



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

**Marciali Gonçalves Fonseca Silva**

**Variabilidade da Frequência Cardíaca nos  
Domínios do Tempo, Frequência e Caos em  
Recém-Nascidos Prematuros Pré-extubação**

**São José do Rio Preto  
2011**

**Marciali Gonçalves Fonseca Silva**

**Variabilidade da Frequência Cardíaca nos  
Domínios do Tempo, Frequência e Caos em  
Recém-Nascidos Prematuros Pré-extubação**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
São José do Rio Preto para obtenção do Título  
de Doutor no Curso de Pós-graduação em  
Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina  
Interna.

**Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy**

São José do Rio Preto  
2011

Silva, Marciali Gonçalves Fonseca

Variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, frequência e caos em recém-nascidos prematuros pré-extubação/ Marcialí Gonçalves Fonseca Silva

São José do Rio Preto, 2011

103 p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Prematuro; 2. Variabilidade da Frequência Cardíaca;  
3. Dinâmica não Linear; 4. Teoria do Caos.

**Marciali Gonçalves Fonseca Silva**

**Variabilidade da Frequência Cardíaca nos  
Domínios do Tempo, Frequência e Caos em  
Recém-Nascidos Prematuros Intubados**

**BANCA EXAMINADORA**

**TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR**

Presidente e Orientador: **Prof. Dr. Moacir F. de Godoy**

2º Examinador: **Profa. Dra. Lílian dos Santos R. Sadeck**

3º Examinador: **Profa. Dra. Ligia Maria Suppo de S. Rugolo**

4º Examinador: **Prof. Dr. Paulo Rogério Corrêa**

5º Examinador: **Prof. Dr. Carlos Henrique de Marchi**

Suplentes: **Prof. Dr. Antônio Rugolo Junior**

**Prof. Dr. Antônio Carlos Tonelli Gusson**

São José do Rio Preto, 07/12/2011

## SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimento Especial .....	ii
Agradecimentos .....	iii
Epígrafe .....	v
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Figuras.....	x
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xv
Resumo.....	xviii
Abstract.....	xx
<b>1. Introdução .....</b>	<b>01</b>
1.1. Prematuridade e Ventilação.....	02
1.2. Falha na Extubação .....	05
1.3. Variabilidade da FC.....	06
1.4. Domínio do Tempo.....	08
1.5. Domínio da Frequência.....	11
1.6. Domínio do Caos .....	14
1.7. Justificativa .....	24
1.8. Objetivo.....	25
<b>2. Casuística e Método .....</b>	<b>26</b>
2.1. Casuística .....	27
2.2. Método .....	28
<b>3. Resultados .....</b>	<b>32</b>

3.1. Dados Clínicos.....	33
3.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	36
<b>4. Discussão.....</b>	<b>77</b>
<b>5. Conclusões .....</b>	<b>85</b>
<b>6. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>87</b>
<b>7. Apêndices.....</b>	<b>100</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>102</b>

---

**Dedicatória**

À **Deus**,  
*pela presença da vida, minha eterna gratidão.*

À minha generosa mãe: **Leontina**,  
*pelo amor e renúncia sem o qual nada disso seria possível.*

Ao meu inesquecível pai: **Jorge**,  
*pelo exemplo na lembrança carinhosa a me inspirar sempre.*

Ao inseparável esposo: **Márcio**,  
*pela união que me fortalece no trabalho incessante de todos os dias.*

Aos amados filhos: **Bárbara, Bruna e André Victor**,  
*pelos exemplos de fraternidade e amor na qual sustento a minha vida.*

Aos meus irmãos **Marisa, Marilda, Magali, Mariluce e Júnior**  
*pelo carinhoso cuidado que dedicam à mim.*

Às minhas tias (**Sueli**), tios, cunhados, cunhadas, sobrinhos, primos (**Sandra**)  
*pelo afeto que nos proporcionam.*

A minha tão querida prima **Rô**,  
*que pacientemente esperava por nossa visita em momentos tão difíceis.*

---

***Agradecimento Especial***

Ao meu orientador:

**Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy,**

Pela brilhante competência e seu esforço amigo e sincero transformando  
conteúdos difíceis em paisagens acessíveis neste início de caminhada.

---

**Agradecimentos**

Ao amigo **Prof. Dr. Antônio Carlos Tonelli Gusson**, pelo incentivo na continuidade deste trabalho para não desistirmos de lutar.

Ao fisioterapeuta **Prof. Dr. Paulo Rogério Corrêa** pela compreensão de um amigo muito gentil em momentos muito decisivos para mim.

À minha grande amiga **Dra. Maria Carmem L. M. de Carvalho**, pela gentil ajuda, sem a qual este trabalho não se realizaria.

Ao generoso amigo de todos os instantes **Prof. Dr. Antônio Augusto Cais dos Santos** pela sincera e fraternal amizade.

Aos docentes **Prof. Dr. João Batista Salomão Junior** e **Profa. Dra. Maria Luiza Zocal** pelas sugestões tão úteis em minha aula de qualificação.

Às amigas da UTI Neonatal **Lidiana, Marina, Luciana, Ândria, Gabi, Mafê, Nina, Tati, Dani, Cláudia** e pediatria **Ziló** pelo carinho nestes momentos.

À enfermeira querida **Profa. Dra. Margarete Ártico Baptista** pelo auxílio e colaboração amiga neste trabalho.

Aos **colegas do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica** pela confiança depositada nos seus membros.

À sempre presente fisioterapeuta **Stella Maris Pereira Corrêa** pela cooperação na realização das fotos e filmagens.

À **toda equipe de enfermagem da UTI Neonatal**, pela colaboração para que os recém-nascidos estivessem sempre confortados na realização da pesquisa.

Aos **recém-nascidos e seus pais** que possibilitaram o estudo para o engrandecimento da ciência e da nossa própria vida.

Aos secretários da pós-graduação **Fabiana Cristina de Godoy, Rosimere C.S. Desidério, José Antônio Silistino, Luis Henrique de Oliveira Ferreira** e todos os outros pela colaboração amiga.

À secretária do departamento de Pediatria Puericultura e Cirurgia Pediátrica, **Maria Luiza Lourenço Alves Silva** pela colaboração e apoio.

À secretária **Zélia Cristina Regis** pelo empenho em nos ajudar sempre prontamente, uma grande amiga.

Ao profissional competente e amigo **Renato Braz de Araujo** pela amizade e pela tradução do resumo para o inglês.

À todos os **secretários da biblioteca Célia, Nice, Lázaro, Conceição, Bete e tantos outros**, que nos receberam sempre com alegria e confiança.

*A vida é como andar de bicicleta. Para manter o equilíbrio, é preciso se manter em movimento.*

**Albert Einstein**

*Não existe um caminho para a felicidade. A felicidade é o caminho.*

**Mahatma Gandhi**

---

**Lista de Tabelas**

<b>Tabela 1.</b>	Resultados de variáveis clínicas (média e desvio padrão) relativas aos recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	34
<b>Tabela 2.</b>	Comorbidades encontradas em recém-nascidos prematuros com (n = 36) e sem falha de extubação (n = 11).....	35
<b>Tabela 3.</b>	Estatística descritiva dos SDNN obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação	37
<b>Tabela 4.</b>	Estatística descritiva dos RMSSD obtidos em registros da VFC cardíaca de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	38
<b>Tabela 5.</b>	Estatística descritiva dos pNN50 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação	39
<b>Tabela 6.</b>	Estatística descritiva dos SD1 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	40
<b>Tabela 7.</b>	Estatística descritiva dos SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	41
<b>Tabela 8.</b>	Estatística descritiva da SD1/SD2 obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação	42
<b>Tabela 9.</b>	Estatística descritiva dos RR médios obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	43

<b>Tabela 10.</b> Estatística descritiva dos SDNN obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuro (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	45
<b>Tabela 11.</b> Estatística descritiva dos RMSSD obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	46
<b>Tabela 12.</b> Estatística descritiva dos pNN50 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	47
<b>Tabela 13.</b> Estatística descritiva dos SD1 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	49
<b>Tabela 14.</b> Estatística descritiva dos SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	50
<b>Tabela 15.</b> Estatística descritiva da SD1/SD2 obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	51
<b>Tabela 16.</b> Estatística descritiva dos LF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	53
<b>Tabela 17.</b> Estatística descritiva dos HF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação)....	54
<b>Tabela 18.</b> Estatística descritiva da LF/HF obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	55

<b>Tabela 19.</b> Estatística descritiva dos LF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	56
<b>Tabela 20.</b> Estatística descritiva dos HF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	58
<b>Tabela 21.</b> Estatística descritiva do Total obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	59
<b>Tabela 22.</b> Estatística descritiva dos LF/HF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	60
<b>Tabela 23.</b> Estatística descritiva dos Lmean obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação	62
<b>Tabela 24.</b> Estatística descritiva da RecRate obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação).....	63
<b>Tabela 25.</b> Estatística descritiva da DET obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação)....	64
<b>Tabela 26.</b> Estatística descritiva da ShanEn obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação).....	65
<b>Tabela 27.</b> Estatística descritiva da Lmean obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	66

<b>Tabela 28.</b> Estatística descritiva da RecRate obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	68
<b>Tabela 29.</b> Estatística descritiva da DET obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	69
<b>Tabela 30.</b> Estatística descritiva da ShanEn obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	71

- Figura 1.** Tacograma de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A variabilidade da frequência cardíaca no painel B está bem menor do que no painel A..... 07
- Figura 2.** Gráfico de Poincaré de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A dispersão tanto de curto (SD1) quanto de longo prazo (SD2) no painel B está menor do que no painel A..... 10
- Figura 3.** Análise espectral de frequências (Fast Fourier Transform) de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). O componente de alta frequência (HF) está proporcionalmente bem mais reduzido no recém-nascido (setas) assim como a potência total..... 12
- Figura 4.** Representa um modelo de construção do Gráfico de Recorrência com dimensão 1 e raio 1..... 16
- Figura 5.** Representam as linhas diagonais no gráfico de recorrência no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1..... 17
- Figura 6.** Representação das linhas verticais no gráfico de recorrência no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1..... 18
- Figura 7.** Representação do cálculo do determinismo no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1..... 20

- Figura 8.** Representa o cálculo do comprimento médio ( $L_{mean}$ ) e máximo ( $L_{max}$ ) das linhas diagonais (extensão mínima = 2) do modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima = 2..... 21
- Figura 9.** Representação do cálculo da Entropia ( $En_{Shannon}$ ) do modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1..... 23
- Figura 10.** Representa o cálculo da TT no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima de linhas verticais = 2..... 24
- Figura 11.** Fotografias mostrando equipamento e eletrodos fixados sobre o processo xifóide no tórax do recém nascido e transmissor acoplado (A) e relógio para captação das informações sobre a incubadora do lado externo (B)..... 31
- Figura 12.** Box-plot dos SDNN obtidos em registros da VFC de RN com e sem falha de extubação..... 37
- Figura 13.** Box-plot dos RMSSD obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação..... 38
- Figura 14.** Box-plot dos pNN50 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação..... 39
- Figura 15.** Box-plot do SD1 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação..... 40
- Figura 16.** Box-plot do SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação..... 41

<b>Figura 17.</b>	Box-plot da relação SD1/SD2 obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	42
<b>Figura 18.</b>	Box-plot dos RR médios obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	44
<b>Figura 19.</b>	Box-plot dos SDNN obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	45
<b>Figura 20.</b>	Box-plot dos RMSSD obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	46
<b>Figura 21.</b>	Box-plot dos pNN50 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	48
<b>Figura 22.</b>	Box-plot dos SD1 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	49
<b>Figura 23.</b>	Box-plot dos SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	50
<b>Figura 24.</b>	Box-plot da relação SD1/SD2 obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	52
<b>Figura 25.</b>	Box-plot de LF obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	53
<b>Figura 26.</b>	Box-plot de HF obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	54
<b>Figura 27.</b>	Box-plot da relação LF/HF obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	55

<b>Figura 28.</b>	Box-plot de LF obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	57
<b>Figura 29.</b>	Box-plot de HF obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	58
<b>Figura 30.</b>	Box-plot do total obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	59
<b>Figura 31.</b>	Box-plot da LF/HF obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	61
<b>Figura 32.</b>	Box-plot do Lmean obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	62
<b>Figura 33.</b>	Box-plot da RecRate obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.....	63
<b>Figura 34.</b>	Box-plot da taxa de determinismo obtida em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.....	64
<b>Figura 35.</b>	Box-plot da entropia de Shannon obtida em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.....	65
<b>Figura 36.</b>	Box-plot do comprimento médio da linha diagonal obtido em registros da VFC de RN prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	67
<b>Figura 37.</b>	Box-plot da taxa de recorrência obtidas em registros da VFC de RN prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	68
<b>Figura 38.</b>	Box-plot da taxa de determinismo obtida em registros da VFC de RN prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).....	70

- Figura 39.** Box-plot das ShanEn obtidas em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT)..... 71
- Figura 40.** Registros da VFC no domínio do tempo de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003)..... 72
- Figura 41.** Gráfico de Poincaré (domínio do tempo) de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003)..... 73
- Figura 42.** Registros da VFC no domínio da frequência de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003)..... 74
- Figura 43.** Gráfico de recorrência (domínio do caos) de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003)..... 75
- Figura 44.** Gráfico de recorrência (domínio do caos) de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003)..... 76

---

**Lista de Abreviaturas e Símbolos**

---

AR	-	autoregressivo
BP	-	baixo peso
CEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	-	centímetro (unidade de medida)
DET	-	determinismo
dp	-	desvio padrão
DPMH	-	doença pulmonar de membrana hialina
EBP	-	extremo baixo peso
ECN	-	enterocolite necrotizante
ShanEnt	-	entropia de Shannon
FAMERP	-	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FiO <sub>2</sub>	-	fração inspirada de oxigênio
FFT	-	transformação rápida de Fourier
h	-	hora (unidade de medida)
Hz	-	hertz (unidade de medida)
HB	-	Hospital de Base
HF	-	<i>high frequency</i>
HPIV	-	hemorragia Peri-intraventricular
IG	-	idade gestacional
IMV	-	ventilação mandatória intermitente
iRR	-	intervalos de tempo entre duas ondas R consecutivas
LF	-	low frequency ou baixa frequência
LF/HF	-	relação baixa frequência sobre alta frequência
I	-	diagonal

L <sub>máx</sub>	- comprimento máximo
L <sub>mean</sub>	- comprimento médio
LPV	- leucomalácia periventricular
max	- máximo
MBP	- muito baixo peso
MMBP	- muito muito baixo peso
min	- mínimo
ms	- milissigundos
N	- número de indivíduos
NCPAP	- pressão positiva contínua em via aérea nasal
NIVVP	- ventilação com pressão positiva intra nasal
NUTECC	- Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e Complexidade
p	- nível de significância
PCA	- persistência do canal arterial
PEEP	- pressão expiratória final positiva
pNN50	- porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms
PSV	- ventilação com pressão de suporte
Rec Rate	- taxa de recorrência
RMSSD	- raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos normais adjacentes, num intervalo de tempo (ms)
ROP	- retinopatia da prematuridade
RN	- recém-nascido
RNMBP	- recém-nascido muito baixo peso
RNP1	- recém-nascido prematuro de Curitiba
RNP2	- recém-nascido prematuro do Hospital de Base

RNPT	- recém-nascido pré termo
RNT	- recém-nascido de termo do Hospital de Base
RP	- gráfico de recorrência ou recurrent plot
RR	- <i>recurrence rate</i> ou taxa de recorrência
SD	- dispersão dos pontos
SDNN	- desvio padrão de todos os intervalos RR normais, num intervalo de tempo, expresso (ms)
SDR	- síndrome do distúrbio respiratório
SIMV	- ventilação mandatória intermitente sincronizada
SNA	- sistema nervoso autônomo
SNAP	- sistema nervoso autônomo parassimpático
SNAS	- sistema nervoso autônomo simpático
SNP	- sistema nervoso parassimpático
SNS	- sistema nervoso simpático
SP	- São Paulo
TRE	- teste de respiração espontânea
TT	- tempo de aprisionamento
ULF	- ultra low frequency ou ultra baixa frequência
UTI	- unidade de terapia intensiva
VFC	- variabilidade da frequência cardíaca
VLF	- very low frequency ou muito baixa frequência
VPM	- ventilação pulmonar mecânica
VFC	- variabilidade da frequência cardíaca
%	- porcentagem

**Introdução:** A prematuridade com suas comorbidades pode resultar em permanência dos recém-nascidos (RN) em ventilação mecânica na UTI. Um método de avaliação diagnóstica da maturidade orgânica seria de grande utilidade para essa população. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) por ser um indicador da homeostase encaixa-se nesse perfil. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a VFC em RN prematuros intubados na UTI Neonatal do Hospital de Base (HB) antes da extubação. **Casuística e Método:** Foram estudados prospectivamente 44 RN prematuros, sendo 16 (36,4%) do sexo masculino, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal do HB de São José do Rio Preto. A metodologia consistiu na avaliação da VFC nos domínios do tempo, frequência e caos, utilizando-se registro das séries temporais eletrocardiográficas com auxílio do equipamento Polar RS800. Os resultados obtidos nesse grupo de estudo (RNP2) foram comparados a amostras previamente estudadas de RN prematuros da UTI Neonatal de Curitiba (RNP1) e RN de termo do HB (RNT). **Resultados:** Na comparação entre achados clínicos de RN com e sem falha de extubação e também com relação aos índices de variabilidade da frequência cardíaca não houve diferença significativa. Os resultados obtidos de 47 registros da VFC mostraram no domínio do tempo diferença significativa entre RNT x RNP1 para intervalos RR médios (MeanRR) ( $p < 0,0001$ ), RMSSD ( $p < 0,0001$ ) e PNN50 ( $p = 0,0012$ ) e SD1 e SD2 ( $p < 0,0001$ ) e relação SD1/SD2 ( $p = 0,0448$ ); entre RNT x RNP2 para MeanRR ( $p < 0,0001$ ) e RMSSD ( $p = 0,0034$ ); SD1 ( $p = 0,0036$ ) e SD2 ( $p = 0,0002$ ) entre RNP1 x RNP2 para MeanRR ( $p = 0,0016$ ) e relação

SD1/SD2 ( $p = 0,0443$ ). No domínio da frequência diferenças significativas foram obtidas entre RNT x RNP1 para LF  $ms^2$ , HF  $ms^2$ , total  $ms^2$  ( $p < 0,0001$  em todas essas medidas), relação LF/HF ( $p = 0,0031$ ) entre RNT x RNP2 para LF  $ms^2$  ( $p < 0,0001$ ), HF  $ms^2$  ( $p = 0,0048$ ), total  $ms^2$  ( $p < 0,0001$ ), e entre RNP1 x RNP2 para relação LF/HF ( $p < 0,0017$ ). No domínio do caos houve diferença significativa entre RNT x RNP1 para comprimento médio da linha diagonal (Lmean), taxa de recorrência (RecRate), entropia de Shannon, ( $p < 0,0001$  em todas essas medidas) e taxa de determinismo (DET) ( $p = 0,004$ ); entre RNP1 x RNP2 a diferença foi significativa para Lmean ( $p = 0,0188$ ), RecRate ( $p = 0,029$ ), DET ( $p = 0,0472$ ) e entropia de Shannon ( $p = 0,0205$ ). **Conclusões:** A VFC nos domínios do tempo, frequência e caos não se caracterizou como preditivo de falha de extubação, mas em prematuros intubados é uma metodologia com potencial de aplicação clínica e diagnóstica. Prematuros, quando estabilizados e com maior desenvolvimento do sistema nervoso autônomo, apresentam melhor VFC, principalmente no domínio do caos, mostrando maior equilíbrio homeostático se aproximando do padrão do RN de termo.

**Palavra-chave:** 1. Prematuro; 2. Variabilidade da Frequência Cardíaca; 3. Dinâmica não Linear; 4. Teoria do Caos.

**Introduction:** The prematurity with their comorbidities can result in a long period of mechanical ventilation in the intensive care unit. A method for the diagnostic assessment of organic maturity would be useful for this population. The heart rate variability (HRV), as an indicator of homeostasis, presents this profile. **Objective:** The purpose of this research was to assess the HRV in neonates intubated in the neonatal intensive care unit (ICU) of Hospital de Base before extubation. **Casuistic and Method:** A total of 44 neonates, 16(36.4%) males and 28(63.6%) females, in neonatal ICU at Hospital de Base (HB) of São José do Rio Preto were prospectively studied. HRV was evaluated in time, frequency and chaos by recording of electrocardiographic times series with the aid of a Polar RS800. The results obtained in this study group (RNP2) were compared with samples previously studied of preterm neonates of neonatal ICU of Curitiba (RNP1) and term neonates of HB (RNT). **Results:** There was no significant difference among clinical findings of neonates with and without of extubation failure. The results of 47 records of HRV revealed in time a significant difference among the groups RNT x RNP1 for mean RR intervals (MeanRR) ( $p < 0.0001$ ), RMSSD ( $p < 0.0001$ ), and PNN50 ( $p = 0.0012$ ); SD1 e SD2 ( $p < 0,0001$ ) and SD1/SD2 rate ( $p = 0,0448$ ); RNT x RNP2 for MeanRR ( $p < 0.0001$ ) and RMSSD ( $p = 0.0034$ ); SD1 ( $p = 0,0036$ ) e SD2 ( $p = 0,0002$ ) among RNP1 x RNP2 for MeanRR ( $p = 0.0016$ ) and SD1/SD2 rate ( $p = 0,0443$ ). In the frequency, significant differences were found among RNT x RNP1 for LF  $ms^2$ , HF  $ms^2$ , total  $ms^2$  ( $p < 0.0001$  in all these measurements),

LF/HF ratio ( $p = 0.0031$ ); RNT x RNP2 for LF  $\text{ms}^2$  ( $p < 0.0001$ ), HF  $\text{ms}^2$  ( $p = 0.0048$ ), total  $\text{ms}^2$  ( $p < 0.0001$ ), and among RNP1 x RNP2 for LF/HF ratio ( $p < 0.0017$ ). In chaos, there was significant difference among RNT x RNP1 for mean line length (Lmean), recurrence rate (RecRate), Shannon's entropy ( $p < 0.0001$  in all these measurements), and determinism rate (DET) ( $p = 0.004$ ); RNP1 x RNP2 the difference was significant for Lmean ( $p = 0.0188$ ), RecRate ( $p = 0.029$ ), DET ( $p = 0.0472$ ), and Shannon's entropy ( $p = 0.0205$ ).

**Conclusions:** In time, frequency, and chaos, HRV was not considered as predictive value to extubation failure, but in intubated neonates this methodology present potential of clinical application. Neonates with good clinical conditions and greater development of autonomic nervous system show largest HRV, mainly in the chaos domain, indicating greater homeostatic balance similar to the pattern of term neonates.

**Keywords:** 1. Premature Infants; 2. heart rate variability; 3. Nonlinear dynamics.; 4. Chaos Theory.

## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Prematuridade e Suporte Ventilatório

Os avanços científicos e tecnológicos nas últimas décadas associaram-se a grandes mudanças na assistência obstétrica e neonatal, destacando-se o uso do corticóide antenatal e a terapia de reposição de surfactante no recém-nascido (RN) prematuro que reduziram a mortalidade neonatal.<sup>(1)</sup> O enorme progresso na sobrevivência destes, resultou na descrição de termos como recém-nascido prematuro ou pré termo (RNPT), baixo peso ao nascer - BP (peso de nascimento inferior a 2500g), muito baixo peso ao nascer - MBP (peso inferior a 1500g) e extremo baixo peso ao nascer ou muito muito baixo peso – EBP ou MMBP (peso menor que 1000g).<sup>(2)</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde o termo prematuridade é definido como todo RN com menos de 37 semanas de idade gestacional (IG).<sup>(3)</sup>

Atualmente, existe a definição de pré-termo tardio que corresponde ao RN com idade gestacional entre 34 e 36 semanas e 6 dias; ocorrem em torno de 9% dos nascimentos e por volta de 70% dos prematuros nos EUA.<sup>(4)</sup>

Segundo Rades *et al.*<sup>(5)</sup> as principais entidades mórbidas relacionadas ao nascimento prematuro são a doença pulmonar de membrana hialina (DPMH), displasia broncopulmonar (DBP), sepse, enterocolite necrotizante (ECN), persistência do canal arterial (PCA), retinopatia da prematuridade (ROP), hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e leucomalácia periventricular (LPV).

A insuficiência respiratória ocorre principalmente no RN prematuro, em decorrência da imaturidade pulmonar e deficiência de surfactante, que leva ao colapso alveolar, ao *shunt* intrapulmonar e a diminuição da complacência pulmonar, caracterizando a doença pulmonar de membranas hialina ou também chamada síndrome do distúrbio respiratório neonatal (SDR).<sup>(6,7)</sup>

A ventilação pulmonar mecânica (VPM) é geralmente usada em crianças com insuficiência respiratória em UTI neonatal. Os pacientes são geralmente intubados e colocados em aparelhos de ventilação mecânica quando suas capacidades de ventilação e/ou de troca gasosa não atendam as demandas devido a uma variedade de doenças e quando não há impulso (“drive”) respiratório para iniciar a respiração devido a doenças ou drogas.<sup>(8)</sup> A síndrome do distúrbio respiratório (SDR) ocorre em torno de 50% dos RNPT abaixo de 30 semanas de idade gestacional. A ventilação pulmonar mecânica associada a terapia com surfactante tornou-se o cuidado padrão para estes prematuros. Este tipo de assistência ventilatória está associada a complicações, principalmente injúria pulmonar e displasia broncopulmonar (DBP).<sup>(9)</sup> O principal objetivo na diminuição da duração da ventilação mecânica invasiva é a redução dessas complicações.<sup>(10)</sup> Quando a condição que indicou a VPM estiver estabilizada ou resolvida, a atenção deve ser dada ao processo de interrupção da ventilação mecânica o mais rápido possível, mas de forma balanceada, pois a demora desnecessária aumenta a taxa de complicações enquanto a retirada agressiva pode ser prematura (dificultando o restabelecimento da via aérea artificial e o comprometimento das trocas gasosas).<sup>(8)</sup>

Embora este processo seja frequentemente denominado de desmame da ventilação mecânica, atualmente prefere-se usar o termo retirada ou interrupção da ventilação pulmonar mecânica.<sup>(11)</sup>

O objetivo da interrupção da VPM é diminuir o nível de suporte fornecido pelo aparelho de ventilação mecânica, obrigando o paciente a assumir uma parte maior do trabalho respiratório, e este deve ser iniciado logo que a atividade respiratória comece a se estabilizar, com um suporte de oxigenação alcançando um nível mínimo (por exemplo, pressão expiratória final positiva – PEEP 5 a 8cmH<sub>2</sub>O e fração inspirada de O<sub>2</sub> - FiO<sub>2</sub> 0,4 a 0,5) e o paciente possua capacidade de iniciar um esforço respiratório com estabilidade clínica satisfatória.<sup>(8)</sup>

Várias são as técnicas usadas para a interrupção da ventilação mecânica como o desmame gradual com tubo T (sessões de respiração espontânea, geralmente usada em crianças maiores), a ventilação mandatória intermitente com ou sem sincronização (IMV/SIMV) e a ventilação com pressão de suporte (PSV).<sup>(12,13)</sup> O teste de respiração espontânea (TRE) é usado como um método para identificar a aptidão da extubação ou como um meio na qual a duração da tentativa é gradualmente aumentada ao longo do tempo. No desmame com pressão de suporte, o nível de pressão de suporte é gradualmente reduzido com o tempo e com SIMV, a frequência mandatória no ventilador é progressivamente reduzida.<sup>(11)</sup>

Existem evidências na literatura indicando que a pressão de suporte pode abreviar o tempo de desmame ou mesmo aumentar suas chances de êxito quando comparada com IMV/SIMV.<sup>(8)</sup> Os modos ventilatórios de ventilação

sincronizada e volume controlado podem também acelerar a retirada do paciente da ventilação mecânica.<sup>(14)</sup> A ventilação mecânica não invasiva por pressão positiva é também usada para facilitar o processo de desmame e tem sido de grande auxílio.<sup>(15)</sup> Ambos os modos, ventilação mandatória intermitente nasal (NIVPP) e pressão positiva contínua nasal (NCPAP) podem reduzir a frequência de reintubação em RNMBP.<sup>(14,16)</sup> A técnica de utilização de pressão positiva contínua intermitente em via aérea nasal está razoavelmente bem estabelecida no campo neonatal.<sup>(17)</sup>

## **1.2. Falha na Extubação**

A falha na extubação é definida como a reintubação e a reinstalação da ventilação mecânica dentro das 48h pós extubação e ocorre em 22 a 28% de neonatos prematuros, podendo chegar a 50%.<sup>(18,19)</sup> Predizer o sucesso da extubação em crianças é um grande desafio para o intensivista neonatal e pediátrico. Ainda não há uma única variável ou fórmula para predizer a extubação. A combinação de múltiplos fatores deve influenciar qualquer decisão para proceder à extubação.<sup>(8)</sup> Critérios clínicos usados para determinar se RNMBP está pronto para extubar falham em cerca de 30% das vezes e o sucesso do desmame e da extubação são dependentes do efetivo “drive” respiratório, da adequada força do músculo respiratório e da magnitude da carga respiratória.<sup>(20)</sup>

Em pacientes submetidos a ventilação pulmonar mecânica prolongada, a fraqueza diafragmática ou disfunção diafragmática parece ser um fator que

também dificulta o desmame, e pode ser acelerado por outros fatores como a sepsis, a má-nutrição e o bloqueio neuromuscular.<sup>(21)</sup>

Kavvadia *et al.*,<sup>(22)</sup> estudando 30 RN prematuros encontrou como melhor preditor de falha na extubação, a baixa idade gestacional, tendo 1/3 de seus pré termos necessitado de reintubação. Os vários índices de predição medidos ao lado do leito da criança intubada, como por exemplo: o esforço para uma respiração espontânea (presença de retrações, respiração paradoxal), o manejo da mecânica do suporte ventilatório (FiO<sub>2</sub>) e a mecânica respiratória (complacência dinâmica, pico de pressão inspiratória) em crianças podem em conjunto predizer o sucesso ou a falha de extubação.<sup>(23)</sup>

Alguns estudos relacionam a falha de extubação com diferentes condições clínicas, neurológicas e cirúrgicas existentes, mas observaram que o tempo de intubação pré extubação e o tempo de permanência na UTI, foram mais significativos, sendo a taxa de mortalidade maior em pacientes com falha na extubação.<sup>(24)</sup> Gomes *et al.*<sup>(25)</sup> analisaram fatores de risco associados com lesão de via aérea moderada e grave em crianças submetidas a intubação endotraqueal e concluíram que para diminuir a morbidade secundária à injúria da via aérea, esforços deveriam ser direcionados para se evitar a reintubação e a troca do tubo endotraqueal.

### 1.3. Variabilidade da FC

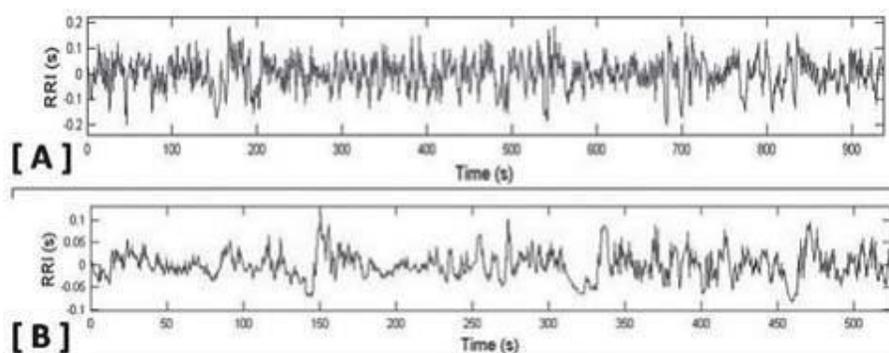
A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é definida como a variação que ocorre entre batimentos cardíacos sucessivos em ritmo sinusal.<sup>(26)</sup> O

Sistema nervoso autônomo regula a frequência dos batimentos cardíacos e a análise de sua variabilidade nestes casos constitui uma importante ferramenta não invasiva para o estudo da interação simpato-vagal de muitas condições fisiopatológicas.<sup>(26,27)</sup>

O ramo simpático do sistema nervoso autônomo aumenta a frequência cardíaca, implicando em intervalos mais curtos entre batimentos. Por sua vez, o ramo parassimpático a desacelera, resultando em intervalos maiores entre batimentos.<sup>(28)</sup>

Assim a variabilidade da frequência cardíaca pode ser medida com base nos intervalos entre batimentos, os quais são mais facilmente observados como intervalos RR, que são os intervalos de tempo entre duas ondas R consecutivas.<sup>(26,28)</sup>

A Figura 1 mostra séries temporais de batimentos cardíacos (tacogramas) a partir dos intervalos RR de um adulto jovem normal e de um recém-nascido normal.<sup>(29)</sup> Observa-se que a VFC está bem menor no recém-nascido.



**Figura 1.** Tacograma de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A variabilidade da frequência cardíaca no painel B está bem menor do que no painel A.

A variabilidade da frequência cardíaca revela informações do estado funcional do sistema nervoso autônomo e reflete o balanço entre os ramos parassimpático e simpático do mesmo.<sup>(30)</sup> A maturação deste sistema é acompanhada por um pronunciado aumento na atividade parassimpática.<sup>(31)</sup> Esta variabilidade pode ser estudada por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência e métodos não lineares, no domínio do caos.<sup>(26,32-34)</sup>

#### 1.4. Domínio do Tempo

No domínio do tempo a metodologia, envolve a análise de um sinal instantâneo de algum sistema sobre um período de observação.<sup>(35,36)</sup> Então mede-se cada intervalo RR normal (batimentos sinusais), durante determinado intervalo de tempo. A partir daí com base em métodos estatísticos ou geométricos (media, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos.<sup>(37,38)</sup>

Os índices estatísticos, no domínio do tempo, obtidos pela determinação dos intervalos RR correspondentes em qualquer ponto no tempo são, entre outros:<sup>(29,39-44)</sup>

- a) RR médio – é a média dos intervalos RR.
- b) SDNN (*Standard Deviation of Normal-Normal* [beats]) – Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms;

- c) RMSSD - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- d) pNN50 – Representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

O índice SDNN é obtido a partir de registros de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, porém não permite distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal.<sup>(43,44)</sup> Já os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática,<sup>(29,39-42)</sup> pois são encontrados a partir da análise de intervalos RR adjacentes.<sup>(37)</sup>

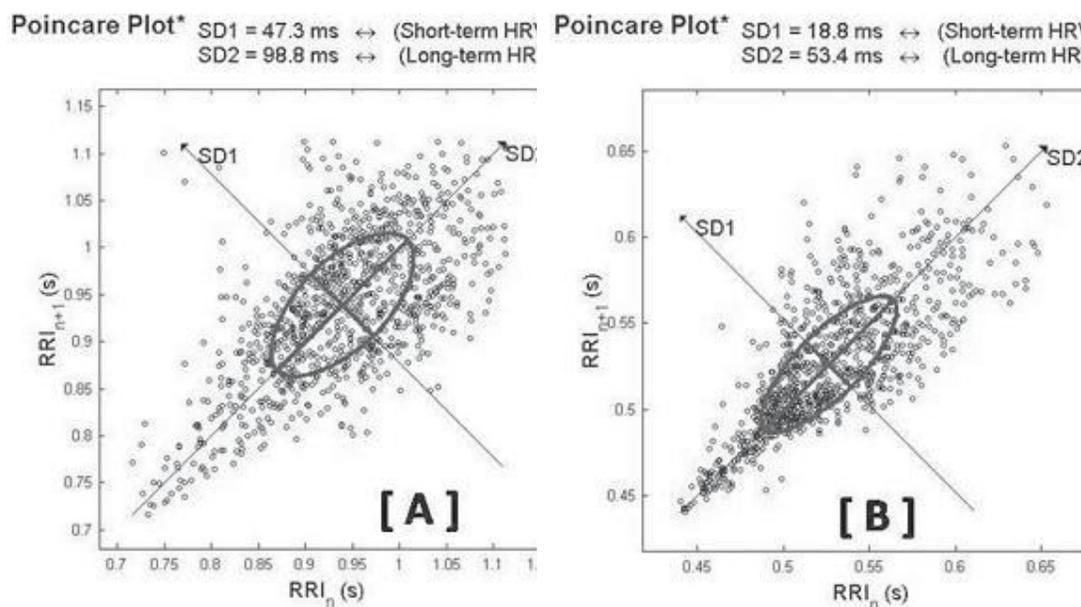
Outra possibilidade de processar intervalos RR no domínio do tempo é a partir de métodos geométricos, sendo o índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou plot de Poincaré) os mais conhecidos. Os métodos geométricos apresentam os intervalos RR em padrões geométricos e várias aproximações são usadas para derivar as medidas de VFC a partir delas.<sup>(39,45)</sup>

O plot de Poincaré é um método geométrico para a análise da dinâmica da VFC, que representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano no qual cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente e definem um ponto no plot.<sup>(46-48)</sup> A Figura 2 mostra o plot de Poincaré de um adulto normal e de um recém-nascido normal.<sup>(29)</sup>

A análise do plot de Poincaré pode ser feita de forma qualitativa (visual), por meio da avaliação da figura formada pelo seu atrator, a qual é útil para mostrar o grau de complexidade dos intervalos RR,<sup>(49)</sup> ou quantitativa

(quantifica os desvios padrão), por meio do ajuste da elipse da figura formada pelo atrator, de onde se obtém três índices: SD1, SD2 e razão SD1/SD2.<sup>(46)</sup>

O SD1 representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento e expressa o componente de curto prazo (sistema parassimpático); o SD2 representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração (expressando o componente simpático); a relação de ambos (SD1/SD2) mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR (ou a relação parassimpático-simpático).<sup>(45,50)</sup>



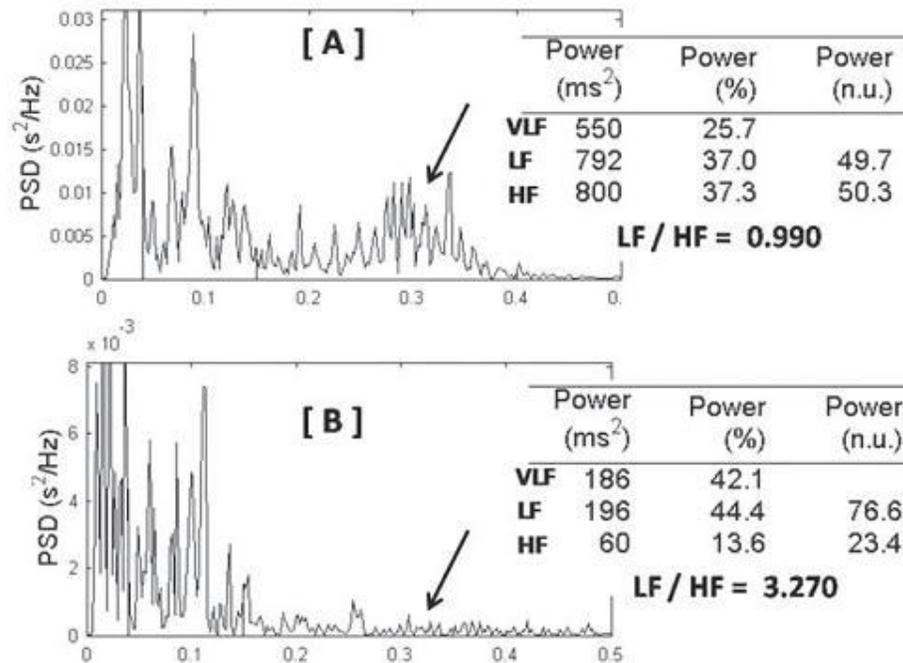
**Figura 2.** Gráfico de Poincaré de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A dispersão tanto de curto (SD1) quanto de longo prazo (SD2) no painel B está menor do que no painel A

A análise qualitativa (visual) do plot de Poincaré é feita por meio da análise das figuras formadas pelo atrator do plot, as quais foram descritas por Tulppo *et al.*,<sup>(51)</sup> que as classificaram como:

- 1) Figura com característica de um cometa, na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR batimento a batimento é observado com aumento nos intervalos, característica de um plot normal;
- 2) Figura com característica de um torpedo, com pequena dispersão global batimento a batimento (SD1) e sem aumento da dispersão dos intervalos RR a longo prazo;

### **1.5. Domínio da Freqüência**

A análise no domínio da freqüência (ou análise espectral) mostra a informação de como o potencial se distribui como uma função de freqüência provendo uma informação útil sobre a modulação no tônus autonômico e avalia e quantifica as periodicidades encontradas na seqüência dos intervalos RR, permitindo a identificação e a separação de grupos de ondas semelhantes e a construção de um gráfico em que freqüências essas ondas semelhantes sejam agrupadas.<sup>(26,35)</sup> A análise da potência espectral separa os componentes simpático e parassimpático por meio de várias freqüências de ondas e suas respectivas origens fisiológicas.<sup>(26)</sup> A Figura 3 mostra exemplos da análise no domínio da freqüência.<sup>(29)</sup>



**Figura 3.** Análise espectral de frequências (Fast Fourier Transform) de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). O componente de alta frequência (HF) está proporcionalmente bem mais reduzido no recém-nascido (setas) assim como a potência total.

Seus principais componentes são:<sup>(29,44,45,52-59)</sup>

- Componente de alta frequência (*High Frequency* – HF), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde a modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;
- Componente de baixa frequência (*Low Frequency* – LF), com variação entre 0,04 a 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;

- c) Componente de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* – VLF) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* – ULF) – Índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida, parecendo estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico.<sup>(44,53)</sup>
- A relação entre a baixa e a alta frequência expressam o comportamento entre os ramos simpático e parassimpático do SNA.

Para obtenção dos índices espectrais, o tacograma de frequência sofre processamento matemático, gerando um tacograma, gráfico que expressa a variação dos intervalos RR em função do tempo. O tacograma contém um sinal aparentemente periódico que oscila no tempo e que é processado por algoritmos matemáticos, como a transformada rápida de Fourier (FFT) que decompõe séries seqüenciais de intervalos RR em diferentes amplitudes e frequências.<sup>(39)</sup>

A facilidade de aplicação desse método e a boa apresentação gráfica são as principais razões para sua maior utilização, e pode-se avaliar a variabilidade bem como as oscilações de frequência (número de flutuações do ritmo cardíaco por segundo).<sup>(39)</sup>

Os impulsos contínuos simpático e parassimpático provocam uma flutuação na frequência cardíaca. Uma das causas dessa oscilação é a frequência respiratória (que inibe o tônus vagal na inspiração) levando a um aumento na frequência cardíaca. A arritmia sinusal respiratória ocasiona um pico de onda que acompanha a frequência respiratória (espectro de alta frequência). O componente simpático está envolvido com flutuações de baixa

frequência e os barorreceptores, a termorregulação e a resistência vascular periférica afetam a oscilação de muito baixa frequência.<sup>(30,38,39)</sup>

Para análise dos índices de VFC por meio de métodos lineares vários *softwares* podem ser utilizados, dentre eles o *software HRV analysis*,<sup>(43)</sup> o qual pode ser obtido gratuitamente pela internet.

### **1.6. Domínio do Caos**

Os sistemas biológicos são complexos e apresentam dinâmica intrínseca interdependente, sendo então mais bem compreendidos pela metodologia de estudo não linear.<sup>(36)</sup> Investigadores estão atentos para o notável interesse na dinâmica não linear, ramo da ciência referido como “Teoria do Caos” que cresce a cada dia.<sup>(34,60)</sup> Os componentes de um sistema linear literalmente somam-se, não há surpresas ou comportamento anômalo. Em contraste, já o não linear viola os princípios da proporcionalidade e superposição, não se espera proporcionalidade, sendo que pequenas mudanças geram efeitos dramáticos.<sup>(32,60)</sup>

A teoria do Caos estuda o comportamento dos sistemas que apresentam características de previsibilidade e ordem, apesar de serem aparentemente aleatórios. Os organismos humanos comportam-se como sistemas complexos, determinísticos, não lineares, obedecendo, assim as leis da Teoria do Caos.<sup>(32)</sup>

O sistema nervoso autônomo modula o ritmo cardíaco e a função cardiovascular, então alterações na função autonômica cardiovascular podem estar relacionadas a numerosas doenças.<sup>(26,33)</sup>

### 1.6.1. Gráfico de Recorrência (GR, Recurrence Plot, RP)

Para comentarmos sobre o gráfico de recorrência, medidas de quantificação da recorrência e entropia de Shannon reproduziremos abaixo trechos do texto e algumas figuras ilustrativas já incluídas na tese de doutorado de Margarete Artico Batista (2011)<sup>(61)</sup> e que fazem parte agora do acervo tutorial do Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e Complexidade – NUTECC, sob a coordenação do Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy.

A recorrência é uma propriedade fundamental de muitos sistemas dinâmicos, fazendo parte de vários processos na natureza.<sup>(62)</sup>

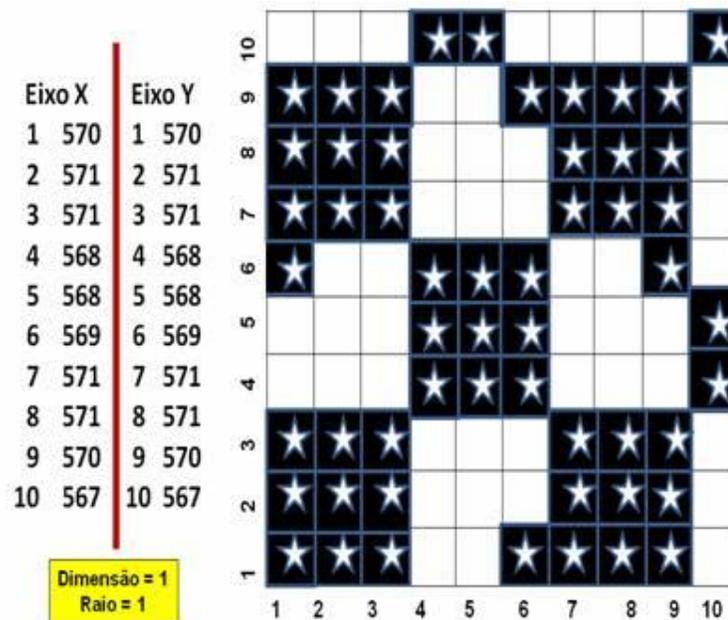
Num espaço de fase a recorrência pode ser descrita por gráficos de recorrência (*Recurrence Plot*, RPs).<sup>(63)</sup>

O espaço de fase é definido como um espaço abstrato representando o comportamento de um sistema, cujas dimensões são as variáveis do mesmo sistema, ou seja, um ponto no espaço de fase define um estado potencial do sistema. Os pontos que sucessivamente especificam o estado desse sistema dependem da sua função iterativa e das condições iniciais.<sup>(64,65)</sup>

Para a construção dos gráficos de recorrência, necessita-se de uma série temporal que seja gerada por um experimento ou por simulações numéricas realizadas em um computador. Os gráficos de recorrência são métodos altamente eficazes e amplamente aceitos como ferramentas para investigação de séries temporais, sendo restritos para séries de uma única dimensão ou trajetória no período de tempo.<sup>(62,66-69)</sup>

Para sua construção, temos um quadrado no qual tanto o eixo x quanto o eixo y contêm os elementos da serie temporal sequencialmente dispostos do primeiro ao último. A partir de então, de acordo com os valores pré-estabelecidos, dimensão de intervalos de medidas (dimensão) e distâncias (raio), verifica-se se há ou não recorrência de valores.

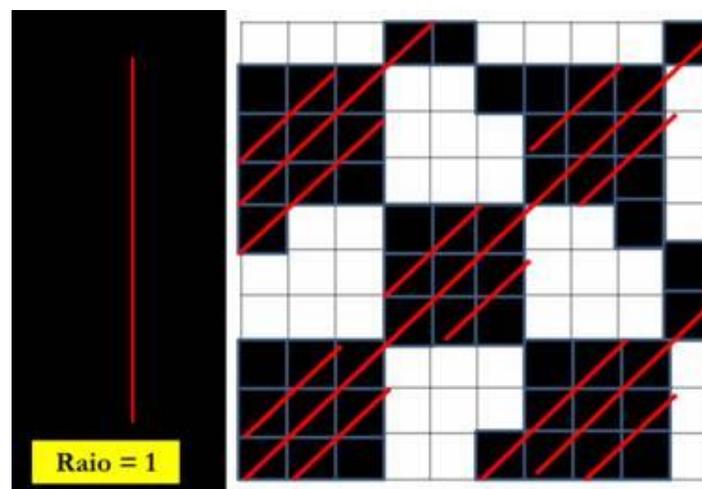
A Figura 4 representa a construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. Observa-se que o valor da primeira célula no eixo x(570) é recorrente ao primeiro valor do eixo y(570). O valor da primeira célula no eixo x(570) é recorrente ao segundo valor do eixo y(571) e assim sucessivamente.



**Figura 4.** Representa um modelo de construção do gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1.

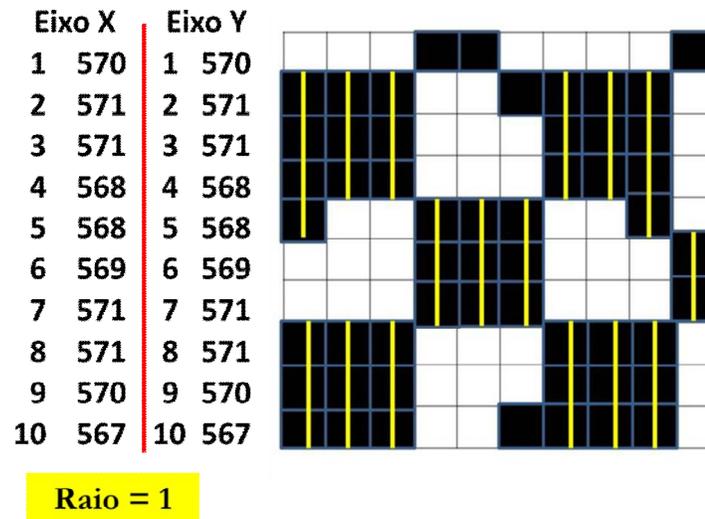
A observação visual do gráfico de recorrência mostra estruturas de pequena escala (textura), pontos únicos, linhas diagonais, linhas horizontais e verticais.<sup>(69)</sup>

Linhas diagonais paralelas à linha diagonal principal ou de identificação mostram as evoluções dos estados similares em tempos diferentes.<sup>(70,71)</sup> A Figura 5 mostra a formação das linhas diagonais no gráfico de recorrência.



**Figura 5.** Representam as linhas diagonais no gráfico de recorrência no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1.

As linhas verticais e horizontais indicam os estados que não mudam ou mudam lentamente ao longo do tempo.<sup>(69)</sup> A Figura 6 ilustra formação das linhas verticais.



**Figura 6.** Representação das linhas verticais no gráfico de recorrência no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1.

Podemos interpretar os gráficos de recorrência de forma visual e também podemos realizar a análise quantitativa da recorrência no espaço de fase.

### 1.6.2. Medidas de Quantificação da Recorrência

- a. A taxa de recorrência (*Recurrence Rate*, RR), a primeira medida proposta, corresponde à probabilidade de um estado ocorrer em um espaço de fase. O numerador representa as recorrências que o sistema apresenta e o denominador às recorrências possíveis de acontecer em uma dimensão e um raio determinado. É representada pela expressão matemática:<sup>(70)</sup>

$$RR = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j}$$

No modelo apresentado aconteceram 54 recorrências em 100 possíveis →  $RR = 54 / 100 = 0,54 = 54\%$

Se os valores da taxa de recorrência são altos, são específicos de estados com alta probabilidade de ocorrência; valores baixos indicam menor probabilidade de ocorrência.<sup>(72,73)</sup>

- b. Os pontos de recorrência no espaço de fase produzirão a formação de linhas diagonais e verticais.

As linhas diagonais se referem às variáveis quantitativas denominada determinismo (%DET), comprimento médio da linha diagonal (Lmean), comprimento máximo das linhas diagonais (Lmax) e entropia.<sup>(67,68,72,74)</sup>

O determinismo é a razão entre o número de pontos pertencentes a diagonais e o número total de pontos recorrentes. Estabelece-se a priori o que será considerado linhas diagonais (de 2 pontos recorrentes a n). O P(l) significa o número de diagonais de comprimento l no gráfico de recorrência e  $l_{min}$  é o menor tamanho para uma linha ser considerada uma diagonal. O numerador representa o número de pontos que formam as linhas diagonais de tamanho pré-estabelecida para aquele sistema e o denominador os números de pontos possíveis para formar as linhas diagonais no sistema.

O processo com comportamento estocástico não apresenta linhas diagonais ou apresenta linhas diagonais curtas, enquanto o processo determinista apresenta linhas diagonais longas e menos pontos de recorrência

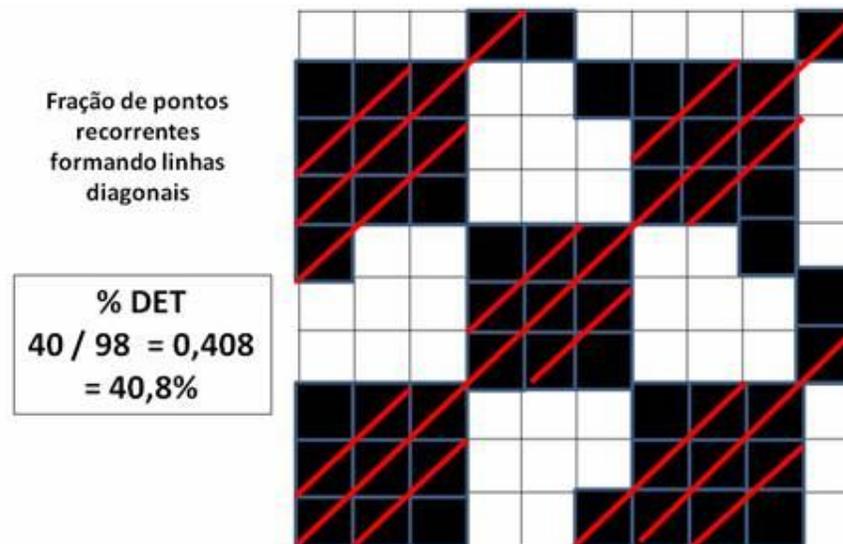
isolados e simples. Essa análise refere-se à previsibilidade de um sistema; quanto maior a DET%, mais previsível é o sistema. <sup>(66,68,70)</sup>

O determinismo é representado pela função matemática:

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(l)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}}$$

Marwan, H., Koutstaal, J., 2003

A Figura 7 representa o cálculo do %DET no exemplo citado acima. Aconteceram 40 pontos recorrentes que formam as diagonais em 98 pontos possíveis → %Det=40/98=0,408=40,8%.



**Figura 7.** Representação do cálculo do determinismo no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1.

- c. Comprimentos médio (Lmean) e máximo (Lmax) das linhas diagonais (extensão mínima 2), é o número de pontos pertencentes às linhas diagonais dividido pelo número de linhas diagonais nos gráficos de recorrência. A interpretação da medida do comprimento médio da

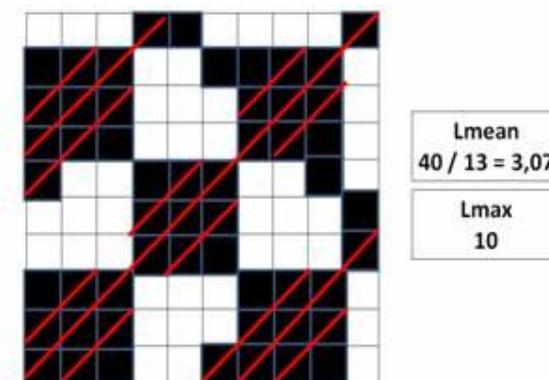
linha diagonal fornece o tempo médio em que dois segmentos da trajetória permanecem evoluindo de forma similar em um estado do sistema.<sup>(64)</sup> Ele pode ser definido como o tempo médio de previsibilidade do sistema:

Lmean é representado pela função matemática.<sup>(70)</sup> Quanto maior o Lmean maior será a previsibilidade do sistema.

$$L = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N l P(l)}{\sum_{l=l_{\min}}^N P(l)}$$

Marwan, N., Kurths, J., 2002

A Figura 8 mostra o cálculo do Lmean e Lmax do modelo apresentado. Aconteceram 40 pontos recorrentes que formaram 13 linhas diagonais = % Lmean 40/13=3,07. A Lmax é a linha diagonal máxima no caso apresentado: Lmax = 10.



**Figura 8.** Representa o cálculo do comprimento médio (Lmean) e máximo (Lmax) das linhas diagonais (extensão mínima = 2) do modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima = 2.

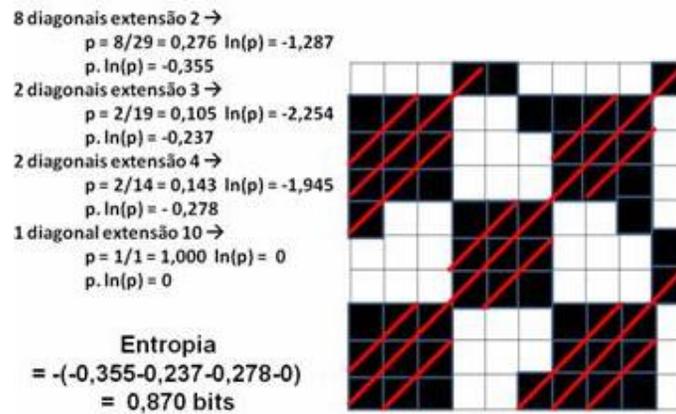
- d. A entropia no gráfico de recorrência é expressa pela entropia de Shannon. É uma medida que mostra a complexidade de um sistema.<sup>(66)</sup> A função matemática refere-se a probabilidade de encontrar uma linha diagonal( $l$ ) dividido pela número possível de diagonal do mesmo tamanho naquele sistema multiplicado, pelo log  $p(l)$ .Esse cálculo é feito para todas as diagonais encontradas no sistema e após a soma total das mesmas Esse cálculo é realizado com a expressão matemática:

$$ENTR = - \sum_{l=\min}^N p(l) \ln p(l)$$

Marwan, N.; Kurths, J., 2002

O cálculo da entropia no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 encontra-se na Figura 9.

## Entropia (EnShannon)



**Figura 9.** Representação do cálculo da Entropia (EnShannon) do modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1.

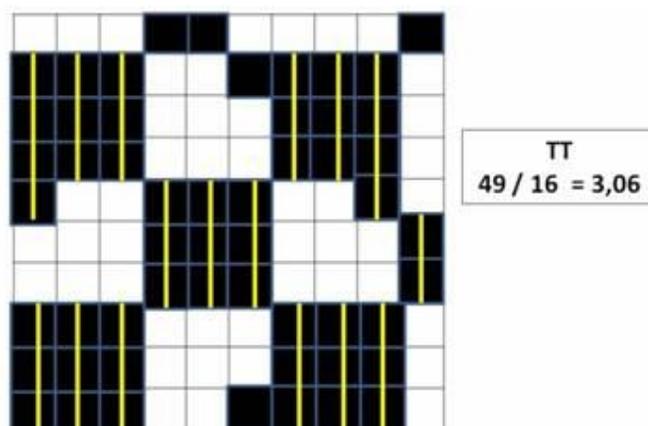
- e. O comprimento médio das linhas verticais é outra medida proposta por Marwan *et al.*<sup>(70)</sup> Os autores definiram como tempo de aprisionamento (TT), pois mede o tempo médio que um estado permanece em um estado laminar, um estado que não muda no tempo. É representada pela formula

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N v P^{\epsilon}(v)}{\sum_{v=v_{min}}^N P^{\epsilon}(l)}$$

(70)

O numerador representa o número de ponto que formam as linhas verticais do sistema e o denominador a quantidade de linhas verticais.

A Figura 10 representa o cálculo do TT no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima de linhas verticais = 2.



**Figura 10.** Representa o cálculo da TT no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima de linhas verticais = 2.

No modelo apresentado aconteceram 49 pontos recorrentes que formam as linhas verticais em 16 linhas verticais  $\rightarrow TT=49/16=3,06$ .

### 1.7. Justificativa

Tendo visto todos os métodos da VFC e sua aplicabilidade na avaliação da homeostase e considerando que na literatura nacional e internacional não foram encontrados trabalhos sobre variabilidade da frequência cardíaca como um marcador para falha de extubação em RN prematuros e que, a aplicação clínica desse parâmetro pode contribuir para redução dessa falha, e com isso diminuir complicações como a desestabilização da via aérea, hipóxia e

distúrbio respiratório, justifica-se o estudo da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e do caos bem como a sua comparação com outros grupos de RN.

### **1.8. Objetivo**

- Avaliar a variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e do caos em recém-nascidos prematuros pré-extubação além de determinar seu valor preditivo de falha de extubação.
- Avaliar os dados da variabilidade comparativamente a outros grupos de recém-natos visando o estabelecimento de uma análise crítica da relevância clínica dos achados.

## 2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

---

## **2. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **2.1. Casuística**

Foram estudados prospectivamente 44 recém-nascidos prematuros, sendo 16 (36,4%) do sexo masculino e 28 (63,6%) do feminino, com  $29,7 \pm 2,3$  semanas de idade gestacional, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP, com diagnóstico de insuficiência respiratória e que necessitaram de suporte ventilatório. Este estudo foi realizado no período de março de 2009 a novembro de 2010.

Foi critério de inclusão o fato de o prematuro estar em fase final de desmame, com estabilidade clínica (isto é, sem retrações intercostais, subdiafragmática ou de fúrcula esternal; com sinais vitais dentro da normalidade para RN, corado, hidratado, sem perda de peso, com capacidade de realizar movimentos respiratórios espontâneos) e parâmetros mínimos de suporte no ventilador mecânico (IMV ou SIMV) com pressão inspiratória positiva  $\leq 20\text{mmHg}$ , pressão expiratória final positiva  $\leq 5\text{mmHg}$ , frequência respiratória  $\leq 20\text{ipm}$ , fração inspirada de oxigênio  $\leq 40\%$  acrescentando-se ainda a necessidade do peso na ocasião não ser superior a 1550 gramas.

Foi considerado falha de extubação a reintubação do RN ocorrida até 48hs após a extubação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) e os registros foram obtidos após assinado o termo de consentimento dos pais. (Anexo 1, Apêndice 1).

## **2.2. Método**

Consistiu na avaliação da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e do caos. Para tanto foi utilizado o registro das séries temporais eletrocardiográficas com auxílio do equipamento Polar RS800 (Polar Eletro Oy, Kempele, Finlândia), composto de módulo transmissor e relógio os quais foram devidamente higienizados com álcool à 70% antes do uso. Foi utilizada uma adaptação para fixação uma vez que o cinto convencional seria extremamente grande para colocação em recém-nascidos prematuros. Para tanto se utilizou acoplamento do transmissor a dois adesivos-eletrodo comumente usados em UTI. Em seguida foi realizada a fixação dos dois eletrodos alinhados horizontalmente sobre o processo xifóide no tórax do recém nascido (Figura 11) e acoplado o transmissor bem como o relógio para a captação das informações foi colocado sobre a incubadora do lado externo.

Com o equipamento ligado, foi realizado o registro dos batimentos cardíacos do recém-nascido por um período de no mínimo 15 minutos. O equipamento detecta as ondas R do eletrocardiograma com uma frequência de amostragem de 500 Hz e resolução temporal de um milissegundo (ms). Todas as gravações desses registros foram acompanhadas pelo pesquisador responsável, em ambiente com minimização da luz e de ruído. Os RNs estavam de jejum pré extubação e os registros realizados geralmente no período da manhã, sem uso de drogas vasoativas e/ou sedativos ou em doses mínimas.

A dinâmica da FC foi analisada nos seguintes domínios: tempo, frequência e caos. A quantificação desses domínios foi realizada utilizando-se as medidas:

- a. Domínio do tempo (RR médio, SDNN, RMSSD, PNN50, métodos geométricos – plot de Poincaré com componentes SD1, SD2 e relação SD1/SD2);
- b. Domínio da frequência (LF  $\text{ms}^2$ , HF  $\text{ms}^2$  e LF/HF);
- c. Domínio do caos (componentes da análise de recorrência, a saber, taxa de recorrência, taxa de determinismo, comprimento médio da linha diagonal e entropia de Shannon).

Todas essas análises foram efetuadas com o auxílio do programa computacional HRV analysis disponível em <http://kubios.uku.fi/>

Os dados foram coletados em planilha Excel e analisados por processamento estatístico com o Programa StatsDirect versão 1,9,15 (Stats Direct Limited). Foi considerado como adequado uma percentagem menor que 5% de artefatos e as interferências ocorreram em aproximadamente 20%.

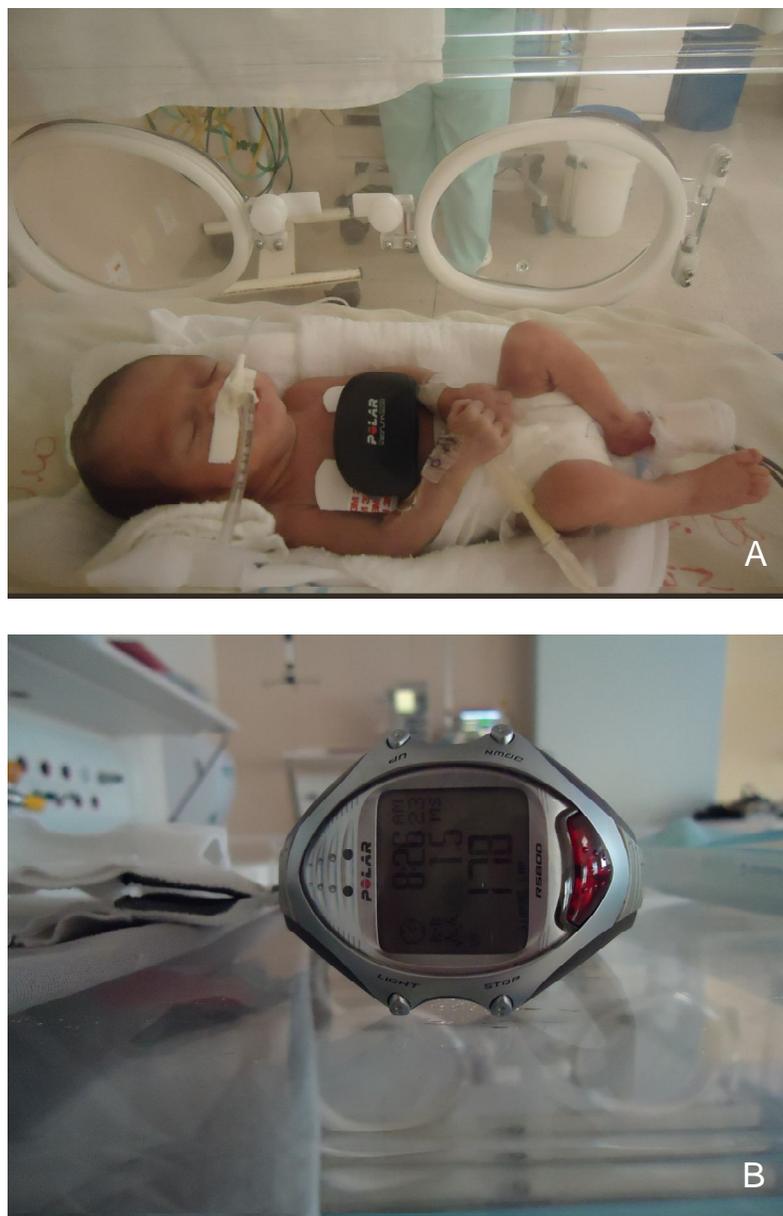
Foram analisados comparativamente primeiro o grupo com e sem falha de extubação em todos os domínios. Após houve a comparação com outros grupos de RNs:

- 1º. RNT (78 RNs): considerado o grupo controle na comparação entre grupos. Fizeram parte de um estudo de iniciação científica no Hospital de Base (SJRP) e fazem parte do banco de dados do NUTECC (Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e Complexidades).

2º. RNP1 (59 RN prematuros): fizeram parte da pesquisa de defesa de dissertação do Dr. Fábio A. Selig e foram estudados em hospitais de Curitiba.

Ambos os estudos foram realizados comparativamente nos 3 domínios.

Foi feita análise descritiva dos dados com utilização de gráficos Box-Plot para ilustração. As variáveis quantitativas com distribuição gaussiana foram analisadas com auxílio de testes paramétricos (t não-pareado ou análise de variância). As variáveis quantitativas sem distribuição gaussiana foram analisadas com auxílio de testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis conforme indicado. Admitiu-se erro alfa de 5% sendo considerados significantes valores de P menores ou iguais a 0,05.



**Figura 11.** Fotografias mostrando equipamento e eletrodos fixados sobre o processo xifóide no tórax do recém nascido e transmissor acoplado (A) e relógio para captação das informações sobre a incubadora do lado externo (B).

### 3. RESULTADOS

---

### **3. RESULTADOS**

Foram considerados na análise de dados um total de 47 registros da variabilidade da frequência cardíaca referentes a 44 recém-nascidos prematuros. Houve a repetição de registros de 3 RN em dias e situações diferentes.

#### **3.1. Dados Clínicos**

A idade na extubação variou de 2 a 92 dias com média e desvio-padrão respectivamente de  $26,1 \pm 23,3$  dias e mediana de 22 dias, enquanto o peso na extubação oscilou entre 620 e 2890g ( $1067,1 \pm 342,7$ g e mediana = 985g).

A Tabela 1 apresenta resultados de variáveis clínicas relativas aos RN prematuros com e sem falha de extubação. Nota-se que a quantidade de RNs com falha de extubação foi significativamente maior naqueles com menos de 1000g ( $p= 0,0422$ ).

**Tabela 1.** Resultados de variáveis clínicas (média e desvio padrão) relativas aos recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n =35)	P
Idade gestacional (s)	29,2 ±2,9	29,8 ± 2,1	0,43
peso ao nascer (g)	906,2 ± 284,1	1024,3 ± 195,3	0,11
peso ao nascer (g)			
> 1.000	2	21	0,042
< 1.000	9	15	
Sexo	F=7 M=5	22 13	> 0,99
Duração da ventilação mecânica (d) n = 47	34,6	23,1	0,14
Peso na extubação (g) n = 47	955,4 ± 259,1	1105,4 ± 362,3	0,19

F = sexo feminino; M = sexo masculino; d = dias; g = gramas; s = semanas. Teste t não pareado \* p < 0,05

Dentre as comorbidades encontradas nos recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação, respectivamente doença pulmonar de membrana hialina (91,7% e 85,7%), persistência do canal arterial (50% e 28,6%) e sepse (50% e 25,7%) foram as mais freqüentes (Tabela 2).

**Tabela 2.** Comorbidades encontradas em recém-nascidos prematuros sem (n=35) e com falha de extubação (n=12).

Comorbidades	Com FE		Sem FE	
	N	%	N	%
DPMH	11	91,7	30	85,7
RINN	4	33,3	12	34,3
PCA	6	50,0	10	28,6
Sepse	6	50,0	9	25,7
HIC	1	8,3	5	14,3
Cardiopatia	1	8,3	4	11,4
DBP	3	25,0	3	8,6
Apnéia	1	8,3	3	8,6
LAM	2	16,7	2	5,7
Hipoglicemia	2	16,7	2	5,7
TTRN	0	0	2	5,7
ECN	0	0	2	5,7
Convulsão	1	8,3	1	2,9
FMHepatite B	0	0	1	2,9
FMD	0	0	1	2,9
Tocotrauma	1	8,3	1	2,9
Sofrimento fetal	3	25,0	1	2,9
Pneumonia	0	0	1	2,9
Diabetes	1	8,3	1	2,9
PCR	2	16,7	1	2,9
FM c/ dengue	0	0	1	2,9
FM lúpica	0	0	1	2,9
Asfixia	0	0	1	2,9
Colestase	1	8,3	0	0
Hemorragia pulmonar	1	8,3	0	0
HP	1	8,3	0	0

DPMH = doença pulmonar da membrana hialina; RINN = risco de infecção neonatal; PCA = persistência do canal arterial; HIC = hemorragia intracraniana; DBP = displasia broncopulmonar; LAM = líquido amniótico meconial, TTRN = taquipnéia transitória do recém-nascido; ECN = enterocolite necrotizante; FM = filho de mãe; FMD = filho de mãe diabética; PCR = parada cardio-respiratória; HP= hipertensão pulmonar.

### **3.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca**

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos domínios do tempo, da frequência e do caos foi comparada entre RN prematuros com e sem falha de extubação (FE).

Os resultados da VFC dos prematuros obtidos neste estudo (RNP2) também foram comparados nos 3 domínios com os de RN prematuros da UTI Neonatal do Hospital Nossa Senhora do Rocio e Universitário Evangélico de Curitiba, PR (RNP1), e com RN de termo do HB de São José do Rio Preto (RNT).

#### **3.2.1. Domínio do Tempo**

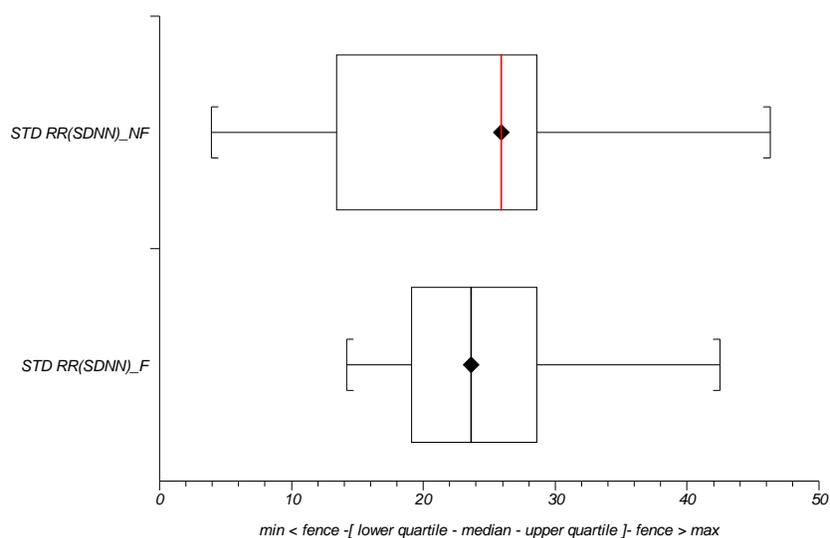
##### **3.2.1.1. Comparação dos Grupos com e sem FE**

Os valores dos desvios padrão de todos os intervalos RR estão na Tabela 3 e Figura 12. A mediana foi maior no grupo sem falha de extubação, indicando maior VFC. Na comparação do SDNN entre RN prematuros com e sem FE pelo teste t não pareado, não houve diferença significativa ( $p = 0,72$ ).

**Tabela 3.** Estatística descritiva de SDNN (em ms) obtido em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
Média	24,9	23,5
Dp	8,4	11,3
Mediana	23,6	25,9
Mínimo	14,2	3,9
Máximo	42,5	46,3

dp = desvio padrão



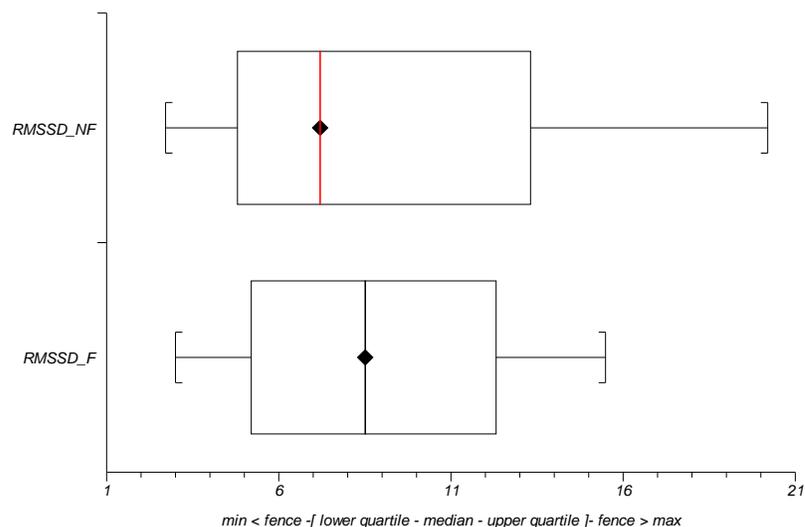
**Figura 12.** Box-plot de SDNN obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores de RMSSD encontram-se na Tabela 4 e Figura 13. Observa-se que a mediana foi discretamente maior no grupo com falha de extubação, indicando discreto aumento na variabilidade da frequência cardíaca. Na comparação dos SDNN entre RN prematuros com e sem FE pelo teste t não pareado, não houve diferença significativa ( $p = 0,98$ ).

**Tabela 4.** Estatística descritiva de RMSSD (em ms) obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação (FE).

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
Média	8,7	8,7
Dp	4,3	4,9
Mediana	8,5	7,2
Mínimo	3,0	2,7
Máximo	15,5	20,2

dp = desvio padrão



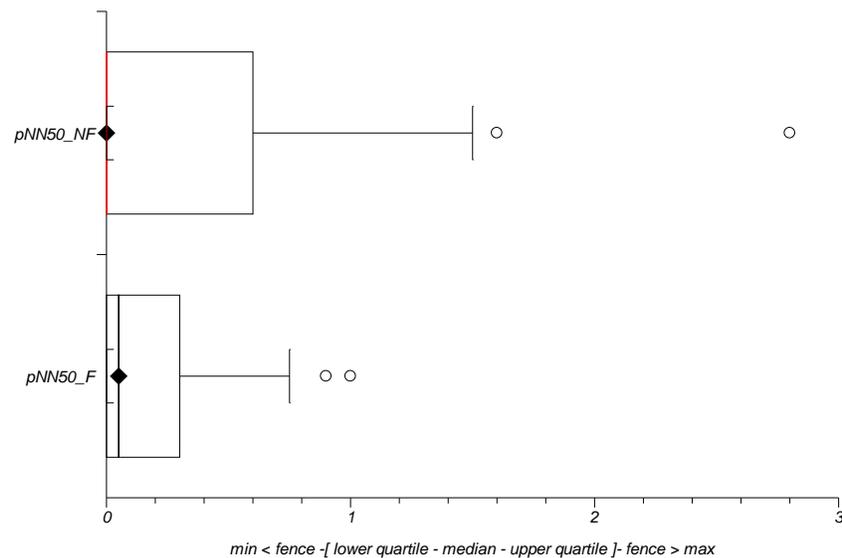
**Figura 13.** Box-plot de RMSSD obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores de pNN50 estão na Tabela 5 e Figura 14. A mediana foi discretamente maior no grupo com falha de extubação, indicando discreto aumento na VFC. Na comparação dos pNN50 entre RN prematuros com e sem FE pelo teste U Mann-Whitney, não houve diferença significativa ( $p = 0,98$ ).

**Tabela 5.** Estatística descritiva de pNN50 obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
Média	0,20	0,4
Dp	0,40	0,7
Mediana	0,05	0,0
Mínimo	0,00	0,0
Máximo	1,00	2,8

dp = desvio padrão



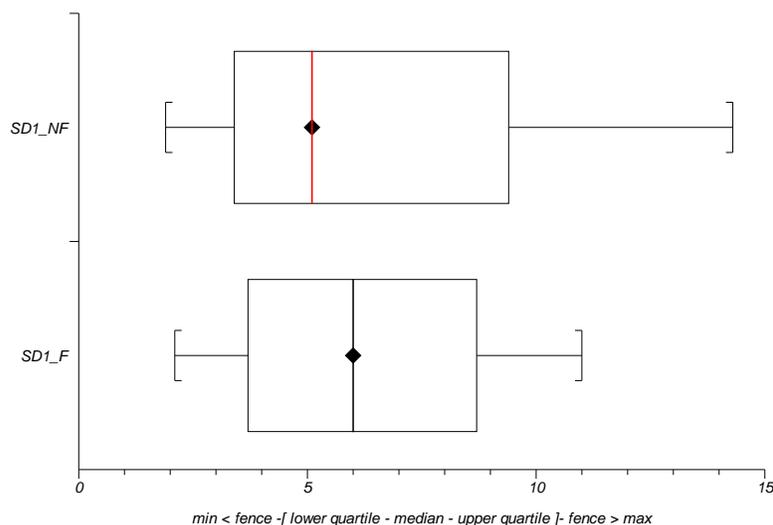
**Figura 14.** Box-plot de pNN50 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com falha (F) e sem falha (NF) de extubação.

Os valores de SD1 estão expressos na Tabela 6 e Figura 15. Nota-se que a mediana foi discretamente maior no grupo com falha de extubação, indicando discreto aumento na variabilidade da frequência cardíaca. Na comparação de SD1 entre RN prematuros com e sem FE pelo teste t não pareado, não houve diferença significativa ( $p = 0,98$ ).

**Tabela 6.** Estatística descritiva de SD1 (em ms) obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	6,2	6,1
dp	3,1	3,5
mediana	6,0	5,1
mínimo	2,1	1,9
máximo	1,0	14,3

dp = desvio padrão



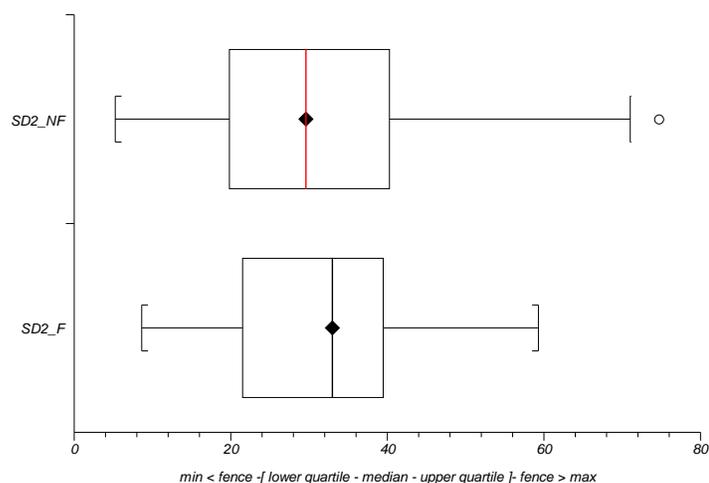
**Figura 15.** Box-plot de SD1 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores de SD2 encontram-se na Tabela 7 e Figura 16. Verifica-se que a mediana foi discretamente maior no grupo com falha de extubação, mas na comparação com o auxílio do teste de Mann-Whitney, não houve diferença significativa ( $p = 0,8521$ ).

**Tabela 7.** Estatística descritiva de SD2 (em ms) obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	32,1	32,1
dp	12,6	16,3
mediana	33,0	29,6
mínimo	8,6	5,2
máximo	59,3	74,8

dp = desvio padrão



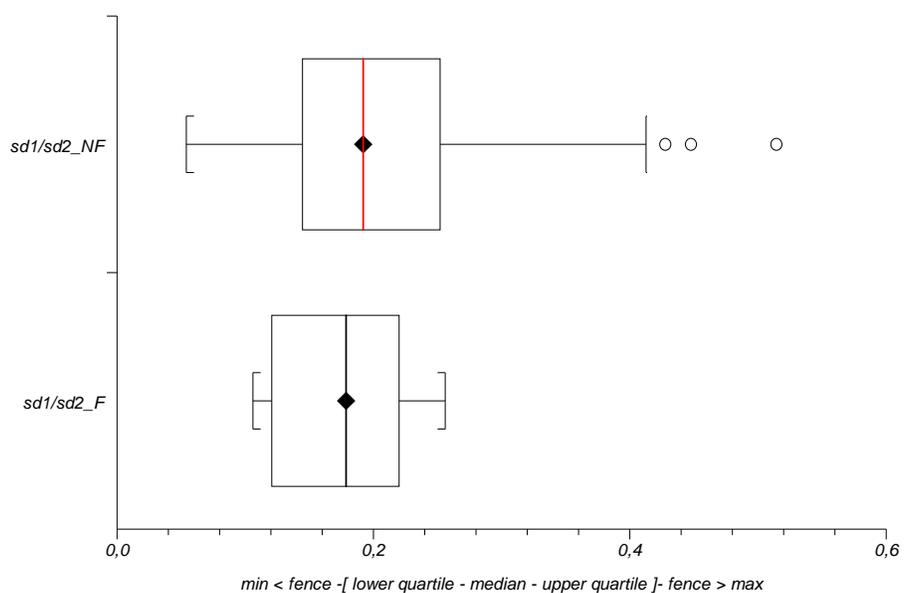
**Figura 16.** Box-plot de SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores da relação SD1/SD2 estão na Tabela 8 e Figura 17. A mediana foi discretamente maior no grupo sem falha de extubação. Na comparação de SD1/SD2 entre RN prematuros com e sem FE pelo teste U de Mann-Whitney, não houve diferença significativa ( $p = 0,63$ ).

**Tabela 8.** Estatística descritiva da relação SD1/SD2 obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	0,18	0,21
dp	0,05	0,10
mediana	0,18	0,19
mínimo	0,11	0,05
máximo	0,26	0,52

dp = desvio padrão



**Figura 17.** Box-plot da relação SD1/SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

### 3.2.1.2. Comparação dos grupos RNT x RNP1 x RNP2

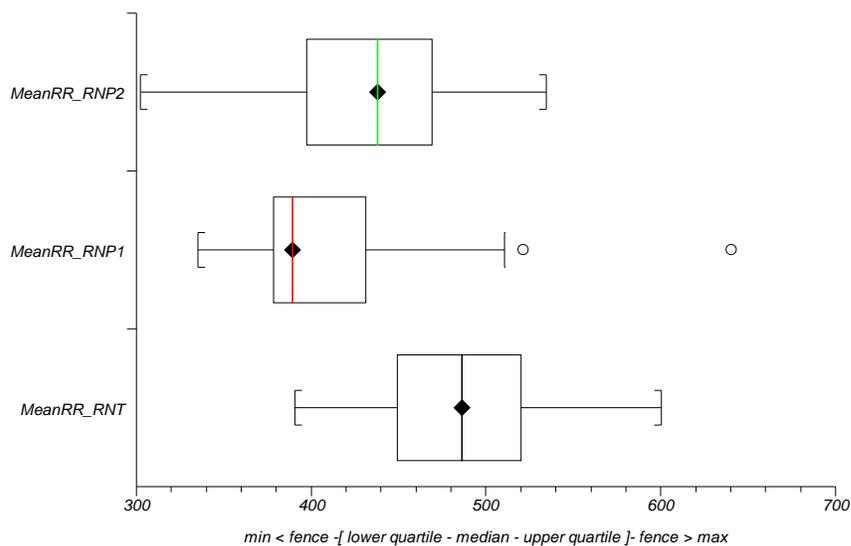
Os valores dos intervalos RR médios obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 9 e Figura 18. Nota-se que o menor valor da mediana foi encontrado no grupo RNP1, indicando maior frequência cardíaca.

Na comparação múltipla dos intervalos RR médios entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Na comparação pareada houve diferença significativa entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ), RNT x RNP2 ( $p < 0,0001$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p = 0,0016$ ).

**Tabela 9.** Estatística descritiva dos intervalos RR médios (em ms) obtidos em registros da VFC de RN prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	486,7	406,8	432,1
Dp	50,6	50,8	47,8
mediana	486,4	389,3	437,8
mínimo	390,4	334,9	302,0
máximo	600,2	640,4	534,5

dp = desvio padrão



**Figura 18.** Box-plot dos intervalos RR médios obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

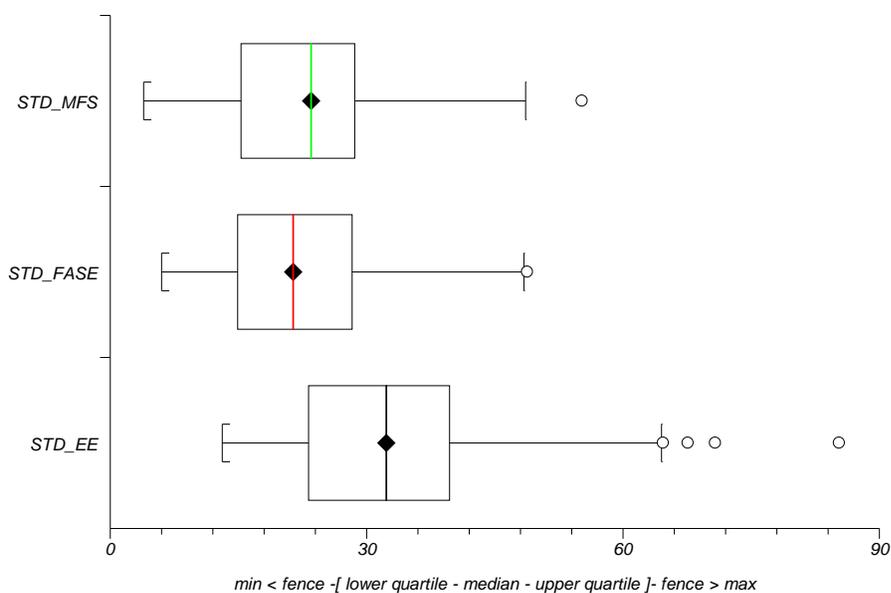
Os valores de SDNN obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão na Tabela 10 e Figura 19. Verifica-se que o menor valor da mediana foi encontrado no grupo RNP1, indicando menor VFC.

Na comparação múltipla de SDNN entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNT x RNP2 ( $p = 0,0002$ ) a diferença foi significativa. Entre RNP1 x RNP2 a diferença não foi significativa ( $p = 0,96$ ).

**Tabela 10.** Estatística descritiva de SDNN (em ms) obtidos em registros da VFC de RN prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	34,0	23,0	23,3
Dp	14,9	10,9	11,2
mediana	32,3	21,4	23,5
mínimo	13,1	6,0	3,9
máximo	85,3	48,8	55,2

dp = desvio padrão



**Figura 19.** Box-plot do SDNN obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

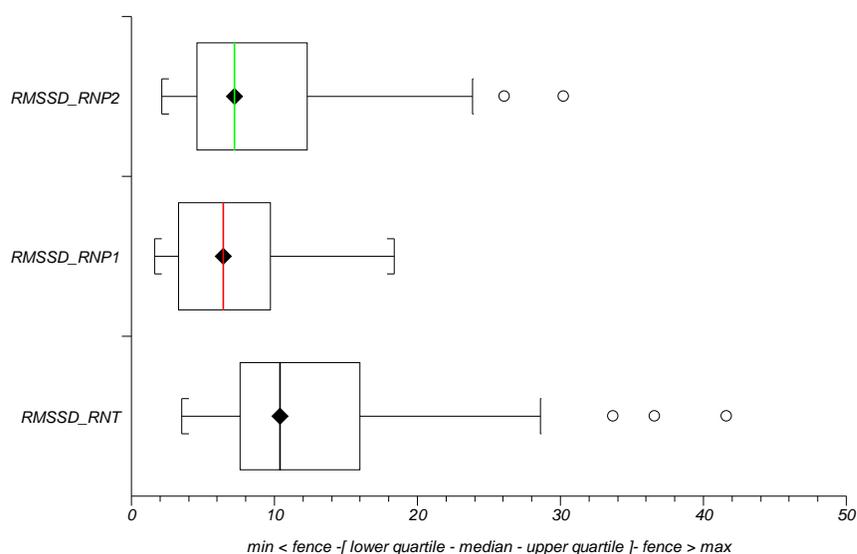
Os valores de RMSSD obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão na Tabela 11 e Figura 20. Verifica-se que o menor valor da mediana foi encontrado no grupo RNP1, indicando menor VFC.

Na comparação múltipla de RMSSD entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNT x RNP2 ( $p = 0,0034$ ) a diferença foi significativa. Entre RNP1 x RNP2 a diferença não foi significativa ( $p = 0,3011$ ).

**Tabela 11.** Estatística descritiva de RMSSD (em ms) obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
média	12,7	7,1	9,0
dp	7,4	3,9	6,0
mediana	10,4	6,4	7,2
mínimo	3,5	1,6	2,1
máximo	41,6	18,4	30,2

dp = desvio padrão



**Figura 20.** Box-plot de RMSSD obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

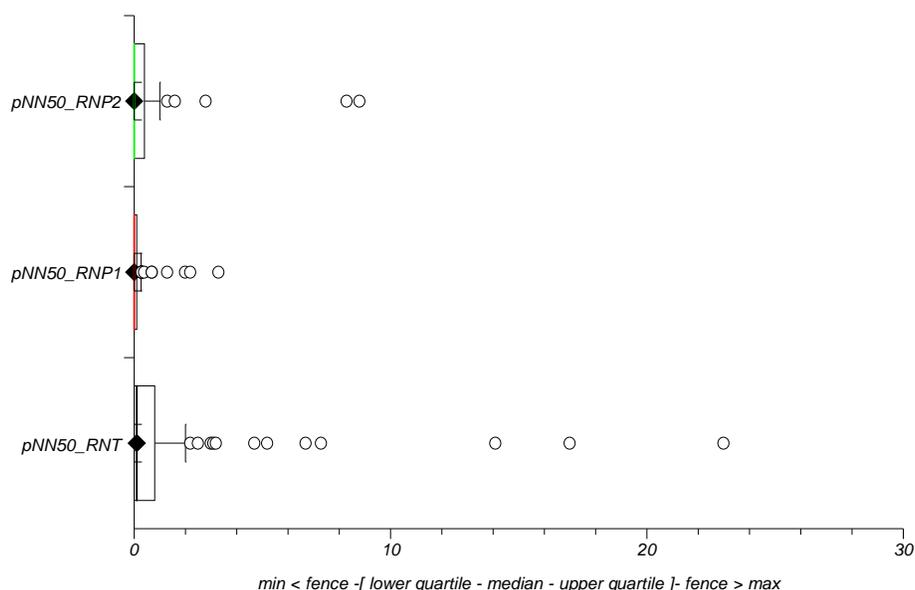
Os valores de pNN50 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 12 e Figura 21. Nota-se que o maior valor da mediana foi encontrado no grupo RNT, indicando maior VFC.

Na comparação de pNN50 entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0017$ ). Houve diferença significativa entre os grupos RNT x RNP1 ( $p = 0,0012$ ). Entre RNT x RNP2 ( $p = 0,1894$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p = 0,2765$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 12.** Estatística descritiva de pNN50 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
média	1,4	0,2	0,6
dp	3,7	0,6	1,8
mediana	0,1	0,0	0,0
mínimo	0,0	0,0	0,0
máximo	23,0	3,3	8,8

dp = desvio padrão



**Figura 21.** Box-plot de PNN50 obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

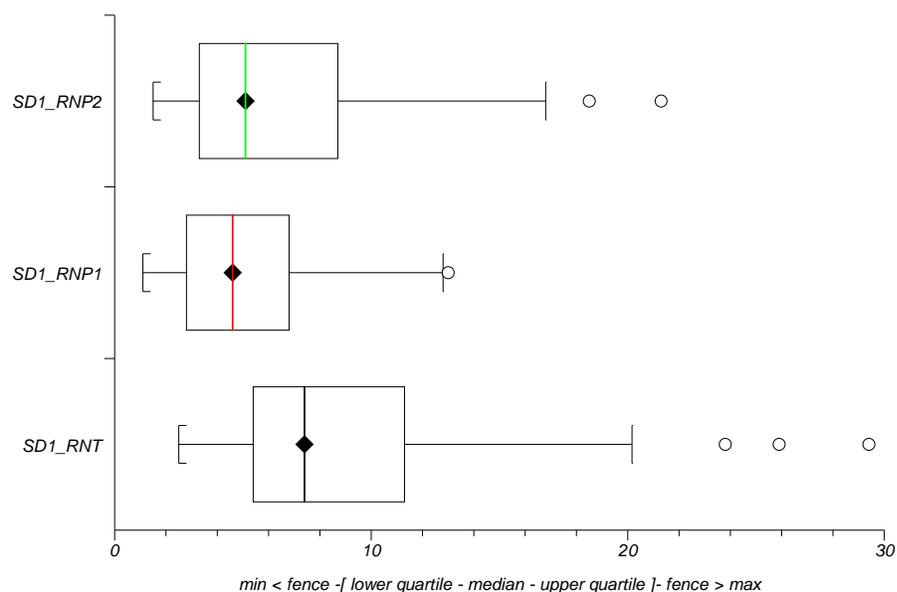
Os valores de SD1 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 13 e Figura 22. O maior valor da mediana encontrada foi no grupo RNT, indicando mais adequado funcionamento do SNAP.

Na comparação de SD1 entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNT x RNP2 ( $p = 0,0036$ ) a diferença foi significativa. Entre RNP1 x RNP2 ( $p = 0,3137$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 13.** Estatística descritiva de SD1 (em ms) obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	8,9	5,0	6,4
Dp	5,2	2,7	4,2
mediana	7,4	4,6	5,1
mínimo	2,5	1,1	1,5
máximo	29,4	13,0	21,3

dp = desvio padrão



**Figura 22.** Box-plot de SD1 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

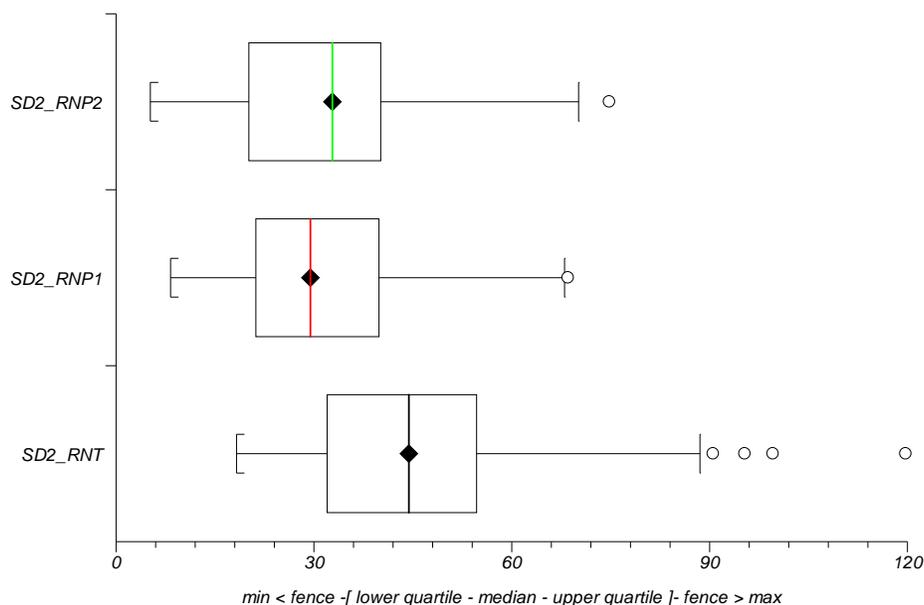
Os valores de SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 14 e Figura 23. O maior valor da mediana encontrada foi no grupo RNT, indicando mais adequado funcionamento do SNAS.

Na comparação de SD2 entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNT x RNP2 ( $p = 0,0002$ ) a diferença foi significativa. Entre RNP1 x RNP2 ( $p = 0,9959$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 14.** Estatística descritiva de SD2 (em ms) obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	47,0	32,4	32,2
Dp	20,8	15,1	15,3
mediana	44,5	29,5	32,8
mínimo	119,8	68,6	74,8
máximo	18,3	8,3	5,2

dp = desvio padrão



**Figura 23.** Box-plot de SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

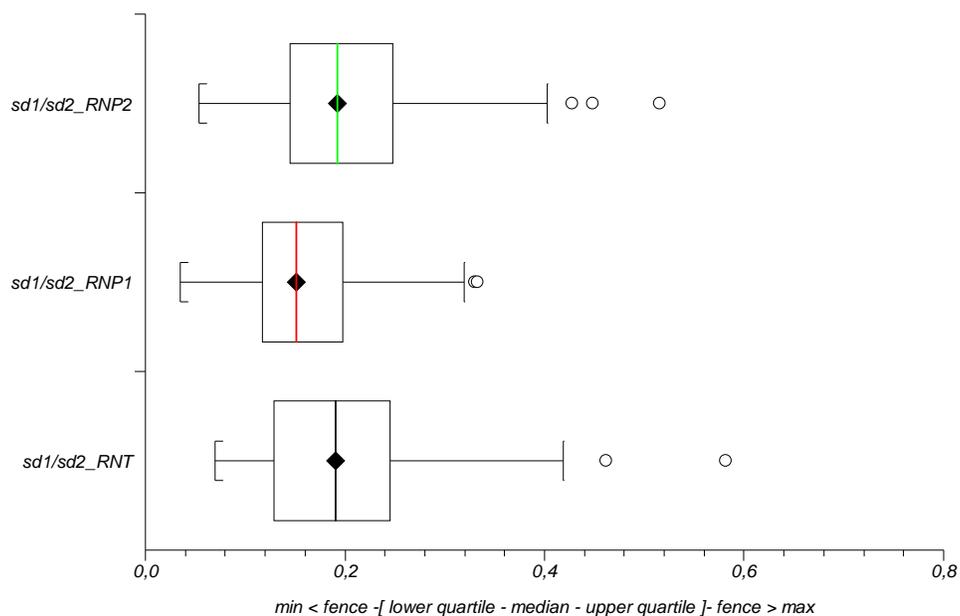
Os valores da relação SD1/SD2 obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 15 e Figura 24. Nota-se que o maior valor da mediana encontrada foi no grupo RNT adotado como controle, indicando maior balanço entre o SNS e SNP.

Na comparação da relação SD1/SD2 entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p = 0,0224$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p = 0,0448$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p = 0,0443$ ) a diferença foi significativa. Entre RNT x RNP2 ( $p = 0,9669$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 15.** Estatística descritiva da relação SD1/SD2 obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
média	0,19	0,16	0,20
dp	0,09	0,07	0,09
mediana	0,19	0,15	0,19
mínimo	0,07	0,03	0,05
máximo	0,58	0,30	0,51

dp = desvio padrão



**Figura 24.** Box-plot da relação SD1/SD2 obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

### 3.2.2. Domínio da Frequência

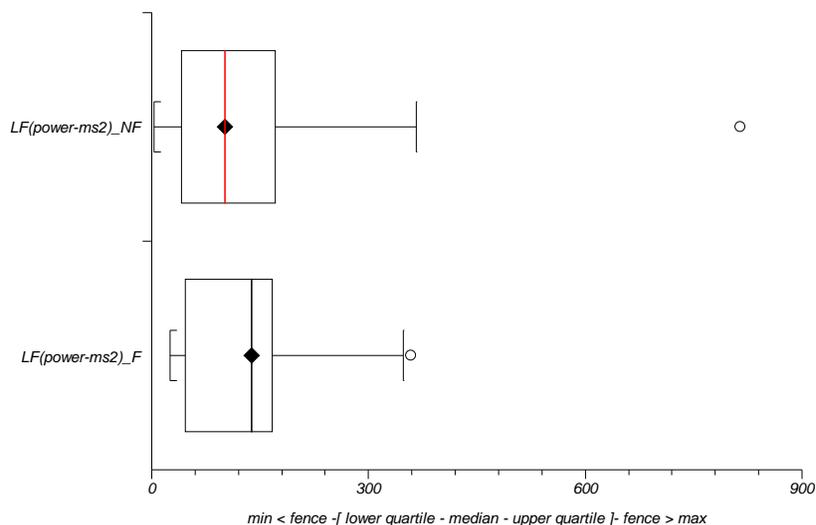
#### 3.2.2.1. Comparação dos Grupos com e sem FE

Os valores de LF estão na Tabela 16 e Figura 25. Verifica-se que a mediana foi discretamente maior no grupo com falha de extubação. Na comparação de LF entre RN prematuros com e sem FE pelo teste t não pareado, a diferença não foi significativa ( $p = 0,86$ ).

**Tabela 16.** Estatística descritiva de LF (em  $\text{ms}^2$ ) obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	131,1	141,6
dp	99,5	181,1
mediana	138,5	101,0
mínimo	25,0	3,0
máximo	359,0	815,0

dp = desvio padrão



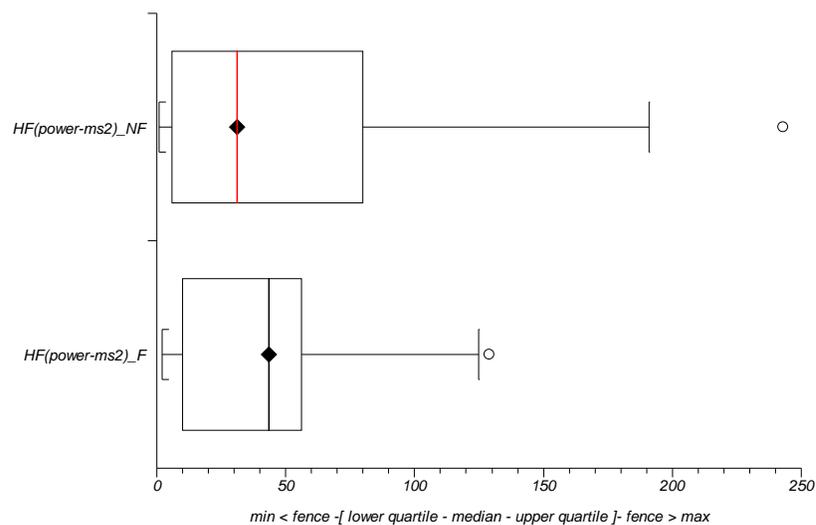
**Figura 25.** Box-plot de LF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores de HF encontram-se na Tabela 17 e Figura 26. Observa-se que a mediana foi discretamente maior no grupo com falha de extubação. Na comparação de HF entre RN prematuros com e sem FE pelo teste t não pareado, a diferença não foi significativa ( $p = 0,96$ ).

**Tabela 17.** Estatística descritiva de HF (em  $\text{ms}^2$ ) obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	43,2	44,1
dp	39,1	58,3
mediana	43,5	31,0
mínimo	2,0	1,0
máximo	129,0	243,0

dp = desvio padrão



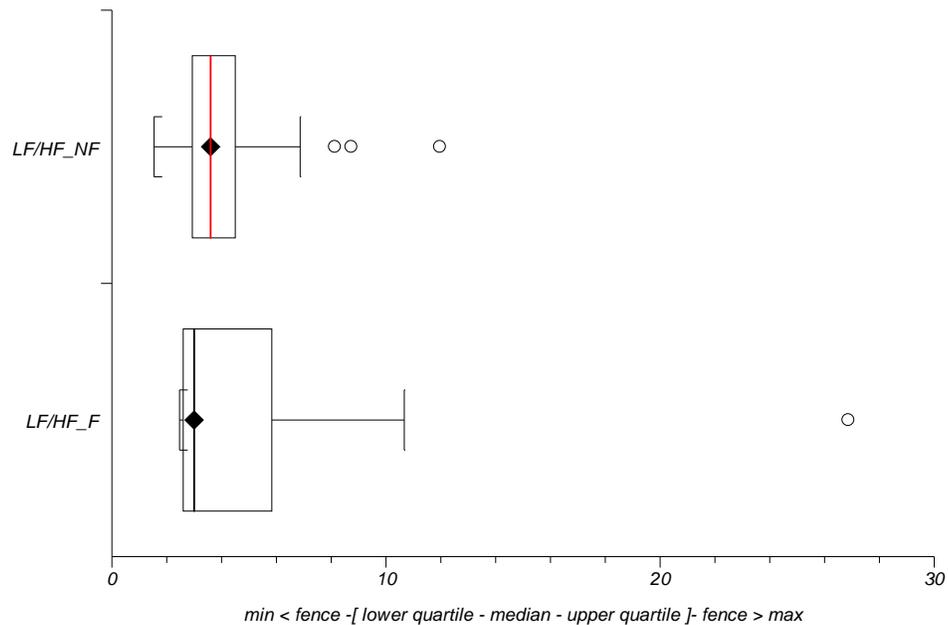
**Figura 26.** Box-plot de HF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores de LF/HF estão na Tabela 18 e Figura 27. A mediana foi discretamente maior no grupo sem F. Na comparação de LF/HF entre RN prematuros com e sem FE pelo teste U Mann-Whitney, a diferença não foi significativa ( $p = 0,80$ ).

**Tabela 18.** Estatística descritiva de LF/HF obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	5,9	4,3
dp	7,5	2,6
mediana	3,0	3,6
mínimo	2,5	1,5
máximo	26,8	11,9

dp = desvio padrão



**Figura 27.** Box-plot de LF/HF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

### 3.2.2.2. Comparação dos Grupos RNT x RNP1 x RNP2

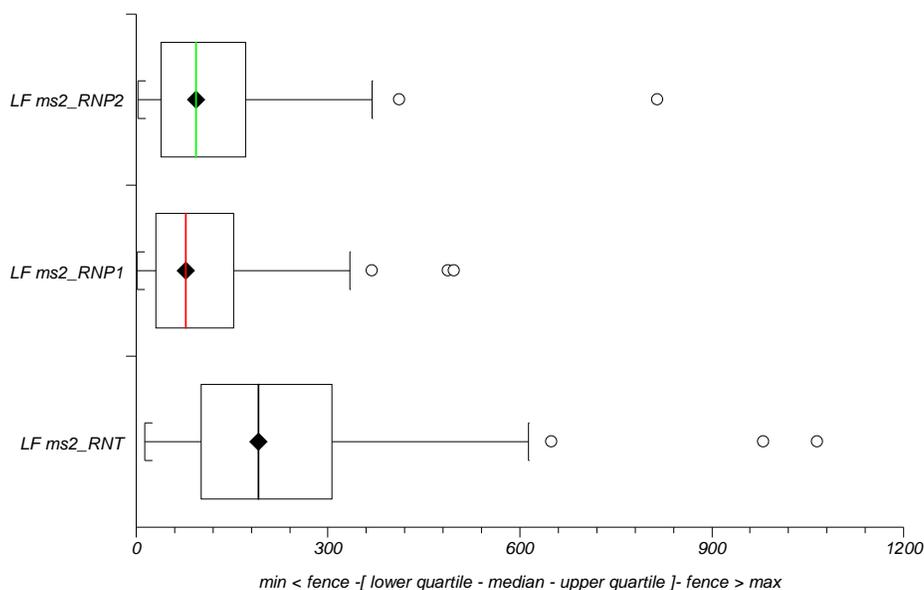
Os valores de baixa frequência (LF) obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão na Tabela 19 e Figura 28. O maior valor da mediana foi encontrado no grupo RNT, indicando melhor funcionamento do sistema nervoso autônomo simpático.

Na comparação de LF entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Houve diferença significativa entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNT x RNP2 ( $p < 0,0001$ ). Entre RNP1 x RNP2 ( $p = 0,864$ ) não houve diferença significativa.

**Tabela 19.** Estatística descritiva de LF ( $\text{ms}^2$ ) obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
média	237,3	107,9	123,7
dp	190,1	108,1	137,3
mediana	190,0	77,0	93,0
mínimo	13,0	1,0	3,0
máximo	1065,0	497,0	815,0

dp = desvio padrão



**Figura 28.** Box-plot de LF obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

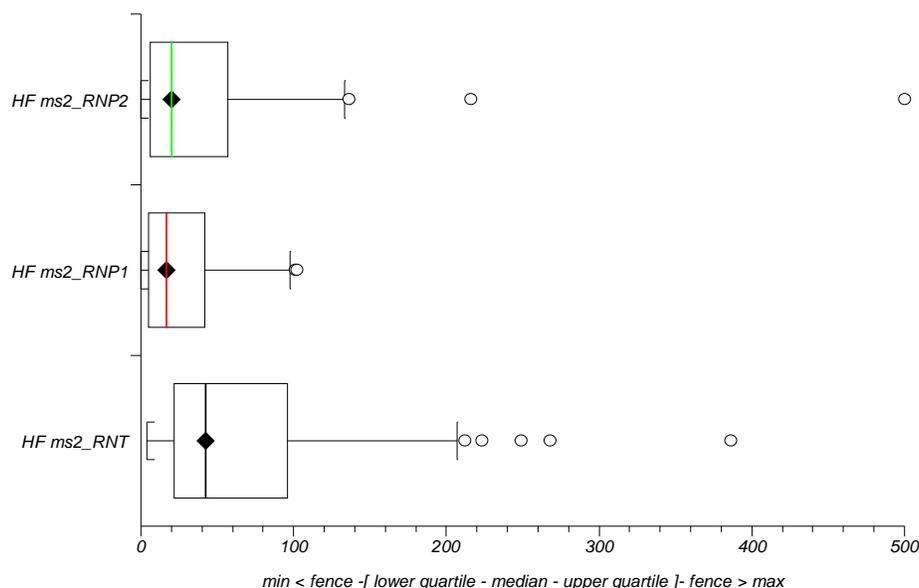
Os valores de alta frequência (HF  $\text{ms}^2$ ) obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT encontram-se na Tabela 20 e Figura 29. O maior valor da mediana foi encontrado no grupo RNT, indicando melhor funcionamento do sistema nervoso autônomo parassimpático.

Na comparação de HF  $\text{ms}^2$  entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Houve diferença significativa entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNT x RNP2 ( $p = 0,0048$ ). Entre RNP1 x RNP2 ( $p = 0,3425$ ) não houve diferença significativa.

**Tabela 20.** Estatística descritiva de HF ( $\text{ms}^2$ ) obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	69,9	25,5	47,1
Dp	70,6	26,9	80,2
mediana	42,5	17,0	20,0
mínimo	4,0	0,0	0,0
máximo	386,0	102,0	500,0

dp = desvio padrão



**Figura 29.** Box-plot de HF obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

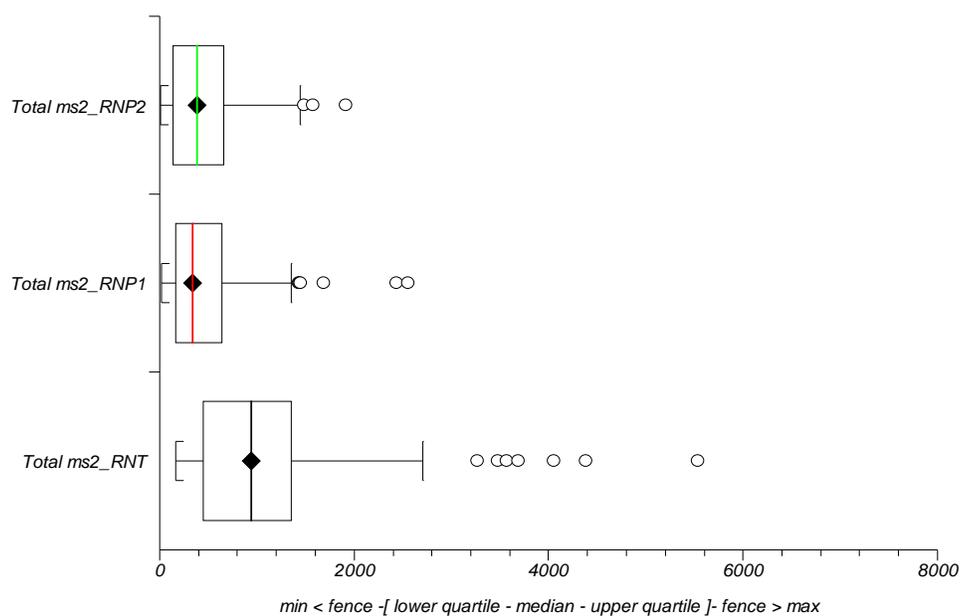
Os valores do total obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 21 e Figura 30. Nota-se que o maior valor da mediana foi encontrado no grupo RNT, indicando maior amadurecimento do sistema nervoso autônomo.

Na comparação do total entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNT x RNP2 ( $p < 0,0001$ ) houve diferença significativa. Entre RNP1 x RNP2 ( $p = 0,9987$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 21.** Estatística descritiva do total ( $ms^2$ ) obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
média	69,9	25,5	47,1
dp	70,6	26,9	80,2
mediana	42,5	17,0	20,0
mínimo	4,0	0,0	0,0
máximo	386,0	102,0	500,0

dp = desvio padrão



**Figura 30.** Box-plot do total obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

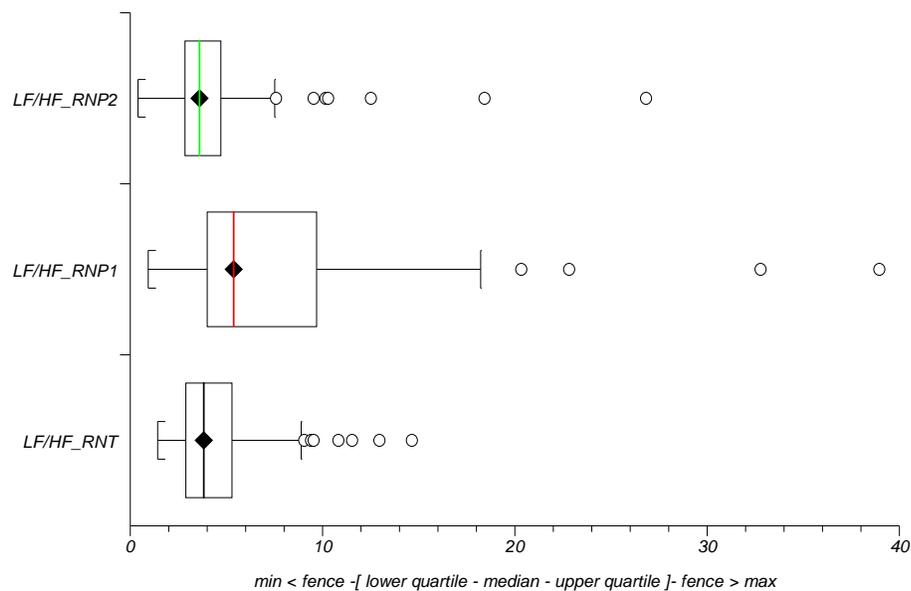
Os valores da relação LF/HF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 22 e Figura 31. O menor valor da mediana encontrada foi no grupo RNT adotado como controle, indicando maior balanço entre o SNS e SNP.

Na comparação da relação LF/HF entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p = 0,0005$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p = 0,0031$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p < 0,0017$ ) a diferença foi significativa. Entre RNT x RNP2 ( $p = 0,7734$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 22.** Estatística descritiva da relação LF/HF obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
média	4,7	7,8	4,9
dp	2,6	7,1	4,6
mediana	3,8	5,4	3,6
mínimo	1,4	0,9	0,4
máximo	14,7	39,0	26,9

dp = desvio padrão



**Figura 31.** Box-plot da relação LF/HF obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

### 3.2.3. Domínio do Caos

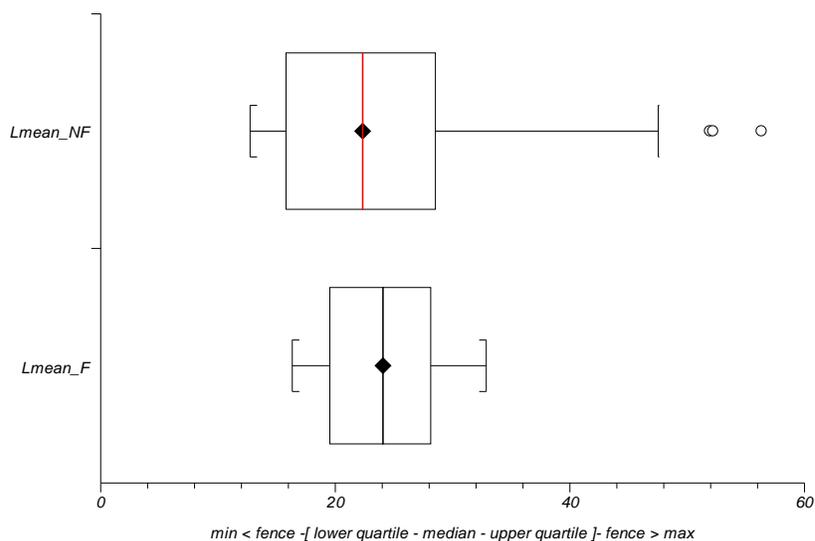
#### 3.2.3.1. Comparação dos Grupos com e sem FE

Os valores de Lmean encontram-se expressos na Tabela 23 e Figura 32. Observa-se que a mediana foi discretamente menor no grupo sem falha de extubação. Na comparação de Lmean entre RN prematuros com e sem FE pelo teste U Mann-Whitney, não houve diferença significativa ( $p = 0,64$ ).

**Tabela 23.** Estatística descritiva de Lmean obtidos em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	24,2	26,0
dp	5,8	13,3
mediana	24,1	22,3
mínimo	16,3	12,7
máximo	32,9	56,4

dp = desvio padrão



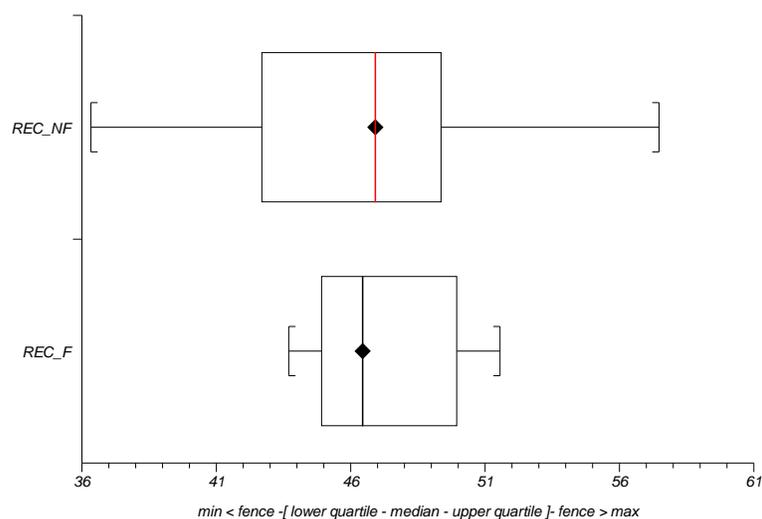
**Figura 32.** Box-plot de Lmean obtidos em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores de RecRate estão expressos na Tabela 24 e Figura 33. Nota-se que a mediana foi semelhante em ambos os grupos. Na comparação de RecRate entre RN prematuros com e sem FE pelo teste U Mann-Whitney, não houve diferença significativa ( $p = 0,88$ ).

**Tabela 24.** Estatística descritiva de RecRate obtida em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
Média	47,2	46,6
Dp	2,8	4,9
Mediana	46,4	46,9
Mínimo	43,7	36,3
Máximo	51,6	57,5

dp = desvio padrão



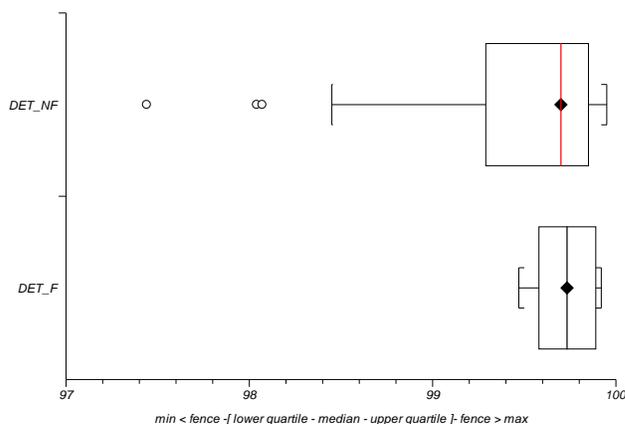
**Figura 33.** Box-plot de RecRate obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores da taxa de determinismo estão na Tabela 25 e Figura 34. Nota-se que a mediana foi semelhante em ambos os grupos. Na comparação da %DET entre RN prematuros com e sem FE pelo teste U Mann-Whitney, não houve diferença significativa ( $p = 0,4363$ ).

**Tabela 25.** Estatística descritiva da taxa de determinismo obtida em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	99,7	99,5
dp	0,2	0,6
mediana	99,7	99,7
mínimo	99,5	97,4
máximo	99,9	99,9

dp = desvio padrão



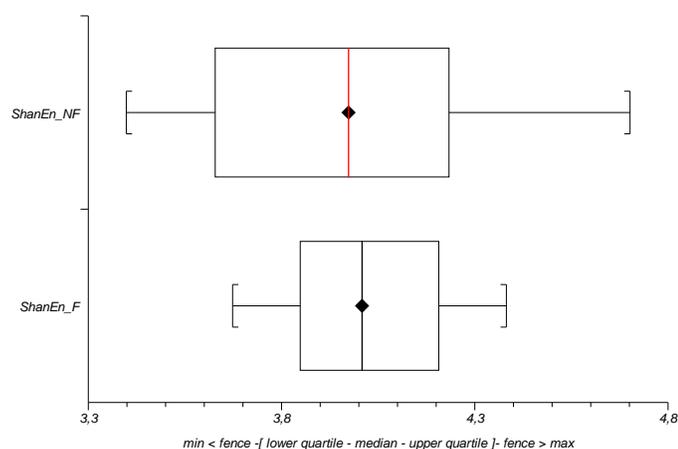
**Figura 34.** Box-plot taxa de determinismo obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

Os valores da entropia de Shannon estão na Tabela 26 e Figura 35. A mediana foi similar em ambos os grupos. Na comparação da entropia de Shannon entre RN prematuros com e sem FE pelo teste t não pareado, não houve diferença significativa ( $p = 0,74$ ).

**Tabela 26.** Estatística descritiva da entropia de Shannon (bits) obtida em registros da VFC de RN prematuros com e sem falha de extubação.

Variáveis	Com FE (n=12)	Sem FE (n = 35)
média	4,0	4,0
dp	0,2	0,4
mediana	4,0	4,0
mínimo	3,7	3,4
máximo	4,3	4,7

dp = desvio padrão



**Figura 35.** Box-plot da entropia de Shannon obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros com e sem falha de extubação.

### 3.2.3.2. Comparação dos Grupos RNT x RNP1 x RNP2

Os valores do comprimento médio da linha diagonal obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos

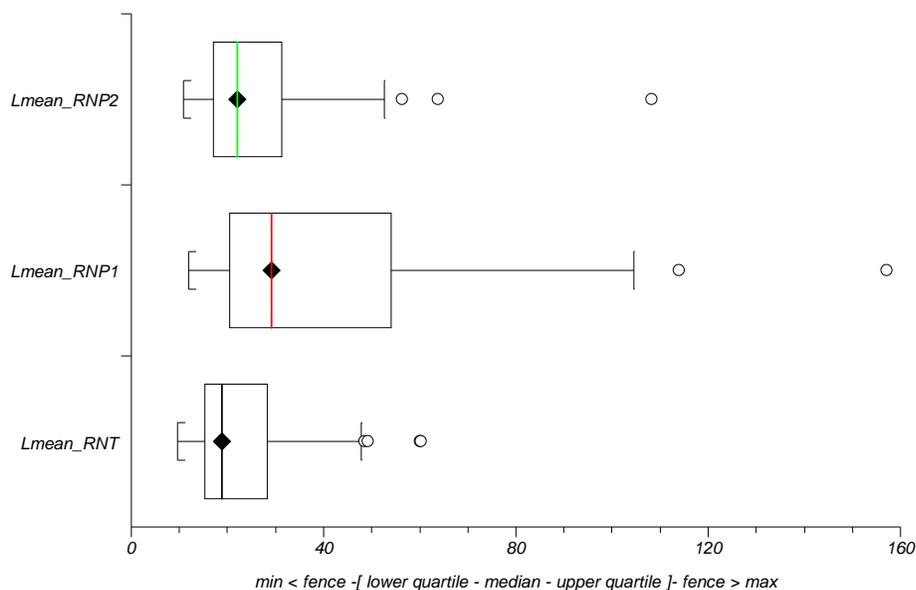
na Tabela 27 e Figura 36. Nota-se que o menor valor da mediana encontrada foi no grupo RNT, indicando maior proximidade com a estabilidade (caos).

Na comparação do comprimento médio da linha diagonal entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p = 0,0188$ ) a diferença foi significativa. Entre RNT x RNP2 ( $p = 0,1948$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 27.** Estatística descritiva do comprimento médio da linha diagonal obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	22,8	39,7	27,3
dp	11,0	28,3	17,2
mediana	18,9	29,2	22,1
mínimo	9,7	11,9	10,8
máximo	60,3	157,2	108,2

dp = desvio padrão



**Figura 36.** Box-plot do comprimento médio da linha diagonal (Lmean) obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

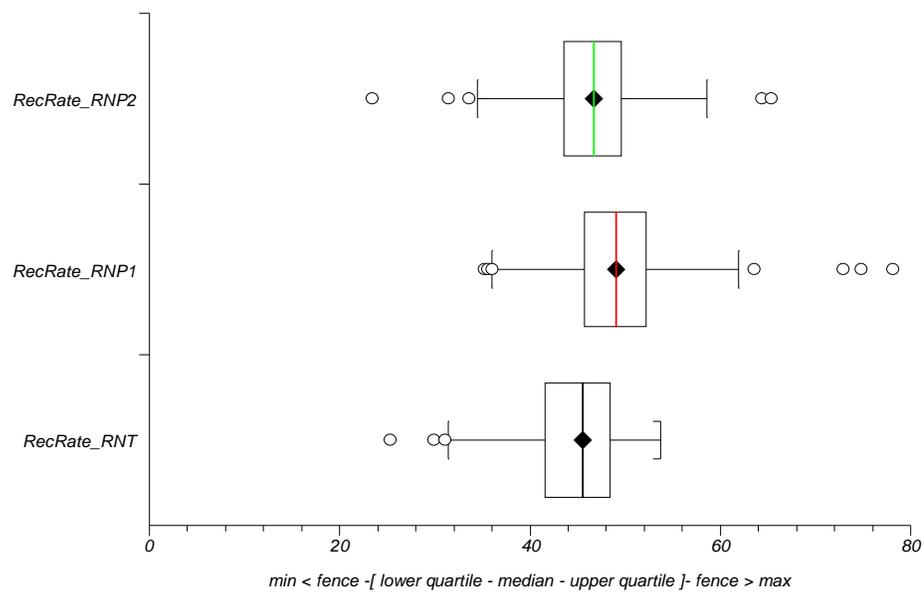
Os valores da taxa de recorrência obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 28 e Figura 37. O menor valor da mediana encontrada foi no grupo RNT, indicando maior proximidade com a estabilidade (caos).

Na comparação da taxa de recorrência entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p = 0,029$ ) a diferença foi significativa. Entre RNT x RNP2 ( $p = 0,2543$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 28.** Estatística descritiva da taxa de recorrência obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	44,6	50,3	46,6
Dp	5,6	8,1	7,2
Mediana	45,5	49,1	46,7
Mínimo	25,3	35,1	23,4
Máximo	53,8	78,1	65,3

dp = desvio padrão



**Figura 37.** Box-plot da taxa de recorrência obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

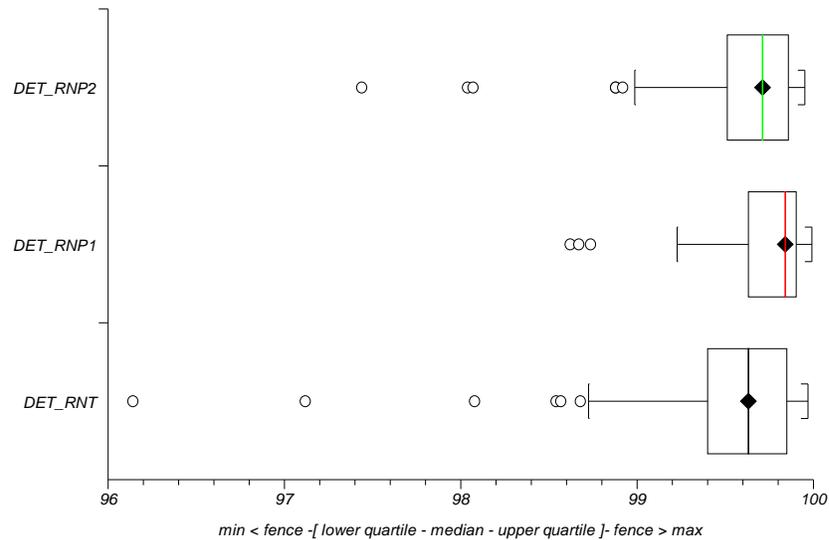
Os valores da taxa de determinismo obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 29 e Figura 38. Observa-se que o menor valor da mediana encontrada foi no grupo RNT, indicando maior proximidade com a estabilidade (caos).

Comparando-se a taxa de determinismo entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p = 0,0041$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p = 0,004$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p = 0,0472$ ) a diferença foi significativa. Entre RNT x RNP2 ( $p = 0,8751$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 29.** Estatística descritiva da taxa de determinismo obtido em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
média	99,50	99,70	99,50
dp	0,60	0,30	0,50
mediana	99,60	99,80	99,70
mínimo	96,10	98,60	99,40
máximo	99,97	99,99	99,95

dp = desvio padrão



**Figura 38.** Box-plot da taxa de determinismo obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

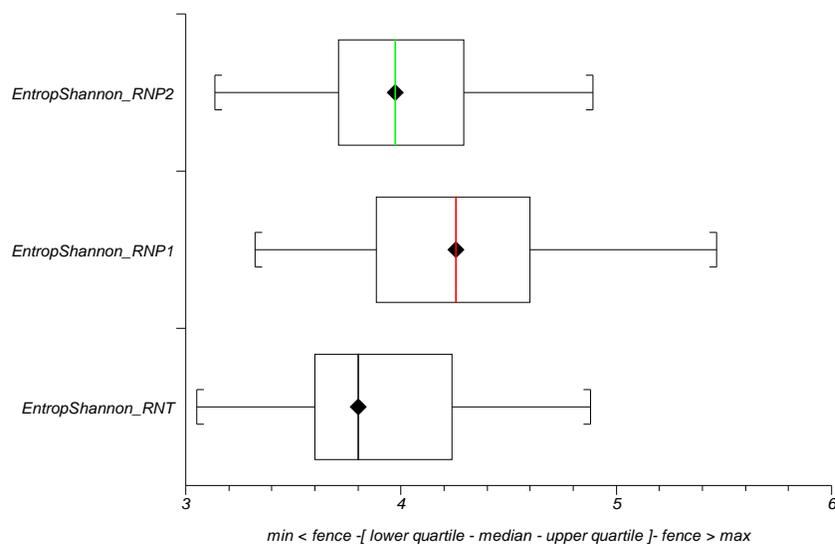
Os valores da entropia de Shannon obtidos em registros da VFC de recém-nascidos dos grupos RNP2, RNP1 e RNT estão expressos na Tabela 30 e Figura 39. Nota-se que o menor valor da mediana encontrada foi no grupo RNT, indicando maior proximidade com a estabilidade (caos).

Na comparação da entropia de Shannon entre os 3 grupos pelo teste de Kruskal-Wallis, houve diferença significativa ( $p < 0,0001$ ). Entre os grupos RNT x RNP1 ( $p < 0,0001$ ) e RNP1 x RNP2 ( $p = 0,0205$ ) a diferença foi significativa. Entre RNT x RNP2 ( $p = 0,2315$ ) a diferença não foi significativa.

**Tabela 30.** Estatística descritiva da entropia de Shannon obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

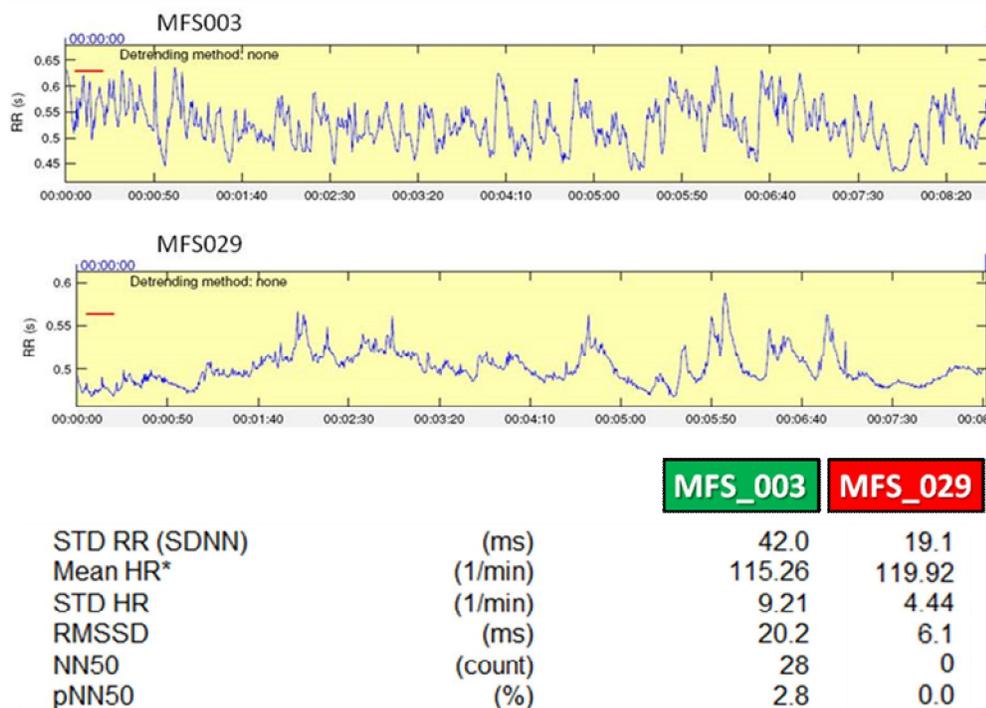
Variáveis	RNT (n = 78)	RNP1 (n = 59)	RNP2 (n = 47)
Média	3,9	4,3	4,0
Dp	0,4	0,5	0,4
mediana	3,8	4,2	4,0
Mínimo	3,0	3,3	3,1
máximo	4,9	5,5	4,9

dp = desvio padrão



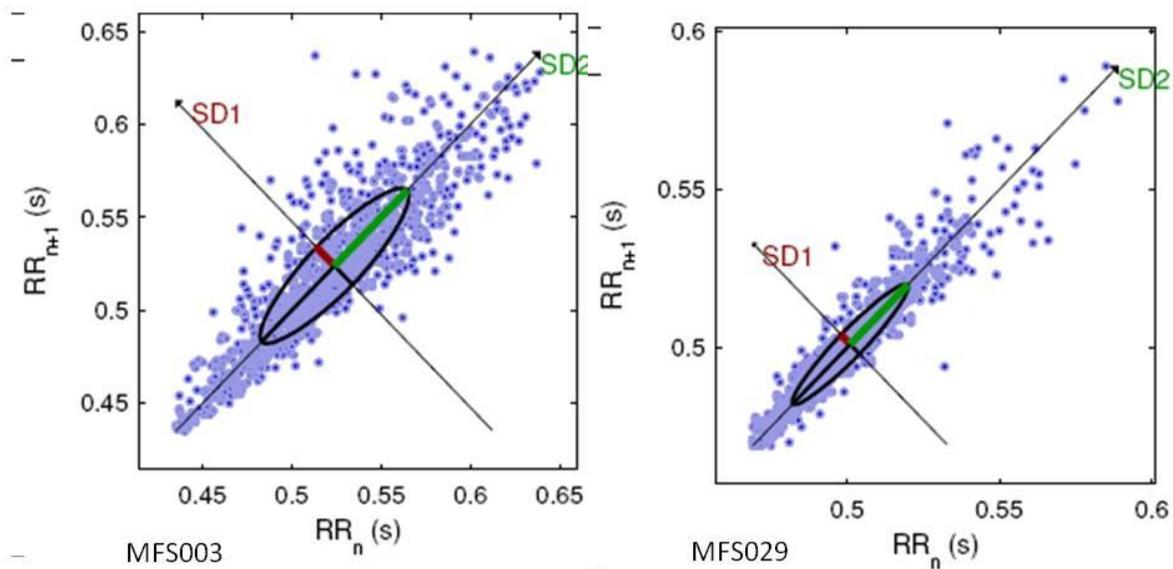
**Figura 39.** Box-plot da entropia de Shannon(bits) obtida em registros da VFC de recém-nascidos prematuros (RNP2 e RNP1) e de termo (RNT).

As Figuras 40 a 44 ilustram resultados obtidos nos domínios do tempo, frequência e caos em 2 RN prematuros de nosso estudo, MFS\_003 ( sem falha de extubação) e MSF\_029 (com falha).



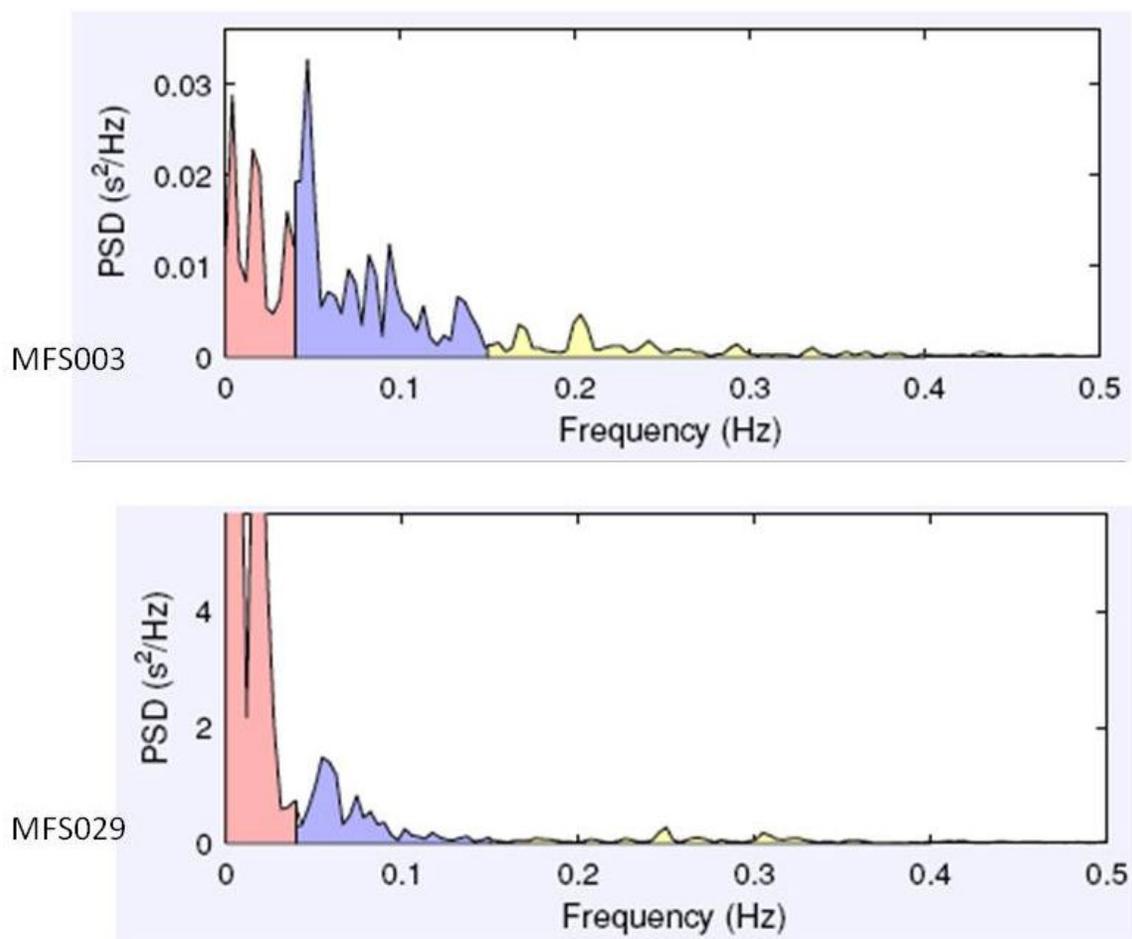
**Figura 40.** Registros da VFC no domínio do tempo de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003).

Nota-se uma maior variabilidade da frequência cardíaca no RN MFS\_003, tanto no tacograma quanto nos quantificadores SDNN, RMSSD e pNN50 e que coincidentemente não apresentou falha de extubação.



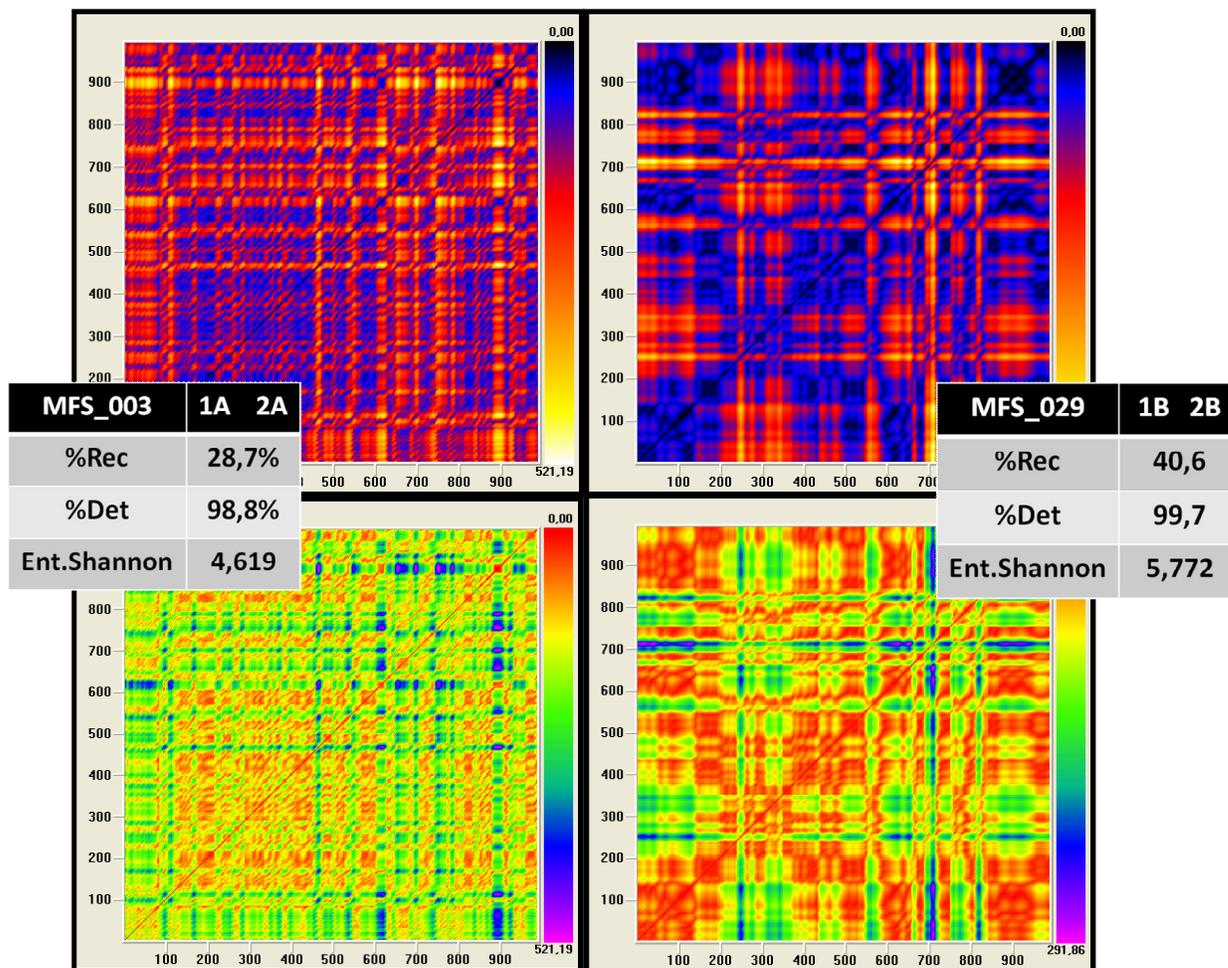
**Figura 41.** Gráfico de Poincaré (domínio do tempo) de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003).

O gráfico de Poincaré no RNPT sem falha mostra-se com aspecto de cometa quando comparado com o RNPT com falha mais em formato de torpedo, mostrando que MFS\_003 tem melhor comportamento de sistema nervoso parassimpático e simpático que MFS\_029.



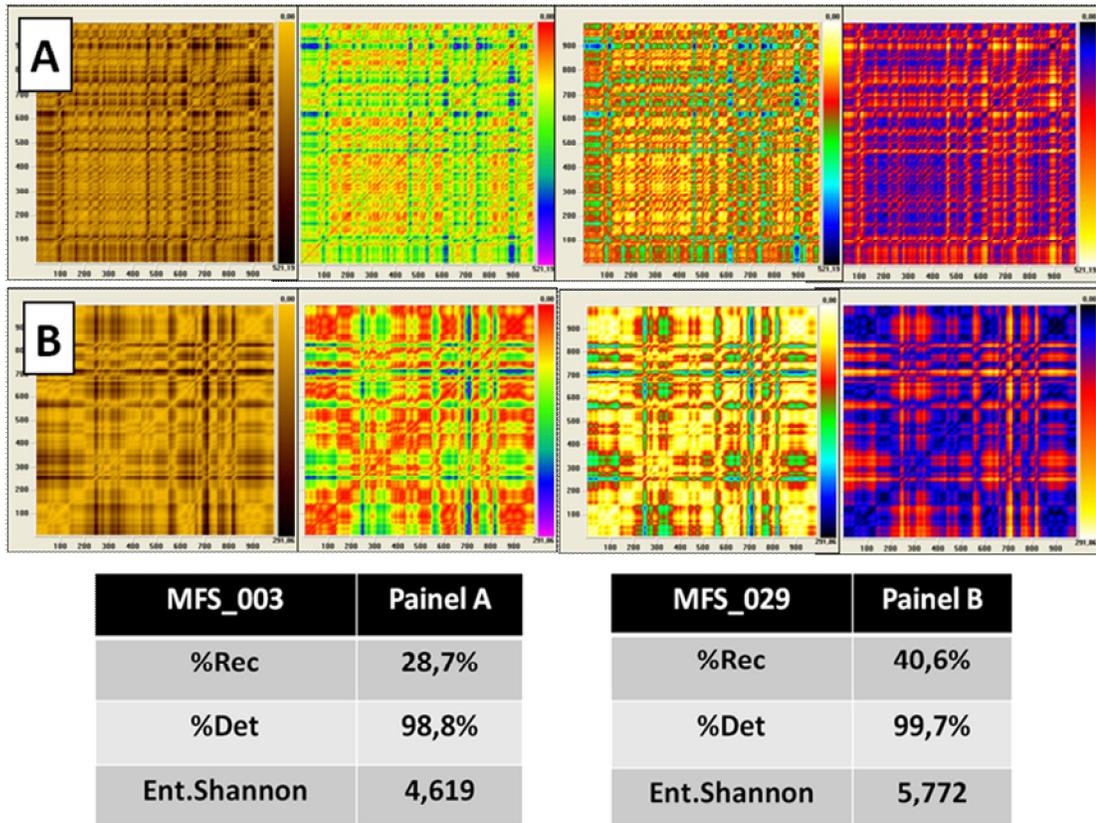
**Figura 42.** Registros da VFC no domínio da frequência de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003).

No domínio da frequência o RNPT MFS\_003 (sem falha), expressa maiores valores de ondas de alta, baixa e muito baixa frequência quando comparado com MFS\_029 (com falha).



**Figura 43.** Gráfico de recorrência (domínio do caos) de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003).

No gráfico de recorrência o RNPT MFS\_003 (sem falha) apresenta maior uniformidade no padrão de distribuição dos pontos de recorrência, não havendo predomínio dos pontos de pequena distância, isto é, há menor recorrência, menor determinismo, Lmean e Ent.Shannon, significando maior estabilidade quando comparado com MFS\_029 (com falha).



**Figura 44.** Gráfico de recorrência (domínio do caos) de recém-nascidos prematuros com falha (MFS\_029) e sem falha de extubação (MFS\_003).

Ilustração de vários espectrums de cores mostrando o mesmo visual do gráfico de recorrência em RNPT MFS\_003 e MFS\_029. As cores se modificam, mas, o padrão de distribuição dos pontos de recorrência se mantêm e os quantificadores mostram essas diferenças.

## 4. DISCUSSÃO

---

#### 4. DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, não houve diferença significativa entre os achados clínicos de RN com e sem falha de extubação, exceto quando as comparações foram limitadas ao peso de nascimento abaixo de 1000g. Dentre as comorbidades encontradas nos RN prematuros com e sem falha de extubação, as principais foram doença pulmonar de membrana hialina, persistência do canal arterial e sepse. Com relação à VFC, comprovou-se maior variabilidade e, portanto, maior proximidade com o comportamento homeostático (caos) nos RN de termo. Diversas variáveis, principalmente no domínio do caos constataram que o RN prematuro do grupo RNP2 (HB) tinha comportamento mais homeostático que o RNP1 (Curitiba), provavelmente porque os primeiros fizeram o registro com o equipamento Polar em condição estável (logo antes de extubação), enquanto os outros fizeram logo na chegada e, portanto, ainda instáveis. Isso tudo demonstra que o tratamento adequado melhora a variabilidade.

A imaturidade do sistema respiratório com a instabilidade do volume pulmonar associada ao envolvimento de múltiplas formas de doença pulmonar prolongam o tempo de suporte ventilatório mecânico de crianças prematuras.<sup>(14)</sup>

A preocupação em se detectar quais variáveis estariam mais relacionadas a permanência do RN na ventilação mecânica aparece em vários estudos: a baixa idade gestacional;<sup>(10,22,75)</sup> o tempo de duração da intubação;<sup>(24)</sup> modo ventilatório;<sup>(76)</sup> a disfunção diafragmática;<sup>(21)</sup> a posição do RN;<sup>(77)</sup> a presença ou não de sedação.<sup>(17)</sup>

Em nosso estudo, notamos uma certa tendência ( $p= 0,0845$  pelo teste bicaudal e pela avaliação unicaudal  $p= 0,0422$ ) para diferença entre os grupos falha e não-falha quando considerado o peso ao nascimento abaixo de 1000g. Talvez isso se confirme em uma amostra de maior tamanho. Hermeto<sup>(10)</sup> também encontrou como fator de risco para falha de extubação o peso embora não tenha sido o mais significativo.

Mudanças distintas estruturais e funcionais no sistema cardiovascular ocorrem no RN dentro de um curto período de tempo e tanto a análise linear quanto a não linear podem revelar a complexidade do desenvolvimento da variabilidade da frequência cardíaca em humanos.<sup>(78)</sup>

Patzak,<sup>(34)</sup> estudando crianças nos primeiros 6 meses de vida com auxílio de métodos lineares e não-lineares, mostrou como o controle da frequência cardíaca se desenvolve e, pela análise durante períodos de sono ativo e sono passivo dos espectro de baixa frequência, de alta frequência e o expoente de Lyapunov, mostrou que há um desenvolvimento irregular no 1º mês de vida (que se comporta como período adaptativo), seguido de um período de desenvolvimento até o 6º mês, quando principalmente o espectro de baixa e de alta frequência se igualam ao do adulto durante o sono.

Tanto a análise linear quanto a não linear podem revelar a complexidade do desenvolvimento da frequência cardíaca espontânea em humanos e esta complexidade global é alta em crianças. Com o avançar da idade há um aumento na atividade colinérgica e uma diminuição da modulação adrenérgica na variabilidade da frequência cardíaca confirmando a maturação progressiva do sistema nervoso autônomo.<sup>(79)</sup> Várias doenças são acompanhadas pela

---

atividade neural cardíaca alterada e isto pode ser examinado pela variabilidade da frequência cardíaca.<sup>(32,33,79)</sup>

Uma compreensão mais completa dos mecanismos de controle neural da frequência cardíaca durante os estágios precoces do desenvolvimento humano é de grande valor para o manejo obstétrico e neonatal.<sup>(80)</sup>

Como o sistema nervoso parassimpático desenvolve-se durante as últimas semanas de gestação, crianças prematuras têm uma predominância do sistema nervoso simpático e a análise do poder espectral de baixa e alta frequência mostra a representação primária da atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático respectivamente.<sup>(81)</sup> A população prematura sofre então maior déficit na atividade do sistema nervoso autônomo, mas há uma rápida maturação do sistema durante os primeiros dois anos de vida com maior rapidez de recuperação para o braço parassimpático.<sup>(82)</sup>

Embora frequentemente usada como um indicador de estabilidade fisiológica, a FC pode não ser suficientemente sensível para identificar completamente todos os eventos de estresse em RNMBP.

A variabilidade da frequência cardíaca tem sido avaliada em vários estudos de prematuros relativamente estáveis com idade gestacional > que 30 semanas.<sup>(83-86)</sup>

A prematuridade e a doença são refletidas na diminuição da variabilidade da frequência cardíaca.<sup>(87)</sup> Na síndrome do distúrbio respiratório do recém nascido (SDR) há uma significativa diminuição da variabilidade da frequência cardíaca relacionada com a gravidade da doença.<sup>(88)</sup>

Griffin *et al.*<sup>(89)</sup> mostraram que a VFC pode ser usada como ferramenta para identificar e monitorizar crianças prematuras de risco.

O presente estudo por meio de métodos lineares e não lineares avaliou a VFC de RN prematuros (RNP2) no período pré extubação, onde suas condições clínicas e gasométricas eram estáveis e realizou a comparação entre RNP1 e RNT para todas as combinações de pares possíveis.

Como grupo controle (RNT) do estudo foi utilizada estatística obtida do banco de dados do NUTECC, de trabalho produzido em 2005 pela acadêmica Emanuele R. Tonolli.<sup>(90)</sup>

No domínio do tempo, a variável de maior importância é a média dos intervalos RR, pois é a partir de sua comparação com as flutuações nos batimentos cardíacos que os demais cálculos estatísticos são realizados.<sup>(90)</sup>

O RR médio foi significativamente superior nos RNT que nos RNP1 e RNP2, sendo então a frequência cardíaca maior no grupo pré-termo, o que é demonstrado também em outros estudos.<sup>(91)</sup> O desvio padrão dos intervalos RR(SDNN) que compara a média com as suas flutuações também mostrou melhor variabilidade nos RNT assim como a variável raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos RR(RMSSD). O pNN50 que expressa a porcentagem de intervalos maior que 50 milissegundos e que junto com RMSSD expressam atividade parassimpática revelou-se significativamente superior no RNT quando comparado ao RNP1, mas não houve diferença entre RNP2 nem entre RNP1 e RNP2.

As variáveis deste domínio RR médio, SDNN e RMSSD e pNN50 mostraram que os recém-nascidos a termo tiveram maiores flutuações dos

batimentos cardíacos que os prematuros (RNP1 e RNP2), exceto na expressão do pNN50 que se mostrou igual aos prematuros pré-extubação do HB.

Uma das maneiras de se comparar variabilidades de curto e longo prazo se faz por meio de um histograma ou gráfico de Poincaré. Esta variável mostrou que o funcionamento quer do sistema nervoso autônomo parassimpático como o simpático está mais adequada no RNT que os prematuros mas a relação que expressa a adequação do balanço simpático e parassimpático (SD1/SD2) foi melhor em RNT e RNP2 e pior em RNP1.

No domínio da frequência a análise se faz por meio da potência espectral, onde consegue-se separar os sistemas simpático do parassimpático. O valor final expressa-se em hertz e é obtido pela aplicação do algoritmo transformador de Fourier que decompõe séries seqüenciais de intervalos RR em diferentes amplitudes e frequências, sendo este resultados dividido pela média dos intervalos RR.<sup>(90)</sup>

Em nossa amostra tanto a baixa frequência (LF) quanto a alta frequência (HF) se apresentaram maiores no RNT mostrando que tanto a atividade simpática quanto a parassimpática estavam neles mais desenvolvida que nos prematuros (RNP1 e RNP2) e ainda o Total mostrou que os RNT estão com o SNA mais maduro. Clairambault *et al.*,<sup>(83)</sup> também descreve em seu estudo uma elevação do padrão de HF com o aumento da idade gestacional. Já a relação LF/HF, quanto mais próxima do padrão normal, mais adequado o balanço entre SNS/SNP. Assim, adotando-se o RNT como padrão o balanço mais estável foi representado pelos RNT seguido pelos RNP2 e como menos estável o grupo RNP1. O desenvolvimento mais adequado do SNA dos RNT é esperado pelo

desenvolvimento natural do RN com o progredir da idade. Chatow *et al.*<sup>(92)</sup> relata uma progressiva diminuição no padrão LF/HF associado com o aumento da idade gestacional e pós natal indicando um aumento na contribuição do sistema nervoso parassimpático. Mudanças na VFC por meio do tempo durante as variações do ambiente são indicativas de habilidade da criança em se adaptar. Em prematuros no ambiente da UTI Neonatal a não melhora significativa da atividade principalmente parassimpática pode sugerir que elementos presentes neste ambiente podem prejudicar a maturação do sistema nervoso autônomo desta população.<sup>(81,93,94)</sup>

No domínio do Caos, a taxa de recorrência expressa a probabilidade de ocorrência de um evento. Quanto maior a taxa de recorrência mais previsível e então maior linearidade e quanto menor, maior a proximidade com a estabilidade orgânica e maior o caos. O mesmo ocorre com a variável determinismo (% DET) e o comprimento da linha média (Lmean). Encontramos no estudo que estas três variáveis foram de menor valor no RNT e RNP2 quando comparado com RNP1, sugerindo novamente menor estabilidade neste último grupo.

Com relação à entropia, do ponto de vista termodinâmico, é considerada como sendo a energia gasta que não produz trabalho. Quanto mais linear o comportamento do indivíduo, maior sua entropia positiva, pois maior é a perda irre recuperável de energia para o universo. Com base na Teoria da Informação (Entropia de Shannon), extrapola-se que em séries temporais esta perda equivaleria a perda progressiva da capacidade de adaptação, ou seja, perda de informação até atingir o estado mais linear possível, a morte, momento da

entropia positiva máxima. O presente estudo mostrou que os RNT e RNP2 não tiveram diferença entre si mas tiveram menos entropia positiva que os RNP1, mostrando que os prematuros de Curitiba apresentavam comportamento mais determinístico ou linear, portanto mais distante do caos ou da estabilidade. Os RNT e os RNP2 apresentaram maior poder de adaptabilidade, pois foram significativamente menores que RNP1.

Os prematuros em fase pré-extubação apresentaram maior variabilidade da frequência cardíaca quando comparados aos de RN recém chegados na UTI neonatal de Curitiba. Isso provavelmente pode ser explicado pela instabilidade fisiológica desses RN quando chegam à unidade neonatal.

O presente estudo tem como uma de suas limitações o fato de trabalhar com amostras não-simultâneas mas, por outro lado, isso é amenizado pela afirmação de que a metodologia de coleta, filtragem e análise dos dados foi rigorosamente a mesma. Estudos com maior casuística e feitos em diferentes centros serão necessários para confirmação dos achados.

## 5. CONCLUSÕES

---

## 5. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, pôde-se chegar às seguintes conclusões:

1. Nos domínios do tempo e da frequência os recém-nascidos de termo apresentaram maior variabilidade da frequência cardíaca em relação aos prematuros intubados deste estudo e aos da UTI de Curitiba confirmando seu estado de maior maturação do sistema nervoso autônomo;
2. No domínio do caos recém-nascidos prematuros intubados deste estudo apresentaram maior variabilidade da frequência cardíaca em relação aos prematuros da UTI de Curitiba e maior proximidade com os recém-nascidos de termo mostrando que é possível induzir maior estabilidade do sistema nervoso autônomo com tratamento intensivo das alterações funcionais sistêmicas.
3. Não foi possível encontrar entre as variáveis analisadas, alguma que pudesse ser adotada como marcadora de falha de extubação em recém-nascidos prematuros. O peso ao nascimento abaixo de 1000 gramas, por outro lado, merece atenção e parece ser um indicador de falha de extubação nesse grupo.
4. Ressalta-se a relevância clínica do estudo da variabilidade da frequência cardíaca nos seus três domínios em recém-nascidos mantidos em UTI pois consegue diferenciar subgrupos de menor estabilidade do sistema nervoso autônomo.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

**6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rugolo LMSS. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(1 Supl): S101-S110.
2. McDonald M, Seshia MMK, Mullett MD. Avery. Neonatologia, fisiologia e tratamento do recém-nascido. 6ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2007.
3. World Health Organization. The incidence of low birth weight: a critical review of available information. *World Health Statist Quart* 1980;33:197-224.
4. Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight – gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006;30(1):2-7.
5. Rades E, Bittar RE, Zugaib M. Determinantes diretos do parto prematuro eletivo e os resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26(8):655-62.
6. Lessa AC, Suguihara C. Novas modalidades terapêuticas do recém-nascido. PRORN, módulo 3, ciclo1; Artmed: Porto Alegre; 2004.
7. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007;76(7):987-94.
8. Proença JO Filho, Freddi NA. Retirada do paciente da ventilação pulmonar mecânica. In: Carvalho WB, editor. *Ventilação mecânica em pediatria e neonatologia*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005, p. 525-32.

9. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology* 2008;93(4):302-8.
10. Hermeto F, Martins BMR, Ramos JRM, Bhering CA, Sant'Anna GM. Incidence and risk factors associated with extubation failure in newborns with birth weight < 1,250 grams. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85(5):397-402.
11. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, *et al.* Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001;120(6 Suppl):375S-95S.
12. Hess DR. Ventilator modes used in weaning. *Chest* 2001;120(Suppl 6):474S-6S.
13. Soo Hoo GW. Variations in the measurement of weaning parameters: a survey of respiratory therapists. *Chest* 2002;121(6):1947-955.
14. Claire N, Bancalari E. Mechanical ventilatory support in preterm infants. *Minerva Pediatr* 2008;60:177-82.
15. Krieger BP. Top ten list in mechanical ventilation. *Chest* 2002;122:1797-800.
16. Khorana M, Paradeevisut H, Sangtawesin V, Kanjanapatanakul W, Chotigeat U, Ayutthaya JK. A randomized trial of non-synchronized nasopharyngeal intermittent mandatory ventilation (nsNIMV) vs. nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in the prevention of

- extubation failure in pre-term < 1500 grams. J Med Assoc Thai 2008;91(Suppl 3):S136-S42.
17. Bhandari V. Accidental extubations: are the infants trying to tell us something? J Pediatr (Rio J) 2010;86(3):167-69.
  18. Khan N, Brown A. Predictors of extubation success failure in mechanically ventilated infants and children. Crit Care Med 1996;24(9):1568-79.
  19. Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, Fuloria M, Morgan TM, Aschner JL. A randomized controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. Pediatrics 2003;(9):59-66.
  20. Greenough A, Prendergast M. Difficult extubation in low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2008;93(3):242-5.
  21. Haitzma JJ. Diaphragmatic dysfunction in mechanical ventilation. Curr Opin Anaesthesiol 2011;24(2):214-8.
  22. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G. Prediction of extubation failure in preterm neonates. Eur J Pediatr 2000;159(4):227-32.
  23. Venkataraman ST, Khan N, Brown A. Validation of predictors of extubation success and failure in mechanically ventilated infants and children. Crit Care Med 2000;28(8):2991-6.
  24. Kurachek SC, Newth CJ, Quasney MW, Rice T, Sachdeva RC, Patel NR, *et al.* Extubation failure in pediatric intensive care: a multiple-center study of risk factors and outcomes. Crit Care Med 2003;31(11):2657-64.
  25. Gomes Cordeiro AM, Fernandes JC, Troster. Possible risk factors associated with moderate or severe airway injuries in children who

- underwent endotracheal intubation. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(4):364-8.
26. Grupi CJ, Moffa PJ, Sanches PCR, Barbosa AS, Belloti GMV, Pilleggi FJC. Variabilidade da frequência cardíaca: significado e aplicação clínica. *Rev Ass Med Bras* 1994;40(2):129-36.
27. Gomes MED, Souza AVP, Guimarães HN, Aguirre LA. Investigation of determinism in heart rate variability. *Chaos* 2000;10(2):398-410.
28. Carvalho JLA, Rocha AF, Nascimento FAO, Neto JS, Junqueira Jr. LF. Desenvolvimento de um sistema para análise da variabilidade da frequência cardíaca. 2002; [www.pgea.unb.br/~joaoluiz/pdf/cbeb2002\\_ecglab.pdf](http://www.pgea.unb.br/~joaoluiz/pdf/cbeb2002_ecglab.pdf).
29. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(2):205-17.
30. Khattak AZ, Padhye NS, Willians ALW, Lasky RE, Moya FR, Verklan MT. Longitudinal assessment of heart rate variability in very low birth weight infants during their NICU stay. 2007;83:361-6.
31. Longin E, Gerstner T, Schaible T, Lenz T, König S. Maturation of the autonomic nervous system: differences in heart rate variability in premature vs. term infants. *J Perinat Med* 2006;34(4):303-8.
32. Godoy MF. Teoria do caos aplicada à medicina [tese Livre Docência]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2003.
33. Corrêa PR. Variabilidade da frequência cardíaca no Domínio do Caos como preditora de infecções pulmonares em pacientes submetidos à

- cirurgia de rvascularização do miocárdio [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2006.
34. Patzak A. Development of linear and non-linear properties of heart rate control during quiet and active sleep in healthy infants. *J Electrocardiol* 1995;28(4):356-7.
  35. Tibby SM, Frndova H, Durward A, Cox PN. Novel method to quantify loss of heart rate variability in pediatric multiple organ failure. *Crit Care Med* 2003; 31(7):2059-67.
  36. Seely AJE, Macklem P. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care* 2004;8(6):R367-84.
  37. Rassi Jr. A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. 2000; <http://www.cardios.com.br/jornal-20/métodos%20diagnosticos.htm>.
  38. Task Force of de European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93(5):1043-65.
  39. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med* 2003;33(12):889-919.
  40. Pumplra J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol* 2002;84(1):1-14.

41. Bittencout MI, Barbosa PRB, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, *et al.* Avaliação da função autonômica na cardiomiopatia hipertrófica. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(6):388-96.
42. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens* 2005;76(1):73-81.
43. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;76(1):73-81.
44. Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, *et al.* Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter* 2004;8(3):207-13.
45. Rajendra Acharya U, Paul JK, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* 2006;44(12):1031-51.
46. Brunetto AF, Roseguini BT, Silva BM, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade de frequência cardíaca em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte* 2005;11(1):22-7.
47. Smith AL, Reynolds KJ, Owen H. Correlated Poincaré indices for measuring heart rate variability. *Australas Phys Eng Sci Med* 2007;30(4):336-41.
48. Penttilä J, Helminen A, Jartti T, Kuusela T, Huikuri HV, Tulppo MP, *et al.* Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal

- outflow: effects of various respiratory patterns. *Clin Physiol* 2001;21(3):365-76.
49. De Vito G, Galloway SD, Nimmo MA, Maas P, McMurray JJ. Effects of central sympathetic inhibition on heart rate variability during steady-state exercise in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002;22(1):32-8.
50. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(5):887-93.
51. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998;274(2 Pt 2):424-9.
52. Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli FS, Forti VA, Silvca E, Golfetti R, *et al.* Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep an cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(6):741-52.
53. 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.
54. Melo RC, Santos MD, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, *et al.* Effects of age an physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(9):1331-8.

- 
55. Javorka M, Zila I, Balhárek T, Javorka K. Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(8):991-1000.
  56. Chua KC, Chandran V, Acharya UR, Lim CM. Cardiac state diagnosis using higher order spectra of heart rate variability. *J Med Eng Technol* 2008;32(2):145-55.
  57. Martinelli FS, Chacon-Mikahil MP, Martins LE, Lima-Filho EC, Golfetti R, Paschoal MA, *et al.* Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(4):639-47.
  58. Middleton N, De Vito G. Cardiovascular autonomic control in endurance-trained and sedentary young women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(2):83-9.
  59. Hedelin R, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Heart rate variability in athletes: relationship with central and peripheral performance. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(8):1394-8.
  60. Goldberger AL. Non linear dynamics, fractals, and chaos theory: implications for neuroanatomic heart rate control in health and disease. Geneve: World Health Organization; 1999.
  61. Baptista MA. Gráficos de recorrência e de Poincaré na análise da quantidade de internações por diferentes grupos nosológicos ocorridas ao longo de uma década em um hospital de ensino [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2011.
  62. Marwan N, Kurths J, Saperin P. Generalised recurrence plot analysis for spatial data. *Phys Lett A* 2007;360(4/5):545-51.

63. Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence plots of dynamical systems. *Europhys Lett* 1987;4(91):973-7.
64. Souza EG. Caracterização de sistemas dinâmicos através de gráficos de recorrência [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2008.
65. Câmara FP. Glossário de dinâmica não linear. 2007; [http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/imagens/glossario\\_de\\_dinamica\\_ao\\_linear.pdf](http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/imagens/glossario_de_dinamica_ao_linear.pdf).
66. Webber CC, Zibilut JP. Recurrence quantification analysis of nonlinear dynamical systems tutorials in contemporary nonlinear methods for the behavioral sciences. 2005; <http://www.nsf.gov/sbe/bcs/pac/nmbs/nmbs.jsp>.
67. Liu YLA, Macau EEN, Barroso JJ, Silva JDS, Guimarães Filho ZOA, Caldas IL, *et al.* Uso de rede neural percéptron multi-camadas na classificação de patologias cardíacas. *TEMA Tend Mat Apl Comput* 2008;9(2):255-64.
68. Marwan N. Encounters with neighbours, current developments of concepts based on recurrence plots and their applications [thesis]. Potsdam (Dinamarca): Universität Potsdam; 2003.
69. Marwan N, Kurths J. Line structures in recurrence plots. *Phys Lett A* 2005;336(4/5):349-57.
70. Marwan N, Kurths J. Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots. *Phys Lett A* 2002;302(5/6):299-307.

71. Facchini A, Mocenni C, Marwan N, Vicino A, Tiezzi E. Nonlinear time series analysis of dissolved oxygen in the Orbetello Lagoon (Italy). *Ecol Model* 2007;203(3/4):339-48.
72. Gao J, Cai H. On the structures and quantification of recurrence plots. *Phys Lett A* 2000;270(1/2):75-87.
73. Webber Jr CL, Zbilut JP. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol* 1994;76(2):965-73.
74. Pereira GA. Análise do índice da BOVESPA pelos métodos gráficos de recorrência [dissertação]. Ponta Grossa (PR): Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2008.
75. Lyra PP, Diniz EMA. The importance of surfactant on the development of neonatal pulmonary diseases. *Clinics* 2007;62(2):181-90.
76. Reys ZC, Claire N, Tauscher MK, D'Ugard C, Vanbuskirk S, Bancalari E. *Pediatrics* 2006;118(4):1409-17.
77. Antunes LCO, Rugolo LMSS, Crocci AJ. Efeito da posição no desmame da ventilação mecânica. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(3):239-44.
78. Mrowka R, Patzak A, Scubert E, Person PB. Linear and non-linear properties of heart rate in postnatal maturation. *Cardiovasc Res* 1996;31:447-54.
79. Massin M, Bernuth G von. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr Cardiol* 1997;18:297-302.

80. Rassi D, Mishin A, Zhuravlev YE, Matthes J. Time domain correlation analysis of heart rate variability in preterm neonates. *Early Hum Dev* 2005;81(4):341-50.
81. Smith SL, Doig AK, Dudley WN. Characteristics of heart period variability in intubated very low birth weight infants with respiratory disease. *Biol Neonate* 2004;86(4):269-74.
82. De Rogalski Landrot I, Roche F, Pichot V, Teyssier G, Gaspoz JM, *et al.* Autonomic nervous system activity in premature and full-term infants from theoretical term to 7 years. *Auton Neurosci* 2007;136(1-2):105-9.
83. Clairambault J, Curzidascalova L, Kauffman F, Medigue C, Leffler C. Heart rate variability in normal sleeping full-term and preterm neonates. *Early Hum Dev* 1992;28:169-83.
84. Doussard-Roosevelt J, Porges SW, McClenny BD. Behavioural sleep states in very low birth weight preterm neonatal health and vagal maturation. *J Pediatr Psychol* 1996;21(6):785-802.
85. Fox NA, Porges SW. The relation between neonatal heart period patterns and developmental outcome. *Child Dev* 1985;56(1):28-37.
86. Lynn JC, Philip CL, Scerri BH, Lisa AS, Charles H. High vagal tone is associated with more efficient regulation of homeostasis in low-risk human fetuses. *Dev Psychobiol* 1999;35:25-34.
87. Rosenstock EG, Cassuto Y, Zmora E. Heart rate variability in the neonate and infant: analytical methods, physiological and clinical observations. *Acta Paediatr* 1999;88(5):477-82.

88. van Ravenswaaij-Arts CM, Hopman JC, Kollée LA, van Amen JP, Stoelinga GB, van Geijn HP. The influence of respiratory distress syndrome on heart rate variability in very preterm infants. *Early Hum Dev* 1991;27(3):207-21.
89. Griffin MP, Moorman JR. Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics* 2001;107(1):97-104.
90. Selig FA, Tonolli ER, Silva EVCM, Godoy MF. Variabilidade da frequência cardíaca em neonatos prematuros e de termo. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(6):443-9.
91. Nakamura T, Horio H, Miyashita YC, Sato S. Identification of development and autonomic nerve activity from heart rate variability in preterm infants. *BioSystems* 2005;79:119-124.
92. Chattow UDI, Davidson S, Reichman B L, Akselrod S. Development and maturation of the autonomic nervous system in premature and full-term infants using spectral analysis of heart rate fluctuations. *Pediatr Res* 1995;37:294-302.
93. Smith SL, Doig AK, Dudley WN. Impaired parasympathetic response to feeding in ventilated preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:505-8.
94. Bellieni CV, Acampa M, Maffei M, Maffei S, Perrone S, Pinto I, *et al.* Eletromagnetic fields produced by incubators influence heart rate variability in newborns. *Arch Dis Fetal Neonatal* 2008;93:298-301.

## 7. APÊNDICES

---

## 7. APÊNDICES

### Apêndice 1. Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Seu filho, está na UTI Neonatal em ventilação mecânica (i.é, respirando através de aparelhos) já com maior estabilidade clínica e parâmetros respiratórios mínimos em momento pré extubação. Desejamos fazer uma pesquisa sobre a variabilidade da frequência cardíaca nos recém-nascidos pré-extubação e ver como os batimentos cardíacos se comportam neste momento. O procedimento é parecido com a realização de um eletrocardiograma mas difere pela colocação de apenas dois sensores no tórax, não apresentando risco algum.

Se você concordar ou não que seu filho participe da pesquisa, não mudará ou prejudicará em nada o tratamento da sua doença. Concordando com a participação, poderemos ter a oportunidade de estudar melhor o comportamento do coração de seu filho e de muitos outros e melhor ser o cuidado no futuro.

Seu nome, nem o do seu filho, jamais serão divulgados para seu conforto e somente os dados serão publicados em conjunto.

Caso tenha alguma dúvida que não tenha sido suficientemente esclarecida, por gentileza entre em contato com a médica responsável pela pesquisa, pelo telefone 32015000 ( ramal 1437 ), Dra. Marcialí Gonçalves Fonseca Silva CRM 57982.

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

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

São José do Rio Preto, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, 2009.



## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.



#### FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94  
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 127/2009

#### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º 3130/2009 sob a responsabilidade de Marcial Gonçalves Fonseca Silva, com o título "Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, da frequência e do Caos como preditora de falha na extubação em recém nascidos prematuros submetidos a ventilação mecânica" está de acordo com a resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 11 de maio de 2009.

Prof. Dr. Antonio Carlos Rires  
Coordenador do CEP/FAMERP