

UTILIZAÇÃO DE TÉCNICAS MULTIVARIADAS NA
REMODELAÇÃO CARDÍACA EM RATOS COM ESTENOSE
AÓRTICA INDUZIDA E SUBMETIDOS A TREINAMENTO FÍSICO

Francini Piccolo Ferreira

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Março– 2018

UTILIZAÇÃO DE TÉCNICAS MULTIVARIADAS NA
REMODELAÇÃO CARDÍACA EM RATOS COM ESTENOSE
AÓRTICA INDUZIDA E SUBMETIDOS A TREINAMENTO FÍSICO

Francini Piccolo Ferreira

Orientador: Prof. Dr. **Carlos Roberto Padovani**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Mestre em Biometria.

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Março– 2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Ferreira, Francini Piccolo.

Utilização de técnicas multivariadas na remodelação cardíaca em ratos com estenose aórtica induzida e submetidos a treinamento físico / Francini Piccolo Ferreira. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Carlos Roberto Padovani

Capes: 10202056

1. Análise multivariada. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Educação física. 4. Estenose da válvula aórtica. 5. Rato como animal de laboratório.

Palavras-chave: Análise Multivariada; Insuficiência Cardíaca; Treinamento físico.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE FRANCINI PICCOLO FERREIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 23 dias do mês de março do ano de 2018, às 09:00 horas, no(a) Sala de Pós-Graduação, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO PADOVANI - Orientador(a) do(a) Departamento de Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Prof. Dr. JOÃO PAULO BORIN do(a) Faculdade de Educação Física / Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Prof. Dr. SERGIO AUGUSTO RODRIGUES do(a) Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Agrônomicas de Botucatu - UNESP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de FRANCINI PICCOLO FERREIRA, intitulada **UTILIZAÇÃO DE TÉCNICAS MULTIVARIADAS NA REMODELAÇÃO CARDÍACA EM RATOS COM ESTENOSE AÓRTICA INDUZIDA E SUBMETIDOS A TREINAMENTO FÍSICO**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: _ _ _ _

APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.



Prof. Dr. CARLOS ROBERTO PADOVANI



Prof. Dr. JOÃO PAULO BORIN



Prof. Dr. SERGIO AUGUSTO RODRIGUES

Dedicatória

A todas as pessoas que estão em tratamento cardiológico e que dependem do avanço das pesquisas científicas para melhorar suas condições de qualidade de vida.

Agradecimentos

A Deus, por tudo o que me concede nessa vida e, principalmente, por ter indicado outro caminho enquanto ainda havia tempo para desistir do Mestrado em Estatística, guiando-me até o Mestrado em Biometria sob orientação de um professor que atendesse às minhas angústias no momento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Roberto Padovani, por doar-me incansavelmente seu conhecimento e sabedoria e por ultrapassar todas as minhas expectativas quanto à orientação, dedicando-se muito mais como um mentor, meu eterno agradecimento e admiração.

Aos meus pais, Marcos e Fátima, e à minha segunda mãe, Ká, por sempre apoiarem as minhas escolhas e darem total condições de dedicar-me exclusivamente aos estudos e também aos meus irmãos, avós, tios e primas, por todo apoio e incentivo sempre.

A minha *best* Gretta, que me ajudou inúmeras vezes durante toda a elaboração deste trabalho além de ser paciente quanto a minha ausência, secando minhas lágrimas e a acompanhando-me nos risos em todas as ocasiões dos últimos anos.

Em especial, ao doutorando da Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica - FMB/UNESP, Vitor Loureiro da Silva, juntamente com seu orientador Prof. Dr. Antonio Carlos Cicogna, por compartilhar parte do banco de dados de sua pesquisa, bem como esclarecer todas as dúvidas sempre que precisei, sendo de fundamental importância para realização desta pesquisa.

Aos meus grandes amigos que, mesmo de longe, torcem por mim e celebram minhas conquistas.

A minha instrutora de Pilates, Michele, por ter aliviado minhas dores cervicais essencial para eu continuar estudando.

Aos meus parceiros do programa de pós-graduação em Biometria, por tornarem o ambiente de trabalho muito mais agradável e divertido e por estarem sempre dispostos a ajudar uns aos outros.

Aos professores e funcionários do departamento de Bioestatística e também aos funcionários da pós-graduação da Unesp pela disponibilidade sempre.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte financeiro concebido nesses meses.

Enfim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

Sumário

	Página
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO	xiii
SUMMARY	xv
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 Remodelação Cardíaca	4
2.2 Análise Multivariada	7
3 MATERIAL E MÉTODOS	12
3.1 Experimentos	12
3.1.1 Variáveis	15
3.2 Técnicas Multivariadas	17
3.2.1 Análise de Correlação Canônica	18
3.2.2 Análise de Componentes Principais	22
3.2.3 Análise Fatorial	25
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1 Resultados do experimento Eco - Cardiomiócito	28
4.1.1 Análise de Correlação Canônica	37

	vi
4.1.2 Análise de Componentes Principais	45
4.1.3 Análise Fatorial	49
4.2 Resultados do experimento Eco - Músculo Papilar	55
4.2.1 Análise de Correlação Canônica	63
4.2.2 Análise de Componentes Principais	70
4.2.3 Análise Fatorial	75
5 CONCLUSÕES	80
REFERÊNCIAS	83
APÊNDICE	89

Lista de Figuras

	Página
1 Gráfico de dispersão do primeiro par de variáveis canônicas padronizadas por grupo.	41
2 Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1) , com cada variável do cardiomiócito isolado padronizada.	43
3 Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1) , com cada variável do ecocardiograma padronizada.	43
4 Dispersão das observações nos componentes principais segundo grupos. .	47
5 Dispersão das médias dos grupos nos componentes principais.	47
6 Gráfico de barras das distâncias de Mahalanobis entre grupos.	49
7 Gráfico de correlação entre os pares de variáveis utilizadas na AF.	50
8 Dispersão das observações nos fatores segundo grupos.	53
9 Dispersão das médias dos grupos nos fatores.	53
10 Gráfico de dispersão do primeiro par de variáveis canônicas padronizadas, por grupo do experimento.	66
11 Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1) , com cada variável padronizada do músculo papilar.	69
12 Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1) , com cada variável padronizada do ecocardiograma.	69
13 Gráficos de dispersão das observações nos componentes principais segundo grupos.	72
14 Gráficos de dispersão das médias nos componentes principais segundo grupos.	72

15	Gráfico de barras das distâncias de Mahalanobis entre grupos.	74
16	Gráfico de correlação entre os pares de variáveis utilizadas na AF.	75
17	Dispersão das médias dos grupos nos fatores.	78
18	Dispersão das médias dos grupos nos fatores.	78
19	Gráficos de probabilidade <i>QQ-Plot</i> multivariado referentes aos conjuntos de variáveis do experimento <i>Eco - Cardiomiócito</i>	89
20	Gráficos de probabilidade <i>QQ-Plot</i> multivariado referentes aos conjuntos de variáveis do experimento <i>Eco - Músculo Papilar</i>	90

Lista de Tabelas

	Página
1	Representação tabular genérica dos dados. 17
2	Medidas descritivas da FC por grupos. 28
3	Medidas descritivas do DDVE por grupos. 29
4	Medidas descritivas do AE por grupos. 29
5	Medidas descritivas do AE/Ao por grupos. 30
6	Medidas descritivas do PEMe por grupos. 30
7	Medidas descritivas da Onda E por grupos. 31
8	Medidas descritivas da E/A por grupos. 31
9	Medidas descritivas da ERVE por grupos. 32
10	Medidas descritivas da VEPP por grupos. 32
11	Medidas descritivas da FEj por grupos. 33
12	Medidas descritivas da e' por grupos. 33
13	Medidas descritivas da E/e' por grupos. 34
14	Medidas descritivas da VMaxE por grupos. 34
15	Medidas descritivas da VMeEP por grupos. 35
16	Medidas descritivas da FEn por grupos. 35
17	Medidas descritivas do TEMeP por grupos. 36
18	Medidas descritivas da VMaxR por grupos. 36
19	Medidas descritivas do TRMeR por grupos. 37
20	Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do ecocardiograma. 38

21	Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do cardiomiócito isolado.	38
22	Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado.	39
23	Autovalor, correlação canônica e respectivo resultado do teste de significância.	40
24	Coefficientes canônicos do par (u_1, v_1) , associações, variância compartilhada e índice de redundância entre as variáveis canônicas e as variáveis originais do cardiomiócito e do ecocardiograma.	42
25	Autovalores e proporções de variâncias explicadas.	45
26	Coefficientes dos três primeiros componentes principais.	46
27	Cargas fatoriais, comunalidade, autovalores e percentual de explicação da variabilidade total.	51
28	Medidas descritivas da FC por grupos.	55
29	Medidas descritivas do DDVE por grupos.	55
30	Medidas descritivas do AE por grupos.	56
31	Medidas descritivas do AE/Ao por grupos.	56
32	Medidas descritivas do PEme por grupos.	57
33	Medidas descritivas da Onda E por grupos.	57
34	Medidas descritivas E/A do Repouso por grupos.	58
35	Medidas descritivas da ERVE por grupos.	58
36	Medidas descritivas da VEPP por grupos.	59
37	Medidas descritivas da FEj por grupos.	59
38	Medidas descritivas da e' por grupos.	60
39	Medidas descritivas da E/ e' por grupos.	60
40	Medidas descritivas da TD por grupos.	61
41	Medidas descritivas da TR por grupos.	61
42	Medidas descritivas da DP por grupos.	62
43	Medidas descritivas da DN por grupos.	62

44	Medidas descritivas da TPT por grupos.	63
45	Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do Ecocardiograma do segundo experimento.	64
46	Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do músculo papilar.	64
47	Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do ecocardiograma e do músculo papilar	65
48	Autovalor, correlação canônica e respectivo resultado do teste de significância.	66
49	Coeficientes canônicos do par (u_1, v_1) , associações, variância compartilhada e índice de redundância entre as variáveis canônicas e as variáveis originais do músculo papilar e do ecocardiograma.	68
50	Autovalores e proporções de variâncias explicadas.	70
51	Coeficientes dos três primeiros componentes principais.	71
52	Distâncias de Mahalanobis e significância estatística.	74
53	Cargas fatoriais, comunalidade, variância específica, autovalores e percentual de explicação da variabilidade total.	76

**UTILIZAÇÃO DE TÉCNICAS MULTIVARIADAS NA
REMODELAÇÃO CARDÍACA EM RATOS COM ESTENOSE
AÓRTICA INDUZIDA E SUBMETIDOS A TREINAMENTO FÍSICO**

Autora: FRANCINI PICCOLO FERREIRA

Orientador: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO PADOVANI

RESUMO

Nas áreas de Ciências da Saúde e Biológicas, encontram-se vários estudos, considerando as mais variadas patologias. Contudo, os procedimentos de análise estatística utilizados nos dados não têm relevado a estrutura de variação envolvida no conjunto das variáveis biológicas, quando se procede o fracionamento para discutir cada variável isoladamente. No presente texto, será abordada a Remodelação Cardíaca em ratos com Estenose Aórtica induzida e submetidos a um determinado protocolo de Treinamento Físico, sob o aspecto de não fracionamento do conjunto de variáveis, a fim de considerar toda a estrutura de variação envolvida nas respostas biológicas. A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma das principais causas de morte na atualidade. Em estudos experimentais, uma maneira de induzir a IC em um rato, para posteriormente estudar medidas que atenuem tal quadro clínico, é simulando uma Estenose Aórtica (EAo), por meio da implantação de um clipe milímetros

acima de sua válvula aórtica. Estudos sugerem que treinamento físico suaviza os sintomas antecedentes à insuficiência cardíaca. A fim de comprovar tal hipótese, um grupo de pesquisadores da Cardiologia Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP realizou alguns experimentos, em que ratos da variedade Wistar foram induzidos à Estenose Aórtica e, posteriormente, submetidos a um específico protocolo de treinamento físico. Para a avaliação da contribuição do treinamento na resposta cardíaca desses animais, outros ratos, aqui denominados Sham (sem implantação do clipe), também foram submetidos ao protocolo de treinamento. Portanto, quatro grupos foram formados: EAo (ratos induzidos à estenose aórtica); EAoTF (ratos induzidos à estenose aórtica e submetidos ao treinamento físico); Sham (sem treinamento físico); ShamTF (submetidos ao treinamento físico). Para o presente estudo, foram considerados apenas dois experimentos em que, no primeiro, foram mensuradas algumas variáveis a partir do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado e, no segundo, do ecocardiograma e do músculo papilar. O objetivo foi utilizar técnicas multivariadas que considerem o estudo simultâneo das variáveis em cada experimento, visando concluir a respeito da inserção do treinamento físico como medida de atenuação do quadro clínico cardiológico. Os resultados das análises dos dados coletados, tanto do primeiro quanto do segundo experimento, mostraram que, de uma maneira geral, o treinamento físico ocasionou amenização das modificações cardiológicas presentes em animais induzidos à estenose aórtica, reaproximando em algumas características estes animais aos considerados saudáveis.

Palavras-chave: Análise multivariada. Insuficiência cardíaca. Treinamento físico.

**USE OF MULTIVARIATE TECHNIQUES ON CARDIAC
REMODELING IN RATS WITH INDUCED AORTIC STENOSIS
AND SUBMITTED TO PHYSICAL TRAINING**

Author: FRANCINI PICCOLO FERREIRA

Adviser: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO PADOVANI

SUMMARY

Heart failure (HF) is a leading cause of death nowadays. In experimental studies a way to induce the HF in a rats for subsequently studying measures that mitigate such clinical picture is simulating an aortic stenosis (EAo) through the implantation of a clip above the aortic valve. Studies suggest that physical training improves symptoms prior to heart failure. In order to prove this hypothesis, a group of researchers from the Experimental Cardiology of the Medical School of Unesp, Botucatu Campus, has made some experiments in which Wistar rats were induced to aortic stenosis and subsequently submitted to a specific protocol of physical training. For the assessment of the training contribution in cardiac response of these animals, other rats, here called Sham (without implantation of clip), also underwent the training protocol. Therefore, four groups were formed: EAo (rats induced to

aortic stenosis); EAoTF (rats induced to aortic stenosis and submitted to physical training); Sham (without physical training); ShamTF (submitted to physical training). For this study were considered only two experiments in which at first were measured some variables from the echocardiogram and cardiomyocyte isolated and, in the second, the echocardiogram and papillary muscle. The goal of this research was to use multivariate techniques that consider the simultaneous study of the variables in each experiment aiming to conclude about the insertion of physical training as a mitigation of clinical cardiology. The results of the analyzes of both the first and the second experiments showed that, in general, physical training caused a slight alleviation of the cardiological changes present in animals induced to aortic stenosis, bringing closer in some characteristics these animals to those considered healthy.

Keywords: Multivariate analysis. Heart failure. Physical training.

1 INTRODUÇÃO

O coração consiste em um órgão, cujas células apresentam capacidade única de automatismo. Sendo assim, as células comandam, espontaneamente, a condução elétrica do coração o que resulta no processo de sístole e diástole essencial para o bombeamento do sangue ao organismo. Devido a esse processo, o coração é capaz de fornecer subsídio sanguíneo para todas as estruturas, atendendo a demanda de cada tecido.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 30% de todas as mortes no mundo, em 2012, foram motivadas por doenças cardiovasculares. Dentre as muitas disfunções existentes, a Insuficiência Cardíaca (IC) destaca-se pela sua crescente incidência na população. Tal condição é a principal causa de hospitalização e morte em todo o mundo e sua prevalência tende a aumentar com o envelhecimento da população e com a sobrevivência de pacientes que passaram por algum processo cirúrgico cardíaco.

As principais causas da insuficiência cardíaca são hipertensão arterial, isquemia, inflamação aguda e alterações na válvula em geral. Em resposta a essas doenças, ocorre um mecanismo de adaptação do coração para permitir que ele mantenha suas funções mediante o aumento de carga. Tal processo é chamado de Remodelação Cardíaca (RC) (Nobre & Serrano Junior, 2005).

As alterações que definem a remodelação cardíaca correspondem ao tamanho, geometria e composição do coração. Inicialmente, essas alterações preservam a função global do coração, entretanto, no decorrer do tempo, resultam na disfunção progressiva do ventrículo esquerdo (VE) o que pode levar à insuficiência cardíaca ou à morte súbita.

Vários experimentos com ratos foram utilizados para simular a remodelação cardíaca, com a finalidade de estudar medidas (farmacológicas ou não) que atenuem esse quadro clínico. Alguns autores (Pacagnelli et al., 2014; Souza et al., 2014; de Souza et al., 2015) sugerem que o treinamento físico tem um efeito benéfico sobre a remodelação cardíaca em pacientes com doenças cardiovasculares, mesmo àqueles com graves alterações na função cardíaca.

Uma maneira de promover a remodelação cardíaca para, posteriormente, estudá-la é simular a patologia chamada Estenose Aórtica, que se caracteriza pelo estreitamento do diâmetro da passagem de sangue do ventrículo esquerdo para a aorta. Em ratos, tal simulação é feita com a colocação de um clipe milímetros acima da válvula aórtica, o que induz a remodelação em, aproximadamente, quatro meses.

Ao estudar os efeitos do treinamento físico na remodelação cardíaca em ratos induzidos à estenose aórtica, muitas variáveis são consideradas simultaneamente durante todo o experimento. Entretanto, apesar da provável correlação linear existente entre estas variáveis, a maioria dos pesquisadores, quando do procedimento analítico dos dados coletados, acabam analisando-os de forma isolada o que pode levar à grande perda de informação ou, mais relevante ainda, a possíveis conclusões equivocadas e incompletas sobre as informações coletadas.

Dessa maneira, a presente pesquisa propõe-se a utilizar técnicas multivariadas que consideram o estudo global e simultâneo das variáveis referentes ao ecocardiograma, ao músculo papilar e ao cardiomiócito isolado, avaliadas a partir de dois experimentos nos quais ratos Wistar machos são induzidos à estenose aórtica (ou não), visando concluir a respeito da inserção do treinamento físico (ou não) como medida de atenuação do quadro clínico.

Especificamente, deseja-se, em cada um dos experimentos, estabelecer associações entre os conjuntos de variáveis, construir descritores que envolvam todas as variáveis, condensando-as em poucos fatores que representem, consideravelmente, a estrutura de variabilidade dos dados e utilizar técnicas de redução do espaço para-

métrico para, a posteriori, aplicar as funções resultantes da redução na comparação da interação entre treinamento físico e indução à estenose aórtica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo está subdividido em dois tópicos: o primeiro abrangendo os principais conceitos sobre o processo de remodelação cardíaca e o segundo, um resumo sobre as técnicas de análise multivariada ambos levando em consideração pesquisas relacionadas ao tema em estudo.

2.1 Remodelação Cardíaca

Em linhas gerais, a remodelação cardíaca é um mecanismo de adaptação sofrido pelo coração com a finalidade de manter suas funções primordiais mediante o aumento de carga, em decorrência de alguma anomalia (por exemplo: hipertensão arterial, isquemia, doenças valvares, inflamação aguda, diabetes, dentre outras). Azevedo et al. (2016) definiram tal processo como “*o conjunto de mudanças moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que se manifestam clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a determinada agressão*”.

Inicialmente, esse mecanismo preserva as atividades cardíacas fundamentais para garantir o bom funcionamento fisiológico e metabólico do organismo. Entretanto, no decorrer do tempo, a remodelação causa principalmente disfunção do ventrículo esquerdo (Cohn et al., 2000), determinante no curso clínico da complicação maior, denominada Insuficiência Cardíaca (IC) (Cheitlin et al., 1996).

A IC, por sua vez, é uma patologia demasiadamente grave, dado que 40% dos pacientes morrem antes de completarem um ano da primeira hospitalização (Azevedo et al., 2016). Ademais, Gauri et al. (2016) ressaltaram que os casos de

insuficiência cardíaca tendem a aumentar conforme cresce a expectativa de vida da população, destacando-se em pacientes que passaram por um processo cirúrgico cardíaco. Estes fatos motivam muitos pesquisadores a estudarem métodos que atenuem as modificações cardiológicas acometidas por alguma patologia, visando postergar a consequente insuficiência cardíaca.

Martins et al. (2015) realizaram um experimento com ratos Wistar para verificar a hipótese de associação de dieta hiperlipídica e hipercalórica com obesidade, distúrbios metabólicos e sinais de remodelação cardíaca. Apesar dos animais tratados com essa dieta não terem apresentado mudanças significativas com relação à pressão arterial e às medidas de função cardíaca, eles desenvolveram obesidade acompanhada de hiperglicemia e indicadores morfológicos de remodelação cardíaca concluindo, assim, a relação existente entre dieta com níveis elevados de gordura e a anomalia cardíaca em questão.

Reis Filho et al. (2015) por meio de um levantamento bibliográfico, apontaram que algumas medidas farmacológicas, principalmente betabloqueadores, muitas vezes foram capazes de reverter o quadro de remodelação cardíaca, resultando melhoria na qualidade de vida de pacientes portadores dessa disfunção. Ripa (2016) por sua vez, mostrou que o zinco – essencial metal de transição que tem papel importante na atividade de diversas enzimas – atenuou as modificações cardiológicas presentes em ratos Wistar com infarto de miocárdio induzido.

Minicucci et al. (2016) também estudaram uma medida farmacológica, a pentoxifilina, sobre a remodelação cardíaca induzida pela exposição de ratos à fumaça de cigarro. Os resultados desse experimento mostraram que a exposição à fumaça de cigarros provocou remodelação cardíaca caracterizada por inflamação, estresse oxidativo, apoptose (específica forma de morte celular) e metabolismo energético alterado. Além disso, em contraposição, apesar da pentoxifilina não ter agido sobre a apoptose, ela reduziu o estresse oxidativo e também melhorou o metabolismo energético, mostrando ter efeitos positivos em relação à remodelação.

Outra substância que se mostrou, mesmo que pouco, benéfica sobre

o quadro de remodelação cardíaca foi o suco de laranja, característico por conter propriedades anti-inflamatória e anti-estresse oxidativo. Tal conclusão foi obtida por meio de um experimento com ratos do tipo Wistar, que tiveram seu coração remodelado mediante infarto (de Oliveira, 2017). O consumo do suco de laranja por esses animais apontou leve atenuação nos valores alterados de algumas variáveis cardiológicas.

Até o momento, as pesquisas relatadas apontaram diferentes substâncias como modo de atenuação do quadro clínico de remodelação cardíaca. No entanto, alguns autores optaram por também analisar a influência do treinamento físico nessa situação. Por exemplo, Vanzelli et al. (2010) trataram camundongos que apresentaram modificações cardiológicas devido a indução de hiperatividade simpática, com a combinação de treinamento físico e betabloqueadores. O propósito foi analisar as associações entre esses fatores na resposta cardiológica desses animais. Os resultados do experimento levaram os autores a concluir que *“a associação do treinamento físico às terapias com os betabloqueadores metoprolol e carvedilol proporcionou benefícios sobre a função e remodelação cardíaca em camundongos com IC”*. Por outro lado, Sabela et al. (2014) concluíram que o treinamento físico preventivo aplicado em ratos Wistar machos, que desenvolveram insuficiência cardíaca direita depois de receberem doses de monocrotalina, não melhorou significativamente as modificações relacionadas à hipertrofia do átrio e ventrículo direito.

Como vem sendo exposto, a grande maioria dos pesquisadores que objetivam explorar possíveis tratamentos para o quadro de remodelação cardíaca, utilizam ratos como objeto de estudo. Evidentemente, esses animais devem passar por algum processo de agressão cardiológica para que então os tratamentos sejam aplicados. Uma maneira muito utilizada atualmente de provocar remodelação cardíaca em ratos é simular uma Estenose Aórtica Supra-avalvar (Cheitlin et al., 1996). Em humanos, tal patologia se caracteriza pela redução da área valvar aórtica, o que dificulta o fluxo sanguíneo nessa região. Em animais laboratoriais, a indução é feita por meio de um processo cirúrgico no qual se introduz um clipe milímetros acima da

válvula aórtica.

Mendes et al. (2013) utilizaram o modelo de indução à estenose aórtica com a finalidade de analisar a tolerância ao esforço físico uma vez que, segundo a literatura, a capacidade aeróbica é reduzida na insuficiência cardíaca. Nesse experimento, os ratos foram divididos em dois grupos: controle e estenose. Os testes físicos foram aplicados em dois momentos posteriores à cirurgia de implantação do clipe. De acordo com os resultados das avaliações cardiológicas dos animais, os autores concluíram que *“embora a estenose aórtica promova a disfunção diastólica isolada ou associada à disfunção sistólica, ela não é suficiente para alterar a tolerância ao esforço físico”*.

Pacagnelli et al. (2014), Souza et al. (2014) e de Souza et al. (2015) também fizeram uso de ratos induzidos à estenose aórtica para avaliar a decorrência da realização de específicos protocolos de treinamento físico, nas variáveis cardiológicas. Na generalidade, os resultados dessas pesquisas apontaram que a atividade física foi capaz de atenuar muitas disfunções acometidas pela introdução do clipe acima da válvula aórtica dos animais em estudo.

2.2 Análise Multivariada

Geralmente, em pesquisas científicas, nas diferentes áreas do conhecimento, é comum realizarem várias medições em um mesmo objeto de estudo (animais, indivíduos, ...). Entretanto, no momento do aprofundamento para entender e analisar os dados, muitos pesquisadores acabam ignorando a possível relação de dependência entre as variáveis, utilizando procedimentos analíticos e exploratórios que consideram as informações contidas nos valores como de uma situação simples e não complexa, tratando-as de forma unitária (univariada). Tal fato pode levar à grande perda de informação proveniente dos dados e/ou mascarar os resultados de uma pesquisa levando a conclusões errôneas.

Uma maneira de considerar a estrutura de correlação das variáveis é utilizar técnicas de análise multivariada (Johnson & Wichern, 2007). Tais técnicas

podem ser definidas como métodos estatísticos que utilizam, simultaneamente, as medidas retiradas de um objeto de estudo para resumir toda a informação presente nesse objeto (Hair et al., 2009).

A maioria dessas técnicas foi desenvolvida no início do século *XX* por diversos matemáticos como Charles Spearman, Karl Pearson e Sir Ronald A. Fisher. Entretanto, pela sua complexidade matemática, sem o auxílio de computador era praticamente inviável seu manuseio. Com os avanços tecnológicos observados nas últimas décadas e com a crescente capacidade de armazenamento computacional, acarretando no acúmulo de gigantescos e complexos bancos de dados, as técnicas multivariadas ganharam espaço nas análises dos dados e estão, cada vez mais, sendo estudadas e implementadas em “softwares” estatísticos.

Os métodos encontrados na análise multivariada podem ser divididos em exploratórios e inferenciais (Mingoti, 2013). São exemplos de métodos exploratórios a Análise de Componentes Principais (ACP), Análise Fatorial (AF), Análise de Agrupamentos ou “Cluster” (AC) e Análise de Correlação Canônica (ACC). O principal objetivo relacionado a esses métodos é estudar a estrutura de correlação presente nas variáveis, buscando uma simplificação dessa estrutura. Por outro lado, os métodos inferenciais, compostos por estimativa de parâmetros, testes de hipóteses e análise de variância multivariada (MANOVA), objetivam-se estender os resultados de um estudo para a população amostrada.

A escolha da técnica multivariada que será empregada na análise dos dados em uma pesquisa está diretamente relacionada com o objetivo do estudo, com a quantidade de variáveis dependentes e independentes e também com a escala de medida dessas variáveis (Gouvêa et al., 2012). Vale ressaltar que todas as técnicas multivariadas apresentam suposições matemáticas e estatísticas que, quando não satisfeitas, podem modificar negativamente os resultados da pesquisa.

Bancos e empresas do setor financeiro são as instituições que mais fazem uso da análise multivariada. Silva et al. (2015) por exemplo, utilizaram métodos multivariados para, a partir da classificação de empresas como “eficientes” ou

“ineficientes” com base em indicadores econômicos e financeiros, “*evidenciar grupos de indicadores relevantes contidos nas demonstrações contábeis que possibilitam reclassificá-las como “eficientes” ou “ineficientes”, destacando os grupos de indicadores relevantes*”. Para tanto, as técnicas multivariadas utilizadas foram análise fatorial e análise discriminante.

Louzada et al. (2016) também fizeram uso da análise fatorial com o objetivo de identificar os índices de maior importância numa análise econômico-financeira de empresas do setor de Indústria Manufatureira com ações comercializadas na BOVESPA no período de 2004 e 2005. Os resultados dessa investigação mostraram que, dos 24 índices selecionados para o estudo, 19 são relevantes para o monitoramento dos gestores dessas empresas.

Lima et al. (2017), a fim de investigar a influência do desenvolvimento sustentável entre países, avaliaram a relação entre indicadores associados à competitividade e desenvolvimento sustentável por meio de análise multivariada. Sua conclusão foi que a dimensão ambiental apresenta correlação fraca com a competitividade, mas a dimensão econômica, destacando-se o indicador conhecido como Produto Interno Bruto (PIB), apresenta correlação significativa com o Índice de Competitividade Global (ICG).

Ainda na área financeira, Flach et al. (2017) identificaram os três fatores mais relevantes (Liquidez, Rotatividade dos Ativos e Eficiência) para avaliar o desempenho das empresas brasileiras no segmento de energia elétrica registradas na BM&FBovespa, por meio da análise fatorial, sugerindo o descarte de outros indicadores similares a estes apresentados na literatura para o mesmo propósito.

Biólogos, ecólogos e agrônomos também estão dando importância para a análise da estrutura de correlação dos dados. Sudré et al. (2005) fizeram uso de técnicas multivariadas para estudar a divergência genética entre pimenta e pimentão e Coimbra et al. (2007), por meio da Análise Discriminante (AD), avaliaram a fauna do solo utilizando vários indicadores biológicos simultaneamente. Mais recentemente, Batistela & Padovani (2015) compararam as propriedades físicas de três grupos de

eucaliptos (duas diferentes espécies e um híbrido) buscando a proximidade genética entre esses grupos. Para isto, utilizaram-se de técnicas multivariadas como MANOVA e o cálculo da distância de Mahalanobis (Manly, 2004).

Soares et al. (2016) também fizeram uso da técnica de análise de variância multivariada para “avaliar os atributos físicos do solo em áreas sob diferentes sistemas de uso da região de Manicoré-AM”, concluindo que os diferentes sistemas de manejo do solo alteram sua qualidade, especialmente sua densidade, sua resistência à penetração e volume total de poros e sua microporosidade.

Ainda na área agrônômica, Rodrigues (2015) utilizou técnicas multivariadas, dentre elas análise de correlação canônica e análise fatorial, com a finalidade de estudar a estrutura de associação entre as características da qualidade da água tratada e distribuída na cidade de Botucatu-SP e um conjunto de variáveis climáticas, tais como temperatura, umidade relativa do ar, velocidade dos ventos e radiação solar. Nesse estudo, a análise de correlação canônica permitiu identificar duas correlações positivas significativas entre as variáveis da qualidade da água e as variáveis climáticas, o que permitiu concluir que os meses que apresentaram umidade, temperatura e radiação solar em níveis mais elevados e menores insolações estão associados com meses em que se observou maior temperatura, maior concentração de flúor e menor concentração de cloro na água da rede.

Tutia et al. (2017) por sua vez, também fizeram uso da ACC e AF para avaliar o impacto econômico no consumo racional de água e energia em conjuntos habitacionais, com e sem sistemas de aquecimento solar de água. Com esta pesquisa torna-se possível verificar se é vantajoso ou não a instalação do sistema de aquecimento solar dependendo da característica da família que irá ocupar a habitação.

Nos estudos de doenças, principalmente cardiovasculares, ainda persiste a carência do uso de técnicas multivariadas. Poucos são os pesquisadores que aproveitam os atributos dessas técnicas para analisarem os dados. Coelho et al. (2005) em exceção, utilizaram técnicas estatísticas, inclusa a técnica multivariada ACP, para analisar o perfil lipídico e sua relação com doenças cardiovasculares em

estudantes de medicina de São José do Rio Preto - SP. Com essa técnica, os pesquisadores concluíram que, mesmo com perfil lipídico desejável, homens que apresentam níveis mais elevados de fração de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade e níveis mais baixos da fração de colesterol das lipoproteínas de alta densidade levam desvantagens em relação ao surgimento de doenças cardiovasculares, comparando-se às mulheres.

Mais tarde, Oliveira Júnior et al. (2013) fizeram uso da ACC para analisar a relação entre macronutrientes ingeridos (incluindo sacarose e ácidos graxos saturados e insaturados), adiposidade corporal e efeitos metabólicos, hormonais e cardiovasculares em ratos com obesidade induzida por dieta. Essa técnica multivariada permitiu aos autores concluir que a dieta hipercalórica se associa ao metabolismo glicêmico, aos distúrbios de pressão arterial sistólica e também à remodelação cardíaca.

Sharma et al. (2014) interessados em explorar os fatores clínicos e demográficos associados com a manifestação de convulsões após uma cirurgia cardíaca, utilizaram, dentre outras, técnicas de modelagem multivariada para analisar os dados referentes aos 11529 pacientes submetidos a um processo cirúrgico cardiopulmonar entre os anos de 2004 e 2010 no Hospital Geral de Toronto - Canadá. Pela regressão multivariada concluíram que a administração do ácido tranexâmico em doses específicas pode agir contra as convulsões pós-operatórias.

Pinto et al. (2015) foram pioneiros ao empregarem análise multivariada na seleção de grupos homogêneos de ratos induzidos à estenose aórtica. Nesse estudo a análise de componentes principais contribuiu para a redução da dimensionalidade dos dados, permitindo aos pesquisadores o desenvolvimento de um modelo estatístico multivariado que auxilie na seleção de ratos com características cardíacas homogêneas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este capítulo contém toda a informação necessária para entender o procedimento adotado nos experimentos, bem como nas análises dos dados. A primeira seção apresenta o detalhamento experimental e as variáveis a serem mensuradas em cada experimento e a segunda seção, os métodos analíticos empregados na pesquisa.

3.1 Experimentos

Nesse estudo, aprovado pela Comissão de Ética Experimental em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, São Paulo - Brasil sob protocolo de aprovação nº 1138-2015, foram utilizados ratos da variedade Wistar, machos, provenientes do Biotério Central da FMB, com aproximadamente 21 dias de vida e pesando entre 70 e 90 gramas. Os animais, durante todo o procedimento experimental, foram mantidos em iguais condições ambientais e alimentícias, descartando qualquer tipo de viés que poderia influenciar nos resultados da pesquisa.

A Estenose Aórtica foi induzida de acordo com os métodos descritos no laboratório de clínica médica da FMB, em que os animais eram anestesiados com cloridrato de ketamina e cloridrato de xilidino e submetidos à toracotomia mediana, dissecação da aorta ascendente e colocação de um clipe de prata a 3 milímetros da sua raiz, de aproximadamente 0,6 milímetros de diâmetro interno. Esses ratos formaram o grupo denominado EAo. Outros animais, para compor o grupo denominado Sham, foram submetidos ao mesmo protocolo cirúrgico, porém sem a introdução do clipe. Vale ressaltar que, em todas as cirurgias, os animais eram mantidos sob iguais

condições climáticas novamente.

Por meio da realização do ecocardiograma nos animais, procedimento este que tem como vantagens ser um método indolor, seguro, versátil e não invasivo como ressaltaram Ono et al. (2002), comprovaram-se os primeiros sintomas da remodelação cardíaca, aproximadamente 18 semanas após a cirurgia. Nessa etapa, foi escolhida, aleatoriamente, uma certa quantidade de animais do grupo EAo e outra do grupo Sham para realizar o protocolo de treinamento físico proposto por Pacagnelli et al. (2014), formando-se, então, os grupos EAoTF e ShamTF, respectivamente. Em resumo, o protocolo de treinamento consistiu em submeter os animais selecionados, cinco vezes por semana, a corridas em esteira durante 10 semanas. Houve, inicialmente, um período no qual os animais realizaram caminhadas de baixa intensidade para a adaptação ao ambiente. A velocidade das corridas foi estimada segundo o limiar de lactato dos animais, mensurado a partir de testes de esforço físico em quatro períodos diferentes: basal, quarta, sétima e décima semanas de treinamento. O tempo de treinamento diário aumentou progressivamente a partir da primeira até a sétima semana, iniciando-se com 10 minutos e terminando com 16 minutos nas quatro primeiras, e de 16 a 20 nas três últimas, com o aumento de dois em dois minutos. O volume de treinamento foi então mantido em 20 minutos até o final do protocolo. No final desse período, exatamente 28 semanas após a realização da cirurgia, a estrutura funcional cardíaca de cada animal dos quatro grupos (EAo, EAoTF, Sham e ShamTF) foi analisada por meio do ecocardiograma novamente.

Outra avaliação, agora com relação ao desempenho mecânico do coração, foi feita por meio de cardiomiócitos isolados. Os animais submetidos a essa avaliação foram anestesiados e decapitados, tendo seu coração removido rapidamente, limpo e disposto em uma solução com cálcio para tirar todo excesso de sangue. Para o isolamento dos miócitos, utilizou-se uma outra solução básica, contendo água, glicose, creatinina, dentre outras substâncias, em que, ao final dessa perfusão, os ventrículos pudessem ser separados dos átrios. Na sequência, as amostras do ventrículo esquerdo foram colocadas separadamente em frascos, contendo solução enzimática de colage-

nase e protease, para que os miócitos pudessem ser removidos. Tal remoção ocorreu por meio da agitação moderada dos frascos em “banho-maria”, a 37 °C em que, após aproximadamente cinco minutos, os miócitos eram dispersos. As células foram então armazenadas em placas de Petri a 5 °C e, posteriormente, analisadas.

Por ser um procedimento complexo e caro, a análise dos cardiomiócitos isolados resultou em um conjunto de dados contendo apenas 23 animais, distribuídos nos quatro grupos (5 animais no grupo ShamTF e 6 animais em cada um dos demais grupos). Vale ressaltar que, apesar do tamanho amostral ser relativamente pequeno, muitas células foram analisadas em cada rato, tendo apenas o valor médio de cada variável registrado no conjunto de dados. O experimento que originou tal conjunto de dados, contendo variáveis do ecocardiograma e do isolamento do cardiomiócito, será aqui denominado *Eco - Cardiomiócito*.

Outra maneira de estudar os efeitos da remodelação cardíaca e do treinamento físico é por meio da análise do músculo papilar do ventrículo esquerdo que tem, como objetivo principal, avaliar a função mecânica do miocárdio *in vitro*, permitindo assim detectar alterações na contração e no relaxamento do músculo cardíaco, independente das variações pré e pós-carga, da frequência cardíaca, da influência hormonal e do substrato energético. Nesta avaliação, os animais também foram anestesiados e sacrificados, tendo seu coração retirado e mantido em específica solução por, aproximadamente, um minuto. Em seguida, o ventrículo direito (VD) foi dissecado, permitindo a exposição dos músculos papilares, anterior e posterior, sendo estes também dissecados e submetidos a diversas medições.

Uma grande quantidade de animais, salvos aqueles que realizaram o procedimento de análise do cardiomiócito isolado, foi submetida ao estudo do músculo papilar. A base de dados originada por esse procedimento, com perfeitas condições de análise, contém 24 ratos no grupo Sham, 18 no ShamTF, 17 no EAo e 21 no EAoTF, totalizando 80 animais. Tal base de dados é resultado do experimento, aqui denominado, *Eco - Músculo Papilar*.

3.1.1 Variáveis

Nesta seção são apresentadas as variáveis aferidas na pesquisa, bem como a sigla a ser utilizada no presente texto e sua unidade de medida. Inicia-se pela listagem das 12 variáveis referentes ao ecocardiograma que fazem parte dos dois conjuntos de dados, ou seja, mensuradas tanto no experimento *Eco - Cardiomiócito* quanto no *Eco- Músculo Papilar*.

1. Frequência cardíaca (FC) medida em batimentos por minuto.
2. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE), em milímetros.
3. Diâmetro do átrio esquerdo (AE), em milímetros.
4. Diâmetro do átrio esquerdo ponderado pelo diâmetro da aorta (AE/Ao) sem unidade de medida (adimensional).
5. Percentual de encurtamento do mesocárdio (PEMe), em porcentagem.
6. Velocidade do fluxo de sangue do átrio para o ventrículo durante a fase inicial da diástole (Onda E), em milímetros por segundo.
7. Velocidade do fluxo de sangue átrio ventricular durante a fase inicial da diástole normalizado pela velocidade do fluxo átrio ventricular durante a contração atrial (E/A) sem unidade de medida (adimensional).
8. Espessura do ventrículo esquerdo relativa ao diâmetro da cavidade (ERVE), em milímetros.
9. Velocidade de encurtamento da parede posterior (VEPP), em milímetros por segundo.
10. Fração de ejeção (FEj) medida em porcentagem.
11. Velocidade do deslocamento da parede do ventrículo esquerdo na fase inicial da diástole (e') mensurada em milímetros por segundo.

12. Velocidade do fluxo de sangue do átrio para o ventrículo durante a fase inicial da diástole normalizado pela velocidade de deformação da parede ventricular durante a fase inicial da diástole (E/e'), adimensional.

Da mesma forma, são apresentadas na sequência as seis variáveis referentes ao cardiomiócito isolado, que foram mensuradas no experimento *Eco - Cardiomiócito*.

1. Velocidade máxima de encurtamento da célula (VMaxE), em micrômetros por segundo.
2. Velocidade média de encurtamento ao pico (VMeEP), em micrômetros por segundo.
3. Fração de encurtamento do sarcômero na sístole pelo sarcômero na diástole (FEn), em porcentagem.
4. Tempo de encurtamento até 50% do pico (TEMeP), em milissegundos.
5. Velocidade máxima relativa (VMaxR), em micrômetros por segundo.
6. Tempo relativo até 50% do repouso (TRMeR), em milissegundos.

Por fim, tem-se a lista contendo as cinco variáveis medidas a partir do músculo papilar dos animais, que compõem o conjunto de dados do experimento *Eco - Músculo Papilar*.

1. Tensão desenvolvida (TD) medida em gramas por milímetros quadrados.
2. Tensão de repouso (TR), em gramas por milímetros quadrados.
3. Derivada positiva, representando a máxima velocidade de acréscimo de tensão (DP), em gramas por milímetros quadrados, por segundo.
4. Derivada negativa, representando a máxima velocidade de decréscimo de tensão (DN), em gramas por milímetros quadrados, por segundo.
5. Tempo para atingir o pico de tensão (TPT), em milissegundos.

3.2 Técnicas Multivariadas

Inicialmente, a estrutura geral dos bancos de dados, considerando cada experimento realizado, é apresentada de forma genérica na Tabela 1, em que os conjuntos de variáveis se referem às mensuradas através do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado no experimento *Eco - Cardiomiócito* e às do ecocardiograma e do músculo papilar no experimento *Eco - Músculo Papilar*.

Tabela 1: Representação tabular genérica dos dados.

		Variáveis					
Grupo	Animal	1º Conjunto			2º Conjunto		
		Y_1	\dots	Y_p	Y_{p+1}	\dots	Y_{p+q}
Sham	1	y_{111}	\dots	y_{11p}	y_{11p+1}	\dots	y_{11p+q}
	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots
	n_1	y_{1n_11}	\dots	y_{1n_1p}	y_{1n_1p+1}	\dots	y_{1n_1p+q}
ShamTF	1	y_{211}	\dots	y_{21p}	y_{21p+1}	\dots	y_{21p+q}
	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots
	n_2	y_{2n_21}	\dots	y_{2n_2p}	y_{2n_2p+1}	\dots	y_{2n_2p+q}
EAo	1	y_{311}	\dots	y_{31p}	y_{31p+1}	\dots	y_{31p+q}
	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots
	n_3	y_{3n_31}	\dots	y_{3n_3p}	y_{3n_3p+1}	\dots	y_{3n_3p+q}
EAoTF	1	y_{411}	\dots	y_{41p}	y_{41p+1}	\dots	y_{41p+q}
	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots	\vdots	\ddots	\vdots
	n_4	y_{4n_41}	\dots	y_{4n_4p}	y_{4n_4p+1}	\dots	y_{4n_4p+q}

Nota-se que cada observação é da forma y_{ijk} em que o índice i se refere ao grupo ao qual o animal pertence ($i = 1, \dots, 4$), j ao animal ($j = 1, \dots, n_i$) e k à variável ($k = 1, \dots, p, p + 1, \dots, p + q$). Vale ressaltar que o valor p referente às variáveis do ecocardiograma é o mesmo nos dois experimentos ($p = 12$) e q será 6 quando se tratar do experimento *Eco - Cardiomiócito* e 5, do *Eco - Músculo Papilar*.

Antes da aplicação das técnicas multivariadas de análise dos dados, foi realizada a análise descritiva a fim de se resumirem as informações contidas nas variáveis separadamente por grupos de animais. Padovani (2012) ressalta que a análise descritiva é fundamental para a organização dos dados, apresentando-os por meio de tabelas, gráficos e medidas de posição e variabilidade. Nessa pesquisa, as medidas descritivas utilizadas foram média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão.

3.2.1 Análise de Correlação Canônica

A Análise de Correlação Canônica (ACC), proposta por Harold Hotelling na década de 30 do século passado nos Estados Unidos (Anderson, 2003), tem como objetivo principal avaliar o grau de associação entre dois conjuntos de variáveis, dependentes ou independentes. Tal técnica multivariada consiste em obter combinações lineares dos conjuntos de variáveis originais de modo que a escolha dos coeficientes dessas combinações tenha em vista a maior associação entre esses conjuntos (Mingoti, 2013). Essas combinações lineares darão origem às variáveis canônicas e as associações entre elas são as denominadas correlações canônicas.

Nesta pesquisa, a ACC foi utilizada para estudar primeiramente a associação entre os dois conjuntos de variáveis do experimento *Eco - Cardiomiócito* e, em seguida, entre os conjuntos do *Eco - Músculo Papilar*.

Seja $\mathbf{A}' = [Y_1 \ Y_2 \ \dots \ Y_p]$ o vetor $(1 \times p)$ representando as variáveis do ecocardiograma – válido para os dois experimentos – e $\mathbf{B}' = [Y_{p+1} \ Y_{p+2} \ \dots \ Y_{p+q}]$ o vetor $(1 \times q)$ representando ora as variáveis do cardiomiócito isolado, ora do músculo papilar, do primeiro e segundo experimentos, respectivamente. Então, por definição, o l -ésimo par de variáveis canônicas, $l = 1, \dots, \min\{p, q\}$, é dado pelas seguintes combinações lineares:

$$V_l = \mathbf{a}'_l \mathbf{A} \quad \text{e} \quad U_l = \mathbf{b}'_l \mathbf{B}$$

em que \mathbf{a}_l e \mathbf{b}_l são vetores $(p \times 1)$ e $(q \times 1)$, respectivamente, contendo os coeficientes

das combinações lineares, ou seja, $\mathbf{a}'_l = [a_{l1} \ a_{l2} \ \dots \ a_{lp}]$ e $\mathbf{b}'_l = [b_{l1} \ b_{l2} \ \dots \ b_{lq}]$, escolhidos de forma que a correlação entre V_l e U_l seja maximizada dentre todas as combinações lineares de \mathbf{A} e \mathbf{B} , as variâncias de V_l e U_l sejam unitárias e o par V_l e U_l seja não correlacionado com $V_{l'}$ e $U_{l'}$, para $l \neq l'$.

Anderson (2003) mostra que os vetores \mathbf{a}_l e \mathbf{b}_l que satisfazem os critérios acima estabelecidos, são soluções do sistema de equações:

$$\begin{cases} (\mathbf{S}_{BA}\mathbf{S}_{AA}^{-1}\mathbf{S}_{AB} - \lambda_l\mathbf{S}_{BB})\mathbf{a}_l = \mathbf{0} \\ (\mathbf{S}_{AB}\mathbf{S}_{BB}^{-1}\mathbf{S}_{BA} - \lambda_l\mathbf{S}_{AA})\mathbf{b}_l = \mathbf{0}, \end{cases}$$

em que

- λ_l é o l -ésimo maior autovalor da matriz $(\mathbf{S}_{BB}^{-1}\mathbf{S}_{BA}\mathbf{S}_{AA}^{-1}\mathbf{S}_{AB})$, que se equivale a matriz $(\mathbf{S}_{AA}^{-1}\mathbf{S}_{AB}\mathbf{S}_{BB}^{-1}\mathbf{S}_{BA})$;
- \mathbf{S}_{AA} é a matriz $(p \times p)$ de variâncias e covariâncias entre os pares de variáveis contidas no vetor \mathbf{A} ;
- \mathbf{S}_{BB} é a matriz $(q \times q)$ de variâncias e covariâncias entre os pares de variáveis contidas no vetor \mathbf{B} ; e
- $\mathbf{S}_{AB} = \mathbf{S}'_{BA}$ a matriz de covariâncias entre os pares de variáveis de \mathbf{A} e \mathbf{B} .

Vale ressaltar que, quando as unidades de medida das variáveis são diferentes, tal como no presente estudo, trabalha-se com as variáveis padronizadas, ou seja, $Z_k = \frac{Y_k - \mu_k}{\sigma_k}$, em que $E(Y_k) = \mu_k$ e $Var(Y_k) = \sigma_k^2$ para $k = 1, \dots, p + q$. Isto se equivale a utilizar as matrizes de correlações \mathbf{R}_{AA} , \mathbf{R}_{BB} , \mathbf{R}_{AB} e \mathbf{R}_{BA} , respectivas as variáveis para as matrizes de variâncias e covariâncias descritas. Dessa forma, define-se a correlação canônica entre U_l e V_l como sendo

$$\rho_l = r_{u_l v_l} = \frac{\mathbf{a}'_l \mathbf{R}_{AB} \mathbf{b}_l}{\sqrt{(\mathbf{a}'_l \mathbf{R}_{AA} \mathbf{a}_l)(\mathbf{b}'_l \mathbf{R}_{BB} \mathbf{b}_l)}} = \sqrt{\lambda_l}.$$

Para avaliar a significância das correlações canônicas é preciso ter em mente que $\lambda_1 > \lambda_2 > \dots > \lambda_{\min\{p,q\}}$ e, portanto, $\rho_1 > \rho_2 > \dots > \rho_{\min\{p,q\}}$.

Inicialmente, deve-se verificar se existe, ao menos, uma correlação canônica diferente de zero, que se equivale a testar as hipóteses $H_0 : \Sigma_{\mathbf{AB}} = \mathbf{0}$ versus $H_A : \Sigma_{\mathbf{AB}} \neq \mathbf{0}$, em que $\Sigma_{\mathbf{AB}}$ é a matriz de covariâncias populacionais entre as variáveis dos vetores \mathbf{A} e \mathbf{B} (Hair et al., 2009). Para um nível de significância α preestabelecido, rejeita-se a hipótese nula quando

$$-\left(n - 1 - \frac{p + q + 1}{2}\right) \ln \prod_{i=1}^l (1 - \lambda_i) > \chi_{(\alpha; pq)}^2.$$

em que $\chi_{(\alpha, pq)}^2$ representa o percentil superior de ordem 100α , com pq graus de liberdade. Uma vez rejeitado H_0 , deve-se verificar quais correlações canônicas são significativas, ou seja, diferem de zero. Para tal, utiliza-se o teste cujas hipóteses são:

$$\begin{cases} H_0 : \rho_1 \neq 0, \rho_2 \neq 0, \dots, \rho_m \neq 0, \rho_{m+1} = \dots = \rho_l = 0 \\ H_A : \rho_t \neq 0 \quad \text{para algum } t \geq m + 1, \end{cases}$$

que verifica se as m primeiras correlações canônicas ($m \leq \min\{p, q\}$) diferem de zero, ou seja, são significativas e, portanto, os m primeiros pares de variáveis canônicas fornecem informações relevantes sobre os dois conjuntos de dados em questão. Bartlett (citado por Johnson & Wichern, 2007) estabeleceu que, para um nível α de significância e pressupondo que as variáveis sejam oriundas de uma distribuição normal multivariada, a hipótese nula é rejeitada quando:

$$-(n - 1 - \frac{1}{2}(p + q + 1)) \ln \left(\prod_{t=m+1}^l (1 - \lambda_t) \right) > \chi_{(\alpha; (p-m)(q-m))}^2.$$

A pressuposição de normalidade multivariada foi verificada por meio dos gráficos de probabilidade, denominados *QQ - Plot*, para cada conjunto de variáveis em cada experimento. Para a construção desse gráfico, calcula-se a distância generalizada de Mahalanobis (*DM*) (Huberty & Olejnik, 2006) para todos os elementos da amostra em cada conjunto de variáveis h ($h = 0$ para as variáveis do ecocardiograma e $h = 1$ caso contrário, em cada experimento) fazendo:

$$DM_{ij}^h = (\mathbf{y}_{ij}^h - \bar{\mathbf{y}}^h)' \mathbf{S}^h (\mathbf{y}_{ij}^h - \bar{\mathbf{y}}^h),$$

com $i = 1, \dots, 4$, $j = 1, \dots, n_i$, $\bar{\mathbf{y}}^h$ o vetor contendo as médias gerais ($N = n_1 + n_2 + n_3 + n_4$) de cada variável e \mathbf{S}^h a matriz de variâncias e covariâncias entre os pares de variáveis do conjunto h . Dessa forma, o gráfico *QQ - Plot* é construído plotando os valores ordenados crescentemente de DM_{ij}^h e os respectivos quantis de ordem $100(\phi - \frac{1}{2}/N)$ (sendo ϕ a estatística de ordem) da distribuição qui-quadrado (com p graus de liberdade no caso do conjunto de variáveis do ecocardiograma e q , no cardiomiócito ou músculo papilar). Quando a normalidade multivariada se ajusta bem aos dados, o gráfico *QQ - Plot* apresenta uma nuvem de pontos distribuídos ao redor da primeira bissetriz.

Na sequência, para cada conjunto de dados dos experimentos, obtiveram-se os escores das observações nos m pares de variáveis canônicas significativas, $m = 1, \dots, \min\{p, q\}$, fazendo:

$$v_{ijm} = \mathbf{a}'_m \mathbf{A}_{ij} \quad \text{em que} \quad \mathbf{A}'_{ij} = [z_{ij1} \ z_{ij2} \ \dots \ z_{ijp}] \quad \text{e}$$

$$u_{ijm} = \mathbf{b}'_m \mathbf{B}_{ij} \quad \text{em que} \quad \mathbf{B}'_{ij} = [z_{ijp+1} \ z_{ijp+2} \ \dots \ z_{ijp+q}].$$

Com esses escores foi possível analisar visualmente a dispersão dos animais nos eixos canônicos, diferenciando-os por meio de cores, em que cada cor representa um dos grupos (Sham, ShamTF, EAo ou EAoTF). Os gráficos de dispersão construídos dessa maneira são úteis para a identificação de tendências na disposição dos pontos, permitindo, assim, observar diferenças no comportamento de cada grupo considerando os eixos canônicos.

Para complementar o estudo dos pares de variáveis canônicas cujas correlações são estatisticamente diferentes de zero, analisaram-se as associações entre as variáveis canônicas e as variáveis originais obtidas da seguinte forma:

$$\mathbf{R}_{V_m \mathbf{A}} = \mathbf{R}_{\mathbf{A} \mathbf{A}} \mathbf{a}_m$$

$$\mathbf{R}_{U_m \mathbf{B}} = \mathbf{R}_{\mathbf{B} \mathbf{B}} \mathbf{b}_m$$

$$\mathbf{R}_{V_m \mathbf{B}} = \mathbf{R}_{\mathbf{B} \mathbf{A}} \mathbf{a}_m$$

$$\mathbf{R}_{U_m \mathbf{A}} = \mathbf{R}_{\mathbf{A} \mathbf{B}} \mathbf{b}_m$$

em que $\mathbf{R}_{V_m\mathbf{A}}$ ($p \times 1$) e $\mathbf{R}_{U_m\mathbf{B}}$ ($q \times 1$) são denominadas associações diretas e $\mathbf{R}_{V_m\mathbf{B}}$ ($q \times 1$) e $\mathbf{R}_{U_m\mathbf{A}}$ ($p \times 1$), associações cruzadas. Além disso, a fim de identificar quanto da variabilidade existente em cada variável foi sumarizada pelas variáveis canônicas, calcularam-se as variâncias compartilhadas (VC) e os índices de redundância (IR), global e individualizado por variável, fazendo:

$$VC_{u_m} = \frac{\sum_{i=1}^q \text{corr}(U_m, Z_i)^2}{q} \times 100, \quad VC_{v_m} = \frac{\sum_{i=1}^p \text{corr}(V_m, Z_i)^2}{p} \times 100$$

e

$$IR_{u_m} = \frac{\sum_{i=1}^p \text{corr}(U_m, Z_i)^2}{p} \times 100, \quad IR_{v_m} = \frac{\sum_{i=1}^q \text{corr}(V_m, Z_i)^2}{q} \times 100.$$

3.2.2 Análise de Componentes Principais

A Análise de Componentes Principais (ACP) é uma técnica multivariada que transforma um conjunto de variáveis, inicialmente correlacionadas entre si, em outro não correlacionado. O objetivo fundamental dessa técnica é reduzir a dimensão do banco de dados, buscando preservar grande parte da estrutura de variabilidade presente no mesmo. Essa técnica foi introduzida por Karl Pearson em meados do século XX, mas sua aplicabilidade ganhou forças apenas no final desse século devido aos avanços computacionais (Johnson & Wichern, 2007; Hair et al., 2009; Mingoti, 2013).

A redução do espaço paramétrico se dá por meio da obtenção dos chamados componentes principais que nada mais são do que combinações lineares das variáveis originais. Se existem $p + q$ variáveis originais, encontram-se até $p + q$ componentes principais, entretanto, busca-se trabalhar com um número menor de componentes, suficientes para explicar uma quantidade considerável da variabilidade dos dados.

Obtêm-se os componentes principais a partir da decomposição espectral (Hair et al., 2009) da matriz de variâncias e covariâncias (\mathbf{S}) das variáveis originais ou da matriz de correlações (\mathbf{R}), que é igual à matriz de variâncias e covariâncias obtida a partir da padronização das variáveis como apresentado na Seção 3.2.1.

Dessa forma, considere $\lambda_1, \dots, \lambda_{p+q}$ as raízes do polinômio característico $|\mathbf{R} - \lambda\mathbf{I}| = 0$, denominadas autovalores, e $\mathbf{e}'_1, \dots, \mathbf{e}'_{p+q}$ os respectivos autovetores normalizados, denotados por $\mathbf{e}'_k = (e_{k1} \ e_{k2} \ \dots \ e_{kp+q})$, satisfazendo as seguintes propriedades:

- (i) $\mathbf{e}'_k \mathbf{e}'_{k'} = 0$, para todo $k \neq k'$;
- (ii) $\mathbf{e}'_k \mathbf{e}_k = 1$, para todo $k = 1, \dots, p + q$;
- (iii) $\mathbf{R}\mathbf{e}_k = \lambda_k \mathbf{e}_k$, para todo $k = 1, \dots, p + q$.

Então, por definição, o k -ésimo componente principal é dado por

$$C_k = e_{k1}Z_1 + \dots + e_{kp}Z_p + e_{kp+1}Z_{p+1} + \dots + e_{kp+q}Z_{p+q} = \mathbf{e}'_k \mathbf{Z}, \quad (1)$$

com variância igual a λ_k e covariância entre C_k e $C_{k'}$ igual a zero, para $k \neq k'$ (Mingoti, 2013). A proporção de variabilidade explicada por esse componente, também conhecida como contribuição, é obtida fazendo:

$$Cont(C_k) = \frac{\lambda_k}{\sum_{k'=1}^{p+q} \lambda_{k'}}.$$

O número de componentes a serem utilizados na análise varia de acordo com cada estudo. Uma vez que $\lambda_1 > \lambda_2 > \dots > \lambda_{p+q}$, alguns autores sugerem analisar os l primeiros componentes cuja variância é maior que a unidade. Por outro lado, pode-se determinar um limiar mínimo aceitável de variabilidade acumulada pelos componentes e eleger aqueles que respeitem esse limite. Nessa pesquisa, por exemplo, foram considerados satisfatórios para as análises os componentes que acumulassem, ao menos, 70% da variabilidade dos dados. Uma vez selecionados os l componentes, cada observação recebe um escore referente a cada componente e então as análises estatísticas são realizadas com base nesses escores.

Os quatro grupos de ratos de cada experimento foram então comparados segundo os escores das observações nos componentes. Inicialmente, essa comparação foi feita por meio de gráficos de dispersão dos escores, ora considerando os

valores brutos referente às observações, ora a média de cada grupo. Nesse momento as comparações tiveram como base a distância Euclidiana (Mingoti, 2013). Em seguida, calculou-se a Distância de Mahalanobis (DM) entre as médias dos escores de cada grupo. Essa medida tem como vantagem, em relação à distância Euclidiana, o fato de considerar a variabilidade entre e intra grupos (Johnson & Wichern, 2007).

A distância de Mahalanobis entre os centróides dos grupos i e i' , com $i, i' = 1, \dots, 4$ e $i \neq i'$, é definida por:

$$DM_{ii'} = (\bar{\mathbf{C}}_i - \bar{\mathbf{C}}_{i'})' \left[\frac{\mathbf{S}_{\mathbf{C}_i}}{n_i} + \frac{\mathbf{S}_{\mathbf{C}_{i'}}}{n_{i'}} \right]^{-1} (\bar{\mathbf{C}}_i - \bar{\mathbf{C}}_{i'}) \quad (2)$$

em que $\bar{\mathbf{C}}_i$ é um vetor ($l \times 1$) contendo as médias dos escores dos componentes do i -ésimo grupo, ou seja $\bar{\mathbf{C}}_i = (\bar{C}_{i1} \dots \bar{C}_{il})$, e $\mathbf{S}_{\mathbf{C}_i}$ a respectiva matriz de variâncias e covariâncias ($l \times l$) também referente ao i -ésimo grupo definida por:

$$\mathbf{S}_{\mathbf{C}_i} = \begin{bmatrix} s^2(C_1^i) & s(C_1^i C_2^i) & \dots & s(C_1^i C_l^i) \\ s(C_2^i C_1^i) & s^2(C_2^i) & \dots & s(C_2^i C_l^i) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ s(C_l^i C_1^i) & s(C_l^i C_2^i) & \dots & s^2(C_l^i) \end{bmatrix},$$

com

$$\begin{cases} s^2(C_k^i) = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} C_{ijk}^2 - n_i \bar{C}_{i.k}^2}{n_i - 1} & \text{para } k = k' \\ s(C_k^i C_{k'}^i) = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} C_{ijk} C_{ijk'} - n_i \bar{C}_{i.k} \bar{C}_{i.k'}}{n_i - 1} & \text{para } k \neq k'. \end{cases}$$

Segundo Johnson & Wichern (2007), se os tamanhos amostrais $n_i - l$ e $n_{i'} - l$ são suficientemente grandes, então a estatística $DM_{ii'}$ é distribuída como $\chi_l^2(\alpha)$. Dessa forma, foi possível verificar a significância das distâncias de Mahalanobis entre os grupos do experimento *Eco - Músculo Papilar* testando a hipótese nula $DM_{ii'} = 0$, referente à distância nula entre os centroides dos grupos i e i' . Vale ressaltar que esse teste de significância não foi aplicado nas distâncias de Mahalanobis entre os grupos do experimento *Eco - Cardiomiócito* devido ao baixo valor no tamanho amostral do conjunto de dados resultante desse experimento.

3.2.3 Análise Fatorial

Similarmente à ACP, a Análise Fatorial (AF) tem como objetivo principal descrever a variabilidade original dos dados por meio de um conjunto menor de variáveis aleatórias, agora denominadas fatores ou variáveis latentes. Acredita-se que essa técnica multivariada tenha sido desenvolvida por Charles Spearman também no início do século XX quando se empenhou na construção de um índice global de inteligência, com base nos resultados de alguns testes (Anderson, 2003; Johnson & Wichern, 2007; Hair et al., 2009).

Nesta análise, as variáveis originais estão relacionadas com os fatores por meio de um modelo linear no qual grande parte da estrutura de covariância original é explicada pelos fatores e o restante encontra-se no componente aleatório deste modelo. Basicamente, com essa técnica, espera-se que as variáveis originais mais correlacionadas entre si, mensuradas em cada experimento, possam ser agrupadas, formando um fator cujo significado seja interpretável.

Segundo Johnson & Wichern (2007), o modelo da análise fatorial, via matriz de correlação, é definido por:

$$\mathbf{Z} = \mathbb{L}\mathbf{F} + \mathbf{e},$$

em que \mathbf{Z} é o vetor $((p + q) \times 1)$ das variáveis originais padronizadas, \mathbf{F} é o vetor contendo os m fatores comuns, $1 \leq m \leq p + q$, \mathbf{e} é o vetor $((p + q) \times 1)$ dos erros aleatórios e \mathbb{L} é a matriz $((p + q) \times m)$ de parâmetros que necessitam ser estimados, denominados cargas fatoriais, indicando o grau de associação entre os fatores e as variáveis originais padronizadas, com $\mathbb{L} = [l_{kh}]$, para $k = 1, \dots, p + q$ e $h = 1, \dots, m$.

As suposições de um modelo fatorial ortogonal são:

- (i) \mathbf{F} e \mathbf{e} são independentes, então $Cov(\mathbf{F}, \mathbf{e}) = E(\mathbf{F}\mathbf{e}') = \mathbf{0}$;
- (ii) $E(\mathbf{F}) = \mathbf{0}$ e $Cov(\mathbf{F}) = E(\mathbf{F}\mathbf{F}') = I_m$, ou seja, todos os fatores têm média igual a zero, variância igual a 1 e são não correlacionados entre si;
- (iii) $E(\mathbf{e}) = \mathbf{0}$ e $Cov(\mathbf{e}) = \Psi$ em que Ψ é uma matriz diagonal contendo as variâncias

específicas a cada erro aleatório.

Dessa forma, é fácil deduzir que $Cov(\mathbf{Z}) = \mathbb{L}\mathbb{L}' + \Psi$, o que significa que

$$\begin{cases} Var(Z_k) = l_{k1}^2 + \dots + l_{km}^2 + \psi_k & \text{para } k = 1, \dots, p+q \text{ e} \\ Cov(Z_k, Z_{k'}) = l_{k1}l_{k'1} + \dots + l_{km}l_{k'm} & \text{para } k \neq k'. \end{cases}$$

Vale comentar que a parcela da variância de Z_k oriunda dos fatores, ou seja $l_{k1}^2 + \dots + l_{km}^2$, é chamada de k -ésima comunalidade e a outra parcela, não explicada pelo componente sistemático do modelo, é denominada variância específica.

A análise fatorial é conveniente quando a matriz de variâncias e covariâncias amostral difere de uma matriz ortogonal. Dessa forma, antes da estimação das cargas fatoriais, foi aplicado o teste de esfericidade de Bartlett para verificar se a matriz de correlações amostrais difere da matriz identidade, ou seja, efetuou-se o teste das hipóteses $H_0 : \mathbf{R} = I_{p+q}$ contra $H_1 : \mathbf{R} \neq I_{p+q}$. Vale ressaltar que, para a realização desse teste, pressupõe-se que as variáveis sejam provenientes de uma distribuição normal multivariada (Hair et al., 2009) e essa pressuposição novamente foi verificada por meio do gráfico de probabilidade *QQ-Plot*, apresentado na Seção 3.2.1.

Além disso, foi analisado o coeficiente de *Kaiser-Meyer-Olkin* (KMO) que consiste numa medida de adequabilidade das variáveis para a análise fatorial. Este coeficiente, obtido de uma maneira global e/ou individualmente para cada variável, varia entre zero e um e, quanto mais próximo de um estiver, mais adequada são as variáveis para a realização da análise fatorial (Mingoti, 2013). Neste estudo, a seleção das variáveis foi feita de forma sequencial em que aquelas com menores valores para essa medida foram retiradas, uma a uma, até que todas tivessem KMO individual maior que 0,50.

No presente estudo, a estimação dos parâmetros do modelo foi feita por meio do método de componentes principais (Mingoti, 2013) a partir da matriz de covariância das variáveis originais padronizadas que, como mencionado na seção anterior, se iguala a matriz de correlações (\mathbf{R}). Além disso, a escolha dos m fatores utilizados no modelo da análise fatorial foi feita com base nos autovalores maiores

que a unidade, obtidos a partir da decomposição espectral da matriz de correlações. Do mesmo modo que na análise de componentes principais, a proporção de variância explicada pelo k -ésimo fator foi determinada por $\frac{\lambda_k}{\sum_{k'=1}^{p+q} \lambda_{k'}}$.

Uma vez determinado os m fatores referentes a cada um dos experimentos, foi realizada a rotação ortogonal Varimax dos mesmos que, segundo Mingoti (2013), é requerida quando a grandeza numérica das cargas l_{kh} , para $k = 1, \dots, p+q$ e $h = 1, \dots, m$, são similares em diferentes fatores, dificultando assim sua interpretação. Vale ressaltar que, essa rotação preserva a orientação original dos eixos, o percentual de variabilidade acumulada explicada por eles e também as comunalidades.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, apresentam-se dois tópicos em que o primeiro contém os resultados do experimento Eco - Cardiomiócito e o segundo, do experimento Eco - Músculo Papilar. Vale mencionar que todos os resultados foram obtidos por meio do software R, versão 3.4.1 (R Core Team, 2017).

4.1 Resultados do experimento Eco - Cardiomiócito

Inicialmente, mostram-se as medidas descritivas (mínimo, média, mediana, máximo e desvio padrão) de cada variável do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado, separadas por grupo ($n_{Sham} = 6$, $n_{ShamTF} = 5$, $n_{EAo} = 6$, $n_{EAoTF} = 6$).

Tabela 2: Medidas descritivas da FC por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	280,0	301,0	303,3	325,0	14,8
ShamTF	271,0	302,0	305,0	369,0	40,2
EAo	271,0	325,0	329,5	406,0	44,0
EAoTF	271,0	296,0	309,3	369,0	43,1

A Tabela 2 contém as medidas descritivas da *Frequência cardíaca* (FC) em cada grupo do experimento, as quais indicam que ratos com estenose aórtica induzida que não realizaram treinamento físico exibiram maior frequência cardíaca em média e também maior desvio padrão.

Tabela 3: Medidas descritivas do DDVE por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	6,900	7,555	7,457	7,920	0,375
ShamTF	6,130	7,410	7,102	7,660	0,610
EAO	6,900	7,920	8,215	10,200	1,271
EAO TF	5,110	7,920	7,452	8,690	1,357

As medidas descritivas do *Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo* (DDVE), separadas por grupo, estão na Tabela 3. Observa-se que ratos que praticaram atividade física regular apresentam menor DDVE médio em comparação aos ratos que não praticaram tal atividade. Nota-se ainda que o grupo EAO apresentou DDVE médio superior ao grupo Sham, indicando sinais de modificação cardiológica devido a indução à estenose aórtica.

Tabela 4: Medidas descritivas do AE por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	4,600	4,850	4,852	5,110	0,161
ShamTF	4,600	4,850	4,750	4,850	0,137
EAO	6,390	7,540	7,540	8,690	0,926
EAO TF	5,620	7,795	7,368	8,690	1,433

Tabela 5: Medidas descritivas do AE/Ao por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	1,118	1,276	1,257	1,355	0,090
ShamTF	1,118	1,186	1,165	1,201	0,043
EAO	1,472	1,733	1,717	1,889	0,166
EAO TF	1,384	1,848	1,759	2,002	0,269

As tabelas 4 e 5 mostram as medidas descritivas do *Diâmetro do átrio esquerdo* (AE) e do *Diâmetro do átrio esquerdo ponderado pelo diâmetro da aorta* (AE/Ao) nos quatro grupos experimentais, revelando que os animais induzidos à estenose aórtica exibiram maiores valores em todas as medidas descritivas em comparação aos Sham.

Tabela 6: Medidas descritivas do PEMe por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	23,26	26,46	26,74	30,37	2,88
ShamTF	21,19	24,85	25,36	29,66	3,14
EAO	16,37	23,82	23,01	27,40	3,76
EAO TF	18,31	24,04	24,25	30,69	4,01

As medidas descritivas do *Percentual de encurtamento do mesocárdio* (PEMe) estão na Tabela 6. De uma maneira geral, ratos induzidos à estenose aórtica tiveram média e variabilidade do PEMe inferior e superior, respectivamente, quando comparados aos animais sem clipe implantado (Sham). Entretanto, nota-se que a submissão à atividade física regular nesses animais resultou valores descritivos mais semelhantes aos do grupo ShamTF.

Tabela 7: Medidas descritivas da Onda E por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	78,40	82,00	83,53	91,10	5,56
ShamTF	74,80	85,60	85,64	92,90	7,68
E Ao	98,30	128,90	125,80	141,90	15,40
E AoTF	82,60	122,80	119,80	157,60	27,06

A Tabela 7 contém as medidas descritivas da variável *Onda E* que representa a velocidade do fluxo sanguíneo átrio ventricular durante a fase inicial da diástole. Nota-se que ratos induzidos à estenose aórtica apresentaram todos os valores descritivos elevados nessa variável em comparação aos ratos do grupo Sham. Quando introduzido treinamento físico nos animais do grupo E Ao, observou-se menor valor médio e maior variabilidade da *Onda E* em comparação aos animais de mesma característica porém sem treinamento. A Tabela 8 mostra as mesmas medidas para a variável *Onda E*, agora normalizada pela *Onda A*, em que as interpretações se assemelham à tabela anterior.

Tabela 8: Medidas descritivas da E/A por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	1,294	1,411	1,429	1,651	0,121
ShamTF	1,274	1,414	1,386	1,496	0,088
E Ao	1,418	4,919	4,870	6,990	2,061
E AoTF	1,469	4,759	4,221	7,017	2,341

Tabela 9: Medidas descritivas da ERVE por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	0,386	0,429	0,422	0,443	0,024
ShamTF	0,391	0,413	0,431	0,478	0,042
EAo	0,400	0,830	0,763	0,943	0,198
EAoTF	0,667	0,742	0,750	0,846	0,064

As estatísticas descritivas da *Espessura do ventrículo esquerdo relativa ao diâmetro da cavidade* (ERVE) apresentam-se na Tabela 9. Ratos induzidos à estenose aórtica resultaram, em média, maior valor da ERVE comparando-se aos ratos dos grupos Sham e ShamTF. Além disso, animais com estenose aórtica induzida e submetidos ao treinamento físico exibiram variabilidade consideravelmente menor, comparando-se aos animais de mesma característica porém sem treinamento (0,198 para 0,064).

Tabela 10: Medidas descritivas da VEPP por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	63,00	73,00	72,17	82,00	6,85
ShamTF	69,00	75,00	74,80	82,00	4,71
EAo	30,00	40,50	40,17	52,00	9,30
EAoTF	35,00	49,50	50,50	61,00	9,52

A Tabela 10 apresenta os valores das medidas descritivas da *Velocidade de encurtamento da parede posterior* (VEPP) em cada grupo do experimento. Nota-se que os ratos induzidos à estenose aórtica possuem valores médios inferiores comparados aos ratos que não receberam o clipe (Sham). Nota-se também que a variabilidade da VEPP é maior nos grupos EAo e EAoTF

Tabela 11: Medidas descritivas da FEj por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	0,919	0,929	0,933	0,955	0,015
ShamTF	0,946	0,947	0,948	0,951	0,002
EAO	0,656	0,870	0,825	0,951	0,118
EAO TF	0,837	0,863	0,885	0,958	0,050

As medidas descritivas da variável *Fração de ejeção* (FEj) encontram-se na Tabela 11 por grupos do experimento. Os ratos dos grupos EAO e EAO TF apresentaram fração de ejeção média menor, comparados aos grupos Sham e ShamTF. Nota-se ainda que, apesar da variabilidade da FEj ser expressivamente maior nos grupos de animais com o clipe implantado, o desvio padrão observado no grupo EAO TF é relativamente menor em comparação ao grupo EAO.

Tabela 12: Medidas descritivas da e' por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	5,400	5,750	6,167	7,800	0,922
ShamTF	5,600	6,200	6,240	7,300	0,643
EAO	3,700	5,650	5,550	6,700	1,095
EAO TF	4,200	5,000	5,400	7,200	1,187

A Tabela 12 contém as medidas descritivas da *Velocidade de deslocamento da parede do ventrículo esquerdo durante a fase inicial da diástole* (e'), em cada grupo do experimento. Ratos induzidos à estenose aórtica, submetidos ou não ao treinamento físico, resultaram em valores da velocidade média de deformação inferior quando comparados aos ratos Sham.

Tabela 13: Medidas descritivas da E/e' por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	10,28	13,90	13,80	16,27	2,26
ShamTF	10,25	14,64	13,89	15,75	2,15
EAO	19,60	22,17	23,12	27,82	3,34
EAO TF	14,85	23,69	22,58	26,84	4,75

Ponderando a velocidade do fluxo átrio ventricular durante a fase inicial da diástole normalizado, pela velocidade de deformação da parede ventricular também durante a fase inicial da diástole (variável E/e') e realizando as medidas descritivas em cada grupo do experimento, têm-se os valores da Tabela 13. Observa-se que ratos induzidos à estenose aórtica apresentaram expressiva elevação nos valores dessa variável salientando que o valor mínimo do grupo EAO ultrapassou os valores máximos dos grupos Sham e ShamTF.

Na sequência, são apresentadas as tabelas que contém as medidas descritivas do grupo de variáveis do cardiomiócito isolado.

Tabela 14: Medidas descritivas da VMaxE por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	190,7	225,6	245,1	335,8	52,1
ShamTF	183,6	242,4	260,4	321,0	59,5
EAO	127,1	158,4	164,0	222,2	34,7
EAO TF	212,8	228,5	237,7	296,2	30,1

A Tabela 14 apresenta as medidas relativas à *Velocidade máxima de encurtamento da célula* (VMaxE) em cada grupo do experimento. Os valores médios da velocidade apresentaram-se menores quando os ratos foram submetidos ao processo cirúrgico com implantação do clipe acima da válvula aórtica. No grupo de

ratos induzidos à estenose aórtica e submetidos ao protocolo de treinamento físico o valor médio aproximou-se do valor do grupo Sham.

Tabela 15: Medidas descritivas da VMeEP por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	98,80	118,70	128,20	189,90	32,20
ShamTF	95,41	135,16	136,13	164,16	27,35
EAO	58,33	78,23	80,60	106,56	17,15
EAO TF	102,50	115,40	122,20	157,90	19,88

A Tabela 15 contém as medidas descritivas da *Velocidade média de encurtamento ao pico* (VMeEP) em cada grupo do experimento. Mais uma vez, ratos do grupo EAO mostraram valores numericamente inferiores com respeito a essa variável, se comparados com ratos do grupo Sham. Nota-se ainda que o valor médio da VMeEP no grupo EAO é inferior aos valores mínimos observados nos grupos Sham e ShamTF. Novamente, na atividade física regular encontraram-se as menores discrepâncias, ou seja, houve a aproximação entre alguns indicadores descritivos do grupo EAO TF e Sham.

Tabela 16: Medidas descritivas da FEn por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	6,060	7,855	7,967	9,998	1,437
ShamTF	6,944	7,368	8,070	10,210	1,346
EAO	4,810	6,100	6,364	8,551	1,347
EAO TF	7,387	8,582	8,545	9,456	0,681

As medidas descritivas da *Fração de encurtamento* (FEn), separadas por grupo do experimento, encontram-se na Tabela 16. Novamente, ratos do grupo EAo apresentaram valores reduzidos nessa variável, comparados aos grupos de animais Sham. Entretanto, a indução à estenose aórtica combinada com o treinamento físico (grupo EAoTF) resultou em valor da FEn média superior aos animais Sham e ShamTF.

Tabela 17: Medidas descritivas do TEMeP por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	42,97	46,64	46,10	48,56	2,06
ShamTF	42,79	45,15	46,51	51,07	3,39
EAo	46,97	55,27	55,89	68,76	7,58
EAoTF	46,94	53,98	52,63	58,69	4,43

Na Tabela 17, encontram-se os valores descritivos do *Tempo de encurtamento até 50% do pico* (TEMeP) em cada grupo do experimento. De uma maneira geral, nota-se que ratos induzidos à estenose aórtica (grupos EAo e EAoTF) exibiram valores médios superiores, comparados aos ratos Sham e ShamTF. Entretanto, essa diferença foi menor no grupo de animais submetidos a atividade física regular.

Tabela 18: Medidas descritivas da VMaxR por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	174,2	191,0	218,0	354,6	68,2
ShamTF	157,4	232,4	235,0	302,6	52,7
EAo	106,8	183,8	171,5	239,0	47,1
EAoTF	249,0	263,1	264,2	291,3	15,4

As medidas descritivas da *Velocidade máxima relativa* (VMaxR) em cada grupo do experimento são apresentadas na Tabela 18. Ratos induzidos à estenose aórtica apresentaram valor médio ligeiramente inferior, exceto quando submetidos ao protocolo de treinamento físico, os quais apresentaram valor da VMaxR média superior aos valores dos grupos Sham e ShamTF.

Tabela 19: Medidas descritivas do TRMeR por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	134,8	186,1	184,7	230,4	32,9
ShamTF	156,5	162,4	172,2	211,2	22,7
EAO	183,0	214,3	226,4	285,3	41,4
EAO TF	157,6	198,8	192,3	228,8	26,6

Por fim, a Tabela 19 contém os valores descritivos da variável *Tempo relativo até 50% do repouso* (TRMeR) por grupo. Nota-se que ratos do grupo EAO mostraram valores elevados nessa variável comparados aos ratos do grupo Sham. Novamente, a introdução do treinamento físico reduziu a discrepância entre os valores descritivos observados nos grupos EAO e Sham.

4.1.1 Análise de Correlação Canônica

Nesta seção, são mostrados os resultados da análise de correlação canônica no experimento *Eco - Cardiomiócito*. Inicialmente, têm-se as matrizes de correlações entre as variáveis do mesmo conjunto, e em seguida a matriz de correlações entre as variáveis considerando o cruzamento dos conjuntos.

Com relação às variáveis do ecocardiograma, observa-se na Tabela 20 que a variável AE apresentou alta correlação positiva (acima de 0,86) com as variáveis AE/Ao, Onda E, E/e' e E/A e alta correlação negativa (abaixo de -0,73) com VEPP e FEj. Como consequência da forte correlação (0,97) entre AE e AE/Ao, justificada pela relação direta existente entre tais variáveis, AE/Ao está do mesmo

modo correlacionada com as variáveis mencionadas anteriormente. Além disso, também pela existência de relação direta entre Onda E, E/A e E/e', essas variáveis apresentaram valores de correlação, duas a duas, acima de 0,76. Em se tratando da variável VEPP, ademais das correlações já mencionadas a respeito dessa variável, ela também está associada inversamente com Onda E, E/A e E/e' e diretamente com FEj, que, por sua vez, apresentou forte correlação negativa com DDVE (-0.80).

Tabela 20: Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do ecocardiograma.

	FC	DDVE	AE	AE/Ao	PEMe	Onda E	E/A	ERVE	VEPP	FEj	e'	E/e'
FC	36,37*	-0,16	0,18	0,21	-0,29	0,36	0,27	0,19	-0,21	-0,13	0,60	-0,11
DDVE		1,03	0,61	0,54	-0,43	0,53	0,53	-0,05	-0,59	-0,80	-0,10	0,46
AE			1,58	0,97	-0,56	0,92	0,86	0,62	-0,87	-0,73	-0,27	0,87
AE/Ao				0,31	-0,52	0,88	0,85	0,65	-0,85	-0,69	-0,21	0,82
PEMe					3,55	-0,50	-0,47	-0,09	0,41	0,67	-0,10	-0,37
Onda E						25,02	0,85	0,53	-0,80	-0,61	-0,07	0,78
E/A							2,20	0,51	-0,80	-0,54	-0,20	0,76
ERVE								0,20	-0,65	-0,26	-0,43	0,68
VEPP									16,59	0,78	0,30	-0,79
FEj										0,08	0,06	-0,51
e'											1,00	-0,65
E/e'												5,56

* Desvios padrão na diagonal principal

Tabela 21: Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do cardiomiócito isolado.

	VMaxE	VMeEP	FEn	TEMeP	VMaxR	TRMeR
VMaxE	56,55*	0,97	0,85	-0,61	0,84	-0,59
VMeEP		31,83	0,75	-0,67	0,85	-0,73
FEn			1,44	-0,26	0,78	-0,20
TEMeP				6,21	-0,37	0,76
VMaxR					57,85	-0,61
TRMeR						36,16

* Desvios padrão na diagonal principal

Considerando agora as variáveis do cardiomiócito isolado, a Tabela 21 mostra que a mais forte associação linear nesse conjunto de variáveis foi entre *Velocidade máxima de encurtamento da célula* (VMaxE) e *Velocidade média de encurtamento ao pico* (VMeEP), com valor 0,97. Em resumo, as variáveis VMaxE, VMeEP, FEn e VMaxR estão todas relacionadas diretamente, duas a duas, com valores acima de 0,75. Paralelamente, a variável TEMeP se mostrou correlacionada positivamente (0,76) com TRMeR e essa, por sua vez, inversamente com VMeEP (-0,73).

Tabela 22: Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado.

	VMaxE	VMeEP	FEn	TEMeP	VMaxR	TRMeR
FC	-0,14	-0,08	-0,08	0,15	-0,01	<-0,01
DDVE	-0,32	-0,39	-0,15	0,52	-0,09	0,31
AE	-0,49	-0,54	-0,15	0,83	-0,11	0,54
AE/Ao	-0,51	-0,56	-0,14	0,79	-0,12	0,51
PEMe	0,26	0,27	0,13	-0,38	0,09	-0,24
Onda E	-0,46	-0,52	-0,17	0,83	-0,11	0,53
E/A	-0,48	-0,54	-0,15	0,79	-0,16	0,58
ERVE	-0,35	-0,37	-0,12	0,44	-0,06	0,36
VEPP	0,52	0,57	0,24	-0,69	0,16	-0,48
FEj	0,39	0,43	0,21	-0,51	0,10	-0,26
e'	0,13	0,15	0,06	-0,18	0,02	-0,23
E/e'	-0,49	-0,54	-0,22	0,74	-0,15	0,56

Por fim, analisando as correlações entre as variáveis do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado contidas na Tabela 22, notou-se que a única variável do cardiomiócito isolado fortemente correlacionada (acima de 0,74) com variáveis do ecocardiograma foi o *Tempo de encurtamento até 50% do pico* (TEMeP) que apresentou relação com AE e, conseqüentemente, com todas as variáveis também relacionadas com AE (AE/Ao, Onda E, E/A e E/e').

A partir das matrizes de correlações apresentadas, encontraram-se os seis pares de variáveis canônicas e respectivas correlações canônicas. Esses valores, acompanhados dos correspondentes autovalores e dos resultados do teste estatístico de significância apresentado na Seção 3.2.1, foram dispostos na Tabela 23.

A normalidade multivariada dos dados foi verificada visualmente por meio dos gráficos de probabilidade *QQ Plot* dispostos no Apêndice (Figura 19). No conjunto de variáveis mensuradas a partir do ecocardiograma, com respeito às distâncias referentes a ratos Sham (pontos verdes e azuis), excetuando-se as duas menores distâncias, observou-se uma tendência das demais a se alinharem ao redor da bissetriz, sugerindo aderência à distribuição normal multivariada. Com relação ao conjunto de dados do cardiomiócito isolado, apesar de alguns pontos se afastarem um pouco da bissetriz, houve um indicativo de certa aderência dos dados à distribuição normal multivariada.

Tabela 23: Autovalor, correlação canônica e respectivo resultado do teste de significância.

Pares de variáveis canônicas	Autovalor	Correlação Canônica	Estatística do teste	gl	Valor p
(u_1, v_1)	0,961	0,980	82,92	72	0,17
(u_2, v_2)	0,724	0,851	42,44	55	0,89
(u_3, v_3)	0,674	0,821	26,36	40	0,95
(u_4, v_4)	0,447	0,669	12,34	27	0,99
(u_5, v_5)	0,248	0,498	4,93	16	0,99
(u_6, v_6)	0,103	0,321	1,36	7	0,99

Embora a correlação canônica do primeiro par de variáveis (u_1, v_1) ser 0,98, sua significância não foi comprovada pelo teste estatístico, possivelmente devido à influência do tamanho amostral no cálculo da estatística do teste. Consequentemente, nenhuma outra correlação canônica deve apresentar significância estatística, como verificado na sequência. Dessa forma, a análise do gráfico de dispersão formado

pelo primeiro par de variáveis canônicas e suas correlações com as variáveis originais padronizadas será considerada apenas como caráter exploratório e não comprobatório.

Pelo diagrama de dispersão das observações nos eixos canônicos (u_1, v_1) apresentado na Figura 1, tornou-se possível notar que o primeiro quadrante contém apenas ratos induzidos à estenose aórtica e que alguns outros animais com essa característica, se misturaram aos demais no terceiro quadrante. A análise dos coeficientes das variáveis canônicas e das correlações entre o primeiro par de variáveis canônicas e as variáveis originais padronizadas, tanto do ecocardiograma quanto do cardiomiócito isolado, contidas na Tabela 24 e representadas nas Figuras 2 e 3, ajudam na compreensão da particular disposição dos animais nesse gráfico de correlações.

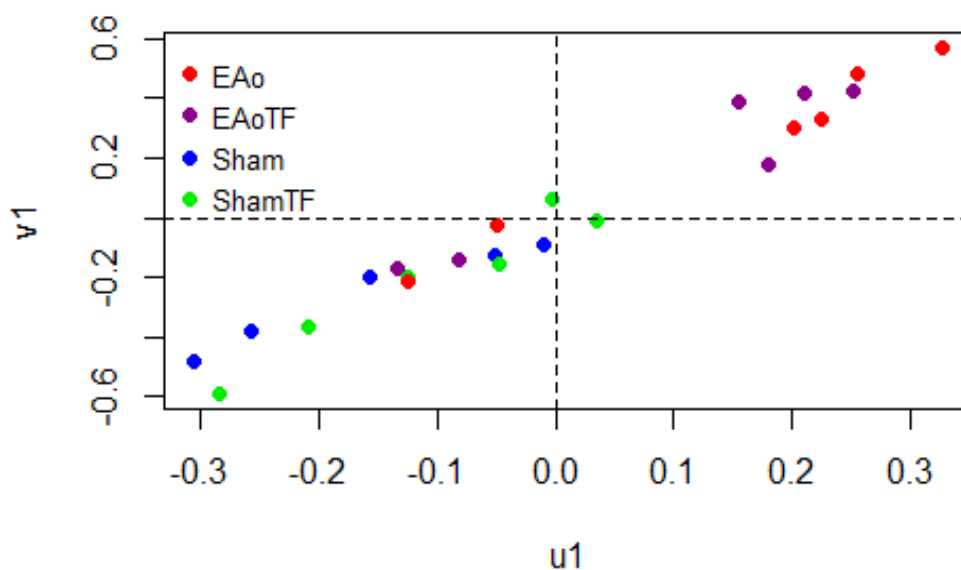


Figura 1 - Gráfico de dispersão do primeiro par de variáveis canônicas padronizadas por grupo.

A formação do eixo u_1 deu-se pela combinação linear das variáveis do cardiomiócito isolado, destacando-se, principalmente, o contraste entre as variáveis VMaxE e VMeEP. Já o eixo v_1 , formado pela combinação linear das variáveis do ecocardiograma, caracterizou-se pelo contraste principalmente entre o *Diâmetro do átrio* (AE) e o *Diâmetro do átrio ponderado pelo diâmetro da aorta* (AE/Ao). Cabe ressaltar que, embora os coeficientes equivalentes a essas variáveis apresentem sinais opostos, a forte correlação existente entre elas não permite que, nesse conjunto de dados, uma observação tenha alto valor de AE e baixo de AE/Ao. Com isso, a interpretação da dispersão dos pontos nos eixos canônicos (u_1, v_1) faz-se pela análise das associações das variáveis originais padronizadas com as variáveis canônicas apresentadas na Tabela 24 e também nas Figuras 2 e 3, mostradas na sequência.

Tabela 24: Coeficientes canônicos do par (u_1, v_1) , associações, variância compartilhada e índice de redundância entre as variáveis canônicas e as variáveis originais do cardiomiócito e do ecocardiograma.

Conjunto de variáveis	Variável	Coefficiente	Associação	Associação cruzada	Variância compartilhada	Índice de redundância	
Ecocardiograma	FC	-0,279	-0,005	-0,005	< 0,000	< 0,000	
	DDVE	-0,232	0,696	0,683	0,485	0,466	
	AE	0,652	0,858	0,841	0,736	0,707	
	AE/Ao	-0,495	0,804	0,788	0,646	0,621	
	PEMe	0,145	-0,357	-0,350	0,127	0,122	
	Onda E	0,179	0,868	0,851	0,754	0,724	
	v_1	E/A	0,235	0,781	0,766	0,610	0,586
	ERVE	-0,045	0,389	0,381	0,151	0,145	
	VEPP	-0,001	-0,768	-0,753	0,590	0,567	
	FEj	-0,220	-0,650	-0,637	0,422	0,406	
	e'	0,184	-0,170	-0,167	0,029	0,028	
	E/e'	-0,073	0,745	0,730	0,554	0,533	
Global					0,425	0,409	
Cardiomiócito	VMaxE	0,661	-0,387	-0,380	0,150	0,144	
	VMeEP	-0,700	-0,496	-0,486	0,246	0,236	
	FEn	-0,103	-0,095	-0,093	0,009	0,009	
	u_1	TEMeP	0,195	0,849	0,832	0,720	0,692
	VMaxR	0,098	-0,097	-0,095	0,009	0,009	
	TRMeR	-0,120	0,555	0,544	0,308	0,296	
Global					0,240	0,231	

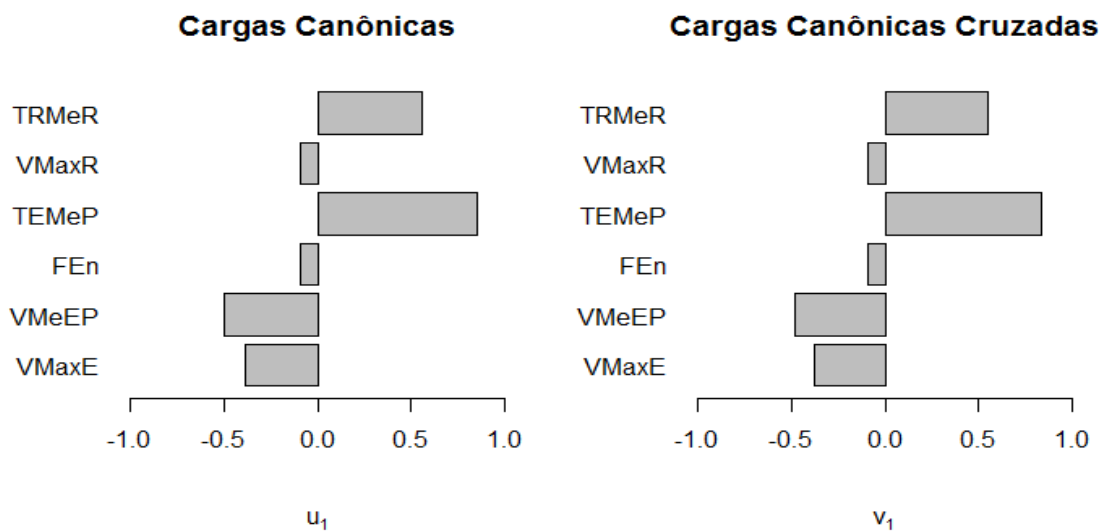


Figura 2 - Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1), com cada variável do cardiomiócito isolado padronizada.

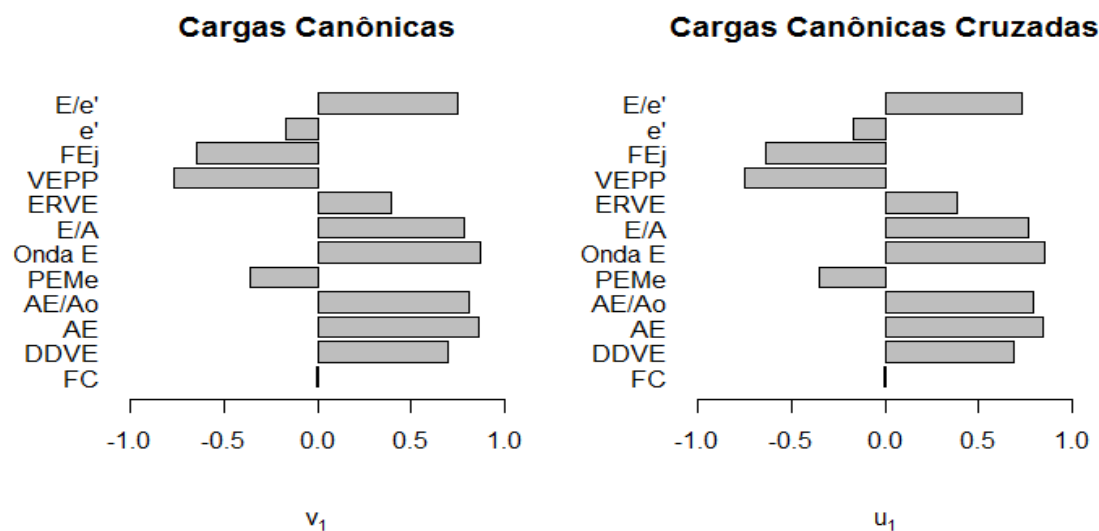


Figura 3 - Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1), com cada variável do ecocardiograma padronizada.

Analisando as associações entre as variáveis padronizadas do cardiomiócito isolado e as variáveis canônicas u_1 e v_1 , observou-se que as variáveis TRMeR e TEMeP apresentaram as maiores correlações, ambas positivas, e VMaxE e VMeEP exibiram correlações negativas de menor intensidade. Portanto, uma observação que resultou alto valor nos eixos (u_1, v_1) , como ocorreu com animais induzidos à estenose aórtica, foi consequência de valores altos para TEMeP e TRMeR e baixos para VMeEP e VMaxE. Em contraposição, observações que resultaram valores baixos nesse eixo, neste caso animais Sham, foram reflexos de menores valores para TEMeP e TRMeR e maiores para VMeEP e VMaxE. Sendo assim, a remodelação cardíaca acarretou nesses animais elevação das variáveis TEMeP e TRMeR e diminuição da VMeEP e da VMaxE.

Por sua vez, considerando as variáveis mensuradas por meio do ecocardiograma, notou-se na Figura 3 que a maioria delas apresentou correlação de moderada a forte com as variáveis canônicas u_1 e v_1 , destacando-se as variáveis AE, AE/Ao e Onda E. Como resultado dessas associações, tem-se que, observações com valores altos nos eixos são reflexos de valores altos nas variáveis associadas positivamente com u_1 e v_1 (DDVE, AE, AE/Ao, Onda E, E/A e E/e') e valores baixos para FEj e VEPP. Portanto, tendo-se em vista que todas as observações dispostas no primeiro quadrante da Figura 1 referem-se a animais induzidos à estenose aórtica, pode-se dizer que a patologia se caracterizou, principalmente, pela elevação no AE e em todas as variáveis a ela associadas positivamente e diminuição na FEj e na VEPP.

Com a finalidade de identificar o quanto da variabilidade presente em cada variável foi captada pelas variáveis canônicas, calcularam-se a variância compartilhada e o índice de redundância, individualizados por variáveis, como apresentados na Tabela 24, e também de uma maneira global. A variável canônica u_1 resumiu aproximadamente 24% da variabilidade referente às variáveis do cardiomiócito (variância compartilhada) e 40,9% da variabilidade do ecocardiograma (índice de redundância). Especificamente, a variável TEMeP foi a que mais contribuiu para a variância compartilhada global (72%) e as variáveis AE (70,7%) e Onda E (72,4%)

as que mais contribuíram para o índice de redundância. Já a variável canônica v_1 captou 42,5% da variabilidade referente às variáveis do ecocardiograma e 23,1% das do cardiomiócito. Novamente, as variáveis de mais impacto foram TEMeP (69,2%), agora para o índice de redundância, e AE (73,6%) e Onda E (75,4%), para a variância compartilhada.

4.1.2 Análise de Componentes Principais

A partir da matriz de correlação entre todos os pares de variáveis medidas no experimento *Eco - Cardiomiócito* (12 do ecocardiograma e seis do cardiomiócito isolado), foram obtidos os 18 autovalores e seus respectivos autovetores para a análise de componentes principais. A Tabela 25 contém apenas os autovalores superiores à unidade e as respectivas porcentagens de variâncias explicadas. Dos 18 autovalores, resultaram apenas os quatro primeiros maiores que a unidade, os quais explicam juntos mais de 85% da variabilidade total dos dados.

Tabela 25: Autovalores e proporções de variâncias explicadas.

	Autovalor	Variância Explicada (%)	Variância Acumulada (%)
λ_1	9,134	50,74	50,74
λ_2	2,790	15,50	66,24
λ_3	1,995	11,08	77,32
λ_4	1,456	8,09	85,41

Como estabelecido na Seção 3.2.2, foram contemplados para a análise de componentes principais o menor número destes, que captem juntos pelo menos 70% da variância total. Sendo assim, tomaram-se os três primeiros componentes principais formados pelos coeficientes dos autovetores respectivos aos autovalores λ_1 , λ_2 e λ_3 dispostos na Tabela 26.

Os coeficientes que compõem o primeiro componente principal (CP1) permitem identificar uma mistura (“pool”) de variáveis do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado, destacando-se o contraste entre a soma das variáveis DDVE, AE,

AE/Ao, Onda E, E/A, E/e', TEMeP e TRMeR e a soma de VEPP, FEj, VMaxE e VMeEP. O segundo componente (CP2), por sua vez, representou basicamente o conjunto de variáveis mensuradas a partir do isolamento do cardiomiócito, destacando-se o somatório das variáveis VMaxE, VMeEP, FEn e VMaxR. Por fim, o terceiro componente principal (CP3) caracterizou-se pelo contraste entre a soma das variáveis FC e e' e a soma das PEMe, ERVE e E/e'. Vale ressaltar que os coeficientes de maior impacto na formação do CP1 foram os mesmos, em se tratando da formação do par de variáveis canônicas (u_1, v_1) , apresentado na Seção 4.1.1.

Tabela 26: Coeficientes dos três primeiros componentes principais.

Variável	CP1	CP2	CP3
FC	0,0582	-0,0452	0,5333
DDVE	0,2027	-0,1100	0,0802
AE	0,3102	-0,1817	-0,0053
AE/Ao	0,3027	-0,1660	0,0160
PEMe	-0,1769	0,1280	-0,3183
Onda E	0,2916	-0,1565	0,1152
E/A	0,2872	-0,1299	0,0357
ERVE	0,1977	-0,0915	-0,2390
VEPP	-0,2943	0,1265	0,0194
FEj	-0,2390	0,1466	-0,1850
e'	-0,0925	0,0343	0,6302
E/e'	0,2848	-0,1089	-0,2922
VMaxE	-0,2402	-0,3935	-0,0385
VMeEP	-0,2575	-0,3641	-0,0065
FEn	-0,1320	-0,4603	-0,0698
TEMeP	0,2907	0,0088	-0,0005
VMaxR	-0,1336	-0,5287	-0,0306
TRMeR	0,2292	0,1724	-0,1068

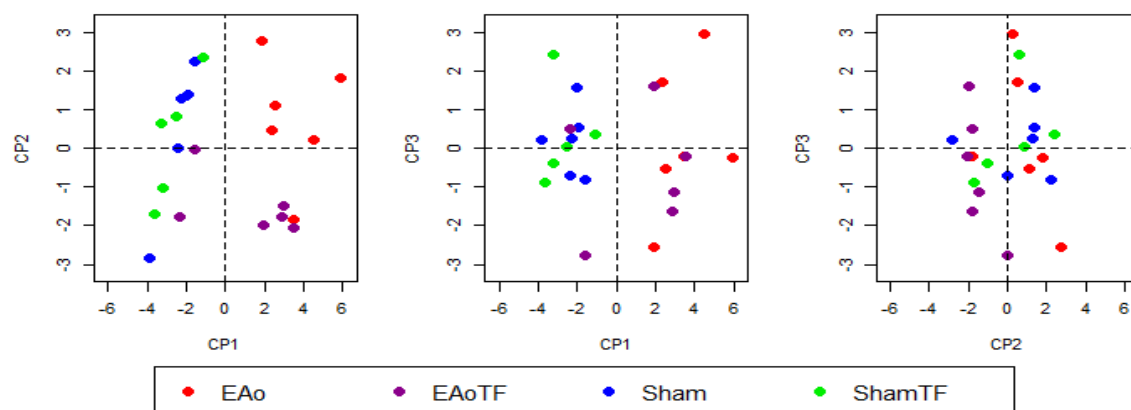


Figura 4 - Dispersão das observações nos componentes principais segundo grupos.

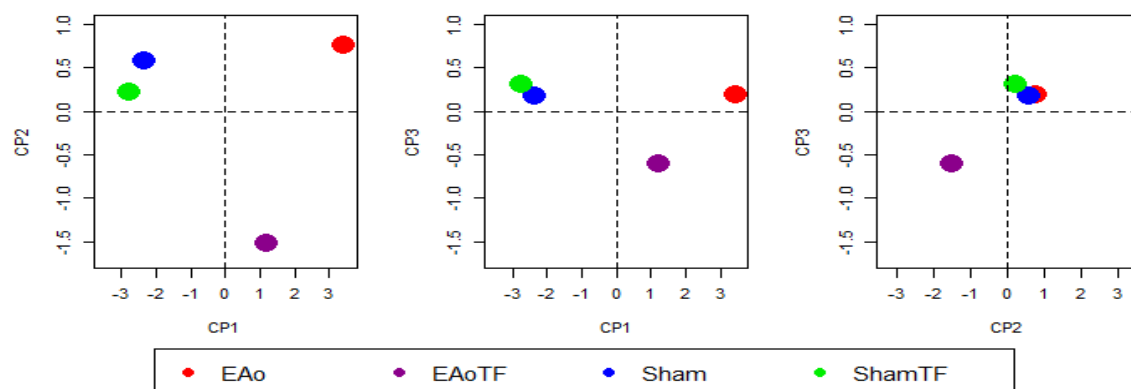


Figura 5 - Dispersão das médias dos grupos nos componentes principais.

A Figura 4 mostra a dispersão bidimensional das observações nos eixos referentes aos três primeiros componentes principais. Nos gráficos com eixos horizontais formados pelo CP1, houve a evidente separação entre os animais com e sem indução à estenose aórtica em que animais Sham resultaram valores negativos e, em contrapartida, animais EAo, salvos dois destes do grupo EAoTF, resultaram valores positivos, ou seja, tem-se CP1 como um eixo de diferenciação patológica.

Para entender essa particular disposição dos pontos, devem-se ter em vista os coeficientes que formam o CP1, a matriz de correlações entre todas as va-

riáveis e também considerar as características dos animais sem a introdução do clipe (Sham) como de animais saudáveis (sem a patologia em questão). Assim sendo, pode-se dizer que os animais EAo apresentaram valores acima da média no CP1 pelo fato da indução à estenose aórtica ter provocado: elevação no *Diâmetro do átrio esquerdo* (AE) e, conseqüentemente, elevação dos valores de todas as variáveis a ela correlacionadas positivamente (AE/Ao, Onda E, E/A e E/e'); diminuição da *Fração de ejeção* (FEj) e da *Velocidade de encurtamento da parede posterior* (VEPP); aumento no *Tempo de encurtamento até 50% do pico* (TEMeP) e no *Tempo relativo até 50% do repouso* (TRMeR); e diminuição na *Velocidade máxima de encurtamento da célula* (VMaxE) e também na *Velocidade média de encurtamento ao pico* (VMeEP).

Devido à dificuldade de captar com nitidez alguma tendência na dispersão dos grupos em relação aos componentes principais 2 e 3 nos gráficos da Figura 4, calcularam-se as médias de cada grupo e as mesmas foram plotadas conforme a Figura 5. Nesse sentido, conseguiu-se observar um maior distanciamento do grupo EAoTF em relação aos demais considerando o eixo formado pelo CP2. Retomando-se os coeficientes da Tabela 26, notou-se que as variáveis que mais contribuem para a formação desse eixo foram VMaxE, VMeEP, FEn e VMaxR, todas obtidas pelo isolamento do cardiomiócito. O afastamento do grupo EAoTF em relação ao EAo e a proximidade dos grupos Sham e ShamTF indicam interação entre a patologia e o treinamento físico, acarretando nas possíveis modificações cardiológicas manifestadas principalmente nas variáveis acima citadas.

Ainda na Figura 5, a evidente proximidade das médias dos grupos Sham e ShamTF, nos três gráficos, indicou-se que, de uma maneira geral, o treinamento físico não conseguiu provocar alterações cardiológicas em animais considerados saudáveis, corroborando com a literatura.

Por fim, calcularam-se as distâncias de Mahalanobis entre os pares de grupos que apresentavam uma característica em comum, como mostra a Figura 6. Uma vez que não foi possível verificar a significância dessas distâncias, devido ao baixo tamanho amostral de cada grupo, essa análise foi considerada apenas no

sentido exploratório e não comprobatório. A maior distância observada foi entre os grupos Sham e EAo, evidenciando-se os efeitos causados pela remodelação cardíaca. Todavia, essa distância diminuiu consideravelmente quando aplicado o treinamento físico nos animais (distância entre ShamTF e EAoTF), revelando o efeito benéfico dessa prática no contexto da remodelação. Observou-se, ainda, que o treinamento físico distanciou em maior proporção animais induzidos à estenose em comparação aos animais Sham. Vale ressaltar ainda que o baixo valor da distância de Mahalanobis entre os grupos Sham e ShamTF corroborou com a proximidade entre esses grupos na visão euclidiana, apresentada na Figura 5, indicando que, mesmo por diferentes métricas, os resultados se assemelharam.

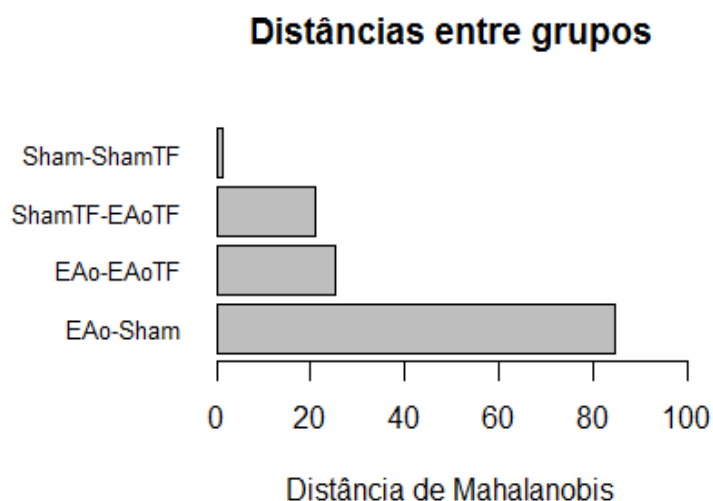


Figura 6 - Gráfico de barras das distâncias de Mahalanobis entre grupos.

4.1.3 Análise Fatorial

A pressuposição da presença de correlação significativa entre as variáveis, essencial para a análise fatorial, foi verificada mediante o teste de Bartlett ($p < 0,001$). Na sequência, por meio do coeficiente KMO, selecionaram-se as variáveis mais adequadas para esse procedimento de análise estatística como descrito na

Seção 3.2.3. Dessa forma, foram excluídas da análise fatorial as variáveis de menores coeficientes KMO individualizados, que foram FC(0,14), e'(0,23) e PEMe(0,46), resultando o valor 0,79 para o coeficiente KMO global e maior que 0,50 para o mesmo, individualizado para as demais variáveis em estudo.

A Figura 7 mostra os valores das correlações positivas e negativas entre os pares de variáveis selecionadas pelo KMO para a análise fatorial, complementados com as cores azul e vermelho, respectivamente, de modo que quanto maior é a intensidade da cor, maior é o grau de associação entre as variáveis.

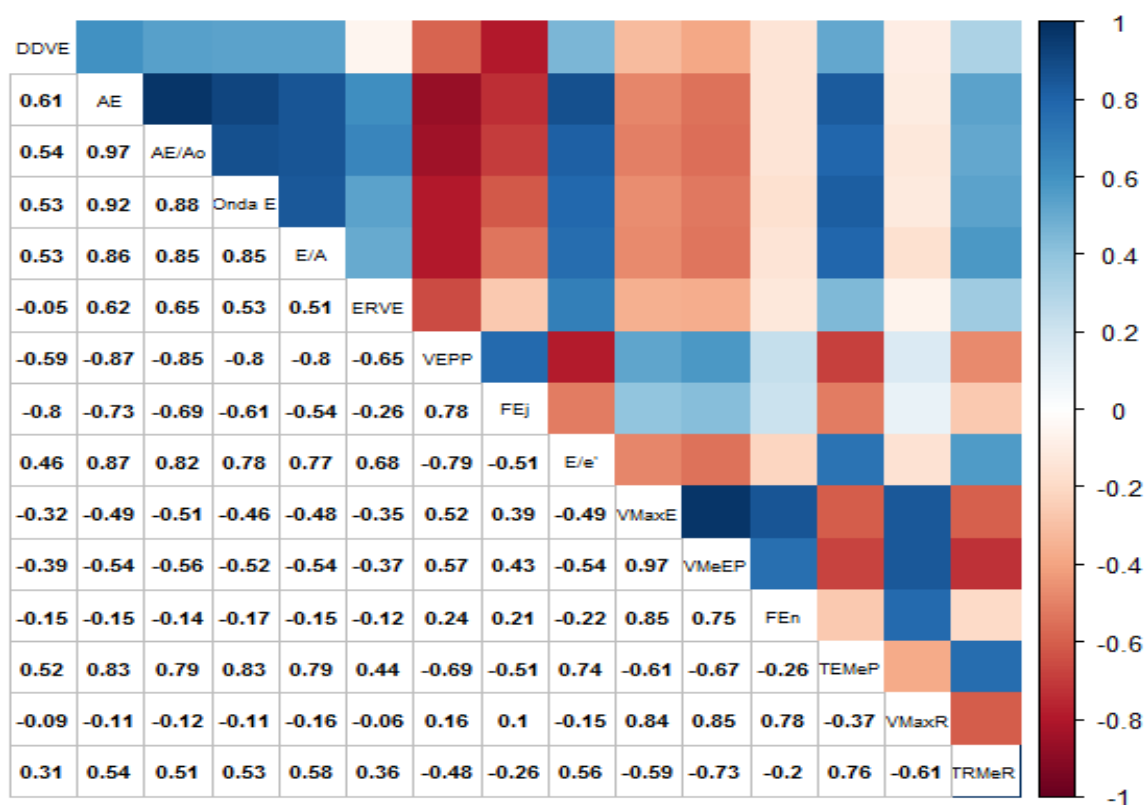


Figura 7 - Gráfico de correlação entre os pares de variáveis utilizadas na AF.

Como já foi discutido anteriormente, houve forte associação positiva entre as variáveis AE, AE/Ao, Onda E, E/A e E/e' do ecocardiograma e também entre as variáveis VMaxE, VMeEP, FEn e VMaxR do cardiomiócito isolado. Por outro lado, encontraram-se associadas negativamente com as variáveis anteriormente citadas do ecocardiograma, VEPP e FEj. Determinou-se, ainda, uma associação negativa, de fraca a moderada, entre os pares de variáveis formados por VMaxE, VMeEP, FEn e VMaxR do cardiomiócito e AE, AE/Ao, Onda E, E/A e ERVE, do ecocardiograma.

Tabela 27: Cargas fatoriais, comunalidade, autovalores e percentual de explicação da variabilidade total.

Variável	Carga fatorial			Comunalidade
	F1	F2	F3	
DDVE	0,216	-0,119	-0,925	0,916
AE	0,863	-0,117	-0,458	0,969
AE/Ao	0,865	-0,128	-0,396	0,922
Onda E	0,819	-0,131	-0,402	0,851
E/A	0,804	-0,163	-0,364	0,806
ERVE	0,850	-0,073	0,258	0,794
VEPP	-0,775	0,179	0,461	0,844
FEj	-0,392	0,116	0,819	0,839
E/e'	0,861	-0,177	-0,222	0,823
VMaxE	-0,344	0,902	0,168	0,961
VMeEP	-0,409	0,876	0,202	0,976
FEn	0,020	0,876	0,102	0,779
TEMeP	0,739	-0,373	-0,320	0,788
VMaxR	-0,012	0,972	-0,032	0,946
TRMeR	0,565	-0,535	-0,049	0,607
Autovalor	6,236	3,891	2,691	
% Acumulada	41,6	67,5	85,5	

Pelo método de componentes principais para estimação dos fatores, constatou-se que os três primeiros, representados nos autovalores maiores que a unidade, explicam juntos mais de 85% da variabilidade total dos dados. As cargas fatoriais de cada fator selecionado e as comunalidades referentes a cada variável encontram-se na Tabela 27.

Verificou-se que, com exceção da comunalidade respectiva à variável TRMeR (60,7%), todas as demais foram superiores a 77%, evidenciando-se que os três fatores expressaram satisfatoriamente o comportamento dessas variáveis.

Na sequência, consideraram-se as cargas fatoriais obtidas a partir da rotação Varimax dos fatores estimados, tendo no primeiro fator (F1) mais de 41% da variabilidade dos dados, o qual representa uma média global entre a maioria das variáveis do ecocardiograma e duas do cardiomiócito isolado (TEMeP e TRMeR), destacando-se o contraste entre a variável *Velocidade de encurtamento da parede posterior* (VEPP) e as variáveis correlacionadas positivamente (AE, AE/Ao, Onda E, E/A, ERVE e E/e' do ecocardiograma e TEMeP e TRMeR do cardiomiócito isolado). O segundo fator, por sua vez, caracterizou-se principalmente pelo “pool” das variáveis do cardiomiócito isolado que apresentaram associação positiva duas a duas. Por fim, o terceiro fator expressou o contraste entre as variáveis DDVE e FEj mensuradas por meio do ecocardiograma.

Em suma, dois fatores (F2 e F3) expressaram naturezas específicas do conjunto de variáveis, sendo F2 relacionado ao cardiomiócito e F3, ao ecocardiograma. O primeiro fator, o mais expressivo para a porcentagem de variação acumulada da informação dos dados, consistiu na miscigenação dos dois conjuntos.

As Figuras 8 e 9 apresentam os gráficos de dispersão bidimensionais das observações e das médias de cada grupo nos eixos referentes aos fatores respectivamente. De maneira geral, em todos os gráficos ficou evidente a separação entre animais com e sem implantação do clipe e também a proximidade dos animais Sham e ShamTF, resultado este que corrobora com os obtidos por meio da análise de componentes principais e correlação canônica, apresentados anteriormente.

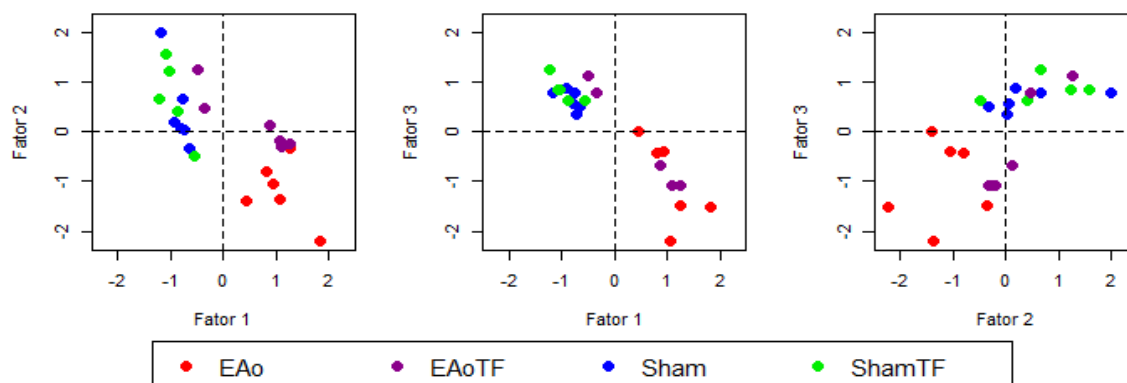


Figura 8 - Dispersão das observações nos fatores segundo grupos.

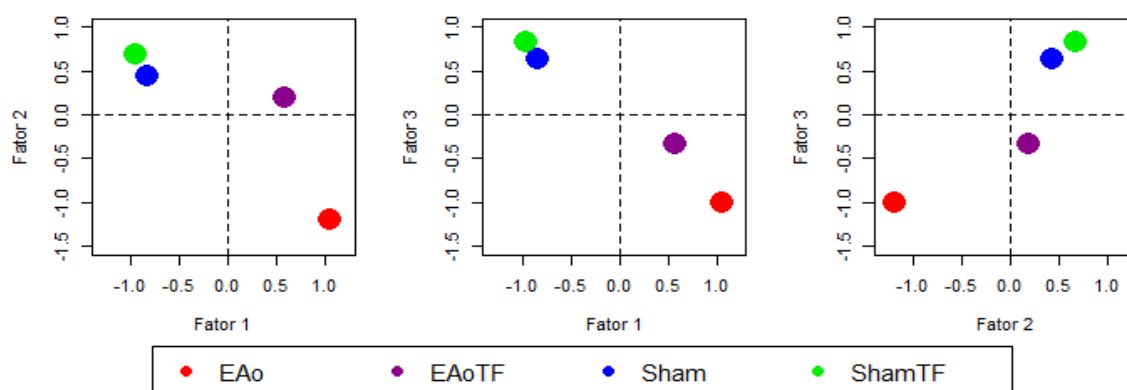


Figura 9 - Dispersão das médias dos grupos nos fatores.

Especificamente, a dispersão com relação ao Fator 1 mostrou que todos os animais Sham tiveram resposta negativa e animais EAo, em sua maioria, resposta positiva, excetuando-se dois animais do grupo EAoTF. Esta informação assegura que este fator é um diferenciador da indução à estenose aórtica. Levando-se em consideração as cargas fatoriais mais expressivas em F1 e revendo-se os coeficientes do primeiro componente principal e as variáveis mais associadas com o primeiro par canônico (u_1, v_1) apresentados nas seções anteriores, observou-se concordância nos resultados segundo as três técnicas de análise multivariada em pauta.

A dispersão dos pontos no Fator 2 – fatorial que resume informações pertinentes ao cardiomiócito isolado – retratou a existência de interação entre estenose aórtica e treinamento físico, visto que, submeter animais com remodelação cardíaca ao protocolo de treinamento provocou distanciamento com relação aos demais animais EAo e ausência deste distanciamento entre os grupos Sham e ShamTF. Novamente, ao comparar as cargas fatoriais de maior impacto em F2 com os coeficientes mais expressivos do segundo componente principal apresentado na seção anterior, apesar do sinal inverso, notou-se informação biológica equivalente.

Por fim, o Fator 3, similarmente ao Fator 1, separou animais com e sem implantação do clipe. Tendo em vista que a formação desse fator se dá pelo contraste entre as variáveis DDVE ($-0,925$) e FEj ($0,819$) fica evidente que a indução à estenose aórtica acarretou em aumento no *Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo* (DDVE) e, conseqüentemente, diminuição da *Fração de ejeção* (FEj). Vale ressaltar que para afirmar essa consequência biológica deve-se levar em conta que os animais Sham apresentam características cardiológicas conferentes a animais sadios e também que as variáveis em questão apresentaram forte correlação negativa ($-0,8$).

4.2 Resultados do experimento Eco - Músculo Papilar

As medidas descritivas (mínimo, mediana, média, máximo e desvio padrão) de cada variável do experimento Eco - Músculo Papilar, discriminadas por grupos, foram apresentadas nas tabelas decorrentes ($n_{Sham} = 24$, $n_{ShamTF} = 18$, $n_{EAo} = 17$, $n_{EAoTF} = 21$).

Tabela 28: Medidas descritivas da FC por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	225,0	325,0	307,4	386,0	50,9
ShamTF	232,0	275,5	286,4	369,0	33,8
EAo	239,0	301,0	292,9	353,0	29,6
EAoTF	254,0	312,0	305,8	368,0	33,4

A Tabela 28 contém os valores descritivos da *Frequência cardíaca* (FC) em cada grupo do experimento e nestes não se observaram valores diferenciados tanto na indução à estenose aórtica, quanto na submissão ao treinamento físico.

Tabela 29: Medidas descritivas do DDVE por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	6,640	7,410	7,535	9,450	0,589
ShamTF	6,900	7,660	7,666	8,690	0,412
EAo	5,880	8,430	8,438	10,220	1,176
EAoTF	6,130	7,920	7,969	9,710	0,959

As medidas descritivas do *Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo* (DDVE) foram exibidas na Tabela 29. Notou-se que o grupo de ratos com indução à estenose aórtica apresentou valor médio do DDVE elevado, entretanto, o grupo EAoTF apresentou média mais baixa, ficando mais próxima das médias dos grupos sem a implantação do clipe (Sham e ShamTF).

Tabela 30: Medidas descritivas do AE por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	4,340	4,850	4,887	5,360	0,189
ShamTF	4,600	5,110	5,051	5,620	0,271
EAO	6,640	8,690	8,423	9,450	0,776
EAO TF	6,130	7,410	7,421	8,690	0,799

A Tabela 30 apresenta os valores descritivos do *Diâmetro do átrio esquerdo* (AE). Ratos induzidos à estenose aórtica exibiram valores descritivos consideravelmente elevados do AE, em relação aos ratos dos grupos Sham. No grupo EAO TF observaram-se valor médio um pouco mais baixo, porém, ainda alto, na comparação com o animais sem clipe implantado (Sham e ShamTF).

Tabela 31: Medidas descritivas do AE/Ao por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	1,061	1,186	1,189	1,355	0,069
ShamTF	1,125	1,266	1,273	1,467	0,092
EAO	1,623	2,002	1,968	2,177	0,165
EAO TF	1,533	1,825	1,829	2,136	0,199

Ponderando o diâmetro do átrio esquerdo pelo diâmetro da aorta (variável AE/Ao) e recalculando os valores descritivos para cada grupo do experimento também se observou um expressivo aumento médio nos ratos submetidos à implantação do clipe. Na relação AE/Ao, a atividade física regular aplicada em ratos EAO pouco reduziu o valor médio dessa variável como pode ser observado na Tabela 31.

Tabela 32: Medidas descritivas do PEMe por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	20,75	25,77	26,39	34,33	3,86
ShamTF	16,97	24,97	25,21	35,25	4,64
EAO	18,07	23,59	23,27	33,35	4,52
EAO TF	15,49	23,76	23,18	33,76	3,85

A Tabela 32 contém as medidas descritivas do *Percentual de encurtamento médio* (PEMe), em que ratos induzidos à estenose aórtica exibiram valores médios inferiores comparados aos ratos dos grupos Sham e ShamTF. Além disso, os valores médios dos grupos com a implantação do clipe resultaram bem próximos, independentemente da submissão ou não ao treinamento físico.

Tabela 33: Medidas descritivas da Onda E por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	71,80	86,60	86,68	102,60	7,89
ShamTF	71,80	80,35	81,26	101,90	8,32
EAO	73,60	126,80	124,80	163,50	25,15
EAO TF	76,60	126,80	120,30	161,30	26,04

Os valores descritivos da *Onda E* foram dispostos na Tabela 33. Ratos induzidos à estenose aórtica apresentaram valores médios e desvios padrões extremamente elevados nessa variável, quando comparados aos animais Sham. Observou-se também que os grupos de animais que realizaram atividade física monitorada (ShamTF e EAO TF) resultaram Onda E média inferior àqueles que não realizaram tal atividade (Sham e EAO).

Tabela 34: Medidas descritivas E/A do Repouso por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	1,276	1,495	1,529	1,948	0,173
ShamTF	1,340	1,544	1,595	1,903	0,168
EAO	0,803	5,025	4,777	7,530	1,513
EAO TF	1,292	4,451	3,979	6,387	1,740

A Tabela 34 apresenta as medidas descritivas da razão entre a *Onda E* e a *Onda A* (E/A). Novamente, os grupos de ratos com clipe acima da válvula aórtica exibiram valores médios extremamente elevados em comparação aos ratos sem clipe, embora a média do grupo com treinamento (EAO TF) seja levemente inferior ao do grupo sem treinamento (EAO). Em relação a variabilidade dos dados, notaram-se elevados valores dos desvios padrão nos grupos EAO e EAO TF, o que indica uma heterogeneidade bem superior aos animais Sham.

Tabela 35: Medidas descritivas da ERVE por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	0,374	0,437	0,431	0,483	0,034
ShamTF	0,374	0,406	0,411	0,467	0,025
EAO	0,474	0,611	0,651	0,956	0,132
EAO TF	0,474	0,647	0,663	0,962	0,131

As estatísticas descritivas da *Espessura do ventrículo esquerdo relativa ao diâmetro da cavidade* (ERVE) foram organizadas na Tabela 35. Notou-se que os grupos de ratos induzidos à estenose aórtica mostraram valores médios mais elevados para essa variável, em comparação aos grupos com ratos sem a indução. Em ambos grupos, Sham e EAO, verificaram-se respostas semelhantes nos animais submetidos ou não ao protocolo de treinamento físico.

Tabela 36: Medidas descritivas da VEPP por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	30,00	62,50	63,17	84,00	10,60
ShamTF	56,00	62,50	65,22	86,00	8,23
EAO	21,00	40,00	38,47	66,00	11,59
EAO TF	30,00	48,00	47,38	65,00	9,14

A Tabela 36 contém os valores descritivos da *Velocidade de encurtamento da parede posterior* (VEPP) nos quatro grupos do experimento. Os valores médios dos grupos de remodelação cardíaca resultaram expressivamente menores que os dos grupos Sham. Ademais, o treinamento físico modificou claramente os valores médios dos grupos de animais induzidos à estenose aórtica.

Tabela 37: Medidas descritivas da FEj por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	0,842	0,924	0,924	0,963	0,029
ShamTF	0,835	0,919	0,911	0,967	0,038
EAO	0,691	0,886	0,857	0,940	0,079
EAO TF	0,739	0,899	0,892	0,960	0,049

As medidas descritivas da *Fração de ejeção* (FEj), em cada grupo do experimento, foram dispostas na Tabela 37. Observaram-se que, em média, ratos do grupo EAO e EAO TF apresentaram valores inferiores comparados aos ratos dos grupos Sham e ShamTF. No grupo de ratos induzidos à estenose aórtica sob treinamento físico, observou-se uma diminuição da variabilidade em relação aos não treinados.

Tabela 38: Medidas descritivas da e' por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	4,200	6,400	6,300	7,800	0,912
ShamTF	5,000	6,100	6,267	7,400	0,639
EAO	3,800	5,400	5,412	7,400	0,991
EAO TF	3,100	5,400	5,219	7,700	1,284

A Tabela 38 contém os valores descritivos da *Velocidade do deslocamento da parede do ventrículo esquerdo na fase inicial da diástole (e')* em cada grupo do experimento. Mais uma vez os grupos de animais induzidos à estenose aórtica tiveram valores médios inferiores em comparação aos grupos Sham. Além disso, animais que realizaram treinamento físico mostraram valores médios muito próximos dos não treinados.

Tabela 39: Medidas descritivas da E/e' por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	10,19	13,48	14,05	21,69	2,58
ShamTF	10,43	13,54	13,02	14,57	1,19
EAO	13,14	22,48	23,50	37,11	5,45
EAO TF	14,66	22,17	24,15	44,26	7,46

As estatísticas descritivas da *Onda E ponderada pela velocidade do deslocamento da parede do ventrículo esquerdo na fase inicial da diástole (E/e')*, apresentadas na Tabela 39, mostraram que ratos com o clipe acima da válvula aórtica resultaram valores médios claramente maiores em relação aos ratos sem o clipe. Novamente, na comparação entre animais treinados e não treinados nos respectivos grupos, os valores descritivos foram muito próximos.

Na sequência apresentam-se as tabelas com as estatísticas descritivas das variáveis referentes ao músculo papilar.

Tabela 40: Medidas descritivas da TD por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	3,314	6,500	6,517	10,875	1,960
ShamTF	2,621	5,002	5,468	8,488	1,732
EAO	1,461	4,451	4,539	7,532	1,509
EAO TF	1,443	4,264	4,565	8,399	2,141

A Tabela 40 contém os valores descritivos da *Tensão desenvolvida* (TD) em cada grupo do experimento. Grupos de ratos induzidos à estenose aórtica exibiram valores médios menores em comparação aos grupos Sham e ShamTF. Além disso, submeter os animais do grupo EAO a realização do treinamento físico resultou maior variabilidade nas respostas dessa variável.

Tabela 41: Medidas descritivas da TR por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	0,190	0,528	0,599	1,073	0,237
ShamTF	0,227	0,484	0,535	0,886	0,207
EAO	0,272	0,684	0,689	1,251	0,242
EAO TF	0,275	0,618	0,595	1,000	0,209

As medidas descritivas da *Tensão de repouso* (TR) apresentadas na Tabela 41 mostraram um valor médio pouco mais elevado no grupo EAO, em comparação aos demais grupos. Notou-se ainda que o resultado do valor médio referente ao grupo EAO TF foi muito próximo do valor do Sham.

Tabela 42: Medidas descritivas da DP por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	33,48	66,53	68,20	115,67	22,38
ShamTF	26,74	53,64	57,47	90,71	18,70
EAO	10,08	39,10	39,28	61,77	14,52
EAO TF	13,20	32,93	40,93	82,47	21,67

A Tabela 42 contém as estatísticas descritivas da *Derivada positiva* (DP). Os grupos de ratos induzidos à estenose aórtica apresentaram valores descritivos expressivamente inferiores em relação aos ratos Sham, excetuando-se o desvio padrão. Notou-se, ainda, que os valores médios dos grupos EAO e EAO TF resultaram muito próximos e o mesmo não ocorre para os grupos Sham e ShamTF.

Tabela 43: Medidas descritivas da DN por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	11,53	21,57	21,60	35,46	5,95
ShamTF	12,30	18,57	18,54	28,00	4,21
EAO	7,11	18,63	20,32	33,66	7,14
EAO TF	7,48	19,05	20,21	34,25	7,99

Em seguimento, analisando as medidas descritivas da *Derivada Negativa* (DN) dispostas na Tabela 43, observou-se um aumento na variabilidade dos dados referentes aos grupos de ratos com o clipe acima da válvula aórtica em comparação aos grupos de ratos sem o clipe. As medidas descritivas nos animais submetidos à indução da estenose aórtica, quando treinados ou não, foram bastante próximas; proximidade não verificada nos animais Sham e ShamTF.

Tabela 44: Medidas descritivas da TPT por grupos.

Grupos	Medidas Descritivas				
	Mínimo	Mediana	Média	Máximo	Desvio Padrão
Sham	160,0	180,0	190,8	240,0	18,9
ShamTF	160,0	180,0	185,0	220,0	15,1
EAO	180,0	200,0	202,4	240,0	22,5
EAO TF	180,0	200,0	203,8	260,0	24,4

Por fim, a Tabela 44 apresenta as estatísticas descritivas da variável *Tempo para atingir o pico de tensão* (TPT). As respostas médias dos grupos EAO e EAO TF se diferenciaram dos valores médios dos grupos Sham e ShamTF no sentido de mais elevados e o mesmo aconteceu com os desvios padrão.

4.2.1 Análise de Correlação Canônica

Para iniciar o procedimento estatístico multivariado da análise de correlação canônica entre os conjuntos de variáveis do ecocardiograma e do músculo papilar, apresentaram-se as correlações lineares simples entre pares de variáveis dispostas nas tabelas 45, 46 e 47.

Considerando-se as variáveis do ecocardiograma, a maior correlação observada (0,97) foi entre as variáveis AE e AE/Ao, sendo justificada pela relação direta que existe entre essas variáveis. Ainda, a variável AE também mostrou-se fortemente correlacionada com as variáveis E/A e VEPP, sendo essas correlações positiva e negativa, respectivamente. Uma vez que E/A está fortemente correlacionada com AE, é de se esperar que E/A também esteja fortemente correlacionada com AE/Ao. Por fim, também justificada pela relação direta existente entre as variáveis Onda E e E/A, a correlação observada entre essas variáveis foi 0,83 (Tabela 45).

Tabela 45: Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do Ecocardiograma do segundo experimento.

	FC	DDVE	AE	AE/Ao	PEMe	Onda E	E/A	ERVE	VEPP	FEj	e'	E/e'
FC	39,23*	-0,09	-0,02	-0,04	0,29	0,24	0,04	0,11	0,07	0,16	0,34	-0,02
DDVE		0,87	0,46	0,44	-0,38	0,32	0,50	-0,18	-0,64	-0,68	-0,18	0,27
AE			1,60	0,97	-0,35	0,79	0,86	0,63	-0,80	-0,51	-0,38	0,75
AE/Ao				0,37	-0,39	0,75	0,85	0,65	-0,76	-0,51	-0,42	0,76
PEMe					4,34	-0,15	-0,33	-0,15	0,38	0,73	0,17	-0,20
Onda E						26,51	0,83	0,53	-0,58	-0,28	-0,12	0,77
E/A							1,81	0,49	-0,69	-0,48	-0,26	0,74
ERVE								0,15	-0,37	-0,07	-0,36	0,59
VEPP									14,61	0,66	0,33	-0,56
FEj										0,06	0,13	-0,22
e'											1,09	-0,68
E/e'												7,00

* Desvios padrão na diagonal principal

Tabela 46: Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do músculo papilar.

	TD	TR	DP	DN	TPT
TD	2,03*	0,69	0,97	0,78	-0,19
TR		0,23	0,59	0,73	0,08
DP			23,16	0,69	-0,29
DN				6,47	-0,05
TPT					21,58

* Desvios padrão na diagonal principal

Com respeito ao conjunto de variáveis referentes ao músculo papilar (Tabela 46), a maior correlação observada (0,97) foi entre as variáveis *Tensão desenvolvida* (TD) e *Derivada positiva* (DP). Além disso, a *Tensão desenvolvida* também apresentou correlação positiva forte (0,78), com a variável *Derivada negativa*.

Por fim, os valores expressos na Tabela 47 mostraram que nenhuma variável do ecocardiograma resultou-se fortemente correlacionada com as variáveis do músculo papilar. A maior correlação observada nessa tabela foi entre as variáveis AE e DP, correlação essa negativa com valor 0,51.

Tabela 47: Correlações lineares simples de Pearson entre as variáveis do ecocardiograma e do músculo papilar

	TD	TR	DP	DN	TPT
FC	<-0,01	0,03	<-0,01	0,05	<0,01
DDVE	-0,14	0,09	-0,20	0,05	-0,11
AE	-0,38	0,16	-0,51	-0,01	0,33
AE/Ao	-0,37	0,17	-0,50	<-0,01	0,30
PEMe	0,15	-0,09	0,22	0,03	-0,20
Onda E	-0,27	0,18	-0,38	<0,01	0,37
E/A	-0,36	0,17	-0,48	-0,04	0,32
ERVE	-0,33	0,06	-0,42	-0,07	0,37
VEPP	0,17	-0,25	0,25	-0,14	-0,13
FEj	0,19	-0,14	0,25	<0,01	-0,03
e'	0,12	-0,01	0,16	-0,09	-0,09
E/e'	-0,25	0,10	-0,35	0,04	0,30

A suposição de normalidade multivariada em cada conjunto de variáveis foi avaliada por meio dos gráficos de probabilidade *QQ Plot* expostos no Apêndice (Figura 20). No primeiro *QQ Plot*, referente às variáveis mensuradas por meio do ecocardiograma, notou-se que a grande maioria das distâncias se situaram próximas à bissetriz, com exceção de algumas distâncias referentes a ratos induzidos à estenose aórtica, sugerindo aderência dos dados a distribuição normal multivariada. Paralelamente, o *QQ Plot* referente ao conjunto de variáveis do cardiomiócito também indicou aderência dos dados à distribuição normal multivariada pela sobreposição da grande maioria das distâncias quadráticas na bissetriz.

A Tabela 48, contendo os autovalores, as correlações canônicas e os resultados dos testes estatísticos, mostrou que apenas a primeira correlação canônica, cujo valor é 0,856, foi significativa ($p < 0,001$).

Tabela 48: Autovalor, correlação canônica e respectivo resultado do teste de significância.

Pares de variáveis canônicas	Autovalor	Correlação Canônica	Estatística do teste	gl	Valor p
(u_1, v_1)	0,733	0,856	137,19	60	<0,001
(u_2, v_2)	0,242	0,492	44,76	44	0,44
(u_3, v_3)	0,186	0,431	25,38	30	0,71
(u_4, v_4)	0,087	0,295	10,99	18	0,89
(u_5, v_5)	0,064	0,253	4,63	8	0,89

Com o objetivo de analisar a dispersão das observações nos eixos formados pelo par de variáveis canônicas (u_1, v_1) , construiu-se o gráfico apresentado na Figura 10, demarcando os indivíduos segundo os quatro grupos do experimento.

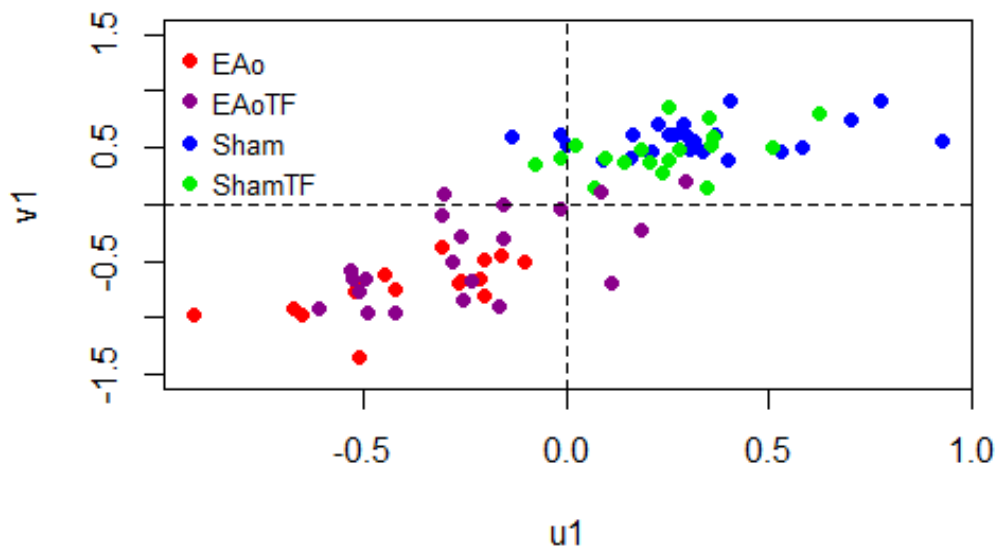


Figura 10 - Gráfico de dispersão do primeiro par de variáveis canônicas padronizadas, por grupo do experimento.

Inicialmente, notou-se o crescimento linear dos pontos traduzindo a correlação positiva significativa entre essas variáveis canônicas, indicando que os valores altos do eixo canônico do ecocardiograma associaram-se a valores altos do eixo canônico do músculo papilar. Em seguida, observou-se claramente a separação dos grupos de ratos induzidos à estenose aórtica em relação aos de ratos Sham, evidenciando os efeitos causados pela remodelação cardíaca. Além disso, alguns ratos que tiveram o clipe implantado acima da válvula aórtica e foram submetidos ao protocolo de treinamento físico (pontos em roxo) foram dispostos mais próximos do centro dos eixos, sugerindo uma possível atenuação dos efeitos da remodelação.

Para melhor compreender o que causou a particular disposição das observações na Figura 10, analisaram-se os coeficientes das variáveis canônicas e as associações entre elas e as variáveis originais padronizadas (cargas canônicas), apresentados na Tabela 49 e dispostos graficamente nas figuras 11 e 12.

Observando os coeficientes da variável canônica u_1 , nota-se que esta formou-se pelo contraste entre a soma das variáveis DP e TPT e a soma de TD, TR e DN. Por outro lado, a construção da variável canônica v_1 é com base no contraste entre a soma das variáveis E/e', e' FEj, e PMEj e a soma das demais variáveis do ecocardiograma.

Analisando as associações, diretas e cruzadas, bem como os gráficos da Figura 11, verificou-se que associadas diretamente (correlação positiva) com as variáveis canônicas u_1 e v_1 estão as variáveis DP e TD e, por outro lado, associadas indiretamente (correlação negativa) estão as variáveis TPT e TR. Vale ressaltar que a associação entre DN e o par (u_1, v_1) , apesar de positiva, é próxima de zero, indicando a não existência de relação linear entre essas variáveis. Tais associações mostraram que maiores valores para o par (u_1, v_1) são reflexos de maiores valores para *Derivada Positiva* (DP) e *Tensão desenvolvida* (TD) e menores valores para *Tempo para atingir o pico de tensão* (TPT) e *Tensão de repouso* (TR). Portanto, a dispersão dos animais nos eixos canônicos refletem que a indução à estenose aórtica provocou, principalmente, diminuição nos valores de DP e TD e aumento no TPT.

Tabela 49: Coeficientes canônicos do par (u_1, v_1) , associações, variância compartilhada e índice de redundância entre as variáveis canônicas e as variáveis originais do músculo papilar e do ecocardiograma.

Conjunto de variáveis	Variável	Coefficiente	Associação	Associação cruzada	Variância compartilhada	Índice de redundância	
Ecocardiograma	FC	0,039	-0,041	-0,035	0,002	0,001	
	DDVE	0,035	-0,411	-0,352	0,169	0,124	
	AE	0,217	-0,920	-0,788	0,846	0,620	
	AE/Ao	0,165	-0,921	-0,788	0,848	0,621	
	PEMe	-0,072	0,421	0,360	0,177	0,130	
	Onda E	0,410	-0,762	-0,652	0,580	0,425	
	v_1	E/A	0,299	-0,882	-0,755	0,778	0,570
	ERVE	0,143	-0,678	-0,580	0,459	0,336	
	VEPP	0,178	0,646	0,553	0,417	0,306	
	FEj	-0,004	0,504	0,432	0,254	0,187	
	e'	-0,371	0,291	0,250	0,085	0,062	
	E/e'	-0,686	-0,644	-0,551	0,415	0,304	
Global					0,419	0,307	
Músculo Papilar	TD	-0,447	0,497	0,426	0,247	0,181	
	TR	-0,248	-0,189	-0,161	0,036	0,026	
	DP	0,859	0,658	0,563	0,433	0,371	
	u_1	DN	-0,033	0,071	0,061	0,005	0,004
	TPT	0,018	-0,437	-0,374	0,191	0,140	
Global					0,182	0,134	

Com respeito ao conjunto de variáveis obtidas a partir do ecocardiograma, muitas delas apresentaram forte correlação, algumas positivas e outras negativas, com as variáveis canônicas u_1 e v_1 , como mostrou a Figura 12. As variáveis que se associaram diretamente com as variáveis canônicas são VEPP, FEj e PEMe, considerando a ordenação decrescente de associação. Por outro lado, são muitas as variáveis que se mostraram inversamente associadas com o par (u_1, v_1) : AE, AE/Ao e E/A apresentando as mais expressivas correlações (abaixo de $-0,75$ com u_1 e abaixo de $-0,88$ com v_1) e Onda E, ERVE e E/e' com correlações de intensidade moderada. Assim sendo, valores altos das variáveis canônicas foram oriundos de valores altos para VEPP, FEj e PEMe e baixos para AE, AE/Ao, E/A, Onda E, ERVE e E/e'. Portanto, acoplando estas interpretações à particular disposição dos pontos nos eixos

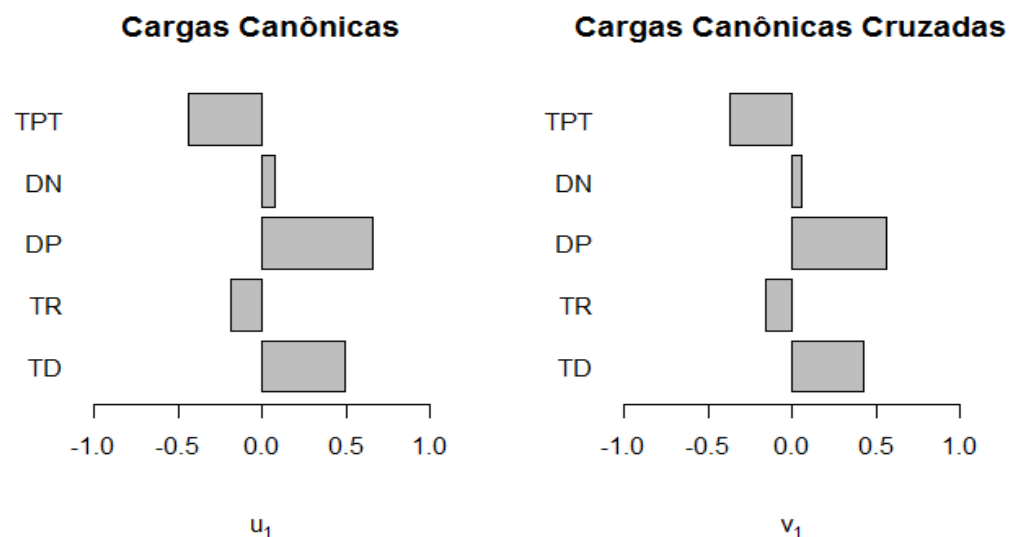


Figura 11 - Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1), com cada variável padronizada do músculo papilar.

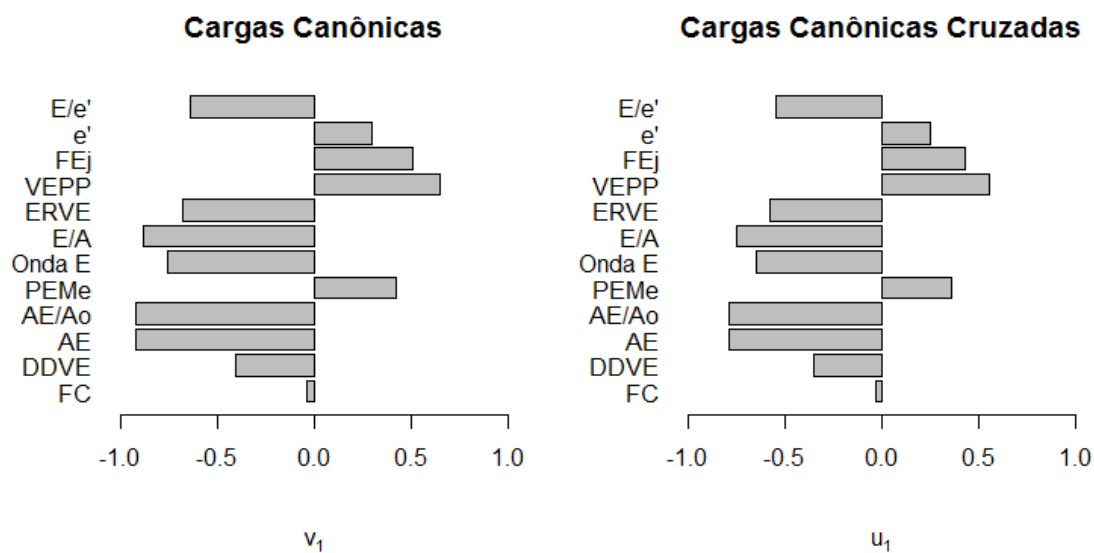


Figura 12 - Gráfico de correlação das variáveis canônicas (u_1, v_1), com cada variável padronizada do ecocardiograma.

canônicos (u_1, v_1) , reafirmaram-se quanto às modificações cardiológicas observadas na mesma análise feita com respeito ao conjunto de dados resultante do experimento *Eco - Cardiomiócito*, que foi: induzir os animais à estenose aórtica acarretou, principalmente, em valores elevados de AE e de todas as variáveis a ela correlacionadas positivamente no conjunto de variáveis do ecocardiograma.

Por fim, vale destacar que a variável canônica u_1 sumarizou, aproximadamente, 18% da variabilidade referente às variáveis do músculo papilar (variância compartilhada) e 30% das do ecocardiograma (índice de redundância), enquanto que v_1 contabilizou mais de 41% (variância compartilhada) da variabilidade do conjunto de variáveis do ecocardiograma e 13,4%, do músculo papilar (índice de redundância). Retomando os valores da Tabela 49, observa-se que as variáveis que mais contribuíram para as variâncias compartilhadas e também para o índice de redundância foram AE, AE/Ao e E/A do ecocardiograma e DP do músculo papilar.

4.2.2 Análise de Componentes Principais

Os cinco primeiros componentes obtidos a partir da matriz de correlações entre os pares de variáveis mensuradas no experimento *Eco - Músculo Papilar* apresentaram valores maiores que a unidade, como se vê na Tabela 50. Entretanto, para a análise de componentes principais foram considerados apenas os três primeiros componentes que explicam juntos mais de 70% da variabilidade total dos dados. Os valores dos coeficientes referentes a esses componentes se encontram na Tabela 51.

Tabela 50: Autovalores e proporções de variâncias explicadas.

	Autovalor	Variância Explicada (%)	Variância Acumulada (%)
λ_1	6,743	39,67	39,67
λ_2	3,118	18,34	58,01
λ_3	2,052	12,07	70,08
λ_4	1,414	8,38	78,46
λ_5	1,076	6,33	84,79

Pode-se dizer que o primeiro componente (CP1) representou principalmente às variáveis do ecocardiograma, destacando-se aquelas relacionadas entre si (AE, AE/Ao, Onda E, E/A e E/e') com maiores pesos positivos e a variável VEPP com maior coeficiente negativo agindo no sentido contrário. Com relação ao segundo componente principal (CP2), foi evidente que sua composição se deu basicamente pela soma das variáveis mensuradas a partir do músculo papilar, excetuando-se a variável *Tempo para atingir o pico de tensão* (TPT). Por fim, o terceiro componente (CP3) caracterizou-se pelo antagonismo entre, principalmente, DDVE e a soma de PEMe, ERVE e FEj.

Tabela 51: Coeficientes dos três primeiros componentes principais.

Variáveis	CP1	CP2	CP3
FC	-0,0169	0,0216	-0,3050
DDVE	0,2003	-0,1263	0,4307
AE	0,3663	-0,0552	-0,0590
AE/Ao	0,3635	-0,0582	-0,0554
PEMe	-0,1797	0,0649	-0,3791
Onda E	0,3086	-0,0539	-0,2325
E/A	0,3463	-0,0503	-0,0502
ERVE	0,2411	0,0572	-0,3707
VEPP	-0,3074	0,1754	-0,1455
FEj	-0,2284	0,1126	-0,4593
e'	-0,1733	0,0584	0,0401
E/e'	0,3125	-0,0596	-0,2203
TD	-0,1885	-0,4763	-0,0644
TR	0,0240	-0,5001	-0,1138
DP	-0,2344	-0,4251	-0,0355
DN	-0,0454	-0,5037	-0,1130
TPT	0,1425	0,0498	-0,2524

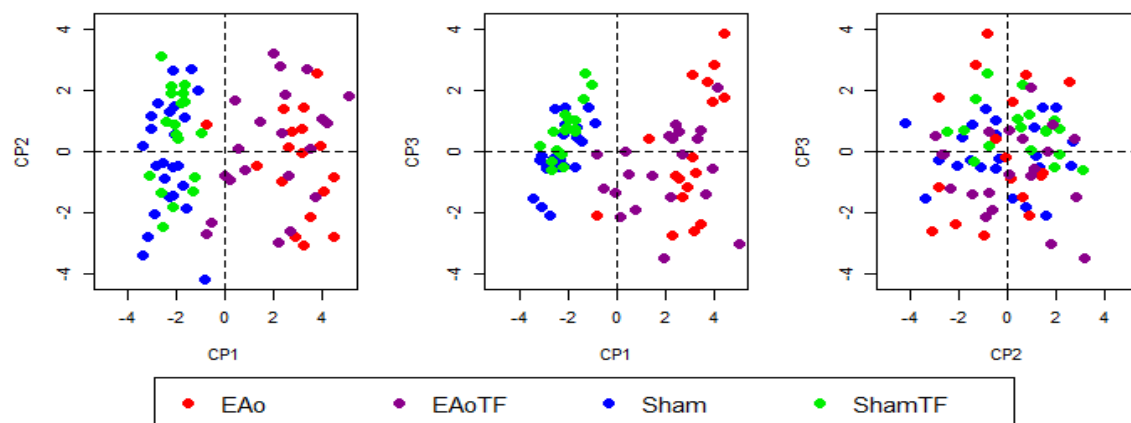


Figura 13 - Gráficos de dispersão das observações nos componentes principais segundo grupos.

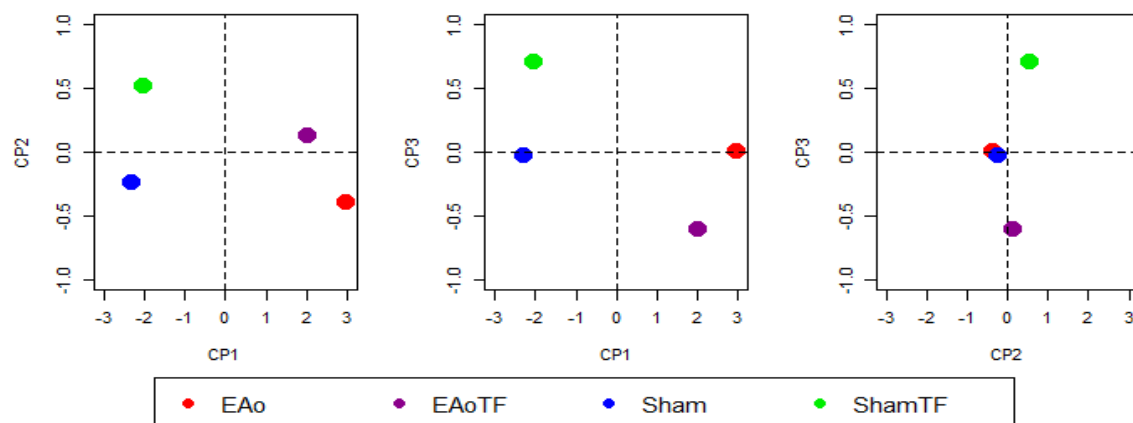


Figura 14 - Gráficos de dispersão das médias nos componentes principais segundo grupos.

Com a redução do espaço paramétrico cada unidade experimental (rato) recebeu um escore correspondente a cada componente e, a partir desses valores, construíram-se os gráficos de dispersão dispostos na Figura 13.

Com relação ao primeiro componente principal, notou-se a evidente separação entre os grupos de ratos com e sem a implantação do clipe, uma vez que

todos os animais Sham (pontos verdes e azuis) se situaram no lado negativo desse eixo e a quase totalidade dos animais EAo no lado positivo. Tal configuração reflete as modificações cardiológicas causadas pela indução à estenose aórtica, principalmente nas variáveis do ecocardiograma que apresentaram maiores correlações, positivas e negativas. Assim sendo, a implantação do clipe acima da válvula aórtica dos animais tem como principais consequências aumento do *Diâmetro do átrio* (AE) e de todas as variáveis a ela correlacionadas positivamente (AE/Ao, Onda E, E/A e E/e') e diminuição da *Velocidade de encurtamento da parede posterior* (VEPP).

A Figura 14 contém as médias de cada grupo em cada componente principal, o que promoveu uma melhor identificação de particularidades subsequentes a indução à estenose aórtica e a realização da atividade física.

Nessa situação, notou-se inicialmente no gráfico de CP1 versus CP2 a específica disposição das médias dos grupos em cada um dos quadrantes, em que o primeiro e o segundo quadrantes contiveram as médias referentes aos animais que realizaram o treinamento físico (ShamTF e EAoTF) e o terceiro e quarto quadrantes, as de animais sem o treinamento indicando, assim, relação do CP2 com o fator treinamento, assim como a relação de CP1 com a indução à estenose aórtica, como foi mencionado anteriormente. Paralelamente, os gráficos que exibem o terceiro componente em um dos eixos mostraram que, os animais sob treinamento, responderam com maior afastamento quando submetidos à indução da estenose aórtica.

Vale ressaltar que todos os indicativos apresentados anteriormente se baseiam na métrica dada pela distância euclidiana, que tem como princípio o afastamento envolvendo apenas os centroides dos grupos. Considere agora a distância de Mahalanobis entre os valores médios dos componentes nos pares de grupos apresentadas na Tabela 52 que conceituam, além do afastamento em relação ao centro, a variabilidade presente em cada grupo.

Nesse sentido, não foi possível afirmar com respeito ao efeito benéfico do treinamento físico nos animais com a patologia, uma vez que a distância de Mahalanobis entre os grupos EAo e EAoTF resultou estatisticamente igual a zero

Tabela 52: Distâncias de Mahalanobis e significância estatística.

Grupos	Distância de Mahalanobis	Valor p
Sham-ShamTF	10,860	0,0125
Sham-EAo	384,1863	<0,0001
ShamTF-EAoTF	202,868	<0,0001
E Ao-EAoTF	5,317	0,1500

($p > 0,05$). Por outro lado, os efeitos da remodelação cardíaca fizeram com que os grupos Sham e EAo se distanciassem significativamente com base nessa métrica ($p < 0,001$). Entretanto, vale notar que quando aplicado o treinamento físico nos animais Sham e EAo, apesar de ainda significativa ($p < 0,001$), essa distância diminuiu numericamente, como se observa na Figura 15.

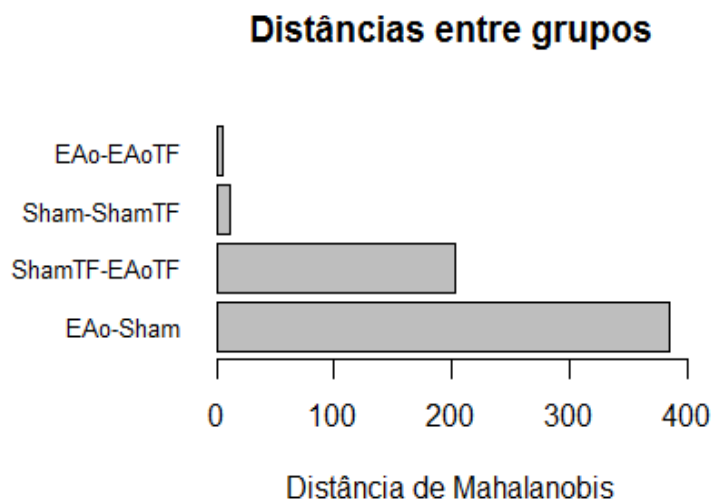


Figura 15 - Gráfico de barras das distâncias de Mahalanobis entre grupos.

4.2.3 Análise Fatorial

Inicialmente, foi verificado pelo teste de Bartlett que a matriz de correlação entre os pares de variáveis do experimento *Eco - Músculo Papilar* difere da matriz identidade ($p < 0,001$) o que tornou a análise fatorial conveniente. Em seguida, as variáveis passaram por uma inspeção de adequação amostral por meio da medida KMO, sendo eliminadas da análise fatorial de forma sequencial aquelas que apresentaram os menores valores até que todas, individualmente, resultassem valor de KMO maior que 0,50, como definido na Seção 3.2.3. Sendo assim, foram eliminadas primeiramente a variável $e'(0,40)$ e em seguida $FC(0,47)$, resultando um índice KMO global igual a 0,80 e individual maior que 0,50, mostrando adequação das demais variáveis para essa análise.

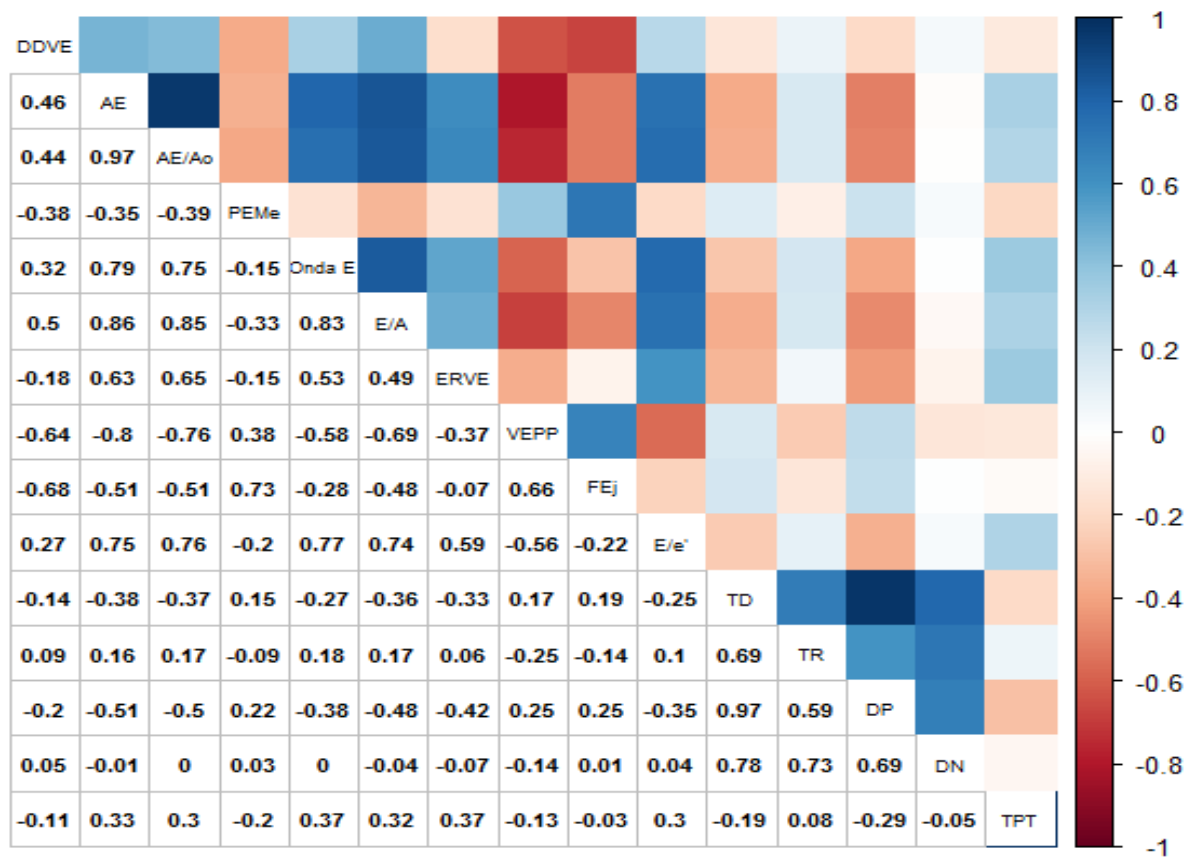


Figura 16 - Gráfico de correlação entre os pares de variáveis utilizadas na AF.

A Figura 16 contém a representação gráfica e os valores das correlações entre os pares de variáveis com KMO maior que 0,50 de forma que a cor azul representa correlação positiva e a vermelha, negativa, e quanto mais intensa a cor maior a associação entre as variáveis, como foi mencionado na análise do correspondente gráfico referente às variáveis mensuradas no experimento *Eco - Cardiomiócito*. Houve forte correlação positiva entre as variáveis AE, AE/Ao, Onda E, E/A e ERVE do ecocardiograma e o mesmo tipo de correlação entre os pares das variáveis TD, TR, DP e DN, referentes ao músculo papilar. Notou-se, ainda, a forte correlação negativa entre a variável VEPP e todas as variáveis do ecocardiograma mencionadas anteriormente.

Tabela 53: Cargas fatoriais, comunalidade, variância específica, autovalores e percentual de explicação da variabilidade total.

Variável	Carga fatorial				Comunalidade
	F1	F2	F3	F4	
DDVE	0,374	-0,020	0,639	-0,541	0,841
AE	0,905	0,091	0,306	0,101	0,932
AE/Ao	0,888	0,084	0,315	0,122	0,909
PEMe	-0,072	-0,036	-0,874	-0,297	0,858
Onda E	0,889	0,027	0,046	0,106	0,804
E/A	0,872	0,094	0,287	0,041	0,853
ERVE	0,651	0,125	-0,116	0,525	0,728
VEPP	-0,726	0,088	-0,429	0,162	0,804
FEj	-0,278	-0,030	-0,897	0,119	0,897
E/e'	0,865	0,029	0,011	0,126	0,765
TD	-0,281	-0,928	-0,098	-0,085	0,957
TR	0,213	-0,875	0,124	0,094	0,835
DP	-0,399	-0,855	-0,154	-0,155	0,938
DN	0,077	-0,906	0,005	-0,032	0,827
TPT	0,250	0,053	0,100	0,790	0,700
Autovalor	5,428	3,233	2,573	1,415	
% Acumulada	36,2	57,7	74,9	84,3	

Pelo método de componentes principais para estimação do modelo fatorial foram obtidos quatro fatores, cujos autovalores são maiores que a unidade e explicam juntos mais de 84% da variabilidade total dos dados. Os autovalores, as cargas fatoriais dos quatro fatores, a comunalidade e a variância específica de cada variável se encontram na Tabela 53. Uma vez que todas as comunalidades encontradas foram superiores a 70%, pode-se dizer que os fatores estão representando apropriadamente o comportamento biológico das variáveis.

Analisando as cargas fatoriais, o primeiro fator (F1), contendo mais de 36% da variabilidade total dos dados, representa sobretudo as variáveis mensuradas por meio do ecocardiograma, destacando-se o contraste entre a variável VEPP e as demais variáveis associadas negativamente a esta. O segundo fator (F2), por sua vez, referiu-se a um índice global das variáveis do músculo papilar devido a maior associação com TD, TR, DP e DN. O terceiro fator (F3) simbolizou outro contraste entre variáveis do ecocardiograma, especificamente entre DDVE e a soma de PEMe com FEj. Por fim, o quarto fator (F4), que sumarizou quase 10% da variabilidade acumulada explicada conjuntamente pelos fatores, representou apenas a variável *Tempo para atingir o pico de tensão* (TPT).

Em resumo, F1 e F3, que acumularam conjuntamente 53,4% da variabilidade captada por todos os quatro fatores, representaram apenas variáveis mensuradas por meio do ecocardiograma, enquanto que os fatores 2 e 4, com 30,9% do total, variáveis do músculo papilar, com destaque para o desmembramento desse conjunto que isolou a variável TPT das demais.

As Figuras 17 e 18 apresentam os gráficos de dispersão das médias dos grupos, segundo o cruzamento de cada um dos fatores. Vale ressaltar que os gráficos de dispersão das observações nos fatores não foram aqui apresentados pelo fato da disposição embaralhada dos pontos ter dificultado a interpretação das informações biológicas transmitidas pelos fatores.

De uma maneira geral, ficou evidente, em todos os gráficos, a separação entre as médias dos grupos de animais com e sem implantação do clipe (Sham e

ShamTF *versus* EAo e EAoTF) e também a proximidade das médias dos animais com mesmo protocolo cirúrgico porém submetidos ou não à realização de treinamento físico (Sham *versus* ShamTF e EAo *versus* EAoTF). Além disso, o fato de que, em todos os fatores, as médias dos grupos EAo e EAoTF resultaram positivas e as do Sham e ShamTF, negativas, expressou a capacidade dos mesmos de diferenciar animais com e sem clipe.

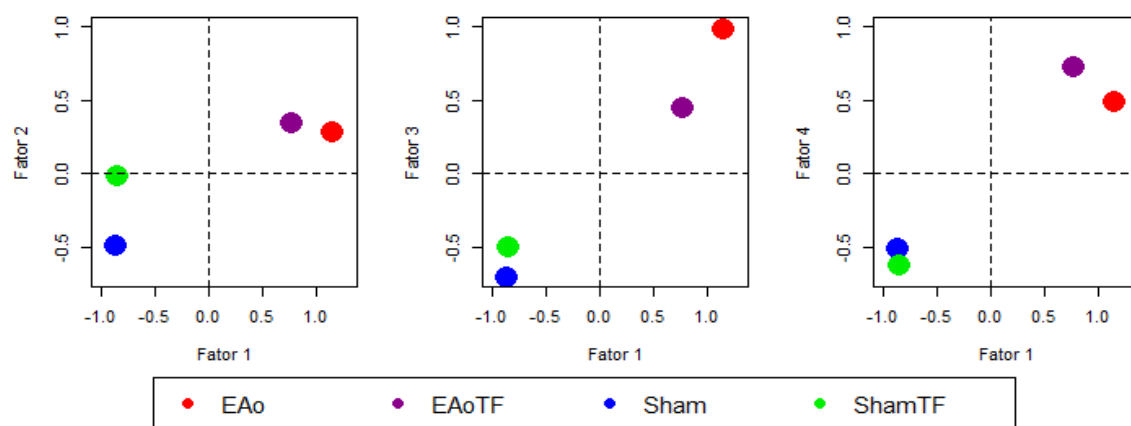


Figura 17 - Dispersão das médias dos grupos nos fatores.

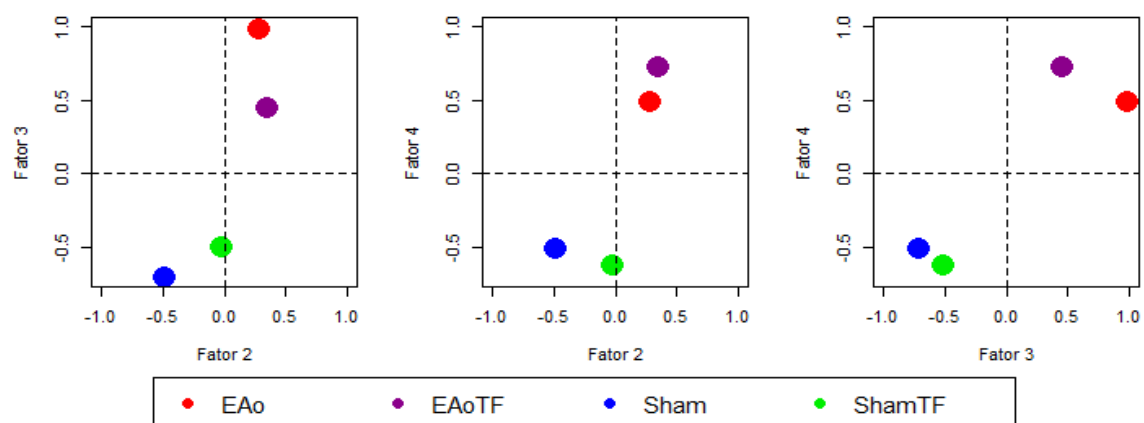


Figura 18 - Dispersão das médias dos grupos nos fatores.

Especificamente, o primeiro fator foi o que mais afastou as médias dos grupos EAo e EAoTF das dos grupos Sham e ShamTF. Analisando as cargas fatoriais referentes a esse fator, firmou-se novamente que a remodelação cardíaca provoca elevação no *Diâmetro do átrio* (AE) e, conseqüentemente, em todas as variáveis a ela correlacionadas positivamente e diminuição na *Velocidade de encurtamento da parede posterior* (VEPP), assim como foi constatado ao analisar os resultados referentes à ACC e ACP desse conjunto de dados, e também do conjunto referente ao experimento *Eco - Cardiomiócito*. Com relação ao segundo fator, embora também tenha ocorrido valores médios positivos para animais EAo e negativos para Sham, como mencionado anteriormente, tal divergência foi bem inferior em escala numérica comparada à observada no F1.

Os eixos que representam o fator 3 mostraram que a média do grupo EAoTF, embora positiva, é inferior à do grupo EAo, motivando um menor distanciamento com relação aos grupos Sham e ShamTF. Analisando as cargas fatoriais de F3, notou-se que tal ocorrência reflete leve atenuação das modificações cardiológicas ocasionadas pela inserção de treinamento físico em animais induzidos à estenose aórtica, o que provocou menor aumento do *Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo* (DDVE) e menor diminuição no *Percentual de encurtamento do mesocárdio* (PEMe) e na *Fração de ejeção* (FEj).

Por fim, uma vez que o quarto fator expressou apenas a variável TPT, a dispersão das médias nos eixos referentes a esse fator evidenciou que animais com clipe implantado apresentaram valores elevados nessa variável, em comparação aos animais sem o clipe.

5 CONCLUSÕES

Em suma, os três métodos de análise, aplicados em cada um dos experimentos, apontaram conclusões semelhantes com respeito às variáveis que mais sofreram modificações decorrentes da remodelação cardiológica, acometida pela implantação do clipe de prata milímetros acima da válvula aórtica dos animais e também da inserção do treinamento físico. Entretanto, uma vez que as técnicas multivariadas empregadas nas análises dos dados apresentam particularidades, torna-se enriquecedor o detalhamento e o conseqüente aprofundamento das informações específicas fornecidas por cada uma delas.

De maneira exploratória, verificou-se a associação conjunta entre os grupos de variáveis do experimento *Eco - Cardiomiócito*, destacando a correlação positiva entre *Tempo de encurtamento até 50% do pico* (TEMeP), variável mensurada por meio do isolamento das células cardíacas, e *Diâmetro do átrio esquerdo* (AE), relação AE/Ao e Onda E, medidas por meio do ecocardiograma.

Na análise das associações conjuntas entre variáveis do experimento *Eco - Músculo Papilar*, verificou-se significância estatística na primeira correlação canônica, em que se destacam, no músculo papilar, as variáveis *Derivada positiva* (DP), *Tensão desenvolvida* (TD) e *Tempo para atingir o pico de tensão* (TPT) e no ecocardiograma, as variáveis AE, AE/Ao e E/A. Os animais EAo e EAoTF encontraram-se em quadrantes opostos nos eixos canônicos, todavia houve uma reproximação dos animais EAoTF aos animais Sham e ShamTF, indicando atenuação das modificações cardiológicas causadas pela indução da estenose.

A análise de componentes principais, tanto no experimento *Eco - Cardiomiócito* quanto no *Eco - Músculo Papilar*, motivou uma redução do espaço pa-

ramétrico, sem grandes perdas de informação. Nos eixos correspondentes aos dois primeiros componentes principais, relativos ao experimento *Eco - Cardiomiócito*, a distância euclideana mostrou proximidade entre os grupos Sham e ShamTF e a maior distância entre os grupos EAo e EAoTF. Por outro lado, a distância de Mahalanobis entre os grupos destacou a maior distância entre EAo e Sham com reaproximação entre eles quando aplicado treinamento físico. No experimento *Eco - Músculo Papilar*, por sua vez, tanto no primeiro quanto no segundo componentes, os grupos se distanciaram devido, principalmente, às modificações cardiológicas causadas pela indução à estenose aórtica e não ao treinamento físico. Resultado semelhante foi constatado na distância de Mahalanobis, que não revelou significância entre os grupos EAo e EAoTF, mostrando que as características cardiológicas entre esses grupos se assemelham.

Na análise fatorial referente ao experimento *Eco - Cardiomiócito*, três fatores foram suficientes para resumir mais de 85% da variabilidade dos dados. O primeiro fator correspondeu a uma miscigenação de variáveis do ecocardiograma e do cardiomiócito isolado, destacando-se o contraste entre a variável *Velocidade de encurtamento da parede posterior* (VEPP) e as variáveis mais associadas positivamente: TEMeP e TRMeR, do cardiomiócito isolado e AE, AE/Ao, Onda E, E/A, E/e' e ERVE, do ecocardiograma. O segundo fator sumarizou variáveis mensuradas a partir do isolamento das células cardíacas (VMaxE, VMeEP, FEn e VMaxR) e o terceiro fator, por sua vez, o contraste entre DDVE e FEj, ambas obtidas no ecocardiograma.

Quanto à análise fatorial do experimento *Eco - Músculo Papilar*, estabeleceram-se quatro fatores que, juntamente, explicam mais de 84% da variabilidade dos dados. No primeiro fator participaram apenas variáveis do ecocardiograma, destacando o contraste entre as variáveis AE, AE/Ao, Onda E, E/A, ERVE e E/e', positivamente associadas entre si, com a variável VEPP, associada negativamente com as demais. Este contraste equivaleu-se ao obtido no primeiro fator oriundo da análise fatorial aplicada ao conjunto de dados resultante do experimento *Eco -*

Cardiomiócito. Além disso, o segundo fator sintetizou apenas variáveis do músculo papilar, o terceiro expressou o contraste entre DDVE e a soma da FEj com PEMe, todas do ecocardiograma, e o quarto fator, por fim, isolou a variável TPT de todas as anteriores.

De maneira resumida, as três técnicas multivariadas de análise dos dados levaram a concluir que o treinamento físico ocasionou uma tênue amenização das modificações cardiológicas presentes em animais induzidos à estenose aórtica, reaproximando em algumas características estes animais aos considerados saudáveis.

A partir dos resultados obtidos nas análises exploratória e inferencial dos dados, sugere-se, para investigações futuras, inserir o treinamento físico na rotina dos animais quando o quadro clínico de remodelação cardíaca ainda estiver na fase inicial, dado que a inserção tardia pode ter prejudicado o esclarecimento quanto ao efeito benéfico da atividade na patologia.

Ademais, dentre as variáveis estudadas, podem-se indicar aquelas de melhor interesse prático para futuras investigações que envolvam ecocardiograma, cardiomiócito isolado e músculo papilar. Em relação aos resultados comuns obtidos nos três procedimentos multivariados, destacam-se para o ecocardiograma as variáveis AE, AE/Ao, Onda E, E/A, ERVE, VEPP, FEj e E/e'; e para o cardiomiócito isolado e músculo papilar apenas as variáveis TEMeP e DP, respectivamente.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, T. W. **An Introduction to Multivariate Statistical Analysis**. New Jersey: A John Wiley & Sons, 2003. 721p.

AZEVEDO, P. S.; POLEGATO, B. F.; MINICUCCI, M. F.; PAIVA, S. A. R.; ZORNOFF, L. A. M. Remodelação Cardíaca: Conceitos, Impacto Clínico, Mecanismos Fisiopatológicos e Tratamento Farmacológico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.106, n.1, p.62–69, 2016.

BATISTELA, G. C.; PADOVANI, C. R. Diferenciação de grupos de eucaliptos por procedimentos uni e multivariado. **Energia na Agricultura**, v.30, n.3, p.242–248, 2015.

CHEITLIN, M. D.; SOKOLOW, M.; MCILROY, M. B. **Cardiologia Clínica**. Tradução de José E. F. de Figueiredo e Lélis B. do Couto. 6º ed. Rio de Janeiro: Prentice-Hall do Brasil, 1996. 644p.

COELHO, V. G.; CAETANO, L. F.; LIBERATORE JÚNIOR, R. R.; CORDEIRO, J. A.; SOUZA, D. R. S. Perfil Lipídico e Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares em Estudantes de Medicina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.85, n.1, p.57–62, 2005.

COHN, J. N.; FERRARI, R.; SHARPE, N. Cardiac Remodeling - Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper From an International Forum on Cardiac Remodeling. **Journal of the American College of Cardiology**, v.35, n.3, p.569–582, 2000.

COIMBRA, J. F. M.; SANTOS, J. C. P.; ALVES, M. V.; BARZOTTO, I. Técnicas multivariadas aplicadas ao estudo da fauna do solo: contrastes multivariados e análise canônica discriminante. **Revista Ceres**, v.54, n.313, p.270–276, 2007.

DE OLIVEIRA, B. C. Influência do consumo de laranja (*Citrus sinensis*) na remodelação cardíaca de ratos submetidos ao infarto do miocárdio. Botucatu, 2017. 107p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, UNESP - Campus de Botucatu.

DE SOUZA, P. A. T.; DE SOUZA, R. W. A.; SOARES, L. C.; PIEDADE, W. P.; CAMPOS, D. H. S.; CARVALHO, R. F.; PADOVANI, C. R.; OKOSHI, K.; CICOGNA, A. C.; MATHEUS, S. M. M.; SILVIA, M. D. P. Aerobic training attenuates nicotinic acetylcholine receptor changes in the diaphragm muscle during heart failure. **Histology and Histopathology**, v.30, p.801–811, 2015.

FLACH, L.; CASTRO, J. K.; DE MATTOS, L. K. Avaliação de desempenho financeiro de empresas brasileiras de energia a partir da análise fatorial e árvore de decisão. **REEN**, v.10, n.1, p.201–225, 2017.

GAUI, E. N.; KLEIN, C. H.; DE OLIVEIRA, G. M. M. Mortalidade Proporcional por Insuficiência Cardíaca e Doenças Isquêmicas do Coração nas Regiões do Brasil de 2004 a 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.107, n.3, p.230–238, 2016.

GOUVÊA, M. A.; PREARO, L. C.; ROMEIRO, M. C. Avaliação da adequação de aplicação de técnicas multivariadas em estudos do comportamento do consumidor em teses e dissertações de duas instituições de ensino superior. **Revista de Administração**, v.47, n.2, p.338–355, 2012.

HAIR, J. F.; BLOCK, W. C.; BABIN, B. J.; ANDERSON, R. E.; TATHAM, R. L. **Análise Multivariada de Dados**. Tradução de Adonai Schlup Sant'Anna. 6º ed. Porto Alegre: Bookman, 2009. 688p.

HUBERTY, C. J.; OLEJNIK, S. **Applied MANOVA and Discriminant Analysis**. New Jersey: A John Wiley & Sons, 2006. 488p.

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied multivariate statistical analysis**. New Jersey: Pearson, 2007. 773p.

LIMA, M. L. B.; FROTA, J. A.; ARAÚJO, F. S. M.; FONTENELE, R. E. S. Desenvolvimento sustentável e competitividade das nações: uma análise multivariada. **REUNA**, v.22, n.1, p.41–62, 2017.

LOUZADA, L. C.; DE OLIVEIRA, J. P. D.; DA SILVA, A. F. P.; GONÇALVES, M. A. Análise comparativa entre os indicadores econômico-financeiros aplicados às indústrias manufatureiras listadas na Bovespa. **REAVI**, v.5, n.7, p.I–F, 2016.

MANLY, B. F. J. **Multivariate Statistical Methods: A primer**. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2004. 214p.

MARTINS, F.; CAMPOS, D. H. S.; PAGAN, L. U.; MARTINEZ, P. F.; OKOSHI, K.; OKOSHI, M. P.; PADOVANI, C. R.; DE SOUZA, A. S.; CICOGNA, A. C.; DE OLIVEIRA-JUNIOR, S. A. Dieta Hiperlipídica Promove Remodelação Cardíaca em Modelo Experimental de Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.105, n.5, p.479–486, 2015.

MENDES, O. C.; SUGIZAKI, M. M.; CAMPOS, D. S.; DAMATTO, R. L.; LEOPOLDO, A. S.; BALDISSERA, A. P. L. V.; PADOVANI, C. R.; OKOSHI, K.; CICOGNA, A. C. Tolerância ao Esforço em Ratos com Estenose Aórtica e Disfunção Ventricular Diastólica e/ou Sistólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.100, n.1, p.44–51, 2013.

MINGOTI, S. A. **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada**. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2013. 295p.

MINICUCCI, M.; OLIVEIRA, F.; SANTOS, P.; POLEGATO, B.; ROSCANI, M.; FERNADES, A. A.; LUSTOSA, B.; PAIVA, S.; ZORNOFF, L.; AZEVEDO, P. A

Pentoxifilina Atenua a Remodelação Cardíaca Induzida pela Exposição à Fumaça de Cigarros. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.106, n.5, p.396–403, 2016.

NOBRE, F.; SERRANO JUNIOR, C. V. **Tratado de Cardiologia SOCESP**. Barueri: Manole, 2005. 1850p.

OLIVEIRA JÚNIOR, S. A.; PADOVANI, C. R.; RODRIGUES, S. A.; SILVA, N. R.; MARTINEZ, P. F.; CAMPOS, D. H. S.; OKOSHI, M. P.; OKOSHI, K.; DALPAI, M.; CICOGNA, A. C. Extensive impact of saturated fatty acids on metabolic and cardiovascular profile in rats with diet-induced obesity: a canonical analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v.12, n.1/65, p.10, 2013.

ONO, K.; MASUYAMA, T.; YAMAMOTO, K.; DOI, R.; SAKATA, Y.; NISHIKAWA, N.; MANO, T.; KUZUYA, T.; TAKEDA, H.; HORI, M. Echo doppler assessment of left ventricular function in rats with hypertensive hypertrophy. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.15, n.2, p.109–117, 2002.

PACAGNELLI, F.; OKOSHI, K.; CAMPOS, D. H. S.; DE SOUZA, R. W. A.; PADOVANI, C. R.; CARVALHO, R. F.; AGUIAR, A. F.; SILVA, M. D. P.; CICOGNA, A. C. Physical Training Attenuates Cardiac Remodeling in Rats with Supra-aortic Stenosis. **Experimental and Clinical Cardiology**, v.20, n.8, p.3889–3905, 2014.

PADOVANI, C. R. **Bioestatística**. São Paulo: Cultura Acadêmica - UNESP, 2012. 112p.

PINTO, R. M.; DE CAMPOS, D. H. S.; TOMASI, L. C.; CICOGNA, A. C.; OKOSHI, K.; PADOVANI, C. R. Análise Multivariada na Seleção de Animais em Pesquisas Experimentais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.104, n.2, p.97–103, 2015.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017.

REIS FILHO, J. R. A. R.; CARDOSO, J. N.; CARDOSO, C. M. R.; PEREIRA-BARRETO, A. C. Reversão da Remodelação Cardíaca: um Marcador de Melhor Prognóstico na Insuficiência Cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.104, n.6, p.502–506, 2015.

RIPA, A. F. G. D. Influência da suplementação de zinco na remodelação cardíaca após o infarto agudo do miocárdio. Botucatu, 2016. 71p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina - UNESP.

RODRIGUES, S. A. Associação entre variáveis climáticas e qualidade da água para consumo humano por meio de técnicas multivariadas. Botucatu, 2015. 118p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Agrônômicas, UNESP - Campus de Botucatu.

SABELA, A. K. D. A.; MARIANO, T. B.; DE OLIVEIRA, A. C.; TAKAMOTO, P. M.; PELLOSI, M. F.; GARRIDO, N. K. D. T. S.; VANDERLEI, L. C. M.; DO CARMO, E. M.; PACAGNELLI, F. L. Análise da Remodelação Cardíaca em Animais com Insuficiência Cardíaca (IC) Induzida pela Monocrotalina Submetidos a Treinamento Físico Preventivo. **Colloquium Agrariae**, v.10, n.2, p.48–56, 2014.

SHARMA, V.; KATZNELSON, R.; JERATH, A.; GARRIDO-OLIVARES, L.; CARROLL, J.; RAO, V.; WASOWICZ, M.; DJAIANI, G. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11529 patients. **Anaesthesia**, v.69, n.1, p.124–130, 2014.

SILVA, A. F. P.; LOUZADA, L. C.; DE OLIVEIRA, J. P. D.; SOUZA, M. R. S. Aplicação de técnicas estatísticas multivariadas a indicadores contábeis: uma contribuição de evidenciação das métricas contábeis. **ConTexto**, v.15, n.31, p.51–66, 2015.

SOARES, M. D. R.; CAMPOS, M. C. C.; OLIVEIRA, I. A.; CUNHA, J. M.; SANTOS, L. A. C.; FONSECA, J. S.; DE SOUZA, Z. M. Atributos físicos do solo em áreas sob diferentes sistemas de usos na região de Manicoré, AM. **Revista de Ciências Agrárias**, v.59, n.1, p.9–15, 2016.

SOUZA, R. W. A.; PIEDADE, W. P.; SOARES, L. C.; SOUZA, P. A. T.; AGUIAR, A. F.; VECHETTI JUNIOR, I. J.; CAMPOS, D. H. S.; FERNANDES, A. A. H.; OKOSHI, K.; CARVALHO, R. F.; CICOGNA, A. C.; SILVA, M. D. P. Aerobic Exercise Training Prevents Heart Failure-Induced Skeletal Muscle Atrophy by Anti-Catabolic, but Not Anabolic Actions. **PLoS ONE**, v.9, n.10, 2014.

SUDRÉ, C. P.; RODRIGUES, R.; RIVA, E. M.; KARASAWA, M.; AMARAL JÚNIOR, A. T. Divergência genética entre acessos de pimenta e pimentão utilizando técnicas multivariadas. **Horticultura Brasileira**, v.23, n.1, p.22–27, 2005.

TUTIA, M. H.; DE OLIVEIRA, P. A.; PADOVANI, C. R. Comparação do consumo de água e energia elétrica e indicadores socioeconômicos em conjuntos habitacionais com e sem sistema de aquecimento solar. **Energia na Agricultura**, v.32, n.1, p.48–56, 2017.

VANZELLI, A. S.; MEDEIROS, A.; SIRVENTE, R. A.; SALEMI, V. M. C.; MADY, C.; BRUM, P. C. Associação de Betabloqueadores e Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca de Camundongos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, n.3, p.373–380, 2010.

APÊNDICE

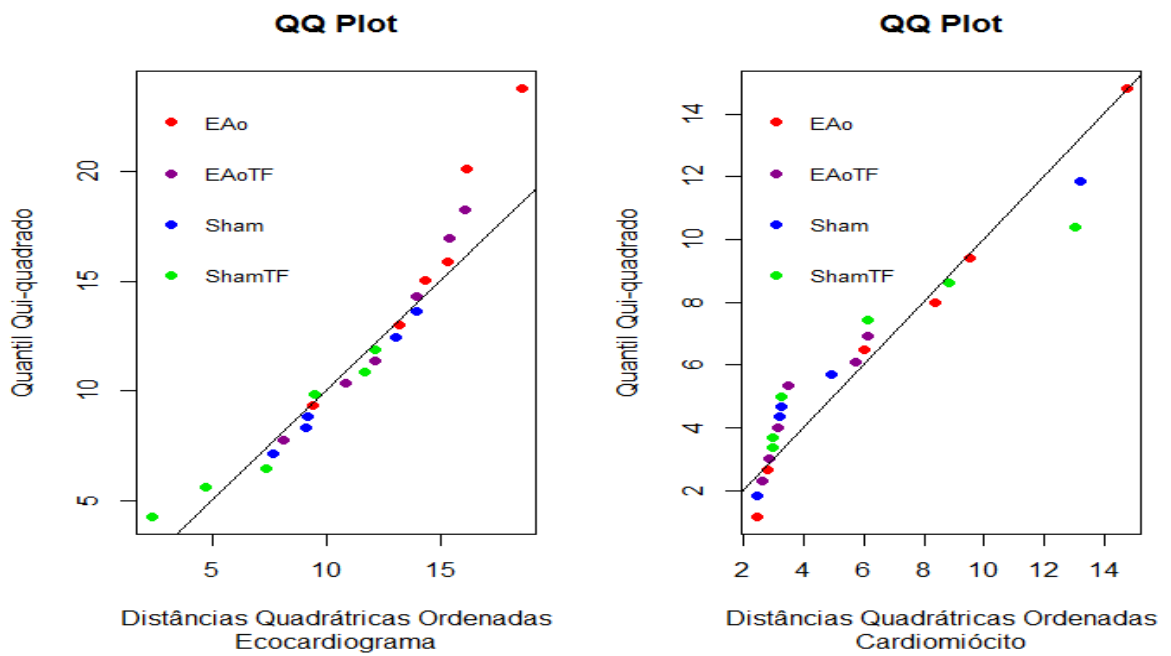


Figura 19 - Gráficos de probabilidade QQ -Plot multivariado referentes aos conjuntos de variáveis do experimento *Eco - Cardiomiócito*.

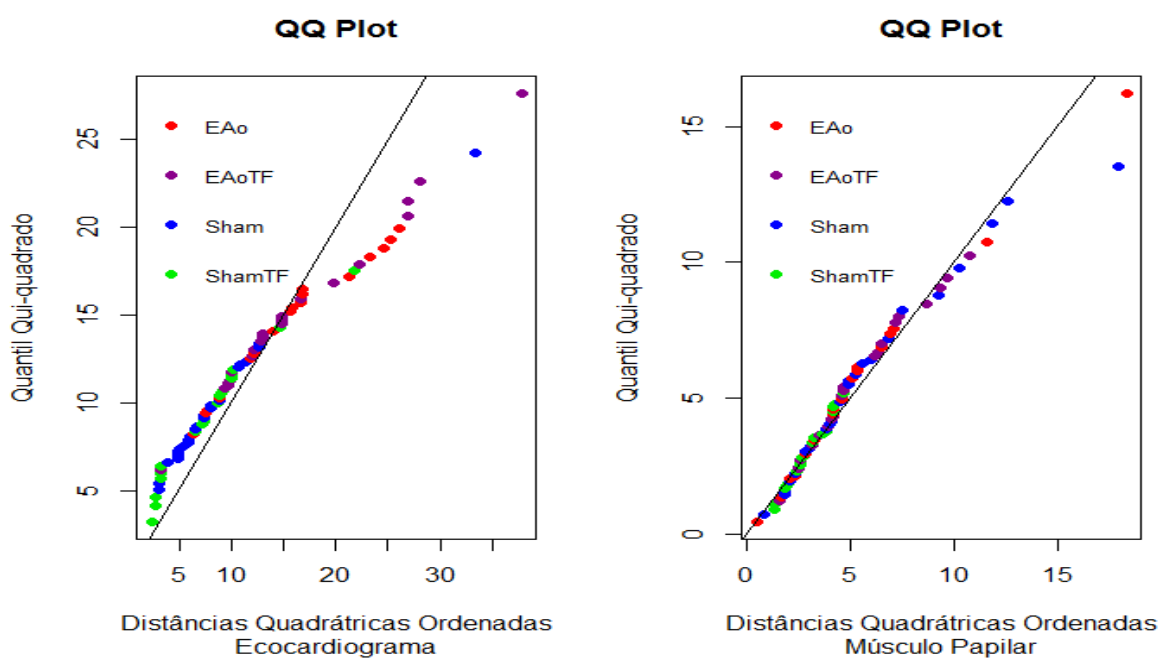


Figura 20 - Gráficos de probabilidade QQ -Plot multivariado referentes aos conjuntos de variáveis do experimento *Eco - Músculo Papilar*.