

RAE-SEA-8607

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E O DÉBITO CARDÍACO NA HIPERTENSÃO EXPERIMENTAL POR COARTAÇÃO DA AORTA.

Wilton de Oliveira Bussab

Jeannette Galbinski

Heloisa Furia Cesar

SETOR DE ESTATÍSTICA APLICADA

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

NÚMERO 07 / 86

CÓDIGO 16 / 85

TÍTULO: O Sistema Renina-Angiostensina e o Débito Cardíaco na Hipertensão Experimental por Coartação da Aorta.

PESQUISADOR: Joel Heimann

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina - USP

FINALIDADE: Publicação

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Prof. Dr. Wilton de Oliveira Bussab, Jeannette Galbinski e Heloísa Furia Cesar.

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

BUSSAB, W. de O.; GALBINSKI, J. e CESAR, H. F. *O sistema renina-angiostensina e o débito cardíaco na hipertensão experimental por coartação da aorta*. São Paulo, IME-USP, 1986. 37p. (SEA. Relatório de Análise Estatística, 8607.)

FICHA TÉCNICA

BIBLIOGRAFIA:

- (1) BMDP - Centro de Computação Eletrônica da Universidade de São Paulo. Dixon, W. J. - *BMDP Statistical Software* - Berkeley, Univ. of California Press, 1981.
- (2) MORETTIN, P. A. e BUSSAB, W. de O. *Métodos quantitativos para economistas e administradores*. São Paulo, Atual Ed., 1981.
- (3) NETER, J. & WASSERMAN, W. *Applied linear statistical model: regression analysis of variance and experimental design*. Homewood, Richard D. Irwin, 1974. 842p.
- (4) SEQUEIRA, D. M. C. *Sistema renina-angiostensina-aldosterona na hipertensão experimental por coartação da aorta em cães*. São Paulo, USP, Tese de Mestrado.
- (5) WINER, B. J. *Statistical principles in experimental design*. 2.ed. New York, Mc Graw-Hill, 1971. 907p.

PROGRAMA DE COMPUTAÇÃO: BMDP 2D, 3D e 7D.

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Box-Plot, Análise de Variância com medidas repetidas não balanceado (Split-Plot), Método de Bonferroni para comparações múltiplas.

1. Introdução

Este estudo procura uma confirmação do que já existe na literatura médica a respeito de aumento de pressão, em cães, com coartação (estreitamento) da aorta feita acima das artérias renais e quais os fatores que desencadearam esta hipertensão.

Os fatores que poderiam influenciar este aumento de pressão seriam o débito cardíaco e o Sistema Renina-Angiostensina (SRA). Controvérsias existem a respeito do SRA na implicação do aumento da pressão.

2. Descrição do Experimento

Foram estudados 23 cães machos, mestiços, provenientes do biotério central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Durante o período de estudo estes cães permaneceram em gaiolas metabólicas.

Todos os cães receberam uma dieta contendo arroz, carne e 6g de sal diariamente, que foi suspensa 12 horas antes da cirurgia, neste período o acesso à água foi livre.

Em dez destes cães foi feita uma coartação acima das artérias renais, com auxílio de um "clamp", e nos demais a coartação se realizou abaixo das mesmas.

Três séries de medidas foram efetuadas, a primeira é uma série controle. Após esta coleta aperta-se lentamente o "clamp" até que a pressão arterial média (PAM) na artéria femoral atingisse 70% do valor controle. Ao final de uma hora a segunda coleta de dados é realizada, sendo, então, fechadas as feridas cirúrgicas e o cão retorna a gaiola onde permanece por 14 dias até ser feita a terceira série de medidas (todas estas medidas foram obtidas com os cães sob efeito de anestésico).

As variáveis que compõem estas séries de medidas são:

1. Pressão Arterial Média Braquial (PAMB - mmHg)
2. Pressão Arterial Média Femoral (PAMF - mmHg)
3. Fluxo Sanguíneo Renal (FSR - ml/min/kg)
4. Débito Cardíaco (DC - ml/min/kg)
5. Atividade da Renina Plasmática (ARP - mg/ml)
6. "Clearance" de Creatinina (CREAT - ml/min/kg)
7. Excreção Urinária de Sódio (UV - uEq).

PAMF e PAMB são variáveis respostas que podem ou não ser afetadas pelo DC e pelo ARP (variáveis implicativas).

A CREAT, UV e FSR são consideradas variáveis controle (não seriam estas as responsáveis pelo aumento da pressão).

3. Análise Estatística

3.1. Análise Descritiva

Com base na Tabela 1 (dados originais) contruímos a Tabela 2 composta das médias e desvios, e com base nesta, construímos a Figura 1 (a, b, c, d, e, f, g), a fim de melhor observarmos o comportamento das nossas variáveis. Pudemos observar uma diferença nos instantes iniciais para os dois grupos, ABAIXO e ACIMA, nas variáveis PAMB, PAMF, ARP e FSR. Sendo essas medidas de controle, não deveriam apresentar tais diferenças.

Com a finalidade de detectar "outliers" (observações que apresentam comportamento relativamente diferente dos demais) fizemos uso da técnica de Box-Plot (Quadro 1, Figura 2 (a, b, c, d, e, f, g)).

Para a análise estatística utilizada foi necessário retirar as medidas dos três tempos relativas ao cão possuidor de pelo menos um outlier na variável. Os dados resultantes encontram-se

na Tabela 3. Uma nova tabela de médias e de desvios estão apresentadas na Tabela 4 e os respectivos gráficos (Figura 3 (a, b, c, d, e, f, g)). Continuamos observando diferenças entre os instantes iniciais nas mesmas variáveis já citadas anteriormente.

Para confirmarmos estas suspeitas utilizamos a comparação das médias do grupo ABAIXO e ACIMA através de um teste t-Student detalhado no Quadro 2.

Observamos nesta análise que os instantes iniciais dos grupos ACIMA e ABAIXO são diferentes para as variáveis PAMB, PAMF e FSR como suspeitávamos. Neste caso utilizaremos para nossa análise a diferença relativa ao instante zero $(INST_i - INST_0)/INST_0$, $i=1,2$) para corrigir este problema.

Para essas variáveis foram construídas a Tabela 5 e a Figura 4 (a,b,c); sai da observação dos mesmos a elevação do grupo ACIMA nas variáveis PAMB e PAMF, e um comportamento decrescente para os dois grupos da variável FSR.

3.2. Análise Estatística

Neste estudo possuímos dois grupos, coartação ABAIXO e coartação ACIMA e sete variáveis medidas em três tempos (medidas repetidas, tendo em vista serem do mesmo animal).

O seguinte modelo será utilizado para a análise individual de cada variável, com relação aos efeitos de coartação, tempo, o efeito conjunto de coartação e tempo (interação), consideramos cada cão como um bloco com três medidas repetidas.

Supomos que cada variável possua uma distribuição normal, o modelo estatístico é:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \alpha\beta_{ij} + \pi_{k(i)} + \pi\beta_{jk(i)} + e_{ijk}$$

onde

μ : média geral das observações,

α_i : efeito do grupo i ($i = \text{ABAIXO}, \text{ACIMA}$),

β_j : efeito do tempo j ($j = \text{inst0}, \text{inst1}, \text{inst2}$),

$\alpha\beta_{ij}$: efeito de interação do grupo i no tempo j ,

$\pi_{k(i)}$: efeito do cão k sujeito ao grupo i (considerado resíduo 1),

$\pi\beta_{jk(i)}$: efeito da interação do cão k sujeito ao grupo i com o tempo j (considerado resíduo 2),

e_{ijk} : erro casual das observações.

Suposições do modelo:

$$\left. \begin{array}{l} e_{ijk} \sim N(0, \sigma^2) \quad \text{independentes} \\ \pi_{k(i)} \sim N(0, \sigma_{\pi}^2) \quad \text{independentes} \\ \pi\beta_{jk(i)} \sim N(0, \sigma_{\pi\beta}^2) \quad \text{independentes} \end{array} \right\} \text{independentes entre si}$$

Restrições do modelo:

$$\sum \alpha_i = 0$$

$$\sum \beta_j = 0$$

$$\sum_i \alpha\beta_{ij} = \sum_j \alpha\beta_{ij} = 0$$

Hipóteses formuladas:

$$H_{01}: \alpha_1 = \alpha_2$$

H_{11} : existe efeito de coartação

$$H_{02}: \beta_0 = \beta_1 = \beta_2$$

H_{12} : existe efeito de tempo

Para as variáveis PAMB, PAMF e FSR a hipótese H_{02} é dada por:

$$H_{02}: \beta_{(01)} = \beta_{(02)}$$

H_{12} : existe efeito de tempo

$$H_{03}: \alpha\beta_{20} = \alpha\beta_{21} = \alpha\beta_{22} = \alpha\beta_{10} = \alpha\beta_{11} = \alpha\beta_{12}$$

H_{13} : existe efeito de interação.

Para as variáveis PAMB, PAMF e FSR a hipótese H_{03} é dada por:

$$H_{03}: \alpha\beta_{2(01)} = \alpha\beta_{2(02)} = \alpha\beta_{1(01)} = \alpha\beta_{1(02)}$$

H_{13} : existe efeito de interação.

Através do programa 7D do BMDP, pudemos observar igualdade de variância entre os grupos e entre os tempos, de todas as variáveis (um resumo encontra-se na Tabela 6). Sendo assim, montamos um quadro de Análise de Variância (ANOVA) para cada variável. Método usado "Split-plot" não balanceado (Quadro 3).

Observamos que para as variáveis DC e UV nenhum dos fatores (grupo e tempo) influi, ou seja, elas permanecem inalteradas ao longo do tempo para os dois grupos.

No caso do ARP rejeitamos a hipótese de efeito de coarctação, os dois grupos, ACIMA e ABAIXO, apresentam diferenças.

Mesmo não tendo encontrado diferença no instante 0 através do teste t, a ANOVA acusou diferença entre os dois tratamentos no mesmo instante, isto é, devido ao fato dos testes serem diferentes e esse último ser mais sensível. Isso sugere tratarmos a variável ARP pela diferença relativa.

Na variável FSR obtivemos efeito de tempo e na CREAT efeito da interação.

A rejeição de todas as hipóteses para as variáveis respostas PAMB e PAMF foi observada.

Todas as hipóteses foram testadas a um nível de significância de 5%.

Quadro resumo segundo as hipóteses H_0 formuladas.

Variáveis F.V	ARP*	DC	UV	CREAT	PAMF	PAMB
Coartação	rejeito	aceito	aceito	aceito	rejeito	rejeito
Tempo	aceito	aceito	aceito	aceito	rejeito	rejeito
Interação	aceito	aceito	aceito	rejeito	rejeito	rejeito

*deve ser reanalisado.

Quando rejeitamos uma hipótese estamos dizendo que existe diferenças nas médias testadas, hipóteses que testam apenas duas médias não apresentam dificuldades na sua interpretação, mas hipóteses que testam mais de duas médias devemos utilizar uma técnica de comparações múltiplas a fim de detectarmos onde se encontram as diferenças. Utilizamos neste estudo comparações múltiplas pelo método de Bonferroni, fizemos todas as comparações de interesse, duas a duas (veja Quadro 4).

Vem daí que a variável CREAT acusa diferença entre as médias do grupo ABAIXO nos tempos 1 e 2. Em PAMF, PAMB as não igualdades foram encontradas entre a diferença relativa O_2 (D_{O_2}) do grupo de ACIMA com as demais.

Podemos ver na Figura 5 como se apresentam as variáveis após esta análise (observamos que para a variável CREAT esse resumo gráfico não se torna possível).

4. Conclusão

Como era esperado o grupo com coartação ACIMA das artérias renais desenvolveram Hipertensão, ou seja, apresentaram uma

elevação das pressões Femoral (PAMF) e Braqueal (PAMB).

O Débito Cardíaco (DC) que por suposição era considerado uma variável implicativa, não é responsável pela Hipertensão apresentada, uma vez que este se manteve constante durante todo o experimento.

O sistema Renina-Angiostensina apresentou diferença entre dois grupos, valores mais altos foram encontrados no grupo ACIMA, ressaltamos que para ambos os grupos esses valores foram constantes. Devido a este resultado deveríamos ter estudado a variável por diferença relativa.

As variáveis controle comportaram-se da seguinte forma:

- Excreção Urinária de Sódio (UV) permaneceu inalterada para os dois grupos no decorrer do tempo.
- Fluxo Sanguíneo Renal (FSR) decresceu com o passar do tempo, igualmente, tanto para o grupo ABAIXO como para o ACIMA.
- Creatinina (CREAT), praticamente igual e constante nos dois grupos, apresentando apenas uma diferença no grupo ABAIXO relativo ao instante-1 e instante-2.

5. Comentários

Segundo informações do Pesquisador, há dúvidas a respeito da distribuição da variável ARP ser uma distribuição Normal, em vista disso, o estudo pode vir a ser alterado quando a distribuição vier a ser conhecida, certamente alterando os resultados aqui encontrados.

Descritivamente, observamos no Gráfico II, que a variável ARP apresenta uma elevação no grupo ACIMA, mas estatisticamente não é significativa.

Pudemos observar, para algumas variáveis, um desvio padrão muito elevado que pode ser decorrente da própria variabilidade da variável ou do procedimento experimental.

ANEXO I

TABELA 1 - Dados originais.

ABAIXO

¹ PAMB	⁰ DAMF	⁰ DC	⁰ ARP	⁰ CREAT	⁰ FSR	⁰ UV	¹ PAMB	¹ DAMF	¹ DC	¹ ARP	¹ CREAT	¹ FSR	¹ UV	² PAMB	² DAMF	² DC	² ARP	² CREAT	² FSR	² UV
166	150	240	0,57	346	13,87	036	177	123	180	083	764	07,46	216	190	132	260	087	251	107,94	044
156	164	080	0,37	307	03,69	049	150	146	090	050	300	04,92	107	147	141	070	148	311	103,01	014
142	147	180	0,46	221		013	149	137	140	031	203		011	164	113	350	290	270		002
138	134	150	3,68	215	06,04	005	130	118	120	150	0200	05,00	004	142	130	160	194	142	04,56	003
131	131	130	1,97	127	08,19	004	146	120	130	141	158	09,72	007	154	142	150	151	188	03,77	006
166	164	170	1,32	273	16,21	011	162	128	180	088	566	18,41	019	174	170	120	024	129	02,73	053
144	139	220	1,89	302	07,98	005	148	112	001	193	358	10,11	008	156	086	190	012	108	00,67	003
142	148	120	0,85	270	05,56	003	144	122	120	050	364	06,94	015	112	104	070	178	048	01,49	004
142	146	150	0,27	209	10,22	007	173	142	120	018	239	10,87	007	159	133	190	042	111	107,55	008
124	123	150	0,38	396	04,12	010	139	084	170	040	323	03,46	016	114	084	190	030	447	16,38	014

ACIMA

⁰ PAMB	⁰ DAMF	⁰ DC	⁰ ARP	⁰ CREAT	⁰ FSR	⁰ UV	¹ PAMB	¹ DAMF	¹ DC	¹ ARP	¹ CREAT	¹ FSR	¹ UV	² PAMB	² DAMF	² DC	² ARP	² CREAT	² FSR	² UV
128	125			251	06,59	035	132	111			244	05,49	036	165	146			344	06,39	061
140	151		2,40	138		012	139	116		7,70	326		028	192	198		170	413		003
102	102	130	1,00	205		003	102	080	130	070	186		003	136	124	190	160	228		007
097	095		1,20	143	08,39	004	096	081		3,20	102	05,54	003	136	132		240	371	107,31	012
138	122			198	10,83	003	143	111			207	08,50	005	146	129			124	08,66	001
109	099		4,60	270	16,49	002	118	087		2,00	101	07,31	001	130	126		142	168	07,94	003
125	123	190	2,30	245	07,75	014	127	104	170	3,20	352	07,13	021	146	120	130	3,00	257	10,61	060
112	113	150	1,40	345		009	136	124	150	060	203		002	161	151	210	4,70	398		025
113	116	180	2,80	330	15,71		130	114	210	240	378	15,54		130	124	140	3,90	220	06,57	
142	141		8,10	181	11,19	016	150	120		1,90	114	11,19	010	170	121		3,10	224	03,96	002
142	146	140		192	09,21	003	155	129	150		323	11,40	019	151	140	030		256	04,41	014
113	117	150		242		040	140	132	090		205		005	156	150	150		273		075
100	102	170		181	17,12		112	097	140		226	13,65		119	119	170		161	08,65	

TABELA 2

** TABELAS DE MEDIAS **								

A	TEMP VAR	PAMB	PAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
C								
I	0	120.08	119.38	158.57	2.98	2.29	11.48	12.82
M	1	129.23	108.15	148.57	2.71	2.28	5.53	12.09
A	2	149.08	136.92	154.29	4.33	2.64	7.18	23.91

A	TEMP VAR	PAMB	PAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
B								
A								
I	0	145.10	144.60	159.00	1.18	2.67	8.43	14.30
X	1	151.80	123.20	145.00	0.77	3.49	8.54	41.00
O	2	151.20	123.50	174.00	1.16	2.01	5.34	15.10

Fonte: BMDP 2D.

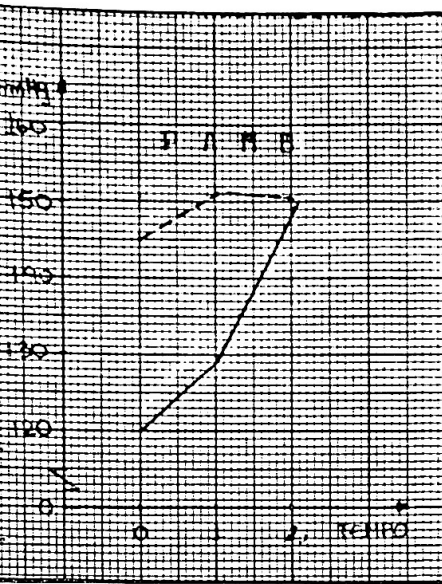
** TABELAS DE DESVIOS **								

A	TEMP VAR	PAMB	PAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
C								
I	0	16.63	18.03	21.93	2.37	0.60	3.99	13.20
M	1	17.85	17.38	36.71	2.24	0.94	3.59	12.03
A	2	19.83	21.59	41.25	4.13	0.92	2.11	27.74

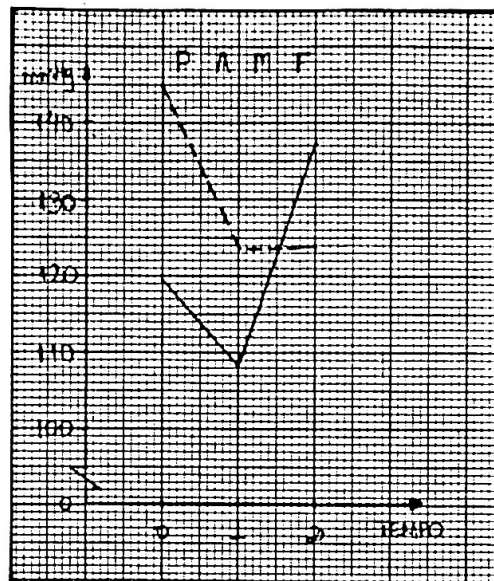
A	TEMP VAR	PAMB	PAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
B								
A								
I	0	13.81	13.32	46.77	1.08	0.77	4.31	15.51
X	1	14.71	17.60	35.36	0.47	1.85	4.50	68.67
O	2	24.28	26.82	87.58	0.92	1.20	4.82	18.24

Fonte: BMDP 2D.

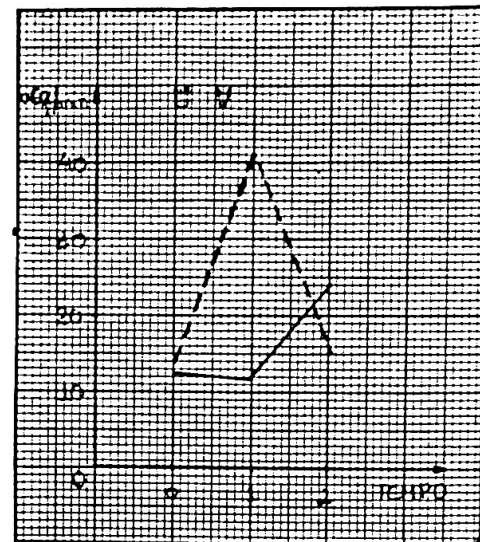
FIGURA 1 - Gráfico de Médias.



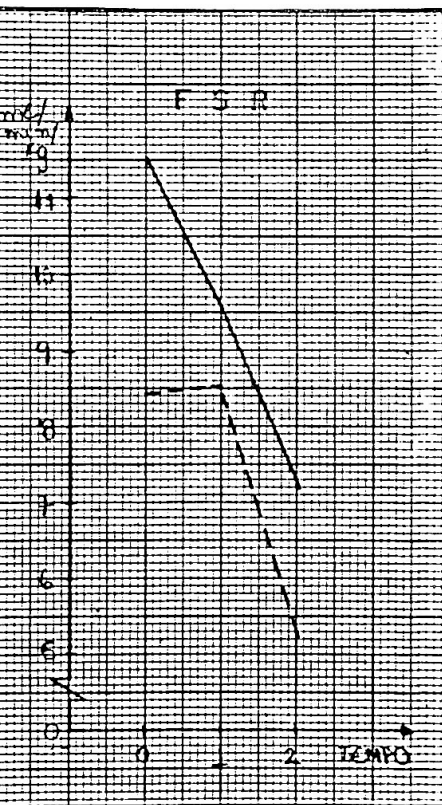
(a)



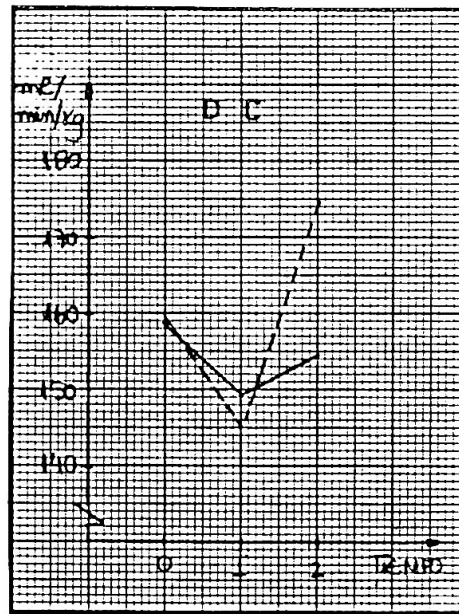
(b)



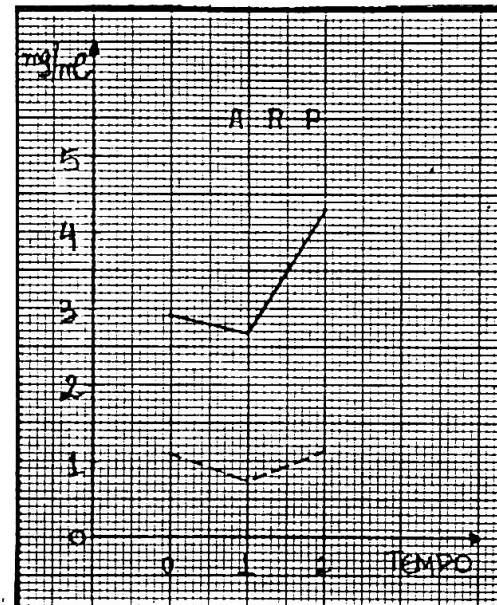
(c)



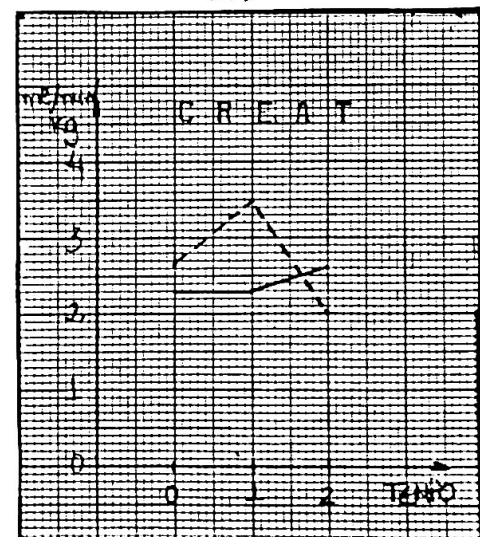
(d)



(e)



(f)



(g)

Fonte: TABELA 2.

---- ABAIXO

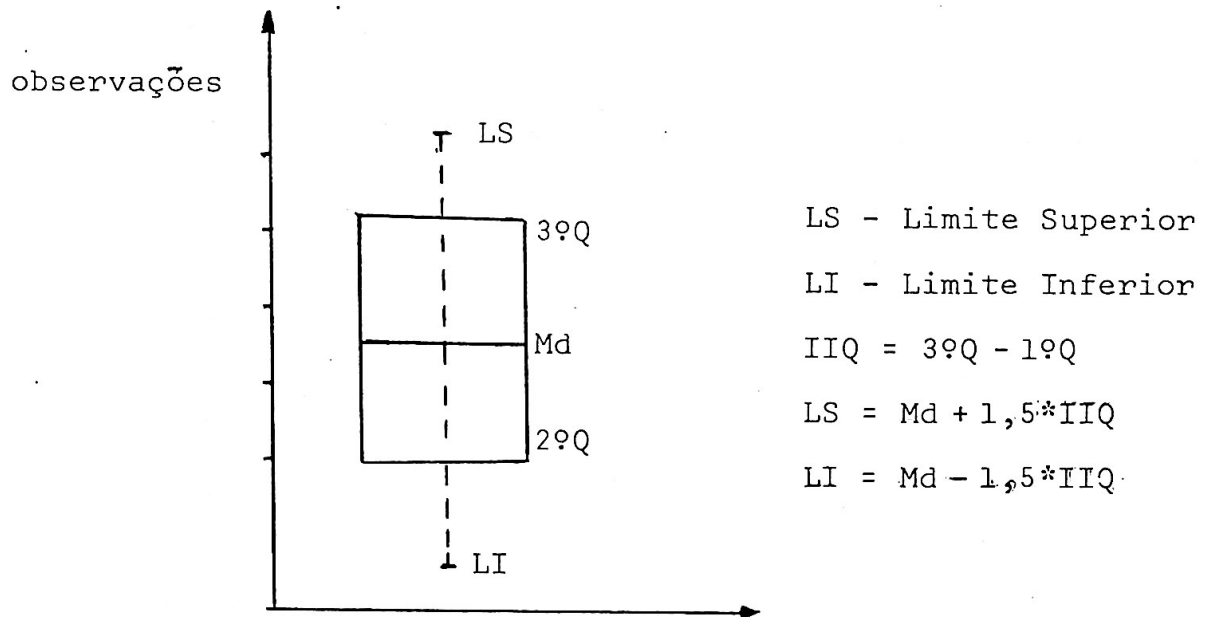
— ACIMA

Parece haver uma diferença nos instantes iniciais dos grupos ACIMA e ABAIXO nas variáveis PAMB, PAMF, ARP e FSR. Sendo essas medidas de controle, não deveriam apresentar tais diferenças. Mais tarde analisaremos esse problema com mais profundidade.

QUADRO 1 - BOX - PLOT

A técnica de Box-Plot nos permite detectar observações que fogem a regra geral, ou seja, observações que diferem das outras por algum motivo (erro de medida, transcrição de dados, problemas decorrentes do experimento, etc.).

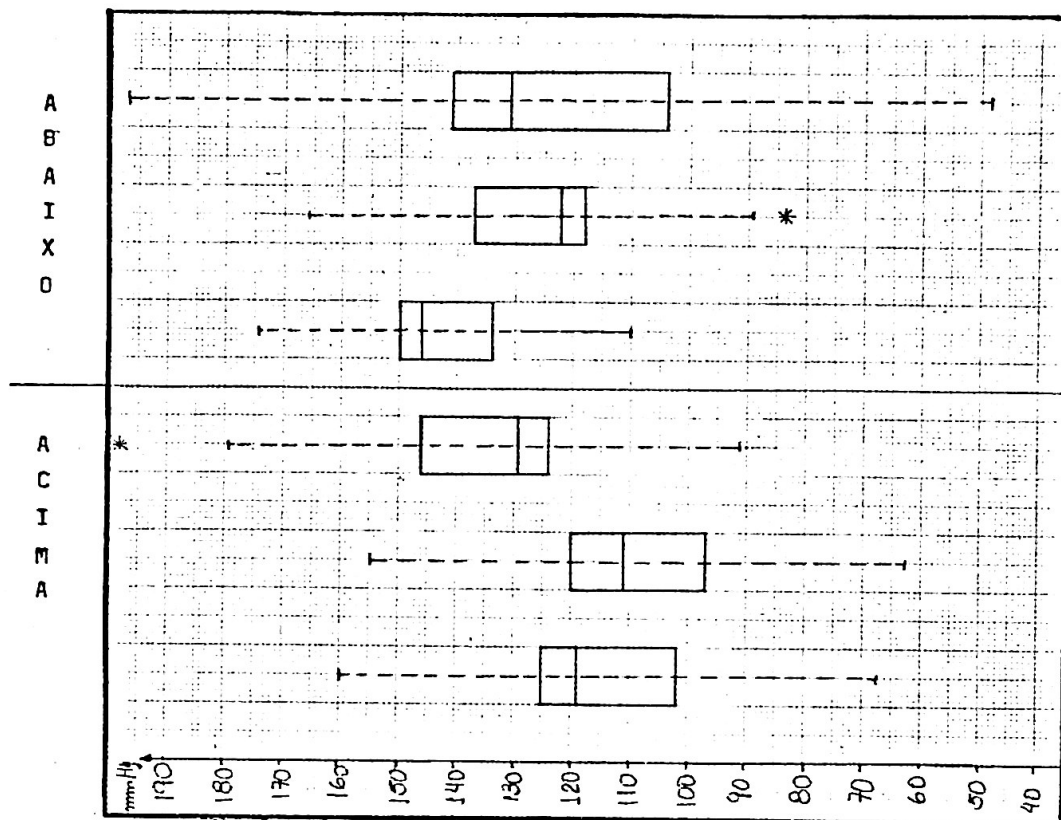
Ele consiste em um desenho esquemático construído a partir da mediana (Md), o 1º quartil e o 3º quartil, tem-se daí:



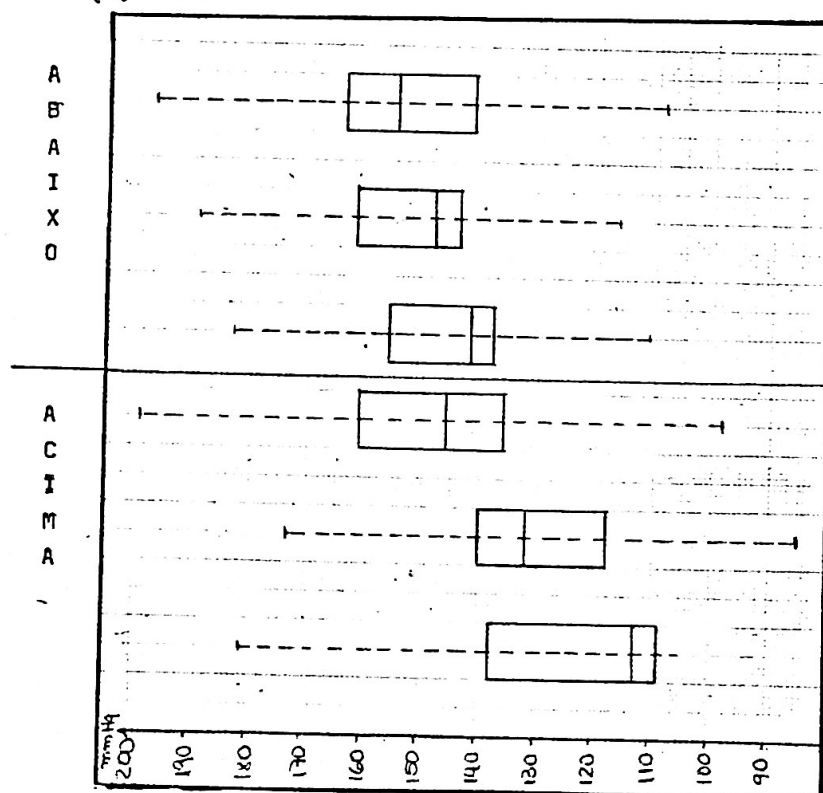
As observações que ultrapassaram os limites são consideradas outliers, que serão estudadas uma a uma podendo ou não serem retiradas.

FIGURA 2

(a) PAMF

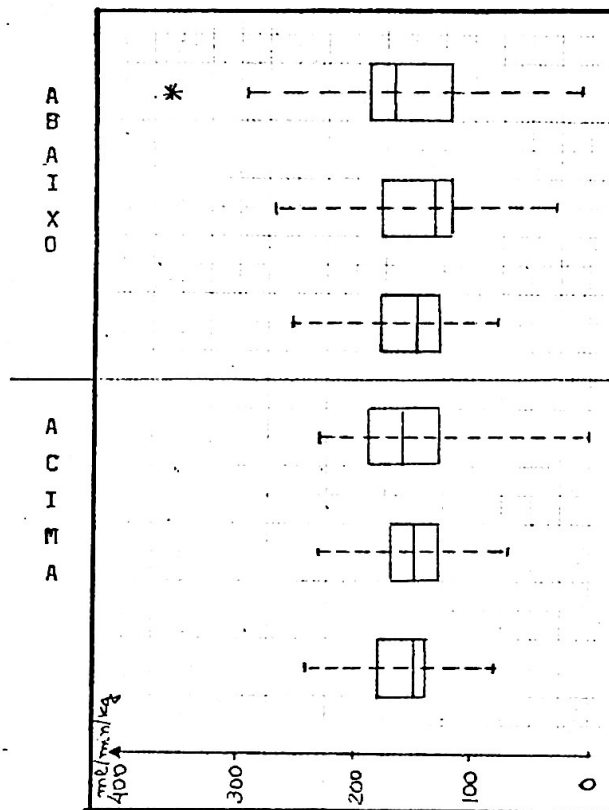


(b) PAMB

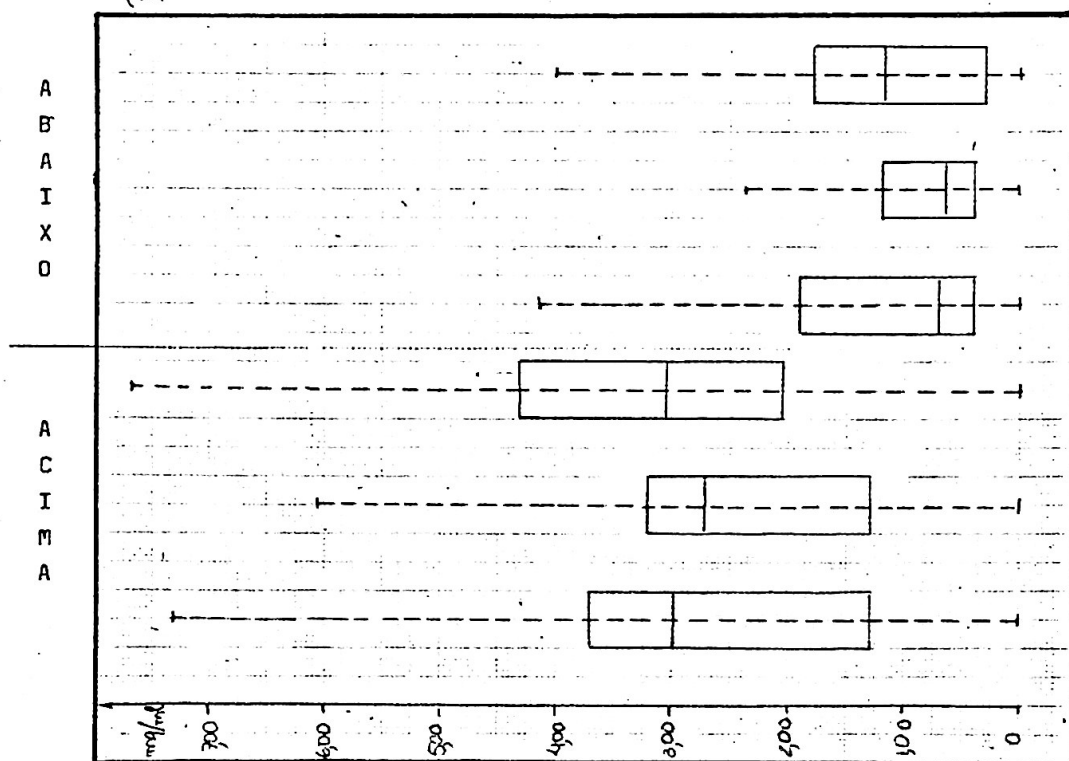


Fonte: BMDP 2D

(c) DC

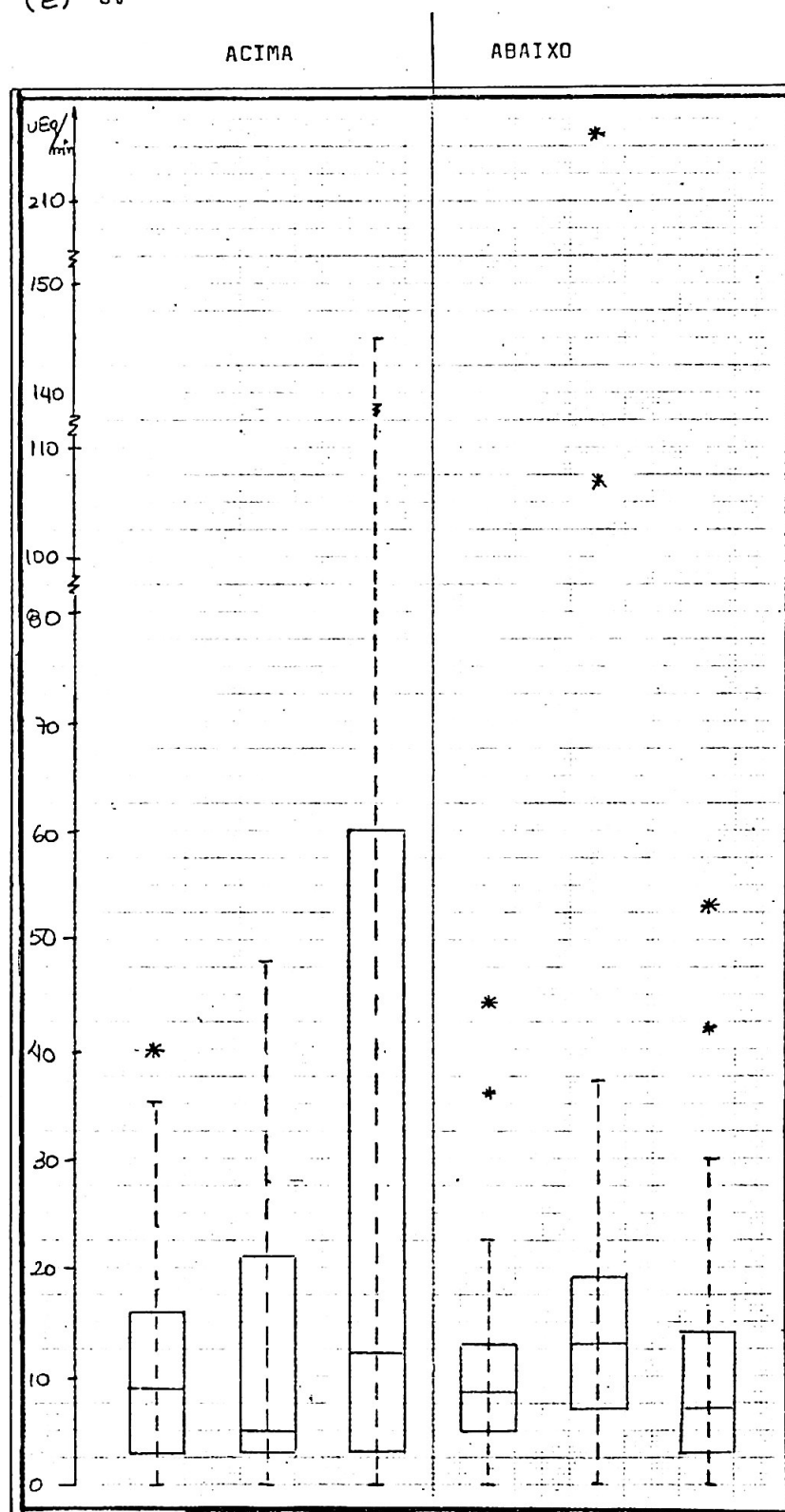


(d) ARP



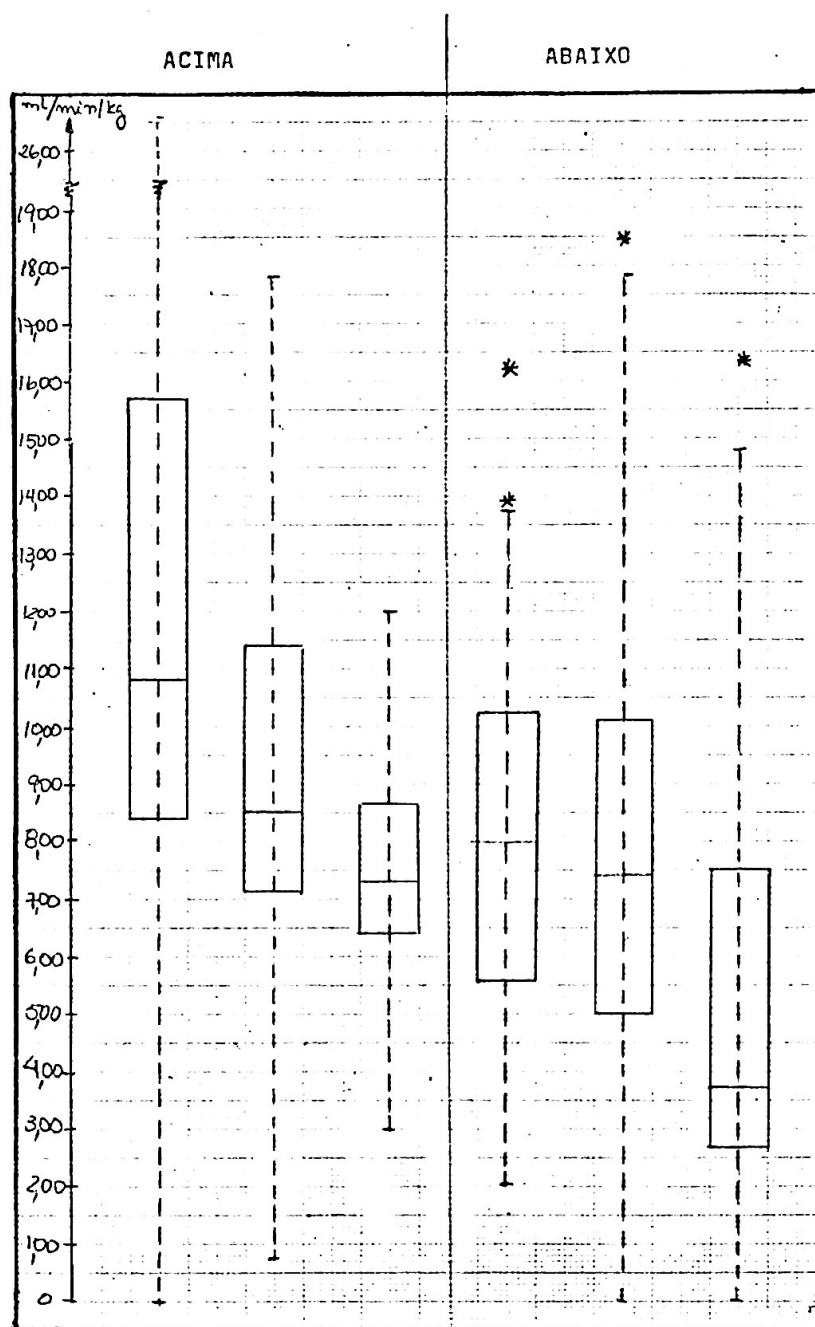
- Fonte: BMDP 2D

(e) UV



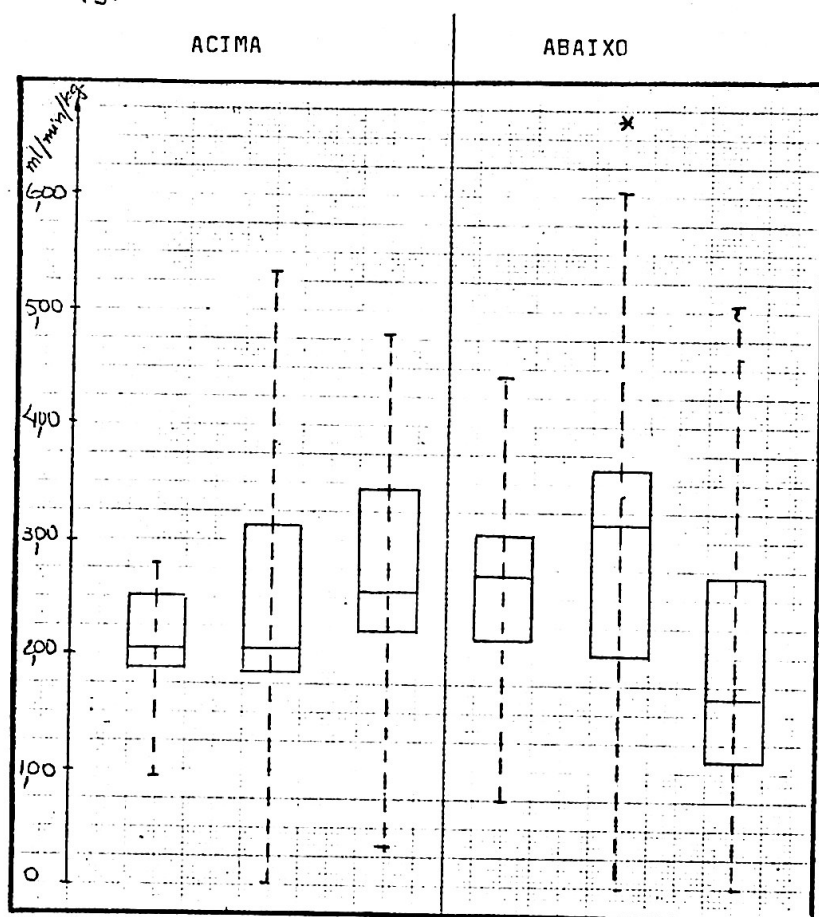
Fonte: BMDP 2D

(f) FSR



Fonte: BMDP 2D

(g) CREAT



Fonte: RBDP 2D

TABELA 3 - DADOS RETIRADOS

ABAIXO

0 PAMB	0 PAMF	0 DC	0 ARP	0 CREAT	0 FSR	0 UV	1 PAMB	1 PAMF	1 DC	1 ARP	1 CREAT	1 FSR	1 UV	2 PAMB	2 PAMF	2 DC	2 ARP	2 CREAT	2 FSR	2 UV
166150	2400	0,57	3,46	12,87	0,36	1771	1231	1800	0,83	7,54	0,23	6,21	1619	0132	2500	0,87	2,51	0124	0,44	
156164	0800	0,37	3,07	0,369	0,49	1501	1460	0,90	0,50	3,00	0,492	1071	1471	1410	701	1,48	3,11	0301	0,14	
142147	1800	0,46	2,21		0131	1491	1371	1400	0,31	2,03		0111	1641	1135	0290	270			002	
138134	1503	0,68	2,15	0,64	0051	1301	1181	1201	1,50	2,00	0,500	0041	1421	1301	1401	1,94	1,42	04,56	003	
131131	1301	0,97	1,27	0,819	0041	1461	1201	1301	1,41	1,58	0,972	0071	1541	1421	1501	1,51	1,88	03,77	006	
166164	1701	1,32	2731	6,21	0111	1621	1281	1800	0,88	5,66	1,841	0191	1741	1701	1201	0,24	1,29	02,73	0,53	
144139	2201	1,89	3,02	0,798	0051	1481	1122	001	1,19	3,58	1,012	0081	1560	861	1901	0,12	1,08	00,67	003	
142143	1200	0,85	2,70	0,556	0031	1441	1221	1200	0,50	3,64	0,694	0151	1121	0407	0178	0,48	0,01	4,90	004	
142146	1500	0,27	2,09	1,022	0071	1731	1421	1200	1,82	2,91	1,087	0071	1591	3319	0042	1,11	10,75	008		
124123	1500	0,38	3,96	0,412	0101	1390	0841	1700	0,40	3,33	0,346	0161	1140	0841	1900	0,30	4,47	1,538	014	

ACIMA

0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
PAMB	PAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV	PAMB	PAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV	PAMB	PAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
128125				2510	6,59	0351	1321	1111			2,44	0,549	0361	1651	1461			3,44	0,639	0,61
140151		2,40	1,88			0121	1391	1361		7,70	3,26		0281	1921	1981		3,70	4,13		003
162102	1301	1,00	2,05			0031	1020	8013	0701	1,86			0031	1361	1241	1901	1,60	2,28		007
097095		1,20	1,43	0,839	0040	9608	11		3,20	1,02	0,554	0031	1361	1321		2,40	3,71	10,73	1012	
138122			1,98	1,083	0031	1431	1111		2,07	0,850	0051	1461	1291				1,24	0,866	001	
109099		1,50	0,27	016,49	0021	1180	0671		2,00	1,01	0,731	0011	1301	1261		1,42	1,68	07,94	003	
125123	1902	3,02	4507	7,75	0141	1271	1041	1703	2035	207,13	0211	1461	1201	1303	3001	2,57	10,81	0,60		
112113	1501	1,40	3,45		0091	1361	1241	1500	0,60	2,03		0021	1611	1512	1047	0398			025	
133116	1802	2,80	3,30	1,571		1301	1142	1024	0378	1,554		1301	1241	1403	3901	2,20	0,657			
142141		3,10	1,81	11,19	0161	1501	1201		1,90	1,14	11,19	0101	1701	1211		3,18	2,24	03,96	002	
142146	1401		1,92	0,921	0031	1551	1291	1501	3,23	1,140	0191	1511	1400	801		2,56	0,441	014		
113117	1501		2,42		0401	1401	1320	901	2,05		0,051	1561	1501	1601		2,73		0,75		
100102	1701		1,81	17,12		1120	9714	01	2,28	1,365		1191	1191	1701		1,61	0,865			

OUTLIERS

DADOS RETIRADOS DEVIDO AO MODELO

TABELA 4

** TABELAS DE MEDIAS **									

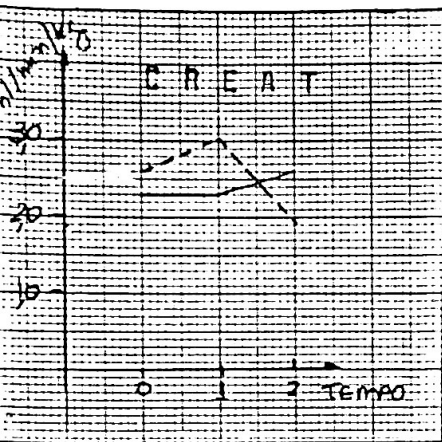
A	TEMP	VAR	PAMB	FAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
C									
I	0		120.08	116.75	158.57	1.74	2.29	11.48	10.10
M	1		129.23	107.50	148.57	2.02	2.28	9.53	12.80
A	2		149.08	132.25	154.29	3.12	2.84	7.17	18.80
A	TEMP	VAR	PAMB	FAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
B									
A									
I	0		145.10	147.00	156.67	1.18	2.58	6.95	6.71
X	1		151.80	127.56	145.56	0.77	3.02	7.93	9.71
C	2		151.20	127.89	153.33	1.16	1.95	3.51	5.71

** TABELAS DE DESVIOS **									

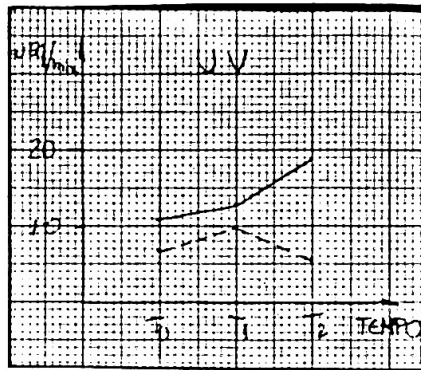
A	TEMP	VAR	PAMB	FAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
C									
I	0		16.63	16.00	21.93	0.77	0.60	3.99	10.16
M	1		17.85	17.99	36.71	1.29	0.94	3.59	12.43
A	2		19.63	11.66	42.76	1.22	0.92	2.11	23.15
A	TEMP	VAR	PAMB	FAMF	DC	ARP	CREAT	FSR	UV
B									
A									
I	0		13.81	11.61	48.99	1.08	0.76	2.31	3.59
X	1		14.71	11.62	37.45	0.47	1.25	2.65	4.46
C	2		24.28	24.34	61.65	0.92	1.26	2.44	4.19

Fonte: BMDP 7D

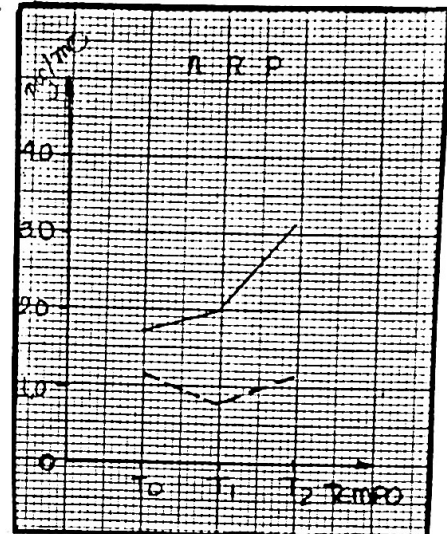
FIGURA 3 - Gráfico de Médias.



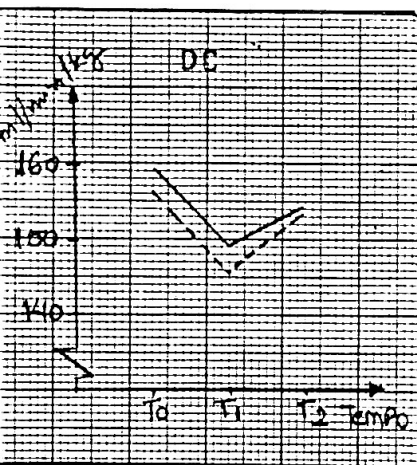
(a)



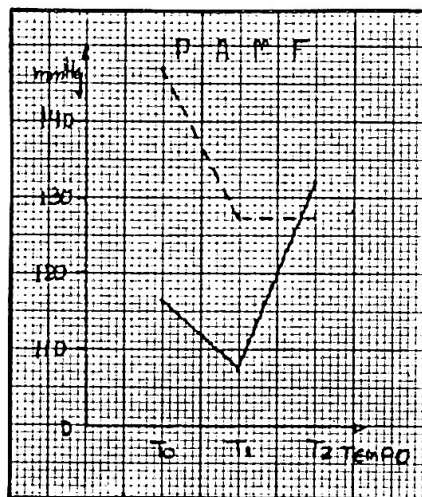
(b)



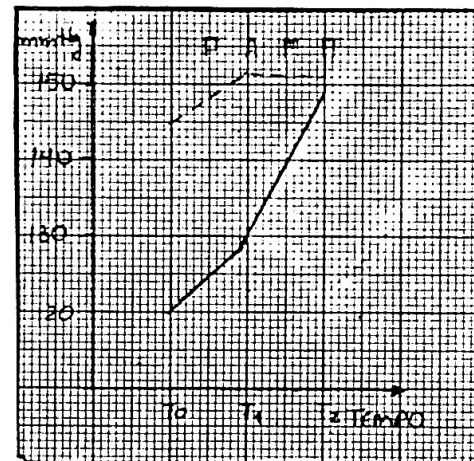
(c)



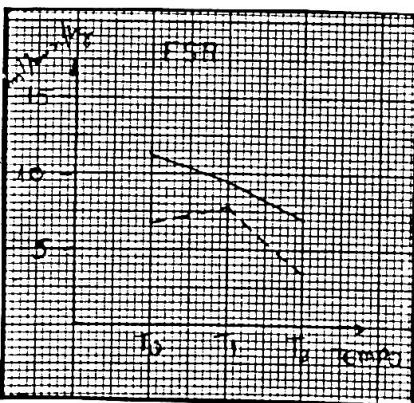
(d)



(e)



(f)



(g)

Fonte: TABELA 4

---- ABAIXO

— ACIMA

Mesmo com os dados finais, parece haver diferença nos instantes iniciais dos grupos ABAIXO e ACIMA nas variáveis PAMB, PAMF e FSR.

A variável DC parece comportar-se da mesma forma para os dois grupos. Para a variável ARP vemos um maior acréscimo para o grupo ACIMA. O UV possui um comportamento diferenciado nos dois grupos.

QUADRO 2 - TESTE t - STUDENT (3)

Para a determinação de igualdade de médias dos dois grupos (ABAIXO e ACIMA) para o instante 0 (controle), utilizamos o pacote estatístico BMDP-3D (1). Obtivemos as estatísticas t-Student e a estatística F (Levene).

Levene testa igualdade de variância dos dois grupos ($H: \sigma_1 = \sigma_2$) quando essa é rejeitada o teste t usado é o denominado por SEPARATE, quando a hipótese de igualdade de variância é aceita utilizamos o teste t dado por POOLED.

Temos daí:

$$\text{T SEPARATE dado por } t = \frac{(\bar{x} - \bar{x}) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{\hat{\sigma}_1^2}{n} + \frac{\hat{\sigma}_2^2}{n}}}$$

onde $\bar{x}$ e $\bar{x}$ são as médias amostrais dos grupos e $\hat{\sigma}_1$ e $\hat{\sigma}_2$ são os estimadores não viciados das variâncias.

$$\text{T POOLED dado por } t = \frac{(\bar{x} - \bar{x}) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \hat{\sigma}}$$

onde $\hat{\sigma}^2 = \frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$ e S_1^2 e S_2^2 são as variâncias amostrais.

* PAMF	* VARIABLE NUMBER	3	

	STATISTICS	P-VALUE	DF
T (SEPARATE)	5.02	0.0001 REJ	19.0
T (POOLED)	4.79	0.0001	19
F (FOR VARIANCES)			
LEvene	0.97	0.3359 AC	1, 19

Variâncias Iguais e médias diferentes

* PAMB	* VARIABLE NUMBER	2	

	STATISTICS	P-VALUE	DF
T (SEPARATE)	3.94	0.0008 REJ	20.8
T (POOLED)	3.84	0.0009	21
F (FOR VARIANCES)			
LEvene	1.62	0.2166 AC	1, 21

Variâncias Iguais e Médias Diferentes

* FSR	* VARIABLE NUMBER	7	

	STATISTICS	P-VALUE	DF
T (SEPARATE)	-2.77	0.0159 REJ	12.9
T (POOLED)	-2.49	0.0270	13
F (FOR VARIANCES)			
LEvene	2.82	0.1171 AC	1, 13

Variâncias Iguais e Médias Diferentes

Fonte: SMDP 3D

```

*****
* DC * VARIABLE NUMBER 4
*****
STATISTICS P-VALUE DF
T (SEPARATE) -0.10 0.9189 ac 11.6
T (POOLED) -0.10 0.9255 14
F (FOR VARIANCES)
LEvene 1.95 0.1842 ac 1, 14

```

Variâncias Iguais e Médias Iguais

```

*****
* APP * VARIABLE NUMBER 5
*****
STATISTICS P-VALUE DF
T (SEPARATE) -1.16 0.2708 ac 11.0
T (POOLED) -1.03 0.3204 13
F (FOR VARIANCES)
LEvene 0.37 0.5522 ac 1, 13

```

Variâncias Iguais e Médias Iguais

```

*****
* UV * VARIABLE NUMBER 8
*****
STATISTICS P-VALUE DF
T (SEPARATE) -0.97 0.3509 ac 11.9
T (POOLED) -0.84 0.4148 15
F (FOR VARIANCES)
LEvene 3.02 0.1022 ac 1, 15

```

Variâncias Iguais e Médias Iguais

```

*****
* CREAT * VARIABLE NUMBER 6
*****
STATISTICS P-VALUE DF
T (SEPARATE) 0.96 0.3511 ac 14.5
T (POOLED) 1.01 0.3251 20
F (FOR VARIANCES)
LEvene 0.33 0.5709 ac 1, 20

```

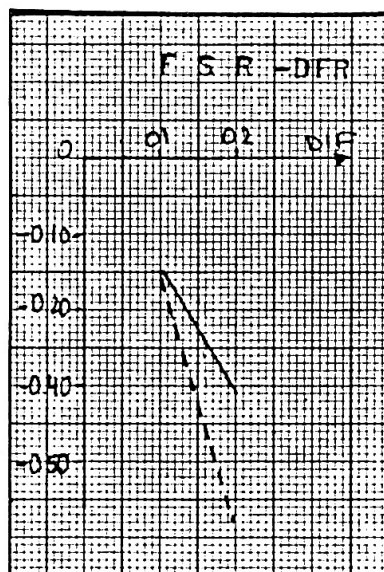
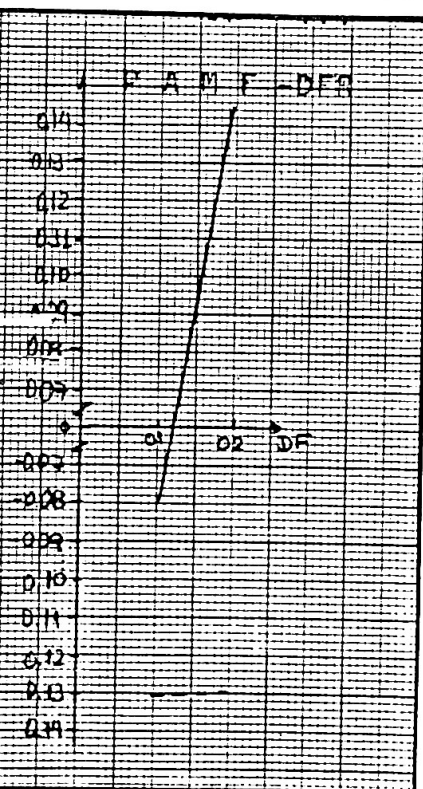
Variâncias Iguais e Médias Iguais
Fonte: CDDP 30

TABELA 5 - Tabela de Médias Relativas e Desvios.

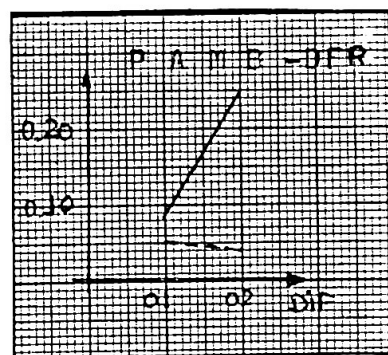
TABELAS DE MÉDIAS						TABELAS DE DESVIOS					
A	DIF	VAR	PAMB	PAMF	FSR	A	DIF	VAR	PAMB	PAMF	FSR
C						C					
I	1		0.08	-0.08	-0.15	I	1		0.08	0.10	0.23
M	2		0.25	0.15	-0.31	M	2		0.13	0.16	0.33
A						A					
A						A					
B						B					
A						A					
I	1		0.05	-0.13	0.16	I	1		0.09	0.07	0.18
X	2		0.04	-0.13	-0.48	X	2		0.12	0.15	0.30
O						O					

Fonte: BMDP 7D.

FIGURA 4 - Gráfico de Médias Relativas.



(b)



(c)

(a) Fonte: TABELA 5.

Parece ter havido uma elevação nas variáveis PAMB e PAMF no grupo ACIMA. Houve um decréscimo para os dois grupos da variável FSR. Devemos ressaltar que as três variáveis citadas acima são estudadas com diferenças relativas.

ANEXO II

TABELA 6

VARIÁVEL	Teste de Levene para igualdade de variância
PAMF	0.0543
PAMB	0.1173
ARP	0.0987
DC	0.2918
CREAT	0.2915
FSR	0.2041
UV	0.0000

A um nível de 0,05 de significância aceitamos todas as igualdades excetuando UV (mas o quadro de análise de variância, ANOVA, para a variável UV oferece um valor de $F_{\text{observado}} (F_o)$ muito superior ao F_c , sendo assim, esse problema não interfere nas conclusões tiradas).

QUADRO 3 - Quadro de Análise de Variância (ANOVA)

É uma técnica que nos permite testar as hipóteses anteriormente apresentadas.

Ela nos fornece uma estatística F observada (F_o) que deve ser comparada com um F crítico (F_c), tabelado com 5% de significância.

Quando $F_o < F_c$ rejeitamos a hipótese H , o contrário ocorre quando $F_o > F_c$.

ANOVA VARIÁVEL - U V -

FV	GL	SD	QM	F	
COARTACAO	1	525.40	525.40	1.53	$F_c = 4.54$
RESIDUO 1	15	5144.32	342.95		
VAR ENTRE	16	5669.72			
TEMPO	2	131.43	65.72	0.49	$F_c = 3.32$
COAR-TEMP	2	266.24	133.12	1.73	
RESIDUO 2	30	2302.07	76.74		
VAR DENTRE	34	2699.74			
TOTAL	50	8369.46			

Adotamos as hipóteses dos efeitos de coartação para os dois grupos serem iguais e da hipótese de não existir efeito de tempo e nem de interação.

ANOVA VARIÁVEL - D C -

FV	GL	SD	QM	F	
COARTACAO	1	45.23	45.23	0.011	$F_c = 4.60$
RESIDUO 1	14	56559.31	4040.67		
VAR ENTRE	15	56614.54			
TEMPO	2	990.53	495.26	0.48	$F_c = 3.34$
COAR-TEMP	2	8.35	4.18	0.004	
RESIDUO 2	28	26395.77	942.71		
VAR DENTRE	32	27304.65			
TOTAL	47	93919.19			

Adotamos as hipóteses dos efeitos de coartação para os dois grupos serem iguais e das hipóteses de não existir efeito de tempo e nem de interação.

ANOVA VARIÁVEL - C R E A T -

FV	GL	SQ	QM	F	
COARTACAO	1	2013.94	2013.94	9.15	$F_c = 4.35$
RESIDUO 1	20	246862.30	12343.11		
VAR ENTRE	21	248876.24			
TEMPO	2	13842.32	6921.16	0.93	$F_c = 3.23$
COAR-TEMP	2	57317.04	28658.52	3.84	
RESIDUO 2	40	298659.50	7466.49		
VAR DENTRE	44	369818.86			
TOTAL	65	618695.10			

Rejeitamos apenas a hipótese de não haver efeito de interação.

ANOVA VARIÁVEL - A R P -

FV	GL	SQ	QM	F	
COARTACAO	1	158671.30	158671.30	12.17	$F_c = 4.67$
RESIDUO 1	13	169495.20	13038.09		
VAR ENTRE	14	328166.50			
TEMPO	2	45285.63	22642.82		
COAR-TEMP	2	32687.40	16343.70	2.34	
RESIDUO 2	26	181211.60	6969.68		
VAR DENTRE	30	259184.63			
TOTAL	44	587351.13			

Rejeitamos a hipótese de não haver efeito de coartação.

QUADRO 4 - COMPARAÇÕES MÚLTIPLAS

Quando a hipótese de igualdade de médias é rejeitada pela ANOVA, prosseguimos a análise a fim de localizarmos essas diferenças.

As técnicas que nos permitem continuarmos a análise são denominadas Comparações Múltiplas.

As hipóteses a serem testadas são do tipo:

$$H_0: C = 0$$

$$H_1: C \neq 0$$

onde $C = \sum_i^k c_i$, i, k é o número de médias que estão sendo testadas, μ_i são as médias, c_i 's são tais que $\sum_i^k c_i = 0$, C determina um contraste.

No nosso caso o contraste de interesse é dado por:

$$C_k = \mu_{ik} - \mu_{jk} \text{ estimado por } \hat{c}_k = \bar{y}_{ik} - \bar{y}_{jk}$$

O método de Bonferroni, para teste de contrastes, é o mais apropriado para nossa análise e é dado pelo intervalo de confiança:

$$IC = [\hat{c}_k \pm B\sqrt{\text{var}(c_k)}]$$

Utilizamos uma confiabilidade de 95% que todos os intervalos estejam corretos. (Sugerimos a consulta do Neter, pg. 480.)

Se o intervalo construído não contiver o "zero", isso significa que as médias testadas são diferentes.

***** TABELA DE MÉDIAS *****			
	TEMPO 0	TEMPO 1	TEMPO 2
ABAIXO	AB0	AB1	AB2
ACIMA	AC0	AC1	AC2

CREAT	
***** CONTRASTES	***** INTERVALOS DE CONFIANÇA
C1=AB0-AC0=29.24	[-67.28 ; 125.76]
C2=AB1-AC1=73.95	[-22.57 ; 170.47]
C3=AB2-AC2=-69.49	[-166.01 ; 27.03]
C4=AB0-AB1=-44.55	[-149.48 ; 60.38]
C5=AC0-AC1=0.16	[-87.15 ; 87.47]
C6=AB1-AB2=107.44	[2.51 ; 212.37] *
C7=AC1-AC2=-36.00	[-123.31 ; 51.31]
C8=AB0-AB2=62.89	[-42.04 ; 167.82]
C9=AC0-AC2=-35.84	[-123.15 ; 51.47]

Fonte: TABELA 4.

*As duas médias são diferentes.

Temos para CREAT 9 contrastes de interesse a serem testados. Os valores das médias simbolizadas na tabela de médias acima são encontrados na Tabela 4, temos então:

$$C_1 = AB0 - AC0 = 2,58 - 2,29 = 0,29$$

observamos que os resultados acima estão multiplicados por 100.

Como o respectivo intervalo contém o zero, podemos dizer que as médias são iguais. Isto é feito analogamente para todos os contrastes.

***** TABELA DE MÉDIAS *****		
	DIFERENÇA 01	DIFERENÇA 02
ABAIXO	ABD01	ABD02
ACIMA	ACD01	ACD02

PAMF ***** CONTRASTES INTERVALOS DE CONFIANÇA *****		
C1=ABD01-ABD02=-0.11	[-15.07 ; 14.85]	
C2=ACD01-ACD02=-22.47	[-35.43 ; -9.51] *	
C3=ABD01-ACD01=-5.20	[-19.19 ; 8.79]	
C4=ABD02-ACD02=-27.56	[-41.55 ; -13.57] *	

Fonte: TABELA 5.

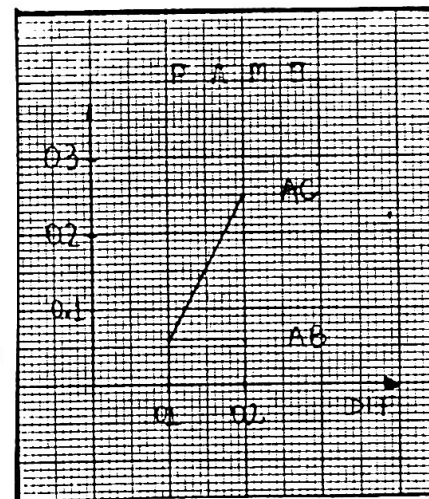
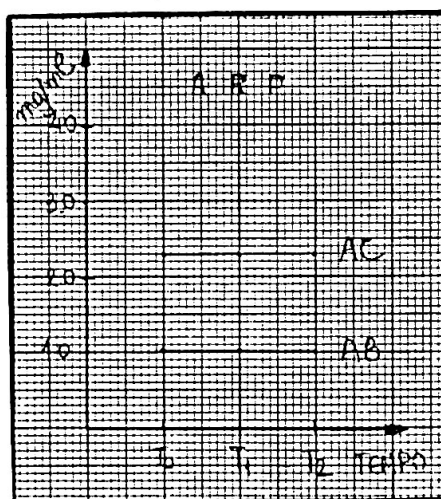
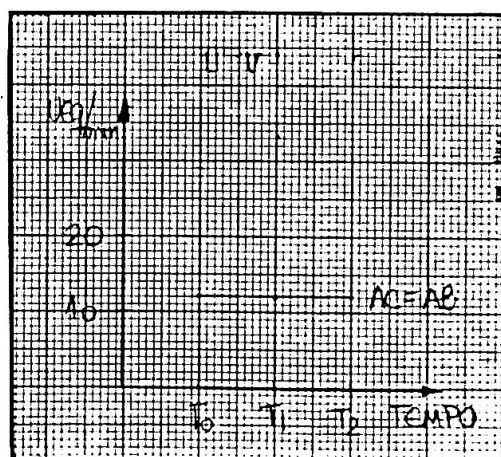
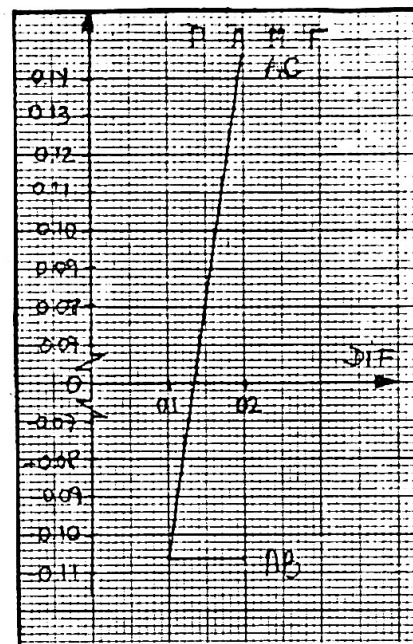
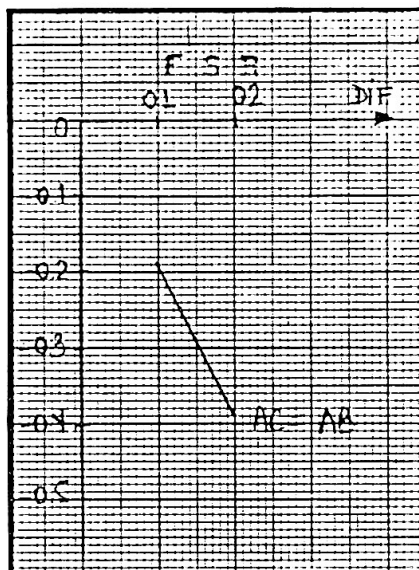
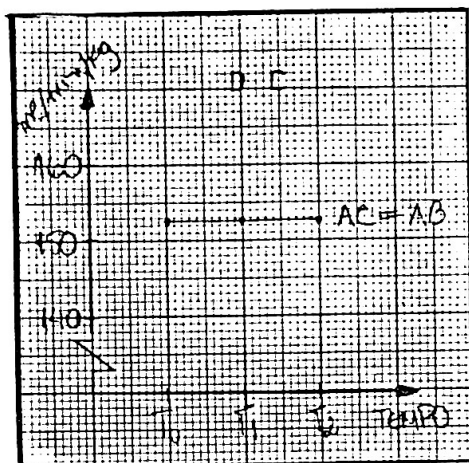
PAMB ***** CONTRASTES INTERVALOS DE CONFIANÇA *****		
C1=ABD01-ABD02=0.009	[-0.11 ; 0.13]	
C2=ACD01-ACD02=-0.170	[-0.28 ; -0.06] *	
C3=ABD01-ACD01=-0.030	[-0.14 ; 0.08]	
C4=ABD02-ACD02=-0.209	[-0.32 ; -0.10] *	

Fonte: TABELA 5.

*As médias são diferentes.

O mesmo procedimento é feito para as variáveis PAMF e PAMB tirando os valores da Tabela 5.

FIGURA 5 - Resumo Gráfico.



Fonte: TABELA 4 - modificada.

***** ANOVA VARIÁVEL - F S R - *****					
FV	GL	SQ	QM	F	
COARTACAO	1	0.036	0.036	0.61	$F_c = 4.67$
RESIDUO 1	13	0.767	0.059		
VAR ENTRE	14	0.803			
TEMPO	1	1.130	1.130	12.69	$F_c = 4.67$
COAR-TEMP	1	0.403	0.403	4.53	
RESIDUO 2	13	1.151	0.089		
VAR DENTRE	15	1.950			
TOTAL	29	2.483			

Rejeitamos a hipótese de tempo, existe diferença com relação ao tempo

***** ANOVA VARIÁVEL - P A M B - *****					
FV	GL	SQ	QM	F	
COARTACAO	1	0.195	0.195	15.00	$F_c = 4.32$
RESIDUO 1	21	0.283	0.013		
VAR ENTRE	22	0.478			
TEMPO	1	0.083	0.083	9.22	$F_c = 4.32$
COAR-TEMP	1	0.111	0.111	12.33	
RESIDUO 2	21	0.185	0.009		
VAR DENTRE	23	0.382			
TOTAL	45	1.550			

Rejeitamos todas as hipóteses, existe diferença com relação a tempo, coartação e interação.

***** ANOVA VARIÁVEL - P A M F - *****					
FV	GL	SQ	QM	F	
COARTACAO	1	3380.58	3380.58	16.04	$F_c = 4.38$
RESIDUO 1	19	4003.83	210.73		
VAR ENTRE	20	7334.41			
TEMPO	1	1605.99	1605.99	13.05	$F_c = 4.38$
COAR-TEMP	1	1575.00	1575.00	12.80	
RESIDUO 2	19	2337.80	123.04		
VAR DENTRE	21	5518.79			
TOTAL	41	12903.20			

Rejeitamos todas as hipóteses, existe diferença com relação a tempo, coartação e interação