

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**Gustavo dos Santos Ribeiro**

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES  
COM ESTENOSE AÓRTICA GRAVE E RISCO DE COMPLICAÇÕES  
PÓS-INTERVENÇÃO**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre**

**2016**

**Gustavo dos Santos Ribeiro**

**Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com estenose aórtica grave e risco de complicações pós-intervenção**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito final para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Karsten  
Coorientador: Prof. Dr. Pedro Dal Lago

**Porto Alegre**  
**2016**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta dissertação à minha esposa Cristine, minha inspiração nos momentos difíceis, às minhas filhas Maria Eduarda e Giovana, que me ensinaram o significado do que é amor incondicional, e aos meus pais Aníbal e Ligia, pelo incentivo e apoio em todas as minhas escolhas.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente a todas as pessoas que de alguma forma se fizeram presentes e importantes durante esta etapa que se completa.

... À Deus, pela vida e por proteger e guiar meu caminho.

... À minha família, meu porto seguro e fonte de incentivo, apoio e força, em especial aos meus pais, por serem meus exemplos de vida, pessoas éticas, responsáveis e dedicadas, pois sem eles nada seria possível. E a minha irmã **Renata**, que desde o meu nascimento esteve ao meu lado me protegendo.

... À minha esposa **Cristine**, por seu amor e compreensão nos momentos em que tive que me ausentar, por aguentar meu mau-humor sem reclamar, por mostrar que a vida pode ser simples e bela quando se está com quem se ama.

... Às minhas filhas **Giovana** e **Maria Eduarda**, que foram concebidas com muito amor em meio a este processo e são a razão do meu existir.

... Ao meu orientador **Prof. Dr. Marlus Karsten**, por acreditar no meu potencial e por permitir que em nossa convivência eu pudesse apreender ainda mais a partir dos seus conhecimentos.

... Ao **Prof. Dr. Pedro Dal Lago** e demais amigos do Grupo de Pesquisa e Interação Cardiopulmonar (GPIC), pelo acolhimento e oportunidade de aprendizado.

... À minha colega **Rosangela Melo**, que esteve ao meu lado em praticamente toda caminhada. Fiel escudeira e amiga. Entramos, crescemos, sofremos e venceremos juntos esta caminhada.

... Às amigas que o mestrado me deu, **Giovanna Barcelos** e **Karina Romeu**, pelos momentos de alegria e diversão.

... À **Caroline Leite**, pela sua colaboração na organização dos dados deste trabalho.

... A todos que tive a felicidade de conhecer ao longo da vida e não pude citar aqui.

MUITO OBRIGADO

“Se deres um peixe a um homem faminto, irá alimentá-lo por um dia. Se o ensinares a pescar irá alimentá-lo por toda vida”.

(Lao-Tsé)

## RESUMO

**Introdução:** Estenose aórtica (EAo) é caracterizada pela degeneração do anel valvar. A cirurgia de substituição da valva aórtica (sAVR) é indicada para pacientes com EAo grave sintomática. Para casos com risco cirúrgico proibitivo, o implante transcater de valva aórtica (TAVI) é uma alternativa segura e efetiva. Reconhecidamente, as doenças cardiovasculares estão associadas à disfunção autonômica. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), definida pela oscilação entre intervalos RR (iRR), por meio dos seus índices, é considerada o método que melhor avalia a influência do sistema nervoso na atividade cronotrópica cardíaca. Pode-se, assim, inferir a condição pré-intervenção e avaliar sua influência nos desfechos pós-procedimento. No entanto, dispositivos que registram os iRR são susceptíveis à interferências. Diferentes métodos são sugeridos para identificar e corrigir estes artefatos, assim como selecionar dados para posterior análise. **Objetivos:** (a) avaliar se a análise da VFC sofre influência das técnicas de identificação e correção de artefatos, bem como dos métodos de seleção dos iRR em registros de curta duração; (b) caracterizar a VFC de pacientes com EAo grave, investigar sua relação com complicações pós-intervenção e verificar se distingue pacientes com indicação à sAVR e TAVI. **Métodos:** 30 pacientes com EAo grave e 14 sujeitos saudáveis foram avaliados na posição supina por 10 minutos para registro dos iRR (Polar RS800cx). Os dados foram transferidos ao *software* Polar *ProTrainer* e convertidos em texto para inspeção visual. Os artefatos foram identificados por técnicas que aplicam diferenças superiores a 20% entre dados adjacentes, três desvios-padrões e valores fora da curva de normalidade. A correção foi realizada por exclusão e interpolação (prévia, adjacente, linear e polinomial). Os iRR foram analisados a partir dos 256 pontos mais estáveis e dos cinco minutos finais do registro. Os índices iRR médio, SDNN, RMSSD, pNN50, TINN, índice triangular, SD1, SD2, ApEn, SampEn, DFA- $\alpha$ 1, DFA- $\alpha$ 2, potência total, bandas AF, BF e razão BF/AF foram calculados no *software* *HRV Analysis Kubios* e analisados estatisticamente no *GraphPAD Prism* ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Observou-se baixa concordância entre os algoritmos de detecção ( $k \leq 0,4$ ), os métodos de correção não diferiram ( $p = 0,95$ ) e as técnicas selecionaram um conjunto de iRR diferentes ( $p < 0,01$ ). Contudo, não houve influência nos índices da VFC, exceto na ApEn ( $p < 0,05$ ). Em relação à caracterização, os pacientes com EAo grave indicados ao TAVI apresentaram maior risco cirúrgico e atenuação da atividade simpática (banda BF normalizada e razão BF/AF). Constatou-se correlação moderada do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo com atividade vagal (RMSSD, AF e SD1) e variabilidade total (SDNN, TINN e índice triangular). O gradiente de pressão e a velocidade do jato se correlacionaram positivamente com TINN e negativamente com SampEn. Não houve associação da VFC com desfechos pós-intervenção. **Conclusão:** A função autonômica de pacientes com EAo grave é semelhante entre os indicados à sAVR e TAVI. A VFC não foi efetiva em estratificar risco de complicações pós-intervenção. Em análises de curta duração, a análise da VFC parece não ser influenciada pelas técnicas de correção dos artefatos ou pelos métodos de seleção dos iRR. Identificou-se baixa concordância entre as técnicas de identificação dos artefatos.

**Descritores:** doenças cardiovasculares; cirurgia torácica; sistema nervoso autônomo; complicações pós-operatórias; análise espectral; modelo não linear.

## ABSTRACT

**Background:** Aortic stenosis (AS) is characterized by degeneration of the aortic valve. The surgery aortic valve replacement (sAVR) is indicated for patients with severe symptomatic AS. For cases with prohibitive surgical risk, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a safe and effective alternative. Admittedly, cardiovascular diseases are associated with autonomic dysfunction. The heart rate variability (HRV), defined by the oscillation between RR intervals (RRi), through its index, is considered the best method to assess the influence of the nervous system in cardiac chronotropic activity. However, devices used to record RRi are susceptible to interference. Different methods are suggested to identify and correct these artifacts, as well as selecting data for further analysis. **Objectives:** (a) evaluate the analysis of HRV is influenced by identification techniques and artifacts correction, as well as the RRi selection methods in short-term analysis; (b) characterize the HRV in patients with severe AS, investigate its relationship with post-intervention complications and verify that distinguish patients indicated to sAVR and TAVI. **Methods:** 30 patients with severe AS and 14 healthy subjects were evaluated in the supine position for 10 minutes to record the RRi (Polar RS800cx). The data were transferred to the Polar ProTrainer software and converted into text for visual inspection. The artifacts were identified applying different techniques than 20% between adjacent data, three standard deviations and values outside the normal values. The correction was performed by exclusion and interpolation techniques (previous, adjacent linear and polynomial). The RRi were analyzed from the 256 most stable points and the final five minutes of the record. The mean iRR, SDNN, RMSSD, pNN50, TINN, triangular index, SD1, SD2, ApEn, SampEn, DFA- $\alpha$ 1, DFA- $\alpha$ 2, total power, AF band, LF band and LF/HF ratio were calculated in HRV Analysis Kubios software and statistically analyzed in GraphPad Prism ( $p < 0.05$ ). **Results:** Low agreement between detection algorithms ( $k \leq 0.4$ ), correction methods did not differ ( $p = 0.95$ ) and techniques selected a different set of iRRs ( $p < 0.01$ ). However, there was no influence on HRV indices, except for ApEn ( $p < 0.05$ ). Regarding the characterization, patients with severe AS indicated the TAVI showed a higher surgical risk and inhibition of sympathetic activity (normalized BF band and LF/HF ratio). Found a moderate correlation of LVDD with vagal activity (RMSSD, AF and SD1) and total variability (SDNN, TINN and triangular index). The pressure gradient and velocity jet correlated positively with TINN and negatively with SampEn. There was no association of HRV groups with post-intervention outcomes. **Conclusion:** Autonomic function in patients with severe AS is similar among the patients indicated to sAVR or TAVI. HRV was not effective in stratifying the risk of postoperative complications. In the short-term analysis, HRV analysis does not seem to be influenced by artifact correction techniques and RRi selection methods. It identified low agreement between the artifacts identification techniques.

**Keywords:** cardiovascular diseases; thoracic surgery; autonomic nervous system; postoperative complications; spectral analysis; nonlinear model.

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 1

- Figura 1** – Diagrama do processo de recrutamento e alocação da amostra.....51
- Figura 2** – Comparação entre técnicas para corrigir intervalos RR.....53
- Figura 3** – Comparação entre técnicas de seleção dos intervalos RR.....54

### ARTIGO 2

- Figura 1** – Diagrama do processo de recrutamento e alocação dos pacientes.....62



## LISTA DE TABELAS

### CONTEXTUALIZAÇÃO

<b>Tabela 1</b> – Índices utilizados na análise na variabilidade da frequência cardíaca.....	18
<b>Tabela 2</b> – Algoritmos de identificação de artefatos e batimentos ectópicos.....	19
<b>Tabela 3</b> – Algoritmos de correção de artefatos e batimentos ectópicos.....	20
<b>Tabela 4</b> – Critérios de classificação para gravidade da estenose aórtica.....	22

### ARTIGO 1

<b>Tabela 1</b> – Características dos pacientes com EAo severa e do grupo controle.....	52
<b>Tabela 2</b> – Análise da VFC entre diferentes métodos de seleção dos iRR.....	55

### ARTIGO 2

<b>Tabela 1</b> – Características dos pacientes com EAo grave submetidos à correção valvar por cirurgia (sAVR) ou implante transcaterter (TAVI) e do grupo controle.....	65
<b>Tabela 2</b> – VFC de pacientes com EAo grave submetidos à diferentes procedimentos de correção valvar.....	67
<b>Tabela 3</b> – Correlação entre VFC, risco cirúrgico e medidas anatômicas e hemodinâmicas de pacientes com EAo grave.....	69
<b>Tabela 4</b> – Complicações pós-intervenção em pacientes com EAo grave submetidos ao procedimento de correção valvar .....	70
<b>Tabela 5</b> – Características dos pacientes com EAo grave estratificados pela presença (CCPI) ou não (SCPI) de complicações pós-intervenção.....	71
<b>Tabela 6</b> – Variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com EAo grave estratificada pela presença (CCPI) ou não (SCPI) de complicações pós-intervenção e risco cirúrgico.....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Alta frequência
ApEn	Entropia aproximada ( <i>approximate entropy</i> )
AR	Modelo autorregressivo
BF	Baixa frequência
BF/AF	Razão entre as bandas de baixa e alta frequência
DFA $\alpha_1$	Flutuações depuradas de tendência ( <i>detrended fluctuation analysis</i> ) de curto prazo
DFA $\alpha_2$	Flutuações depuradas de tendência ( <i>detrended fluctuation analysis</i> ) de longo prazo
EAO	Estenose aórtica
ECG	Eletrocardiograma
ES-I	EuroSCORE I ( <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i> )
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformada rápida de Fourier ( <i>fast Fourier transform</i> )
IC	Intervalo de confiança
iRR	Intervalo(s) RR
iRR <sub>A</sub>	Intervalo RR anterior
iRR <sub>N</sub>	Intervalo RR normal
iRR <sub>P</sub>	Intervalo RR predito
L <sub>INF</sub>	Limítrofe inferior
L <sub>SUP</sub>	Limítrofe superior

MBF	Muito baixa frequência
pNN50	Percentual de intervalos RR com diferença superior à 50 ms
QRS	Complexo QRS, corresponde à despolarização ventricular
Raiz <sub>(n)</sub>	Raiz quadrada do número de sujeitos
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR ( <i>root mean square of successive differences of the RR intervals</i> )
SampEn	Entropia amostral ( <i>sample entropy</i> )
sAVR	Substituição cirúrgica da valva aórtica ( <i>surgical aortic valve replacement</i> )
SD1	Desvio-padrão do eixo transverso na Plotagem de Poincaré ( <i>standard deviation of perpendicular points to the axis of line-of-identity</i> )
SD2	Desvio-padrão do eixo longitudinal na Plotagem de Poincaré ( <i>standard deviation of points along to the axis of line-of-identity</i> )
SDNN	Desvio-padrão dos intervalos RR ( <i>standard deviation of the NN interval</i> )
SNA	Sistema nervoso autônomo
TAVI	Implante transcater de valva aórtica ( <i>transcatheter aortic valve implantation</i> )
TINN	Interpolação triangular de intervalos RR ( <i>triangular interpolation interval histogram</i> )
UBF	Ultra baixa frequência
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

## SUMÁRIO

	Pág.
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	15
2.1 MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA .....	15
2.2 ESTENOSE AÓRTICA .....	20
2.3 MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA .....	24
2.4 JUSTIFICATIVA.....	26
<b>3 REFERÊNCIAS DA CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	28
<b>4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA</b> .....	33
4.1 ARTIGO 1 .....	34
4.2 ARTIGO 2 .....	56
<b>5 CONCLUSÃO GERAL</b> .....	81
<b>ANEXOS</b> .....	82
ANEXO A - NORMAS DE FORMATAÇÃO DA REVISTA BRASILEIRA DE FISIOTERAPIA.....	83
ANEXO B - NORMAS DE FORMATAÇÃO DO <i>CLINICAL AUTONOMIC RESEARCH</i> .....	90
ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO .....	98

## 1 INTRODUÇÃO

A regulação do sistema cardiovascular é mediada pela ação concomitante das vias simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo (SNA) (Lopes *et al.*, 2014). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), definida pela oscilação entre batimentos sinusais sucessivos ou intervalos RR (iRR), é reconhecidamente a técnica que melhor avalia a influência do SNA na atividade cronotrópica do coração (Task Force, 1996). Sua análise permite calcular índices matemáticos (domínio do tempo), espectrais (domínio da frequência) e geométricos (plotagem de Poincaré) que avaliam a influência simpátovagal na ativação do SNA (Tarkiainen *et al.*, 2007; Tarvainen *et al.*, 2014). As diretrizes atuais recomendam que estas avaliações sejam realizadas em janelas de curta ou longa duração, utilizando um eletrocardiograma convencional ou dispositivo de telemetria digital (Task Force, 1996).

Ocasionalmente, ocorrem interferências devido ao campo eletromagnético (artefato), sobreposição de ondas R (batimentos ectópicos) ou até mesmo perda de sinal (Huikuri *et al.*, 1999; Loimaala *et al.*, 1999; Wessel *et al.*, 2007). Neste sentido, é possível inspecionar os dados visualmente para, caso necessário, corrigi-los antes de serem analisados (Task Force, 1996; Huikuri *et al.*, 1999; Loimaala *et al.*, 1999; Wessel *et al.*, 2007). Diferentes metodologias têm sido propostas para identificar e corrigir estas interferências. Malik *et al.* (1989) sugerem que iRR com diferença superior a 20% sejam considerados como artefato ou batimento ectópico. Para Rumenic *et al.* (2007) esta limítrofe deve ser fixa a três desvios-padrões da média. Existem ainda outras possibilidades como, por exemplo, a estimativa do intervalo de confiança (IC) em torno da média (Christou e Dinov, 2011).

A literatura ainda menciona que é possível excluir o artefato identificado (Porto e Junqueira, 2009), substituí-lo pela média de intervalos prévios (Valencia *et al.*, 2008), intervalos adjacentes (Nakamura *et al.*, 2015), ou ainda por interpolação linear (Lakusic *et al.*, 2008) ou polinomial (Tarvainen *et al.*, 2014). Por fim, a análise da VFC pode sofrer influência do método de seleção dos iRR, 256 pontos de maior estabilidade ou os cinco minutos finais do registro. Esta diversidade metodológica, associada à ausência de estudos que descrevam com detalhamento a aplicação destas técnicas, incentivou a produção do primeiro estudo desta dissertação, intitulado: “*Técnicas de seleção de intervalos RR, identificação e edição de artefatos na análise da variabilidade da frequência cardíaca*”.

A estenose aórtica (EAo) é caracterizada pela obstrução parcial da via de saída do ventrículo esquerdo, aumentando o gradiente pressórico na região (Cary e Pearce, 2013). Seus sintomas se tornam proeminentes a partir da 5ª década de vida (Tarasoutchi *et al.*, 2011;

Nishimura *et al.*, 2014). Uma vez sintomática, a sobrevida destes pacientes é, em média, de dois a três anos (Tarasoutchi *et al.*, 2011; Nishimura *et al.*, 2014). O reparo da valva é indicado em casos sintomáticos ou com fração de ejeção inferior a 50%. A substituição cirúrgica da valva aórtica (sAVR) é o procedimento indicado para os casos sintomáticos (Carabello e Paulus, 2009). Entretanto, uma parcela considerável de pacientes tem risco elevado ou proibitivo (Richardson *et al.*, 2013). Para estes casos, o implante transcater de valva aórtica (TAVI) é um procedimento alternativo, seguro e efetivo (Leon *et al.*, 2010).

Embora seja consensual a afinidade entre mortalidade cardiovascular e VFC (Thayer *et al.*, 2010), poucos estudos investigaram o comportamento do SNA em pacientes com EAo. Um dos primeiros trabalhos publicados demonstrou que a sAVR diminui a VFC até uma semana após a intervenção (Jung *et al.*, 1997). Os autores mencionam que esta redução momentânea pode influenciar os altos índices de mortalidade do procedimento. Adicionalmente, Retzlaff *et al.* (2011) observaram que pacientes submetidos ao TAVI apresentavam menos alterações no SNA que os pacientes que realizaram a cirurgia aberta. Em concordância com estes achados, Compostella *et al.* (2015) evidenciaram que a sAVR diminui alguns índices de VFC, permanecendo preservados em procedimentos menos invasivos. Desde modo, os autores insinuam que o TAVI é uma conduta menos agressiva ao SNA.

Uma característica comum entre as pesquisas supracitadas, feitas a partir de registros de longa duração, foi o uso do domínio do tempo para analisar a VFC. Com base no que foi exposto, a literatura envolvendo VFC e EAo ainda é escassa, principalmente no que se refere à análise espectral e aos métodos não lineares em análises de curta duração. Estas informações incentivaram a produção do segundo estudo desta dissertação, denominado: “*Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com estenose aórtica grave submetidos à correção valvar*”, no qual buscou-se caracterizar e verificar se a VFC poderia ser útil para diferenciar pacientes com EAo grave indicados à sAVR e ao TAVI, bem como prever complicações pós-intervenção. Supõe-se que pacientes TAVI tenham pior função autonômica devido à pior condição clínica. Assim, a VFC poderia compor a avaliação pré-operatória destes pacientes para auxiliar o *Heart Team* a definir a conduta mais adequada.

## 2 CONTEXTUALIZAÇÃO

### 2.1 MODULAÇÃO AUTONÔMICA DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A regulação do sistema cardiovascular é predominantemente modulada pela ação das vias simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo (SNA) (Lopes *et al.*, 2014). A interação entre elas irá determinar o tipo e a magnitude de resposta cardiovascular. Especificamente em relação à frequência cardíaca (FC), a excitação parassimpática ou vagal nos nodos sinoatrial e atrioventricular resulta na atenuação da FC, enquanto que a ativação simpática ou adrenal propicia o seu incremento. Estes mecanismos atuam de forma antagônica e simultânea. Por este motivo, a FC não é estática. Ao contrário, apresenta um dado grau de variabilidade que está diretamente relacionada à integridade cardiovascular (Task Force, 1996).

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), determinada pela oscilação entre batimentos sinusais sucessivos ou intervalos RR (iRR), é reconhecidamente a técnica não invasiva que melhor representa a interação simpática e parassimpática na atividade cronotrópica do coração (Task Force, 1996). Por este motivo, tem sido utilizada em pesquisas acadêmicas (Lopes *et al.*, 2014). Como padronização, o Task Force (1996) orienta que sejam feitos registros em janelas de curta (10 min) ou longa duração (24h). A análise da VFC pode ser feita a partir do cálculo de índices matemáticos (domínio do tempo), espectrais (domínio da frequência) e geométricos (plotagem de Poincaré), que permitem inferir sobre a influência de cada ramo na modulação do SNA (Tarkiainen *et al.*, 2007; Tarvainen *et al.*, 2014).

A análise no domínio do tempo faz uso de alguns índices matemáticos e geométricos para inferir o comportamento do SNA. De acordo com, Tarvainen *et al.* (2014) destacam-se neste domínio a média (iRR médio) e o desvio padrão (SDNN) de todos iRR, a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRR (RMSSD) e a porcentagem de iRR superiores a 50 ms (pNN50). Além destes, dois índices geométricos são corriqueiramente aplicados: a fração do somatório de todos os iRR pela altura do histograma dos iRR (índice triangular) e a largura da base formada pelo histograma dos iRR consecutivos (TINN). De acordo com a literatura, estes dois parâmetros geométricos são menos afetados pela qualidade do sinal. No entanto, necessitam de pelo menos 20 minutos de registro (Task Force, 1996).

Por outro lado, a análise no domínio da frequência faz uso de algumas técnicas para transformar/decompor os iRR em diferentes frequências e amplitudes, ou simplesmente, bandas. Por este motivo, esta metodologia também é conhecida por análise espectral. As principais técnicas aplicadas para transformar estes dados são a Transformada Rápida de Fourier (*Fast Fourier Transformation – FFT*), aplicada em dados não paramétricos, e o modelo autorregressivo (AR), aplicado em dados paramétricos. Independente da metodologia selecionada, os iRR são convertidos em até quatro componentes de acordo com respectivas bandas: ultra baixa frequência (UBF; <0,03Hz), muito baixa frequência (MBF; 0,03 a 0,04 Hz), baixa frequência (BF; 0,04 a 0,15 Hz) e componente de alta frequência (AF; 0,15 a 0,4 Hz).

Em registros de curta duração, os componentes mais investigados são as bandas BF e AF, as quais são descritas em termos absolutos ( $ms^2$ ) ou normalizados (n.u.). De acordo com o Task Force (1996), a normalização tem se mostrado a forma mais indicada de apresentar esta análise por minimizar o efeito de interferências e a influência da potência total da respectiva banda. De todo modo, a banda BF tem por característica a predominância simpática, enquanto o componente AF exibe maior relação com a atividade vagal, até mesmo por sofrer influência respiratória na sua modulação (Lopes *et al.*, 2014; Tarvainen *et al.*, 2014). Outra forma de reportar a função autonômica neste domínio é a razão entre estes dois componentes (BF/AF), que reflete a interação simpatovagal.

Diferentes estudos têm evidenciado associação entre índices lineares e alterações cardiovasculares. Godoy *et al.* (2012) observaram redução nos valores SDNN e RMSSD em pacientes com cardiopatia congênita. Em adição, Lopes *et al.* (2014) reportaram que os índices SDNN, RMSSD, pNN50, AF e BF encontravam-se reduzidos em pacientes hipertensos. O Task Force (1996) cita que os índices RMSSD e pNN50 são predominantemente influenciados pela atividade vagal e não dependem do ritmo circadiano, ao contrário do SDNN, que reflete a ativação total do SNA, independente da contribuição simpática ou vagal, sendo sensível ao ritmo circadiano. Comparado ao pNN50, o RMSSD parece ser mais estável, e por isso, pode apresentar maior potencial clínico. Outro trabalho contundente na área mostrou que pacientes pós-infarto agudo do miocárdio exibiam menor sobrevida quando estratificados pelo índice triangular. Os pacientes com valores abaixo de 15 (alta redução) e 20 (redução moderada) tinham menor sobrevida do que seus pares acima deste ponto de corte (Kleiger *et al.*, 1987).

Nos últimos anos, cientistas têm sugerido que mecanismos envolvidos na regulação cardíaca interagem de modo não linear, apresentando um comportamento caótico



em sujeitos saudáveis (Huikuri *et al.*, 2000; Bolea *et al.*, 2014). Curiosamente, nos indivíduos com alterações cardiovasculares ocorre a perda desta complexidade. Neste sentido, novas técnicas foram desenvolvidas para avaliar a qualidade do sinal captado e não a sua magnitude (Huikuri *et al.*, 2009). Segundo Godoy *et al.* (2005), os métodos não lineares têm demonstrado ser ótimos preditores de morbidade e mortalidade. Destacam-se, entre eles, os índices quantitativos da plotagem de Poincaré (SD1 e SD2), as flutuações depuradas de tendência de curto (DFA  $\alpha_1$ ) e longo prazo (DFA  $\alpha_2$ ), além da regularidade entre séries temporais denominadas de entropia aproximada (ApEn) e entropia amostral (SampEn). Estes índices fornecem informações adicionais sobre a modulação do SNA.

Nesse sentido, Kunz *et al.* (2012) evidenciaram que pacientes com infarto agudo do miocárdio exibiam menores índices de ApEn que o grupo controle no segundo e no sétimo dia após o evento, sugerindo pior função autonômica. Embora os pacientes estivessem usando medicamentos que influenciam na regulação da FC, os autores atribuíram o achado à perda do comportamento caótico inerente ao processo da doença. Adicionalmente, Acharya *et al.* (2014) identificaram menores valores de ApEn, SampEn e DFA  $\alpha_1$  ao compararem pacientes com doença arterial coronariana e indivíduos saudáveis, indicando a pior condição clínica apresentada pelo grupo de pacientes. Por outro lado, o SD1 apresentou maiores valores nos pacientes com doença cardiovascular. O resumo dos principais índices utilizados para análise da VFC pode ser visualizado na Tabela 1.

O método tradicional para avaliar a VFC faz uso de um eletrocardiograma (ECG) convencional para captar e registrar a atividade elétrica no coração (Huikuri *et al.*, 1999). Ocasionalmente, podem ocorrer interferências devido à sobreposição de ondas R (batimentos ectópicos), influência eletromagnética (artefato) ou até mesmo a perda de sinal (Huikuri *et al.*, 1999; Loimaala *et al.*, 1999; Wessel *et al.*, 2007). No entanto, este método permite inspecionar o traçado do ECG e corrigi-lo, caso necessário, antes de ser analisado (Huikuri *et al.*, 1999; Loimaala *et al.*, 1999; Wessel *et al.*, 2007). Embora o ECG seja usado em larga escala na prática clínica devido a sua simplicidade metodológica e custo reduzido (Póvoa e Souza, 2008), o número acentuado de eletrodos e o crescente interesse em avaliar o comportamento cardíaco em situações fora do ambiente laboratorial, estimulou o desenvolvimento de monitores portáteis com maior simplicidade de uso (Lopes *et al.*, 2014).

**Tabela 1.** Índices utilizados na análise da variabilidade da frequência cardíaca

Parâmetro	Descrição
Domínio do tempo	
iRR médio (ms)	Média de todos iRR
SDNN (ms)	Desvio padrão de todos iRR
RMSSD (ms)	Raiz quadrada da soma das diferenças dos iRR elevada ao quadrado
pNN50 (%)	Porcentagem de iRR superiores a 50 milissegundos
Índice triangular	Integral do número total de iRR pela altura do histograma
TINN (ms)	Largura da linha de base dos iRR
Domínio da frequência	
Potência total (ms <sup>2</sup> )	Potência total do espectro
Potência BF (ms <sup>2</sup> )	Potência absoluta da banda de baixa frequência
Potência AF (ms <sup>2</sup> )	Potência absoluta da banda de alta frequência
Potência BF (n.u.)	Potência relativa da banda de baixa frequência
Potência AF (n.u.)	Potência relativa da banda de alta frequência
Razão BF/AF	Razão entre as bandas de baixa e alta frequência
Métodos não lineares	
SD1 (ms)	Desvio padrão do eixo transversal da plotagem de Poincaré
SD2 (ms)	Desvio padrão do eixo longitudinal da plotagem de Poincaré
ApEn	Entropia aproximada
SampEn	Entropia amostral
DFA $\alpha 1$	Dinâmica da FC em sequências de curto prazo
DFA $\alpha 2$	Dinâmica da FC em sequências de longo prazo

iRR, intervalos RR. FC, frequência cardíaca. Índices relacionados à modulação simpática: BF. Índices relacionados à modulação parassimpática: RMSSD, pNN50, AF e SD1. Índices relacionados à variabilidade total: SDNN, índice triangular, TINN, potência total, SD2, ApEn, SampEn, DFA  $\alpha 1$  e DFA  $\alpha 2$ . Índices relacionados ao balanço simpátovagal: razão BF/AF.

Os cardiofrequencímetros de pulso, baseados no sistema de telemetria digital, surgiram como alternativa para monitorar a FC (Kingsley *et al.*, 2005). Estes dispositivos possuem microprocessadores que detectam em tempo real o complexo QRS, permitindo identificar e quantificar o intervalo entre ciclos cardíacos (Loimaala *et al.*, 1999; Oweis e Al-Tabbaa, 2014). Além disso, alguns modelos permitem o registro dos iRR e oferecem a opção

de exportar os dados para posterior análise, disseminando seu uso tanto na área esportiva como clínica (Weippert *et al.*, 2010). Embora estes monitores tenham boa acurácia frente ao padrão ouro (Kingsley *et al.*, 2005; Weippert *et al.*, 2010), não permitem a visualização do traçado eletrocardiográfico, o que poderia caracterizar uma limitação no seu emprego.

Para superar esta limitação, algumas metodologias foram desenvolvidas no anseio de identificar e corrigir os pontos duvidosos sem a necessidade do ECG. Para identificar artefatos, alguns algoritmos são utilizados para detectar os pontos que não apresentam um comportamento normal. Neste sentido, Malik *et al.* (1989) sugerem que os iRR adjacentes com diferença superior a 20% sejam considerados artefato ou batimento ectópico, enquanto Ruménig *et al.* (2007) consideram que esta limítrofe deve ser estendida até três desvios padrão. Além dessas, a estimativa do intervalo de confiança (IC) também pode ser aplicada com esta finalidade (Christou e Dinov, 2011). Basicamente, esta técnica utiliza a média e o desvio padrão dos iRR para criar com certo grau de confiança uma faixa de normalidade. Valores fora desta zona são considerados artefatos ou batimentos ectópicos. A Tabela 2 exemplifica as equações aplicadas para identificar os pontos duvidosos.

**Tabela 2.** Algoritmos de identificação de artefatos e batimentos ectópicos

Autor (ano)	Limítrofe superior ( $L_{SUP}$ )	Limítrofe inferior ( $L_{INF}$ )
Malik <i>et al.</i> (1989)	$L_{SUP} = iRR_A + 20\% iRR_A$	$L_{INF} = iRR_A - 20\% iRR_A$
Ruménig <i>et al.</i> (2007)	$L_{SUP} = iRR_A + 3 DP$	$L_{INF} = iRR_A - 3 DP$
Christou e Dinov (2011)	$L_{SUP} = A + 1,96 DP / Raiz_{(n)}$	$L_{INF} = A - 1,96 DP / Raiz_{(n)}$

$iRR_A$ , intervalo RR anterior. DP, desvio padrão. A, média dos intervalos RR.  $Raiz_{(n)}$ , raiz quadrada do número de sujeitos.

Em relação às técnicas de correção, as possibilidades são mais extensas. Basicamente, elas usam cálculos matemáticos para substituir o artefato identificado. A interpolação linear aplica uma função linear de primeiro grau para estimar o dado em um intervalo descontínuo, considerando como artefato o valor ausente (Lakusic *et al.*, 2008). A interpolação polinomial usa a referida função para substituir o ponto duvidoso por um valor predito em uma curva suavizada (Tarvainen *et al.*, 2014). A literatura ainda reporta a possibilidade substituir o ponto duvidoso pela média dos iRR adjacentes (Nakamura *et al.*, 2015) ou pela média de três iRR prévios e válidos (Valencia *et al.*, 2008). A conduta mais

conservadora seria a exclusão do artefato (Porto e Junqueira, 2009). No entanto, não há uma indicação clara de qual técnica é mais adequada para corrigir artefatos e batimentos ectópicos. As técnicas aplicadas para correção dos pontos duvidosos são apresentadas Tabela 3.

**Tabela 3.** Algoritmos de correção de artefatos e batimentos ectópicos

Método	Equação
Interpolação linear	$iRR_p = a iRR_n + b$
Interpolação polinomial	$iRR_p = a_n x^3 + b_n x^2 + c_n x + d_n$
Interpolação de dados prévios	$iRR_p = (A_1 + A_2 + A_3) / 3$
Interpolação de dados adjacentes	$iRR_p = (A_1 + B_1) / 2$

$iRR_p$ , intervalo RR predito.  $a$ , inclinação da reta.  $iRR_n$ , intervalo RR normal.  $b$ , ponto de intersecção da reta.  $a_n$ ,  $b_n$ ,  $c_n$  e  $d_n$ , coeficientes dos polinômios.  $x$ ,  $iRR_n$ .  $A_1$ , primeiro intervalo RR prévio e válido.  $A_2$ , segundo intervalo RR prévio e válido.  $A_3$ , terceiro intervalo RR prévio e válido.  $B_1$ , primeiro intervalo RR posterior e válido.

Além disso, a análise da VFC pode sofrer interveniência do método usado para selecionar o conjunto de  $iRR$  a serem analisados. Os mais citados na literatura são os 256 pontos de maior estabilidade ao longo do sinal (Neves *et al.*, 2012) e os cinco minutos finais do registro (Task Force, 1996). Enquanto o primeiro tem por característica a análise subjetiva do avaliador para selecionar um conjunto de dados específico, o segundo seleciona os últimos cinco minutos de registro independente da variabilidade exibida. Também não encontramos na literatura estudos que comparassem estes dois métodos de seleção.

## 2.2 ESTENOSE AÓRTICA

Estenose aórtica (EAo) é uma doença valvar caracterizada pela obstrução parcial da via de saída do ventrículo esquerdo (VE), causando aumento no gradiente pressórico entre o VE e a raiz aórtica (Cary e Pearce, 2013). Independente da causa etiológica (congenita, reumática ou aterosclerótica), a via final deste processo é a calcificação do anel com progressiva redução da área valvar (Carabello, 2013). Esta alteração dificulta o aporte sanguíneo adequado ou somente o faz com a elevação da pressão diastólica, ocasionando a

hipertrofia do VE (Tarasoutchi *et al.*, 2011; Kemp e Conte, 2012). Além disso, o prolongamento da sístole e o encurtamento da diástole, associados à maior demanda energética, podem causar isquemia com disfunção ventricular adicional (Carabello, 2013; Cary e Pearce, 2013).

Poucos estudos investigaram a incidência desta valvopatia na população adulta (Osnabrugge *et al.*, 2013). Recentemente, um grupo escandinavo investigou a incidência desta doença em uma coorte de 3.273 indivíduos (Eveborn *et al.*, 2013) e mostrou que a EAo atinge aproximadamente 1% dos sujeitos com idade entre 50-59 e 60-69 anos, enquanto os grupos de 70-79 e 80-89 anos, apresentam aproximadamente 4% e 10% de casos, respectivamente. De forma complementar, Iung *et al.* (2003) citam que a EAo é a doença valvar mais frequente na população adulta, compreendendo 34% dos casos, e responsável por mais de 22 mil óbitos por ano nos Estados Unidos (Patel *et al.*, 2014). Em concordância com estes achados, o *Cardiovascular Health Study* relata que 2% dos idosos com idade superior a 65 anos desenvolvem EAo e na faixa etária acima de 85 anos este percentual fica próximo a 4% (Cary e Pearce, 2013).

Elucidando esta questão, Osnabrugge *et al.* (2013) publicaram uma meta-análise que investigou a prevalência da EAo em idosos com idade superior a 75 anos. Foram identificados sete estudos, totalizando 9.723 sujeitos. Os autores observaram que aproximadamente 3% desta população apresentava EAo grave. No Brasil não existem estudos que forneçam estas informações. Segundo dados do IBGE (2016), atualmente 12% da população brasileira é composta por indivíduos acima dos 60 anos. Se considerarmos que destes, cerca de 4% desenvolverão EAo degenerativa, é plausível projetar um cenário nacional com mais de 900 mil casos desta valvopatia, tornando-a um problema público da saúde (United Nations, 2015).

Normalmente, os sintomas desta doença valvar se tornam proeminentes a partir da 5ª ou 6ª década de vida em decorrência de alterações compensatórias no músculo cardíaco (Tarasoutchi *et al.*, 2011; Nishimura *et al.*, 2014). No início, a disfunção diastólica se manifesta como dispneia em esforços intensos e pode ser confundida com mau condicionamento físico. No entanto, a limitação imposta ao incremento do débito cardíaco, causada pela menor área valvar, passa a causar angina em atividades básicas da vida diária. À medida que a doença evolui, há relatos de dispneia, angina (por isquemia ou coronariopatia associada), síncope (por hipoperfusão cerebral gerada por arritmia ou vasodilatação sem aumento do débito cardíaco), sensação de fraqueza e queda na qualidade de vida (Carabello,

2013). A sobrevivência destes pacientes é, em média, de dois a três anos após a doença se tornar sintomática (Ross e Braunwald, 1968; Otto, 2000; Nishimura *et al.*, 2014).

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Valvopatias, o ecocardiograma é considerado o padrão ouro para o diagnóstico de EAo, fornecendo informações relevantes da anatomia e da função hemodinâmica (Tarasoutchi *et al.*, 2011). Os dados de interesse incluem a dimensão das câmaras cardíacas, a massa e a função do VE, a morfologia do anel, a velocidade de ejeção do fluxo de saída, os gradientes de pressão transvalvar e a área valvar efetiva. À medida que o nível de obstrução aumenta, há um incremento concomitante na velocidade de ejeção e nos gradientes de pressão, permitindo que EAo seja classificada em diferentes níveis de gravidade: leve, moderada e grave (Zamorano *et al.*, 2011). A Tabela 4 descreve os critérios de classificação da gravidade desta doença valvar.

**Tabela 4.** Critérios de classificação para gravidade da estenose aórtica

	Leve	Moderada	Grave
Velocidade do jato (m/s)	< 3	3 - 4	> 4
Gradiente médio (mmHg)	< 25	25 - 40	> 40
Área valvar (cm <sup>2</sup> )	> 1,5	0,8 - 1,5	< 0,8
Área valvar indexada (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )			< 0,6

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Valvopatias (Tarasoutchi *et al.*, 2011).

Durante a fase assintomática, o tratamento desta valvopatia é focado na prevenção primária da doença coronária, visando à manutenção do ritmo sinusal e o controle da pressão arterial (Pereira *et al.*, 2013). O reparo da valva é indicado para casos sintomáticos ou com fração de ejeção inferior a 50% (Nishimura *et al.*, 2014), sendo a substituição cirúrgica da valva aórtica (sAVR) o procedimento recomendado para pacientes sintomáticos (Carabello e Paulus, 2009). No entanto, uma parcela considerável destes pacientes apresenta idade avançada, toracotomia prévia, aorta gravemente calcificada, disfunção grave do VE e/ou outras comorbidades que elevam o risco cirúrgico, tornando a sAVR contraindicada (Richardson *et al.*, 2013). Para estes casos, o implante transcater de valva aórtica (TAVI) tem sido apontado como uma alternativa segura e eficaz (Leon *et al.*, 2010).

A sAVR consiste na remoção cirúrgica da valva danificada, substituindo-a por uma prótese biológica ou metálica (Carabello e Paulus, 2009). Independente do material

utilizado, Holmes *et al.* (2012) citam que este procedimento é extremamente invasivo, pois exige que os pacientes sejam submetidos à toracotomia (abertura do tórax) e à circulação extracorpórea (CEC), as quais, reconhecidamente, apresentam relação com complicações pós-intervenção. Os índices de mortalidade neste tipo de cirurgia chegam próximos a 6% dependendo da faixa etária dos pacientes (Leon *et al.*, 2010). De acordo com alguns dados nacionais, cerca de 17% das cirurgias cardiovasculares de alta complexidade realizadas no Sistema Único de Saúde são de troca valvar, tornando-a a segunda mais realizada (Ribeiro *et al.*, 2013).

No TAVI, que é uma opção terapêutica para pacientes com alto risco ou risco cirúrgico proibitivo (Leon *et al.*, 2010; Reynolds *et al.*, 2012), a prótese é inserida dentro de um *stent*, transportada e liberada na valva estenosada por meio de uma abordagem transapical (pequena incisão no tórax) ou por acesso transfemoral (Holmes *et al.*, 2012). Nenhuma destas técnicas necessita da toracotomia, tornando o procedimento menos invasivo. Em relação a estes procedimentos, Pettet *et al.* (2014) mencionam que a abordagem transfemoral parece propiciar menos complicações pulmonares que a abordagem transapical, e este fato, estaria relacionado ao afastamento das costelas e a maior probabilidade de lesão nos nervos intercostais. Ainda assim, Sakic *et al.* (2015) mencionam que o TAVI diminui o risco de complicações em virtude do menor tempo de procedimento, proporcionando uma recuperação mais rápida com menor tempo de internação.

O PARTNER trial foi a primeira grande coorte que comparou a sAVR com o TAVI em pacientes com risco cirúrgico elevado (PARTNER coorte A). Este estudo demonstrou que a mortalidade em ambos os procedimentos é de aproximadamente 35%. Adicionalmente, o mesmo grupo demonstrou que pacientes ineligíveis para cirurgia em virtude do risco cirúrgico proibitivo (PARTNER coorte B) e, submetidos ao TAVI, tinham mortalidade inferior aos pacientes do tratamento conservador. Os autores observaram mortalidade sustentada em três anos de 54% nos pacientes submetidos ao TAVI e 81% nos que permaneceram no tratamento conservador. Deste modo, o PARTNER demonstrou de forma consistente que o TAVI pode apresentar resultados superiores ao tratamento conservador em pacientes com EAo grave sintomática inoperável, e desfechos similares à sAVR em pacientes com alto risco cirúrgico (Reynolds *et al.*, 2012; Green *et al.*, 2013).

A decisão sobre a conduta indicada é definida por uma equipe multidisciplinar especializada (*Heart Team*) que considera, entre outras variáveis, algumas medidas anatômicas e hemodinâmicas que interferem na função cardíaca (Tarasoutchi *et al.*, 2011). Outro importante critério usado pelo *Heart Team* na definição do procedimento médico é o

escore de risco cirúrgico. Entre os mais usados atualmente, destaca-se o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE), desenvolvido para prever a mortalidade de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (Roques *et al.*, 1999). Embora sua capacidade de discriminação varie de moderada a adequada, sua aplicabilidade em prever outros fatores de risco como, por exemplo, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) (Nilsson, 2009) e suscetibilidade às complicações pós-intervenção (Toumpoulis *et al.*, 2005), tem se mostrado satisfatória.

Independente da conduta médica, Beccaria *et al.* (2015) elucidam que as cirurgias cardiovasculares apresentam maior susceptibilidade a complicações pós-intervenção devido ao tempo prolongado de ventilação mecânica (VM) e circulação extracorpórea. Destacam-se, entre as complicações pós-intervenção, a fibrilação atrial, a inflamação no sítio cirúrgico (sepsis), o bloqueio átrio ventricular total (BAVT) e a congestão pulmonar (Laizo *et al.*, 2010; Soares *et al.*, 2011). Independente da complicação apresentada, o risco de óbito perioperatório tende a aumentar. Ainda assim, os autores mencionam que a incidência destas complicações difere de cirurgia para cirurgia.

Neste sentido, Thyregod *et al.* (2015) afirmam que pacientes submetidos à sAVR apresentam, com maior frequência, complicações ligadas a sangramentos, insuficiência renal e fibrilação atrial. No entanto, quando realizada em conjunto com a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), a incidência destas complicações aumenta (Vahanian *et al.*, 2012). Por outro lado, as complicações subsequentes ao TAVI que ocorrem com maior frequência são: infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), regurgitação da prótese e distúrbios de condução que aumentam a necessidade de marca-passo (Tarasoutchi *et al.*, 2011; Vahanian *et al.*, 2012; Thyregod *et al.*, 2015).

### 2.3 MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA

Embora seja consenso a relação entre VFC e mortalidade cardiovascular (Thayer *et al.*, 2010), poucos estudos investigaram o comportamento desta variável em pacientes com EAo. Em trabalho pioneiro, Jung *et al.* (1997) examinaram a associação de alguns índices no domínio do tempo com variáveis ecocardiográficas, além da influência do procedimento (sAVR) na função autonômica de 36 sujeitos ( $62 \pm 11$  anos; 23 homens e 13 mulheres). Para calcular os índices relacionados à influência vagal (RMSSD) e à ativação total do SNA (SDNN) foram utilizados registros de longa duração. Os autores observaram que indivíduos



submetidos à sAVR apresentavam menor ativação total do SNA (SDNN  $102 \pm 30$  vs  $61 \pm 23$  ms;  $p < 0,001$ ) uma semana após o procedimento, sem que houvesse alteração no tônus vagal (RMSSD  $30 \pm 19$  vs  $27 \pm 23$  ms). Além disso, mencionaram que esta redução poderia se associar à alta taxa de mortalidade vista neste procedimento. Não houve associações entre SDNN e RMSSD com fração de ejeção do ventrículo esquerdo, gradiente de pressão transvalvar e massa do VE. Deste modo, Jung *et al.* (1997) concluíram que a sAVR exerce uma influência negativa na modulação do SNA, podendo perdurar por no mínimo uma semana. No entanto, parâmetros hemodinamicos e ecocardiográficos parecem não intervir nos índices de VFC.

Uma década após a publicação deste estudo, Valência *et al.* (2008) investigaram a complexidade de sinais biológicos na regulação do sistema cardiovascular. Foram avaliados 148 indivíduos com EAo ( $61 \pm 10$  anos; 86 homens e 62 mulheres) e 65 voluntários saudáveis ( $38 \pm 12$  anos; 42 homens e 23 mulheres) usando um registro de ECG por 24h. Os dados foram estratificados por grupo (EAo vs saudável) e turno (manhã vs noite). Observou-se que sujeitos com EAo apresentavam valores de SampEn inferiores aos de seus pares saudáveis durante o dia, mas sem diferença a noite. Quando os valores de SampEn do grupo EAo foram comparados em relação aos turnos (manhã vs noite), não houve diferença entre eles. Considerando estes achados, Valência *et al.* (2008) atribuíram a menor complexidade do sinal exibida pelos indivíduos com EAo à pior função cardiovascular, sugerindo ser possível utilizar este parâmetro para discriminar sujeitos saudáveis dos acometidos por esta valvopatia.

Com o desenvolvimento de novas intervenções, Retzlaff *et al.* (2011) averiguaram a influência do TAVI na função autonômica de pacientes submetidos ao procedimento de correção. A hipótese inicial considerava que o sistema cardiovascular destes sujeitos sofreria menos alterações do que as proporcionadas pela sAVR. Para testar tal suposição, avaliaram 58 pacientes encaminhados para correção valvar (TAVI = 24; sAVR = 34). O grupo submetido ao TAVI exibiu idade mais avançada ( $80 \pm 7$  vs  $65 \pm 14$  anos;  $p < 0,001$ ), maior prevalência de comorbidades (79 vs 35%;  $p < 0,01$ ) e menor tempo no bloco cirúrgico ( $102 \pm 35$  vs  $237 \pm 76$  min;  $p < 0,001$ ).

A coleta dos dados foi realizada 24h antes, 24h e sete dias após o procedimento. No entanto, diferentemente dos estudos supracitados utilizou-se registros de curta duração (30 minutos) para calcular os índices de VFC. Ao longo da pesquisa, os autores observaram que pacientes submetidos à sAVR apresentavam menor ativação do SNA 24h e sete dias após a intervenção (SDNN  $30 \pm 12$  vs  $23 \pm 12$  vs  $27 \pm 26$  ms;  $p < 0,05$ ), além de menor complexidade das séries temporais (Entropia de Shannon  $1,7 \pm 0,4$  vs  $1,3 \pm 0,5$  vs  $1,3 \pm 0,6$ ;  $p < 0,01$ ) quando

comparados à coleta 24h antes do procedimento. Por outro lado, pacientes submetidos ao TAVI não apresentavam tais alterações (SDNN  $28 \pm 11$  vs  $32 \pm 14$  vs  $28 \pm 13$  ms; Entropia de Shannon  $1,6 \pm 0,4$  vs  $1,7 \pm 0,4$  vs  $1,7 \pm 0,4$ ). Considerando estes dados, Retzlaff *et al.* (2011) afirmaram que a função autonômica dos pacientes submetidos ao TAVI é preservada. Em contraste, pacientes sAVR exibiram o mesmo fenômeno visto em outras cirurgias de coração aberto. Assim, os autores concluíram que há menos alterações no SNA nos pacientes TAVI, sugerindo que este procedimento é menos nocivo ao organismo.

De forma complementar, Compostella *et al.* (2015) investigaram o impacto de diferentes procedimentos de reparo valvar aórtico na VFC. Foram avaliados 211 pacientes (129 sAVR, 63 TAVI transfemoral e 19 TAVI transapical) encaminhados ao setor de reabilitação cardíaca do *Istituto Codivilla Putti* (Itália). O protocolo foi conduzido duas semanas após a intervenção médica. A VFC foi calculada no domínio do tempo a partir de registros de longa duração (24h) e estratificada por turno (manhã, das 6h às 22h59 e noite, das 23h às 5h59). Basicamente, os sujeitos encaminhados à sAVR tinham valores inferiores de pNN50, RMSSD, SDNN e índice triangular comparado aos pacientes submetidos aos procedimentos menos invasivos (TAVI transfemoral e transapical). Considerando o exposto, Compostella *et al.* (2015) confirmaram a hipótese do estudo, mostrando que a sAVR induz alterações em parâmetros autonômicos, enquanto que os mesmos parâmetros são preservados em procedimentos menos invasivos (TAVI transapical e transfemoral) e, por isso, seriam mais indicados para pacientes frágeis com alto risco cirúrgico.

#### 2.4 JUSTIFICATIVA

Com base no que foi exposto, a literatura envolvendo VFC e EAo ainda é escassa, principalmente no que se refere à análise espectral e métodos não lineares utilizando registros de curta duração. Estes dados podem trazer novas informações à luz da ciência. Acredita-se que pacientes com EAo tenham alterações na VFC em diferentes domínios e, com isso, seria possível utilizar esta ferramenta na prática clínica para auxiliar os profissionais na triagem de pacientes. Além disso, acredita-se que pacientes submetidos ao TAVI tenham pior modulação autonômica devido à pior condição clínica e esses índices apresentem associação com complicações pós-operatórias. Neste sentido, a VFC poderia compor a avaliação pré-operatória para auxiliar o *Heart Team* a definir a conduta mais adequada para cada caso.

Adicionalmente, para que se possa analisar a VFC é preciso inspecionar e limpar o sinal de possíveis erros (artefatos e batimentos ectópicos). Novamente, a literatura não é clara nesta questão, principalmente quando se usa dispositivos de telemetria digital (monitores de pulso). A diversidade metodológica, associada à ausência de estudos que descrevam com detalhamento a aplicação das técnicas de correção, podem confundir leitores e pesquisadores. A partir dessa observação, formulou-se a hipótese que análise da VFC possa gerar índices distintos dependendo da técnica de identificação e correção de artefatos, bem como do método de seleção do trecho a ser analisado, o que pode comprometer sua interpretação e possíveis comparações.

Estas indagações incentivaram a produção de dois estudos. O primeiro, intitulado “*Técnicas de seleção de intervalos RR, identificação e edição de artefatos na análise da variabilidade da frequência cardíaca*”, busca comparar três métodos para identificar artefatos e cinco técnicas para corrigi-los, além de avaliar se dois métodos usados para selecionar os iRR podem levar à análises distintas. O segundo, denominado “*Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com estenose aórtica grave submetidos à correção valvar*”, busca caracterizar a VFC de pacientes com EAo antes do procedimento de correção, comparando a modulação autonômica dos pacientes indicados à sAVR e TAVI. Além de testar sua associação com complicações pós-intervenção.

### 3 REFERÊNCIAS DA CONTEXTUALIZAÇÃO

- ACHARYA, U. R. et al. Linear and nonlinear analysis of normal and CAD-affected heart rate signals. **Comput Methods Programs Biomed**, v. 113, n. 1, p. 55-68, 2014.
- BECCARIA, L. M. et al. Complicações pós-intervenção em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca em hospital de ensino. **Arq Ciênc Saúde**, v. 22, n. 3, p. 37-44, 2015.
- BOLEA, J. et al. Non-linear HRV indices under autonomic nervous system blockade. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2014, p. 3252-5, 2014.
- CARABELLO, B. A. Introduction to aortic stenosis. **Circ Res**, v. 113, n. 2, p. 179-185, 2013.
- CARABELLO, B. A.; PAULUS, W. J. Aortic stenosis. **Lancet**, v. 373, n. 9667, p. 956-66, 2009.
- CARY, T.; PEARCE, J. Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients. **Crit Care Nurse**, v. 33, n. 2, p. 58-72, 2013.
- CHRISTOU, N.; DINOV, I. D. Confidence interval based parameter estimation: a new SOCR applet and activity. **PLoS One**, v. 6, n. 5, p. e19178, 2011.
- COMPOSTELLA, L. et al. Impact of type of intervention for aortic valve replacement on heart rate variability. **Int J Cardiol**, v. 197, p. 11-5, 2015.
- EVEBORN, G. W. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. **Heart**, v. 99, n. 6, p. 396-400, 2013.
- GODOY, M. F. et al. Gravidade da cardiopatia congênita e nível de redução da variabilidade da frequência cardíaca. **Arq Bras Ciênc Saúde**, v. 37, n. 1, p. 19-22, 2012.
- GODOY, M.; TAKAKURA, I.; CORREA, P. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Arq Ciênc Saúde**, v. 12, n. 4, p. 167-71, 2005.
- GREEN, P. et al. Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER trial). **Am J Cardiol**, v. 112, n. 5, p. 700-6, 2013.
- HOLMES, D. R. et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. **JACC**, v. 59, n. 13, p. 1200-1254, 2012.
- HUIKURI, H. V. et al. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? **JACC**, v. 34, n. 7, p. 1878-83, 1999.
- HUIKURI, H. V. et al. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 101, n. 1, p. 47-53, 2000.

HUIKURI, H. V. et al. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. **Philos Trans A Math Phys Eng Sci**, v. 367, n. 1892, p. 1223-38, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da população do Brasil por sexo e idade 1980-2030**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>> Acesso: 28 julho de 2016.

IUNG, B. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. **Eur Heart J**, v. 24, n. 13, p. 1231-43, 2003.

JUNG, J. et al. Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. **Clin Cardiol**, v. 20, n. 4, p. 341-4, 1997.

KEMP, C.; CONTE, J. The pathophysiology of heart failure. **Cardiovasc Pathol**, v. 21, n. 5, p. 365-71, 2012.

KINGSLEY, M.; LEWIS, M. J.; MARSON, R. E. Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. **Int J Sports Med**, v. 26, n. 1, p. 39-44, 2005.

KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 59, n. 4, p. 256-62, 1987.

KUNZ, V. C. et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. **Braz J Med Biol Res**, v. 45, n. 5, p. 450-8, 2012.

LAIZO, A.; DELGADO, F. ; ROCHA, G. M. Complicações que aumentam o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva na cirurgia cardíaca. **Braz J Cardiovasc Surg**, v. 25, n. 2, p. 166-171, 2010.

LAKUSIC, N. et al. Heart rate variability in patients after cardiac valve surgery. **Open Medicine**, v. 3, n. 1, p. 65-70, 2008.

LEON, M. B. et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. **N Engl J Med**, v. 363, n. 17, p. 1597-607, 2010.

LOIMAALA, A. et al. Accuracy of a novel real-time microprocessor QRS detector for heart rate variability assessment. **Clin Physiol**, v. 19, n. 1, p. 84-8, 1999.

LOPES, P. et al. Aplicabilidade clínica da variabilidade da frequência cardíaca. **Rev Neurocienc**, v. 21, n. 04, p. 600-603, 2014.

MALIK, M. et al. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods. **Med Biol Eng Comput**, v. 27, n. 6, p. 603-11, 1989.

NAKAMURA, F. Y. et al. Ultra-short-term heart rate variability is sensitive to training effects in team sports players. **J Sports Sci Med**, v. 14, n. 3, p. 602-5, 2015.

UNITED NATIONS. **World Population Ageing 2015**. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York. 2015

NILSSON, U. The effect of music intervention in stress response to cardiac surgery in a randomized clinical trial. **Heart Lung**, v. 38, n. 3, p. 201-207, 2009.

NISHIMURA, R. A. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v. 148, n. 1, p. e1-e132, 2014.

OSNABRUGGE, R. L. J. et al. Aortic stenosis in the elderly disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. **JACC**, v. 62, n. 11, p. 1002-1012, 2013.

OTTO, C. M. Timing of aortic valve surgery. **Heart**, v. 84, n. 2, p. 211-8, 2000.

OWEIS, R.; AL-TABBAA, B. QRS detection and heart rate variability analysis: a survey. **Biomed Science Eng**, v. 2, n. 1, p. 13-34, 2014.

PATEL, D. K. et al. Racial differences in the prevalence of severe aortic stenosis. **J Am Heart Assoc**, v. 3, n. 3, p. e000879, 2014.

PEREIRA, E. et al. What has changed in surgical treatment of severe aortic stenosis with the advent of percutaneous intervention? **Rev Port Cardiol**, v. 32, n. 10, p. 749-56, 2013.

PETTET, J. K. et al. Comparison of pulmonary complications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation versus open aortic valve replacement. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v. 28, n. 3, p. 497-501, 2014.

PORTO, L. G.; JUNQUEIRA, L. F., JR. Comparison of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram. **Pacing Clin Electrophysiol**, v. 32, n. 1, p. 43-51, 2009.

PÓVOA, R.; SOUZA, D. Análise crítica do eletrocardiograma e do ecocardiograma na detecção da hipertrofia ventricular esquerda. **Rev Bras Hipertens**, v. 15, n. 2, p. 81-89, 2008.

RETZLAFF, B. et al. Preserved autonomic regulation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a prospective, comparative study. **Biomed Tech (Berl)**, v. 56, n. 4, p. 185-93, 2011.

REYNOLDS, M. R. et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with standard care among inoperable patients with severe aortic stenosis: results from the placement of aortic transcatheter valves (PARTNER) trial (Cohort B). **Circulation**, v. 125, n. 9, p. 1102-9, 2012.

RIBEIRO, F. et al. Long term follow up of patients undergoing valvular cardiac surgery. **Rev Bras Cardiol**, v. 26, n. 2, p. 112-119, 2013.

RICHARDSON, M. et al. Prediction of in-hospital death following aortic valve replacement: a new accurate model. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 43, n. 4, p. 704-8, 2013.

ROQUES, F. et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 15, n. 6, p. 816-22, 1999.

ROSS, J.; BRAUNWALD, E. Aortic stenosis. **Circulation**, v. 38, n. 1 Suppl, p. 61-7, 1968.

RUMENIG, E. et al. Cinética e variabilidade da frequência cardíaca mediante exercício físico predominantemente aeróbio: influência da intensidade e do tempo de análise. **Rev Bras Educ Fís Esp**, v. 21, n. 3, p. 205-18, 2007.

SAKIC, A. et al. **Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients older than 75 years: a propensity-matched analysis in a non-diagnosis-related-group-based reimbursement system.** Innovations: technology and techniques in cardiothoracic and vascular surgery. DAMIANO JR, R. Berlin: Wolters Kluwer. 10: S80 p. 2015.

SOARES, G. M. et al. Prevalência das principais complicações pós-intervenção em cirurgias cardíacas. **Rev Bras Cardiol**, v. 24, n. 3, p. 139-146, 2011.

TARASOUTCHI, F. et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 5 suppl 1, p. 1-67, 2011.

TARKIAINEN, T. H. et al. Comparison of methods for editing of ectopic beats in measurements of short-term non-linear heart rate dynamics. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 27, n. 2, p. 126-33, 2007.

TARVAINEN, M. P. et al. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. **Comput Methods Programs Biomed**, v. 113, n. 1, p. 210-20, 2014.

TASK FORCE. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **Eur Heart J**, v. 17, n. 3, p. 354-81, 1996.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int J Cardiol**, v. 141, n. 2, p. 122-31, 2010.

THYREGOD, H. et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. **JACC**, v. 65, n. 20, p. 2184-2194, 2015.

TOUMPOULIS, I. K. et al. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 27, n. 1, p. 128-33, 2005.

VAHANIAN, A. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). **Eur Heart J**, v. 33, n. 19, p. 2451-2496, 2012.

VALENCIA, J. F. et al. Multiscale sample entropy in heart rate variability of aortic stenosis patients. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2008, p. 2000-3, 2008.

WEIPPERT, M. et al. Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. **Eur J Appl Physiol**, v. 109, n. 4, p. 779-86, 2010.

WESSEL, N. et al. Nonlinear methods of cardiovascular physics and their clinical applicability. **Int J Bifurcation Chaos**, v. 17, n. 10, p. 3325-3371, 2007.

ZAMORANO, J. L. et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. **Eur J Echocardiogr**, v. 12, n. 8, p. 557-84, 2011.



## **4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA**

**4.1 ARTIGO 1**

(versão em português)

**TÉCNICAS DE SELEÇÃO DE INTERVALOS RR, IDENTIFICAÇÃO E EDIÇÃO DE ARTEFATOS NA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Ribeiro GS, Dal Lago P, Deresz LF, Melo RD, Neves VR, Karsten M

Manuscrito em processo de submissão à *Revista Brasileira de Fisioterapia*

## **TÉCNICAS DE SELEÇÃO DE INTERVALOS RR, IDENTIFICAÇÃO E EDIÇÃO DE ARTEFATOS NA ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Título resumido: Técnicas de seleção e edição de intervalos RR

GUSTAVO DOS SANTOS RIBEIRO<sup>1</sup>, PEDRO DAL LAGO<sup>1,2</sup>, LUÍS FERNANDO DERESZ<sup>3</sup>, ROSANGELA DOMINGUES MELO<sup>1</sup>, VICTOR RIBEIRO NEVES<sup>4</sup>, MARLUS KARSTEN<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Fisioterapia, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Educação Física, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Fisioterapia, Universidade de Pernambuco (UPE), Petrolina, PE, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC, Brasil

### **Correspondência**

Marlus Karsten

Universidade do Estado de Santa Catarina

Centro de Ciência da Saúde e do Esporte

Rua Pascoal Simone, 358

88080-350 – Florianópolis, SC, Brasil

E-mail: [marlus.karsten@udesc.br](mailto:marlus.karsten@udesc.br)

**PONTOS-CHAVE**

- Algoritmos utilizados para identificar artefatos exibem baixa concordância.
- Técnicas de correção não influenciam no conjunto final de intervalos RR.
- Métodos de seleção podem interferir na quantidade e na qualidade dos iRR.
- Independente do método de seleção, não há diferença nos índices de VFC.

## RESUMO

**Introdução:** A oscilação entre batimentos sinusais sucessivos ou intervalos RR (iRR), denominada variabilidade da frequência cardíaca (VFC), é um importante marcador da função autonômica. Alguns dispositivos utilizados para monitorar iRR podem registrar interferências. A literatura reporta diferentes técnicas para identificar e corrigir estes pontos. Busca-se neste estudo comparar três métodos para identificar artefatos e cinco técnicas para corrigi-los, além de avaliar se dois métodos usados para selecionar iRR podem comprometer a análise.

**Métodos:** 28 pacientes com estenose aórtica foram avaliados em repouso (10 minutos) usando cardiofrequencímetro de pulso. Além destes, outros 14 sujeitos fisicamente ativos, pareados por sexo e idade foram avaliados. Valores com diferença superior a 20%, três desvios-padrões ou fora da curva de normalidade (95% IC) foram considerados artefato. Estes pontos foram excluídos e corrigidos por técnicas de interpolação (prévia, adjacente, linear e polinomial). Posteriormente, selecionaram-se os 256 pontos mais estáveis e os cinco minutos finais do registro. Os índices foram calculados no *HRV Analysis Kubios* e analisados no *GraphPAD* ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Observou-se baixa concordância entre os algoritmos de identificação ( $k \leq 0,4$ ). Não houve diferença entre as cinco técnicas de correção ( $p = 0,95$ ). Os métodos de seleção exibiram bases amostrais distintas ( $p < 0,01$ ), sem que houvesse influência nos índices de VFC, exceto entropia aproximada ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** Em registros de curta duração, a VFC parece não ser influenciada por técnicas de correção ou por métodos de seleção. No entanto, os algoritmos de identificação apresentam baixa concordância.

**Descritores:** Sistema cardiovascular. Sistema nervoso autônomo. Complexos ventriculares prematuros. Artefatos. Reprodutibilidade dos testes.

## ABSTRACT

**Background:** The oscillation between successive sinus beats or RR intervals (RRi), known as heart rate variability (HRV), is an important marker of autonomic function. Some devices used to monitor iRR can register interference. The literature reports different techniques to identify and correct these points. The aim of this study was to compare three methods to identify artifacts and five techniques to correct them, and to evaluate if two methods used to select RRi can compromise the analysis. **Methods:** 28 patients with aortic stenosis were assessed at rest (10 minutes) using heart rate monitor. In addition, 14 other physically active subjects, matched for sex and age were assessed. Values greater than 20% difference, three standard deviations or outside the normal values (95% CI) were considered artifact. These points were deleted and corrected by interpolation techniques (previous, adjacent, linear and polynomial). Subsequently, they selected the 256 most stable points and the final five minutes of the record. The HRV was calculated in HRV Analysis Kubios and analyzed in GraphPAD ( $p < 0.05$ ). **Results:** There was a low agreement between algorithms identification ( $k \leq 0.4$ ). There was no difference among the five correction techniques ( $p = 0.95$ ). The selection methods exhibited distinct sample basis ( $p < 0.01$ ), with no effect on HRV, except approximate entropy ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** In short-term, HRV appears to be influenced by correction techniques or selection methods. However, the identification algorithms have a low agreement.

**Keywords:** Cardiovascular system. Autonomic nervous system. Ventricular Premature Complexes. Artifacts. Reproducibility of results.

## INTRODUÇÃO

A oscilação entre batimentos sinusais sucessivos, caracterizada no eletrocardiograma (ECG) pelo tempo entre duas ondas R consecutivas ou intervalos RR (iRR), é denominada variabilidade da frequência cardíaca (VFC)<sup>1</sup>. Sua análise permite investigar a atuação do sistema nervoso autônomo (SNA) na atividade cronotrópica do coração, sendo que diferentes índices matemáticos (domínio do tempo), espectrais (domínio da frequência) e geométricos (plotagem de Poincaré) podem prever a integridade simpatovagal<sup>1</sup>. O método tradicional de avaliação utiliza um ECG para registrar os impulsos elétricos gerados no miocárdio<sup>2</sup>. Ocasionalmente, podem ocorrer interferências devido à influência do campo eletromagnético (artefato), à sobreposição de ondas R (batimentos ectópicos) ou até mesmo à perda de sinal<sup>2-4</sup>. No entanto, é possível inspecionar os dados visualmente para, caso necessário, corrigi-los antes de serem analisados<sup>1-4</sup>.

Os cardiofrequencímetros de pulso surgiram como alternativa para monitorar a frequência cardíaca<sup>5</sup>. Estes dispositivos foram desenvolvidos com base no sistema de telemetria digital e, por meio de seus microprocessadores, conseguem detectar em tempo real o complexo QRS permitindo identificar e quantificar o tempo entre cada ciclo cardíaco<sup>3, 6</sup>. Além disso, alguns modelos registram os iRR e oferecem a opção de exportar os dados para posterior análise<sup>5, 7</sup>. Embora estes dispositivos sejam validados frente ao padrão ouro<sup>5, 7</sup>, eles não permitem a visualização do sinal eletrocardiográfico, o que pode limitar seu emprego na prática clínica.

Segundo o Task Force<sup>1</sup>, independente do equipamento utilizado, é preciso identificar e substituir os pontos duvidosos para minimizar possíveis interferências que possam comprometer a análise da VFC<sup>8, 9</sup>. Assim, alguns métodos foram desenvolvidos com esse propósito. Malik *et al.*<sup>10</sup> sugeriram que iRR com diferença superior a 20% fossem considerados artefato ou batimento ectópico, enquanto que para Loimaala *et al.*<sup>3</sup> esta limítrofe poderia ser ampliada até 30% ou 500 ms. Por outro lado, Rumenig *et al.*<sup>11</sup> usaram três desvios-padrões como limítrofe para determinar estes locais. Existem ainda outras opções para detectar pontos duvidosos, como a estimativa de um intervalo de confiança (IC) em torno da média<sup>12</sup>.

Além disso, diversas técnicas foram propostas para corrigir as interferências, como: (1) exclusão do valor identificado<sup>13</sup>, (2) substituição pela média de intervalos prévios<sup>14</sup>, (3) substituição pela média de intervalos adjacentes<sup>15</sup>, (4) substituição por interpolação linear<sup>16</sup> e (5) substituição por interpolação polinomial<sup>17</sup>. Por fim, a análise dos dados pode sofrer influência do método de seleção dos iRR. Em registros de curta duração, dois métodos têm

sido frequentemente utilizados: a seleção dos 256 pontos de maior estabilidade<sup>18</sup> e os cinco minutos finais do registro<sup>1</sup>.

Considerando o exposto, percebe-se a diversidade metodológica disponível para processar os dados antes de serem analisados, sem uma indicação clara de quais técnicas são mais adequadas para identificar e corrigir estas interferências, bem como para selecionar o trecho a ser analisado. A partir dessa observação, formula-se a hipótese que análise da VFC possa gerar índices distintos dependendo da técnica de identificação e correção de artefatos, bem como do método de seleção do trecho a ser analisado, o que pode comprometer sua interpretação. Assim, buscou-se comparar três métodos de identificação e cinco técnicas de correção de artefatos em registros de curta duração captados por um cardiofrequencímetro de pulso, além de confrontar dois métodos de seleção dos iRR.

## **Metodologia**

O presente estudo transversal avaliou 30 pacientes com diagnóstico de estenose aórtica grave encaminhados ao Complexo Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os sujeitos foram selecionados de modo consecutivo antes de serem submetidos ao procedimento de correção valvar. As avaliações foram realizadas entre março de 2015 e fevereiro de 2016. Os critérios de inclusão preconizavam a seleção de sujeitos com idade superior a 18 anos, diagnóstico de EAo grave e indicação ao reparo da valva por sAVR ou TAVI. Os critérios de exclusão incluíam a presença de procedimento de reconstrução da valva aórtica (plastia) e/ou valvopatias que não caracterizassem EAo degenerativa. Além destes, foram avaliados outros 14 sujeitos fisicamente ativos, pareados por sexo e idade. A amostra foi selecionada de modo consecutivo entre março de 2015 e junho de 2016. Esta pesquisa foi previamente aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (999.904/2015), respeitando a declaração de Helsinque e a resolução 466/2012. Todos os sujeitos estavam cientes dos procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. A Figura 1 ilustra o processo de alocação dos participantes.

\*\*\* INSERIR FIGURA 1 \*\*\*

Os dados referentes à massa corporal e estatura foram mensurados em uma balança mecânica com estadiômetro acoplado (WELMY<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil) e posteriormente usados para calcular o índice de massa corporal (IMC). O nível de atividade física do grupo ativo foi estimado aplicando o Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire. A frequência cardíaca



foi registrada batimento a batimento utilizando um cardiofrequencímetro de pulso (Polar RS800cx<sup>®</sup>, Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia), de acordo com as recomendações do Task Force<sup>1</sup>. Em síntese, os pacientes permaneceram em repouso na posição supina por cinco minutos visando estabilizar as variáveis hemodinâmicas. Nos 10 minutos subsequentes os iRR foram registrados. Neste período, solicitamos aos pacientes que evitassem falar, gesticular e dormir<sup>18, 19</sup>. A frequência respiratória foi monitorada durante todo o procedimento. Os dados captados foram transferidos ao *software Polar ProTrainer 5* via interface IrDA USB 2 (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) e convertidos em texto para inspeção visual em planilha eletrônica (Excel 2010, Microsoft Office, USA). Os registros foram submetidos à diferentes técnicas de identificação e correção dos pontos duvidosos e também a dois métodos de seleção dos iRR. Os arquivos finais foram exportados ao *software HRV Analysis Kubios 2.2* (University of Eastern Finland, Kuopio, Finlândia) para cálculo dos índices da VFC<sup>17</sup>.

Os artefatos e batimentos ectópicos foram identificados por três algoritmos: (1) aceitando até três desvios-padrões entre iRR adjacentes<sup>11</sup>; (2) recusando dados com diferença superior a 20% do valor adjacente<sup>10</sup>; e (3) usando média e desvio-padrão para criar um intervalo que envolvesse, com 95% de confiança, os iRR normais<sup>12</sup>, ou seja,  $IC = \text{média} \pm 1,96 \times (\text{desvio-padrão} \div \text{raiz de } n)$ . Esta última técnica não foi desenvolvida *a priori* para análise da VFC, porém o seu sólido embasamento sustenta sua aplicabilidade nesta área.

Para correção dos pontos duvidosos foram aplicadas cinco técnicas<sup>13-17</sup>: (1) deleção (DEL): consiste em apagar o artefato visualizado; (2) interpolação de dados prévios (PRV): incide na substituição do artefato pela média de três iRR anteriores e válidos; (3) interpolação de dados adjacentes (ADJ): substitui o ruído pela média entre o primeiro valor prévio válido e o primeiro valor sucessor válido; (4) interpolação linear (LIN): utiliza a função linear de primeiro grau para estimar o valor dentro de um intervalo descontínuo; e (5) interpolação polinomial (POL): substitui o artefato por valor estimado em uma curva suavizada. As funções linear (4) e polinomial (5) foram calculadas usando a extensão *SRS1 Cubic Spline for Excel* versão 2.5.1.0 (SRS1 Software, Boston, USA).

Para análise da VFC foram selecionadas duas bases amostrais, ambas descritas e aceitas na literatura e com ampla utilização no meio científico. A primeira base amostral é composta pelos 256 pontos de maior estabilidade ao longo do sinal<sup>18</sup>, enquanto a segunda contem os cinco minutos finais da gravação<sup>1</sup>. Enquanto a seleção dos 256 pontos depende subjetividade do avaliador, a seleção dos minutos finais, devido a maior instabilidade do período inicial do registro<sup>20</sup>, não é avaliador-dependente, sendo o procedimento recomendado pelo Task Force<sup>1</sup>.

A VFC foi analisada por métodos lineares e não lineares<sup>1</sup>. No domínio do tempo, os índices selecionados foram a média (iRR médio) e o desvio padrão (SDNN) de todos os iRR, a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR sucessivos (RMSSD) e a porcentagem de iRR superiores a 50 milissegundos (pNN50). Além destes, dois índices geométricos foram estimados: a largura da base do histograma dos iRR (TINN) e a fração do somatório de todos os iRR pela altura do histograma (Triangular index). Na análise espectral foram investigadas as bandas de baixa (BF) e alta frequência (AF), bem como a razão entre as duas bandas (BF/AF). Em relação aos métodos não lineares, foram avaliados os índices quantitativos da plotagem de Poincaré, representados pelos eixos transversal (SD1) e longitudinal (SD2) da elipse, a dinâmica da frequência cardíaca em sequências de curto (DFA  $\alpha_1$ ) e longo prazo (DFA  $\alpha_2$ ), e a regularidade entre séries temporais, denominada entropia aproximada (ApEn) e entropia amostral (SampEn). Enquanto alguns índices refletem a influência vagal (RMSSD, pNN50, AF, SD1 e ApEn), outros têm por característica a predominância simpática (BF), a influência respiratória (DFA  $\alpha_1$ ) ou a variabilidade de ativação do SNA (SDNN e SD2)<sup>1, 17, 21</sup>.

### **Análise estatística**

Os dados foram analisados no *software* GraphPAD Prism 5.01 (GraphPad Software Inc, San Diego, USA). O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi aplicado para verificar a distribuição dos dados. A concordância entre os métodos de identificação foi avaliada pelo índice *Kappa*. Posteriormente, os batimentos duvidosos e as técnicas de correção foram analisados pelo teste *Kruskal-Wallis* com o *post-hoc* de *Dunn*, enquanto os métodos de seleção dos iRR e os índices de VFC foram analisados pelo teste *Mann-Whitney*. Os dados são expressos em média e desvio-padrão (dados paramétricos) ou mediana e amplitude interquartil (dados não paramétricos). O teste exato de Fisher foi usado para análise das proporções entre os grupos. Todas as análises foram realizadas com 95% de confiança, sendo significativo  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

A amostra foi composta predominantemente por pacientes idosos com alto risco cirúrgico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (FEVE  $\geq 50\%$ ). Aproximadamente 86% dos pacientes eram hipertensos, 36% diabéticos, 29% sofriam de insuficiência renal e 22% de doença pulmonar obstrutiva crônica. Adicionalmente, 65% do grupo EAo usava medicamentos para controlar a frequência cardíaca. O grupo fisicamente ativo, pareado por sexo e idade, apresentou menor prevalência de hipertensão arterial ( $p <$

0,01), insuficiência renal ( $p < 0,05$ ) e uso de drogas beta-bloqueadoras ( $p < 0,05$ ), além de apresentar menor índice de massa corporal ( $p < 0,01$ ). As demais características foram semelhantes entre os grupos EAo e fisicamente ativo (Tabela 1).

\*\*\* INSERIR TABELA 1 \*\*\*

A análise de concordância mostrou que a metodologia descrita por Malik *et al.*<sup>10</sup>, que utiliza um valor percentual fixo (20%) para discriminar ruídos, obteve concordância fraca ( $k = 0,39$ ) com a técnica citada por Rumenig *et al.*<sup>11</sup>, que utiliza três desvios padrões como limítrofe. Além disso, a reprodutibilidade delas frente à técnica que aplica o IC95%, proposto por Christou e Dinov<sup>12</sup>, foi ainda menor (3DP,  $k = 0,19$ ; 20%,  $k = 0,14$ ). A técnica do IC95% identificou um número maior de artefatos e batimentos ectópicos do que as outras (IC95%:  $32 \pm 55$ , 20%:  $0 \pm 168$  e 3DP:  $3 \pm 37$  pontos;  $p < 0,01$ ). Corroborando com estes achados, o grupo fisicamente ativo apresentou baixa concordância entre o IC95% e as demais técnicas (3DP,  $k = 0,20$ ; 20%,  $k = 0,17$ ) e concordância moderada entre 3DP e 20% ( $k = 0,47$ ). De modo semelhante ao grupo EAo, o IC95% identificou um número maior de pontos duvidosos que as técnicas 3DP e 20% (respectivamente  $26 \pm 14$ ,  $9 \pm 15$  e  $24 \pm 61$  pontos;  $p < 0,01$ ).

Posteriormente, as cinco técnicas reportadas para corrigir artefatos e batimentos ectópicos foram comparadas usando o conjunto de iRR previamente analisado pela técnica IC95%. Optou-se por este conjunto de dados, pois a técnica aplicada identificou um maior número de artefatos. A Figura 2A sintetiza a análise no grupo EAo. Não houve diferença ( $p = 0,95$ ) entre os métodos de correção DEL ( $902 \pm 142$  ms), PRV ( $902 \pm 150$  ms), ADJ ( $901 \pm 149$  ms), LIN ( $901 \pm 149$  ms) e POL ( $901 \pm 151$  ms). Contudo, quando comparados ao conjunto de dados não corrigido (UNC), o método de DEL foi o único a demonstrar similaridade (UNC  $903 \pm 132$  ms). A Figura 2B sintetiza a análise no grupo fisicamente ativo. Não houve diferença entre as técnicas de correção e o conjunto de dados não corrigido (DEL  $956 \pm 69$ , PRV  $957 \pm 65$ , ADJ  $956 \pm 66$ , LIN  $956 \pm 65$ , POL  $955 \pm 64$  e UNC  $956 \pm 65$  ms;  $p = 0,99$ ).

\*\*\* INSERIR FIGURA 2 \*\*\*

Em seguida, os dois métodos de seleção dos iRR foram comparados usando como referência os dados previamente analisados pela técnica IC95% e pela interpolação de dados prévios para identificar e corrigir os pontos duvidosos, respectivamente. A Figura 3A sintetiza

a análise no grupo EAo. O método dos 256 pontos<sup>19</sup> diferiu significativamente do método dos últimos cinco minutos de registro, apresentando menor variabilidade ( $919 \pm 11$  vs  $902 \pm 141$  ms;  $p < 0,001$ ) e número reduzido de iRR (256 vs 465,  $p < 0,001$ ). A Figura 3B sintetiza a análise no grupo fisicamente ativo. De forma similar ao grupo EAo, houve divergência na quantidade de iRR (256 vs 371,  $p < 0,001$ ) e na qualidade ( $973 \pm 21$  vs  $965 \pm 39$  ms;  $p < 0,001$ ) do conjunto de iRR.

\*\*\* INSERIR FIGURA 3 \*\*\*

Por fim, os índices matemáticos e geométricos analisados no domínio do tempo não diferiram entre os métodos de seleção. A análise espectral também mostrou comportamento semelhante, assim como os índices não lineares. Somente a entropia aproximada apresentou resultados diferentes entre os métodos de seleção ( $p < 0,05$ ). Em relação ao grupo fisicamente ativo, não foram observadas diferenças nos índices calculados no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos não lineares (Tabela 2).

\*\*\* INSERIR TABELA 2 \*\*\*

## Discussão

Os resultados do presente estudo contribuem para fundamentar a opção por técnicas e métodos de identificação e edição de dados e seleção de iRR, que devem ser empregadas previamente a análise da VFC, tanto na prática clínica como em ambiente de pesquisa. As técnicas aplicadas para identificar artefatos e batimentos ectópicos em registros de curta duração mostraram baixa concordância entre si, sendo que a técnica que aplica o IC95% mostrou melhor aplicabilidade. Por outro lado, os métodos de correção não apresentaram diferença quando aplicados em registros de curta duração. Contudo, entre eles, somente a exclusão dos pontos duvidosos não diferiu do conjunto de dados não corrigido. Por fim, os métodos que selecionam os 256 pontos de maior estabilidade e os cinco minutos finais do registro apresentaram diferença na quantidade e na qualidade do conjunto de iRR. Contudo, esta diferença não foi suficiente para alterar os resultados dos índices de VFC, com exceção da ApEn. Resultados semelhantes foram obtidos no grupo fisicamente ativo, porém sem distinção entre as técnicas de correção e os parâmetros de VFC.

Em relação aos algoritmos aplicados para identificar os pontos duvidosos, as técnicas que aceitam 20%<sup>10</sup> e três desvios padrões<sup>11</sup> como limítrofes apresentaram baixa concordância,

porém sem diferença no número de artefatos identificados. Corroborando com este achado, Huikuri *et al.*<sup>2</sup> e Loimaala *et al.*<sup>3</sup> afirmam que esta limítrofe pode ser estendida até 30% sem que houvesse prejuízos no registro dos iRR. Por outro lado, quando estes dois algoritmos (20% e 3DP) foram comparados ao IC95%<sup>12</sup>, a concordância foi ainda menor e, desta vez, associada a um número menor de artefatos. Assim, os dados deste estudo sugerem baixa aceitação entre as técnicas propostas para identificar artefatos e batimentos ectópicos. Elucidando esta questão, Malik *et al.*<sup>10</sup> mencionam que os algoritmos podem não ser efetivos em detectar todos os artefatos e, por este motivo, a inspeção visual dos dados é fortemente recomendada.

Embora não seja possível visualizar o traçado eletrocardiográfico nos cardiofrequencímetros de pulso, eles permitem inspecionar a sequência dos iRR. No presente estudo não monitoramos a frequência cardíaca pelo ECG, o que limita a possibilidade de eleger uma técnica como superior às outras. Além disso, observou-se que uma quantidade distinta de artefatos foi identificada por cada técnica, podendo influenciar a análise da VFC. Entretanto, a filtragem que emprega o IC95% parece ter melhor fundamentação teórica para ser aplicada em dados transferidos dos cardiofrequencímetros de pulso, uma vez que a identificação de pontos duvidosos ocorre de forma homogênea (dados não apresentados) e permite a detecção de um número maior de artefatos e batimentos ectópicos ( $p < 0,05$ ).

Em relação às técnicas de correção, esperava-se que o método de eliminação divergisse dos demais por ter menor tamanho amostral. Contrariando a expectativa, não foi evidenciada diferença entre as técnicas estudadas (DEL, PRV, ADJ, LIN e POL;  $p = 0,95$ ). Acreditamos que a similaridade seja consequência do baixo número de batimentos duvidosos (máximo de 6%) e da curta duração (10 min) do registro. Lippman *et al.*<sup>22</sup> suportam esta hipótese ao afirmarem que a eliminação de erros pode ser tão eficaz quanto as técnicas mais complexas em sequências de curta duração. Por outro lado, as técnicas de interpolação (PRV, ADJ, LIN e POL) diferiram da série de dados não corrigida, diferente do método de eliminação. Salo *et al.*<sup>23</sup> evidenciaram que, entre os métodos de correção estudados por eles em pacientes com infarto do miocárdio (DEL, PRV e LIN), nenhum foi superior ao outro em registros de curta duração. Os autores mencionaram ainda que não existe um método único para corrigir estes pontos, cabendo aos pesquisadores executarem sua própria rotina dependendo da população e do índice de VFC que se propõe analisar<sup>23</sup>.

Observou-se, ainda, que a interpolação polinomial não corrigiu em sua totalidade os artefatos identificados. Em alguns casos, mesmo após a substituição do erro, os valores permaneciam fora do padrão de normalidade. Adicionalmente, a interpolação com dados

adjacentes apresentou certa complexidade quando os batimentos duvidosos eram identificados em blocos sequenciais, dificultando a sua correção. Com base nestas informações, parece interessante selecionar os métodos que substituem os artefatos por interpolação linear ou prévia. A análise no grupo fisicamente ativo corrobora com este achado, pois não houve divergência entre as técnicas de correção (DEL, PRV, ADJ, LIN e POL;  $p = 0,99$ ). Além disso, diferente do que foi observado no grupo EAo, a série de dados não corrigida foi similar às demais ( $p = 0,99$ ).

Os métodos que selecionam os 256 pontos de maior estabilidade<sup>19</sup> e os cinco minutos finais do registro<sup>1</sup> resultaram em conjuntos de dados com características distintas. Conforme esperado, o grupo EAo apresentou uma quantidade superior de iRR (465 vs 256 pontos,  $p < 0,001$ ) quando os minutos finais do registro foram utilizados. Este achado deve-se, em parte, ao comprometimento cardiovascular dos pacientes que, devido à exacerbação da frequência cardíaca, apresentam maior número de batimentos no período de tempo estudado (5min). Por outro lado, a especificidade dos 256 pontos<sup>19</sup> limita o número de iRR, independente do período total de gravação. Reforçando estas suposições, o grupo fisicamente ativo mostrou quantidade menor de iRR, captados em cinco minutos, que o grupo EAo (371 vs 465 pontos,  $p < 0,001$ ). Não encontramos na literatura outros estudos que abordassem esta questão.

Como base nesta análise, seria plausível esperar que os índices de VFC apresentassem resultados diferentes, dependendo do método de seleção dos iRR. No entanto, os dados indicaram similaridade em todos os índices calculados no domínio do tempo (SDNN, RMSSD, pNN50, Triangular index e TINN), da frequência (BF, AF e BF/AF) e por métodos não lineares (SD1, SD2, SampEn, DFA  $\alpha 1$  e DFA  $\alpha 2$ ), sugerindo que, independente do método de seleção, não há prejuízos na análise da VFC em registros de curta duração. A exceção foi a ApEn que foi superior no conjunto de iRR analisados a partir dos cinco minutos finais no grupo EAo. Considerando que este índice é sensível às alterações em séries temporais, um conjunto de dados maior estaria susceptível a presença de mais aleatoriedade<sup>21</sup>. Acreditamos que o número elevado de iRR registrados no grupo EAo possa ter influenciado esta resposta, apesar do comprometimento cardiovascular que reduziria a complexidade do sinal e do uso de fármacos para limitar a frequência cardíaca.

De todo modo, é preciso lançar um olhar cauteloso para estes achados. Embora não tenha sido constatada diferença estatisticamente significativa entre os índices investigados, clinicamente eles podem sugerir situações antagônicas. Por exemplo, as bandas normalizadas BF e AF calculadas a partir dos 256 pontos de maior estabilidade indicaram maior participação vagal na modulação do SNA, enquanto que a análise feita a partir dos cinco

minutos finais sugeriu maior participação simpática. Nossos dados não permitem classificar a modulação autonômica destes pacientes para afirmar qual das duas metodologias seria a mais adequada.

Este estudo apresentou entre suas limitações a ausência de um teste para identificar a possível disfunção autonômica dos pacientes e o uso não controlado de drogas que reconhecidamente atuam no SNA (ex.: betabloqueadores). Em contrapartida, o uso de um grupo fisicamente ativo pareado por sexo e idade atenuou este viés ao exibir comportamento semelhante ao observado no grupo EAo.

### **Conclusões e aplicações práticas**

Ao longo do estudo, foram comparadas três formas de identificar as interferências captadas em registros de curta duração e cinco técnicas de corrigir estes pontos duvidosos. Também foram avaliados dois métodos de seleção dos iRR e sua influência na análise dos índices da VFC. Nossos dados mostram fraca concordância entre os três algoritmos propostos para detectar artefatos e similaridade entre as cinco técnicas aplicadas para corrigir estes pontos. Por outro lado, os métodos de seleção resultaram em conjuntos diferentes de dados que, em sua quase totalidade, não afetaram a análise da VFC. Com base nos achados, acreditamos que o intervalo de confiança, a interpolação de dados prévios e a seleção dos últimos cinco minutos de registro para análise da VFC sejam as técnicas mais adequadas para tratar estas informações antes de serem analisadas. O maior poder de detecção, a simplicidade metodológica e a ausência de subjetividade são os fatores que respaldam esta sugestão.

Acreditamos, ainda, que este seja o primeiro estudo a abordar de forma conjunta os aspectos relacionados à identificação e à correção de artefatos, bem como a seleção de dados e a análise de VFC a partir de dados coletados com o uso de cardiofrequencímetros de pulso. Deste modo, sugere-se: 1) que as técnicas de identificação e correção sejam escolhidas de forma a promover a filtragem adequada do sinal; 2) que a inspeção visual seja realizada sempre que possível; 3) que as técnicas utilizadas para identificar e corrigir pontos duvidosos sejam adequadamente citadas e descritas nos estudos, 4) que a seleção dos 256 pontos seja preterida devido à maior subjetividade, mesmo que o critério de seleção pareça não afetar a análise da VFC, e 5) que as técnicas descritas anteriormente podem ser aplicadas em diferentes populações sem prejuízo metodológico.

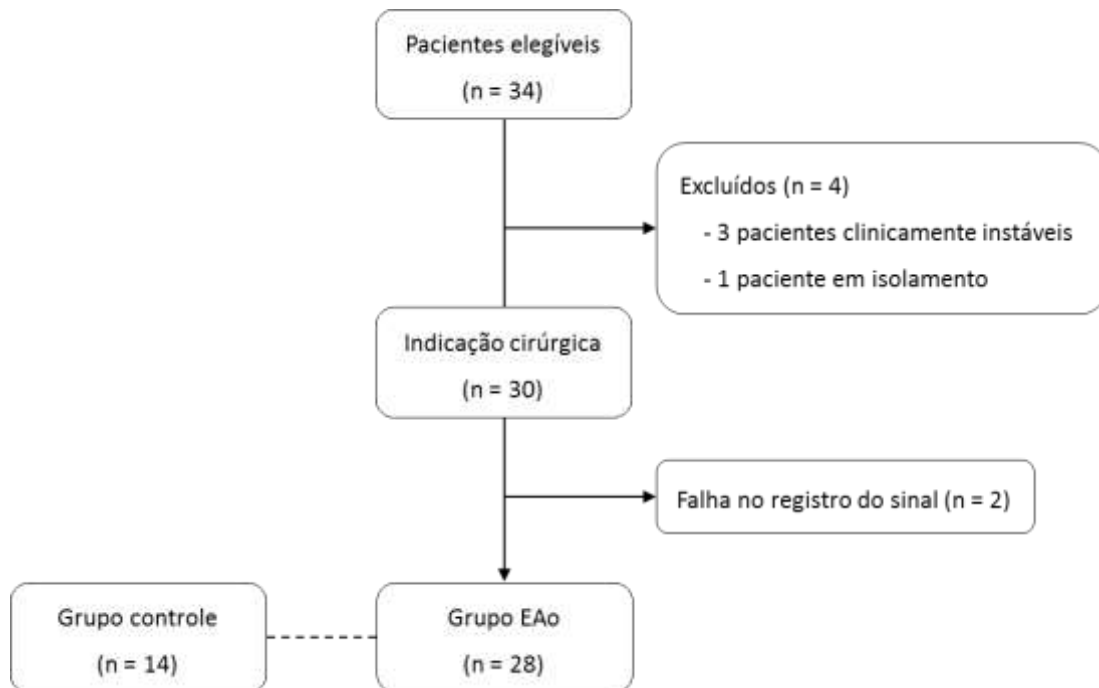
## Bibliografia

1. Task Force. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-81. PMID: 8737210.
2. Huikuri H, Makikallio T, Airaksinen K, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg R. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(7):1878-83. PMID: 10588197.
3. Loimaala A, Sievanen H, Laukkanen R, Parkka J, Vuori I, Huikuri H. Accuracy of a novel real-time microprocessor QRS detector for heart rate variability assessment. *Clin Physiol*. 1999;19(1):84-8. PMID: 10068870.
4. Wessel N, Malberg H, Bauernschmitt R, Kurths J. Nonlinear methods of cardiovascular physics and their clinical applicability. *Int J Bifurcation Chaos*. 2007;17(10):3325-71.
5. Kingsley M, Lewis M, Marson R. Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med*. 2005;26(1):39-44. PMID: 15643533.
6. Oweis R, Al-Tabbaa B. QRS detection and heart rate variability analysis: a survey. *Biomed Science Eng*. 2014;2(1):13-34.
7. Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, Arndt D, Rieger A, Stoll R. Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109(4):779-86. PMID: 20225081.
8. Berntson G, Stowell J. ECG artifacts and heart period variability: don't miss a beat! *Psychophysiology*. 1998;35(1):127-32. PMID: 9499713.
9. Peltola M. Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability. *Front Physiol*. 2012;3:148. PMID: 22654764.
10. Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm A. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods. *Med Biol Eng Comput*. 1989;27(6):603-11.
11. Rumenig E, Bertuzzi R, Nakamura F, Franchini E, Matsushigue K, Kiss M. Cinética e variabilidade da frequência cardíaca mediante exercício físico predominantemente aeróbio: influência da intensidade e do tempo de análise. *Rev Bras Educ Fis Esp*. 2007;21(3):205-18.



12. Christou N, Dinov I. Confidence interval based parameter estimation--a new SOCR applet and activity. *PLoS One*. 2011;6(5):e19178. PMID: 21655319.
13. Porto L, Junqueira L, Jr. Comparison of time-domain short-term heart interval variability analysis using a wrist-worn heart rate monitor and the conventional electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(1):43-51. PMID: 19140912.
14. Valencia J, Porta A, Vallverdu M, Claria F, Baranowski R, Orłowska-Baranowska E, et al. Multiscale sample entropy in heart rate variability of aortic stenosis patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:2000-3. PMID: 19163085.
15. Nakamura F, Flatt A, Pereira L, Ramirez-Campillo R, Loturco I, Esco M. Ultra-short-term heart rate variability is sensitive to training effects in team sports players. *J Sports Sci Med*. 2015;14(3):602-5. PMID: 26336347.
16. Lakusic N, Slivnjak V, Baborski F, Sonicki Z. Heart rate variability in patients after cardiac valve surgery. *Open Medicine*. 2008;3(1):65-70.
17. Tarvainen M, Niskanen J, Lipponen J, Ranta-Aho P, Karjalainen P. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210-20. PMID: 24054542.
18. Wallen M, Hasson D, Theorell T, Canlon B, Osika W. Possibilities and limitations of the Polar RS800 in measuring heart rate variability at rest. *Eur J Appl Physiology*. 2012;112(3):1153-65. PMID: 21766225.
19. Neves V, Takahashi A, Santos-Hiss M, Kiviniemi A, Tulppo M, Moura S, et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease. *Clin Auton Res*. 2012;22(4):175-83. PMID: 22476435.
20. Vanderlei L, Pastre C, Hoshi R, Carvalho T, Godoy M. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17. PMID: 19768301.
21. Tarkiainen T, Kuusela T, Tahvanainen K, Hartikainen J, Tiittanen P, Timonen K, et al. Comparison of methods for editing of ectopic beats in measurements of short-term non-linear heart rate dynamics. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27(2):126-33. PMID: 17309534.
22. Lippman N, Stein K, Lerman B. Comparison of methods for removal of ectopy in measurement of heart rate variability. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt 2):H411-8. PMID: 7519408.

23. Salo M, Huikuri H, Seppanen T. Ectopic beats in heart rate variability analysis: effects of editing on time and frequency domain measures. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(1):5-17. PMID: 11174857.

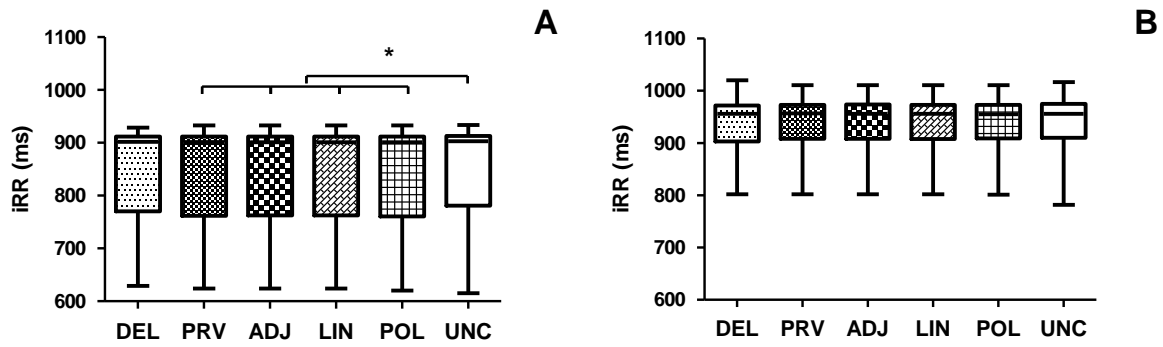


**Figura 1.** Diagrama do processo de recrutamento e alocação da amostra. EAO, estenose aórtica.

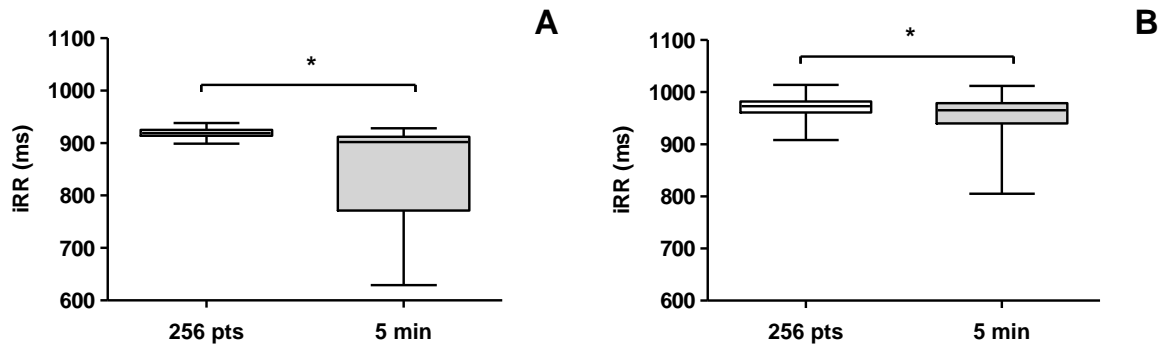
**Tabela 1.** Características dos pacientes com EAo grave e do grupo fisicamente ativo

Variável	Grupo EAo	Grupo fisicamente ativo	<i>p</i> -valor
Tamanho amostral (n)	28	14	-
Sexo (Feminino)	14 (50)	7 (50)	1,00
Idade (anos)	68,7 ± 12,9	65,7 ± 13,6	0,48
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,9 ± 3,9	25,8 ± 3,3	<0,01*
FEVE (%)	64,4 ± 12,4	-	-
EuroSCORE I	6,5 ± 5,9	-	-
Comorbidades			
Hipertensão	24 (85,7)	4 (28,6)	<0,01 <sup>#</sup>
Diabetes	10 (35,7)	1 (7,1)	0,07
Insuficiência renal	8 (28,7)	0 (0,0)	<0,05 <sup>#</sup>
DPOC	6 (21,4)	0 (0,0)	0,08
Medicações			
β-bloqueador	18 (64,3)	4 (28,6)	<0,05 <sup>#</sup>
IECA / ARA-II	17 (60,7)	1 (7,1)	<0,01 <sup>#</sup>
Antagonista de cálcio	3 (10,7)	1 (7,1)	0,58
Ansiolíticos	12 (44,9)	1 (7,1)	<0,05 <sup>#</sup>

EAo, estenose aórtica. IMC, índice de massa corporal. FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo. DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina. ARA-II, antagonistas do receptor de angiotensina II. Valores expressos como média ± DP ou *n* (%). \*Teste de Mann Whitney. <sup>#</sup>Teste exato de Fisher.



**Figura 2.** Comparação entre técnicas para corrigir artefatos. Figura 2A, análise no grupo com estenose aórtica. Figura 2B, análise no grupo fisicamente ativo. Dados expressos em mediana, intervalo interquartil, máximo e mínimo. iRR, intervalos RR. DEL, deleção. PRV, interpolação de dados prévios. ADJ, interpolação de dados adjacentes. LIN, interpolação linear. POL, interpolação polinomial. UNC, dados não corrigidos. \*Teste de Kruskal-Wallis seguido do *post-hoc* de Dunn ( $p < 0,05$ ).



**Figura 3.** Comparação entre técnicas de seleção dos intervalos RR. Figura 3A, análise no grupo com estenose aórtica. Figura 3B, análise no grupo fisicamente ativo. Dados expressos em mediana, intervalo interquartil, máximo e mínimo. iRR, intervalos RR. 256 pts, 256 pontos. 5 min, cinco minutos. \*Teste de Mann-Whitney ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 2.** Análise de VFC em diferentes métodos de seleção dos intervalos RR

	Grupo EAo			Grupo fisicamente ativo		
	256 pontos	5 min	<i>p</i>	256 pontos	5 min	<i>p</i>
Domínio do tempo						
iRR médio (ms)	860 ± 240	860 ± 240	0,94	950 ± 260	950 ± 250	0,95
SDNN (ms)	16 ± 14	17 ± 13	0,39	34 ± 52	44 ± 50	0,63
RMSSD (ms)	15 ± 24	15 ± 23	0,97	27 ± 56	32 ± 52	0,77
pNN50 (%)	0,0 ± 7,5	0,1 ± 8,5	0,66	4,3 ± 25,0	9,4 ± 25,0	0,79
Índice triangular	4,8 ± 3,7	5,1 ± 3,6	0,47	6,4 ± 7,0	9,0 ± 9,4	0,63
TINN (ms)	40 ± 64	58 ± 66	0,27	78 ± 140	88 ± 117	0,55
Domínio da frequência						
BF (ms <sup>2</sup> )	38 ± 126	50 ± 141	0,29	200 ± 949	320 ± 1140	0,76
AF (ms <sup>2</sup> )	57 ± 170	66 ± 131	0,99	250 ± 1171	270 ± 1036	0,80
Potência (ms <sup>2</sup> )	200 ± 481	230 ± 460	0,29	1200 ± 3580	1400 ± 3570	0,66
BF (u.n.)	45 ± 41	58 ± 34	0,20	42 ± 38	46 ± 44	1,00
AF (u.n.)	55 ± 41	41 ± 34	0,19	58 ± 37	54 ± 44	0,98
Razão BF/AF	0,83 ± 1,41	1,40 ± 1,83	0,21	0,72 ± 1,85	0,86 ± 2,33	0,98
Métodos não lineares						
SD1 (ms)	11 ± 17	11 ± 17	0,97	19 ± 40	23 ± 37	0,78
SD2 (ms)	20 ± 12	22 ± 13	0,29	43 ± 63	50 ± 58	0,63
ApEn	1,00 ± 0,13	1,11 ± 0,11	<0,01*	1,00 ± 0,13	1,08 ± 0,12	0,16
SampEn	1,72 ± 0,32	1,58 ± 0,56	0,20	1,62 ± 0,56	1,38 ± 0,65	0,31
DFA $\alpha$ 1	0,85 ± 0,52	0,93 ± 0,46	0,43	0,84 ± 0,60	0,83 ± 0,56	0,94
DFA $\alpha$ 2	0,85 ± 0,31	0,99 ± 0,29	0,17	1,13 ± 0,40	1,05 ± 0,45	0,61

VFC, variabilidade da frequência cardíaca. EAo, estenose aórtica. SDNN, desvio-padrão dos iRR. RMSSD, raiz quadrada da soma das diferenças ao quadrado dos iRR. pNN50, percentual de iRR superiores à 50 ms. TINN, interpolação triangular dos iRR. BF, baixa frequência. AF, alta frequência. SD1, desvio-padrão dos pontos no eixo transversal da elipse. SD2, desvio-padrão dos pontos no eixo longitudinal da elipse. ApEn, entropia aproximada. SampEn, entropia amostral. DFA, dinâmica da frequência cardíaca em sequências de curta ( $\alpha$ 1) e longa ( $\alpha$ 2) duração. Valores expressos em mediana ± intervalo interquartil. \*Teste de Mann-Whitney ( $p < 0,01$ ).

**4.2 ARTIGO 2**

(versão em português)

**VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA INDICADOS AO PROCEDIMENTO DE REPARO VALVAR**

Ribeiro GS, Dal Lago P, Deresz LF, Melo RD, Pontes M, Karsten M

Manuscrito em processo de submissão ao *Clinical Autonomic Research*



## VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM ESTENOSE AÓRTICA INDICADOS AO PROCEDIMENTO DE REPARO VALVAR

GUSTAVO DOS SANTOS RIBEIRO<sup>1</sup>, PEDRO DAL LAGO<sup>1,2</sup>, LUÍS FERNANDO DERESZ<sup>3</sup>, ROSANGELA DOMINGUES MELO<sup>1</sup>, MAURO PONTES<sup>4</sup>, MARLUS KARSTEN<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Fisioterapia, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Educação Física, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Farmacologia, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC, Brasil

### Correspondência

Marlus Karsten

Universidade do Estado de Santa Catarina

Departamento de Fisioterapia, Centro de Ciência da Saúde e do Esporte

Rua Pascoal Simone, 358

88080-350 – Florianópolis, SC, Brasil

E-mail: [marlus.karsten@udesc.br](mailto:marlus.karsten@udesc.br)

## RESUMO

**Introdução:** A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um importante marcador da integridade simpato-vagal, que está associada à morbimortalidade. A estenose aórtica (EAo) é uma doença valvar caracterizada pela obstrução parcial da via de saída do ventrículo esquerdo. Quando sintomática, pode ser corrigida por substituição cirúrgica (sAVR) ou implante transcater de valva aórtica (TAVI).

**Objetivo:** Caracterizar a VFC de pacientes com EAo antes do procedimento de correção, comparar a modulação autonômica dos pacientes indicados à sAVR e TAVI, e testar sua associação com complicações pós-intervenção.

**Métodos:** 30 pacientes com EAo grave e 14 sujeitos saudáveis foram avaliados em repouso (10 min) usando um cardiofrequencímetro de pulso. Os índices iRR médio, SDNN, RMSSD, pNN50, TINN, índice triangular, SD1, SD2, ApEn, SampEn, DFA- $\alpha$ 1, DFA- $\alpha$ 2, potência total, banda AF, banda BF e razão BF/AF foram calculados no software *HRV Analysis Kubio* e analisados no *GraphPAD Prism* ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Pacientes indicados ao TAVI exibem atenuação da banda BF normalizada ( $34 \pm 33$  vs  $60 \pm 27$ ) e da razão BF/AF ( $0,53 \pm 0,69$  vs  $1,50 \pm 1,79$ ). O diâmetro diastólico do VE associou-se com atividade vagal (RMSSD, AF e SD1) e variabilidade total (SDNN, TINN e índice triangular). O gradiente de pressão e a velocidade do jato associaram-se diretamente com TINN e inversamente com SampEn. Não houve associações entre VFC e complicações pós-intervenção.

**Conclusão:** A VFC de pacientes com EAo é semelhante entre pacientes indicados à sAVR ou TAVI. Os índices não se mostraram sensíveis em estratificar o risco de complicações pós-intervenção.

**Palavras-chave:** Doenças cardiovasculares. Cirurgia torácica. Sistema nervoso autônomo. Complicações pós-operatórias. Análise espectral. Modelo não linear.

## ABSTRACT

**Background:** Heart rate variability (HRV) is an important marker of sympathovagal integrity, which is associated with morbidity and mortality. Aortic stenosis (AS) is a valvular heart disease characterized by partial obstruction of the outflow tract of the left ventricle. Symptomatic AS can be corrected by surgical replacement (sAVR) or transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

**Purpose:** To characterize the HRV in patients with AS before the correction procedure, to compare the autonomic modulation of the patients referred to sAVR and TAVI, and to test its association with post-intervention complications.

**Methods:** 30 patients with severe AS were evaluated on rest (10 min) using a heart rate monitor wrist. In addition, another 14 healthy subjects performed the test. The mean iRR, SDNN, RMSSD, pNN50, TINN, triangular index, SD1, SD2, ApEn, SampEn, DFA- $\alpha$ 1, DFA- $\alpha$ 2, total power, AF band, BF band and LF/HF ratio were calculated in HRV software Analysis Kubio and analyzed in GraphPad Prism ( $p < 0.05$ ).

**Results:** Patients indicated the TAVI exhibit attenuation of normalized LF band ( $34 \pm 33$  vs  $60 \pm 27$ ) and LF/HF ratio ( $0.53 \pm 0.69$  vs  $1.50 \pm 1.79$ ). The LV diastolic diameter was associated with vagal activity (RMSSD, AF and SD1) and total variability (SDNN, TINN and triangular index). The pressure gradient and the jet velocity were associated directly with TINN and inversely with SampEn. There were no associations between HRV and post-intervention complications.

**Conclusions:** The HRV patients with AS is similar among patients referred to sAVR or TAVI. The HRV indexes were not sensitive to stratify the risk of post-intervention complications.

**Keywords:** Cardiovascular diseases. Thoracic surgery. Autonomic nervous system. Postoperative complications. Spectral analysis. Nonlinear model.

## INTRODUÇÃO

Estenose aórtica (EAo) é uma doença valvar caracterizada pela obstrução parcial da via de saída do ventrículo esquerdo (VE), que leva ao aumento do gradiente pressórico entre o VE e a raiz da aorta [1]. Os principais sintomas ligados a esta doença se tornam proeminentes a partir da quinta década de vida, em resposta ao processo degenerativo do anel valvar e do menor fluxo de ejeção do VE [2,3]. Uma vez sintomática, a sobrevida destes pacientes é, em média, de dois a três anos [3,4]. O reparo da valva é indicado para casos sintomáticos ou com fração de ejeção inferior a 50% [3], sendo a cirurgia de substituição da valva aórtica (sAVR) o procedimento indicado para estes casos [5]. No entanto, uma parcela considerável dos pacientes com EAo apresenta idade avançada, toracotomia prévia ou um número significativo de comorbidades que podem tornar a sAVR contraindicada [6]. Nestes casos, o implante transcater de valva aórtica (TAVI) tem se mostrado um procedimento alternativo, seguro e efetivo [7].

A decisão sobre a conduta indicada é definida por uma equipe multidisciplinar especializada (*Heart Team*) que considera, entre outras variáveis, algumas medidas anatômicas e hemodinâmicas que interferem na função cardíaca [2]. Outro importante critério usado pelo *Heart Team* na definição do procedimento médico é o escore de risco cirúrgico. Entre os mais usados atualmente, destaca-se o *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE), desenvolvido para prever a mortalidade de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca [8]. Embora sua capacidade de discriminação varie de moderada a adequada, sua aplicabilidade em prever outros fatores de risco como, por exemplo, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) [9] e suscetibilidade às complicações pós-intervenção [10], tem se mostrado satisfatória.

Adicionalmente, as doenças crônicas, especialmente as cardiovasculares, estão associadas à presença de prejuízo na função autonômica. Estudos têm associado o desenvolvimento de comorbidades à disfunção simpátovagal, evidenciando a forte ligação entre função autonômica e integridade cardiovascular [11-14]. Esta condição, *per se*, tem sido relacionada com pior prognóstico clínico e cirúrgico. A regulação do sistema cardiovascular é realizada pela ação concomitante das vias simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo (SNA) [15]. De acordo com o Task Force [16], a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), definida pela oscilação entre batimentos sinusais sucessivos ou intervalos RR (iRR), é reconhecidamente a técnica que melhor avalia a influência do SNA na atividade cronotrópica cardíaca [16]. Sua análise permite calcular índices matemáticos (domínio do

tempo), espectrais (domínio da frequência) e não lineares que indicam a participação simpática e parassimpática na modulação do SNA [17,18].

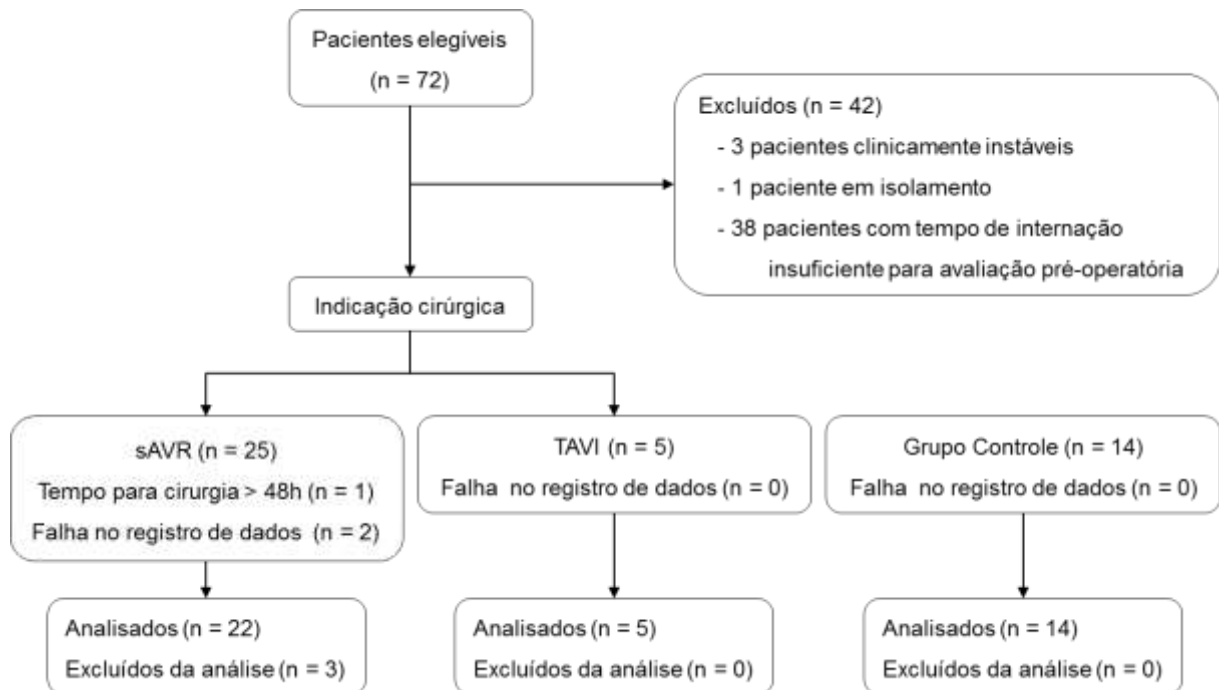
Embora a afinidade entre VFC e mortalidade cardiovascular seja consensual [19], poucos estudos investigaram seu comportamento em sujeitos com EAo grave. Um dos primeiros mostrou que a sAVR piora os índices de VFC analisados no domínio de tempo até uma semana após a intervenção cirúrgica [20]. Os autores mencionam que esta redução momentânea poderia influenciar os altos índices de mortalidade registrados neste procedimento. Outro ponto relevante foram as fracas correlações entre os parâmetros SDNN e RMSSD com fração de ejeção e massa do VE, além do pico de pressão transvalvar. Adicionalmente, Retzlaff *et al.* [21] observaram que pacientes submetidos ao TAVI exibiam menos alterações no SNA comparados a cirurgia aberta. Em concordância com estes achados, Compostella *et al.* [22] evidenciaram que a sAVR reduzia alguns parâmetros relacionados à VFC enquanto os mesmos eram preservados em procedimentos menos invasivos. Deste modo, os autores sugeriram que o TAVI consiste em uma conduta menos nociva ao SNA. Entretanto, estes estudos analisaram a VFC apenas no domínio do tempo e a partir de registros de longa duração.

Como pode ser observado, a literatura a respeito da VFC na EAo ainda é escassa, principalmente no que se refere à análise espectral e ao comportamento não linear em registros de curta duração, frequentemente aplicados na prática clínica. Portanto, neste estudo buscou-se caracterizar a VFC de pacientes com EAo grave antes do procedimento de correção valvar, utilizando dispositivos de telemetria digital e registros de curta duração. Além disso, buscou-se verificar se este método poderia ser aplicado para diferenciar pacientes com indicação à sAVR e ao TAVI, bem como se seria útil na predição de complicações pós-intervenção. Assim, foram estabelecidas as seguintes hipóteses: a) pacientes com indicação para TAVI, por geralmente apresentarem piores condições clínicas e idade avançada, teriam pior função autonômica; b) complicações no período pós-operatório relacionam-se com pior função autonômica pré-operatória. Deste modo, a análise da VFC poderia compor a avaliação pré-operatória de pacientes com EAo, no intuito de auxiliar o *Heart Team* na discussão e indicação da conduta mais adequada para cada caso.

## **Métodos**

Neste estudo transversal foram avaliados 30 pacientes com diagnóstico de EAo grave encaminhados ao Serviço de Cardiologia do Complexo Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Os sujeitos foram selecionados de modo consecutivo antes de serem submetidos ao

procedimento de correção valvar. As avaliações foram realizadas entre março de 2015 e fevereiro de 2016. Os critérios de inclusão preconizavam a seleção de sujeitos com idade superior a 18 anos, diagnóstico de EAo grave e indicação ao reparo da valva por sAVR ou TAVI. Os critérios de exclusão incluíam a presença de procedimento de reconstrução da valva aórtica (plastia) e/ou valvopatias que não caracterizassem EAo degenerativa. Além destes, foram selecionados 14 indivíduos fisicamente ativos, pareados por idade e sexo, para fins de comparação da VFC dos pacientes com EAo. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição (Parecer 999.904/15), em consonância com a resolução 466/2012, e os sujeitos incluídos no estudo receberam as orientações pertinentes e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A Figura 1 apresenta o processo de recrutamento e alocação dos participantes.



**Figura 1.** Diagrama do processo de recrutamento e alocação dos pacientes. sAVR, cirurgia de substituição da valva aórtica. TAVI, implante transcater de valva aórtica.

O cálculo amostral foi realizado com base no estudo de Compostella *et al.* [22] que investigaram o impacto do procedimento de correção valvar na VFC. A estimativa inicial apontava que seriam necessários 21 sujeitos por grupo (poder estatístico de 20% e 95% de confiança). Porém, ao ponderarmos estes valores pelo número de intervenções realizadas no ano anterior ao estudo, identificou-se que seriam necessários 19 pacientes no grupo sAVR e cinco no grupo TAVI. No momento da avaliação, todos os participantes estavam internados

no hospital há pelo menos 24 horas, exceto os participantes do grupo controle, e seriam submetidos à correção valvar em até 48h horas. Os dados referentes à massa corporal e à estatura foram mensurados em balança mecânica com estadiômetro acoplado (WELMY, São Paulo, Brasil) e, posteriormente, inseridos em equação para calcular o índice de massa corporal (IMC). Os demais dados de caracterização foram obtidos diretamente no prontuário eletrônico disponibilizado pelo serviço de cardiologia da referida instituição.

A frequência cardíaca foi registrada batimento a batimento usando-se um cardiofrequencímetro de pulso (Polar RS800cx<sup>®</sup>, Electro Oy, Kempele, Finlândia), de acordo com as recomendações do Task Force [16]. Em síntese, os pacientes foram orientados a permanecer em repouso, na posição supina, por cinco minutos para estabilizar as variáveis hemodinâmicas. Nos 10 minutos subsequentes foi efetuado o registro do sinal. Neste período, a frequência respiratória foi monitorada e solicitou-se aos sujeitos que evitassem falar, gesticular ou dormir [23,24]. Posteriormente, os dados foram transferidos ao *software Polar ProTrainer 5* (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) e convertidos em texto para inspeção visual em planilha eletrônica (Excel 2010, Microsoft Office, USA). Após identificar e corrigir artefatos aplicando o intervalo de confiança e a interpolação de dados prévios, respectivamente, o arquivo contendo os cinco minutos finais do registro foi exportado ao *software HRV Analysis Kubios 2.2* (University of Eastern Finland, Kuopio, Finlândia) para estimativa dos índices de VFC [16,17].

Para análise no domínio do tempo foram calculadas a média (iRR médio) e o desvio-padrão (SDNN) dos iRR, a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR adjacentes (RMSSD) e o percentual de iRR superiores a 50 ms (pNN50). Além destes, a largura da base (TINN) e a fração da base pela altura do histograma (índice triangular) também foram identificados. As potências total e normalizada das bandas de baixa (BF) e alta frequência (AF), bem como a razão BF/AF, foram selecionadas para análise espectral. A normalização das bandas foi obtida pela equação: BF ou AF / (potência total - banda de muito baixa frequência) × 100. Em relação aos métodos não lineares, foram calculados os índices quantitativos da plotagem de Poincaré, representados pelos eixos transverso (SD1) e longitudinal (SD2) da elipse, a regularidade entre séries temporais denominadas entropia aproximada (ApEn) e amostral (SampEn), além das flutuações depuradas de tendência em sequências de curto (DFA  $\alpha$ 1) e longo prazo (DFA  $\alpha$ 2). Enquanto alguns índices refletem a atividade vagal (RMSSD, pNN50, AF e SD1), outros têm por característica a predominância simpática (BF), a influência respiratória (DFA  $\alpha$ 1) e a variabilidade total do SNA (SDNN, BF/AF e SD2) [16-18].

Os dados foram analisados no *software GraphPAD Prism 5* (GraphPad Software Inc, San Diego, USA) utilizando os testes Shapiro-Wilk, Spearman e Mann-Whitney para investigar, respectivamente, a distribuição dos dados, a correlação e a diferença entre variáveis contínuas. A análise de regressão linear foi aplicada para ajustar os fatores de confusão. As informações qualitativas foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou pelo qui-quadrado de tendência quando pertinente. Os dados contínuos são expressos em mediana e amplitude interquartil e as variáveis nominais em frequências absoluta e percentual. As análises foram realizadas com 95% de confiança, sendo considerada significativa quando  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

A Tabela 1 sintetiza as características dos grupos. Basicamente, os pacientes com EAo eram predominantemente idosos com risco cirúrgico moderado e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (FEVE  $\geq 50\%$ ). Aproximadamente 85% dos pacientes eram hipertensos, 33% eram diabéticos, 26% sofriam de insuficiência renal e 18% apresentavam doença pulmonar obstrutiva crônica. Adicionalmente, 63% do grupo EAo usava drogas para controlar a frequência cardíaca e inibir a enzima conversora da angiotensina (IECA), enquanto 44% usava ansiolíticos. O grupo controle, composto por indivíduos fisicamente ativos, pareados por sexo e idade, apresentou menor prevalência de hipertensão arterial, assim como uso reduzido de drogas que atuam no SNA (ex.:IECA e ansiolíticos) e exibiram menor índice de massa corporal. Não foram observadas outras divergências entre os grupos EAo e GC.



**Tabela 1.** Características dos pacientes com EAo grave submetidos à correção valvar por cirurgia (sAVR) ou implante transcaterter (TAVI) e do grupo controle.

Variável	GC	EAo	<i>p</i> -valor	sAVR	TAVI	<i>p</i> -valor
Amostra (n)	14	27	-	22	5	-
Sexo (feminino)	7 (50)	13 (48,1)	1,00	10 (45,5)	3 (60,0)	0,65
Idade (anos)	66,5 ± 19,0	71,0 ± 18,0	0,54	70,5 ± 16,5	79,0 ± 19,0	0,17
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,5 ± 5,7	29,4 ± 4,8	<0,01*	30,9 ± 5,4	28,6 ± 3,2	0,39
NYHA (I-II-III-IV)	-	5-11-11-0	-	5-9-8-0	0-2-3-0	0,20
EuroSCORE I	-	5,6 ± 5,2	-	5,2 ± 4,2	12,2 ± 9,5	0,11
Comorbidades						
Hipertensão	4 (28,6)	23 (85,2)	<0,01 <sup>#</sup>	19 (86,4)	4 (80,0)	1,00
Diabetes	1 (7,1)	9 (33,3)	0,12	8 (36,4)	1 (20,0)	0,64
Insuficiência renal	0 (0,0)	7 (25,9)	0,07	6 (27,3)	1 (20,0)	1,00
DPOC	0 (0,0)	5 (18,5)	0,15	4 (18,2)	2 (40,0)	0,30
Medicações						
β-bloqueadores	4 (28,6)	17 (63,0)	0,05	14 (63,6)	3 (60,0)	1,00
IECA / ARA-II	1 (7,1)	17 (63,0)	<0,01 <sup>#</sup>	14 (63,6)	3 (60,0)	1,00
Ant. de cálcio	1 (7,1)	3 (11,1)	1,00	2 (9,1)	1 (20,0)	0,47
Ansiolíticos	1 (7,1)	12 (44,4)	<0,05 <sup>#</sup>	9 (40,9)	3 (60,0)	0,63
Ecocardiograma						
MVE (g)	-	280 ± 125	-	280 ± 148	300 ± 119	0,97
DDVE (cm)	-	51 ± 11	-	51 ± 11	51 ± 11	0,57
FEVE (%)	-	70 ± 16	-	69 ± 17	70 ± 24	0,98
GPT méd (mmHg)	-	56 ± 17	-	54 ± 20	59 ± 14	0,43
GPT máx (mmHg)	-	84 ± 23	-	85 ± 25	82 ± 26	0,98
Área valvar (cm <sup>2</sup> )	-	0,85 ± 0,12	-	0,86 ± 0,11	0,78 ± 0,20	0,25
VJ (m/s)	-	4,60 ± 0,60	-	4,50 ± 0,70	4,65 ± 0,55	0,46

EAo, estenose aórtica. GC, grupo controle. sAVR, substituição cirúrgica da valva aórtica. TAVI, implante transcaterter de valva aórtica. IMC, índice de massa corporal. NYHA, classificação funcional da *New York Heart Association*. DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica. IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina. ARA-II, antagonistas do receptor de angiotensina II. Ant, antagonista. MVE, massa do ventrículo esquerdo. DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo. GPT méd, gradiente médio de pressão transvalvar. GPT máx, gradiente máximo de pressão transvalvar VJ, velocidade do jato. Valores expressos em mediana ± intervalo interquartil e *n* (%). \*Teste de Mann-Whitney (*two-tailed*). <sup>#</sup>Teste Exato de Fisher (*two-sided*).

Em relação aos subgrupos sAVR e TAVI, a maioria das variáveis basais não foi diferente entre si. Inclusive em relação ao exame ecocardiográfico, sugerindo que as medidas anatômicas e de função cardiovascular (massa do VE, diâmetro diastólico de VE (DDVE) e fração de ejeção do VE), assim como as medidas utilizadas para classificar a severidade da EAo (gradiente médio de pressão transvalvar (GPT), área da valva e velocidade do jato (VJ)) foram similares entre os pacientes sAVR e TAVI. No entanto, o subgrupo TAVI apresentou escore de risco cirúrgico “elevado”, escore  $\geq 6$ , e o subgrupo sAVR “moderado”, escore entre 3 e 5.

A Tabela 2 apresenta os índices de VFC calculados em diferentes domínios usando registros de curta duração. No domínio do tempo, os pacientes com EAo exibiram valores inferiores de SDNN, RMSSD, índice triangular e TINN. Além disso, observou-se tendência de redução no parâmetro pNN50. A análise espectral mostrou que a potência total do espectro e das bandas BF e AF estavam reduzidas nos pacientes com EAo. Ainda assim, as respectivas bandas se mostraram similares após serem normalizadas pela potência total do espectro (BF, AF e razão BF/AF). Em relação à análise não linear, somente a plotagem de Poincaré evidenciou diferença entre os grupos GC e EAo, com valores superiores dos índices SD1 e SD2 no grupo GC. A análise de regressão linear não identificou fatores de confusão entre os grupos GC e EAo que pudessem influenciar nas variáveis dependentes.

Adicionalmente, os índices matemáticos e geométricos analisados no domínio do tempo não diferiram entre os pacientes sAVR e TAVI. Constatou-se uma tendência no subgrupo TAVI a exibir valores maiores do iRR médio e reduzidos de ApEn e DFA  $\alpha 1$ . A análise espectral evidenciou que a banda BF normalizada e a razão BF/AF foram menores no grupo TAVI. Consequentemente, a banda AF normalizada mostrou-se elevada neste grupo de pacientes. A potência total do espectro e das respectivas bandas (AF e BF) foram similares entres os subgrupos sAVR e TAVI.

**Tabela 2.** VFC de pacientes com EAo grave submetidos a diferentes procedimentos de reparo valvar

Variável	GC (n = 14)	EAo (n = 27)	p-valor	sAVR (n = 22)	TAVI (n = 5)	p-valor
Domínio do tempo						
iRR médio (ms)	946 ± 222	855 ± 282	0,12	839 ± 319	1018 ± 108	0,09
SDNN (ms)	44 ± 50	16 ± 12	<0,05*	16 ± 11	20 ± 52	0,32
RMSSD (ms)	32 ± 52	15 ± 16	<0,05*	15 ± 15	12 ± 54	0,28
pNN50 (%)	9,4 ± 25,4	0,0 ± 6,8	0,08	0,1 ± 2,9	0,0 ± 32,6	0,50
Índice triangular	9,0 ± 9,2	5,0 ± 3,2	<0,05*	5,1 ± 3,2	4,8 ± 9,9	0,49
TINN (ms)	88 ± 112	55 ± 65	<0,05*	58 ± 59	55 ± 90	0,50
Domínio da frequência						
BF (ms <sup>2</sup> )	317 ± 1130	48 ± 116	<0,05*	54 ± 120	32 ± 488	0,20
AF (ms <sup>2</sup> )	269 ± 1033	61 ± 130	<0,05*	62 ± 115	61 ± 910	0,22
Potência total (ms <sup>2</sup> )	1386 ± 3615	229 ± 490	<0,05*	230 ± 260	563 ± 4462	0,41
BF (u.n.)	46 ± 44	58 ± 37	0,49	60 ± 27	34 ± 33	<0,01**
AF (u.n.)	54 ± 44	42 ± 37	0,47	40 ± 28	65 ± 32	<0,01**
Razão BF/AF	0,86 ± 2,33	1,39 ± 1,96	0,48	1,50 ± 1,79	0,53 ± 0,69	<0,01**
Métodos não lineares						
SD1 (ms)	23 ± 37	10 ± 12	<0,05*	11 ± 11	9 ± 38	0,28
SD2 (ms)	50 ± 58	22 ± 12	<0,01**	22 ± 12	23 ± 63	0,49
ApEn	1,07 ± 0,13	1,11 ± 0,13	0,11	1,11 ± 0,10	0,96 ± 0,34	0,09
SampEn	1,38 ± 0,65	1,56 ± 0,58	0,22	1,56 ± 0,58	1,41 ± 1,14	0,48
DFA α1	0,83 ± 0,56	0,95 ± 0,49	0,29	0,99 ± 0,48	0,72 ± 0,62	0,07
DFA α2	1,05 ± 0,46	1,00 ± 0,28	0,39	0,99 ± 0,29	1,10 ± 0,32	0,25

VFC, variabilidade da frequência cardíaca. EAo, estenose aórtica. GC, grupo controle. sAVR, substituição cirúrgica da valva aórtica. TAVI, implante transcater da valva aórtica. SDNN, desvio-padrão dos iRR. RMSSD, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR. pNN50, percentual de iRR superiores à 50 ms. TINN, interpolação triangular do histograma dos iRR. BF, baixa frequência. AF, alta frequência. BF/AF, razão entre as bandas de baixa e alta frequência. SD1, desvio-padrão dos pontos no eixo transversal da elipse. SD2, desvio-padrão dos pontos no eixo longitudinal da elipse. ApEn, entropia aproximada. SampEn, entropia amostral. DFA α1, flutuações depuradas de tendência em sequências de curta duração. DFA α2, flutuações depuradas de tendência em sequências de longa duração. Valores expressos em mediana ± intervalo interquartil. Teste de Mann-Whitney (*one-tailed*). \*  $p < 0,05$ . \*\*  $p < 0,01$ .

A Tabela 3 exibe os níveis de correlação entre os índices de VFC agrupados por predominância de ativação (simpática, vagal e total) com medidas anatômicas, funcionais e de severidade da EAo. A massa do VE demonstrou correlação positiva e moderada com um índice que reflete a predominância vagal (AF) e dois índices que refletem a ativação total do SNA (SDNN e potência total). O DDVE apresentou correlação positiva e moderada com três índices que refletem a participação vagal (RMSSD, AF e SD1) e três índices que refletem a ativação total do SNA (SDNN, índice triangular e potência total). Em relação aos critérios de gravidade, a SampEn demonstrou associação negativa e moderada com a VJ ( $r_s = -0,416$ ) e com o GPT ( $r_s = -0,542$ ). Nenhum índice de VFC se correlacionou com a área valvar ou com a fração de ejeção do VE. O EuroSCORE I exibiu correlação moderada e negativa com a modulação simpática (BF normalizada) e o balanço simpatovagal (razão BF/AF) e positiva com a modulação vagal (AF normalizada).

**Tabela 3.** Correlação entre VFC, risco cirúrgico e medidas anatômicas e hemodinâmicas de pacientes com EAo grave.

Índices da VFC	ES-I	MVE	DDVE	FEVE	GPT	Área	VJ
<b>Variabilidade global</b>							
iRR médio (ms)	0,047	0,285	0,060	0,024	-0,291	0,057	-0,174
SDNN (ms)	-0,281	<b>0,434*</b>	<b>0,387*</b>	-0,185	0,169	-0,301	0,189
Índice triangular	-0,215	0,411	<b>0,442*</b>	-0,183	0,1897	-0,322	0,239
TINN (ms)	-0,031	0,143	0,250	-0,308	<b>0,561**</b>	-0,317	<b>0,437*</b>
Potência total (ms <sup>2</sup> )	-0,269	<b>0,444*</b>	<b>0,409*</b>	-0,261	0,090	-0,356	0,185
SD2 (ms)	-0,343	0,381	0,328	-0,215	0,164	-0,305	0,179
ApEn	0,032	-0,327	-0,168	-0,016	0,126	-0,097	-0,076
SampEn	0,213	-0,360	-0,097	0,052	<b>-0,542**</b>	0,114	<b>-0,416*</b>
DFA $\alpha$ 1	-0,364	-0,023	-0,122	-0,018	0,232	0,057	0,037
DFA $\alpha$ 2	0,289	-0,080	-0,165	-0,068	-0,183	-0,059	-0,139
<b>Predominância simpática</b>							
BF (ms <sup>2</sup> )	-0,295	0,246	0,340	-0,197	0,017	-0,202	-0,019
BF (u.n.)	<b>-0,408*</b>	-0,014	-0,047	-0,007	0,071	0,092	0,014
<b>Predominância parassimpática</b>							
RMSSD (ms)	-0,070	0,391	<b>0,451*</b>	-0,206	-0,082	-0,199	0,093
pNN50 (%)	-0,251	0,346	0,364	-0,016	0,067	-0,265	0,228
AF (ms <sup>2</sup> )	0,033	<b>0,469*</b>	<b>0,442*</b>	-0,258	-0,022	-0,268	0,142
AF (u.n.)	<b>0,408*</b>	0,014	0,045	0,007	-0,071	-0,092	-0,014
SD1 (ms)	-0,070	0,391	<b>0,451*</b>	-0,206	-0,082	-0,199	0,093
<b>Balanço simpatoavagal</b>							
Razão BF/AF	<b>-0,408*</b>	-0,014	-0,047	-0,007	0,071	0,092	0,014

VFC, variabilidade da frequência cardíaca. ES-I, euroSCORE I. MVE, massa do ventrículo esquerdo. DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo. GPT, gradiente de pressão transvalvar. VJ, velocidade do jato. SDNN, desvio-padrão dos iRR. TINN, interpolação triangular do histograma dos iRR. SD2, desvio-padrão dos pontos no eixo longitudinal da elipse. ApEn, entropia aproximada. SampEn, entropia amostral. DFA  $\alpha$ 1, flutuações depuradas de tendência em sequências de curta duração. DFA  $\alpha$ 2, flutuações depuradas de tendência em sequências de longa duração. BF, baixa frequência. RMSSD, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR adjacentes. pNN50, percentual de iRR superiores à 50 ms. AF, alta frequência. SD1, desvio-padrão dos pontos no eixo transversal da elipse. Razão BF/AF, razão entre as bandas de baixa e alta frequência. Coeficiente de correlação de Spearman. \*  $p < 0,05$  (two-tailed). \*\*  $p < 0,01$  (two-tailed).

A Tabela 4 sintetiza os principais desfechos observados no período pós-operatório dos pacientes com EAo grave submetidos ao procedimento de correção valvar. De modo geral, aproximadamente 11% dos pacientes apresentaram bloqueio atrioventricular total (BAVT) e parada cardiorrespiratória (PCR), 22% tiveram fibrilação atrial (FA) e 7% derrame pericárdio. A prevalência destas complicações entre os pacientes sAVR e TAVI foi similar, exceto para FA, que acometeu com maior frequência os pacientes submetidos ao TAVI (80% vs 9%). Os períodos de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e de hospitalização não apresentaram diferenciação entre os subgrupos sAVR e TAVI. É importante destacar que três óbitos foram registrados no período pós-operatório, dois após sAVR e um após TAVI. Para não interferir na estimativa do tempo de internação hospitalar e de permanência na UTI, estes dados não foram computados. A mortalidade foi similar entre os grupos.

**Tabela 4.** Complicações pós-intervenção em pacientes com EAo grave submetidos ao procedimento de reparo valvar

Complicações	EAo	sAVR	TAVI	<i>p</i> -valor
Fibrilação atrial	6 (22,2)	2 (9,1)	4 (80)	<0,01*
Bloqueio atrioventricular total	3 (11,1)	3 (13,6)	0 (0)	1,00
Parada cardiorrespiratória	3 (11,1)	2 (9,1)	1 (20)	0,47
Derrame pericárdico	2 (7,4)	2 (9,1)	0 (0)	1,00
Mortalidade	3 (11,1)	2 (9,1)	1 (20)	0,47
Tempo de UTI (dias)	4 ± 4	4 ± 4	6 ± 5	0,19
Tempo de hospitalização (dias)	8 ± 7	8 ± 5	12 ± 9	0,32

EAo, estenose aórtica. sAVR, cirurgia de substituição da valva aórtica. TAVI, implante transcaterter de valva aórtica. UTI, unidade de terapia intensiva. Valores expressos como n (%) e mediana ± amplitude interquartil. Teste de Mann-Whitney (*two-tailed*). \*Teste Exato de Fisher (*two-sided*).

A partir das informações relacionadas com as complicações pós-intervenção, os pacientes foram alocados em dois grupos de acordo com a presença (CCPI) ou ausência (SCPI) de complicações pós-intervenção (Tabela 5). Os grupos não mostraram diferenças em relação ao sexo, IMC, comorbidades, e medidas ecocardiográficas. Constatou-se uma tendência do grupo CCPI ter maior idade, risco cirúrgico e GPT médio.

**Tabela 5.** Características dos pacientes com EAo grave estratificados pela presença (CCPI) ou não (SCPI) de complicações pós-intervenção.

Variável	SCPI (n = 11)	CCPI (n = 16)	p-valor
Sexo (feminino)	6 (54,5)	7 (43,8)	0,70
Idade (anos)	65,0 ± 15,0	76,5 ± 15,5	0,07
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,5 ± 4,8	29,8 ± 4,7	0,50
EuroSCORE I	3,1 ± 4,9	5,7 ± 4,0	0,07
Comorbidades			
Hipertensão	9 (81,8)	14 (87,5)	0,55
Diabetes	3 (54,5)	4 (25,0)	0,62
Insuficiência renal	0 (0,0)	3 (18,8)	0,19
Ecocardiograma			
MVE (g)	266 ± 151	284 ± 127	0,50
DDVE (cm)	50 ± 12	51 ± 11	0,42
FEVE (%)	67 ± 16	71 ± 16	0,31
GPT médio (mmHg)	47 ± 19	59 ± 19	0,09
Área valvar (cm <sup>2</sup> )	0,85 ± 0,12	0,87 ± 0,22	0,36
Velocidade do jato (m/s)	4,50 ± 0,65	4,65 ± 0,75	0,41

EAo, estenose aórtica. SCPI, sem complicação pós-intervenção. CCPI, com complicação pós-intervenção. IMC, índice de massa corporal. MVE, massa do ventrículo esquerdo. DDVE, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo. GPT, gradiente de pressão transvalvar. Valores expressos em mediana ± intervalo interquartil e n (%). Teste de Mann-Whitney (*one-tailed*). Teste Exato de Fisher (*one-sided*).

Com base no escore de risco cirúrgico (↓ES-I, EuroSCORE-I entre 0 e 5; ↑ES-I, EuroSCORE-I ≥6) procedeu-se nova alocação dos pacientes. A Tabela 6 exhibe os resultados dos índices da VFC agrupados de acordo com a presença ou não de complicações e escore de risco cirúrgico. Ainda assim, não foi observada diferença entre os grupos CCPI e SCPI para os índices de VFC, exceto no índice DFA  $\alpha_1$ , que foi superior aos demais no grupo SCPI (↓ES-I). Observou-se tendência do componente parassimpático (AFun) ter maior influência na ativação do SNA no grupo SCPI (↑ES-I) em comparação SCPI (↓ES-I), com conseqüente menor razão BF/AF. As tendências se tornaram significativas ( $p < 0,05$ ) quando os grupos SCPI (↓ES-I) e SCPI (↑ES-I) foram comparados.

**Tabela 6.** Variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com EAo grave estratificada pela presença (CCPI) ou não (SCPI) de complicações pós-intervenção e risco cirúrgico.

Variável	SCPI (n = 11)		CCPI (n = 16)		p-valor
	↓ES-I (n = 8)	↑ES-I (n = 3)	↓ES-I (n = 8)	↑ES-I (n = 8)	
<b>Domínio do tempo</b>					
iRR médio (ms)	748 ± 267	790 ± 79	1021 ± 270	936 ± 259	0,12
SDNN (ms)	16 ± 11	15 ± 5	20 ± 52	15 ± 19	0,50
RMSSD (ms)	9 ± 18	15 ± 8	19 ± 48	13 ± 32	0,59
pNN50 (%)	0,0 ± 5,3	0,0 ± 0,0	1,5 ± 33,5	0,0 ± 12,2	0,25
Índice triangular	5,4 ± 3,6	4,9 ± 1,1	6,1 ± 11,0	4,8 ± 3,5	0,87
TINN (ms)	58 ± 62	70 ± 20	50 ± 94	55 ± 94	0,96
<b>Domínio da frequência</b>					
BF (ms <sup>2</sup> )	56 ± 171	32 ± 17	57 ± 888	63 ± 147	0,65
AF (ms <sup>2</sup> )	17 ± 125	89 ± 90	62 ± 960	66 ± 455	0,65
Potência total (ms <sup>2</sup> )	257 ± 449	221 ± 101	412 ± 2717	211 ± 734	0,70
BF (u.n.)	69 ± 19	26 ± 41 <sup>#</sup>	48 ± 23	38 ± 41	0,06
AF (u.n.)	31 ± 20	74 ± 41 <sup>#</sup>	52 ± 23	62 ± 41	0,06
Razão BF/AF	2,3 ± 2,5	0,4 ± 1,2 <sup>#</sup>	0,9 ± 1,4	0,6 ± 1,6	0,06
<b>Métodos não lineares</b>					
SD1 (ms)	7 ± 13	11 ± 5	13 ± 34	9 ± 23	0,60
SD2 (ms)	22 ± 12	17 ± 6	24 ± 37	20 ± 17	0,54
ApEn	1,10 ± 0,10	1,10 ± 0,20	1,05 ± 0,18	1,10 ± 0,23	0,51
SampEn	1,40 ± 0,55	1,70 ± 0,60	1,45 ± 0,63	1,70 ± 0,63	0,42
DFA α1	1,25 ± 0,28	0,80 ± 0,30	0,95 ± 0,50	0,80 ± 0,48	<0,05*
DFA α2	1,05 ± 0,43	1,10 ± 0,20	0,85 ± 0,28	1,00 ± 0,28	0,40

EAo, estenose aórtica. SCPI, sem complicação pós-intervenção. CCPI, com complicação pós-intervenção. SDNN, desvio-padrão dos iRR. RMSSD, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre iRR adjacentes. pNN50, percentual de iRR superiores à 50 ms. TINN, interpolação triangular do histograma dos iRR. BF, baixa frequência. AF, alta frequência. BF/AF, razão entre as bandas de baixa e alta frequência. SD1, desvio-padrão dos pontos no eixo transversal da elipse. SD2, desvio-padrão dos pontos no eixo longitudinal da elipse. ApEn, entropia aproximada. SampEn, entropia amostral. DFA α1, flutuações depuradas de tendência em sequências de curta duração. DFA α2, flutuações depuradas de tendência em sequências de longa duração. Valores expressos em mediana ± intervalo interquartil. \*Teste de Kruskal-Wallis e <sup>#</sup>Teste de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ).



## Discussão

Os resultados deste estudo mostram que pacientes com EAo grave apresentam comprometimento da função autonômica, avaliada em diferentes domínios da VFC. Identificou-se menor ativação do SNA (SDNN, índice triangular, TINN, SD2 e potência espectral) e menor influência parassimpática (RMSSD e SD1). Adicionalmente, as bandas espectrais AF e BF mostram-se atenuadas no grupo EAo, porém não diferiram do grupo GC quando normalizadas. Em relação aos procedimentos de reparo, as medidas normalizadas no domínio da frequência se mostraram favoráveis nos pacientes do grupo TAVI, com menor participação simpática e maior parassimpática na regulação do SNA. Em contrapartida, o balanço simpátovagal, expresso pela razão BF/AF, parecer ser pior neste grupo de pacientes. Outros parâmetros mostraram tendência de maior risco de mortalidade (DFA  $\alpha 1$ ) nos pacientes TAVI e, curiosamente, de melhor função cardiovascular (iRR médio). Em relação às complicações, observou-se uma tendência do grupo CCPI ter maior idade, risco cirúrgico e GPT médio. Os índices de VFC não se mostraram sensíveis em distinguir os grupos SCPI ( $\downarrow$ ES-I), SCPI ( $\uparrow$ ES-I), CCPI ( $\downarrow$ ES-I) e CCPI ( $\uparrow$ ES-I), exceto o DFA  $\alpha 1$ , que apresentou valores acentuados no grupo SCPI ( $\downarrow$ ES-I), sugerindo menor risco de mortalidade.

Existem poucos estudos investigando a modulação autonômica de pacientes com EAo, até mesmo no intuito de caracterizá-los frente aos indivíduos saudáveis. Visando elucidar esta questão, Werner *et al.* [25] avaliaram 60 crianças com EAo ( $12,8 \pm 3,7$  anos; 16 meninas e 44 meninos) comparando-as com 60 crianças saudáveis pareadas por sexo e idade. Os autores observaram menores índices SDNN ( $128 \pm 28$  vs  $163 \pm 38$ ;  $p < 0,01$ ), RMSSD ( $40 \pm 12$  vs  $50 \pm 17$ ,  $p < 0,01$ ) e pNN50 ( $16 \pm 9$  vs  $23 \pm 12$ ,  $p < 0,05$ ) no grupo EAo. Embora este estudo tenha avaliado crianças usando registros de longa duração, o que difere da nossa proposta, não encontramos outros trabalhos confrontando sujeitos saudáveis e pacientes EAo. Ainda assim, nossos dados reforçam os achados descritos anteriormente, mostrando que, independente da idade e do tempo de captação do sinal, existe um prejuízo na função autonômica em sujeitos com EAo, expressa pela menor ativação total (SDNN) e parassimpática (RMSSD e pNN50) do SNA. Outras inferências no domínio do tempo se tornam inviabilizadas em virtude dos métodos utilizados serem discrepantes.

Em relação à análise espectral, observou-se que a participação simpática foi menor no grupo TAVI quando este parâmetro era normalizado pela potência total do espectro. Conseqüentemente, houve maior influência parassimpática. Este achado refuta a hipótese inicial de que pacientes com EAo indicados ao TAVI teriam pior função autonômica. Não encontramos explicações clínicas que pudessem sustentar o resultado. Reconhecidamente,

algumas drogas podem inibir o SNA simpático (ex.: antagonistas de cálcio, betabloqueadores, IECA e antidepressivos) [26], que supostamente estaria exacerbado nos pacientes TAVI. A análise inicial não evidenciou diferença nos grupos sAVR e TAVI, porém a análise de regressão linear mostrou forte correlação ( $r_s = 0,626$ ) e coeficiente de determinação moderado ( $r^2 = 0,392$ ) do grupo TAVI com betabloqueadores e IECA, opostamente ao grupo sAVR ( $r_s = 0,171$  e  $r^2 = 0,029$ ). Embora estes valores não tenham capacidade de generalização, nem significância estatística, podem parcialmente elucidar o achado, uma vez que estas drogas mostraram maior influência na inibição simpática (atenuação da banda BF) nos pacientes indicados ao TAVI, principalmente devido à discrepância no tamanho amostral. No entanto, o balanço simpatovagal destes pacientes sugere maior comprometimento cardiovascular. Como não houve diferença nos demais índices analisados, não é possível afirmar se há ou não um prejuízo adicional na função autonômica dos pacientes indicados ao TAVI.

Nos últimos anos, alguns pesquisadores têm sugerido que os mecanismos envolvidos na regulação cardíaca interagem de modo não linear, apresentando um comportamento caótico em sujeitos saudáveis e, na presença de algum distúrbio cardiovascular, perdem a complexidade do sinal [23,27]. Logo, indivíduos com pior função autonômica teriam índices mais baixos. Alguns dos nossos dados contrapõem a teoria destes autores. Não evidenciamos alterações que respaldem esta afirmação nas medidas relacionadas à desordem (SampEn), a irregularidade (ApEn) e a anormalidade (DFA) de séries temporais nos grupos EAo e GC. Por outro lado, a análise de Poincaré evidenciou menores índices relacionados à atividade vagal (SD1) e total (SD2) do SNA nos pacientes com EAo, sugerindo pior função autonômica. Em relação aos procedimentos, não houve diferença entre os grupos, apenas tendência dos valores de ApEn e DFA  $\alpha 1$  serem menores no grupo TAVI, sugerindo pior função autonômica. Huikuri *et al.* [28] afirmam que um expoente fractal reduzido (DFA  $\alpha 1 < 0,75$ ) é um forte preditor de mortalidade em pacientes pós-infarto do miocárdio. O DFA  $\alpha 1$  do grupo TAVI foi inferior à esta limítrofe, insinuando maior risco de mortalidade.

Interessantemente não foi observada nenhuma associação entre fração de ejeção do VE e parâmetros de VFC. O mesmo comportamento foi observado por Jung *et al.* [20] ao investigarem os fatores que influenciavam a VFC de pacientes com EAo grave. Os autores evidenciaram uma correlação fraca desta medida de função hemodinâmica com o SDNN ( $r = 0,15$ ) e nula com o RMSSD ( $r = 0,04$ ). Nossos coeficientes de correlação foram superiores a estes, porém sem significância estatística. No entanto, diferente da ausência de associação entre massa do VE com os índices SDNN ( $r_s = 0,0002$ ) e RMSSD ( $r_s = 0,11$ ) observada no estudo supracitado, nossos dados mostram uma correlação positiva e moderada entre a massa

do VE e o SDNN ( $r_s = 0,434$ ). A potência total do espectro e a banda AF também tiveram associação com esta variável. Outros índices marcadores da atividade parassimpática (RMSSD, AF e SD1) mostraram associação positiva e moderada com o DDVE, sugerindo que as atenuações da atividade vagal e da variabilidade total possam estar relacionadas ao comprometimento dessas estruturas anatômicas. Por outro lado, dois índices mostraram associação com os critérios de gravidade da EAo (GPT e VJ), uma positiva (TINN) e outra negativa (SampEn). Deste modo, menores valores de SampEn expressam maior GPT e maior VJ, caracterizando maior gravidade.

Embora o foco deste estudo tenha sido a caracterização pré-operatória, Retzlaff *et al.* [21] mencionam que a toracotomia pode danificar as fibras autonômicas, comprometendo a função cardiovascular, aumentando o tempo de recuperação. Nossos dados contrapõem esta alegação, pois mostram um período de hospitalização similar em ambas às intervenções (sAVR  $11,1 \pm 7,3$  vs TAVI  $11,5 \pm 4,8$  dias;  $p = 0,32$ ). Cabe ressaltar que os outros estudos foram realizados somente com sAVR [20] ou com ambos os grupos, mas sem compará-los [21].

Neste sentido, Compostella *et al.* [22] compararam a função autonômica de pacientes duas semanas após serem submetidos à sAVR com o TAVI, observando que pacientes TAVI apresentavam melhores índices relacionados à atividade vagal (RMSSD e pNN50) e à variabilidade global (SDNN) que os sujeitos sAVR. Nossos dados não corroboram com este achado, pois nenhum parâmetro relacionado ao domínio do tempo mostrou divergência entre os grupos sAVR e TAVI. Alguns fatores podem ter contribuído para esta discrepância: (1) avaliou-se a VFC usando registros de curta duração, o que por característica diminui o conjunto de informações, limitando a comparação; (2) os pacientes deste estudo foram avaliados antes do procedimento de correção, logo, sem a influência da manipulação no tecido cardíaco e; (3) o menor tamanho amostral limita maiores inferências por apresentar maior susceptibilidade ao erro tipo II.

A prevalência das principais complicações cardíacas identificadas no pós-operatório de pacientes com EAo grave está de acordo com o que vêm sendo reportado na literatura [29,30]. Observou-se que aproximadamente 22% dos pacientes sofreram FA e 11% tiveram BAVT e PCR. Jorgensen *et al.* [31] mencionam que a prevalência de FA está na faixa de 4-32% (TAVI) e 31-64% (sAVR). Thyregod *et al.* [32] complementam afirmando que pacientes submetidos à sAVR apresentam com maior prevalência complicações ligadas à sangramentos e fibrilação atrial. Nossos dados evidenciam o oposto, pois, proporcionalmente, um número maior de pacientes submetidos ao TAVI apresentou FA. No entanto, a diferença no tamanho

amostral pode mascarar este tipo de inferência. Por fim, a taxa mortalidade foi de 11%, sendo superior a alguns estudos que observaram taxas próximas a 4% [6] e inferior a outros que mostraram taxa na faixa dos 25% [7].

Este estudo apresentou entre suas limitações a ausência de um teste para identificar e classificar a possível disfunção autonômica dos pacientes, o uso não controlado de drogas que reconhecidamente atuam no SNA (ex.: betabloqueadores) e a coleta de dados diretamente do prontuário eletrônico. Embora tenha sido utilizado um grupo fisicamente ativo pareado por sexo e idade, houve discrepância em outros fatores como IMC e prevalência de comorbidades, o que pode limitar a validade externa dos nossos resultados.

## **Conclusões**

A proposta inicial do estudo era avaliar se havia diferença na função autonômica de pacientes com EAo grave indicados a diferentes procedimentos de reparo (sAVR e TAVI), considerando que as evidências indicam que pacientes com risco cirúrgico proibitivo e, eleitos ao TAVI, apresentam piores condições clínicas. Como reportado na literatura, nossa amostra foi composta basicamente por pacientes idosos com um número significativo de comorbidades e risco cirúrgico moderado. Não observamos distinção em relação à idade, índice de massa corporal, fração de ejeção do VE, classe funcional, risco cirúrgico, tempo de internação e prevalência de comorbidades entre os subgrupos sAVR e TAVI. Os parâmetros relacionados à VFC também não diferiram. Exceto as bandas BF e AF, indicando maior comprometimento cardiovascular nos pacientes sAVR. Em relação ao grupo controle, constatamos que os pacientes com EAo apresentam maior prevalência de hipertensão arterial, insuficiência renal, obesidade e uso de drogas  $\beta$ -bloqueadoras, além de pior função autonômica, expressa pela inferioridade dos índices SDNN, RMSSD, índice triangular, TINN, SD1, SD2, potência total do espectro e das bandas AF e BF.

Acreditamos que este tenha sido o primeiro estudo que investigou a função autonômica de pacientes com EAo, usando diferentes parâmetros relacionados à VFC em registros de curta duração. Mesmo que preliminarmente, nossos dados sugerem que esta técnica não foi sensível em detectar alterações no SNA a ponto de recomendar sua inclusão na avaliação pré-operatória de pacientes com EAo. Ainda assim, um índice não linear da VFC (DFA  $\alpha 1$ ) mostrou associação interessante com risco operatório, devendo ser melhor investigado em estudos futuros. Portanto, concluímos que, a função autonômica dos pacientes com EAo grave é semelhante entre os pacientes indicados à sAVR ou TAVI e, a VFC não se

mostrou efetiva em estratificar o risco de complicações pós-intervenção. É importante frisar que não encontramos estudos com proposta semelhante a nossa.

### **Bibliografia**

1. Cary T, Pearce J (2013) Aortic stenosis: pathophysiology, diagnosis, and medical management of nonsurgical patients. *Critical care nurse* 33 (2):58-72. doi:<http://doi/10.4037/ccn2013820>
2. Tarasoutchi F, Montera M, Grinberg M, Barbosa M, Piñeiro D, Sánchez C, Barbosa M, Barbosa G (2011) Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol* 97 (5 suppl 1):1-67. doi:<http://doi/10.1590/S0066-782X2011002000001>
3. Nishimura R, Otto C, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Guyton R, O'Gara P, Ruiz C, Skubas N, Sorajja P, Sundt T, Thomas J (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 63 (22):e57-185. doi:<http://doi/10.1016/j.jacc.2014.02.536>
4. Pereira E, Silva G, Caeiro D, Fonseca M, Sampaio F, Fonseca C, Primo J, Simoes L, Vouga L, Gama V (2013) What has changed in surgical treatment of severe aortic stenosis with the advent of percutaneous intervention? *Rev Port Cardiol* 32 (10):749-756. doi:<http://doi/10.1016/j.repc.2013.04.002>
5. Carabello BA, Paulus WJ (2009) Aortic stenosis. *Lancet* 373 (9667):956-966. doi:[http://doi/10.1016/S0140-6736\(09\)60211-7](http://doi/10.1016/S0140-6736(09)60211-7)
6. Richardson M, Howell N, Freemantle N, Bridgewater B, Pagano D, Quality, Outcomes Research Unit University Hospital B (2013) Prediction of in-hospital death following aortic valve replacement: a new accurate model. *Eur J Cardiothorac Surg* 43 (4):704-708. doi:<http://doi/10.1093/ejcts/ezs457>
7. Leon M, Smith C, Mack M, Miller D, Moses J, Svensson L, Tuzcu E, Webb J, Makkar R, Brown D, Block P, Guyton R, Pichard A, Bavaria J, Herrmann H, Douglas P, Akin J, Anderson W, Wang D, Pocock S (2010) Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363 (17):1597-1607. doi:<http://doi/10.1056/NEJMoa1008232>
8. Roques F, Nashef S, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones M, Pintor P, Salamon R, Thulin L

- (1999) Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15 (6):816-822.
9. Nilsson U (2009) The effect of music intervention in stress response to cardiac surgery in a randomized clinical trial. *Heart and Lung* 38 (3):201-207. doi:<http://10.1016/j.hrtlng.2008.07.008>
  10. Toumpoulis I, Anagnostopoulos C, Swistel D, DeRose J. (2005) Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 27 (1):128-133. doi:<http://10.1016/j.ejcts.2004.09.020>
  11. Guiraud T, Labrunee M, Despas F, Meyer P, Bosquet L, Gales C, Vaccaro A, Galinier M, Senard J, Pathak A (2013) High-intensity interval exercise improves vagal tone and decreases arrhythmias in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 45 (10):1861-1867. doi:<http://doi/10.1249/MSS.0b013e3182967559>
  12. Chyun D, Wackers F, Inzucchi S, Weiss C, Davey J, Heller G, Iskandrian A, Young L (2015) Autonomic dysfunction independently predicts poor cardiovascular outcomes in asymptomatic individuals with type 2 diabetes in the DIAD study. *SAGE Open Med* 3:2050312114568476. doi:<http://doi/10.1177/205012114568476>
  13. Mazzuco A, Medeiros W, Sperling M, Souza A, Alencar M, Neder J, Arena R, Borghi-Silva A (2015) Relationship between linear and nonlinear dynamics of heart rate and impairment of lung function in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10:1651-1661. doi:<http://doi/10.2147/copd.s81736>
  14. Pei J, Tang W, Li L, Su C, Wang T (2015) Heart rate variability predicts mortality in peritoneal dialysis patients. *Renal failure* 37 (7):1132-1137. doi:<http://doi/10.3109/0886022x.2015.1061729>
  15. Lopes P, Oliveira M, André S, Silva C, Rebouças G, Felipe T, Medeiros H (2014) Aplicabilidade clínica da variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Neurociências* 21 (04):600-603. doi:<http://doi/10.4181/RNC.2013.21.870.4p>
  16. TaskForce (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 17 (3):354-381
  17. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA (2014) Kubios HRV: heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 113 (1):210-220. doi:<http://doi/10.1016/j.cmpb.2013.07.024>
  18. Tarkiainen T, Kuusela T, Tahvanainen K, Hartikainen J, Tiittanen P, Timonen K, Vanninen E (2007) Comparison of methods for editing of ectopic beats in measurements of

- short-term non-linear heart rate dynamics. *Clin Physiol Funct Imaging* 27 (2):126-133. doi:<http://doi/10.1111/j.1475-097X.2007.00726.x>
19. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF (2010) The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 141 (2):122-131. doi:<http://doi/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
20. Jung J, Heisel A, Tscholl D, Butz B, Fries R, Schafers HJ, Schieffer H (1997) Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. *Clin Cardiol* 20 (4):341-344
21. Retzlaff B, Wessel N, Riedl M, Gapelyuk A, Malberg H, Kurths J, Bretthauer G, Bauernschmitt R (2011) Preserved autonomic regulation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a prospective, comparative study. *Biomed Tech* 56 (4):185-193. doi:<http://doi/10.1515/BMT.2011.017>
22. Compostella L, Russo N, Compostella C, Setzu T, D'Onofrio A, Isabella G, Tarantini G, Iliceto S, Gerosa G, Bellotto F (2015) Impact of type of intervention for aortic valve replacement on heart rate variability. *Int J Cardiol* 197:11-15. doi:<http://doi/10.1016/j.ijcard.2015.06.004>
23. Neves V, Takahashi A, Santos-Hiss M, Kiviniemi A, Tulppo M, Moura S, Karsten M, Borghi-Silva A, Porta A, Montano N, Catai A (2012) Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in coronary disease. *Clin Auton Res* 22 (4):175-183. doi:<http://doi/10.1007/s10286-012-0160-z>
24. Wallen MB, Hasson D, Theorell T, Canlon B, Osika W (2012) Possibilities and limitations of the Polar RS800 in measuring heart rate variability at rest. *Eur J Appl Physiol* 112 (3):1153-1165. doi:<http://doi/10.1007/s00421-011-2079-9>
25. Werner B, Piorecka-Makula A, Bobkowski W (2013) Heart rate variability in children with aortic valve stenosis - a pilot study. *Arch Med Sci* 9 (3):535-539. doi:<http://10.5114/aoms.2013.34880>
26. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, Maule S, Quadri R, Bax G, Melga P, Viviani G, Esposito K, Morganti R, Cortelli P (2011) Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 21 (1):69-78. doi:<http://10.1016/j.numecd.2010.07.005>
27. Bolea J, Pueyo E, Laguna P, Bailon R (2014) Non-linear HRV indices under autonomic nervous system blockade. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014:3252-3255. doi:<http://doi/10.1109/embc.2014.6944316>

28. Huikuri HV, Makikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M (2000) Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 101 (1):47-53
29. Soares G, Ferreira D, Gonçalves M, Alves T, David F, Henriques K, Riani L (2011) Prevalência das principais complicações pós-intervenção em cirurgias cardíacas. *Rev Bras Cardiol* 24 (3):139-146
30. Laizo A, Delgado F, Rocha G (2010) Complicações que aumentam o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva na cirurgia cardíaca. *Braz J Cardiovasc Surg* 25 (2):166-171. doi:<http://10.1590/s0102-76382010000200007>
31. Jorgensen TH, Thygesen JB, Thyregod HG, Svendsen JH, Sondergaard L (2015) New-onset atrial fibrillation after surgical aortic valve replacement and transcatheter aortic valve implantation: a concise review. *J Invasive Cardiol* 27 (1):41-47
32. Thyregod H, Steinbrüchel D, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen B, Petursson P, Chang Y, Franzen O, Engstrøm T, Hansen P, Andersen L, Olsen P, Søndergaard L (2015) Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION RCT. *JACC* 65 (20):2184-2194. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.014>



## 5 CONCLUSÃO GERAL

De acordo com o que foi descrito e discutido no primeiro estudo, pode-se observar fraca concordância entre os três algoritmos propostos para identificar artefatos e batimentos ectópicos. Adicionalmente, as cinco técnicas sugeridas para corrigir estas interferências parecem não diferir no conjunto final de iRR, pelo menos em registros de curta duração. Por outro lado, os métodos de seleção podem resultar em conjuntos de iRR distintos que, em sua quase totalidade, não afetam a análise da VFC. Considerando as informações discutidas anteriormente, três técnicas se mostram mais adequadas para tratar estes dados, o intervalo de confiança, a interpolação de dados prévios e a seleção dos últimos cinco minutos de registro, em virtude do maior poder de detecção, da simplicidade metodológica e da ausência de subjetividade na análise, respectivamente.

Com base nas informações reunidas, analisadas e discutidas ao longo do segundo estudo, fica evidente que a função autonômica de pacientes com EAo grave está comprometida, com menor variabilidade total (SDNN, TINN, SD2, índice triangular e potência total da banda espectral) e atividade vagal (RMSSD, AF e SD1) na regulação do SNA. Ainda, constatou-se que dois índices de VFC se correlacionam positivamente (TINN) e negativamente (SampEn) com dois critérios de gravidade da EAo (gradiente médio de pressão transvalvar e velocidade do jato), abrindo novas perspectivas para a aplicabilidade clínica da VFC nesta população.

No entanto, não foram encontradas evidências que suportem a hipótese de que pacientes indicados ao TAVI teriam pior função autonômica, ainda que com idade mais avançada e risco cirúrgico elevado. Este achado independe do método de análise da VFC, pois a maior parte dos índices conhecidos e investigados na prática clínica e de pesquisa foi explorada no presente estudo. Por outro lado, os pacientes não foram avaliados em relação à existência de disfunção autonômica cardiovascular por métodos clínicos, como a resposta à mudança postural ou à manobra de Valsalva, por exemplo. Deste modo, a ausência de diferenciação da modulação autonômica dos pacientes indicados à SAVR ou TAVI pode estar relacionada com a condição clínica prévia. Ainda assim, um índice não linear da VFC (DFA  $\alpha 1$ ) mostrou associação interessante com risco cirúrgico, necessitando ser melhor investigado em estudos futuros, assim como os demais índices em populações diferentes da do presente estudo.

## ANEXOS

## ANEXO A

### Normas de formatação da Revista Brasileira de Fisioterapia

#### ESCOPO E POLÍTICA

O Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT) publica artigos originais de pesquisa, revisões e comunicações breves, cujo objeto básico de estudo refere-se ao campo de atuação profissional da Fisioterapia e Reabilitação, veiculando estudos clínicos, básicos ou aplicados sobre avaliação, prevenção e tratamento das disfunções de movimento. O conselho editorial do BJPT compromete-se a publicar investigação científica de excelência, de diferentes áreas do conhecimento.

O BJPT segue os princípios da ética na publicação contidos no código de conduta do Committee on Publication Ethics ([COPE](#)). A Revista adota o sistema IThenticate para verificação de indícios de plágio nos manuscritos submetidos. Política de acesso aberto - O BJPT é publicado no modelo de acesso aberto e gratuito para leitura, download, cópia e disseminação, desde que seja por objetivos educacionais.

Nenhuma taxa será cobrada dos autores pela submissão e publicação dos artigos. O BJPT publica os seguintes tipos de estudo, cujos conteúdos devem manter vinculação direta com o escopo e com as áreas descritas pela revista:

- a) Estudos experimentais: estudos que investigam efeito(s) de uma ou mais intervenções em desfechos diretamente vinculados ao escopo e às áreas do BJPT. A Organização Mundial de Saúde define ensaio clínico como "qualquer estudo que aloca prospectivamente participante ou grupos de seres humanos em uma ou mais intervenções relacionadas à saúde para avaliar efeito(s) em desfecho(s) em saúde". Ensaio clínico incluem estudos experimentais de caso único, séries de casos, ensaios controlados não aleatorizados e ensaios controlados aleatorizados. Estudos do tipo ensaio controlado aleatorizado devem seguir as recomendações de formatação do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), que estão disponíveis em <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/>. O checklist e Statement Flow Diagram (<http://www.consortstatement.org/downloads/translations>) deverão ser preenchidos e submetidos juntamente com o manuscrito. Os ensaios clínicos deverão informar registro que satisfaça o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, ex. <http://clinicaltrials.gov/> e/ou <http://anzctr.org.au/>. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html> Recomendamos que todos os ensaios clínicos sejam registrados prospectivamente no site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- b) Estudos observacionais: estudos que investigam relação(ões) entre variáveis de interesse relacionadas ao escopo e às áreas do BJPT, sem manipulação direta (ex: intervenção). Estudos observacionais incluem estudos transversais, de coorte e caso-controle.

- c) Estudos qualitativos: estudos cujo foco refere-se à compreensão das necessidades, motivações e comportamentos humanos. O objeto de um estudo qualitativo é pautado pela análise aprofundada de uma unidade ou temática, o que inclui opiniões, atitudes, motivações e padrões de comportamento sem quantificação. Estudos qualitativos incluem pesquisa documental e estudo etnográfico.
- d) Estudos de revisão de sistemática: estudos que realizam análise e/ou síntese da literatura de tema relacionado ao escopo e às áreas do BJPT. Manuscritos de revisão sistemática que incluem metanálise terão prioridade em relação aos demais estudos de revisão sistemática. Aqueles manuscritos que apresentam quantidade insuficiente de artigos e/ou artigos de baixa qualidade selecionados na seção de método e que não apresentam conclusão assertiva e válida sobre o tema não serão considerados para a análise de revisão por pares. Os autores deverão utilizar o guideline PRISMA para a formatação de Artigos de Revisão Sistemática. Esse guideline está disponível em: <http://prisma-statement.org/statement.htm> e deverá ser preenchido e submetido juntamente com o manuscrito. Sugere-se que potenciais autores consultem o artigo Mancini MC, Cardoso JR, Sampaio RF, Costa LCM, Cabral CMN, Costa LOP. Tutorial for writing systematic reviews for the Brazilian Journal of Physical Therapy (BJPT). Braz J Phys Ther. 2014 Nov-Dec; 18(6):471-480. <http://dx.doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0077>.
- e) Estudos de tradução e adaptação transcultural de questionários ou roteiros de avaliação: estudos direcionados a traduzir e adaptar para línguas e culturas distintas a versão original de instrumentos de avaliação existentes. Os autores deverão utilizar o check-list ([Anexo](#)) para a formatação desse tipo de artigo, seguindo também as demais recomendações das normas do BJPT. Respostas ao check-list deverão ser submetidas juntamente com o manuscrito. É igualmente necessário que os autores incluam uma autorização dos autores do instrumento original, objeto da tradução e/ou adaptação transcultural na submissão.
- f) Estudos metodológicos: estudos centrados no desenvolvimento e/ou avaliação das propriedades e características clinométricas de instrumentos de avaliação. Aos autores, sugere-se utilizar os Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) para a formatação de artigos metodológicos, seguindo também as demais recomendações das normas do BJPT.
- g) Estudos de protocolos de ensaios clínicos: O BJPT aceita a publicação de protocolos de ensaios clínicos. Serão aceitos somente protocolos que forem consideravelmente financiados, tiverem aprovação de um comitê de ética e estiverem registrados de forma prospectiva. Os autores devem utilizar o SPIRIT statement para formatar seu manuscrito (<http://www.spirit-statement.org>).
- h) Comunicações breves ou short communication: O BJPT publicará um short communication por número (até seis por ano), e a sua formatação é semelhante à do artigo original, com 1200 palavras, até duas figuras, uma tabela e dez referências bibliográficas.

Os tipos de estudo abaixo serão considerados de baixa prioridade de publicação:

- revisões narrativas;
- estudos de caso.

### Aspectos éticos e legais

A submissão do manuscrito ao BJPT implica que o trabalho não tenha sido submetido simultaneamente a outro periódico. Os artigos publicados no BJPT são de acesso aberto e distribuídos sob os termos do Creative Commons Attribution Non-Commercial License ([http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR)), que permite livre uso não comercial, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original esteja devidamente mantida. A reprodução de parte(s) de um manuscrito, mesmo que parcial, incluindo tradução para outro idioma, necessitará de autorização prévia do editor.

Os autores devem citar os créditos correspondentes. Ideias, dados ou frases de outros autores, sem as devidas citações e que sugiram indícios de plágio, estarão sujeitas às sanções conforme código de conduta do COPE.

Quando parte do material tiver sido apresentada em uma comunicação preliminar, em simpósio, congresso etc., deve ser citada a referência da apresentação como nota de rodapé na página de título.

O uso de iniciais, nomes ou números de registros hospitalares dos pacientes devem ser evitados. Um paciente não poderá ser identificado por fotografias, exceto com consentimento expresso, por escrito, acompanhando o trabalho original no momento da submissão.

Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos estabelecidos pelo Committee on Publication Ethics (COPE) e aprovados por um Comitê de Ética Institucional. Para os experimentos em animais, devem-se considerar as diretrizes internacionais (por exemplo, a do Committee for Research and Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain, publicada em PAIN, 16:109-110, 1983).

Reserva-se ao BJPT o direito de não publicar trabalhos que não obedeçam às normas legais e éticas estabelecidas para pesquisas em seres humanos e experimentos em animais.

### Critérios de autoria

O BJPT recebe, para submissão, manuscritos com até seis (6) autores. A política de autoria do BJPT pauta-se nas diretrizes para a autoria do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, exigidas para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), as quais afirmam que "a autoria deve ser baseada em 1) contribuições substanciais para a concepção e desenho ou aquisição de dados ou análise e interpretação dos dados; 2) redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual e 3) aprovação final da versão a ser publicada." As condições 1, 2 e 3 deverão ser contempladas simultaneamente. Aquisição de financiamento, coleta de dados e/ou análise de dados ou supervisão geral do grupo de pesquisa, por si sós, não justificam autoria e deverão ser reconhecidas nos agradecimentos.

Os editores poderão analisar, em caso de excepcionalidade, solicitação para submissão de manuscrito que exceda seis (6) autores. Os critérios para a análise incluem o tipo de estudo, potencial para citação, qualidade e complexidade metodológica, entre outros. Nesses casos excepcionais, a contribuição de cada autor deve ser explicitada ao final do texto, após os agradecimentos e logo antes das referências, conforme orientações do "International Committee of Medical Journal Editors" e das "Diretrizes" para integridade na atividade científica, amplamente divulgadas pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (<http://www.cnpq.br/web/guest/diretrizes>).

Os conceitos contidos nos manuscritos são de responsabilidade exclusiva dos autores. Todo material publicado torna-se propriedade do BJPT, que passa a reservar os direitos autorais. Portanto, nenhum material publicado no BJPT poderá ser reproduzido sem a permissão, por escrito, dos editores. Todos os autores de artigos submetidos deverão assinar um termo de transferência de direitos autorais, que entrará em vigor a partir da data de aceite do trabalho.

## **FORMA E APRESENTAÇÃO DO MANUSCRITO**

**Manuscritos originais:** A língua oficial do BJPT é o inglês. O BJPT considera a submissão de manuscritos originais com até 3.500 palavras (excluindo-se página de título, resumo, referências, tabelas, figuras e legendas). Informações contidas em anexo(s) serão computadas no número de palavras permitidas.

Antes do corpo do texto do manuscrito (i.e., antes da introdução), deve-se incluir uma página de título e identificação, palavras-chave, o abstract/resumo e citar os pontos-chave do estudo. No final do manuscrito, devem-se inserir as referências, tabelas, figuras e anexos (se houver).

**Título e identificação:** O título do manuscrito não deve ultrapassar 25 palavras e deve apresentar o máximo de informações sobre o trabalho. Preferencialmente, os termos utilizados no título não devem constar da lista de palavras-chave.

A página de identificação do manuscrito deve conter os seguintes dados: Título completo e título resumido: com até 45 caracteres, para fins de legenda nas páginas impressas;

**Autores:** nome e sobrenome de cada autor em letras maiúsculas, sem titulação, seguidos por número sobrescrito (expoente), identificando a afiliação institucional/vínculo (unidade/instituição/cidade/ estado/ país). Para mais de um autor, separar por vírgula;

**Autor de correspondência:** indicar o nome, endereço completo, e-mail e telefone do autor de correspondência, o qual está autorizado a aprovar as revisões editoriais e complementar demais informações necessárias ao processo; **Palavras-chave:** termos de indexação ou palavras-chave (máximo seis) em português e em inglês

### **Abstract/Resumo**

Uma exposição concisa, que não exceda 250 palavras em um único parágrafo, em português (resumo) e em inglês (abstract), deve ser escrita e colocada logo após a página de título. Referências, notas de rodapé e abreviações não definidas não devem ser usadas no resumo/abstract. O resumo e o abstract devem ser apresentados em formato estruturado.

### **Pontos-chave (Bullet points)**

Em uma folha separada, o manuscrito deve identificar de três a cinco frases que capturem a essência do tema investigado e as principais conclusões do artigo. Cada ponto-chave deve ser redigido de forma resumida e deve informar as principais contribuições do estudo para a literatura atual, bem como as suas implicações clínicas (i.e., como os resultados podem impactar a prática clínica ou investigação científica na área de Fisioterapia e Reabilitação). Esses pontos deverão ser apresentados em uma caixa de texto (i.e., box) no início do artigo, após o abstract. Cada um dos pontos-chave deve ter, no máximo, 80 caracteres, incluindo espaços, por itens.

## Introdução

Deve-se informar sobre o objeto investigado devidamente problematizado, explicitar as relações com outros estudos da área e apresentar justificativa que sustente a necessidade do desenvolvimento do estudo, além de especificar o(s) objetivo(s) do estudo e hipótese(s), caso se aplique.

## Método

Consiste em descrever o desenho metodológico do estudo e apresentar uma descrição clara e detalhada dos participantes do estudo, dos procedimentos de coleta, transformação/redução e análise dos dados de forma a possibilitar reprodutibilidade do estudo. Para ensaios clínicos, o processo de seleção e alocação dos participantes do estudo deverá estar organizado em fluxograma, contendo o número de participantes em cada etapa, bem como as características principais (ver modelo do fluxograma CONSORT).

Quando pertinente ao tipo de estudo, deve-se apresentar o cálculo amostral utilizado para investigação do(s) efeito(s). Todas as informações necessárias para a justificativa do tamanho amostral utilizado no estudo devem constar do texto de forma clara.

Devem ser descritas as variáveis dependentes e independentes; deve-se informar se os pressupostos paramétricos foram atendidos; especificar o programa computacional usado na análise dos dados e o nível de significância adotado no estudo e especificar os testes estatísticos aplicados e sua finalidade.

## Resultados

Devem ser apresentados de forma breve e concisa. Resultados pertinentes devem ser reportados utilizando texto e/ou tabelas e/ou figuras. Não se devem duplicar os dados constantes em tabelas e figuras no texto do manuscrito.

Os resultados devem ser apresentados por meio de medidas de tendência e variabilidade (por ex: média (DP), evitar média±DP) em gráficos ou tabelas autoexplicativas; apresentar medidas da magnitude (por ex: tamanho do efeito) e/ou precisão das estimativas (por ex: intervalos de confiança); relatar o poder de testes estatísticos não significantes.

## Discussão

O objetivo da discussão é interpretar os resultados e relacioná-los aos conhecimentos já existentes e disponíveis na literatura, principalmente àqueles que foram indicados na introdução. Novas descobertas devem ser enfatizadas com a devida cautela. Os dados apresentados no método e/ou nos resultados não devem ser repetidos. Limitações do estudo, implicações e aplicação clínica para as áreas de Fisioterapia e Reabilitação deverão ser explicitadas.

## Referências

O número recomendado é de 30 referências, exceto para estudos de revisão da literatura. Deve-se evitar que sejam utilizadas referências que não sejam acessíveis internacionalmente, como teses e monografias, resultados e trabalhos não publicados e comunicação pessoal. As referências devem ser organizadas em sequência numérica de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, seguindo os Requisitos Uniformizados para Manuscritos Submetidos a Jornais Biomédicos, elaborados pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas - ICMJE. Os títulos de periódicos devem ser escritos de forma

abreviada, de acordo com a List of Journals do Index Medicus. As citações das referências devem ser mencionadas no texto em números sobrescritos (expoente), sem datas. A exatidão das informações das referências constantes no manuscrito e sua correta citação no texto são de responsabilidade do(s) autor(es). Exemplos: [http://www.nlm.nih.gov/form\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/form_requirements.html).

#### Tabelas, Figuras e Anexos.

As tabelas e figuras são limitadas a cinco (5) no total. Os anexos serão computados no número de palavras permitidas no manuscrito. Em caso de tabelas, figuras e anexos já publicados, os autores deverão apresentar documento de permissão assinado pelo autor ou editores no momento da submissão. Para artigos submetidos em língua portuguesa, a(s) versão(ões) em inglês da(s) tabela(s), figura(s) e anexo(s) e suas respectivas legendas deverão ser anexadas no sistema como documento suplementar.

- Tabelas: devem incluir apenas os dados imprescindíveis, evitando-se tabelas muito longas (máximo permitido: uma página, tamanho A4, em espaçamento duplo), devem ser numeradas, consecutivamente, com algarismos arábicos e apresentadas no final do texto. Não se recomendam tabelas pequenas que possam ser descritas no texto. Alguns resultados simples são mais bem apresentados em uma frase e não em uma tabela.
- Figuras: devem ser citadas e numeradas, consecutivamente, em algarismos arábicos na ordem em que aparecem no texto. Informações constantes nas figuras não devem repetir dados descritos em tabela(s) ou no texto do manuscrito. O título e a(s) legenda(s) devem tornar as tabelas e figuras compreensíveis, sem necessidade de consulta ao texto. Todas as legendas devem ser digitadas em espaço duplo, e todos os símbolos e abreviações devem ser explicados. Letras em caixa-alta (A, B, C etc.) devem ser usadas para identificar as partes individuais de figuras múltiplas. Se possível, todos os símbolos devem aparecer nas legendas; entretanto símbolos para identificação de curvas em um gráfico podem ser incluídos no corpo de uma figura, desde que não dificulte a análise dos dados. As figuras coloridas serão publicadas apenas na versão on-line. Em relação à arte final, todas as figuras devem estar em alta resolução ou em sua versão original. Figuras de baixa qualidade não serão aceitas e podem resultar em atrasos no processo de revisão e publicação.
- Agradecimentos: devem incluir declarações de contribuições importantes, especificando sua natureza. Os autores são responsáveis pela obtenção da autorização das pessoas/instituições nomeadas nos agradecimentos.

Os autores são fortemente encorajados a utilizar o Checklist EQUATOR network que é específico para cada tipo de estudo (por exemplo, CONSORT para ensaios clínicos, PRISMA para revisões sistemáticas ou STROBE para estudos observacionais). Todos os checklists EQUATOR network são encontrados no seguinte link: <http://www.equator-network.org>

#### SUBMISSÃO ELETRÔNICA

A submissão dos manuscritos, os quais devem ser em inglês e deverá ser efetuada por via eletrônica no site <http://www.scielo.br/rbfi>. É de responsabilidade dos autores a eliminação de todas as informações (exceto na página do título e identificação) que possam identificar a origem ou autoria do artigo. Ao submeter um manuscrito para publicação, os autores devem



inserir como documento complementar no sistema, além dos arquivos requeridos nas instruções acima, a Carta de encaminhamento do material, a Declaração de responsabilidade de conflitos de interesse e a Declaração de transferência de direitos autorais assinadas por todos os autores.

## **PROCESSO DE REVISÃO**

Os manuscritos submetidos que atenderem às normas estabelecidas e que se apresentarem em conformidade com a política editorial do BJPT serão encaminhados para os editores de área, que farão a avaliação inicial do manuscrito e enviarão ao editor chefe a recomendação ou não de encaminhamento para revisão por pares. Os critérios utilizados para análise inicial do editor de área incluem: originalidade, pertinência, relevância clínica e métodos. Os manuscritos que não apresentarem mérito ou não se enquadrarem na política editorial serão rejeitados na fase de pré-análise, mesmo quando o texto e a qualidade metodológica estiverem adequados. Dessa forma, o manuscrito poderá ser rejeitado com base apenas na recomendação do editor de área, sem necessidade de novas avaliações, não cabendo, nesses casos, recurso ou reconsideração. Os manuscritos selecionados na pré-análise serão submetidos à avaliação de especialistas, que trabalharão de forma independente. Os avaliadores permanecerão anônimos aos autores, assim como os autores não serão identificados pelos avaliadores. Os editores coordenarão as informações entre os autores e avaliadores, cabendo-lhes a decisão final sobre quais artigos serão publicados com base nas recomendações feitas pelos avaliadores e editores de área. Quando aceitos para publicação, os artigos estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor. Quando recusados, os artigos serão acompanhados de justificativa do editor. Após publicação do artigo ou processo de revisão encerrado, os arquivos e documentação referentes ao processo de revisão serão eliminados.

## **ÁREAS DO CONHECIMENTO**

1. Fisiologia, Cinesiologia e Biomecânica; 2. Cinesioterapia/recursos terapêuticos; 3. Desenvolvimento, aprendizagem, controle e comportamento motor; 4. Ensino, Ética, Deontologia e História da Fisioterapia; 5. Avaliação, prevenção e tratamento das disfunções cardiovasculares e respiratórias; 6. Avaliação, prevenção e tratamento das disfunções do envelhecimento; 7. Avaliação, prevenção e tratamento das disfunções musculoesqueléticas; 8. Avaliação, prevenção e tratamento das disfunções neurológicas; 9. Avaliação, prevenção e tratamento nas condições da saúde da mulher; 10. Ergonomia/Saúde no trabalho.

## ANEXO B

### Normas de formatação do *Clinical Autonomic Research*

#### TYPES OF PAPERS

- Research Articles are full-length reports of original research. They should contain no more than 3000 words, excluding references, and must be accompanied by an abstract of 250 words or less. References should be limited to 30.
- Short Communications are original data communicated in no more than 1600 words, excluding references, and should be accompanied by an abstract no longer than six lines (approximately 70 words). References should be limited to 10.
- Research Letters are brief reports of original research, containing no more than 900 words, excluding references. They require an abstract no longer than three lines (approximately 35 words). Tables and figures should be kept to a minimum. References should be limited to 5.
- Case Reports are short papers documenting practical experience of a novel treatment, an unusual facet of a condition, or any other event that other practitioners will not have encountered before, containing no more than 1600 words, excluding references. They require an abstract no longer than three lines (approximately 35 words). References should be limited to 5.
- Review Articles and Editorials may be submitted by authors after discussing the topic of the proposed review with the Editors. Unsolicited contributions are also welcome and will be submitted for peer review. Review Articles should conform to the submission requirements of full length Research Articles.
- Autonomic images are interesting, previously unpublished images. They should contain a title of less than 40 characters (including spaces and punctuation), a legend of 50 words or less, a brief case summary of 100 words or less, and up to two references.
- Book reviews are typically solicited by the Editors for new books or new editions of existing texts. Unsolicited book reviews are also welcome.
- Letters to the Editor are encouraged. Letters may report new or important observations or provide comments or criticisms pertaining to developments in understanding autonomic function. Letters may also comment on papers previously published in this journal. Criticism of published work must be objective and supported by experimental data, and any such letter accepted for publication will be shown to the author(s) of the original paper, who will be invited to submit a reply for publication in the same issue. Letters should follow the normal presentation style of the journal. They should contain less than 150 words and one table and/or one illustration, and may include references. Although every effort is made to avoid mistakes, they occasionally occur. Letters that point out errors in previous issues will be published in the Department of Errors and the author will be acknowledged.

#### MANUSCRIPT SUBMISSION

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

## Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

## Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

## TITLE PAGE

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

## Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

## Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

## TEXT FORMATTING

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

## Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

## Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

## Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

## Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

## REFERENCES

### Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

### Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article  
Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. doi: 10.1007/s00421-008-0955-8  
Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:  
Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329
- Article by DOI  
Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. doi:10.1007/s001090000086
- Book  
South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

- Book chapter  
Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) The rise of modern genomics, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257
- Online document  
Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007
- Dissertation  
Trent JW (1975) Experimental acute renal failure. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- ISSN.org LTWA  
If you are unsure, please use the full journal title.  
For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.
- EndNote style (zip, 2 kB)  
Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file spbasic.bst which is included in Springer's LaTeX macro package.

## TABLES

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

## ARTWORK AND ILLUSTRATIONS GUIDELINES

### Electronic Figure Submission

- Supply all figures electronically.
- Indicate what graphics program was used to create the artwork.
- For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format. MSOffice files are also acceptable.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.
- Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

### Line Art

- Definition: Black and white graphic with no shading.
- Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.
- All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.
- Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.
- Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

### Halftone Art

- Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.
- If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.
- Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

### Combination Art

- Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.
- Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

### Color Art

- Color art is free of charge for online publication.
- If black and white will be shown in the print version, make sure that the main information will still be visible. Many colors are not distinguishable from one another when converted to black and white. A simple way to check this is to make a copy to see if the necessary distinctions between the different colors are still apparent.
- If the figures will be printed in black and white, do not refer to color in the captions.
- Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

### Figure Lettering

- To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).
- Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).
- Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.
- Avoid effects such as shading, outline letters, etc.
- Do not include titles or captions within your illustrations.

### Figure Numbering

- All figures are to be numbered using Arabic numerals.
- Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.
- Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).
- If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc." Figures in online appendices (Electronic Supplementary Material) should, however, be numbered separately.

### Figure Captions

- Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.
- Figure captions begin with the term Fig. in bold type, followed by the figure number, also in bold type.
- No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.
- Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.
- Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

### Figure Placement and Size

- Figures should be submitted separately from the text, if possible.
- When preparing your figures, size figures to fit in the column width.
- For most journals the figures should be 39 mm, 84 mm, 129 mm, or 174 mm wide and not higher than 234 mm.
- For books and book-sized journals, the figures should be 80 mm or 122 mm wide and not higher than 198 mm.

### Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format. Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

### Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

- All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)
- Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)
- Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

## **ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL**

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

### Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

### Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB
- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

#### Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

#### Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

#### Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .vrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

#### Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

#### Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
- Name the files consecutively, e.g. “ESM\_3.mpg”, “ESM\_4.pdf”.

#### Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

#### Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

#### Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

### **INTEGRITY OF RESEARCH AND REPORTING**

Manuscripts submitted for publication must contain a statement to the effect that all human and animal studies have been approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

It should also be stated clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study. Details that might disclose the identity of the subjects under study should be omitted.



These statements should be added in a separate section before the reference list. If these statements are not applicable, authors should state: The manuscript does not contain clinical studies or patient data.

The editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned requirements

#### Conflict of interest

Authors must indicate whether or not they have a financial relationship with the organization that sponsored the research. This note should be added in a separate section before the reference list.

If no conflict exists, authors should state: The authors declare that they have no conflict of interest.

#### **AFTER ACCEPTANCE**

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

#### Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer now provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

#### Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

#### Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

#### Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

#### **OPEN CHOICE**

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

## ANEXO C

Parecer consubstanciado

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação multiparamétrica e reabilitação cardiovascular em pacientes com estenose aórtica grave submetidos à intervenção valvar: efeitos sobre a hemodinâmica, capacidade funcional, fragilidade, prognóstico e qualidade de vida

**Pesquisador:** Marlus Karsten

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 38210114.4.3001.5345

**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.036.687

**Data da Relatoria:** 16/04/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um Ensaio randomizado não controlado de 60 pacientes encaminhados ao Hospital São Francisco com diagnóstico de estenose aórtica (EAo) e indicados a correção valvar. Serão avaliados por um grupo de profissionais especialistas para definir o procedimento mais adequado: TAVI, TVA ou tratamento conservador. Os pacientes indicados à TVA serão orientados a aguardar a data da cirurgia em suas residências, enquanto os pacientes com indicação ao TAVI deverão ser internados no hospital 15 dias antes do procedimento, conforme protocolo existente na instituição.

Independente do procedimento, todos os pacientes em condições clínicas favoráveis irão realizar as avaliações iniciais do estudo.

Após a avaliação inicial, todos os pacientes serão encaminhados ao programa de reabilitação cardíaca, que será constituído por intervenções pré e pós-procedimento de correção valvar, respeitando a decisão clínica e a fase do programa. Os pacientes submetidos à TAVI iniciarão a intervenção na Fase 1, que ocorrerá em ambiente

hospitalar previamente à correção da EAo. A Fase 2 contará tanto com os pacientes submetidos à TAVI como à TVA, sendo realizada em ambiente ambulatorial após o procedimento corretivo.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:**

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (513)303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.036.687

Alternativamente, os pacientes não selecionados para correção da EAo e que tenham condições clínicas favoráveis poderão ser alocados na Fase 3 do estudo. Seguimento clínico (Follow-up): contatos periódicos (3, 6 e 12 meses) para verificar a condição de saúde dos pacientes.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral: Avaliar os mecanismos de limitação funcional, intervir no processo fisiopatológico da EAo corrigida ou não e avaliar os efeitos da reabilitação cardíaca em pacientes submetidos à intervenção valvar ou tratamento conservador sobre a hemodinâmica, capacidade funcional, fragilidade, prognóstico e qualidade de vida.

Objetivos Específicos: - Avaliar o impacto da deformidade do anel valvar e da calcificação irregular sobre aposição da valva, regurgitação paraavalvar, gradientes pós-operatórios e fração de ejeção, assim como desfechos clínicos.

- Aprimorar e/ou desenvolver procedimentos de seleção e indicação terapêutica e de avaliação prognóstica; - Intervir no processo fisiopatológico da EAo corrigida (TVA ou TAVI) ou não, por meio de intervenções não-farmacológicas (reabilitação cardíaca); -Avaliar os efeitos da correção valvar e dos procedimentos de reabilitação cardíaca em relação alguns parâmetros hemodinâmicos, funcionais, de fragilidade, prognóstico e qualidade de vida, em diferentes períodos de tempo, descritos no projeto de pesquisa.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Durante as avaliações e, no decorrer do tratamento, podem ocorrer alguns eventos associados a condição física do paciente e/ou em decorrência do esforço físico realizado, como cansaço, dispneia, dor muscular tardia e tontura.

Benefícios: Os pacientes incluídos no programa de treinamento poderão apresentar incremento da sua capacidade funcional e qualidade de vida, em virtude do aumento de força muscular periférica e dos músculos respiratórios, de modo a realizar com maior facilidade as atividades de vida diária. Além disso, a participação nas avaliações promoverá contribuição para o entendimento dos fatores que podem levar a limitação para realizar atividades físicas em pacientes com EAo grave.

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 1.036.687

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante e apresentada de forma ética e metodologicamente adequada.

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

Todos os documentos foram adequadamente apresentados.

**Recomendações:**

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

O presente estudo está em condições de ser desenvolvido na forma em que foi apresentado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PORTO ALEGRE, 27 de Abril de 2015

---

**Assinado por:**  
**Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima**  
**(Coordenador)**

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br