COMPONENTES PRINCIPAIS NA SELEÇÃO DE ANIMAIS EM PESQUISAS EXPERIMENTAIS

Renan Mercuri Pinto

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2014

COMPONENTES PRINCIPAIS NA SELEÇÃO DE ANIMAIS EM PESQUISAS EXPERIMENTAIS

Renan Mercuri Pinto

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

Coorientador: Prof. Dr. **Antonio Carlos Cicogna**

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

BOTUCATU
São Paulo - Brasil
Fevereiro – 2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Pinto, Renan Mercuri.
Componentes principais na seleção de animais em pesquisas experimentais / Renan Mercuri Pinto. - Botucatu, 2013

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Carlos Roberto Padovani
Coorientador: Antonio Carlos Cicogna
Capes: 10202056

1. Análise multivariada. 2. Pesquisa experimental. 3. Animais - Experimentação. 4. Animais de laboratório.

Palavras-chave: Critério de homogeneização; Descarte multivariado; Pesquisa experimental.

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE RENAN MERCURI PINTO, INTITULADA "COMPONENTES PRINCIPAIS NA SELEÇÃO DE ANIMAIS EM PESQUISAS EXPERIMENTAIS", APRESENTADA AO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS, UNESP, CAMPUS DE BOTUCATU, SÃO PAULO, EM 07 DE FEVEREIRO DE 2014.

APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. CARLOS ROBERTO PADOVANI

Instituição: Instituto de Biociências se Botucatu

Assinatura:._____.

Prof. Dr. SILVIO ASSIS DE OLIVEIRA JÚNIOR

Instituição: Universidade Federal do Mato Grosso

Assinatura:._____.

Prof. Dr. ANTONIO SERGIO FERRAUDO

Instituição: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Assinatura:._____.

Instituto de Biociências – Departamento de Bioestatística
Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-000 Botucatu SP Brasil
Tel/Fax 14 3811 6272 bioestatistica@ibb.unesp.br

Dedicatória

À minha família, **Adriana Cristina Mercuri Pinto**, **Osvail Aparecido Pinto** e **Laís Mercuri Pinto**, por compreender meus sonhos e entender minha ausência.

Numa dentre tantas manhãs rotineiras em que abria meu caderno na escola, uma professora perguntou à classe sobre nossas perspectivas e desejos. Sempre espontâneo e extrovertido, levantei a mão direita para responder-lhe. Consegui dizer apenas duas palavras até que a classe se envolvesse em risos: - Somos sementes... A partir daquele momento, havia ganhado um novo apelido, "Sementinha".

Pouco hábil com palavras, nunca retomei o assunto para explicar a uma das professoras da escola, que conheceu a história pelo deboche dos amigos ao me chamar pelo apelido, o que queria dizer aquele dia. Por ironia do destino, dedico essa dissertação a ela, professora de português, minha mãe.

Não me lembro exatamente a continuação daquela frase, mas não me esqueço do que queria dizer. Hoje, com pouco mais desenvoltura, faço de minha escrita a fala daquele dia.

"Somos sementes sedentas de conhecimento, almejamos ser árvores cujos frutos adoçam o coração de quem um dia nos regou."

Amados pais, agradeço a rega de todos os dias e dedico o meu primeiro fruto a vocês.

Renan Mercuri Pinto

Agradecimentos

Em primeiro lugar, a **Deus**, que me arquitetou pensador e colocou junto a mim, no caminho da vida, as pessoas às quais aqui agradeço.

Ao meu orientador e educador Prof. Dr. **Carlos Roberto Padovani**, que me ensinou a pescar no imenso lago da bioestatística, colaborou intensamente para que a abstração matemática incorporada ao meu modo de pensar se desenvolvesse também como abstração filosófica e me contemplou com horas e horas de boas reflexões, motivando-me a conhecer, fazer, estar e ser um profissional em Biometria de intelecto eternamente curioso.

Ao meu coorientador Prof. Dr. **Antonio Carlos Cicogna** e demais membros do Grupo de Pesquisa em Cardiologia Experimental da Faculdade de Medicina da UNESP de Botucatu, que me contextualizaram na área de remodelação cardíaca, fazendo-me compreender a problemática. Principalmente, a **Loreta Casquel de Tomasi** e a **Dijon Henrique Salomé Campos**, que cederam o conjunto de dados utilizado para compor o critério de homogeneização proposto.

Aos Profs. Drs. **José Raimundo de Souza Passos** e **Katashi Okoshi** que participaram como membros titulares da banca de qualificação e contribuíram significativamente para o aperfeiçoamento científico e metodológico desta pesquisa. Também à Prof. Dra. **Heloisa Maria de Oliveira** pela ajuda no desenvolvimento do pacote computacional.

Agradeço também à Profa. Dra. **Luzia Aparecida Trinca** a presteza em sanar minhas dúvidas sempre pronta, atenciosa e paciente.

Ao Prof. Dr. **José Silvio Govone**, o responsável por abrir a porta do caminho em que hoje ando.

A todos os docentes e funcionários do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu, que tiveram um importante papel no desenvolvimento dessa pesquisa.

Aos professores do Departamento de Matemática da Universidade de Coimbra - Portugal, principalmente, a Profa. Dra. **Nazaré Mendes Lopes** responsável por me encantar com a estatística permitindo-me compreendê-la não como um obstáculo em minha graduação, mas como uma ferramenta que me ajudaria a responder algumas das dúvidas de meu espírito eternamente curioso.

A minha orientadora e educadora de graduação Profa. Dra. **Miriam Godoy Penteado** do Departamento de Matemática do Instituto de Geociências e Ciências Exatas da UNESP de Rio Claro, que sempre esteve presente em minha formação e foi responsável pelo forte alicerce que sustenta todo pensamento filosófico atual. Também ao Prof. Dr. **Rômulo Campos Lins**, com quem compartilhava reflexões e ideias das mais variadas em educação matemática.

Aos amigos que tiveram participação fundamental no desenvolvimento desta pesquisa **Arthur Bestana Bentivenha**, **Bettina Fiorini Bannwart**, **Lívia Paschoalino de Campos**, **Luiz Gustavo Lyra** e, em especial, dois amigos professores e *flatmates* **Paulo Roberto Isler** e **Thiago Santos Mota**, com quem compartilhei, durante dois curtos anos, grande parte da minha vida profissional e pessoal.

À FAPESP e CAPES, pelo suporte financeiro recebido durante o desenvolvimento dessa pesquisa.

"Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso."

Charles Chaplin

Sumário

Página

LISTA DE FIGURAS **ix**

LISTA DE TABELAS **x**

RESUMO **xi**

SUMMARY **xiii**

1 INTRODUÇÃO **1**

2 REVISÃO DE LITERATURA **3**

2.1 Análise Multivariada de Dados 3

2.2 Análise de Componentes Principais 5

2.3 Remodelação Cardíaca 11

3 MATERIAIS E MÉTODOS **14**

3.1 Experimental 14

3.2 Construção do Critério Multihomogen 20

3.3 Construção do pacote computacional multihomogen 31

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO **34**

4.1 Critério Multihomogen aplicado ao conjunto de dados de animais induzidos à estenose aórtica 34

4.2 Critério Multihomogen aplicado a dados selecionados 43

4.3 Pacote computacional multihomogen 44

5 CONCLUSÕES **46**

ANEXOS **47**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **57**

APÊNDICES **63**

Lista de Figuras

Página

1 Mesa de cirurgia 15
2 Toracotomia mediana 16
3 Alocação do clipe 16
4 Fechamento torácico 17
5 Translação de sistema de coordenadas e configuração da região de confiança 31
6 Fluxograma do modelo de homogeneização 32
7 Esquema algébrico do modelo de homogeneização 33
8 Conjunto de dados em planilha do software Excel 64
9 Salvar arquivo na extensão *CSV (separado por vírgulas)* 65
10 Caminho para criar um novo projeto 65
11 Caminho para abrir novo *script* 66
12 Caminho para instalar o pacote multihomogen 66
13 Selecionar a opção *Package Archive File (.zip; .tar.gz)* 67
14 Preenchimento da janela para instalação do pacote 67
15 Mensagem de confirmação no *console* de que o pacote foi instalado corretamente 68
16 Comandos para a análise dos dados 68
17 Exemplo de resultado exibido pelo pacote multihomogen 69

Lista de Tabelas

Página

1 Identificação das variáveis mensuradas nos animais 19
2 Valores genéricos às respostas multidimensionais das n observações de p variáveis aleatórias nas unidades experimentais 20
3 Medidas descritivas das variáveis 36
4 Autovalores e porcentagens de variâncias explicadas 37
5 Coeficientes dos componentes selecionados pelo critério de Kaiser 38
6 Distância de Mahalanobis entre o animal e o centroide 40
7 Correlação entre variáveis e componentes principais 42
8 Variáveis consensuais para homogeneização com caráter de importância clínica e laboratorial 43
9 Conjunto de dados 48
10 Variáveis originais mensuradas nos animais considerados espúrios 71

COMPONENTES PRINCIPAIS NA SELEÇÃO DE ANIMAIS EM PESQUISAS EXPERIMENTAIS

Autor: RENAN MERCURI PINTO
Orientador: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO PADOVANI
Coorientador: Prof. Dr. ANTONIO CARLOS CICOGNA

RESUMO

Devido à falta de conhecimento estatístico, muitos pesquisadores utilizam métodos empíricos ou subjetivos para a tomada de decisão, ignorando o processo de casualização e, consequentemente, influenciando seus resultados, nomeadamente no processo de homogeneização de amostras, imprescindível para a randomização em pesquisas que envolvem animais como unidade experimental. Nesse processo, tem-se o hábito errôneo de fazê-lo de maneira fragmentada ou intencional, utilizando-se de apenas um parâmetro conveniente para classificar o grupo como homogêneo. Fato que, além de resultar numa homogeneização viesada e inadequada, favorece a possibilidade de descartar animais por um simples valor espúrio do que por semelhança ou dessemelhança biológica. Tendo em vista essa problemática, este trabalho sugere um critério estatístico multivariado elaborado com a finalidade de rescindir o

paradigma biológico que avalia o animal (unidade experimental) de maneira fragmentada. Nesse critério, considera-se a situação biológica do animal como um todo, já que o organismo reage de maneira conjunta a qualquer intervenção ou tratamento, ou seja, analisam-se conjuntamente todos os parâmetros do animal, pois estes são correlacionados, e a melhor forma de entender o comportamento animal está expressa em um conjunto de informações numéricas que represente suas características biológicas. Esse modelo foi aplicado a um conjunto de dados de animais induzidos à estenose aórtica que possibilitou a identificação de seis espúrios ao grupo. Sua importante contribuição explica-se pelo melhoramento na qualidade de homogeneização e por assegurar com máxima acurácia a inclusão de animais semelhantes e pequena frequência de descartes, motivando maximizar o lote homogêneo para posterior submissão ao delineamento experimental por processo simples de casualização dos tratamentos.

PRINCIPAL COMPONENTS IN THE SELECTION OF ANIMALS IN EXPERIMENTAL RESEARCH

Author: RENAN MERCURI PINTO
Adviser: Prof. Dr. CARLOS ROBERTO PADOVANI
Co-adviser: Prof. Dr. ANTONIO CARLOS CICOGNA

SUMMARY

Due to lack of statistical knowledge, many researchers use empirical or subjective methods to make a decision, ignoring the randomization process and thus influencing its results, particularly in the process of samples homogenization, essential for randomization in research involving animals as experimental unit. In this process, researchers have the erroneous habit of doing it in a fragmented or intentional manner, using only one convenient parameter to classify the group as homogeneous. Fact that besides resulting in inadequate homogenization, favors the possibility of discarding animals by simple spurious value than by biological similarity or dissimilarity. Considering this problem, this work suggests a multivariate statistical criterion of high accuracy developed in order to rescind the biological paradigm that evaluates the animal (experimental unit) in a fragmented manner. In

this criterion, it is considered the animal biological condition as a whole, since the body reacts conjointly to any intervention or treatment, in other words, all the parameters of the animal are analyzed together, as they are correlated, and the best way to understand animal behavior is expressed in a set of numerical information that faithfully represents its biological characteristics. This model was applied to a data set of animals with aortic stenosis and allowed the identification of six animals spurious to the group. It's remarkable contribution is explained by the improvement in the quality of homogenization and by ensuring with maximum accuracy the inclusion of similar animals and small frequency discards, motivating to maximize the homogeneous batch for subsequent submission to the experimental design by simple randomization process of the treatments.

1 INTRODUÇÃO

As pesquisas científicas buscam a formulação de hipóteses e a consequente verificação de sua veracidade por meio de delineamentos experimentais ou pesquisas observacionais que, para tomada de decisões a respeito das hipóteses levantadas sem o viés da subjetividade, requerem a utilização de métodos estatísticos inferenciais que envolvem a teoria das probabilidades. Sendo assim, o planejamento estatístico e a modelagem estocástica do fenômeno biológico são fundamentais para que a pesquisa seja realizada de forma adequada, buscando evitar possíveis conclusões errôneas.

Normalmente, devido à falta de conhecimento básico de estatística, muitos pesquisadores optam por utilizar métodos empíricos ou subjetivos para a tomada de decisão, ignorando o processo de casualização (princípio básico para a fidedignidade dos achados) e, consequentemente, influenciando seus resultados.

Um exemplo de influência muito comum ocorre no processo de homogeneização de amostras, que é imprescindível para a randomização em pesquisas envolvendo animais como unidade experimental. Nesse processo, muitos pesquisadores têm o hábito de fazê-la de maneira fragmentada ou intencional, ou seja, utilizando-se de apenas um parâmetro conveniente para classificar o grupo como homogêneo, fator que, além de resultar numa homogeneização viesada e inadequada, favorece a possibilidade de descartar animais por um simples valor espúrio do que por semelhança ou dessemelhança biológica.

O processo de homogeneização ideal biológico deve considerar conjuntamente todos os parâmetros avaliados na unidade experimental, pois estes são correlacionados, e a melhor forma de entender o comportamento animal está expressa

em um conjunto de informações numéricas que represente fielmente as características biológicas do animal. Dessa forma, há necessidade de métodos que levem em consideração a situação biológica como um todo e não de maneira fragmentada, já que o organismo reage de maneira conjunta a qualquer intervenção ou tratamento.

Nesse enfoque de raciocínio o Grupo de Pesquisa em Cardiologia Experimental da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)/Unesp do campus de Botucatu-SP em seu expediente comum de produção de conhecimento científico necessita, principalmente dentro da linha de Remodelação Cardíaca, de critérios objetivos e com alta resolução para a seleção de grupos homogêneos de animais induzidos à estenose aórtica (EAo).

Sob esse aspecto e aproveitando a diversidade de pesquisadores de várias áreas envolvidas no Grupo de Pesquisa, estabeleceu-se a junção da estatística com as ciências biológicas e da saúde objetivando o desenvolvimento de um modelo estatístico multivariado de homogeneização dos animais, denominado de Critério Multihomogen, que considere descartar o menor número possível de unidades experimentais e preserve a máxima semelhança biológica entre os não descartados.

Devido à pouca familiaridade de pesquisadores das áreas experimentais com programas estatísticos sofisticados, os quais seriam úteis para aplicação do critério proposto neste estudo, desenvolveu-se também o pacote computacional "multihomogen"para o programa R. Essa função possibilita aplicar o Critério Multihomogen automaticamente a qualquer conjunto de dados experimentais, considerando os diversos parâmetros avaliados nos animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Neste capítulo, apresentam-se resumidamente os principais conceitos teóricos utilizados como alicerce à elaboração desta pesquisa. Para fins didáticos, serão abordados em três tópicos: Análise Multivariada de Dados (AMD), Análise de Componentes Principais (ACP) e Remodelação Cardíaca (RC).

2.1 Análise Multivariada de Dados

A melhor maneira de compreender o comportamento de um fenômeno desconhecido consiste em entender um conjunto de dados multivariados que represente fielmente suas características físicas, químicas e biológicas. Dessa forma, há necessidade de métodos estatísticos que sirvam de subsídio para interpretar esse conjunto e é devido a esse fato juntamente com a potencialidade tecnológica que a Análise Multivariada de Dados (AMD) tem sido amplamente aplicada nos últimos anos. Apoiando-se em Hair Jr. et al. (2010), a AMD se refere a todas as técnicas estatísticas que analisam simultaneamente múltiplas medidas nas unidades amostrais sob investigação.

A estatística multivariada se divide em dois grupos: o primeiro instituído de técnicas que visam à simplificação da estrutura de variabilidade dos dados, como a análise de componentes principais, análise fatorial, análise de correlações canônicas, análise de agrupamentos, análise discriminante e análise de correspondência, que possuem aplicações práticas muito interessantes, pois, majoritariamente, independem do conhecimento da distribuição de probabilidades dos dados; o segundo composto por técnicas de inferência estatística, como métodos de estima-

tiva de parâmetros, testes de hipóteses, análise de variância, covariância, regressão multivariadas e dados longitudinais (Mingoti, 2007).

Conforme Johnson & Wichern (2007), os objetivos gerais das investigações científicas que utilizam métodos multivariados de análise são: redução de dados ou simplificação estrutural; ordenação e agrupamento; investigação de dependência entre variáveis; predição de valores pela relação entre variáveis; construção de hipóteses e testes.

Padovani (1995) ressalta que, quando se tem uma estrutura de dependência entre variáveis, deve-se utilizar a análise multivariada de dados, pois dessa forma não se tem o índice de significância inflacionado, problema ocorrente quando são realizadas várias análises univariadas simultaneamente.

Torna-se relevante destacar um importante trecho, citado por Hair Jr. et al. (2010), dos estatísticos Hardyck e Petrinovich em seu livro "Introduction to Statistics for the Behavioral Sciences"publicado em 1976.

Os métodos de análise multivariada predominarão no futuro e resultarão em drásticas mudanças na maneira como profissionais de pesquisa pensam em problemas e planejam sua pesquisa. Esses métodos tornam possível levantar questões específicas e precisas de considerável complexidade em cenários naturais. Isso viabiliza a condução de pesquisas teoricamente importantes e a avaliação dos efeitos de variações paramétricas que naturalmente ocorrem no contexto em que elas normalmente aparecem. Dessa maneira, as correlações naturais entre as múltiplas influências de comportamento podem ser preservadas e efeitos separados dessas influências, estudados estatisticamente sem causar um isolamento comum de qualquer indivíduo ou variável.

A importância desse fragmento é compreendida quando se leva em consideração o principal objetivo biológico do critério de homogeneização proposto nesta pesquisa, o qual propõe a quebra de um grande paradigma entre pesquisadores de áreas biológicas e da saúde: o de compreender o animal - unidade experimental, cujo comportamento pode ser expresso por um conjunto de variáveis que representam

sua situação biológica, como um todo e não de maneira fragmentada.

De acordo com Ferreira (2008), a aplicabilidade de técnicas multivariadas aos problemas específicos do conhecimento é muitas vezes discutida e abandonada devido à falta de informação sobre detalhes estatísticos e, principalmente, pela dificuldade de interpretação dos resultados obtidos.

2.2 Análise de Componentes Principais

A análise de componentes principais (ACP) é uma técnica proposta por Karl Pearson (1901) e desenvolvida independentemente por Hotelling (1933) com o nome de análise de fatores, que, apesar de ser outra técnica de análise multivariada, trata-se de uma derivação teórica da primeira (Ferreira, 2008).

A ACP consiste em um método estatístico multivariado que permite explicar a estrutura de variância-covariância de um conjunto inicial de variáveis correlacionadas entre si, pela possibilidade de transformá-lo num outro conjunto de variáveis não correlacionadas, que resultam em combinações lineares ortogonais do conjunto inicial. Na prática da análise multivariada, é utilizada como análise exploratória, com o objetivo principal da redução do espaço paramétrico e interpretação de dados (Morrison, 2004; Johnson & Wichern, 2007; Hair Jr. et al., 2010).

Os componentes principais, obtidos pela decomposição da matriz de covariâncias do vetor aleatório em estudo, são apresentados por ordem decrescente de importância, ou seja, o primeiro explica o máximo possível da variabilidade dos dados originais, o segundo, o máximo da variabilidade ainda retida no conjunto após o abatimento do efeito do primeiro componente e, sucessivamente, até o último componente, que expressa a menor contribuição para a explicação da estrutura de variações das variáveis iniciais. Quanto maior for a retenção da variação total em um número menor de combinações lineares, melhor será a aplicação prática desse procedimento aos dados experimentais.

Uma transformação frequentemente usada é a padronização das variáveis (pois normalmente encontram-se em unidades diferentes), dessa forma os

componentes principais são determinados pela matriz de covariâncias das variáveis padronizadas, processo equivalente a utilizar a matriz de correlação das variáveis originais (Mingoti, 2007).

O conjunto das combinações lineares envolvendo os coeficientes normalizados constitui uma solução única, além de explicarem a variabilidade total e serem ortogonais a qualquer combinação definida (Silva, 2005). Ferreira (2008) destaca que a ideia geométrica dessa técnica é realizar uma rotação no sistema de eixos coordenados, fazendo com que os novos eixos resultantes sejam posicionados no sentido de maior variabilidade.

Uma relevante potencialidade dessa técnica é que pode revelar relações entre variáveis antes despercebidas (desde que tenham relação de causa-efeito) e facilitar interpretações que normalmente estão camufladas no conjunto de dados. Dessa forma, tem sua fundamental importância investigativa, servindo também como método exploratório intermediário para investigações maiores (Johnson & Wichern, 2007).

Quando o objetivo do estudo é reduzir a dimensionalidade do espaço paramétrico sumarizando as informações, faz-se necessário a utilização de critérios para escolha da quantidade de componentes que deverão representar o novo sistema (Mingoti, 2007). Porém, de acordo com Johnson & Wichern (2007), não há um critério definitivo, todavia alguns princípios podem ser considerados importantes para escolha, como a porcentagem da variabilidade total explicada, o tamanho relativo dos autovalores (variância dos componentes) e a interpretação contextual dos componentes principais.

Um dos critérios mais comuns adotados por pesquisadores é o da análise de representatividade em relação à variância total, no qual se devem conservar no sistema os componentes que representem conjuntamente uma porcentagem pré-determinada da variância total, que deve ser adotada conforme a natureza do fenômeno a ser investigado.

Na literatura, encontra-se um número considerável de artigos nos quais

técnicas de AMD foram empregadas nas áreas biológicas e da saúde, nomeadamente a ACP. A seguir, apresentam-se resumidamente alguns desses publicados nos últimos dez anos.

Machado (2004) utilizou a ACP na sistematização e obtenção dos principais conjuntos de enfermidades, compostos por causas múltiplas, que conduziram o padrão da mortalidade infantil no estado de São Paulo em 1999. Para escolha do número de componentes principais, utilizou-se do critério baseado no número de fatores interpretáveis, o qual propõe conservar os fatores passíveis claramente de interpretação ou significado conceitual, conforme Fleck & Bourdel (1998). Após a aplicação da técnica, os três primeiros componentes principais foram explicados biologicamente conforme os pesos ponderados de cada variável, identificando que o primeiro deles contrastava dois grupos de causas de óbito. Além disso, foi possível observar os conjuntos de enfermidades que mais levaram ao óbito, o que é educativo para fins de saúde pública, visando à prevenção das doenças em suas diversas fases.

Sabin et al. (2004) implementaram um modelo de identificação e discriminação de dois diferentes fármacos antidepressivos utilizando a ACP. Por meio da técnica, descreveram grande parte da variabilidade total dos dados, estudados por infravermelho (discriminando as diferenças químicas entre as amostras por conjuntos de espectros), em um número menor de componentes principais. O gráfico bidimensional dos escores (novas coordenadas das unidades experimentais no sistema de eixos determinado pelos componentes principais) para os espectros das amostras, cujos eixos foram os dois primeiros componentes principais (ortogonais), confirmaram a existência de dois grupos distintos de princípios ativos, indicando corretamente as classes modeladas.

Coelho et al. (2005) analisaram a associação entre o perfil lipídico e fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes de medicina por meio da aplicação da ACP. A análise foi realizada pela matriz de correlação das variáveis, hierarquizando os fatores de acordo com sua influência na variação total dos dados. Posteriormente, apresentaram o grau de associação entre variáveis e componentes por

meio de gráficos de barras graduados de -1 a 1 no eixo das ordenadas e as variáveis nomeadas no eixo das abscissas, apontando as variáveis que mais contribuíram nos fatores de maior variabilidade.

Pinto et al. (2005) avaliaram as medidas morfométricas de potros e potras da raça Mangalarga Marchador, utilizando a ACP. A técnica permitiu identificar, em análises separadas, as medidas lineares e angulares associadas aos componentes principais que mais contribuíam para a explicação da variabilidade total dos dados. Para selecionar os componentes principais, apoiaram-se na metodologia descrita por Morrison (1976), a qual considera os primeiros cuja soma de autovalores é capaz de reter no mínimo 80% da variação total. Analisaram os coeficientes de ponderação nos componentes, obtendo a principal variável para cada componente e ordenando-as. Dessa forma, apontaram como passíveis de descarte as variáveis relacionadas aos componentes que não acumularam o mínimo da variabilidade exigida, dizendo que são inexpressivas para discriminação dos animais ou redundantes. Na interpretação dos componentes principais resultantes, atribuíram características biológicas a cada componente de acordo com o contraste de variáveis que observaram, dessa forma, cada componente foi visto como responsável pela mudança de um determinado conjunto de características biológicas do animal. Finalmente, relataram a impossibilidade de visualização gráfica do sistema de componentes considerado expressivo, devido ao fato de precisarem de mais de três componentes para acumular o mínimo de variação necessária.

Barbosa et al. (2006) utilizaram a ACP para reduzir a dimensionalidade dos dados na avaliação de características de qualidade da carne de suínos e eliminar as informações redundantes. Preliminarmente, utilizaram o teste do número de condições, citado por Montgomery & Peck (1992), para identificar e descartar variáveis que contribuíam fortemente para multicolinearidade nas características. Devido ao fato de as variáveis apresentarem diferentes unidades de medida, fizeram a padronização dos dados e, posteriormente, submeteram a matriz de correlação à ACP. Estabeleceram que o número de variáveis descartadas seria igual ao número

de componentes cujo autovalor fosse inferior a “0,7”, conforme recomendações de Jolliffe (1973). As variáveis descartadas foram as que tiveram os maiores coeficientes em valor absoluto nos últimos componentes principais, fato que se deve à variação insignificante das variáveis altamente correlacionadas aos componentes de menor autovalor, conforme Mardia et al. (1997).

Silva & Padovani (2006) apresentaram a ACP aos pesquisadores da área agronômica como alternativa para redimensionar a quantidade de variáveis observadas nos experimentos. Descreveram a técnica junto a algumas de suas propriedades e discutiram três métodos para a escolha do número de componentes principais qualificados: critério de Kaiser; diagrama de autovalores; componentes significativos para a redução do espaço paramétrico (fatores interpretáveis).

Leite et al. (2009) resumiram a informação contida no complexo de variáveis originais de características de desempenho e carcaça de codornas de corte por meio da ACP, buscando-se eliminar variáveis menos expressivas. Inicialmente, padronizaram as variáveis por apresentarem unidades de medida diferentes e submeteram a matriz de correlação à ACP. Para conhecerem o número de variáveis descartadas, apoiaram-se em Jolliffe (1973), o qual estabelece, como já comentado, que o número de descartes equivale ao número de componentes cuja variância (autovalor) seja inferior a 0,7. As variáveis descartadas foram aquelas que tiveram associação (coeficiente de ponderação) forte em valor absoluto nos componentes principais de menor autovalor, conforme Regazzi (2002). Após o descarte das variáveis menos expressivas, calcularam a correlação linear simples entre todas as variáveis em estudo, mostrando que as descartadas apresentavam forte correlação com as demais, sendo, dessa forma, consideradas redundantes para o estudo da variabilidade dos dados.

Bodenmüller Filho et al. (2010) tipificaram sistemas de produção rurais a partir das características do leite entregue à indústria, identificando as variáveis do leite que mais explicam as diferenças entre os sistemas por meio da ACP. Inicialmente, fizeram análise descritiva das variáveis em estudo, proporcionando ampla discussão a respeito dos resultados e da presença de valores fora de padrão (*outliers*).

Aplicaram a ACP às variáveis e interpretaram biologicamente o gráfico do primeiro componente principal *versus* o segundo, identificando as variáveis de maior peso na combinação linear. Fizeram considerações em função do ângulo entre os vetores do gráfico, apoiando-se em Smith et al. (2002), se próximo a zero, a correlação é muito alta e positiva; se próximo a 180º, a correlação é também alta, entretanto negativa; se próximo a 90º, as variáveis são pouco relacionadas. Finalmente, apresentaram as correlações entre variáveis e os componentes principais.

Santana et al. (2010) avaliaram o impacto psicológico em pacientes internados no setor de cirurgia cardíaca de um hospital do interior de São Paulo que participaram de um grupo educativo antes e/ou após cirurgia. A ACP foi aplicada para as questões relacionadas às emoções percebidas após participação no grupo, objetivando-se analisar as informações entre indivíduos e variáveis, reduzindo as variáveis originais para número menor de índices (componentes principais). Os componentes resultantes da aplicação da técnica foram interpretados por meio das cargas fatoriais, que indicam a correlação entre variável e componente. Verificaram que o primeiro fator, representando 36% da variação total, ponderou para aspectos positivos como alívio, esclarecimento de dúvidas, tranquilidade e ânimo. Já o segundo, explicando 14%, foram contrapostos sentimentos de esperança e tranquilidade. Porém, apontaram que a generalização dos resultados é questionada, devido ao fato de terem analisado os pacientes como um grupo homogêneo, ou seja, sem distingui-los entre aqueles que estavam no período pré ou pós-operatório.

Brunello et al. (2011) identificaram áreas de maior vulnerabilidade, por meio do georreferenciamento, para a co-infecção HIV/TB em Ribeirão Preto - SP, no ano de 2006. Aplicaram a ACP no conjunto de dados do censo demográfico de 2000 para categorizar os setores do município em três níveis socioeconômicos: inferior, intermediário e superior. Dentre os fatores obtidos pela ACP, escolheram aquele responsável pela maior proporção da variação total dos dados (primeiro componente) e nomearam-no de fator socioeconômico, por representar aspectos referentes a essa característica. Calcularam os escores referentes ao fator selecionado e dividiram-os

segundo tercis, finalmente, calcularam a incidência de casos de co-infecção para cada um dos setores.

Kirkwood et al. (2011) compararam a cinemática da articulação do joelho durante a marcha nos planos sagital e frontal, entre mulheres idosas sem e com diagnóstico de osteoartrite leve a moderada. Aplicaram a ACP, objetivando sumarizar as informações contidas nas 101 variáveis, correspondentes às porcentagens do ciclo da marcha, em um número pequeno de componentes. Para escolha do número de componentes, consideraram que 90% da variabilidade dos dados deveria ser explicada. Após identificação de dois componentes, apresentaram um gráfico de dispersão dos escores, mostrando a separação dos dois grupos e interpretando-os biologicamente.

Diniz et al. (2013) avaliaram a composição mineral de 10 espécies de ervas medicinais da região amazônica e suas infusões (chás), e aplicaram a ACP para discriminar as amostras estudadas. Esboçaram graficamente os escores e as cargas fatoriais referentes à combinação do primeiro componente com o terceiro, que expressaram 68,54% da variabilidade dos dados originais, através dos quais foi possível observar nitidamente a separação das amostras estudadas em dois grupos (digeridos e chás) e apontar os elementos que mais contribuíram para esta separação. Posteriormente, realizaram a análise de agrupamento por método hierárquico confirmando as tendências observadas pela ACP através do dendrograma.

2.3 Remodelação Cardíaca

A remodelação cardíaca (RC), conforme Cohn et al. (2000) e Mendes et al. (2010), são alterações nas expressões gênicas, moleculares, celulares ou intersticiais, manifestadas clinicamente por alterações de tamanho, geometria, massa, volume e função do coração, como resposta a determinada agressão.

Deve ser destacado que a remodelação cardíaca insere-se no processo natural do desenvolvimento do coração até a vida adulta (Cohn et al., 2000). Todavia, esse termo é usualmente empregado para indicar ocorrências em situações não

fisiológicas, destacando-se: isquemia, inflamação, alterações genéticas, sobrecargas de volume ou pressão (Mendes et al., 2010).

Recebendo a agressão, o coração passa, a princípio, por um período adaptacional, em que há o processo de remodelação, a fim de manter estável a função ventricular, constituindo assim um importante mecanismo adaptativo (Cicogna et al., 2000; Lorell & Carabello, 2000).

Na literatura, encontra-se um número considerável de modelos experimentais para a remodelação cardíaca por sobrecarga pressórica (Rodrigues et al., 1992; Okoshi et al., 2004; Bregagnollo et al., 2007). O modelo de estenose aórtica supravalvar tem sido muito utilizado para promover o desenvolvimento gradual de hipertrofia ventricular esquerda em ratos (Bregagnollo et al., 2006). Nesse modelo, a sobrecarga pressórica se instala e acentua-se progressivamente à medida que os animais crescem, assemelhando-se parcialmente à estenose aórtica no homem (Mestrinel, 2003). Destacam-se como algumas vantagens nesse procedimento experimental a ausência de lesões anatômicas no miocárdio e o baixo custo operacional (Bregagnollo et al., 2007).

Castardeli et al. (2005) estudaram, por meio de ecocardiograma, as alterações cardíacas estruturais e funcionais em ratos causadas pela exposição à fumaça do cigarro. Concluíram que a exposição resulta em remodelação cardíaca com diminuição da capacidade funcional ventricular. Azevedo et al. (2010) analisaram a presença de diferentes padrões de remodelação em ratos expostos à fumaça do cigarro, e sua relação com a função ventricular. Concluíram que apenas o aumento da espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo foi fator de predição de disfunção ventricular.

Gimenes (2013) descreveu variáveis estruturais do coração e funcionais do ventrículo esquerdo obtidas por ecocardiograma ao final de período experimental no estudo da influência da inibição da enzima NADPH oxidase por apocinina sobre o remodelamento cardíaco em ratos com diabetes mellitus.

Gonçalves (2013) estudou a influência da suplementação da vitamina

D sobre a remodelação ventricular cardíaca após o infarto em ratos, por meio da análise dos mecanismos envolvidos no processo de remodelação, utilizando variáveis morfológicas e funcionais avaliadas por ecocardiograma.

Mendes et al. (2013) avaliaram ecocardiograficamente as funções diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo e as estruturas cardíacas no estudo da tolerância ao esforço físico em ratos com estenose da aorta ascendente. Concluíram que, embora a EAo promova disfunção diastólica isolada ou associada à disfunção sistólica, em 6 ou 18 semanas, ela não é suficiente para alterar a tolerância ao esforço físico.

O estudo bibliográfico, na linha de remodelação cardíaca, permite afirmar que a maioria das pesquisas recentes nas quais se utilizam ratos como unidades experimentais não incluem detalhes quanto ao processo de homogeneização precedente à separação dos animais em grupos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Para melhor compreensão, esta pesquisa pode ser separada em três etapas: na primeira, denominada de "Experimental", todo processo laboratorial para obtenção do conjunto de dados foi realizado pelo Grupo de Pesquisa em Cardiologia Experimental da FMB/ Unesp do campus de Botucatu-SP; na segunda, designada de "Construção do critério de homogeneização", buscou-se construir um critério objetivo de homogeneização que envolve todas as variáveis mensuradas na unidades experimental estudada; e, na terceira, "Construção do pacote computacional multihomogen", foi elaborado um pacote computacional no programa R visando facilitar a aplicação do critério proposto nesta pesquisa a qualquer conjunto de dados multivariados envolvendo animais em pesquisas experimentais.

3.1 Experimental

Todos os animais (ratos Wistar machos, originários do Biotério Central da FMB) participantes do estudo "Influência do aumento energético derivado de dieta hiperlipídica insaturada na atenuação da disfunção cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar: participação das miosinas de cadeia pesada e de bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático", aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da FMB, sob o número 850/2010, foram submetidos à cirurgia prévia, com 21 dias de idade, para indução de EAo.

A EAo supravalvar foi induzida de acordo com métodos previamente descritos no laboratório de Clínica Médica da FMB. Os animais com três a quatro semanas de vida e pesando de 70 a 90g, após anestesia com cloridrato de ketamina

(60mg/kg) e cloridrato de xilidino (10mg/kg) intraperitonial, foram submetidos à toracotomia mediana, a aorta ascendente dissecada e um clipe de prata, com 0,6 mm de diâmetro, colocado aproximadamente a 3 mm da sua raiz. A parede torácica foi fechada com fio mononylon 5.0. Durante a cirurgia, os animais receberam intraperitonialmente 1ml de soro fisiológico aquecido e foram ventilados manualmente com pressão positiva, oxigênio a 100%. Após a cirurgia, os ratos foram colocados em superfície aquecida até retornarem da anestesia.

Os processos cirúrgicos são mostrados pelas Figuras 1 a 4.



Figura 1 - Mesa de cirurgia

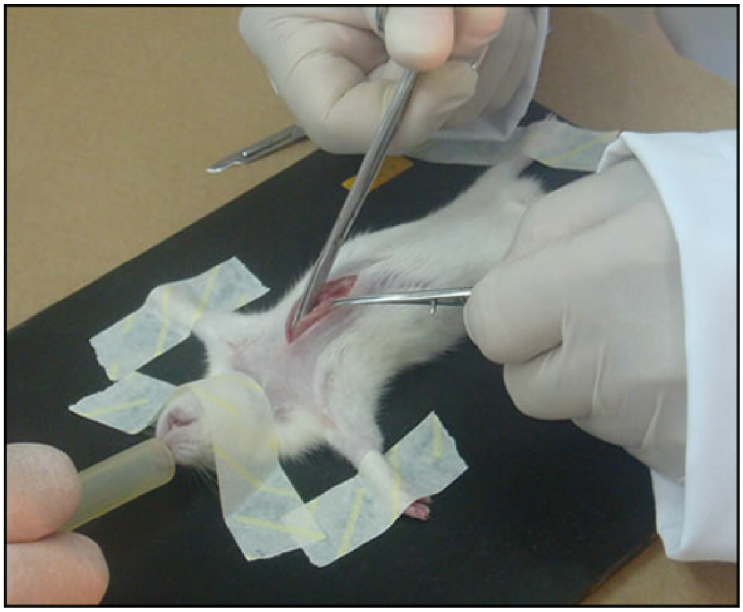


Figura 2 - Toracotomia mediana

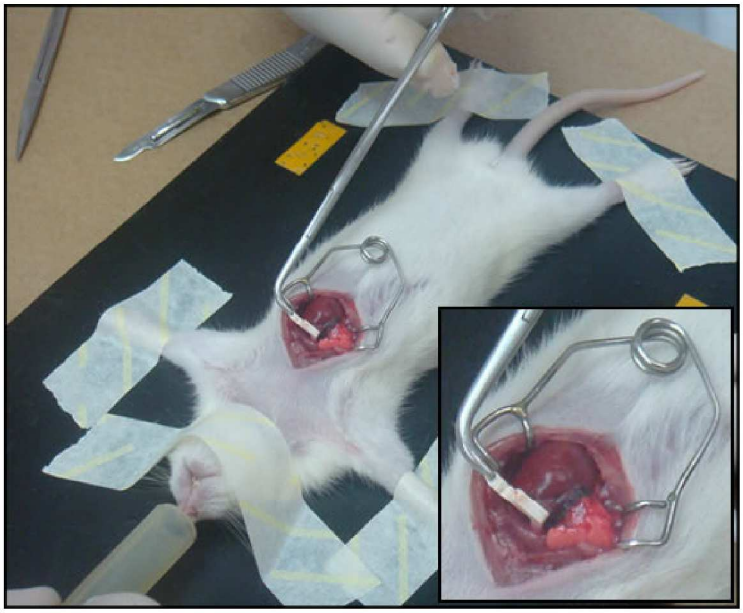


Figura 3 - Alocação do clipe

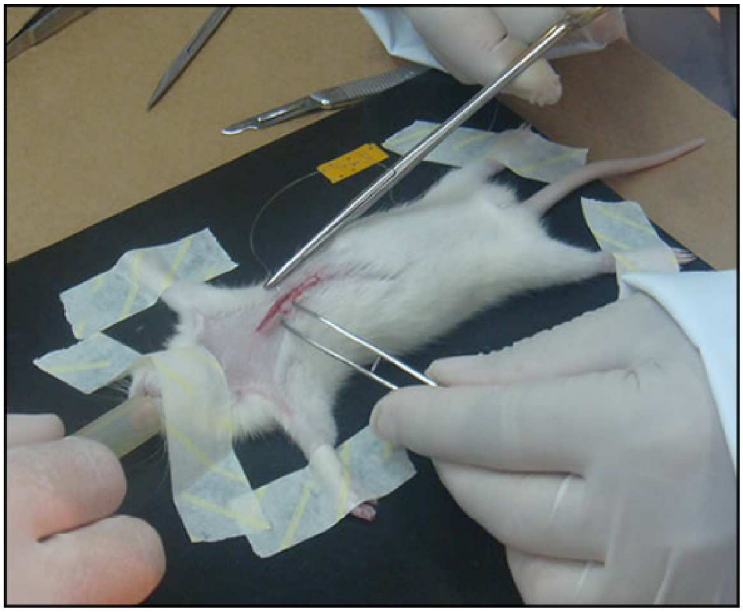


Figura 4 - Fechamento torácico

Passadas seis semanas do processo cirúrgico, foi feita análise ecocardiográfica com finalidade de caracterizar estrutural e funcionalmente o coração dos animais. O ecocardiógrafo utilizado foi o General Electric Medical Systems, modelo VIVID S6 (Tirat Carmel, Israel), equipado com transdutor multifrequencial de 5,0 - 11,5MHz. Para aferir as estruturas cardíacas, foram utilizadas imagens monodimensionais orientadas pelas imagens bidimensionais.

O ecocardiograma apresenta importantes informações sobre o desempenho cardíaco em roedores. Ele permite avaliar a morfologia e a função do coração, a evolução da disfunção cardíaca causada por diferentes tipos de agressão e efeitos de diferentes intervenções (Sjaastad et al., 2000). É um método versátil, seguro, indolor, não invasivo e importante para análises seriais (Ono et al., 2002).

As estruturas cardíacas foram medidas manualmente com o auxílio de um paquímetro em, pelo menos, cinco ciclos cardíacos consecutivos. O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ($DDVE$) e a espessura diastólica da parede posterior do VE ($EDPP$) e do septo interventricular ($EDSIV$) foram medidos no mo-

mento correspondente ao diâmetro máximo da cavidade. O diâmetro sistólico do VE ($DSVE$) e a espessura sistólica da parede posterior do VE ($ESPP$) e septo interventricular ($ESSIV$) foram medidos no momento correspondente ao diâmetro mínimo da cavidade. A espessura relativa do VE ($ERVE$) foi calculada dividindo-se a $EDPP$ multiplicada por dois pelo $DDVE$.

Também foram mensurados o diâmetro da aorta (AO) e do átrio esquerdo (AE), em seguida, calculadas algumas relações intervariáveis, como o diâmetro do átrio esquerdo pela aorta (AE/AO) e pela massa corporal (AE/MC) e $DDVE$ pela massa corporal ($DDVE/MC$). A massa do VE (MVE) foi calculada pela fórmula $[(DDVE + EDPP + EDSIV)^3 - (DDVE)^3] \times 1,04$, em que a constante representa a densidade específica do miocárdio (Litwin et al., 1995; Paiva et al., 2003). O índice de massa do VE ($IMVE$) foi obtido normalizando a MVE para a massa corporal (MC).

A função sistólica do VE foi avaliada calculando-se a porcentagem de encurtamento endocárdico (PEE) dada por $100(DDVE - DSVE)/DDVE\%$, a porcentagem de encurtamento mesocárdico (PEM) com $100[(DDVE + \frac{1}{2}EDPP + \frac{1}{2}EDSIV) - (DSVE + \frac{1}{2}ESPP + \frac{1}{2}ESSIV)]/(DDVE + \frac{1}{2}EDPP + EDSIV)\%$ e a velocidade de encurtamento da parede posterior do VE ($VEPP$), que é a tangente máxima do movimento sistólico da parede posterior. A fração de ejeção do VE ($FEVE$) foi calculada pela fórmula $[(DDVE^3 - DSVE^3)/DDVE^3]$.

No estudo da função diastólica do VE, foram medidos os picos das velocidades do fluxo transvalvar mitral correspondente à fase de enchimento inicial (Onda E) e tardia consequente à contração atrial (Onda A), bem como o cálculo da relação Onda E/Onda A. Além disso, foram medidos os tempos de desaceleração da Onda E (TDE), relaxamento isovolumétrico do VE ($TRIV$) e o último normalizado pela frequência cardíaca ($TRIVn$) de acordo com a equação $TRIV/\sqrt{R - R}$, sendo $R - R$ o intervalo de tempo entre duas contrações consecutivas.

O estudo conjunto da função diastólica e sistólica do VE foi realizado pelo índice de performance miocárdica (IPM), também conhecido como índice de

Tei, dado pela soma do tempo de contração isovolumétrica com $TRIV$, dividido pelo tempo de ejeção do VE, conforme Tei et al. (1997).

A seguir, todas as variáveis mensuradas nos animais estão dispostas e descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Identificação das variáveis mensuradas nos animais

Índice	**Identificação**	**Descrição**
X_1	MC (g)	Massa corporal
X_2	FC (bpm)	Frequência cardíaca
X_3	DDVE (mm)	Diâmetro diastólico ventrículo esquerdo (VE)
X_4	DSVE (mm)	Diâmetro sistólico VE
X_5	EDPP (mm)	Espessura diastólica da parede posterior do VE
X_6	ESPP (mm)	Espessura sistólica da parede posterior de VE
X_7	EDSIV (mm)	Espessura diastólica do septo intraventricular
X_8	ESSIV (mm)	Espessura sistólica do septo intraventricular
X_9	AO (mm)	Diâmetro da aorta
X_{10}	AE (mm)	Diâmetro do átrio esquerdo
X_{11}	AE/AO	Relação entre os diâmetros do átrio esquerdo e aorta
X_{12}	DDVE/MC (mm/kg)	Relação DDVE pela massa corporal
X_{13}	AE/MC (mm/kg)	Relação do diâmetro do átrio esquerdo pela massa corporal
X_{14}	DC (ml/min)	Débito cardíaco
X_{15}	IndCard (ml/min/kg)	Índice cardíaco
X_{16}	PEE	Porcentagem de encurtamento endocárdico
X_{17}	PEM	Porcentagem de encurtamento mesocárdico
X_{18}	MVE (g)	Massa do VE
X_{19}	IMVE (g/kg)	Índice de massa do VE
X_{20}	Onda E (cm/s)	$Vm_{inicial}$ do fluxo transvalvar mitral (onda E)
X_{21}	Onda A (cm/s)	Vm_{final} consequente à contração atrial (onda A)
X_{22}	E/A	Relação onda E pela onda A
X_{23}	ERVE	Espessura relativa do VE
X_{24}	VEPP(mm/s)	Velocidade de encurtamento da parede posterior do VE
X_{25}	TRIV (ms)	Relaxamento isovolumétrico do VE
X_{26}	R-R (seg)	Tempo entre batimentos
X_{27}	TRIVn	TRIV normalizado para a frequência cardíaca
X_{28}	Tei-a (ms)	Tempo de contração isovolumétrica + Tei-b + TRIV
X_{29}	Tei-b (ms)	Tempo de ejeção
X_{30}	IPM	Índice de performance miocárdica
X_{31}	FEVE	Fração ejeção do VE
X_{32}	TDE (ms)	Tempo de desaceleração da onda E

Após coleta, os dados foram alocados na forma matricial numa plani-

lha eletrônica do programa Excel, em que, nas linhas, configuravam as informações numéricas das 32 variáveis avaliadas no animal (totalizando 115 unidades experimentais) e, nas colunas, as respostas por variável estudada (32 colunas correspondentes às variáveis).

3.2 Construção do Critério Multihomogen

O modelo estatístico desenvolvido para estabelecer o procedimento de análise exploratória multivariada de dados e verificar a homogeneidade do lote envolve simultaneamente todas as variáveis mensuradas e leva em consideração toda a estrutura de variação existente nos dados, ou seja, a variação dentro das variáveis (intravariabilidade) e a variação entre as variáveis (intervariabilidade).

Construção genérica do Critério Multihomogen

Considere n observações multidimensionais de p variáveis aleatórias quantitativas das unidades experimentais envolvidas no estudo. Inicialmente, os dados são apresentados genericamente na forma de tabela (Tabela 2).

Tabela 2: Valores genéricos às respostas multidimensionais das n observações de p variáveis aleatórias nas unidades experimentais

Animal	**Variável**				
(unidade experimental)	$\mathbf{X_1}$	$\mathbf{X_2}$	$\mathbf{X_3}$	...	$\mathbf{X_p}$
1	x_{11}	x_{12}	x_{13}	...	x_{1p}
2	x_{21}	x_{22}	x_{23}	...	x_{2p}
3	x_{31}	x_{32}	x_{33}	...	x_{3p}
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\ddots$	$\vdots$
n	x_{n1}	x_{n2}	x_{n3}	...	x_{np}

Constam, na primeira coluna, os animais enumerados de 1 a n, enquanto em cada linha, as respostas das p variáveis mensuradas no animal. Nesse

sentido, o elemento genérico x_{ij} representa a resposta da j-ésima variável biológica (j = 1,...,p) mensurada no i-ésimo animal (i = 1,..., n), ou seja, a linha apresenta o vetor das respostas observadas nas mensurações realizadas no i-ésimo animal.

O critério multivariado para homogeneização de animais em pesquisas experimentais consiste na realização de 10 passos que se encontram descritos detalhadamente a seguir.

1. Estrutura matricial do conjunto de dados

A estrutura matricial dos dados pode ser representada genericamente pela matriz X, de ordem n x p, tal que:

$$X = \begin{pmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & \cdots & x_{np} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{x_1'} \\ \vdots \\ \mathbf{x_n'} \end{pmatrix}$$

O elemento genérico x_{ij} representa a resposta da j-ésima variável biológica (j = 1,...,p) mensurada no i-ésimo animal (i = 1,...,n), enquanto que, o vetor $\mathbf{x_i'}$ as respostas observadas nas p mensurações realizadas no i-ésimo animal.

2. Vetor de médias amostrais

O vetor de médias amostrais das variáveis é dado por:

$$\overline{\mathbf{x}}' = \begin{pmatrix} \overline{x}_1 & \overline{x}_2 & \cdots & \overline{x}_p \end{pmatrix}$$

tal que $\overline{x}_j = \sum_{i=1}^{n} \frac{x_{ij}}{n}$ e $j = 1, \ldots, p$.

3. Vetor de desvios padrão amostrais

O vetor de desvios padrão amostrais das variáveis é dado por:

$$\mathbf{s}' = \begin{pmatrix} s_1 & s_2 & \cdots & s_p \end{pmatrix}$$

tal que $s_j = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_{ij} - \overline{x}_j)^2}{n-1}}$ é o desvio padrão para cada variável j (j = 1,...,p), onde n é o número de observações.

4. Vetor de coeficientes de variação amostrais

O vetor dos coeficientes de variação é dado por:

$$\mathbf{cv}(\%)' = \begin{pmatrix} cv_1(\%) & cv_2(\%) & \cdots & cv_p(\%) \end{pmatrix}$$

Tal que,

$$cv_j(\%) = \frac{s_j}{\overline{x}_j} \times 100\%, \quad \text{com} \quad j = 1, \ldots, p.$$

5. Padronização dos dados

Por se tratar de um estudo em que as unidades de medidas das variáveis são diferentes, torna-se necessário a padronização dos dados (tornar os dados observados em valores adimensionais), dessa forma, tem-se a nova estrutura matricial estabelecida como:

$$Z = \begin{pmatrix} z_{11} & \cdots & z_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ z_{n1} & \cdots & z_{np} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{z_1}' \\ \vdots \\ \mathbf{z_n}' \end{pmatrix}$$

Os valores z_{ij} correspondentes aos dados padronizados são obtidos por $z_{ij} = \dfrac{(x_{ij} - \overline{x}_j)}{s_j}$, onde $\overline{x}_j$ é a média dos valores originais da j-ésima variável e, s_j, o respectivo desvio padrão, com z_{ij} representando o número de desvios padrão que o valor se afasta da média.

6. Matriz de variabilidade

A técnica consiste em considerar a matriz X de dados, de ordem nxp (n: número de animais e p: número de variáveis aleatórias quantitativas envolvidas no estudo) e construir a matriz de variabilidade dos dados transformados sob a padronização das variáveis (matriz Z de mesma ordem de X, cujos elementos representam os escores padronizados das respostas dos animais). Nesse sentido, a matriz de variabilidade, é representada pela matriz de correlação dos dados originais, cujos elementos da diagonal são expressos pela unidade, e os demais, por valores variando de -1 a 1, tão mais próximo dos extremos quanto mais intenso for a magnitude da associação entre as variáveis (Messetti & Padovani, 2009).

Conforme descrito em Messetti & Padovani (2009), a estrutura de variação nos dados originais designado na matriz $R_{p\times p}$, em que o elemento genérico $r_{jj'}$ representa a correlação entre a variável X_j e $X_{j'}$ $(j = 1, \ldots, p$ e $j^{'} = 1, \ldots, p)$, equivale-se a matriz $S_{p\times p}$ para as variâncias e covariâncias quando se considera a transformação de padronização dos dados.

Ou seja, a matriz de correlação amostral (R) é expressa por:

$$R = \begin{pmatrix} r_{11} & \cdots & r_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ r_{p1} & \cdots & r_{pp} \end{pmatrix}$$

com a correlação entre as variáveis X_j e $X_{j'}$ dada por:

$$r_{jj'} = \frac{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_{ij} - \overline{x}_j)(x_{ij'} - \overline{x}_{j'})}{n-1}}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_{ij} - \overline{x}_j)^2}{n-1}\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_{ij'} - \overline{x}_{j'})^2}{n-1}}}$$

Porém, tem-se que: $z_{ij} = \dfrac{x_{ij} - \overline{x}_j}{s_j} \Rightarrow z_{ij}s_j = x_{ij} - \overline{x}_j$.

Logo,

$$r_{jj'} = \frac{\frac{\sum_{i=1}^{n} z_{ij}s_j z_{ij'}s_{j'}}{n-1}}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} z_{ij}^2 s_j^2}{n-1}\frac{\sum_{i=1}^{n} z_{ij'}^2 s_{j'}^2}{n-1}}} = \frac{\frac{\sum_{i=1}^{n} z_{ij}z_{ij'}}{n-1}}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} z_{ij}^2}{n-1}\frac{\sum_{i=1}^{n} z_{ij'}^2}{n-1}}}$$

expressa a variância de $Z_j (j = j^{'})$ e a covariância entre Z_j e $Z_{j'} (j \neq j^{'})$.

7. Análise de componentes principais

O procedimento multivariado de análise dos dados consiste na técnica de componentes principais, que tem como princípio básico a redução do espaço paramétrico sem perda da estrutura de variabilidade conjunta dos dados (no presente projeto as características biológicas do animal) e prejuízo da informação biológica geral do animal (Sandaniello & Padovani, 2010).

Uma propriedade matemática interessante dos componentes principais consiste em todos serem mutuamente não correlacionados e, portanto, sob a normalidade, independentes entre si. A independência assegura um sistema de eixos

ortogonais para a representação gráfica dos animais, situação bastante confortável para a identificação dos animais espúrios no processo de homogeneização.

A partir da matriz de correlação $\mathbf{R}_{p\times p}$, são obtidas as p raízes (λ_w, com $w = 1, \ldots, p$) do polinômio característico $|\mathbf{R} - \lambda\mathbf{I}| = 0$, denominadas de autovalores de $\mathbf{R}_{p\times p}$ e, posteriormente, seus respectivos autovetores ($\mathbf{e}_w$) normalizados para que se tenha unicidade na solução (Graybill, 1983).

Os autovetores ($\mathbf{e}_w$) satisfazem as seguintes condições:

(i.) $\mathbf{e}_w^{'}\mathbf{e}_{w'} = 0$ para $w \neq w'$, tal que, $w = 1, \ldots, p$ e $w' = 1, \ldots, p$.

(ii.) $\mathbf{e}_w^{'}\mathbf{e}_w = 1$ para $w = w'$.

(iii.) $\mathbf{R}_{p\times p}\mathbf{e}_w = \lambda_w\mathbf{e}_w$.

Se a técnica de componentes principais for aplicada à matriz $\mathbf{R}_{p\times p}$, os componentes construídos são combinações lineares das variáveis Z_j padronizadas (Mingoti, 2007).

Denotam-se os autovalores da matriz $\mathbf{R}_{p\times p}$ por $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \ldots \geq \lambda_p$ e os correspondentes autovetores normalizados por $\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \ldots, \mathbf{e}_p$, onde $\mathbf{e}_w^{'} = [e_{w1}\, e_{w2} \cdots e_{wp}]$, $w = 1, \ldots, p$. Duas propriedades matemáticas podem ser destacadas em relação aos autovalores:

(i.) O traço da matriz $\mathbf{R}$ é igual a soma de seus autovalores.

$$tr(\mathbf{R}) = \sum_{w=1}^{p} \lambda_w$$

(ii.) O determinante da matriz $\mathbf{R}$ é igual ao produtório de seus autovalores.

$$det(\mathbf{R}) = \prod_{w=1}^{p} \lambda_w$$

Sendo assim, o w-ésimo componente principal da matriz $\mathbf{R}_{p\times p}$, $w = 1, \ldots, p$ é definido por:

$$Y_w = \mathbf{e}_w^{'}\mathbf{Z} = e_{w1}Z_1 + e_{w2}Z_2 + \ldots + e_{wp}Z_p$$

A variância de Y_w é igual a λ_w e a covariância entre Y_w e $Y_{w'}$ é igual a zero, para qualquer $w \neq w^{'}$ ($w = 1, \ldots, p$ e $w' = 1, \ldots, p$).

De fato,

$$Var(Y_w) = Var(\mathbf{e}_w^{'}\mathbf{Z}) = \mathbf{e}_w^{'}Var(\mathbf{Z})\mathbf{e}_w = \mathbf{e}_w^{'}\mathbf{R}\mathbf{e}_w = \mathbf{e}_w^{'}\lambda_w\mathbf{e}_w = \mathbf{e}_w^{'}\mathbf{e}_w\lambda_w = \lambda_w$$

$$Cov(Y_w, Y_{w'}) = Cov(\mathbf{e}_w^{'}\mathbf{Z}, \mathbf{e}_{w'}^{'}\mathbf{Z}) = \mathbf{e}_w^{'}Cov(\mathbf{Z}, \mathbf{Z})\mathbf{e}_{w'} = \mathbf{e}_w^{'}Var(\mathbf{Z})\mathbf{e}_{w'} = \mathbf{e}_w^{'}R\mathbf{e}_{w'} = \mathbf{e}_w^{'}\lambda_w\mathbf{e}_{w'} = \mathbf{e}_w^{'}\mathbf{e}_{w'}\lambda_w = 0$$

A correlação entre o componente Y_w e a variável padronizada Z_j é:

$$r_{Y_w,Z_j} = \frac{Cov(Y_w, Z_j)}{\sqrt{Var(Y_w)Var(Z_j)}}$$

Sendo $Z_j = 0Z_1 + \ldots + 1Z_j + \ldots + 0Z_p = \mathbf{a}^{'}\mathbf{Z}$, ou seja, $\mathbf{a}^{'} = [0 \ldots 0\,1\,0 \ldots 0]$, então:

$$Cov(Y_w, Z_j) = Cov(\mathbf{e}_w^{'}\mathbf{Z}, \mathbf{a}^{'}\mathbf{Z}) = \mathbf{e}_w^{'}Cov(\mathbf{Z}, \mathbf{Z})\mathbf{a} = \mathbf{e}_w^{'}Var(Z)\mathbf{a} = \mathbf{e}_w^{'}\mathbf{R}\mathbf{a} = \mathbf{e}_w^{'}\lambda_w\mathbf{a} = \lambda_w\mathbf{e}_w^{'}\mathbf{a} = \lambda_w e_{wj}$$

Logo,

$$r_{Y_w,Z_j} = \frac{\lambda_w e_{wj}}{\sqrt{\lambda_w}} = e_{wj}\sqrt{\lambda_w}$$

Consequentemente, as variáveis Z_j com maiores coeficientes no componente principal Y_w são as mais correlacionadas com o componente (Mingoti, 2007).

A variância total do vetor aleatório $\mathbf{z}^{'} = [Z_1, Z_2, \ldots, Z_p]$, definida como a soma das variâncias de seus elementos, corresponde ao traço da matriz $\mathbf{R}_{p\times p}$, que é igual ao valor p.

De fato, o traço de uma matriz é igual à soma dos elementos de sua diagonal principal, dessa forma:

$$tr(\mathbf{R}) = r_{11}+r_{22}+\ldots+r_{pp} = Var(Z_1)+Var(Z_2)+\ldots+Var(Z_p) = 1+1+\ldots+1 = p.$$

Logo, a proporção da variância total explicada pelo w-ésimo componente principal $Contr(Y_w)$ é dada por:

$$Contr(Y_w) = \frac{Var(Y_w)}{\sum_{w=1}^{p} Var(Y_w)} = \frac{\lambda_w}{p}, \text{ tal que } \quad w = 1, 2, \ldots, p.$$

Assim, pode-se calcular a contribuição acumulada dos k ($k \leq p$) primeiros componentes principais por:

$$ContAcum(Y_1, Y_2, \ldots, Y_k) = Cont(Y_1) + Cont(Y_2) + \ldots + Cont(Y_k) = \frac{\lambda_1}{p} + \frac{\lambda_2}{p} + \ldots + \frac{\lambda_k}{p} = \frac{\sum_{w=1}^{k} \lambda_w}{p}.$$

8. Critérios de escolha do número de componentes

Como relatado na revisão bibliográfica, existem diversos critérios para determinar o número de componentes principais a ser considerado. Para este trabalho adotou-se o Critério de Kaiser, também conhecido como Critério da Raiz Latente (Artes, 1998; Hair Jr. et al., 2010).

Conforme descrito por Silva & Padovani (2006), quando se considera a matriz de correlação amostral R, tomam-se como representativos os $k \leq p$ primeiros componentes principais associados aos autovalores de R superiores à unidade. Esse indicativo deve-se à estrutura da matriz de correlação, dado que a soma dos autovalores (algebricamente igual ao traço da matriz) é igual a p, que é exatamente o número de variáveis em estudo. De certo modo, o autovalor indica de quantas variáveis originais o autovetor resume as informações. Ou seja, identificam-se os componentes principais com autovalor superior a um, como aqueles que contêm informação acumulada de mais de uma variável original. Trata-se do componente que realmente condensa uma considerável informação da variação total dos dados (Hair Jr. et al., 2010).

Conforme Artes (1998), esse critério é também conhecido como Critério da Raiz Latente, o qual conserva, para interpretação, os fatores que explicam a variância de pelo menos uma variável. Cada variável contribui com uma unidade do valor total, portanto apenas os fatores que têm raízes latentes ou autovalores superiores a um são considerados significantes, os demais são rejeitados.

Segundo Hair Jr. et al. (2010), esse critério é mais confiável quando o número de variáveis está compreendido entre 20 e 50. Se menor que 20, há uma

tendência para que esse método extraia um número conservador de fatores, se maior que 50, muitos fatores são extraídos.

Os componentes principais resultantes são denominados de eixos descritores para o sistema de homogeneização. Os descritores consistem no conjunto de eixos que determina o sistema cartesiano para identificação dos "outliers"(animais cujos resultados experimentais estão com alta probabilidade de ocorrência de valores espúrios à população de origem). A configuração geométrica das unidades experimentais no sistema cartesiano descritor permite indicar o descarte do animal envolvendo um critério objetivo (probabilidade de ocorrência de características muito improváveis) e com as características biológicas sendo consideradas simultaneamente.

Para conduta da prática metodológica de homogeneização em pesquisas experimentais ou observacionais, a situação desejável para a informação biológica, principalmente para a visualização gráfica do procedimento, consiste em o número k de eixos descritores ser no máximo três. Porém deve ser observado que, com dimensão acima de três, a técnica permanece a mesma, salvo a visualização gráfica, que se torna inviável.

Vale lembrar a existência de outros critérios para seleção de componentes, por exemplo, uma conduta que se tem colocado em prática em pesquisas aplicadas é considerar, como situação mais favorável ao entendimento dos resultados biológicos, a situação mínima acumulada de 70% da variabilidade total tendo como dimensão a correspondente ao valor acumulado da porcentagem (Silva & Padovani, 2006).

Uma alternativa interessante para seleção de componentes, caso o número de variáveis em estudo esteja fora do intervalo recomendado por Hair Jr. et al. (2010), consiste na observação do diagrama de autovalores (também chamado de *scree-plot*). Nesse critério, esboça-se o gráfico dos autovalores em ordem decrescente de magnitude no eixo das abscissas e suas respectivas variâncias no das ordenadas. Para escolha do valor k Mingoti (2007) sugere observar o ponto em que os valores de λ_w tendem a se estabilizar, pois em geral esse é o ponto em que os

autovalores se aproximam de zero.

Fleck & Bourdel (1998) recomendam conservar os autovalores situados acima do ponto de ruptura do declive da curva que os une, identificados por uma grande diminuição entre seus valores sucessivos. Artes (1998) se refere ao critério como "*scree test*"e sugere estabelecer um ponto de corte no momento em que a variação passa a ser pequena. Hair Jr. et al. (2010) considera como indicativo do número máximo de autovalores a serem extraídos o ponto em que o gráfico começa a se horizontalizar.

9. Alocação dos pontos no novo sistema

Após selecionado o número de componentes principais (k) a ser mantido no estudo, seus respectivos autovetores normalizados são dispostos na forma de matriz, denominada matriz A.

$$A = \begin{pmatrix} e_{11} & \cdots & e_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ e_{p1} & \cdots & e_{pk} \end{pmatrix}$$

A alocação dos pontos representantes das unidades experimentais (animais) no novo sistema cartesiano, determinado pelos k eixos descritores, é realizada calculando-se os valores dos k componentes principais para cada animal (com os valores originais padronizados). Dessa forma, por exemplo, o primeiro componente principal calculado para o primeiro animal é dado por: $c_{11} = e_{11}z_{11} + \ldots + e_{p1}z_{1p}$, ou seja, multiplica-se o vetor de respostas do animal pelo autovetor normalizado referente ao primeiro dos k componentes principais selecionados pelo critério de Kaiser. O valor numérico c_{11} do componente, também denominado de escore por Mingoti (2007), refere-se à primeira das k coordenadas do animal no novo sistema.

De maneira conjunta, pode-se obter a matriz C das novas coordenadas multiplicando a matriz Z (medidas padronizadas) pela matriz A (autovetores

normalizados).

$$C = \begin{pmatrix} z_{11} & \cdots & z_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ z_{n1} & \cdots & z_{np} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} e_{11} & \cdots & e_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ e_{p1} & \cdots & e_{pk} \end{pmatrix}$$

$$C = \begin{pmatrix} e_{11}z_{11} + \cdots + e_{p1}z_{1p} = c_{11} & \cdots & e_{1k}z_{11} + \cdots + e_{pk}z_{1p} = c_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ e_{11}z_{n1} + \cdots + e_{p1}z_{np} = c_{n1} & \cdots & e_{1k}z_{n1} + \cdots + e_{pk}z_{np} = c_{nk} \end{pmatrix}$$

$$C = \begin{pmatrix} c_{11} & \cdots & c_{1k} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{n1} & \cdots & c_{nk} \end{pmatrix}$$

Desse modo, o escore c_{it}, tal que $i = 1, \ldots, n$ e $t = 1, \ldots, k$, refere-se ao valor do i-ésimo animal no t-ésimo componente principal (eixo descritor).

10. Construção da Região de Confiança

A matriz C, obtida pelo processo relatado anteriormente, apresenta em cada linha as novas coordenadas dos animais referentes ao novo sistema gerado. Dessa forma, cada animal envolvido no estudo pode ser representado no novo sistema de k eixos descritores. A construção da região de confiança que permite a classificação do animal como pertencente ou não ao conjunto homogêneo é elaborada da seguinte forma:

Primeiramente, calculam-se:

- O vetor de médias $\overline{\mathbf{c}}$

  O vetor de médias, correspondente ao centroide dos pontos, é dado por $\overline{\mathbf{c}}' = (\overline{c}_1, \ldots, \overline{c}_k)$, com $\overline{c_t} = \dfrac{\sum_{i=1}^{n} c_{it}}{n}$, tal que $t = 1, \ldots, k$.

- Λ matriz de variâncias-covariâncias S_c de C

  $S_c = [s_{tt'}^{(c)}]$ onde $s_{tt'}^{(c)} = \dfrac{\sum_{i=1}^{n} c_{it}c_{i't} - n\overline{c}_t\overline{c}_{t'}}{n-1}$, tal que $t = 1, \ldots, k$ e $t' = 1, \ldots, k$.

Para cálculo de distâncias, utiliza-se a distância de Mahalanobis introduzida pelo matemático indiano Prasanta Chandra Mahalabonis em 1936. Esta medida distingue-se da distância euclidiana por levar em consideração a correlação entre variáveis e ser invariante à escala utilizada (Hair Jr. et al., 2010). Trata-se de uma pujante medida de distância, referida em vários artigos como distância genética quando aplicada a dados experimentais; Coimbra & Carvalho (1998) utilizaram como medida de dissimilaridade para averiguar a divergência genética entre genótipos de feijão (*Phaseolus vulgaris L.*) com grão do tipo carioca.

A distância generalizada de Mahalanobis entre cada animal (representado por um ponto) e o centroide ($\overline{\mathbf{c}}$) é dada por:

$$\delta^2_{Porigem} = (\mathbf{c} - \overline{\mathbf{c}})' S_c^{-1} (\mathbf{c} - \overline{\mathbf{c}})$$

Após o cálculo de todas as distâncias, constrói-se o elipsoide correspondente ao perfil de resposta homogênea dos animais. Johnson & Wichern (2007) estabelecem que a região de $100(1-\alpha)\%$ de confiança para observações futuras, sendo os animais distribuídos independentemente como $N_p(\mu, \sigma)$, é representada por:

$$(\mathbf{c} - \overline{\mathbf{c}})' S_c^{-1} (\mathbf{c} - \overline{\mathbf{c}}) \leq \frac{(n^2-1)p}{n(n-p)} F_{p,n-p}(\alpha) \quad ,$$

em que $F_{p,n-p}(\alpha)$ representa o quantil de ordem $100(1-\alpha)\%$ da distribuição F de Fisher-Snedecor com p e $n-p$ graus de liberdade. A técnica utilizada para a construção da região de confiança envolve a construção de intervalos de inclusão, considerando um nível de confiança conjunto para todas as variáveis (Morrison, 2004).

Se o vetor de respostas do animal (unidade experimental) em estudo, designado por "**c**", consiste em solução verossímil para a desigualdade acima, conclui-se que o animal se situa graficamente no interior do elipsoide de confiança construído, dessa forma, permanece no lote de estudo sendo classificado como pertencente ao lote homogêneo. Caso contrário, o animal é identificado como espúrio e, consequentemente, não participa do processo de casualização simples dos tratamentos.

Vale ressaltar que a representação gráfica, para melhor entendimento e visualização da região, corresponderá a um elipsoide caso seja configurada por três eixos descritores ($k = 3$), uma elipse no caso de dois ($k = 2$) ou um simples intervalo no caso unidimensional ($k = 1$). Quando $k > 3$ a visualização gráfica é impossibilitada, porém a técnica de inclusão do animal permanece a mesma.

A Figura 5, ilustra o processo de translação dos animais para o novo sistema cartesiano desenvolvido. Para melhor compreensão do critério proposto, apresentam-se nas Figuras 6 e 7 o fluxograma e o esquema algébrico do modelo de homogeneização, respectivamente.

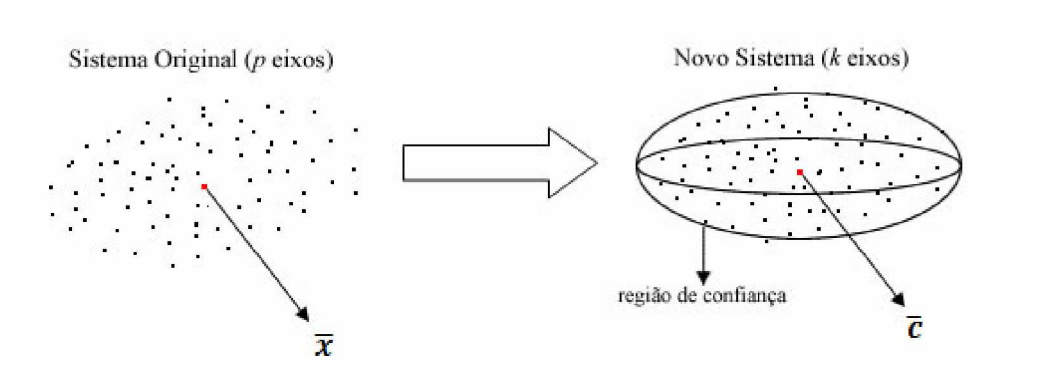


Figura 5 - Translação de sistema de coordenadas e configuração da região de confiança

3.3 Construção do pacote computacional multihomogen

Visando facilitar a aplicação do critério proposto nesta pesquisa a qualquer conjunto de dados multivariados envolvendo animais em pesquisas experimentais, desenvolveu-se o pacote computacional "multihomogen". Para sua construção foi utilizado o manual de criação de pacotes computacionais "*Writing R Extensions*"contido na guia de ajuda do programa R.

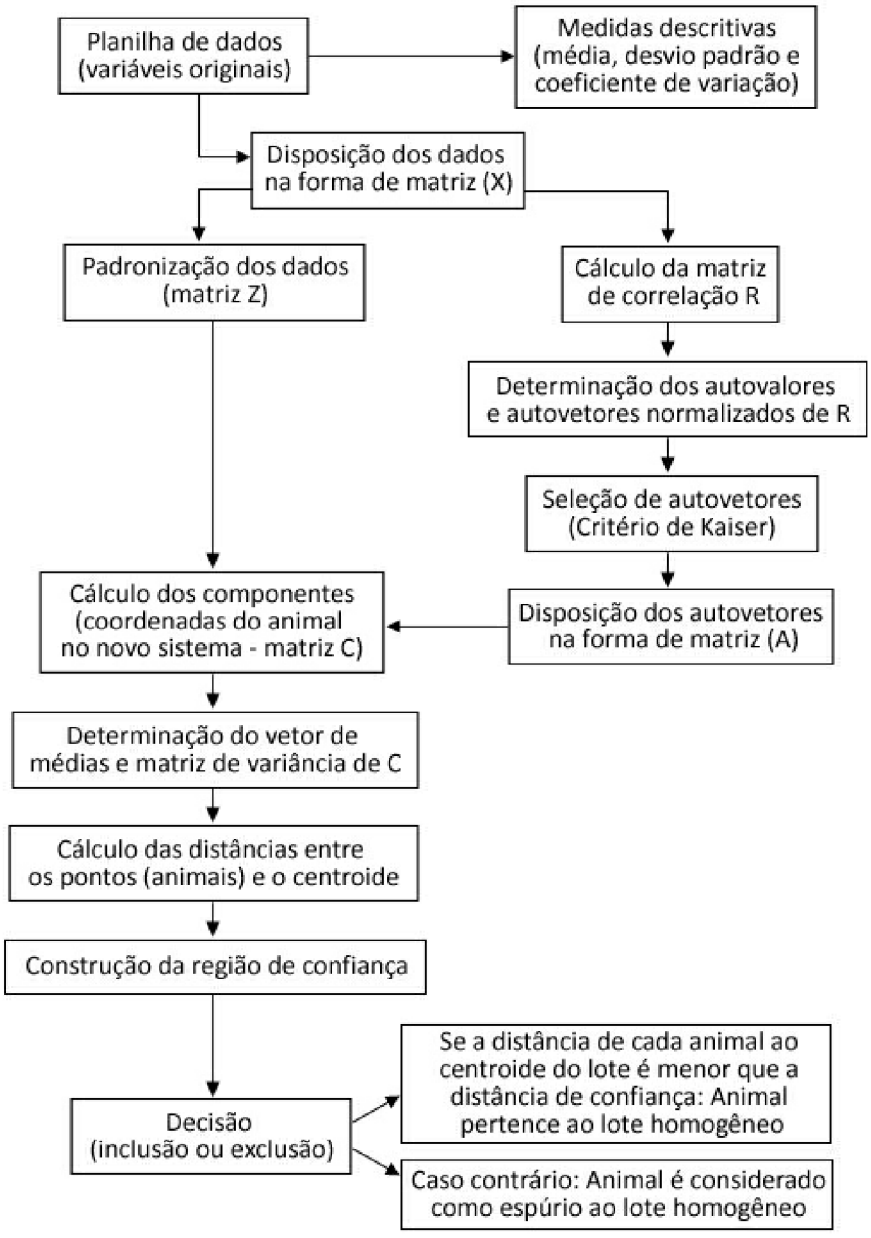


Figura 6 - Fluxograma do modelo de homogeneização

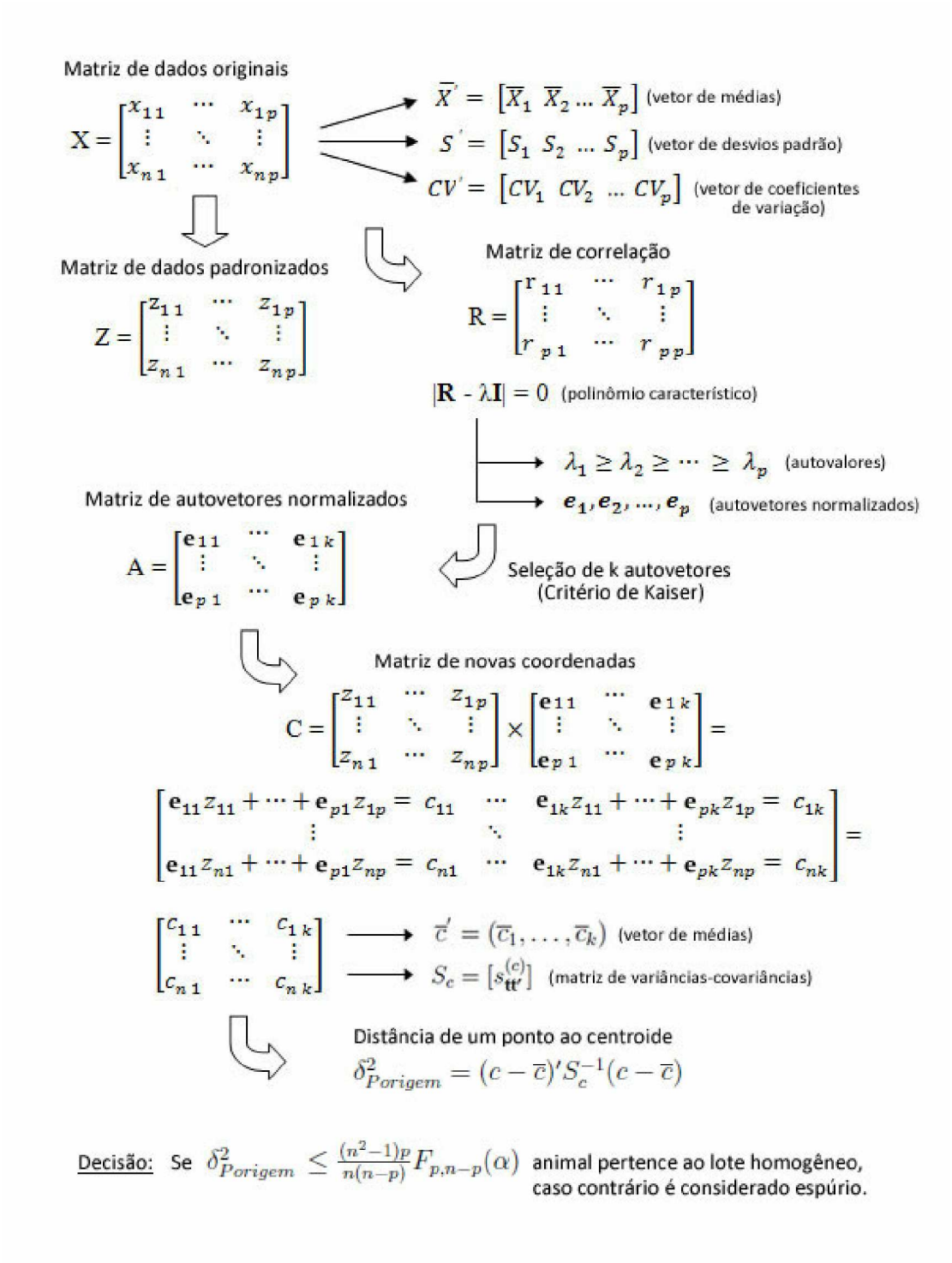


Figura 7 - Esquema algébrico do modelo de homogeneização

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo apresentam-se três tópicos referentes aos resultados obtidos: no primeiro, "Critério Multihomogen aplicado ao conjunto de dados de animais induzidos à estenose aórtica", aplica-se o critério proposto nesta pesquisa ao conjunto de dados relativos às variáveis avaliadas em ratos Wistar submetidos à estenose aórtica (descrito em "Material e Métodos"); no segundo, "Critério Multihomogen aplicado a dados selecionados", aplica-se o critério a um subconjunto de variáveis consensuais para homogeneização com caráter de importância clínica e laboratorial selecionadas por especialistas; e no terceiro, "Pacote computacional multihomogen", expõe-se o algoritmo desenvolvido no programa estatístico R para construção do pacote computacional multihomogen.

4.1 Critério Multihomogen aplicado ao conjunto de dados de animais induzidos à estenose aórtica

O critério multihomogen foi aplicado ao conjunto de dados relativos às variáveis avaliadas em ratos Wistar submetidos à estenose aórtica (descrito em "Material e Métodos"), cujas medidas foram alocadas na planilha eletrônica do Excel de modo que, na primeira coluna, os animais foram enumerados de 1 a 115 e, na primeira linha, as variáveis rotuladas de X_1 a X_{32} (o conjunto de dados pode ser consultado no Anexo).

Devido à grande quantidade de valores perdidos na variável TDE (X_{32}:Tempo de desaceleração da onda E), aproximadamente 50%, esta foi desconsiderada do banco de dados, sendo classificada como uma variável prejudicada para

compor o critério de homogeneização. Outros, raros, valores perdidos nas demais variáveis foram estimados pela média aritmética calculada com todos os animais com mensurações na variável. Tal procedimento careceu-se para completar o vetor de dados, visando manter todos os animais no processo de homogeneização.

Para a análise multivariada dos dados, foi utilizado o programa R versão 2.14.0 "*R: A language and environment for statistical computing*"que, é um software livre, compila e executa em uma ampla variedade de plataformas.

O conjunto de dados foi importado para o software R na forma de tabela e, posteriormente, manipulado como uma matriz $\mathbf{X}_{115\times31}$, cujo elemento genérico x_{ij} representava a resposta da j-ésima variável biológica ($j = 1, \ldots, 31$) mensurada no i-ésimo animal ($i = 1, \ldots, 115$), ou seja, cada linha compreendia o vetor multivariado de respostas observadas nas mensurações realizadas no i-ésimo animal.

A análise descritiva dos dados é apresentada pela Tabela 3.

Tabela 3. Medidas descritivas das variáveis

Variável	**(X)**	**Média ($\overline{X}$)**	**Desvio Padrão (S)**	**Coeficiente de Variação CV(%)**
MC	X_1	275,342	34,010	12,35
FC	X_2	314,922	43,594	13,84
DDVE	X_3	6,871	0,782	11,38
DSVE	X_4	2,118	0,803	37,91
EDPP	X_5	1,764	0,194	11,02
ESPP	X_6	3,797	0,402	10,58
EDSIV	X_7	1,769	0,194	10,95
ESSIV	X_8	3,200	0,326	10,20
AO	X_9	3,614	0,196	5,41
AE	X_{10}	6,009	0,994	16,54
AE/AO	X_{11}	1,666	0,286	17,15
DDVE/MC	X_{12}	25,202	3,332	13,22
AE/MC	X_{13}	22,032	3,966	18,00
DC	X_{14}	100,878	32,874	32,59
IndCard	X_{15}	366,302	108,748	29,69
PEE	X_{16}	69,750	8,597	12,32
PEM	X_{17}	35,120	5,057	14,40
MVE	X_{18}	0,851	0,230	27,06
IMVE	X_{19}	3,090	0,741	23,98
Onda E	X_{20}	83,629	20,554	24,58
Onda A	X_{21}	68,562	21,864	31,89
E/A	X_{22}	1,472	1,103	74,90
ERVE	X_{23}	0,518	0,068	13,06
VEPP	X_{24}	33,393	5,655	16,93
TRIV	X_{25}	26,922	6,211	23,07
R-R	X_{26}	0,194	0,025	12,93
TRIVn	X_{27}	61,309	13,868	22,62
Tei-a	X_{28}	114,357	11,088	9,70
Tei-b	X_{29}	77,278	9,025	11,68
IPM	X_{30}	0,486	0,097	19,92
FEVE	X_{31}	0,965	0,036	3,73

A análise dos componentes principais, considerando-se a matriz de correlação dos dados originais, estabeleceu juntamente com o critério de Kaiser oito eixos descritores, correspondentes aos autovalores maiores que a unidade ($\lambda_w > 1$), expressos na Tabela 4.

Tabela 4. Autovalores e porcentagens de variâncias explicadas

	Autovalor	**Variância explicada (%)**	**Variância acumulada (%)**
λ_1	9,400	30,32	30,32
λ_2	5,121	16,52	46,84
λ_3	3,995	12,89	59,73
λ_4	2,541	8,20	67,93
λ_5	2,094	6,75	74,68
λ_6	1,839	5,93	80,61
λ_7	1,456	4,70	85,31
λ_8	1,055	3,40	88,71

Os oito autovalores selecionados pelo critério de Kaiser explicam acumuladamente 88,71% da variabilidade total dos dados. Vale ressaltar que, analisando os valores das variâncias explicadas pelos autovalores encontrados, pode-se representar, aproximadamente, 60% da variabilidade presente no conjunto de dados originais, considerando-se apenas os três primeiros eixos descritores. Consequentemente, o novo sistema cartesiano fica determinado por oito componentes (eixos descritores), cujos autovetores correspondentes estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5. Coeficientes dos componentes selecionados pelo critério de Kaiser

Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5	CP6	CP7	CP8
MC	-0,04824	0,20021	-0,12786	0,26064	-0,02675	0,49752	-0,18193	0,07429
FC	0,05027	0,17149	0,38536	-0,19682	0,09935	0,02215	-0,12164	-0,18007
DDVE	-0,27145	0,11308	0,00644	0,12469	-0,27864	0,09280	0,02826	0,12682
DSVE	-0,29819	-0,05457	0,07219	0,00145	-0,01395	0,18829	0,15629	-0,07416
EDPP	-0,09512	0,33596	-0,19903	-0,11723	0,19433	-0,06257	0,07142	0,06896
ESPP	0,01552	0,33522	-0,12842	0,02606	0,01233	-0,09391	-0,04763	-0,07492
EDSIV	-0,09534	0,33860	-0,19624	-0,11680	0,19167	-0,06948	0,07151	0,06432
ESSIV	-0,06766	0,31316	-0,06721	0,04124	0,04392	-0,13013	0,07926	0,04415
AO	0,00083	0,19958	-0,09349	0,14039	0,04594	0,18393	0,10256	-0,39198
AE	-0,19666	-0,01704	-0,21527	-0,17503	-0,01820	0,13675	-0,44736	-0,11622
AE/AO	-0,19534	-0,08591	-0,18070	-0,21475	-0,03778	0,07578	-0,46214	0,01722
DDVE/MC	-0,18573	-0,09850	0,12791	-0,13677	-0,22561	-0,42012	0,19122	0,02130
AE/MC	-0,15245	-0,15391	-0,11460	-0,34882	-0,01234	-0,22495	-0,28570	-0,16180
DC	-0,22816	0,20358	0,16308	0,05704	-0,25280	0,09576	-0,04414	0,07978
IndCard	-0,22775	0,13706	0,22742	-0,04828	-0,27390	-0,11366	0,01906	0,03373
PEE	0,27235	0,10026	-0,08714	0,03326	-0,07914	-0,19720	-0,19308	0,18261
PEM	0,20581	0,05192	-0,09363	0,07081	-0,25150	-0,16165	-0,23962	0,33773
MVE	-0,23760	0,26801	-0,10952	0,00677	-0,05520	0,02369	0,07241	0,14269
IMVE	-0,24227	0,20058	-0,06742	-0,13334	-0,05347	-0,23744	0,16459	0,09990
Onda E	-0,24984	-0,04508	0,05208	-0,05260	0,03924	-0,03623	-0,15712	0,04147
Onda A	0,06354	0,23593	0,14909	0,05678	-0,22976	-0,10383	-0,22031	-0,40038
E/A	-0,21211	-0,18757	-0,06311	-0,15051	0,18934	0,08592	0,03632	0,28445
ERVE	0,14874	0,16944	-0,16088	-0,21474	0,41172	-0,11104	0,03619	-0,02875
VEPP	0,15962	0,12893	0,07968	0,03689	-0,15259	0,03578	-0,13387	0,22297
TRIV	0,17348	-0,00894	-0,23709	-0,23451	-0,32458	0,11034	0,19809	-0,09690
R-R	-0,05272	-0,17762	-0,37945	0,19516	-0,09450	-0,02094	0,11532	0,21524
TRIVn	0,19081	0,03870	-0,13602	-0,30778	-0,30253	0,12081	0,16641	-0,15400
Tei-a	-0,08090	-0,11208	-0,37445	0,14933	-0,14985	-0,11533	0,07803	-0,29331
Tei-b	-0,13164	-0,10343	-0,24213	0,33848	-0,01386	-0,25322	-0,02971	-0,27574
IPM	0,11762	0,01299	-0,12909	-0,41725	-0,21153	0,27545	0,17745	0,04623
FEVE	0,27086	0,12683	-0,08351	0,08218	-0,09774	-0,17436	-0,15462	0,08702

Conhecida a matriz $\mathbf{A}_{31\times 8}$ de autovetores normalizados, cujos valores foram apresentados anteriormente (Tabela 5), calculou-se a matriz $\mathbf{C}_{115\times 8} = \mathbf{Z}_{115\times 31} \times \mathbf{A}_{31\times 8}$ das novas coordenadas dos animais no novo sistema cartesiano.

Cada linha da matriz $\mathbf{C}_{115\times 8}$ representa o vetor de respostas do animal no novo sistema, dessa forma, foram calculados o centroide dos pontos ($\overline{\mathbf{c}}$) e a matriz de variâncias-covariâncias (S_c) para construção da região de confiança para o lote homogêneo.

As distâncias de Mahalanobis de cada animal em relação ao centroide do conjunto de dados foram calculadas e apresentadas na Tabela 6. O valor máximo da distância de um animal ao centroide para que ele se localize no interior do elipsoide, construído para o nível de 95% de confiança, foi de 17,419. Portanto, os animais cujos valores das distâncias apresentaram-se superiores a este foram considerados fora do elipsoide de confiança e, consequentemente, apontados como especiais em relação aos situados no interior da figura. A esses animais cabe um aprofundamento para verificar características não homogêneas aos alocados na região de confiança.

Tabela 6. Distância de Mahalanobis entre o animal e o centroide

Animal	Distância	Animal	Distância	Animal	Distância
1	6,131	**41**	9,283	**81**	8,291
2	10,393	**42**	3,757	**82**	11,797
3	5,560	**43**	**29,987**	**83**	10,139
4	8,591	**44**	6,836	**84**	1,866
5	**30,134**	**45**	3,941	**85**	13,204
6	3,720	**46**	4,375	**86**	10,074
7	7,512	**47**	7,325	**87**	9,304
8	4,615	**48**	6,552	**88**	16,030
9	12,559	**49**	3,189	**89**	10,288
10	4,962	**50**	8,199	**90**	13,501
11	8,573	**51**	5,389	**91**	4,077
12	5,389	**52**	8,219	**92**	9,725
13	7,871	**53**	**28,029**	**93**	7,006
14	5,547	**54**	8,028	**94**	4,295
15	4,077	**55**	4,424	**95**	11,017
16	2,997	**56**	3,426	**96**	4,758
17	12,808	**57**	4,061	**97**	5,471
18	7,012	**58**	2,462	**98**	9,184
19	**31,044**	**59**	9,781	**99**	5,180
20	4,440	**60**	13,244	**100**	3,380
21	3,836	**61**	7,642	**101**	9,477
22	5,765	**62**	3,148	**102**	12,940
23	2,774	**63**	6,086	**103**	10,118
24	9,580	**64**	**20,417**	**104**	2,932
25	6,437	**65**	6,706	**105**	7,467
26	11,540	**66**	4,001	**106**	3,136
27	7,489	**67**	9,938	**107**	7,478
28	7,508	**68**	8,381	**108**	7,242
29	3,978	**69**	10,881	**109**	2,809
30	5,535	**70**	4,641	**110**	**18,505**
31	5,718	**71**	12,183	**111**	2,358
32	6,267	**72**	5,042	**112**	3,500
33	2,664	**73**	9,419	**113**	7,767
34	4,042	**74**	6,978	**114**	10,272
35	5,802	**75**	3,976	**115**	5,326
36	8,548	**76**	5,046		
37	4,059	**77**	7,048		
38	8,104	**78**	13,226		
39	1,372	**79**	4,966		
40	6,376	**80**	10,526		

Como pode ser observado, os ratos considerados especiais (espúrios) ao conjunto do interior do elipsoide foram os ratos identificados por 5, 19, 43, 53, 64 e 110 (cujos valores das variáveis originais mensuradas nestes animais podem ser consultados no Apêndice B). Dessa forma, o lote homogêneo formado pelos 109 animais inseridos na região de confiança podem ser submetidos a modelos experimentais por simples processo de casualização.

A partir dos valores das correlações entre as variáveis mensuradas nos animais e os componentes principais, expressos na Tabela 7, foi possível identificar quais variáveis foram as mais expressivas (superiores a $|0,70|$) na associação, destacando-se, nos três primeiros componentes principais: $DDVE$, $DSVE$, PEE, MVE, $IMVE$, $ONDAE$ e $FEVE$ (no primeiro componente); $EDPP$, $ESPP$, $EDSIV$ e $ESSIV$ (no segundo); e FC, $R-R$ e $Tei-a$ (no terceiro). Algumas dessas variáveis envolvendo associações positivas e, outras, negativas.

Tabela 7: Correlação entre variáveis e componentes principais

Variável	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5	CP6	CP7	CP8
MC	-0,15	0,45	-0,26	0,42	-0,04	0,67	-0,22	0,08
FC	0,15	0,39	0,77	-0,31	0,14	0,03	-0,15	-0,18
DDVE	-0,83	0,26	0,01	0,20	-0,40	0,13	0,03	0,13
DSVE	-0,91	-0,12	0,14	0,00	-0,02	0,26	0,19	-0,08
EDPP	-0,29	0,76	-0,40	-0,19	0,28	-0,08	0,09	0,07
ESPP	0,05	0,76	-0,26	0,04	0,02	-0,13	-0,06	-0,08
EDSIV	-0,29	0,77	-0,39	-0,19	0,28	-0,09	0,09	0,07
ESSIV	-0,21	0,71	-0,13	0,07	0,06	-0,18	0,1	0,05
AO	0,00	0,45	-0,19	0,22	0,07	0,25	0,12	-0,40
AE	-0,60	-0,04	-0,43	-0,28	-0,03	0,19	-0,54	-0,12
AE/AO	-0,60	-0,19	-0,36	-0,34	-0,05	0,10	-0,56	0,02
DDVE/MC	-0,57	-0,22	0,26	-0,22	-0,33	-0,57	0,23	0,02
AE/MC	-0,47	-0,35	-0,23	-0,56	-0,02	-0,31	-0,34	-0,17
DC	-0,70	0,46	0,33	0,09	-0,37	0,13	-0,05	0,08
IndCard	-0,70	0,31	0,45	-0,08	-0,40	-0,15	0,02	0,03
PEE	0,84	0,23	-0,17	0,05	-0,11	-0,27	-0,23	0,19
PEM	0,63	0,12	-0,19	0,11	-0,36	-0,22	-0,29	0,35
MVE	-0,73	0,61	-0,22	0,01	-0,08	0,03	0,09	0,15
IMVE	-0,74	0,45	-0,13	-0,21	-0,08	-0,32	0,2	0,10
Onda E	-0,77	-0,10	0,10	-0,08	0,06	-0,05	-0,19	0,04
Onda A	0,19	0,53	0,30	0,09	-0,33	-0,14	-0,27	-0,41
E/A	-0,65	-0,42	-0,13	-0,24	0,27	0,12	0,04	0,29
ERVE	0,46	0,38	-0,32	-0,34	0,60	-0,15	0,04	-0,03
VEPP	0,49	0,29	0,16	0,06	-0,22	0,05	-0,16	0,23
TRIV	0,53	-0,02	-0,47	-0,37	-0,47	0,15	0,24	-0,10
R-R	-0,16	-0,40	-0,76	0,31	-0,14	-0,03	0,14	0,22
TRIVn	0,59	0,09	-0,27	-0,49	-0,44	0,16	0,2	-0,16
Tei-a	-0,25	-0,25	-0,75	0,24	-0,22	-0,16	0,09	-0,30
Tei-b	-0,40	-0,23	-0,48	0,54	-0,02	-0,34	-0,04	-0,28
IPM	0,36	0,03	-0,26	-0,67	-0,31	0,37	0,21	0,05
FEVE	0,83	0,29	-0,17	0,13	-0,14	-0,24	-0,19	0,09

4.2 Critério Multihomogen aplicado a dados selecionados

A partir de sugestões de médicos especialistas envolvidos no grupo de pesquisa em cardiologia experimental, foram selecionadas 24 variáveis consensuais para homogeneização com caráter de importância clínica e laboratorial, expressas na Tabela 8. O Critério Multihomogen foi reprocessado somente com essas variáveis.

Tabela 8. Variáveis consensuais para homogeneização com caráter de importância clínica e laboratorial

Índice	**Identificação**	**Descrição**
X_1	MC (g)	Massa corporal
X_2	FC (bpm)	Frequência cardíaca
X_3	DDVE (mm)	Diâmetro diastólico ventrículo esquerdo (VE)
X_4	DSVE (mm)	Diâmetro sistólico VE
X_5	EDPP (mm)	Espessura diastólica da parede posterior do VE
X_7	EDSIV (mm)	Espessura diastólica do septo intraventricular
X_9	AO (mm)	Diâmetro da aorta
X_{10}	AE (mm)	Diâmetro do átrio esquerdo
X_{11}	AE/AO	Relação entre os diâmetros do átrio esquerdo e aorta
X_{12}	DDVE/MC (mm/kg)	Relação DDVE pela massa corporal
X_{13}	AE/MC (mm/kg)	Relação do diâmetro do átrio esquerdo pela massa corporal
X_{16}	PEE	Porcentagem de encurtamento endocárdico
X_{17}	PEM	Porcentagem de encurtamento mesocárdico
X_{18}	MVE (g)	Massa do VE
X_{19}	IMVE (g/kg)	Índice de massa do VE
X_{20}	Onda E (cm/s)	$Vm_{inicial}$ do fluxo transvalvar mitral (onda E)
X_{21}	Onda A (cm/s)	Vm_{final} consequente à contração atrial (onda A)
X_{22}	E/A	Relação onda E pela onda A
X_{23}	ERVE	Espessura relativa do VE
X_{24}	VEPP(mm/s)	Velocidade de encurtamento da parede posterior do VE
X_{25}	TRIV (ms)	Relaxamento isovolumétrico do VE
X_{27}	TRIVn	TRIV normalizado para a frequência cardíaca
X_{30}	IPM	Índice de performance miocárdica
X_{31}	FEVE	Fração ejeção do VE

O resultado obtido foi semelhante ao geral, comentado no subcapítulo anterior, excetuando-se o animal identificado como "88"apontado como espúrio. Nesse caso, a distância do animal ao centro do lote foi da ordem de 15,651, um pouco além do valor limite 15,618. Esse fato, na prática da homogeneidade dos animais no laboratório, pode ser irrelevante e, portanto, nessas circunstâncias teremos a mesma classificação no processo geral e no referenciado pelos especialistas.

4.3 Pacote computacional multihomogen

O algoritmo elaborado para compor o pacote multihomogen é apresentado a seguir.

```
#ALGORITMO
dados <- read.csv2("dados.csv",h=T) #Importar conjunto de dados
multihomogen <- function(dados){
n0 <- nrow(dados)
p0 <- ncol(dados)
acp <- prcomp(dados,scale=T) #ACP
autovalores <- (acp$sdev)^2 #Autovalores
eigen <- autovalores[autovalores>1] #Critério de Kaiser
Tf <- {T <- (eigen/eigen)
as.matrix(T)
Tt <- t(T)%*%T
Tf <- Tt[1,1]}
componentes <- acp$rotation
A <- componentes[,-c(Tf+1:p0)] #Descartando demais componentes
dados <- as.matrix(dados) #Dados em matriz
Z <- scale(dados) #Padronizando dados
C <- Z%*%A #Escores dos componentes
Cbarra <- apply(C,2,mean) #Média dos escores
```

```
Cbarrafull <- matrix(Cbarra,byrow=T,nr=nrow(C),nc=ncol(C))
Cvarcov <- cov(C) #Matriz de variância de C
Cinv <- solve(Cvarcov) #Inversa de Cvarcov
#Distância de cada animal ao centroide
part1 <- C-Cbarrafull
part2 <- part1%*%Cinv
part3 <- part2%*%t(part1)
rank <- diag(part3)
rankcol <- matrix(rank,nr=nrow(C),nc=1)
n <- nrow(C)
p <- Tf
rankc <- qf(0.95, p, n-p, ncp=0, lower.tail = TRUE, log.p = FALSE)
rankcorte <- (rankc*(((n^2)-1)*p))/(n*(n-p)) #Região de confiança
espurios <- rank[rank>rankcorte]
quantesp <- {
H <- (espurios/espurios)
as.matrix(H)
Ht <- t(H)%*%H
Hf <- Ht[1,1]
}
cortcol <- matrix(rankcorte,byrow=T,nr=nrow(rankcol),nc=ncol(rankcol))
dec <- rankcol<cortcol #Decisão
list(distâncias.animais=rankcol,ponto.limite=rankcorte,decisão=dec)
}
```

A função multihomogen aplicada ao conjunto de dados, após instalação do pacote no programa R, exibe três resultados ao usuário, são eles: distância de cada animal ao centroide do lote; distância do contorno da região de 95% de confiança; e a classificação dos animais em pertencentes ou não ao lote homogêneo formado. O manual do usuário pode ser consultado no "Apêndice A".

5 CONCLUSÕES

No processo de seleção de grupos homogêneos em pesquisas experimentais, ao utilizar procedimentos sem qualquer preocupação com a estrutura geral de variabilidade, o número de descartes de unidades experimentais (animais) tem relevância quando comparado à quantidade de animais espúrios apontados pelo critério proposto neste trabalho. Isso pode ser entendido pelo fato de o método proposto caracterizar o descarte considerando o animal, enquanto os despreocupados com a estrutura geral de variabilidade considera o descarte por variável.

A contribuição do método proposto explica-se pelo melhoramento na qualidade de homogeneização e por assegurar com fidelidade a inclusão de animais semelhantes e por motivar pequena frequência de descartes, maximizando o lote homogêneo, para posterior submissão aos modelos experimentais por processo simples de casualização dos animais.

Cabe destacar ainda a importante contribuição biológica do critério por rescindir o paradigma que avalia o animal (unidade experimental) de maneira fragmentada, pois considera-se a situação biológica dele como um todo, analisando conjuntamente todos os parâmetros mensurados. Dessa forma, o critério apresentado mostra-se como uma excelente ferramenta biométrica de alta relevância, servindo de subsídio a pesquisadores das áreas biológicas e da saúde.

Especificamente dentro da linha de Remodelação Cardíaca de homogeneização de animais induzidos à estenose aórtica, os resultados corroboram as expectativas apresentadas inicialmente nas discussões envolvendo experimentos já realizados pelo Grupo de Pesquisa em Cardiologia Experimental da Faculdade de Medicina/Unesp do campus de Botucatu-SP.

Anexos

Tabela 9: Conjunto de dados

Animal	MC	FC	DDVE	DSVE	EDPP	ESPP	EDSIV	ESSIV	AO	AE	AE/AO
1	295,2	242	7,23	1,70	1,86	3,67	1,86	2,96	3,6	6,8	1,89
2	310,7	292	5,92	1,52	1,68	3,88	1,68	2,57	4,0	7,1	1,78
3	257,4	276	6,66	2,43	1,54	3,58	1,54	2,87	3,7	4,7	1,27
4	278,0	272	6,20	1,24	1,68	4,09	1,68	2,78	3,8	5,7	1,50
5	245,7	295	7,88	4,68	1,45	2,66	1,45	2,66	3,3	9,2	2,79
6	301,6	282	7,23	2,34	1,63	3,68	1,63	3,17	3,7	7,2	1,95
7	325,6	292	7,39	1,65	1,91	4,45	1,91	3,26	3,6	5,9	1,64
8	279,3	340	6,38	1,95	1,97	3,93	1,97	3,26	3,5	7,1	2,03
9	300,0	266	6,02	1,29	1,84	3,54	1,84	3,01	3,3	6,8	2,06
10	290,7	292	7,21	2,25	1,95	3,72	1,95	3,19	3,7	6,0	1,62
11	302,7	335	6,43	2,07	1,65	3,28	1,65	2,80	3,7	7,1	1,92
12	316,8	320	7,37	2,57	1,86	3,56	1,86	3,05	3,7	7,3	1,97
13	331,1	276	7,12	2,34	1,84	4,06	1,91	3,26	3,8	7,3	1,92
14	250,8	369	5,42	0,76	1,79	3,63	1,79	3,05	3,4	4,6	1,35
15	249,8	275	6,50	1,95	1,61	3,60	1,61	2,80	3,5	5,5	1,57
16	299,9	345	6,98	2,18	1,86	3,72	1,86	3,24	3,8	6,3	1,66
17	263,7	320	7,42	2,07	1,88	3,90	1,88	3,15	3,8	7,5	1,97
18	288,6	254	6,08	1,49	1,74	3,72	1,74	2,87	3,8	6,9	1,82
19	221,3	377	6,59	1,72	2,01	3,97	2,01	3,33	3,4	6,6	1,94
20	279,8	306	6,87	1,74	1,58	3,56	1,58	2,94	3,4	6,0	1,76
21	242,5	275	6,02	1,74	1,64	3,47	1,64	3,17	3,6	4,9	1,36
22	267,0	312	6,89	1,63	2,11	4,36	2,11	3,56	3,7	6,4	1,73
23	288,4	312	7,12	2,20	1,70	3,81	1,70	3,29	3,8	6,4	1,68
24	248,4	369	5,76	1,61	1,61	3,65	1,65	2,89	3,6	6,8	1,89
25	268,1	386	5,97	1,26	1,56	3,44	1,58	2,85	3,5	4,4	1,26
26	241,6	271	5,17	1,06	1,47	3,21	1,47	2,85	3,2	5,3	1,66
27	250,9	320	5,74	1,54	1,59	3,40	1,59	2,85	3,5	4,2	1,20
28	252,8	312	5,81	1,79	1,47	3,65	1,47	2,98	3,5	5,5	1,57
29	273,2	312	6,06	1,33	1,65	3,40	1,65	3,08	3,4	4,9	1,44
30	293,5	301	6,11	1,45	1,45	3,72	1,45	2,98	3,6	5,3	1,47
31	254,2	285	5,65	1,42	1,61	3,60	1,61	3,24	3,5	6,2	1,77
32	223,8	306	6,20	1,49	1,88	4,18	1,88	3,24	3,5	6,6	1,89
33	256,9	318	6,34	1,84	1,77	3,63	1,77	2,98	3,5	6,6	1,89
34	272,1	303	6,64	2,34	1,93	3,51	1,93	3,08	3,7	5,8	1,57
35	291,4	301	6,18	1,38	1,70	3,95	1,70	3,19	3,3	6,6	2,00
36	218,6	271	6,36	1,29	1,52	3,72	1,52	2,89	3,3	5,7	1,73
37	228,5	295	6,02	1,38	1,61	3,65	1,61	3,26	3,6	5,3	1,47
38	364,7	285	7,42	1,81	1,81	4,20	1,81	3,21	3,5	5,3	1,51
39	301,0	306	7,03	1,88	1,74	4,02	1,74	3,21	3,8	5,8	1,53
40	304,6	300	7,88	2,02	1,70	4,27	1,70	3,49	3,6	6,2	1,72

[1]Dados de animais (ratos Wistar machos, originários do Biotério Central da FMB) participantes do estudo "Influência do aumento energético derivado de dieta hiperlipídica insaturada na atenuação da disfunção cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar: participação das miosinas de cadeia pesada e de bomba de cálcio do retículo sarcoplasmático", aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da FMB, sob o número 850/2010

Animal	MC	FC	DDVE	DSVE	EDPP	ESPP	EDSIV	ESSIV	AO	AE	AE/AO
41	283,8	288	7,42	3,21	1,38	2,90	1,38	2,71	3,7	5,7	1,54
42	292,7	301	7,21	2,43	1,92	3,93	1,92	3,12	3,8	5,3	1,39
43	331,8	285	9,59	5,70	1,93	2,91	1,93	3,08	3,5	6,9	1,97
44	318,0	266	7,92	2,18	2,02	3,95	2,02	3,24	3,9	7,4	1,90
45	320,2	295	7,03	2,16	1,89	3,90	1,89	3,31	3,8	5,5	1,45
46	294,0	275	7,97	3,51	1,63	3,15	1,63	3,35	3,7	6,8	1,84
47	329,6	301	8,04	2,14	2,04	4,80	2,04	4,36	3,8	6,8	1,79
48	262,7	266	6,89	2,39	1,79	3,60	1,79	3,10	3,7	4,7	1,27
49	307,3	290	7,26	1,95	1,81	3,77	1,81	3,51	3,8	5,5	1,45
50	274,3	340	7,71	3,44	1,93	4,06	1,93	3,38	3,6	6,2	1,72
51	300,2	325	7,14	2,24	1,84	4,08	1,84	3,26	3,8	5,5	1,45
52	264,4	338	7,21	1,95	1,52	3,21	1,52	2,98	3,7	5,1	1,38
53	286,3	290	7,69	3,49	2,32	4,25	2,30	3,44	3,7	10,3	2,78
54	330,1	369	7,00	1,79	1,65	4,16	1,65	2,94	3,8	6,2	1,63
55	264,9	340	7,14	1,38	1,65	4,25	1,65	3,67	3,7	6,0	1,62
56	295,4	260	7,23	2,73	1,86	4,32	1,86	3,31	3,7	6,0	1,62
57	287,3	290	6,52	1,84	1,84	3,70	1,84	3,21	3,9	5,5	1,41
58	257,0	360	6,75	1,78	1,61	3,77	1,61	2,89	3,7	6,0	1,62
59	268,5	236	8,08	2,98	1,76	3,28	1,76	2,92	3,6	6,8	1,89
60	205,4	332	6,68	2,82	1,56	3,42	1,56	3,03	3,6	5,7	1,58
61	326,2	338	7,35	2,98	1,72	3,88	1,72	3,32	4,0	6,8	1,70
62	293,7	270	6,57	1,45	1,88	3,95	1,88	3,40	3,7	6,4	1,73
63	294,0	282	6,68	2,00	2,07	4,18	2,07	3,67	3,8	6,0	1,58
64	227,4	262	7,35	3,93	1,95	3,24	1,95	3,08	3,5	6,9	1,97
65	318,8	275	7,03	1,42	1,93	4,20	1,93	3,51	3,7	6,0	1,62
66	318,2	310	7,94	2,57	1,84	4,06	1,84	3,21	3,6	6,0	1,67
67	314,7	320	8,01	2,36	1,68	3,72	1,68	3,28	3,6	5,7	1,58
68	258,2	377	6,57	2,87	1,86	4,32	1,86	3,05	3,5	5,5	1,57
69	251,2	353	7,76	4,18	1,99	3,56	1,99	3,28	3,7	7,7	2,08
70	240,8	338	6,52	1,35	2,00	4,32	2,00	3,28	3,8	5,7	1,50
71	258,9	338	6,57	1,97	1,81	3,63	1,84	3,25	3,7	8,2	2,22
72	277,2	290	7,51	2,41	2,02	3,70	2,02	3,51	3,4	6,4	1,88
73	203,2	396	5,63	1,08	1,52	3,51	1,52	3,01	3,3	4,0	1,21
74	331,0	280	6,13	1,47	1,63	3,93	1,63	3,44	3,8	6,0	1,58
75	315,6	318	6,82	2,02	1,97	3,95	1,97	2,98	3,2	6,4	2,00
76	304,8	316	6,27	1,47	1,95	4,19	2,00	3,21	3,9	5,3	1,36
77	280,0	331	5,97	1,97	1,88	3,67	1,88	3,33	3,7	5,1	1,38
78	254,0	439	7,07	2,53	1,41	3,26	1,41	2,57	3,3	5,3	1,61
79	319,6	386	6,66	1,72	1,68	4,59	1,68	3,65	3,7	5,3	1,43
80	305,6	451	7,42	2,58	1,95	4,25	1,95	3,44	3,7	5,8	1,57

Animal	MC	FC	DDVE	DSVE	EDPP	ESPP	EDSIV	ESSIV	AO	AE	AE/AO
81	284,0	400	7,60	2,76	1,90	3,60	1,93	2,98	3,7	6,0	1,62
82	296,2	410	7,76	2,87	2,07	4,25	2,07	4,09	3,5	6,0	1,71
83	306,0	353	7,51	2,20	2,18	4,75	2,18	3,88	3,8	5,5	1,45
84	300,2	304	7,30	2,34	2,04	3,79	2,04	3,63	3,6	6,4	1,78
85	317,8	353	8,21	3,48	1,51	3,60	1,51	2,69	3,6	6,9	1,92
86	263,8	377	7,14	1,53	2,13	5,07	2,16	3,84	3,9	5,9	1,51
87	221,0	301	6,60	2,04	1,57	3,22	1,61	3,02	3,8	4,2	1,11
88	246,0	420	5,03	1,47	1,81	3,58	1,81	2,75	3,3	4,0	1,21
89	303,2	410	5,96	1,24	1,88	3,79	1,91	3,55	4,0	6,6	1,65
90	220,6	353	7,04	3,08	1,24	2,85	1,27	2,85	3,6	4,9	1,36
91	302,0	318	6,53	2,23	1,94	4,08	1,94	3,49	3,6	5,5	1,53
92	195,8	369	5,93	1,34	1,57	3,79	1,59	3,05	3,7	4,4	1,19
93	276,6	331	6,37	1,51	1,78	3,58	1,78	3,38	3,5	4,4	1,26
94	254,4	316	6,90	2,75	1,74	4,29	1,74	3,18	3,5	5,8	1,66
95	299,0	275	8,14	3,35	2,01	4,09	2,03	3,69	4,0	6,1	1,53
96	291,6	320	7,83	1,85	1,85	3,79	1,89	4,42	3,7	6,0	1,62
97	245,8	369	5,66	1,44	1,68	3,55	1,68	3,05	3,7	5,3	1,43
98	256,6	306	7,47	2,51	2,04	4,42	2,03	3,65	3,7	5,1	1,38
99	286,2	280	7,72	2,71	1,73	3,51	1,73	2,97	3,5	5,5	1,57
100	282,4	345	6,61	1,49	1,72	3,86	1,68	3,12	3,3	5,7	1,73
101	262,2	250	7,55	2,87	1,38	3,49	1,38	2,78	2,9	6,0	2,07
102	261,4	290	8,93	4,29	1,67	4,00	1,70	3,54	3,3	8,2	2,48
103	294,2	248	7,18	2,00	1,54	3,83	1,56	2,94	3,5	7,7	2,20
104	288,0	280	8,01	2,71	1,81	4,44	1,84	3,57	3,7	6,4	1,73
105	243,0	396	6,89	1,84	1,74	3,74	1,74	3,24	3,5	4,6	1,31
106	261,8	275	6,20	1,47	1,66	3,72	1,66	3,03	3,6	6,2	1,72
107	232,8	275	6,36	1,49	2,04	3,90	2,04	3,12	3,7	5,8	1,57
108	240,2	275	6,15	2,20	1,65	3,44	1,65	3,26	3,4	5,8	1,71
109	249,2	345	6,29	1,35	1,54	4,04	1,56	3,74	3,6	5,3	1,47
110	196,6	312	6,89	1,29	1,65	3,83	1,68	3,18	3,3	5,3	1,61
111	240,4	301	6,80	1,99	1,61	3,40	1,61	2,82	3,7	6,2	1,68
112	238,4	295	5,65	1,07	1,56	3,77	1,56	3,03	3,8	6,2	1,63
113	256,2	325	6,70	2,50	1,65	3,59	1,68	3,19	3,7	5,7	1,54
114	205,2	285	6,36	1,44	1,64	3,46	1,68	3,20	3,3	5,5	1,67
115	247,6	271	7,28	2,07	1,79	4,02	1,79	3,26	3,3	5,7	1,73

Animal	DDVE/MC	AE/MC	DC	IndCard	PEE	PEM	MVE	IMVE	Onda E	Onda A
1	24,49	23,04	90,27	305,80	76,49	44,83	0,97	3,29	88	70
2	19,05	22,85	59,56	191,69	74,32	37,57	0,62	1,98	68	57
3	25,87	18,26	77,57	301,37	63,51	31,04	0,65	2,54	80	61
4	22,30	20,50	64,31	231,32	80,00	40,67	0,66	2,38	63	92
5	32,07	37,44	114,11	464,41	40,61	21,33	0,79	3,23	141	19
6	23,97	23,87	102,96	341,39	67,63	34,93	0,81	2,68	90	54
7	22,70	18,12	116,53	357,91	77,67	40,81	1,05	3,21	89	108
8	22,84	25,42	85,77	307,11	69,44	33,59	0,87	3,13	50	68
9	20,07	22,67	57,46	191,54	78,57	41,92	0,72	2,41	89	51
10	24,80	20,64	106,12	365,04	68,79	37,72	1,04	3,57	67	84
11	21,24	23,46	86,09	284,40	67,81	36,76	0,68	2,25	91	103
12	23,26	23,04	122,67	387,21	65,13	36,35	1,00	3,16	88	101
13	21,50	22,05	96,08	290,20	67,13	33,30	0,96	2,90	86	43
14	21,61	18,34	58,59	233,61	85,98	43,13	0,59	2,36	74	100
15	26,02	22,02	73,48	294,17	70,00	36,50	0,67	2,68	71	55
16	23,27	21,01	113,75	379,29	68,77	35,97	0,92	3,07	74	96
17	28,14	28,44	127,89	484,97	72,10	39,84	1,03	3,90	115	89
18	21,07	23,91	56,25	194,90	75,49	38,81	0,67	2,34	73	59
19	29,78	29,82	105,98	478,88	73,90	37,56	0,94	4,27	**83,63**	**68,56**
20	24,55	21,44	97,61	348,84	74,67	40,95	0,71	2,55	49	86
21	24,82	20,21	58,55	241,43	71,10	33,94	0,61	2,51	82	51
22	25,81	23,97	100,70	377,15	76,34	37,89	1,09	4,07	82	94
23	24,69	22,19	109,29	378,96	69,10	34,81	0,84	2,90	74	92
24	23,19	27,38	68,98	277,69	72,05	33,96	0,56	2,27	**83,63**	**68,56**
25	22,27	16,41	81,36	303,47	78,89	41,58	0,57	2,11	97	73
26	21,40	21,94	37,13	153,67	79,50	38,40	0,41	1,70	71	28
27	22,88	16,74	59,35	236,55	73,17	36,36	0,54	2,16	62	39
28	22,98	21,76	59,40	234,97	69,19	29,88	0,49	1,95	67	42
29	22,18	17,94	68,70	251,46	78,05	40,73	0,62	2,27	71	49
30	20,82	18,06	67,74	230,80	76,27	36,51	0,52	1,78	59	68
31	22,23	24,39	50,59	199,01	74,87	33,33	0,54	2,12	71	44
32	27,70	29,49	71,92	321,34	75,97	35,64	0,78	3,48	42	67
33	24,68	25,69	79,06	307,74	70,98	36,56	0,74	2,87	66	48
34	24,40	21,32	84,82	311,73	64,76	34,25	0,90	3,31	64	36
35	21,21	22,65	70,25	241,09	77,67	37,18	0,67	2,30	69	43
36	29,09	26,08	69,14	316,27	79,72	41,69	0,60	2,73	71	38
37	26,35	23,19	63,58	278,27	77,08	36,63	0,59	2,60	65	29
38	20,35	14,53	114,74	314,61	75,61	40,25	0,97	2,67	61	87
39	23,36	19,27	104,28	346,45	73,26	37,34	0,85	2,81	79	69
40	25,87	20,35	144,32	473,80	74,37	38,41	0,98	3,23	83	77

Animal	DDVE/MC	AE/MC	DC	IndCard	PEE	PEM	MVE	IMVE	Onda E	Onda A
41	26,15	20,08	108,13	381,00	56,74	31,65	0,67	2,37	74	54
42	24,63	18,11	108,50	370,68	66,30	34,78	1,01	3,46	82	51
43	28,90	20,80	198,58	598,50	40,56	24,52	1,61	4,86	147	24
44	24,91	23,27	129,39	406,89	72,47	41,90	1,26	3,97	100	78
45	21,96	17,18	99,52	310,80	69,27	35,37	0,95	2,97	66	80
46	27,11	23,13	127,33	433,10	55,96	29,58	0,95	3,22	83	65
47	24,39	20,63	153,49	465,67	73,38	33,33	1,31	3,98	93	75
48	26,23	17,89	83,37	317,37	65,31	33,87	0,85	3,25	62	70
49	23,63	17,90	108,82	354,12	73,14	38,37	0,94	3,06	93	56
50	28,11	22,60	141,99	517,63	55,38	25,73	1,13	4,13	126	101
51	23,78	18,32	114,65	381,90	68,63	34,19	0,94	3,13	75	109
52	27,27	19,29	124,18	469,66	72,95	42,21	0,73	2,76	83	92
53	26,86	35,98	119,55	417,58	54,62	26,65	1,47	5,12	155	27
54	21,21	18,78	124,45	377,01	74,43	38,27	0,78	2,36	**83,63**	**68,56**
55	26,95	22,65	122,86	463,81	80,67	39,25	0,80	3,04	76	111
56	24,48	20,31	92,97	314,73	62,24	28,00	0,97	3,29	86	61
57	22,69	19,14	78,57	273,48	71,78	36,66	0,82	2,84	77	86
58	26,26	23,35	108,69	422,90	73,63	38,88	0,71	2,77	85	66
59	30,09	25,33	118,25	440,40	63,12	38,21	1,07	4,00	103	28
60	32,52	27,75	91,52	445,55	57,78	26,64	0,67	3,26	112	96
61	22,53	20,85	125,26	384,01	59,46	27,45	0,89	2,74	**83,63**	**68,56**
62	22,37	21,79	75,75	257,91	77,93	39,35	0,85	2,90	93	60
63	22,72	20,41	81,80	278,24	70,06	32,29	1,01	3,43	81	47
64	32,32	30,34	88,13	387,55	46,53	23,76	1,07	4,70	141	20
65	22,05	18,82	94,76	297,23	79,80	41,13	0,98	3,08	70	57
66	24,95	18,86	149,91	471,13	67,63	36,55	1,11	3,49	86	63
67	25,45	18,11	160,25	509,21	70,54	39,53	0,99	3,16	93	86
68	25,45	21,30	98,00	379,56	56,32	22,24	0,84	3,25	**83,63**	**68,56**
69	30,89	30,65	139,17	554,03	46,13	22,05	1,20	4,76	**83,63**	**68,56**
70	27,08	23,67	92,85	385,59	79,29	39,55	0,92	3,83	60	78
71	25,38	31,67	93,27	360,26	70,02	35,56	0,82	3,15	109	97
72	27,09	23,09	118,77	428,48	67,91	36,88	1,16	4,19	92	55
73	27,71	19,69	70,17	345,32	80,82	39,30	0,49	2,42	60	72
74	18,52	18,13	63,61	192,17	76,02	33,57	0,62	1,88	67	48
75	21,61	20,28	98,25	311,32	70,38	37,60	0,97	3,06	77	95
76	20,57	17,39	76,89	252,26	76,56	37,30	0,85	2,80	47	72
77	21,32	18,21	67,90	242,49	67,00	30,32	0,74	2,63	71	54
78	27,83	20,87	148,03	582,80	64,21	35,79	0,64	2,51	105	93
79	20,84	16,58	112,06	350,64	74,17	29,98	0,74	2,31	61	77
80	24,28	18,98	176,50	577,54	65,23	31,43	1,08	3,55	**83,63**	**68,56**

Animal	DDVE/MC	AE/MC	DC	IndCard	PEE	PEM	MVE	IMVE	Onda E	Onda A
81	26,76	21,13	167,18	588,66	63,68	36,42	1,10	3,86	70	91
82	26,20	20,26	181,90	614,10	63,02	28,38	1,27	4,28	138	117
83	24,54	17,97	145,76	476,34	70,71	32,77	1,30	4,24	69	94
84	24,32	21,32	114,37	380,97	67,95	35,22	1,13	3,76	87	68
85	25,83	21,71	180,47	567,87	57,61	31,84	0,90	2,82	124	97
86	27,07	22,37	135,88	515,07	78,57	35,54	1,17	4,45	100	83
87	29,86	19,00	83,98	380,00	69,09	37,00	0,67	3,05	60	45
88	20,45	16,26	52,12	211,86	70,78	32,24	0,54	2,20	**83,63**	**68,56**
89	19,66	21,77	86,02	283,70	79,19	37,49	0,74	2,45	54	94
90	31,91	22,21	112,85	511,57	56,25	28,51	0,54	2,46	84	59
91	21,62	18,21	85,02	281,52	65,85	28,98	0,88	2,93	**83,63**	**68,56**
92	30,29	22,47	76,06	388,45	77,40	36,62	0,56	2,88	57	63
93	23,03	15,91	84,42	305,19	76,30	38,77	0,75	2,71	74	62
94	27,12	22,80	97,24	382,22	60,14	24,94	0,82	3,23	91	63
95	27,22	20,40	137,98	461,48	58,85	28,74	1,32	4,41	88	56
96	26,85	20,58	151,59	519,85	76,37	38,61	1,11	3,81	71	80
97	23,03	21,56	65,81	267,72	74,56	35,42	0,57	2,34	**83,63**	**68,56**
98	29,11	19,88	122,71	478,22	66,40	31,14	1,16	4,54	88	67
99	26,97	19,22	123,26	430,66	64,90	37,04	0,97	3,41	103	63
100	23,41	20,18	98,50	348,78	77,46	40,07	0,74	2,63	86	105
101	28,79	22,88	101,68	387,80	61,99	32,75	0,69	2,64	102	51
102	34,16	31,37	183,62	702,44	51,96	24,07	1,19	4,57	125	32
103	24,41	26,17	89,81	305,28	72,14	38,32	0,74	2,53	83	48
104	27,81	22,22	138,33	480,30	66,17	31,72	1,11	3,87	85	61
105	28,35	18,93	127,06	522,87	73,29	38,24	0,82	3,37	117	84
106	23,68	23,68	64,67	247,01	76,29	38,36	0,65	2,48	84	45
107	27,32	24,91	69,84	299,99	76,57	40,48	0,92	3,93	80	64
108	25,60	24,15	61,04	254,12	64,23	28,85	0,64	2,65	86	66
109	25,24	21,27	85,01	341,12	78,54	33,16	0,60	2,42	84	103
110	35,05	26,96	101,38	515,67	81,28	43,95	0,77	3,92	72	90
111	28,29	25,79	92,27	383,83	70,74	39,36	0,72	2,99	102	76
112	23,70	26,01	52,85	221,67	81,06	38,00	0,51	2,16	70	47
113	26,15	22,25	92,67	361,71	62,69	29,59	0,74	2,88	100	84
114	30,99	26,80	72,47	353,16	77,36	40,52	0,68	3,29	89	95
115	29,40	23,02	102,16	412,58	71,57	37,05	0,93	3,76	85	72

Animal	E/A	ERVE	VEPP	TRIV	R-R	TRIVn	Tei-a	Tei-b	IPM	FEVE
1	1,26	0,51	34,38	37	0,25	74,31	122	81	0,51	0,99
2	1,19	0,57	30,97	30	0,21	66,18	129	89	0,45	0,98
3	1,31	0,46	34,82	30	0,22	64,34	115	78	0,47	0,95
4	0,68	0,54	37,43	44	0,22	93,68	129	78	0,65	0,99
5	7,42	0,37	22,21	18	0,20	39,91	118	81	0,46	0,79
6	1,67	0,45	35,77	22	0,21	47,69	122	85	0,44	0,97
7	0,82	0,52	38,08	41	0,21	90,45	126	78	0,62	0,99
8	0,74	0,62	29,77	30	0,18	71,41	111	70	0,59	0,97
9	1,75	0,61	33,59	26	0,23	54,74	104	70	0,49	0,99
10	0,80	0,54	32,57	41	0,21	90,45	115	74	0,55	0,97
11	0,88	0,51	29,00	22	0,18	51,98	111	78	0,42	0,97
12	0,87	0,50	42,46	26	0,19	60,04	107	67	0,60	0,96
13	2,00	0,52	31,96	18	0,22	38,61	118	89	0,33	0,96
14	0,74	0,66	41,96	30	0,16	74,40	104	70	0,49	1,00
15	1,29	0,50	31,31	37	0,22	79,21	118	74	0,59	0,97
16	0,77	0,53	30,89	30	0,17	71,94	115	74	0,55	0,97
17	1,29	0,51	27,82	41	0,19	94,69	126	74	0,70	0,98
18	1,24	0,57	31,19	33	0,24	67,90	137	89	0,54	0,99
19	**1,47**	0,61	37,17	48	0,16	120,32	115	59	0,95	0,98
20	0,57	0,46	31,74	26	0,20	58,72	122	89	0,37	0,98
21	1,61	0,54	38,50	26	0,22	55,66	111	70	0,59	0,98
22	0,87	0,61	26,65	33	0,19	75,25	118	78	0,51	0,99
23	0,80	0,48	45,26	30	0,19	68,41	118	74	0,59	0,97
24	**1,47**	0,56	38,66	37	0,16	91,76	111	67	0,66	0,98
25	1,33	0,52	33,87	22	0,16	55,80	96	63	0,52	0,99
26	2,54	0,57	31,71	33	0,22	70,13	107	67	0,60	0,99
27	1,59	0,55	33,77	33	0,19	76,21	107	67	0,60	0,98
28	1,60	0,51	35,75	33	0,19	75,25	100	59	0,69	0,97
29	1,45	0,54	40,98	30	0,19	68,41	115	74	0,55	0,99
30	0,87	0,47	30,24	37	0,20	82,87	115	74	0,55	0,99
31	1,61	0,57	33,67	33	0,21	71,92	137	92	0,49	0,98
32	0,63	0,61	43,13	33	0,20	74,52	107	67	0,60	0,99
33	1,38	0,56	37,56	30	0,19	69,07	111	70	0,59	0,98
34	1,78	0,58	32,58	30	0,20	67,42	107	70	0,53	0,96
35	1,60	0,55	29,32	33	0,20	73,91	111	67	0,66	0,99
36	1,87	0,48	37,53	30	0,22	63,76	122	85	0,44	0,99
37	2,24	0,53	31,01	26	0,20	57,65	111	74	0,50	0,99
38	0,70	0,49	39,84	33	0,21	71,92	129	81	0,59	0,99
39	1,14	0,50	35,81	26	0,20	58,72	118	81	0,46	0,98
40	1,08	0,43	33,04	37	0,20	82,73	122	78	0,56	0,98

Animal	E/A	ERVE	VEPP	TRIV	R-R	TRIVn	Tei-a	Tei-b	IPM	FEVE
41	1,37	0,37	34,98	26	0,21	56,96	111	74	0,50	0,92
42	1,61	0,53	33,45	22	0,20	49,28	107	78	0,37	0,96
43	6,13	0,40	26,35	15	0,21	32,69	115	78	0,47	0,79
44	1,28	0,51	35,21	26	0,23	54,74	137	92	0,49	0,98
45	0,83	0,54	34,77	30	0,20	66,52	126	81	0,56	0,97
46	1,28	0,41	28,95	26	0,22	55,66	115	81	0,42	0,91
47	1,24	0,51	32,24	30	0,20	67,19	118	74	0,59	0,98
48	0,89	0,52	26,15	30	0,23	63,17	122	81	0,51	0,96
49	1,66	0,50	39,39	26	0,21	57,16	115	78	0,47	0,98
50	1,25	0,50	30,43	18	0,18	42,85	122	92	0,33	0,91
51	0,69	0,52	32,85	30	0,18	69,82	126	85	0,48	0,97
52	0,90	0,42	51,11	22	0,18	52,22	100	70	0,43	0,98
53	5,74	0,60	24,60	18	0,21	39,57	126	85	0,48	0,91
54	**1,47**	0,47	43,93	26	0,16	64,48	96	63	0,52	0,98
55	0,68	0,46	32,59	26	0,18	61,89	104	70	0,49	0,99
56	1,41	0,51	37,95	22	0,23	45,80	118	85	0,39	0,95
57	0,90	0,56	29,85	30	0,21	65,95	126	85	0,48	0,98
58	1,29	0,48	36,98	22	0,17	53,89	107	74	0,45	0,98
59	3,68	0,44	30,53	33	0,25	65,45	133	89	0,49	0,95
60	1,17	0,47	31,55	22	0,18	51,75	126	89	0,42	0,92
61	**1,47**	0,47	30,05	22	0,18	52,22	115	78	0,47	0,93
62	1,55	0,57	35,14	30	0,22	63,64	111	74	0,50	0,99
63	1,72	0,62	30,70	26	0,21	56,37	122	85	0,44	0,97
64	7,05	0,53	20,49	18	0,23	37,61	129	89	0,45	0,85
65	1,23	0,55	39,33	22	0,22	47,10	122	85	0,44	0,99
66	1,37	0,46	34,92	26	0,19	59,10	107	74	0,45	0,97
67	1,08	0,42	38,71	15	0,19	34,64	104	78	0,33	0,97
68	**1,47**	0,57	27,82	18	0,16	45,12	100	70	0,43	0,92
69	**1,47**	0,51	31,92	18	0,17	43,66	111	74	0,50	0,84
70	0,77	0,61	38,18	26	0,18	61,71	104	67	0,55	0,99
71	1,12	0,55	27,15	22	0,18	52,22	111	78	0,42	0,97
72	1,67	0,54	30,47	22	0,21	48,37	126	92	0,37	0,97
73	0,83	0,54	39,84	26	0,15	66,80	96	67	0,43	0,99
74	1,40	0,53	25,96	26	0,21	56,17	118	81	0,46	0,99
75	0,81	0,58	46,53	26	0,19	59,86	118	81	0,46	0,97
76	0,65	0,62	47,10	33	0,19	75,73	118	74	0,59	0,99
77	1,31	0,63	26,88	30	0,18	70,46	107	70	0,53	0,96
78	1,13	0,40	30,96	25	0,14	67,62	92	63	0,46	0,95
79	0,79	0,50	41,64	26	0,16	65,95	104	70	0,49	0,98
80	**1,47**	0,53	33,87	18	0,13	49,35	85	63	0,35	0,96

Animal	E/A	ERVE	VEPP	TRIV	R-R	TRIVn	Tei-a	Tei-b	IPM	FEVE
81	0,77	0,50	34,30	26	0,15	67,13	96	59	0,63	0,95
82	1,18	0,53	25,10	15	0,15	39,21	96	70	0,37	0,95
83	0,73	0,58	42,87	18	0,17	43,66	100	74	0,35	0,97
84	1,28	0,56	28,50	26	0,20	58,52	118	81	0,46	0,97
85	1,28	0,37	29,21	18	0,17	43,66	118	85	0,39	0,92
86	1,20	0,60	39,04	22	0,16	55,15	100	70	0,43	0,99
87	1,33	0,48	27,39	30	0,20	67,19	111	70	0,59	0,97
88	**1,47**	0,72	32,05	22	0,14	58,21	89	59	0,51	0,98
89	0,57	0,63	38,82	30	0,15	78,42	92	59	0,56	0,99
90	1,42	0,35	31,67	22	0,17	53,36	104	70	0,49	0,92
91	**1,47**	0,59	28,25	30	0,19	69,07	115	78	0,47	0,96
92	0,90	0,53	38,22	22	0,16	54,56	115	85	0,35	0,99
93	1,19	0,56	38,12	22	0,18	51,67	96	67	0,43	0,99
94	1,44	0,50	30,65	30	0,19	68,85	126	85	0,48	0,94
95	1,57	0,49	27,58	26	0,22	55,66	133	96	0,39	0,93
96	0,89	0,47	31,40	26	0,19	60,04	111	74	0,50	0,99
97	**1,47**	0,59	29,48	22	0,16	54,56	111	78	0,42	0,98
98	1,31	0,55	27,98	26	0,20	58,72	126	89	0,42	0,96
99	1,63	0,45	25,12	18	0,21	38,88	118	89	0,33	0,96
100	0,82	0,52	29,38	26	0,17	62,35	111	81	0,37	0,99
101	2,00	0,37	26,54	30	0,24	61,24	129	89	0,45	0,95
102	3,91	0,37	24,66	22	0,21	48,37	122	85	0,44	0,89
103	1,73	0,43	30,34	22	0,24	44,73	126	92	0,37	0,98
104	1,39	0,45	37,65	26	0,21	56,17	115	81	0,42	0,96
105	1,39	0,51	36,43	22	0,15	56,52	92	67	0,37	0,98
106	1,87	0,54	27,48	26	0,22	55,66	129	85	0,52	0,99
107	1,25	0,64	26,22	30	0,22	64,23	129	85	0,52	0,99
108	1,30	0,54	24,95	22	0,22	47,10	122	92	0,33	0,95
109	0,82	0,49	41,67	26	0,17	62,35	104	70	0,49	0,99
110	0,80	0,48	33,23	22	0,19	50,17	118	89	0,33	0,99
111	1,34	0,47	30,99	26	0,20	58,23	111	78	0,42	0,97
112	1,49	0,55	38,05	30	0,20	66,52	115	78	0,47	0,99
113	1,19	0,49	31,61	26	0,18	60,51	129	96	0,34	0,95
114	0,94	0,52	40,26	26	0,21	56,67	126	89	0,42	0,99
115	1,18	0,49	29,48	33	0,22	70,13	111	70	0,59	0,98

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARTES, R. Aspectos estatísticos da análise fatorial de escalas de avaliação. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.25, n.5, p.223–228, 1998.

AZEVEDO, P. S.; MINICUCCI, M. F.; MATSUBARA, B. B.; MATSUBARA, L. S.; DUARTE, D. R.; PAIVA, S. A. R.; ZORNOFF, L. A. M. Padrão de remodelação e função ventricular em ratos expostos à fumaça do cigarro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.94, n.2, p.224–228, 2010.

BARBOSA, L.; LOPES, P. S.; REGAZZI, A. J.; GUIMARÃES, S. E. F.; TORRES, R. A. Avaliação de características de qualidade da carne de suínos por meio de componentes principais. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.35, n.4, p.1639–1645, 2006.

BODENMÜLLER FILHO, A.; DAMASCENO, J. C.; PREVIDELLI, I. T. S.; SANTANA, R. G.; RAMOS, C. E. C. O.; SANTOS, G. T. Tipologia de sistemas de produção baseada nas características do leite. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, n.8, p.1832–1839, 2010.

BREGAGNOLLO, E. A.; MESTRINEL, M. A.; ; OKOSHI, K.; CARVALHO, F. C.; BREGAGNOLLO, I. F.; PADOVANI, C. R.; CICOGNA, A. C. Papel relativo da remodelação geométrica do ventrículo esquerdo, morfológica e funcional do miocárdio na transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, p.225–233, 2007.

BREGAGNOLLO, E. A.; ZORNOFF, L. A. M.; OKOSHI, K.; SUGIZAKI, M.; MESTRINEL, M. A.; PADOVANI, C. R.; CICOGNA, A. C. Myocardial contractile dysfunction contributes to the development of heart failure in rats with aortic stenosis. **International Journal of Cardiology**, v.117, n.1, p.109–114, 2006.

BRUNELLO, M. E. F.; NETO, F. C.; ARCÊNCIO, R. A.; ANDRADE, R. L. P.; MAGNABOSCO, G. T.; VILLA, T. C. S. Áreas de vulnerabilidade para co-infecção HIV-aids/TB em Ribeirão Preto, SP. **Revista de Saúde Pública**, v.45, n.3, p.556–563, 2011.

CASTARDELI, E.; PAIVA, S. A. R.; MATSUBARA, B. B.; MATSUBARA, L. S.; MINICUCCI, M. F.; AZEVEDO, P. S.; CAMPANA, A. O.; ZORNOFF, L. A. M. A Exposição crônica à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca e prejuízo da função ventricular em ratos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, n.4, p.320–324, 2005.

CICOGNA, A. C.; OKOSHI, M. P.; OKOSHI, K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.10, n.1, p.8–16, 2000.

COELHO, V. G.; CAETANO, L. F.; JÚNIOR, R. D. R. L.; 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 Colloge of Cardiology**, , n.35, p.562–582, 2000.

COIMBRA, J. L. M.; CARVALHO, F. I. F. Divergência genética em feijão (Phaseolus vulgaris L.) com grão tipo carioca. **Revista Brasileira de Agrociência**, v.4, n.3, p.211–217, 1998.

DINIZ, V. W. B.; FILHO, H. A. D.; MÜLLER, R. C. S.; FERNANDES, K. G.; PALHETA, D. C. Classificação multivariada de ervas medicinais da região amazônica e suas infusões de acordo com sua composição mineral. **Química Nova**, v.36, n.2, p.257–261, 2013.

FERREIRA, D. F. **Estatística multivariada**. UFLA, 2008. 662p.

FLECK, M. P. A.; BOURDEL, M. C. Método de simulação e escolha de fatores na análise dos principais componentes. **Revista de Saúde Pública**, v.32, n.3, p.267–272, 1998.

GIMENES, R. Influência da inibição da NADPH oxidase sobre o remodelamento cardíaco de ratos com diabetes mellitus. Botucatu, 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.

GONÇALVES, A. F. Influência da suplementação de vitamina D na remodelação ventricular após o infarto do miocárdio. Botucatu, 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.

GRAYBILL, F. A. **Matrices with applications in statistics**. Califórnia: Wosdhout Book, 1983. 461p.

HAIR JR., J. F.; BLACK, W. C.; BABIN, B. J.; ANDERSON, R. E. **Multivariate Data Analysis**. Universidade Cornell: Prentice Hall Higher Education, 2010. 785p.

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. **Applied Multivariate Statistical Analysis**. Pearson Prentice Hall, 2007. 773p.

KIRKWOOD, R. N.; RESENDE, R. A.; MAGALHÃES, C. M. B.; GOMES, H. A.; MINGOTI, S. A.; SAMPAIO, R. F. Aplicação da análise de componentes principais na cinemática da marcha de idosas com osteoartrite de joelho. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.15, n.1, p.52–58, 2011.

LEITE, C. D. S.; CORRÊA, G. S. S.; BARBOSA, L.; MELO, A. L. P.; YAMAKI, M.; SILVA, M. A.; TORRES, R. A. Avaliação de características de desempenho e de carcaça de codornas de corte por meio da análise de componentes principais. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.2, p.498–503, 2009.

LORELL, B. H.; CARABELLO, B. A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, v.102, n.4, p.470–479, 2000.

MACHADO, C. J. Mortalidade Infantil no Estado de São Paulo, 1999: uma análise das causas múltiplas de morte a partir de componentes principais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.7, n.1, p.11–21, 2004.

MENDES, O. C.; CAMPOS, D. H. S.; DAMATTO, R. L.; SUGIZAKI, M. M.; PADOVANI, C. R.; OKOSHI, K.; CICOGNA, A. C. Remodelamento cardíaco: análise seriada e índices de detecção precoce de disfunção ventricular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.94, n.1, p.62–70, 2010.

MENDES, O. C.; SUGIZAKI, M. M.; CAMPOS, D. H. S.; DAMATTO, R. L.; LEOPOLDO, A. S.; LIMA-LEOPOLDO, A. P.; BALDISSERA, 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.

MESSETTI, A. V. L.; PADOVANI, C. R. Estudo da divergência genética em girassol por meio de técnicas multivariadas. **Energia na Agricultura**, v.24, p.14–28, 2009.

MESTRINEL, M. A. Avaliação morfológica, bioquímica e funcional do remodelamento cardíaco desencadeado por sobrecarga pressórica em ratos com e sem insuficiência cardíaca congestiva. Botucatu, 2003. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.

MINGOTI, S. A. **Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada**. Editora UFMG, 2007. 295p.

MORRISON, D. F. **Multivariate statistical methods**. New York: Duxbury Press, 2004. 498p.

OKOSHI, K.; RIBEIRO, H. B.; OKOSHI, M. P.; MATSUBARA, B. B.; GONÇALVES, G.; BARROS, R.; CICOGNA, A. C. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanism compensated cardiac hypertrophy. **Japanese Heart Jounal**, , n.45, p.647–653, 2004.

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.

PADOVANI, C. R. **Estatística na metodologia da investigação científica**. UNESP, 1995. 21p.

PINTO, L. F. B.; ALMEIDA, F. Q.; QUIRINO, C. R.; AZEVEDO, P. C. N.; CABRAL, G. C.; CORASSA, A. Análise multivariada das medidas morfométricas de potros da raça mangalarga marchador: análise de componentes principais. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.34, n.2, p.589–599, 2005.

RODRIGUES, M. A.; BREGAGNOLLO, E. A.; MONTENEGRO, M. R.; TUCCI, P. J. Coronary vascular and myocardial lesions due to experimental constriction of the abdominal aorta. **International Journal of Cardiology**, v.35, n.2, p.253–257, 1992.

SABIN, J. G.; FERRÃO, M. F.; FURTADO, J. C. Análise multivariada aplicada na identificação de fármacos antidepressivos. Parte II: Análise por componentes principais (PCA) e o método de classificação SIMCA. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.3, p.387–396, 2004.

SANDANIELLO, V. L. M.; PADOVANI, C. R. Construção de índice percentil de status de desenvolvimento sustentável de assentos rurais utilizando procedimento estatístico multivariado. **Energia na Agricultura**, v.25, p.137–153, 2010.

SANTANA, J. J. R. A.; FERNANDES, L. F. B.; ZANIN, C. R.; WAETEMAN, C. M.; SOARES, M. Grupo educativo de cirurgia cardíaca em um hospital universitário: impacto psicológico. **Estudos de Psicologia**, v.27, n.1, p.31–39, 2010.

SILVA, N. R. Aplicativo computacional para utilização de componentes principais em experimentação agronômica. Botucatu, 2005. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Agronômicas, Universidade Estadual Paulista.

SILVA, N. R.; PADOVANI, C. R. Utilização de componente principais em experimentação agronômica. **Revista Energia na Agricultura**, v.21, n.4, p.98–113, 2006.

SJAASTAD, I.; SEJERSTED, O. M.; ILEBEKK, A.; BJORNERHEIM, R. Echocardiographic criteria for detection of postinfarction congestive heart failure in rats. **Journal of Applied Physiology**, v.89, n.4, p.1445–1454, 2000.

TEI, C.; NISHIMURA, R. A.; SEWARD, J. B.; TAJIK, A. J. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.10, n.2, p.169–178, 1997.

APÊNDICES

Apêndice A

Manual do usuário - Pacote computacional multihomogen

O pacote computacional multihomogen foi desenvolvido para ser utilizado de maneira simples e rápida em sistema Windows por meio do programa estatístico RStudio. A seguir, encontram-se descritos detalhadamente todos os passos para análise de dados quantitativos em pesquisas experimentais.

Pré-requisitos

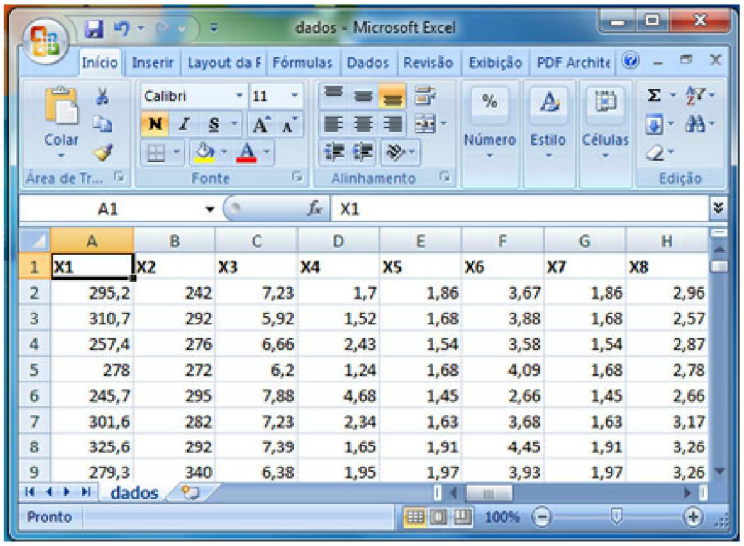
- Software RStudio *v*0.98.490: Programa estatístico para análise de dados, que pode ser obtido gratuitamente pelo link *http://www.rstudio.com/ide/download/desktop* (acessado no dia 05.01.2014).
- Pacote computacional multihomogen: Pacote desenvolvido nesta dissertação, que pode ser obtido gratuitamente com os autores pelo e-mail *renanmp@icloud.com*.

Preparação do ambiente

1. Crie uma pasta na Área de Trabalho e nomeie-a de "ANÁLISE". Essa pasta será o diretório onde será armazenada a análise dos dados.

2. Prepare seu conjunto de dados no software Excel e salve-o na pasta ANÁLISE.

   O conjunto de dados com as mensurações nas unidades experimentais deve estar numa planilha do software Excel. Cada coluna fica responsável pelas mensurações de um determinado parâmetro, e cada linha apresenta o vetor de respostas de cada uma das unidades experimentais avaliadas, como ilustrado pela Figura 9.



	A	B	C	D	E	F	G	H
1	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8
2	295,2	242	7,23	1,7	1,86	3,67	1,86	2,96
3	310,7	292	5,92	1,52	1,68	3,88	1,68	2,57
4	257,4	276	6,66	2,43	1,54	3,58	1,54	2,87
5	278	272	6,2	1,24	1,68	4,09	1,68	2,78
6	245,7	295	7,88	4,68	1,45	2,66	1,45	2,66
7	301,6	282	7,23	2,34	1,63	3,68	1,63	3,17
8	325,6	292	7,39	1,65	1,91	4,45	1,91	3,26
9	279,3	340	6,38	1,95	1,97	3,93	1,97	3,26

Figura 8 - Conjunto de dados em planilha do software Excel

Os dados perdidos devem ser substituídos pela média das mensurações realizadas na variável (compreendendo todas as unidades experimentais). Aconselha-se estimar os valores perdidos, caso não seja possível pela grande quantidade deve-se descartar a variável do estudo.

O documento deve ser salvo na extensão "CSV (separado por vírgulas)"com o nome de "dados"(Figura 10).

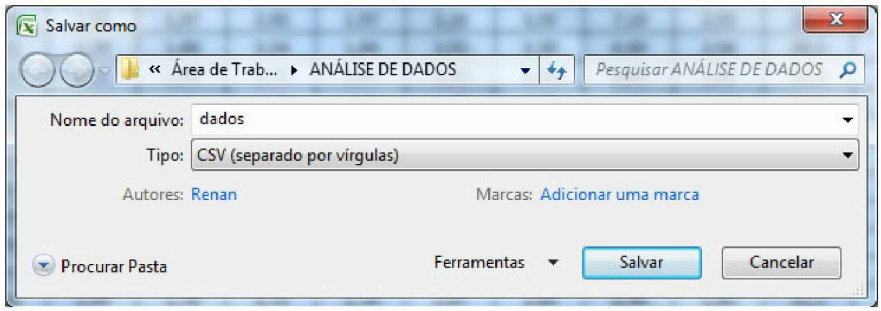


Figura 9 - Salvar arquivo na extensão *CSV (separado por vírgulas)*

3. Salve o pacote computacional multihomogen ("$multihomogen_1.0.tar.gz$") na pasta ANÁLISE.

Instalação do pacote e análise dos dados

Abra o software RStudio e siga os seguintes passos:

1º passo: Crie um novo projeto e escolha como diretório a pasta ANÁLISE. Para isso, clique em "*File* > *NewProject...* > *ExistingDirectory*", dessa forma, abrirá uma janela na qual deve-se procurar a pasta ANÁLISE ao clicar em "*Browse...*"(Figura 11) e, posteriormente, clique em "*Create Project*".

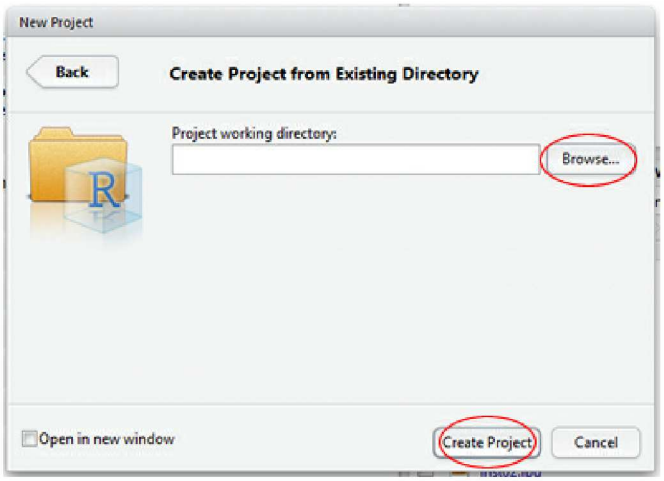


Figura 10 - Caminho para criar um novo projeto

Posteriormente, abra um novo arquivo (*script*) clicando em "*File* > *NewFile* > *RScript*"(Figura 12).

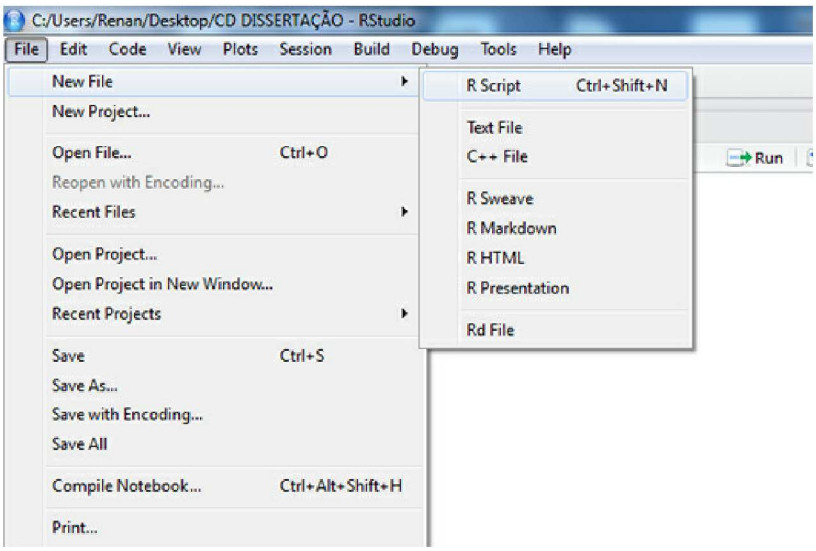


Figura 11 - Caminho para abrir novo *script*

2º passo: Para instalação do pacote multihomogen, clique em "*Tools* > *InstallPackages...*"(Figura 13).

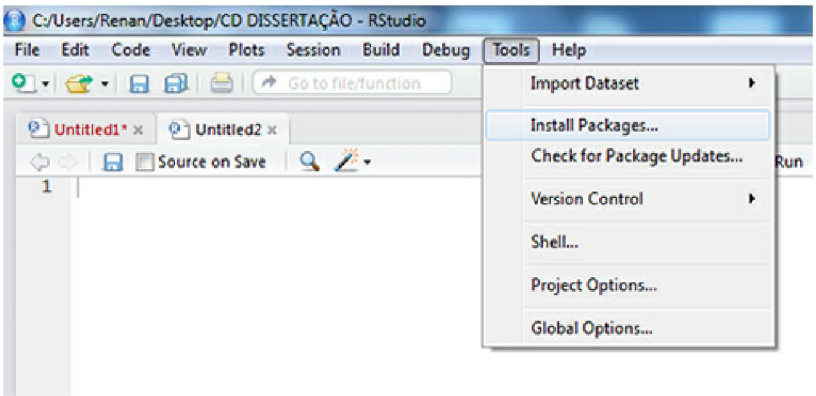


Figura 12 - Caminho para instalar o pacote multihomogen

Aparecerá uma janela, como na Figura 14, em que, no campo "*Install from*", deve ser selecionada a opção "*Package Archive File (.zip; .tar.gz)*". Automaticamente abrirá uma outra janela em que o usuário deverá procurar o pacote

"*multihomogen*$_1$.0.*tar.gz*"na pasta ANÁLISE, o preenchimento da janela fica como ilustrado pela Figura 15.

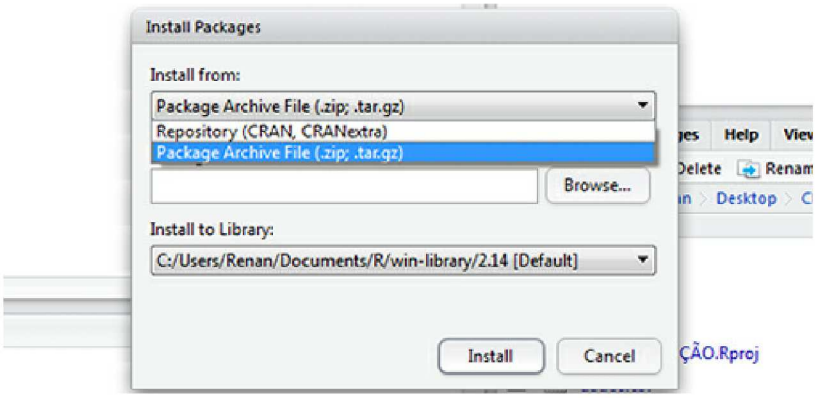


Figura 13 - Selecionar a opção *Package Archive File (.zip; .tar.gz)*

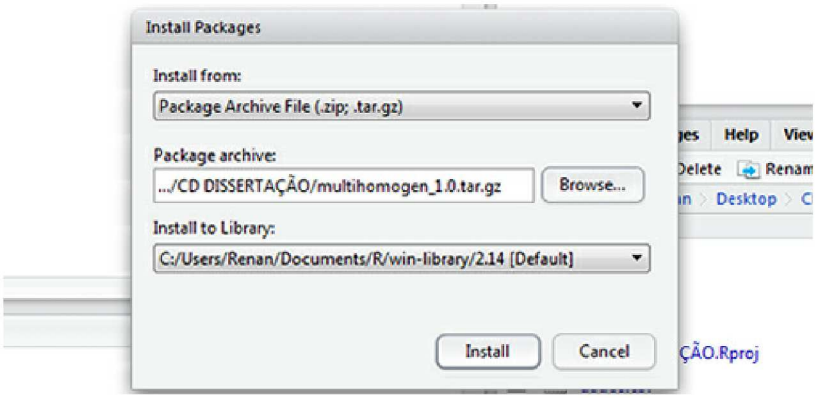


Figura 14 - Preenchimento da janela para instalação do pacote

Finalmente, clique em "*Install*", e o pacote será instalado. No *console* do RStudio aparecerá uma mensagem de confirmação que o pacote foi instalado corretamente (Figura 16).

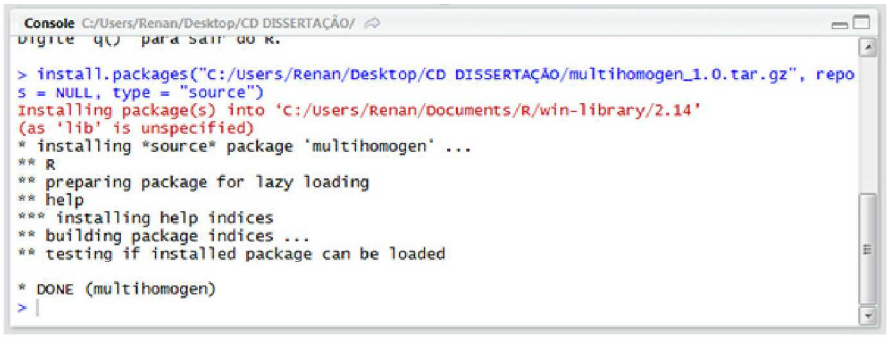


Figura 15 - Mensagem de confirmação no *console* de que o pacote foi instalado corretamente

3º passo: No *script*, digite os seguintes comandos:

```
library(multihomogen) #para utilizar o pacote instalado anteriormente

dados <- read.csv2("dados.csv",h=T) #para utilizar o conjunto de dados

multihomogen(dados) #para aplicar o critério ao conjunto de dados
```

Selecione todo texto e clique em *Run* (Figura 17) e a análise estará concluída.

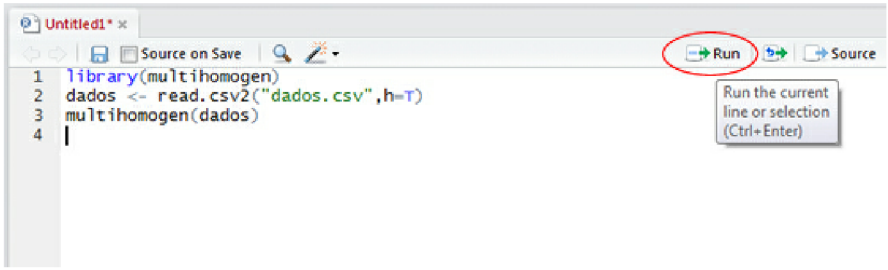


Figura 16 - Comandos para a análise dos dados

Saída do procedimento analítico

O resultado do procedimento analítico será exibido no *console* e consiste de três partes: a primeira, apresenta a distância de cada unidade experimental ao centroide do lote ($distâncias.animais); a segunda, exibe a distância do contorno da região de 95% de confiança ($ponto.limite); e a terceira, mostra a classificação das unidades experimentais em pertencentes ou não ao lote homogêneo ($decisão), que será formado por todas as unidades experimentais classificadas como "*TRUE*", enquanto que, os espúrios apontados como "*FALSE*".

Como exemplo, na Figura 18 temos oito unidades experimentais em análise. De acordo com o resultado fornecido pelo pacote, o lote homogêneo é formado por todas as unidades, exceto pela representada pelo número 5.

```
$distâncias.animais
          [,1]
[1,]  6.239898
[2,] 10.125211
[3,]  5.467608
[4,]  8.471345
[5,] 30.441757
[6,]  3.758950
[7,]  7.494769
[8,]  4.502771

$ponto.limite
[1] 17.41913

$decisão
      [,1]
[1,]  TRUE
[2,]  TRUE
[3,]  TRUE
[4,]  TRUE
[5,] FALSE
[6,]  TRUE
[7,]  TRUE
[8,]  TRUE
```

Figura 17 - Exemplo de resultado exibido pelo pacote multihomogen

Apêndice B

Tabela 10: Variáveis originais mensuradas nos animais considerados espúrios

Variável	5	19	43	53	64	110
MC	245,700	221,300	331,800	286,300	227,400	196,600
FC	295,000	377,000	285,000	290,000	262,000	312,000
DDVE	7,880	6,590	9,590	7,690	7,350	6,890
DSVE	4,680	1,720	5,700	3,490	3,930	1,290
EDPP	1,450	2,010	1,930	2,320	1,950	1,650
ESPP	2,660	3,970	2,910	4,250	3,240	3,830
EDSIV	1,450	2,010	1,930	2,300	1,950	1,680
ESSIV	2,660	3,330	3,080	3,440	3,080	3,180
AO	3,300	3,400	3,500	3,700	3,500	3,300
AE	9,200	6,600	6,900	10,300	6,900	5,300
AE/AO	2,788	1,941	1,971	2,784	1,971	1,606
DDVE/PC	32,072	29,779	28,903	26,860	32,322	35,046
AE/PC	37,444	29,824	20,796	35,976	30,343	26,958
DC	114,106	105,976	198,583	119,552	88,128	101,380
IndCard	464,413	478,878	598,501	417,576	387,547	515,667
PEE	40,609	73,900	40,563	54,616	46,531	81,277
PEM	21,329	37,558	24,523	26,650	23,763	43,951
MVE	0,794	0,945	1,613	1,467	1,068	0,770
IMVE	3,231	4,268	4,862	5,124	4,696	3,917
Onda E	141,000	**83,63**	147,000	155,000	141,000	72,000
Onda A	19,000	**68,56**	24,000	27,000	20,000	90,000
E/A	7,421	**1,47**	6,125	5,741	7,050	0,800
ERVE	0,368	0,610	0,403	0,603	0,531	0,479
VEPP	22,210	37,170	26,350	24,600	20,490	33,230
TRIV	18,000	48,000	15,000	18,000	18,000	22,000
R-R	0,203	0,159	0,211	0,207	0,229	0,192
TRIVn	39,912	120,320	32,692	39,573	37,614	50,168
Tei-a	118,000	115,000	115,000	126,000	129,000	118,000
Tei-b	81,000	59,000	78,000	85,000	89,000	89,000
IPM	0,457	0,949	0,474	0,482	0,449	0,326
FEVE	0,791	0,982	0,790	0,907	0,847	0,993