



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

Fábio Augusto Selig

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

São José do Rio Preto
2010

Fábio Augusto Selig

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

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

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto
2010

Selig, Fábio Augusto

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e do caos em recém-nascidos prematuros / Fábio Augusto Selig

São José do Rio Preto, 2010

75 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Teoria do Caos; 2. Dinâmica não-linear; 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca; 4. Prematuridade; 5. Recém-nascidos

Fábio Augusto Selig

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

Banca Examinadora

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre

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

2º Examinador: **Prof. Dr. Carlos Henrique De Marchi**

3º Examinador: **Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei**

Suplentes: **Profa. Dra. Denise Cristina Mós Vaz**

Prof. Dr. Carlos Marcelo Pastre

São José do Rio Preto, 06/08/2010

Sumário

DEDICATÓRIA.....	i
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
EPÍGRAFE.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Conceitos Iniciais.....	2
1.2. Sistemas não-Lineares.....	3
1.3. O Organismo Humano e a Idade.....	6
1.4. O Padrão Caótico e o Binômio Saúde-Doença.....	7
1.5. Avaliação do Padrão Caótico.....	9
1.6. Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca nos diferentes domínios.....	11
1.6.1. Domínio do Tempo.....	11
1.6.2. Domínio da Frequência.....	13
1.6.3. Domínio do Caos.....	15
2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	19
2.1. Captação de Dados e Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca:.....	22
2.2. Análise Estatística.....	24
2.3. Formação dos Grupos de Estudo.....	24

3. RESULTADOS.....	27
3.1. Dados Epidemiológicos do Grupo PT-7.....	28
3.2. Dados Epidemiológicos do Grupo RNT.....	31
3.3. Comparação Estatística entre os Grupos.....	31
3.3.1. Avaliações do Domínio do Tempo.....	32
3.3.2. Avaliações no Domínio da Frequência.....	38
3.3.3. Avaliações do Domínio do Caos.....	44
3.3.4. Avaliações Relacionadas aos Dados Epidemiológicos.....	52
4. DISCUSSÃO.....	55
5. CONCLUSÕES.....	67
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	69

Dedicatória

À minha esposa Andréia, companheira de todas as horas e que com seu amor, apoio incondicional e paciência tornou este trabalho possível e a vida mais fácil de viver.

Ao meu filho Guilherme, motivo que me faz acreditar que todo este esforço valeu a pena. Impossível expressar em palavras o que sinto por ele.

Agradecimentos Especiais

À Deus, que sempre me colocou nos trilhos nas horas mais difíceis e nunca faltou comigo, colocando muitas pessoas boas no caminho.

Aos meus pais, Volmir e Sonia, que sempre me encorajaram a tentar ser mais e melhor como profissional e como ser humano.

Aos meus irmãos Gustavo e Gabrielle, por saber que sempre posso contar com eles.

Ao meu cunhado Glauber e minha “família paulistana” – Valdir, Vilma, Ilda e todos cunhados, cunhadas e sobrinhos, por sempre terem me acolhido tão bem

Ao grande mestre Prof. Moacir. Sempre rezo a Deus para colocar em meu caminho pessoas honradas, justas e sérias como o senhor, que foi quase um pai para mim quando morei em São José do Rio Preto. O mundo deveria ter mais pessoas como o senhor.

Ao amigo André Luis de Andrade Bodini, que nunca teve medo de ser correto consigo e com os outros, não importasse o preço. Seu futuro será brilhante pela sua seriedade e competência.

Agradecimentos

À amiga Adriana Quadros, pela amizade e por usar sua experiência para me ajudar a concluir este trabalho.

Aos amigos Cristian, Roberto, Paulo, Gustavo e tantos outros que sabem o valor de uma amizade verdadeira e o amigo que eles têm.

Aos amigos do Hospital de Base: Áurea, Neilane, Ana Paula, “Breno” e Rosângela (representando a enfermagem da UTI pediátrica); Vanessa, Marciali, Raphael, Gusson, Marco Volponi, Helder, Humberto, Lara, Thuha, Paulo César, Valéria e amigos da pediatria; Isabela e membros do NUTECC; e tantos outros com os quais certamente farei injustiça em não citá-los, mas que foram importantes nesta caminhada. Também a todos que de uma maneira ou de outra me ensinaram o que é a verdadeira amizade, o real valor da ética e o que é ser profissional, uma bagagem para se levar para a vida.

Ao Dr. Antonio Augusto Cais dos Santos, grande profissional, sério e competente como pediatra e como chefe do departamento de pediatria.

Aos colegas Márcio Santos, Flávio Pivatelli e toda equipe da hemodinâmica, porto seguro nos momentos difíceis.

Aos pacientes que tornaram este estudo possível e, principalmente, às suas mães, por colaborarem em um momento tão delicado de suas vidas, a internação na UTI neonatal.

Às equipes médica e de enfermagem dos hospitais Nossa Senhora do Rocio e Universitário Evangélico de Curitiba, por permitirem a realização deste trabalho

Aos funcionários da graduação e pós-graduação da FAMERP, em especial à Fabiana Godoy, que tanto me ajudaram a completar o mestrado estando tão longe.

Epígrafe

"Nunca ande pelo caminho traçado, pois ele conduz somente até onde os outros já foram"

Alexander Graham Bell (1847-1922)

Lista de Figuras

Figura 1. Gráfico Box-Plot das distribuições do RR médio nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	35
Figura 2. Gráfico Box-Plot das distribuições do SDNN nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	36
Figura 3. Gráfico Box-Plot das distribuições do RMSSD nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	37
Figura 4. Gráfico Box-Plot das distribuições do SD1/SD2 nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	38
Figura 5. Gráfico Box-Plot das distribuições da VLF (ms ²) nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	41
Figura 6. Gráfico Box-Plot das distribuições da LF (ms ²) nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	42
Figura 7. Gráfico Box-Plot das distribuições da HF (ms ²) nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	43
Figura 8. Gráfico Box-Plot das distribuições da LF/HF nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	44
Figura 9. Gráfico Box-Plot das distribuições do Coeficiente de TAU nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	48
Figura 10. Gráfico Box-Plot das distribuições do TAU _(n) nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	49
Figura 11. Gráfico Box-Plot das distribuições do Exponente de Lyapunov nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	50
Figura 12. Gráfico Box-Plot das distribuições da Entropia nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	51
Figura 13. Gráfico Box-Plot das distribuições do Exponente de Hurst nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	52
Figura 14. Caso ilustrativo de coleta de dados com tacograma, medidas nos domínios do tempo e da frequência e gráfico de Poincaré-Bendixson...	60
Figura 15. Casos ilustrativos de avaliação no Domínio da Frequência, comparando-se RN prematuros (PT-7) com recém-nascidos normais....	62

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Escore Hematológico de Rodwell.....	22
Tabela 2.	Dados epidemiológicos relativos ao grupo PT.....	29
Tabela 3.	Estatística descritiva da variável RR médio para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	32
Tabela 4.	Estatística descritiva da variável SDNN para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	33
Tabela 5.	Estatística descritiva da variável RMSSD para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	33
Tabela 6.	Estatística descritiva da variável SD1/SD2 para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	34
Tabela 7.	Estatística descritiva da variável VLF (ms^2) para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	39
Tabela 8.	Estatística descritiva da variável LF (ms^2) para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	39
Tabela 9.	Estatística descritiva da variável HF (ms^2) para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	40
Tabela 10.	Estatística descritiva da variável LF/HF para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	40
Tabela 11.	Estatística descritiva da variável Coeficiente de TAU para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	45
Tabela 12.	Estatística descritiva da variável $\text{TAU}_{(n)}$ para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	45
Tabela 13.	Estatística descritiva da variável Expoente de Lyapunov D3/N1 para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	46
Tabela 14.	Estatística descritiva da variável Entropia D10/N1 para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	46
Tabela 15.	Estatística descritiva da variável Expoente de Hurst para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).....	47

Lista de Abreviaturas e Símbolos

DP	Desvio-padrão
En	Entropia
HE	Expoente de Hurst
HF	High Frequency (Alta Frequência)
Hz	Hertz
LE	Expoente de Lyapunov
LF	Low Frequency (Baixa Frequência)
Min	Minutos
P10	Percentil 10
P25	Percentil 25
P50	Percentil 50
P75	Percentil 75
PN	Peso de Nascimento
PT	Recém-nato Pré-termo
RNT	Recém-nato de Termo
RR	Intervalo entre duas ondas RR
SD1	Standart Deviation 1 (Desvio-Padrão 1)
SD2	Standart Deviation 2 (Desvio-Padrão 2)
	Standart Deviation of Normal-Normal Beats (Desvio Padrão entre dois
SDNN	batimentos normais)
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
TAU_(n)	Coefficiente Tau Normalizado
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Very Low Frequency (Muito Baixa Frequência)

Resumo

Introdução: Vários trabalhos publicados nos últimos anos demonstram a importância do Sistema Nervoso Autônomo por meio dos componentes Simpático e Parassimpático na gerência da interação entre as diferentes partes do todo, fornecendo padrão caótico ao organismo humano. Estes estudos aplicaram a Teoria do Caos em diferentes situações, doenças e faixas etárias. **Objetivo:** Aplicar os conhecimentos da Teoria do Caos e da dinâmica não-linear na avaliação de recém-natos prematuros (PT), analisando sua Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e comparando-os com recém-natos de termo (RNT) saudáveis. **Casística e Método:** 59 recém-natos prematuros com diferentes idades gestacionais tiveram seus batimentos cardíacos captados com auxílio do equipamento Polar Advanced S810 e sua VFC obtida pelo registro dos intervalos RR. A VFC foi analisada nos Domínios do Tempo (SDNN, RMSSD, SD1/SD2), da Frequência (VLF, LF, HF e a relação LF/HF) e do Caos (TAU e sua normalização [TAU_(n)], Expoente de Lyapunov, Entropia e o expoente de Hurst). Os recém-natos prematuros foram comparados com um grupo de 78 recém-natos de termo saudáveis e sem intercorrências perinatais. O teste estatístico utilizado para comparação entre os grupos foi o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas e sua demonstração gráfica feita com auxílio do gráfico tipo *Box-plots*. **Resultados:** Detectou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todas as variáveis estudadas (nos domínios do tempo, da frequência e do caos) sendo única exceção o Expoente de Hurst. **Conclusão:** Recém-natos prematuros obedecem às regras da Teoria do Caos e tendem a ter comportamento menos complexo, ou seja, mais linear, quando comparados com recém-natos de termo.

Palavras-chave: Teoria do Caos; Dinâmica não-linear; Variabilidade da Frequência Cardíaca; Prematuridade; Recém-natos

Abstract

Introduction: The role of Autonomic Nervous System and its components sympathetic and parasympathic in the regulation of the interaction between different parts of human body has been exhaustibly discussed in scientific literature. These studies demonstrated the applicability of the Chaos Theory in different situations, diseases and ages.

Objective: Apply the concepts of nonlinear dynamics and Chaos Theory to evaluate premature newborns (PT), analyzing their heart rate variability (HRV) and comparing them with healthy term newborns (TN). **Methods:** By using a Polar Advanced S810, 59 PT born with different gestational ages had their HRV obtained and analyzed in time (SDNN, RMSSD, SD1/SD2), frequency (VLF, LF, HF and LF/HF) and chaos domain (TAU, Lyapunov Exponent, Entropy and Hurst Exponent) variables. The premature were compared to 78 healthy term newborns. The comparison were made applying Kruskal-Wallis statistic method and their graphic demonstration made by using Box-plots. **Results:** All time, frequency and chaos domain variables demonstrated statistic difference comparing term and preterm newborns except Hurst Exponent. **Conclusion:** Preterm newborn follow the rules of chaos theory and have more linear behavior when compared with term newborn.

Key words: Chaos Theory; nonlinear dynamic; Heart Rate Variability; Preterm; Newborns

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceitos Iniciais

A partir de meados do século XVI, cientistas como Galileu Galilei (1564-1642), René Descartes (1596-1650) e Isaac Newton (1642-1727) estabeleceram o padrão chamado hoje de clássico para análise dos sistemas. Por esta abordagem, entendemos que uma entidade seria formada pela simples somatória de suas partes, não havendo portanto interação entre elas e sendo estas relações causa-efeito, lineares.

Tão direto quanto esta relação, o padrão causa-efeito acabou sendo aplicado enfaticamente na medicina devido a estudiosos como Claude Bernard (1813-1878), considerado um dos principais iniciadores da linha experimental hipotético-dedutiva: Observação – Hipótese – Experiência – Resultado – Interpretação – Conclusão (OHERIC)¹. Já no início do século XX o fisiologista americano Walter Bradford Cannon² desenvolveu esta linha de raciocínio estabelecendo o conceito de homeostasia. A origem etimológica desta palavra nos remete a uma idéia de equilíbrio estático, como se o estado não apresentasse mudanças ao longo do tempo; o verbete³ vem do grego *hómoios*, semelhante, e *stasis*, situação, e significa “propriedade auto-reguladora de um sistema ou organismo que lhe permite manter seu estado de equilíbrio; tendência para estabilidade no meio interno de um ser vivo”. Esta idéia, que poderia ter adequadamente

significado quando aplicada a sistemas fechados com forças balanceadas e estados físico-químicos relativamente simples, torna-se não tão representativa ao se falar da complexidade do organismo humano, onde os processos fisiológicos estão em constante mudança. O equilíbrio, portanto, de uma idéia estática passa a ter um conceito dinâmico, onde a interação de diversos sistemas e sua constante renovação mantém o adequado funcionamento do organismo⁴.

A teoria clássica, portanto, não poderia ser aplicada a um grande número de sistemas, os quais geralmente são formados por diferentes partes que interagem entre si, de tal forma que a modificação de um fator isolado provoca alterações no sistema como um todo. Estes sistemas, diferentemente da abordagem clássica descrita, apresentam comportamento não-linear e estão sujeitos a um número enorme de variáveis, sendo que seu resultado não pode ser predito pela simples análise das partes individuais. Os sistemas complexos não-lineares, portanto, são enquadrados em uma linha de pensamento a qual se convencionou chamar Teoria do Caos⁵.

1.2. Sistemas Não-Lineares

O comportamento caótico, ao contrário da concepção popular onde é associado à desordem, bagunça ou confusão⁶, caracteriza sistemas nos quais apesar da aparente aleatoriedade existe uma ordem oculta, sendo dinâmicos, deterministas, regidos por equações não-lineares e altamente sensíveis às condições iniciais.

Por dinâmico, entende-se o sistema que sofre modificações ao longo do tempo, e é este dinamismo que permite ao organismo se adaptar às constantes mudanças

ambientais. Dentre os inúmeros exemplos desta dinâmica, poderíamos citar a temperatura corporal. Para que esta seja mantida dentro da faixa considerada normal ao ser humano se faz necessária a existência de uma série de complexas reações químicas, em interação com os sistemas cardiovascular, endócrino e nervoso. Cabe ressaltar novamente que a existência de uma “constante” no valor da temperatura, dentro da faixa normal estabelecida, não afasta a idéia de homeostase ou equilíbrio citada anteriormente, mas sim reflete justamente a dinâmica do organismo em tentar manter a normalidade daquela situação por meio de contínuas mudanças.

O determinismo implica em que todo evento tem uma causa e que, se esta ocorrer, o evento ocorre invariavelmente. Desta maneira, o evento futuro sempre dependerá do evento que o antecede, ao contrário do conceito de aleatoriedade, no qual um evento não depende do outro. Por exemplo, ao se jogar uma moeda para o alto ela invariavelmente cairá devido à ação da gravidade (determinismo), mas a face que estará voltada para cima não pode ser prevista (aleatoriedade). É importante também se diferenciar determinismo, que se refere a um comportamento natural, de previsibilidade, que se refere às situações as quais o ser humano consegue ver, analisar e computar⁷. Voltando ao exemplo da moeda citado anteriormente, seu comportamento natural seria cair após ser arremessada (evento natural, determinista), mas se ela ficar presa em algum obstáculo o evento não ocorrerá (imprevisto). O evento caótico, portanto, é bastante determinista por ser natural, mas é pouco previsível por ser altamente dinâmico, interativo e complexo.

Um sistema é chamado não-linear quando a resposta a um determinado estímulo não é proporcional à intensidade do estímulo aplicado. Então, ao se aumentar duas ou três vezes este estímulo, a resposta pode variar dez ou quinze vezes para mais

ou para menos, por exemplo. Os sistemas não-lineares são regidos por equações não-lineares, sendo um exemplo disso as equações conhecidas por Função Logística ou ainda Modelo Verhulst (matemático belga Pierre-François Verhulst [1804-1849])⁸. Um modelo de crescimento populacional largamente aceito no início do século XIX descrito por Malthus (1766-1834)⁹ previa que, como a população crescia em progressão geométrica e os alimentos em progressão aritmética, haveria uma “catástrofe” ainda na metade daquele século, dizimando grande parte do povo. Verhulst refinou e adaptou os conceitos de Malthus, acrescentando à equação diversos fatores ambientais como guerras, doenças, mortes naturais e outros, que conteriam o crescimento populacional de forma geométrica (fatores inibidores). Desta maneira, haveria uma relação não-linear entre o estímulo (fome, doenças,...) e a resposta (crescimento populacional) devido ao resultado final da interação entre diversos sistemas.

Por último, esta sensibilidade do evento às condições iniciais dada pela Teoria do Caos explica porque mudanças por vezes extremamente sutis nas condições iniciais acarretam em eventos posteriores totalmente diferentes. Este conceito foi chamado de “Efeito Borboleta” e foi descoberto quase por acaso em 1963 por Edward N. Lorenz¹⁰, enquanto trabalhava com computadores programados para fazer cálculos em séries e prever condições meteorológicas. Ele observou que, quando se inseriam dados iniciais sutilmente diferentes pelo simples acréscimo de casas decimais, pela dinâmica dos sistemas os resultados finais eram completamente adversos.

Aplicando os conceitos acima dentro de uma visão biológica, Ludwig von Bertalanffy propôs em 1925 uma abordagem menos mecanicista do organismo, à qual ele chamou de “biologia organísmica”¹¹. De acordo com o exposto podemos então afirmar que o organismo humano é formado por um conjunto de diferentes sistemas que

interagem entre si, sendo um complexo não-linear e sujeito portanto à Teoria do Caos. Esta não-linearidade é essencial para a vida, pois é ela que mantém a homeostasia do organismo. Diferentemente do conceito de equilíbrio, manter a homeostasia significa manter a estabilidade do organismo ao longo do tempo, sendo necessário para isto que haja pequenas mudanças e adaptações a cada momento, mesmo que tão sutis que passem despercebidas.

1.3. O Organismo Humano e a Idade

O controle da homeostasia do organismo humano é feito basicamente pelo Sistema Nervoso Autônomo por meio dos componentes Simpático e Parassimpático. São eles os coordenadores da interação entre as diferentes partes do todo, fornecendo o padrão caótico ao organismo humano.

Quanto mais jovem e saudável o indivíduo adulto, maior sua capacidade em manter o balanço simpático-parassimpático. Diversos estudos na literatura^{12,13} demonstraram que, quanto mais inadequado o funcionamento do Sistema Nervoso Autônomo, mais o organismo humano tende a perder o comportamento caótico tendendo à linearidade ou à aleatoriedade. Isto também parece ser válido para recém-nascidos, principalmente nos prematuros, uma vez que o sistema nervoso ainda não está completamente maduro nesse grupo de indivíduos.

Finley, em 1987, estudando um dos parâmetros de avaliação do padrão caótico chamado variabilidade da frequência cardíaca na faixa etária entre 5 e 24 anos, confirmou a relação direta entre a progressão da idade, maturação do sistema nervoso e

nível de complexidade¹⁴. Sugihara também estudou a variabilidade cardíaca comparando crianças de diferentes faixas etárias, saudáveis ou com morte encefálica, obtendo padrões diferentes de maior ou menor regularidade¹⁵.

O envelhecimento do indivíduo saudável, portanto, leva a esta progressiva perda da capacidade de regulação dos mecanismos fisiológicos normais pelo sistema nervoso autônomo, ou perda do padrão caótico e tendência à linearidade, até o estado de equilíbrio total com o meio ambiente: a morte¹⁶.

1.4. O Padrão Caótico e o Binômio Saúde-Doença

Assim como o evento natural do envelhecimento provoca uma constante perda do padrão caótico, outros fatores como a existência de doenças podem também causar, em maior ou menor extensão, desequilíbrio entre os sistemas nervoso simpático e parassimpático e tendência à linearidade.

Godoy¹⁷, em sua tese para obtenção do título de livre docência em cardiologia, demonstrou que a Teoria do Caos aplica-se diretamente sobre o conceito de potencial vital, podendo o binômio saúde-doença e, conseqüentemente, vida-morte, ser analisado segundo esta teoria. Naquele estudo piloto, conseguiu-se comprovar que, quanto mais avançada ou quanto maior o grau de comprometimento clínico da doença, maior o comportamento aleatório ou linear do indivíduo, sendo possível associar risco e caos no momento da avaliação com auxílio de formulação logística.

Pacientes portadores de infarto agudo do miocárdio possuem exacerbação da atividade simpática e diminuição da parassimpática e do tônus vagal¹⁸, havendo redução

dos mecanismos protetores cardíacos e maior predisposição em evoluírem com taquiarritmias ventriculares e óbito¹⁹. O mesmo ocorre com pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva e doenças coronarianas crônicas²⁰.

A relação binômio saúde-doença e padrão caótico ocorre em qualquer faixa etária, independentemente da idade. Se, por um lado, a progressão na idade biológica acarreta em ganho de linearidade, o mesmo pode-se dizer ao se comparar indivíduos de mesma idade, saudáveis e portadores de diferentes doenças. Crianças portadoras de insuficiência cardíaca ou cardiopatias congênitas, por exemplo, tem menor padrão caótico se comparadas à indivíduos saudáveis com as mesmas características (idade, sexo, etc.)²¹. Estas mesmas crianças, se submetidas à qualquer tipo de tratamento medicamentoso ou cirúrgico que altere a história natural de sua doença e que as melhore clinicamente, têm uma tendência de se afastar cada vez mais do padrão linear, quanto mais eficaz o tratamento²².

A obstetrícia iniciou, de maneira incidental, a observação da variabilidade cardíaca como padrão de normalidade ou saúde. Recém-nascidos com hipoxia aguda possuíam variabilidade cardíaca alta, enquanto os com hipoxia crônica apresentavam baixa variabilidade²³. Estes últimos estavam associados com baixos índices de Apgar e pH²⁴, e com depressão do sistema nervoso central.

A perda transitória de variabilidade cardíaca no período neonatal tem bom prognóstico porque pode ser causada por edema cerebral, enquanto a perda persistente é preditora de lesão grave em sistema nervoso central, com sequelas ou óbito do recém-nato. Estresse respiratório grave é acompanhado de redução na variabilidade cardíaca de baixa frequência, causada por depressão da medula oblonga pela acidose e pelo aumento da pressão arterial parcial de CO₂²⁵. Perda de variabilidade cardíaca também

foi verificada em pacientes com hemorragia periventricular grave e canal arterial persistente com repercussão. Nas crianças que foram a êxito letal por morte súbita, encontrou-se uma frequência cardíaca basal maior com variabilidade cardíaca menor. A explicação poderia ser uma redução no tônus vagal basal²⁶.

1.5. Avaliação do Padrão Caótico

O conceito atual de homeostase, como já descrito anteriormente, se refere a uma tendência do organismo de manter uma relativa regularidade nas funções orgânicas, organizada pelo sistema nervoso autônomo via componentes simpático e parassimpático e sob influência dos diferentes sistemas (endócrino, cardiovascular, etc.) e do meio externo. Partindo desta premissa, qualquer parâmetro fisiológico que possa ser mapeado ou registrado, como por exemplo temperatura, pressão arterial, padrão respiratório ou marcha, poderiam refletir o maior ou menor grau de comportamento caótico do organismo²⁷.

Porém, nenhuma variável fisiológica vai dar uma sequência temporal que seja absolutamente periódica ou estacionária. Os parâmetros mais utilizados na literatura para análise do padrão caótico são as flutuações espontâneas que podem ser observadas nas funções cardiovasculares, principalmente da frequência cardíaca e da pressão arterial. Desde que a importância desta flutuação pôde ser medida, a variabilidade da frequência cardíaca pôde ser amplamente estudada e comparada entre diversos parâmetros²⁸. Vários estudos demonstraram que a redução na flutuação dos intervalos RR implica no aumento do risco para eventos de arritmia e na mortalidade de pacientes

com um infarto agudo do miocárdio prévio, por exemplo, e desde então a análise da variabilidade cardíaca tem sido utilizada largamente como instrumento de avaliação do comportamento cardíaco.

Devido ao fato da função cardiovascular não ser um sistema estacionário, os índices tradicionais de avaliação cardíaca podem ser falhos na habilidade de detectar súbitas mas importantes mudanças no comportamento cardíaco. Levantou-se a hipótese de que as flutuações espontâneas na função cardiovascular poderiam proteger o sistema no caso de perturbações agudas, e que as anormalidades neste comportamento dinâmico podem predispor à mudanças abruptas na função cardiovascular²⁹

A percepção da variabilidade cardíaca é antiga. No entanto, apesar das flutuações temporais nos sinais cardiovasculares serem notados desde épocas remotas, a medicina fechou seus olhos durante muito tempo para o possível significado clínico dessas flutuações. Em 1733, Stephen Hales as descreveu batimento a batimento em sincronia com a respiração (arritmia sinusal respiratória). Estas variações sempre foram tratadas apenas como ruído, sendo ignoradas e descartadas. Conforme citado anteriormente, a primeira disciplina médica que notou o potencial clínico da variabilidade batimento a batimento foi a obstetrícia, durante a monitorização do feto. Esta variabilidade era correlacionada com a viabilidade fetal, e sua diminuição refletia um comprometimento deste feto³⁰.

As mudanças no comportamento cardiovascular podem ter origem endógena ou exógena. As mudanças contínuas nos impulsos neurais simpático e parassimpático provocam uma oscilação na frequência cardíaca média. Uma bem conhecida causa desta flutuação na frequência cardíaca é a respiração³¹, quando o movimento inspiratório inibe o tônus vagal e provoca aquela oscilação. Esta influência parassimpática é

mediada por impulsos centrais vindos da medula e do centro cardiovascular, e pode ser abolida com ou o uso de atropina ou vagotomia³².

A variabilidade cardíaca, portanto, pode ser definida como sendo a quantidade de flutuações no ritmo ou frequência cardíaca em comparação ao ritmo cardíaco médio, e pode ser uma ferramenta útil na avaliação do sistema nervoso autônomo pelos seus componentes simpático e parassimpático e seu balanço, e de seu reflexo no sistema de controle cardiorrespiratório. A coleta de dados e análise da variabilidade é fácil de ser realizada, é não-invasiva, e tem boa reprodutibilidade sob circunstâncias adequadas. A realização de medidas protocolares se faz necessárias devido à grande influência de diversos fatores, como padrão respiratório, ciclo circadiano e postura.

1.6. Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca nos diferentes domínios

A variabilidade cardíaca pode ser interpretada sob três focos, chamados domínios – do tempo, da frequência e do caos^{28, 29, 33}.

1.6.1. Domínio do Tempo

Analisa os intervalos RR no eletrocardiograma e os compara entre si e com a média. Esta variabilidade pode ser verificada a curto prazo, que corresponde à mudanças rápidas na frequência cardíaca com avaliação do desvio-padrão comparando-

se batimento a batimento, ou variabilidade a longo prazo, que representariam flutuações mais lentas – menos que seis por minuto, com avaliação comparativa do desvio padrão da maior frequência com a menor frequência. Neste domínio, portanto, o índice de referência mais utilizado é a frequência cardíaca média.

O curto prazo, pela sua rápida mudança, é influenciado principalmente pela arritmia sinusal respiratória, enquanto o longo prazo é influenciado pelo baroreflexo e pela variação térmica. Ainda, o curto prazo tem a grande vantagem de poder utilizar apenas pequenos segmentos de eletrocardiograma.

Para a comparação de variabilidade batimento a batimento analisando-se o desvio médio de intervalos RR normais em um determinado período, utiliza-se comumente o índice SDNN (do inglês: *Standart Deviation of Normal-Normal [beats]*). Este índice é melhor conhecido como índice de variabilidade da frequência cardíaca.

Método de Poincaré: este método coloca de maneira gráfica a tendência linear, aleatória ou caótica da amostra, por meio da comparação entre dois batimentos subsequentes. A inspeção visual do diagrama permite quantificar os desvios-padrão das distâncias RR, sendo o primeiro desvio-padrão (SD1) expressando o componente de curto prazo (parassimpático) enquanto o segundo (SD2) o componente de longo prazo (simpático). A relação entre os desvios-padrão 1 e 2 (SD1/SD2) pode também ser útil para caracterizar a relação parassimpático-simpático.

1.6.2. Domínio da Frequência

Análise espectral de frequência dos RR, utilizando o algoritmo transformador de Fourier para decompor séries sequenciais de intervalos RR em diferentes amplitudes e frequências. O resultado da expressão de Fourier pode ser transformado em Hertz dividindo-se pela média do intervalo RR. A principal vantagem deste método é a possibilidade de análise de oscilações de frequências específicas, depurando-se outros fatores intrínsecos ou extrínsecos que possam influenciar a variabilidade cardíaca, como respiração, pressão arterial, temperatura e outros. Pode-se portanto analisar não só a variabilidade, mas as oscilações de frequência (número de flutuações do ritmo cardíaco por segundo).

Os limites destas bandas de frequência são definidos de maneira diferente dependendo do autor. O espectro é usualmente dividido em três ou quatro diferentes bandas, dependendo da sua maior frequência. Os limites mais comumente utilizados são³⁴:

Frequência muito baixa (VLF): entre 0,0033-0,04 hertz

Baixa frequência (LF): 0,04-0,15 hertz

Alta frequência (HF): 0,15-0,4 hertz

As mudanças contínuas nos impulsos neurais simpático e parassimpático provocam uma oscilação na frequência cardíaca média, sendo uma bem conhecida causa desta oscilação a frequência respiratória. Neste caso, as alterações na frequência cardíaca ocorrem pela inibição do tônus vagal na inspiração. O componente

parassimpático desta flutuação é mediado por impulsos centrais vindos da medula e do centro cardiovascular, e pode ser abolido com ou o uso de atropina ou vagotomia. A arritmia respiratória sinusal ocasiona um pico de onda que acompanha a frequência respiratória, dentro do espectro de Alta Frequência.

Os estímulos simpáticos correspondem a flutuações nos intervalos RR em torno de 0,1Hz, mas o inverso não é necessariamente verdadeiro – alterações no espectro de LF não correspondem diretamente à atividade do sistema nervoso simpático. Uma das causas de flutuação da baixa frequência deve-se às oscilações da pressão arterial decorrentes do componente vasomotor do barorreflexo, encontradas próximas ao comprimento de onda de 0,1Hz nos adultos. Sugere-se também que outros fatores como a termorregulação e a resistência vascular periférica possam afetar a oscilação da VLF, sendo encontradas no comprimento de onda abaixo de 0,05Hz³³.

A flutuação da FC, portanto, é resultado da interação de diferentes sistemas e caracterizando o comportamento caótico, muitas vezes sendo difícil se discernir o papel ou influência de cada um³⁵. A complexidade em se calcular as atribuições das variáveis pode ser parcialmente compensada pela capacidade que a metodologia da análise espectral tem de reconhecer e quantificar a força dos componentes ocultos na VFC.

1.6.3. Domínio do Caos

O Domínio do Caos é expresso em diferentes variáveis, sendo as principais descritas abaixo:

Coefficiente TAU: Autocorrelaciona os valores da série temporal, dimensionando estatisticamente o quanto há de regularidade entre cada um dos batimentos com todos os demais, mesmo que sejam valores iniciais com os últimos. Na prática, o coeficiente é obtido ao se quantificar o número de batimentos necessários para que a curva gráfica da autocorrelação caia abaixo do limite crítico de 36% (0,3678) ou $1/e$, onde e corresponde ao número de Euler (2,71828).

Se esta queda na curva gráfica é muito rápida, com valores muito baixos ou próximos de zero no Coeficiente TAU, entende-se que um batimento cardíaco pouco tem a ver com outro, ou seja, o indivíduo tem comportamento mais aleatório. Ao contrário, a autocorrelação tendendo ao valor de 1 (100%) ou queda lenta na curva confere ao indivíduo característica mais linear, pois cada batimento cardíaco é muito semelhante ao outro.

Para que não ocorra influência decisiva da frequência cardíaca na queda da curva gráfica, utiliza-se correção do Coeficiente de TAU pela frequência, valor este denominado **TAU Normalizado** ($TAU_{(n)}$).

Expoente de Lyapunov (LE): mede o “Efeito Borboleta”, ou o grau de sensibilidade dos valores finais em relação às alterações dos dados iniciais, mesmo que estas sejam muito pequenas¹⁰. É portanto um valor que determina o grau de dependência

ou previsibilidade do resultado final relacionado à todas as etapas cumpridas até se chegar neste resultado, bem como se há tendência em se manter este resultado com as mais sutis alterações do caminho ou método.

Matematicamente, este cálculo é obtido quantificando-se a frequência na qual uma órbita converge ou diverge, e quanto mais seu resultado se aproxima de 1 maior é o padrão caótico, enquanto mais próximo de 0 maior o padrão linear (previsibilidade)¹⁵.

Entropia (En): a palavra origina-se do grego, *entropé*, que significa voltar-se para dentro. Segundo os princípios da Termodinâmica, a quantidade total da energia do universo mantém-se constante, apenas há transformação em diferentes formas: elétrica, física, química, radiante ou térmica. Quando destas transformações, parte da energia é transformada em térmica (calor), que se perde no ambiente. Esta energia “perdida” que não possibilita produzir trabalho é chamada de Entropia.

Ao longo da vida, à medida que vai produzindo trabalho, o organismo humano vai destruindo seu potencial biótico até atingir-se o grau de entropia positiva máxima, quando não há mais energia a ser perdida para o universo, que é a morte. Portanto, quanto mais linear o comportamento do indivíduo (ou menos caótico) maior sua entropia. Além dessa visão termodinâmica da entropia (entropia estado) pode-se também utilizar a visão conceitual (entropia conceito). Neste caso existem formulações matemáticas baseadas na Teoria da Informação que medem o grau de entropia em situações diversas, como por exemplo em séries temporais.

Como o conceito de Entropia implica em uma idéia negativa ou de “falta”, criou-se o conceito oposto da Neguentropia. Esta, apesar do nome nos remeter ao

sentido negativo, é na verdade uma definição positiva de potencial biótico de complexidade.

Expoente de Hurst (HE): caracteriza o efeito de memória em longo prazo da série temporal e a tendência dos próximos valores desta série em seguir ou não pelo mesmo caminho. Este dado diferencia séries aleatórias das não-aleatórias, e nos ruídos das séries aleatórias o quanto se obedece ao padrão caótico. Na literatura, o Expoente de Hurst é utilizado para análise de séries temporais de diversos tamanhos, desde longas até mais curtas, tendo aplicações desde o organismo humano até análise de condições climáticas³⁶.

Matematicamente, o HE é obtido na inclinação da reta ajustada por regressão linear da relação entre a série temporal e o tamanho do segmento³⁷. HE igual à 0,5 significa padrão aleatório; quanto mais próximo de 1 entende-se efeito de memória, aumentando a probabilidade do próximo evento ser muito semelhante ao anterior. Ao contrário, quanto mais próximo de 0 significa irregularidade da série.

Com base nos dados históricos e de literatura expostos, iniciamos a formação conceitual da importância que a correta avaliação da variabilidade da frequência cardíaca possa ter em diferentes doenças e idades. Os dados relacionados aos recém-natos prematuros e sua comparação com outras faixas etárias ainda permanecem escassos, e sua obtenção podem ser de grande valia na caracterização desta faixa etária, na diferenciação prognóstica entre os pacientes e na avaliação da eficácia de diferentes modalidades terapêuticas.

Com base nas premissas acima, o presente estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

1. Caracterizar o padrão linear ou caótico nos domínios do tempo, da frequência e do caos em recém-natos prematuros, comparando este padrão com os de recém-natos de termo e, desta forma, correlacionando o amadurecimento do sistema nervoso autônomo com a idade;
2. Caracterizar as diferenças de comportamento da variabilidade da frequência cardíaca de recém-natos prematuros de acordo com a idade gestacional.

Casuística e Método

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

O estudo foi iniciado no ano de 2005, após sua aprovação pelo comitê de ética da pós-graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto em 07 de novembro de 2005, parecer de aprovação número 252/2005.

A fase inicial do projeto constou de pesquisa bibliográfica sobre estudos correlatos existentes na literatura, sendo então iniciada a coleta de dados.

Após explicação do estudo para os pais e/ou responsáveis e assinatura do termo de consentimento esclarecido, bem como autorização das chefias responsáveis pelas unidades de terapia intensiva neonatal onde se realizou as coletas de dados, foram aplicados questionários, obtidos dados relevantes no prontuário médico e realizadas avaliações físicas para caracterização dos seguintes aspectos:

- Identificação
- Sexo
- Tipo de parto (vaginal ou cesariana)
- Número de gestações maternas, individualizando-se número de partos vaginais, cesarianas e abortamentos
- Idade gestacional ao nascimento pelo método de Parkin³⁸

- Peso de Nascimento e sua caracterização em percentil do valor normal de acordo com a idade gestacional
- Peso no momento da avaliação
- Índice de APGAR³⁹ no primeiro e quinto minutos
- Idade em dias de vida no momento da avaliação
- Tipo de ventilação (espontânea, assistida com dispositivos de pressão positiva ou mecânica)
- Fração de oxigênio ofertada
- Existência e caracterização de co-morbidades

Pelos protocolos de diagnóstico de possíveis causas para prematuridade nos serviços onde a coleta de dados foi realizada, todos recém-natos prematuros foram submetidos à exames laboratoriais de hemograma completo, proteína C reativa e gasometria arterial no momento da primeira avaliação da variabilidade cardíaca. Nas avaliações subsequentes, de acordo com o código de ética médica, os exames somente foram realizados na existência de critério clínico justificável. Estes dados foram comparados às co-morbidades, para obtenção de parâmetros numéricos de caracterização de processos infecciosos e oxigenação/ ventilação.

O Peso de Nascimento foi caracterizado de acordo com o sexo e a curva de crescimento intra-uterina⁴⁰, sendo classificado conforme este percentil.

Para avaliação da vigência ou não de processo infeccioso ativo, foram utilizados o hemograma completo e a proteína C reativa dentro do escore hematológico de Rodwell⁴¹ (tabela 1). O grau de comprometimento pulmonar foi avaliado e comparado entre pacientes do mesmo estágio utilizando-se os parâmetros de modo

ventilatório – espontâneo, oxigênio inalatório, ventilação não-invasiva com pressão positiva [CPAP] ou ventilação mecânica – e gasometria arterial – pH, pCO₂, pO₂ e saturação de O₂.

Tabela 1: Escore Hematológico de Rodwell.

	Anormalidade	Escore
Relação NIM / NT	Aumentado	1
Total PMN	Aumentado ou Reduzido	1
Relação NIM / NM	$\geq 0,3$	1
Total PMN imaturos	Aumentado	1
Nº leucócitos total	Aumentado ou Reduzido *	1
Alterações nos PMN	$\geq 3+$ de vacuolização, granulações tóxicas ou corpúsculos de Döhle	1
Nº Plaquetas	≤ 150.000	1

NIM=Neutrófilos imaturos; NM=Neutrófilos maduros; NT=Neutrófilos totais; PMN=Polimorfonucleares

* A contagem de leucócitos total normal depende da idade, em horas

2.1. Captação de Dados e Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os dados eletrocardiográficos (1000 intervalos RR consecutivos) foram captados digitalmente em um aparelho POLAR ADVANCED S810⁴², o qual é constituído por uma cinta elástica com duas áreas de maior sensibilidade elétrica (“eletrodos”) e um pequeno dispositivo central responsável pela real captação dos batimentos cardíacos. Os dados captados são transmitidos por radiofrequência para um relógio de pulso POLAR e subsequentemente transferidos para um computador por infravermelho para análise. Como o aparelho e especialmente a cinta elástica são destinados para uso em adultos, procedeu-se a uma redução no diâmetro da cinta pela

colocação de um pequeno pedaço de micropore, de tal forma que o diâmetro total da circunferência correspondia apenas aos eletrodos de captação. Mais recentemente realizou-se uma pequena modificação no dispositivo, com a possibilidade que se conectar dois eletrodos pediátricos adesivos comuns ao aparelho central de captação, dispensando-se a cinta elástica.

Uma vez inseridos no computador, os intervalos RR foram filtrados digitalmente para eliminação de batimentos prematuros e ruídos e, em seguida, re-analisados manualmente para exclusão de artefatos residuais. Somente as séries temporais com menos de 10% de artefatos foram incluídas para análise.

As variáveis analisadas no domínio do tempo foram o intervalo RR médio, o desvio-padrão entre batimentos normais (SDNN), a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes (RMSDD) e a relação entre os desvios-padrão 1 e 2 obtidos pelo gráfico de Poincaré-Bendixson (SD1/SD2). Para o domínio da frequência, foram utilizadas as variáveis Muito Baixa Frequência (VLF), Baixa Frequência (LF) e Alta Frequência (HF), bem como a relação entre LF e HF. A avaliação no domínio do Caos utilizou as variáveis coeficiente de autocorrelação (TAU), expoente de Hurst (HE), o expoente de Lyapunov (LE) e Entropia, amplamente utilizados na literatura para caracterização de comportamento caótico em uma grande variedade de situações clínicas^{32,34}

Como o coeficiente de autocorrelação depende diretamente da frequência cardíaca, procedeu-se uma correção do TAU de acordo com esta ($TAU_{(n)}$).

2.2. Análise Estatística

Avaliações sequenciais no mesmo paciente foram consideradas, para efeitos estatísticos, como casos novos, não sendo realizada comparação evolutiva de cada indivíduo ou intra-grupo, mas sim entre as medianas do grupo como um todo com as medianas do grupo de recém-natos à termo (GRUPO RNT).

Os cálculos estatísticos relacionados às variáveis foram realizados com auxílio dos programas CDA_Pro, GraphPad InStat v. 3.06 e HRV analysis Software v. 1.1⁴³. Admitiu-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes valores de P menores ou iguais a 0,05. Para cálculo das variáveis LE e Entropia utilizou-se respectivamente as dimensões 3 e 10 com *delay* de 1 em ambos os casos.

2.3 Formação dos Grupos de Estudo

Devido ao fato do método de Parkin calcular a idade gestacional em semanas e não em dias, a idade corrigida foi obtida multiplicando-se o resultado da aplicação do método de Parkin por sete (dias de uma semana), acrescido do número de dias real pós-parto. Objetivando manter diferenciação entre os dois grandes grupos submetidos à comparação estatística, foram excluídas do grupo prematuro as avaliações cuja idade corrigida fosse igual ou maior à idade de termo (37 semanas, limite entre pré-termo e termo) menos sete dias. Esta metodologia de formação dos grupos permaturos acabou por estabelecer que a idade “mínima” (ou zero) corresponderia à exatas 37 semanas de gestação, ou 259 dias (37 semanas vezes 7 dias de uma semana). Qualquer criança nascida antes deste limite é considerada prematura, e para efeitos estatísticos neste

trabalho sua idade foi considerada como um número negativo, que corresponderia ao número de dias faltantes para que se atingisse o termo. Por exemplo, um recém-nascido prematuro com -40 dias significa que falta este tempo para que ele atinja o limite “zero” das 37 semanas do termo.

Mesmo sendo o foco do estudo a comparação entre este grupo (deste momento em diante designado PT-7) e o de crianças nascidas à termo, foram relacionados dados estatísticos de outros dois grupos prematuros: excluindo-se as avaliações de prematuros cuja idade corrigida fosse igual ou maior termo menos 3 dias (PT-3) e sem exclusão de qualquer avaliação (PT). A formação do grupo PT-3 deve-se ao fato de, conforme descrito abaixo, o grupo controle de recém-natos de termo ter sido obtido pela captação de dados em indivíduos até o terceiro dia de vida.

Os dados estatísticos do grupo de recém-natos à termo (RNT) foram obtidos do banco de dados do NUTECC– Núcleo Transdisciplinar para Estudos do Caos e da Complexidade sediado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, sob a coordenação do Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy e tiveram origem em trabalho de iniciação científica da acadêmica Emanuele R. Tonolli, na referida faculdade, em 2005. Os pacientes deste grupo nasceram todos após a 37^a semana de gestação e foram avaliados até no máximo o terceiro dia de vida, antes da alta hospitalar. Os pacientes que tinham alguma co-morbidade (infecção da criança ou da mãe, tocotraumatismos, etc.) foram excluídos da amostra.

A comparação entre os grupos foi realizada nos domínios do tempo, frequência e caos, objetivando-se analisar se o nascimento prematuro e, conseqüentemente, a imaturidade dos sistemas nervosos simpático e parassimpático poderiam influenciar diretamente no grau de comportamento caótico destes indivíduos. O teste estatístico

utilizado para comparação entre os grupos foi o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas.

A demonstração gráfica da comparação de dados foi feita com auxílio da utilização de *Box-plots*, sendo as linhas verticais correspondentes às medianas e os quadrados ao intervalo interquartil.

Resultados

3. RESULTADOS

O grupo de prematuros foi subdividido em três combinações: PT, PT-3 e PT-7, indicando respectivamente, o grupo total de prematuros (59 casos), o grupo de prematuros com no máximo menos 3 dias de idade corrigida (54 casos) e o grupo com no máximo menos 7 dias de idade corrigida (48 casos). O grupo RNT (78 recém-nascidos) foi utilizado como grupo controle

3.1. Dados Epidemiológicos do Grupo PT-7

O grupo PT-7, de maior relevância estatística, foi composto por 48 avaliações em 27 pacientes pré-termo, 16 do sexo masculino e 11 do feminino. O recém-nato submetido à obtenção mais precoce de dados tinha -69 dias de vida, enquanto o mais próximo do termo tinha -9 dias, média de -27,4 dias de idade corrigida. O peso médio de nascimento foi de 1476g (770g à 2380g), e das avaliações subsequentes foi de 1463g (765g à 2380g). Esta diferença deve-se ao fato da maioria das avaliações terem sido realizadas com poucos dias de vida, período no qual os PT tendem a ter perda de peso.

A tabela 2 abaixo demonstra alguns dados epidemiológicos relativos às comorbidades nas avaliações no grupo PT, que contém todos casos:

Tabela 2: Dados epidemiológicos relativos ao grupo PT.

Caso	Dias de Vida (Corrigida)	Peso na Avaliação (g)	Comorbidades	Tipo de Ventilação	Score Hematológico (Rodwell)	APGAR (1º Min.)	APGAR (5º Min.)
1	-33	1630	Não	1	0	6	7
2	-30	1610	Icterícia	1	1	AS	AS
3	-33	1710	Icterícia	4	3	6	7
4	-30	1575	Icterícia	3	0	AS	AS
5	-23	1570	Não	4	4	AS	AS
6	-3	1735	Não	1	4	AS	AS
7	-32	1305	Não	1	2	7	9
8	-9	1185	Não	1	1	AS	AS
9	46	1945	Não	1	NR	AS	AS
10	17	975	Não	1	3	PD	PD
11	47	1695	Não	1	6	AS	AS
12	-47	965	Não	3	2	8	9
13	-40	815	Não	3	1	AS	AS
14	-20	995	Não	1	2	AS	AS
15	-47	1110	Não	4	0	7	9
16	-20	930	Não	3	2	AS	AS
17	-20	1120	Não	1	NR	AS	AS
18	28	1995	Não	1	NR	AS	AS
19	-11	1760	Não	1	0	9	10
20	-11	1110	Não	1	3	7	9
21	0	1230	Piora clínica	3	2	AS	AS
22	-43	1260	Não	1	0	8	9
23	-23	1685	Não	1	NR	AS	AS
24	-43	1585	Icterícia	3	1	7	8
25	-23	1435	Não	1	NR	AS	AS
26	-25	1725	Não	1	2	9	10
27	-11	1820	Não	1	1	AS	AS
28	-15	1530	Não	1	0	6	8
29	-1	1750	Não	1	0	AS	AS
30	-15	1320	Não	1	0	8	9
31	-1	1465	Não	1	NR	AS	AS
32	-48	1455	MH grau II	3	4	4	4
33	-35	1555	Não	1	NR	AS	AS
34	-27	1670	Não	3	1	8	9
35	-35	2380	Não	1	2	7	10
36	-31	2300	Não	1	NR	AS	AS
37	-12,5	1845	Não	1	1	8	10
38	-26,5	1635	Não	3	5	8	9
39	-19,5	1580	Não	1	2	AS	AS
40	-16	1590	Não	1	0	8	9
41	-5	1625	Não	1	NR	AS	AS
42	-20	1860	Não	1	3	7	8
43	-9	1915	Não	1	NR	AS	AS
44	-27	1215	Não	1	2	9	10
45	-18	1390	Não	1	NR	AS	AS
46	-9	1650	Não	1	NR	AS	AS
47	-24	1000	Não	1	0	9	10
48	-19	1085	Não	1	NR	AS	AS
49	-5	1415	Não	1	NR	AS	AS
50	-28	1305	Não	1	3	PD	PD
51	20	2880	Não	1	NR	8	9
52	-21	2095	Não	1	0	7	7
53	-69	765	Não	2	2	8	9
54	-47	880	MH grau II	6	4	8	8
55	-29	850	HIC grau IV	4	1	AS	AS
56	-42	1595	Não	6	4	4	7
57	-28	1750	Não	1	3	AS	AS
58	-42	1530	Não	2	4	9	10
59	-29	1600	Não	1	1	AS	AS

Tipos de Ventilação: 1= Ar ambiente; 2= Caixa O2 50%; 3= Catéter O2 nasal 1l/min; 4= CPAP nasal; 5= Intubação orotraqueal (FiO2<50%); 6=Intubação orotraqueal (FiO2>50%)

MH: Membrana Hialina; HIC: Hemorragia Intracraniana; NR: Não-realizado (sem justificativa técnica); PD: Parto Domiciliar (Índice de Apgar não realizado); AS: Avaliações Subsequentes (Índice de Apgar realizado apenas na primeira avaliação, ao nascimento).

Pelo critério estabelecido para elaboração do grupo PT-7, foram retirados na formação deste os casos 6, 9, 10, 11, 18, 21, 29, 31, 41, 49 e 51, todos com idade superior ao termo (37 semanas) menos 7 dias. As idades demonstradas em números negativos correspondem à quantidade de dias restantes para se atingir o termo. Os recém-natos que ultrapassaram esta idade não cumpriram algum dos critérios de alta: estabilidade clínica, aceitação via oral de toda dieta ministrada, ausência de infecção ou peso acima de 2000g.

Em relação à obtenção de dados pelo Polar, foram desprezadas as amostras cujo erro (quantidade de artefatos) era maior que 10%, sendo a média final igual a 3,53% (0,1 à 9,3%). Os intervalos RR foram obtidos em período entre 11,5 e 46,5 minutos (média de 26,0 min.), com uma quantidade média total de 3642 batimentos (1641 à 6380 batimentos).

Durante o tempo de internação e, portanto, durante o tempo de captação das amostras, dois recém-natos pré-termo evoluíram para êxito letal: o paciente número 1 estava em ventilação espontânea e icterícia leve, falecendo no quinto dia de vida, horas após coleta de dados da segunda amostra (Caso 2), por broncoaspiração de leite seguida por parada cardiorrespiratória; o segundo óbito ocorreu no paciente número 27, de muito baixo peso (ao nascimento 770g) e avaliado já no primeiro dia de vida, falecendo na segunda semana de vida por sepse associada à própria prematuridade (Caso 53).

3.2. Dados Epidemiológicos do Grupo RNT

Foram incluídas 78 avaliações de recém-natos à termo (idade gestacional maior que 37 semanas), com idade entre 0 e 3 dias de vida (mediana de 1 dia). Estas idades estimularam o estabelecimento do já mencionado grupo PT-7, na tentativa de maior diferenciação deste com o grupo RNT.

O peso médio deste grupo ao nascimento era de 3085 g (1940 a 3985 g).

Da mesma forma que na avaliação dos prematuros, a obtenção de dados pelo Polar desprezou amostras cujo erro (quantidade de artefatos) era maior que 10%, sendo a média final igual a 4,1% (0,6 a 9,1%). Os intervalos RR foram obtidos em período entre 9,0 e 14,0 minutos (média de 11,0 min.), com uma quantidade média total de 1499 batimentos (1038 a 2084 batimentos).

3.3. Comparação Estatística entre os Grupos

O grupo de total de prematuros foi subdividido em três sub-grupos: PT, PT-3 e PT-7, indicando respectivamente, o grupo total de prematuros (59 casos), o grupo de prematuros com no máximo menos 3 dias de idade corrigida (54 casos) e o grupo com no máximo menos 7 dias de idade corrigida (48 casos). O grupo RNT (78 recém-nascidos) foi utilizado como grupo controle

A demonstração gráfica da comparação de dados foi feita com a utilização de gráficos tipo *Box-plots*, sendo as linhas verticais correspondentes às medianas e os quadrados ao intervalo interquartil⁴⁴.

3.3.1. Avaliações do Domínio do Tempo

Na análise do domínio do tempo, utilizamos os parâmetros RR médio e seu desvio-padrão (conhecido com SDNN), variáveis presentes na maioria dos trabalhos publicados sobre o assunto na literatura que avaliam as flutuações presentes no ritmo cardíaco e as comparam com valores médios. O parâmetro raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos RR (RMSSD) também foi utilizada, para estimar a variabilidade dos intervalos RR em um período curto de tempo. Por último, cada dado coletado foi colocado no Teorema de Poincaré-Bendixson, que compara graficamente dois batimentos subsequentes obtendo-se desta forma os desvios-padrão das variabilidades de curto prazo, SD1 (reflexo do sistema nervoso parassimpático) e de longo prazo, SD2 (simpático). Ao se dividir SD1 por SD2, obtemos a relação do equilíbrio entre os dois sistemas.

As estatísticas descritivas da variável RR médio correspondentes aos quatro grupos encontram-se na Tabela 3:

Tabela 3: Estatística descritiva da variável RR médio para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	RR médio	RR médio	RR médio	RR médio
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	485,3	407,3	408,1	411,2
Desvio-padrão	50,7	50,0	51,4	53,3
Máximo	600	640	640	640
Quartil superior	519,2	431,0	431,7	434
Mediana	486	389,0	393,5	402
Quartil inferior	446,7	379,0	380,2	381,0
Mínimo	390	335	335	335

*p < 0,0001

As estatísticas descritivas da variável SDNN correspondentes aos quatro grupos encontram-se na Tabela 4:

Tabela 4: Estatística descritiva da variável SDNN para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7).

Variáveis	SDNN médio	SDNN médio	SDNN médio	SDNN médio
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	22,6	13,7	13,6	13,8
Desvio-padrão	7,9	6,3	6,4	6,8
Máximo	46	31	31	31
Quartil superior	28	17	17	17
Mediana	20,5	14	13	14
Quartil inferior	17	9	9	9
Mínimo	10	2	2	2

*p < 0,0001

As estatísticas descritivas da variável RMSSD correspondentes aos quatro grupos encontram-se na Tabela 5:

Tabela 5: Estatística descritiva da variável RMSSD para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	RMSSD	RMSSD	RMSSD	RMSSD
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	11,1	5,9	5,9	5,9
Desvio-padrão	6,8	3,5	3,5	3,7
Máximo	38,7	17,7	17,7	17,7
Quartil superior	14,3	8,2	8,1	8,1
Mediana	9,5	5,4	5,4	5,4
Quartil inferior	5,9	3,3	3,2	2,8
Mínimo	2,9	1,1	1,1	1,1

*p < 0,0001

As estatísticas descritivas da variável SD1/SD2 correspondentes aos quatro grupos encontram-se na Tabela 6:

Tabela 6: Estatística descritiva da variável SD1/SD2 para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	SD1/SD2	SD1/SD2	SD1/SD2	SD1/SD2
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	0,19	0,16	0,16	0,15
Desvio-padrão	0,09	0,06	0,06	0,06
Máximo	0,58	0,33	0,33	0,33
Quartil superior	0,24	0,20	0,19	0,19
Mediana	0,18	0,15	0,15	0,15
Quartil inferior	0,12	0,11	0,11	0,11
Mínimo	0,07	0,03	0,03	0,03

*p < 0,0001

A variável RR médio apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT (P< 0,0001), RNT contra PT-3 (P<0,0001) e RNT contra PT-7 (P<0,0001). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 (P=0,9036), PT contra PT-7 (0,5995) e PT-3 contra PT-7 (P= 0,6894). A Figura 1 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

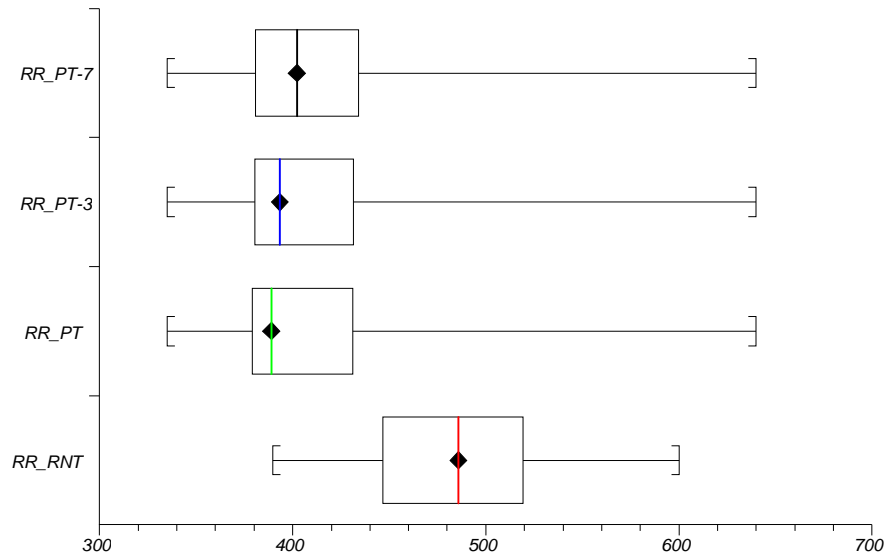


Figura 1: Gráfico Box-Plot das distribuições do RR médio nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável SDNN apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P < 0,0001$), RNT contra PT-3 ($P < 0,0001$) e RNT contra PT-7 ($P < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P = 0,9573$), PT contra PT-7 ($P = 0,9259$) e PT-3 contra PT-7 ($P = 0,8871$). A Figura 2 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

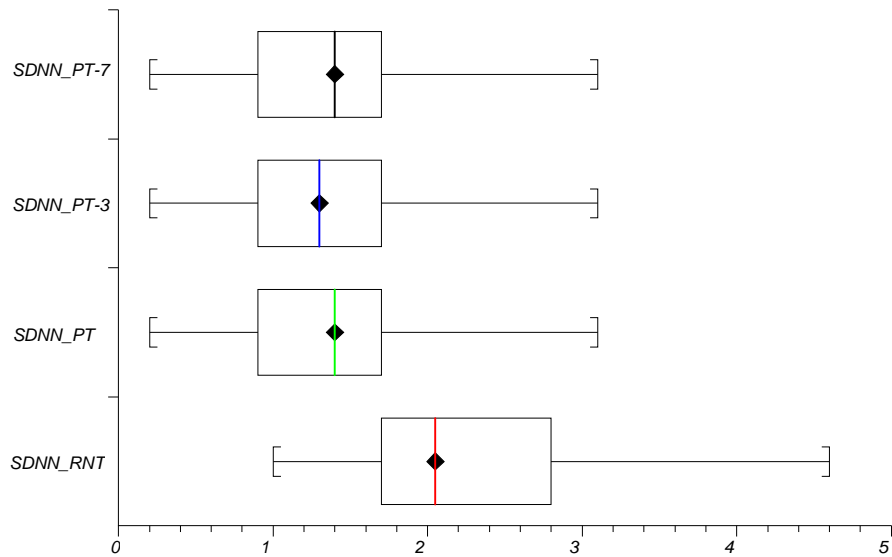


Figura 2: Gráfico Box-Plot das distribuições do SDNN nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável RMSSD apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significante entre os grupos RNT contra PT ($P < 0,0001$), RNT contra PT-3 ($P < 0,0001$) e RNT contra PT-7 ($P < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos PT contra PT-3 ($P = 0,9995$), PT contra PT-7 ($P = 0,911$) e PT-3 contra PT-7 ($P = 0,9132$). A Figura 3 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

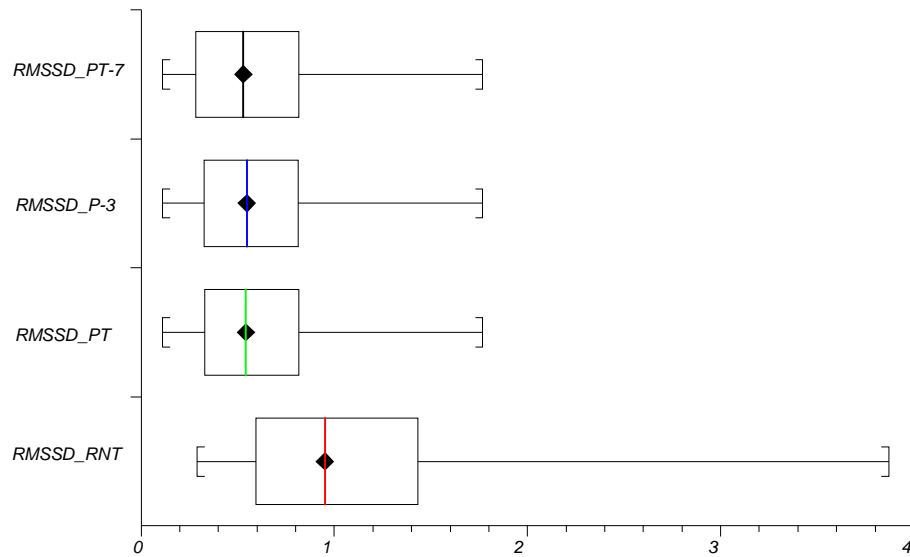


Figura 3: Gráfico Box-Plot das distribuições do RMSSD nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável SD1/SD2 apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significante entre os grupos RNT contra PT ($P=0,04$), RNT contra PT-3 ($P=0,033$) e RNT contra PT-7 ($P=0,0124$). Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos PT contra PT-3 ($P=0,9015$), PT contra PT-7 ($P=0,587$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,6783$). A Figura 4 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

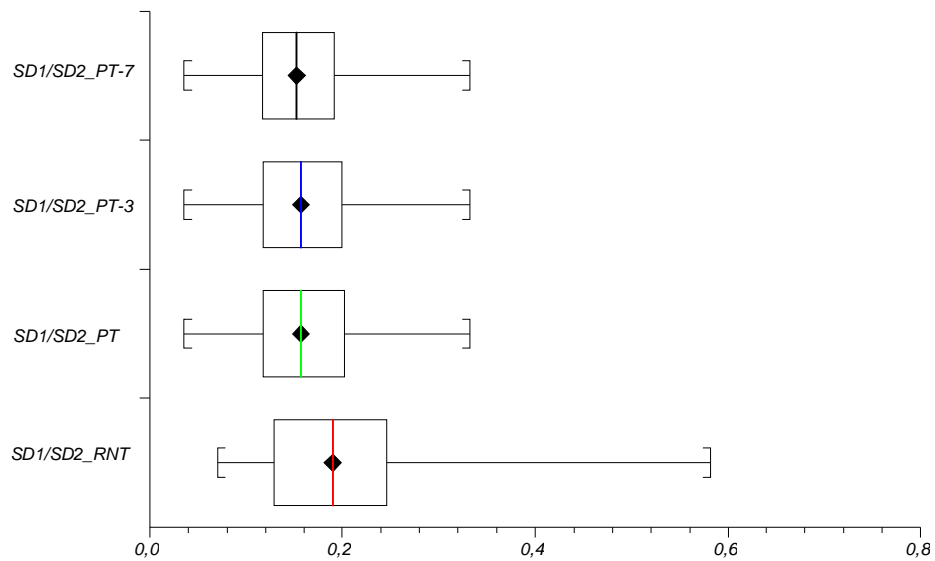


Figura 4: Gráfico Box-Plot das distribuições do SD1/SD2 nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

3.3.2. Avaliações no Domínio da Frequência

Conforme colocado anteriormente, utilizamos o algoritmo transformador de Fourier para decompor séries sequenciais de intervalos RR em diferentes amplitudes e frequências, obtendo desta forma os dados de VLF, LF e HF. O cálculo da relação LF/HF é outra forma de se estabelecer a relação entre o sistema nervoso parassimpático e simpático.

As estatísticas descritivas das variáveis VLF (ms^2), LF (ms^2) e HF (ms^2) para os quatro grupos encontram-se respectivamente nas Tabelas 7, 8 e 9:

Tabela 7: Estatística descritiva da variável VLF (ms^2) para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	VLF (ms^2)	VLF (ms^2)	VLF (ms^2)	VLF (ms^2)
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	129,8	44,2	44,4	47,3
Desvio-padrão	111,1	46,9	48,5	50,7
Máximo	652	245	245	245
Quartil superior	172,5	53	54,2	63,2
Mediana	94,5	27	26	27,5
Quartil inferior	53	15	15	14,2
Mínimo	20	2	1	1

*p < 0,0001

Tabela 8: Estatística descritiva da variável LF (ms^2) para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	LF (ms^2)	LF (ms^2)	LF (ms^2)	LF (ms^2)
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	115,7	47,2	47,9	47,9
Desvio-padrão	87,9	49,8	51,6	53,7
Máximo	466	256	256	256
Quartil superior	162,7	59,0	61,2	65,7
Mediana	87,5	35,0	35,5	35,5
Quartil inferior	54,2	13	13	10,7
Mínimo	7	0	0	0

*p < 0,0001

Tabela 9: Estatística descritiva da variável HF (ms²) para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

	HF (ms ²)	HF (ms ²)	HF (ms ²)	HF (ms ²)
Variáveis	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	33,0	11,6	12,0	11,4
Desvio-padrão	34,0	12,6	13,1	12,6
Máximo	216	50	50	46
Quartil superior	49	17	21	20
Mediana	19,5	8,0	7,5	6,5
Quartil inferior	10,0	2,0	2,0	1,2
Mínimo	2	0	0	0

*p < 0,0001

As estatísticas descritivas da variável LF/HF para os quatro grupos encontram-se na

Tabela 10: Estatística descritiva da variável LF/HF para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

	LF/HF	LF/HF	LF/HF	LF/HF
Variáveis	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	4,7	7,1	7,3	7,6
Desvio-padrão	2,3	6,3	6,4	6,7
Máximo	13,3	35,5	35,5	35,5
Quartil superior	5,9	8,6	8,7	9,3
Mediana	4,1	4,9	4,9	5,0
Quartil inferior	2,9	3,5	3,5	3,6
Mínimo	1,3	0	1,0	1,0

*p < 0,0001

A variável VLF (ms^2) apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas, diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P < 0,0001$), RNT contra PT-3 ($P < 0,0001$) e RNT contra PT-7 ($P < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P = 0,9093$), PT contra PT-7 ($P = 0,8346$) e PT-3 contra PT-7 ($P = 0,7545$). A Figura 5 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

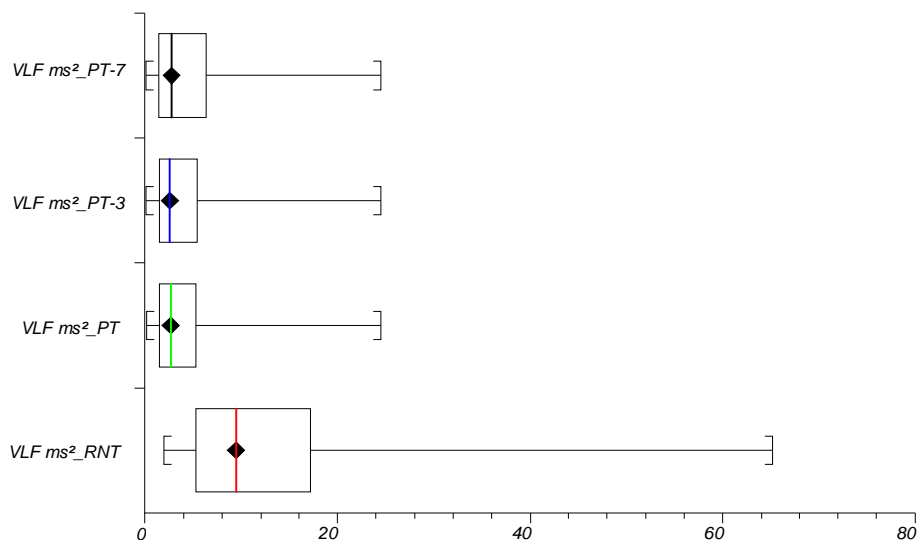


Figura 5: Gráfico Box-Plot das distribuições da VLF (ms^2) nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável LF (ms^2) apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas, diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P < 0,0001$), RNT contra PT-3 ($P < 0,0001$) e RNT contra PT-7 ($P < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT

contra PT-3 ($P=0,997$), PT contra PT-7 ($P=0,9292$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,9335$). A Figura 6 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

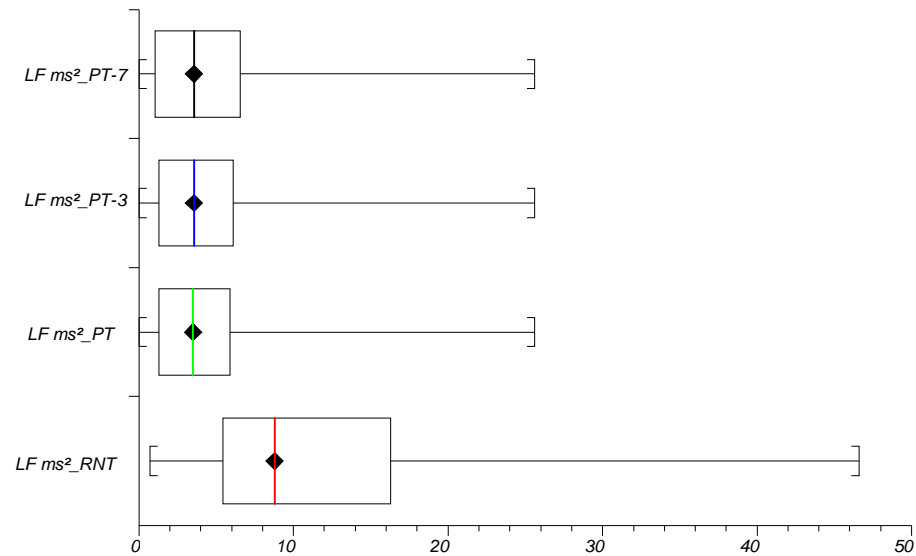


Figura 6: Gráfico Box-Plot das distribuições da LF (ms²) nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável HF (ms²) apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas, diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P < 0,0001$), RNT contra PT-3 ($P < 0,0001$) e RNT contra PT-7 ($P < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P=0,9178$), PT contra PT-7 ($P=0,8566$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,7833$). A Figura 7 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

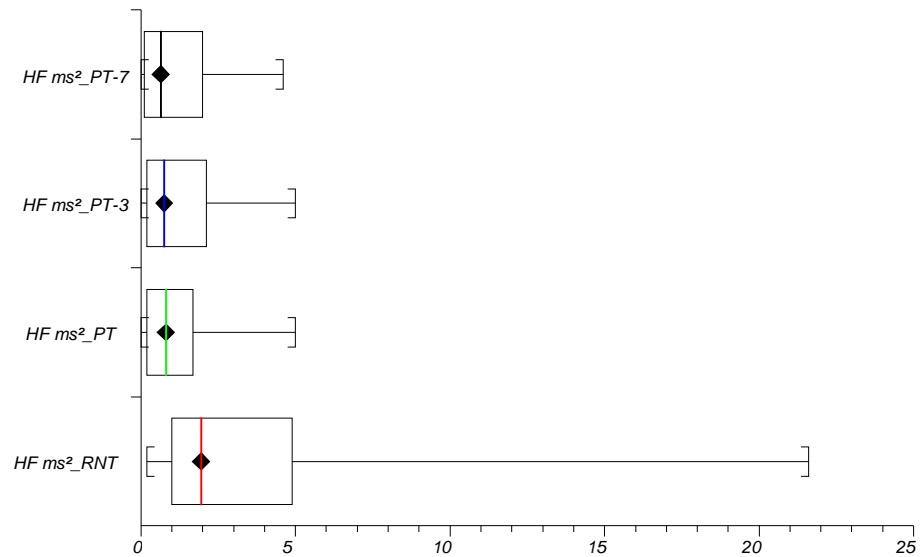


Figura 7: Gráfico Box-Plot das distribuições da HF (ms²) nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável LF/HF apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas, diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P = 0,0368$), RNT contra PT-3 ($P=0,0402$) e RNT contra PT-7 ($P=0,0149$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P=0,9877$), PT contra PT-7 ($P=0,6525$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,6696$). A Figura 8 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

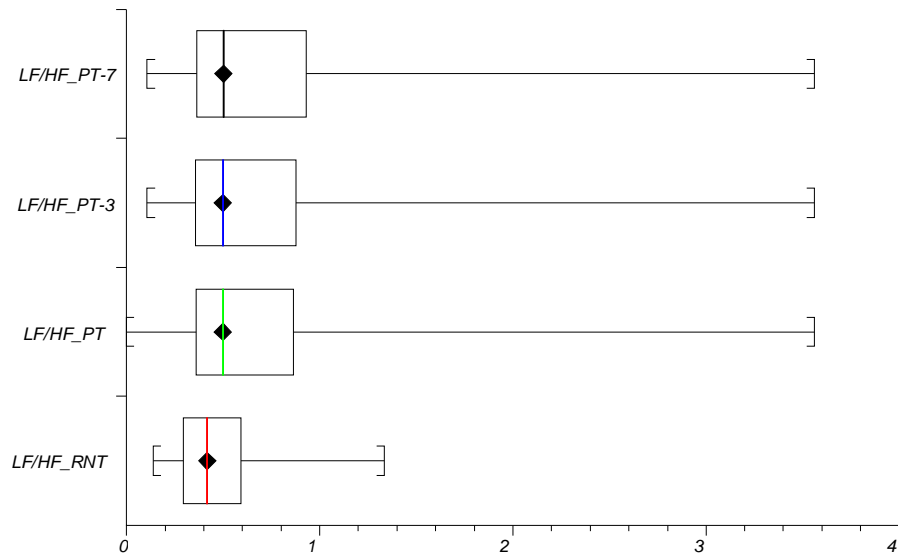


Figura 8: Gráfico Box-Plot das distribuições da LF/HF nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

3.3.3. Avaliações do Domínio do Caos

As variáveis estudadas no Domínio do Caos foram o Coeficiente de Autocorrelação (TAU) e sua Normalização (TAU_(n)), o expoente de Lyapunov, a Entropia e o expoente de Hurst. O significado de cada uma destas variáveis foi explicitada anteriormente, e suas estatísticas descritivas nos quatro grupos encontram-se respectivamente nas tabelas 11, 12, 13, 14 e 15:

Tabela 11: Estatística descritiva da variável Coeficiente de TAU para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	TAU RNT*	TAU PT	TAU PT-3	TAU PT-7*
N	78	59	54	48
Média	41,3	71,9	74,9	76,3
Desvio-padrão	49,0	67,5	69,5	70,4
Máximo	211,2	238,7	238,7	238,7
Quartil superior	52,9	98,3	119,7	108,2
Mediana	20,3	48,5	51,7	54,8
Quartil inferior	9,3	16,1	16,0	16,6
Mínimo	3,7	6,4	6,4	6,4

*p < 0,0001

Tabela 12: Estatística descritiva da variável TAU_(n) para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	TAU_(n) RNT*	TAU_(n) PT	TAU_(n) PT-3	TAU_(n) PT-7*
N	78	59	54	48
Média	19,3	28,4	29,6	30,3
Desvio-padrão	21,9	26,4	27,2	27,7
Máximo	87,6	99,5	99,5	99,5
Quartil superior	25,1	41,6	50,2	47,0
Mediana	10,1	19,6	21,3	21,9
Quartil inferior	4,6	7,0	6,8	7,1
Mínimo	1,9	2,4	2,4	2,4

*p < 0,0001

Tabela 13: Estatística descritiva da variável Expoente de Lyapunov D3/N1 para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	LYAPUNOV	LYAPUNOV	LYAPUNOV	LYAPUNOV
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	0,8	0,6	0,6	0,6
Desvio-padrão	0,1	0,1	0,1	0,1
Máximo	1	1	1	1
Quartil superior	0,9	0,7	0,7	0,7
Mediana	0,8	0,6	0,6	0,5
Quartil inferior	0,7	0,5	0,4	0,4
Mínimo	0,4	0,2	0,2	0,2

*p < 0,0001

Tabela 14: Estatística descritiva da variável Entropia D10/N1 para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	ENTROPIA	ENTROPIA	ENTROPIA	ENTROPIA
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	0,5	0,4	0,4	0,4
Desvio-padrão	0,1	0,1	0,1	0,1
Máximo	0,8	0,7	0,7	0,7
Quartil superior	0,6	0,5	0,5	0,5
Mediana	0,5	0,5	0,5	0,5
Quartil inferior	0,4	0,4	0,4	0,4
Mínimo	0,2	0,2	0,2	0,2

*p < 0,0001

Tabela 15: Estatística descritiva da variável Expoente de Hurst para cada um dos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

Variáveis	HURST	HURST	HURST	HURST
	RNT*	PT	PT-3	PT-7*
N	78	59	54	48
Média	0,3	0,3	0,3	0,3
Desvio-padrão	0,09	0,08	0,08	0,08
Máximo	0,5	0,5	0,5	0,5
Quartil superior	0,4	0,3	0,3	0,3
Mediana	0,3	0,3	0,3	0,3
Quartil inferior	0,2	0,2	0,2	0,2
Mínimo	0,07	0,11	0,11	0,11

* $p = 0,5774$

A variável Coeficiente de TAU apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P=0,0011$), RNT contra PT-3 ($P=0,0009$) e RNT contra PT-7 ($P=0,0008$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P=0,9088$), PT contra PT-7 ($P=0,7789$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,8678$). A figura 9 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

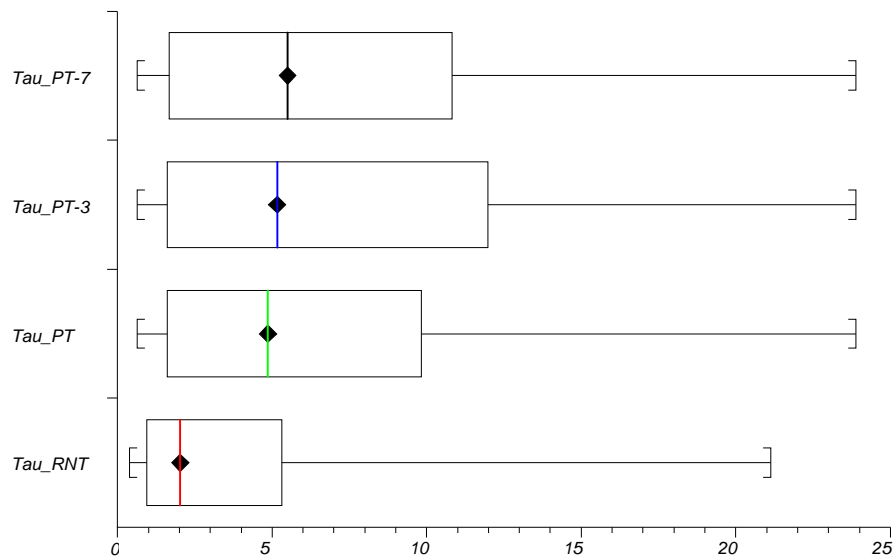


Figura 9: Gráfico Box-Plot das distribuições do Coeficiente de TAU nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável $TAU_{(n)}$ apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P=0,0011$), RNT contra PT-3 ($P=0,0009$) e RNT contra PT-7 ($P=0,0008$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P=0,9088$), PT contra PT-7 ($P=0,7789$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,8678$). A Figura 10 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

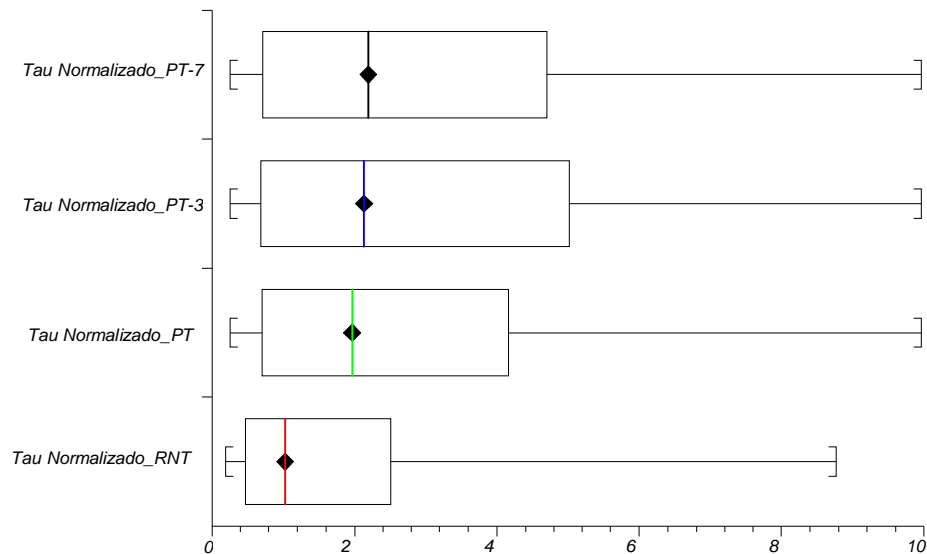


Figura 10: Gráfico Box-Plot das distribuições do $\text{TAU}_{(n)}$ nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável Exponente de Lyapunov apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas, diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P < 0,0001$), RNT contra PT-3 ($P < 0,0001$) e RNT contra PT-7 ($P < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P = 0,7585$), PT contra PT-7 ($P = 0,4643$) e PT-3 contra PT-7 ($P = 0,6706$). A Figura 11 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

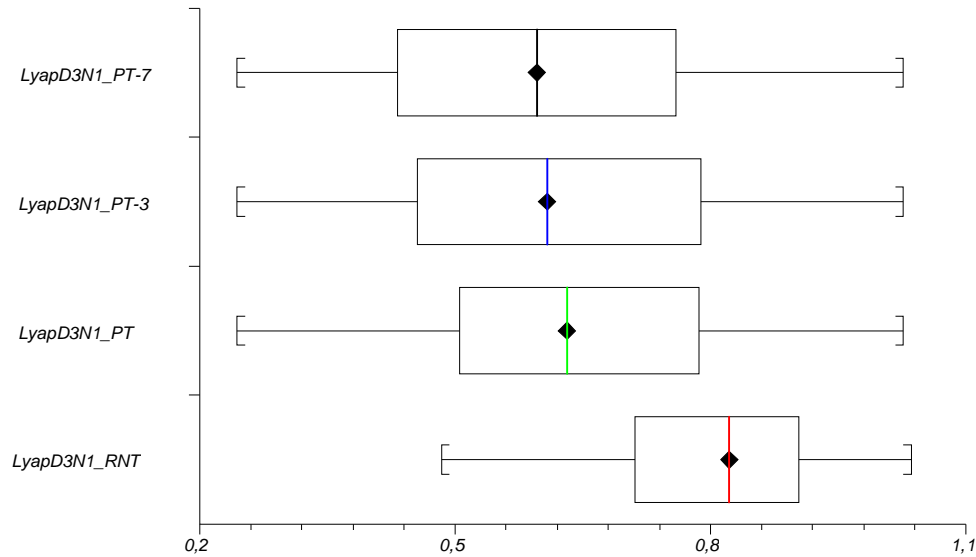


Figura 11: Gráfico Box-Plot das distribuições do Exponente de Lyapunov nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável Entropia apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas, diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P=0,0073$), RNT contra PT-3 ($P=0,0064$) e RNT contra PT-7 ($P=0,0079$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P=0,9163$), PT contra PT-7 ($P=0,901$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,9823$). A Figura 12 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

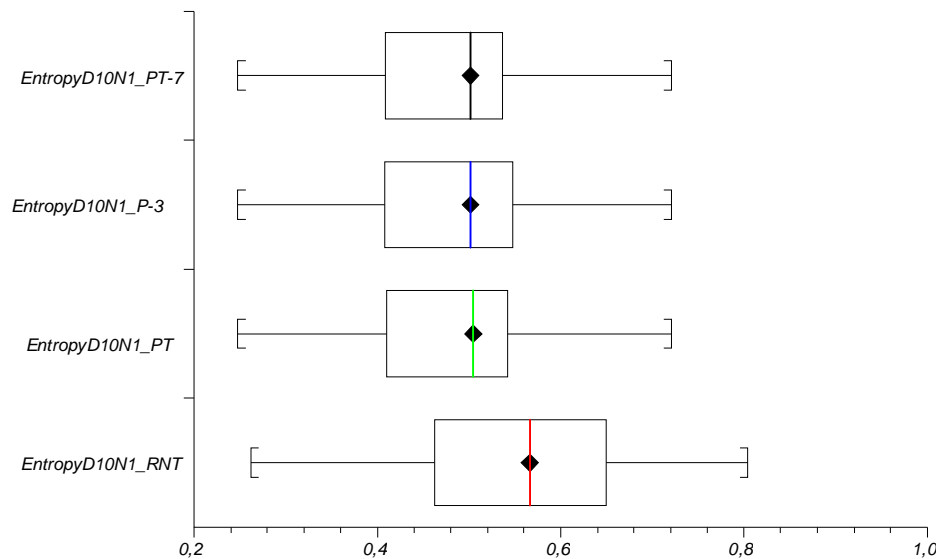


Figura 12: Gráfico Box-Plot das distribuições da Entropia nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

A variável Exponente de Hurst apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT contra PT ($P=0,9551$), RNT contra PT-3 ($P=0,9285$) e RNT contra PT-7 ($P=0,5774$). Não houve também diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT contra PT-3 ($P=0,9739$), PT contra PT-7 ($P=0,6341$) e PT-3 contra PT-7 ($P=0,6633$). A Figura 13 demonstra graficamente as diferenças por meio do gráfico Box-Plot.

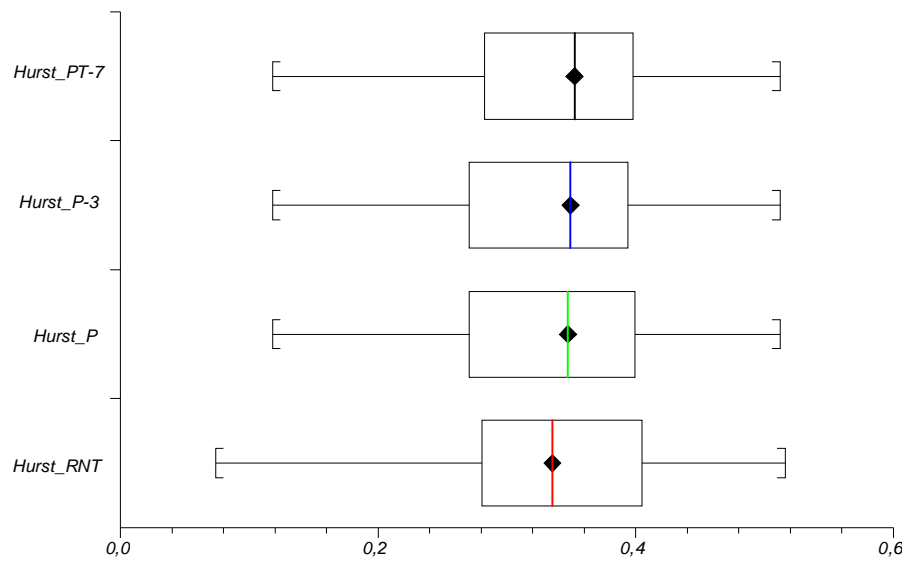


Figura 13: Gráfico Box-Plot das distribuições do Exponente de Hurst nos grupos estudados (RNT, PT, PT-3 e PT-7)

3.3.4. Avaliações Relacionadas aos Dados Epidemiológicos

A única variável epidemiológica utilizada para comparação intra-grupos nos prematuros foi o peso de nascimento, que se encontra exposta abaixo em relação às diferentes variáveis nos domínios do tempo, frequência e caos:

A variável SDNN apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christlow-Fligner) ausência de diferença

estatisticamente significante entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,9619$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,9377$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,921$).

A variável SD1/SD2 apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christchlow-Fligner) ausência de diferença estatisticamente significante entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,3574$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,3691$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,6008$).

A variável LF (ms^2) apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christchlow-Fligner) ausência de diferença estatisticamente significante entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,9957$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,7782$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,9798$).

A variável HF (ms^2) apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christchlow-Fligner) ausência de diferença estatisticamente significante entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,8966$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,9544$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,9999$).

A variável LF/HF apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christchlow-Fligner) ausência de diferença estatisticamente significante entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,4579$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,6008$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,9999$).

A variável Exponente de Lyapunov apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christlow-Fligner) ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,898$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,9798$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,9949$).

A variável Entropia apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christlow-Fligner) ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,8337$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,272$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,2941$).

A variável Coeficiente de TAU apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações em pares (Dwass-Steel-Christlow-Fligner) ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos de peso de nascimento menor que p10 contra PN entre p10 e p25 ($P=0,9167$), menor que p10 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,8322$) e PN entre p10 e p25 contra PN entre p25 e p75 ($P=0,4232$).

Discussão

4. DISCUSSÃO

Desde que se cogitou sua aplicabilidade para o organismo humano, a avaliação da dinâmica não-linear da variabilidade cardíaca tem sido utilizada para avaliação de saúde em uma série de situações, como estratificação de risco em pacientes cardiológicos, por exemplo⁴⁵. À medida que estes ensaios foram se concretizando, cada vez mais tem sido caracterizada a relação direta entre a maior capacidade de adaptação ao organismo a diferentes situações (grande variabilidade) com o Binômio Saúde-Doença (nesta última, a perda da capacidade de se adaptar). A variabilidade cardíaca seria, portanto, apenas um dos reflexos resultantes das diversas e complexas reações orgânicas simultâneas que ocorrem no todo, e qualquer situação que modifique o estado natural do organismo poderia também alterar este reflexo⁴⁶.

Certamente o balanço dos sistemas nervoso simpático e parassimpático sofre grande influência da idade, com relação direta desta com a variabilidade cardíaca, com o estado caótico do organismo^{13,15,16} e com sua Entropia. Isto tem sido bem demonstrado na literatura, mas os dados relatando avaliações da dinâmica não-linear na faixa etária dos recém-natos prematuros e comparando-os com crianças nascidas à termo são escassos⁴⁷.

Considerando-se o exposto, seria o correto supor que recém-natos de termo tenham padrão de comportamento mais caótico (ou menos linear) que os prematuros, já

que estes últimos, além de ainda não terem seu balanço dos sistemas simpático-parassimpático bem estabelecido, também podem ser considerados “menos saudáveis” dentro do conceito de Binômio Saúde-Doença. Esta lógica explica-se de maneira fácil, pois algum fator intrínseco ou extrínseco obrigatoriamente ocorreu para que se justifique o parto antes do considerado termo, 37 semanas. Espera-se também que diferentes faixas etárias e a existência ou não de co-morbidades alterem os resultados das variáveis usadas na avaliação do padrão de comportamento não-linear. Objetivamos então com este estudo esclarecer se, pela imaturidade do sistema nervoso decorrente da prematuridade, haveria diferença significativa entre o comportamento caótico daqueles dois grupos: recém-natos à termo e prematuros.

Como grupo-controle do estudo foi utilizada estatística obtida do banco de dados do NUTECC – Núcleo Transdisciplinar para Estudos do Caos e da Complexidade, de trabalho produzido em 2005 com recém-natos à termo (RNT), e comparados estes dados com os obtidos na avaliação de recém-natos pré-termo (PT). Como o grupo RNT era formado por pacientes com idade de um até três dias de vida e devido às limitações do método de Parkin (dado em semanas), conforme citado anteriormente optou-se por se dividir os pré-termos em três sub-grupos: um abrangendo todos os casos (PT), o segundo retirando-se os casos com idade maior que o termo (PT-3) e o terceiro mantendo-se apenas os casos com idade gestacional corrigida menor que o termo menos sete dias (PT-7). Buscou-se desta forma sensibilizar a comparação de grupos tentando-se encontrar maior diferencial entre as amostras, mas em todas as variáveis não se demonstrou diferença estatisticamente significativa nas comparações entre os três grupos de prematuros entre si, apenas deles com o RNT.

Os três grupos de prematuros (PT, PT-3 e PT-7) e o grupo RNT foram submetidos a avaliações estatísticas entre si para todas combinações em pares possíveis. Dentre todas variáveis estudadas nos domínios do tempo, frequência e caos, a única em que não se obteve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os prematuros e os recém-natos de termo foi o Expoente de Hurst.

A variável de essencial importância no Domínio do Tempo é a média dos intervalos RR, pois é a partir da sua comparação com as flutuações nos batimentos cardíacos que os demais cálculos estatísticos são realizados. As quatro variáveis estudadas neste domínio - RR médio, SDNN, RMSSD e SD1/SD2 - demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos PT-7 e RNT, para $p < 0,05$.

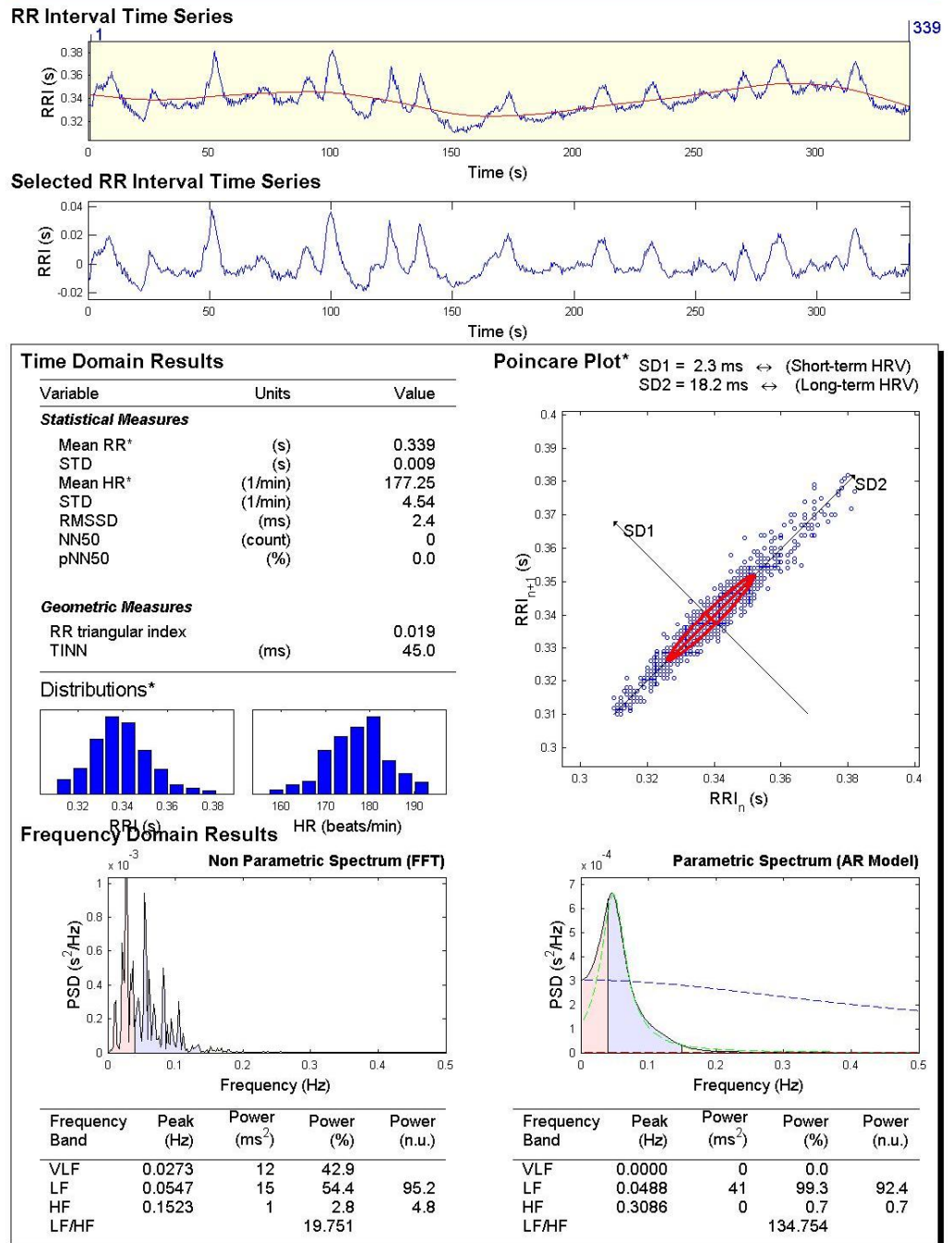
O RR médio foi significativamente superior nos RNT comparados com os PT, assim como o SDNN, que compara aquela média com suas flutuações. O SDNN tem maior expressividade quando a coleta de dados é realizada em um período longo de tempo, geralmente em 24 horas, mesmo assim neste estudo a VFC dos recém-natos à termo mostrou-se significativamente superior ao dos prematuros.

Já a raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos RR (RMSSD) expressa melhor estas flutuações em período curto de tempo. Nesta variável, o resultado das média e mediana foram também significativamente superiores nos RNT. Isto significa dizer que os recém-natos de termo tiveram maiores flutuações dos batimentos cardíacos em relação à sua média em todas as variáveis no Domínio do Tempo e, portanto, tiveram maior variabilidade.

Uma das maneiras de se comparar as variabilidades de curto e longo prazo é expressar estas duas manifestações graficamente em um histograma composto por um determinado batimento cardíaco na ordenada e seu antecessor na abscissa, o chamado

Teorema de Poincaré-Bendixson. Quando os pontos deste gráfico encontram-se dispersos significa que esta amostra é aleatória (um batimento tem pouca relação com outro). Nas amostras que obedecem a um padrão caótico, o gráfico apresenta-se no formato de uma elipse ou raquete de tênis. A Figura 14 exemplifica os resultados da coleta de dados em um caso ilustrativo associando o gráfico de Poincaré-Bendixson. Na figura 15 são ilustrados 4 casos, sendo dois do grupo prematuro (PT-7; casos 027 e 005) e dois casos de recém-nascidos de termo (casos 028 e 009), no domínio da frequência constatando-se que nos prematuros principalmente o componente vagal (HF) é bem menor que nos recém-nascidos a termo levando a um pior balanço simpático-parassimpático.

Heart Rate Variability Analysis



12-Oct-2007 - HRV Analysis Software v1.1

*Results are calculated from the non-detrended selected RRI signal.

The Biomedical Signal Analysis Group
Department of Applied Physics
University of Kuopio, Finland

Figura 14: Caso ilustrativo de coleta de dados com tacograma, medidas nos domínios do tempo e da frequência e gráfico de Poincaré-Bendixson

Desta amostra gráfica adquire-se os valores dos desvios-padrão 1 e 2 (SD1 e SD2), que correspondem respectivamente a variabilidade cardíaca à curto prazo, reflexo do sistema nervoso parassimpático, e à longo prazo, reflexo do sistema nervoso simpático. Então, ao se dividir SD1 por SD2, obtém-se a relação entre estes dois sistemas.

Com valor de $P=0,0124$, a variável SD1/SD2 apresentou pelo Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significativa entre os grupos RNT e PT-7. Em números absolutos, os valores de SD1/SD2 foram menores para os prematuros se comparados com os recém-natos de termo, significando maior influência do sistema nervoso simpático naquele grupo.

A principal vantagem em se avaliar amostras no Domínio da Frequência é que na estratificação da análise espectral dos intervalos RR é possível caracterizar oscilações específicas, depurando-se a influência de fatores como a pressão arterial e a ventilação, por exemplo, que podem influenciar a variabilidade cardíaca. O valor final em hertz é obtido pela aplicação do algoritmo transformador de Fourier, que decompõe séries sequenciais de intervalos RR em diferentes amplitudes e frequências, sendo este resultado dividido pela média do intervalo RR.

Dentro da banda da alta frequência, acima de 0,15Hz, encontramos picos de onda que correspondem à arritmia sinusal respiratória. Os valores superiores de HF dos RNT (média de 33 ms²) se comparados com PT (11,6, 12 e 11,4 ms² para respectivamente PT, PT-3 e PT-7) poderiam ser então explicados pelo tipo de ventilação dos pacientes associada com maior atividade parassimpática, já que no caso do grupo de termo todos estavam em ventilação espontânea, contra 87,5 à 89% nos prematuros. A mesma diferença significativa ocorreu quando se comparou RNT e PT-7 nas bandas de

Baixa e Muito Baixa Frequência, demonstrando que a diferença entre estes grupos é maior que a causada apenas por “ruídos” intrínsecos (barorreceptores, termorreceptores, etc.). A figura 15 demonstra 4 casos ilustrativos de nossa experiência

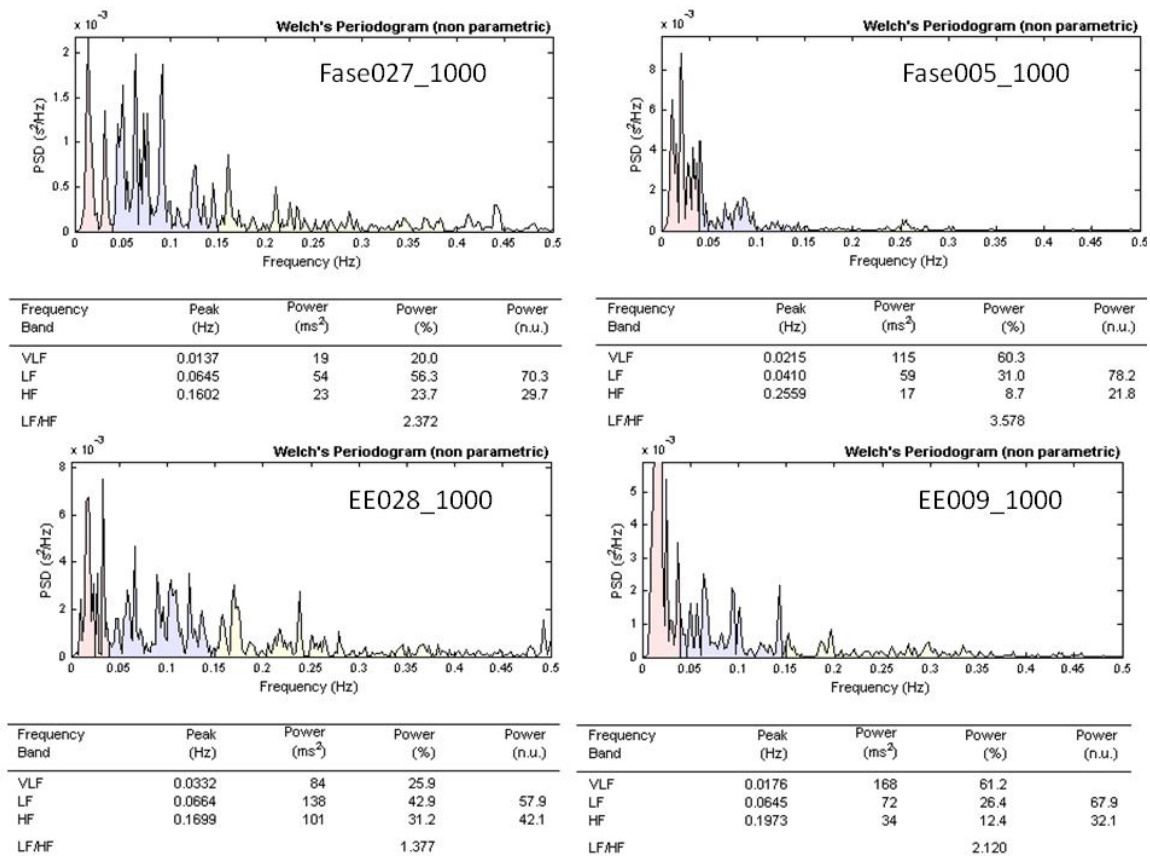


Figura 15: Casos ilustrativos de avaliação no domínio da frequência constatando-se que os prematuros (grupo P-7; casos Fase_027 e Fase_005) exibem menor expressão vagal que recém-nascidos normais (casos EE_028 e EE_009) indicando pior balanço simpático-parassimpático no grupo de prematuros.

Dentro do domínio do caos, o coeficiente de TAU autocorrelaciona batimento com batimento, analisando o número de batimentos necessários para que a autocorrelação caia abaixo do limite de 36%, ou seja, a regularidade dos batimentos.

Se esta queda é muito rápida, o indivíduo tem comportamento mais aleatório, enquanto se for muito lenta é mais linear. Por isto, além do TAU obtido pelos programas estatísticos, procedeu-se a uma correção deste valor pela frequência cardíaca, partindo-se do princípio que quanto maior este valor mais rápido ocorrerá a queda do expoente.

Os valores de TAU corrigidos pela frequência foram designados de TAU Normalizado (TAU(n)), e a comparação entre os pacientes estudados demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os recém-natos à termo e os prematuros. Em relação aos números absolutos, os valores obtidos no coeficiente de TAU, tanto no normalizado quanto no não-corrigido, também demonstraram tempo maior para se ultrapassar a barreira dos 36% nos PT. Desta maneira, demonstrou-se maior lentidão na queda da curva e menor diferença na comparação batimento à batimento do grupo de prematuros em relação aos pacientes nascidos à termo, ou seja, maior padrão linear no primeiro comparado ao segundo.

O expoente de Lyapunov mede o “Efeito Borboleta”, ou as mudanças dos resultados finais em relação às alterações dos dados iniciais, mesmo que estas sejam muito pequenas. Matematicamente, quanto mais seu resultado se aproxima de 1 maior é o padrão caótico, enquanto mais próximo de 0 maior o padrão linear. Usamos o menor valor de entrada no programa CDA_PRO que é D3/N1 (dimensão 3 e *delay* 1), que significa comparação sequencial de grupos de três RR consecutivos com intervalo de um batimento entre cada grupo. Para o expoente de Lyapunov, PT-7 é significativamente diferente de RNT, com $P < 0,0001$. Ainda, ao observar-se valores absolutos, o grupo dos RNT aproximou-se mais do valor de 1 no LE do que os PT; este fato explica-se pela provável imaturidade do sistema nervoso autônomo deste grupo, apresentando-se pior (ou mais linear) que o de termo em termos comparativos.

Entropia é a energia gasta que não produz mais trabalho. Quanto mais linear o comportamento do indivíduo maior sua entropia positiva, pois maior é a perda irre recuperável de energia para o universo. Considerando-se porém a entropia não como entropia-estado mas como entropia-conceito, e 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-se o padrão mais linear possível, a morte, momento de Entropia positiva máxima. Matematicamente, no cálculo da entropia de Shannon o sinal é negativo, ou seja, quanto maior o valor da entropia, mais informação e conseqüentemente maior adaptabilidade ao meio ambiente. Na análise estatística foram utilizados os parâmetros D10N1, que significam comparação sequencial de grupos de 10 RR consecutivos com intervalo de um batimento entre cada grupo. A Entropia dos pacientes prematuros foi discreta mas estatisticamente menor que a dos à termo, demonstrando que aquele grupo, por ter menor idade relativa, possui menor potencial biótico.

Finalmente, o expoente de Hurst diferencia séries aleatórias das não-aleatórias, e nos ruídos das séries aleatórias o quanto se obedece ao padrão caótico. HE igual à 0,5 significa padrão aleatório; quanto mais próximo de 1 entende-se efeito de memória, e quanto mais próximo de 0 significa irregularidade da série.

Todos os valores dos expoentes de Hurst ficaram abaixo de 0,5, demonstrando que todos os grupos possuem padrão tendendo ao caos. Com valor P de 0,5774, não houve porém diferença estatística entre RNT e PT-7. Neste trabalho, o expoente de Hurst não se mostrou variável adequada em termos quantitativos, ou seja, para diferenciação do quanto um grupo seria mais caótico que outro. Estudos

complementares são necessários para inferir o real significado fisiológico dessa variável.

Em relação à comparação de dados epidemiológicos, parece óbvio afirmar que para o parto prematuro ter ocorrido aquela gestação teve algum tipo de intercorrência, em contraste com o grupo controle formado exclusivamente por recém-natos nascidos à termo e saudáveis. Os motivos para a prematuridade do parto podem ser vários como processos infecciosos maternos, oligodrâmnio ou incontinência de colo uterino, por exemplo. Procurou-se portanto com a obtenção dos dados epidemiológicos se caracterizar o motivo da prematuridade, bem como possíveis fatores pós-natais que atuassem como co-morbidades. São estas diferentes causas de prematuridade que explicam pesos de nascimento tão diferentes para recém-natos com a mesma idade gestacional, mas esta variável não se mostrou estatisticamente significativa na comparação entre os prematuros. Os demais dados epidemiológicos, em especial o tipo de ventilação e a presença de escore hematológico de infecção, não puderam ser mais bem avaliados porque não são dados evolutivos como a idade.

Por fim, a coleta de dados revelou dois pacientes que foram à óbito. As circunstâncias que envolveram estes êxitos letais foram bastante diferentes; o paciente de número 1, gemelar do número 2, foi submetido à sua segunda avaliação no quinto dia de vida, fora da incubadora aquecida, sem infecção e com alimentação plena por via oral. Algumas horas após esta avaliação apresentou parada cardiorrespiratória súbita após uma das mamadas, sendo encontrado leite na via aérea durante procedimento de intubação orotraqueal. Para este caso, o valor de SDNN foi de 25, muito mais próximo da média dos RNT (22,6) do que de PT-7 (13,8). O mesmo padrão ocorre para $TAU_{(n)}$, com valor de 9,4 que é relativamente baixo e mais

compatível com o grupo RNT que teve média de 19,3 do que com o grupo PT-7 que teve média 30,3. Estes dados podem significar que o evento que implicou no óbito deste paciente foi acidental, pois sua VFC e seu padrão caótico se aproximavam dos recém-natos a termo⁴⁸.

O segundo óbito ocorreu no paciente de número 27, Caso 53, o recém-nato mais prematuro e de menor peso da amostra. A única avaliação foi realizada já no primeiro dia de vida, e demonstrou SDNN de 15 e TAU_(n) de 31,6. Ao contrário do exposto acima, a comparação destes valores com os obtidos nas médias dos grupos RNT e PT-7 aproxima este caso muito mais dos prematuros e da linearidade do que do padrão caótico. Este paciente teve evolução insatisfatória, com a própria prematuridade aliada à septicemia levando ao êxito letal, sugerindo o potencial clínico-diagnóstico da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.

Conclusões

5. CONCLUSÕES

1. Recém-nascidos prematuros apresentam baixa variabilidade da frequência cardíaca, nos domínios do tempo, da frequência e do caos tendendo a um comportamento linear.
2. Isto deve ser interpretado como indicativo de menor desenvolvimento neurológico fato este que foi independente da idade gestacional corrigida pois os três subgrupos de prematuros apresentaram variabilidade significativamente menor que os recém-nascidos normais e sem diferenças intra-subgrupos. Estudos posteriores poderão detectar a partir de que idade os prematuros atingem o desenvolvimento encontrado em um recém-nascido a termo.

Referências Bibliográficas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris J.-B. Baillière, Paris, 1865

² Cannon WB. The Wisdom of the Body – Second Edition. WW Norton & Company, New York, 1939

³ <http://www.priberam.pt/dlpo/homeostasia.aspx>, obtido pela Internet em 06 de abril de 2007

⁴ <http://pt.wikipedia.org/wiki/homeostasia> , obtido pela Internet em 06 de Abril de 2007

⁵ Stein PK, Reddy A. Non-Linear Heart Rate variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease. Indian Pacing and Electrophysiology Journal 2005; 5(3):210-20

⁶ Houaiss, A; Villar, MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa , Editora Objetiva, Rio de Janeiro, 2001

⁷ Otero-Siliceo, E.; Arriada-Mendicoa N. Is it healthy to be chaotic?. Medical Hypotheses, 2003; 60(2):233-6

⁸ Verhulst, PF. Recherches Mathematiques Sur La Loi D'Accroissement De La Population. Nouveaux Memoires de l'Academie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles, 18, Art. 1, 1-45, 1845.

⁹ Malthus TR. An Essay on the Principle of Population. J. Johnson, London, England, 1798

-
- ¹⁰ Lorenz EN. The Essence of Chaos – The Jessie and John Danz Lectures, University of Washington Press, Seattle, 1993
- ¹¹ Bertalanffy, L. General System Theory – Foundations, Development, Applications. George Braziller, New York, 1969
- ¹² Varela, M; Jimenez, L; Farina, R. Complexity analysis of the temperature curve: new information from body temperature. Eur J Appl Physiol. 2003 May; 89(3-4):230-7
- ¹³ Pikkujämsä, SM; Mäkikallio, TH; Sourander, LB; Räihä, IJ; et all. Cardiac Interbeat Interval Dynamics From Childhood to Senescence – Comparison of Conventional and New Measures Based on Fractals and Chaos Theory. Circulation 1999; 100:393-399
- ¹⁴ Finley, JP; Nugent, ST; Hellenbrand, W. Heart-rate variability in children. Spectral analysis of developmental changes between 5 and 24 years. Can J Physiol Pharmacol. 1987; 65:2048-52
- ¹⁵ Sugihara, G; Allan, W; Sobel, D; Allan, KD. Nonlinear Control Of Heart Rate Variability In Human Infants. PNAS 1996; 93: 2608-2613
- ¹⁶ Goldberger, AL; Amaral, LAN; Hausdorff, JM; Ivanov, PC; Peng, CK; Satnley, HE. Fractal Dinamics In Physiology: Alterations With Disease and Aging. PNAS 2002; 99(1): 2466-2472
- ¹⁷ Godoy, MF. “Teoria do Caos Aplicada à Medicina”. Tese apresentada para obtenção do título de livre-docente em cardiologia pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2003
- ¹⁸ Rothschild, M; Rothschild, A; Pfeifer, M. Temporary decrease in cardiac parasympatic tone after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1998; 18:637-639

- ¹⁹ Schwartz, PJ; La Rovere, MT; Vanoli, E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(Suppl I):I77-91. Review
- ²⁰ van Hoogenhuyze, D; Weinstein, N; Martin GJ; Weiss, JS; Schaad, JW; Sahyouni, XN; et al. Reproducibility and a relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and in patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 86:1668-76
- ²¹ Motz R; Harding P, Quick P, Kramer HH, Allgeier B, Buchhorn R. Is heart rate variability an objective parameter with which to manage treatment of infants with heart failure due to left to right shunting?. *Cardiol Young* 2005; 15:8-12
- ²² Heragu NP, Scott, WA. Heart Rate Variability In Healthy Children And In Those With Congenital Heart Disease Both Before And After Operation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1654-1657
- ²³ Thaler, I; Timor-Tritsch, I; Blumenfeld, Z. Effect of acute hypoxia on human fetal heart rate. The significance of increased heart rate variability. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985; 64:47-50
- ²⁴ Ribbert, LS; Snijders, RJ; Nicolaides, KH; Visser, GH. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98:820-3
- ²⁵ van Ravenswaaij, CM; Hopman, JC; Kollee, 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; 27:207-21

-
- ²⁶ Prietsch V; Maier R; Schmitz L; Obladen M. Heart rate variability increases with successful closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Biol Neonate*. 1992; 61:142-9
- ²⁷ Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93, 1043-1065
- ²⁸ Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol*. 2003;36 Suppl:95-9
- ²⁹ Goldberg, AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996 May 11; 347(9011):1312-4
- ³⁰ Ribbert, LS; Fidler, V; Visser, GH. Computer-assisted analysis of normal second trimester fetal heart rate patterns. *J Perinat Med*. 1991;19:53-9
- ³¹ Mehlsen, J; Pagh, K; Nielsen, JS; Sestoft, L; Nielsen, SL. Heart rate response to breathing: dependency upon breathing pattern. *Clin Physiol*. 1987; 7:115-24
- ³² McCabe, PM; Yongue, BG; Ackles, PK; Porges, SW. Changes in Heart Period, Heart-Period Variability, and a Spectral Analysis Estimate of Respiratory Sinus Arrhythmia in Response to Pharmacological Manipulations of the Baroreceptor in Cats. *Psychophysiology* 1985; 22:195-203
- ³³ van Ravenswaaij-Arts, CMA; Kollee, LAA; Hopman JCW; Stoeltinga, GBA; van Geijn, HP. Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine* 1993; 118(6):436-47
- ³⁴ Mäkikallio, T. "Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics". Dissertação apresentada na Faculdade de Medicina da Universidade de Oulu, 1998

- ³⁵ Kurths J, Voss A, Saparin P, et al. Quantitative Analysis of Heart Rate Variability. *Chaos* 1995; 5:88-94
- ³⁶ Havlin S; Buldyrev SV; Bunde A; Goldberger AL; Ivanov Pch; Peng CK; Stanley HE. Scaling in nature: from DNA through heartbeats to weather. *Physica A*. 1999 Nov 1; 273(1-2): 46-69
- ³⁷ DePetrillo PB; Speers D; Ruttimann UE. Determining the Hurst exponent of fractal time series and its application to electrocardiographic analysis. *Comput Biol Med* 1999 Nov; 29(6): 393-406
- ³⁸ Parkin, JM; Hey, EN; Clowes, JS. Rapid assessment of gestacional age at birth. *Arch Dis Child* 1976; 51(4): 259-63
- ³⁹ Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32(4): 260-7
- ⁴⁰ Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982; 59:624-32
- ⁴¹ Rodwell, RL; Leslie, AL; Tudehope, DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988 May; 112(5):761-7
- ⁴² Gamelin, FX; Berthoin, S; Bosquet, L. Validity of the Polar S810 Heart Monitor to measure R-R intervals at rest. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2006; 38(5):887-93
- ⁴³ Niskanen JP; Tarvainen MP; Ranta-aho, PO; Karjalainen, PA. Software for advanced HRV analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2004; 76: 73-81

⁴⁴ Hart A. Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *BMJ* 2001 August; 323:391-393

⁴⁵ Takakura, IT. “Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Caos como Preditora de Morbimortalidade em Pacientes Submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio”. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do título de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Medicina Interna, São José do Rio Preto, 2007

⁴⁶ Natarajan K; U RA; Alias F; Tiboleng T; Puthusserypady SK. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *BioMedical Engineering OnLine* 2004 Mar; 16: 3(1)-7

⁴⁷ Andriessen P; Oetorno SB; Peters Chris; Vermeulen B; Wijn PFF; Blanco CE. Baroreceptor reflex sensitivity in human neonates: the effect of postmenstrual age. *J Physiol* 2005; 568(1): 333-341

⁴⁸ Wilson AJ; Stevens V; Franks CI; Alexander J; Southall DP. Respiratory and heart rate patterns in infants destined to be victims of sudden infant death syndrome: average rates and their variability measured over 24 hours. *BJM* 1985; 290: 497-501