

Variabilidade da Frequência Cardíaca em Neonatos Prematuros e de Termo

Heart Rate Variability in Preterm and Term Neonates

Fabio Augusto Selig, Emanuele Renata Tonolli, Érico Vinicius Campos Moreira da Silva, Moacir Fernandes de Godoy
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: Várias publicações têm demonstrado a importância do sistema nervoso autônomo por meio dos componentes simpático e parassimpático na gerência da interação entre as diferentes partes do organismo humano. Esses estudos aplicaram técnicas lineares e não lineares (Teoria do Caos) de avaliação em diferentes situações, doenças e faixas etárias, tendo como ferramenta a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Objetivo: Aplicar os conhecimentos das dinâmicas linear e não linear na avaliação de neonatos prematuros (NPT), analisando sua VFC e comparando com neonatos de termo (NT) saudáveis.

Métodos: Quarenta e oito neonatos prematuros com diferentes idades gestacionais tiveram seus batimentos cardíacos captados com auxílio do equipamento Polar Advanced S810i 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 e Entropia). Os NPT foram comparados com um grupo de 78 NT saudáveis e sem intercorrências perinatais com auxílio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Resultados: Detectou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todas as variáveis estudadas, tanto no domínio do tempo como nos da frequência e do caos.

Conclusão: Neonatos prematuros exibem comportamento menos complexo da variabilidade da frequência cardíaca que neonatos de termo, fato comprovado nos domínios do tempo, da frequência e do caos. O estudo da variabilidade cardíaca nesse grupo pode ser considerado uma ferramenta a mais na avaliação da maturação autonômica e, conseqüentemente, da progressão para eutrofia. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Frequência cardíaca, recém nascido, dinâmica não linear.

Abstract

Background: Several studies have demonstrated the importance of the autonomic nervous system through sympathetic and parasympathetic components in the management of the interaction between different parts of the body. These studies have applied linear and nonlinear techniques (Chaos Theory) for assessment in different situations, illnesses and age groups, using the heart rate variability (HRV).

Objective: To apply knowledge of linear and nonlinear dynamics in the assessment of preterm neonates (PTN), analyzing their HRV and comparing with healthy term neonates (NT).

Methods: Forty-eight premature neonates with different gestational ages had their heart rates assessed with the aid of a Polar Advanced S810i and HRV obtained by recording RR intervals. HRV was analyzed according to time (SDNN, RMSSD, SD1/SD2), frequency (VLF, LF, HF and LF/HF) and chaos (TAU and its standardization [TAU(n)], Lyapunov Exponent and Entropy). PTN were compared with a group of 78 healthy NT with no perinatal events using Kruskal-Wallis nonparametric test.

Results: We detected a statistically significant difference between groups for all variables, both in time, frequency and chaos.

Conclusion: Preterm Neonates have a less complex heart rate variability behavior than term neonates, which was evident in time, frequency and chaos. The study of heart rate variability in this group can be considered another tool in the evaluation of autonomic maturation and hence the progression to normality. (Arq Bras Cardiol. 2011; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Heart rate; infant, newborn; nonlinear dynamics.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Moacir Fernandes de Godoy •

Rua Garabed Karabashian, 570 - Mansur Daud - 15070-600 - São José do Rio Preto, SP - Brasil

E-mail: moacirgodoy@cardiol.br, mfgodoy@netsite.com.br

Artigo recebido em 13/04/10; revisado recebido em 14/03/11; aceito em 14/03/11.

Introdução

No início do século XX, o fisiologista norte-americano Walter Bradford Cannon estabeleceu o conceito de homeostasia cujo significado consistia na propriedade autorreguladora de um sistema ou organismo manter seu meio interno em estado estável apesar de uma complexa dinamicidade, em que a interação de diversos componentes e sua constante renovação mantém o adequado funcionamento do organismo. Sabe-se que os organismos biológicos são sistemas complexos e que, regra geral, têm comportamento não linear. Os sistemas complexos não lineares são enquadrados em uma linha de pensamento à qual se convencionou chamar Teoria do Caos.

O comportamento caótico é característico de 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. Essa não linearidade é essencial para a vida, pois é ela que mantém a homeostasia do organismo. Pode-se, então, inferir que o comportamento caótico, quando relacionado aos sistemas biológicos, indica funcionamento adequado, sendo, portanto, relacionado à saúde, e não o contrário, como o conceito vernacular do termo caos poderia sugerir.

Diferentemente do conceito de equilíbrio, no qual não ocorrem interações, manter a homeostasia significa manter a estabilidade do organismo ao longo do tempo, sendo necessário para isso que haja pequenas mudanças e adaptações a cada momento, mesmo tão sutis e que passem despercebidas. Quanto mais jovem e saudável é o indivíduo adulto, maior sua capacidade em manter a estabilidade. Um dos elementos fundamentais para que ocorra essa estabilidade é o adequado balanço simpático-parassimpático. Diversos estudos na literatura^{1,2} demonstraram que, quanto mais inadequado o funcionamento do sistema nervoso autônomo, mais o organismo humano tende a perder o comportamento caótico tendendo à linearidade. Isso também parece ser válido para recém-nascidos, especialmente nos prematuros, uma vez que o sistema nervoso ainda não está completamente maduro nesse grupo de indivíduos³.

O conceito atual de homeostase, portanto, se refere a uma tendência do organismo de manter uma relativa regularidade nas funções orgânicas, regulada pelo sistema nervoso autônomo via componentes simpático e parassimpático e sob influência dos diferentes sistemas (endócrino, cardiovascular etc) e do meio externo. Partindo dessa premissa, qualquer parâmetro fisiológico que possa ser mapeado ou registrado, como temperatura, pressão arterial, padrão respiratório ou marcha, poderia refletir o maior ou menor grau de comportamento caótico do organismo⁴. Um dos parâmetros mais utilizados na literatura para análise do padrão caótico são as flutuações espontâneas que podem ser observadas na frequência cardíaca, denominado em conjunto de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Desde que a magnitude dessa flutuação pôde ser medida, a VFC pôde, paralelamente, ser amplamente estudada e comparada por diferentes abordagens. Ela pode ser analisada sob três focos específicos, chamados domínios - do tempo, da frequência e do caos^{5,6}.

Foram portanto objetivos deste estudo:

1. Caracterizar o padrão da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e do caos em neonatos prematuros, e acompanhar a evolução desse padrão com o amadurecimento do sistema nervoso autônomo;
2. Caracterizar as diferenças de comportamento da variabilidade da frequência cardíaca de neonatos prematuros de acordo com a idade gestacional e comparativamente a um grupo de neonatos de termo.

Métodos

O estudo foi iniciado no ano de 2005, após sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Instituição. 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 realizaram as coletas de dados, foram aplicados questionários, obtidos dados relevantes do 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 Parkin⁷, peso de nascimento e sua caracterização em percentil do valor normal de acordo com a idade gestacional, peso no momento da avaliação, índice de APGAR⁸ nos 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 e existência e caracterização de comorbidades.

Pelos protocolos de diagnóstico de possíveis causas para prematuridade nos serviços onde a coleta de dados foi realizada, todos os neonatos prematuros foram submetidos a exames laboratoriais de hemograma completo, proteína C reativa e gasometria arterial no momento da primeira avaliação da variabilidade cardíaca. Nas avaliações subsequentes, os exames somente foram realizados na existência de critério clínico justificável. Esses dados foram comparados às comorbidades, 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 intrauterina⁹, sendo classificado conforme esse 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 Rodwell¹⁰. 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.

Análise da variabilidade cardíaca

A variabilidade cardíaca pode ser definida como 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 a análise da variabilidade são fáceis de ser realizadas, são não invasivas, e têm boa reprodutibilidade sob circunstâncias adequadas.

Os dados eletrocardiográficos (1.000 intervalos RR consecutivos) foram captados digitalmente em um aparelho POLAR ADVANCED S810i, já validado para essa finalidade^{11,12} e transferidos para um computador para análise. A técnica de captação dos intervalos RR em neonatos prematuros pode ser facilitada adaptando-se o captador a eletrodos comuns utilizados em monitoração cardíaca conforme mostra a figura 1. Esses intervalos foram filtrados digitalmente para eliminação de batimentos prematuros e ruídos e, em seguida, reanalisados 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 Lyapunov (LE) e Entropia, amplamente utilizados na literatura para caracterização de comportamento caótico em uma grande

variedade de situações clínicas. Como o coeficiente de autocorrelação depende diretamente da frequência cardíaca, procedeu-se a uma correção do TAU de acordo com essa, denominado coeficiente de TAU normalizado ($TAU_{(n)}$).

Análise estatística

Avaliações sequenciais no mesmo paciente foram consideradas, para efeitos estatísticos, como casos novos, não sendo realizada comparação evolutiva de cada indivíduo ou intragrupo, mas sim entre as medianas do grupo como um todo com as medianas de um grupo de neonatos de termo (GRUPO NT) utilizado como controle. Para cálculo das variáveis LE e Entropia utilizaram-se, respectivamente, as dimensões 3 e 10 com *delay* de 1 em ambos os casos. A idade gestacional corrigida foi obtida multiplicando-se o resultado da aplicação do método de Parkin por 7 (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 7 dias (grupo prematuros - NPT).

Os dados do grupo de neonatos de termo (NT) foram obtidos de um banco de dados específico pertencente a um grupo de pesquisa sobre comportamento complexo e não linear em seres humanos. Os indivíduos desse grupo nasceram todos após a 37ª semana de gestação e foram avaliados até no máximo o terceiro dia de vida, antes da alta hospitalar, e nenhum deles apresentava comorbidade.

Os cálculos estatísticos relacionados às variáveis foram realizados com auxílio dos programas CDA_Pro, GraphPad InStat v. 3.06 e HRV analysis Software v. 1.1¹³. O teste



Fig. 1 - Fixação do captador do Polar S810i em neonato prematuro com auxílio de eletrodos comuns de monitoração cardíaca.

estatístico utilizado para comparação entre os grupos foi o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas. Admitiu-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes valores de P menores ou iguais a 0,05.

Resultados

A comparação entre os grupos NPT e NT foi realizada nos domínios do tempo, frequência e caos, objetivando-se analisar se o nascimento prematuro e, conseqüentemente, a imaturidade dos sistemas simpático e parassimpático poderiam influenciar diretamente no grau e no tipo de comportamento da variabilidade da frequência cardíaca desses indivíduos.

O grupo NPT foi composto por 48 avaliações em 27 pacientes prematuros, 16 do sexo masculino e 11, do feminino. O neonato submetido à obtenção mais precoce de dados tinha -69 (menos 69) dias de vida, enquanto o mais próximo do termo tinha -9 (menos 9) dias, média de -27,4 dias de idade corrigida. O peso médio de nascimento foi de 1.476 g (770 g a 2.380 g), e nas avaliações subsequentes foi de 1.463 g (765 g a 2.380 g). Essa diferença se deve ao fato de a maioria das avaliações ter sido realizada com poucos dias de vida, período no qual os NPT tendem a perda de peso.

Em relação à obtenção de dados pelo equipamento Polar, foram desprezadas as amostras cujo erro (quantidade de artefatos) era maior que 10%, sendo a média final igual a 3,53% (0,1% a 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 3.642 batimentos (1.641 a 6.380 batimentos). Para uniformidade comparativa sempre foram analisadas séries temporais com 1.000 intervalos RR.

Durante o tempo de internação e, portanto, durante o tempo de captação das amostras, dois neonatos prematuros evoluíram para êxito letal: o primeiro deles estava em ventilação espontânea, com icterícia leve, falecendo no quinto dia de vida, horas após coleta de dados da segunda amostra, por broncoaspiração de leite seguida por parada cardiorrespiratória; o segundo óbito ocorreu em um recém-nato de muito baixo peso (ao nascimento 770 g) e avaliado já no primeiro dia de vida, falecendo na segunda semana de vida por seps associada à própria prematuridade.

Foram incluídas 78 avaliações de neonatos de termo (NT) com idade gestacional maior que 37 semanas, estando entre zero e três dias de vida (mediana de um dia). Essas idades estimularam o estabelecimento do já mencionado grupo NPT, na tentativa de maior diferenciação desse com o grupo NT. O peso médio desse grupo ao nascimento foi de 3.085 g (1.940 a 3.985 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 1.499 batimentos (1.038 a 2.084 batimentos). Todas as variáveis nos diferentes domínios, bem como seus respectivos valores, encontram-se na tabela 1.

Avaliações no domínio do tempo

Na análise no domínio do tempo foram utilizados os parâmetros RR médio e seu desvio-padrão (conhecido com SDNN), variável essa presente na maioria dos trabalhos publicados sobre o assunto. O parâmetro raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos RR (RMSSD) também foi utilizado, para estimar a variabilidade dos intervalos RR em período curto de tempo.

O índice SDNN representa as atividades simpática e parassimpática. Já o índice RMSSD representa somente a atividade parassimpática. Por último, os intervalos foram analisados com auxílio do Gráfico de Poincaré, no qual dois batimentos subsequentes são correlacionados obtendo-se, dessa forma, os desvios-padrão das variabilidades de curto prazo, SD1 (refletindo o sistema nervoso parassimpático) e de longo prazo, SD2 (relacionado ao sistema nervoso simpático). Ao se dividir SD1 por SD2, obtém-se a relação do balanço entre os dois sistemas (parassimpático/simpático).

As variáveis RR médio, SDNN e RMSSD apresentaram pelo Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT contra NPT ($p < 0,0001$), o mesmo ocorrendo com a variável SD1/SD2 ($p = 0,04$).

Avaliações no domínio da frequência

Foi utilizado o algoritmo transformador de Fourier para decompor séries sequenciais de intervalos RR em diferentes amplitudes e frequências, obtendo-se, dessa forma, os dados de VLF, LF (relacionado especialmente ao comportamento do sistema simpático) e HF (relacionado basicamente ao sistema parassimpático).

O cálculo da relação LF/HF é outra forma de se estabelecer a relação entre os dois componentes do sistema nervoso autônomo, dessa vez indicando o balanço simpático/parassimpático.

As variáveis VLF, LF e HF apresentaram, pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas, diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT contra NPT ($p < 0,0001$), bem como a variável LF/HF ($p = 0,0149$).

Avaliações no 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 (LE) e a Entropia.

As variáveis Coeficiente de TAU, TAU_(n), Expoente de Lyapunov e Entropia apresentaram pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis com comparações múltiplas diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT contra NPT, respectivamente $p = 0,0008$, $p = 0,0008$, $p < 0,0001$ e $p = 0,0079$.

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

Tabela 1 - Variáveis nos diferentes domínios e seus respectivos valores

		n	Média	DP	Máximo	QS	Mediana	QI	Mínimo
RMSSD (ms)	NPT	48	5,9	3,7	17,7	8,1	5,4	2,8	1,1
	RNT	78	11,1	6,8	38,7	14,3	9,5	5,9	2,9
RR MÉDIO (ms)	NPT	48	411,2	53,3	640	434	402	381	335
	RNT	78	485,3	50,7	600	519,2	486	446,7	390
SDNN (ms)	NPT	48	13,8	6,8	31	17	14	9	2
	RNT	78	22,6	7,9	46	28	20,5	17	10
SD1/SD2	NPT	48	0,15	0,06	0,33	0,19	0,15	0,11	0,03
	RNT	78	0,19	0,09	0,58	0,24	0,18	0,12	0,07
LF (ms ²)	NPT	48	47,9	53,7	256	65,7	35,5	10,7	0
	RNT	78	115,7	87,9	466	162,7	87,5	54,2	7
HF (ms ²)	NPT	48	11,4	12,6	46	20	6,5	1,2	0
	RNT	78	33	34	216	49	19,5	10	2
LF/HF	NPT	48	7,6	6,7	35,5	9,3	5	3,6	1
	RNT	78	4,7	2,3	13,3	5,9	4,1	2,9	1,3
VLF (ms ²)	NPT	48	47,3	50,7	245	63,2	27,5	14,2	1
	RNT	78	129,8	111,1	652	172,5	94,5	53	20
Entropia	NPT	48	0,4	0,1	0,7	0,5	0,5	0,4	0,2
	RNT	78	0,5	0,1	0,8	0,6	0,5	0,4	0,2
LE	NPT	48	0,6	0,1	1	0,7	0,5	0,4	0,2
	RNT	78	0,8	0,1	1	0,9	0,8	0,7	0,4
TAU _(n)	NPT	48	30,3	27,7	99,5	47	21,9	7,1	2,4
	RNT	78	19,3	21,9	87,6	25,1	10,1	4,6	1,9

DP - desvio-padrão; QS - quartil superior; QI - quartil inferior; ms - milissegundos.

série de situações, como estratificação de risco em pacientes cardiológicos, por exemplo¹⁴. À medida que esses ensaios foram se concretizando, cada vez mais tem sido caracterizada a relação direta entre a maior capacidade de adaptação do organismo a diferentes situações (grande variabilidade) com o binômio saúde-doença. 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 esse reflexo¹⁵.

Certamente, a idade tem grande influência sobre esse balanço dos sistemas simpático e parassimpático, sabendo-se que quanto maior a idade, menor a variabilidade da frequência cardíaca; ou seja, as pessoas idosas apresentam variabilidade bem menor que os adultos jovens. Essa relação, porém, se inverte quando se vai dos adultos jovens em direção aos recém-natos, tendo esses variabilidade menor que os adultos jovens provavelmente em decorrência de um sistema nervoso autônomo ainda não completamente desenvolvido. Isso tem sido bem demonstrado na literatura, mas os dados relatando avaliações comparativas entre neonatos a termo e prematuros são escassos, mormente acrescentando avaliação no domínio do caos (não linear).

Considerando-se o exposto, seria correto supor que neonatos 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. Essa 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 comorbidades alterem os resultados das variáveis usadas na avaliação do padrão de comportamento não linear.

Objetivou-se então com este estudo esclarecer se, pela imaturidade do sistema nervoso decorrente da prematuridade, haveria diferença significativa entre o comportamento caótico daqueles dois grupos: neonatos de termo e prematuros.

Como o grupo NT era formado por pacientes com idade de 1 até 3 dias de vida e em razão das limitações do método de Parkin (dado em semanas), o grupo NPT foi formado apenas pelos casos com idade gestacional corrigida menor que o termo menos 7 dias.

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 nesse domínio - RR médio, SDNN, RMSSD e SD1/

SD2 - demonstraram diferença estatisticamente significantes entre os grupos NPT e NT. O RR médio foi significativamente superior nos NT, comparados com os NPT, 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, mas, mesmo assim, neste estudo, a VFC dos neonatos de termo mostrou-se significativamente superior à dos prematuros. Já a raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos RR (RMSSD) expressa melhor essas flutuações em período curto de tempo. Nessa variável, o resultado das médias e medianas foram também significativamente superiores nos NT. Isso significa dizer que os neonatos 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 prazos é expressar essas duas manifestações graficamente em um histograma composto por um determinado batimento cardíaco na ordenada e seu antecessor na abscissa, o chamado Gráfico de Poincaré. Quando os pontos desse gráfico encontram-se dispersos, significa que essa 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 ramalhete. Dessa amostra gráfica adquirem-se os valores dos desvios-padrão 1 e 2 (SD1 e SD2), que correspondem, respectivamente, a variabilidade cardíaca em curto prazo, reflexo do sistema nervoso parassimpático, e em longo prazo, reflexo do sistema nervoso simpático. Então, ao se dividir SD1 por SD2, obtém-se a relação entre esses dois sistemas. Em números absolutos, os valores de SD1/SD2 foram menores para os prematuros, se comparados com os neonatos 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 esse resultado dividido pela média do intervalo RR.

Dentro da banda da alta frequência, acima de 0,15 Hz, encontramos picos de onda que correspondem à arritmia sinusual respiratória. Os valores superiores de potência HF dos NT (média de 33 ms²) se comparados com NPT (11,4 ms²) poderiam ser então explicados pelo tipo de ventilação dos pacientes, já que no caso do grupo de termo todos estavam em ventilação espontânea, contra 87,5% a 89% nos prematuros. A mesma diferença significativa ocorreu quando se compararam NT e NPT nas bandas de baixa e muito baixa frequência, demonstrando que a diferença entre esses grupos é maior que a causada apenas por “ruídos” intrínsecos (barorreceptores, termorreceptores etc).

No domínio do caos, o coeficiente TAU autocorrelaciona batimento com batimento, analisando o número de batimentos

necessários para que a autocorrelação caia abaixo do limite de 36%; ou seja, quantifica a regularidade dos batimentos. Se essa queda é muito rápida, o indivíduo tem comportamento mais aleatório, ao passo que, se for muito lenta, é mais linear. Por isso, além do TAU obtido pelos programas estatísticos, procedeu-se a uma correção desse valor pela frequência cardíaca, partindo-se do princípio de que quanto maior esse valor, mais rápido ocorrerá a queda do expoente.

Os valores de TAU corrigidos pela frequência foram designados de TAU Normalizado (TAU(n)), e na comparação entre os pacientes estudados demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os neonatos de termo e os prematuros. Demonstrou-se maior lentidão na queda da curva e menor diferença na comparação batimento a batimento do grupo de prematuros em relação aos pacientes nascidos a 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 essas sejam muito pequenas. Matematicamente, quanto mais seu resultado se aproxima de 1, maior é o padrão caótico, e quanto mais próximo de zero, 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 3 RR consecutivos com intervalo de um batimento entre cada grupo. Para o expoente de Lyapunov, NPT é significativamente diferente de NT, com $p < 0,0001$. Ainda, ao observarem-se valores absolutos, o grupo dos NT aproximou-se mais do valor de um no LE do que os NPT; esse fato se explica pela provável imaturidade do sistema nervoso autônomo desse grupo, apresentando-se mais linear que o de termo em termos comparativos.

Entropia é a energia gasta para produzir trabalho. Quanto mais linear o comportamento do indivíduo, maior sua entropia positiva, pois maior é a perda irreversível 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 essa perda de energia equivaleria à perda progressiva da capacidade de adaptação; ou seja, a 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 consequentemente 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 daqueles a termo, demonstrando que o primeiro grupo, por ter menor idade relativa, possui menor potencial biótico.

Em relação à comparação de dados epidemiológicos, parece óbvio afirmar que, para o parto prematuro ter ocorrido, a gestação teve algum tipo de intercorrência, em contraste com o grupo controle formado exclusivamente por neonatos nascidos de termo e saudáveis. Os motivos para a prematuridade do parto podem ser vários como processos infecciosos maternos, oligo-hidrânio ou incontinência de

colo uterino, por exemplo. Procurou-se, portanto, com a obtenção dos dados epidemiológicos, caracterizar-se o motivo da prematuridade, bem como possíveis fatores pós-natais que atuassem como comorbidades. São essas diferentes causas de prematuridade que explicam pesos de nascimento tão diferentes para neonatos com a mesma idade gestacional, mas essa 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 a óbito. As circunstâncias que envolveram esses êxitos letais foram bastante diferentes. Um dos pacientes 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 depois dessa avaliação, apresentou parada cardiorrespiratória súbita após mamada, sendo encontrado leite na via aérea durante procedimento de intubação orotraqueal. Para esse caso, o valor de SDNN foi de 25, muito mais próximo da média dos NT (22,6) do que de NPT (13,8). O mesmo padrão ocorreu para $TAU_{(n)}$, com valor de 9,4, que é relativamente baixo e mais compatível com o grupo NT que teve média de 19,3 do que com o grupo NPT com média de 30,3. Esses dados podem significar que o evento que implicou no óbito desse paciente foi acidental, pois sua VFC e seu padrão caótico se aproximavam dos neonatos de termo¹⁶.

O segundo óbito ocorreu no paciente mais prematuro e de menor peso da amostra. A única avaliação foi realizada no primeiro dia de vida, e demonstrou SDNN de 15 e $TAU_{(n)}$ de 31,6. Ao contrário do exposto antes, a comparação desses valores com os obtidos nas médias dos grupos NT e NPT aproxima esse caso muito mais dos prematuros e da linearidade, do que do padrão caótico. Esse 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

Neonatos prematuros exibem comportamento menos complexo da variabilidade da frequência cardíaca que neonatos de termo, fato comprovado nos domínios do tempo, da frequência e do caos. Isso deve ser interpretado como indicativo de menor desenvolvimento neurológico, fato esse que foi independente da idade gestacional corrigida, pois os prematuros apresentaram variabilidade significativamente menor que os recém-nascidos normais. O estudo da variabilidade cardíaca nesse grupo pode ser considerado como uma ferramenta a mais na avaliação da maturação autonômica e conseqüentemente da progressão para eutrofia. Estudos posteriores poderão detectar a partir de que idade os prematuros atingem o desenvolvimento encontrado em um recém-nascido a termo.

Referências

1. Varela M, Jimenez L, Farina R. Complexity analysis of the temperature curve: new information from body temperature. *Eur J Appl Physiol.* 2003;89(3-4):230-7.
2. Pikkujäämsä SM, Mäkilä TH, Sourander LB, Rähä JJ, Puukka P, Skyttä J, et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation.* 1999;100(4):393-9.
3. 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(10):2048-52.
4. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
5. Huikuri HV, Mäkilä TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36(Suppl):95-9.
6. van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med.* 1993;118(6):436-47.
7. Parkin JM, Hey EN, Clowes JS. Rapid assessment of gestational age at birth. *Arch Dis Child.* 1976;51(4):259-63.
8. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32(4):260-7.
9. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro MF. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982;59(5):624-32.
10. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr.* 1988;112(5):761-7.
11. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
12. Vanderlei LC, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):854-9.
13. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76(1):73-81.
14. Takakura IT. Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do caos como preditora de morbimortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. [Dissertação]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2007.
15. Natarajan K, Acharya UR, Alias F, Tiboleng T, Puthusserypady SK. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states. *Biomed Eng Online.* 2004;16:3(1):7.
16. 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. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;290(6467):497-501.