



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

---

**Ana Carolina Brecher de Souza**

**A Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua Importância  
Diagnóstica e Prognóstica em Pacientes Pré-Transplantes de  
Fígado ou Rim**

**São José do Rio Preto  
2019**

**Ana Carolina Brecher de Souza**

**A Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua Importância  
Diagnóstica e Prognóstica em Pacientes Pré-Transplantes de  
Fígado ou Rim**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, para obtenção do Título de Mestre. *Área de Concentração*: Processo do Trabalho em Saúde. *Linha de pesquisa*: Processo do Cuidar nos Ciclos de Vida (PCCV). *Grupo de Pesquisa*: Núcleo Transdisciplinar para o Estudo do Caos e da Complexidade (NUTECC).

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy  
Coorientadora: Profa. Dra. Michele Lima Gregório

**São José do Rio Preto  
2019**

## Ficha Catalográfica

De Souza, Ana Carolina Brecher

A variabilidade da frequência cardíaca e sua importância diagnóstica e prognóstica em pacientes pré-transplantes de fígado ou rim / Ana Carolina Brecher de Souza.

São José do Rio Preto; 2019.

77 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Área de Concentração: Processo de Trabalho em Saúde

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar nos Ciclos de Vida (PCCV).

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Transplante; 2. Fígado; 3. Rim; 4. Variabilidade da Frequência Cardíaca; 5. Domínio Linear; 6. Domínio não Linear.

## BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy  
FAMERP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiana Assad Domingos Theodoropoulos  
UNILAGO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Claudia Bernardi Cesarino  
FAMERP

---

Prof. Dr. Luiz Flavio Franqueiro  
UNIVERSIDADE BRASIL

São José do Rio Preto, 30/07/2019

## SUMÁRIO

<b>Dedicatória.....</b>	<b>i</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>ii</b>
<b>Epígrafe.....</b>	<b>iii</b>
<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>iv</b>
<b>Lista de Quadros e Tabelas.....</b>	<b>v</b>
<b>Lista de Abreviaturas.....</b>	<b>vii</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>x</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>xi</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>xii</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>01</b>
<b>1.1. Transplante Hepático.....</b>	<b>03</b>
<b>1.2. Transplante Renal.....</b>	<b>04</b>
<b>1.3. A Variabilidade da Frequência Cardíaca.....</b>	<b>06</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Metodologia.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Critérios de Inclusão.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2. Hipótese.....</b>	<b>18</b>
<b>3.3. Aspectos Éticos.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4. Análise Estatística.....</b>	<b>19</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>5. Discussão.....</b>	<b>28</b>
<b>6. Considerações Finais.....</b>	<b>35</b>
<b>Referências.....</b>	<b>37</b>
<b>Anexo.....</b>	<b>42</b>
<b>Apêndice.....</b>	<b>46</b>
<b>Manuscrito.....</b>	<b>49</b>

## DEDICATÓRIA

**Aos pacientes,**

Que se dispuseram a participar deste estudo, mesmo estando na ansiedade da cirurgia mais importante de suas vidas.

**Aos meus pais,**

Que, mesmo distantes geograficamente, nunca deixaram de me incentivar, amar e inspirar a concluir esta etapa.

**Ao meu filho,**

Que, mesmo antes de nascer, me ensinou sobre amar e que sempre posso buscar a evolução em todos os aspectos da vida.

## **AGRADECIMENTOS**

### **Às minhas irmãs,**

Por sempre me apoiarem, inspirarem e principalmente por não me deixarem desistir de lutar para ser alguém melhor.

### **Ao meu esposo,**

Por sempre me auxiliar em todo o processo desta pesquisa, pelo amor, apoio e carinho nesta caminhada.

### **Aos nefrologistas e hepatologistas transplantadores,**

Por acreditarem nesta pesquisa e sempre me auxiliarem a aprimorar tudo o que envolveu este processo.

### **Aos residentes de Nefrologia, Cirurgia Geral e Urologia,**

Por terem a disposição e o interesse em me avisar quando ia ocorrer um transplante.

### **Aos funcionários do 8º andar do Hospital de Base,**

Por terem o interesse em me avisar quando haveria um transplante e auxiliar na coleta dos dados.

### **Ao meu orientador e minha coorientadora,**

Por acreditarem na minha capacidade, confiarem a mim esta pesquisa. Por todo o auxílio e companheirismo neste processo.

### **Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da FAMERP: Coordenação, Professores e Funcionários,**

Por proporcionarem a oportunidade desenvolver este projeto e por oferecerem o ensino e o crescimento profissional neste processo.

## EPÍGRAFE

*“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”*

*Maria Júlia Paes da Silva*



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** (a) Tacograma de um indivíduo saudável durante o período do sono (com 512 batimentos) em (b) espectro paramétrico AR correspondente (obtido a partir das equações de Yule-Walker com resolução através do algoritmo de Durbin-Levinson) e decomposição automática do espectro nas componentes VLF, LF (marcada a cinza escuro) e HF (marcada a cinza claro). (A. Leite, M.E. Silva, A.P. Rocha. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis, doentes com insuficiência cardíaca e doentes transplantados. 2013, 9 (4); 54-63)..... 09

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 01.</b> Descrições das complicações pós-transplante Renal .....	<b>05</b>
<b>Quadro 02.</b> Definição dos índices do domínio do tempo da VFC.....	<b>08</b>
<b>Tabela 01.</b> Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio do tempo entre Pacientes Pré-Transplante de Fígado e Rim .....	<b>21</b>
<b>Tabela 02.</b> Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio da frequência entre Pacientes Pré-Transplante de Fígado e Rim .....	<b>22</b>
<b>Tabela 03.</b> Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca no domínio do caos (não-linear).....	<b>23</b>
<b>Tabela 04.</b> Distribuição dos diagnósticos de base dos pacientes pré-transplante hepático.....	<b>24</b>
<b>Tabela 05.</b> Distribuição das comorbidades dos pacientes pré-transplante hepático .....	<b>24</b>
<b>Tabela 06.</b> Distribuição do MELD (Model for End-Stage Liver Disease) dos pacientes pré transplante hepático.....	<b>24</b>
<b>Tabela 07.</b> Distribuição do tempo de permanência na UTI dos pacientes submetidos ao transplante hepático .....	<b>25</b>
<b>Tabela 08.</b> Distribuição da idade do doador órgão dos pacientes submetidos ao transplante hepático .....	<b>25</b>
<b>Tabela 09.</b> Análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório do transplante hepático .....	<b>25</b>
<b>Tabela 10.</b> Causas dos óbitos durante o período de 30 dias após o transplante hepático .....	<b>25</b>
<b>Tabela 11.</b> Distribuição dos diagnósticos de base dos pacientes pré-transplante renal portadores de Doença Renal Crônica (DRC).....	<b>25</b>
<b>Tabela 12.</b> Distribuição das comorbidades dos pacientes pré transplante renal portadores de DRC .....	<b>26</b>
<b>Tabela 13.</b> Distribuição dos tipos de doadores renais, dentro dos critérios definidos na portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009.....	<b>26</b>
<b>Tabela 14.</b> Distribuição do painel imunológico de pacientes pré-transplante renal portadores de DRC .....	<b>26</b>
<b>Tabela 15.</b> Distribuição do imunossupressor de indução utilizado no pré-operatório dos pacientes submetidos ao transplante renal portadores de DRC .....	<b>27</b>

<b>Tabela 16.</b> Tempo de isquemia fria do órgão dos pacientes submetidos ao transplante renal portadores de DRC .....	27
<b>Tabela 17.</b> Quantidade de dias em que os pacientes submetidos ao transplante renal permaneceram em DGF (Delayed Graft Function).....	27
<b>Tabela 18.</b> Sobrevida do enxerto dos pacientes submetidos ao transplante renal em até 3 meses .....	27
<b>Tabela 19.</b> Análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório do transplante renal .....	28
<b>Tabela 20.</b> Principais variáveis da VFC em casos ilustrativos para comparação dos valores de um paciente que foi a óbito pós-transplante hepático e um caso que estava vivo em até 30 dias pós-operatório, além da comparação das variáveis de um paciente que perdeu o enxerto após o transplante renal em até 03 meses de seguimento e um caso de rim funcionante no mesmo período.....	28
<b>Tabela 21.</b> A média e desvio padrão dos valores obtidos das variáveis do domínio do tempo e da frequência, comparados aos valores descritos no Guideline (A. John Camm et al, 1996) para população saudável .....	30
<b>Manuscrito</b>	
<b>Tabela 01.</b> Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio do tempo e da frequência entre Pacientes Pré-Transplante de Fígado e Rim – resultados com valor estatístico significativo .....	55
<b>Tabela 02.</b> Análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório do transplante hepático.....	56
<b>Tabela 03.</b> Sobrevida do enxerto dos pacientes submetidos ao transplante renal em até 03 meses.....	56
<b>Tabela 04.</b> Principais variáveis da VFC em casos ilustrativos para comparação dos valores de um paciente que foi a óbito pós-transplante hepático e um caso que estava vivo em até 30 dias pós-operatório, além da comparação das variáveis de um paciente que perdeu o enxerto após o transplante renal em até 03 meses de seguimento e um caso de rim funcionante no mesmo período.....	56
<b>Tabela 05.</b> A média e desvio padrão dos valores obtidos das variáveis do domínio do tempo e da frequência, comparados aos valores descritos no Guideline (A. John Camm et al, 1996) para população saudável .....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALD — Infecção Hepática Alcólica ou *Alcoholic Liver Disease*

APEN — Entropia Aproximada

D2 — Indicador da análise não linear com cálculo matemático baseado na Teoria do Caos. Representa a dinâmica de interação do organismo ao ambiente, ou seja, a adaptação do organismo

DFA — Análise de Flutuações Depuradas de Tendência

DGF — Função Tardia do Enxerto ou *Delayed Graft Function*

DRC — Doença Renal Crônica

FC — Frequência Cardíaca

FD — Dimensão Fractal

HCC — Hepatocarcinoma

HE — Expoente de Hurst

HF % — componente de alta frequência (em %)

HF (Hz) — componente de alta frequência (em hertz)

HF (ms<sup>2</sup>) — componente de alta frequência (em ms<sup>2</sup>)

HF nu — componente de alta frequência (em unidades normalizadas)

HLA — Antígeno Leucocitário Humano

HR — *Heart Rate*

HRV — *Heart Rate Variability*

HRVTRI — Índice Triangular

Hz — Hertz

ICC — Insuficiência Cardíaca Crônica

IRC — Insuficiência Renal Crônica

LE — Expoente de Lyapunov

LF % — componente de baixa frequência (em %)

LF (Hz) — componente de baixa frequência (em hertz)

LF ( $\text{ms}^2$ ) — componente de baixa frequência (em  $\text{ms}^2$ )

LF nu — componente de baixa frequência (em unidades normalizadas)

LF/HF — relação LF/HF

MELD — Modelo para Doença Hepática Terminal ou Model for End-stage Liver Disease

MS — milissegundos

MSE — Entropia multiescalar

NN50 — Quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais sucessivos superior a 50 milissegundos

PNN50 — Proporção resultante da divisão da quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais sucessivos superior a 50 milissegundos pela quantidade de intervalos entre batimentos normais sucessivos

RMSSD — Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas entre intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado.

RR — Intervalo entre dois batimentos cardíacos consecutivos

SAMPEN — Entropia amostral

SD1 — Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR)

SD2 — Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua)

SDANN — Desvio-padrão do intervalo médio entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos em curto período (geralmente 5 minutos)

SDNN — Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos

SDNNi — Média do desvio padrão dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de 5 minutos

SNA — Sistema Nervoso Autonomo

TINN — Interpolação triangular dos intervalos entre batimentos normais

TOTAL POWER ( $\text{MS}^2$ ) — Potência total (em  $\text{ms}^2$ )

UTI — Unidade de Terapia Intensiva

VFC — Variabilidade da Frequência Cardíaca

VHC — Vírus da Hepatite C

VLF % — frequência muito baixa (em  $\text{ms}^2$ )

VLf (Hz) — frequência muito baixa (em hertz)

VLf ( $\text{ms}^2$ ) — frequência muito baixa (em  $\text{ms}^2$ )

VLf — Frequência muito baixa

## RESUMO

O transplante de órgãos tem se tornado tratamento de ampla aplicação em pacientes crônicos com estado avançado de insuficiência hepática ou renal. Sendo ambos os órgãos interligados e dependentes do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), torna-se possível sua integração com o sistema cardiovascular via análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). A VFC vem se revelando uma ferramenta eficaz para avaliar o estado homeostático do paciente e ainda prever complicações. **Objetivos:** Avaliar comparativamente, nos diferentes domínios, a VFC em pacientes pré-transplante de fígado ou rim. Relacionar os resultados da análise de VFC, com evolução clínica, em termos de intercorrências, durante o período de até 30 dias de pós-operatório. **Método:** Para análise da VFC foi utilizado um registro eletrocardiográfico por 20 minutos com *Polar Advanced RS800CX*. Foram 16 pacientes no pré-transplante de fígado e 24 no pré-transplante renal. Os dados foram filtrados e aplicados com o Software *Kubios HRV Analysis*. Foram selecionadas as variáveis no domínio tempo, frequência e não linear. Foi realizado levantamento de dados clínicos no processo de transplante e as intercorrências até 30 dias de pós-operatório. Para o grupo de transplante renal, a função do órgão foi avaliada até três meses. **Resultados:** Constatada diferença significativa entre os grupos fígado versus rim, no domínio do tempo [HR ( $68,8 \pm 16,9$ ;  $80,8 \pm 17,9$ );  $P = 0,0421$ ] e no domínio da frequência [LFnu ( $57,8 \pm 19,1$ ;  $72,7 \pm 15,3$ ;  $P = 0,0101$ ), HFnu ( $42,0 \pm 19,1$ ;  $27,1 \pm 15,3$ ;  $P = 0,0098$ ) e LF/HF ( $2,0 \pm 1,8$ ;  $4,1 \pm 3,4$ ;  $P = 0,0113$ )], respectivamente. No transplante hepático 37,5% tinham como diagnóstico de base a Cirrose por Infecção Hepática Alcoólica (ALD), e como comorbidade, 37,5% eram diabéticos. Quanto ao cálculo do Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD), 75% apresentaram menor que 20. No período de 30 dias após o transplante hepático, 31,2% foram a óbito; neste mesmo período ocorreu um retransplante. Nos pacientes do transplante renal, 66,6% tinham hipertensão arterial sistêmica como comorbidade. Após três meses de transplante, 12,5% tiveram perda do enxerto. **Conclusão:** A VFC é importante instrumento para avaliar a função autonômica, tendo resultados que demonstram a gravidade da doença, com disfunção autonômica global. Na comparação intergrupos os pacientes nefropatas tinham maior atuação do sistema simpático e menor VFC que os pacientes hepatopatas. Os resultados sugerem que a VFC pode ser utilizada como marcador de risco e preditor de complicações no pós transplante de fígado ou rim.

**Descritores:** Transplante, Fígado, Rim, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Domínio Linear, Domínio não Linear, Sistema Nervoso Autônomo.

## ABSTRACT

Organ transplantation has become a widely used treatment in chronic patients with advanced liver or kidney failure. As both organs are interconnected and dependent on the Autonomic Nervous System (ANS), their integration with the cardiovascular system becomes possible through analysis of Heart Rate Variability (HRV). HRV is proving to be an effective tool for assessing the patient's homeostatic state and predicting complications. **Objectives:** To compare HRV comparatively in different domains before liver or kidney transplantation. Relate the results of HRV analysis with clinical evolution in terms of complications up to 30 days postoperatively. **Method:** HRV analysis was performed using an electrocardiographic record for 20 minutes with Polar Advanced RS800CX. There were 16 patients before liver transplantation and 24 patients before renal transplantation. Data were filtered and applied with Kubios HRV Analysis Software. The variables in the time, frequency and nonlinear domain were selected. Clinical data were collected in the transplantation process and complications up to 30 days postoperatively. For the kidney transplant group, organ function was assessed for up to three months. **Results:** Significant time-domain difference was found between liver versus kidney groups [HR ( $68.8 \pm 16.9$ ;  $80.8 \pm 17.9$ );  $P = 0.0421$ ] and in the frequency domain [LFnu ( $57.8 \pm 19.1$ ;  $72.7 \pm 15.3$ ;  $P = 0.0101$ ), HFnu ( $42.0 \pm 19.1$ ;  $27.1 \pm 15.3$ ;  $P = 0.0098$ ) and LF / HF ( $2.0 \pm 1.8$ ;  $4.1 \pm 3.4$ ;  $P = 0.0113$ )], respectively. In liver transplantation 37.5% were diagnosed with Cirrhosis due to Alcoholic Liver Infection (ALD), and as comorbidity, 37.5% were diabetic. Regarding the calculation of the Terminal Liver Disease Model (MELD), 75% were less than 20. Within 30 days after liver transplantation, 31.2% died; during this same period a retransplantation occurred. In renal transplant patients, 66.6% had systemic arterial hypertension as comorbidity. After three months of transplantation, 12.5% had graft loss. **Conclusion:** HRV is an important instrument to assess autonomic function with results that demonstrate the severity of the disease with global autonomic dysfunction. In the intergroup comparison nephropathic patients had higher sympathetic system performance and lower HRV than hepatopathic patients. The results suggest that HRV can be used as a risk marker and predictor of complications after liver or kidney transplantation.

**Descriptors:** Transplantation, Kidney, Liver, Heart Rate Variability, Linear Domain, Nonlinear Domain, Autonomic Nervous System.



## RESUMÉN

El trasplante de órganos se ha convertido en un tratamiento ampliamente utilizado en pacientes crónicos con insuficiencia renal o hepática avanzada. Al estar tanto interconectados como dependientes del Sistema Nervioso Autónomo (ANS), es posible integrarlo con el sistema cardiovascular a través del análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (HRV). La HRV ha demostrado ser una herramienta eficaz para evaluar el estado homeostático del paciente y predecir complicaciones. **Objetivos:** Evaluar la HRV en pacientes con trasplante de hígado o riñón en los diferentes dominios. Relacionar los resultados del análisis HRV, con la evolución clínica, en términos de interurrencias, durante el período hasta 30 días postoperatorios. **Método:** Para el análisis de HRV, se utilizó un registro electrocardiográfico durante 20 minutos con Polar Advanced RS800CX. Hubo 16 pacientes en el pre-trasplante de hígado y 24 en el trasplante pre-renal. Los datos se filtraron y se aplicaron con el software de análisis Kubios HRV. Se seleccionaron variables de tiempo, frecuencia y no lineales. Se realizó una recolección de datos clínicos en el proceso de trasplante y las interurrencias hasta 30 días postoperatorios. Para el grupo de trasplante renal, la función del órgano se evaluó hasta tres meses. **Resultados:** Se encontró una diferencia significativa entre los grupos de hígado y riñón en el dominio del tiempo [HR ( $68.8 \pm 16.9$ ,  $80.8 \pm 17.9$ );  $P = 0.0421$ ] y en el dominio de la frecuencia [LFnu ( $57.8 \pm 19.1$ ,  $72.7 \pm 15.3$ ,  $P = 0.0101$ ), HFnu ( $42.0 \pm 19.1$ ,  $27.1 \pm 15.3$ ,  $P = 0.0098$ ) y LF / HF ( $2.0 \pm 1.8$ ,  $4.1 \pm 3.4$ ,  $P = 0.0113$ ), respectivamente. En el trasplante hepático, el 37,5% tenía un diagnóstico basal de cirrosis debida a enfermedad hepática alcohólica (ALD) y, como comorbilidad, el 37,5% era diabético. Con respecto al cálculo del Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD), el 75% presentó menos de 20. Dentro de los 30 días posteriores al trasplante de hígado, el 31,2% falleció; En este mismo período se produjo un trasplante. En pacientes con trasplante renal, el 66,6% tenía hipertensión arterial sistémica como comorbilidad. Después de tres meses de trasplante, el 12,5% tenía pérdida de injerto. **Conclusión:** HRV es un instrumento importante para evaluar la función autónoma, con resultados que demuestran la gravedad de la enfermedad, con disfunción autonómica global. En la comparación intergrupar, los pacientes nefropáticos tuvieron un mayor rendimiento del sistema simpático y menor VFC que los pacientes con enfermedad hepática. Los resultados sugieren que la HRV se puede utilizar como un marcador de riesgo y un predictor de complicaciones después del trasplante de hígado o riñón.

**Descriptores:** Trasplante, Hígado, Riñón, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Dominio Lineal, Dominio no Lineal, Sistema Nervioso Autónomo.

# INTRODUÇÃO

## **1. INTRODUÇÃO**

O transplante renal teve seu início no começo do século XX, por meio de estudos com animais realizados por Alex Carrel. Após vários estudos com tentativas de transplantes sem sucesso, houve um marco na história do transplante. Em 23 de dezembro de 1954, Joseph Murray realizou o transplante renal entre irmãos gêmeos idênticos e contornou o maior impasse até então, a rejeição. O sucesso deste transplante incentivou os cientistas a buscar novas alternativas que pudessem diminuir as chances de rejeição sendo que, inicialmente, foi utilizada a radiação como forma imunossupressora.<sup>1</sup>

Posteriormente começou-se a melhorar e aplicar drogas imunossupressoras o que proporcionou melhores resultados. O transplante de rim a partir de então considerado o melhor tratamento para pacientes em insuficiência renal crônica, vem se destacando como tendo a melhor relação custo-benefício se comparado a tratamentos dialíticos.<sup>1</sup>

Foi nos Estados Unidos em 1963 que ocorreu o primeiro transplante de fígado, sendo atualmente considerado como uma das cirurgias mais complexas, pois nenhuma outra influência no funcionamento de tantos outros sistemas do organismo. Este procedimento tem evoluído, tornando-se a melhor opção terapêutica no tratamento de algumas hepatopatias avançadas.<sup>2</sup>

No Brasil a história dos transplantes de órgãos se iniciou com transplante renal em 1964, seguido de transplante de coração, fígado, intestino e pâncreas no ano de 1968. Porém os resultados desesperançaram as equipes envolvidas, e no início da década de 70 o programa de transplante foi suspenso se mantendo somente o renal. No início dos anos 80 foi introduzida a ciclosporina como droga imunossupressora no pós-transplante renal, o que trouxe melhores resultados, e assim o programa de transplante de órgãos no Brasil foi reestabelecido, a partir de então transplantando-se coração, fígado, pâncreas e pulmão.<sup>3</sup>

De acordo com a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos no ano de 2017 em relação a 2016, houve aumento do transplante renal (7,5%), hepático (12,1%), cardíaco (6,4%) e pulmonar (21,7%), e diminuição do transplante pancreático (17%). Quando se avalia os últimos dez anos observa-se aumento de 71% no transplante renal, 85% no hepático. O transplante renal com doador falecido continua aumentando (11,6%) e o com doador vivo diminuindo (6,8%). No ano de 2017 foram realizados no Brasil 5.929 transplantes renais e 2.109 transplantes hepáticos.<sup>4</sup>

Ao contrário do transplante renal o transplante hepático com doador vivo cresceu 15,9% nesse ano, correspondendo a 8,6% dos transplantes (0,9 por milhão de população). No Brasil foram realizados 1.927 transplantes hepáticos com doador falecido em 2017.<sup>4</sup>

## **1.1. Transplante Hepático**

Para pacientes portadores de cirrose hepática descompensada, hepatite fulminante ou com carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão, o transplante hepático com doador falecido vem se destacando como melhor opção de tratamento. Principalmente pelo aprimoramento das técnicas cirúrgicas, o avanço nos tratamentos infecciosos e na terapia imunossupressora.<sup>2</sup>

O transplantado hepático está sujeito a complicações principalmente biliares, vasculares e disfunção primária. As intercorrências biliares podem levar a perda do enxerto e acometem de 10 a 30% dos transplantados, sendo ainda um desafio a ser melhorado. A trombose de artéria hepática tem sido citada como principal complicação vascular e está ligada a incidência de falência do enxerto e mortalidade de receptores, que juntamente com a disfunção primária são as mais relevantes indicações de retransplante. A trombose da artéria hepática precoce causa isquemia do enxerto e necrose, e tardiamente leva a sepse e complicações biliares.<sup>5</sup>

Foi levantado em um estudo de meta análise que pacientes com cirrose hepática por esteatose não alcoólica apresentam maior risco de doenças e complicações cardiovasculares após o transplante hepático, se comparados com outras etiologias. Neste estudo 21% dos pacientes tiveram um aumento significativo na mortalidade em consequência de complicações cardiovasculares.<sup>6</sup>

As doenças cardiovasculares são importantes e pontualmente determinantes na sobrevida de pacientes transplantados, assim como no funcionamento adequado do enxerto. Além das doenças cardíacas já existentes no paciente no momento do transplante, há também os efeitos colaterais dos imunossupressores que podem levar a progressão da doença, sendo imprescindível a investigação detalhada de doenças cardíacas no pré e pós-transplante, com utilização inclusive de angiografia coronariana.<sup>7</sup>

Os sistemas hepático e renal são essenciais para o funcionamento fisiológico do corpo humano. O fígado realiza mediação da circulação esplâncnica e a sistêmica, mantendo assim a homeostase metabólica humana, pois faz o processamento de lipídios, proteínas, carboidratos e vitaminas. Assim ocorre a sintetização de proteínas plasmáticas e degradação das substâncias tóxicas. Já o rim faz a excreção dos produtos tóxicos do metabolismo através de filtração glomerular, regulando o equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico do organismo e funcionando também como órgão endócrino, pois secreta hormônios como a eritropoietina, renina e prostaglandinas.<sup>8</sup>

## **1.2. Transplante renal**

O transplante renal é o tratamento de melhor escolha para pacientes que já estão em tratamento dialítico. Quando se trata de um transplante com doador falecido, a cirurgia é realizada em condições de urgência. De acordo com dados da literatura, a mortalidade cirúrgica é de 1 a 4%, podendo ter um aumento neste dado quando se trata de paciente idoso e/ou diabético.<sup>9</sup>

Paciente submetido ao transplante renal está sujeito a complicações cirúrgicas e clínicas, descritas no Quadro 01.<sup>10</sup>

**Quadro 01 – Descrições das complicações pós-transplante Renal**

Complicações cirúrgicas		Complicações clínicas	
<b><u>Vasculares</u></b>	Interrupções do fluxo vascular arterial ou venoso do enxerto, trombose ou estenose nas linhas de suturas vasculares	<b><u>Rejeição Hiperaguda, aguda e crônica</u></b>	Na rejeição hiperaguda há o desenvolvimento de anticorpos anti-Antígenos Leucocitário Humano (HLA) e na aguda e crônica há uma relação com os mecanismos humoral e celular.
<b><u>Urológicas</u></b>	Obstrução uretral, fístulas e hematórias	<b><u>Infecções</u></b>	Bacterianas, virais, fúngicas, protozoários entre outras.
<b><u>Coleções</u></b>	Infectadas e não infectadas	<b><u>Metabólicas</u></b>	Obesidade, dislipidemias, diabetes méllitus, disfunção óssea.
		<b><u>Cardiovasculares</u></b>	Cardiopatia isquêmica e hipertensão arterial.
		<b><u>Outras</u></b>	Ausência de função do enxerto. Nefrotoxicidade.

Quadro baseado em: Tizo JM, Macedo LC. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. Rev. UNINGÁ Rev. 2015; 24(1): 62-70.

As altas taxas de mortalidade de pacientes com doença renal crônica na hemodiálise estão estritamente associadas a doenças cardiovasculares. Dentre elas a doença arterial coronariana, hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e arritmias se destacam. O desenvolvimento de tais doenças está ligado a disfunção autonômica que se evidencia pela variabilidade da frequência cardíaca, a diminuição da variabilidade representando risco de mortalidade.<sup>11</sup>

O banco de dados da nefrologia dos Estados Unidos da América publicou os dados com as principais causas de óbito entre os pacientes com insuficiência renal crônica em estágio final. As doenças cardiovasculares contribuem para mais da metade das mortes neste grupo de pacientes. Na divisão por categorias a mais incidente foram as arritmias e paradas cardíacas (38,7%), seguida de má adesão ao tratamento dialítico, septicemia, infarto agudo do miocárdio, e outras causas com menores incidências.<sup>12</sup>

### 1.3. A Variabilidade da Frequência Cardíaca

O sistema cardiovascular é controlado parcialmente pelo sistema autônomo (SNA), o qual fornece nervos aferentes e eferentes, como terminações simpáticas no miocárdio ventricular atrial e parassimpáticas no nódulo sinusal e atrioventricular. Este sistema autônomo está totalmente relacionado à frequência cardíaca (FC) assim como com a atividade reflexa barorreceptora. Por efeito dos impulsos aferentes as respostas simpáticas e parassimpáticas são criadas produzindo a chamada Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), e isto ocorre por meio de um sistema complexo de estímulo e inibição. Quando ocorre a inibição vagal, há maior atividade simpática e menor parassimpática, com consequente aumento da FC. Já a redução da FC é intimamente ligada ao predomínio da atividade vagal.<sup>13</sup>

A VFC ocorre pelo balanço entre as ações de mediadores simpáticos e parassimpáticos. O efeito da epinefrina e norepinefrina liberadas a partir das fibras nervosas simpáticas sob o nó sinoatrial e atrioventricular aumenta a contração cardíaca. A influência da acetilcolina, liberada pelas fibras nervosas parassimpáticas sob o nó atrial e atrioventricular, leva a diminuição da FC, portanto a condução do nódulo atrioventricular é diminuída. Os mediadores simpáticos exercem influência durante períodos longos e refletem no espectro baixo da VFC. Mediadores vagais influenciam mais rapidamente sobre o coração e refletem no aumento da VFC.<sup>14</sup>

Foi na década de 80 que a VFC teve seu destaque como preditor independente de mortalidade em pacientes após infarto agudo do miocárdio. A VFC se mostrou como técnica potencial para fornecer avaliação clínica fisiológica e patológica, podendo preceder a ocorrência de morbidade e mortalidade. Em 1996 foi publicado um estudo que procurou padronizar a análise do domínio do tempo e da frequência, que tem servido de base para análise e interpretação dos resultados da VFC.<sup>15</sup>

A variação entre batimentos cardíacos consecutivos por longo tempo, chamada VFC, é a capacidade do coração de adaptar às novas circunstâncias, assim como responder rapidamente a estímulos sem previsibilidade. Quando se avalia a VFC é possível analisar o estado do SNA, responsável por tal variabilidade.<sup>16</sup>

A VFC é um fenômeno fisiológico e representa a capacidade cardíaca em responder a vários estímulos, como a respiração, alterações hemodinâmicas, estresse mental, alterações metabólicas, exercícios físicos, sono, ortostatismo, e ainda pode compensar irregularidades consequentes de doenças.<sup>17</sup>

As alterações na VFC são indicadores precoces de determinantes de comprometimentos da saúde. Quando há alta VFC, em geral, trata-se de um indivíduo saudável com os mecanismos autonômicos em funcionamento normal. Já a baixa VFC indica a adaptabilidade anormal do sistema autônomo, o que denota um funcionamento fisiológico insuficiente ou anormal, sendo necessário investigar a saúde do paciente para diagnóstico.<sup>18</sup>

A VFC é usualmente analisada nos domínios do tempo e da frequência. Estes medem a magnitude total das flutuações os intervalos entre dois batimentos cardíacos sucessivos (Intervalo RR) ao redor do valor médio ou extensão das flutuações em algumas frequências de vibração pré-determinadas.<sup>19</sup>

O índice SDNN (Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos) é descrito mediante registros de longa duração, os quais representam as atividades simpáticas e parassimpáticas. No entanto não se pode distinguir quando as alterações da VFC são consequentes do aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, por serem descritos na análise de intervalos R-R adjacentes.<sup>20</sup> Para se compreender melhor os índices são descritos com suas definições no Quadro 02 a seguir:



**Quadro 02 – Definição dos índices do domínio do tempo da VFC**

<b>Índices</b>	<b>Unidade</b>	<b>Definição</b>
RR médio	ms	Média de todos os intervalos RR normais
SDNN	ms	Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais
SDNNi	ms	Média do desvio padrão dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDANN	ms	Desvio padrão das médias dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de 5 minutos
RMSSD	ms	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas entre intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado.
PNN50	%	Percentual de intervalos R-R normais que diferem mais que 50 milissegundos de seu adjacente

Quadro adaptado a partir de: Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação de título de Mestrado. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2015, 123 p.

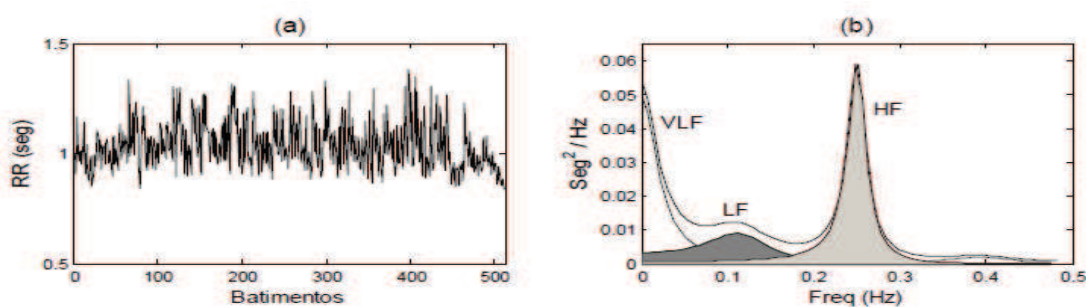
Na análise da VFC o desvio padrão de todos os intervalos RR entre batimentos normais (SDNN), o desvio padrão do intervalo médio entre batimentos normais em um período curto (5 minutos; SDANN), a raiz quadrada da diferença quadrática média de intervalos consecutivos entre batimentos normais (RMSSD), o número de diferenças de intervalo entre batimentos dividido do NN50 pelo número total de intervalos entre batimentos normais (pNN50) e o índice triangular da variabilidade da frequência cardíaca demonstrado pelo número total de intervalos entre batimentos normais dividido pela densidade máxima de distribuição, todos estes são analisados dentro do domínio do tempo. O RMSSD e o pNN50 revelam a atividade vagal.<sup>20</sup>

Atualmente existem várias técnicas, lineares, sendo aplicadas para detectar pacientes em alto risco utilizando o eletrocardiograma, se provando úteis para o processo clínico. Um exemplo é a análise espectral de intervalos cardíacos, a qual expressa a VFC no domínio da frequência e revelam fenômenos fisiológicos como regulação humoral, vasomotora, temperatura, atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona. Estas são expressas pela banda de frequência < 0,003 Hz (frequência ultra-baixa; ULF) e a banda de frequência de

0,0003 a 0,04Hz (frequência muito baixa; VLF). Já a banda de frequência de 0,04 a 0,15 (frequência baixa; LF) representa a modulação pelo tônus simpático e parassimpático através da atividade barorreflexa (regula a pressão sanguínea). A banda de frequência de 0,15 a 0,45 (frequência alta; HF) revela a modulação da atividade vagal, que é influenciada pela respiração.<sup>21</sup>

Quando há uma doença cardíaca avançada, como infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca, ou mesmo nas doenças sistêmicas não-cardíacas e até no simples envelhecimento, a variância da VFC é limitada, pois há uma diminuição na resposta do nó sinusal para modulação, conseqüentemente, o aumento da atividade simpática. Na neuropática diabética, a VFC é reduzida, a variabilidade residual resulta na modificação das variáveis, o que sugere efeito simultâneo sobre as modulações simpáticas e vagal. Quando o sinal produzido pela VFC é adequado, o funcionamento relativo dos componentes é um paralelo com a dinâmica das atividades simpática e vagal.<sup>22</sup> A Figura 1 a seguir representa o tacograma e o espectrograma de um indivíduo saudável.<sup>23</sup>

**Figura 01. (a) Tacograma de um indivíduo saudável durante o período do sono (com 512 batimentos) em (b) espectro paramétrico AR correspondente (obtido a partir das equações de Yule-Walker com resolução através do algoritmo de Durbin-Levinson) e decomposição automática do espectro nas componentes VLF, LF (marcada a cinza escuro) e HF (marcada a cinza claro). (A. Leite, M.E. Silva, A.P. Rocha. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis, doentes com insuficiência cardíaca e doentes transplantados. 2013, 9 (4); 54-63)**



Há outra forma utilizada para processar o intervalo RR ainda no domínio do tempo, usando métodos geométricos, sendo o índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou Plot de Poincaré) os mais conhecidos. Nos métodos geométricos os intervalos RR se apresentam em padrões geométricos e várias aproximações são usadas para analisar a VFC a partir delas. O

plot de Poincaré apresenta uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo RR e relacionado ao intervalo anterior o que define um ponto no plot.<sup>24</sup>

O corpo humano funciona como um sistema, e assim como vários sistemas do Universo, comporta-se como um organismo não-linear. A estes sistemas não-lineares, complexos, pode-se aplicar a Teoria do Caos. Esta teoria estuda sistemas complexos, dinâmicos de baixa previsibilidade, porém ordenados e o corpo humano se enquadra nestes quesitos, pois se trata de um sistema aberto que interage com o meio.<sup>13</sup> No método de dinâmica não-linear, no domínio do Caos, há várias formas de avaliação de VFC, tais como a Análise de Flutuações Depuradas de Tendências (DFA), Função e Correlação (tau), o Expoente de Hurst (HE), Dimensão Fractal (FD) e o Expoente de Lyapunov (LE).<sup>25</sup>

O sistema cardiovascular tem sua atividade controlada por múltiplos e complexos mecanismos neurais, que juntos constituem um substrato dinâmico. E este sistema sendo estudado, é possível definir as inferências quantitativas e qualitativas da dinâmica cardíaca em todo sistema e estrutura do corpo. O sistema caótico, não-linear, nos últimos tempos tem sido estudado e aplicada não somente no foco cardíaco, mas também em traçados eletroencefálicos, pressão arterial sistêmica e fluxo sanguíneo renal. Além disso, a análise da dinâmica caótica cardíaca é aplicada na definição no comportamento do funcionamento neural em pacientes arrítmicos.<sup>26</sup>

Nestas análises pode-se verificar que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular interagem de modo não-linear. Alguns estudos demonstram alguns índices que expõem esta dinâmica como escala fractal, os quais trazem melhores expoentes que métodos tradicionais de VFC. Os indivíduos saudáveis têm as séries temporais da frequência cardíaca denominada de comportamento fractal (“fractal-like”), pois demonstram autossimilaridade em uma ampla faixa de escalas temporais. A propriedade de fractal é uma das características dos comportamentos não-lineares caóticos, assim temos a correlação entre o saudável e Caos.<sup>19</sup>

Sistemas dinâmicos não-lineares são sistemas demonstrados por meio de grandezas que se desenvolvem de forma irregular, ou seja, com baixa previsibilidade, embora determinísticos.<sup>21</sup>

O gráfico de DFA é formado por duas regiões diferentes de curvas distintas e que são separadas em um ponto, o qual sugere um expoente de escala fractal de curto prazo ( $\alpha_1$ ), normalmente este é a demonstração de um período de 4 a 11 batimentos, e também o que corresponde a períodos mais longos, denominado expoente de longo prazo ( $\alpha_2$ ).<sup>27</sup>

A análise pelo Expoente de Lyapunov quantifica a instabilidade ou previsibilidade de um sistema e ainda verifica a sensibilidade do sistema às condições iniciais. Se o sistema for totalmente linear a presença de LE será 0, portanto se LE for positiva indica diretamente o processo caótico.<sup>28</sup>

Para avaliação da perda da ordem fisiológica dos intervalos entre os batimentos, utiliza-se Expoente de Hurst. Isto se dá devido ao rompimento da relação quantitativa natural nos espaços da série temporal. Isto torna HE um fator descritor da desordem dos intervalos RR, demonstrando a relevância da variável física, e que na dimensão fractal de toda série temporal eles ocupam consideravelmente o espaço. Os valores de HE próximos de 0 correspondem a linearidade, enquanto próximos de 1 indicam boa variabilidade.<sup>28</sup>

O plot de Poincaré é amplamente utilizado para análise de eletrocardiograma e intervalos RR. Este método descreve os efeitos das influências simpáticas e parassimpáticas sobre a FC. Tem sido aplicada em vários estudos fisiológicos para avaliar a influência das catecolaminas ou bloqueio autonômico na VFC, assim como na VFC durante o sono, exercício e nos ritmos respiratórios. Este método também fornece informações prognósticas sobre a mortalidade no pós-infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte súbita infantil e arritmias ventriculares pós-cirurgia cardiovascular.<sup>24</sup>

Em análise VFC pelo domínio do tempo na avaliação da modulação autonômica do nó sinusal em pacientes pós-Infarto Agudo do Miocárdio, houve redução da VFC naqueles que estão em maior risco. Na abordagem não linear na avaliação de longo e curto prazo de intervalos de RR foi mais eficiente e refletiu a modulação autonômica anormal. Porém provou-se que em uma análise baseada em métodos lineares e não lineares das flutuações cardíacas, utilizadas concomitantes foram adequadas na avaliação e identificação de pacientes em risco pela VFC.<sup>29</sup>

A VFC vem se confirmando como marcador significativo nas informações clínicas e prognósticas na insuficiência cardíaca crônica (ICC). Em estudo realizado no Reino Unido para avaliação do risco em pacientes portadores de ICC utilizando Holter de 24h eletrocardiograma, houve redução do SDNN, e esta análise previu a morte dos pacientes de forma progressiva, porém não teve previsão das mortes súbitas. Nesses pacientes ocorreu o aumento da atividade simpática acompanhada por predominância de oscilações de LF nas análises da VFC.<sup>30</sup>

Foram estudados pacientes bipolares quanto a VFC, o principal achado foi que durante a mania há um aumento da frequência cardíaca e à diminuição da VFC em comparação à eutímia. Houve maior alteração no domínio não-linear. Em contraste a relação LF/HF teve aumento durante a mania em relação à eutímia. As medidas extraídas do plot de Poincaré, gráfico de recorrência, DFA e análise baseada em entropia tiveram todos uma menor atividade parassimpática durante a mania.<sup>31</sup>

As doenças cardiovasculares estão intimamente relacionadas com as altas taxas de óbito entre pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, sendo as mais comuns à doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, hipertrófica ventricular e insuficiência cardíaca. A doença arterial coronariana se destaca como doença agressiva que atinge pacientes candidatos ao transplante.<sup>11, 32</sup>

No caso de pré-transplante renal vem se mostrando cada vez mais necessária a realização de avaliações cardiológicas. Os pacientes com nefropatia crônica apresentam alterações cardíacas e então tais avaliações podem predizer complicações no pós-operatório de transplante.<sup>33</sup>

Da mesma maneira, o transplante de fígado é um procedimento cirúrgico complexo que submete o paciente a risco de complicações, sendo que as principais são as vasculares. Dentre elas, a mais grave e mais recorrente é a trombose de artéria hepática, pois está relacionada à falência de enxerto e mortalidade dos pacientes transplantados. As complicações cardiovasculares também podem ocorrer, como decorrência de alterações autonômicas, que frequentemente estão presentes nas doenças hepáticas.<sup>5</sup>

Em um estudo piloto, houve comportamento de caos nos indivíduos assintomáticos e linear naqueles com doença avançada, indicando que as técnicas caóticas são melhores se comparadas ao domínio do tempo ou da frequência na variabilidade do intervalo RR. Pode-se considerar então a possibilidade de por meio de análises deste âmbito, conhecer o potencial vital ou sobrevida, pois pode-se, via caos reverter problemas potencialmente catastróficos.<sup>19</sup>

São poucos estudos que relatam complicações do pós-transplante como as infecções e rejeições agudas relacionadas ao sistema cardiovascular, porém a morbimortalidade nos pacientes pós-transplante vem cada vez mais se relacionando com problemas cardiovasculares, sendo então relevante se realizar investigações angiográficas e eletrocardiográficas, pois o funcionamento cardíaco se mostra cada vez mais como um marcador essencial no prognóstico dos transplantados.<sup>7</sup>

Portanto o presente estudo se propõe avaliar e analisar a VFC em pacientes pré-operatório imediato de transplante de fígado e rim, nos diversos domínios (frequência, tempo e não-linear), pretendendo-se pontuar a relevância desta análise no prognóstico e recuperação dos transplantados.

# OBJETIVOS

## **2. OBJETIVOS**

O presente estudo tem como objetivos:

- Avaliar comparativamente, nos diferentes domínios, a VFC em pacientes pré-transplante de fígado ou rim;
- Relacionar os resultados da análise de VFC pré-transplante, com evolução clínica dos transplantados de fígado ou rim em termos de intercorrências durante o período de até 30 dias de pós-operatório. Especificamente para o grupo de transplante renal, avaliar a função do órgão até três meses de pós-operatório.



# **METODOLOGIA**

### 3. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, longitudinal, prospectiva. Realizou-se levantamento bibliográfico na temática de transplante renal e hepático, assim como sobre VFC e todas as vertentes provindas desta ferramenta.

Para obtenção dos dados cardíacos e análise da VFC nos domínios do tempo, frequência e não-linear (caos) foi utilizado um registro eletrocardiográfico por 20 minutos com auxílio do equipamento *Polar Advanced RS800CX*. Este equipamento composto por um módulo transmissor acoplado a um cinto e um relógio, onde são armazenadas as séries temporais para posterior análise dos intervalos R-R.

Todos os pacientes foram rigorosamente instruídos e as gravações 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 módulo transmissor e o relógio foram posicionados no processo xifóide e no pulso respectivamente.

Os registros eletrocardiográficos foram transferidos para o computador e filtrados digitalmente para eliminação de batimentos prematuros e ruídos, e em seguida excluídos artefatos residuais ficando-se com a série temporal de 1000 intervalos R-R consecutivos para análise final. As análises dos métodos foram feitas com o auxílio de softwares *Kubios HRV Analysis* (<http://kubios.uku.fi/>).

Foram estudados pacientes adultos, masculinos e femininos, na fila do transplante renal e de fígado em pré-operatório imediato de ambos os órgãos. Amostra selecionada por conveniência, com total de 40 pacientes, sendo 24 transplantados renais e 16 transplantados de fígado. A coleta ocorreu no Hospital de Base de São José do Rio Preto, no setor de transplante de órgãos onde os pacientes estavam internados para o preparo pré-operatório e após a cirurgia pelo tempo necessário.

Os resultados das variáveis foram analisados juntamente com os dados de perfil clínico de cada paciente. Para pacientes transplantados de rim foram obtidas as seguintes informações em prontuário: diagnóstico, comorbidades, idade, sexo, tempo de diálise, tipo de doador (critério standard ou estendido), tempo de isquemia fria do órgão, tempo de internação, DGF (função retardada do enxerto), painel imunológico. Para os transplantados de fígado foram obtidos em prontuário as seguintes informações: diagnóstico, comorbidades, idade, sexo, tempo de isquemia fria do órgão, tempo de internação em UTI, escala MELD (Modelo de doença hepática terminal), intercorrência intra operatório, infecção no doador, idade do doador.

Os pacientes foram estudados para análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório. Especificamente para o grupo de transplante renal, a função do órgão transplantado foi avaliada até três meses de pós-operatório. Neste seguimento foi possível pontuar as intercorrências após a cirurgia do transplante como infecção, função do órgão transplantado, doenças desenvolvidas e comparar com os dados do perfil da VFC.

### **3.1. Critérios De Inclusão**

Pacientes que iriam transplantar órgão de fígado ou rim provindos de doadores falecidos.

### **3.2. Hipótese**

A hipótese de nulidade ( $H_0$ ) é de que não haverá diferença entre em termos de variabilidade da frequência cardíaca quando se comparar o grupo de hepatopatas contra o de nefropatas em termos de estado autonômico pré-operatório. A Hipótese alternativa é a de que um dos grupos (provavelmente o de nefropatas) apresentará maior disfunção autonômica pré-operatória (pelo acúmulo crônico de escórias e efeitos secundários de comorbidades

sistêmicas. Já quanto à evolução pós-operatória hipotetiza-se que o grupo de hepatopatas apresentará pior evolução imediata e tardia justamente pela maior agressividade do procedimento cirúrgico. Espera-se rejeitar  $H_0$  ao nível de significância inferior a 0,05.

### **3.3. Aspectos Éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com parecer substanciado. Número do CAAE 456211115100005415. Data da Relatoria: 11/08/2015.

### **3.4. Análise Estatística**

As variáveis quantitativas contínuas com distribuição gaussiana, foram analisadas com auxílio do Teste T não pareado bicaudal. As variáveis quantitativas sem distribuição gaussiana foram analisadas com auxílio de Teste Mann-Whitney. Admitiu-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes os valores de  $p \leq 0,05$ .

# RESULTADOS

#### 4. RESULTADOS

Foram analisados 40 registros da variabilidade da frequência cardíaca no momento pré-transplante, sendo 16 registros de pacientes pré-transplante hepático e 24 pacientes pré-transplante renal. Na Tabela 1 encontramos a variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo nos pacientes supra citados, com a diferença estatística dos valores intergrupos.

**Tabela 01. Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio do tempo entre Pacientes Pré-Transplante de Fígado e Rim.**

VARIÁVEIS	FÍGADO (N=16)	RIM (N=24)	VALOR P
<i>IDADE</i>	54,1±9,8 [56,5] {49 60}	44,2±16,7 [49] {30,7 58,7}	P = 0,071
<i>RR</i>	918,5±202,6 [899,6] {783,8 1114,7}	775,1±149,7 [814,3] {674,6 900,4}	<b>P = 0,014</b>
<i>HR</i>	68,8 ± 16,9 [66,7] {54,0 76,7}	80,8±17,9 [74,0] {66,7 89,0}	<b>P = 0,0421</b>
<i>RMSSD</i>	22,0±19,9 [16,8] {7,5 26,8}	16,3±13,6 [13,1] {7,7 18,7}	P = 0,2865
<i>PNN50</i>	6,5±11,6 [1,6] {0,1 4,8}	4,2±8,9 [0,2] {0 2,4}	P = 0,5004
<i>SDNN</i>	35,2 ± 23,8 [28,4] {51,9 16}	31,2 ± 14,9 [29,7] {19,5 35,5}	P = 0,9674
<i>SDANN</i>	10,3±8,3 [7,1] {5,1 14,3}	12,1±7,8 [10,4] {6,3 18,3}	P = 0,5014
<i>SDNNi</i>	31,0±24,3 [24,3] {12,3 39,5}	28,1±15,6 [25,0] {17,4 29,5}	P = 0,6538
<i>HRVTRI</i>	8,3±6,0 [7,6] {4,0 9,6}	7,9±3,9 [6,8] {5,1 8,9}	P = 0,8187
<i>TINN</i>	105,3±97,1 [80] {31,25 162,5}	154,3±76,2 [145] {95 178,7}	P = 0,0821

Valores expressos como média±desvio-padrão, [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste T não pareado e Teste de Mann-Whitney. HR = Heart Rate, RMSSD = Raiz quadrada da diferença quadrática média de intervalos sucessivos entre batimentos normais, RMSSD = Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas entre intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado, pNN50 = Proporção resultante da divisão da quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais sucessivos superior a 50 milissegundos pela quantidade de intervalos entre batimentos normais sucessivos, SDNN = Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos, SDANN = Desvio-padrão do intervalo médio entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos em curto período (geralmente 5 minutos), SDNNi = Média do desvio padrão dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de 5 minutos, HRVTRI = Índice triangular, TINN = Interpolação triangular dos intervalos entre batimentos normais.

A Tabela 02 mostra os parâmetros da VFC no pré-transplante hepático e renal dentro do domínio da frequência, mostrando a função autonômica destes pacientes, através da densidade espectral das ondas das oscilações dos intervalos RR.

**Tabela 02.** Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio da frequência entre Pacientes Pré-Transplante de Fígado e Rim.

VARIÁVEIS	FÍGADO (N=16)	RIM (N=24)	VALOR P
VLF (Hz)	0,003±0,003 [0,003] {0 0,003}	0,004±0,004 [0,003] {0 0,003}	P = 0,6207
LF (Hz)	0,06±0,03 [0,04] {0,04 0,06}	0,05±0,01 [0,05] {0,04 0,06}	P = 0,8739
HF (Hz)	0,2±0,04 [0,1] {0,1 0,2}	0,2±0,08 [0,1] {0,1 0,2}	P = 0,6465
VLF (ms <sup>2</sup> )	842,1±1130,3 [421,8] {114,0 1064,6}	574,4±511,3 [457,9] {214,1 716,7}	P = 0,9239
LF (ms <sup>2</sup> )	408,6±718,0 [114,9] {46,0 296,8}	323,4±520,0 [83,5] {55,4 399,6}	P = 0,6655
HF (ms <sup>2</sup> )	287,9 ± 552,6 [69,7] {21,0 219,8}	140,7±239,6 [42,6] {18,1 116,1}	P = 0,3888
VLF %	62,9±18,7 [63,0] {47,1 77,1}	63,9±21,6 [65,4] {44,7 85,8}	P = 0,89
LF %	22,2±12,2 [25,3] {11,4 31,2}	26,2±17,2 [25,0] {9,3 38,9}	P = 0,4308
HF %	14,7±10,7 [12,4] {6,2 23,6}	9,8±8,2 [7,5] {3,2 16,2}	P = 0,1128
LF nu	57,8±19,1 [60,1] {42,7 76,2}	72,7±15,3 [73,8] {63,8 84,9}	<b>P = 0,0101</b>
HF nu	42,0±19,1 [39,7] {23,6 57,1}	27,1±15,3 [26,1] {14,9 36,0}	<b>P = 0,0098</b>
Total Power (ms <sup>2</sup> )	1539,5±2122,2 [758,2] {175,5 2069,1}	1039,0±1184,9 [761,5] {312,7 990,2}	P = 0,989
LF/HF	2,0±1,8 [1,5] {0,7 3,2}	4,1±3,4 [2,8] {1,7 5,6}	<b>P = 0,0113</b>

Valores expressos como média±desvio-padrão, [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste T não pareado e Teste de Mann-Whitney, VLF (Hz) = frequência muito baixa (em hertz), LF (Hz) = baixa frequência (em hertz), HF (Hz) = alta frequência (em hertz), VLF (ms<sup>2</sup>) = frequência muito baixa (em ms<sup>2</sup>), LF (ms<sup>2</sup>) = baixa frequência (em ms<sup>2</sup>), HF (ms<sup>2</sup>) = alta frequência (em ms<sup>2</sup>), VLF % = frequência muito baixa (em ms<sup>2</sup>), LF % = baixa frequência (em %), HF % = alta frequência (em %), LF nu = baixa frequência (em unidades normalizadas), HF nu = alta frequência (em unidades normalizadas), Total Power (ms<sup>2</sup>) = total power (em ms<sup>2</sup>), LF/HF = relação LF/HF.

Na Tabela 03 são discriminados os valores da VFC dentro do domínio não linear, embasado na Teoria do Caos. Tais valores demonstram a complexidade do sistema. Algumas variáveis são definidas através de métodos geométricos.

**Tabela 03. Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca no domínio do caos (não-linear).**

VARIÁVEIS	FÍGADO (N=16)	RIM (N=24)	VALOR P
<b>SD1</b>	15,6±14,1 [11,9] {5,3 19,0}	11,5±9,6 [9,3] {5,4 13,2}	P = 0,2863
<b>SD2</b>	46,9±31,1 [37,0] {22,3 71,5}	42,3±19,6 [40,1] {26,7 49,4}	P = 0,9023
<b>APEN</b>	1,2±0,2 [1,2] {1,1 1,3}	1,1±0,2 [1,1] {0,9 1,4}	P = 0,2415
<b>SAMPEN</b>	1,2±0,3 [1,2] {1,07 1,4}	1,1±0,3 [1,0] {0,8 1,4}	P = 0,3598
<b>D2</b>	1,0±1,4 [0,4] {0,09 1,4}	1,0±1,4 [0,4] {0,1 0,8}	P = 0,9251
<b>DFA1</b>	1,1±0,2 [1,1] {1,0 1,3}	1,2±0,2 [1,2] {1,1 1,4}	P = 0,1158
<b>DFA2</b>	0,9±0,2 [0,9] {0,8 1,1}	1,0±0,2 [1,0] {0,8 1,2}	P = 0,428
<b>MSE-1</b>	1,2±0,3 [1,2] {1,07 1,4}	1,1±0,3 [1,0] {0,8 1,4}	P = 0,3598
<b>MSE-5</b>	1,3±0,4 [1,2] {1,1 1,7}	1,3±0,3 [1,4] {1,0 1,6}	P = 0,7999
<b>MSE-10</b>	1,4±0,4 [1,53] {1,2 1,6}	1,4±0,4 [1,43] {1,1 1,6}	P = 0,8035
<b>MSE-15</b>	1,4±0,5 [1,4] {1,1 1,6}	1,4±0,4 [1,3] {1,1 1,8}	P = 0,9841
<b>MSE-20</b>	1,4±0,6 [1,3] {1,0 1,7}	1,5±0,4 [1,5] {1,2 1,7}	P = 0,5871

Valores expressos como média±desvio-padrão, [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste T não pareado e Teste de Mann-Whitney, SD1 = Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR, SD2 = Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua), APEN = Entropia Aproximada, SAMPEN = Entropia amostral, D2 = Indicador da análise não linear com cálculo matemático baseado na Teoria do Caos. Representa a dinâmica de interação do organismo ao ambiente, ou seja, a adaptação do organismo, DFA = Análise de Flutuações Depuradas de Tendência, MSE = Entropia multiescalar.



Dos 24 pacientes pré-transplante renal e os 16 pacientes pré-transplante hepático que foram submetidos ao estudo, foi realizada pesquisa em prontuário com levantamento de dados clínicos referentes ao transplante, sendo listados aqueles dados relevantes para evolução clínica do pós-transplante dos respectivos órgãos. Os pacientes foram estudados para análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório. Especificamente para o grupo de transplante renal, a função do órgão transplantado foi avaliada até 03 meses de pós-operatório. Seguem as tabelas com os dados:

**Tabela 04. Distribuição dos diagnósticos de base dos pacientes pré-transplante hepático.**

Diagnóstico	FÍGADO (N=16)	%
Cirrose por ALD (infecção hepática alcóolica)	6	37,5
Cirrose por Vírus da Hepatite C (VHC)	1	6,2
Cirrose por ALD + VHC	3	18,7
Cirrose por VHC + Hepatocarcinoma (HCC)	2	12,5
Hemocromatose	2	12,5
Paramiloidose familiar	1	6,2
Autoimune	1	6,2

**Tabela 05. Distribuição das comorbidades dos pacientes pré-transplante hepático.**

Comorbidade	FÍGADO (N=16)	%
Diabetes Mellitus	6	37,5
Ex Etilista	6	37,5
Hipertensão Arterial Sistêmica	2	12,5
Nega	2	12,5

**Tabela 06. Distribuição do MELD (Model for End-Stage Liver Disease) dos pacientes pré transplante hepático.**

Valor do MELD	FÍGADO (N=16)	%
< 20	12	75
> 20	4	25

**Tabela 07. Distribuição do tempo de permanência na UTI dos pacientes submetidos ao transplante hepático.**

Tempo de UTI em dias	FÍGADO (N=16)	%
≤ 7 dias	8	50
> 7 dias	6	37,5
\Não contabilizados*	2	12,5

\* Pacientes que foram a óbito no intra operatório.

**Tabela 08. Distribuição da idade do doador órgão dos pacientes submetidos ao transplante hepático.**

Idade doador	FÍGADO (N=16)	%
> 60 anos	5	31,2
41 a 60 anos	7	43,7
≤ 40 anos	4	25

**Tabela 09. Análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório do transplante hepático.**

Intercorrências pós-operatório	FÍGADO (N=16)	%
Infecção por Citomegalovírus	1	6,2
Infecção	2	12,5
Confusão Mental	1	6,2
Síndrome Hepato-Renal	1	6,2
Nefrolitíase e obstrução urinária	1	6,2
Óbito	4	25
Sem intercorrências	4	25
Re transplante	2	12,5

**Tabela 10. Causas dos óbitos durante o período de 30 dias após o transplante hepático.**

Causas de óbito	FÍGADO (N=4)	%
Choque séptico	2	50
Choque hemorrágico	2	50

**Tabela 11. Distribuição dos diagnósticos de base dos pacientes pré-transplante renal portadores de Doença Renal Crônica (DRC).**

Diagnóstico	RIM (N=24)	%
Doença Renal Policística	3	12,5
Glomerulonefrite crônica	13	54,1
Lupus Eritematoso Sistêmico	1	4,1
Bexiga neurogênica	1	4,1
Nefropatia hipertensiva	2	8,3
Nefropatia diabética	4	16,6

**Tabela 12. Distribuição das comorbidades dos pacientes pré transplante renal portadores de DRC.**

Comorbidades	RIM (N=24)	%
Mielomeningocele	1	4,1
Diabetes Melittus	4	16,6
Hipertensão Arterial Sistêmica	11	45,8
Hiperparatireoidismo secundário	8	33,3

**Tabela 13. Distribuição dos tipos de doadores renais, dentro dos critérios definidos na portaria n° 2.600, de 21 de outubro de 2009 <sup>34</sup>.**

Tipos de doador	Rim (N=24)	%
Doador de Critério Standard	15	62,5
Doador de Critério Estendido	9	37,5

**Tabela 14. Distribuição do painel imunológico de pacientes pré-transplante renal portadores de DRC.**

Painel imunológico	Rim (N=24)	%
0%	13	54,1
1 a 29%	4	16,6
≥30%	5	20,8
Não calculado*	2	8,3

\* Pacientes inscritos em lista há pouco tempo e que não deu o tempo do sistema da central de transplante soltar o resultado do painel imunológico.

**Tabela 15. Distribuição do imunossupressor de indução utilizado no pré-operatório dos pacientes submetidos ao transplante renal portadores de DRC.**

Imunossupressor de indução	Rim (N=24)	%
Basilixmab	18	75
Timoglobulina	6	25

**Tabela 16. Tempo de isquemia fria do órgão dos pacientes submetidos ao transplante renal portadores de DRC.**

Tempo de isquemia fria	Rim (N=24)	%
< 20 horas	4	16,6
> 20 horas	20	83,3

**Tabela 17. Quantidade de dias em que os pacientes submetidos ao transplante renal permaneceram em DGF (*Delayed Graft Function*).**

Dias em DGF	Rim (N=24)	%
1 a 7 dias	4	16,6
8 a 20 dias	10	41,6
> 20 dias	4	16,6
0 dias	3	12,5
Não saiu*	3	12,5

\* Após 3 meses de transplante, aproximadamente, sem função do enxerto, é decretado enxerto não funcionante. Portanto o paciente se mantém realizando hemodiálise.

**Tabela 18. Sobrevida do enxerto dos pacientes submetidos ao transplante renal em até 3 meses.**

Sobrevida do enxerto em até 3 meses	Rim (N=24)	%
Enxerto funcionante	21	87,5
Perda de enxerto	3	12,5

**Tabela 19. Análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório do transplante renal.**

<b>Intercorrências pós-operatório</b>	<b>Rim (N=24)</b>	<b>%</b>
<b>Sem intercorrências</b>	6	25
<b>Infecção por Citomegalovírus</b>	4	16,6
<b>Deiscência de Ferida Operatória</b>	1	4,1
<b>Diarreia</b>	1	4,1
<b>Fístulas Urinárias</b>	2	8,3
<b>Glicemia descompensada</b>	1	4,1
<b>Infecção do trato urinário</b>	4	16,6
<b>Linfocele</b>	1	4,1
<b>Pielonefrite</b>	1	4,1
<b>Óbitos</b>	1	4,1
<b>DGF prolongada</b>	2	8,3

A tabela 20 ilustra com dois casos representativos a potencialidade prognóstica do método notando-se a nítida menor variabilidade nos casos em que houve óbito ou disfunção do enxerto.

**Tabela 20. Principais variáveis da VFC em casos ilustrativos para comparação dos valores de um paciente que foi a óbito pós-transplante hepático e um caso que estava vivo em até 30 dias pós-operatório, além da comparação das variáveis de um paciente que perdeu o enxerto após o transplante renal em até 03 meses de seguimento e um caso de rim funcionando no mesmo período.**

<b>Variáveis</b>	<b>FÍGADO VIVO</b>	<b>FÍGADO ÓBITO</b>	<b>RIM ENXERTO FUNCIONANTE</b>	<b>RIM PERDA DE ENXERTO</b>
<b>SDNN</b>	14,2	8,1	77	16
<b>RMSSD</b>	8,1	2,6	51,3	3,9
<b>TOTAL POWER</b>	155	56	5405	306,2
<b>LF nu</b>	66,7	49,1	70,2	85,4
<b>HF nu</b>	33,1	50,1	29,6	14,3
<b>LE/HF</b>	2	0,9	2,3	5,9

# DISCUSSÃO

## 5. DISCUSSÃO

Em 1996 houve a publicação de um Guideline para a utilização e avaliação da VFC na aplicabilidade clínica. Esse Guideline sugeriu os valores normais esperados para população saudável. Com estes valores podemos realizar a comparação direta com a média e desvio padrão obtidos nas variáveis dos grupos hepatopatas e nefropatas e na Tabela 20 é apresentada a comparação entre os valores.<sup>15</sup>

**Tabela 21. A média e desvio padrão dos valores obtidos das variáveis do domínio do tempo e da frequência, comparados aos valores descritos no Guideline (A. John Camm et al, 1996) para população saudável.**

Variáveis	FÍGADO [a] (N=16)	Rim [b] (N=24)	Saudáveis [c] (N=274)	Valor-P [a x c]	Valor-P [bxc]
<b>SDNN</b>	35,2 ± 23,8	31,2 ± 14,9	141±39	<0,0001	<0,0001
<b>SDANN</b>	10,3±8,3	12,1±7,8	127±35	<0,0001	<0,0001
<b>RMSSD</b>	22,0±19,9	16,3±13,6	27±12	0,1220	<0,0001
<b>TOTAL</b>	1539,5	1039,0	3466,0	<0,0001	<0,0001
<b>POWER</b>	±2122,2	±1184,9	±1018,0		
<b>LF</b>	408,6±718,0	323,4±520,0	1170,0±416,0	<0,0001	<0,0001
<b>HF</b>	287,9 ± 552,6	140,7±239,6	975,0±203,0	<0,0001	<0,0001
<b>LF nu</b>	57,8±19,1	72,7±15,3	54,0±4,0	0,4391	<0,0001
<b>HF nu</b>	42,0±19,1	27,1±15,3	29,0±3,0	0,0158	0,5496
<b>LF/HF</b>	2,0±1,8	4,1±3,4	1,5–2,0	0,3295	<0,0001

Com os valores citados na Tabela 21, é evidente que as principais variáveis dentro do domínio do tempo e da frequência estão diminuídas quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis, o que denota disfunção autonômica em ambos os grupos estudados. Podemos destacar o SDNN que mostra ação do sistema parassimpático e simpático. Este está com valores significativamente reduzidos quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis.

A maioria das variáveis citadas na Tabela 21 teve o valor de p com diferença estatística significativa, confirmando que o grupo dos pacientes estudados estava em desequilíbrio dinâmico global, sendo que tanto o sistema parassimpático como o sistema simpático estava com função deprimida.

Entre as doenças de bases e comorbidades dos pacientes estudados podemos destacar a Diabetes Mellitus. Há um comprometimento do comportamento no SNA relacionados a mecanismos fisiopatológicos neurais no portador da doença Diabetes Mellitus. Em estudo publicado, os autores realizaram uma análise da VFC em portadores de Diabetes e fez a comparação com indivíduos saudáveis e pôde observar valores significativamente menores nos portadores da doença quando comparado com o controle, tanto no domínio do tempo, quanto no domínio da frequência. Isto aponta redução da atividade global, simpática e parassimpática do SNA.<sup>35</sup>

Nosso estudo mostrou que nos pacientes nefropatas 8,3% eram diabéticos e 66,6% hipertensos; já nos hepatopatas 37,5% eram diabéticos e 12,5% hipertensos. Em pesquisa publicada foram estudados pacientes portadores de diabetes e hipertensão e foram evidenciados valores menores nas variáveis lineares e não lineares da VFC, mostrando que ambas as condições alteram a modulação autonômica cardíaca.<sup>22</sup>

Esta pesquisa demonstrou baixa VFC global nos pacientes nefropatas pré-transplante. Pesquisadores apontaram em seus estudos que há uma melhora nos valores da VFC no paciente transplantado renal de acordo com o tempo pós-cirúrgico. Os autores correlacionam o estado da doença renal crônica e sua interferência direta na VFC, e afirma que com o decorrer do tempo pós-transplante há uma melhora clínica e reestabelecimento da homeostase renal, o que aumenta a VFC. Nesta mesma pesquisa destacaram-se os valores de SDNN mais baixos nos pacientes transplantados há menos tempo, pois ainda há disfunção renal no pós-operatório mais recente.<sup>36</sup>

Foram estudados pacientes portadores de DRC em estágio 3, 4 e 5 da doença. Os autores realizaram a análise da espectral no domínio da frequência. Os resultados sugeriram que os pacientes em estágio 5 da doença apresentavam valores de LF nu e HF nu menores quando comparados aos pacientes nos outros estágios da doença, o que aponta que há uma



piora da modulação do sistema nervoso autônomo de acordo com a progressão da doença. Os valores obtidos nos pacientes em estágio 5 foram: LF nu  $57,9 \pm 15,0$  e HF nu  $39,1 \pm 14,6$ .<sup>11</sup> Nossa pesquisa estudou os pacientes portadores de DRC estágio final ou 5, no momento imediatamente pré transplante, e os valores de LF nu e HF nu respectivamente foram:  $72,7 \pm 15,3$  e  $27,1 \pm 15,3$ .

Nossos resultados apontaram maior atividade do sistema simpático nos pacientes portadores de IRC no momento imediatamente pré-transplante, principalmente quando comparados ao grupo dos hepatopatas. Tal confirmação ocorre principalmente na comparação dos resultados do LF nu e HF nu entre os grupos. Uma pesquisa publicada apontou que há disfunção autonômica em pacientes com DRC, e os resultados apontaram uma diminuição da ação do sistema parassimpático com maior atividade relativa do simpático nestes pacientes. Para esta conclusão foram analisadas principalmente as variáveis LF e HF.<sup>37</sup>

Uma pesquisa comparou a modulação autonômica em receptores de transplante renal sedentários, o principal resultado foi o aumento da atividade vagal. Tais resultados foram demonstrados pelos valores de SDNN e RMSSD. Evidenciaram a diminuição da atuação do sistema simpático através da variável LF e o aumento do parassimpático pelos resultados de LF.<sup>38</sup>

Nos pacientes pós-transplante hepático estudados, 50% permaneceram mais de uma semana em UTI. Em uma publicação foram pesquisados pacientes internados em unidade de terapia intensiva quanto aos valores de VFC, neste foi possível verificar que independentemente da patologia que motivou a internação, a VFC variou de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico. Neste mesmo estudo afirmou-se que há uma dificuldade na utilização da monitorização do sistema nervoso autônomo na prática diária das unidades de cuidados intensivos, e isto é atribuído à limitação de seu uso como ferramenta de

prognóstico e, sobretudo, à dificuldade de se proceder à sua monitorização contínua e dinâmica, e à dificuldade da interpretação e aplicabilidade de seus resultados.<sup>14</sup>

O diagnóstico de base de 43,6% dos pacientes hepatopatas estudados foi de cirrose não alcoólica. Um estudo que demonstrou associação das doenças hepáticas não alcoólicas, com alterações autonômicas avaliadas através dos valores de VFC. As variações ocorridas devido a doença que altera o metabolismo, interfere diretamente na ativação simpática. De acordo com o mesmo autor há vários estudos comprovando a associação entre estas síndromes metabólicas e a diminuição da VFC.<sup>39</sup>

Os valores das variáveis estudadas nos pacientes hepatopatas se apresentam com menor VFC quando comparado a grupos saudáveis. Autores estudaram pacientes com doença hepática em estágio final e confirmou a VFC como ferramenta confiável para avaliar risco cardiológico. Pesquisaram e compararam o estado nutricional dos pacientes hepatopatas confirmando que os desnutridos apresentaram maior disfunção autonômicas e relacionou com piores condições cardiológicas em tais pacientes.<sup>40</sup>

Em uma pesquisa analisaram a VFC em 74 pacientes portadores de cirrose hepática. Os autores concluíram que a VFC foi preditora de mortalidade. As variáveis SDNN e SD2 foram as únicas variáveis que se mostraram independentes dos marcadores de gravidade da cirrose (como o MELD). Os autores afirmam que a VFC tem capacidade preditiva da progressão ou gravidade da doença hepática.<sup>41</sup> Os resultados de SDNN dos pacientes hepatopatas analisados no presente estudo, estavam com valores significativamente abaixo dos valores esperados em indivíduos saudáveis. A variável SDNN mostra a atuação do sistema simpático e parassimpático.

A disfunção autonômica nos portadores de insuficiência renal crônica ocorre, provavelmente, em resposta cronicidade da doença instalada e que em sua maioria está associada a comorbidades crônicas de longa data. As principais doenças associadas são a

hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, as quais interferem diretamente na homeostase do funcionamento dos sistemas. Já as hepatopatias também causam a diminuição da atuação do sistema nervoso autônomo, porém quando comparados a VFC dos nefropatas é evidenciado que as doenças hepáticas interferem menos no equilíbrio dinâmico do funcionamento do corpo.

De acordo com estudo realizado em pacientes portadores de insuficiência renal crônica há disfunção na VFC nos nefropatas. Porém esta mesma pesquisa apontou que após o transplante renal há a melhora nas variáveis, pois há uma readequação da atividade simpática e uma melhora no equilíbrio dinâmico. Os autores destacam que esta melhora ocorre a longo prazo, sendo possível avaliar somente após 6 meses da cirurgia.<sup>42</sup>

Em pesquisa publicada recentemente foram aplicados os valores da VFC, juntamente com outros dados, na admissão de pacientes em emergência, com objetivo de predizer o risco na sepse. Nesta pesquisa foi possível predizer morte dos pacientes estudados durante os primeiros 30 dias de internação, o que mostrou a importância e a possibilidade da utilização das variáveis da VFC como marcador de risco intra-hospitalar.<sup>43</sup>

Dentre as intercorrências no pós-transplante hepático e renal as mais relevantes são a perda de enxerto e óbito do paciente. Nos pacientes estudados hepatopatas 25% foram a óbito no pós transplante no seguimento de até 30 dias. Quanto a perda de enxerto dos nefropatas após o transplante renal, no acompanhamento de 3 meses, foram de 12,5%.

Infere-se que a avaliação da VFC tem um potencial papel na avaliação prognóstica face à ocorrência das complicações por eventos relevantes (morte e disfunção do enxerto), mas o pequeno tamanho da amostra não atingiu poder relevante para cálculos estatísticos. Espera-se que com aumento da casuística esse potencial possa ser atingido.

# **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A VFC é um importante marcador de saúde, sendo uma ferramenta eficaz para se analisar o estado dinâmico do funcionamento do corpo humano, seja na saúde ou na doença. Nesse sentido, o presente estudo analisou a VFC em pacientes hepatopatas e nefropatas no momento imediatamente pré transplante.

Os resultados das variáveis no domínio do tempo e da frequência, em ambos os grupos demonstraram-se baixos quando comparados aos indivíduos saudáveis, sugerindo baixa complexidade do sistema. Tais resultados confirmam a disfunção autonômica em ambas doenças, demonstrando que há um desequilíbrio da homeostase.

Na análise das variáveis comparando-se os grupos hepatopatas versus nefropatas mostrou que há menor atuação do sistema nervoso autônomo nos pacientes nefropatas.

Os resultados evidenciaram maior atuação do sistema nervoso simpático nos pacientes pré-transplante renal, indicando maior comprometimento homeostático nestes pacientes.

Das comorbidades e diagnóstico de base, destacamos a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes mellitus. Estas estão diretamente relacionadas com a disfunção autonômica nos pacientes estudados.

Após a cirurgia do transplante hepático e renal, ocorreram intercorrências sendo as mais graves, a ocorrência de óbitos e a perda de enxerto.

Apesar de não ter sido possível realizar a comparação estatística diante do baixo tamanho amostral; ao compararmos os casos isolados, foi possível observar uma potencial predição de tais intercorrências.

Portanto, a utilização da análise da VFC pré-transplante hepático e renal pode contribuir para uma melhor avaliação do paciente, auxiliando na assistência clínica no seu pós-operatório.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

1. Barker CF, Markmann JF. Historical Overview of Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3:a014977. DOI:10.1101/cshperspect.a014977
2. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros MM, Almeida MD, Pedrosa PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Transplante de Fígado: história, resultados e perspectivas. *Einstein.* 2015;13(1):149-52. [Internet]. 2015 Jan [acesso em 2018 Mai 10]. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n1/pt\\_1679-4508-eins-13-1-149.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n1/pt_1679-4508-eins-13-1-149.pdf)
3. Pêgo-Fernandes PM, Garcia V D. Estado atual do transplante no Brasil. *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diagn Tratamento.* 2010; 15(2): 51-2. [acesso em 2018 Jul 15]. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2010/v15n2/a51-52.pdf>
4. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes; Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado: 2009 - 2017. Ano XXIII Nº 4 (3). [acesso em 2018 Jul 20]. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>
5. Garcia JHP, Vasconcelos JBM, Costa PEG, Vieiras RPGV, Moraes MO. Transplante de Fígado: resultados iniciais. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2005 Abr [acesso em 2018 Ago 20]; 32( 2 ): 100-103. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912005000200011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912005000200011&lng=en)
6. Sanchez-Torrijos Y, Ampuero J, Romero-Gómez M. Cardiovascular assessment in liver transplant for non-alcoholic steatohepatitis patients: What we do, what we should do. *World J Hepatol.* 2017;9(15):697–703. DOI:10.4254/wjh.v9.i15.697
7. Garcia VD, Filho MA, Neuman J, Pestana JOM. *Transplante de órgãos e tecidos.* 2ª ed. São Paulo: Segmento Framax, 2006; 1012p.
8. Borges KC. Transplante duplo de fígado e rim: relato de caso e revisão de literatura. Salvador. Monografia (Graduação). Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012. 51p. [acesso em 2018 Set 05]; Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/8056>
9. Gusukama LW, Junior HTS, Pestana JOM. Escore de avaliação de risco pré-transplante: metodologia e a importância das características socioeconômicas. *J. Bras. Nefrol.* [Internet]. 2014 Set [acesso em 2018 Set 20]; 36( 3 ): 339-351. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002014000300339&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002014000300339&lng=en)
10. Tizo JM, Macedo LC. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. *Rev UNINGÁ Review.* 2015; 24(1): 62-70. 2018 Jan. [acesso em 2018 Set 30]; Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1672>
11. Oliveira CA, Brito-Junior HL de, Bastos MG, Oliveira FG de, Casali TG, Bignoto TC et al . Depressão da modulação autonômica cardíaca em pacientes com doença renal crônica diagnosticada pela análise espectral da variabilidade da frequência. *J. Bras. Nefrol.* [Internet].

- 2014 Jun [acesso em 2018 Out 02]; 36( 2 ): 155-162. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002014000200155&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002014000200155&lng=en)
12. USRDS Annual data report 2016. Volume 2. ESRD in the United States. [Acesso em 2019 Jan 20]. Disponível em: [https://www.usrds.org/2016/download/v2\\_c00\\_Intro\\_16.pdf](https://www.usrds.org/2016/download/v2_c00_Intro_16.pdf).
13. Shaffer F, Ginsbergg JP. An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017; 258(5). DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258
14. Bento L, Fonseca-Pinto R, Póvoa P. Monitorização do sistema nervoso autônomo em ambiente de cuidados intensivos como ferramenta de prognóstico. Revisão sistemática. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):481-489. [acesso em 2019 Jan 30] Disponível em:  
<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v29n4/0103-507X-rbti-29-04-0481.pdf>
15. Camm AJ, Bigger JT, Breithardt MG, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, et al. Task Force. Guidelines: Heart rate variability, Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* (1996) 17, 354–381. [acesso em 2019 fev 01] Disponível em: [https://www.biopac.com/wp-content/uploads/354.full\\_.pdf](https://www.biopac.com/wp-content/uploads/354.full_.pdf)
16. Guan L, Collet JP, Mazowitta G, Claydon VE. Autonomic Nervous System and Stress to Predict Secondary Ischemic Events after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Possible Implications of Heart Rate Variability. *Frontiers in Neurology*. 2018; 90(9). DOI:10.3389/fneur.2018.00090
17. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD de, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2009 Jun [acesso em 2019 Fev 21];24( 2 ): 205-217. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-76382009000200018&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76382009000200018&lng=en)
18. Pletsch AHM, Paula-Junior AR de, Silveira NJF da, Shimoaya-Bittencourt W, Osrio RAL. Análise dos Índices Espectrais da Variabilidade da Frequência Cardíaca Durante a Mudança Postural de Idosos Hipertensos. *J Health Sci*. 2018;20(2):146-0.
19. Godoy MF. Teoria do Caos Aplicada à Medicina. Tese [Livre-Docência em Cardiologia] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2003; 179 p. [acesso em 2019 Fev 22] Disponível em: <http://www.mfgodoy.med.br/caos.pdf>
20. Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Fev 23] Disponível em: [http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti\\_dissert.pdf](http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf)
21. Billman G. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in Physiology Clinical and Translational Physiology*. 2013; 26(4). DOI:10.3389/fphys.2013.00026
22. Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Caruso FCR, et al. Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória. *Arq Bras Cardiol*. [internet] 2018 Mar. [acesso em 2019 Mar 12]; 111(1):64-72. Disponível em:  
<http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11101/pdf/11101012.pdf>



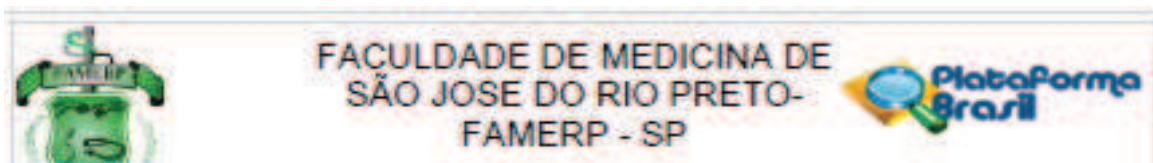
23. Leite A, Silva ME, Rocha AP. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis, doentes com insuficiência cardíaca e doentes transplantados. 2013; 9 (4); 54-63. DOI: 10.6063/motricidade.9(4).1139
24. Mazhar BT, Eslam IA. Poincaré Plot for Heart Rate Variability. World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Biomedical and Biological Engineering. 2015 [acesso em 2019 Mar 18]; 9(9). Disponível em: <https://waset.org/publications/10002615/poincar%C3%A9-plot-for-heart-rate-variability>
25. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Arq Ciênc Saúde. 2005; 12(4):167-71.
26. Guzzetti S, Signorini MG, Cogliati C, Mezzetti S, Porta A, Cerutti S, et al. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. Cardiovascular Research 31 I. 1996, 441-446.
27. Takakura IT. Avaliação do sistema nervoso autônomo na evolução pós-transplante cardíaco, com auxílio da variabilidade da frequência cardíaca e de gráficos de recorrência. Tese [Doutorado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2013, 103 p.
28. Correa PR. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do caos como preditora de infecções pulmonares em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Tese [Doutorado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2006; 96p.
29. Lombardi, F. Chaos Theory, Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality. Circulation. 2000; 101: 8-10. DOI: 10.1161/01.cir.101.1.8
30. La Rovere MT, Pinna GD, Maestre R, Mortara A, Capomolla S, Febo O. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients Circulation. 2003; 107: 565-570. DOI: 10.1161/01.cir.0000047275.25795.17
31. Wazena, GL, et al. Heart rate variability in patients with bipolar disorder: From mania to euthymia. Journal of Psychiatric Research. 2018. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.01.008
32. Cé Coelho J, Siqueira RM de, Farret TCF, Fritsch M, Fedrizzi R, Goldbaum-Junior M, et al. Prevalência de doença arterial coronariana em candidatos a transplante simultâneo de pâncreas e rim. JBT J Bras Transpl. 2007 [acesso em 2019 Abr 07]; 10:814-816. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/JBT/2007/4.pdf>
33. Silva RT, Martinelli-Filho M, Peixoto GL, Lima JJG de, Siqueira SF de, Costa R, Gowdak LHW, Paula FJde, Kalil-Filho R, Ramires JAF. Preditores de Eventos Arritmicos Detectados por Loop Recorders Implantáveis em Candidatos a Transplante Renal. Arq Bras Cardiol. 2015 [acesso em 2019 jan 29]; 105(5):493-502. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br/2015/10505/pdf/10505008.pdf>
34. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. [Acesso em 25 jan. 2019] Disponível em:

[http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/camara\\_tecnica/2013\\_gt\\_revisao\\_rol/20130520-doc12\\_contribconsnadesauderegulamentotecnicodosnt.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Legislacao/camara_tecnica/2013_gt_revisao_rol/20130520-doc12_contribconsnadesauderegulamentotecnicodosnt.pdf)

35. Oliveira EA de, Silva AKF da, Christofaro DGD, Vanzella LM, Gomes RL, Vanderlei FM, et al. Influência do Diabetes Tipo 1 na Análise Simbólica e Complexidade da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Jovens Adultos. *Arq Bras Cardiol.* 2018 [acesso em 2019 mar 25]; 111(1):94-101. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11101/pdf/11101018.pdf>
36. Andrade CCA, Maia TO, Bezerra SD, Rocha LG, Souza HCM, Marinho PEM. Comportamento da variabilidade da frequência cardíaca e da capacidade funcional de acordo com o tempo de transplante renal. *ConScientiae Saúde.* 2018 [acesso em 2019 Jan 31];17(4):386-394. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/986916/8534-57129-1-pb.pdf>
37. Seibert E, Zohles K, Ulrich C, Kluttig A, Nuding S, Kors JA, et al. Association between autonomic nervous dysfunction and cellular inflammation in end-stage renal disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2016; 16:210. DOI:10.1186/s12872-016-0385-1
38. Dias CJM, Azoubel LMA, Costa HA, Maia EC, Rodrigues B, Silva-Filho AC, et al. Autonomic modulation analysis in active and sedentary kidney transplanted Recipients. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2015 [acesso em 2019 Fev 05]; 42, 1239–1244. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1440-1681.12481>
39. Liu YC, Hung CS, Wu YW, Lee YC, Lin YH, Lin C, et al. Influence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Autonomic Changes Evaluated by the Time Domain, Frequency Domain, and Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability. *Plos One.* 2013; 8(4): e61803. DOI: 10.1371/journal.pone.0061803
40. Lima DC, Ribeiro HS, Cristina R, Oliveira M, Generoso S de V, Lima AS, et al. Functional status and heart rate variability in end-stage liver disease patients: Association with nutritional status. *Nutrition* 31. 2015; 971–974. DOI: 10.1016/j.nut.2015.01.014
41. Bhogal AS, De Rui M, Pavanello D, El-Azizi I, Rowshan S, Amodio P, et al. Which heart rate variability index is an independent predictor of mortality in cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2019 May;51(5):695-702. DOI: 10.1016/j.dld.2018.09.011
42. Zhang J, Whang N. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* Springer Science+Business Media Dordrecht. 2013. DOI: 10.1007/s11255-013-0421-3
43. Chiew CJ, Liu N, Tagami T, Wong TH, Koh ZX, Marcus EH. Heart rate variability based machine learning models for risk prediction of suspected sepsis patients in the emergency department. *Medicine.* 2019; 98:6. DOI: 10.1097/MD.00000000000014197

# ANEXO

## ANEXO. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da FAMERP.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** A variabilidade da frequência cardíaca e sua importância prognóstica em pacientes submetidos a transplantes de fígado e rim.

**Pesquisador:** Moacir Fernandes de Godoy

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 45621115.1.0000.5415

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP - SP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

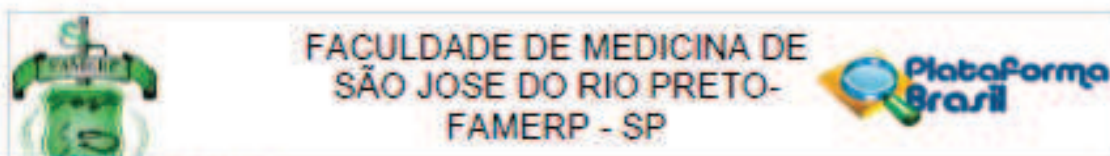
**Número do Parecer:** 1.153.408

**Data da Relatoria:** 11/08/2015

#### Apresentação do Projeto:

O transplante de órgãos tem se mostrado o tratamento mais complexo e mais indicado a pacientes com estado avançado de insuficiência renal crônica e hepatopatias. A recuperação dos pacientes submetidos a este procedimento é sujeita a complicações, principalmente relacionados ao sistema cardíaco. Sendo o fígado e o rim órgãos ligados e dependentes de sistema autônomo, o sistema cardiovascular se integra tanto durante a cronicidade das doenças, assim como na recuperação do procedimento de transplante. A análise da variabilidade da frequência cardíaca vem se mostrando como uma ferramenta eficaz para se estudar o estado clínico do paciente e ainda prever certas complicações. Estas análises podem ser realizadas por métodos lineares e não lineares, através destes métodos pode-se obter informações

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416  
Bairro: VILA SÃO PEDRO CEP: 13.090-000  
UF: SP Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 1.553.408

relevantes sobre o metabolismo e homeostase do corpo humano. Este estudo tem como objetivo avaliar a VFC nos diversos domínios em pacientes transplantados de fígado e rim, estando em pós operatório imediato, mediato e tardio comparativamente ao estado pré-transplante. Relacionar os resultados da análise de VFC com evolução clínica dos transplantados de fígado e rim. Serão estudados 20 pacientes através de aparelho eletrocardiográfico, o qual é colocado no paciente em repouso durante 20 min para obtenção dos dados.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a Variação da Frequência Cardíaca nos diversos domínios em pacientes transplantados de fígado e rim, estando em pós operatório imediato, mediato e tardio comparativamente ao estado pré-transplante

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Risco de constrangimento, que é minimizado pela opção de sair do estudo a qualquer momento ou recusar a participar.

Benefício: entender a variabilidade cardíaca em situação de transplante

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Relevante

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Atendeu as solicitações da CONEP, inserindo os itens no TCLE

**Recomendações:**

Nenhuma

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

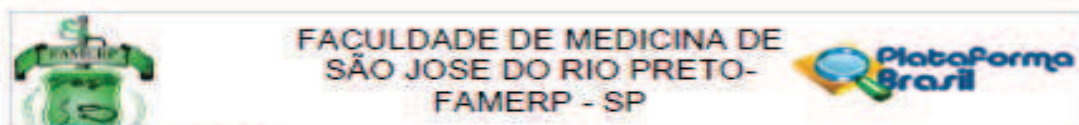
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416  
Bairro: VILA SÃO PEDRO CEP: 15.090-000  
UF: SP Município: SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br



Continuação do Parecer: 1.563.406.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado.

SAO JOSE DO RIO PRETO, 13 de Agosto de 2015

---

Assinado por:  
LUCIANO GARCIA LOURENCAO  
(Coordenador)

# APÊNDICE

## APÊNDICE. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você já está internado neste hospital para realizar transplante de fígado ou rim. Nós queremos convidá-lo a fazer parte de uma pesquisa intitulada “Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua importância prognóstica em pacientes submetidos ao transplante de fígado e rim”. A coleta ocorrerá no pré-transplante e também em mais 3 momentos após a cirurgia: nas primeiras 24h, 1 semana e 1 mês após. Nela iremos medir os batimentos do seu coração, que serão utilizados em cálculos matemáticos. O procedimento utilizado poderá ocasionar algum desconforto referente ao tempo em repouso no leito, pois é muito parecido com a realização do eletrocardiograma comum, porém com a duração de tempo maior. Você usará um relógio e uma cinta presa ao tórax por 20 minutos. Não terá que fazer nenhuma outra coisa além disso.

Caso ocorra algum dano relacionado a este procedimento, você receberá assistência integral, e terá direito a indenização. Se você aceita ou não participar dessa pesquisa, não mudará nem prejudicará seu transplante. Concordando com a participação, poderemos ter a oportunidade de estudar melhor seu coração e de muitos outros que estão nas mesmas condições que você. Isso poderá ser de grande ajuda na previsão e acompanhamento de casos iguais ao seu.

Nossos principais objetivos são: Avaliar a VFC nos diversos domínios em pacientes transplantados de fígado e rim, estando em pós-operatório imediato, mediato e tardio comparativamente ao estado pré-transplante; Relacionar os resultados da análise de VFC com evolução clínica dos transplantados de fígado e rim.

Os registros eletrocardiográficos serão transferidos para o computador e filtrados digitalmente para eliminação de batimentos prematuros e ruídos, e em seguida excluídos artefatos residuais ficando-se com a série temporal de 1000 intervalos R-R consecutivos para análise final.

As análises dos métodos serão feitas com o auxílio de softwares Kubios HRV analysis (<http://kubios.uku.fi/>) e Visual Recurrence Analysis (<http://visual-recurrence-analysis.software.informer.com>)

Os Gráficos de Recorrência serão construídos com o auxílio do software, VRA 4.9 disponível gratuitamente na internet (<http://visual-recurrence-analysis.software.informer.com>) desenvolvido por Eugene Kononov, e esse software tem como finalidade auxiliar os pesquisadores na análise qualitativa e Quantitativa dos Gráficos de Recorrência.



Seu nome em nenhum momento será divulgado, para o seu próprio conforto, mas os dados serão publicados em conjunto com todos os que participarem. Não haverá custos de sua parte, porém caso houver será custeado pelo pesquisador, porém você não receberá dinheiro por sua participação. Sempre que for solicitado os resultados destas coletas, lhe daremos acesso.

Caso tenha questões sobre esse acordo ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida, por gentileza, entre em contato com Enfermeira Ana Carolina Brecher de Souza, COREN: 313616, responsável pela pesquisa, no telefone 3201-5000, ramais: 1727 ou 1395. Rua Cila 3536, apto 124 Torre Solis, São José do Rio Preto. Telefone Celular: 17 981697746. Poderá entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone 17 32015813.

Caso aceite participar desta pesquisa, favor assinar as duas vias deste documento, juntamente com a pessoa responsável por você. Uma via ficará com você e a outra com o pesquisador.

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

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

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

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

Pesquisador: \_\_\_\_\_

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

São Jose do Rio Preto, \_\_\_\_, de \_\_\_\_\_, de 201\_\_.

**MANUSCRITO**

## MANUSCRITO

### A Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua Importância Diagnóstica e Prognóstica em Pacientes Pré-Transplantes de Fígado ou Rim

Brecher, Ana C. S.; Gregorio, Michele L; Godoy, Moacir F.;

#### Resumo

O fígado e o rim são órgãos interligados e dependentes do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), torna-se possível a integração com o sistema cardiovascular via análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). **Objetivos:** Avaliar, nos diferentes domínios, a VFC em pacientes pré-transplante de fígado (PTxF) ou rim (PTxR). Relacionar com evolução clínica durante o período de até 30 dias de pós-operatório. **Método:** Foi utilizado um registro eletrocardiográfico por 20 minutos com *Polar Advanced RS800CX*. Foram 16 pacientes PTxF e 24 PTxR. Os dados foram filtrados com o Software *Kubios HRV Analysis*. Foram selecionadas as variáveis no domínio tempo, frequência e não linear. Foi realizado levantamento de dados clínicos no processo de transplante e as intercorrências. **Resultados:** Constatada diferença significativa entre os grupos, no domínio do tempo (HR) e no domínio da frequência (LFnu, HFnu e LF/HF). No PTxF 31,2% foram a óbito e ocorreu um retransplante. Nos pacientes PTxR, após três meses de transplante, 12,5% tiveram perda do enxerto. **Conclusão:** A VFC é importante instrumento para avaliar a função autonômica, tendo resultados que demonstram a gravidade da doença, podendo ser utilizada como marcador de risco no pós-transplante de fígado ou rim.

**Descritores:** Transplante, Fígado, Rim, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Domínio Linear, Domínio não Linear.

#### Abstract

The liver and kidney are Autonomic Nervous System (ANS) interconnected and dependent organs. It becomes possible the integration with the cardiovascular system via Heart Rate Variability (HRV) analysis. **Objectives:** To evaluate, in different domains, HRV in pre-transplant liver (PTxF) or kidney (PTxR) patients. Relate to clinical evolution during up to 30 days postoperatively. **Method:** An electrocardiographic record was used for 20 minutes with Polar Advanced RS800CX. There were 16 PTxF patients and 24 PTxR patients. Data were filtered with Kubios HRV Analysis Software. The variables in the time, frequency and nonlinear domain were selected. Clinical data were collected during the transplantation process and complications. **Results:** Significant difference was found between groups in time domain (HR) and frequency domain (LFnu, HFnu and LF / HF). In PTxF 31.2% died and retransplantation occurred. In PTxR patients, after three months of transplantation, 12.5% had graft loss. **Discussion:** There is global autonomic dysfunction in both groups. However, when comparing the intergroup variables, the nephropathic patient has a greater ANS involvement. **Conclusion:** HRV is an important assessing autonomic function instrument with results that demonstrate the disease severity and can be used as a risk marker after liver or kidney transplantation.

**Descriptors:** Transplantation, Liver, Kidney, Heart Rate Variability, Linear Domain, Nonlinear Domain.

## **Introdução**

Para pacientes portadores de cirrose hepática descompensada, hepatite fulminante ou com carcinoma hepatocelular dentro dos critérios de Milão, o transplante hepático com doador falecido vem se destacando como melhor opção de tratamento. Principalmente pelo aprimoramento das técnicas cirúrgicas, o avanço nos tratamentos infecciosos e na terapia imunossupressora.<sup>1</sup>

O transplante renal é o tratamento de melhor escolha para pacientes que já estão em tratamento dialítico. Quando se trata de um transplante com doador falecido, a cirurgia é realizada em condições de urgência. De acordo com dados da literatura, a mortalidade cirúrgica é de 1 a 4%, podendo ter um aumento neste dado quando se trata de paciente idoso e/ou diabético.<sup>2</sup>

As doenças cardiovasculares são importantes e pontualmente determinantes na sobrevida de pacientes transplantados, assim como no funcionamento adequado do enxerto. Além das doenças cardíacas já existentes no paciente no momento do transplante, há também os efeitos colaterais dos imunossupressores que podem levar a progressão da doença, sendo imprescindível a investigação detalhada de doenças cardíacas no pré e pós-transplante, com utilização inclusive de angiografia coronariana.<sup>3</sup>

O sistema cardiovascular é controlado parcialmente pelo sistema autônomo (SNA), o qual fornece nervos aferentes e eferentes, como terminações simpáticas no miocárdio ventricular atrial e parassimpáticas no nódulo sinusal e atrioventricular. Este sistema autônomo está totalmente relacionado à frequência cardíaca (FC) assim como com a atividade reflexa barorreceptora. Por efeito dos impulsos aferentes as respostas simpáticas e parassimpáticas são criadas produzindo a chamada Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), e isto ocorre por meio de um sistema complexo de estímulo e inibição. Quando ocorre a inibição vagal, há maior atividade simpática e menor parassimpática, com consequente aumento da FC. Já a redução da FC é intimamente ligada ao predomínio da atividade vagal.<sup>4</sup>

A variação entre batimentos cardíacos consecutivos por longo tempo, chamada VFC, é a capacidade do coração de adaptar às novas circunstâncias, assim como responder rapidamente à estímulos sem previsibilidade. Quando se avalia a VFC é possível analisar o estado do SNA, responsável por tal variabilidade.<sup>5</sup>

As alterações na VFC são indicadores precoces de determinantes de comprometimentos da saúde. Quando há alta VFC, em geral, trata-se de um indivíduo saudável com os mecanismos autonômicos em funcionamento normal. Já a baixa VFC indica a adaptabilidade anormal do sistema autônomo, o que denota um funcionamento fisiológico insuficiente ou anormal, sendo necessário investigar a saúde do paciente para diagnóstico.<sup>6</sup>

A VFC é usualmente analisada nos domínios do tempo e da frequência. Estes medem a magnitude total das flutuações os intervalos entre dois batimentos cardíacos sucessivos (Intervalo RR) ao redor do valor médio ou extensão das flutuações em algumas frequências de vibração pré-determinadas.<sup>7</sup>

O índice SDNN (Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos) é descrito mediante registros de longa duração, os quais representam as atividades simpáticas e parassimpáticas. No entanto não se pode distinguir quando as alterações da VFC são consequentes do aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, por serem descritos na análise de intervalos R-R adjacentes.<sup>8</sup>

Atualmente existem várias técnicas, lineares, sendo aplicadas para detectar pacientes em alto risco utilizando o eletrocardiograma, se provando úteis para o processo clínico. Um exemplo é a análise espectral de intervalos cardíacos, a qual expressa a VFC no domínio da frequência e revelam fenômenos fisiológicos como regulação humoral, vasomotora, temperatura, atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona. Estas são expressas pela banda de frequência  $< 0,003$  Hz (frequência ultra-baixa; ULF) e a banda de frequência de

0,0003 a 0,04Hz (frequência muito baixa; VLF). Já a banda de frequência de 0,04 a 0,15 (frequência baixa; LF) representa a modulação pelo tônus simpático e parassimpático através da atividade barorreflexa (regula a pressão sanguínea). A banda de frequência de 0,15 a 0,45 (frequência alta; HF) revela a modulação da atividade vagal, que é influenciada pela respiração.<sup>9</sup>

O corpo humano funciona como um sistema, e assim como vários sistemas do Universo, comporta-se como um organismo não-linear. A estes sistemas não-lineares, complexos, pode-se aplicar a Teoria do Caos. Esta teoria estuda sistemas complexos, dinâmicos de baixa previsibilidade, porém ordenados e o corpo humano se enquadra nestes quesitos, pois se trata de um sistema aberto que interage com o meio. No método de dinâmica não-linear, no domínio do Caos, há várias formas de avaliação de VFC.<sup>4</sup>

O presente estudo tem como objetivos: Avaliar comparativamente, nos diferentes domínios, a VFC em pacientes pré-transplante de fígado ou rim; Relacionar os resultados da análise de VFC pré transplante, com evolução clínica dos transplantados de fígado ou rim em termos de intercorrências durante o período de até 30 dias de pós-operatório. Especificamente para o grupo de transplante renal, avaliar a função do órgão até três meses de pós-operatório.

### **Métodos**

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, longitudinal, prospectiva. Realizou-se levantamento bibliográfico na temática de transplante renal e hepático, assim como sobre VFC e todas as vertentes provindas desta ferramenta.

Para obtenção dos dados cardíacos e análise da VFC nos domínios do tempo, frequência e não-linear (caos) foi utilizado um registro eletrocardiográfico por 20 minutos com auxílio do equipamento Polar Advanced RS800CX. Este equipamento composto por um módulo transmissor acoplado a um cinto e um relógio, onde são armazenadas as séries temporais para posterior análise dos intervalos R-R.

As análises dos métodos foram feitas com o auxílio de softwares Kubios HRV analysis (<http://kubios.uku.fi/>)

Foram estudados pacientes adultos, masculinos e femininos, na fila do transplante renal e de fígado em pré-operatório imediato de ambos os órgãos. Amostra selecionada por conveniência, com total de 40 pacientes, sendo 24 transplantados renais e 16 transplantados de fígado. A coleta ocorreu no ano de 2016 e 2017 no Hospital de Base de São José do Rio Preto, no setor de transplante de órgãos onde os pacientes estavam internados para o preparo pré-operatório e após a cirurgia pelo tempo necessário.

Os resultados das variáveis foram analisados juntamente com os dados de perfil clínico de cada paciente. Os pacientes foram estudados para análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório. Especificamente para o grupo de transplante renal, a função do órgão transplantado foi avaliada até três meses de pós-operatório. Neste seguimento foi possível pontuar as intercorrências após a cirurgia do transplante como infecção, função do órgão transplantado, doenças desenvolvidas e comparar com os dados do perfil da VFC.

As variáveis quantitativas contínuas com distribuição gaussiana, foram analisadas com auxílio do Teste T não pareado bicaudal. As variáveis quantitativas sem distribuição gaussiana foram analisadas com auxílio de Teste Mann-Whitney. Admitiu-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes os valores de  $p \leq 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com parecer substanciado.

Número do CAAE 45621115100005415. Data da Relatoria: 11/08/2015.

## Resultados

Foram analisados 40 registros da variabilidade da frequência cardíaca no momento pré-transplante, sendo 16 registros de pacientes pré-transplante hepático e 24 pacientes pré-transplante renal. Seguem os principais resultados na tabela:

**Tabela 01.** Diferenças na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio do tempo e da frequência entre Pacientes Pré-Transplante de Fígado e Rim – resultados com valor estatístico significativo.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>FÍGADO (N=16)</b>	<b>RIM (N=24)</b>	<b>VALOR P</b>
<b>IDADE</b>	54,1±9,8 [56,5] {49 60}	44,2±16,7 [49] {30,7 58,7}	P = 0,071
<b>RR</b>	918,5±202,6 [899,6] {783,8 1114,7}	775,1±149,7 [814,3] {674,6 900,4}	<b>P = 0,014</b>
<b>HR</b>	68,8 ± 16,9 [66,7] {54,0 76,7}	80,8±17,9 [74,0] {66,7 89,0}	<b>P = 0,0421</b>
<b>LF nu</b>	57,8±19,1 [60,1] {42,7 76,2}	72,7±15,3 [73,8] {63,8 84,9}	<b>P = 0,0101</b>
<b>HF nu</b>	42,0±19,1 [39,7] {23,6 57,1}	27,1±15,3 [26,1] {14,9 36,0}	<b>P = 0,0098</b>
<b>LF/HF</b>	2,0±1,8 [1,5] {0,7 3,2}	4,1±3,4 [2,8] {1,7 5,6}	<b>P = 0,0113</b>

Dos 24 pacientes pré-transplante renal e os 16 pacientes pré-transplante hepático que foram submetidos ao estudo, foi realizada pesquisa em prontuário com levantamento de dados clínicos referentes ao transplante, sendo listados aqueles dados relevantes para evolução clínica do pós-transplante dos respectivos órgãos. Os pacientes foram estudados para análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório. Especificamente para o grupo de transplante renal, a função do órgão transplantado foi avaliada até três meses de pós-operatório. Seguem as tabelas com os dados.



**Tabela 02.** Análise de intercorrências até 30 dias de pós-operatório do transplante hepático.

<b>Intercorrências pós-operatório</b>	<b>FÍGADO (N=16)</b>	<b>%</b>
<b>Re transplante</b>	2	12,5
<b>Infecção</b>	2	12,5
<b>Confusão Mental</b>	1	6,2
<b>Síndrome Hepato-Renal</b>	1	6,2
<b>Nefrolitíase e obstrução urinária</b>	1	6,2
<b>Óbito</b>	4	25
<b>Sem intercorrências</b>	4	25
<b>Infecção por Citomegalovírus</b>	1	6,2

**Tabela 03.** Sobrevida do enxerto dos pacientes submetidos ao transplante renal em até 03 meses.

<b>Sobrevida do enxerto em até 3 meses</b>	<b>Rim (N=24)</b>	<b>%</b>
<b>Enxerto funcional</b>	21	87,5
<b>Perda de enxerto</b>	3	12,5

A Tabela 04 ilustra com dois casos representativos a potencialidade prognóstica do método notando-se a nítida menor variabilidade nos casos em que houve óbito ou disfunção do enxerto.

**Tabela 04.** Principais variáveis da VFC em casos ilustrativos para comparação dos valores de um paciente que foi a óbito pós-transplante hepático e um caso que estava vivo em até 30 dias pós-operatório, além da comparação das variáveis de um paciente que perdeu o enxerto após o transplante renal em até 3 meses de seguimento e um caso de rim funcional no mesmo período.

<b>Variáveis</b>	<b>FÍGADO VIVO</b>	<b>FÍGADO ÓBITO</b>	<b>RIM ENXERTO FUNCIONANTE</b>	<b>RIM PERDA DE ENXERTO</b>
<b>SDNN</b>	14,2	8,1	77	16
<b>RMSSD</b>	8,1	2,6	51,3	3,9
<b>TOTAL POWER</b>	155	56	5405	306,2
<b>LF nu</b>	66,7	49,1	70,2	85,4
<b>HF nu</b>	33,1	50,1	29,6	14,3
<b>LF/HF</b>	2	0,9	2,3	5,9

## Discussão

Em 1996 houve a publicação de um Guideline para a utilização e avaliação da VFC na aplicabilidade clínica. Esse Guideline sugeriu os valores normais esperados para população saudável. Com estes valores podemos realizar a comparação direta com a média e desvio padrão obtidos nas variáveis dos grupos hepatopatas e nefropatas e na Tabela 20 é apresentada a comparação entre os valores.<sup>10</sup>

**Tabela 5.** A média e desvio padrão dos valores obtidos das variáveis do domínio do tempo e da frequência, comparados aos valores descritos no Guideline (A. John Camm et al, 1996) para população saudável.

Variáveis	FÍGADO [a] (N=16)	Rim [b] (N=24)	Saudáveis [c] (N=274)	Valor-P [a x c]	Valor-P [bxc]
<b>SDNN</b>	35,2 ± 23,8	31,2 ± 14,9	141±39	<0,0001	<0,0001
<b>SDANN</b>	10,3±8,3	12,1±7,8	127±35	<0,0001	<0,0001
<b>RMSSD</b>	22,0±19,9	16,3±13,6	27±12	0,1220	<0,0001
<b>TOTAL</b>	1539,5	1039,0	3466,0	<0,0001	<0,0001
<b>POWER</b>	±2122,2	±1184,9	±1018,0		
<b>LF</b>	408,6±718,0	323,4±520,0	1170,0±416,0	<0,0001	<0,0001
<b>HF</b>	287,9 ± 552,6	140,7±239,6	975,0±203,0	<0,0001	<0,0001
<b>LF nu</b>	57,8±19,1	72,7±15,3	54,0±4,0	0,4391	<0,0001
<b>HF nu</b>	42,0±19,1	27,1±15,3	29,0±3,0	0,0158	0,5496
<b>LF/HF</b>	2,0±1,8	4,1±3,4	1,5–2,0	0,3295	<0,0001

Com os valores citados na Tabela 5, é evidente que as principais variáveis dentro do domínio do tempo e da frequência estão diminuídas quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis, o que denota disfunção autonômica em ambos os grupos estudados. Podemos destacar o SDNN que mostra ação do sistema parassimpático e simpático. Este está com valores significativamente reduzidos quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis.

A maioria das variáveis citadas na Tabela 5 tiveram valor de p com diferença estatística significativa, confirmando que o grupo dos pacientes estudados estava em

desequilíbrio dinâmico global, sendo que tanto o sistema parassimpático como o sistema simpático estavam com função deprimida.

Em uma pesquisa analisaram a VFC em 74 pacientes portadores de cirrose hepática. Os autores concluíram que a VFC foi preditora de mortalidade. As variáveis SDNN e SD2 foram as únicas variáveis que se mostraram independentes dos marcadores de gravidade da cirrose (como o MELD). Os autores afirmam que a VFC tem capacidade preditiva da progressão ou gravidade da doença hepática.<sup>11</sup> Os resultados de SDNN dos pacientes hepatopatas analisados no presente estudo, estavam com valores significativamente abaixo dos valores esperados em indivíduos saudáveis. A variável SDNN mostra a atuação do sistema simpático e parassimpático.

O diagnóstico de base de 43,6% dos pacientes hepatopatas estudados foi de cirrose não alcoólica. Um estudo que demonstrou associação das doenças hepáticas não alcoólicas, com alterações autonômicas avaliadas através dos valores de VFC. As variações ocorridas devido a doença que altera o metabolismo, interfere diretamente na ativação simpática. De acordo com o mesmo autor há vários estudos comprovando a associação entre estas síndromes metabólicas e a diminuição da VFC.<sup>12</sup>

Nossos resultados apontaram maior atividade do sistema simpático nos pacientes portadores de IRC no momento imediatamente pré-transplante, principalmente quando comparados ao grupo dos hepatopatas. Tal confirmação ocorre principalmente na comparação dos resultados do LF nu e HF nu entre os grupos. Estudos publicados mostraram que há disfunção autonômica em pacientes com DRC, e os resultados apontaram uma diminuição da ação do sistema parassimpático com maior atividade relativa do simpático nestes pacientes. Para esta conclusão foram analisadas principalmente as variáveis LF e HF.<sup>13</sup>

Esta pesquisa demonstrou baixa VFC global nos pacientes nefropatas pré-transplante. Pesquisadores apontaram em seus estudos que há uma melhora nos valores da VFC no

paciente transplantado renal de acordo com o tempo pós-cirúrgico. Os autores correlacionam o estado da doença renal crônica e sua interferência direta na VFC, e afirma que com o decorrer do tempo pós-transplante há uma melhora clínica e reestabelecimento da homeostase renal, o que aumenta a VFC. Nesta mesma pesquisa destacaram-se os valores de SDNN mais baixos nos pacientes transplantados há menos tempo, pois ainda há disfunção renal no pós-operatório mais recente<sup>14</sup>.

A disfunção autonômica nos portadores de insuficiência renal crônica ocorre, provavelmente, em resposta cronicidade da doença instalada e que em sua maioria está associada a comorbidades crônicas de longa data. As principais doenças associadas são a hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, as quais interferem diretamente na homeostase do funcionamento dos sistemas. Já as hepatopatias também causam a diminuição da atuação do sistema nervoso autônomo, porém quando comparados a VFC dos nefropatas é evidenciado que as doenças hepáticas interferem menos no equilíbrio dinâmico do funcionamento do corpo.

Infere-se que a avaliação da VFC tem um potencial papel na avaliação prognóstica face à ocorrência das complicações por eventos relevantes (morte e disfunção do enxerto), mas o pequeno tamanho da amostra não atingiu poder relevante para cálculos estatísticos. Espera-se que com aumento da casuística esse potencial possa ser atingido.

### **Considerações finais**

Os resultados das variáveis no domínio do tempo e da frequência, em ambos os grupos se demonstraram baixas quando comparadas aos indivíduos saudáveis, sugerindo baixa complexidade do sistema. Tais resultados confirmam a disfunção autonômica em ambas doenças, demonstrando que há um desequilíbrio da homeostase.

Na análise das variáveis comparando os grupos hepatopatas versus nefropatas mostrou que há menor atuação do sistema nervoso autônomo nos pacientes nefropatas. Os resultados

evidenciaram maior atuação do sistema nervoso simpático nos pacientes pré-transplante renal, indicando maior comprometimento homeostático nestes pacientes.

Após a cirurgia do transplante hepático e renal, ocorreram intercorrências sendo as mais graves a ocorrência de óbitos e a perda de enxerto. Apesar de não ter sido possível a comparação estatística em face do baixo tamanho amostral, ao compararmos casos isolados podemos sugerir que há uma potencial predição de tais intercorrências.

Portanto a utilização da análise da VFC pré-transplante hepático e renal pode contribuir para uma melhor avaliação do paciente, auxiliando na assistência clínica no pós-operatório.

## **Referências**

1. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros MM, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Transplante de Fígado: história, resultados e perspectivas. *Einstein*. 2015;13(1):149-52. [Internet]. 2015 Jan [acesso em 2018 Mai 10]. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n1/pt\\_1679-4508-eins-13-1-149.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v13n1/pt_1679-4508-eins-13-1-149.pdf)
2. Gusukama LW, Junior HTS, Pestana JOM. Escore de avaliação de risco pré-transplante: metodologia e a importância das características socioeconômicas. *J. Bras. Nefrol.* [Internet]. 2014 Set [acesso em 2018 Set 20]; 36(3): 339-351. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002014000300339&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002014000300339&lng=en)
3. Garcia VD, Filho MA, Neuman J, Pestana JOM. Transplante de órgãos e tecidos. 2ª ed. São Paulo: Segmento Frama, 2006; 1012p.
4. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017; 258(5). DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258
5. Guan L, Collet JP, Mazowitta G, Claydon VE. Autonomic Nervous System and Stress to Predict Secondary Ischemic Events after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Possible Implications of Heart Rate Variability. *Frontiers in Neurology*. 2018; 90(9). DOI: [10.3389/fneur.2018.00090](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00090)
6. Pletsch AHM, Paula-Junior AR de, Silveira NJF da, Shimoaya-Bittencourt W, Osrio RAL. Análise dos Índices Espectrais da Variabilidade da Frequência Cardíaca Durante a Mudança Postural de Idosos Hipertensos. *J Health Sci*. 2018;20(2):146-0.
7. Godoy MF. Teoria do Caos Aplicada à Medicina. Tese [Livre-Docência em Cardiologia] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2003; 179 p. [acesso em 2019 Fev 22] Disponível em: <http://www.mfgodoy.med.br/caos.pdf>

8. Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Fev 23]  
Disponível em: [http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti\\_dissert.pdf](http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf)
9. Billman G. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in Physiology Clinical and Translational Physiology*. 2013; 26(4).  
DOI:10.3389/fphys.2013.00026
10. Camm AJ, Bigger JT, Breithardt MG, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, et al. Task Force. Guidelines: Heart rate variability, Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* (1996) 17, 354–381. [acesso em 2019 fev 01]  
Disponível em: [https://www.biopac.com/wp-content/uploads/354.full\\_.pdf](https://www.biopac.com/wp-content/uploads/354.full_.pdf)
11. Zhang J, Whang N. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. Springer Science+Business Media Dordrecht. 2013. DOI: 10.1007/s11255-013-0421-3
12. Liu YC, Hung CS, Wu YW, Lee YC, Lin YH, Lin C, et al. Influence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on Autonomic Changes Evaluated by the Time Domain, Frequency Domain, and Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability. *Plos One*. 2013; 8(4): e61803.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0061803
13. Seibert E, Zohles K, Ulrich C, Kluttig A, Nuding S, Kors JA, et al. Association between autonomic nervous dysfunction and cellular inflammation in end-stage renal disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016; 16:210. DOI:[10.1186/s12872-016-0385-1](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0385-1)
14. Andrade CCA, et al. Comportamento da variabilidade da frequência cardíaca e da capacidade funcional de acordo com o tempo de transplante renal. *ConScientiae Saúde*. 2018;17(4):386-394.