

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP**  
**RELATÓRIO DE CONSULTA**

**TÍTULO:** "Massa ventricular esquerda em indivíduos normais e em portadores de insuficiência cardíaca grave"

**PESQUISADOR:** Marcello Ricardo Paulista Markus

**ORIENTADOR:** Alfredo J. Mansur

**INSTITUIÇÃO:** Instituto do Coração

**FINALIDADE:** Doutorado

**PARTICIPANTES DA ENTREVISTA:** Marcello Ricardo Paulista Markus

Alfredo J. Mansur

Antonio Carlos Pedroso de Lima

Rinaldo Artes

Jacqueline Sant' Eufemia David

**DATA:** 31/10/2000

**FINALIDADE DA CONSULTA:** Sugestões para a análise de dados

**RELATÓRIO ELABORADO POR:** Jacqueline Sant' Eufemia David

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda é considerada fator de risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Indivíduos com hipertrofia ventricular esquerda têm maior risco de apresentar angina no peito, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte súbita.

O ecocardiograma permite estimar, de modo não invasivo, a massa ventricular esquerda e tem se mostrado mais sensível que o eletrocardiograma para a detecção de hipertrofia ventricular esquerda. Assim, a estimação da massa ventricular através do ecocardiograma oferece um valor prognóstico adicional aos demais fatores de risco cardiovascular, com a vantagem de um custo bem menor se comparado ao custo do exame de ressonância (considerado padrão ouro para obtenção desta estimativa).

O objetivo da consulta é obter sugestões de técnicas para a análise estatística dos dados visando:

- avaliar o valor prognóstico da massa ventricular esquerda, ou seja, correlacionar as estimativas da massa ventricular esquerda com a evolução do estado de saúde dos pacientes;
- comparar a massa ventricular esquerda de pacientes com insuficiência cardíaca grave e pacientes normais;
- comparar a massa ventricular esquerda de pacientes com diferentes doenças que iniciaram o processo de insuficiência cardíaca;
- avaliar possíveis relações entre a massa ventricular esquerda e outros indicadores de funções do coração (exames clínicos e laboratoriais);
- avaliar a evolução da massa ventricular esquerda no decorrer do tempo, em relação ao estado de saúde dos pacientes (por exemplo, o instante de tempo zero pode indicar o início dos sintomas ou a entrada no protocolo).

## 2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO E DAS VARIÁVEIS

Para a realização deste estudo, serão necessárias informações de indivíduos portadores de insuficiência cardíaca grave (grupo doente) e indivíduos normais (grupo controle). O grupo doente será formado por cerca de 1200 pacientes portadores de insuficiência cardíaca grave que foram encaminhados para o processo de transplante no INCOR HC FMUSP. O grupo controle será formado por cerca de 400 indivíduos que serão selecionados entre as pessoas que procuram o Ambulatório Geral do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para avaliação cardiológica de rotina ou “check-up”, que não apresentaram sintomas de patologia cardíaca e que tenham exame clínico normal realizado por médicos cardiologistas.

Em uma parte destes indivíduos será realizado um estudo retrospectivo, enquanto na outra os indivíduos serão estudados periodicamente no decorrer da evolução clínica, de acordo com critérios previamente estabelecidos (estudo prospectivo). No exame ecocardiográfico no modo M são obtidas as medidas do diâmetro interno e das espessuras das paredes do ventrículo esquerdo, que aplicadas a uma expressão matemática fornecem uma estimativa da massa ventricular esquerda. Para a correção dos diferentes tamanhos de coração em indivíduos com diferentes estaturas, a massa ventricular esquerda (em gramas) será dividida pela estatura (em metros), em virtude da associação entre massa ventricular esquerda e estatura observada em estudos anteriores. A esta razão denominaremos variável de interesse.

Algumas das variáveis a serem examinadas em um protocolo clínico/laboratorial são:

- sexo;
- idade;
- etnia (amarela, branca, indígena, negra, parda);
- peso;
- altura;

- superfície corpórea, obtida a partir da fórmula de Mosteller:

$$\text{Superfície Corpórea (m}^2\text{)} = \{[\text{Altura (cm)} \cdot \text{Peso(kg)}]/3600\}^{1/2};$$

- etiologia da insuficiência cardíaca (segundo a classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – décima revisão);
- frequência cardíaca máxima, mínima e média, arritmias ventriculares e supraventriculares, todas mensuradas através de um eletrocardiograma dinâmico (“holter”);
- história de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, etilismo e tabagismo;
- duração dos sintomas;
- evolução clínica;
- fração de ejeção do ventrículo esquerdo e direito, mensuradas através de uma ventriculografia radioisotópica;
- nível sérico de catecolaminas.

O processo de coleta de dados para realização deste estudo está em andamento e espera-se concluí-lo até o final do ano de 2000.

### 3. SUGESTÕES DO CEA

Como o processo de coleta dos dados e organização da planilha eletrônica está em andamento, sugere-se inicialmente que alguns cuidados sejam tomados para facilitar uma posterior análise dos dados:

- fazer a organização dos dados na planilha de forma que cada coluna represente uma variável e cada linha um indivíduo;
- manter um dicionário com a codificação utilizada para cada variável, bem como suas unidades de medida;
- identificar os valores ausentes na planilha por um código (por exemplo “\*”) ou mesmo deixá-los em branco, mas não considerá-los igual a zero; além de tentar possível recuperação destes valores para maior aproveitamento da

amostra e tornar possível a aplicação de técnicas estatísticas mais sofisticadas na análise dos dados;

- realização de uma análise exploratória das variáveis para identificação de possíveis erros de mensuração ou digitação (valores absurdos do ponto de vista prático). Para tal, pode-se utilizar o cálculo de medidas descritivas (média, mediana, desvio padrão, máximo e mínimo) para as variáveis contínuas, além de um tipo de gráfico conhecido como Box-Plot (Bussab e Morettin, 1987), e tabelas de frequências e gráficos de barras para variáveis qualitativas.

Uma vez finalizada a coleta e organização dos dados, e dadas as características do estudo, parece clara a necessidade da aplicação de diferentes técnicas estatísticas na análise dos dados. As sugestões serão apresentadas de acordo com cada objetivo proposto:

- **Análise da massa ventricular esquerda como fator prognóstico**

Como primeira etapa, sugere-se o cálculo de medidas descritivas e gráficos do tipo Box-Plot para a variável de interesse quanto ao grupo e evolução clínica dos pacientes. Vale destacar que a variável de interesse considerada nesta parte do estudo será aquela obtida através do primeiro ecocardiograma do paciente, realizado em sua entrada no protocolo.

Do ponto de vista da análise de sobrevivência, teríamos as seguintes definições:

**EVENTO**(falha) = óbito por doença do coração (resposta: tempo de vida do paciente após entrada no protocolo) .

**CENSURA** = transplante do coração, morte por doença que não seja do coração ou saída do estudo por algum outro motivo.

Um outra opção seria considerar, além do óbito por doença do coração, o transplante de coração como evento na análise de sobrevivência (questão a ser decidida pelo pesquisador).

Havendo a possibilidade de categorização da variável de interesse (classes a serem definidas pelo pesquisador), o cálculo de estimativas de Kaplan-Meier e da

estatística log-rank (Kleinbaum, 1996) em cada grupo constituído será de grande importância como uma análise exploratória.

O modelo de regressão de Cox pode ser aplicado para avaliar a influência conjunta de várias variáveis (algumas delas descritas na Seção 2), inclusive a massa ventricular esquerda. Porém salientamos que existem suposições neste modelo de Cox que devem ser verificadas através de análises de diagnóstico adequadas.

- **Relacionar a massa ventricular esquerda com outras variáveis.**

Para avaliar uma possível relação entre a massa ventricular esquerda (variável de interesse) e outras variáveis deve-se levar em conta a natureza destas.

Se a variável for qualitativa, uma técnica que pode ser utilizada é a Análise de Variância, ou ANOVA (Neter et al., 1996). A ANOVA é uma técnica muito utilizada no estudo de comparações de médias de várias categorias, porém salientamos que existem suposições neste modelo que devem ser verificadas. Um exemplo da sua aplicação seria analisar o efeito da doença que levou o paciente a iniciar o processo de insuficiência cardíaca ou o histórico de tabagismo sobre a variável de interesse, que são questões de grande interesse neste estudo.

No caso de variáveis contínuas (por exemplo, a frequência cardíaca média), recomenda-se a construção de um gráfico de dispersão e a análise do coeficiente de correlação de Pearson destas variáveis (Bussab e Morettin, 1987). Outras técnicas que podem ser pesquisadas são: análise do coeficiente correlação de Spearman e modelos de regressão (ver Neter et al., 1996).

Se houver interesse em avaliar a relação da massa ventricular esquerda com variáveis quantitativas e qualitativas conjuntamente, recomenda-se a aplicação das técnicas de análise de covariância ou análise de regressão (ambas em Neter et al., 1996).

- **Avaliar a evolução da massa ventricular esquerda no decorrer do tempo.**

Neste caso, primeiramente é necessário definir o instante zero em relação ao estado de saúde dos pacientes. Como é de grande importância para o pesquisador acompanhar o comportamento da variável de interesse antes e após o surgimento dos sintomas de insuficiência cardíaca, seria recomendável que o instante zero deste estudo fosse anterior ao início dos mesmos.

Com os dados obtidos com o decorrer do tempo, pode-se construir um modelo de análise de variância com medidas repetidas, onde a variável resposta é a variável de interesse (massa ventricular/estatura), o tempo (instante da realização do exame ecocardiográfico no decorrer do estudo) é um fator fixo e o indivíduo é um fator de repetição (Andrade e Singer, 1986 e Neter et al., 1996). Esse modelo tem como objetivo verificar se as diferenças nas variações da variável de interesse para os diferentes indivíduos são significantes, ou seja, se as variações da variável de interesse são diferentes entre indivíduos. Caso não seja detectada diferença, então o comportamento desta variação pode ser resumido por uma curva média. Caso contrário, poderá ser utilizada uma técnica de comparações múltiplas, como Bonferroni (Neter et al., 1996), para identificar quais indivíduos possuem uma variação da variável de interesse média mais parecidas formando grupos; então cada grupo poderá ser estudado separadamente. Em ambos os casos, esta técnica permite a comparação da variável de interesse entre os diferentes instantes de tempo, permitindo assim o estudo de sua tendência, como é de interesse do pesquisador.

#### **4. CONCLUSÃO**

Como este projeto apresenta potencial para a aplicação de diversas técnicas estatísticas, sugere-se o encaminhamento deste trabalho para a triagem de projetos a serem realizados no CEA no primeiro semestre de 2001.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, D.F. e SINGER, J.M. (1986) **Análise de Dados Longitudinais (VII Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística)**. Campinas. Associação Brasileira de Estatística. 106p.

BUSSAB, W. O., MORETTIN, P. A. (1987). **Estatística Básica, 4ª edição**. Atual Editora Ltda. 321p.

KLEINBAUM, D.G. (1996). **Survival analysis: a self-learning text**. Springer. 324p.

NETER, J., KUTNER, M. H. and NASCHSTHEIM, C. (1996). **Applied Linear Statistical Models, 4ª edition**. IE McGraw Hill. 1265p.