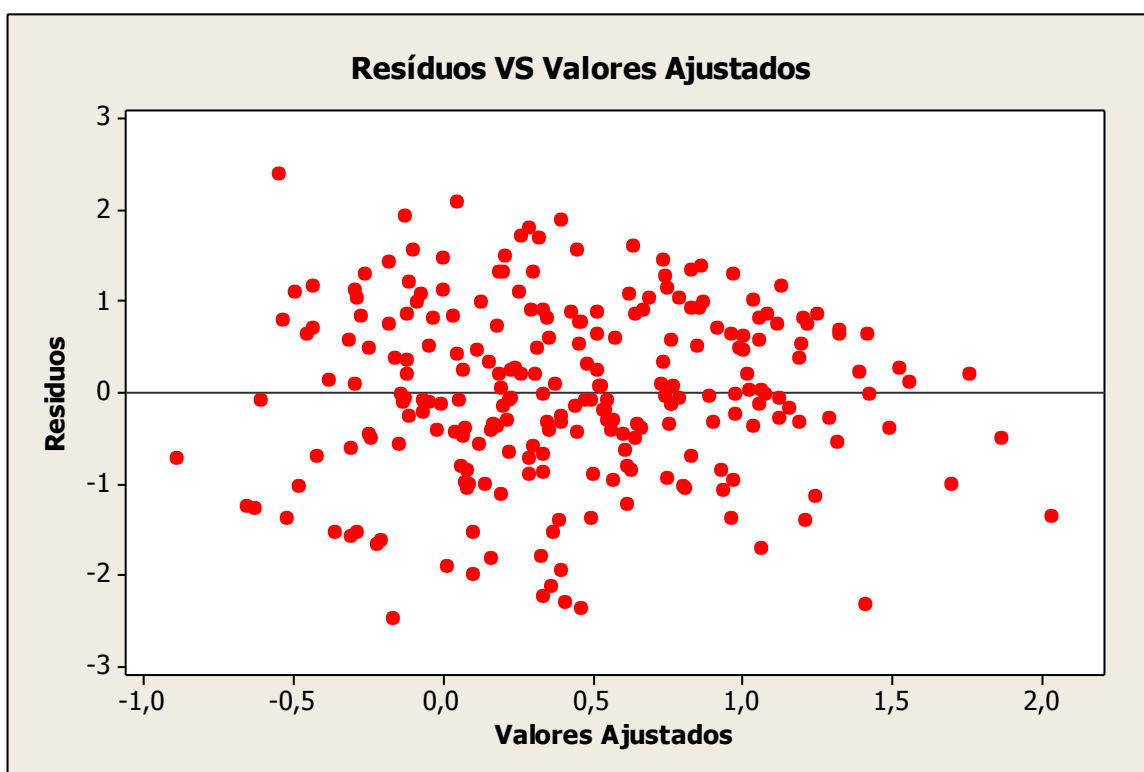


Gráfico E.3: Q-Q plot dos resíduos para indivíduos do gênero feminino.

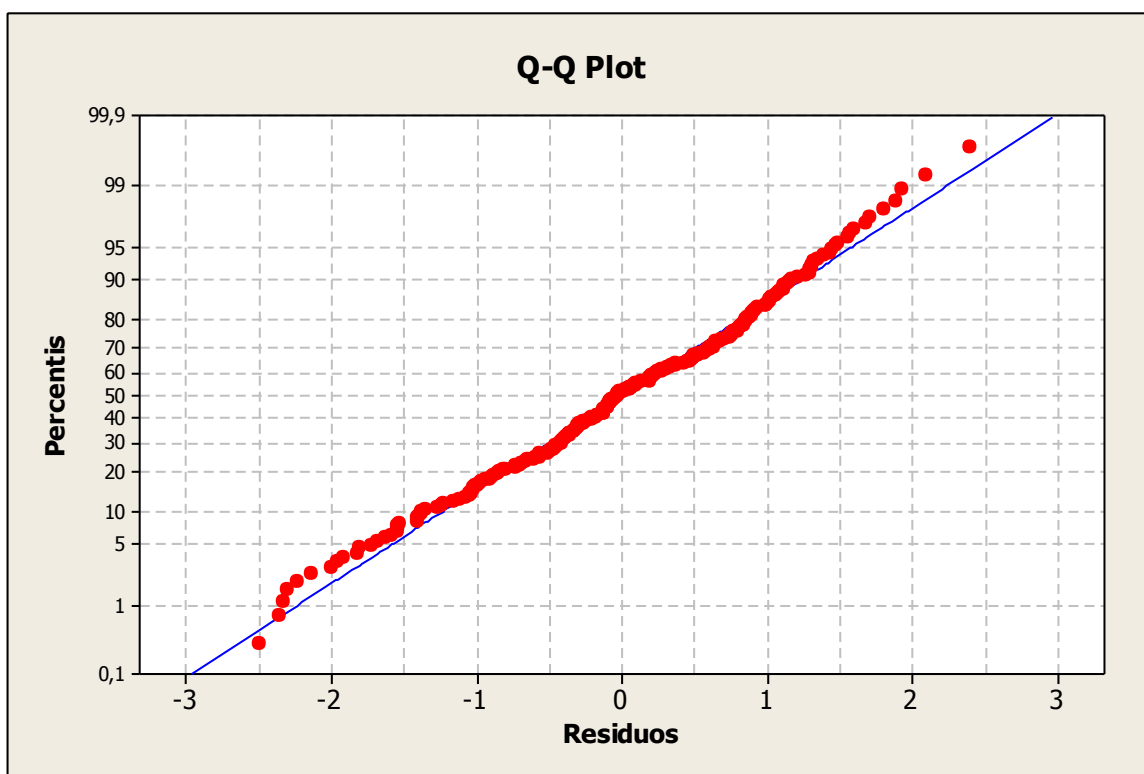


Gráfico E.4: Histograma dos resíduos para indivíduos do gênero masculino.

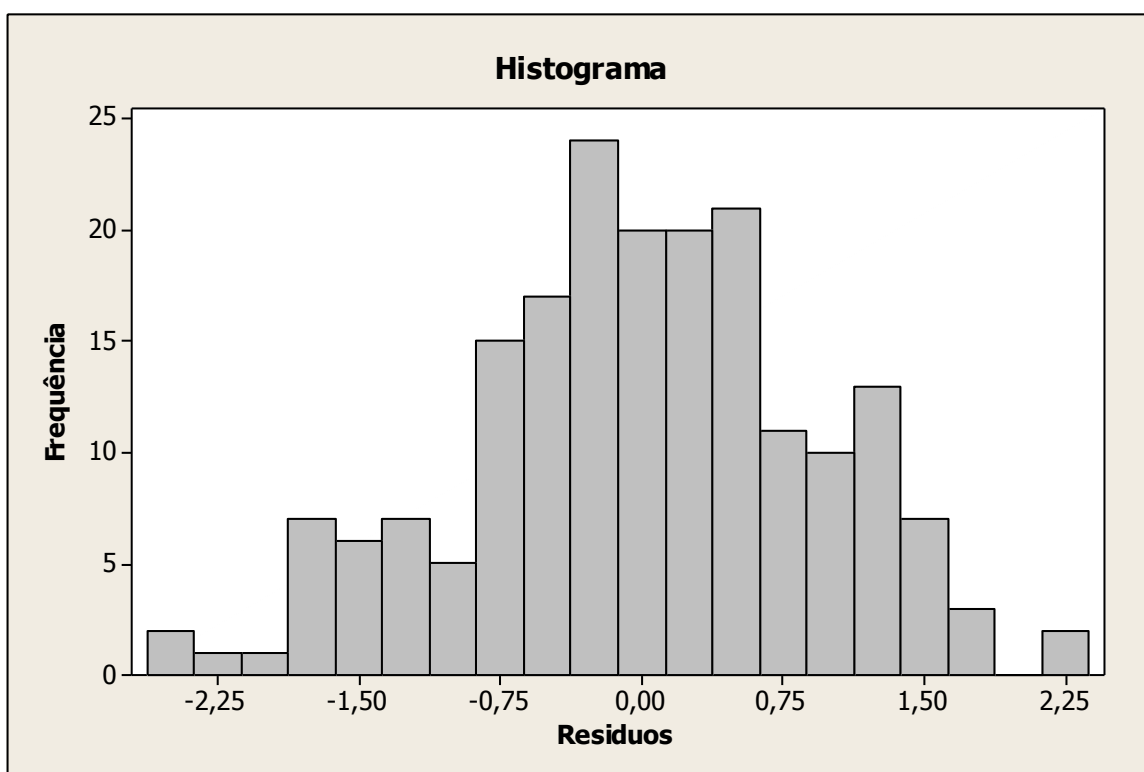


Gráfico E.5: *Resíduos versus valores ajustados para indivíduos do gênero masculino.*

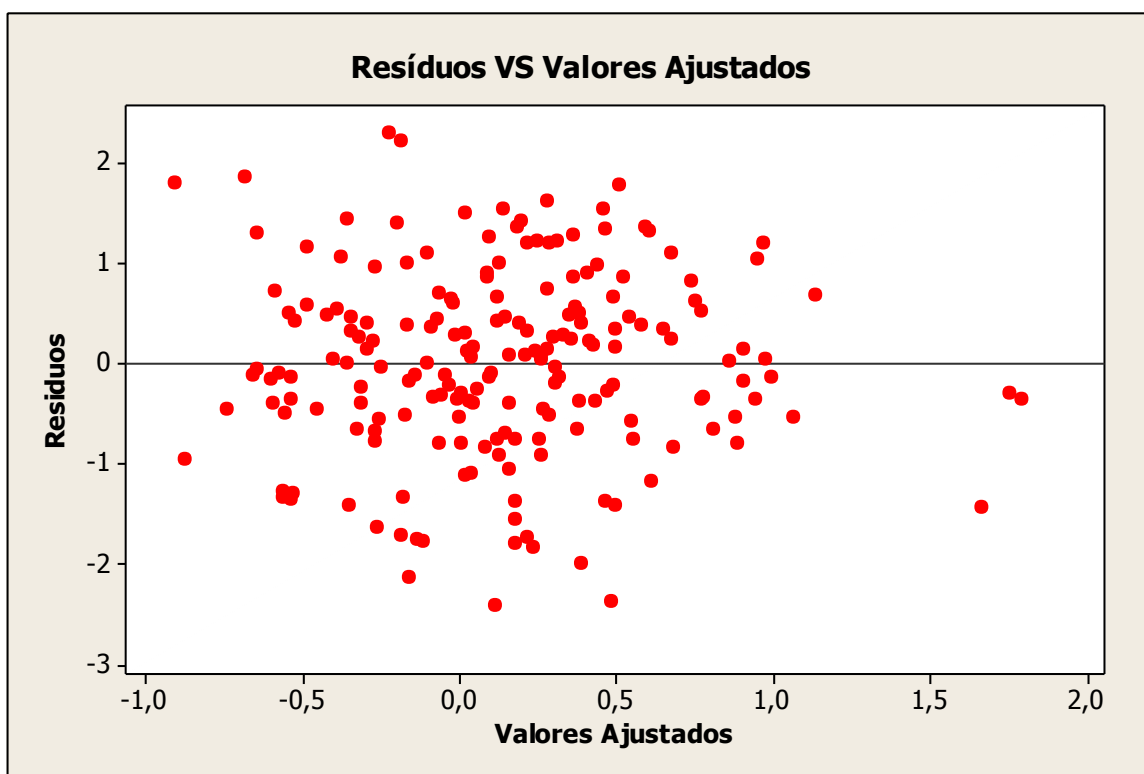


Gráfico E.6. *Q-Q plot dos resíduos para indivíduos do gênero masculino.*

