



Mariana Alves Carvalho

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

Sensibilidade e especificidade da variabilidade da frequência cardíaca na distinção de complicações em doentes submetidos a cirurgia colo-retal

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Biomédica

Orientadora: Carla Maria Quintão Pereira, Professora Auxiliar,
Faculdade de Ciências e Tecnologia
da Universidade Nova de Lisboa

Co-orientador: Ricardo Afonso, Professor Auxiliar,
Departamento de Fisiologia, Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Faculdade
de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de
Lisboa

Júri

Presidente: Prof. Dra. Maria de Fátima Guerreiro da Silva Campos Raposo
Arguentes: Prof. Dr. Alexandre da Rocha Freire de Andrade
Vogais: Prof. Dra. Carla Maria Quintão Pereira



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro, 2018

Sensibilidade e especificidade da VFC na distinção de complicações em doentes

Copyright © Mariana Alves Carvalho, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Para os meus pais

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Carla Quintão, deixo o meu sincero agradecimento pela disponibilidade, acompanhamento, enorme paciência e orientações dadas para o desenvolvimento deste trabalho. Um obrigado sincero por tudo o que me ensinou.

Ao meu co-orientador, Professor Dr. Ricardo Afonso, deixo o meu sincero agradecimento pela disponibilidade, apoio, incentivo e orientações dadas para o desenvolvimento deste trabalho.

À Dra. Carla Carneiro, o meu sincero agradecimento pela disponibilidade e ajuda enquanto estive no hospital. À equipa médica e enfermeiros do Serviço de Cirurgia do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, o meu obrigado pela oportunidade de trabalhar convosco.

Aos meu pais, um enorme obrigada pela força e pelo carinho que sempre prestaram ao longo do meu percurso académico. O amor que tenho por vocês é inabalável. Obrigada por, mesmo distantes, estarem sempre presentes. Nada disto seria possível sem vocês.

À minha família, em especial à minha madrinha Carmo, pelo cuidado, preocupação e carinho que sempre teve comigo. À minha avó Cristina, que partiu sem me ver concluir esta etapa, obrigada pelos seus gestos de amor.

Aos amigos que a faculdade me deu, um obrigado sincero pelo ânimo e por caminharmos juntos durante 5 anos.

Aos meus amigos de sempre, um obrigado sincero por estarem sempre presentes e pelo apoio e motivação.

"A smooth sea never made a skilled sailor"

Franklin D. Roosevelt

Resumo

A análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é das poucas ferramentas que permite aceder, ainda que de forma indireta, ao funcionamento do Sistema Nervoso Autónomo (SNA). Pensa-se que uma baixa VFC está associada a uma baixa capacidade de adaptação fisiológica que, por sua vez, está associada ao desenvolvimento de patologias.

A cirurgia colo-retal, enquanto cirurgia major, está associada a um risco significativo de complicações pós-operatórias. Esta situação conduz à necessidade de prevenção, monitorização e atuação precoce às complicações pós-operatórias. A análise de VFC tem surgido como ferramenta de monitorização do SNA para avaliar o curso pós-operatório. Estudos anteriores sugerem que, para esta cirurgia, o desenvolvimento de complicações poderá estar relacionado com alterações na VFC durante o perioperatório. No entanto, não se conhece como complicações com diferentes etiologias se correlacionam com as alterações dos perfis da VFC.

Neste trabalho analisaram-se registos eletrocardiográficos de 42 doentes submetidos a cirurgia eletiva colo-retal no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca (HFF) durante 6 dias perioperatórios. A análise da VFC foi feita com recursos a métodos do domínio do tempo, no domínio da frequência e com métodos não lineares, inseridos numa interface de processamento de VFC. Estes métodos produziram 12 parâmetros da VFC.

O estudo da sensibilidade e especificidade dos parâmetros da VFC foi feito de duas formas. A primeira foi uma análise estatística dos dados e a segunda foi uma análise centrada no parâmetro não-linear - gráfico de Poincaré. Para esta última foi desenvolvida uma nova ferramenta que avalia a forma que a dispersão dos pontos exhibe como também se essa forma se altera ao longo dos dias.

Da primeira análise concluiu-se que, para o caso dos doentes sem doenças cardiovasculares, os valores dos parâmetros da VFC distinguem em doentes com e sem complicações. Através da segunda análise, utilizando a nova ferramenta, conseguiu-se estabelecer conclusões sem restringir doentes. Concluiu-se que o desenvolvimento de complicações se traduz em maiores alterações da forma exibida, revelando que afeta o ritmo cardíaco. Verificou-se também que, para um curso pós-operatório sem complicações, os valores dos parâmetros da VFC têm um perfil evolutivo característico. Por fim, e em ambas as análises, verificou-se que diferentes etiologias causam diferentes alterações na VFC.

Palavras-chave: Variabilidade da Frequência Cardíaca, Cirurgia Colo-Retal, Complicações Pós-Operatórias, Métodos lineares e não-lineares, Gráficos de Poincaré

Abstract

The interest in Heart Rate Variability (HRV) analysis is emerging in the medical community since HRV has been considered as a tool to indirectly access the autonomic nervous system. Some authors suggest that a low HRV is associated with a low ability to physiologically adapt and, hence, associated with the development of pathologies.

The colorectal surgery, as major surgery, it's associated with a high risk of postoperative complications. This situation leads to the need for prevention, monitoring and early action on postoperative complications. HRV analysis has been proposed as a monitoring tool of the autonomic system to evaluate the postoperative course. Previous studies suggest that changes in HRV during the postoperative course are related to postoperative complications. However, it is still unknown if the changes in HRV are dependent on the etiologies of the complications.

In this work, we analyzed electrocardiograms from 42 patients who underwent colorectal surgery at the HFF recorded during 6 perioperative days. The HRV analysis was performed using time domain, frequency domain and with non-linear methods, included in a HRV processing interface. These analysis methods produced 12 HRV parameters.

The sensitivity and specificity study of HRV parameters was performed using two approaches. The first approach was a data analysis using statistics and the second approach was a data analysis centered in one non-linear parameter - the poincaré plot. For the second approach, we developed a new tool that evaluates the shape displayed by the dispersion points as well if the shape changes over the days.

From the first approach, we concluded that, for patients with no cardiovascular diseases, the HRV values distinguish between patients with and without postoperative complications. However, from the second approach, and using the new tool, we were able to establish conclusions without restricting patients. Also, we concluded that who developed complications had higher modifications in the Poincaré shape, revealing that the development of complications affects the cardiac rhythm. We also verified that, for a postoperative course without complications, the HRV parameters show a characteristic evolution profile. Finally, in both analyzes, we verified that different etiologies cause different HRV changes.

Keywords: Heart Rate Variability, Colo-rectal Surgery, Postoperative Complications, Linear and non-linear methods, Poincaré Plots

Índice

Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xxi
Siglas	xxiii
1 Introdução	1
1.1 Estrutura da dissertação	2
2 Fundamentação Teórica	5
2.1 Coração	5
2.1.1 Potenciais de ação cardíacos	6
2.2 Eletrocardiograma	7
2.3 Sistema Nervoso Autónomo	9
2.4 Relação entre o Sistema Nervoso Autónomo e o Coração	9
2.4.1 Frequência cardíaca sob controlo parassimpático	10
2.4.2 Frequência cardíaca sob controlo simpático	10
2.4.3 Barorreflexo - frequência cardíaca e os barorreceptores	11
2.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca	11
2.5.1 Arritmias como artefactos	12
2.6 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca	12
2.6.1 Métodos lineares	13
2.6.2 Métodos não-lineares	15
2.6.3 Parâmetros da VFC como indicadores do SNA	21
2.7 Intestino Grosso	21
2.8 Cancro Colo-Retal	22
2.8.1 Tratamento com intervenção cirúrgica	22
2.8.2 Complicações pós-operatórias	23
2.9 Conceitos de Estatística	25
2.9.1 Amostras emparelhadas e amostras independentes	25
2.9.2 Testes Paramétricos e Não-Paramétricos	25
2.9.3 Testes não-paramétricos para amostras emparelhadas	25
2.9.4 Testes não-paramétricos para amostras independentes	26

3	Estado da Arte	29
3.1	Complicações pós-operatórias relacionadas com baixa VFC pré-operatória	29
3.2	Alterações peri-operatórias da VFC e complicações pós-operatórias	30
3.3	Arritmias pós-operatórias de novo em cirurgia colo-retal	30
4	Materiais e Métodos	33
4.1	Aquisição de dados	33
4.2	População	34
4.3	Processamento dos dados	35
4.3.1	Processamento	35
4.3.2	Estudo das formas das dispersões de Poincaré	42
4.4	Análise Estatística	43
5	Análise e Discussão de Resultados	45
5.1	Análise Estatística dos parâmetros da VFC	45
5.1.1	Escolha dos testes estatísticos	45
5.1.2	Influência dos fatores de risco sobre a VFC	46
5.1.3	Sensibilidade da VFC ao desenvolvimento de complicações	51
5.1.4	VFC para complicações com diferentes etiologias	57
5.2	Estudo das formas das dispersões de Poincaré	60
5.2.1	Classificação manual da forma e seus resultados	61
5.2.2	Estudo da especificidade dos parâmetros para a caracterização das formas	63
5.2.3	Distribuição e organização das formas num espaço bidimensional	64
5.2.4	Evolução da forma ao longo dos 6 dias perioperatórios	64
5.2.5	O poder preditivo dos eventos arrítmicos para complicações pós-operatórias	68
6	Conclusões	71
6.1	VFC na distinção de complicações	71
6.2	Modificações nas dispersões de Poincaré e o curso pós-operatório	73
6.3	Limitações e trabalhos futuros	73
	Bibliografia	75
I	Documentos submetidos à Comissão de Ética do HFF	81
II	Outros anexos	95
II.1	Tabela com os resultados estatísticos do teste à normalidade	95
II.2	Gráficos Bidimensionais	95

Lista de Figuras

2.1	Vias de propagação dos potenciais de ação ao longo do coração.	6
2.2	Propagação dos potenciais de ação ao longo do coração e o seu registo no Eletrocardiograma (ECG).	7
2.3	Colocação dos elétrodos do ECG.	8
2.4	Registos eletrocardiográficos obtidos pelas 12 derivações registadas por 10 elétrodos.	9
2.5	Inervação simpática e vagal (parasimpática) ao coração.	10
2.6	VFC	12
2.7	Espectro de densidade de potência.	15
2.8	Representação gráfica de Poincaré	16
2.9	Exemplos de formas para os gráficos de dispersão de Poincaré para indivíduos saudáveis.	17
2.10	Diferentes morfologias do gráfico de Poincaré na presença de arritmias.	18
2.11	<i>Multi Scale Entropy</i> (MSE) de uma série temporal de intervalos R-R derivada de 3 sujeitos.	19
2.12	<i>Detrended Fluctuation Analysis</i> (DFA) de uma série temporal de intervalos R-R derivada de 2 sujeitos.	20
2.13	Intervenções cirúrgicas como tratamento do cancro colo-retal: hemicolecomia e colostomia	23
4.1	Dispositivo utilizado para os registos eletrocardiográficos e posição dos elétrodos.	34
4.2	Cronograma das aquisições eletrocardiográficas durante o período perioperatório.	34
4.3	Visualização completa da interface.	38
4.4	Aspecto da interface após execução das funcionalidades "Filtros de remoção de artefactos" e "Parâmetros do domínio do tempo".	40
4.5	Aspecto da interface após execução das funcionalidades "Representação gráfica de Poincaré", "DFA" e "MSE".	40
4.6	Aspecto da interface após execução da funcionalidades "Parâmetros do domínio da frequência".	41
5.1	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Doença Cardiovascular ao dia -1.	48

5.2	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Hipertensão para o dia 1.	49
5.3	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística em todos os dias para o fator ASA	50
5.4	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Perda de Volume Sanguíneo Intraoperatório para o dia 1.	51
5.5	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Tipo de Anastomose para o dia 5.	52
5.6	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Complicações Pós-operatórias para doentes sem doença cardiovascular ao dia 2 e 3.	54
5.7	Perfil evolutivo de SDNN e SD2 para doentes com e sem complicações.	56
5.8	Perfil evolutivo de SDANN e LF/HF para doentes com e sem complicações.	57
5.9	Perfil evolutivo da Média RR e LF para doentes com e sem complicações.	58
5.10	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística com $U=0$ e $p=0,02$ para o dia 3 para o estudo da obstrução intestinal.	59
5.11	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística com $U=0$ e $p=0,039$ para o dia 3 para o estudo da infecção.	60
5.12	Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística com $U=0$ e $p=0,034$ para o dia 5 para o estudo da obstrução intestinal.	61
5.13	Exemplo de forma aparente C para um doente.	62
5.14	Exemplo de forma aparente T para um doente.	62
5.15	Exemplo de forma aparente SL para um doente.	62
5.16	Exemplo de forma aparente F para um doente.	62
5.17	Gráficos de dispersão SD1/SD2 x <i>Boxcount</i> para os resultados dos doentes e jovens.	65
5.18	Resultados das distâncias percorridas com e sem eventos arrítmicos para doentes com e sem complicações.	66
5.19	Exemplos da evolução perioperatória da forma dos gráficos de Poincaré para dois doentes, um com complicações outro sem.	67
5.20	Resultados das distâncias obtidas para cada subgrupo de doentes com intervalos de confiança de 95%.	68
I.1	Documento da fundamentação científica do estudo, página 1.	82
I.2	Documento da fundamentação científica do estudo, página 2.	83
I.3	Documento da fundamentação científica do estudo, página 3.	84
I.4	Documento da fundamentação científica do estudo, página 4.	85
I.5	Documento da fundamentação científica do estudo, página 5.	86
I.6	Documento da fundamentação científica do estudo, página 6.	87
I.7	Documento da fundamentação científica do estudo, página 7.	88
I.8	Documento do pedido à Comissão de Ética.	89

I.9	Adenda ao requerimento à Comissão de Ética.	90
I.10	Consentimento informado para a participação no estudo, página 1.	91
I.11	Consentimento informado para a participação no estudo, página 2.	92
I.12	Consentimento informado para a participação no estudo, página 3.	93
II.1	Gráfico bidimensional <i>Cluster</i> versus <i>Boxcount</i>	96
II.2	Gráfico bidimensional SD1/SD2 versus <i>Cluster</i>	96

Lista de Tabelas

4.1	Caracterização da população inserida.	36
4.2	Caracterização estatística dos procedimentos cirúrgicos.	37
4.3	Caracterização das complicações pós-operatórias inseridas nesta tese.	37
4.4	Parâmetros calculados pelas interfaces <i>HRV</i> e <i>Freq_dom</i>	41
5.1	Resultados dos testes Wilcoxon que atingiram significância estatística para cada par de dias consecutivos.	55
5.2	Doentes agrupados consoante as características clínicas das suas complicações.	57
5.3	Resultados da classificação manual para os doentes do <i>High Frequencies (HF)F</i> e para os jovens, o grupo de controlo.	62
5.4	Resultados do teste Kruskal-Wallis no estudo da distinção de formas de Poincaré através dos 3 parâmetros.	63
5.5	Características dos doentes com formas associadas a eventos arrítmicos.	64
5.6	Resultados dos testes de Mann-Whitney no estudo da distinção das distâncias percorridas em relação ao tipo de complicações.	66
5.7	Resultados dos testes de Mann-Whitney no estudo da distinção das distâncias em relação à obstrução intestinal.	68
II.1	Resultados do teste estatístico Shapiro-Wilk.	95

Siglas

ApEn *Entropia Aproximada.*

CC Cancro do Cólon.

DFA *Detrended Fluctuation Analysis.*

ECG Eletrocardiograma.

FC Frequência Cardíaca.

HF *High Frequencies.*

HFF Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca.

LF *Low Frequencies.*

ms Milissegundos.

ms² Milissegundos ao quadrado.

MSE *Multi Scale Entropy.*

mV miliVolts.

NN20 Número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 20 ms.

NN50 Número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms.

pNN20 Percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 20 ms.

pNN50 Percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms.

PSD *Power Spectral Density.*

rMSSD *Root Mean Square of Successive Differences.*

SDANN *Standart Deviation of the 5 minute Average Normal to Normal RR intervals.*

SDNN *Standart Deviation Normal to Normal RR intervals.*

SIGLAS

SNA Sistema Nervoso Autônomo.

SNP Sistema Nervoso Parassimpático.

SNS Sistema Nervoso Simpático.

TINN *Triangular Interpolation of Normal to Normal RR intervals.*

TP *Total Power.*

ULF *Ultra Low Frequencies.*

VFC Variabilidade da Frequência Cardíaca.

VLF *Very Low Frequencies.*

Introdução

O ritmo cardíaco é complexo e a forma como este evolui no tempo permite obter informações sobre os seus mecanismos de controlo. A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que descreve as flutuações nos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos consecutivos, é amplamente modulada pelo SNA e, portanto, a sua análise pode ser importante para a avaliação do estado geral em que o indivíduo se encontra. Para analisar a VFC existem vários métodos, sendo possível classificá-los em métodos de análise: no domínio do tempo, no domínio da frequência e métodos não lineares (entropia, complexidade entre outros) [1]. A partir destes métodos é possível aceder a um conjunto de parâmetros que servem como indicadores das alterações no SNA e da estabilidade ou da fragilidade do sistema fisiológico.

Nos últimos anos, o interesse em compreender se as alterações nos parâmetros da VFC traduzem o curso pós-operatório em doentes sujeitos a cirurgia tem crescido. Estudos recentes mostraram que uma baixa variabilidade pré-operatória se relaciona com o desenvolvimento de complicações [2–4]. Mais, que durante o período perioperatório, os parâmetros da VFC sofrem alterações com o desenvolvimento da complicação [5–7].

O tema desta tese dá continuidade a dois trabalhos anteriores, realizados pelo Mestre Filipe Valadas e pela Mestre Sofia Silvestre, e que abordaram a monitorização e análise da VFC em doentes submetidos a cirurgia. As principais conclusões que motivaram e estiveram na base deste projeto foram:

- O stress fisiológico de uma cirurgia causa alterações significativas na VFC [8];
- Alterações na VFC correlacionam-se com o desenvolvimento de complicações pós-operatórias [8];
- O período do dia em que os doentes, submetidos a cirurgia colo-retal, se encontravam mais semelhantes entre si foi 20 horas à 21 horas \pm 2,5horas, sendo o melhor período

para o registo eletrocardiográfico [9];

- Durante o 1º e 2º dias do período pós-operatório os doentes que desenvolveram complicações apresentaram os parâmetros da VFC mais alterados [9];

Estes resultados, e os dos estudos mencionados anteriormente, sugerem uma relação entre a VFC e as complicações pós-operatórias. No entanto, carecem de uma explicação sobre a causa-efeito que determina a relação. Com isto, questiona-se se o desenvolvimento de complicações é consequência de alterações pré-existentes na VFC, ou se é consequência do impacto que a cirurgia tem sobre a VFC. Mais, se as alterações na VFC observadas em pós-operatório são diferentes para complicações com diferentes etiologias e se essas são consequência dos distúrbios fisiológicos inerentes à complicação.

Para este estudo, será recolhido sinal eletrocardiográfico de doentes submetidos a cirurgia colo-retal no HFF. A recolha será feita no dia anterior à cirurgia e nos dias subsequentes, no período do dia selecionado no estudo anterior [9]. Posteriormente, será feita uma análise da VFC a partir dos parâmetros calculados através dos métodos já mencionados. A análise consiste em estabelecer comparações entre os valores dos parâmetros da VFC e as características clínicas do doente, comorbidades e detalhes cirúrgico, e o tipo de complicações.

O objetivo principal desta tese é o de traçar um perfil diário para classificar as diferentes complicações de acordo com as alterações na VFC. Para isso, pretende-se alcançar outros objetivos como: validar as conclusões dos trabalhos anteriores, estudar a sensibilidade e a especificidade da VFC ao desenvolvimento das complicações e, por fim, encontrar evidências de que complicações com diferentes etiologias geram diferentes alterações na VFC.

A relevância deste estudo assenta na dificuldade atual em conseguir estabelecer um diagnóstico precoce e de forma não invasiva dessas complicações, o que resulta muitas vezes num estado clínico mais grave, cuja terapêutica e eventual abordagem cirúrgica envolve já maiores riscos e mortalidade.

1.1 Estrutura da dissertação

De seguida, apresentam-se os capítulos desta tese com uma descrição breve dos aspetos que abordam:

Capítulo 1 – No presente capítulo foi apresentado a relevância do estudo deste tema, os trabalhos anteriores que o motivaram e, ainda, os objetivos e hipóteses considerados em estudo.

Capítulo 2 – Inclui uma revisão bibliográfica de conceitos relevantes para o tema.

Capítulo 3 – Neste capítulo é feito o estado de arte do tema, destacando os estudos mais recentes que têm especial relevância para este trabalho.

Capítulo 4 – Neste capítulo são descritos os materiais e métodos e subdivide-se em três partes: na primeira são descritos a aquisição de dados e a população, na segunda são

descritos os métodos utilizados para calcular os parâmetros da **VFC** e uma nova ferramenta desenvolvida para esta tese e em último as inferências para a análise estatística. Esta nova ferramenta analisa as diferenças no gráfico de Poincaré ao longo dos dias e quantifica-as.

Capítulo 5 – Neste capítulo é descrita a análise e discussão dos resultados e subdivide-se em duas partes: na primeira relativa aos parâmetros da **VFC** e na segunda relativa aos resultados derivados da nova ferramenta.

Capítulo 6 – Neste capítulo são apresentadas conclusões do trabalho e algumas sugestões para trabalhos futuros.

Fundamentação Teórica

Neste capítulo será feita uma revisão bibliográfica dos conceitos relevantes para este tema.

2.1 Coração

O coração é um órgão constituinte do sistema cardiovascular, com a principal função de bombear sangue através do sistema vascular, de forma a que seja possível o transporte de nutrientes e oxigénio às células e tecidos do organismo.

O coração é constituído por células musculares arteriais e ventriculares, por células auto-excitáveis (nodo sinoatrial e o nodo atrioventricular) e por tecidos especializados na condução de impulsos elétricos (e.g. fibras de *Purkinje*). O coração contrai e relaxa de forma rítmica e coordenada devido à propagação organizada de impulsos elétricos, sob a forma de potenciais de ação. A propagação de impulsos é iniciada nas células *pacemaker*, que, devido à sua automaticidade intrínseca, desencadeiam potenciais de ação espontaneamente. Na figura 2.1 encontram-se representadas as vias de propagação dos potenciais de ação ao longo do coração e respetivo sentido de propagação.

O ciclo cardíaco inicia-se com a geração de um potencial de ação no nodo sinoatrial. Este propaga-se até às aurículas e, de seguida, até aos ventrículos. A passagem do potencial de ação das aurículas para os ventrículos dá-se com um atraso temporal que permite que às aurículas contraírem primeiro. Assim, o sangue é bombeado das aurículas para os ventrículos e, após a contração dos ventrículos, o sangue é bombeado através do sistema circulatório.

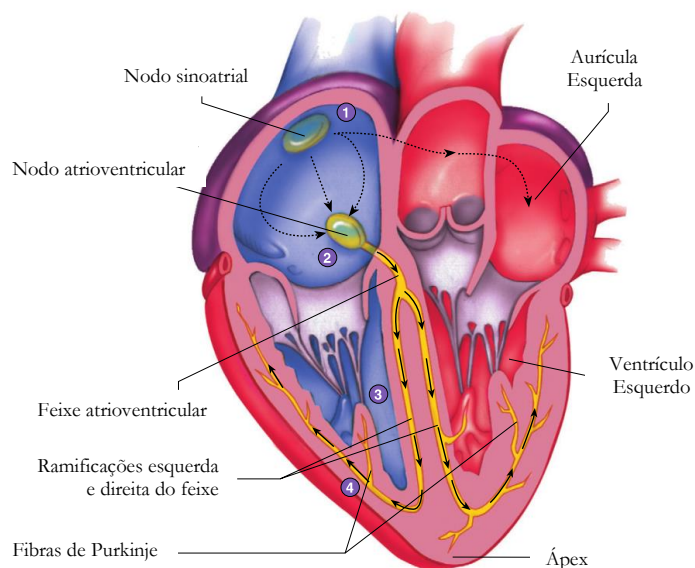


Figura 2.1: Vias de propagação dos potenciais de ação ao longo do coração. As setas indicam o sentido de propagação dos potenciais de ação. (1) Os potenciais de ação gerados no nódo sínatrial propagam-se (setas) até ao nódo atrioventricular. (2) No nódo atrioventricular, os potenciais de ação propagam-se (setas) até ao feixe atrioventricular. (3) No feixe atrioventricular a propagação dos potenciais subdivide-se pelo ramo direito e pelo ramo esquerdo (setas) chegando ao ápex. (4) Por fim, os potenciais de ação chegam às fibras de Purkinje (setas) que os propagam para as paredes dos ventrículos. Adaptado de [10]

2.1.1 Potenciais de ação cardíacos

A membrana plasmática da célula possui canais iónicos de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} dependentes do potencial. O fecho ou a abertura destes altera a permeabilidade da membrana a iões e gera-se um potencial de ação.

Em repouso, o potencial da membrana é de cerca de -70 miliVolts (mV). Este potencial é o resultado da combinação entre o movimento dos iões de K^+ através da membrana e da maioria dos canais de Na^+ estarem fechados. A despolarização da membrana dá-se com a abertura desses canais. Assim, quando abertos, o Na^+ difunde-se pela célula e provoca uma despolarização até atingir uma diferença de potencial próxima dos $+20$ mV. Como resultado, há uma variação da diferença de potencial que leva à abertura dos canais de Ca^{2+} e à diminuição da permeabilidade a iões de K^+ .

Quando os canais de Na^+ e de Ca^{2+} se fecham e os de K^+ se abrem dá-se início à repolarização parcial. Como resultado, o fluxo de entrada de Na^+ e Ca^{2+} diminui e o fluxo de saída de K^+ aumenta. Quando a diferença de potencial se neutraliza, isto é, quando o fluxo de saída de K^+ equilibra o fluxo de entrada de Ca^{2+} e Na^+ , dá-se a fase de plateau. Esta termina quando os canais remanescentes de Ca^{2+} se fecham e apenas os canais de K^+ estão abertos. De seguida, inicia-se a fase de repolarização rápida, que aumenta a permeabilidade da membrana a iões de K^+ e o potencial tende novamente ao potencial de repouso. [10]

2.2 Eletrocardiograma

A passagem dos potenciais de ação ao longo do coração gera uma corrente elétrica que se propaga do coração aos tecidos adjacentes a este.

À superfície da pele chega uma pequena parte desta corrente e, com a colocação de elétrodos na pele em vários pontos do tórax (diferentes derivações), abrangendo diferentes planos das faces cardíacas. Assim, os potenciais elétricos gerados pela corrente em cada ponto ou face do coração podem ser registados nas diferentes derivações do ECG [11]. A este registo dá-se o nome de ECG que é uma representação gráfica da diferença de potencial elétrico gerado pelo coração à superfície do corpo como se pode ver na figura 2.2 B.

Tipicamente, um batimento cardíaco sem patologias associadas representa-se no ECG (derivação II) como a sucessão da onda P, do complexo QRS e da onda T. Na figura 2.2 encontra-se o traçado clássico do ECG relacionado com a propagação dos potenciais de ação ao longo do coração. As cores relacionam a posição anatómica onde se dá a passagem dos potenciais de ação com o seu registo no traçado de ECG. A onda P representa a despolarização das aurículas, o complexo QRS representa a despolarização dos ventrículos e, por fim, a onda T representa a repolarização dos ventrículos. Num ECG, o intervalo temporal entre dois batimentos consecutivos é dado pelo intervalo entre dois picos R (intervalo R-R).

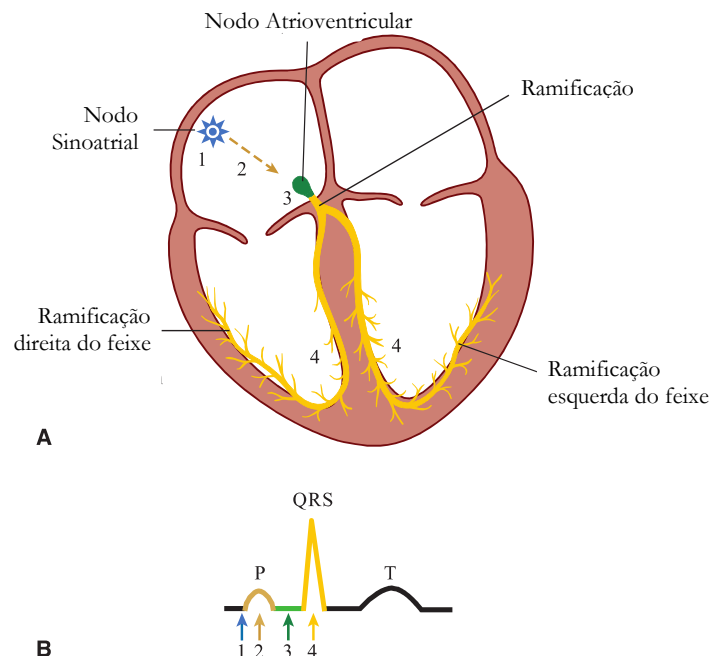


Figura 2.2: Propagação dos potenciais de ação ao longo do coração e o seu registo no eletrocardiograma (ECG). (A) Vias de propagação dos potenciais de ação ao longo do coração. (B) Traçado de ECG. As cores relacionam a posição anatómica onde se dá a passagem dos potenciais de ação com o seu registo no traçado de ECG. Adaptado de [12]

O registo eletrocardiográfico padrão utiliza 12 derivações registadas através de 10 eléctrodos, 6 colocados na parede torácica e 4 colocados nos membros como se pode ver na figura 2.3 A. O eléctrodo colocado na perna direita é utilizado como eléctrodo de referência. Os eléctrodos colocados nos membros geram dois tipos de derivações periféricas: as derivações bipolares e as derivações unipolares aumentadas.

As derivações bipolares registam a diferença de potencial entre dois eléctrodos colocados em diferentes membros denominadas de I, II e III. A derivação I compara o braço direito (negativo) e o braço esquerdo (positivo); a derivação II compara o braço direito (negativo) e a perna esquerda (positivo) e a derivação III compara o braço esquerdo (negativo) e a perna esquerda (positivo). Os registos eletrocardiográficos gerados por estas derivações podem ser vistas na figura 2.4a.

O triângulo de Einthoven é um triângulo equilátero cujos os vértices são o ombro direito, o ombro esquerdo e a perna esquerda e que ao centro se encontra o coração. As derivações unipolares registam a diferença de potencial entre um ponto teórico, o centro do triângulo de Einthoven, e os eléctrodos nos vértices. As derivações unipolares denominam-se de aVR, aVL e aVF. Para estas a diferença de potencial regista-se entre o terminal negativo, criado por resistências eléctricas que ligam dois membros, e o terminal positivo, eléctrodo no terceiro membro. Assim, aVR regista a diferença de potencial entre o braço esquerdo e perna esquerda com o eléctrodo do braço direito, aVL entre o braço direito e perna esquerda com o eléctrodo do braço esquerdo e aVF entre o braço esquerdo e braço direito com o eléctrodo da perna esquerda. [13] Os registos eletrocardiográficos gerados por estas derivações podem ser vistas na figura 2.4b.

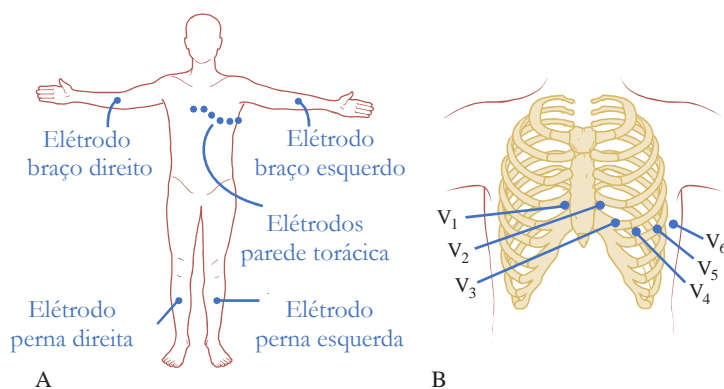


Figura 2.3: Colocação dos eléctrodos do ECG. (A) Posições padrão. (B) Visão aproximada das posições dos eléctrodos precordiais. Adaptado de [12].

Por fim, há as derivações precordiais são obtidas através de 6 eléctrodos colocados na parede torácica, anterior e lateral, como se pode ver na figura 2.3 B. As derivações precordiais são unipolares e registam a diferença de potencial entre o ponto e um eléctrodo de referência. [12] Os registos eletrocardiográficos gerados por estas derivações podem ser vistas na figura 2.4c.

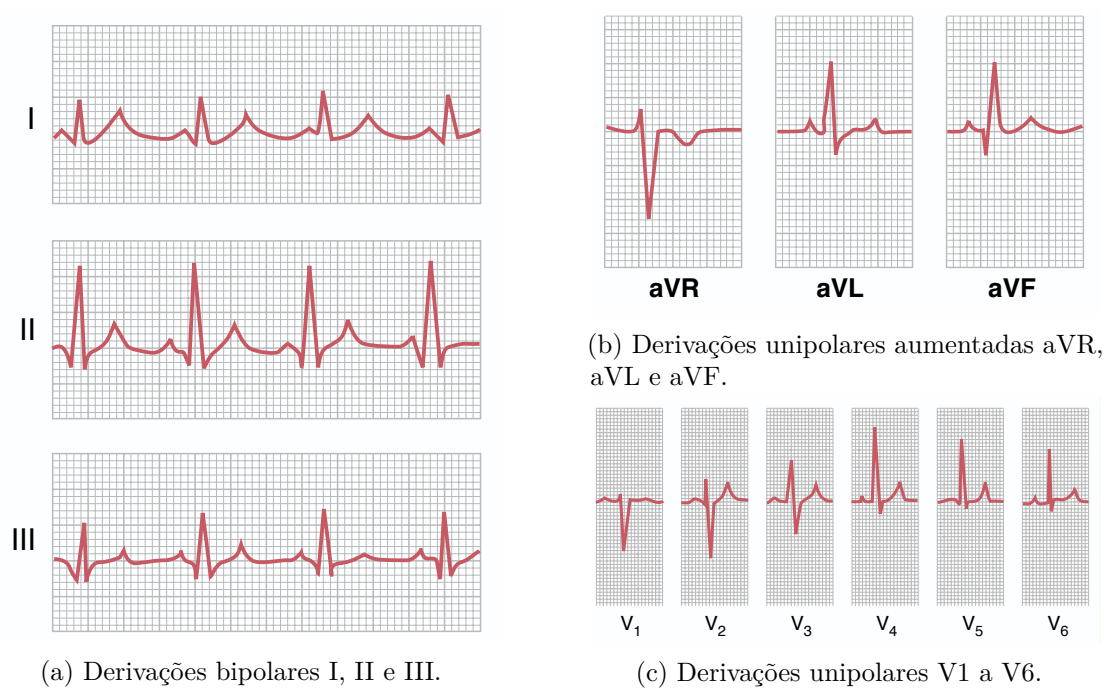


Figura 2.4: Registos eletrocardiográficos obtidos pelas 12 derivações registadas por 10 eléctrodos, 6 colocados na parede torácica e 4 colocados nos membros. Adaptado de [11]

2.3 Sistema Nervoso Autónomo

O **SNA** é uma subdivisão importante do Sistema Nervoso que consiste num conjunto neurónios motores que inervam diversos órgãos e tecidos, nomeadamente músculo liso, músculo cardíaco e glândulas. O **SNA** está estruturalmente e funcionalmente posicionado para mediar a interação entre o meio interno e externo, coordenando as funções corporais para garantir a homeostasia e a adaptação ao stress. As principais funções corporais sob a sua regulação são: o ritmo cardíaco, o ritmo respiratório, a regulação térmica, a motilidade gastrointestinal, os processos excretores urinários e intestinais, a reprodução e a fisiologia endócrina e metabólica [14].

O **SNA** regula as funções viscerais através do **Sistema Nervoso Simpático (SNS)** e do **Sistema Nervoso Parassimpático (SNP)**. Regra geral, as ações destes sistemas induzem efeitos opostos nos órgãos que inervam. [10]

2.4 Relação entre o Sistema Nervoso Autónomo e o Coração

Para manter a homeostasia, o volume de sangue ejetado pelo coração por unidade de tempo - débito cardíaco - deve poder variar substancialmente, de forma a adaptar-se às necessidades do organismo. Para garantir isso, mecanismos regulatórios intrínsecos e extrínsecos controlam o débito cardíaco, através da regulação quer da frequência cardíaca, quer do volume sistólico. A regulação cardíaca intrínseca resulta das funções normais do coração que não dependem de regulação hormonal ou neuronal. Por outro lado, a regulação

extrínseca envolve controlo neuronal e/ou hormonal. O controlo neuronal resulta da inervação simpática e parassimpática ao coração e o controlo hormonal vem, na sua maioria, das hormonas secretadas pela glândula supra-renal, como a adrenalina e a noradrenalina, entre outras. A inervação simpática e parassimpática ao coração influencia a forma como este bombeia afetando a frequência cardíaca e o volume sistólico, ou seja, o débito cardíaco. Na figura 2.5 encontra-se representada a inervação simpática e vagal (parassimpática) ao coração [10].

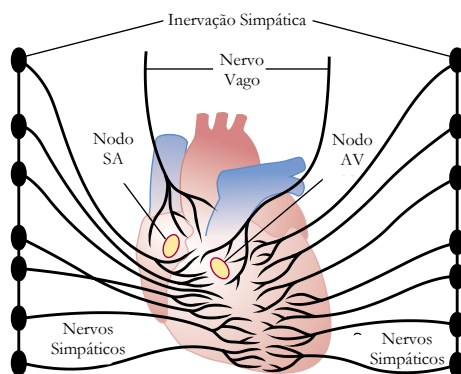


Figura 2.5: Inervação simpática e vagal (parassimpática) ao coração. Adaptado de [11]

2.4.1 Frequência cardíaca sob controlo parassimpático

As fibras nervosas parassimpáticas que inervam o coração são descendentes do nervo vago. As fibras pré-ganglionares do nervo vago estendem-se desde o tronco encefálico aos gânglios terminais dentro da parede do coração. As fibras pós-ganglionares estendem-se desde os gânglios até ao nodo sinoatrial, ao nodo atrioventricular, às artérias coronárias e ao miocárdio atrial.

A estimulação parassimpática tem uma influência inibidora no coração principalmente pela diminuição da frequência cardíaca. A acetilcolina, o neurotransmissor produzido pelos neurónios parassimpáticos pós-ganglionares, estabelece ligação com canais de ligandos que induzem a membrana cardíaca a que fique mais permeável ao ião K^+ . Como consequência, a membrana fica hiperpolarizada, o ritmo cardíaco diminuiu e a membrana, por estar hiperpolarizada, demora mais a despolarizar e a propagar o potencial de ação. [10]

2.4.2 Frequência cardíaca sob controlo simpático

As fibras nervosas simpáticas têm origem na região torácica da espinhal medula como neurónios pré-ganglionares. Estes neurónios estabelecem sinapse com os neurónios pós-ganglionares da região cervical inferior e com os gânglios da cadeia simpática da região superior torácica, que se projetam para o coração como nervos cardíacos. As fibras nervosas

pós-ganglionares simpáticas inervam o nodo sinoatrial, o nodo atrioventricular, as artérias coronárias e o miocárdio atrial e ventricular.

A estimulação simpática aumenta a frequência cardíaca e a força de contração. A noradrenalina, o neurotransmissor produzido pelos neurónios simpáticos pós-ganglionares, aumenta a frequência e o grau de despolarização cardíaco e, assim, a frequência e a amplitude dos potenciais de ação aumentam. [10]

2.4.3 Barorreflexo - frequência cardíaca e os barorreceptores

A capacidade de um indivíduo para manter a homeostasia está dependente da atividade regulatória do **SNA**. A regulação pelo **SNA** é feita através de reflexos autonómicos e estes envolvem recetores sensoriais. Os barorreceptores são recetores mecânicos relacionados com a regulação da pressão arterial nas paredes das grandes artérias como a artéria carótida interna e a artéria aorta. Um aumento repentino da pressão arterial estimula os barorreceptores, que desencadeiam um reflexo centralmente mediado pelo centro vasomotor que vai estimular a actividade parassimpática, cuja principal acção é a de inibição do nóculo sinoatrial, o que resulta numa diminuição da frequência cardíaca e, conseqüentemente, do débito cardíaco, levando a uma normalização da pressão arterial. Uma diminuição repentina da pressão arterial tem o efeito contrário, levando à estimulação simpática, que aumenta a frequência cardíaca e a força de contração, resultando num aumento do débito cardíaco, o que atenua a descida da pressão arterial [10].

2.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Quando examinado batimento a batimento, o ritmo cardíaco é irregular ao longo do tempo, isto é, os intervalos de tempo entre batimentos consecutivos variam. A **VFC** traduz o grau de flutuação nos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos consecutivos. [1] Na figura 2.6 podem-se ver a representação gráfica dos intervalos de tempo entre batimentos consecutivos a azul, denominado de tacograma, e o registo eletrocardiográfico dos batimentos a vermelho.

A automaticidade cardíaca é amplamente modulada pelo **SNA**. Esta modulação reflete o balanço entre as ações, não estacionárias, dos mediadores simpáticos e parassimpáticos causando variabilidade na frequência cardíaca. Dado isto, pensa-se que a **VFC** pode ser um indicador das perturbações do **SNA** e que a sua monitorização e análise possibilita um acesso indireto ao **SNA**.

Alguns autores têm ainda sugerido que uma baixa **VFC** está associada a uma reduzida capacidade de adaptação fisiológica e que a baixa **VFC** se correlaciona com o desenvolvimento de patologias. Alguns exemplos são o enfarte agudo do miocárdio, o síndrome isquémico, a diabetes mellitus e a sepsis [16–19]. Por este motivo, a **VFC** tem sido considerada como parâmetro de avaliação da estabilidade geral e da fragilidade do sistema fisiológico [2]

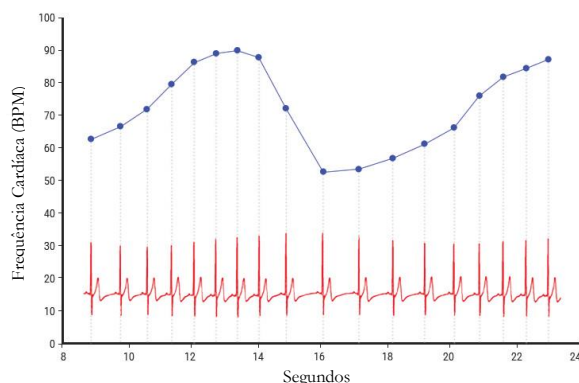


Figura 2.6: A **VFC** traduz o grau de flutuação nos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos sucessivos. A vermelho encontra-se o **ECG** e a azul encontra-se o tacograma associado. Adaptado de [15]

2.5.1 Arritmias como artefactos

A análise da **VFC** baseia-se na avaliação do ritmo sinusal, isto é, no ritmo cardíaco em que a despolarização se inicia no nodo sinoatrial e que é modulada pelo **SNA**. A arritmia é uma perturbação no ritmo cardíaco e pode ocorrer sempre que a despolarização não se inicia no nodo sinoatrial, ou quando a propagação das despolarizações não faz o seu percurso normal. Assim, para a análise da **VFC**, as arritmias são consideradas como artefactos uma vez que os intervalos R-R a si associados não contêm informação da função autonómica. [20, 21]

A não remoção ou edição dos artefactos da série temporal pode enviesar os parâmetros obtidos da análise da **VFC** e representar um problema significativo na interpretação desses. A sua presença pode aumentar a potência da banda das frequências altas no espectro de densidade de potência ou gerar valores errôneos do desvio padrão dos intervalos R-R[22]. Estes parâmetros serão apresentados em detalhe no ponto seguinte. Assim, a série temporal para análise deve estar livre de eventos arritmicos. [2]

As extrassístoles são um tipo de arritmia em que um batimento prematuro ocorre antes do ritmo normal. Ao nível do tacograma, as extrassístoles identificam-se por serem uma sequência de um intervalo R-R mais curto seguido de um período compensatório com um intervalo R-R mais longo, comparativamente com o ritmo sinusal. [23]

A causa mais frequente das arritmias são as doenças cardiovasculares: a doença das artérias coronárias, o enfarte do miocárdio, a hipertensão arterial, o mau funcionamento das válvulas e a insuficiência cardíaca. No entanto, pessoas saudáveis podem ter ocasionalmente extrassístoles. [24]

2.6 Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A análise da **VFC** consiste no estudo da série temporal dos intervalos R-R extraída do electrocardiograma. Esta análise pode ser feita com recurso a métodos lineares e não

lineares.

2.6.1 Métodos lineares

2.6.1.1 Domínio do tempo

A análise no domínio do tempo quantifica a variabilidade da frequência cardíaca em diferentes períodos de monitorização. Vários parâmetros da VFC podem ser estimados no domínio do tempo dos quais se destacam [20]:

- I. Média dos intervalos RR (*Milissegundos (ms)*)- média aritmética da série dos intervalos de tempo R-R definido por:

$$\overline{RR} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i$$

Sendo N o número total de intervalos R-R e RR_i o intervalo de tempo entre o batimento i e $i - 1$.

- II. *Standart Deviation Normal to Normal RR intervals (SDNN)* (ms) – desvio padrão de todos os intervalos de tempo R-R definida por:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i - \overline{RR})^2}$$

SDNN reflete a variabilidade global da série. No entanto, SDNN depende da duração do registo eletrocardiográfico e, por isso, é necessário assegurar que diferentes registos têm a mesma duração temporal para ser possível estabelecer comparações.

- III. *Standart Deviation of the 5 minute Average Normal to Normal RR intervals (SDANN)* (ms) - desvio padrão das médias de todos os segmentos de 5 minutos definido por:

$$SDANN = \sqrt{\frac{1}{m-1} \sum_{s=1}^m (\overline{RR}_s - \overline{RR}_{todos})^2}$$

Sendo m o número total de segmentos, \overline{RR}_s a média dos intervalos R-R no segmento s , \overline{RR}_{todos} é a média dos intervalos R-R de todos os segmentos.

- IV. Número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms (NN50) definido por:

$$NN50 = \text{number} \Delta RR_i > 50ms$$

Sendo $\Delta RR_i = RR_{j+1} - RR_i$ para $j = 1, \dots, N - 1$.

- V. Percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 50 ms (*pNN50*) (%) definido por:

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100$$

- VI. Número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 20 ms (NN20) definido por:

$$NN20 = \text{number} \Delta RR_i > 20ms$$

Sendo $\Delta RR_i = RR_{j+1} - RR_i$ para $j = 1, \dots, N - 1$.

- VII. Percentagem do número de pares de intervalos RR sucessivos que diferem mais de 20 ms (pNN20) (%) definido por:

$$pNN20 = \frac{NN20}{N - 1} \times 100$$

- VIII. *Root Mean Square of Successive Differences* (rMSSD) (ms) definido por:

$$rMSSD = \sqrt{\frac{1}{N - 1} \sum_{j=1}^N (\Delta RR_j)^2}$$

2.6.1.2 Domínio da frequência

A análise do domínio da frequência descreve as oscilações periódicas presentes na variabilidade da frequência cardíaca.[25] Esta análise é feita recorrendo a algoritmos matemáticos, como a transformada rápida de Fourier e a autoregressão, e processa-se em três passos [21]:

Antes de calcular o *Power Spectral Density* (PSD) é necessário garantir que as séries temporais estejam regularmente amostradas no tempo, isto é, que os pontos, dos intervalos R-R, estejam equidistantes. Para isso, é usual fazer uma reamostragem da série temporal dos intervalos R-R recorrendo a interpolação dos dados [20].

- I. Cálculo do espectro de densidade de potência, em inglês PSD, dos intervalos R-R;
- II. Segmentação do PSD em diferentes bandas de frequências. Na figura 2.7 apresenta-se a representação gráfica de um PSD e a respetiva segmentação em bandas de frequências;
- III. Cálculo da potência de cada banda através da integração da PSD dentro dos limites da banda respetiva;

Os limites das bandas são padronizados e dependem da dimensão do registo eletrocardiográfico. Os parâmetros do domínio da frequência geralmente calculados são [21]:

ULF - frequências ultra baixas, em inglês *Ultra Low Frequencies* (ULF), que tipicamente só se observam em séries temporais longas, como séries de 24 horas, e vão de 0 a 0,003 Hz;

VLF – frequências muito baixas, em inglês *Very Low Frequencies* (VLF), de 0,003 a 0,04 Hz;

LF – frequências baixas, em inglês *Low Frequencies* (LF), de 0,04 a 0,15 Hz;

HF – frequências altas, em inglês **HF**, de 0,15 a 0,4Hz;

TP – potência total, em inglês *Total Power* (TP).

Os parâmetros apresentados anteriormente expressam a densidade de potência nas bandas referidas em **Milissegundos ao quadrado** (ms^2) e os parâmetros seguintes são adimensionais.

LF/HF – rácio entre as frequências baixas e as altas.

LFn - potência das frequências baixas normalizadas, definida por:

$$LFn = LF/(LF + HF)$$

HFn - potência das frequências altas normalizadas, definida por:

$$HFn = HF/(LF + HF)$$

Na figura 2.7 pode ser visto uma estimativa do PSD com a identificação dos limites de bandas enunciados anteriormente.

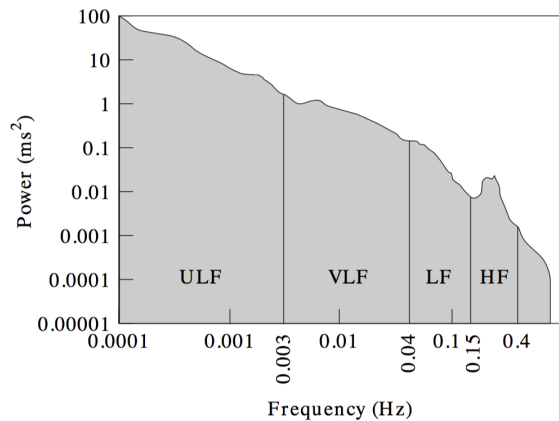


Figura 2.7: Espectro de densidade de potência para uma série temporal de 24 horas. Escala logarítmica em ambos os eixos. Adaptado de [26]

2.6.2 Métodos não-lineares

Os métodos não-lineares surgem da ideia que o sistema fisiológico é dinâmico e que os seus mecanismos de controlo interagem de forma complexa. A não linearidade significa que uma relação entre variáveis, neste contexto o **SNS** e o **SNP**, não pode ser representada graficamente por uma linha reta. Os parâmetros não lineares correlacionam-se com parâmetros do domínio do tempo e da frequência quando são gerados pelos mesmos processos. [27]

Alguns métodos apresentam-se de seguida:

- Representação gráfica de Poincaré – o gráfico de Poincaré é um índice visual e não linear da **VFC** composto por pontos que representam dois batimentos cardíacos consecutivos. Qualquer ponto acima da linha de identidade (declive de 45 graus que

passa pela origem e que representa batimentos cardíacos consecutivos iguais) significa períodos mais longos enquanto que pontos abaixo significam períodos mais curtos, figura 2.8.

Para construir um gráfico de Poincaré criam-se dois vetores o RR_n e o RR_{n+1} . Ao vetor RR_n é atribuído os intervalos R-R do primeiro ao penúltimo ponto da série temporal. Ao vetor RR_{n+1} é atribuído os intervalos R-R do segundo até ao último da série temporal. A partir destes dois vetores, é gerado um gráfico bidimensional, o gráfico de Poincaré, que corresponde a uma dispersão de pontos onde cada ponto representa dois batimentos cardíacos consecutivos.

Sendo o $SDSD$ o desvio padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes e define-se pela equação $SDSD = \sqrt{E[\Delta RR_i^2] - E[RR_i]}$ e $SDRR$ o desvio padrão dos intervalos RR:

- $SD1$ traduz a variabilidade a curto prazo [21] e define-se pela equação:

$$SD1 = \sqrt{\frac{1}{2}SDSD^2}$$

- $SD2$ traduz a variabilidade a longo prazo [21] e define-se pela equação:

$$SD2 = \sqrt{2SDRR^2 - \frac{1}{2}SDSD^2}$$

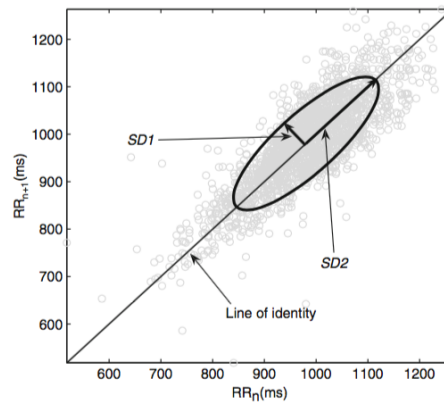
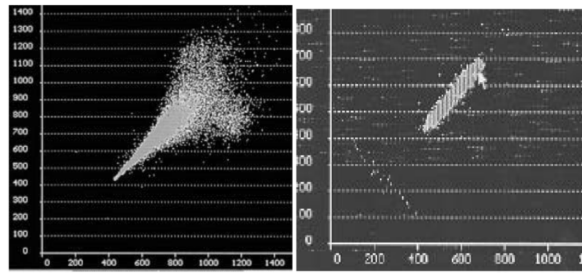


Figura 2.8: Representação gráfica de Poincaré. Adaptado de [21]

Indivíduos saudáveis estão associados a dispersões de Poincaré cometa ou torpedo. A forma de cometa, figura 2.9a, tem uma dispersão de pontos mais ampla para períodos mais longos e a forma de torpedo, figura 2.9b, tem uma dispersão de pontos mais coesa. Para esta última, a coesão significa que o indivíduo tem menor capacidade de se adaptar quando a **Frequência Cardíaca (FC)** diminui. [28]

Arritmias específicas produzem formas específicas nas dispersões de Poincaré. As diferentes formas surgem dos efeitos que a arritmia gera ao nível do traçado do **ECCG** e, portanto, também ao nível da série temporal dos intervalos R-R. Esperer *et. al*



(a) Exemplo do cometa. (b) Exemplo do torpedo.

Figura 2.9: Exemplos de formas para os gráficos de dispersão de Poincaré para indivíduos saudáveis. Em (a) forma de cometa e em (b) forma de torpedo. Adaptado de [29]

estudaram a correlação entre as arritmias e os gráficos de dispersão e classificaram-nos da seguinte forma [29]:

- **Leque** - Em 96,8% dos casos esta morfologia estava associada à fibrilação atrial continuada e em 3,2% dos casos à taquicardia atrial multifocal continuada. Exemplos desta morfologia podem ser vistos na figura 2.10 1 e 2.
- **Ilhas** - Em 88% dos casos esta morfologia estava associada ao *flutter* atrial e em 12% dos casos à taquicardia atrial. Exemplos desta morfologia podem ser vistos na figura 2.10 em 3 e em 4.
- **Duplos lóbulos laterais**
 1. Em 73,3% dos casos estava associado às extrassístoles supraventriculares com arritmia subjacente e em 26,7% dos casos a ritmo sinusal com despolarizações ventriculares frequentes. Exemplo desta morfologia pode ser visto na figura 2.10 em 5.
 2. Em 71% dos casos estava associado às extrassístoles supraventriculares bigeminadas e em 18% dos casos a ritmo sinusal com muita frequência de bigeminismo. Exemplo desta morfologia pode ser visto na figura 2.10 em 6.
- **Triplos lóbulos laterais**
 1. Todos os casos estavam associados a extrassístoles ventriculares. Exemplo desta morfologia pode ser visto na figura 2.10 em 7.
 2. Todos os casos estavam associados a ritmo sinusal com extrassístoles ventriculares frequentes. Exemplo desta morfologia pode ser visto na figura 2.10 em 8.
- **Entropia Aproximada (ApEn)** – mede a quantidade de padrões diferentes que existem, quando se divide o sinal em janelas de igual dimensão. O seu algoritmo pode ser resumido num conjunto de passos. Seja $x(n) = (x(1), x(2), \dots, x(n))$ o sinal original, onde N representa o número de pontos do sinal. Define-se ApEn(m,r) por [30, 31]:

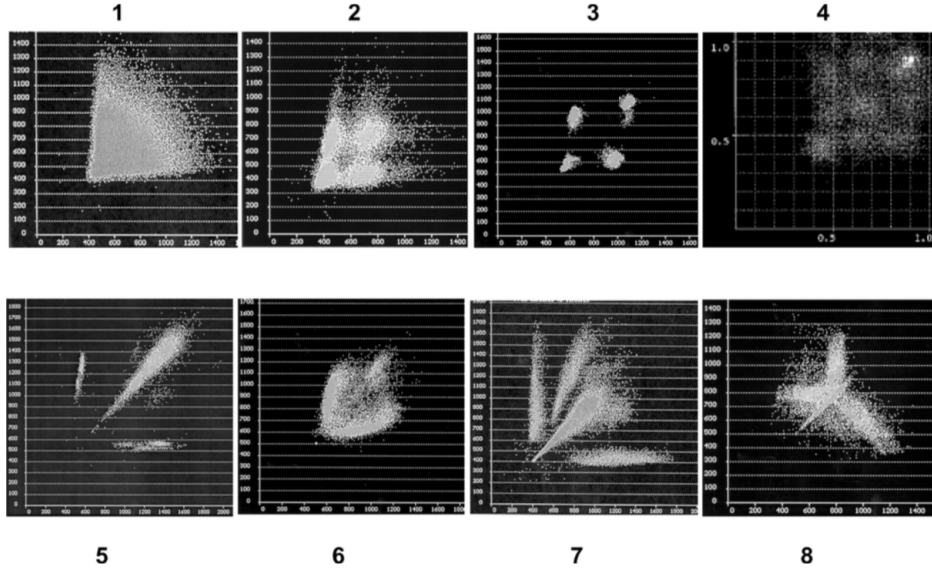


Figura 2.10: Diferentes morfologias do gráfico de Poincaré na presença de arritmias. (1) e (2) são Leques, (3) e (4) são ilhas, (5) e (6) são duplos lóbulos laterais de tipo 1 e de tipo 2 respetivamente, (7) e (8) são triplos lóbulos laterais de tipo 1 e de tipo 2 respetivamente. Adaptado de [29].

- Para uma dada dimensão m , forma-se vetores $X(1), \dots, X(N - m + 1)$, definidos por:

$$X(i) = [x(i), x(i + 1), \dots, x(i + m - 1)], i = 1, \dots, N - m + 1$$

- Define-se a distância entre $X(i)$ e $X(j)$, $d[X(i), X(j)]$, como sendo a diferença máxima em valor absoluto, entre os correspondentes elementos dos vetores $X(i)$ e $X(j)$, isto é,

$$d[X(i), X(j)] = \max_{k=0, \dots, m-1} [|x(i + k) - x(j + k)|]$$

- Para um dado $X(i)$ é escolhido um limiar adequado r , determina-se o número de $d[X(i), X(j)] \leq r$ com $j = 1, \dots, N - m + 1$, e a razão entre este valor e o $(N - m + 1)$, correspondente ao número total de vetores $X(i)$. Depois, calcula-se para todo $i = 1, \dots, N - m + 1$

$$C_{\leq r}^m = \frac{N^m(i)}{N - m + 1}$$

- Calcula-se o logaritmo natural de $C_{\leq r}^m$ para cada i e calcula-se a média sobre i :

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_r^m(i)$$

- Depois, aumenta-se a dimensão de $m + 1$ e repetir os passos anteriores para calcular $\ln C_r^m(i)$ e $\Phi^{m+1}(r)$.

– E, por fim, obtém-se que

$$ApEn(m, r) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)$$

- **MSE** – é um método proposto por Costa *et. al* [32] para calcular a complexidade de um sinal em diferentes escalas de tempo. Diferentes escalas de tempo são encaradas como novas séries temporais, as quais são obtidas pela média de pontos sucessivos. Ou seja, para a escala 2 é feita a média dos dois sucessivos, para a escala 3 a média dos três dados sucessivos e assim sucessivamente até à escala de 20. Esta abordagem denomina-se de *coarse-graining* e funciona como um filtro passa-baixo em que escalas maiores contêm informação das frequências baixas. Após *coarse-graining* a **ApEn** é calculada para cada escala temporal [33].

A título de exemplo, **MSE** foi aplicado a 3 indivíduos: 1 saudável, 1 com insuficiência cardíaca congestiva, CHF do inglês "*congestive heart failure*", e 1 com fibrilação atrial, AF do inglês "*atrial fibrillation*", como pode ser visto na figura 2.11. Na escala 1, os indivíduos saudável e CHF não são distinguíveis, mas na escala 5 ou 6 já se consegue uma separação mais larga e evidente. Na escala 1 o indivíduo AF tem o valor de entropia mais elevado, mas diminui monotonicamente à medida que a escala do tempo aumenta. Para escalas de tempo grandes, as séries temporais de CHF e AF deixam de ser distinguíveis. Resumindo, nenhum valor de entropia única é suficiente para distinguir entre casos mas sim o perfil da entropia em função da escala. [23]

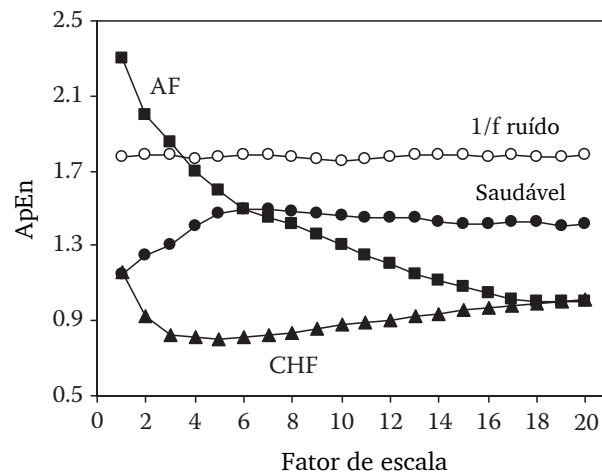


Figura 2.11: **MSE** de uma série temporal de intervalos R-R derivada de 3 sujeitos, 1 saudável, 1 com insuficiência cardíaca congestiva, CHF do inglês "*congestive heart failure*", e 1 com fibrilação atrial, AF do inglês "*atrial fibrillation*". Como referência, os resultados simulados de 1/f ruído estão representados. Adaptado de [23]

- **DFA** – é um método que permite detetar correlações de longo alcance em séries temporais não-estacionárias. Seja um sinal $x(i)$, $i = [0, \dots, N]$, o método consiste em obter a série temporal integrada $x_{int}[j] = \sum_j^{i=0} x[i]$ que é então dividida em segmentos de tamanho L e em cada segmento é aproximada a uma função linear. O

desvio quadrático médio entre a série integrada e a aproximação linear é calculado através de

$$F[L] = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_{int}[i] - y[i])^2}$$

O valor de $F[L]$ aumenta com o aumento de L . Um gráfico entre $\log(F[L])$ vs $\log(L)$ fornecerá o coeficiente α como o coeficiente angular da reta obtida. [34, 35]

A título de exemplo, a técnica de DFA foi aplicado a 2 indivíduos: 1 saudável e 1 com insuficiência cardíaca congestiva, como pode ser visto na figura 2.12. O coeficiente para longo alcance para um indivíduo saudável é aproximadamente 1, o que corresponde ao comportamento de ruído $1/f$. O coeficiente associado a escalas menores pode variar mas geralmente está entre 0,5 a 1,5. Muitos fatores o afetam, como o funcionamento do barorreceptores, da respiração, entre outros. [23]

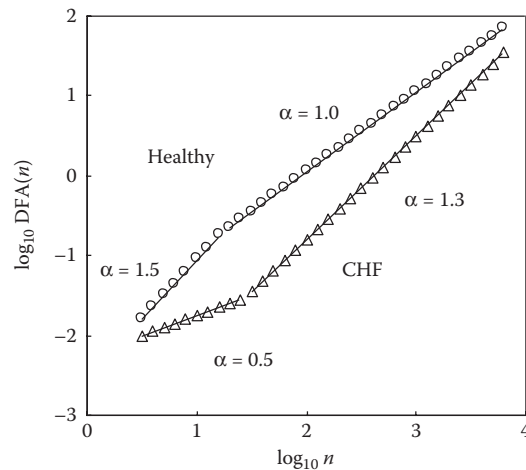


Figura 2.12: DFA de uma série temporal de intervalos R-R derivada de 2 sujeitos, 1 saudável e 1 com insuficiência cardíaca congestiva, CHF do inglês "*congestive heart failure*". Adaptado de [23]

2.6.2.1 Outros algoritmos utilizados

- *Boxcount* - É um estimador da dimensão fractal de um padrão espacial de pontos bidimensional. A área ocupada pelo conjunto de pontos é coberta por uma malha de células quadradas, começando por um diâmetro d , suficiente para cobrir toda a área ocupada pelos pontos. Em cada iteração, o tamanho da malha vai diminuindo, e vai-se contabilizando o número de células ocupadas por pontos, $N(d)$. [36].
- *k-means Clustering* - É um algoritmo iterativo de partição dos dados. Este método particiona os dados em k clusters, isto é, k grupos, mutuamente exclusivos e retorna o índice do cluster ao qual atribuiu cada observação. O algoritmo encontra partições que minimizam a distância entre dados dentro do mesmo cluster e maximizam a distância entre dados que pertencem a clusters distintos. Cada cluster é definido

pelas n observações e pelo seu centróide. O centróide é o ponto no qual a soma das distâncias de todas as observações desse *cluster* a esse ponto é minimizada. A métrica de distância escolhida foi a distância Euclidiana. O algoritmo inicia com posições aleatórias dos centróides. Possui ainda a possibilidade de replicação, isto é, de repetir o algoritmo de forma a procurar melhores soluções de partições a partir de novas posições de centróides [37].

2.6.3 Parâmetros da VFC como indicadores do SNA

A VFC fornece uma visão dos dois sistemas que constituem o SNA e da forma como interagem entre si, interação essa denominada de balanço simpático-vagal. De seguida serão apresentadas as relações lineares entre os parâmetros e o SNA [27]:

- SDNN - reflete, no geral, a atividade do SNA;
- rMSSD - está associado à atividade do SNP;
- VLF - provavelmente é influenciada pelo sistema renina-angiotensina (RA) associado ao SNS. O sistema RA desempenha um papel importante na regulação do volume sanguíneo e na resistência do sistema vascular que, em conjunto, influenciam o débito cardíaco e a pressão arterial;
- LF - ambos os sistemas, SNS e SNP, interagem de forma complexa e modelam as baixas frequências;
- HF - entendido como indicador do SNP.
- SD1 - traduz, principalmente, a atividade do SNP;
- SD2 - reflete, no geral, a atividade do SNA

2.7 Intestino Grosso

O intestino grosso é um dos órgãos pertencentes ao sistema digestivo e divide-se em cego, colon e reto. O cego é o segmento inicial do intestino grosso que comunica com o íleo, porção final do intestino delgado. O colon subdivide-se em colon ascendente, colon transversal, colon descendente e o colon sigmóide. O reto é a parte final do tubo digestivo e termina no canal anal.

O intestino grosso absorve a água e solidifica as secreções digestivas à medida que estas são propelidas em direção às porções finais do tubo digestivo. As glândulas da mucosa do intestino grosso secretam muco, que lubrifica as fezes, facilitando o seu trânsito e eliminação pelo canal anal.

2.8 Cancro Colo-Retal

A maioria dos cancros colo-retal desenvolve-se a partir de uma célula, ou um grupo de células, do revestimento interno da parede intestinal, a mucosa. Estas células multiplicam-se e organizam-se num pequeno tumor não canceroso (benigno) chamado pólipo. Os pólipos apresentam-se como elevações ou projeções do revestimento interno. À medida que cresce, um pólipo pode transforma-se em cancro, isto é, passa a ter capacidade de invadir tecidos vizinhos através da parede intestinal ou para se disseminar à distância, para outros locais do corpo, através da circulação linfática e/ou sanguínea. [38]

Os fatores etiológicos e mecânicos patogénicos subjacentes ao desenvolvimento do cancro colo-retal são complexos e heterogêneos. A maioria dos casos surge através da acumulação sequencial de alterações genéticas e/ou epigenéticas envolvendo genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular.[39]

O estadiamento do cancro colo-retal pode ser classificado da seguinte forma: [40]

- Estádio 0 – O tumor encontra-se, apenas, no revestimento interior do colon e reto.
- Estádio I – O tumor desenvolveu-se para dentro da parede do cólon e reto, não atingindo a parede exterior do cólon nem passou para o exterior do colon.
- Estádio II – o tumor desenvolveu-se mais profundamente para o interior da parede do cólon ou através da parede do cólon ou do reto. Pode ter invadido tecidos circundantes, mas as células cancerígenas não chegaram aos gânglios linfáticos.
- Estádio III – o tumor já atingiu os gânglios linfáticos vizinhos, mas não chegou a outras partes do corpo.
- Estádio IV – o tumor já metastizou para outras partes do corpo como, por exemplo, o fígado ou os pulmões.

2.8.1 Tratamento com intervenção cirúrgica

O tratamento do cancro colo-retal pode ser feito localmente, recorrendo à radioterapia ou à intervenção cirúrgica, ou sistemicamente, através de quimioterapia, hormonas ou anticorpos. A intervenção cirúrgica é o tratamento mais comum para todos os estádios de desenvolvimento do cancro colo-retal. Os tipos de cirurgia mais realizadas são [41, 42]:

- *Hemicolectomia* - Consiste na remoção parcial do colon por presença de pólipos pré-cancerígenas ou tumores malignos (carcinomas). A área afetada é removida e feita a anastomose, isto é, feita a sutura entre os dois segmentos intestinais com o fim de reconstituir o trânsito intestinal como pode ser visto na figura 2.13 A.
- *Colostomia* – No caso de não ser possível conectar as duas terminações restantes do colon, é feito um estoma, isto é, uma exteriorização do colon para o meio externo através da parede abdominal para eliminação das fezes 2.13 B.

- *Recto-Sigmoidectomia* – Consiste na ressecção intestinal para patologias localizados no recto ou cólon sigmóide.

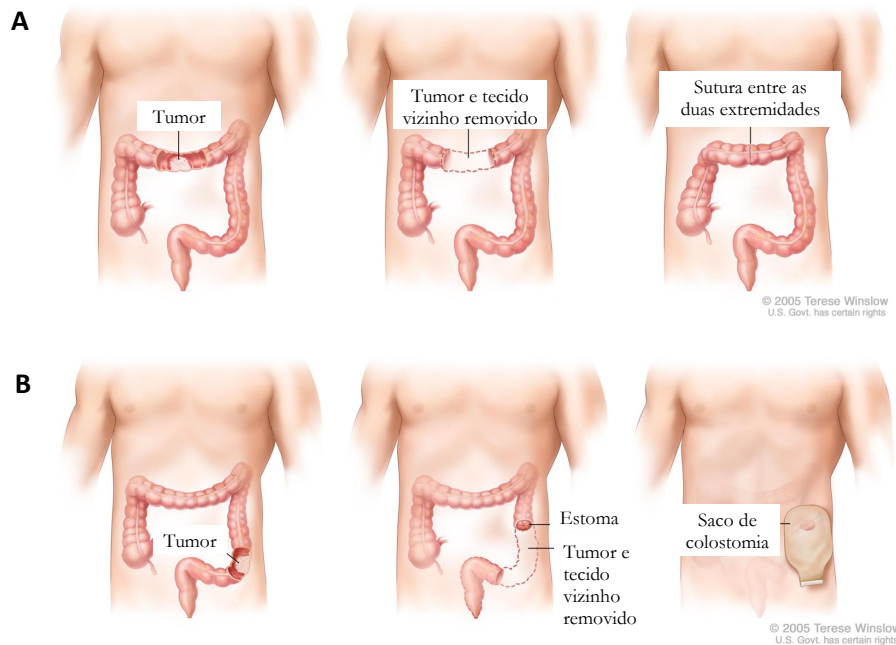


Figura 2.13: Intervenções cirúrgicas para tratamento do cancro colo-retal: em (A) hemicolectomia e em (B) colostomia. adaptado do SITE

As cirurgias descritas anteriormente exigem procedimentos cirúrgicos na cavidade abdominal e pélvica que podem ser realizados por:

- *Laparoscopia* – técnica cirúrgica minimamente invasiva com várias incisões de dimensão reduzida. Utiliza tecnologia de fibras óticas com a vídeo-câmara e uma fonte de luz para visualizar as estruturas anatómicas intra-abdominais. Neste procedimento cirúrgico há insuflação com dióxido de carbono dentro da cavidade peritoneal de forma a criar um espaço intra-abdominal com o pneumoperitoneu.[43]
- *Laporotomia* – incisão única e grande da parede abdominal de forma manual.

2.8.2 Complicações pós-operatórias

A complicação pós-operatória é um evento adverso ocorrido após a intervenção cirúrgica, sem a evidência que estivesse presente ou em incubação no momento de admissão. Estas podem dividir-se em precoces/imediatas, se ocorrerem nas primeiras 24 horas, ou tardias, se surgirem até ao sétimo dia ou depois da alta hospitalar. Coelho *et. al* estudaram a frequência de complicações pós-operatórias, para a cirurgia coloretal, nos Hospitais Públicos de Portugal Continental durante o período 2011 a 2013. As complicações consideradas por

este estudo como as mais comuns e/ou clinicamente mais relevantes são apresentadas a seguir [44]:

1. *Infeção pós-operatória*
 - . Abscesso intra-abdominal – acumulação de pus devido a uma infeção localizada dentro da cavidade peritoneal;
 - . Seroma infeccioso – acumulação de líquido seroso no tecido subcutâneo;
 - . Sepsis – infeção sistémica, isto é, com bactérias ou suas toxinas em circulação sanguínea;
 - . Bacteriémia – presença de bactérias na corrente sanguínea;
 - . Infeção do trato urinário
 - . Pneumonia – inflamação do parênquima pulmonar com a acumulação de líquido nos alvéolos e bronquíolos respiratórios;
2. *Deiscência da anastomose* – quando há regeneração incorreta do tecido intestinal no local da anastomose que leva à fuga de conteúdo entérico.
3. *Hemorragia/hematoma* – perda de sangue após rutura de um vaso sanguíneo. Ocorre formação de um hematoma quando há acumulação de sangue nos tecidos;
4. *Deiscência da ferida operatória* – quando há abertura da sutura cirúrgica;
5. *Complicação respiratória* – complicações relacionadas com o sistema respiratório;
6. *Complicação cardiovascular* – complicações relacionadas com o sistema cardiovascular;
7. *Complicação urinária* – complicações relacionadas com o aparelho urinário;

De forma a reverter o curso pós-operatório quando há complicações, iniciam-se tratamentos terapêuticos e aumenta-se os cuidados prestados ao doente. Porém, para as mais graves, chega a ser necessário a reintervenção cirúrgica. Desta forma, há um aumento da duração do internamento e dos custos hospitalares bem como da morbidade e mortalidade do doente.

Os fatores de risco com possível associação significativa no desenvolvimento de uma ou mais complicações são [44]:

1. *Fatores de risco pré-operatórios* – características inerentes ao doente como a idade e sexo, comorbidades, obesidade e localização da neoplasia;
2. *Fatores de risco intraoperatórios* – técnica cirúrgica, experiência do cirurgião, duração da cirurgia e anestesia;

2.9 Conceitos de Estatística

A disciplina da estatística engloba dois grandes objetivos: a estimação e o teste de hipóteses estatísticas. Muitas vezes mais do que estimar um parâmetro populacional queremos compará-lo com algum valor de referência, de forma a posteriormente podermos decidir em conformidade. Tal é feito através de testes de hipóteses, baseados em amostras aleatórias retiradas da população [45].

2.9.1 Amostras emparelhadas e amostras independentes

Antes de escolher o teste estatístico para comparar dois grupos deve-se conhecer a relação, se existir, entre as amostras. Uma amostra é considerada independente se não estiver relacionada de alguma forma com a amostra do outro grupo. Contrariamente, uma amostra é considerada emparelhada se existir uma relação entre os elementos das amostras [46].

2.9.2 Testes Paramétricos e Não-Paramétricos

Existem dois tipos de testes: os testes paramétricos e os testes não-paramétricos e estes distinguem-se pelos pressupostos que requerem acerca dos dados. Os testes paramétricos pressupõem que a amostra tenha uma distribuição normal, especialmente se a sua dimensão for inferior a 30. Contrariamente, os testes não-paramétricos não pressupõem nenhuma distribuição da amostra em particular. Este facto faz com que os testes paramétricos sejam mais robustos, isto é, estão mais propensos a detetar diferenças nos dados quando as há. No entanto, quando os pressupostos não são validados, devem ser aplicados os testes não-paramétricos [46].

2.9.2.1 Teste à Normalidade - Shapiro-Wilk

Para determinar se a amostra valida o pressuposto dos testes paramétricos é necessário averiguar se a amostra tem uma distribuição normal. O teste Shapiro-Wilk é o teste mais apropriado quando a dimensão da amostra é inferior a 50. Neste teste a hipótese nula, H_0 , é a população estar normalmente distribuída [47].

2.9.3 Testes não-paramétricos para amostras emparelhadas

2.9.3.1 Wilcoxon

Este teste é utilizado quando se pretende investigar se houve mudanças significativas num determinado parâmetro em momentos distintos. A H_0 para este teste é que não há diferenças entre os dois momentos em que se mediu a variável dependente, ou seja:

H_0 : as diferenças entre o par seguem uma distribuição simétrica em torno de zero;

H_1 : as diferenças entre o par não seguem uma distribuição simétrica em torno de zero.

Os pressupostos para este teste são [48]:

1. A variável dependente deve ser ordinal ou contínua;
2. A variável independente deve consistir em dois grupos categóricos e emparelhados, isto é, que os mesmos indivíduos estão presentes em ambos os grupos para garantir que cada sujeito foi medido em duas ocasiões diferentes para a variável dependente;
3. As distribuições das diferenças entre os dois grupos emparelhados devem de ser simétricas. Uma distribuição simétrica significa que a média e a mediana estão próximas e que o valor de *skewness*, isto é, de assimetria é próximo de 0.

2.9.4 Testes não-paramétricos para amostras independentes

2.9.4.1 Mann-Whitney

Este teste é utilizado quando se pretende comparar diferenças entre dois grupos independentes quando a variável dependente é ordinal ou contínua, mas não é normalmente distribuída. Com base nos pressupostos assumidos sobre a distribuição da amostra, este teste permite tirar diferentes conclusões sobre os dados. A H_0 para este teste é:

H_0 : a distribuição da variável dependente é a mesma para ambos os grupos;

H_1 : a distribuição da variável dependente não é a mesma para ambos os grupos.

Os pressupostos para este teste são [49]:

1. A variável dependente deve ser ordinal ou contínua;
2. A variável independente deve consistir em dois grupos categóricos e independentes;
3. As observações devem ser independentes, isto é, que não há relação entre as observações em cada grupo ou entre os próprios grupos. Deve haver diferentes participantes em cada grupo sem que nenhum participante esteja em mais que um grupo;
4. As distribuições dos dois grupos sejam idênticas;

Este teste calcula o valor U que quantifica o grau de cruzamento dos dados dos dois grupos. No entanto, antes do cálculo do valor U e do seu *p-value* associado, os dados são convertidos numa escala ordinal. A ordenação prévia permite que os pressupostos de normalidade e homogeneidade das variâncias não sejam requeridos. A ordenação diminui ainda a influência dos *outliers* dado que passam a ser apenas o maior valor da amostra.

Sendo o objetivo encontrar evidências de que os grupos são diferentes, quanto menor for o valor de U menor o grau de cruzamento entre os dados e, conseqüentemente, maior a evidência da diferença entre os grupos.

2.9.4.2 Kruskal-Wallis

Este teste é utilizado para determinar se existem diferenças estatisticamente significativas entre dois ou mais grupos de uma variável independente em uma variável dependente contínua ou ordinal. Considera-se uma extensão do teste Mann-Whitney por permitir a comparação de mais de dois grupos independentes. Os seus pressupostos são os mesmos do Mann-Whitney [50].

Estado da Arte

Nos últimos anos, o interesse para compreender se as alterações nos parâmetros da VFC traduzem o curso pós-operatório tem crescido. Os estudos desenvolvidos por outros e discutidos a seguir reiteram esse interesse e sugerem que a VFC poderá ter um importante carácter preditor. Estes resultados motivam novas hipóteses que requerem mais investigação, como por exemplo se as alterações na VFC distinguem complicações, que é um dos objetivos desta tese.

3.1 Complicações pós-operatórias relacionadas com baixa VFC pré-operatória

Ernst *et al.* (2007) analisaram a VFC pré-operatória, de ECGs de 5 min, de 150 doentes submetidos a cirurgia após fratura da anca. Concluíram que doentes que desenvolveram complicações pós-operatórias tinham valores significativamente mais baixos de rMSSD e TP pré-operatórios ($p=0,043$ e $0,03$, respetivamente), comparativamente com doentes que não desenvolveram. Em particular, doentes com inflamações apresentaram também valores significativamente mais baixos de VLF pré-operatória ($p=0,04$). Tendo em conta este último resultado, sugerem que inflamações podem ser preditivas por valores de VLF pré-operatórios mais baixos [2].

Padley *et al.* (2017) estudaram se VFC pré-operatória estaria relacionada com a hipotensão observado no pós-operatório. A partir de ECGs de 10 min, analisaram a VFC pré-operatória em 31 doentes submetidos a cirurgia eletiva abdominal major. Dos 14 que desenvolveram hipotensão, no geral apresentaram valores de SDNN, TP e D2 mais baixos do que dos doentes que não desenvolveram ($p<0,001$, $<0,002$ e $<0,001$, respetivamente). Entenda-se D2 como uma medida de complexidade do sinal. A hipotensão foi ainda mais frequente em doentes com classificação ASA mais alta ($p=0,036$) [3].

Reimer *et al.* (2017) estudaram o valor preditivo da VFC pré-operatória no desenvolvimento de complicações pós-operatórias em 53 doentes candidatos à cirurgia abdominal major. A partir de uma análise espectral da VFC dividiram os doentes consoante a sua reatividade autonómica cardíaca. Doentes com TP pré-operatória maior ou igual a 200 ms^2 foram considerados com reatividade autonómica cardíaca (CAR) e doentes com valor inferior a 200 ms^2 foram considerados sem reatividade autonómica cardíaca (NCAR). Os autores concluíram que o grupo NCAR apresentava as maiores perdas de volume sanguíneo intraoperatório, maior ocorrência de complicações pós-operatórias como ainda as mais severas, comparativamente com o outro grupo ($p < 0,05$, $< 0,001$ e $< 0,05$, respetivamente), sugerindo que uma baixa reatividade autonómica pré-operatória aumenta o risco de complicações durante a recuperação pós-operatória [4].

3.2 Alterações peri-operatórias da VFC e complicações pós-operatórias

Hasse *et al.* (2012) monitorizaram a VFC em período perioperatório em 40 doentes submetidos a cirurgia eletiva colo-retal. Ao dia 1 pós-operatório, observaram uma redução significativa de SDNN e LF relativamente ao pré-operatório ($p = 0,021$ e $0,009$, respetivamente). Ao dia 2, LF permaneceu significativamente reduzido ($p = 0,048$). Observaram também que VFC retorna aos valores basais ao fim dos primeiros dias pós-operatórios [5].

Ao longo do período perioperatório, Scheffler *et al.* (2013) analisaram as variações nos parâmetros da VFC em doentes submetidos a cirurgia do contexto abdominal. Doentes que desenvolveram complicações apresentaram em pré-operatório valores mais baixos do rácio LF/HF, ao dia 1 pós-operatório mais altos de NN50 ($p = 0,1$) e ao dia 2 pós-operatório mais baixos ($p = 0,09$), relativamente aos que não desenvolveram. Além disto, para este grupo o rácio apresentou uma tendência para aumentar até ao dia 2 ($p = 0,09$) acompanhado de um aumento de LF ($p = 0,09$). Os investigadores sugerem que, durante o período perioperatório, os parâmetros do domínio do tempo e da frequência sofrem variações com o desenvolvimento de complicações [7].

3.3 Arritmias pós-operatórias de novo em cirurgia colo-retal

A Associação Europeia do Ritmo Cardíaco, em inglês European Heart Rhythm Association (EHRA), num documento com a corroboração de outras associações mundiais, reporta os números de ocorrências de arritmias pós-operatórias e infere sobre as suas possíveis causas. Nos próximos 2 parágrafos, a informação apresentada é baseada nos resultados e inferências publicadas nesse documento [51].

Destacando as cirurgias não cardíacas, a incidência de arritmias pós-operatórias varia entre 4 a 20%, estando dependente da cirurgia realizada, do grau de monitorização do ritmo cardíaco realizado e do tipo de arritmia estudado. A associação afirma que, embora

3.3. ARRITMIAS PÓS-OPERATÓRIAS DE NOVO EM CIRURGIA COLO-RETAL

que muitas arritmias pós-operatórias sejam transitórias e de curta duração, sem alterar a recuperação pós-cirúrgica, estas ameaçam a saúde do doente, prolongam o tempo médio de internamento e aumentam o seu risco de morte.

Para os primeiros 3 dias após cirurgia, as arritmias atriais são as que ocorrem mais frequentemente, podendo estar associadas a múltiplos fatores, incluindo a estimulação simpática relacionada com a resposta inflamatória. As extrassístoles ventriculares assintomáticas geralmente não requerem terapia perioperatória ou avaliação adicional. No entanto, quando muito frequentes, podem ser resultado de um comprometimento hemodinâmico e, quando sintomáticas, podem requerer terapia antiarrítmica. Ainda, arritmias ventriculares complexas pós-operatórias de início recente, devem ser avaliadas quanto a alterações eletrolíticas ou isquemia miocárdica. As bradiarritmias pós-operatórias são geralmente bradicardia sinusal que é consequência de alguma outra causa como distúrbios eletrolíticos, distúrbios de ácido base, hipoxemia ou isquemia. Além destes, a dor pode também elevar o tónus vagal levando a bradicardia sinusal. Por fim, a ocorrência de fibrilação atrial está relacionada com a idade, a frequência cardíaca em pré-operatório e ao sexo masculino.

Batra *et al.* (2001) estudaram a incidência de arritmias pós-operatórias em doentes submetidos a cirurgia colo-retal. Dos 226 inseridos neste estudo, 56 episódios de arritmias foram observados em 29 doentes (13%). Destes 56 episódios foram 20 de fibrilação atrial, 18 de extrassístoles ventriculares, 7 de taquicardia de re-entrada, 7 de taquicardia ventricular, 2 de bradicardias sinusal, 1 de taquicardia atrial e 1 de fibrilação ventricular [52].

Walsh *et al.* (2006) estudaram a incidência de arritmias pós-operatórias, e a sua correlação clínica, para doentes submetidos a cirurgia eletiva colo-retal. Dos 51 doentes inseridos no estudo, 13 (25%) desenvolveram arritmias das quais 7 foram de fibrilação atrial, 4 de ritmo juncional, 1 de taquicardia ventricular e 1 de extrassístole ventricular. As principais características clínicas com correlação estatisticamente significativa foram: a idade ($p < 0,01$), a hipertensão ($p < 0,01$), os níveis de potássio sérico em pré-operatório ($p < 0,01$), edema pulmonar pós-operatório ($p = 0,03$) e os níveis de potássio sérico e sódio pós-operatórios, $p = 0,03$ e $p < 0,01$ respetivamente. E, por fim, os doentes com arritmias pós-operatórias mostraram maior propensão para desenvolver outras complicações ($p = 0,02$) [53].

Materiais e Métodos

No presente capítulo será apresentada uma explicação detalhada da metodologia utilizada neste estudo. Na secção inicial é descrita a aquisição de dados e caracterizada a amostra populacional. Na secção seguinte serão abordados os métodos de análise da VFC utilizados, inseridos numa interface construída em módulo logicial ®*Matlab R2012b*.

4.1 Aquisição de dados

Este estudo surgiu da colaboração com o Serviço de Cirurgia do HFF. O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do HFF em fevereiro de 2017 e iniciado pela Mestre Sofia Silvestre. Os documentos submetidos à Comissão de Ética na altura podem ser consultados no anexo I nas figuras I.1 a I.8. O estudo aprovado consiste em duas fases:

- I. Estudo circadiano da VFC- Encontrar o melhor período do dia para avaliar a VFC;
- II. Aquisição de dados no período do dia selecionado no ponto acima.

A primeira fase foi concluída pela Mestre Sofia selecionando o período das 20:00 horas \pm 2,5 horas como o mais adequado para realizar as aquisições eletrocardiográficas. Este horário considera o período do dia em que os doentes se encontravam mais semelhantes entre si por estarem com menor atividade, tanto física como sócio-ambiental. Assim, excluiu as alturas do dia onde os doentes se encontravam ou com visitas, ou a fazer a sua higiene pessoal, ou a fazer refeições ou durante o seu descanso noturno [9]. A segunda fase foi iniciada pela Mestre Sofia e, com o objetivo de continuar o estudo e aumentar a amostra de aquisições, foi submetida uma adenda à Comissão de Ética para que fossem adicionados novos elementos à equipa de investigação. O documento pode ser visto no anexo I na figura I.9.

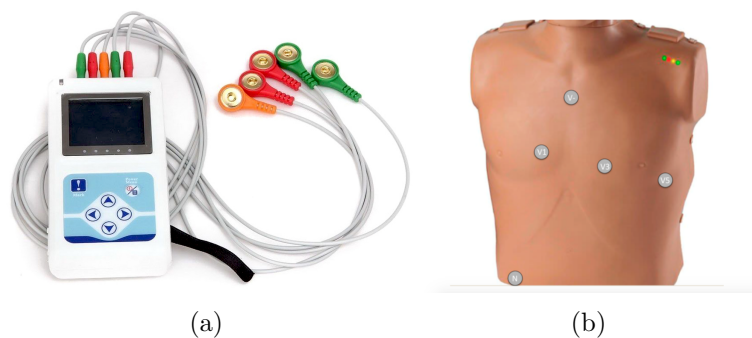


Figura 4.1: Dispositivo utilizado para os registos eletrocardiográficos (a) Dynamic ECG Systems TLC9803 e (b) posição dos elétrodos. [54]

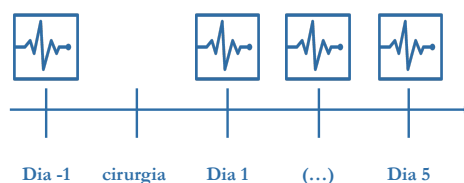


Figura 4.2: Cronograma das aquisições eletrocardiográficas durante o período perioperatório.

A aquisição dos registos eletrocardiográficos foi feita com recurso ao equipamento comercial *Dynamic ECG Systems TLC9803*, representado na figura 4.1a, que adota 3 derivações (V1, V3 e V5). Este equipamento é um dispositivo móvel, alimentado a pilhas e necessita de 5 elétrodos descartáveis para fazer uma aquisição. A posição da colocação dos elétrodos deste sistema pode ser vista na figura 4.1b. Este equipamento tem a si associado um *software*, que corre em ambiente *Windows*, que permite fazer um pré-processamento ao traçado de ECG e visualizar o seu tacograma.

Neste estudo, as recolhas foram feitas, sempre que possível, por volta das 20:00h de forma a cumprir o período selecionado no estudo anterior [9]. Foram realizadas no dia antes e nos dias subsequentes à cirurgia até ao 5º dia ou até o doente ter alta, de acordo com o cronograma na figura 4.2, e tiveram duração de 45 minutos.

4.2 População

Os critérios de inclusão para que um indivíduo participasse no estudo foram os seguintes: ser candidatos à cirurgia eletiva no contexto de neoplasia colo-rectal e fazer anastomose primária (com ou sem estoma de derivação). Não foram considerados para seleção doentes submetidos a cirurgia em contexto de urgência.

Os doentes selecionados foram informados do objetivo e da metodologia do estudo, da possibilidade desistência da sua participação a qualquer momento e da anonimidade dos

seus dados. As aquisições foram feitas depois de cumprir com todos os requisitos referentes ao consentimento informado, que pode ser visto no anexo I nas figuras I.10 a I.12. Após inclusão, foram excluídos todos os doentes que por vontade própria decidiram abandonar o estudo, não fizeram anastomose ou não tinham neoplasia.

Entre os meses Março e Julho de 2018, foram selecionados para o estudo 36 doentes. Após informados do estudo, 3 doentes recusaram participar e 2 doentes foram excluídos por terem, respetivamente, demência e esquizofrenia. Iniciaram o estudo 32 doentes entre os quais 1 desistiu a meio das aquisições alegando desconforto, 3 foram excluídos por a cirurgia não envolver anastomose e 1 por não ter neoplasia. Para esta tese foi também incluída a amostra estudada pela Mestre Sofia entre fevereiro e agosto de 2017 [9]. Dos 19 doentes deste primeiro estudo, foram excluídos 3 por não terem aquisições durante o mínimo de 5 dias. No final, foram incluídos 26 doentes da amostra de 2018 e 16 doentes da amostra de 2017, fazendo um total de 42 doentes.

Na tabela 4.1 encontra-se descrita a caracterização da população inserida neste estudo e na tabela 4.2 podem ser consultados os procedimentos cirúrgicos, e seus detalhes, referentes à mesma população.

Para este trabalho utilizou-se também uma amostra de registos eletrocardiográficos de 40 jovens saudáveis, com idades entre os 18 e os 23 anos. Esta amostra foi adquirida com a mesma metodologia que as restantes e realizada em dois dias não consecutivos, estando-se a falar de 80 aquisições no total. A aquisição foi realizada pelo Mestre Filipe [8]. Esta amostra foi utilizada para confronto de resultados na secção 5, em particular no estudo dos gráficos de Poincaré.

4.3 Processamento dos dados

Após aquisições de 45 minutos, os registos de ECG foram digitalizados e processados no *software* disponibilizado pelo equipamento TLC9803. Este *software* possui um algoritmo automático que localiza os complexos QRS, procurando o pico da onda R. De seguida, todo o sinal de ECG foi visualmente inspecionado e manualmente corrigido para o caso de haver artefactos e intervalos R-R ou complexos QRS mal identificados. Dos 45 minutos de aquisição, são selecionados os 30 minutos de aquisição com menos artefactos e com menos necessidade de correções manuais. No final, a série temporal é extraída para um ficheiro em formato de texto *ASCII* (.txt), com uma coluna única de valores correspondentes aos intervalos R-R.

4.3.1 Processamento

Para análise da VFC foi utilizado um *software* interativo @*Matlab R2012b* e uma interface desenvolvida anteriormente pelos Mestres Filipe Valadas [8], Sofia Silvestre [9] e Ana Catarina Sousa [55]. Esta interface foi construída através da ferramenta *GUIDE* do *Matlab* e com recurso ao módulo logicial @*Matlab R2012b* [56]. Esta interface foi, no

Tabela 4.1: Caracterização da população inserida. *Sem informação.

	Sem Complicações		Com Complicações		Total
	2017	2018	2017	2018	
Ano					
Número de Doentes	12	18	4	8	
Total	30		12		42
Características Demográficas					
Idade	71 ± 11	70 ± 12	76 ± 5	73 ± 5	
Género					
Feminino	5	11	3	3	22
Masculino	7	7	1	5	20
Antecedentes					
Doença Cardiovascular	2	3	2	3	11
Diabetes	5	3	1	2	11
DPOC	0	1	0	2	3
Hipertensão	*	9	*	4	13
Fumador	0	1	0	3	4
Medicação					
Antiarrítmicos	1	0	0	2	3
Esteróides	1	1	0	0	2
Biológicos	0	0	0	0	0
Imunomoduladores	0	1	0	0	1
Beta-Bloqueantes	1	2	0	1	4
Inibidores de Canais de Cálcio	0	1	0	0	1
Inibidores de Canais de Sódio	0	1	0	0	1
ASA					
I	1	0	0	0	1
II	7	14	3	6	29
III	4	4	1	2	11
IV	0	0	0	0	0

decorrer deste trabalho, submetida a atualizações para a melhoria do desempenho dos algoritmos e suas funcionalidades. A interface *HRV* está dividida em 7 áreas com diferentes funcionalidades, como pode ser visto na figura 4.3. As funcionalidades dessas áreas serão discutidas de seguida.

1. **Importar ficheiro** - A série temporal pode ser importada para a interface em formato (.txt), através de '*Import R-R file*', ou em excel (.xlsx), através de '*Import Excel file*'. Após importação, surge o tacograma da série temporal. Na figura 4.3 pode-se ver o resultado desta ação. É ainda de notar que as funcionalidades da interface, relativas ao cálculo dos parâmetros da *VFC*, estão bloqueadas. Estas só estarão acessíveis após a execução do passo seguinte.
2. **Filtros de remoção de artefactos** - Para garantir que os parâmetros da *VFC* são derivados de uma série temporal de ritmo sinusal, é necessário primeiramente corrigir

Tabela 4.2: Caracterização estatística dos procedimentos cirúrgicos. *Sem informação.

Ano	Sem Complicações		Com Complicações		Total
	2017	2018	2017	2018	
Tipo de Cirurgia					
Resseção Anterior do Reto Alto	5	7	1	4	17
Hemicolectomia Direita	5	9	2	3	19
Hemicolectomia Esquerda	1	1	1	1	4
Sigmoidectomia	1	1	0	0	2
Abordagem					
Laparotomia	8	9	2	6	25
Laporescopia	4	9	2	2	17
Anastomose					
Manual		10		3	13
Mecânica		8		5	13
Duração da Cirurgia (min)	*	174,1 ± 36,3	*	195,9 ± 55,5	-
Duração da Anestesia (min)	*	225,2 ± 45,4	*	241,3 ± 61,3	-
Complicação Intraoperatória	0	1	1	1	3
Perda de Volume Sanguíneo					
≤ 101 ml	12	14	2	4	32
101-600ml	0	4	1	3	8
> 601ml	0	0	1	1	2
Transfusão Sanguínea	0	0	1	0	1

Tabela 4.3: Caracterização das complicações pós-operatórias inseridas nesta tese. N.A. denomina de não aplicável. C1 a C6 são identificações de doentes referentes à amostra do estudo anterior e D001 a D035 são identificações referentes à amostra deste estudo.

ID	Complicação	Dia
C1	Infeção	8
C4	Deiscência da Anastomose	14
C5	Hemorragia	3
C6	Abcesso	7
D001	Complicação respiratória	1
D002	Obstrução intestinal	3
	Deiscência da Anastomose	4
D007	Pneumonia	1
D025	Infeção ferida operatória	4
D027	Deiscência da ferida operatória	4
D029	Oclusão Intestinal	3
D033	Infeção ferida operatória	4
D035	Ileus	N.A.



Figura 4.3: Visualização completa da interface. Os números destacam as 7 áreas relativas às 7 funcionalidades. (1) Importar ficheiro, (2) Filtros de remoção de artefactos, (3) Parâmetros do domínio do tempo (4) Parâmetros não-lineares- Representação gráfica de Poincaré, (5) Parâmetros não-lineares - DFA , (6) Parâmetros não-lineares - MSE e (7) Parâmetros do domínio da frequência.

a possível presença de artefactos. Esta correção pode ser feita através de 2 algoritmos distintos:

- A função '*Subtract Mean Value*' remove a média dos intervalos RR à série temporal original, com o intuito de facilitar a interpretação de flutuações no sinal. A função '*Remove Signal Detrend*' remove a tendência linear do sinal [9]. Por fim, a função '*Remove Artefacts & Interpolate*' procura intervalos R-R que divirjam da média por 3 vezes ou mais do desvio-padrão e substitui-os por valores obtidos através de uma interpolação polinomial *spline*;
- A função '*Remove & Replace Ectopic Beats*' procura intervalos R-R que difiram do anterior mais de 20%. Esta percentagem pode ser alterada pelo utilizador na caixa de texto '*Acceptable difference between succesive RR intervals*'. De seguida são removidos e substituídos por valores obtidos de interpolação polinomial *spline*. Esta procura e substituição é um processo iterativo que é executado o número de vezes necessário até não haver intervalos R-R que cumpram a condição. Na caixa de texto '*% of RR intervals replaced*' surge a percentagem de intervalos R-R removidos e interpolados relativamente ao número total de intervalos R-R. O resultado da execução deste algoritmo pode ser visto na figura 4.4 na área 2.

Este foi o algoritmo selecionado para o processamento das aquisições obtidas, uma vez que apresentou melhor desempenho na identificação e remoção de extrassístoles e artefactos recorrentes nas séries temporais da população em questão. O valor obtido em '*% of RR intervals replaced*' servirá de métrica para avaliar se, após interpolação, a série temporal é ainda representativa da VFC do doente.

3. **Parâmetros do domínio do tempo** - Após a execução de qualquer um dos filtros acima referidos, os parâmetros do domínio do tempo são calculados automaticamente, figura 4.4 na área 3. A forma de cálculo destes parâmetros encontra-se explicada no capítulo 2.6.1.1.
4. **Parâmetros não-lineares - Representação gráfica de Poincaré** - A função '*Poincaré Plot*' mostra a representação gráfica de Poincaré da série temporal e seus os parâmetros (figura 4.5 na área 4). As fórmulas para o cálculo destes parâmetros que se encontram explicados no capítulo 2.6.2.
5. **Parâmetros não-lineares - DFA** - A função '*Detrended Fluctuation Entropy*' mostra a representação gráfica da função linear ajustada, que reflete o grau de correlação de longo alcance nas séries temporais, e o seu coeficiente associado α_1 , figura 4.5 na área 5. O modo de funcionamento do algoritmo DFA pode ser consultado no capítulo 2.6.2.

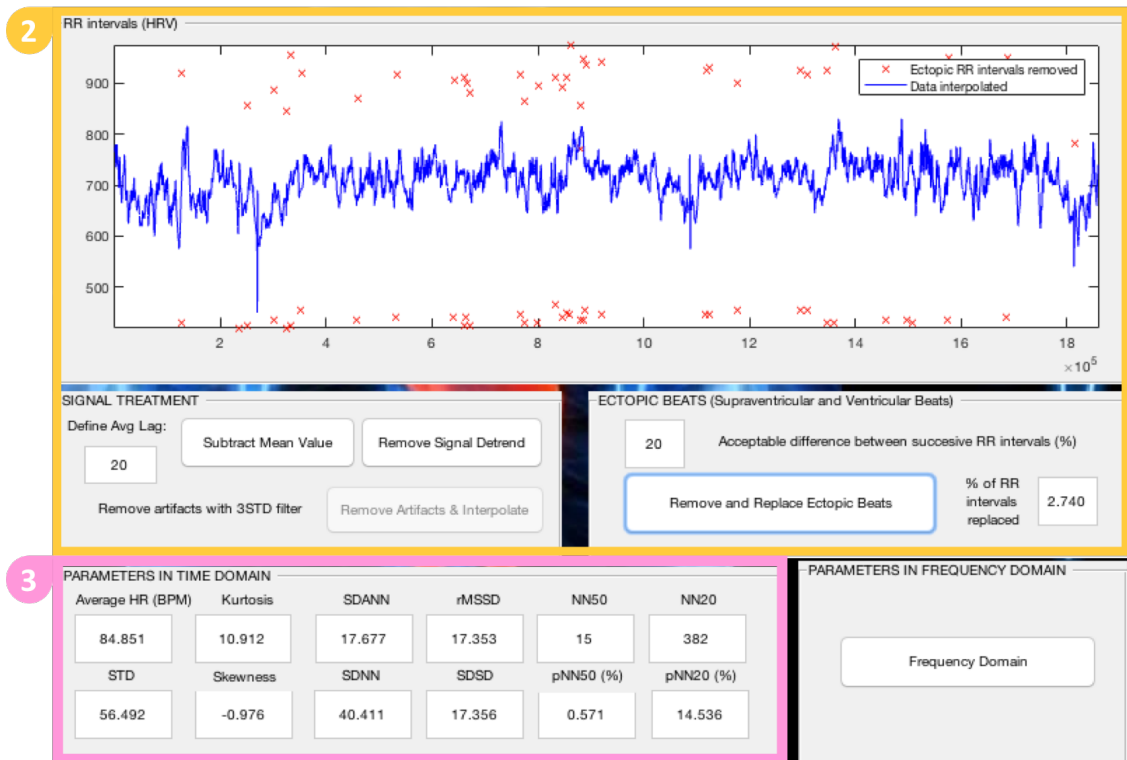


Figura 4.4: Aspecto da interface após execução das funcionalidades "Filtros de remoção de artefactos", zona 2, e "Parâmetros do domínio do tempo", zona 3.

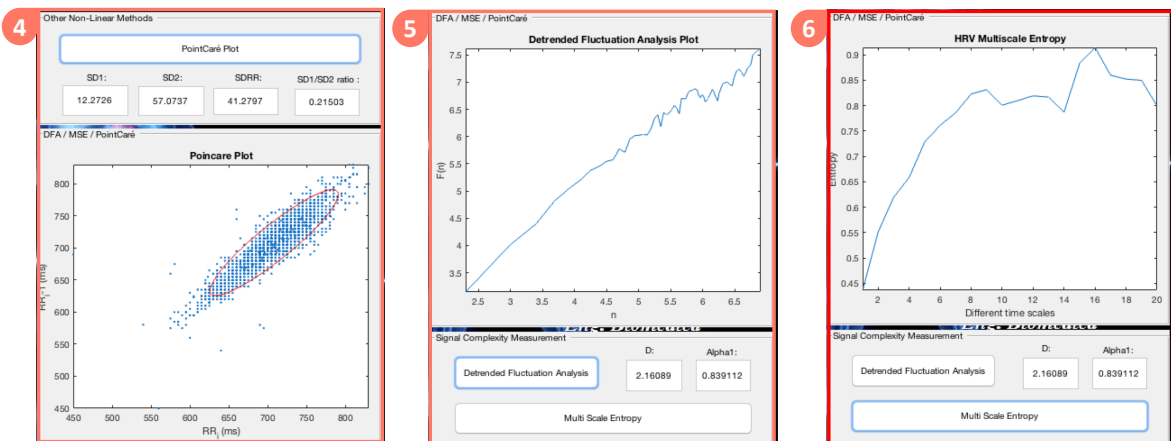


Figura 4.5: Aspecto da interface após execução das funcionalidades "Representação gráfica de Poincaré", zona 4, "DFA", zona 5 e "MSE", zona 6.

6. **Parâmetros não-lineares - MSE** - A função '*Multi Scale Analysis*' mostra a representação gráfica do perfil da *ApEn* para as diferentes escalas, resultado do algoritmo *MSE* com o comprimento do padrão m igual a 2, o limiar r igual a 0,2 e número de escalas temporais igual a 20. O resultado da execução desta função pode ser vista na figura 4.5 na área 6. O modo de funcionamento dos algoritmos *ApEn* e *MSE* pode ser consultado no capítulo 2.6.2.

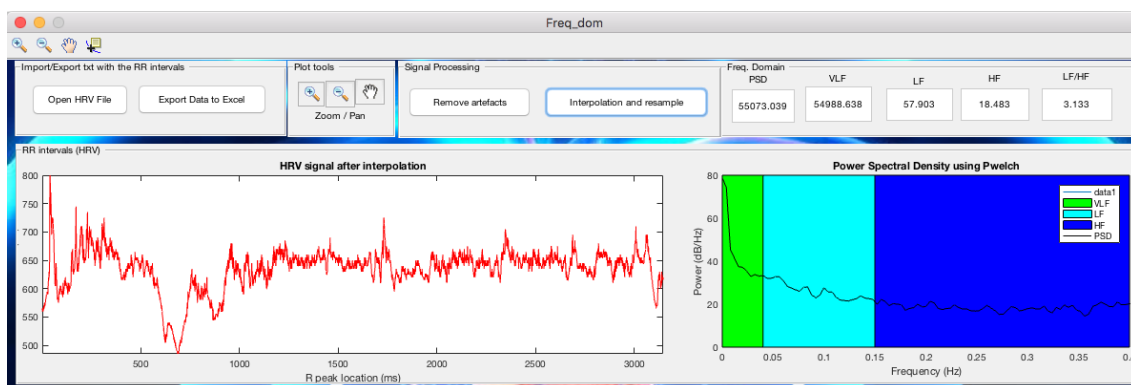


Figura 4.6: Aspecto da interface após execução da funcionalidades "Parâmetros do domínio da frequência".

Tabela 4.4: Parâmetros calculados pelas interfaces *HRV* e *Freq_dom*.

Parâmetro	Descrição	Método
Média RR	Média aritmética da série dos intervalos de tempo R-R	Linear, Domínio do tempo
SDANN	Desvio padrão das médias de todos os segmentos de 5 minutos	
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos de tempo R-R	
rMSSD	Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R adjacentes	
NN50	Número de intervalos R-R consecutivos que diferem mais de 50 ms	
NN20	Número de intervalos R-R consecutivos que diferem mais de 20 ms	
PSD	Potência espectral total	Linear, Domínio da frequência
VLF	Potência espectral das frequências muito baixas	
LF	Potência espectral das frequências baixas	
HF	Potência espectral das frequências altas	
LFn	Potência espectral das frequências baixas normalizada	
HFn	Potência espectral das frequências altas normalizada	
LF/HF	Rácio entre as potências espectrais das frequências baixas e altas	
Alpha1	Expoente de auto-afinidade do sinal calculado pela Detrended Fluctuation Analysis	Não linear, Análise Fractal
SD1	Raio da elipse no eixo perpendicular à linha de identidade do gráfico de Poincaré	Não linear, Domínio do tempo
SD2	Raio da elipse no eixo da linha de identidade do gráfico de Poincaré	
SD1/SD2	Rácio entre os raios das elipses	
MSE i	Entropia do sinal à escala de tempo i calculado pelo Multi Scale Entropy	Não linear, Análise de Entropia

7. **Parâmetros do domínio da frequência** - A função '*Frequency Domain*' faz a hiperligação com outra interface a *Freq_dom*. Esta interface faz comunicação com a anterior, mas também possibilita ao utilizador fazer uma análise da *VFC* apenas no domínio da frequência de forma independente. A série temporal pode ser importada em formato (.txt), através de '*Open HRV file*'. Após importação, surge o tacograma da série temporal. A função '*Remove Artefacts*' aplica um filtro para remover e corrigir artefactos que estejam presentes no sinal. O filtro utilizado nesta função é igual ao da função '*Remove & Replace Ectopic Beats*' da interface '*HRV*' e explicado anteriormente. A função '*Interpolate & Resample*' faz a reamostragem da série temporal, recorrendo a uma interpolação polinomial *slipne*, para garantir que a série temporal está regularmente amostrada no tempo.

Na tabela 4.4 encontram-se resumidos os parâmetros calculados pela interface *HRV* e *Freq_dom* e analisados posteriormente.

4.3.2 Estudo das formas das dispersões de Poincaré

Neste subcapítulo será explicado o interesse e as necessidades encontradas que motivaram fazer um estudo mais detalhado sobre as dispersões de Poincaré seguido da apresentação da metodologia utilizada para esse estudo.

4.3.2.1 O interesse e a necessidade de quantificar as dispersões

As séries temporais que sofreram remoção de extrassístoles e interpolação de mais de 20% foram excluídas da análise, uma vez que deixam de ser representativas da variabilidade frequência cardíaca. A exclusão destas séries impossibilita que seja feita uma análise diária e contínua dos parâmetros da VFC do doente, ao criar lacunas na avaliação. No entanto, os gráficos de Poincaré destas séries sugerem ter informação interessante acerca da dinâmica não-linear do ritmo cardíaco e que deve ser considerada. Assim, foram incluídos novos parâmetros associados aos gráficos de Poincaré.

4.3.2.2 O algoritmo e os novos parâmetros

Com o objetivo de melhor compreender a evolução das formas de Poincaré e considerar todas as aquisições eletrocardiográficas num estudo, procedeu-se ao desenvolvimento de um código, com recurso ao módulo logicial `@Matlab R2016b` [56], capaz de avaliar as formas das dispersões de Poincaré. Este código avalia as formas em 3 aspetos, isto é, em 3 novos parâmetros, e que serão explicados de seguida. Com estes parâmetros pretende-se ainda adicionar informação quantitativa aos gráficos de Poincaré, uma vez que é um método não-linear de análise da VFC e que se baseia numa técnica muito visual. Uma explicação mais detalhada sobre os gráficos de Poincaré foi realizada na sub-seção 2.6.2.

De seguida, descreve-se o algoritmo desenvolvido:

1. *Leitura de ficheiro*

Primeiramente, a série temporal, em formato (.txt), é lida e guardada em memória.

2. *Gráfico de Poincaré*

Após leitura é construído um gráfico de Poincaré, como explicado na secção 2.6.2. De seguida, o gráfico é analisado através de 3 funções diferentes que irão quantificar a dispersão dos pontos do gráfico em 3 parâmetros. Cada parâmetro quantifica a dispersão segundo objetivos diferentes.

3. *Parâmetro SD1/SD2*

Nesta função é calculado o rácio SD1/SD2 e a sua fórmula de cálculo pode ser encontrada na secção 2.6.2. Este parâmetro quantifica o quão próximo a dispersão de pontos do gráfico de Poincaré se aproxima de uma elipse.

4. *Parâmetro Boxcount*

Nesta função o gráfico de Poincaré é transformado em imagem. Essa imagem é depois binarizada e processada pelo algoritmo *boxcount*. A explicação detalhada deste algoritmo pode ser encontrada na secção 2.6.2.1 Após isso, obtém-se o índice $N(1)$ que corresponde ao número de caixas necessárias para conter todos os pontos na menor escala do algoritmo *Boxcount*. Este parâmetro avalia a área de ocupação da dispersão dos pontos.

5. Parâmetro *Clusters*

Nesta função os pontos seguintes são executados 10 vezes e o valor do parâmetro é uma média dos 10 resultados obtidos. Escolheu-se executar 10 vezes porque a função explicada a seguir tem uma vertente aleatória e 10 são as execuções necessárias para viabilizar os resultados sem afetar drasticamente o tempo de execução do algoritmo.

- Utilizando a função *kmeans*, os pontos do gráfico de Poincaré são agrupados em 5 subgrupos, isto é, em 5 *clusters*. O agrupamento de pontos é repetido 5 vezes, onde em cada repetição utiliza novas posições de centróides definidas aleatoriamente. Escolheu-se 5 vezes como o número necessário para testar diferentes combinações de agrupamentos sem afetar o tempo de execução drasticamente. O agrupamento que tiver a menor soma total das distâncias é automaticamente escolhido.
- Após agrupar os pontos em *clusters*, são feitos diversos cálculos para obter o parâmetro. Este parâmetro é um rácio onde no numerador se tem U1 e no denominador U2. U1 e U2 obtém-se da seguinte forma:
 - Para cada *cluster* calcula-se a distância de cada ponto ao seu centróide e faz-se a média. U1 obtém-se fazendo a média das distâncias médias dos 5 *clusters*. U1 avalia a coesão dos *clusters*;
 - U2 obtém-se fazendo a média das distâncias entre centróides. A distância entre centróides são combinações 2 a 2 de 5 centróides dos *clusters*. U2 avalia o afastamento dos *clusters*.

Por fim, o código retorna os valores dos 3 parâmetros supramencionados.

4.4 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* SPSS Statistics [57]. Para simplificação do uso dos testes estatísticos, foi utilizada uma escala para classificar os dados referente às características demográficas dos doentes, seus antecedentes e detalhes perioperatórios. De seguida enuncia-se as variáveis consideradas nos testes estatísticos e as escalas utilizadas para cada uma delas:

1. *Fatores de risco pré-operatórios*: A idade é classificada em 0 e 1, em que 0 representa idade inferior a 75 anos e 1 representa idade superior ou igual 75 anos [58]. O

gênero é classificado entre feminino e masculino. Doença cardiovascular, diabetes e hipertensão são classificados com 0 e 1 onde 0 significa que não tem e 1 que tem. A escala ASA classifica o estado físico do doente, e foi definida pela Sociedade Americana de Anestesiologistas, com classificações entre I e III [59].

2. *Fatores de risco intraoperatórios*: Abordagem cirúrgica é classificada em 0 e 1, em que 0 significa laparotomia e 1 laparoscopia. A ocorrência de complicação Intraoperatória é um fator de risco para desenvolver ou evoluir para complicações pós-operatórias e é classificada em 0 e 1 em que 0 significa que não teve e 1 que teve. Tipo de anastomose é classificada em 0 e 1 em que 0 é manual e 1 mecânica. Perda de volume sanguíneo intraoperatório é classificado em 1 e 2 em que 1 é $\leq 100\text{ml}$ e 2 é $> 100\text{ml}$.
3. *Pós-operatório*: Os dias de internamento são classificados em 0 e 1 em que 0 significa que o doente teve alta antes do Dia 5, inclusive, e 1 que teve alta após Dia 5. As Complicações Pós-operatórias são classificadas em 0 se o doente não teve e 1 se teve.

É de notar que os dados das variáveis hipertensão, duração da cirurgia e duração da anestesia foram só obtidos dos doentes de 2018. Resumindo, no SPSS os parâmetros da VFC foram tratados como dados de natureza contínua e as características anteriormente detalhadas como dados de natureza ordinal.

Análise e Discussão de Resultados

No presente capítulo será apresentada a análise e discussão dos resultados obtidos da aplicação dos métodos mencionados no capítulo 4. Na primeira parte será feita uma análise estatística para estudar a sensibilidade e especificidade da VFC aos fatores de risco, ao desenvolvimento e à distinção das complicações pós-operatórias. Na segunda e última parte será feita uma análise às formas exibidas nos gráficos de Poincaré para estudar evolução do ritmo cardíaco ao longo do internamento como ainda a ocorrência de eventos arrítmicos pós-operatórios.

5.1 Análise Estatística dos parâmetros da VFC

Nesta secção pretende-se procurar evidências de relações com as alterações nos parâmetros da VFC com recurso a testes estatísticos. Para esta secção foram excluídas todas as séries temporais que sofreram remoção de extrassístoles e interpolação de mais de 20%, uma vez que deixam de ser representativas da variabilidade do doente. Com isto, o número de doentes incluídos para análise foram: 36 ao dia -1, 35 ao dia 1, 36 ao dia 2, 37 ao dia 3, 32 ao dia 4 e 20 ao dia 5.

5.1.1 Escolha dos testes estatísticos

Uma vez que existem dois tipos de testes, testes paramétricos e testes não-paramétricos, que se distinguem pelo pressuposto da normalidade, a escolha do teste para fazer inferências estatísticas depende se a amostra tem uma distribuição normal. Assim sendo, foi feito o teste Shapiro-Wilk para determinar se a amostra cumpre os pressupostos dos testes paramétricos. Escolheu-se este teste para o teste à normalidade sendo o mais apropriado quando a dimensão da amostra é inferior a 50, que é o nosso caso.

A partir dos resultados do teste Shapiro-Wilk, anexo II, conclui-se que os parâmetros $rMSSD$, $NN50$, HF , LF/HF , $SD1$ e $SD1/SD2$ mostraram rejeitar a hipótese nula em todos os dias. Este resultado permite inferir que as amostras, referentes a estes indicadores, provêm de uma população normalmente distribuída. No entanto, tendo como objetivo final comparar os valores de cada parâmetro da VFC para grupos independentes, é necessário ainda assegurar que as variâncias sejam homogêneas. Este pressuposto é requerido uma vez que não se tem número de amostras iguais para cada grupo e porque a existência de *outliers* reduz a viabilidade dos resultados dos testes paramétricos. O teste de homogeneidade das variâncias utilizado foi o teste de Levene e permitiu concluir que os parâmetros anteriores falham o pressuposto. Assim sendo, todos os parâmetros serão analisados com recurso a testes não-paramétricos.

5.1.2 Influência dos fatores de risco sobre a VFC

Esta secção tem o propósito de estudar a influência dos fatores de risco sobre a VFC . Esse estudo consiste em procurar evidências de grupos diferentes nos valores dos parâmetros da VFC e será feito com recurso a testes não-paramétricos para amostras independentes. O teste escolhido foi o de Mann-Whitney e na secção 2.9.4 pode encontrar-se uma descrição mais detalhada sobre este teste. Considerou-se haver evidência de distinção de subgrupos quando, simultaneamente, o valor U é inferior a 50 e o p -value atinge significância estatística para rejeitar a hipótese nula.

5.1.2.1 Fatores de Risco Pré-operatório

Nesta subsecção pretende-se determinar se os fatores de risco pré-operatório influenciam os parâmetros da VFC ao longo do período perioperatório. Os fatores de risco pré-operatório considerados são idade, género, doença cardiovascular, diabetes, hipertensão e escala ASA. A escala ASA foi considerada como tendo apenas os subgrupos II e III uma vez que havia apenas 1 doente classificado com escala I.

De seguida serão apresentados os resultados que atingiram significância estatística nos testes Mann-Whitney para cada fator:

- *Doença Cardiovascular*

Para o caso de doença cardiovascular, ao dia -1, os parâmetros $rMSSD$ ($U=19$, $p=0,001$), $SD1$ ($U=19$, $p=0,001$), HF ($U=28$, $p=0,003$), $NN50$ ($U=29$, $p=0,004$) e $SD1/SD2$ ($U=19$, $p=0,004$) e os parâmetros LF_n , HF_n e LF/HF ($U=36$ e $p=0,009$) exibem evidência estatística. Depois, só ao dia 4 é que $rMSSD$ e $SD1$ voltam a atingir significância estatística, mas desta vez menos significativa ($U=28$ e $p=0,04$). Por fim, ao dia 5 a média RR , PSD e VLF com $U=15$ e $p=0,05$. Esta estatística permite inferir que, nos 3 primeiros dias pós-cirúrgicos, a doença cardiovascular aparenta ter menor influência sobre os valores dos parâmetros.

Na figura 5.1 podem ser vistos os resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística, com intervalos de confiança de 95%. Repare-se que os doentes com doenças cardiovasculares têm os parâmetros $rMSSD$, HF_n , $SD1$, $NN50$ e $SD1/SD2$ com maior valor de mediana. Este resultado poder-se-á explicar pela permanência de extrassístoles não editadas na série temporal, mesmo após a utilização do filtro. A sua permanência leva a que haja um aumento tanto da potência das frequências altas (HF_n) como da diferença entre intervalos adjacentes, que se traduz em valores altos de $rMSSD$, de $NN50$ e da variabilidade a curto prazo ($SD1$).

- *Hipertensão*

Para a hipertensão, apenas ao dia 1 os parâmetros $NN20$ ($U = 24$ e $p = 0,017$), LF ($U = 22$ e $p = 0,012$), HF ($U = 27$ e $p = 0,028$), média RR , $rMSSD$, $\alpha1$ e $SD1$ ($U = 29$ e $p = 0,039$) mostraram evidência estatística. Na figura 5.2 podem ser vistos os resultados destes parâmetros com intervalos de confiança de 95%. Após a sua análise, repara-se que os doentes com hipertensão têm valores de mediana mais baixos, com exceção da média RR e $\alpha1$. Uma maior média RR significa uma menor frequência cardíaca. Sabendo que a hipertensão inicia um reflexo parassimpático que resulta na diminuição da frequência cardíaca e da VFC de um modo geral, esta ação coincide com os resultados apresentados. Posto isto, infere-se que, ao dia 1, o stress cirúrgico aumenta a influência da hipertensão sobre os valores da VFC .

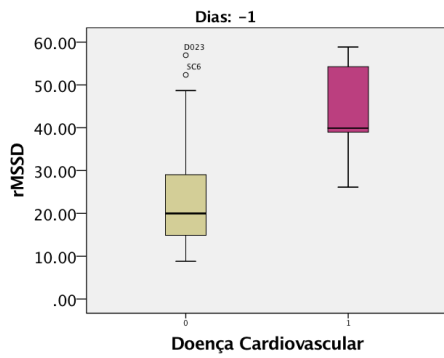
- *ASA*

Para a ASA, os parâmetros LF_n , HF_n e LF/HF mostraram todos os dias significância estatística com máximo ao dia 4 ($U=34$ $p= 0,005$). Na figura 5.3 podem ser vistos os resultados obtidos para os 6 dias para cada escala, com intervalos de confiança a 95%. Durante todos os dias, a escala II mostra ter maior valor da mediana de LF_n e a escala III maior valor de HF_n . Assim sendo, infere-se que as limitações funcionais do doente, avaliadas pela escala ASA, influenciam continuamente os parâmetros de frequência da VFC .

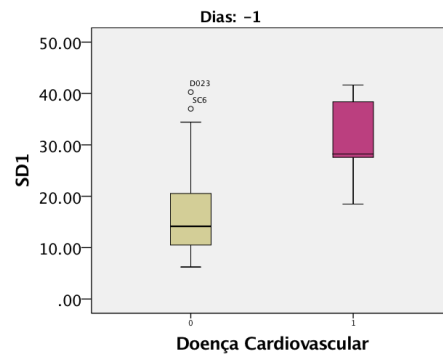
- *Restantes fatores* Os fatores idade, género e diabetes não atingiram significância estatística em nenhum dia do perioperatório não mostrando influência aparente.

5.1.2.2 Fatores de Risco Intraoperatório

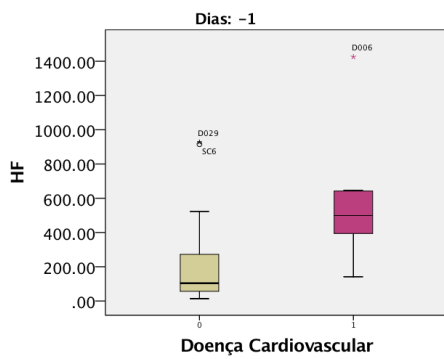
Nesta subsecção pretende-se determinar se os fatores de risco intraoperatório influenciam os parâmetros da VFC ao longo do período pós-operatório. Os fatores de risco intraoperatório considerados são: abordagem cirúrgica, tipo de anastomose e perda de volume sanguíneo intraoperatório. O fator complicações intraoperatórias não teve número de observações suficientes para se realizar o teste de hipóteses. De seguida serão apresentados os resultados que atingiram significância estatística nos testes Mann-Whitney para cada fator:



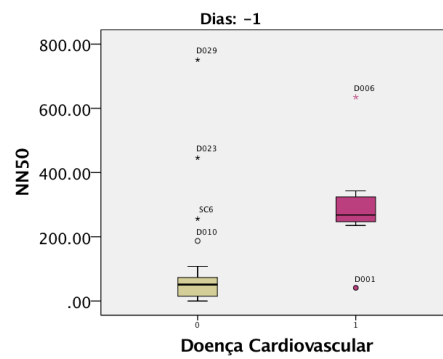
(a) rMSSD (U=19, p= 0,001)



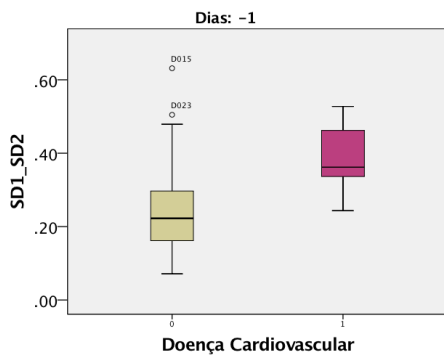
(b) SD1 (U=19, p= 0,001)



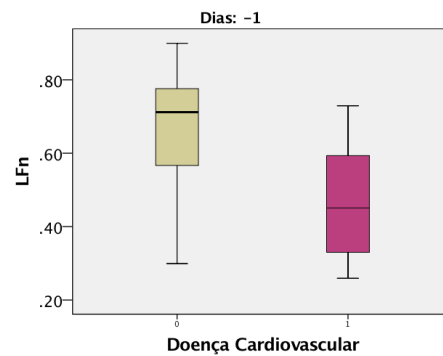
(c) HF (U=28, p= 0,003)



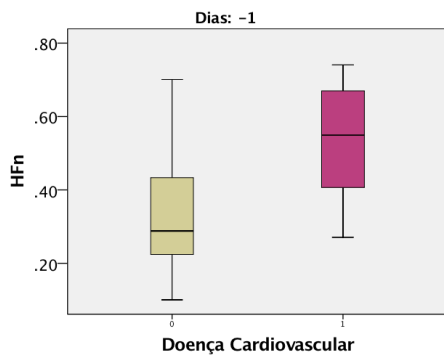
(d) NN50 (U=29, p= 0,004)



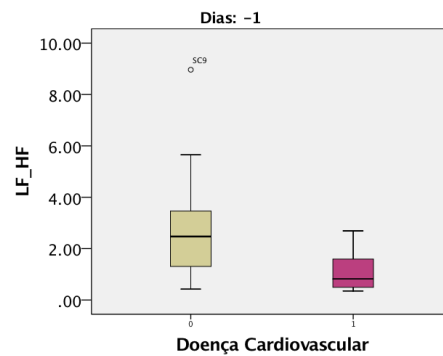
(e) SD1/SD2 (U=19, p= 0,004)



(f) LFn (U = 36 e p = 0,009)



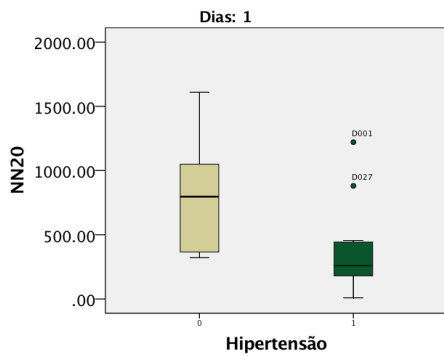
(g) HFn (U = 36 e p = 0,009)



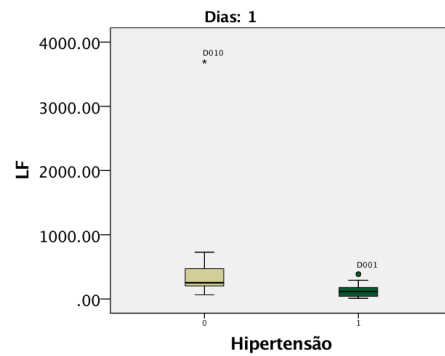
(h) LF/HF (U = 36 e p = 0,009)

Figura 5.1: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Doença Cardiovascular ao dia -1.

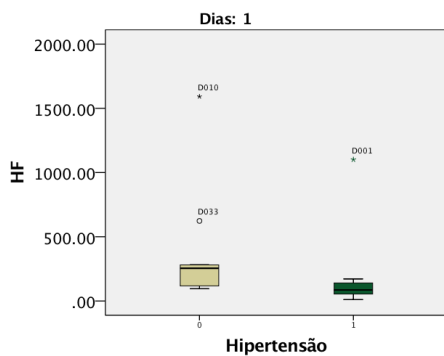
5.1. ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS PARÂMETROS DA VFC



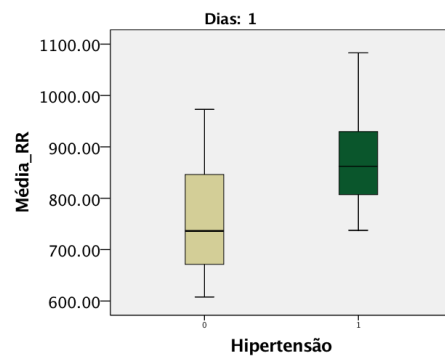
(a) NN20 ($U = 24$ e $p = 0,017$)



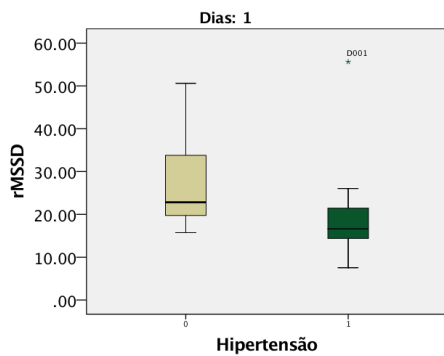
(b) LF ($U = 22$ e $p = 0,012$)



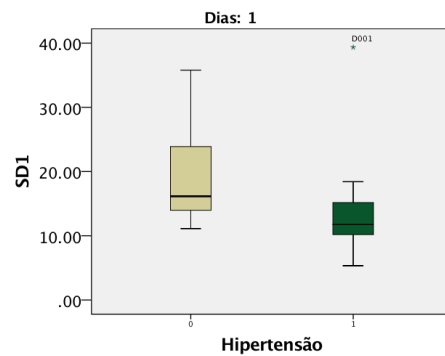
(c) HF ($U = 27$ e $p = 0,028$)



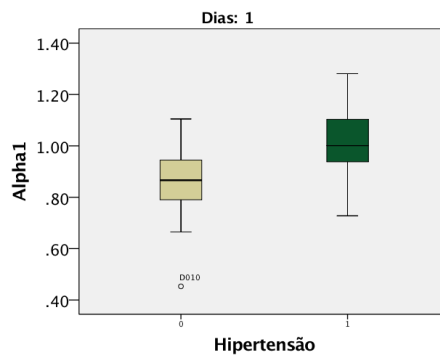
(d) Média RR ($U = 29$ e $p = 0,039$)



(e) rMSSD ($U = 29$ e $p = 0,039$)



(f) SD1 ($U = 29$ e $p = 0,039$)



(g) $\alpha 1$ ($U = 29$ e $p = 0,039$)

Figura 5.2: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Hipertensão para o dia 1.

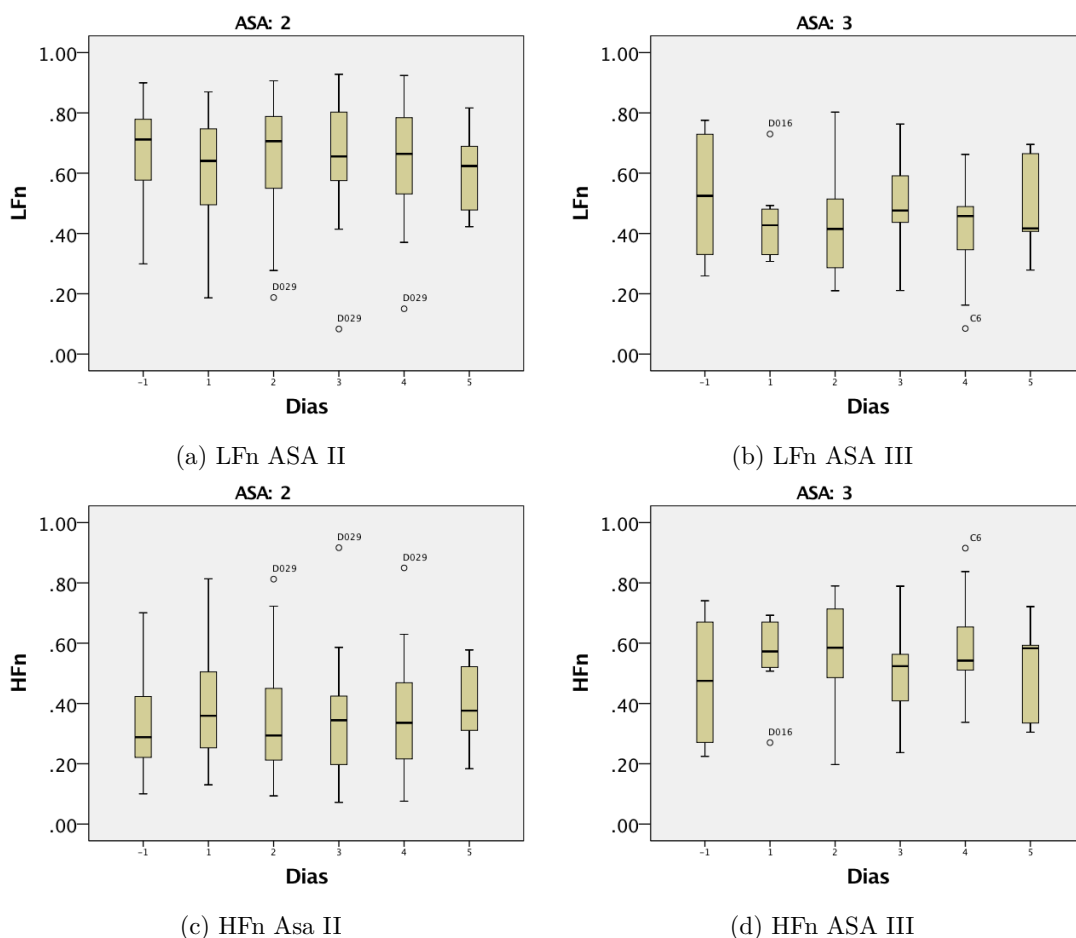


Figura 5.3: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística em todos os dias para o fator ASA .

- *Perda de Volume Sanguíneo Intraoperatório*

A perda de volume sanguíneo intraoperatório ao Dia -1 atinge significância estatística em apenas um parâmetro, o **NN50** ($U=48$ e $p=0,032$) e ao Dia1 em diferentes parâmetros: **NN20** ($U=23,5$ e $p=0,005$), **rMSSD**, **HF** e **SD1** ($U=34$ e $p=0,02$), **SD1/SD2** ($U=37$ e $p=0,029$) e **NN50** ($U=37,5$ e $p=0,03$). Na figura 5.4 podem ser vistos os resultados obtidos para estes parâmetros, com intervalos de confiança de 95%. Os doentes que perderam mais de 100ml apresentam, de um modo geral, valores mais altos da mediana.

- *Tipo de Anastomose* O fator tipo de anastomose ao Dia 5 mostrou significância estatística em diversos parâmetros: **LF** ($U = 15$ e $p = 0,009$), **NN20** ($U = 16,5$ e $p = 0,012$), **rMSSD**, **HF**, e **SD1** ($U=20$ e $p=0,025$), **SDNN** e **NN50** ($U=21$ e $p=0,03$) e, por fim, **SD2** ($U=23$ e $p=0,044$). Na figura 5.5 podem ser vistos os resultados obtidos para estes parâmetros, com intervalos de confiança de 95%. De um modo geral, os doentes a quem foi feito anastomose mecânica distinguem-se por terem medianas mais altas.

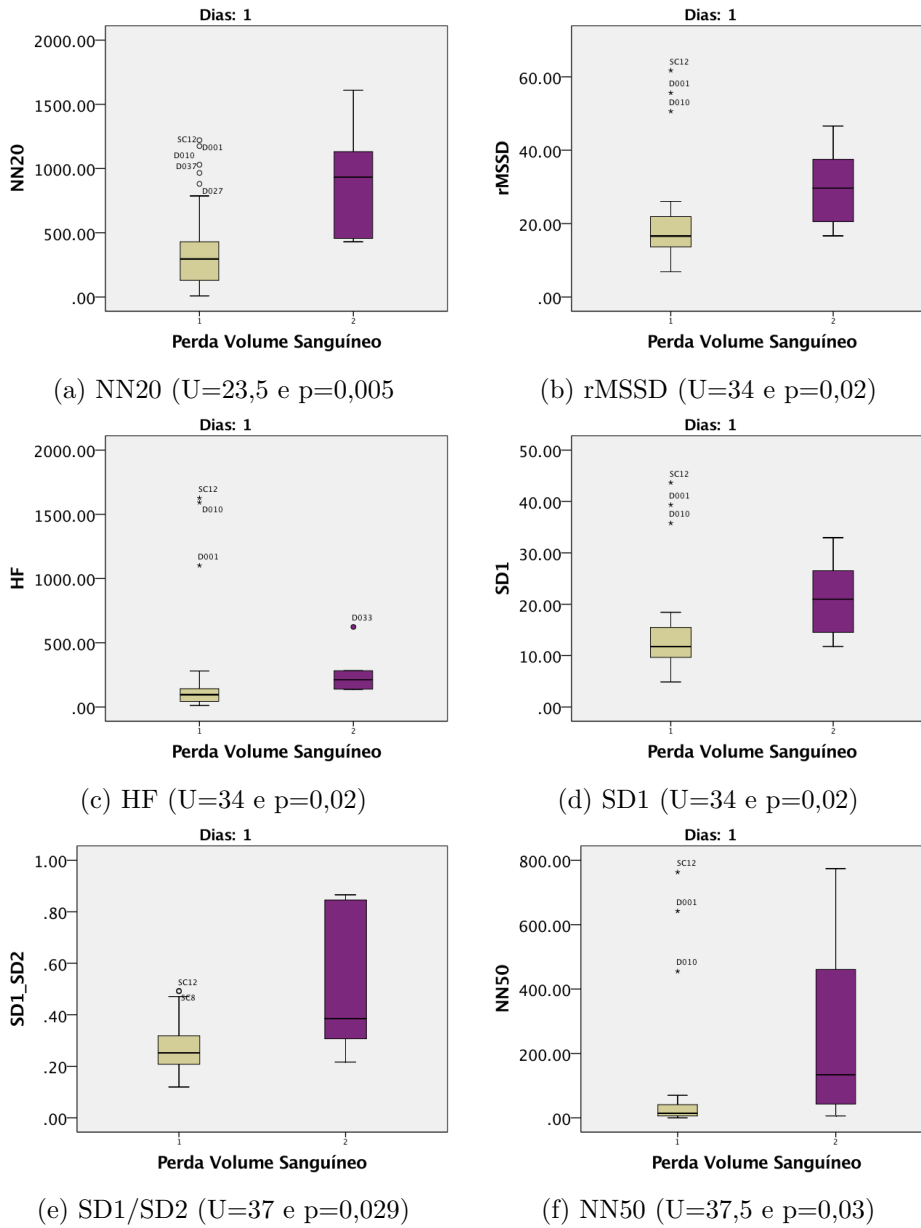
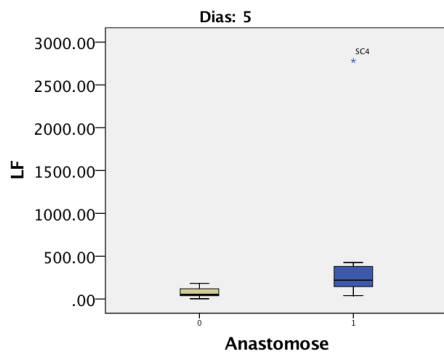


Figura 5.4: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Perda de Volume Sanguíneo Intraoperatório para o dia 1.

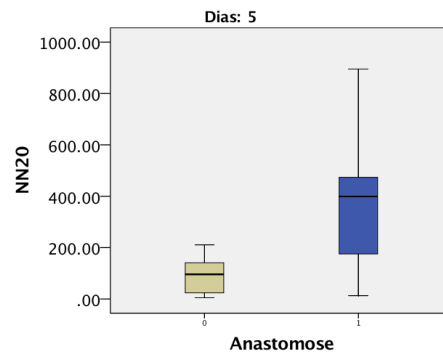
- *Abordagem Cirúrgica* O fator abordagem cirúrgica não atingiu significância estatística em nenhum dia do perioperatório não mostrando influência aparente.

5.1.3 Sensibilidade da VFC ao desenvolvimento de complicações

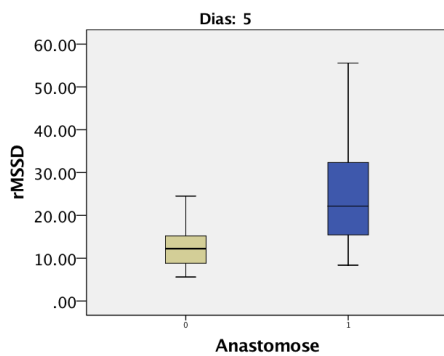
Nesta seção pretende-se determinar se o desenvolvimento de complicações pós-operatórias e se o tempo médio de internamento se revêem nos parâmetros da VFC ao longo do período pós-operatório. De seguida serão apresentados os resultados que atingiram significância estatística nos testes Mann-Whitney para cada fator.



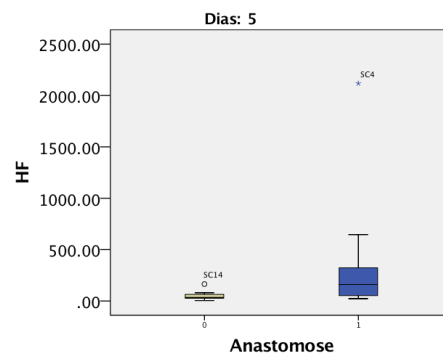
(a) LF ($U = 15$ e $p = 0,009$)



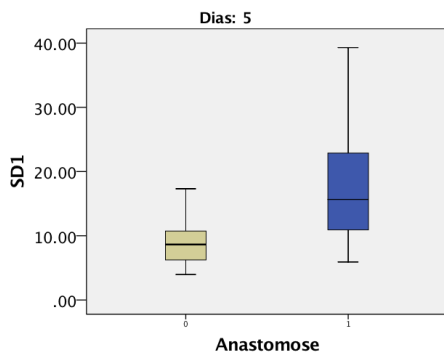
(b) NN20 ($U = 16,5$ e $p = 0,012$)



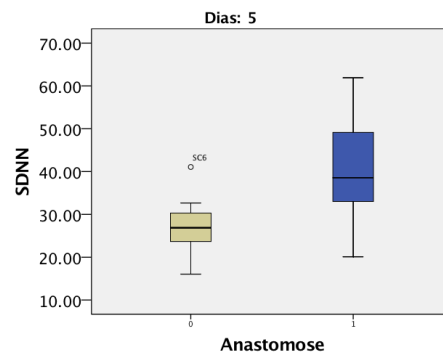
(c) rMSSD ($U=20$ e $p=0,025$)



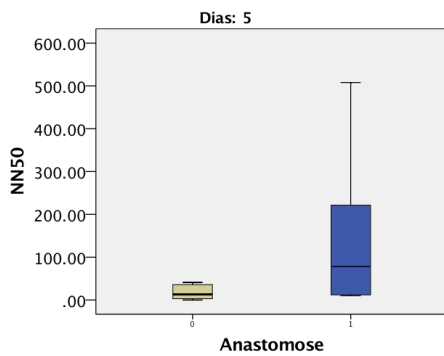
(d) HF ($U=20$ e $p=0,025$)



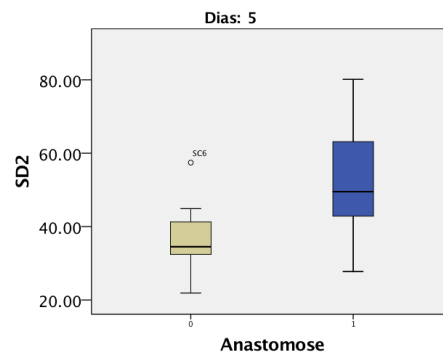
(e) SD1 ($U=20$ e $p=0,025$)



(f) SDNN ($U=21$ e $p=0,03$)



(g) NN50 ($U=21$ e $p=0,03$)



(h) SD2 ($U = 23$ e $p = 0,044$)

Figura 5.5: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Tipo de Anastomose para o dia 5.

O tempo médio de internamento e as complicações pós-operatórias não atingiram significância estatística em nenhum dos parâmetros e em nenhum dia do perioperatório. No entanto, quando se apenas considerou os doentes sem doenças cardiovasculares, as complicações pós-operatórias já atingiram significância estatística. Assim sendo, infere-se que as doenças cardiovasculares enviesam os valores da VFC e confundem a distinção dos subgrupos em questão.

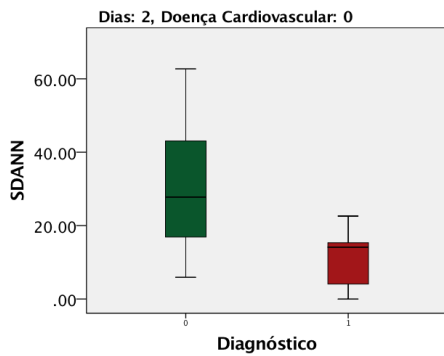
Da análise estatística verifica-se que, no dia 2, os parâmetros SDANN (U=23 e p=0,011), $\alpha 1$ (U=31 e p=0,034) e SD1/SD2 (U=33 e p=0,043) e, ao dia 3, os parâmetros rMSSD (U=27 e p=0,02), SD1 (U=27 e p=0,02), NN50 (U=28 e p=0,022), HF (U=28 e p=0,023) e SD1/SD2 (U=29 e p=0,026), atingem significância. (O dia 5 não se considera que tenha atingido, uma vez que não teve número de complicações suficientes para a viabilidade dos resultados estatísticos.) Na figura 5.6 podem ser vistos os resultados obtidos dos parâmetros mencionados para o dia 2 e para o dia 3, com intervalos de confiança de 95%. Após a sua análise percebe-se que, ao dia 2, os doentes com complicações têm SDANN e $\alpha 1$ com menor valor da mediana e SD1/SD2 com maior valor da mediana. Este resultado permite inferir que ao dia 2 os doentes com complicações apresentam menor variabilidade da frequência cardíaca. Relativamente ao dia 3, os doentes com complicações mostram valor de mediana maior para todos os parâmetros. Sendo rMSSD, SD1 e HF indicadores do SNP, infere-se que os doentes com complicações em período noturno têm uma maior estimulação parassimpática que os restantes.

5.1.3.1 Variações da VFC entre dias consecutivos

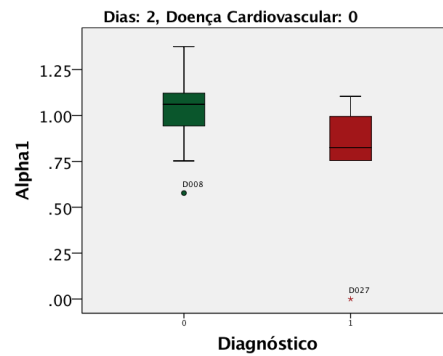
Nesta subsecção pretende-se averiguar, para os grupos de doentes com e sem complicações, se houve alterações significativas para cada parâmetro entre dois dias consecutivos. Este estudo será feito com recurso a um teste não-paramétrico de amostras emparelhadas. O teste escolhido foi o teste Wilcoxon e na secção 2.9.3 pode ser vista uma explicação mais detalhada sobre este.

Como na subsecção anterior se concluiu que a presença de doenças cardiovasculares não contribuía para a distinção de doentes com e sem complicações, nesta subsecção apenas serão estudados os doentes sem doenças cardiovasculares. Para maximizar o número de doentes incluídos no teste, apenas se estudou as alterações até ao dia 3 uma vez que, após esse dia, alguns doentes tiveram alta. Concluindo, estudou-se as alterações entre os pares Dia-1 e Dia1, Dia1 e Dia2 e Dia2 e Dia3, para um total de 29 doentes, dos quais 23 não desenvolveram complicações e 6 desenvolveram complicações.

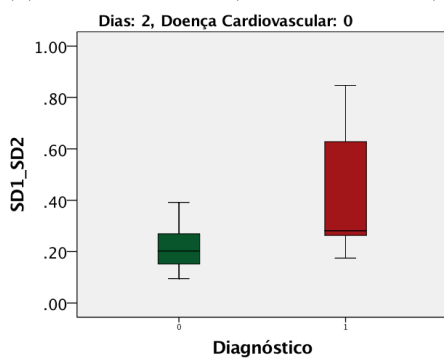
Antes de dar início à realização do teste Wilcoxon foi necessário garantir as suas premissas. A primeira premissa a garantir foi que todos os doentes inseridos tenham medições em ambos os dias. Para isso, excluiu-se os doentes com lacunas de aquisição eletrocardiográfica ou com a série temporal em mais de 20% interpolada. O segundo pressuposto a garantir foi que a distribuição das diferenças seja simétrica. Para isso, primeiramente foram calculadas as diferenças entre os dois dias para cada parâmetro e,



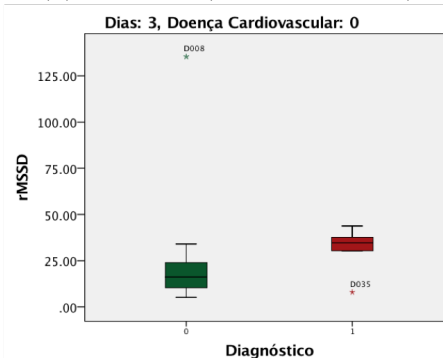
(a) Dia 2: SDANN (U=23 e p=0,011)



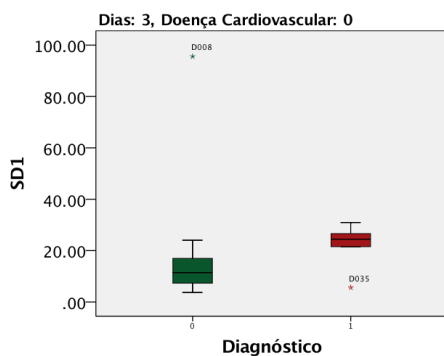
(b) Dia 2: $\alpha 1$ (U=31 e p=0,034)



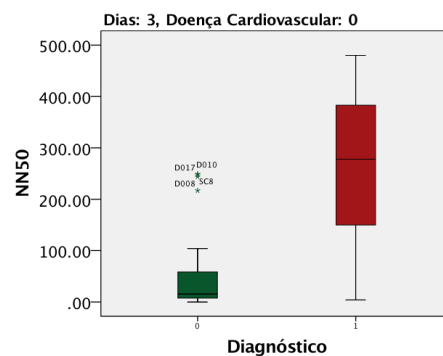
(c) Dia 2: SD1/SD2 (U=33 e p=0,043)



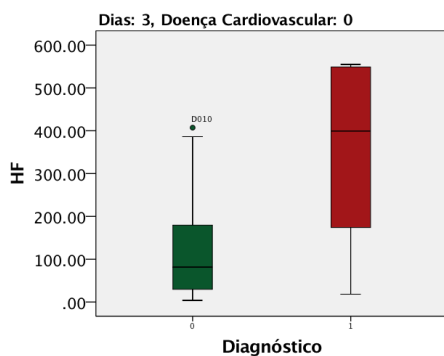
(d) Dia 3: rMSSD (U=27 e p=0,02)



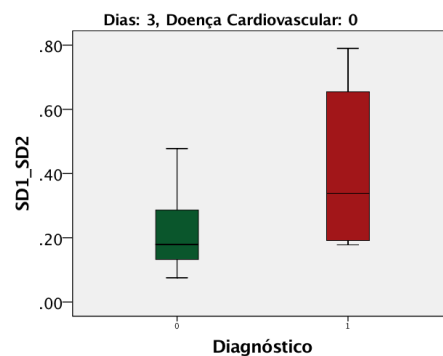
(e) Dia 3: SD1 (U=27 e p=0,02)



(f) Dia 3: NN50 (U=28 e p=0,022)



(g) Dia 3: HF (U=28 e p=0,023)



(h) Dia 3: SD1/SD2 (U=29 e p=0,026)

Figura 5.6: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística para o fator Complicações Pós-operatórias para doentes sem doença cardiovascular ao dia 2 e 3.

por fim, calculado o valor de *skewness* associado. Considerou-se que as diferenças assumem uma distribuição simétrica se tiverem o valor de *skewness* próximo de zero.

De seguida, para cada par de dias será feita uma análise mais detalhada sobre os parâmetros que atingiram significância estatística no teste de Wilcoxon e cujos resultados estão resumidos na tabela 5.1.

Tabela 5.1: Resultados dos testes Wilcoxon que atingiram significância estatística para cada par de dias consecutivos. Assinalados a vermelho encontram-se os parâmetros que atingem significância estatística.

Teste de Wilcoxon	Parâmetro	Sem Complicações		Com Complicações	
		p-value	skewness	p-value	skewness
Dia-1 e Dia1	SDNN	0,022	0,359	0,046	-0,565
	SD2	0,026	0,466	0,046	-0,862
Dia2 e Dia1	SDANN	0,015	0,019	0,917	0,270
	SDNN	0,042	-0,471	0,345	2,126
	LF/HF	0,042	0,480	0,249	-0,370
	SD2	0,031	-0,266	0,345	1,615
Dia2 e Dia 3	Média RR	0,033	-2,965	0,046	0,664
	LF	0,029	0,057	0,075	1,978

- *Dia -1 e Dia 1*

Entre os dias -1 e 1, ambos os grupos atingem significâncias estatísticas para SDNN e SD2. Visualizando os seus resultados obtidos na figura 5.7 constata-se que a mediana de ambos sofre uma redução para os dois grupos. No entanto, os doentes com complicações têm menores valores de mediana. Estes resultados são concordantes com os do grupo Hassen *et. al* [2].

- *Dia 1 e Dia 2*

Entre os dias 1 e 2, apenas os doentes sem complicações mostram variações significativas para SDANN, SDNN, LF/HF e SD2. Relembrando que na secção anterior se concluiu que SDANN mostrava evidências de distinguir os grupos consoante as complicações ao dia 2, agora percebe-se que os doentes sem complicações sofrem um aumento da mediana. Relativamente aos restantes parâmetros, todos eles demonstram um aumento significativo para os doentes sem complicações com valores de mediana superiores ao dos doentes com complicações. Os resultados obtidos para SDANN e LF/HF podem ser vistos na figura 5.8.

- *Dia 2 e Dia 3*

Entre os dias 2 e 3, apenas os doentes com complicações mostram uma redução significativa da mediana da média RR. Uma redução da média RR traduz-se num aumento da frequência cardíaca que, por sua vez, se infere traduzir numa redução da variabilidade. Entre os dias 2 e 3, os doentes sem complicações mostram uma

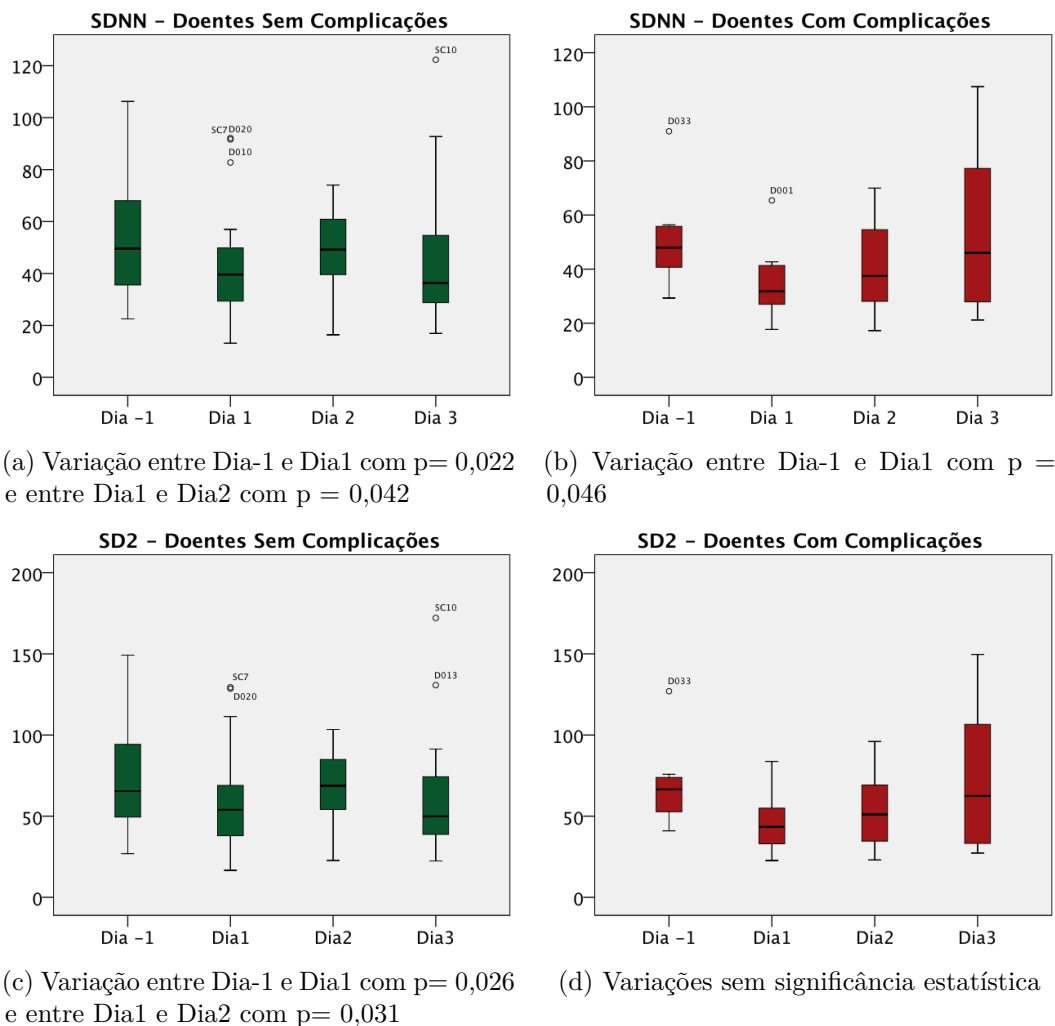


Figura 5.7: Perfil evolutivo de SDNN e SD2 para doentes com e sem complicações.

redução de **LF** que se traduz, numa redução da estimulação simpática. Na figura 5.9 podem ser vistos os resultados da média RR e de LF para ambos os grupos.

Resumindo, os resultados apresentados nesta secção evidenciam que os doentes com complicações têm parâmetros da **VFC** mais alterados dias antes do diagnóstico do médico. (O diagnóstico das complicações foi feito em média ao dia 4 e as alterações na **VFC** foram observadas ao dia 2 e ao dia 3.) Mais, que os doentes sem complicações têm evoluções concordantes nas variações da **VFC** em dias consecutivos. (Todos os pares de dias consecutivos estudados mostram variações síncronas entre doentes em vários parâmetros). E, por fim, os doentes com complicações não têm variações nos parâmetros com significância estatística robusta.

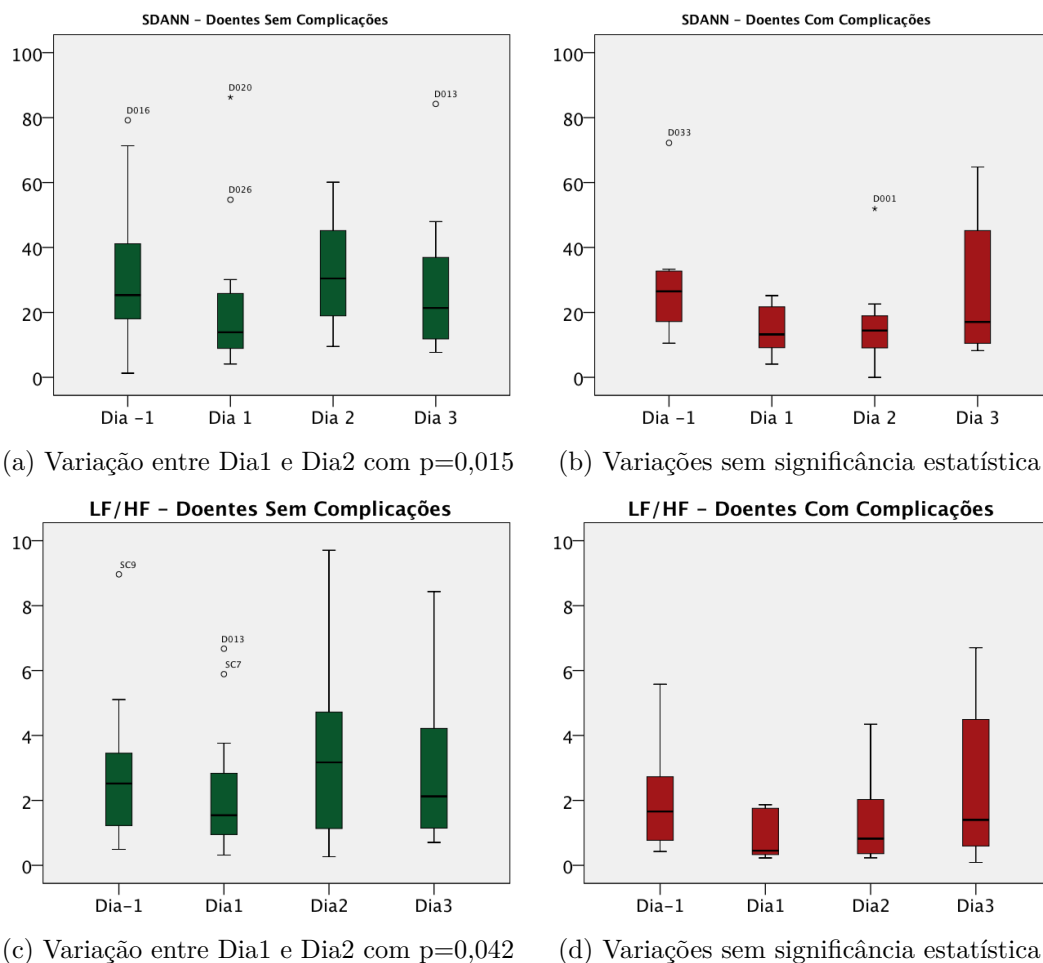


Figura 5.8: Perfil evolutivo de SDANN e LF/HF para doentes com e sem complicações.

5.1.4 VFC para complicações com diferentes etiologias

Uma vez que há significância estatística na distinção entre doentes com e sem complicações, pretende-se agora estudar se as complicações são distinguíveis. Para esse fim, agrupou-se os doentes consoante as características clínicas das suas complicações, tabela 5.2.

Tabela 5.2: Doentes agrupados consoante as características clínicas das suas complicações.

Categoria das Complicações	ID dos Doentes				
Infeção	C1	C6	D007	D025	D033
Deiscência da Anastomose	C4	D002			
Hemorragia	C5				
Deiscência da Ferida Operatória	D027				
Obstrução Intestinal	D002	D029	D035		
Respiratórias	D001				

Uma vez que as categorias com mais doentes são as infeções e as obstruções intestinais, realizaram-se dois estudos estatísticos: infeção versus as outras complicações e obstrução

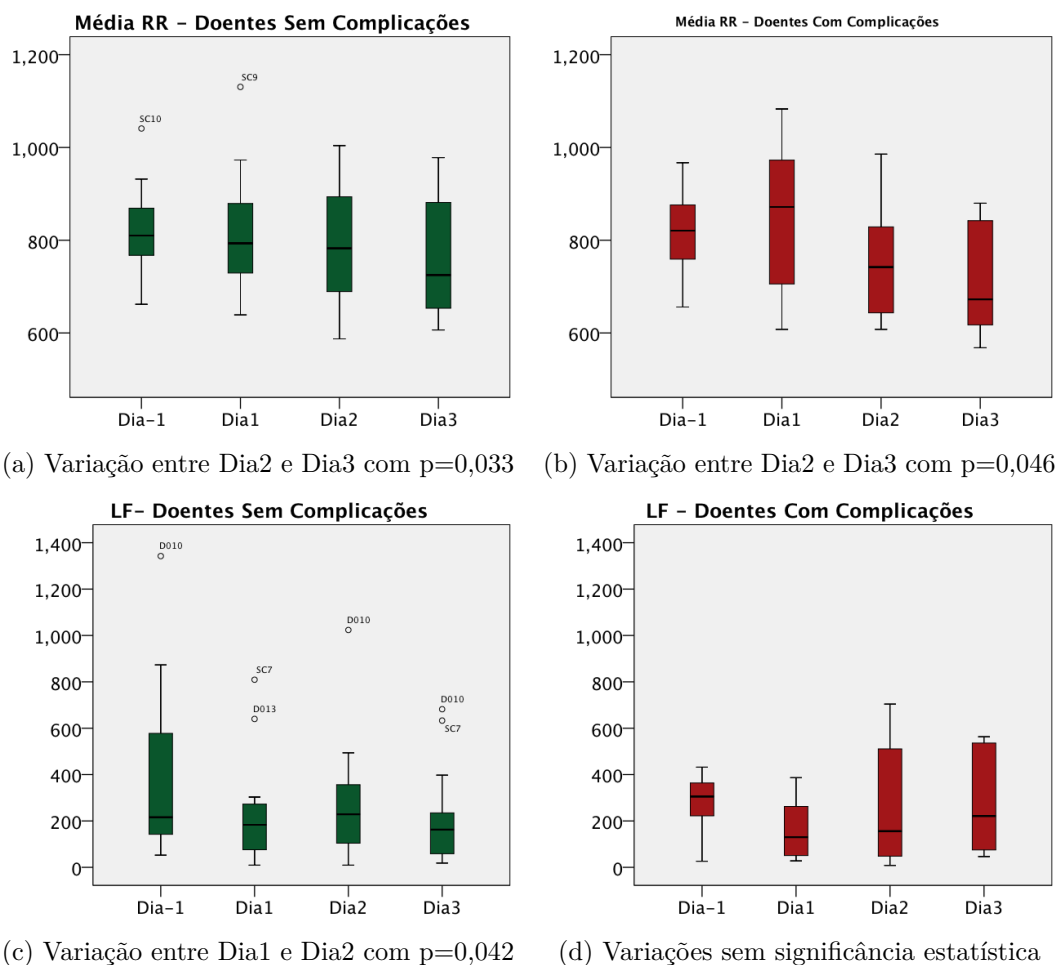


Figura 5.9: Perfil evolutivo de da Média RR e LF para doentes com e sem complicações.

intestinal versus as outras complicações. Foram excluídos os doentes que tinham séries temporais em mais de 20% interpolada, ou seja, C5, C6 e D007. Assim, ambos os estudos confrontaram 3 doentes da categoria em questão versus 6 doentes das outras complicações. De seguida serão apresentados os resultados que atingiram significância estatística nos testes Mann-Whitney.

5.1.4.1 Obstrução intestinal versus outras complicações

Ao dia 3, os parâmetros média RR, SDNN, SDANN, PSD, VLF e SD2 ($U=0$ e $p=0,02$) mostraram significâncias estatística na distinção entre os subgrupos de complicações. Visualizando os seus resultados na figura 5.10, verifica-se que os doentes com obstrução intestinal têm menor valor de mediana para todos eles. Entendendo que uma menor média RR traduz uma maior frequência cardíaca e esta, por sua vez, traduz uma menor variabilidade, repara-se que esta relação se verifica para os doentes com obstrução intestinal.

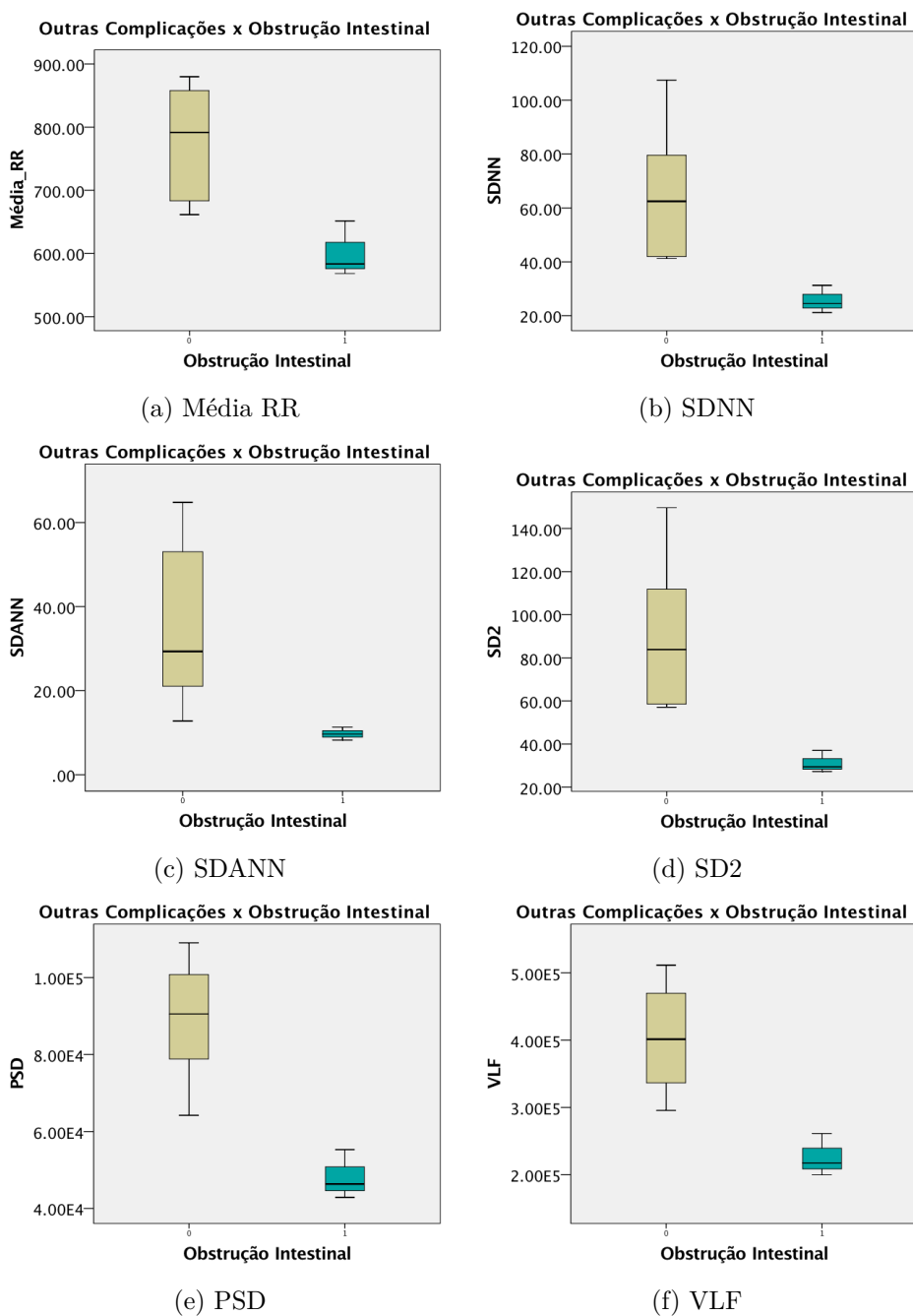


Figura 5.10: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística com $U=0$ e $p=0,02$ para o dia 3 para o estudo da obstrução intestinal.

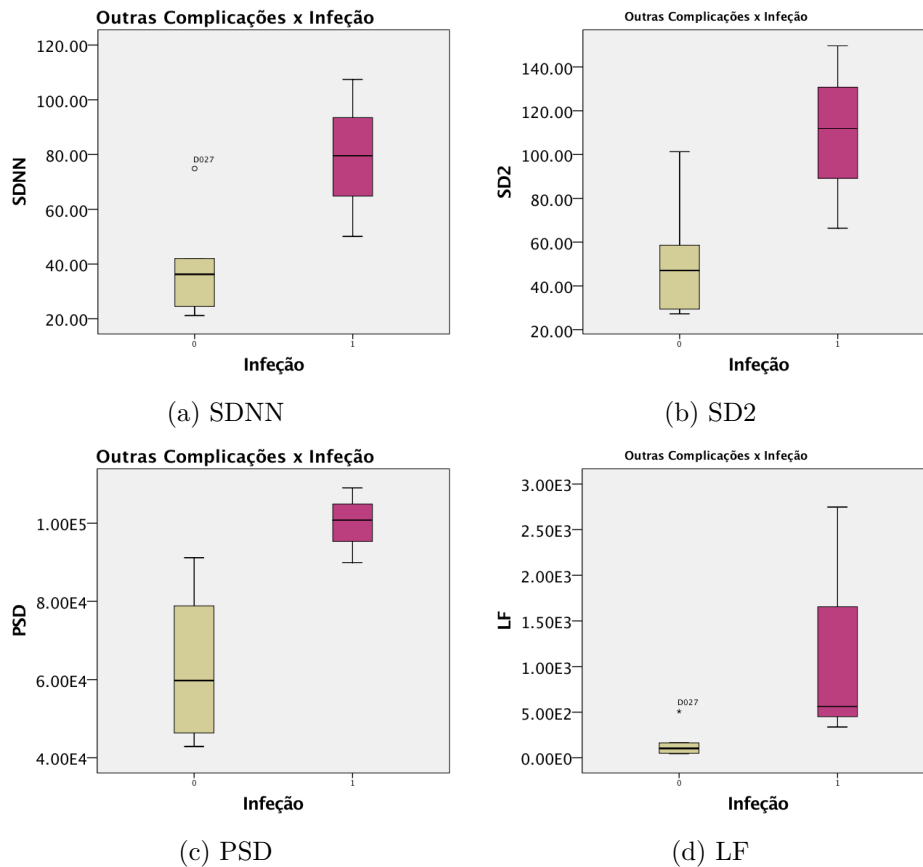


Figura 5.11: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística com $U=0$ e $p=0,039$ para o dia 3 para o estudo da infecção.

5.1.4.2 Infecção versus outras complicações

Ao dia 3, os parâmetros $SDNN$, LF , PSD e $SD2$ ($U=0$ e $p=0,039$) mostraram evidência estatística na distinção entre os subgrupos de complicações. Visualizando os seus resultados na figura 5.11, verifica-se que os doentes com infecções têm maior valor de mediana para todos eles. Entendendo que $SDNN$ e PSD são indicadores do SNA e que LF e $SD2$ descreve a interação complexa entre SNS e SNP , verifica-se que os seus resultados são concordantes.

Ao dia 5, os parâmetros $SDANN$, $\alpha 1$ e $SD1/SD2$ ($U=0$ e $p=0,034$) mostraram evidência estatística na distinção entre os subgrupos de complicações. Visualizando os seus resultados na figura 5.12, verifica-se que os doentes com infecções têm menor valor de mediana para $SDANN$ e $\alpha 1$ e maior para $SD1/SD2$. Com base nestes resultados infere-se que os doentes com infecções ao dia 5 mostram uma menor variabilidade para variações de curta duração.

5.2 Estudo das formas das dispersões de Poincaré

O objetivo final desta sub-seção é compreender como a forma, que os pontos de dispersão do gráfico de Poincaré exibem, evolui ao longo do período de internamento



Figura 5.12: Resultados dos parâmetros que atingiram significância estatística com $U=0$ e $p=0,034$ para o dia 5 para o estudo da obstrução intestinal.

dos doentes. Para esse fim, foi primeiramente necessário encontrar índices quantitativos capazes de caracterizar as formas aparentes, como também uma apresentação gráfica para distinguir entre formas associadas a ritmo sinusal de formas associadas a eventos arrítmicos.

Para a concretização destes objetivos, estudou-se a forma aparente dos gráficos de Poincaré de 2 amostras populacionais. A primeira amostra provém dos 42 doentes internados no HF e a segunda de 40 jovens saudáveis, de idade média de 23 anos. Foram analisados 225 gráficos de Poincaré de doentes, relativas a aquisições durante o período de internamento, e 80 gráficos dos jovens, relativas a aquisições de 2 dias distintos.

5.2.1 Classificação manual da forma e seus resultados

Numa primeira fase, cada gráfico de Poincaré, de cada aquisição, foi avaliado visualmente e classificado segundo a forma aparente que os seus pontos de dispersão exibem. Esta classificação baseou-se nas nomenclaturas publicadas em estudos anteriores [29]. As nomenclaturas atribuídas foram Torpedo, T, Cometa, C, Leque, F do inglês Fan, e Lóbulos Laterais, SL do inglês Side Lobes. As formas aparentes relacionadas com ritmo sinusal são C e T e as relacionadas com eventos arrítmicos são SL e F, onde SL ilustra um evento arrítmico devido a extrassístoles e L ilustra um evento arrítmico devido a fibrilação atrial.

Tabela 5.3: Resultados da classificação manual para os doentes do HFF e para os jovens, o grupo de controlo.

forma	Doentes do HFF (N=42)		Jovens Saudáveis (N=40)	
C	9	4,00%	50	62,50%
T	139	61,78%	27	33,75%
SL	54	24,0%	1	1,25%
F	23	10,22%	2	2,50%
Total de Aquisições	225	100%	80	100%

Uma explicação mais detalha destas relações pode ser vista na seção 2.6.2. Nas figuras 5.13 a 5.16 podem ser vistos alguns gráficos obtidos para cada forma aparente.

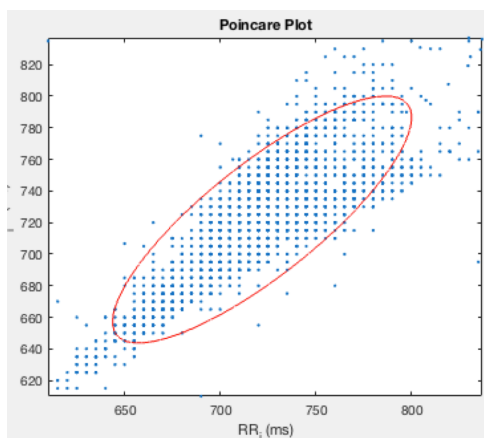


Figura 5.13: Exemplo de forma aparente C para um doente.

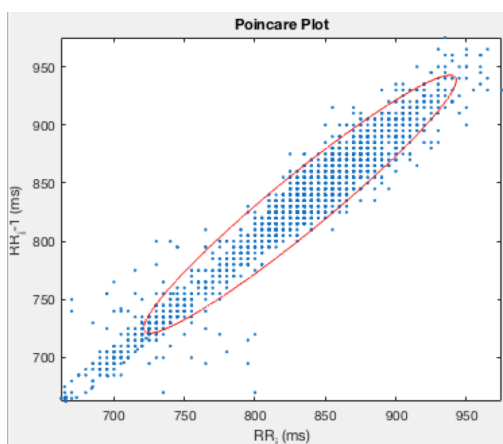


Figura 5.14: Exemplo de forma aparente T para um doente.

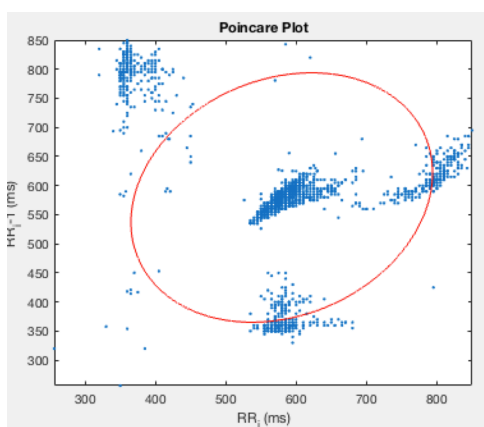


Figura 5.15: Exemplo de forma aparente SL para um doente.

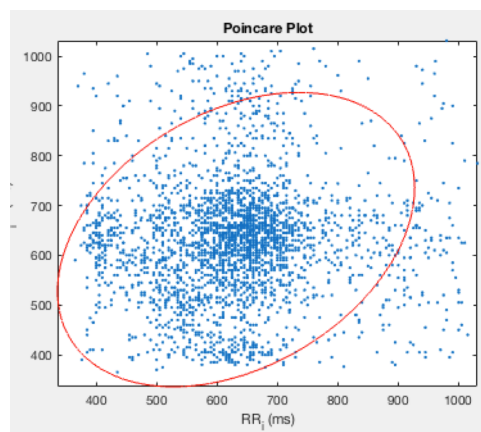


Figura 5.16: Exemplo de forma aparente F para um doente.

Dos resultados da classificação manual, resumidos na tabela 5.3, 62,5% das dispersões dos jovens exibe forma de cometa e 61,8% das dispersões dos doentes exibe forma de torped. Comparativamente ao cometa, a forma torped está associada a uma menor variabilidade

Tabela 5.4: Resultados do teste Kruskal-Wallis no estudo da distinção de formas de Poincaré através dos 3 parâmetros. Assinalados a vermelho encontram-se os parâmetros que atingem significância estatística.

Teste de Krukak-Wallis	Cluster	Boxcount	SD1/SD2
Qui-Quadrado	42,732	99,812	158,833
Graus de liberdade	3	3	3
<i>p-value</i>	0,001	0,001	0,001

devido há menor dispersão dos pontos da nuvem. A predominância de torpedo para a amostra de doentes compreende-se uma vez que o envelhecimento, combinado com a existência de comorbidades neste grupo, está associado a uma diminuição da regulação autonómica e, conseqüentemente, da variabilidade. É de notar que, os cometas existentes na amostra de doentes são de doentes com menos de 55 anos.

Para os doentes, 34,2% das formas são F e SL em consequência da existência de doenças cardiovasculares e comorbidades no grupo. Para os jovens, as 3 ocorrências destas formas (1 SL e 2 F) são justificadas pelos antecedentes dos jovens a quem pertencem. A forma SL pertence a um indivíduo que toma vibramicina que é um fármaco com reação adversa comum a taquicardia. As formas F pertencem a indivíduos com alta atividade física. Estas formas podem ser reinterpretadas como cometas com grande ângulo de dispersão que se confundem com leques.

5.2.2 Estudo da especificidade dos parâmetros para a caracterização das formas

Numa segunda fase, as séries temporais das aquisições foram processadas por um algoritmo, algoritmo desenvolvido nesta tese e explicado na secção 2.6.2. O algoritmo avalia a dispersão dos pontos do gráfico de Poincaré em 3 parâmetros quantitativos (SD1/SD2, *Cluster* e *Boxcount*).

De forma a compreender se cada parâmetro é capaz de distinguir entre as formas procedeu-se a um estudo estatístico. Após verificar que os parâmetros falham a normalidade, isto é, não estão normalmente distribuídos, foram escolhidos os testes não paramétricos para este estudo. Com o intuito de determinar se existem diferenças significativas entre as formas para cada parâmetro procedeu-se ao teste Kruskal-Wallis. Aqui a variável contínua dependente é o parâmetro e a variável independente categórica é forma que tem 4 grupos, C, T, SL e F. Uma explicação mais detalhada deste teste de hipóteses pode ser vista na secção 2.9.3.

Todos os parâmetros mostraram significância estatística ($p < 0,001$) para distinguir as formas, tabela 5.4 mas, no entanto, com 3 graus de liberdade. Para perceber que formas se distinguem com maior evidência realizou-se um teste *post-hoc*, o teste de Mann-Whitney, para confrontar cada par de formas. De seguida serão apresentados os resultados que atingiram significância estatística para o teste *post-hoc*: À parte de 2 pares, os 3 parâmetros são capazes de distinguir os restantes pares com $p < 0,001$. Relativamente às exceções, C e T falham nos 3 parâmetros e SL e F falham apenas em SD1/SD2. Ou seja, estes três

Tabela 5.5: Características dos doentes com formas associadas a eventos arrítmicos.

	Com Complicações	Sem Complicações	Total
Com Doença Cardiovascular	5	6	11
Sem Doença Cardiovascular	5	9	14
Total	10	15	25

parâmetros não são capazes de distinguir formas pertencentes ao mesmo grupo. Porém, sendo o objetivo distinguir entre formas associadas a ritmo sinusal (C e T) de formas relativas a eventos arrítmicos (SL e F), estes parâmetros cumprem o pretendido.

5.2.3 Distribuição e organização das formas num espaço bidimensional

Com o objetivo de eleger uma apresentação gráfica que distinga formas associadas a ritmo sinusal de formas associadas a eventos arrítmicos, analisou-se os espaços bidimensionais dos resultados obtidos para a amostra dos doentes: *Cluster* x *Boxcount*, *SD1/SD2* x *Boxcount* e *SD1/SD2* x *Cluster*. O estudo dos espaços bidimensionais foi feito com a amostra dos doentes, uma vez possuem observações de todas as formas em número suficiente.

A separação das formas em dois grupos é conseguida através do par *SD1/SD2* x *Boxcount* ao evidenciar dois espaços distintos limitados por uma diagonal. Esses dois espaços separam C e T, zona dos verdes, de SL e F, zona dos avermelhados, como se pode ver na figura 5.17 no gráfico D, referente à amostra dos doentes. Os restantes gráficos não mostram com tanta clareza uma separação de espaços, isto é, uma separação das formas. Isto resulta dos pontos, da mesma categoria, não se agruparem de forma coesa e organizada. Estes gráficos podem ser vistos no anexo II nas figuras II.1 e II.2. Estes resultados permitem eleger *SD1/SD2* x *Boxcount* como o espaço com maior poder discriminativos entre ritmo sinusal e eventos arrítmicos.

Para confronto de resultados, inspecionou-se *SD1/SD2* x *Boxcount* para a amostra de jovens, figura 5.17. Conclui-se que os jovens, maioritariamente cometas, localizam-se na zona inferior dos verdes. Esta posição no espaço justifica-se por serem formas detentoras de maior variabilidade ao possuírem alguma dispersão na cauda.

5.2.4 Evolução da forma ao longo dos 6 dias perioperatórios

Dos 42 doentes inseridos nesta tese, 25 (59,5%) exibiram formas associadas a eventos arrítmicos durante o seu período de internamento. Desses 25, 10 (23,8%) são doentes que desenvolveram complicações pós-operatórias. Recordando que, do total dos 42 doentes 12 desenvolveram complicações, repara-se que, à exceção de 2, todos desenvolveram também eventos arrítmicos. Estas duas exceções são da etiologia da obstrução intestinal. Dos 25, 14 não têm doença cardiovascular diagnosticada como antecedente. Estes resultados estão resumidos na tabela 5.5 .

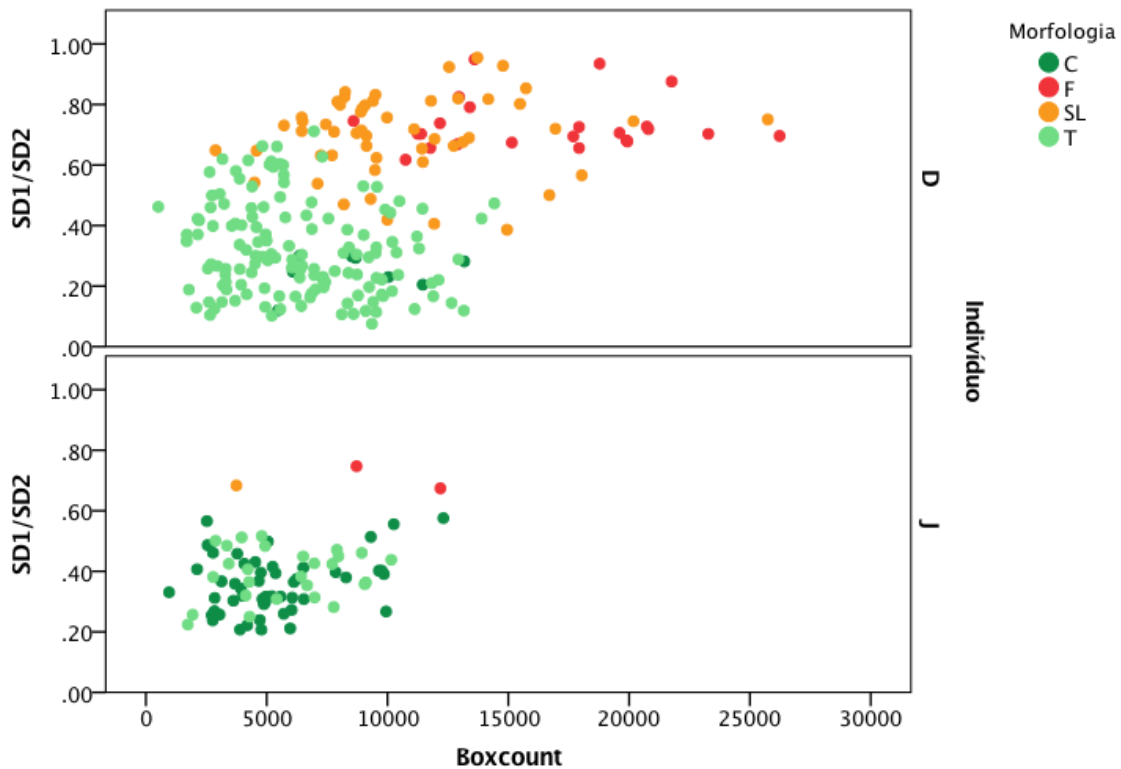


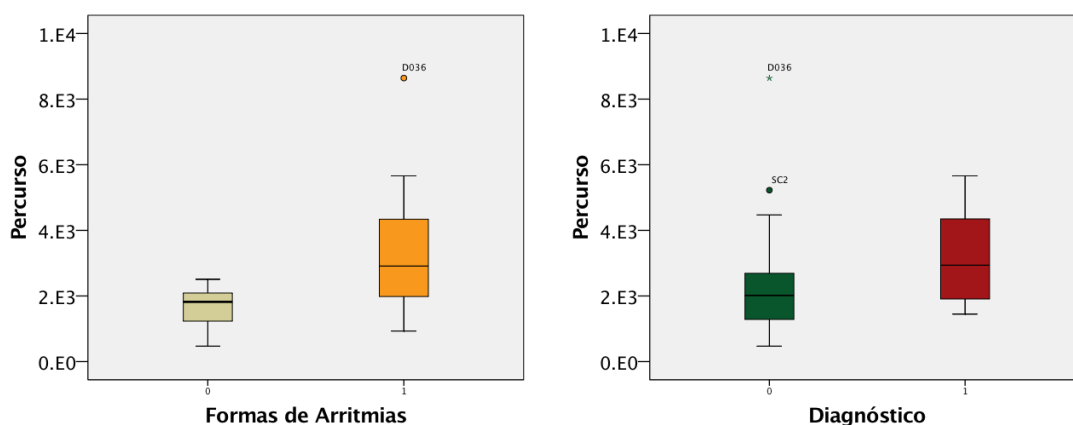
Figura 5.17: Gráficos de dispersão $SD1/SD2$ x *Boxcount* para os resultados dos doentes (D) e jovens (J).

Com o intuito de compreender como as formas evoluem ao longo dos dias, foi traçado para cada doente a união dos pontos, relativos à forma exibida para cada dia do perioperatório, sobre o espaço $SD1/SD2$ x *Boxcount*. A união dos pontos permitiu estabelecer um percurso que ilustra a evolução da forma. Posteriormente foi feito o cálculo da distância percorrida e normalizado ao número de dias. A título de exemplo, na figura 5.19 podem ser vistos dois exemplos de percursos: um doente sem complicações e um doente com complicações.

Após análise das distâncias percorridas fez-se um estudo estatístico com recurso ao teste de Mann-Whitney. Constatou-se que os percursos com eventos arrítmicos têm maior valor de mediana ($U=111$ e $p < 0,001$), figura 5.18a. No entanto, seja com ou sem eventos arrítmicos, os doentes com complicações têm maior valor de mediana ($U=106$ e $p < 0,039$), figura 5.18b. Assim sendo, infere-se que a evolução perioperatória dos doentes com complicações se traduz em percursos maiores.

5.2.4.1 Distinção de complicações pelas distâncias

Com o intuito de determinar se há diferenças significativas entre o tipo de complicações e as distâncias procedeu-se ao teste de Mann-Whitney. Uma vez que as categorias com mais doentes são a infeção e a obstrução intestinal, realizaram-se 2 estudos estatísticos: infeção versus outras complicações e obstrução intestinal versus outras complicações, cujos



(a) Distância percorrida com e sem eventos arrítmicos. (U=111, p<0,001)

(b) Distância percorrida para doentes com e sem complicações. (U=106, p<0,039)

Figura 5.18: Resultados das distâncias percorridas com e sem eventos arrítmicos para doentes com e sem complicações.

Tabela 5.6: Resultados dos testes de Mann-Whitney no estudo da distinção das distâncias percorridas em relação ao tipo de complicações. Assinalado a vermelho encontra-se o teste que antige significância estatística.

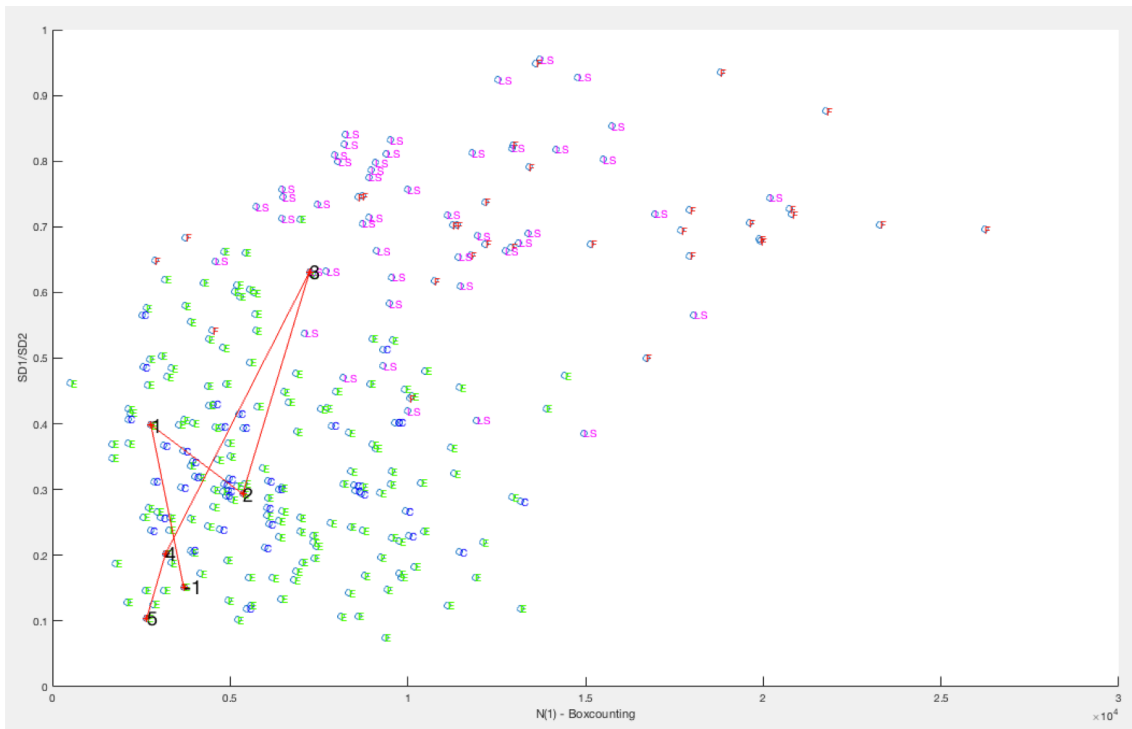
Teste de Mann-Whitney	Infeção	Outras Complicações	Obstrução Intestinal	Outras Complicações
Número de Doentes	5	7	3	9
U		11		0
p-value		0,291		0,013

resultados se encontram na tabela 5.6. Apenas a obstrução intestinal mostrou significância estatística para se distinguir das outras complicações (U=0, p=0,013).

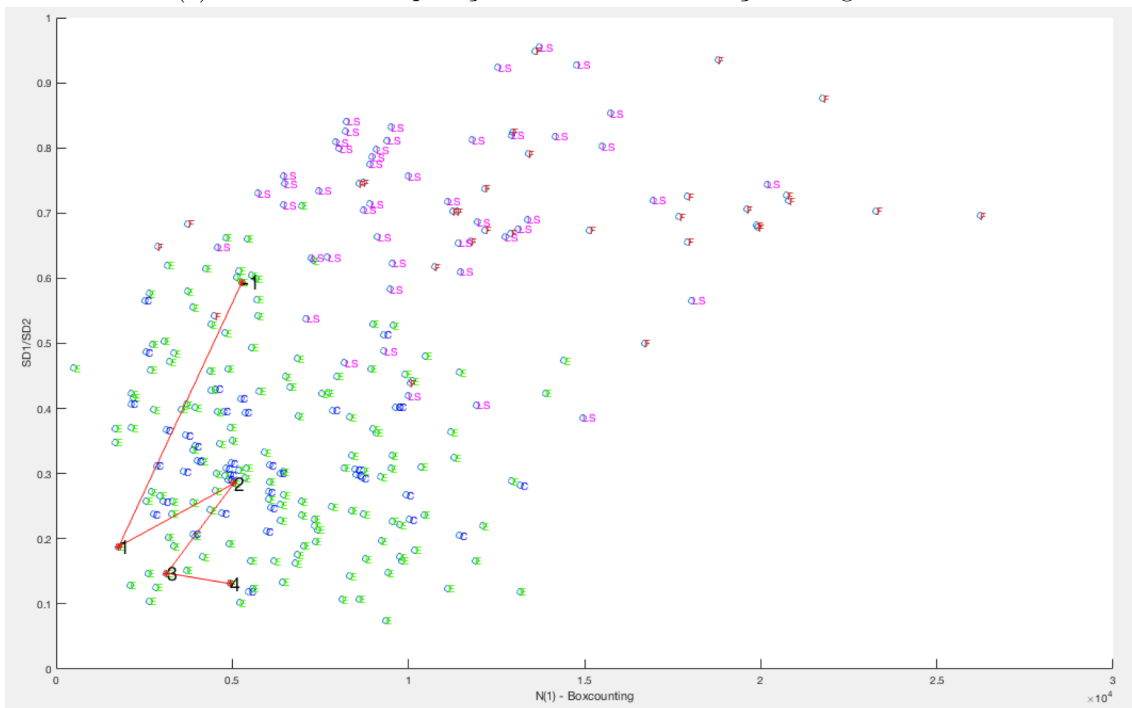
Para confronto de resultados, foram feitos mais 2 testes Mann-Whitney: doentes sem complicações versus as obstruções intestinais e doentes sem complicações versus as outras complicações, cujos resultados se encontram na tabela 5.7. Destes apenas o último atingiu significância estatística com U=51, p=0,005.

Cruzando os resultados estatísticos das duas tabelas com as distâncias obtidas para cada subgrupo de doentes, figura 5.20, repara-se que os doentes com outras complicações têm maior valor de mediana em relação aos doentes com obstruções intestinais (p=0,013) como também em relação aos doentes sem complicações (p=0,005). Isto permite inferir que, à exceção das obstruções intestinais, o desenvolvimento de complicações produz modificações mais significativas na forma aparente das dispersões de Poincaré e que se traduz em maior distâncias percorridas sobre o espaço SD1/SD2 x *Boxcount*.

5.2. ESTUDO DAS FORMAS DAS DISPERSÕES DE POINCARÉ



(a) Doente com complicações ao D3 e reintervenção cirúrgica ao D4



(b) Doente sem complicações

Figura 5.19: Exemplos da evolução perioperatória da forma dos gráficos de Poincaré para dois doentes, um com complicações outro sem.

Tabela 5.7: Resultados dos testes de Mann-Whitney no estudo da distinção das distâncias em relação à obstrução intestinal. Assinalado a vermelho encontra-se o teste que antige significância estatística.

Teste de Mann-Whitney	Sem Complicações	Obstrução intestinal	Sem Complicações	Outras Complicações
Número de Doentes	30	3	30	9
U	30		51	
<i>p-value</i>	0,348		0,005	

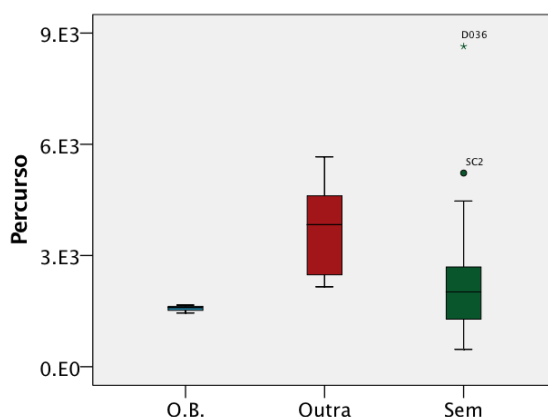


Figura 5.20: Resultados das distâncias obtidas para cada subgrupo de doentes com intervalos de confiança de 95%. O.B.- Obstrução Intestinal, Outra- Outras Complicações e Sem-Sem Complicações

5.2.5 O poder preditivo dos eventos arrítmicos para complicações pós-operatórias

De forma a perceber a origem dos eventos arrítmicos, e o seu poder preditivo para complicações pós-operatórias, algumas inferências são feitas:

- Para doentes sem complicações e sem doenças cardiovasculares (N=9), infere-se que o desenvolvimento do evento arrítmico é resultado de desequilíbrios eletrolíticos ou metabólicos. Desses 9, 5 doentes exibem morfologia SL em apenas um dia, convertendo a ritmo sinusal no dia posterior. O facto deste evento ser único permite inferir que se tratou de um desequilíbrio assintomático e que foi resolvido autonomamente, uma vez que todos têm alta ao dia 5. Os restantes 4 exibem morfologia SL em dois ou mais dias pós-operatórios. Para estes suspeita-se que se tenha tratado de um desequilíbrio sintomáticos, monitorizados pelos médicos e, possivelmente, resolvidos com fármacos, uma vez que estes permanecem internados durante 7 ou mais dias. Por fim, para os doentes sem complicações e com doenças cardiovasculares (N=9), o desenvolvimento do evento arrítmico é resultado da sua doença crónica.
- Para doentes com complicações e sem doenças cardiovasculares (N=5), 2 têm logo em pré-operatório morfologia aparente de SL. Este facto sugere duas hipóteses: ou

ambos têm doença cardiovascular não diagnosticada, ou ambos estão com altos níveis de ansiedade que potenciam extrassístoles. No entanto, esta forma converte para F, isto é, para fibrilação atrial, agravando o ritmo cardíaco nos dias anteriores e no dia do diagnóstico da complicação. Para os restantes 3 doentes, 2 exibem SL no dia exatamente antes ao diagnóstico da complicação e 1 exibe F 6 dias antes do diagnóstico. Para estes casos entende-se que o stress fisiológico durante o desenvolvimento da complicação se reflete no ritmo cardíaco. Para doentes com complicações e com doenças cardiovasculares (N=5), 2 exibem forma SL durante todos os dias, com agravamento para fibrilação atrial nos dias antes do diagnóstico. Os restantes 3 doentes têm eventos arrítmicos só em alguns dias que tanto podem ser justificados pela sua doença crónica, como resultado da complicação.

Conclusões

Esta tese tinha como objetivo principal traçar um perfil diário da **VFC**, para doentes submetidos a cirurgia eletiva colo-retal, em doentes com e sem complicações pós-operatórias, de forma a classificar diferentes complicações pós-operatórias. Para este efeito, concluiu-se em primeiro lugar que alguns fatores pré e intra-operatórios comprometem a adaptabilidade da **VFC** após a cirurgia. Depois, restringindo aos doentes sem doenças cardiovasculares, que os doentes com complicações tinham parâmetros da **VFC** mais alterados dias antes do diagnóstico do médico. E, que os doentes sem complicações tinham evoluções concordantes nas variações da **VFC** entre dias consecutivos.

No entanto, muitos dos registos eletrocardiográficos recolhidos representavam eventos arrítmicos porque uma parte dos doentes que constituíam a amostra tinham doenças cardiovasculares. Esta situação obrigou ao uso de um algoritmo de remoção e interpolação de intervalos R-R para artefactos pontuais. Mas, mesmo assim, muitas das séries temporais foram excluídas da análise, por terem sido em mais de 20% interpoladas. Ou seja, não foram considerados todas as aquisições dos doentes na análise dos resultados.

6.1 **VFC na distinção de complicações**

Do estudo da influência dos fatores pré e intra-operatórios conclui-se que havia distinção de grupos, nos valores da **VFC**, para doença cardiovascular, hipertensão, ASA, perda de volume sanguíneo e tipo de anastomose. A distinção de grupos aconteceu em diferentes parâmetros e em diferentes dias.

Do estudo da sensibilidade da **VFC** ao desenvolvimento das complicações conclui-se que só quando se analisava os doentes sem doença cardiovascular é que havia significância estatística. Este resultado reitera a influência da doença cardiovascular sobre a **VFC** e/ou vice-versa.

Assim, para os doentes sem doença cardiovascular, vários parâmetros da **VFC** distinguíam os doentes em com e sem complicações no dia 2 e no dia 3. Reparando que o diagnóstico da complicação foi feito, em média, ao dia 4, estes resultados sugerem que a **VFC** tem carácter preditor. Mais, que o curso do desenvolvimento da complicação se evidencia em alterações na **VFC**. E, por fim, não havendo diferença significativamente estatística no pré-operatório (dia-1), não se pode concluir que o desenvolvimento de complicações seja consequência de alterações pré-existentes na **VFC**.

Do estudo das alterações em dias consecutivos, os doentes com complicações não tinham nem muitos parâmetros com significância estatística nem que essa fosse robusta. Isto sugere que as variações dos parâmetros não sejam síncronas. Ou seja, não se encontrou um padrão de evolução semelhante para estes doentes. Pensa-se que isto seja resultado de complicações com diferentes etiologias produzirem alterações diferentes nos parâmetros da **VFC**. Mais, que o facto de os doentes não complicarem ao mesmo dia, aumente a variedade de alterações.

Ainda sobre o mesmo estudo, entre os dias -1 e 1 ambos os doentes com e sem complicações tiveram uma diminuição de **SDNN** e **SD2**. Este resultado traduz o efeito que o stress fisiológico da cirurgia tem sobre a **VFC**.

Os doentes sem complicações, com alterações significativas em vários parâmetros, apresentaram evoluções concordantes. Assim, os resultados sugerem que uma boa recuperação pós-operatória pode ser adequadamente descrita por:

- Com uma redução de **SDNN** e **SD1** entre os dias -1 e 1;
- Com um aumento de **SDANN** entre os dias 1 e 2;
- Com uma redução de **LF**, isto é, diminuição da estimulação simpática, ao dia 2 e 3.

É de notar ainda que da redução de **LF** se pode concluir que ocorre uma diminuição da estimulação simpática aos dias 2 e 3.

Para além disso, de forma a perceber se as complicações são distinguíveis pela **VFC**, fizeram-se dois estudos estatísticos: obstrução intestinal versus outras complicações e infeção versus outras complicações. Para ambos, verificou-se significância estatística em diferentes parâmetros. Isto permite concluir que diferentes etiologias de complicações provocam diferentes alterações na **VFC**. É de notar ainda que cada etiologia atingiu significância estatística em dias diferentes, ao dia 5 para a obstrução intestinal e ao dia 3 para a infeção. Desta maneira, parece poder concluir-se dos nossos resultados que há um padrão de evolução característico conforme a etiologia da complicação e do seu dia de incidência.

Resumindo, conclui-se que doentes com e sem complicações têm perfis evolutivos da **VFC** distintos. Em particular, dentro do grupo com complicações, observam-se diferentes perfis que parecem dever-se à variabilidade de etiologias das complicações. Por fim, ainda se conclui que algumas comorbilidades e características da cirurgia influenciam a adaptabilidade da **VFC** na recuperação pós-operatória.

6.2 Modificações nas dispersões de Poincaré e o curso pós-operatório

Da classificação manual dos gráficos de Poincaré, foram observados eventos arrítmicos pós-operatórios em 10 dos 12 doentes que desenvolveram complicações. Este resultado aponta para que o aparecimento de eventos arrítmicos, embora não seja específico dos doentes que foram observadas complicações, sejam mais prevalentes nesses.

Da análise dos gráficos de Poincaré, os valores das distâncias euclidianas mostram que a forma aparente das dispersões de pontos altera-se ao longo dos dias. Mais, que para quem desenvolve complicações os valores de distâncias euclidianas são maiores mostrando que as formas aparentes destes doentes sofrem mais alterações. No entanto, para a etiologia obstrução intestinal os valores de distância euclidiana não eram estatisticamente significativos. Assim, pode se dizer que o desenvolvimento de complicações, à excepção da obstrução intestinal, causa mais alterações na forma aparente do gráfico de Poincaré.

Estes resultados sugerem que o curso pós-operatório pode ser avaliado pelo grau de alteração que a forma aparente sofreu ao longo dos dias. E, uma vez que estes resultados são independentes da presença de doença cardiovascular, sugerem também que o desenvolvimento de complicações perturba o ritmo cardíaco.

Esta nova ferramenta é uma inovação para a análise da **VFC** e para a avaliação pós-operatória porque permite avaliar séries temporais mesmo com artefactos dos eventos arrítmicos e avaliar séries temporais de doentes com doenças cardiovasculares. Ultrapassado estes obstáculos, consegue-se estabelecer para cada doente uma avaliação contínua da **VFC** e consequentemente utilizar toda a amostra de registos eletrocardiográficos recolhida. Por fim, a maior inovação passa por sugerir que o curso pós-operatório pode ser avaliado pelo grau de alteração que a forma aparente dos gráficos de Poincaré sofre ao longo dos dias.

6.3 Limitações e trabalhos futuros

Apesar dos resultados interessantes a que se chegou, sugere-se a validação das conclusões para amostras maiores. No entanto, para este tipo de estudo, considera-se ter conseguido uma amostra grande e representativa da população portuguesa.

Relativamente aos eventos arrítmicos pós-operatórios, sugere-se o seu estudo em relação a marcadores bioquímicos. Este estudo permitirá clarificar se estas resultam de distúrbios eletrolíticos ou se são preditores de complicações pós-operatórias.

A análise das modificações do gráfico de Poincaré tem potencialidades de vir a ser introduzida na clínica. E, por isso, sugere-se à ferramenta nova desenvolvida o seu aprimoramento e incorporação de uma interface.

Bibliografia

- [1] G. Ernst. “Heart-Rate Variability—More than Heart Beats?” Em: *Frontiers in Public Health* 5.September (2017), pp. 1–12. ISSN: 2296-2565.
- [2] G. Ernst, L. O. Watne, F. Frihagen, T. B. Wyller, A. Dominik e M. Rostrup. “Decreases in heart rate variability are associated with postoperative complications in hip fracture patients”. Em: *PLoS ONE* 7 (), pp. 1–14. ISSN: 19326203.
- [3] J. R. Padley e E. Ben-Menachem. “Low pre-operative heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery”. Em: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 0.0 (2017), pp. 1–8. ISSN: 15732614.
- [4] P. Reimer, J. Máca, P. Szturz, R. Kula, P. Ševčík, M. Burda e M. Adamus. “Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery”. Em: *Therapeutics and Clinical Risk Management* 13 (2017), pp. 1223–1231.
- [5] O. Haase, C. Langelotz, M. Scharfenberg, W. Schwenk e N. Tsilimparis. “Reduction of heart rate variability after colorectal resections”. Em: *Langenbeck’s Archives of Surgery* 397.5 (2012), pp. 793–799. ISSN: 14352443.
- [6] T. Ushiyama, K. Mizushige, H. Wakabayashi, T. Nakatsu, K. Ishimura, Y. Tsuboi, H. Maeta e Y. Suzuki. “Analysis of heart rate variability as an index of noncardiac surgical stress”. Em: *Heart and Vessels* 23.1 (2008), pp. 53–59. ISSN: 09108327.
- [7] P. Scheffler, S. Muccio, G. Egiziano, R. J. Doonan, A. Yu, F. Carli e S. S. Daskalopoulou. “Heart rate variability exhibits complication-dependent changes postsurgery”. Em: *Angiology* 64.8 (2013), pp. 597–603. ISSN: 00033197.
- [8] F. A. C. Valadas. “Estudo da Varibilidade da Frequência Cardíaca em contexto cirúrgico como elemento preditivo de complicações peri-operatórias”. Em: (2017).
- [9] S. Silvestre. “Estudo da função autonómica através da variabilidade da frequência cardíaca em doentes sujeitos a cirurgia colo-rectal oncológica”. Em: (2017).
- [10] C. VanPutte, A. Russo e J. Regan. *Seeley’s Anatomy & Physiology*. 10th. McGraw-Hill Education, 2016, p. 2654. ISBN: 9781259671166.
- [11] A. C. Guyton e J. E. Hall. *of Medical Physiology*. Elsevier Saunders, 2006, p. 1116. ISBN: 0721602401.

- [12] L. S. Lilly. *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative project of Medical students and faculty*. 6th. Wolters Kluwer, 2016. ISBN: 978-1-4511-9275-9.
- [13] R. L.R.L. F. Cecil, L. P. Goldman e A. I. Schafer. *Goldman's Cecil medicine*. 2008, p. 86. ISBN: 9781437716047.
- [14] O Appenzeller. "Primer on the Autonomic Nervous System". Em: *Trends in Neurosciences* 20.1 (1997), pp. 49–50. ISSN: 01662236.
- [15] R. McCraty. *Science of the Heart: Exploring the Role of the Heart in Human Performance*. Vol. 2. February. 2015, pp. 1–72. ISBN: 1-879052-53-9.
- [16] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger e A. J. Moss. "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction." Em: *The American journal of cardiology* 59.4 (1987), pp. 256–62. ISSN: 0002-9149.
- [17] P Maier, M Toepfer, M Dambacher, K Theisen, H Roskamm e A. W. Frey. "Heart rate variability and its relation to ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease." Em: *Clinical science (London, England : 1979)* 91 Suppl.s1 (1996), p. 67. ISSN: 0143-5221.
- [18] A. I. Vinik, T. Erbas e C. M. Casellini. "Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease". Em: *Journal of Diabetes Investigation* 4.1 (2013), pp. 4–18. ISSN: 20401116.
- [19] S. Ahmad, T. Ramsay, L. Huebsch, S. Flanagan, S. McDiarmid, I. Batkin, L. McIntyre, S. R. Sundaresan, D. E. Maziak, F. M. Shamji, P. Hebert, D. Fergusson, A. Tinnmouth e A. J. E. Seely. "Continuous Multi-Parameter Heart Rate Variability Analysis Heralds Onset of Sepsis in Adults". Em: *PLoS ONE* 4.8 (2009). Ed. por F. Rapallo, e6642. ISSN: 1932-6203.
- [20] C. A. García Martínez, A. Otero Quintana, X. A. Vila, M. J. Lado Touriño, L. Rodríguez-Liñares, J. M. Rodríguez Presedo, A. J. Méndez Penín e C. A. G. Martinez. *Heart Rate Variability Analysis with the R package RHRV*. Springer, 2017. ISBN: 978-3-319-65354-9.
- [21] A. H. Khandoker, C. Karmakar, M. Brennan, M. Palaniswami e A. Voss. *Poincaré Plot Methods for Heart Rate Variability Analysis*. Boston, MA: Springer US, 2013. ISBN: 978-1-4614-7374-9.
- [22] M. A. Peltola. "Role of editing of R-R intervals in the analysis of heart rate variability". Em: *Frontiers in Physiology* 3 MAY.May (2012), pp. 1–10. ISSN: 1664042X.
- [23] M. V. Kamath, M. A. Watanabe e A. R. M. Upton. *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis*. Taylor & Francis, 2012, pp. 18–20. ISBN: 978-1-4398-4980-4.
- [24] *Arritmias*. URL: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/arritmias> (acedido em 10/05/2018).

- [25] J. Sztajzel. “Heart rate variability: A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system”. Em: *Swiss Medical Weekly* 134.35-36 (2004), pp. 514–522. ISSN: 14247860.
- [26] E. S.o. C. American, T. North, e S. o. P. Electrophysiology. “Guidelines Heart rate variability”. Em: (1996), pp. 354–381.
- [27] F. Shaffer e J. P. Ginsberg. “An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms”. Em: *Frontiers in Public Health* 5.September (2017), pp. 1–17. ISSN: 2296-2565.
- [28] D. S. Quintana e J. A. J. Heathers. “Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research”. Em: *Frontiers in Psychology* 5 (2014), p. 805. ISSN: 1664-1078.
- [29] H. D. Esperer, C. Esperer e R. J. Cohen. “Cardiac Arrhythmias Imprint Specific Signatures on Lorenz Plots”. Em: *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 13.1 (2008), pp. 44–60. ISSN: 1082720X.
- [30] H. M.d.S.L. M. Gonçalves. “Caracterização da variabilidade da frequência cardíaca através de métodos lineares e não-lineares”. Em: (2004).
- [31] M. Akay. “Approximate Entropy and its Application in Biosignal Analysis”. Em: *Nonlinear Biomedical Signal Processing, Dynamic Analysis and Modeling*. IEEE, 2009, p. 364. ISBN: 9780470545379.
- [32] M. Costa, A. L. Goldberger e C.-K Peng. “Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series”. Em: (2002).
- [33] B. Herrmann. *Multi-scale Entropy*. URL: <http://bjornherrmann.com/MultiScaleEntropy.html> (acedido em 19/08/2018).
- [34] Z. Chen, P. C. Ivanov, K. Hu e H. E. Stanley. “Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis”. Em: *Physical Review E* 65.4 (2002), p. 041107. ISSN: 1063-651X.
- [35] F. H. Simozo, J. B. Destro Filho, T. R. Velasco e L. O. Murta. *Relação de coeficientes de detrended-fluctuation-analysis (dfa) e oscilações de alta-frequência (hfo) com ocorrência de crises epilépticas*. Rel. téc.
- [36] R. J. Howarth. “A”. Em: *Dictionary of Mathematical Geosciences*. Cham: Springer International Publishing, 2017, pp. 1–33.
- [37] I. MATLAB - The MathWorks. *k-means clustering*. URL: <https://www.mathworks.com/help/stats/kmeans.html> (acedido em 19/08/2018).
- [38] *Como se trata o cancro colorretal? - Cancro Colorretal - Centro de Patologia Colorretal - Centros Especializados - Hospital da Luz Lisboa*. URL: <http://www.hospitaldaluz.pt/lisboa/pt/centros-especializados/centro-de-patologia-colorretal/cancro-colorretal/como-se-trata-o-cancro-colorretal/> (acedido em 27/04/2018).

- [39] J. Guerra, C. Pinto, D. Pinto, M. Pinheiro, R. Silva, A. Peixoto, P. Rocha, I. Veiga, C. Santos, R. Santos, V. Cabreira, P. Lopes, R. Henrique e M. R. Teixeira. “POLE somatic mutations in advanced colorectal cancer”. Em: *Cancer Medicine* 6.12 (2017), pp. 2966–2971.
- [40] *Cancro Colo-Rectal: Testes e definição do Estadiamento*. URL: <http://www.roche.pt/sites-tematicos/infocancro/index.cfm/tipos/cancro-do-colon-recto/ccr-estadiamento/> (acedido em 27/04/2018).
- [41] PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Colon Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version*. 2002.
- [42] J. J. R. da Rocha. “Estomas intestinais (ileostomias e colostomias) e anastomoses intestinais”. Em: *Medicina (Ribeirao Preto. Online)* 44.1 (2011), p. 51. ISSN: 2176-7262.
- [43] *Laparoscopia - Cirurgia Minimamente Invasiva*. URL: <https://www.saudecuf.pt/unidades/infante-santo/areas-clinicas/cirurgia-geral/areas-de-especializacao/Laparoscopia-Cirurgia-Minimamente-Invasiva> (acedido em 27/04/2018).
- [44] A. R.C. P. Coelho. “Complicações pós-operatórias em cirurgia colo-rectal : estudo aplicado ao internamento nos hospitais públicos de Portugal continental”. Em: (2014).
- [45] I. Natário. “PROBABILIDADES E ESTATÍSTICA”. Em: (2012).
- [46] R. L. Chatburn. *Handbook for health care research*. Jones e Bartlett Publishers, 2011, p. 368. ISBN: 9780763778057.
- [47] *Testing for Normality using SPSS Statistics when you have only one independent variable*. URL: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/testing-for-normality-using-spss-statistics.php> (acedido em 19/08/2018).
- [48] *Wilcoxon Signed Rank Test in SPSS Statistics - procedure, output and interpretation of output using a relevant example*. URL: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/wilcoxon-signed-rank-test-using-spss-statistics.php> (acedido em 19/08/2018).
- [49] *Mann-Whitney U Test in SPSS Statistics | Setup, Procedure & Interpretation | Laerd Statistics*. URL: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/mann-whitney-u-test-using-spss-statistics.php> (acedido em 19/08/2018).
- [50] *Kruskal-Wallis H Test in SPSS Statistics | Procedure, output and interpretation of the output using a relevant example*. URL: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/kruskal-wallis-h-test-using-spss-statistics.php> (acedido em 19/08/2018).

- [51] G. Boriani, L. Fauchier, L. Aguinaga, J. M. Beattie, C. Blomstrom Lundqvist, A. Cohen, G.-A. Dan, S. Genovesi, C. Israel, B. Joung, Z. Kalarus, R. Lampert, V. L. Malavasi, J. Mansourati, L. Mont, T. Potpara, A. Thornton, G. Y. H. Lip, B. Gorenek, F. Marin, N. Dagues, E. E. Ozcan, R. Lenarczyk, H. J. Crijns, Y. Guo, M. Proietti, C. Sticherling, D. Huang, J. P. Daubert, S. D. Pokorney, M. Cabrera Ortega e A. Chin. “European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Card”. Em: *EP Europace* (2018). ISSN: 1099-5129.
- [52] G. S. Batra, J Molyneux e N. A. Scott. “Colorectal patients and cardiac arrhythmias detected on the surgical high dependency unit.” Em: *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 83.3 (2001), pp. 174–6. ISSN: 0035-8843.
- [53] S. R. Walsh, J. E. Oates, J. A. Anderson, S. D. Blair, C. A. Makin e C. J. Walsh. “Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates”. Em: *Colorectal Disease* 8.3 (2006), pp. 212–216. ISSN: 1462-8910.
- [54] *TLC9803 Dynamic ECG Systems*. URL: http://www.contecmec.com/index.php?page=shop.product_details{\&}product{\&}id=199{\&}flypage=flypage.tpl{\&}pop=0{\&}option=com{\&}virtuemart{\&}Itemid=588 (acedido em 19/08/2018).
- [55] A. C. Sousa. “Estudo da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Doentes com Pneumonia”. Em: (2017).
- [56] *MATLAB & Simulink*. URL: <https://www.mathworks.com/products/matlab.html> (acedido em 10/05/2018).
- [57] IBM. *SPSS Software*. URL: <https://www.ibm.com/analytics/> (acedido em 19/08/2018).
- [58] A. Voss, R. Schroeder, A. Heitmann, A. Peters e S. Perz. “Short-term heart rate variability—influence of gender and age in healthy subjects.” Em: *PloS one* 10.3 (2015), e0118308. ISSN: 1932-6203.
- [59] S. F. Malamed. *Manual de anestesia local*. Mosby Elsevier, 2005. ISBN: 853521562X.

A N E X O



**Documentos submetidos à Comissão de Ética
do HFF**

FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA

– ESTUDO NO ÂMBITO DA PARCERIA ENTRE HOSPITAL PROF. DOUTOR FERNANDO FONSECA E FCT/NOVA –

Título

Estudo da função autonómica através da variabilidade da frequência cardíaca em doentes sujeitos a cirurgia colo-rectal oncológica.

Área de Trabalho

Processamento de sinal fisiológico.

Investigadores

- Sofia Isabel Prates Silvestre, aluna de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) da Universidade Nova de Lisboa (UNL). E-mail: s.silvestre@campus.fct.unl.pt; tlm 916299365.
- Dra. Carla Carneiro, Serviço de Cirurgia do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca. E-mail: carlcarneiro@hotmail.com; tlm 965668401.
- Prof. Doutor Ricardo Afonso, Departamento de Fisiologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNL; Departamento de Física, FCT da UNL; Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca (Estágio Clínico). E-mail: ricardo.afonso@fcm.unl.pt; tlm 962481411.
- Prof. Doutora Carla Quintão, Departamento de Física, FCT da UNL. E-mail: cmquintao@fct.unl.pt; tlm 962719446.

Introdução e Contextualização

Têm decorrido recentemente diversos trabalhos dedicados ao estudo da aplicação clínica da variabilidade da frequência cardíaca como indicador da função autonómica. É conhecida a influência do sistema nervoso autónomo no sistema cardiovascular e, em particular, na actividade cardíaca. Por outro lado, são conhecidas diversas patologias em que se observam desequilíbrios do sistema nervoso autónomo, os quais podem estar associados a alterações da variabilidade da frequência cardíaca.

Figura I.1: Documento da fundamentação científica do estudo, página 1.

Uma das principais complicações pós-cirúrgicas observadas em doentes sujeitos a cirurgia colo-rectal major é a deiscência anastomótica [1]. Tratando-se de uma disrupção da sutura da anastomose, pode ser responsável por estados infecciosos e inclusivamente de sépsis, constituindo um factor de elevada morbilidade e mortalidade [2]. A dificuldade de estabelecimento de um diagnóstico precoce resulta muitas vezes num estado clínico mais grave, cuja abordagem cirúrgica de correcção da deiscência envolve já maiores riscos e mortalidade [3]. Pelo contrário, a possibilidade de identificação da deiscência numa fase pré-sintomática abriria a porta a uma significativa redução da mortalidade na cirurgia de correcção da deiscência.

Independentemente do mecanismo fisiopatológico subjacente à deiscência, postulamos que as alterações decorrentes desta complicação irão desencadear mecanismos compensatórios precoces, nomeadamente com alterações autonómicas, que se traduzem em modificação da variabilidade da frequência cardíaca [4]. Deste modo, é nossa hipótese de trabalho que o desenvolvimento de deiscência anastomótica em doentes submetidos a cirurgia colo-rectal major se traduzirá em alterações da variabilidade da frequência cardíaca, que permitirão um diagnóstico precoce desta complicação.

O sinal eletrocardiográfico será registado através de Holter ou ECG antes da cirurgia e nos dias subsequentes, observando-se a evolução da variabilidade de frequência cardíaca ao longo do tempo, permitindo o estudo da função simpática e parassimpática, estabelecendo uma correlação com complicações pós-cirúrgicas que possam surgir, nomeadamente a deiscência.

Os doentes envolvidos no estudo serão recrutados do Serviço de Cirurgia B do Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca.

Descrição da Amostra e Considerações Éticas

Os dados utilizados neste estudo serão obtidos a partir de doentes do Serviço de Cirurgia B do Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, adultos com idade superior a 18 anos, candidatos a cirurgia electiva major no contexto de neoplasia colo-rectal, com anastomose primária com ou sem estoma de derivação.

Os doentes participarão no estudo apenas após darem formalmente o seu consentimento informado (vide anexo) e tendo a possibilidade de se auto-excluírem

Figura I.2: Documento da fundamentação científica do estudo, página 2.

do estudo no decurso do mesmo. Poderão ser recrutados doentes inimputáveis, desde que o seu representante legal consinta a participação no estudo. Aos doentes será garantida a confidencialidade dos dados recolhidos e o acesso aos resultados do estudo, caso assim o desejem. Os doentes serão submetidos a avaliação eletrocardiográfica (ECG e/ou Holter) e a análises da prática clínica diária (vide abaixo), já previstas no protocolo pré e pós-cirúrgico, pelo que a realização do presente estudo não acarreta incómodo adicional aos doentes.

Serão excluídos do estudo os doentes que: não cumpram o(s) protocolo(s) experimental(is) abaixo descrito(s), por algum impedimento ou por vontade própria; grávidas; doença intestinal inflamatória concomitante; necessidade de criação de mais do que 1 anastomose; doença metastática activa; outra neoplasia no último ano. Não farão parte do estudo doentes submetidos a cirurgia em contexto de urgência.

Descrição do Projeto e Metodologia

A primeira parte do projecto, aquisição de dados, será desenvolvida em duas fases:

Fase 1:

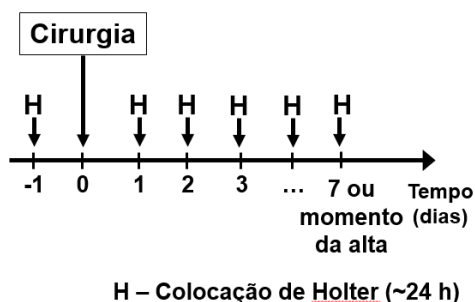
A primeira fase terá como objectivo seleccionar o(s) melhor(es) período(s) do dia para avaliar a variabilidade da frequência cardíaca, em doentes submetidos a cirurgia major colo-rectal. Com efeito, pretende-se seleccionar intervalos de cerca de 2 horas que possam ser representativos da máxima variabilidade da frequência cardíaca. Esta selecção servirá de base para a segunda fase deste projecto, a fim de evitar submeter todos os doentes à avaliação contínua ao longo do estudo (vide em baixo).

O rationale para a necessidade desta tarefa baseia-se no facto já amplamente conhecido de que o ritmo circadiano influencia a actividade do sistema nervoso autónomo e, por conseguinte, da variabilidade da frequência cardíaca também variar ao longo de um ciclo de 24 h. Deste modo, é expectável que a frequência cardíaca seja influenciada pelo sistema nervoso autónomo de forma diferente em diferentes períodos do dia.

A abordagem metodológica para esta fase do estudo será a avaliação eletrofisiológica da função cardíaca, através do Holter (LIBPhys) de 24 h, com aquisição

Figura I.3: Documento da fundamentação científica do estudo, página 3.

dos dados em suporte digital (o tratamento destes dados está descrito em baixo). A avaliação por Holter será realizada por períodos de aproximadamente 24 h, com início na véspera da cirurgia (dia -1) até ao dia da alta clínica, nunca ultrapassando o 7º dia pós-operatório (D7), de acordo com o seguinte cronograma:



Para permitir aos doentes realizarem a sua higiene, os períodos de avaliação por Holter podem ser ligeiramente inferiores a 24 h.

Em termos analíticos, as análises solicitadas são análises sanguíneas e de urina que não acarretam incómodo adicional aos doentes nem custos adicionais ao Hospital. Em concreto, serão solicitadas avaliações analíticas no período pré-cirúrgico e diariamente até ao dia da alta ou até perfazer os 7 dias pós-cirúrgicos, o que se verificar primeiro. As análises solicitadas serão: hemograma completo, ionograma, creatinina sérica, ureia e PCR; urina II.

Para esta fase do projecto, a amostra de doentes será restringida a 20-24 doentes. A realização desta fase do projecto está prevista para o período entre Março e Junho de 2017.

Fase 2:

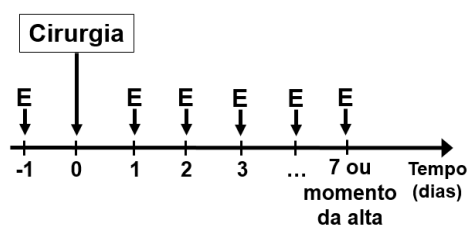
Na segunda fase do estudo, pretende-se avaliar a variabilidade da frequência cardíaca, em períodos do dia seleccionados na fase anterior do projecto, em doentes submetidos a cirurgia colo-rectal major electiva no contexto de neoplasia colo-rectal.

Esta segunda fase do estudo tem como objectivo comparar o sinal electrofisiológico cardíaco em doentes que desenvolveram deiscência anastomótica com doentes em que tal não ocorreu.

Figura I.4: Documento da fundamentação científica do estudo, página 4.

É nossa hipótese que a variabilidade da frequência cardíaca estará diminuída precocemente nos doentes com deiscência anastomótica.

Tal como descrito anteriormente (Fase 1), a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca será feita através da abordagem eletrocardiográfica (descrição em baixo). Assim, tendo em conta os resultados obtidos na Fase 1, a aquisição do sinal eletrocardiográfico será feita durante cerca de 30 min, no(s) período(s) do dia seleccionados na Fase 1, desde a véspera da cirurgia até ao 7º dia após a mesma (D7) ou dia da alta, consoante o que ocorra primeiro, de acordo com o seguinte cronograma:



E – Avaliação eletrocardiográfica (Holter ou ECG, ~30 min)

Para além do estudo eletrocardiográfico, serão solicitadas diariamente as análises sanguíneas e de urina referidas para a Fase 1 deste projecto, portanto, sem incómodo adicional aos doentes nem custos adicionais ao Hospital. A previsão para realização desta segunda fase do estudo é de Julho de 2017 a Dezembro de 2019, prevendo-se o recrutamento de cerca de 280 doentes.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca, a partir dos dados electrocardiográficos obtidos por Holter, será feita na Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNL. O tratamento do sinal eletrocardiográfico propriamente dito será feito em duas fases: uma fase de pré-processamento, em que se procede à eliminação de artefactos para uma melhor análise do sinal; seguida da análise da variabilidade cardíaca propriamente dita, que se fará com recurso quer a métodos tradicionais, tais como o cálculo de médias, desvios padrão, percentis e/ou histogramas, quer a métodos mais sofisticados do ponto de vista matemático, que analisam a complexidade do sinal obtido a partir dos intervalos RR, utilizando ferramentas como a "detrended fluctuation analysis" e a "multiscale entropy". Os primeiros são já

Figura I.5: Documento da fundamentação científica do estudo, página 5.

amplamente conhecidos da comunidade científica e permitem, por isso, uma fácil comparação com outros estudos. Quanto aos métodos para análise da complexidade da variabilidade da frequência cardíaca, têm-se mostrado particularmente interessantes quando se pretende estudar fenómenos fisiológicos que ocorrem a diferentes escalas temporais, sendo sensíveis tanto a alterações do ritmo cardíaco de curto prazo (na ordem do segundo), como a alterações em escalas de tempo maiores (na ordem do minuto ou superiores). Refira-se a este respeito que, em projectos anteriores, se concluiu que a diminuição da complexidade associada à variabilidade da frequência cardíaca é, normalmente, um indicador de patologia, pelo que se espera que o seu cálculo possa ser uma mais-valia também neste contexto.

A variabilidade da frequência cardíaca será avaliada ao longo período pós-cirúrgico com o intuito de estabelecer um padrão de variação da mesma após uma cirurgia oncológica colo-rectal major, mas também com o propósito de perceber se poderá ser um marcador não invasivo precoce do desenvolvimento de deiscência anastomótica.

Cronograma do Projeto:

1. Recolha de dados entre Março de 2017 e Dezembro 2019:
 - 1a) Fase 1 (selecção do período do dia para avaliação electrocardiográfica):
Março a Junho de 2017.
 - 1b) Fase 2 (avaliação eletrocardiográfica e perfil analítico em todos os doentes):
de Julho de 2017 a Dezembro de 2019.
2. O tratamento dos dados irá sendo feito aproximadamente em simultâneo com a recolha de dados, entre Março de 2017 e Dezembro de 2019.

Orçamento:

Não existe orçamento aplicável ao projecto, uma vez que os registos de eletrocardiografia serão apenas em suporte digital e os dados analíticos processados são os da prática clínica diária no contexto cirúrgico, portanto sem custos acrescidos para nenhuma das entidades participantes.

Figura I.6: Documento da fundamentação científica do estudo, página 6.

Bibliografia:

- [1] Z. J. Cong *et al.*, "Incidence and mortality of anastomotic dehiscence requiring reoperation after rectal carcinoma resection," *Int. Surg.*, vol. 99, no. 2, pp. 112–119, 2014.
- [2] V. N. Carla Carneiro, Ricardo Rocha, Rui Marinho, António Gomes, Carlos Leichsenring, Vasco Geraldés, "Revista portuguesa de," *Rev. Port. Cardiol.*, vol. 7, no. April, p. 104 ST-Revista Portuguesa de Psicanálise, 2006.
- [3] S. A. R. Monteiro and S. Jr, "Complicações pós-operatórias das anastomoses colorretais," *Rev. Bras. Coloproctol.*, vol. 31, pp. 98–106, 2011.
- [4] J. Sztajzel, "Heart rate variability: A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system," *Swiss Med. Wkly.*, vol. 134, no. 35–36, pp. 514–522, 2004.

Anexo 1:

Exma. Sra. Dra. Teresa Brandão
Presidente da Comissão de Ética do
Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca E.P.E.

Amadora, 8 de Fevereiro de 2017

ASSUNTO: Requerimento para a Comissão de Ética do Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, relativo ao estudo intitulado “Estudo da variabilidade cardíaca em doentes sujeitos a cirurgia colo-rectal”

Exma. Sra. Presidente da Comissão de Ética do HFF, Dra. Teresa Brandão

Sofia Isabel Prates Silvestre, na qualidade de aluna do 5º ano de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, e Carla Carneiro, Assistente Graduada de Cirurgia Geral no Serviço de Cirurgia B do Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca (HFF), vimos por este meio solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no HFF o Estudo de Investigação supra-mencionado, no âmbito da dissertação de mestrado, de acordo com a descrição apresentada. Mais informo que pretendo realizar o estudo no Serviço de Cirurgia B.

(Assinatura legível) Sofia Isabel Prates Silvestre
Data: 16/02/2017

(Assinatura legível) Carla Carneiro
Data: 16/02/2017

Figura I.8: Documento do pedido à Comissão de Ética.

ANEXO I. DOCUMENTOS SUBMETIDOS À COMISSÃO DE ÉTICA DO HFF



Assunto:

Adenda ao Requerimento para a Comissão de Ética do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca E.P.E, relativo ao estudo intitulado “*Estudo da variabilidade cardíaca em doentes sujeitos a cirurgia colo-rectal*”

Exmo(a). Sr(a). Presidente da Comissão de Ética do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca E.P.E,

Mariana Alves Carvalho e Carlos Afonso Amoretty dos Santos Vicente Mendes, na qualidade de alunos de 5º ano de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, e Paula Soraya Azevedo, Interna de Cirurgia, António Gomes, Assistente de Cirurgia e Carla Caneiro, Assistente Graduada de Cirurgia Geral no Serviço de Cirurgia B do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca E.P.E, vimos por este meio solicitar a Vossa Exa. autorização para adicionar Mariana Carvalho, Carlos Mendes, Paula Azevedo e António Gomes como novos elementos à equipa de investigação do estudo em epígrafe no âmbito das suas dissertações de mestrado.

Amadora, ____ de ____ de ____

(assinatura)

Amadora, ____ de ____ de ____

(assinatura)

Amadora, ____ de ____ de ____

(assinatura)

Amadora, ____ de ____ de ____

(assinatura)

Amadora, ____ de ____ de ____

(assinatura)

Figura I.9: Adenda ao requerimento à Comissão de Ética.

Anexo 2:

Consentimento informado – Participação em estudo científico

Caro (a) Senhor (a),

O Serviço de Cirurgia B do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca em colaboração com a Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa e com a Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, está a realizar um estudo clínico prospectivo intitulado “Estudo da Variabilidade Cardíaca em doentes sujeitos a cirurgia colo-rectal oncológica”. Neste âmbito, gostaria de pedir a sua colaboração como voluntário para a concretização deste estudo.

Este estudo tem como objectivo determinar uma série de parâmetros físicos, a partir de um exame de eletrocardiografia, semelhante ao electrocardiograma (ECG) ou Holter, continuamente durante o internamento, isto é, antes do procedimento cirúrgico e nos dias subsequentes até ao momento da alta. Estas medições são indolores e sem qualquer efeito secundário. Para além disso, serão também analisados os dados constantes do processo clínico.

A recolha de dados será realizada no Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca.

Para realizar o estudo temos a autorização da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. O estudo preservará a sua privacidade uma vez que todos os contactos efectuados consigo serão em ambiente de privacidade, todas as suas respostas são confidenciais, o seu nome nunca será revelado e todos os dados que recolhermos vão ser utilizados exclusivamente para este estudo.

O estudo não implicará deslocações extraordinárias ao Hospital, para além daquelas necessárias para o seu normal tratamento.

Figura I.10: Consentimento informado para a participação no estudo, página 1.

ANEXO I. DOCUMENTOS SUBMETIDOS À COMISSÃO DE ÉTICA DO
HFF

Gostaria ainda de salientar que a sua contribuição estará não só a possibilitar a realização deste estudo, mas também a possibilidade de um avanço na área médica e científica, promovendo a elaboração de programas de intervenção e diagnóstico na área da saúde, que irão beneficiar doentes no futuro.

O Sr. (a) é livre de aceitar participar neste estudo, se escolher não participar isso não terá qualquer influência para o seu seguimento e tratamento no Hospital, que continuará a decorrer como até aqui. Se em qualquer momento quiser recusar participar neste estudo poderá fazê-lo.

Se existirem dúvidas sobre o preenchimento correto deste questionário, por favor não hesite em contactar-nos.

Desde já agradeço muito a sua atenção e participação.

Data: Amadora, _____ / _____ / _____

O Investigador Principal: Dra. Mariana Carvalho

Tel: 916299365

e-mail: maa.carvalho@campus.fct.unl.pt

Assinatura: _____

O Investigador que pede o Consentimento (se for diferente):

Nome: _____

Assinatura: _____

Figura I.11: Consentimento informado para a participação no estudo, página 2.

O Participante:

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como todas as informações verbais que me foram fornecidas. Percebi os objectivos do Estudo que o Serviço de Cirurgia B me propõe, declaro que me foi dada a oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o assunto e que para todas elas obtive resposta esclarecedora. Declaro ainda, ter compreendido que em qualquer momento do estudo, caso pretenda retirar a minha participação, o poderei fazer sem qualquer tipo de prejuízo para mim nem para o meu tratamento.

Dou o meu consentimento à participação no Estudo:

Nome: _____

BI/CD Nº: _____ Data ou Validade ____ / ____ / _____

Assinatura: _____

Data: ____ / ____ / _____

(Se não for o Próprio a Assinar, por incapacidade, assinatura do seu representante)

Nome: _____

BI/CD Nº: _____ Data ou Validade ____ / ____ / _____

Grau de Parentesco ou Tipo de Representação: _____

Assinatura: _____

Data: ____ / ____ / _____

Este Documento é feito em Duplicado, composto por 3 páginas: uma via para o Investigador e outra para a Pessoa que consente.

Figura I.12: Consentimento informado para a participação no estudo, página 3.



Outros anexos

II.1 Tabela com os resultados estatísticos do teste à normalidade

II.2 Gráficos Bidimensionais

Tabela II.1: Resultados do teste estatístico Shapiro-Wilk.

Shapiro-Wilk	Significância	Dia -1	Dia1	Dia2	Dia3	Dia4	Dia5
N		36	35	36	37	32	20
Parâmetros da VFC							
Média RR		0,880	0,146	0,244	0,239	0,406	0,874
SDANN		0,036	0,000	0,032	0,000	0,000	0,091
SDNN		0,105	0,009	0,758	0,000	0,135	0,160
rMSSD		0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002
NN50		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
NN20		0,066	0,001	0,000	0,002	0,000	0,003
PSD		0,263	0,008	0,139	0,163	0,172	0,293
VLF		0,297	0,011	0,149	0,131	0,153	0,585
LF		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
HF		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
LFn		0,072	0,168	0,034	0,098	0,233	0,119
HFn		0,072	0,168	0,034	0,098	0,233	0,119
LF/HF		0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,017
Alpha1		0,732	0,571	0,001	0,417	0,547	0,373
SD1		0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002
SD2		0,087	0,007	0,651	0,000	0,025	0,033
SD1/SD2		0,046	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004

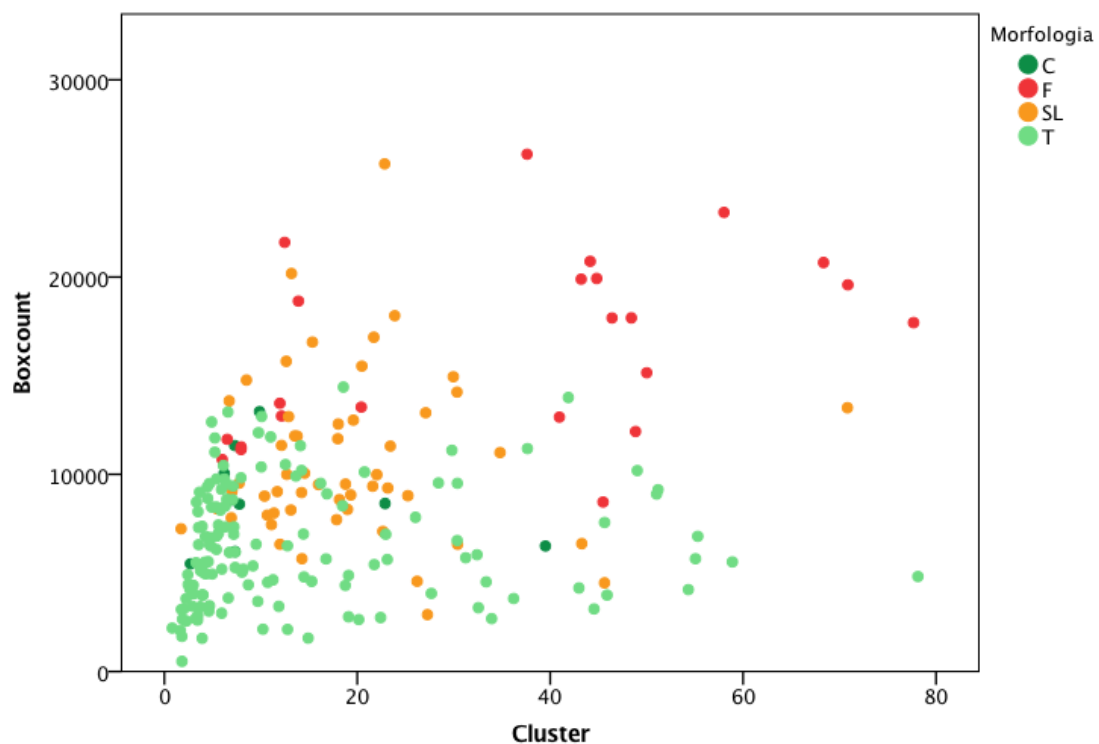


Figura II.1: Gráfico bidimensional *Cluster* versus *Boxcount*.

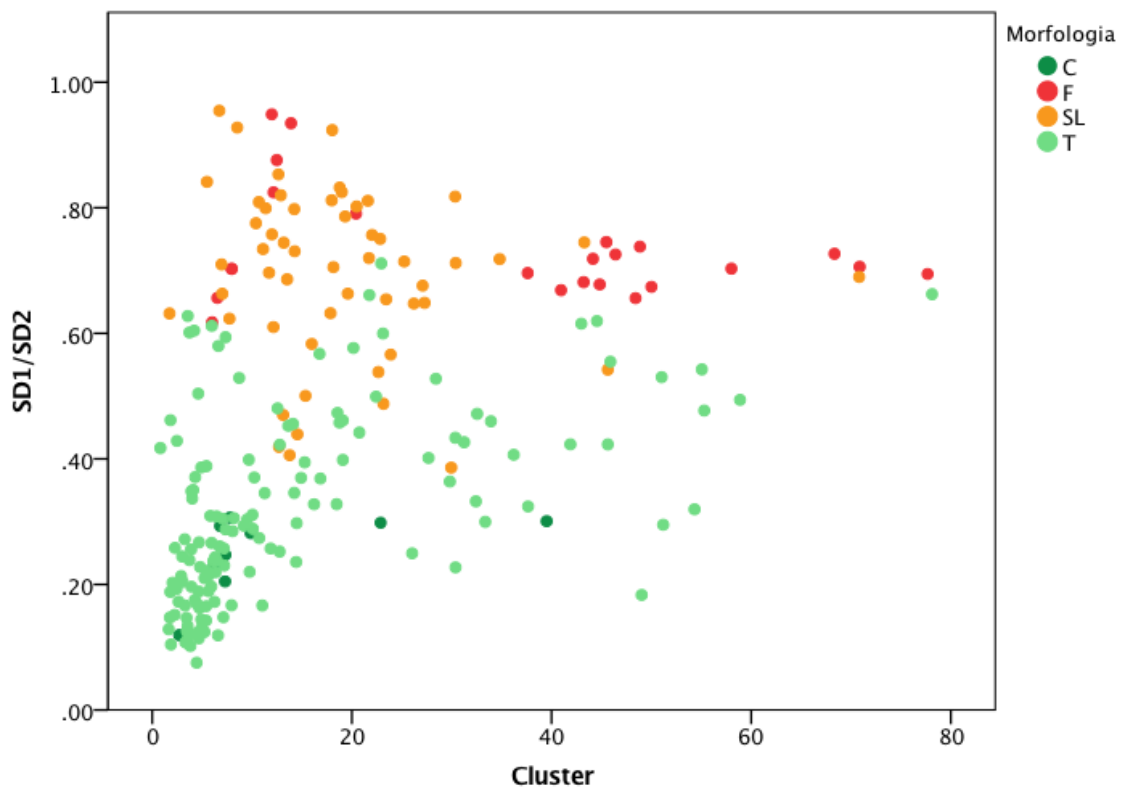


Figura II.2: Gráfico bidimensional *SD1/SD2* versus *Cluster*.