

Isabela Thomaz Takakura

**Variabilidade da Frequência Cardíaca no  
Domínio do Caos como Preditora de  
Morbimortalidade em Pacientes  
Submetidos à Cirurgia de  
Revascularização do Miocárdio**

São José do Rio Preto

2007

Isabela Thomaz Takakura

**Variabilidade da Frequência Cardíaca no  
Domínio do Caos como Preditora de  
Morbimortalidade em Pacientes Submetidos  
à Cirurgia de Revascularização  
do Miocárdio**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina de São José do Rio Preto  
para obtenção do Título de Mestre no  
Curso de Pós-graduação em Ciências  
da Saúde, Área de Concentração:  
Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto

2007

Takakura, Isabela Thomaz

Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Caos como Preditora de Morbimortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio / Isabela Thomaz Takakura. São José do Rio Preto, 2007, 88 páginas

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Área de Concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Variabilidade da Frequência Cardíaca; 2. Teoria do Caos; 3. Dinâmica não-linear;  
4. Série Temporais; 5. Morbimortalidade Operatória; 6. Revascularização Miocárdica

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos Especiais.....	ii
Agradecimentos.....	v
Epígrafe.....	vi
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xvii
Resumo.....	xxi
Abstract.....	xxiii
<b>1. Introdução.....</b>	<b>01</b>
1.1. Objetivo.....	22
<b>2. Casuística e Método.....</b>	<b>23</b>
2.1. Casuística.....	24
2.2. Método.....	25
2.2.1. Análises da Variabilidade da Freqüência Cardíaca.....	25
2.2.2. Gravação dos Intervalos RR.....	25
2.2.3. Análise Estatística.....	26
<b>3. Resultados.....</b>	<b>28</b>
3.1. Variabilidade da Freqüência Cardíaca no Domínio do Caos.....	30
3.3. Variabilidade da Freqüência Cardíaca nos Domínios do Tempo e da Freqüência.....	47
<b>4. Discussão.....</b>	<b>62</b>

5.	<b>Conclusão</b> .....	74
6.	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	75
7.	<b>Apêndice</b> .....	87

## **Dedicatória**

*Dedico este trabalho aos meus queridos pais, **Oswaldo e Lucimara**, porque  
eles me proporcionaram*

*a alegria, quando havia perdido,*

*a paz, quando vivia em guerra,*

*o aconchego, quando nenhum lugar era bom para se ficar,*

*a luz, quando somente via a escuridão,*

*o amor, que somente eles sabem dar.*

***Para vocês, meus amores...***

## ***Agradecimentos especiais***

A ***Deus***, por me dar forças para enfrentar essa vida maravilhosa, mas imprevisível e difícil.

Ao ***Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy***, meu orientador, meu amigo, a quem devo as oportunidades. Alguém que transformou um sonho em realidade.

Ao amigo ***Paulo Rogério Correa***, pela sua amizade e por contribuir muito na realização desse trabalho.

Ao amigo ***Maurício de Nassau Machado***, por ser um chefe justo e empreendedor e fornecer dados importantes de pacientes incluídos no trabalho.

Ao meu pai, ***Oswaldo***, e à minha mãe, ***Lucimara***, por compreenderem minhas ausências e sempre apoiarem minhas aspirações.

Ao meu namorado ***Hamid***, por seu companheirismo e por me ouvir falar sobre a Teoria do Caos inúmeras vezes, tendo sempre uma palavra de apoio e entusiasmo.

Aos **pacientes**, por demonstrarem confiança e muitas vezes resignação à minha sede de conhecimento.

Aos meus irmãos: **Breno**, por seu senso de humor, fazendo-me sorrir quando não tinha vontade; ao **Bruno**, por sua fidelidade e disposição em ajudar, sempre presente quando precisei; à **Ana Carolina**, por sua dedicação à nossa família e por estar sempre muito próxima, apesar da distância física.

Aos meus avós, “**vô Zé**” (in memorian), “**vó Tereza**”, **Oditian e Obatian**, por estarem sempre interessados em saber sobre meu trabalho e meus estudos, apesar de não compreenderem muito bem.

Ao cachorrinho da família Takakura, **Joe** (in memorian), por 14 anos de carinho e dedicação.

Aos meus cunhados, **Thiago, Kelen e Vanessa**, por fazerem parte de minha família por opção e trazerem tantas alegrias ao nosso convívio.

À minha sobrinha **Júlia**, por ser criança e acreditar na vida e no futuro. Com certeza, tudo que podemos melhorar em conhecimento científico hoje é feito em benefício das próximas gerações.



Aos colegas, **Antonio Carlos Brandi, Carlos Alberto dos Santos, Marcelo José Ferreira Soares, Paulo Henrique Hussein Botelho, Rogério de Paula Garcia Caravante, José Luis Lasso, Marcos Aurélio Barboza de Oliveira e Reginaldo Pereira de Castro**, os cirurgiões cardíacos que operaram os pacientes desse estudo e contribuíram com bons resultados para avaliação.

À **Josélia Menin Brandi**, por sua amizade e fornecimento de dados para a realização desse trabalho.

Aos **enfermeiros, auxiliares de enfermagem, secretárias e funcionários da UCOR e do 3º andar**, pela dedicação e respeito por mim e pelos pacientes.

Aos então acadêmicos **Rafael Dinardi Machado e Luciano Vaccari Grassi** por contribuírem com a coleta de dados dos pacientes.

Aos **membros do NUTEC** (Núcleo Transdisciplinar do Estudo do Caos) por terem aspirações “complexas” como as minhas com o estudo da Teoria do Caos.

Aos **coordenadores da Pós-Graduação e à Diretoria Adjunta da Pós-Graduação** pela oportunidade concedida.

Aos **funcionários da pós-graduação**, pela atenção prestada.

## ***Agradecimentos***

Agradeço aos amigos que ajudaram, ou com palavras ou com atos de apoio:

***Ana Maria de Azevedo Vidal, Paula Fernanda da Mata Fonseca, Melissa Maia Braz, Tatiana Assad Domingos Theodoropoulos, Vanessa Cintra, Fernanda Camelo, Paulo Roberto Nogueira, Suzana A. Lobo, Paulo Roberto Pavarino, Carlos Henrique de Marchi, Rafael Carlos Miranda, Flávio Correa Pivatelli*** e a tantos outros que por traição de minha memória não mencionei, mas que certamente fizeram parte dessa história...

***“Nenhuma mente que se abre para uma nova idéia  
voltará a ter o tamanho original.”***

***Albert Einstein***

---

<b>Figura 1</b>	Gravações de FC em pessoas doentes e saudáveis .....	9
<b>Figura 2</b>	Gráfico representativo das quatro faixas principais que compõem a potência total de uma análise espectral obtida de Holter 24h.....	11
<b>Figura 3</b>	Exemplo de tacograma (gráficos A e B) e das curvas de análise espectral com suas diferentes faixas de repouso na posição supina e após teste de inclinação (tilt test). A análise espectral realizada com auxílio do método auto-regressivo de cada situação (repouso e tilt test) é apresentada nos gráficos C e D .....	14
<b>Figura 4</b>	Eventos ocorridos nos pacientes de pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio (total de 72 pacientes) .....	29
<b>Figura 5</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do DFA nos 4 cenários .....	32
<b>Figura 6</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Alfa 1 nos 4 cenários .....	33

<b>Figura 7</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Alfa 2 nos 4 cenários .....	34
<b>Figura 8</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Alfa 1/ Alfa 2 nos 4 cenários .....	35
<b>Figura 9</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Autocorrelação nos 4 cenários .....	38
<b>Figura 10</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Autocorrelação Normalizada nos 4 cenários .....	39
<b>Figura 11</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Expoente de Hurst nos 4 cenários .....	40
<b>Figura 12</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Expoente de Lyapunov nos 4 cenários .....	41
<b>Figura 13</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do SD1 nos 4 cenários .....	44
<b>Figura 14</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do SD2 nos 4 cenários .....	45

<b>Figura 15</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do SD1/SD2 nos 4 cenários .....	46
<b>Figura 16</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do STD RR nos 4 cenários .....	49
<b>Figura 17</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do RMSSD nos 4 cenários .....	50
<b>Figura 18</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do LF nu nos 4 cenários .....	51
<b>Figura 19</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do HF nu nos 4 cenários .....	52
<b>Figura 20</b>	Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do LF/HF nos 4 cenários .....	53
<b>Figura 21</b>	Curva de creatinina sérica e valores de variáveis do domínio do Caos em pacientes no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.....	54
<b>Figura 22</b>	Caso Ilustrativo (Caso 007) de paciente com arritmia grave (taquicardia ventricular) e as variáveis pré-operatórias no domínio do Caos ...	55

- Figura 23** Caso ilustrativo (Caso 007) de paciente com infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos.....56
- Figura 24** Caso ilustrativo (Caso 019) de paciente com infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos .....57
- Figura 25** Caso ilustrativo (Caso 025) de paciente sem infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos .....58
- Figura 26** Caso ilustrativo (Caso 002) de paciente sem infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos.....59
- Figura 27** Odds Ratio (Intervalo de Confiança de 95%) de variáveis da dinâmica não-linear nos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a divisão dos cenários.....60
- Figura 28** Odds Ratio (Intervalo de Confiança de 95%) de variáveis da dinâmica não-linear e linear nos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a divisão dos cenários.....61

**Figura 29** Curvas do cálculo de DFA em pessoas doentes (vermelho), saudáveis jovens (preto) e saudáveis idosas (azul).....69



---

<b>Tabela 1</b>	Definição dos índices do domínio do tempo da variabilidade da frequência cardíaca .....	10
<b>Tabela 2</b>	Valores relativos à Análise das Flutuações Depuradas de Tendências (DFA), seus componentes de curto ( $\alpha_1$ ) e longo ( $\alpha_2$ ) prazos de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.....	30
<b>Tabela 3</b>	Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear DFA.....	32
<b>Tabela 4</b>	Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Alfa 1.....	33
<b>Tabela 5</b>	Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Alfa 2.....	34

**Tabela 6** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Alfa 1/Alfa 2 .....35

**Tabela 7** Valores relativos à Autocorrelação, Autocorrelação Normalizada, Expoente de Hurst e Expoente de Lyapunov de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.....36

**Tabela 8** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Autocorrelação.....38

**Tabela 9** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Autocorrelação Normalizada .....39

**Tabela 10** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de

morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Expoente de Hurst.....40

**Tabela 11** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Expoente de Lyapunov.....41

**Tabela 12** Valores relativos à SD1, SD2 e SD1/SD2 de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.....42

**Tabela 13** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear SD1.....44

**Tabela 14** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear SD2 .....45

**Tabela 15** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de

Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear SD1/SD2 .....46

**Tabela 16** Valores relativos à STD RR, RMSSD, LF nu, HF nu e LF/HF de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.....47

**Tabela 17** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear STD RR.....49

**Tabela 18** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear RMSSD.....50

**Tabela 19** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear LF nu.....51

**Tabela 20** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear HF nu.....52

**Tabela 21** Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear LF/HF.....53

**Lista de Abreviaturas e Símbolos**

---

-ApEn	- Entropia Aproximada
AVC	- Acidente vascular cerebral
CDI	- Cardioversor-desfibrilador implantável
D	- dimensão de auto-similaridade fractal
DFA	- Análise de Flutuações Depurada de Tendências
e	- Número de Euler
E	- dimensão Euclideana
ECG	- Eletrocardiograma
EEG	- Eletrencefalograma
FC	- Frequência Cardíaca
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HE	- Expoente de Hurst
HF nu ou	- Frequência alta
HF ou AF	
Hz	- Hertz

IAM	- Infarto Agudo do Miocárdio
IC	- Intervalo de Confiança
LE	- Expoente de Lyapunov
LF nu ou LF ou BF	- Frequência baixa
LF/HF	- Relação entre LF e HF
MIBG	- Metaiodobenzilguanidina
ms	- Milissegundos
ms <sup>2</sup>	- milissegundos ao quadrado
PD2	- dimensões de correlação
pNN50	- Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 milissegundos de seu adjacente
QRS	- curva de despolarização ventricular no eletrocardiograma
R	- Batimento Cardíaco
R/S	- valor correspondente da distância escalada
RMSSD	- Raiz quadrada da diferença quadrática média de intervalos sucessivos entre batimentos normais

ROC	- receiver operator characteristics curve
RR	- Intervalo entre dois batimentos cardíacos consecutivos
RR médio	- Média de todos os intervalos RR normais
SD1	- Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR)
SD1/SD2	- Relação entre SD1 e SD2
SD2	- Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua)
SDANN	- Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDNN ou STD RR	- Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos
SDNNi	- Média dos desvios padrões dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
T	- duração da amostra de dados
Tau	- Autocorrelação
Tau N	- Autocorrelação Normalizada
TV	- Taquicardia Ventricular



- UBF - Freqüência ultra baixa
- VE - Ventrículo esquerdo
- VFC - Variabilidade da Freqüência Cardíaca
- VLF ou MBF - Freqüência muito baixa
- $\alpha_1$  - expoente de escala fractal de curto prazo
- $\alpha_2$  - expoente de escala fractal de longo prazo

## Resumo

**Introdução:** Estudos recentes têm mostrado que a baixa variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um claro indicador de maior risco para arritmia ventricular grave e morte súbita. Contudo, as técnicas tradicionais de análises de dados no domínio do tempo e da frequência nem sempre são suficientes para caracterizar a dinâmica complexa da geração do batimento cardíaco. Conseqüentemente, diferentes tentativas têm sido feitas para aplicar o conceito de dinâmica não-linear (domínio do caos) para este problema, como os métodos não-lineares: Análise de Flutuações Depurada de Tendências (DFA), Autocorrelação (Tau), Expoente de Hurst (HE), Expoente de Lyapunov (LE), Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (SD1e SD2). **Objetivo:** Assim, o objetivo deste trabalho foi demonstrar se a redução do comportamento caótico (avaliado por métodos de dinâmica não-linear) no período pré-operatório à revascularização do miocárdio acarretaria maior morbidade e mortalidade no período pós-operatório, durante a internação. **Método:** No presente estudo, 72 pacientes não-selecionados (média de idade de  $58,4 \pm 10,2$  anos) com doença arterial coronária e indicação eletiva de cirurgia foram incluídos e sua VFC foi captada pelo Polar Advanced S810 por meio da análise dos intervalos RR. A VFC foi analisada por variáveis do domínio do tempo (SDNN, RMSSD), do domínio da frequência (LF nu, HF nu, a relação LF/HF) e do domínio do caos, citadas acima. A ocorrência de eventos relevantes durante o pós-operatório foi avaliada, como complicações neurológicas, infecciosas e renais, arritmias graves ou morte. O Teste Exato de

Fisher foi usado para comparar a ocorrência de eventos. Também foram registrados a Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos. Um valor de  $P \leq 0.05$  foi considerado significativo. **Resultados:** De acordo com medidas feitas pelo Expoente de Lyapunov, por exemplo, o Cenário 1 (comparando grupo de pacientes que faleceram no pós-operatório hospitalar com o grupo dos que não faleceram) evidenciou Odds Ratio de 11,5 (IC 95% 1,261 a 104,92) com valor de P de 0,0171 e o Cenário 3 (2 ou mais eventos contra 0 a 1 evento) evidenciou Odds Ratio de 12,414 (IC 95% 1,515 a 101,72) com valor de P de 0,0048. **Conclusão:** A avaliação da VFC por métodos de dinâmica não-linear em pacientes no período pré-operatório da cirurgia de revascularização do miocárdico, mostrou tratar-se de ferramenta promissora como preditora de maior morbidade e mortalidade durante o período de pós-operatório hospitalar.

**Palavras-chave:** Variabilidade da Frequência Cardíaca; Teoria do Caos; Dinâmica não-linear; Séries Temporais; Morbimortalidade Operatória; Revascularização Miocárdica

## Abstract

**Introduction:** Recent studies have shown that low heart rate variability (HRV) is a clear indication of an increased risk for severe ventricular arrhythmia and sudden cardiac. However, the traditional techniques of data analysis in time and frequency domain are often not sufficient to characterize the complex dynamics of heart beat generation. Hence, different attempts have been reported to apply the concept of nonlinear dynamics (chaos domain) to this problem as the methods Detrended Fluctuation Analysis (DFA), Autocorrelation (Tau), Hurst Exponent (HE), Lyapunov Exponent (LE), Poincaré Plot (SD1 e SD2). **Objective:** We speculated that patients with decreased chaotic behavior in the preoperative period would tend to present higher morbidity and mortality in the length of postoperative stay. **Methods:** Seventy-two non-selected patients (mean age  $58.4 \pm 10.2$  years) with coronary artery disease and elective coronary artery bypass graft surgery (CABG) indication, were studied. We had their HRV with Polar Advanced S810 and analyzed with the above chaos, time and frequency domain variables. The occurrences of relevant events during the length of postoperative stay as neurological, infectious and renal complications, severe arrhythmias or death were compared. The Fisher's Test was used to compare the occurrence of events. We described Sensibility, Specificity, Positive Predictive Value, Positive Likelihood Ratio and ODDS Ratio (CI 95%). **Results:** In comparison of groups "death" versus "no death" (Scenario 1) of the Lyapunov Exponent, for example, the ODDS Ratio was 11.5 (CI 95% 1.261 to 104.92,  $P=0.0171$ ). The Scenario 3 (2 or more events versus 0 to 1 event)

showed the Odds Ratio 12.414 (CI 95% 1.515 to 101.72, P=0.0048).

**Conclusions:** The patients with decreased HRV evaluated from some nonlinear dynamic analysis methods before CABG surgery present higher morbidity and mortality in the length of postoperative stay.

**Key words:** Heart rate variability, Chaos Theory, Nonlinear dynamic, Temporal series, Coronary Artery Bypass Graft Surgery.

## 1. INTRODUÇÃO

---

## **1. Introdução**

Por volta de 1925, em meio ao descontentamento de uma camada da comunidade científica e filosófica com relação ao mecanicismo subjacente às teorias da mente e da física, surge uma nova abordagem para o estudo da mente, da sociedade e das relações entre os indivíduos que a compõem. Ludwig von Bertalanffy propôs uma concepção organísmica (“biologia organísmica”) com ênfase na consideração do organismo como um conjunto ou sistema.

O impacto da chamada revolução organísmica não foi propriamente o de uma revolução, porém seus efeitos ecoaram de tal forma nas certezas até então adotadas pela ciência que nos parece simplista demais a idéia de que um ponto possa fazer tanta diferença. Sabemos, por outro lado, que o simples erro de sinal de uma equação pode comprometer todo o raciocínio lógico do qual a matemática tanto se orgulha. Também temos ciência de que toda mudança, por maior que seja, tem seu início na mente de uma ou de um grupo de pessoas; o consenso e a mudança ocorrem com o tempo, porém a revolução acontece naquele momento.

Essa mudança do mundo mecanicista, ou reducionista para o mundo biológico, ou organicista também é chamada de Segunda Revolução Científica ou Novo Renascimento Científico. Na verdade, houve a transição da velha ciência do mundo mecanizado, linear para a nova ciência dos sistemas dinâmicos ou adaptativos complexos, da não-linearidade.

Todos os sistemas biológicos são compostos por muitas partes em interação, sendo assim sistemas complexos. Ressaltamos que todas essas

partes devem trabalhar conjuntamente para produzirem respostas coerentes. Deste modo, além de complexos, os sistemas biológicos são não-lineares. Mas pode-se perguntar: “Qual é a diferença entre sistema linear e não-linear?” Na matemática, a equação linear é aquela que guarda relação direta com o valor de entrada de uma variável, ou seja, o resultado final tem proporção direta com o dado de entrada (exemplo:  $ax + by + cz = 0$ ). A não-linearidade é a negação da linearidade, ou seja, o resultado final pode não ter proporção com o dado de entrada tanto para mais quanto para menos: “the output of the system is not proportional to the input”. Em uma equação matemática não-linear, as variáveis  $x$ ,  $y$  e  $z$  não podem ser colocadas como na equação citada acima, porque são coeficientes. Os coeficientes são constantes ou símbolos pré-fixados como multiplicadores para uma variável (e conseqüentemente uma constante pode dar o valor contrário a uma variável). <sup>(1)</sup>

Concluindo esse raciocínio, o organismo humano funciona como um sistema biológico, sendo complexo e não-linear, assim como quase todos os sistemas conhecidos no Universo. Os sistemas complexos e não-lineares obedecem à Teoria do Caos, que estuda o comportamento de previsibilidade e ordem nos sistemas, apesar de aparentemente parecerem aleatórios. <sup>(2)</sup>

Assim, no presente trabalho é adotada a expressão Teoria do Caos como sendo a que se relaciona ao estudo do comportamento dos Sistemas Complexos. Já foi comentado que os Sistemas Complexos são sistemas não-lineares caracterizados por propriedades coletivas emergentes associadas ao sistema como um todo. Além disso, esses sistemas têm geralmente a característica de serem dinâmicos.



Considera-se que nos sistemas dinâmicos haja apenas uma quantidade desprezível de aleatoriedade e, assim, o comportamento desses sistemas é considerado determinístico (existe sempre apenas um único evento futuro imediato, o qual fica determinado pelo evento que o precede). Além disso, uma das características fundamentais dos sistemas dinâmicos é sua sensível dependência das condições iniciais, na qual mínimas diferenças no início de um processo qualquer podem levar a situações completamente opostas ao longo do tempo.<sup>(3)</sup>

A previsibilidade dos sistemas caóticos é prejudicada por minúsculas mudanças em condições iniciais do sistema, podendo produzir diferentes resultados em longo prazo. Um exemplo deste princípio é o relativo à previsão do tempo.<sup>(4)</sup> Mudanças muito pequenas em condições iniciais podem produzir grandes mudanças climáticas, sempre a curto e médio prazo, tornando a previsão extremamente difícil.

No início da década de 60, o meteorologista Edward N. Lorenz fez, com a ajuda de um equipamento relativamente primitivo, várias simulações computadorizadas sobre as condições do tempo. Seu programa usava 12 equações recursivas para simular aspectos rudimentares do clima. Ele acrescentava algumas variáveis ao programa, a cada vez, e observava que padrões seriam gerados por tais condições iniciais. Um dia, tentou recriar um padrão interessante que tinha visto e, para tanto, reinseriu os valores que haviam sido previamente calculados. Entretanto os resultados foram diferentes daqueles obtidos na primeira vez. Lorenz suspeitou de alguma falha, mas após as tentativas de localização do erro constatou que quando o programa foi

testado na primeira vez os dados numéricos tinham seis dígitos significantes, enquanto que na segunda vez, os valores foram calculados com três dígitos significantes (esses números foram respectivamente 0,506127 e 0,506). Lorenz havia assumido que essa mínima diferença não teria conseqüências. Entretanto, devido à natureza recursiva das equações, pequenos erros poderiam causar pequena variação a princípio, mas que afetariam o resultado do cálculo seguinte e assim por diante até que o resultado final de uma longa série de cálculos recursivos resultasse em um padrão totalmente diferente do esperado. O termo "sensível dependência das condições iniciais" foi cunhado para descrever esse fenômeno.

A referência que James Gleick, jornalista que escreveu o livro "Caos – A criação de uma nova Ciência" usou para descrever essa dependência às condições iniciais foi "efeito borboleta", provavelmente em decorrência de uma palestra ministrada em 1972 por Edward Lorenz em um encontro em Washington, intitulada "Does the Flap of a Butterfly's Wings in Brazil Set Off a Tornado in Texas?".

Nas situações clínicas encontramos grande variabilidade nas condições finais com sensível dependência da condição inicial. Desta forma, pequenas disfunções em um órgão podem levar a graus diferentes de disfunções em outros órgãos e, de acordo com variáveis dependentes ou não de cada indivíduo, podem até mesmo culminar com a morte.

Assim, pode-se conjecturar que as doenças ou os mecanismos fisiopatológicos em geral, sejam decorrentes de uma falha no controle desse Sistema Complexo Dinâmico Não-Linear Determinístico, que é o organismo

humano, ou seja, conseqüentes à perda ou redução do padrão caótico (variabilidade não-linear).<sup>(5)</sup>

Isto explicaria porque os clínicos estão cada vez mais cientes da crescente onda de interesse a respeito da dinâmica não-linear. O pensamento não-linear tem crescido entre os fisiologistas e médicos e as teorias do sistema não-linear têm sido aplicadas inicialmente para ajudar a interpretar, explicar e prever fenômenos biológicos.

Na vivência médica diária observa-se com freqüência que pacientes com mesmos fatores de risco, em condições ambientais similares e com hábitos parecidos evoluem com manifestações clínicas de comportamento totalmente diverso e com respostas terapêuticas dispares.

Obviamente o comportamento de massa é razoavelmente uniforme, mas em termos individuais as diferenças se tornam marcantes. Como do ponto de vista clínico é com o indivíduo que nos devemos preocupar, torna-se clara a necessidade de maior entendimento da questão.<sup>(2,6)</sup>

A freqüência cardíaca (FC) é habitualmente calculada do tempo entre duas contrações ventriculares, em outras palavras, o tempo entre duas consecutivas ondas R no ECG (intervalo RR). Este período de tempo é fortemente regulado e depende principalmente de fatores neurais como o controle autônomo do nó sinusal, dos fatores hormonais como sistema renina-angiotensina-aldosterona e de fatores mecânicos como a distensão da parede do átrio direito. Dado que a FC é um determinante do volume e trabalho cardíacos, ela tem um maior papel na regulação da pressão arterial sangüínea.<sup>(7)</sup>

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) tem sido convencionalmente analisada pelos métodos do domínio do tempo e da frequência (medidas lineares), com medida das flutuações do intervalo RR ao redor de seus valores médios ou das flutuações em algumas determinadas frequências. As análises da dinâmica da FC por métodos baseados na Teoria do Caos e na dinâmica não-linear têm recebido recente interesse. <sup>(8)</sup> Este interesse é baseado em observações sugerindo que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular interagem com outros órgãos, ou seja, a análise da variabilidade da frequência cardíaca por métodos baseados na dinâmica não-linear pode dar indícios de que algo não está bem com qualquer outro órgão do corpo humano.

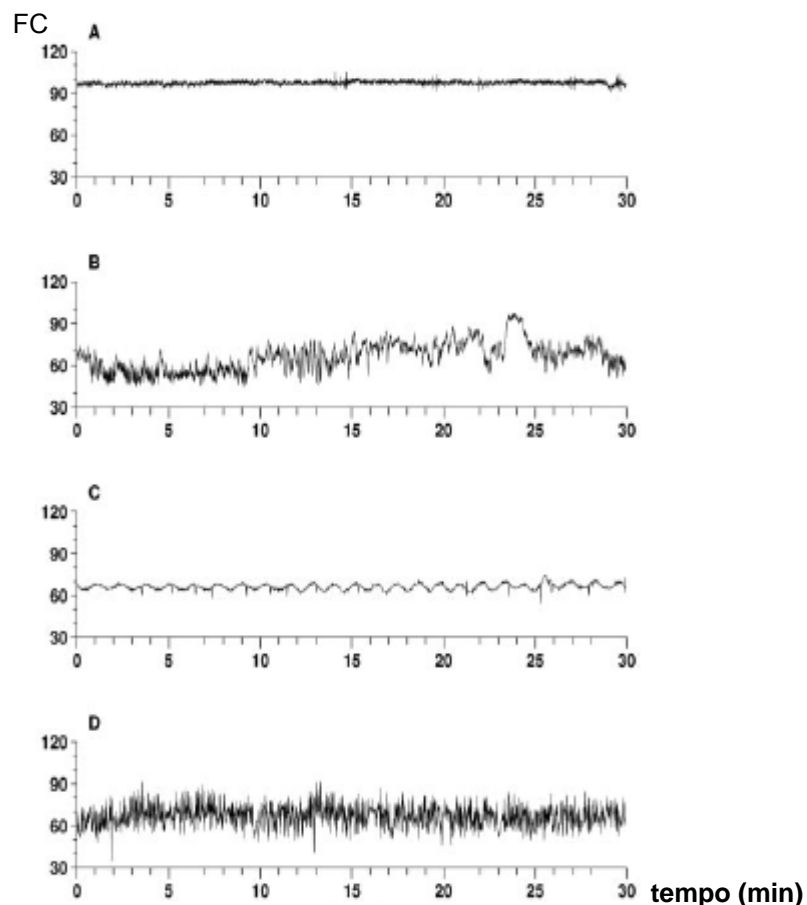
Em particular, o expoente de escala fractal de curto prazo ( $\alpha_1$ ) medido pela Análise de Flutuações Depurada de Tendências (DFA), um método de dinâmica não-linear, tem sido utilizado para prever eventos cardiovasculares fatais em várias situações. <sup>(9)</sup> A Entropia Aproximada (-ApEn), outro índice não-linear da dinâmica da FC, que descreve a complexidade do comportamento do intervalo RR, tem informação, entre outras coisas, a respeito da vulnerabilidade para ocorrência de fibrilação atrial. <sup>(10)</sup> Há muitos outros índices não-lineares, por exemplo, expoente Lyapunov (LE), dimensões de correlação (PD2), expoente de Hurst (HE), autocorrelação (Tau) e autocorrelação normalizada, que também dão informação das características da dinâmica da FC, mas suas utilidades clínicas não estão bem estabelecidas. Embora conceitos da Teoria do Caos, matemática fractal e medidas de complexidade do comportamento da FC em relação à fisiologia cardiovascular ou vários eventos cardiovasculares

são ainda distantes da medicina clínica, eles são uma área promissora para a pesquisa no futuro, visando expandir nosso conhecimento a respeito do comportamento das oscilações cardiovasculares em pessoas em condições normais de saúde e em estados de doença <sup>(11,12)</sup>, ou ainda no processo de envelhecimento. <sup>(13)</sup>

Bigger e col (1996) mostraram que ao mensurar diariamente a variabilidade da FC torna-se possível detectar pequenas alterações, de acordo com a progressão ou regressão das doenças. <sup>(14)</sup> No Estudo de Framingham, o decréscimo da VFC foi associado com maior ocorrência de eventos cardíacos na população. <sup>(15)</sup>

Estudos recentes têm mostrado que uma baixa VFC é clara indicação de aumento de risco para arritmia ventricular grave e morte cardíaca súbita. Estes fenômenos são associados com uma mudança estrutural da dinâmica do intervalo dos batimentos cardíacos. Tanto flutuações de curto quanto de longo prazo na FC são subordinadas ao controle do sistema nervoso autônomo, da atividade cardíaca e da dinâmica vascular. <sup>(9)</sup>

Goldberger e col (2002) demonstraram aspectos da VFC em pessoas saudáveis e doentes, sendo citados alguns exemplos na fig. 1. <sup>(16)</sup>



**Figura 1. Gravações de FC em pessoas doentes e saudáveis. A e C são de pessoas com ECG em ritmo sinusal e com grave insuficiência cardíaca. D é uma pessoa portadora de fibrilação atrial, o que leva a uma FC aleatória. B é o normal, mostrando um estado de homeostase constante e não-estacionaridade. Esses fatores são relacionados às propriedades fractais e não-lineares (modificada de Goldberger e col, 2002)**

As chamadas medidas no domínio do tempo são índices obtidos de um registro contínuo de eletrocardiograma (ECG), a partir do qual se determina a dispersão da duração dos intervalos entre complexos QRS normais, ou seja, complexos QRS resultantes de despolarização sinusal (tabela 1).

Os vários índices propostos para mensuração da VFC no domínio do tempo podem ser derivados de cálculos aritméticos, estatísticos ou geométricos (histograma RR).<sup>(17)</sup>

**Tabela 1** - Definição dos índices do domínio do tempo da VFC (modificada de Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

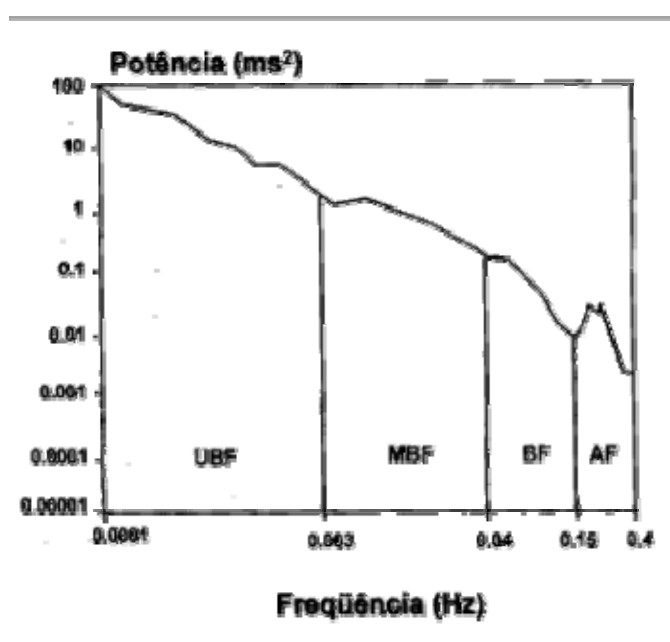
<b>Índices</b>	<b>Unidade</b>	<b>Definição</b>
<b>RR médio</b>	ms	Média de todos os intervalos RR normais
<b>SDNN</b>	ms	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais
<b>SDNNi</b>	ms	Média dos desvios-padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
<b>SDANN</b>	ms	Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
<b>RMSSD</b>	ms	Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
<b>pNN50</b>	%	Percentual de intervalos RR normais que diferem mais que 50 milissegundos de seu adjacente

A VFC também pode ser avaliada com auxílio das medidas no domínio da freqüência. <sup>(18,19,20)</sup> Estas medidas são derivadas da análise da densidade do espectro de potência que descreve a distribuição da densidade (variância) em função da freqüência. <sup>(17)</sup> Em outras palavras, a análise espectral decompõe a variabilidade total da FC em seus componentes causadores, apresentando-os segundo a freqüência com que alteram a FC. Independente do método utilizado para cálculo da densidade espectral (transformação rápida de Fourier ou modelo auto-regressivo), delimitam-se normalmente quatro faixas de freqüências distintas, ilustradas na figura 2.

A banda de freqüência 0,04 – 0,15 Hz (baixa freqüência; LF) reflete modulação do tônus simpático ou parassimpático pela atividade de barorreflexo (regulação da pressão sangüínea) e a banda de freqüência 0,15 – 0,4 Hz (alta

freqüência; HF) representa a modulação da atividade vagal especialmente influenciada pela respiração. <sup>(9,17)</sup>

A banda de freqüência < 0,003 Hz (ultra baixa freqüência; UBF) e a banda de freqüência 0,003 – 0,04 Hz (muito baixa freqüência; VLF) representam regulações humoral, vascular e térmica e refletem também a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.



**Figura 2. Gráfico representativo das quatro faixas principais que compõem a potência total de uma análise espectral obtida de Holter 24h.** (modificada de Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Os componentes da BF e AF são medidos em unidades absolutas de potência (milissegundos ao quadrado) ou podem ser representados em valores relativos à potência total menos o componente de MBF. A relação da potência de BF para a de AF (BF/AF) pode ser considerada uma medida de equilíbrio simpato-vagal. <sup>(21)</sup>

A maioria dos trabalhos utiliza as faixas de AF e BF como indicadores de VFC, provavelmente devido ao maior conhecimento de seus componentes



autonômicos. Entretanto, os sinais com frequência  $<0,04$  Hz (faixas de MBF e UBF) correspondem a maior parte da densidade espectral (fig. 2). Apesar de conhecermos pouco sobre seus mecanismos fisiológicos, verificaram que os componentes MBF e UBF apresentavam associação mais significativa com morte arritmica e mortalidade total do que os componentes de AF e BF. <sup>(22)</sup>

Como as medidas de VFC no domínio do tempo e de frequência são apenas métodos diferentes de avaliar o mesmo fenômeno, tem sido possível demonstrar uma correlação entre alguns índices dos dois domínios. <sup>(23)</sup> Por exemplo, o SDNN, ao avaliar o desvio padrão de todos os intervalos RR do traçado de 24h apresenta uma correspondência com a potência total do espectro de frequência, ou seja, variabilidade total. Por outro lado o pNN50 e o RMSSD, por considerarem diferenças entre intervalos RR adjacentes, quantificam variações rápidas da FC e, conseqüentemente, correlacionam-se com o componente de alta frequência do espectro de potência.

É importante ressaltar que a magnitude dos componentes do espectro de potência reflete a modulação autonômica (maior diferença entre ativação e inibição fisiológica) e não o grau de atividade tônica do sistema nervoso autônomo (média da atividade flutuante que existe entre a ativação e inibição).<sup>(24)</sup> Por exemplo, uma diminuição da densidade do componente AF, que ocorre durante a mudança da posição de decúbito para a ortostática <sup>(25)</sup>, significa diminuição da modulação parassimpática com diminuição concomitante da atividade tônica vagal (fig. 3). Por outro lado, em situações onde o sistema parassimpático está estimulado intensa e continuamente, como

durante aumentos da pressão arterial com fenilefrina, a FC diminui e pode sofrer menor influência do efeito da respiração e da modulação parassimpática da VFC. Nestas condições, o componente AF, ou seja, a modulação vagal, diminui em vigência de atividade tônica aumentada. <sup>(24)</sup>

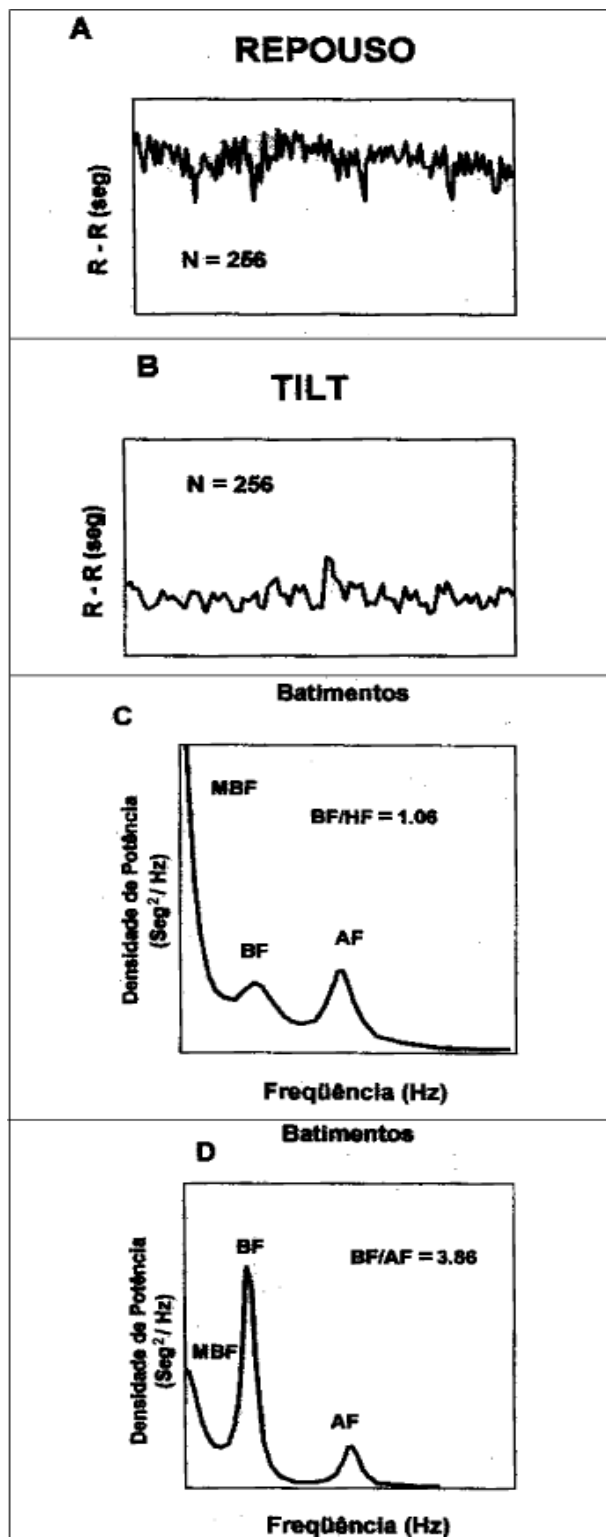


Figura 3. Exemplo de tacograma (gráficos A e B) e das curvas de análise espectral com suas diferentes faixas de repouso na posição supina e após teste de inclinação (tilt test). A análise espectral realizada através do método auto-regressivo de cada situação (repouso e tilt test) é apresentada nos gráficos C e D. (modificada de Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

A organização da dinâmica não-linear da VFC é determinada por delicado balanço entre a atividade simpática e parassimpática. Estados de

doença evidenciam alterada dinâmica não-linear da VFC, certamente por um desbalanço entre sistemas nervosos simpático e parassimpático. <sup>(26)</sup>

Vários métodos da dinâmica não-linear têm sido empregados para análise da variabilidade da frequência cardíaca:

### **DFA (Análise de Flutuações Depurada de Tendências):**

Em 1995, CK Peng e col propuseram uma nova medida não-linear de VFC chamada de análise de flutuações depurada de tendências. <sup>(27)</sup> É usada para quantificar a presença ou ausência de propriedades de correlação “fractal-like” nas séries temporais de FC. <sup>(28)</sup>

O DFA quantifica a presença ou ausência de propriedades de correlação fractal dos intervalos RR e tem sido validada por dados de séries temporais <sup>(11)</sup>. O DFA calcula a flutuação da raiz quadrada média da integral e depura a série temporal, permitindo a detecção da auto-similaridade intrínseca embutida na série temporal não-estacionária. <sup>(29)</sup>

O gráfico do DFA não é estritamente linear, mas consiste de duas regiões distintas de curvas diferentes separadas em um ponto sugerindo que há um expoente de escala fractal de curto prazo ( $\alpha_1$ ) que geralmente corresponde ao período de 4 a 11 batimentos, e um expoente de longo prazo ( $\alpha_2$ ), que corresponde a períodos mais longos. <sup>(29)</sup>

Valores de  $\alpha_1$  próximos a 0,5 são associados com ruído branco (sinal aleatório; não há correlação entre os valores), enquanto os valores próximos a 1,5 são associados com ruído Browniano (sinais de comportamento fortemente

correlacionados). Valores próximos de 1.0 são característicos de processos fractal-like associados com o comportamento dinâmico de séries temporais gerados por sistemas complexos, como a regulação autonômica do ritmo sinusal de um sujeito saudável. <sup>(26,30)</sup>

### **Autocorrelação**

A Autocorrelação pode revelar memória a curto prazo em séries temporais.<sup>(31)</sup> Estas algumas vezes repetem padrões tendo valores mais recentes relacionados com valores mais tardios. A função da Autocorrelação é dimensionar estatisticamente as medidas de afiliação, identificando e estratificando periodicidades de sinais que refletem a extensão das variáveis correlacionadas, positivamente ou negativamente com elas mesmas durante um determinado tempo. <sup>(1,32)</sup>

A Autocorrelação ou Tau ( $\tau$ ) é definida como um determinado tempo durante o qual a função de autocorrelação de um sinal decresce em  $e$ -vezes <sup>(33)</sup>, onde “ $e$ ” é o número de Euler ou 2,71828. Em outras palavras, o tempo de autocorrelação é o tempo necessário para que o seu valor atinja 0,36. O primeiro zero da função autocorrelação ou seu primeiro mínimo é também usado algumas vezes.<sup>(33)</sup> A Autocorrelação de um sinal aleatório é uma função que tende do assintoticamente ao zero. <sup>(32)</sup>

### **Autocorrelação normalizada**

É usado o mesmo método citado acima, porém agora corrigido para o tempo.

$$\text{Tau N} = \text{Tau} \div \text{RR m} \times 1000 \text{ (ms)}$$

onde RR m é a média do intervalo RR em um determinado período.

### **Expoente de Hurst (H)**

O Expoente de Hurst é uma medida que tem sido amplamente usada para avaliar auto-similaridade e propriedades de correlação entre as séries temporais. É usado para avaliar a presença ou a ausência de sua interdependência à longa distância e seus graus numa série temporal.

O expoente de Hurst é útil para caracterizar a memória a longo prazo das séries temporais e pode variar entre 0 e 1. O processo aleatório ou o movimento Browniano (termo de honra do botânico Robert Brown) produz um valor HE = 0,5 quando a série temporal é gerada por um processo de Poisson (eventos não correlacionados) e como o expoente de Hurst se aproxima de 1 ele indica uma autocorrelação positiva (persistente) no sinal, que é um aumento da probabilidade de o próximo valor na série temporal ser na mesma direção. Quando o HE move abaixo de 0,5 em direção a zero isso indica uma correlação negativa (antipersistente) e é uma indicação de que o próximo valor poderá ser em direção oposta e então, haverá aumento da irregularidade ou aspereza da curva. Um HE  $\neq$  0.5 implica que a série temporal é fractal. <sup>(34)</sup>

Objetos fractais e séries temporais fractais são caracterizadas por suas dimensões fractais. HE é relacionado com a dimensão de auto-similaridade fractal (D) pela equação HE = E+1-D onde E é a dimensão Euclideana lembrando que E = 0 para o ponto, 1 para linha (como tempo variando sinais) e 2 para superfície.

Enquanto HE varia de 0 a 1, a dimensão fractal decresce de 2 a 1. A dimensão fractal promove uma indicação do grau de rugosidade da superfície. Um pequeno HE tem uma maior dimensão fractal e uma superfície mais rugosa com  $1,5 < D < 2,0$  caracterizando antipersistência. Um maior HE tem uma menor dimensão fractal e uma superfície mais lisa resultando em persistência com  $1,0 < D < 1,5$  e quando  $D = 1,5$  nós temos uma pura aleatoriedade, formada por subidas e descidas de passos Gaussianos independentes. <sup>(34,35)</sup>

O método se mostra confiável mesmo para séries temporais relativamente curtas (dados com comprimento  $< 1000$ ), obtido de pessoas ou fenômenos naturais<sup>(31,36,37,38)</sup>. Na análise de séries temporais da FC, o Expoente de Hurst é usado para caracterizar o comportamento não-estacionário dos intervalos RR. O Expoente de Hurst é definido como:

$$HE = \log(R/S)/\log(T)$$

onde T é a duração da amostra de dados e R/S o valor correspondente da distância escalada. A expressão acima é obtida da equação generalizada de Hurst de séries temporais. Se  $HE = 0,5$ , o comportamento das séries temporais é aleatório. Um expoente  $\neq 0,5$  implica que a série temporal seja fractal. <sup>(39)</sup>

### **Expoente de Lyapunov (LE)**

Sistemas caóticos caracteristicamente exibem sensível dependência de condições iniciais. Esta sensível dependência manifesta-se graficamente como trajetórias adjacentes que divergem em um caminho exponencial de posições

iniciais próximas. LE é uma medida quantitativa da taxa de separação e magnitude deste expoente e está relacionado com o caos de um sistema. A presença de LE positivo indica sistema caótico; quanto maior o expoente, mais caótico é o sistema. Os sinais periódicos terão um expoente de zero significando um sistema constante e totalmente previsível. <sup>(28,40,41)</sup>

### **Método de Poincaré**

O método de Poincaré é um método quantitativo de análise, baseado nas mudanças da modulação simpática ou parassimpática da frequência cardíaca sobre os intervalos subseqüentes, sem necessidade da propriedade de estacionaridade de dados. <sup>(11)</sup> Pelo formato do gráfico, pode-se classificar os sinais nas categorias linear, aleatória ou caótica.

O Poincaré é um diagrama (mapa de retorno) onde cada intervalo RR é representado como uma função de RR ( $i-\tau$ ), onde  $i$  é o intervalo e  $\tau$  é um atraso pré-definido usado para um sinal RR. A inspeção visual do diagrama tem sido amplamente usada na análise da VFC, onde o diagrama de Poincaré pode ser analisado quantitativamente para se calcular os desvios-padrão das distâncias dos intervalos RR. Estes desvios-padrão são chamados de SD1 e SD2, respectivamente. SD1 refere-se à variabilidade batimento a batimento em curto prazo, enquanto que SD2 descreve a variabilidade de períodos em longo prazo. A proporção SD1/SD2 pode também ser computada para se descrever a relação entre estes componentes. Esta análise não requer pré-processamento ou estabilidade de dados e é, portanto, especialmente interessante. <sup>(42)</sup>



Acharya e col, 2004, mostraram que o sinal da VFC pode ser usado como um confiável indicador de estado do coração. Ele se torna mais aleatório ou mais linear com a idade mais avançada (menos caótico). Estudaram 150 indivíduos saudáveis de origem chinesa (75 do sexo masculino e 75 do sexo feminino), com idade variando de 5 a 70 anos. Foi analisada a VFC pelos métodos do domínio do tempo e da frequência por aproximadamente 20 minutos e notaram que quanto mais avançada é a idade, maior é a tendência à diminuição da VFC. Métodos não-lineares, como geometria de Poincaré, entropia aproximada, expoente de Lyapunov e DFA também foram avaliados. Os resultados deste estudo foram avaliados pelo teste “t” com intervalo de confiança maior que 89%, dando excelentes valores de “p” em todos os casos.<sup>(43)</sup>

Kitlas e col (2005) analisaram 2 grupos de pacientes: grupo teste A: 15 crianças diabéticas com diabetes tipo 1 e microalbuminúria; e grupo controle C: 24 crianças saudáveis. Para cada paciente foram gravadas 24 horas de ECG (intervalos RR). Os valores de entropia aproximada foram mais baixos em crianças diabéticas, o que indicou menor variabilidade da frequência cardíaca nestes pacientes. O método DFA mostrou também diferenças entre os grupos investigados.<sup>(44)</sup>

Mahon e col (2002) avaliaram o holter de 24 horas de 24 pacientes com cardiomiopatia dilatada familiar, 22 parentes dos pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada com aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (dimensão diastólica final do VE > 112% na presença de fração de ejeção diminuída, porém maior que 25%) e 14 controles. O objetivo desse

estudo foi comparar índices de VFC convencionais com o expoente de escala de curto prazo ( $\alpha_1$ ), de dinâmica não-linear. O índice do domínio do tempo (SDNN) foi menor em pacientes com cardiomiopatia dilatada do que nos parentes com aumento de diâmetro do ventrículo esquerdo ou controles. Em contraste, a análise do  $\alpha_1$  mostrou-se reduzida tanto nos pacientes com cardiomiopatia dilatada quanto nos parentes com aumento do diâmetro diastólico do VE, comparados com os controles. Também, entre os pacientes com cardiomiopatia dilatada, a redução de valores do  $\alpha_1$  foi significativamente associada com a deterioração ecocardiográfica durante o seguimento de  $3,7 \pm 2,1$  anos. <sup>(45)</sup>

Guzzetti e col (1996) avaliaram a VFC por 24 horas de 7 pacientes que foram submetidos ao transplante cardíaco recentemente e 7 pacientes controles com idade similar. Analisaram algumas medidas não-lineares, como dimensão correlação (PD2), entropia e dimensão fractal nos dois grupos e foi visto que os pacientes transplantados tiveram decréscimo no comportamento caótico em comparação com o grupo controle. Provavelmente isso acontece devido à relativa perda de modulação neural da frequência cardíaca quando o coração é transplantado. <sup>(46)</sup>

Korpelainen e col (1999) avaliaram 31 pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) hemisférico e 15 pacientes com AVCs localizados (8 medular e 7 pontino) na fase aguda e 6 meses após o evento. O grupo controle foi formado por 30 pacientes saudáveis. Foram avaliadas medidas tradicionais da VFC, gráfico de Poincaré, Análise de Flutuações Depurada de Tendências ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) e entropia aproximada no holter de ECG de 24 horas. Nesse estudo, as

medidas lineares convencionais de VFC e o gráfico de Poincaré demonstraram maior correlação com a perda de variabilidade e comportamento caótico, respectivamente, nos pacientes com AVC, em comparação com os controles.<sup>(47)</sup>

Como se nota, diferentes tentativas têm sido relatadas para aplicar o conceito de dinâmica não-linear (domínio do caos) para caracterizar a perda da fisiologia dinâmica complexa do organismo.

### **Objetivo**

Considerando que a perda da variabilidade da frequência cardíaca indiretamente reflete perda ou redução do comportamento caótico e considerando ainda que a perda do comportamento caótico traduza comprometimento da homeostase, o objetivo do presente estudo foi analisar a VFC por meio de métodos de dinâmica não-linear admitindo como hipótese de trabalho que pacientes com decréscimo da VFC avaliados por métodos de análise de dinâmica não-linear (domínio do caos) no período pré-operatório da cirurgia de revascularização do miocárdio devem apresentar maior morbidade e mortalidade no pós-operatório.

## 2. CASUÍSTICA E MÉTODO

---

## **2. Casuística e Método**

**Casuística:** Foram incluídos no estudo 72 pacientes não selecionados, independente do sexo. A média de idade foi  $58,4 \pm 10,2$  anos, sendo que, 46 (63,8%) eram do sexo masculino. Para inclusão, deveriam ser pacientes coronariopatas, em ritmo sinusal, com indicação eletiva de cirurgia de revascularização do miocárdio, com ou sem circulação extracorpórea.

Todas as operações foram realizadas pela mesma equipe do Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital de Base de São José do Rio Preto – SP. Todos os indivíduos receberam esclarecimentos sobre a pesquisa e autorizaram os procedimentos por escrito (Apêndice 1). Este protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Foi comparada a ocorrência de eventos relevantes durante o período de internação no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os eventos relevantes considerados foram complicações neurológicas (injúria neurológica tipo 1), infecções e insuficiência renal (creatinina  $>2$  ou aumento  $>50\%$  de níveis de creatinina prévios à cirurgia), arritmias e morte.

## **Método**

### **Análises da variabilidade da frequência cardíaca:**

#### **1. Gravação dos Intervalos RR**

Para avaliar o comportamento da série de variáveis do domínio do caos, foi realizada a coleta de dados de frequência cardíaca de pelo menos 30 minutos, capturados digitalmente e transferidos para análise no microcomputador. Todos os registros foram obtidos até 24 horas antes da cirurgia, por conexão do equipamento Polar Advanced S810 e cinto transmissor. Todos os indivíduos foram cuidadosamente instruídos e as gravações foram realizadas com acompanhamento do pesquisador responsável, estando o indivíduo em repouso, acordado e na posição de decúbito dorsal com as mãos apoiadas ao lado do corpo de forma confortável. O monitor cardíaco registrou os intervalos RR por transmissor fixado no tórax e o relógio fixado no pulso.

Os monitores de frequência cardíaca forneceram informações dos intervalos RR em tempo real. O Polar Advanced S810 detecta as ondas R do eletrocardiograma com uma frequência de amostragem de 500 Hz e resolução temporal de um milissegundo (ms).<sup>(48,49)</sup>

Após a transferência dos dados para o computador, as séries de intervalos RR foram analisadas e as interferências foram eliminadas. Somente

os registros com pelo menos 95% de intervalos RR qualificados foram incluídos na análise.

Para quantificar a dinâmica da FC no domínio do caos foram construídas séries temporais de 1000 batimentos sendo medidas as variáveis, Análise das Flutuações Depurada de Tendências (DFA), seus componentes de curto ( $\alpha_1$ ) e longo ( $\alpha_2$ ) prazos, Autocorrelação (Tau), Autocorrelação Normalizada (Tau N), Expoente de Hurst (HE), Expoente Lyapunov (LE), SD1 e SD2. No domínio do tempo e da frequência foram medidas as variáveis STD RR, RMSSD, LF nu e HF nu.

As análises dos métodos foram feitas com o auxílio de softwares HRV analysis, CDA\_Pro, e DFA. Foram estabelecidos valores de corte para sensibilidade e especificidade com o auxílio da curva ROC (receiver operator characteristics curve). Estes níveis de corte foram usados na comparação entre os grupos que apresentaram ou não eventos durante o pós-operatório hospitalar. Os valores de corte encontrados com o auxílio da curva ROC foram utilizados para separar os subgrupos com óbito contra não-óbito (cenário 1), nenhum evento contra 1 ou + eventos (cenário 2), 0 ou 1 evento contra 2 ou mais eventos (cenário 3) e 0 a 2 eventos contra 3 ou mais eventos (cenário 4).

**Análise Estatística:** O Teste Exato de Fisher foi usado para comparar a ocorrência de eventos. Também foram registrados a Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a

ocorrência de eventos. Foi admitido erro  $\alpha$  de 5% e o valor de  $P \leq 0,05$  foi considerado significativo.



### 3. RESULTADOS

---

### 3. Resultados

Foram considerados quatro cenários:

**Cenário 1:** 6 pacientes que evoluíram para óbito contra 66 que não evoluíram para óbito no pós-operatório;

**Cenário 2:** 35 pacientes com eventos contra 37 pacientes sem eventos no pós-operatório;

**Cenário 3:** 59 pacientes com 0 ou 1 evento contra 13 pacientes com 2 ou mais eventos no pós-operatório;

**Cenário 4:** 63 pacientes com 0 a 2 eventos contra 9 pacientes com 3 ou mais eventos ou óbito no pós-operatório.

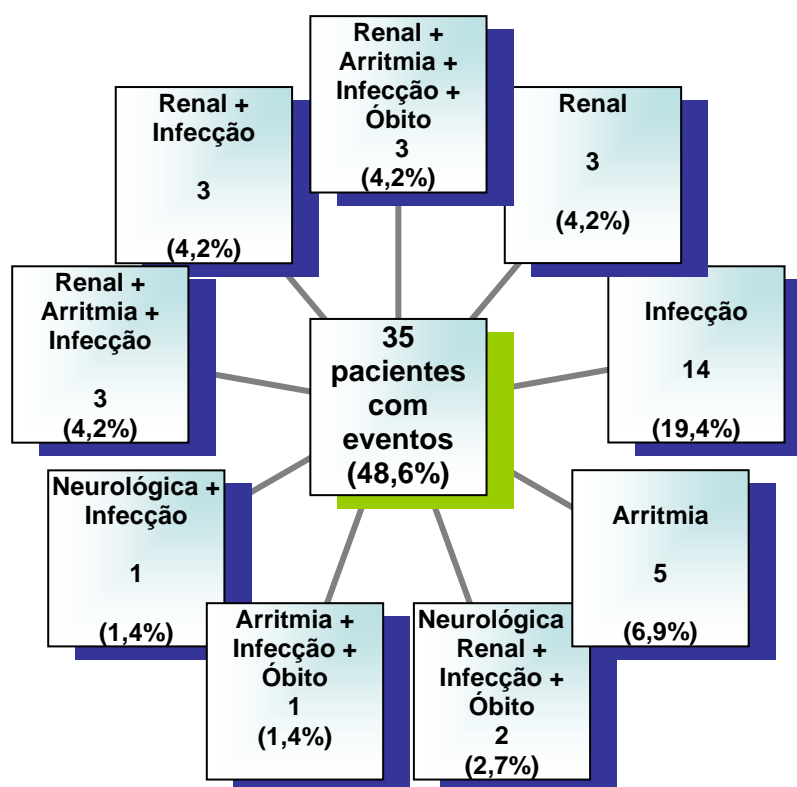


Figura 4 – Eventos ocorridos nos pacientes de pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio (total de 72 pacientes).

## Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Caos

Os resultados da avaliação no domínio do Caos podem ser visibilizados nas Tabelas 2 a 15 e Figuras 4 a 14.

**Tabela 2** - Valores relativos à Análise das Flutuações Depuradas de Tendências (DFA), seus componentes de curto ( $\alpha_1$ ) e longo ( $\alpha_2$ ) prazos de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.

<b>Caso</b>	<b>DFA</b>	<b>alfa1</b>	<b>alfa2</b>	<b>alfa1/ alfa 2</b>
001	0,87531	1,30730	0,68800	1,90015
002	1,05110	1,06180	1,01790	1,04313
003	0,87193	0,87190	0,86050	1,01325
004	0,84338	1,10570	0,76100	1,45296
005	0,90618	0,38150	1,01460	0,37601
006	1,05806	0,89440	1,06950	0,83628
007	1,29374	0,84220	1,35920	0,61963
008	1,01410	0,77130	0,93470	0,82518
009	1,07859	0,78300	1,10510	0,70853
010	1,00226	1,15990	0,85310	1,35963
011	1,07366	0,73690	1,11860	0,65877
012	0,95966	1,00850	0,88760	1,13621
013	1,05752	1,47890	0,89880	1,64542
014	0,92074	0,61540	0,88420	0,69600
015	0,87101	0,53260	0,95230	0,55928
016	0,89057	1,15010	0,64630	1,77951
017	1,25647	1,15040	1,27820	0,90002
018	0,82724	1,00030	0,70680	1,41525
019	1,28979	1,18910	1,28160	0,92782
020	1,08708	0,83010	1,10000	0,75464
021	0,83145	0,66940	0,83910	0,79776
022	0,95962	1,18580	0,80280	1,47708
023	1,00537	0,79710	1,04840	0,76030
024	0,81983	1,20730	0,68450	1,76377
025	0,89851	0,72610	0,87350	0,83125
026	0,72805	0,26290	0,86840	0,30274
027	0,83675	0,90130	0,77140	1,16840
028	0,97386	0,75650	0,90580	0,83517
029	0,91520	1,06950	0,74780	1,43020

Continua

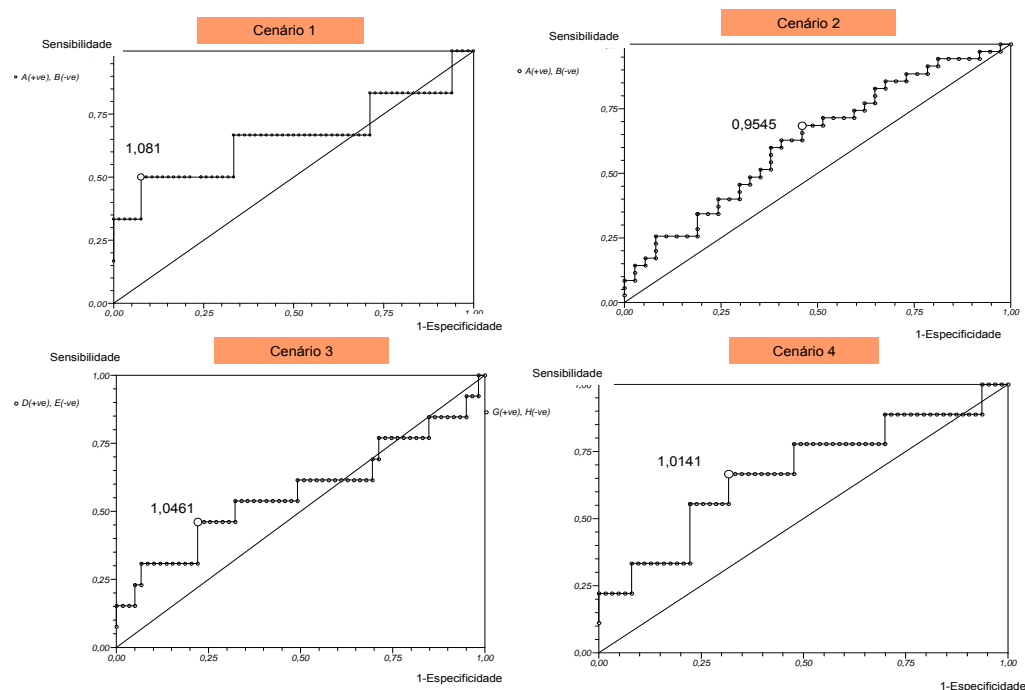
030	1,01766	1,16070	0,88880	1,30592
031	0,97186	0,88360	0,91510	0,96558
032	0,79017	1,18340	0,68280	1,73316
033	0,96148	0,94060	0,89310	1,05319
034	1,04613	0,98760	1,00680	0,98093
035	0,95536	1,08330	0,88530	1,22365
036	1,04612	0,95660	0,99340	0,96296
037	1,17451	0,81190	1,25050	0,64926
038	1,01680	0,92990	1,00150	0,92851
039	0,97043	0,94910	0,87090	1,08979
040	0,89774	1,14810	0,83690	1,37185
041	1,27616	1,34000	1,19100	1,12510
042	1,04979	0,76680	1,07840	0,71105
043	1,01015	1,31760	0,86040	1,53138
044	0,89733	0,96770	0,85860	1,12707
045	1,08044	1,36790	0,93260	1,46676
046	0,86630	0,89420	0,84850	1,05386
047	0,87037	0,93410	0,77410	1,20669
048	1,06280	1,18000	0,91200	1,29386
049	0,93201	0,98380	0,96510	1,01938
050	1,01995	1,25610	0,89870	1,39769
051	0,90548	0,72500	0,88640	0,81792
052	0,95273	0,79200	0,96250	0,82286
053	1,04612	0,95660	0,99340	0,96296
054	1,03184	1,27260	0,93560	1,36020
055	0,84397	0,57670	0,88830	0,64922
056	0,98613	1,00500	0,90760	1,10732
057	0,96974	0,95080	0,90200	1,05410
058	0,99874	0,72450	1,00710	0,71939
059	1,16882	1,35440	1,12420	1,20477
060	0,84285	0,63620	0,88560	0,71838
061	0,83336	0,94320	0,77410	1,21845
062	0,83680	0,70170	0,83450	0,84086
063	0,95456	1,29660	0,81280	1,59523
064	0,92213	0,84970	0,84250	1,00855
065	0,78617	0,49010	0,82320	0,59536
066	0,89633	1,49140	0,61200	2,43693
067	1,03596	1,02590	0,99720	1,02878
068	0,84655	0,29700	0,97090	0,30590
069	1,02271	1,16070	0,95810	1,21146
070	0,98887	0,94360	0,90270	1,04531
071	0,84252	0,96620	0,87810	1,10033
072	1,22759	1,11540	1,20130	0,92849

**Tabela 3** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear DFA.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\geq 1,081$	$\geq 0,9545$	$\geq 1,0461$	$\geq 1,0141$
<b>Sensibilidade</b>	0,5000	0,6857	0,4615	0,6667
<b>Especificidade</b>	0,9242	0,5405	0,7797	0,6825
<b>Valor Preditivo +</b>	0,3750	0,5854	0,3158	0,2308
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9531	0,6452	0,8679	0,9348
<b>Likelihood Ratio +</b>	6,600	1,492	2,095	2,1
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	12,200# (1,933 a 76,992)	2,567* (0,9797 a 6,725)	3,033* (0,8668 a 10,613)	4,3* (0,9746 a 18,972)

# p=0,0159

\* p=NS

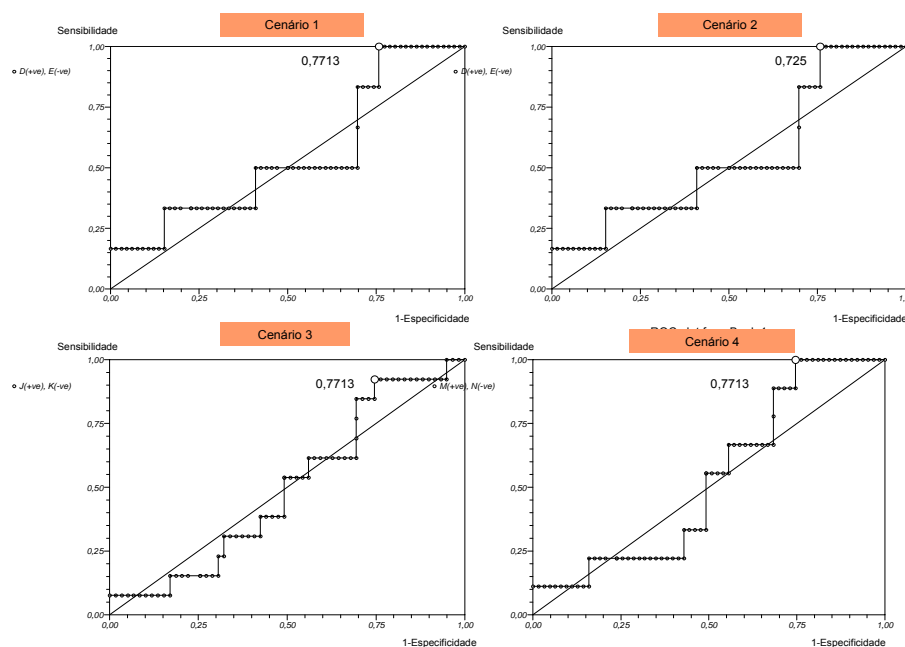


**Figura 5** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do DFA nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,6565; 0,6270; 0,5723 e 0,6719).

**Tabela 4** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Alfa 1.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Curva ROC (cut-off)	$\geq 0,7713$	$\geq 0,725$	$\geq 0,7713$	$\geq 0,7713$
Sensibilidade	1	0,9714	0,9231	1
Especificidade	0,2424	0,2703	0,2542	0,254
Valor Preditivo +	0,1071	0,5574	0,2143	0,1607
Valor Preditivo -	1	0,9091	0,9375	1
Likelihood Ratio +	1,320	1,331	1,238	1,34
ODDS Ratio (95% IC)	4,248# (0,2267 a 79,575)	12,593* (1,516 a 104,63)	4,091# (0,4896 a 34,185)	6,6# (0,3635 a 119,85)

# p=NS \* p=0,0067

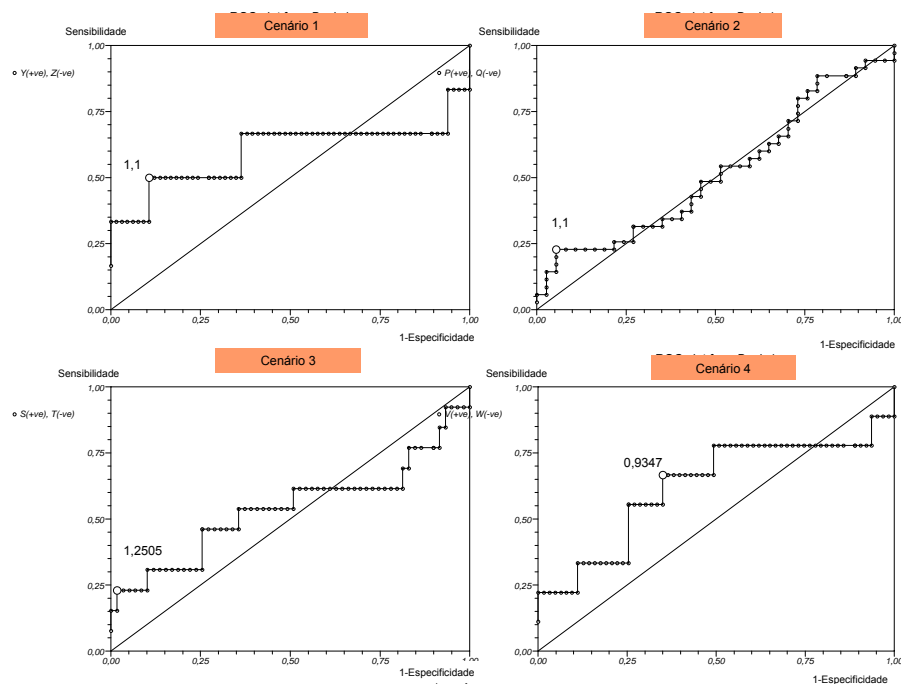


**Figura 6** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Alfa 1 nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,5479; 0,5702; 0,4967 e 0,5291).

**Tabela 5** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Alfa 2.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\geq 1,1$	$\geq 1,1$	$\geq 1,2505$	$\geq 0,9347$
<b>Sensibilidade</b>	0,5000	0,2286	0,2308	0,6667
<b>Especificidade</b>	0,8939	0,9459	0,9831	0,6508
<b>Valor Preditivo +</b>	0,3000	0,8000	0,7500	0,2143
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9516	0,5645	0,8529	0,9318
<b>Likelihood Ratio +</b>	4,714	4,229	13,615	1,909
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	8,429# (1,418 a 50,093)	5,185* (1,017 a 26,443)	17,4** (1,641 a 184,5)	3,727*** (0,8485 a 16,372)

# p=0,0317   \* p=0,0432   \*\* p=0,0171   \*\*\*p=NS

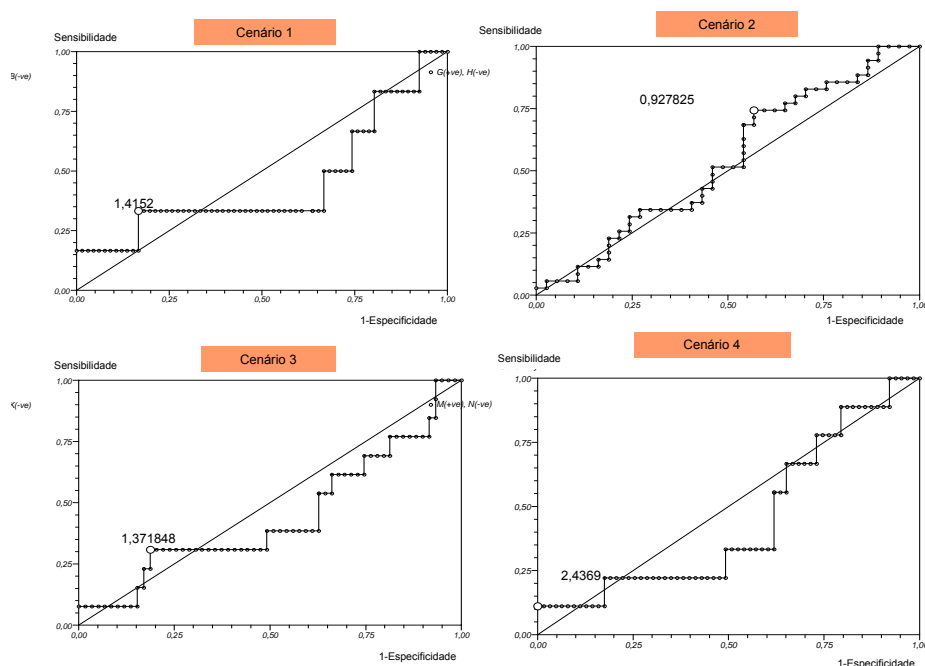


**Figura 7** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Alfa 2 nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,5984; 0,5189; 0,5397 e 0,6225).

**Tabela 6** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Alfa 1/Alfa 2 .

	<b>Cenário 1</b>	<b>Cenário 2</b>	<b>Cenário 3</b>	<b>Cenário 4</b>
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\geq 1,4152$	$\geq 0,92782$	$\geq 1,371848$	$\geq 2,436928$
<b>Sensibilidade</b>	0,3333	0,7429	0,3077	0,1111
<b>Especificidade</b>	0,8333	0,4324	0,8136	1
<b>Valor Preditivo +</b>	0,1538	0,5532	0,2667	1
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9322	0,6400	0,8421	0,8873
<b>Likelihood Ratio +</b>	2,000	1,309	1,650	
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	2,500# (0,4062 a 15,385)	2,201# (0,8105 a 5,977)	1,939# (0,5037 a 7,467)	22,412# (0,8429 a 595,9)

# p=NS



**Figura 8** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Alfa 1/ Alfa 2 nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,4494; 0,5397; 0,4419 e 0,4444).



**Tabela 7** - Valores relativos à Autocorrelação, Autocorrelação Normalizada, Expoente de Hurst e Expoente de Lyapunov de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.

<b>Caso</b>	<b>Tau</b>	<b>Tau N</b>	<b>Hurst</b>	<b>Lyapunov</b>
001	4,579	3,85590	0,327225	0,923
002	9,568	11,11840	0,235113	0,922
003	5,072	4,47318	0,102006	1,016
004	3,682	3,89213	0,248958	0,870
005	21,502	13,80439	0,032438	0,897
006	26,142	23,08296	0,179733	0,841
007	72,041	46,46663	0,274266	0,668
008	13,179	15,47236	0,103130	0,880
009	25,682	22,31775	0,134219	0,649
010	8,724	7,33682	0,228625	0,851
011	28,188	26,94799	0,139853	0,729
012	7,241	7,11022	0,223700	0,871
013	52,160	39,12035	0,420738	0,720
014	4,000	3,55566	0,078342	0,776
015	0,911	1,02246	0,027110	0,932
016	6,372	6,99612	0,192408	0,968
017	36,814	33,46407	0,323503	0,829
018	8,934	6,99535	0,111147	0,832
019	73,065	58,81702	0,391780	0,660
020	15,940	16,33874	0,117855	0,811
021	0,981	1,05185	0,068357	0,981
022	6,434	6,78178	0,231887	0,678
023	59,154	54,24409	0,166754	0,818
024	4,236	3,26570	0,287607	0,953
025	5,886	6,27499	0,039351	0,917
026	0,549	0,47635	-0,032900	1,104
027	4,529	4,08495	0,155765	0,783
028	9,062	10,26728	0,080808	0,820
029	4,972	4,35511	0,217910	0,825
030	10,226	9,02920	0,345073	0,870
031	9,737	11,30452	0,152731	0,919
032	3,339	2,94819	0,213801	1,032
033	12,543	11,35178	0,210081	0,806
034	12,846	10,99654	0,226095	0,893
035	4,798	4,50008	0,228428	0,984
036	18,900	16,76410	0,184617	0,768
037	67,047	56,58806	0,196152	0,660
038	110,155	125,02536	0,233823	0,867
039	8,946	8,86583	0,188704	0,864

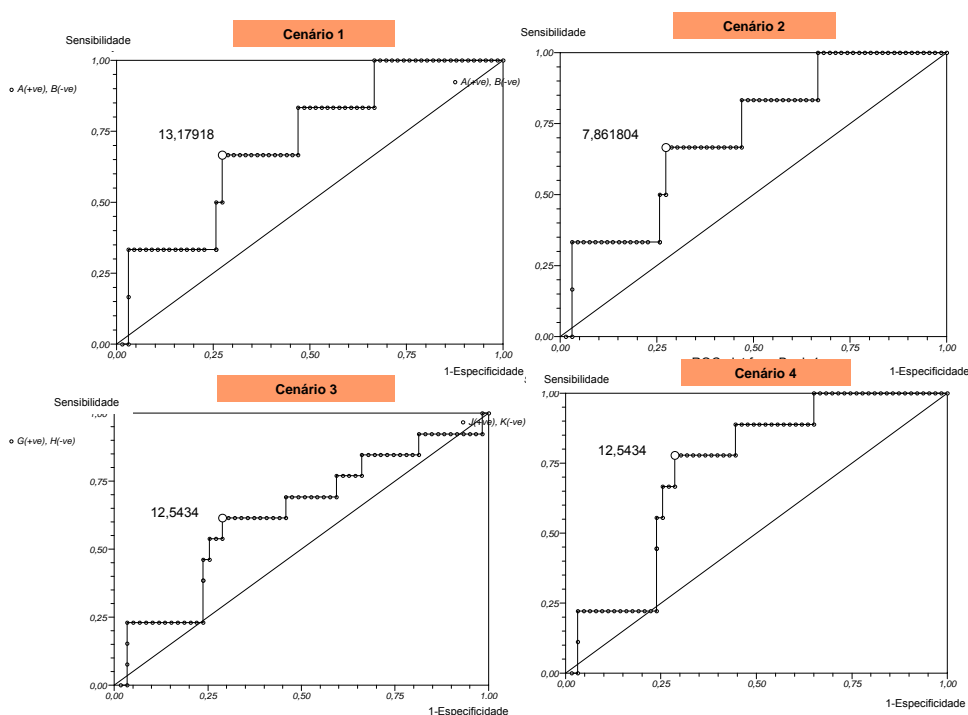
Continua

<b>040</b>	6,098	5,45135	0,225107	0,882
<b>041</b>	23,221	14,88496	0,467815	0,634
<b>042</b>	146,246	169,79126	0,140834	0,860
<b>043</b>	23,858	22,61739	0,315048	0,848
<b>044</b>	5,603	5,44036	0,169939	0,985
<b>045</b>	9,763	9,16751	0,398198	0,861
<b>046</b>	3,773	4,06405	0,188554	1,075
<b>047</b>	3,958	4,04869	0,136447	0,918
<b>048</b>	10,394	11,80711	0,202248	0,747
<b>049</b>	14,814	12,62168	0,193462	0,997
<b>050</b>	7,862	6,24227	0,303735	0,914
<b>051</b>	0,914	0,84575	0,035909	0,945
<b>052</b>	5,970	4,64489	0,157700	1,052
<b>053</b>	18,900	16,76410	0,184617	0,768
<b>054</b>	29,136	21,56059	0,347932	0,837
<b>055</b>	1,417	1,60579	0,104364	0,880
<b>056</b>	6,602	7,05779	0,160726	0,811
<b>057</b>	7,078	8,08308	0,139332	0,925
<b>058</b>	12,793	12,56240	0,139616	0,875
<b>059</b>	35,611	30,09141	0,408355	0,776
<b>060</b>	1,751	1,58682	0,080072	0,881
<b>061</b>	3,512	3,89138	0,126004	1,020
<b>062</b>	0,891	0,99435	0,053243	1,134
<b>063</b>	5,534	6,13121	0,321480	0,914
<b>064</b>	7,976	8,07160	0,160889	0,906
<b>065</b>	0,819	0,79893	0,037719	1,083
<b>066</b>	5,440	5,35284	0,306710	0,823
<b>067</b>	11,332	11,06009	0,231903	0,907
<b>068</b>	1,774	1,46321	0,039953	1,001
<b>069</b>	10,704	10,27563	0,230196	0,728
<b>070</b>	9,053	6,67192	0,227317	0,953
<b>071</b>	2,461	1,82104	0,198299	0,939
<b>072</b>	28,723	25,42029	0,320643	0,759

**Tabela 8** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Autocorrelação.

	<b>Cenário 1</b>	<b>Cenário 2</b>	<b>Cenário 3</b>	<b>Cenário 4</b>
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\geq 13,17918$	$\geq 7,861804$	$\geq 12,5434$	$\geq 12,5434$
<b>Sensibilidade</b>	0,6667	0,6857	0,6154	0,7778
<b>Especificidade</b>	0,7273	0,5946	0,7119	0,7143
<b>Valor Preditivo +</b>	0,1818	0,6154	0,3200	0,28
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9600	0,6667	0,8936	0,9574
<b>Likelihood Ratio +</b>	2,444	1,691	2,136	2,722
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	5,333# (0,8975 a 31,694)	3,200* (1,213 a 8,440)	3,953** (1,131 a 13,820)	8,75*** (1,657 a 46,214)

# p=NS   \* p=0,0201   \*\* p=0,0498   \*\*\* p=0,0067

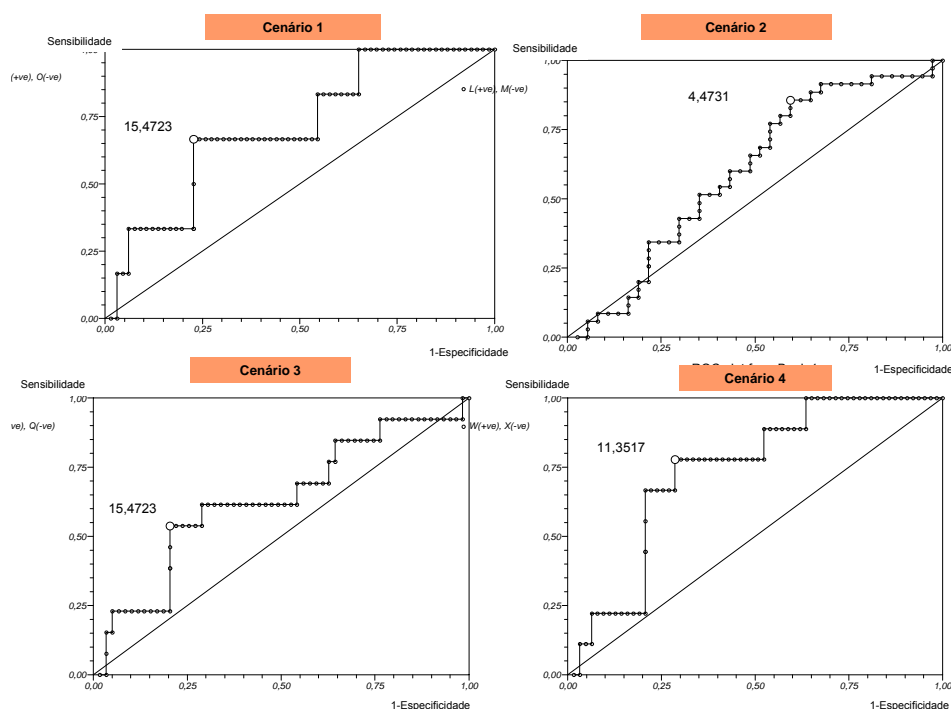


**Figura 9** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Autocorrelação nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,7121; 0,5922; 0,6258 e 0,7319).

**Tabela 9** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Autocorrelação Normalizada .

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\geq 15,4723$	$\geq 4,4731$	$\geq 15,4723$	$\geq 11,3517$
<b>Sensibilidade</b>	0,6667	0,8571	0,5385	0,7778
<b>Especificidade</b>	0,7727	0,4054	0,7966	0,7143
<b>Valor Preditivo +</b>	0,2105	0,5769	0,3684	0,28
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9623	0,75	0,8868	0,9574
<b>Likelihood Ratio +</b>	2,933	1,442	2,647	2,722
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	6,8# (1,132 a 40,842)	4,091* (1,292 a 12,949)	4,569** (1,294 a 16,135)	8,75*** (1,657 a 46,214)

# p=0,0383   \* p=0,0178   \*\* p=0,0317   \*\*\*p=0,0067

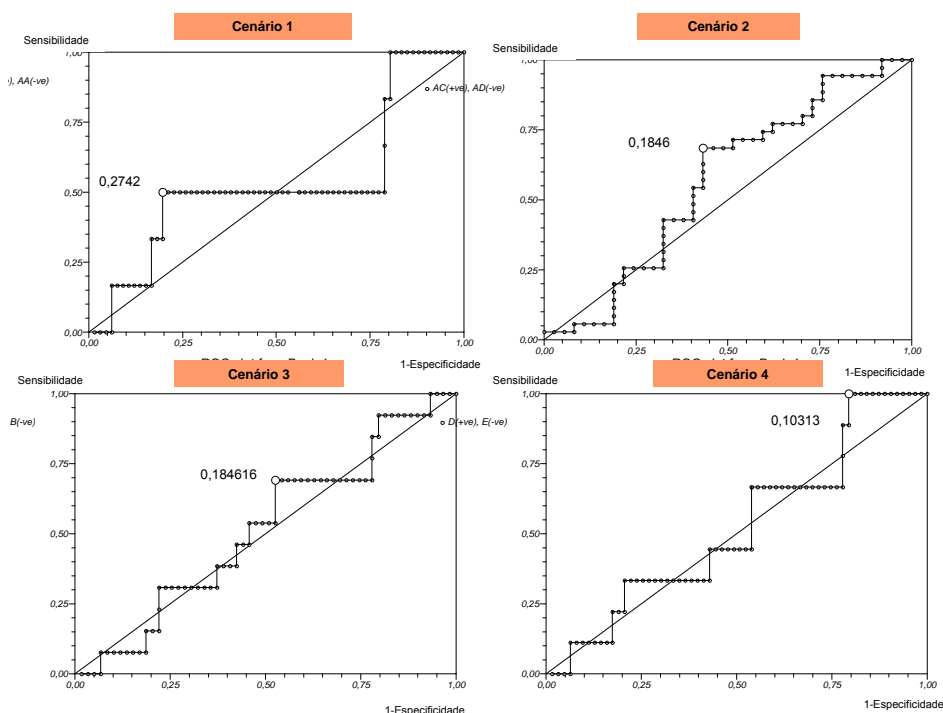


**Figura 10** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Autocorrelação Normalizada nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,7095; 0,5961; 0,6323 e 0,7372).

**Tabela 10** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Expoente de Hurst.

	<b>Cenário 1</b>	<b>Cenário 2</b>	<b>Cenário 3</b>	<b>Cenário 4</b>
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\geq 0,274266$	$\geq 0,184616$	$\geq 0,184616$	$\geq 0,10313$
<b>Sensibilidade</b>	0,5	0,6857	0,6923	1
<b>Especificidade</b>	0,803	0,5676	0,4746	0,2063
<b>Valor Preditivo +</b>	0,1875	0,6	0,225	0,1525
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9464	0,6563	0,875	1
<b>Likelihood Ratio +</b>	2,538	1,586	1,318	1,26
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	4,077# (0,736 a 22,583)	2,864* (1,09 a 7,522)	2,032# (0,5627 a 7,34)	5,079# (0,2775 a 92,982)

# p=NS \* p=0,0188

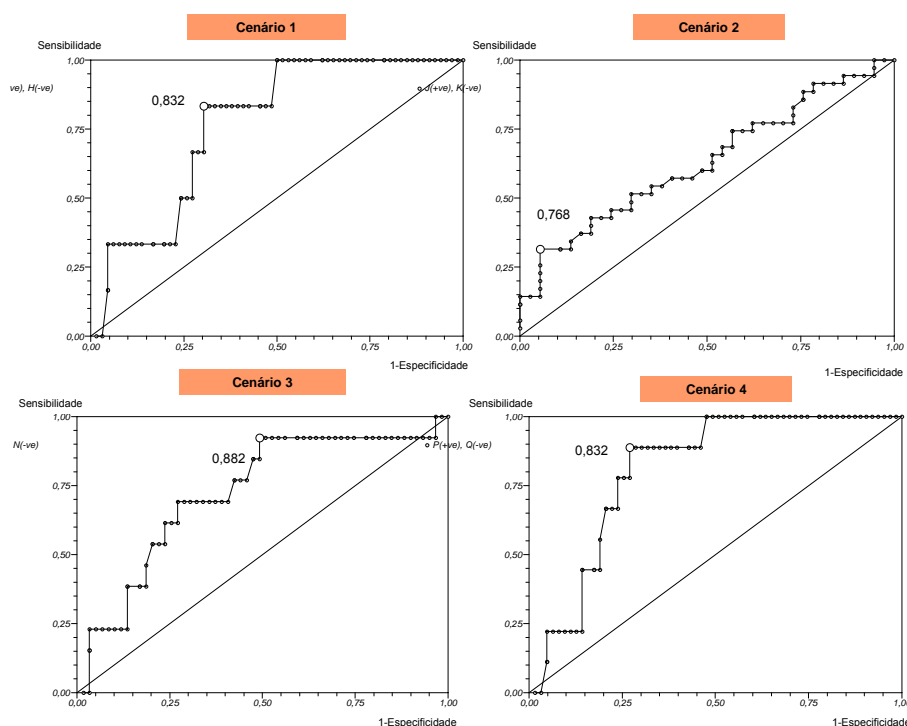


**Figura 11** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Expoente de Hurst nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,5328; 0,5660; 0,5162 e 0,5220).

**Tabela 11** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear Lyapunov.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\leq 0,832$	$\leq 0,768$	$\leq 0,882$	$\leq 0,832$
<b>Sensibilidade</b>	0,8333	0,3143	0,9231	0,8889
<b>Especificidade</b>	0,697	0,9459	0,5085	0,7302
<b>Valor Preditivo +</b>	0,2	0,8462	0,2927	0,32
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9787	0,5932	0,9677	0,9787
<b>Likelihood Ratio +</b>	2,75	5,814	1,878	3,294
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	11,5# (1,261 a 104,92)	8,021* (1,629 a 39,492)	12,414** (1,515 a 101,72)	21,647*** (2,515 a 186,31)

# p=0,0171   \* p=0,0053   \*\* p=0,0048   \*\*\*p=0,0006



**Figura 12** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do Exponente de Lyapunov nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,7689; 0,6324; 0,7229 e 0,8068).

**Tabela 12** - Valores relativos à SD1, SD2 e SD1/SD2 de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.

<b>Caso</b>	<b>SD1</b>	<b>SD2</b>	<b>SD1/SD2</b>
001	8,7	35,2	0,24716
002	19,9	63,1	0,31537
003	18,4	34,0	0,54118
004	12,2	40,8	0,29902
005	8,9	14,4	0,61806
006	9,9	30,5	0,32459
007	2,4	13,9	0,17266
008	11,6	29,1	0,39863
009	17,6	42,7	0,41218
010	6,0	19,0	0,31579
011	5,7	16,4	0,34756
012	14,3	43,1	0,33179
013	7,2	59,0	0,12203
014	17,8	28,6	0,62238
015	27,1	37,2	0,72849
016	26,9	80,9	0,33251
017	5,9	32,5	0,18154
018	12,8	31,6	0,40506
019	5,2	45,4	0,11454
020	12,4	27,2	0,45588
021	55,5	80,5	0,68944
022	33,9	105,8	0,32042
023	20,0	63,7	0,31397
024	12,1	49,6	0,24395
025	19,0	28,2	0,67376
026	62,5	53,7	1,16387
027	19,7	46,3	0,42549
028	13,6	25,1	0,54183
029	9,5	27,0	0,35185
030	10,4	48,9	0,21268
031	14,2	34,7	0,40922
032	17,8	5,8	3,06897
033	12,6	40,3	0,31266
034	7,1	24,2	0,29339
035	18,5	54,7	0,33821
036	4,9	14,6	0,33562
037	6,7	27,4	0,24453
038	18,4	78,5	0,23439
039	16,8	49,7	0,33803
040	10,0	34,5	0,28986
041	2,9	23,3	0,12446
042	26,7	95,2	0,28046
043	5,2	26,0	0,20000
044	18,4	51,2	0,35938

Continua

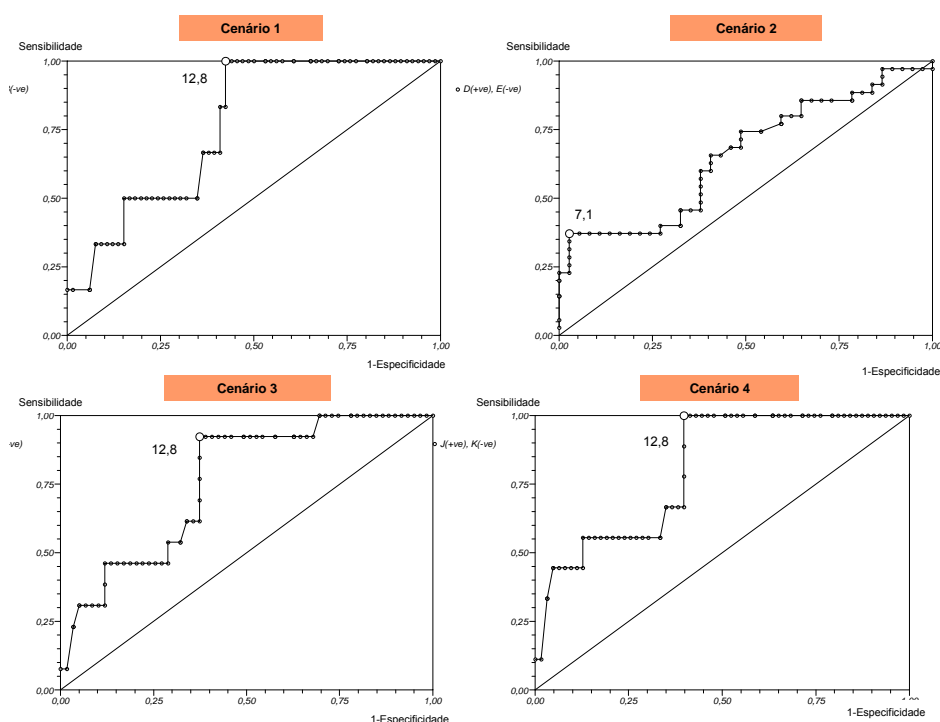
<b>045</b>	15,6	82,0	0,19024
<b>046</b>	29,5	76,6	0,38512
<b>047</b>	20,4	42,7	0,47775
<b>048</b>	70,0	25,8	2,71318
<b>049</b>	19,1	59,3	0,32209
<b>050</b>	11,6	50,9	0,22790
<b>051</b>	14,1	19,4	0,72680
<b>052</b>	20,4	47,6	0,42857
<b>053</b>	4,9	14,6	0,33562
<b>054</b>	8,2	47,8	0,17155
<b>055</b>	24,6	42,7	0,57611
<b>056</b>	10,4	24,7	0,42105
<b>057</b>	14,0	34,2	0,40936
<b>058</b>	7,3	16,9	0,43195
<b>059</b>	9,4	68,6	0,13703
<b>060</b>	16,1	28,8	0,55903
<b>061</b>	33,8	66,8	0,50599
<b>062</b>	46,4	62,5	0,74240
<b>063</b>	28,6	121,6	0,23520
<b>064</b>	22,7	57,6	0,39410
<b>065</b>	19,3	24,4	0,79098
<b>066</b>	7,0	32,2	0,21739
<b>067</b>	11,7	37,2	0,31452
<b>068</b>	8,0	13,4	0,59701
<b>069</b>	15,6	55,8	0,27957
<b>070</b>	6,2	19,1	0,32461
<b>071</b>	19,3	53,6	0,36007
<b>072</b>	4,9	26,3	0,18631



**Tabela 13** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear SD1.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Curva ROC (cut-off)	$\leq 12,8$	$\leq 7,1$	$\leq 12,8$	$\leq 12,8$
Sensibilidade	1	0,3714	0,9231	1
Especificidade	0,5758	0,9730	0,6271	0,6032
Valor Preditivo +	0,1765	0,9286	0,3529	0,2647
Valor Preditivo -	1	0,6207	0,9737	1
Likelihood Ratio +	2,357	13,743	2,476	2,52
ODDS Ratio (95% IC)	17,561# (0,9494 a 324,85)	21,273* (2,599 a 174,15)	20,182** (2,453 a 166,07)	28,686*** (1,597 a 515,24)

# p=NS   \* p=0,0002   \*\* p=0,0004   \*\*\* p=0,0006

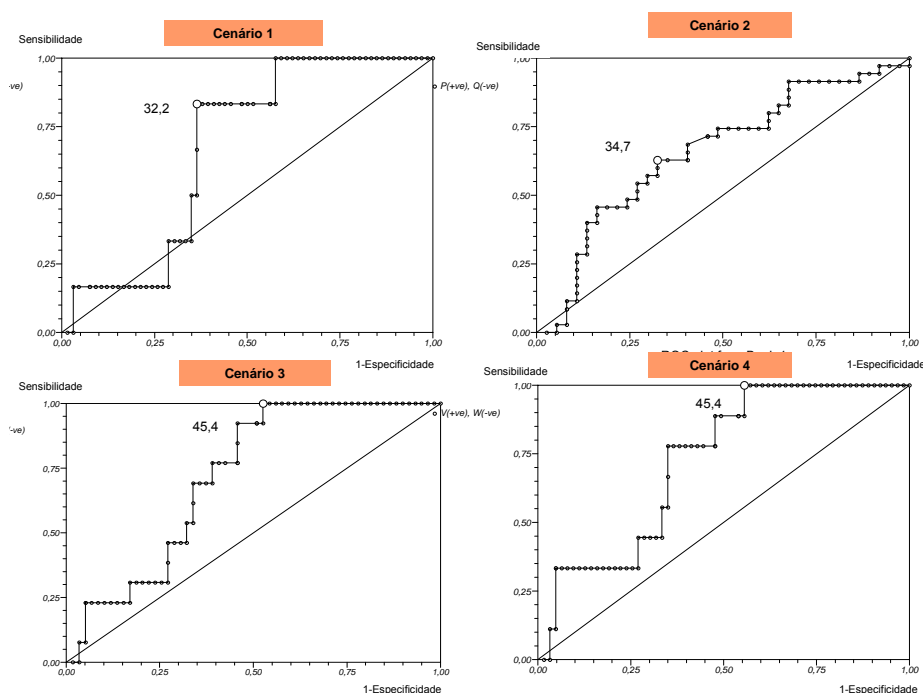


**Figura 13** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do SD1 nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,7651; 0,6575; 0,7594 e 0,8059).

**Tabela 14** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear SD2.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Curva ROC (cut-off)	$\leq 32,2$	$\leq 34,7$	$\leq 45,4$	$\leq 45,4$
Sensibilidade	0,8333	0,6286	1	1
Especificidade	0,6364	0,6757	0,4746	0,4444
Valor Preditivo +	0,1724	0,6471	0,2955	0,2045
Valor Preditivo -	0,9767	0,6579	1	1
Likelihood Ratio +	2,292	1,938	1,903	1,8
ODDS Ratio (95% IC)	8,750# (0,9643 a 79,395)	3,526* (1,334 a 9,317)	24,429** (1,387 a 430,20)	15,254# (0,8503 a 273,62)

# p=NS \* p=0,0176 \*\* p=0,0010

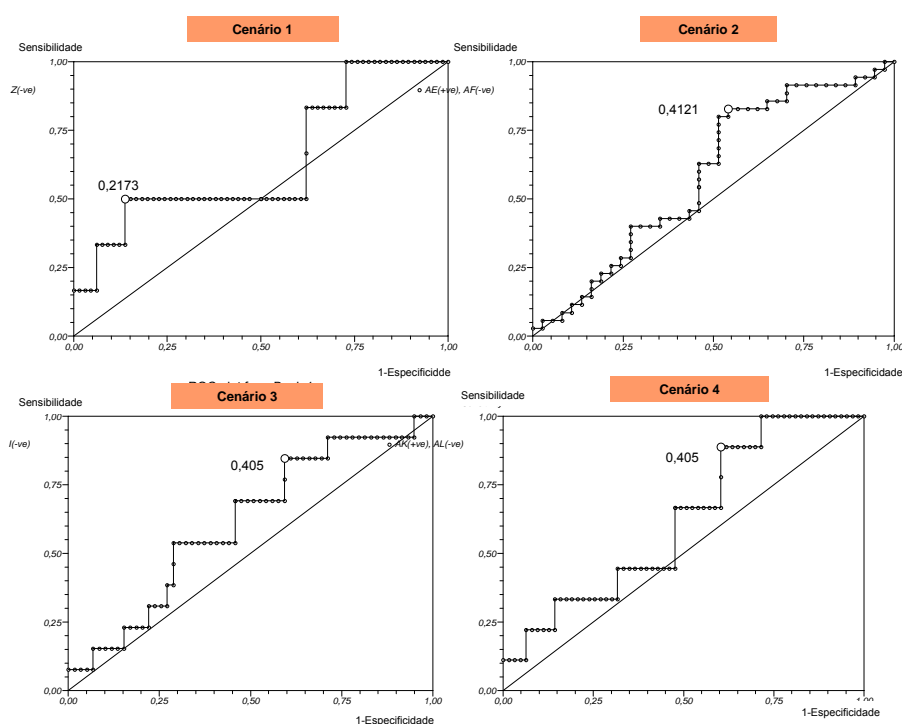


**Figura 14** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do SD2 nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,6717; 0,6579; 0,7170 e 0,7266).

**Tabela 15** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável não-linear SD1/SD2.

	<b>Cenário 1</b>	<b>Cenário 2</b>	<b>Cenário 3</b>	<b>Cenário 4</b>
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	$\leq 0,21739$	$\leq 0,412178$	$\leq 0,405063$	$\leq 0,405063$
<b>Sensibilidade</b>	0,5000	0,8286	0,8462	0,8889
<b>Especificidade</b>	0,8636	0,4595	0,4068	0,3968
<b>Valor Preditivo +</b>	0,25	0,5918	0,2391	0,1739
<b>Valor Preditivo -</b>	0,95	0,7391	0,9231	0,9615
<b>Likelihood Ratio +</b>	3,667	1,533	1,426	1,474
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	6,333# (1,102 a 36,386)	4,108* (1,379 a 12,237)	3,771** (0,766 a 18,569)	5,263** (0,6194 a 44,724)

# p=0,0541   \* p=0,0117   \*\* p=NS



**Figura 15** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do SD1/SD2 nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,6388; 0,5876; 0,6114 e 0,6225).

## Variabilidade da Frequência Cardíaca nos Domínios do Tempo e da Frequência

Os resultados da avaliação no domínio do tempo e da frequência podem ser visibilizados nas Tabelas 16 a 21 e nas Figuras 15 a 19.

**Tabela 16** - Valores relativos à STD RR, RMSSD, LF nu, HF nu e LF/HF de todos os casos para os primeiros 1000 batimentos cardíacos.

Caso	STD	RMSSD	LF nu	HF nu	LF/HF
001	24,0	12,1	91,5	5,1	17,795
002	34,0	27,9	0,0	46,4	0,000
003	23,0	25,5	5,1	41,0	0,125
004	27,0	17,2	81,5	16,4	4,981
005	8,0	11,4	24,3	75,7	0,320
006	15,0	13,8	18,8	58,5	0,322
007	5,0	3,2	0,7	35,3	0,021
008	14,0	16,2	18,2	81,8	0,222
009	22,0	24,4	3,2	71,6	0,045
010	11,0	8,3	85,0	15,0	5,673
011	7,0	8,0	8,2	74,9	0,109
012	26,0	20,0	73,8	19,1	3,856
013	26,0	9,9	92,7	7,3	12,766
014	20,0	24,7	0,0	77,7	0,000
015	27,0	38,0	34,9	31,3	1,115
016	55,0	37,6	0,0	35,8	0,000
017	12,0	8,1	24,4	32,1	0,760
018	17,0	17,4	79,1	20,9	3,788
019	14,0	7,1	75,2	24,8	3,033
020	14,0	17,2	0,0	59,3	0,000
021	62,0	77,6	38,3	61,7	0,622
022	67,0	47,3	71,2	28,8	2,468
023	29,0	28,0	40,6	59,4	0,684
024	32,0	17,0	82,7	17,3	4,787
025	19,0	26,3	59,1	40,9	1,446
026	53,0	86,3	12,4	87,6	0,141
027	31,0	27,6	57,8	42,2	1,372
028	16,0	19,0	23,9	76,1	0,314
029	18,0	13,2	64,5	35,5	1,816
030	26,0	14,6	76,0	24,0	3,172
031	19,0	19,8	53,0	47,0	1,126

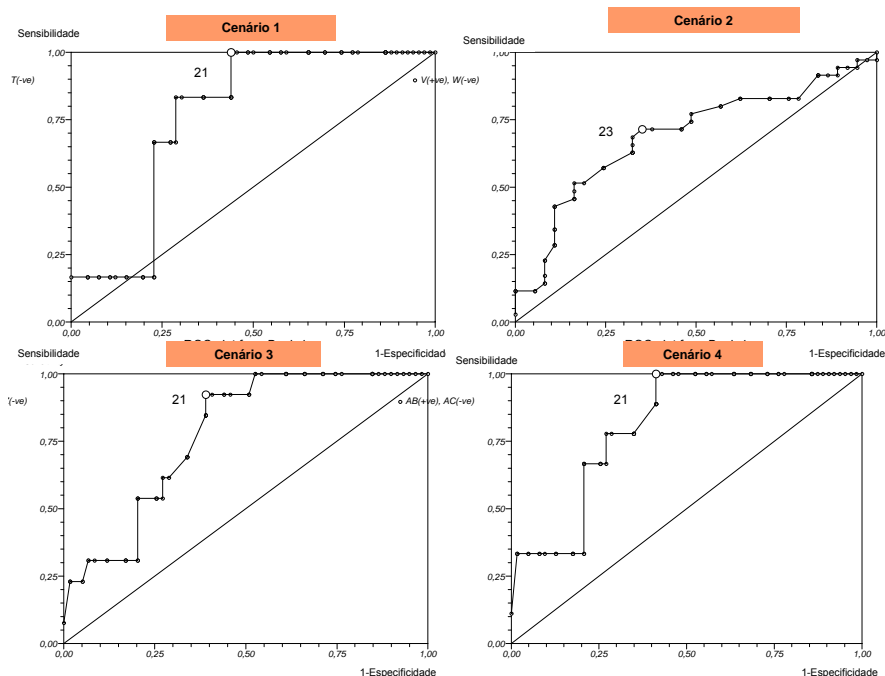
Continua

<b>032</b>	35,0	24,7	84,5	15,5	5,440
<b>033</b>	20,0	17,5	49,1	50,9	0,963
<b>034</b>	13,0	9,9	57,8	42,2	1,371
<b>035</b>	35,0	25,9	60,8	39,2	1,552
<b>036</b>	7,0	6,8	56,9	43,1	1,322
<b>037</b>	9,0	9,3	54,3	45,7	1,187
<b>038</b>	31,0	25,8	56,0	44,0	1,272
<b>039</b>	28,0	23,5	43,3	56,7	0,763
<b>040</b>	19,0	14,0	73,8	26,2	2,822
<b>041</b>	11,0	3,9	82,4	17,6	4,698
<b>042</b>	35,0	37,4	40,8	59,2	0,690
<b>043</b>	13,0	7,2	84,3	15,7	5,354
<b>044</b>	30,0	25,8	58,6	41,4	1,416
<b>045</b>	46,0	21,6	88,2	11,8	7,452
<b>046</b>	48,0	41,5	61,5	38,5	1,598
<b>047</b>	29,0	28,5	53,1	46,9	1,132
<b>048</b>	12,0	9,8	34,2	65,8	0,520
<b>049</b>	32,0	26,5	69,2	30,8	2,244
<b>050</b>	30,0	16,0	81,7	18,3	4,474
<b>051</b>	15,0	19,5	61,4	38,3	1,589
<b>052</b>	31,0	28,3	45,3	54,7	0,829
<b>053</b>	7,0	6,8	56,9	43,1	1,322
<b>054</b>	23,0	11,4	84,9	15,1	5,639
<b>055</b>	30,0	34,5	29,7	70,3	0,422
<b>056</b>	15,0	14,5	51,4	48,6	1,059
<b>057</b>	20,0	19,6	49,7	50,3	0,988
<b>058</b>	9,0	10,2	36,3	63,7	0,570
<b>059</b>	29,0	13,1	88,9	11,1	7,978
<b>060</b>	19,0	22,4	38,0	62,0	0,613
<b>061</b>	45,0	47,2	64,2	35,8	1,791
<b>062</b>	49,0	64,6	41,1	58,9	0,699
<b>063</b>	75,0	40,1	86,2	13,8	6,260
<b>064</b>	35,0	31,7	46,4	53,6	0,865
<b>065</b>	20,0	26,9	34,3	65,7	0,522
<b>066</b>	21,0	9,7	80,1	19,9	4,036
<b>067</b>	20,0	16,3	61,4	38,6	1,591
<b>068</b>	8,0	11,0	15,0	85,0	0,177
<b>069</b>	29,0	21,9	67,2	32,8	2,053
<b>070</b>	12,0	8,5	66,3	33,7	1,972
<b>071</b>	35,0	26,8	61,8	38,2	1,620
<b>072</b>	10,0	6,8	71,0	29,0	2,449

**Tabela 17** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear STD RR.

	<b>Cenário 1</b>	<b>Cenário 2</b>	<b>Cenário 3</b>	<b>Cenário 4</b>
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	<= 21	<= 23	<= 21	<= 21
<b>Sensibilidade</b>	1	0,7143	0,9231	1
<b>Especificidade</b>	0,5606	0,6486	0,6102	0,5873
<b>Valor Preditivo +</b>	0,1714	0,6579	0,3429	0,2571
<b>Valor Preditivo -</b>	1	0,7059	0,973	1
<b>Likelihood Ratio +</b>	2,276	2,033	2,368	2,423
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	16,525# (0,8937 a 305,58)	4,615* (1,703 a 12,507)	18,783** (2,285 a 154,39)	26,887*** (1,498 a 482,67)

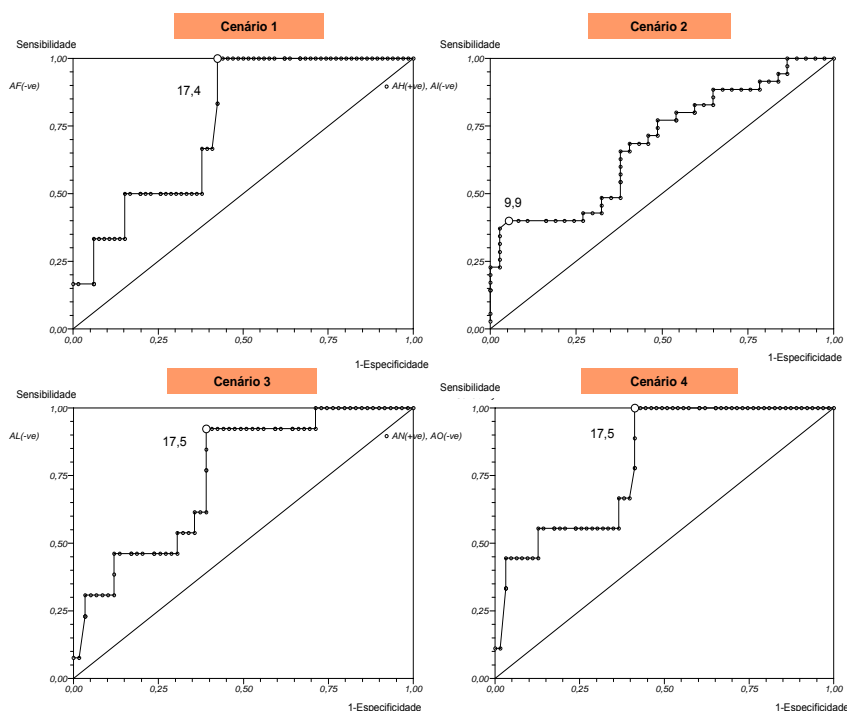
# p=NS    \* p=0,0025    \*\* p=0,0005    \*\*\*p=0,0008



**Figura 16** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do STD RR nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,7651; 0,6903; 0,7764 e 0,8112).

**Tabela 18** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear RMSSD.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	<= 17,4	<= 9,9	<= 17,5	<= 17,5
<b>Sensibilidade</b>	1	0,4000	0,9231	1
<b>Especificidade</b>	0,5758	0,9459	0,6102	0,5873
<b>Valor Preditivo +</b>	0,1765	0,8750	0,3429	0,2571
<b>Valor Preditivo -</b>	1	0,6250	0,9730	1
<b>Likelihood Ratio +</b>	2,357	7,400	2,368	2,423
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	17,561# (0,9494 a 324,85)	11,667* (2,409 a 56,509)	18,783** (2,285 a 154,39)	26,887*** (1,498 a 482,67)
	# p=NS	* p=0,0005	** p=0,0005	***p=0,0008

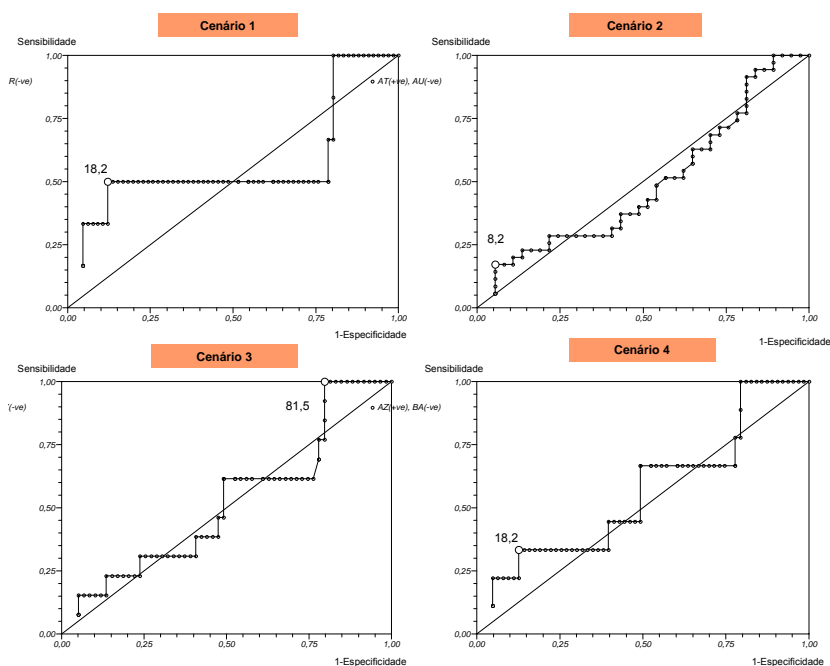


**Figura 17** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do RMSSD nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,7613; 0,6861; 0,7496 e 0,7998).

**Tabela 19** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear LF nu.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
<b>Curva ROC (cut-off)</b>	<= 18,2	<= 8,2	<= 81,5	<= 18,2
<b>Sensibilidade</b>	0,5000	0,1714	1	0,3333
<b>Especificidade</b>	0,8788	0,9459	0,2034	0,873
<b>Valor Preditivo +</b>	0,2727	0,7500	0,2167	0,2727
<b>Valor Preditivo -</b>	0,9508	0,5469	1	0,9016
<b>Likelihood Ratio +</b>	4,125	3,171	1,255	2,625
<b>ODDS Ratio (95% IC)</b>	7,25# (1,243 a 42,276)	3,621* (0,6784 a 19,324)	7,105* (0,3944 a 128,02)	3,438* (0,7135 a 16,56)

# p=0,0421 \* p=NS



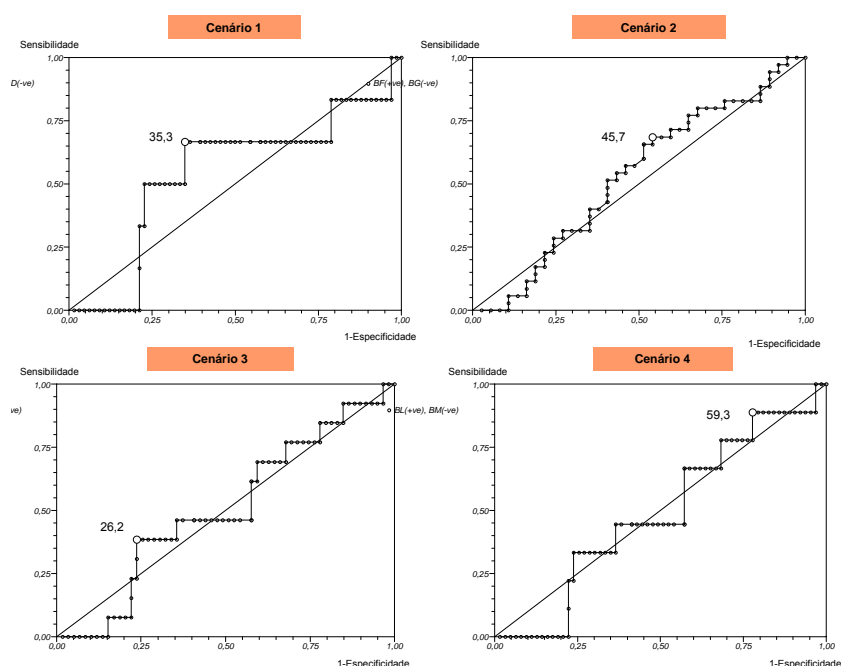
**Figura 18** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do LF nu nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,5694; 0,5077; 0,5189 e 0,5617).



**Tabela 20** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear HF nu.

	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Curva ROC (cut-off)	$\leq 35,3$	$\leq 45,855$	$\leq 26,22$	$\leq 59,3$
Sensibilidade	0,6667	0,6857	0,3846	1
Especificidade	0,6515	0,4595	0,7627	0,2222
Valor Preditivo +	0,1481	0,5455	0,2632	0,1552
Valor Preditivo -	0,9556	0,6071	0,8491	1
Likelihood Ratio +	1,913	1,269	1,621	1,286
ODDS Ratio (95% IC)	3,739# (0,6358 a 21,990)	1,855# (0,7078 a 4,859)	2,009# (0,5650 a 7,143)	5,566# (0,305 a 101,57)

# p=NS

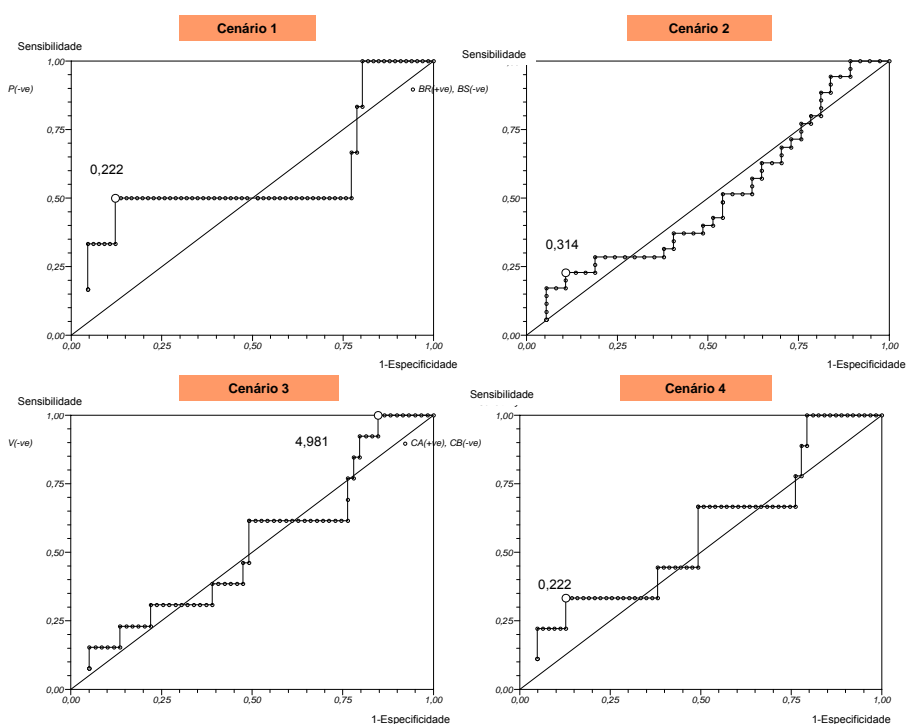


**Figura 19** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do HF nu nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,5404; 0,5305; 0,5045 e 0,5132).

**Tabela 21** – Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Likelihood Ratio Positivo e ODDS Ratio com 95% de Intervalo de Confiança para a ocorrência de eventos com 4 cenários de morbimortalidade em 72 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio de acordo com a variável linear LF/HF.

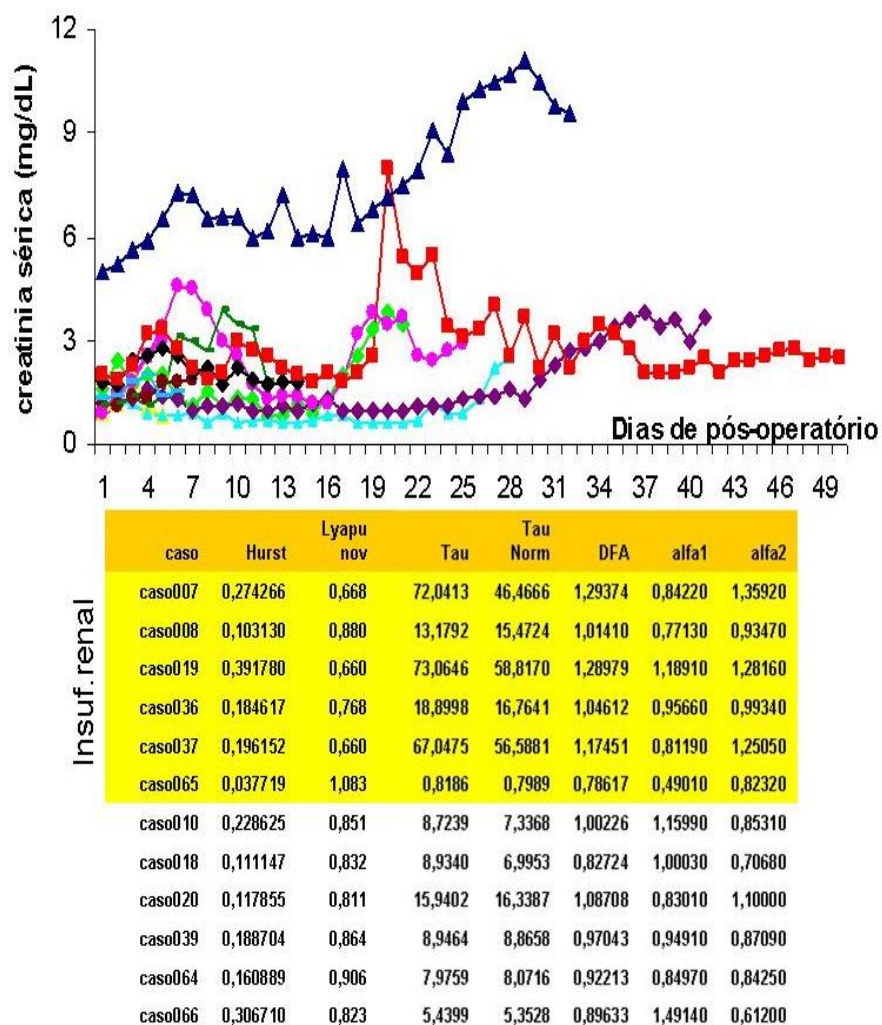
	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3	Cenário 4
Curva ROC (cut-off)	$\leq 0,222$	$\leq 0,314$	$\leq 4,981$	$\leq 0,222$
Sensibilidade	0,5000	0,2286	1	0,3333
Especificidade	0,8788	0,8919	0,1525	0,9048
Valor Preditivo +	0,2727	0,6667	0,2063	0,3333
Valor Preditivo -	0,9508	0,55	1	0,9048
Likelihood Ratio +	4,125	2,114	1,180	3,5
ODDS Ratio (95% IC)	7,250# (1,243 a 42,276)	2,444* (0,6636 a 9,004)	5,079* (0,2775 a 92,982)	4,75* (0,9385 a 24,041)

# p=0,0421 \* p=NS



**Figura 20** – Gráficos dos valores de corte calculados pela curva ROC do LF/HF nos 4 cenários (áreas sob a curva ROC pela regra trapezoidal nos cenários 1, 2, 3 e 4 são, respectivamente, 0,5744; 0,5011; 0,5208 e 0,5828).

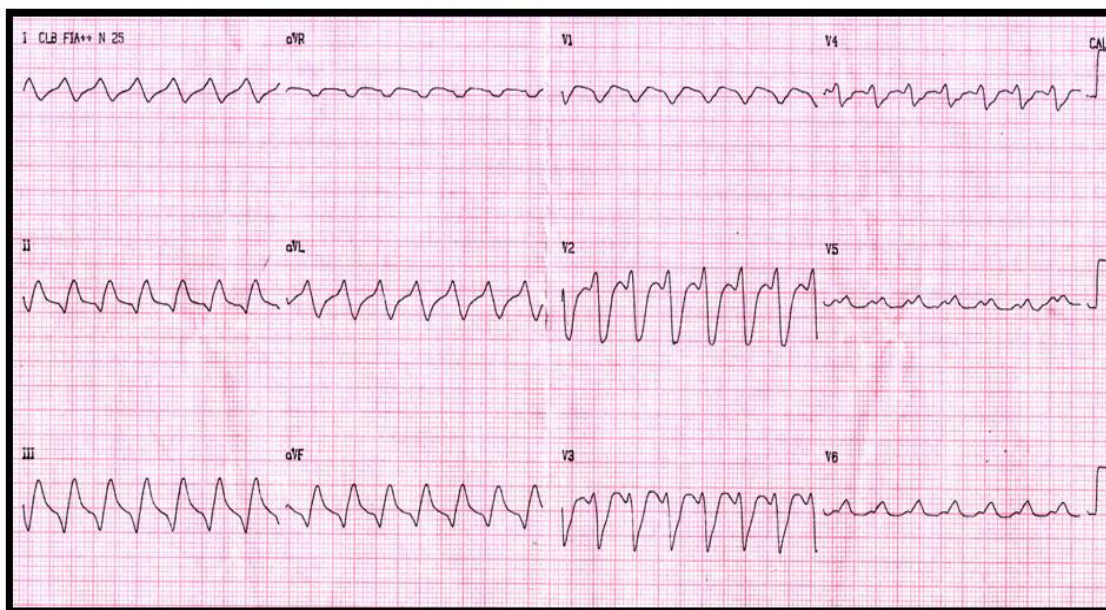
Na Figura 21 é apresentada a evolução de alguns pacientes com e sem insuficiência renal aguda no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio e alguns de seus respectivos valores de análise da VFC no Domínio do Caos. Nota-se importante diminuição do comportamento caótico visibilizada em algumas variáveis dos pacientes com insuficiência renal aguda.



**Figura 21** – Curva de creatinina sérica e valores de variáveis do domínio do Caos em pacientes no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Na Figura 22 é apresentado um paciente que evoluiu com taquicardia ventricular no pós-operatório e evidenciou-se nitidamente perda do comportamento caótico, de acordo com as variáveis abaixo descritas.

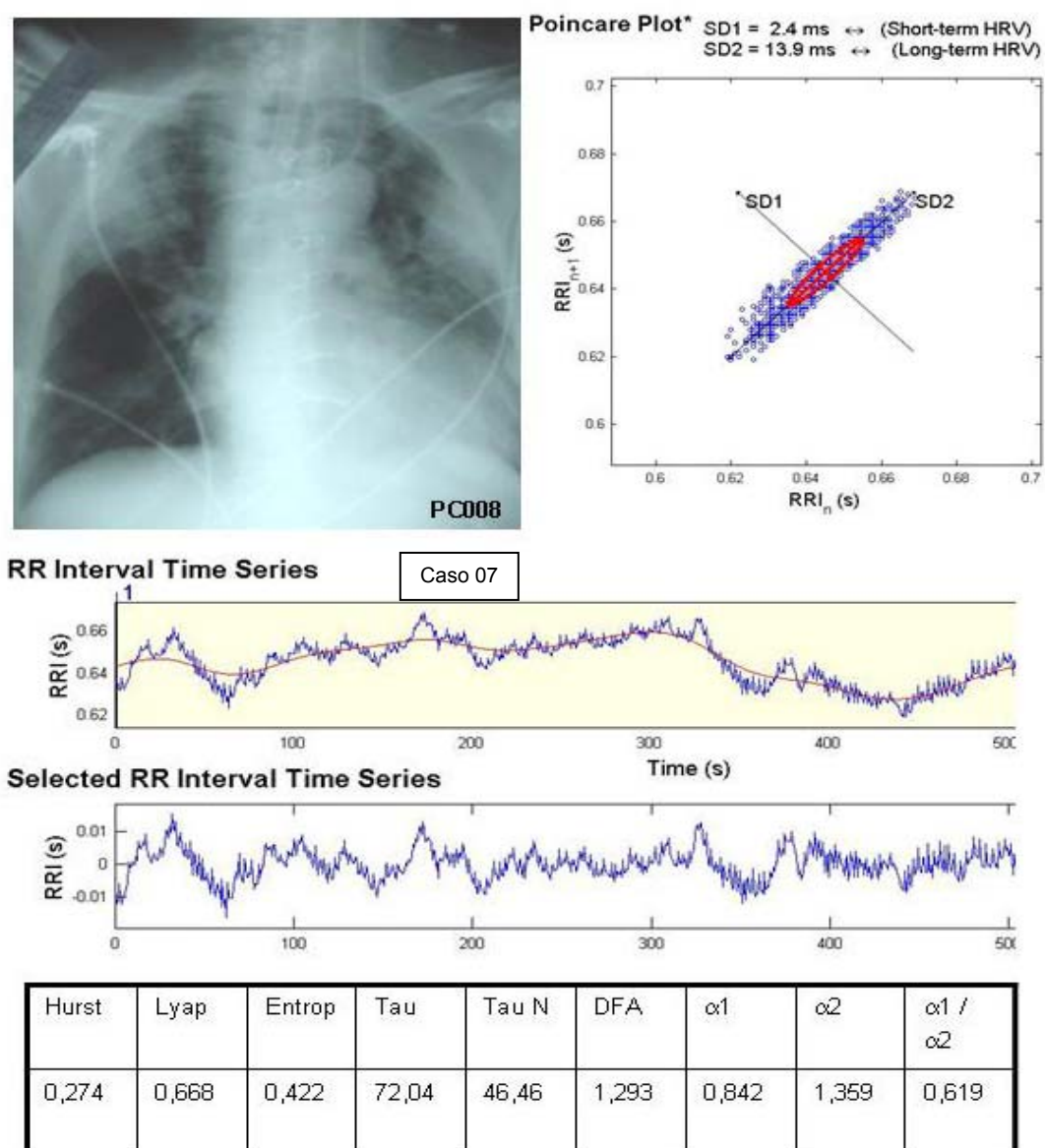
**AGDA, 66 a, fem [ Caso007 ]**



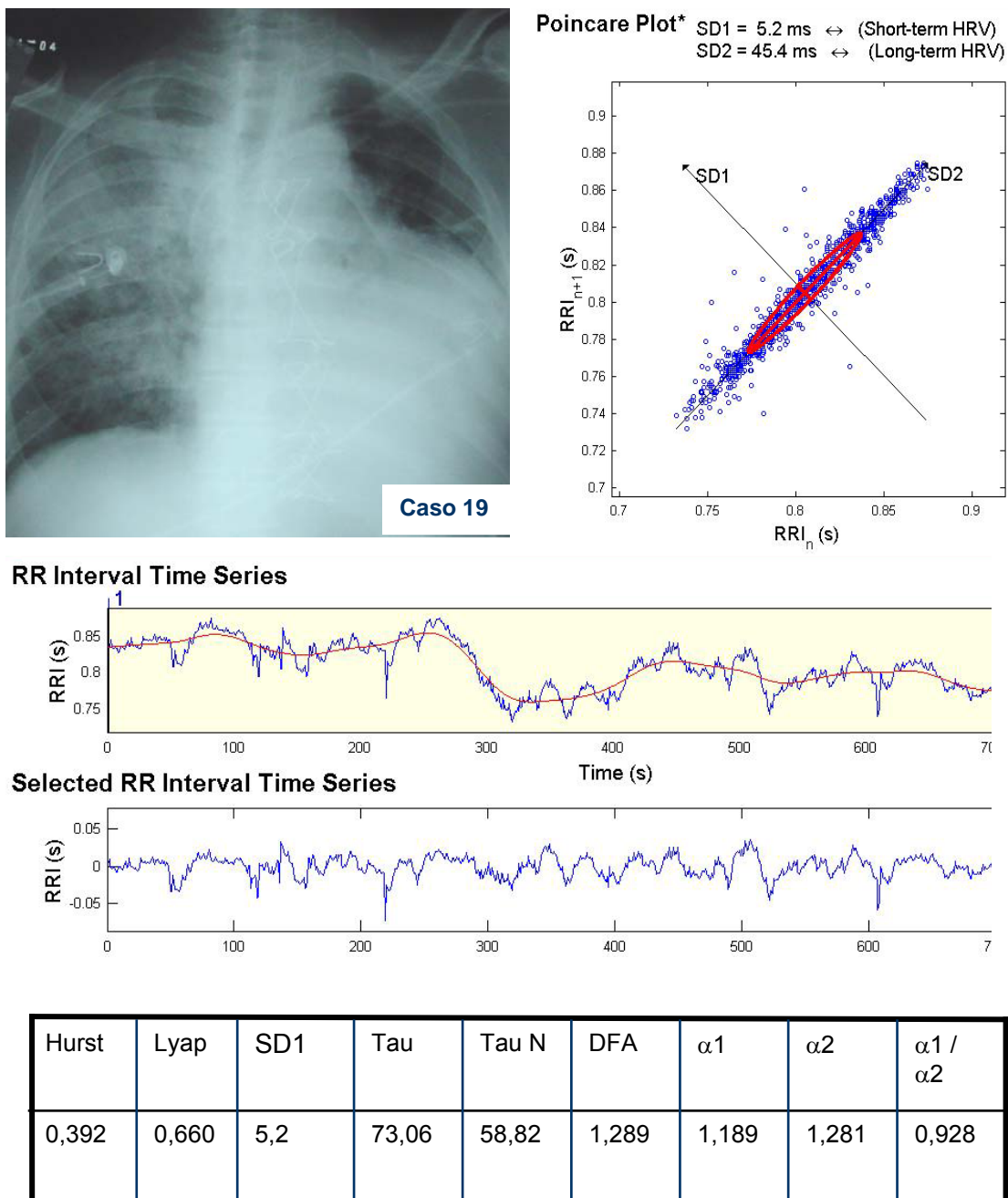
	Hurst	Lyapunov	Tau	Tau Norm	DFA	alfa1	alfa2
caso007	0,274266	0,668	72,0413	46,4666	1,29374	0,84220	1,35920

**Figura 22** – Caso ilustrativo (Caso 007) de paciente com arritmia grave (taquicardia ventricular) e os valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos.

Nas figuras 23 e 24 são apresentados 2 casos ilustrativos com os respectivos radiogramas, mapas de Poincaré, tacogramas e valores das variáveis da dinâmica não-linear, constatando-se o comprometimento pulmonar além da redução do padrão caótico em favor de um comportamento nitidamente mais linear.

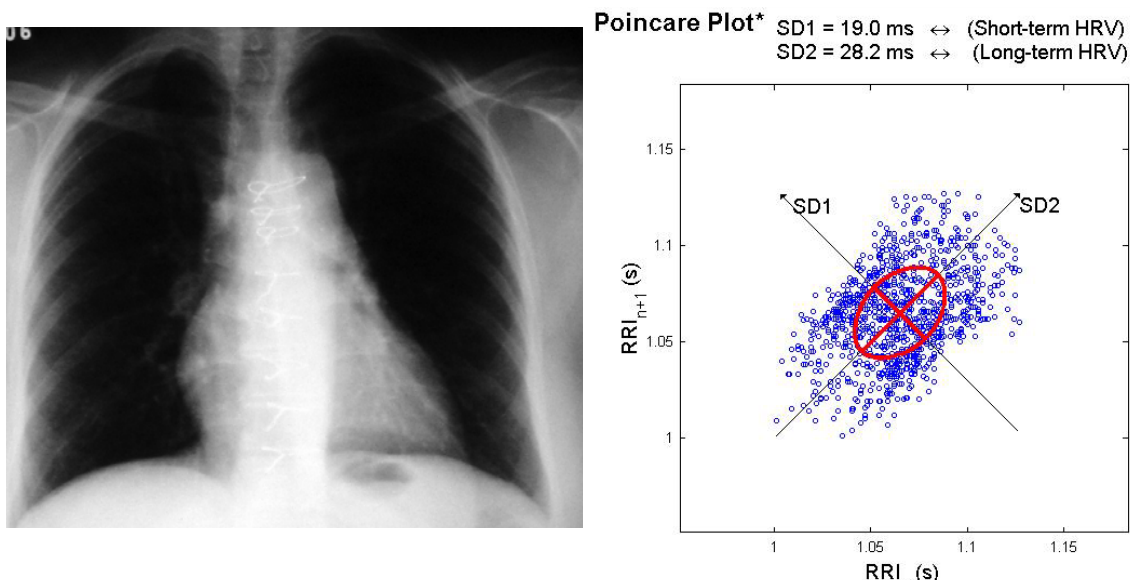


**Figura 23** - Caso ilustrativo (Caso 007) de paciente com infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos.



**Figura 24** - Caso ilustrativo (Caso 019) de paciente com infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos.

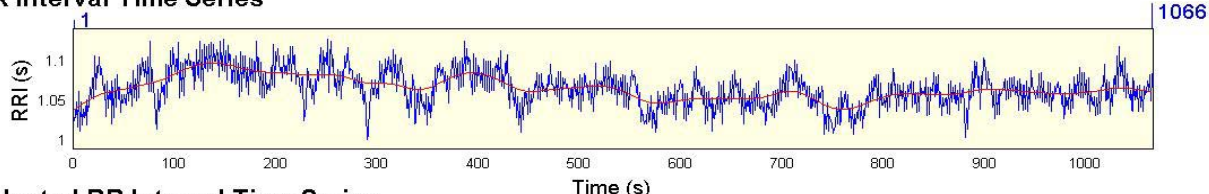
Nas figuras 25 e 26 são apresentados 2 casos ilustrativos com os respectivos radiogramas, mapas de Poincaré, tacogramas e valores das variáveis da dinâmica não-linear, constatando-se o não comprometimento pulmonar além da menor redução do padrão caótico em favor de um comportamento nitidamente menos linear.



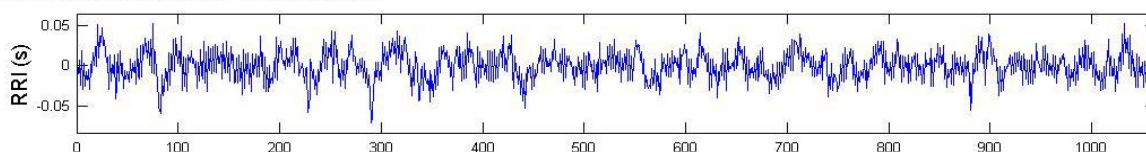
## Heart Rate Variability Analysis

PC026\_1000.dat Page 1/1

### RR Interval Time Series

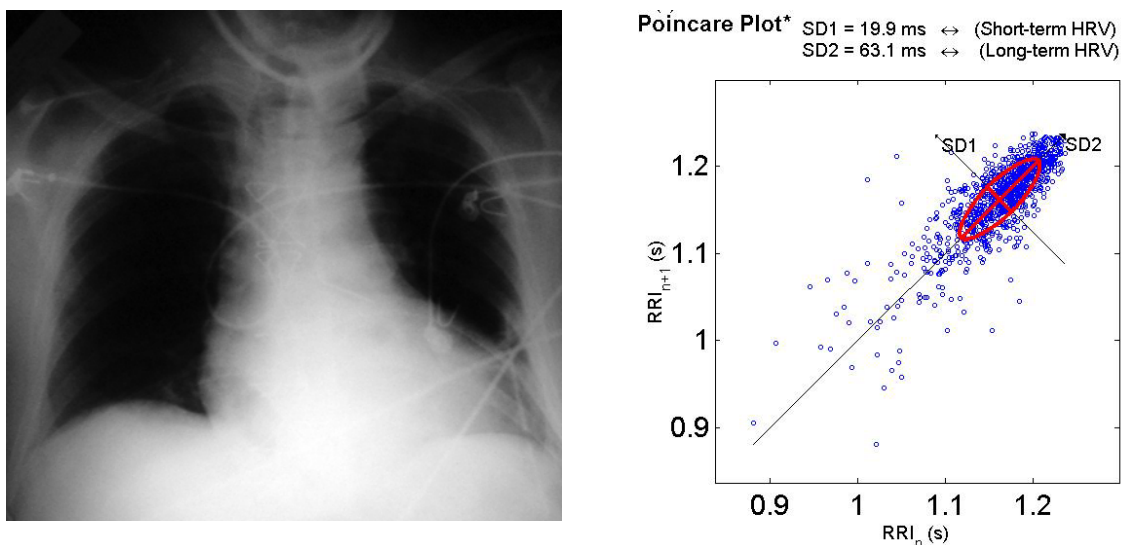


### Selected RR Interval Time Series



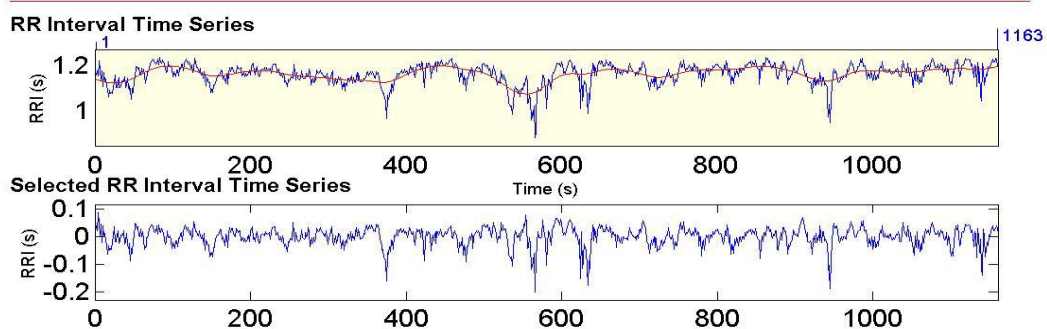
Hurst	Lyap	SD1	Tau	Tau N	DFA	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\alpha_1 / \alpha_2$
0,039	0,917	19,0	5,886	6,269	0,898	0,726	0,873	0,831

**Figura 25** - Caso ilustrativo (**Caso025**) de paciente sem infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos.



### Heart Rate Variability Analysis

PC002\_1000.dat Page 1/1



Hurst	Lyap	SD1	Tau	Tau N	DFA	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\alpha_1 / \alpha_2$
0,235	0,922	19,9	9,568	11,12	1,051	1,062	1,018	1,043

**Figura 26** - Caso ilustrativo (**Caso 002**) de paciente sem infecção pulmonar com o respectivo radiograma, mapa de Poincaré, tacograma e valores das variáveis pré-operatórias no domínio do Caos.



### Odds Ratio (IC 95%) (1ª parte)

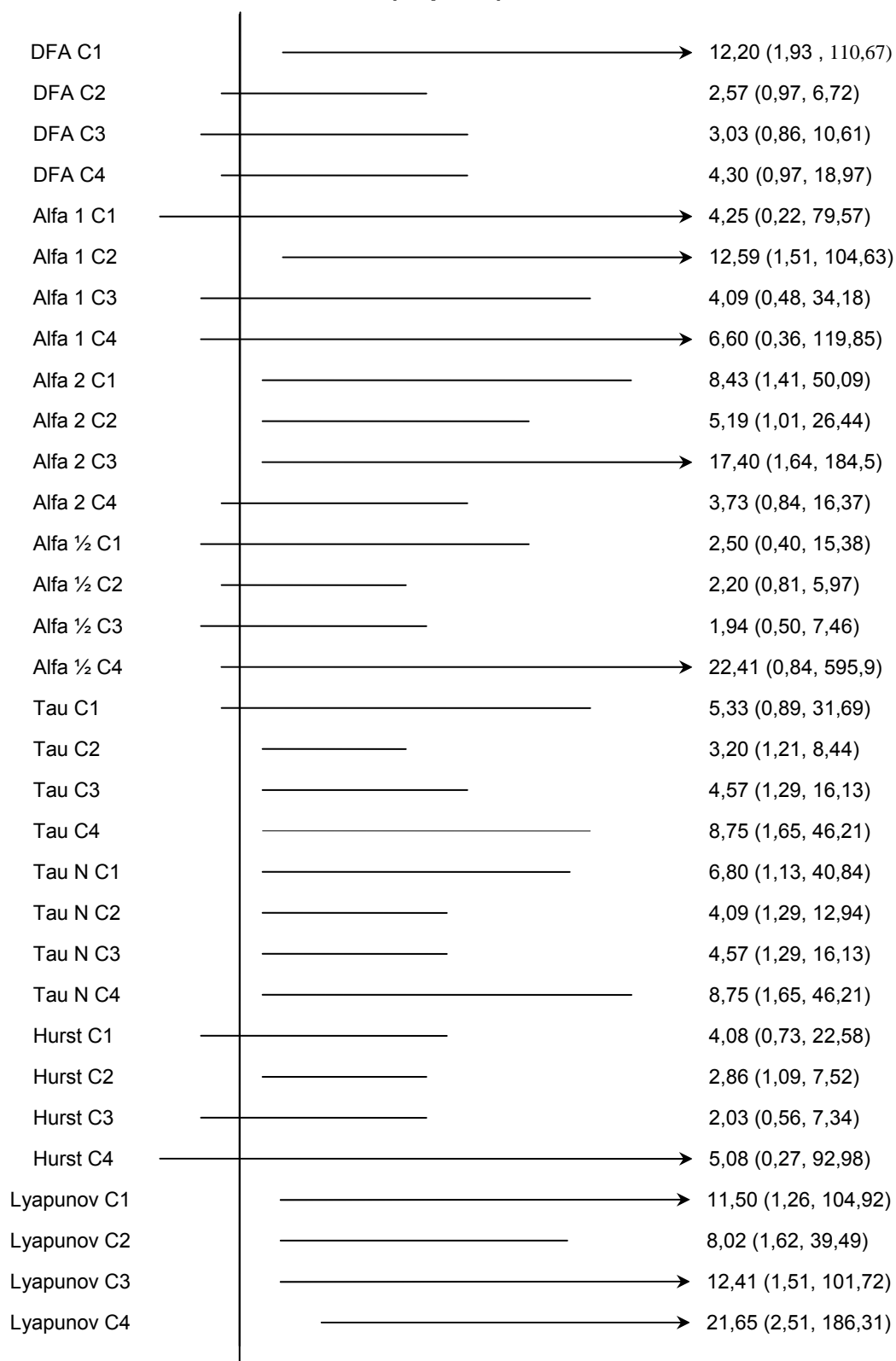


Figura 27 – Odds Ratio (Intervalo de Confiança de 95%) de variáveis da dinâmica não-linear nos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a divisão dos cenários.

### Odds Ratio (IC 95%) (2ª parte)

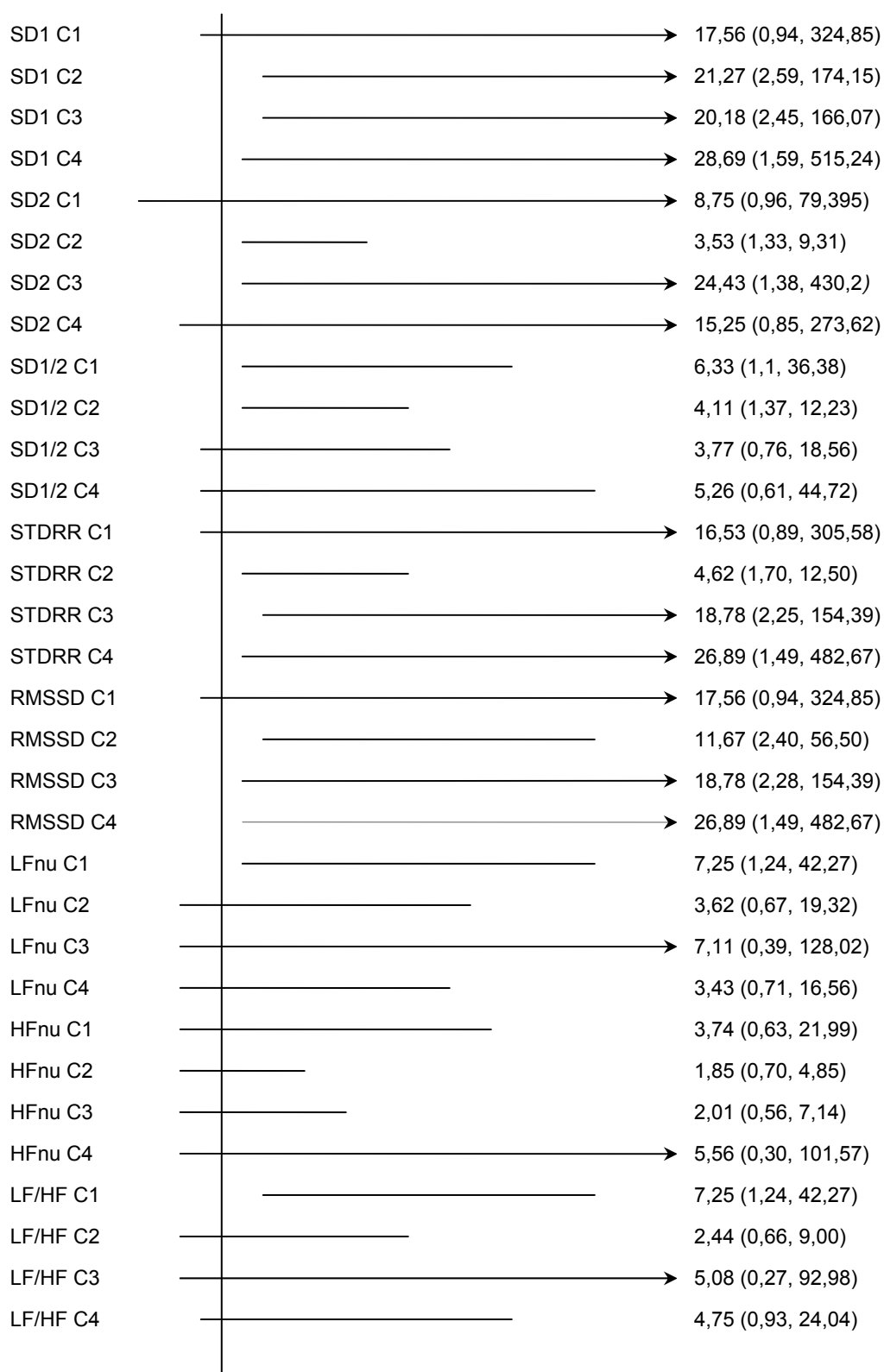


Figura 28 – Odds Ratio (Intervalo de Confiança de 95%) de variáveis da dinâmica não-linear e linear nos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a divisão dos cenários.

## 4. DISCUSSÃO

---

## **4. Discussão**

Os resultados do estudo mostram que os métodos não-lineares para avaliar a VFC podem constituir boas ferramentas de valor prognóstico para complicações em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Os métodos de dinâmica não-linear descrevem as flutuações do ritmo complexo e separam estruturas do comportamento não-linear nas séries temporais da FC com maior sucesso que os métodos clássicos do domínio do tempo e da frequência <sup>(50)</sup>.

Nahshoni e col viram que pacientes com infarto de parede anterior têm significativa maior repolarização e menor complexidade de FC que controles normais. <sup>(51)</sup> A cintilografia do sistema simpático com metaiodobenzilguanidina (MIBG) em humanos tem confirmada a presença de desnervação simpática cardíaca regional em estudos com cães e humanos no seguimento de infarto agudo do miocárdio (IAM). Uma privação no suprimento do nervo ou miocárdio simpatectomizado pode permitir o desenvolvimento de supersensibilidade simpática, que pode ser a causa de instabilidade miocárdica elétrica. Além disso, o IAM transmural altera a atividade pré-sináptica simpática e parassimpática, provavelmente por transmissão neural aferente sobre axônios localizados na área do infarto. Isto é, desnervações simpática e parassimpática eferentes podem ser produzidas em locais não-infartados para a zona de infarto. Em estudo recente de pacientes com IAM, a extensão desta desnervação autonômica regional relatou significativamente a magnitude de perda da VFC. Assim, os autores acreditam que estas medidas possam ser

uma promessa com consideração para aspectos futuros da dinâmica não-linear na avaliação do risco da morte súbita após o IAM. <sup>(51)</sup>

As análises das propriedades fractais de curto prazo da flutuação da FC pelo método DFA têm possibilitado poder prognóstico superior comparado com medidas convencionais entre pacientes com IAM e função ventricular esquerda deprimida. <sup>(52,53)</sup> No estudo TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation study) que envolveu 159 pacientes com IAM e com disfunção ventricular segmentar com escore  $< 1,2$  ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)  $< 35\%$ , o registro pelo sistema holter foi obtido 3,7 dias pós-IAM. Os pacientes foram seguidos por mais de 4 anos, havendo 45% de óbito neste período. Entre todas as variáveis analisadas, a redução do expoente de escala fractal de curto prazo (alfa 1  $< 0,85$ ) foi o melhor preditor de mortalidade (risco relativo de 3,17; IC 95% 1,96 a 5,15;  $P < 0,0001$ ) com acurácia preditiva positiva e negativa de 65% e 86%, respectivamente. Igualmente depois do ajuste para covariantes clínicas e função de VE, na análise proporcional de Cox, o decréscimo de alfa 1 foi um preditor independente de mortalidade ( $P < 0,001$ ). <sup>(54)</sup>

Pacientes com insuficiência cardíaca crônica também têm mostrado organização fractal alterada na dinâmica do batimento cardíaco <sup>(27)</sup>, e ainda mais, as propriedades de correlação fractal alteradas têm sido observadas e relatadas na mortalidade entre pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica <sup>(55)</sup>. Mais recentemente, o poder preditivo do expoente de escala de curto prazo (alfa 1) também tem sido observado em larga escala na população com insuficiência cardíaca com holter de 24 horas <sup>(56)</sup>. Em adição a essa população de pacientes com doença cardiovascular avançada, o expoente de

escala de curto prazo tem mostrado ser um poderoso preditor de mortalidade cardíaca entre a população geral de pacientes. <sup>(57)</sup>

Em adição às arritmias tratadas, a dinâmica não-linear alterada tem sido observada também antes do início espontâneo da fibrilação atrial entre os pacientes sem doença cardíaca estrutural. <sup>(10)</sup> Quando os índices de VFC foram analisados em intervalos de 20 minutos antes de 92 episódios de fibrilação atrial espontâneas e paroxísticas em 22 pacientes sem doença cardíaca estrutural, as medidas tradicionais não mostraram significantes mudanças antes do início da fibrilação atrial. Contudo, um progressivo decréscimo ocorreu em ambos na entropia aproximada e no expoente fractal de curto prazo antes do início dos episódios de fibrilação atrial, mostrando que as mudanças na complexidade e propriedades fractais precedem o início da fibrilação atrial espontânea em pacientes sem doença cardíaca estrutural. Estes valores foram também mais baixos antes do início da fibrilação atrial comparados com valores obtidos de pacientes-controle saudáveis. Os valores de entropia reduzida com indicação de maior predictabilidade na dinâmica da FC têm sido reportados também antes de episódios espontâneos de fibrilação atrial em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. <sup>(58)</sup>

Recentemente, Laitio e col (2004) reportaram que o alfa 1 reduzido é um preditor de infarto do miocárdio no pós-operatório em pacientes idosos submetidos à cirurgia de emergência de fratura de quadril. Foram avaliados 32 pacientes com idade média de 60 anos, com holter, na noite que antecedeu a cirurgia e no dia seguinte. O expoente de escala fractal de curto prazo dos intervalos RR foi coletado das 2 horas até 5 horas da manhã e das 7 horas da

manhã até meia-noite para cada paciente. O alfa 1 no pré-operatório foi significativamente menor durante a noite comparado com o do dia ( $0,92\pm 0,08$  vs.  $1,03\pm 0,06$ ,  $P=0,002$ ) nos pacientes com IAM no pós-operatório. Os resultados sugerem que o decréscimo das propriedades de correlação fractal da dinâmica da FC à noite podem identificar precocemente os pacientes com risco de apresentar isquemia miocárdica no pós-operatório de cirurgia não-vascular. <sup>(59)</sup>

Uma grande população de 446 sobreviventes do IAM com FEVE < 35%, a redução do expoente fractal de curto prazo foi a mais poderosa medida como um preditor de todas as causas de mortalidade. <sup>(52)</sup> O expoente fractal reduzido foi preditor de morte tanto causada por arritmia quanto por outras causas cardíacas. Recentemente, o poder prognóstico do índice de escala fractal de curto prazo também tem sido demonstrado entre a população geral de pacientes com IAM e variação ampla da função sistólica do VE. <sup>(60)</sup>

Diferentemente dos estudos citados acima, no nosso estudo, a curva ROC separou os pacientes com maior probabilidade de complicações no pós-operatório de revascularização do miocárdio com o cutt-off  $\geq 0,7713$  para alfa 1. Na verdade, em alguns estudos foram encontrados altos valores de alfa 1 em estágios de doença cardíaca menos grave (sem disfunção ventricular esquerda) e baixos valores de alfa 1 em pacientes com disfunção ventricular esquerda quando comparados com controles <sup>(61,62)</sup>. Uma possível explicação fisiológica para isso foi demonstrada por Tulppo e col., 2001. Eles avaliaram alfa 1 em pessoas saudáveis submetidas à infusão de drogas com efeitos simpático ou vagal. Houve decréscimo progressivo do alfa 1 com a infusão

contínua de noradrenalina de  $0,85 \pm 0,25$  a  $0,55 \pm 0,23$  ( $P < 0,01$ ).<sup>(63)</sup> Os níveis de noradrenalina plasmática são usualmente elevados na insuficiência cardíaca, o que possivelmente explica a dinâmica da FC alterada nesses pacientes.<sup>(64)</sup> Ao contrário, o bloqueio vagal com atropina aumenta o valor de alfa 1 (de  $0,82 \pm 0,22$  a  $1,24 \pm 0,41$ ;  $P < 0,05$ ).<sup>(65,66)</sup>

Em um estudo realizado por De Sousa e col., em 2006, foram comparados valores de alfa 1 e alfa 2 em 3 grupos (controle, com 27 pacientes; grupo 1, com 137 pacientes portadores de doença de Chagas com fração de ejeção do VE  $>50\%$ ; e grupo 2, com 23 pacientes portadores de doença de Chagas com fração de ejeção do VE  $<50\%$ ). Nesse estudo foi evidenciado que o alfa 1 foi significativamente mais elevado nos pacientes do grupo 1 quando comparado ao grupo controle e mais reduzido nos pacientes do grupo 2 quando comparado com o grupo controle. O alfa 2 também foi mais reduzido no grupo 2. É possível que a desnervação vagal em estágios iniciais da doença de Chagas justifique altos valores de alfa 1 e, assim como a disfunção ventricular esquerda ocorre no grupo 2, a ativação simpática poderia explicar a redução dos valores de alfa 1.<sup>(62)</sup> Com relação ao nosso estudo, os valores aumentados de alfa 1 são justificados pela presença de hipoatividade vagal da doença arterial coronária, mas sem um estímulo tão importante do sistema simpático, como nos pacientes com infarto agudo do miocárdio ou disfunção ventricular sistólica esquerda, o que possivelmente culminaria com valores reduzidos de alfa 1.

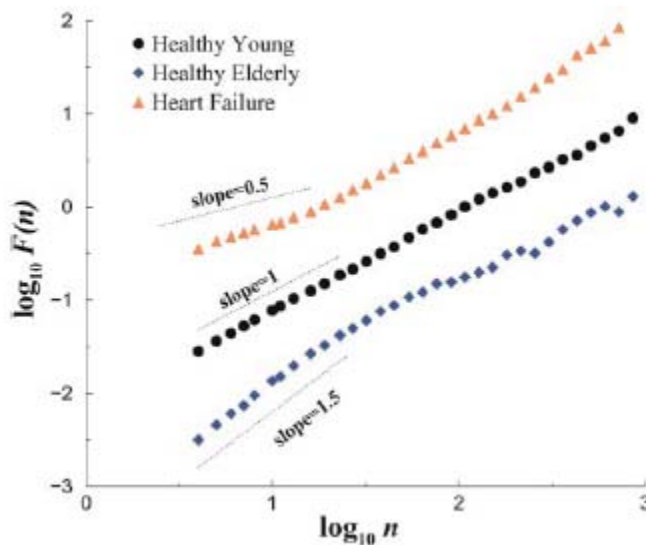
Mäkikallio e col, 1998, mostraram que esta propriedade fractal normal da dinâmica do intervalo RR é alterada em pacientes com angina do peito estável.



Eles compararam 38 pacientes consecutivos com angina estável e o grupo controle que a inclinação das propriedades de correlação das séries temporais do intervalo RR indicam uma redução na correlação fractal no primeiro grupo de pacientes. <sup>(67)</sup> Também é interessante, que mudanças similares no expoente de escala de curto prazo têm sido previamente descritas em sujeitos saudáveis idosos, comparando com sujeitos saudáveis jovens, que não apresentam tais alterações. <sup>(68)</sup>

Laitio e col (2000) estudaram 46 pacientes adultos consecutivos agendados para cirurgia de revascularização do miocárdio eletiva que foram mantidos continuamente no pós-operatório por monitorização eletrocardiográfica e o principal achado deste estudo foi que as medidas dinâmicas da VFC podem detectar comportamento de FC anormal depois da cirurgia de revascularização do miocárdio. Quase todos os pacientes mostraram dinâmica de FC “fractal-like” normal no pré-operatório (valor de escala de expoente = 1,0 e forma de cometa no gráfico de Poincaré), mas dinâmica de FC mais aleatória (reduzida propriedade de correlação alfa 1 e aumentada relação SD1/SD2) foi observada na maioria dos pacientes depois da cirurgia de revascularização do miocárdio. Além disso, os resultados recentes sugerem que mais aleatoriedade e menos comportamento de FC “fractal-like” é associado com curso clínico complicado nesta pequena amostra. <sup>(69)</sup>

Goldberger e col (2002) demonstraram a diferença nas curvas do cálculo de DFA nas pessoas jovens doentes e saudáveis e idosas saudáveis (figura abaixo). <sup>(16)</sup>



**Figura 29 -** Curvas do cálculo de DFA em pessoas doentes (vermelho) e saudáveis jovens (preto) e saudáveis idosas (azul). (Adaptado de Goldberger e col, 2002. Proc Natl Acad Sci U S A.)

Observe que, tanto os portadores de insuficiência cardíaca quanto os idosos saudáveis apresentaram alterações nas propriedades de correlação do DFA (curvas com valores próximos de 0,5 e 1,5, respectivamente).

Esse gráfico demonstra que há menos não-linearidade (menos “caos”) nas pessoas idosas saudáveis ou pessoas de qualquer idade doentes.

No nosso estudo foram encontrados valores mais elevados de alfa 2 (reduzida propriedade de correlação) e menores valores de SD1 e SD2 (forma mais aleatória) associados a complicações no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Os valores obtidos de alfa 1 não mostraram valores significativamente diferentes entre os grupos com ou sem complicações, como relatado nos estudos citados acima. Talvez tenhamos encontrado valores significantes relacionados ao alfa 2 e não ao alfa 1, porque a avaliação de maior número de

batimentos cardíacos provavelmente reflete mais fidedignamente a VFC real vigente no organismo dos pacientes 24 horas antes do procedimento cirúrgico.

Nikolopoulos e col (2003) estudaram 2 grupos de pacientes, o grupo A com 10 homens sem história prévia de coronariopatia e o grupo B com 10 homens de meia-idade portadores de doença arterial coronária sem história de infarto do miocárdio prévio. Foram avaliadas algumas medidas de dinâmica não-linear em ambos os grupos, comparando-os. A Autocorrelação foi medida e demonstrou valores tendendo a zero no gráfico mais rapidamente nos pacientes aparentemente saudáveis, devido à baixa correlação entre os intervalos RR (valores mais baixos), enquanto nos coronariopatas, a autocorrelação foi maior, demorando mais para atingir o zero no gráfico (valores mais elevados) <sup>(32)</sup>.

No nosso estudo, a Autocorrelação (Tau) separou os grupos com eventos dos sem eventos no pós-operatório, também com valores elevados para os pacientes com eventos e valores baixos para os sem eventos. Isso demonstra a maior correlação existente entre os intervalos RR nos pacientes com eventos (menor variabilidade da frequência cardíaca e, conseqüentemente, comportamento menos caótico).

Rao e Yeragani (2001) avaliaram medidas de dinâmica não-linear em 30 pacientes saudáveis controle e 36 pacientes portadores de síndrome do pânico. Foi feita a monitorização eletrocardiográfica por 256 segundos em posição deitada e em pé e um dos métodos avaliado foi o Expoente de Lyapunov. Houve decréscimo importante dos valores obtidos no cálculo do Expoente de Lyapunov nos pacientes portadores de Síndrome do Pânico,

comparando-se com o grupo controle, o que evidenciou disfunção autonômica, com perda da flexibilidade autonômica cardíaca. <sup>(70)</sup>

No presente estudo, também foi visto decréscimo significativo dos valores de Expoente de Lyapunov nos pacientes que tiveram complicações ou óbito no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Isso significa que os pacientes com maiores complicações são os com comportamento menos caótico, mais previsíveis e independentes de condições iniciais.

Natarajan e col (2004) avaliaram 30 pacientes (15 do sexo masculino) em vários estados mentais: 1) estado de repouso normal, 2) ouvindo música clássica, 3) ouvindo “rock” e 4) com estímulo de reflexologia nos pés. Foram avaliados métodos não-lineares, como Dimensão Correlação, Expoente de Lyapunov, Expoente de Hurst e Entropia aproximada nesses diferentes estados mentais. Não foi evidenciada diferença significativa entre as medidas nos vários estágios, porém houve uma tendência à menor complexidade mental demonstrada ao EEG em momentos de estímulo sonoro ou de reflexologia nos pés. <sup>(39)</sup>

No nosso estudo demonstrou-se diferença significativa apenas entre os grupos de eventos e sem eventos (cenário 2) para o Expoente de Hurst, não sendo evidenciada diferença nos outros cenários. Já os índices do Expoente de Lyapunov, como já citado, mostraram diferença significativa entre os grupos. Talvez o Expoente de Hurst, como avalia medidas de auto-similaridade a longo prazo, necessite de maior tempo de avaliação dos intervalos R-R para separar os grupos com complicações e sem complicações no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.

Wolf e col (1978) avaliaram a VFC de 73 pacientes de um total de 176 admitidos na Unidade Coronária com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. <sup>(71)</sup> Avaliaram 30 intervalos RR de cada paciente e notaram que nos pacientes com menor VFC havia um risco 3,8 vezes maior de mortalidade no período de internação. Esse trabalho foi um marco importante para sugerir que a VFC poderia ser forte e independente preditor de mortalidade no seguimento do infarto agudo do miocárdio, o que foi detectado em outros trabalhos importantes na década de 80, por meio de métodos de dinâmica linear. <sup>(22,72)</sup>

Neste trabalho, verifica-se diferença significativa nos pacientes submetidos ao estudo linear de RM SSD e STD RR com complicações e sem complicações no pós-operatório. Essa diferença não foi evidenciada no cenário 1 (morte x sobreviventes). Já o método LF nu evidenciou diferença significativa no cenário 1, mas não evidenciou diferença no restante dos cenários e o HF nu não evidenciou diferença significativa em nenhum cenário estudado. Talvez a diferença entre os grupos não tenha sido identificada porque possivelmente os métodos de dinâmica linear não traduzem a complexidade e conseqüentemente a não-linearidade vigente no organismo humano. Tem-se alguns indícios de que os métodos não-lineares possam ser mais fidedignos para detectar a perda da caoticidade, complexidade e não-linearidade dos organismos doentes.

Meyerfeldt e col testaram se as mudanças da VFC podem servir como sinais precoces de taquicardia ventricular (TV) ou não e predizer TV lenta e rápida em pacientes com um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI). Eles estudaram 1000 intervalos RR armazenados no CDI antes do início da TV (131

episódios) e durante o controle do tempo sem TV (74 séries) em 63 pacientes portadores de CDI com insuficiência cardíaca crônica. Comparando o controle e as séries de TV, o parâmetro de VFC não-linear mostrou uma significativa diferença. Parâmetros não-lineares detectaram um significativo aumento de fases curtas com baixa variabilidade antes do início da TV. Estes dados podem permitir o desenvolvimento de algoritmos em CDI automático baseados na dinâmica não-linear para prever TV antes do seu início. Além disso, eles podem melhorar as estratégias de prevenção. <sup>(73)</sup>

No presente estudo, as variáveis do domínio do caos evidenciaram diferenças entre os grupos com sua evolução avaliada no pós-operatório de cirurgia cardíaca, como o DFA,  $\alpha_2$ , Tau N, Lyapunov, com diferença significativa entre o grupo que evoluiu com óbito e o grupo que sobreviveu. Outras variáveis do domínio do caos também evidenciaram diferenças entre o grupo com maior número de complicações e o com menor número, como  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , Tau, Tau N, Hurst, Lyapunov, SD1 e SD2.

## **Conclusão**

Demonstrou-se que o estudo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da dinâmica não-linear, realizado no pré-operatório, em pacientes com indicação eletiva de cirurgia de revascularização miocárdica pode, pelo menos com auxílio de algumas das variáveis, detectar subgrupos de pacientes com alto risco de complicações pós-operatórias. A utilidade clínica dos métodos do domínio do caos (não-linear) precisa ser confirmada em estudos prospectivos com maior casuística, mas acreditamos que possa vir a ser um novo instrumento prognóstico de complicações clínicas pós-operatórias na avaliação dos pacientes que serão submetidos a operações de grande porte.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---



## **5. Referências Bibliográficas**

1. Williams GP. Chaos Theory Tamed. Joseph Henry Press Washington DC, 1997 reprinted 1999, 2001.
2. Godoy MF. Teoria do Caos Aplicada à Medicina. São José do Rio Preto, 2003. 179p; 30cm. Tese (Livre Docência) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).
3. Burggren WW, Monticino MG. Assessing physiological complexity. The Journal of Experimental Biology 208, 2005, 3221-3232.
4. Dalglish A. The relevance of non-linear mathematics (chaos theory) to the treatment of cancer, the role of the immune response and the potential for vaccines. Q J Med 1999; 92:347-359.
5. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. Lancet 1996; 347: 1312-14.
6. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. Yale J Biol Med. 2002 Sep-Dec;75(5-6):247-60.
7. Acharya UR, Kannathal N, Krishnan SM. Comprehensive analysis of cardiac health using heart rate signals. Physiol. Meas. 25 (2004) 1139-1151.
8. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in Cardiovascular disease. Indian Pacing and Electrophysiology Journal 2005, 5(3): 210-220.
9. Kurths J, Voss A, Saparin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. Chaos 1995; 5:88-94.

10. Vikman S, Mäkikallio TH, Yli-Mäyry S et al. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 100 (1999), p. 2079.
11. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiomäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36 Supl:95-9.
12. Goldberger AL. Heartbeats, Hormones, and Health. Is variability the spice of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1289-1290.
13. Pikkujämsä SM; Mäkikallio TH; Sourander LB; Räihä J; Puukka P; Skyttä J; Peng CK; Goldberger AL; Huikuri HV. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence. Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation* 1999;100:393-399.
14. Bigger JT, Steinman Jr RC, Rolnitzky LM et al. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 93 (1996), p. 2142.
15. Tuomainen P, Hartikainen J, Vanninen E, Peuhkurinen K. Warm-up phenomenon and cardiac autonomic control in patients with coronary artery disease. *Life Sci* 2005 Mar 25;76(19):2147-58.
16. Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 February 19;99(Supl 1):2466-2472.

17. Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93:1043-1065.
18. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ - Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-2.
19. Saul JP. Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *NIPS* 1990; 5: 32-7.
20. Moraes RSF, Ferlin EL. Variabilidade de la frecuencia cardíaca. Utilidad del análisis espectral para evaluar el sistema nervioso autónomo. *Rev Arg Cardiol* 1992; 60: 77-80.
21. Reis AF, Bastos BG, Mesquita EV, Romeo Filho LJM, Nóbrega ACL. Disfunção parassimpática, Variabilidade da Freqüência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 1998;70 (3).
22. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measure of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
23. Phyllis KS, Matthew SB, Robert EK, Brooke MC. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127: 1376-81.
24. Malik M, Camm J. Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-2.

25. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WB. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1117-20.
26. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio TH, Huikuri HV. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation* 2005 Jul 19; 112 (3):314-9.
27. Peng CK, Havlin S, Stanley HE et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5 (1995), p. 82.
28. Vuksanovic V, Gal V. Nonlinear and chaos characteristics of heart period time series: Healthy aging and postural change. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 121 (2005) 94-100.
29. Acharya RU, Lim CM, Joseph P. Heart rate variability analysis using correlation dimension and detrended fluctuation analysis. *ITBM-RBM* 2002; 23:333-339.
30. Vigo DE, Siri LN, de Guevara MSL, Martinez-Martinez JA, Fahrner RD, Cardinali DP, Masoli O, Guinjoan SM. Relation of Depression to Heart Rate Nonlinear Dynamics in Patients  $\geq$  60 Years of Age With Recent Unstable Angina pectoris or Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93:756-760.
31. Nishi Y, Inoue M, Tanaka T, Murai M. Analysis of Time Sequences of Explosive Volcanic Eruptions of Sakurajima. *Journal of the Physical Society of Japan* 2001; 70 (5): 1422-8.

32. Nikolopoulos S, Alexandridi A, Nikolakeas S, Manis G. Experimental analysis of heart rate variability of long-recording electrocardiograms in normal subjects and patients with coronary artery disease and normal left ventricular function. *Journal of Biomedical Informatics* 2003; 36:202-217.
33. Michalak K & Jaskowski P. Dimensional complexity of posturographic signals: II. Influence of window width on dimensional complexity estimation. *Current Topics in Biophysics* 2003; 27(1-2): 27-36.
34. Foss JM, Apkarian AV, Chialvo DR. Dynamics of pain: fractal dimension of temporal variability of spontaneous pain differentiates between pain states. *J Neurophysiol.* 2006 Feb;95 (2):730-6.
35. Kaplan I. Estimating the Hurst Exponent  
[http://www.bearcave.com/misl/misl\\_tech/wavelets/hurst/index.html](http://www.bearcave.com/misl/misl_tech/wavelets/hurst/index.html) 12/09/06.
36. DePetrillo PB, Speers A, Ruttimann UE. Determining the Hurst exponent of fractal time series and its application to electrocardiographic analysis. *Computers in Biology and Medicine* 1999; 29:393-406.
37. Sherman LD, Callaway CW, Menegazzi JJ. Ventricular fibrillation exhibits dynamical properties and self-similarity. *Resuscitation* 2000;47:163-173.
38. Das M, Gebber GL, Barman SM, Lewis CD. Fractal Properties of Sympathetic Nerve Discharge. *J Neurophysiol* 2003;89:833-40.
39. Natarajan K, Acharya U R, Alias F, Tiboleng T, Puthusserypady SK. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *Biomed Eng Online.* 2004 Mar 16;3(1):7.

40. Todder D, Bersudsky Y, Cohen H. Nonlinear analysis of RR interval in euthymic bipolar disorder. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2005(117):127-131.
41. Kikuchi A, Shimizu T, Hayashi A, Horikoshi T, Unno N, Kozuma S, Taketani Y. Nonlinear analysis of heart rate variability in normal and growth-restricted fetuses. *Early Human Development* 2006;82(4):217-26.
42. Rezek IA, Roberts SA. Stochastic complexity measures for physiological signal analysis. *IEEE T-BME* 1998; 45(9):1186-1191.
43. Acharya UR, Kannathal N, Ong Wai Sing, Luk Yi Ping and TjiLeng Chua. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *BioMedical Engineering OnLine* 2004, 3:24.
44. Kitlas A, Oczeretko E, Kowalewski M, Borowska M, Urban M. Nonlinear dynamics methods in the analysis of the heart rate variability. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku – Vol. 50, 2005 – Suppl 2 – Annales Academiae Medicae Bialostocensis* 46-47.
45. Mahon NG, Hedman AE, Padula M, Gang Y, Savelieva I, Waktare JEP, Malik MM, Huikuri HV, McKenna WJ. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy. *The European Journal of Heart Failure* 4 (2002) 151-158.
46. Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, Malliani A. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate

- variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovascular Research* 3 (1996) 441-446.
47. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Mäkikallio A, Huikuri HV, Myllylä VV. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:1008-1013.
48. Ruha A, Sallinen S, et al.. A real-time microprocessor QRS detector system with a 1-ms timing accuracy for the measurement of ambulatory HRV. *Trans Biomedical & Engineering*. 1997; 44: 159-67.
49. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2006; 38(5):887-893.
50. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Sapanin P, Osterziel KJ, Schurath R, Dietz R. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovascular Research* 31 (1996) 419-433.
51. Nahshoni E, Strasberg B, Adler E, Imbar S, Sulkes J, Weizman A. Complexity of the dynamic QT variability and RR variability in patients with acute anterior wall myocardial infarction. A novel technique using a non-linear method. *J Electrocardiol* 2004 Jul;37(3):173-9.
52. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 101 (2000), p. 47.

53. Mäkikallio TH, Seppänen T, Airaksinen KEJ et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 80 (1997), p. 779.
54. Mäkikallio TH, Hober S, Kober L, Torp-Pedersen C, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol* 83 (1999), p. 836.
55. Ho KKL, Moody GB, Peng CK et al. Predicting survival in heart failure cases and controls using fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 96 (1997), p. 842.
56. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Hintze U et al. Fractal analysis and time and frequency domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 87 (2001), p. 178.
57. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 37 (2001), p. 1395.
58. Hogue CW, Domitrovich Jr PP, Stein PK et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 98 (1998), p. 429.
59. Laitio TT, Huikuri HV, Mäkikallio TH, Jalonen J, Kentala ES, Helenius H, Pullisaar O, Hartiala J, Scheinin H. The breakdown of fractal heart rate



- dynamics predicts prolonged postoperative myocardial ischemia. *Anesth Analg*. 2004; 98:1239-44.
60. Tapanainen JM, Thomsen PE, Kober L et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 90 (2002), p. 347.
61. Huikuri HV, Mäkikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci* 2001;90:95-101.
62. De Sousa MR, Huikuri HV, Lombardi F, Perez AA, Gomes MED, Barros MVL, Barros VCV, Rocha MOC, Ribeiro ALP. Abnormalities in fractal heart rate dynamics in Chagas disease. *Ann Noninvasiva Electrocardiol* 2006;11(2):145-53.
63. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, et al. Effects of pharmacological adrenergic and vagal modulation on fractal heart rate dynamics. *Clinical Physiology* 2001;21(5):515-523.
64. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(6):1410-1420.
65. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 274: H424-H429.
66. Perkiomaki JS, Zareba W, Badilini F, et al. Influence of atropine on fractal and complexity measures of heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7(4):326-331.

67. Mäkikallio TH, Ristimäe T, Aeraksinen KEJ, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol* 1998;81:27-31.
68. Iyengar N, Peng CK, Morin R, Goldberger AL, Lipsitz LA. Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol* 1996;271:R1078-R1084.
69. Laitio T, Huikuri H, Kentala E, Makikällio TH, Jalonen JR, Helenius H, Sariola-Heinonen K, Yli-Mäyry S, Scheinin H. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology*: Volume 93(1) July 2000; p69-80.
70. Rao RKA , Yeragani VK. Decreased chaos and increased nonlinearity of heart rate time series in patients with panic disorder. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 88Z 2001;99–108.
71. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
72. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Multicenter Post-Infarction Research Group. *Am J Cardiol* 1987;59:256-62.
73. Meyerfeldt U, Wessel N, Schutt H, Selbig D, Schumann A, Voss A, Kurths J, Ziehmann C, Dietz R, Schirdewan A. Heart rate variability

before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. *Int J Cardiol* 2002 Aug;84(2-3):141-51.



## **6. APÊNDICE**

Apêndice 1. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido utilizado no estudo.

### **Termo de consentimento Livre e Esclarecido**

Você foi admitido neste hospital para realizar uma cirurgia no coração. Como parte dos exames pré-operatórios de rotina, você terá que fazer exames para avaliar como está o seu coração, que servem para prepará-lo para a cirurgia. Durante a cirurgia e assim que você chega na UTI, você estará respirando com a ajuda de um aparelho, que será retirado assim que a anestesia passar. Nós queremos fazer uma pesquisa intitulada “Variabilidade da frequência cardíaca no Domínio do Caos como preditora de morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio”. Nela, iremos medir os batimentos do coração, que serão utilizados em cálculos matemáticos. O procedimento utilizado não apresenta nenhum risco, pois é muito parecido com a realização do eletrocardiograma comum.

Se você concordar ou não em participar dessa pesquisa, não mudará ou prejudicará o diagnóstico e o tratamento da sua doença do coração e não terá que fazer nenhuma outra coisa, além disso. Concordando com a participação, poderemos ter a oportunidade de estudar melhor seu coração e de muitos outros que estão nas mesmas condições que você.

O seu nome em nenhum momento será divulgado, para o seu próprio conforto, mas os dados serão publicados em conjunto.

Caso tenha questões sobre esse acordo ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida, por gentileza, entre em contato com Dra. Isabela Thomaz Takakura, CREMESP 95728, responsável pela pesquisa, no telefone 2105000 ramal 1358.

Paciente (nome): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha (nome): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

São José do Rio Preto, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, 2004.